

• 药物与临床 •

甲磺酸伊马替尼(格列卫)治疗晚期慢性粒细胞性白血病的临床疗效观察

吴健晖¹, 林丽娥² (海南省人民医院, 1. 药学部, 2. 血液科, 海南 海口 570311)

[摘要] 目的:探讨甲磺酸伊马替尼(格列卫)治疗晚期慢性粒细胞白血病的临床疗效及不良反应情况。方法:对我院近年来应用甲磺酸伊马替尼治疗的 29 例晚期慢性粒细胞白血病患者临床资料进行回顾性分析,并记录治疗过程中各时间点血常规、骨髓细胞形态学检查、细胞遗传学检查情况,对临床疗效及不良反应进行评价。结果:急变期 CML 患者血液学缓解率为 28.6%,完全细胞遗传学缓解率为 0,均明显低于加速期 CML 患者的 73.3%和 26.7%,差异均有统计学意义。治疗过程中血液学不良反应主要以白细胞、血小板减少为主,非血液学不良反应可有恶心、呕吐、水肿、骨骼肌酸痛、乏力、头昏、头痛、皮疹等。结论:甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病加速期急变期患者疗效好,不良反应少,可耐受且加速期疗效优于急变期。

[关键词] 甲磺酸伊马替尼;慢性粒细胞白血病;加速期;急变期

[中图分类号] R453 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1001-5213(2012)07-0522-03

Clinical observation on the effect of imatinibme sylate (Gleevec) for the treatment of advanced chronic myelogenous leukemia

WU Jian-hui¹, LIN Li-e² (Hainan provincial people's Hospital, 1. department pharmacy, 2. Department of Hematology, Hainan Haikou 570311, China)

ABSTRACT;OBJECTIVE To explore the clinical curative effect and adverse reactions of Gleevec(imatinibme sylate)for the treatment advanced chronic myelogenous leukemia. **METHODS** Clinical data of 29 patients with advanced chronic myelogenous leukemia treating with Gleevec were retrospectively analyzed, and record the healing process each time point of routine blood, bone marrow cell morphology inspection, cytogenetics examination, and assess the clinical curative effect and adverse reactions. **RESULTS** The hematology remission rate of acute changed period CML patients was 28.6%, complete cytogenetic remission rate was 0, and were significantly lower than accelerating period CML patients(73.3% and 26.7%). In the treatment process, hematology adverse reactions were leucocytes and platelets reduced, the no-hematology adverse reactions were nausea, vomiting, edema, skeletal muscle pain, weakness, dizziness, headache, skin rash, etc. **CONCLUSION** Gleevec treatment for chronic myeloid leukemia accelerating period had a good curative effect, fewer side effects, and the curative effect for accelerating period patients was better than that for the acute changed period.

KEY WORDS: Gleevec; chronic myelogenous leukemia; accelerating period; acute changed period

慢性粒细胞性白血病(CML)是一种克隆性多能造血干细胞增生性疾病,在临床主要分为慢性期、加速期和急变期 3 个阶段。慢性期的患者在给予羟基脲、小剂量阿糖胞苷及干扰素 α 治疗后大多能够得到缓解,而对于晚期(加速期、急变期)患者往往疗效欠佳^[1]。近年来甲磺酸伊马替尼(格列卫)在晚期慢性粒细胞性白血病的临床治疗中得到了较为广泛的应用,且取得了一定的效果。现对我院收治的应用格列卫治疗的 29 例晚期慢性粒细胞性白血病患者临床资料进行回顾性分析,探讨治疗过程中各时间点血常规、骨髓细胞形态学检查、细胞遗传学检查指标的变化情况,对临床疗效及不良反应进行评

价。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2005 年 6 月—2009 年 6 月我院收治 29 例慢性粒细胞白血病患者为研究对象,所有患者均经细胞形态学及细胞遗传学或细胞分子学检查明确诊断,且均为晚期患者,符合《血液病诊断及疗效标准》^[2]中晚期慢性粒细胞性白血病的诊断标准,均表现为 Ph 染色体阳性和 bcr/abl 融合基因阳性。男 18 例,女 11 例,年龄 21~67 岁,平均(41.2±17.6)岁,病程 6 个月~7 年,其中加速期(AP)15 例,急变期(BP)14 例(急粒变期 12 例,急淋变期 2 例)。加速期和急变期患者在性别、年龄等

方面无显著性差异。

1.2 治疗方法 15 例加速期 CML 患者给予甲磺酸伊马替尼 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 饭后半小时服用, 疗程 3~9 个月, 平均 (5.4 ± 2.7) 个月。14 例急变期 CML 患者给予甲磺酸伊马替尼 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 饭后半小时服用, 若治疗 2 个月后效果不佳或病情进展且无严重不良反应, 可加量至 $800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ (bid, $400\text{ mg}/\text{次}$)^[3], 疗程 3~8 个月, 平均 (4.9 ± 2.4) 个月, 同时给予三氧化二砷 10 mg , 加入 500 mL 生理盐水中, qd, 缓慢静点, 每月 7~10 次, 应用 3 个月, 对于应用三氧化二砷不良反应较为严重的患者可改为每次剂量 5 mg 。在治疗过程中严密观察患者不良反应情况, 发生骨髓抑制并发感染时, 应用常规量粒细胞集落刺激因子和抗生素治疗, 血细胞及肝功能出现异常时, 暂停甲磺酸伊马替尼或适当减量, 待骨髓抑制恢复继续用药。并记录治疗过程中各时间点血常规、骨髓细胞形态学检查、Ph1 染色体及 bcr/abl 融合基因检查情况。

1.3 疗效评价

1.3.1 血液学效应评价 完全血液学缓解 (CHR): 白细胞数 $<10\times 10^9/\text{L}$, 分类正常, 无幼稚粒细胞 (原始、早、中、晚幼粒细胞); 血小板计数正常或 $\leq 450\times 10^9/\text{L}$, 保持 4 周; 此病的临床症状、体征消失 (如脾大消失或刚触及)。部分血液学缓解 (PHR): 白细胞计数降至治疗前 50% 以下及至少 $<20\times 10^9/\text{L}$; 外周血白细胞计数正常, 但仍存在幼稚细胞及脾大。无血液学缓解 (NR): 不能达到部分血液学缓解者。血液学有效持续时间为自患者获最高程度的血液学效应之日至病情进展或复发之日。复发指获血液学效应后在继续治疗中再次进入加速期或急变期。进展指获血液学效应后在继续治疗中由 CHR (血液学完全缓解) 进展为部分缓解或无缓解, 或由部分缓解进展为无缓解^[2]。

1.3.2 细胞遗传学效应评价 完全细胞遗传学缓解 (CCR): Ph1 染色体阳性细胞消失; 部分细胞遗传学缓解 (PCR): Ph1 染色体被抑制至占分裂相的 1%~34%; 微小细胞遗传学缓解: Ph1 染色体被抑制至占分裂相的 35%~95%; 无细胞遗传学缓解: Ph1 染色体持续在所有分裂相中存在^[2]。

1.4 统计学处理 应用 PEMS 3.1 医学统计学软件对数据进行处理, 计数资料比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 血液学及遗传学效应 29 例患者中, CHR 5 例, PHR 10 例, 血液学缓解率达 51.7%; PCR 率为

13.8% (4/29)。其中 14 例急变期 CML 患者中有 4 例患者初始剂量 $600\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 治疗 2 个月效果不佳, 2 例病情加重, 且治疗过程中可以耐受未见严重不良反应, 加量至 $800\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$, 严密观察患者的血常规及肝功能情况。

15 例加速期 CML 患者用药时间 3~15 个月, 有 5 例 (33.3%) 达到 CHR; 6 例 (40.0%) 达到 PHR, 其中有 3 例为治疗过程中由 CHR 进展为 PHR; 4 例 (26.7%) NR。其中达到 CCR 4 例 (26.7%), bcr/abl 融合基因阴性; PCR 3 例, bcr/abl 融合基因阳性, 微小细胞遗传学缓解 4 例, bcr/abl 融合基因阳性; 无细胞遗传学缓解 4 例。血液学缓解率为 73.3%, 完全细胞遗传学缓解率为 26.7%。中位生存期为 18.5 个月。

14 例急变期 CML 患者用药 3~18 个月, 4 例 (28.6%) PHR, 10 例 (71.4%) NR。Ph1 染色体及 bcr/abl 融合基因均为阳性。血液学缓解率为 28.6%, 完全细胞遗传学缓解率为 0。中位生存期为 10.6 个月。急变期 CML 患者血液学缓解率和完全细胞遗传学缓解率均明显低于加速期 CML 患者, 差异均有统计学意义 ($\chi^2=5.8105, P=0.0159$ 和 $\chi^2=4.3307, P=0.0374$)。

2.2 不良反应 大多数患者在应用甲磺酸伊马替尼治疗期间均出现一定程度的不良反应。本组患者中粒细胞减少 ($<0.5\times 10^9/\text{L}$) 者 5 例, 血小板减少 ($<10\times 10^9/\text{L}$) 者 6 例, 均调整甲磺酸伊马替尼剂量至 $400\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 并给予补充血小板等对症治疗后缓解。恶心、呕吐者 11 例, 腹泻 5 例, 便秘者 6 例, 乏力 5 例, 水肿 5 例, 肌肉疼痛者 7 例, 出现低热者 6 例, 皮疹 2 例, 肢体麻木 1 例, 口腔溃疡 1 例, 耳鸣 1 例, 这些不良反应程度相对较轻, 患者均能够耐受, 在用药 2 周后便逐渐消失, 对于较为严重的个别患者经甲磺酸伊马替尼减量后逐渐缓解。

3 讨论

CML 是一种造血干细胞恶性克隆性疾病, 慢性期自然病程为 3~4 年, 多数患者进入加速期后很快进展为急变期, 最终不治身亡。治疗 CML 的根本目的是清除临床症状, 控制血液学及遗传学异常, 达到 Ph1 染色体和 bcr/abl 融合基因转阴, 从而最大限度地延长患者的生存期。对于晚期 CML 即加速期和急变期患者在经过有效治疗后同样有回到慢性期甚至 Ph1 染色体和 bcr/abl 融合基因转阴的可能。

近年来, 甲磺酸伊马替尼的广泛研究及应用使得慢性期 CML 患者的 Ph1 染色体和 bcr/abl 融合

基因转阴率得到了显著的提高,但对加速期和急变期患者的疗效仍在不断的研究探索之中。美国 2000 年血液学会议上公布甲磺酸伊马替尼的 II 期临床试验结果,对 CML 加速期的 233 个患者使用格列卫 400 mg 或 600 mg 治疗,91% 的患者获血液学缓解,44% 患者血液学及外周血完全缓解。41% 患者有细胞学缓解,14% 完全缓解,7% 部分缓解,20% 极少或微量缓解。65% 的以上患者在 1 年内无进展,1 年生存率为 74%。260 个急变期患者接受了 400 mg 或 600 mg 甲磺酸伊马替尼的治疗,38% 的患者回到慢性期或有部分缓解。27% 的患者有细胞遗传学缓解,15% 轻度缓解,6% 完全缓解。中位生存时间是 6.8 个月。甲磺酸伊马替尼治疗加速期急变期患者 II 期临床实验血液学缓解率分别为 63%、51%,返回慢性期分别为 24%、19%,完全细胞遗传学缓解率 5%^[4]。而本研究中治疗 CML 加速期、急变期患者 29 例,也取得了较好的血液学疗效,血液学缓解率为 51.7%,其中加速期患者血液学缓解率为 73.3%,急变期为 28.6%,而且起效快,多数患者在治疗第二周开始大多血常规指标开始下降,肝、脾开始回缩,临床症状明显缓解。临床疗效略高于 Gyan^[5]、Taira^[6] 等研究报道,可能与本研究中病例数过少有关系。此外在本研究中,加速期患者血液学缓解率和完全细胞遗传学缓解率分别为 73.3% 和 26.7%,明显高于急变期患者(28.6% 和 0),证明对于晚期的 CML 患者也经尽早应用格列卫进行治疗,避免由加速期进展为急变期而降低格列卫的临床疗效及生存时间。

在应用甲磺酸伊马替尼的治疗过程中,为保证胞内药物浓度高于所需最低浓度,加速期或急变期患者一般给予 600~800 mg·d⁻¹ 剂量,但由于 800 mg·d⁻¹ 剂量在临床上相关报道较少,故在临床应用中要对患者进行严密监测,如果出现严重中性粒细胞和血小板减少(中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 和/或血小板 $<10 \times 10^9/L$),建议减少剂量至 400 mg·d⁻¹。若血细胞持续减少 2 周,应进一步减少剂量至 300 mg·d⁻¹,如血细胞持续减少 4 周,宜停药,直至中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$ 和血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$,再用时剂量为 300 mg·d⁻¹。本研究中有 6 例患者治疗过程中加大甲磺酸伊马替尼剂量至 800 mg·d⁻¹,但使用上采用 400 mg/次、bid 的方法,本组患者中粒细胞减少($<0.5 \times 10^9/L$)者 5 例,血小板减

少($<10 \times 10^9/L$)者 6 例,均调整格列卫剂量至 400 mg·d⁻¹ 并给予补充血小板等对症治疗后缓解。血细胞减少或肝功能异常时应对剂量进行适当调整或停药,具体方法为:(1)根据化疗药物不良反应判定标准 NCI-CTC 发生 3~4 级血细胞减少时,应停用甲磺酸伊马替尼。血细胞恢复至 2 级以上时,若在停药 2 周内,可恢复原有治疗剂量;若停药超过 2 周,应在原有治疗剂量基础上减少 1/4~1/3。(2)肝功能异常:NCI-CTC 发生 2 级以上的肝功能异常时,应停用甲磺酸伊马替尼,待肝功能恢复 1 级时,再给予甲磺酸伊马替尼,但需要适当减量。对于获得完全血液学缓解的患者,在适时进行微量残留白血病监测的情况下,可将甲磺酸伊马替尼剂量调整至 300 mg·d⁻¹ 进行维持治疗;而对于治疗过程中出现复发或进展的患者,或 bcr/abl 转录有增高趋势的患者,应增加其剂量^[7]。

综上所述,甲磺酸伊马替尼作为治疗慢性粒细胞白血病的首选药物,临床疗效已经得到了肯定,对加速期和急变期疗效虽无法达到慢性期水平,但仍优于其他传统疗法。同时,对于晚期慢性粒细胞性白血病患者,应做到尽早诊断、尽早治疗,以提高缓解率,延长生存期。但甲磺酸伊马替尼价格昂贵、耐药性及远期疗效等问题仍有待进一步的探讨研究。

参考文献:

- [1] Gambacorti C, Talpaz M, Sawyers C. Five years followup results of a phase II trial in patients with late chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib who are intolerant of imatinib. *Blood*, 2005, 106: 1072-1089.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社,2007:134-138.
- [3] 赵谢兰,王光平,陈方平,等. 格列卫治疗干扰素治疗失败的慢性粒细胞性白血病 47 例疗效观察[J]. 肿瘤防治杂志,2005, 14: 1107-1108.
- [4] 黄铮人. 慢性粒细胞白血病的治疗进展[J]. 广东医学,2004, 25 (11): 1241-1243.
- [5] Kayastha GK, Gurung P, Acharya PK, et al. Patan hospital experience in treating philadelphia chromosome/BCR-ABL1 positive chronic myeloid leukemia patients with gleevec (imatinib mesylate); the first generation specific tyrosine kinase inhibitor[J]. *BMC Blood Disorders*, 2010, 10(1): 8.
- [6] Maekawa T, Ashihara E, Kimura S. The Bcr-Abl tyrosine kinase inhibitor imatinib and promising new agents against Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. *Int J Clin Oncol*, 2007, 12(5): 327-340.
- [7] 王俊,赵谢兰,王光平,等. 格列卫治疗进展期慢粒白血病的临床观察[J]. 临床血液学杂志, 2007, 20(1): 11-13.

[收稿日期] 2011-10-24