

伊马替尼治疗加速期和急变期慢性髓细胞性白血病的临床研究

Imatinib in treatment of patients with chronic myelogenous leukemia at accelerated phase and blast crisis

田红,陈捷,吴颖,李莉莉

(南京军区福州总医院血液科,福州 350025)

[关键词] 伊马替尼;白血病,髓性,慢性;加速期;急变期

[中图分类号] R 733.7 [文献标识码] B [文章编号] 0258-879X(2007)08-0928-02

慢性髓细胞性白血病(CML)具有特殊的细胞遗传学异常。以 bcr/abl 融合基因的激酶作为靶点的药物伊马替尼(imatinib),其商品名为格列卫(Glivec),对 CML 显示出了良好的治疗效果,其对慢性期患者的分子生物学缓解率达 75% 以上,但对进入加速期及急变期 CML 的治疗效果国内报道不多。本研究总结了本院 2002 年以来 18 例加速期及急变期 CML 应用伊马替尼治疗的效果,供同行参考。

1 资料和方法

1.1 病例资料 自 2002 年 1 月至 2006 年 12 月应用伊马替尼治疗加速期及急变期 CML 患者共 18 例,其中男性 12 例,女性 6 例。中位年龄 43 岁(20~62 岁)。加速期及急变期诊断标准参照张之南主编《血液病诊断及疗效标准》(2 版)。Ph 染色体及 bcr/abl 融合基因检测均阳性。治疗时处于加速期 4 例,急变期 14 例。1 例急性髓细胞变患者为异基因骨髓移植后复发并进入急变期,另外 17 例患者慢性期治疗方案主要包括羟基脲、干扰素。自诊断为加速期或急变期后 9 例患者直接使用伊马替尼治疗;另外 9 例曾使用 HA 方案为主的联合化疗 1~3 个疗程,治疗中位时间 40 d,无效后改用伊马替尼。伊马替尼治疗前肾功能轻度异常 1 例,肝功能指标轻度异常 4 例,脾肿大 3 例。

1.2 治疗方法 所有患者均给予口服伊马替尼,13 例起始剂量 400 mg/d,5 例起始剂量 600 mg/d,根据治疗反应调整剂量,发生Ⅳ度以上不良反应者适当减量(由 600 mg 减至 400 mg,或由 400 mg 减至 300 mg,已减至 300 mg 者则直接停药),无明显血液学反应者给予加量。

1.3 疗效评价 疗效评价参照目前国际通用的方法^[1]进行分级。(1)完全血液学反应(CHR):外周血分类和计数基本正常,骨髓增生活跃,原始幼稚细胞(<5%),持续至少 4 周;(2)部分血液学反应(PHR):标准大致同 CHR,允许有持续可触及的脾大、血小板增多及外周血中有少数中晚幼细胞(<5%);(3)血液学改善(HI):标准大致同 CHR,可有持续的血小板减低,外周血可有少数中晚幼细胞<5%。达 CHR 或 HI 标准者可进一步评价其细胞遗传学反应,分为完全(CCR,无 Ph 染色体)、部分(CPR,Ph 染色体比例 1%~34%)及微小(Ph 染色体比例 35%~90%)反应 3 个等级。回到慢性期的标准为治疗后符合慢性期标准,外周血原始细

胞<15%,原始及早幼粒细胞<30%,外周血嗜碱细胞<20%。

2 结果

2.1 疗效 全组患者达 CHR 者 3 例,其中加速期 2 例,急变期 1 例;达 PHR 及 HI 者 5 例,其中加速期 2 例,急变期 3 例;1 例急变期患者回到慢性期;总体血液学反应率为 44.4%。18 例患者中 3 例获细胞遗传学反应,其中 1 例达 CCR,2 例达 CPR。多数患者在开始服用伊马替尼后外周血白细胞计数及幼稚细胞比例很快出现明显下降,达完全(或部分)缓解的中位时间为 28 d,中位药物剂量为 400 mg/d。

2.2 不良反应 非血液学不良反应:18 例患者中 5 例发生Ⅰ~Ⅱ度恶心、呕吐,1 例发生Ⅲ~Ⅳ度恶心及剧烈呕吐,腹泻 1 例,皮肤过敏性皮疹 2 例,出现关节及肌肉疼痛 6 例,轻至中度肝功能损害 7 例,肾功能损害 2 例,1 例急淋变患者出现胸腔及心包积液。血液学不良反应:以骨髓抑制为主,发生率为 94.4%(17/18),其中达到Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制者占 66.7%(12/18),多数患者治疗过程中因出现明显骨髓抑制(中性粒细胞<1×10⁹/L 或血小板<50×10⁹/L)而曾停用伊马替尼及使用粒系集落刺激因子,中性粒细胞及血小板达上述界限后则恢复用药。出现发热症状及有明确感染灶者分别为 9 例和 3 例。

2.3 随访结果 截至 2006 年 12 月底,随访中位时间 11 个月(2.5~52 个月),全组中位存活期 9 个月。13 例患者已死亡,5 例患者仍维持伊马替尼治疗。存活 5 例中 1 例为达遗传学完全缓解者,随访已 52 个月。13 例死亡的患者中包括 1 例达遗传学部分缓解者,该患者以往有肝炎后肝硬化病史多年,伊马替尼治疗后 10 个月时死于肝功能衰竭,死亡前血液学及骨髓检查达到血液学完全缓解标准。其余死亡患者 10 例死于血液病进展,2 例死于严重感染。

3 讨论

急变期是 CML 的终末期,缘于恶性克隆细胞失去分化

[作者简介] 田红,博士,主治医师。
E-mail: tianh710@hotmail.com

能力,至今仍缺乏有效的、标准的治疗手段。以往治疗以类似急性白血病的联合化疗为主,多数只能获得血液学部分缓解或改善,总体生存期在 3~5 个月以内^[2],异基因造血干细胞移植的缓解率也不超过 10%。

伊马替尼作为高度特异的酪氨酸激酶抑制剂,已经成为慢性期 CML 的标准治疗。较以往的干扰素治疗明显提高了慢性期患者的缓解率,并大大缩短了达到血液学完全缓解的时间,早期慢性期治疗的细胞遗传学完全缓解率可达 75%~90%^[3-5]。但目前我国仍有相当部分患者在慢性期选择羟基脲等简单、经济的治疗方法,而将伊马替尼作为进入加速期或急变期时的“挽救”治疗。

本研究单独使用伊马替尼治疗加速期及急变期 CML 共 18 例,在中位随访时间 11 个月的研究中,全组中位存活期 9 个月,总体血液学反应率达 44.4%。本组中进行细胞遗传学监测者较少,但遗传学反应率亦达 3/18,其中 1 例达 CCR 的患者至今已存活 52 个月,该患者在伊马替尼治疗初期曾出现严重的骨髓抑制^[6],治疗期间亦因骨髓抑制多次停药,目前仍维持在 CCR 状态。本组中 9 例患者曾使用 HA 方案等联合化疗治疗,无效后开始使用伊马替尼治疗,取得一定疗效。因此与使用常规治疗方法的同期及历史对照相比,伊马替尼治疗具有明显的优越性。

在本组研究中伊马替尼的不良反应以骨髓抑制最为显著,且在部分患者抑制时间较长,在服药时间长的患者也会反复出现。可能与急变期 CML 患者的骨髓储备差有关^[7]。其余不良反应的较轻微,基本不需要停药处理。伊马替尼治疗的另外一个突出问题是耐药,本组 10 例死于疾病进展的患者均采用了加大伊马替尼服药剂量的方法克服耐药,其中 1 例患者的最大剂量达到 1 200 mg/d,但效果仍欠佳。

对 CML 急变期患者,伊马替尼已被列为独立预后指标,但总体生存状况仍很差。目前新的酪氨酸激酶抑制剂如达沙替尼等已显示出较伊马替尼更好的疗效,在对伊马替尼耐药的慢性期患者的Ⅱ期临床试验中,主要细胞遗传学反应率高达 52%,有望成为此类患者的更好选择^[8-9]。伊马替尼与其他信号转导抑制剂联用及与造血干细胞移植等联合治疗 CML 急变期等方法也在探索之中^[10-11]。寻找加速期和急变期 CML 的有效治疗手段仍是医学界一个艰巨的任务。

[参 考 文 献]

[1] Kantarjian H M, Shan J, Smith T, et al. Response to therapy is independently associated with survival prolongation in chronic myelogenous leukemia in blastic phase[J]. Cancer, 2001, 92:2501-2507.

[2] Sacchi S, Kantarjian H M, O'Brien S, et al. Chronic myelogenous leukemia in nonlymphoid blastic phase: analysis of the results of first salvage therapy with three different treatment approaches for 162 patients[J]. Cancer, 1999, 86:2632-2641.

[3] Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2004, 103:2873-2878.

[4] O'Brien S G, Guilhot F, Larson R A, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 2003, 348:994-1004.

[5] 江 浩,陈珊珊,江 滨,等. 格列卫治疗 54 例 Ph 阳性慢性髓细胞白血病[J]. 中华血液学杂志, 2003, 24:281-285.

[6] 李 烽,陈 捷,吴 颖,等. 格列卫致长时间严重骨髓抑制并发消化道出血 1 例[J]. 临床血液学杂志, 2004, 17:123.

[7] Sawyers C, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study[J]. Blood, 2002, 99:3530-3539.

[8] Hochhaus A, Kantarjian H M, Baccarani M, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy[J]. Blood, 2007, 109:2303-2309.

[9] Quintas-Cardama A, Kantarjian H M, Jones D, et al. Dasatinib (BMS-354825) is active in Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia after imatinib and nilotinib (AMN107) therapy failure[J]. Blood, 2007, 109:497-499.

[10] Mohi M G, Boulton C, Gu T L, et al. Combination of rapamycin and protein tyrosine kinase (PTK) inhibitors for the treatment of leukemias caused by oncogenic PTKs[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101:3130-3135.

[11] Oehler V G, Gooley T, Snyder D S, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia[J]. Blood, 2007, 109:1782-1789.

[收稿日期] 2007-02-08 [修回日期] 2007-07-09
[本文编辑] 孙 岩