



STI 571治疗慢性期慢性粒细胞白血病的初步结果分析

STI 571(格列卫)是治疗CML的一线药物。本研究观察了应用STI 571治疗CML慢性期(CML-CP)和CML加速期(CML-AP)患者的疗效差异。

1 临床资料和方法

1.1 临床资料

19例确诊的CML患者,全部Ph染色体或FISH双标双融合bcr/abl基因异位探针检测阳性率均 $\geq 90\%$ 。男11例、女8例,中位年龄38(13~63)岁,CML-CP 14例(其中诊断后 < 1 年者9例为慢性早期、3~6年者5例为慢性晚期)、CML-AP 5例。用STI 571治疗前中位数病程2.5(1月~6年)年,19例CML-CP和AP患者中有12例曾用干扰素- α (IFN- α)治疗半年,细胞遗传学检查无反应。

1.2 治疗方法

全部患者接受STI 571 300~500 mg/d,早晨空腹顿服,消化道反应明显者分2次服用;5例CML-AP加用高三尖杉酯碱(HHT)1~2 mg/d,7~14 d为1疗程,作为对照。发生不良反应予以对症治疗,发生骨髓抑制者适量输血小板和红细胞,并应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 $\mu\text{g}/\text{d}$ 至WBC $> 3.0 \times 10^9/\text{L}$,STI 571减量或停用。STI 571治疗的中位疗程为4.5个月。

1.3 观测指标及遗传学疗效评价

定期复查血常规、肝、肾功能、骨髓细胞学分类,疗程满3个月时复查细胞遗传学(观察细胞分裂数目15~40个/次)和FISH双标双融合bcr/abl基因异位探针(Vysis公司)检查间期细胞500个/次,记录不良反应。Ph染色体达到1%~34%为细胞遗传学部分缓解(CPR),达到0%为细胞遗传学完全缓解(CCR),完全缓解与部分缓解之和为主要细胞遗传学反应率。

2 结果

2.1 血液学和遗传学反应

治疗结果见表1。19例CML-CP和AP患者全部获得血液学完全缓解(CHR),主要细胞遗传学反应率为79%,其中CCR为52.6%(在诊断后1年内的慢性期患者高达88.9%,诊断3年以后的慢性期患者仅有40%,CML-AP患者无1例达CCR),CPR为26.3%。CML-CP早期患者的细胞遗传学完全缓解率高于CML-CP晚期和CML-AP的患者。在获得CCR的患者与FISH-bcr/abl的变化并不一致。

表 1 19 例慢粒白血病的治疗结果(例数)

Tab.1 Result of the treatment in 19 cases of chronic myeloid leukemia (cases)

Group	n	Hematology		Cytogenetics		FISH- <i>bcr/abl</i>	
		CHR	PHR	CCR	PCR	CR*	PR*
Early-stage CML-CP	9	9	0	8	1	5	4
Advanced-stage CML-CP	5	5	0	2	2	1	2
CML-AP	5	4	0	0	2	0	0

CML: Chronic myeloid leukaemia; CML-CP: Chronic-phase CML; CML-AP: Acceleration phase CML; CHR: Complete hematological remission; PHR: Partial hematological remission; CCR: Complete cytogenetic remission; PCR: Partial cytogenetic remission. *The effects were evaluated in view of cytogenetic response.

2.2 不良反应

恶心10例(52%)，局限性脸、眼睑、球结膜及下肢水肿3例(31.5%)，个别患者发生皮疹和肌肉关节痛，均不需要特殊处理。合并HHT治疗者3例发生骨髓抑制，全部并发细菌感染，经应用G-CSF和抗生素治愈，其中2例血小板严重减少者持续3个月方才恢复至 $30 \times 10^9/L$ 以上。

2.3 随访

CML-CP和AP患者的中位数随访时间4.5月，9例CML-CP早期患者持续CCR，5例CML-CP晚期患者中1例在治疗第5个月时死于心衰，其余持续CHR；5例CML-AP患者中1例于治疗2个月时进展为急变期，1例持续CHR 3个月伴有PCR，患者自动停药后2个月血液学复发，3例持续血液学缓解；3例CML-CP患者在FISH双标双融合*bcr/abl*基因异位探针检查多次阴性的情况下，进行了自体外周血干细胞移植，目前尚在随访中。

3 讨论

研究显示，单用STI 571 400~800 mg/d治疗CML患者，CHR在IFN- α 耐药的CML-CP患者为88%[1]，初治的CML-CP患者为98%[2]，治疗3个月时的主要细胞遗传学反应率分别为60%和76%；CML-AP患者的CHR为84%(162/237)，获主要细胞遗传学反应率71%，随访中位数时间8.4个月的持续CHR为61%[3]。本组患者的血液学和细胞遗传学反应率与文献报告相似。但是，在CML-CP的早期和晚期及AP期之间的CCR差异明显，提示早期治疗效果最好。

影响STI 571疗效的因素较多。对CML-CP患者400 mg/d的疗效明显小于600 mg/d，年龄>60岁、脾>10 cm、病程>3年、WBC> $10 \times 10^{10}/L$ 和骨髓原始细胞>15%患者的细胞遗传学反应较低[4]；STI 571治疗前血小板明显增高，Hb明显下降和Ph⁺细胞>65%者复发率显著性增高[5]；此外对STI 571的耐药也是复发和治疗无效的原因，但近来有报告认为加大STI 571剂量能够克服耐药[6]。

患者对STI 571的副作用大都能耐受，极少需对症治疗[1]。重度的粒细胞、血小板减少和贫血，在CML急变期和AP患者中发生率较高，可能与自身病情有关，难以肯定是STI 571的单一因素。我们认为副作用与剂量相关，治疗应从一般剂量开始，逐渐增到最大，常规剂量可在门诊进行。

(责任编辑：黄开颜)

参考文献:

- [1] Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy[J]. N Engl J Med, 2002, 28(2): 683-9334.
- [2] Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses[J]. Blood, 2003, 101(1): 97-100.
- [3] Kantarjian HM, O'Brien, Cortes JE, et al. Treatment of accelerated phase of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML AP) with imatinib mesylate (ST1 571)[J]. Blood, 2001, 99(12): 141a.
- [4] Rosti G, Alberti D, Vivo AD, et al. Hematologic, cytogenetic and molecular response to Glivec (Formerly ST1 571) in Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) in accelerated and blastic phase (AP, BP): a prospective study of the Italian cooperative study of the Italian cooperative study group on CML[J]. Blood, 2001, 98(11): 138a.
- [5] O'Dwyor M, Mauro M, Blasdel C, et al. Lack of cytogenetic response is an adverse prognostic factor for relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate (ST1 571)[J]. Blood, 2001, 98(11): 137a.
- [6] Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukaemia[J]. Blood, 2003, 101(2): 473-5.

参考文献:

- [1] Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy[J]. N Engl J Med, 2002, 28(2): 683-9334.
- [2] Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses[J]. Blood, 2003, 101(1): 97-100.
- [3] Kantarjian HM, O'Brien, Cortes JE, et al. Treatment of accelerated phase of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (Ph+CML AP) with imatinib mesylate (ST1 571)[J]. Blood, 2001, 99(12): 141a.
- [4] Rosti G, Alberti D, Vivo AD, et al. Hematologic, cytogenetic and molecular response to Glivec (Formerly ST1 571) in Ph+ chronic myeloid leukemia (CML) in accelerated and blastic phase (AP, BP): a prospective study of the Italian cooperative study of the Italian cooperative study group on CML[J]. Blood, 2001, 98(11): 138a.
- [5] O'Dwyor M, Mauro M, Blasdel C, et al. Lack of cytogenetic response is an adverse prognostic factor for relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate (ST1 571)[J]. Blood, 2001, 98(11): 137a.
- [6] Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukaemia[J]. Blood, 2003, 101(2): 473-5.