

### STI 571 治疗慢性期慢性粒细胞白血病的初步结果分析

孟凡义 袁维扬 袁晓力 袁兵 袁兰林 袁钰 袁芬 袁第一军医大学南方医院血液科 袁广东 广州 510515 袁

摘要 目的 观察 STI 571 治疗慢性粒细胞白血病慢性期 CML-CP 与加速期 CML-AP 患者的疗效差异 方法 19 例 CML 患者 Ph 染色体阳性率和 / 或荧光原位杂交 FISH 检测双标双融合 bcr/abl 基因阳性率均 >90% 的中位年龄 38 岁 2 例曾经干扰素 - $\alpha$  治疗失败 CML-AP 5 例 袁 CML-CP 14 例 袁其中 CML-CP 早期 渊断臆 1 年 袁例 袁 CML-CP 晚期 渊断 3~6 年 袁例 袁 9 例患者全部服用 STI 571 300~500 mg/d 其中 5 例 CML-AP 同时联用高三尖杉酯碱 1~2 mg/d 袁 14 d 为 1 疗程 渊中位数疗程 1.5 个 袁治疗的 渊中位数时间 4.5 个月 袁治疗 = 3 个月后复查 Ph 染色体和 FISH-bcr/abl 结果 CML 患者的血液学完全缓解率为 100% 袁主要细胞遗传学反应率 79% 且 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 渊 8.9% vs 40.0% vs 0% 袁 结论 STI 571 治疗 CML 的血液学完全缓解率高 袁细胞遗传学反应率在 CML-CP 早期的患者中最高 袁

关键词 白血病 袁 粒细胞 袁 慢性 袁 STI 571 袁 高三尖杉酯碱

中图分类号 渊 733.72 袁 文献标识码 渊 文章编号 渊 000-2588(2003)11-1149-02

### STI 571 for treating 19 patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia

MENG Fan-yi, ZHENG Wei-yang, LIU Xiao-li, XU Bing, SONG Lan-lin, ZHANG Yu, HUANG Fen

Department of Hematology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To compare the therapeutic effects of STI 571 in treating Philadelphia chromosome (Ph)-positive patients with chronic-phase and acceleration phase chronic myeloid leukemia (CML-CP and CML-AP, respectively). Methods A total of 19 CML patients with Ph chromosome and/or fluorescence in situ hybridization (FISH)-bcr/abl fusion gene positivity rates over 90% and a median age of 38 years were recruited in this study, 12 of whom had previously failed to respond to interferon- $\alpha$ . Five of the 19 patients were in accelerated phase and 14 in chronic phase, 9 of the latter patient group in early stage of CML-CP (within 1 year since diagnosis) and 5 in advanced stage (3-6 years since diagnosis). All the patients were given oral STI 571 at the dose of 300-500 mg/d for a median treatment course of 5 months, and the 5 patients with CML-AP also received homoharringtonine at dose of 1-2 mg/d for an average of 1.5 treatment cycles (7-14 d for a complete treatment cycle). The Ph chromosome and the FISH-bcr/abl were analysed again 3 months after the treatment. Results STI 571 induced 100% complete hematological remission (CHR) and 79% major cytogenetic responses (MCR) in these patients. The complete cytogenetic remission (CCR) rates of CML-AP patients and CML-CP patients in advanced stage were lower than that of CML-CP patients in early stage (0% and 40% vs 88.9%). Conclusion STI 571 can achieve high rate of CHR and MCR in CML-CP patients, especially in those in early stage of the disease.

Key words: leukaemia, myeloid, chronic; STI 571; homoharringtonine

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

年者 5 例为慢性晚期 袁 CML-AP 5 例 渊用 STI 571 治疗前中位数病程 2.5 渊月 ~6 年 袁 袁 9 例 CML-CP 和 AP 患者中有 12 例曾用干扰素 - $\alpha$  渊治疗半年 袁 细胞遗传学检查无反应 渊

#### 1 临床资料和方法

##### 1.1 临床资料

19 例确诊的 CML 患者 渊部 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 渊 90% 渊男 11 例 袁女 8 例 渊中位年龄 38 渊 3~63 袁 袁 CML-CP 14 例 渊其中诊断后 <1 年者 9 例为慢性早期 渊 袁 ~6

##### 1.2 治疗方法

全部患者接受 STI 571 300~500 mg/d 袁早晨空腹 渊顿服 袁 渊消化道反应明显者分 2 次服用 渊例 CML-AP 加用高三尖杉酯碱 渊 HT 袁 ~2 mg/d 袁 14 d 为 1 疗程 袁 渊作为对照 渊发生不良反应予以对症治疗 袁 渊发生骨髓抑制者适量输血小板和红细胞 袁 渊并应用粒细胞集落刺激因子 渊-CSF 袁 00 渊 渊/d 至 WBC > 3.0 伊 10<sup>9</sup>/L 袁 袁 STI 571 减量或停用 渊 STI 571 治疗的中位疗程为 4.5 个月 渊

##### 1.3 观测指标及遗传学疗效评价

定期复查血常规 渊开 渊骨髓功能 渊骨髓细胞学分类 袁 渊疗程满 3 个月时复查细胞遗传学 渊观察细胞分裂数目

收稿日期 渊 003-07-27

基金项目 渊 广东省社会发展攻关课题 渊 30202 袁

Supported by Guangdong Provincial Social Development Project (B30202)

作者简介 渊 孟凡义 渊 955- 袁男 袁 安徽肖县人 袁 993 年毕业于解放军军医进修学院 袁 袁教授 袁 袁博士生导师 袁 渊电话 渊 20-61641611 袁 渊-mail: mengfu@medmail.com.cn

15~40个 / 次冤和 FISH 双标双融合 bcr/abl 基因异位探针渊ysis 公司冤检查间期细胞 500 个 / 次袁记录不良反应遥Ph 染色体达到 1%~34%为细胞遗传学部分缓解渊PR冤达到 0%为细胞遗传学完全缓解渊CR冤完全缓解与部分缓解之和为主要细胞遗传学反应率遥

2 结果

2.1 血液学和遗传学反应

治疗结果见表 1遥19 例 CML-CP 和 AP 患者全部获得血液学完全缓解渊HR冤主要细胞遗传学反应率为 79%袁其中 CCR 为 52.6%渊在诊断后 1 年内的慢性期患者高达 88.9%袁诊断 3 年以后的慢性期患者仅有 40% 袁ML-AP 患者无 1 例达 CCR冤渊PR 为 26.3%遥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 的患者遥在获得 CCR 的患者与 FISH-bcr/abl 的变化并不一致遥

2.2 不良反应

恶心 10 例渊2% 冤渊局限性脸尧眼睑尧球结膜及下肢水肿 3 例渊1.5% 冤冤个别患者发生皮疹和肌肉关节痛袁均不需要特殊处理遥合并 HHT 治疗者 3 例发生骨髓抑制袁全部并发细菌感染袁经应用 G-CSF 和抗生

表 1 19 例慢粒白血病的的结果渊渊渊渊渊  
Tab.1 Result of the treatment in 19 cases of chronic myeloid leukemia (cases)

Group	n	Hematology		Cytogenetics		FISH-bcr/abl	
		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.

素治愈袁其中 2 例血小板严重减少者持续 3 个月方才恢复至 30伊0<sup>9</sup>/L 以上遥

2.3 随访

CML-CP 和 AP 患者的中位数随访时间 4.5 月袁例 CML-CP 早期患者持续 CCR袁例 CML-CP 晚期患者中 1 例在治疗第 5 个月时死于心衰袁其余持续 CHR 曰例 CML-AP 患者中 1 例于治疗 2 个月时进展为急变期袁例持续 CHR 3 个月伴有 PCR袁患者自动停药后 2 个月血液学复发袁例持续血液学缓解 曰例 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袁进行了自体外周血干细胞移植袁目前尚在随访中遥

3 讨论

研究显示袁单用 STI 571 400~800 mg/d 治疗 CML 患者袁HR 在 IFN-琢耐药的 CML-CP 患者为 88% 袁袁初治的 CML-CP 患者为 98% 袁袁治疗 3 个月时的主要细胞遗传学反应率分别为 60%和 76% 曰CML-AP 患者的 CHR 为 84%渊62/237冤袁袁主要细胞遗传学反应率 71%袁随访中位数时间 8.4 个月的持续 CHR 为 61% 袁袁本组患者的血液学和细胞遗传学反应率与文献报告相似遥但是袁在 CML-CP 的早期和晚期及 AP 期之间的 CCR 差异明显袁提示早期治疗效果最好遥

影响 STI 571 疗效的因素较多遥对 CML-CP 患者 400 mg/d 的疗效明显小于 600 mg/d袁袁年龄 >60 岁尧脾 >10 cm尧病程 >3 年尧WBC>10伊10<sup>10</sup>/L 和骨髓原始细胞 >15%患者的细胞遗传学反应较低 袁袁STI 571 治疗前血小板明显增高袁b 明显下降和 Ph<sup>+</sup> 细胞 >65%者复发率显著性增高 袁袁此外对 STI 571 的耐药也是复发和治疗无效的原因袁但近来有报告认为加大 STI 571 剂量能够克服耐药 袁袁

患者对 STI 571 的副作用大都能耐受袁袁少需对症治疗 袁袁重度的粒细胞尧血小板减少和贫血袁在 CML 急变期和 AP 患者中发生率较高袁可能与自身病情有关袁难以肯定是 STI 571 的单一因素遥我们认为副作用与剂量相关袁治疗应从一般剂量开始袁逐渐增到最大袁常规剂量可在门诊进行遥

参考文献

咱暂 Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy 咱暂 N Engl J Med, 2002, 28(2): 683-9334.  
咱暂 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 咱暂 Blood, 2003, 101(1): 97-100.  
咱暂 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 (STI 571) 咱暂 Blood, 2001, 99(12): 141a.  
咱暂 Rosti G, Alberti D, Vivo AD, et al. Hematologic, cytogenetic and molecular response to Glivec (Formerly STI 571) in Ph<sup>+</sup> 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 咱暂 Blood, 2001, 98(11): 138a.  
咱暂 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 (STI 571) 咱暂 Blood, 2001, 98(11): 137a.  
咱暂 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 咱暂 Blood, 2003, 101 (2): 473-5.