

伊马替尼治疗慢性髓性白血病后 3、6 个月 BCR-ABL 的预后价值

袁红建¹, 孙善芳¹, 钱小丽¹, 周玉闻¹, 徐瑞容²

(¹泰州市第二人民医院血液科, 江苏 泰州 225500; ²南通大学附属医院血液科, 江苏 南通 226000)

[摘要] 目的:探讨伊马替尼治疗慢性髓性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)后的 3、6 个月时的 BCR-ABL 转录本水平在疗效监测中的价值,为 CML 患者早期干预提供依据。方法:观察了 128 例初诊慢性期 CML 患者,分析伊马替尼治疗后 3、6 个月时的不同的 BCR-ABL 水平与后续的完全细胞遗传学反应(CCyR)和主要分子学反应(MMR)的关系。结果:CML 患者达 EMR(早期分子学反应,3 个月时 BCR-ABL \leq 10%)患者比 EMR 失败(3 个月 BCR-ABL $>$ 10%)的患者在后续的时间点有更高的 CCyR 和 MMR ($P < 0.05$)。在 EMR 失败的患者中,6 个月 BCR-ABL \leq 1%的患者组疗效与 EMR 组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),而 BCR-ABL 介于 1%~10%及 $>$ 10%的患者与 EMR 组比较均存在统计学差异($P < 0.05$)。结论:CML 慢性期患者伊马替尼治疗后的达 EMR 及 EMR 失败后 6 个月 BCR-ABL \leq 1%能够预示良好的预后,推测可以作为早期干预的依据之一。

[关键词] 慢性髓性白血病;伊马替尼;BCR-ABL

[中图分类号] R733.72

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)02-231-02

doi:10.7655/NYDXBNS20170221

慢性髓性白血病(chronic myelocytic leukemia, CML)是一类多能造血干细胞疾病,90%~95%的 CML 患者都能检测到费城(philadelphia, Ph)染色体和 BCR-ABL 融合基因,此基因产生出的 BCR-ABL 融合蛋白具有较强的酪氨酸激酶活性,能够影响细胞的增殖分化及凋亡。酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)能够靶向抑制 BCR-ABL 蛋白的酪氨酸激酶活性,从而抑制细胞的增殖并诱导其凋亡,已显示了良好的临床效果。本文回顾性分析了 128 例初诊慢性期 CML 患者伊马替尼治疗后 3 及 6 个月时的 BCR-ABL 与完全细胞遗传学反应(CCyR)及主要分子学反应(MMR)的关系,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

本院及南通大学附属医院血液科 2011 年 1 月—2014 年 6 月共 128 例初诊以伊马替尼治疗并持续 2 年的慢性期 CML 患者纳入本研究,所选病例均为依从性良好,累积药物减量及停药时间在 2 周以内的患者。128 例中,男 67 例,女 61 例,平均年龄 49 岁(21~78 岁)。所有患者均参照指南^[1]制定的诊断及分期标准进行评定。

1.2 方法

患者均在治疗前全面检查,包括外周血细胞分类,骨髓细胞形态,常规骨髓染色体,qPCR 检测

BCR-ABL 融合基因。根据年龄、脾脏大小、血小板计数及原始细胞数计算 Sokal 评分^[1]。所有患者均予以伊马替尼 400 mg/d 为起始量口服,每周检测 1 次血常规,血液学缓解后每 2 周检查 1 次,治疗开始后第 3、6、12、18、24 个月检测骨髓染色体及 BCR-ABL 融合基因。根据早期分子学反应(early molecular reaction, EMR; 3 个月时的 BCR-ABL \leq 10%^[2])分组,比较 EMR 与非 EMR 组间及非 EMR 组内不同亚组间的累积 CCyR、MMR。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析,采用 Kaplan-Meier 法、Log rank 检验比较 EMR 组与非 EMR 组累积 CCyR、MMR,非 EMR 组不同亚组与 EMR 组间的 CCyR、MMR 的比较分析用卡方检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本组患者根据 Sokal 积分分析,30 例(23.44%)系高危,63 例(49.22%)中危,35 例(27.34%)低危。本研究中 69 例(53.90%)达到 EMR,59 例(46.09%)未达到,以此把患者分为 EMR 组与非 EMR 组。

检测 CML 患者在伊马替尼治疗后不同时间点的骨髓染色体,EMR 组在 3、6、12、18、24 个月时累计分别有 33、41、63、65、67 例获得了 CCyR; 非 EMR 组在 3、6、12、18、24 个月时累计分别有 0、4、17、30、

34例获得了CCyR。EMR组2例,非EMR组25例在观察到24个月截止时间点仍未出现CCyR,图中以删失标示;EMR组与非EMR组比较在不同的时间点均有更多的患者达到CCyR,差异具有统计学意义($P < 0.05$,图1A)。

qPCR检测CML患者在伊马替尼治疗后各时间点的BCR-ABL表达,EMR组在3、6、12、18、24个月时累计分别有0、12、42、57、62例获得了MMR;非EMR组在3、6、12、18、24个月时累计分别有0、0、5、14、18例获得了MMR。EMR组7例,非EMR组41例在观察到24个月时未出现MMR,图中以删失标示;两组比较,EMR组较非EMR组在后续的不同时间点有更多的患者达到MMR,差异具有统计学意义($P < 0.05$,图1B)。

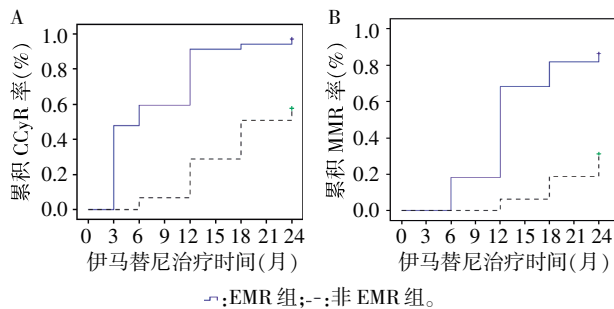


图1 CML的累积CCyR(A)、MMR(B)率在EMR及非EMR组中的比较

把未达EMR的患者按6个月时的BCR-ABL水平分为BCR-ABL $\leq 1\%$ (II组),1%~10%(III组),>10%(IV组)3个不同的亚组,与EMR组(I组)比较12个月CCyR及18个月MMR。结果显示,未达EMR的患者中,6个月BCR-ABL $\leq 1\%$ 的患者12个月CCyR及18个月MMR与EMR组无统计学差异($P > 0.05$,表1),而BCR-ABL在1%~10%组及>10%组与EMR组比较均有显著性差异($P < 0.05$,表1)。

表1 伊马替尼治疗后BCR-ABL不同水平分组预后比较 (%)

组别	例数	12个月CCyR	18个月MMR
I组	69	91.3	82.6
II组	11	81.8	63.6
III组	17	29.4*	29.4*
IV组	31	9.7*	6.5*

与I组比较,* $P < 0.05$ 。

3 讨论

CML患者达到CCyR及MMR预示着良好的预后,2016版中国CML诊断与治疗指南定义的最佳反

应即包括12个月达到CCyR和任何时间点达到MMR。伊马替尼是第一代TKI,作为CML慢性期的一线用药已取得非常好的效果,但是仍有部分伊马替尼治疗的CML患者需要转换成二代TKI制剂以改善预后。及早有效识别伊马替尼治疗无效患者并转换二代TKI治疗是改善预后的重要措施之一。

3个月BCR-ABL $\leq 10\%$ 对识别预后良好的CML患者有着重要价值^[3]。本研究分析了128例初诊的CML患者,EMR率达53.9%。进一步分析了EMR与CCyR及MMR之间的关系,3个月BCR-ABL $\leq 10\%$ 患者较BCR-ABL $> 10\%$ 的患者在后续的时间点有着更高的CCyR和MMR率,从另一方面证实了3个月的BCR-ABL水平对于CML的预后判断有着重要意义。目前多数学者认可EMR对预后判断的价值,而对EMR失败的患者通过6个月时的BCR-ABL转录本水平识别其中预后良好的患者研究较少。本文把3个月未达EMR的患者依据6个月时的BCR-ABL分成不同的亚组,其中BCR-ABL $\leq 1\%$ 的患者与EMR的患者预后无显著性差异,1%~10%组及>10%组与EMR组比较均有显著性差异,与鲍协炳等^[4]研究结果一致,提示6个月时的BCR-ABL水平能够帮助识别EMR失败的CML患者中预后良好的患者。据此本文推测CML慢性期患者伊马替尼治疗后达EMR(3个月BCR-ABL $\leq 10\%$)及EMR失败的患者中6个月BCR-ABL $\leq 1\%$ 能提示预后良好,推测可以作为早期干预的依据之一。

[参考文献]

- [1] Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia[J]. Blood, 1984, 63(4): 789-799
- [2] Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib[J]. Blood, 2014, 123(9): 1353-1360
- [3] Bee PC, Sekaran V, Ng RR, et al. The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real-world medical center in a developing country[J]. Singapore Medical Journal, 2016, 3(31): 1-16
- [4] 鲍协炳, 仇惠英, 陈苏宁, 等. 伊马替尼治疗早期BCR-ABL转录本水平在251例慢性髓性白血病患者中的预后价值[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(07): 553-558

[收稿日期] 2016-07-03