



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.020

· 继续教育园地 ·

## 慢性粒细胞白血病急变期的诊疗策略

韩丹壘 洪振亚 黎纬明 郭静明

**[摘要]** 相对于慢性粒细胞白血病(CML)慢性期,进入急变期的患者治疗效果差,生存期短,预后欠佳。虽然国内外 CML 急变期的治疗方案众多,包括单药酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗、单药化疗、TKI 联合化疗、异基因造血干细胞移植等方案,但其缺乏统一标准,且疗效各异。本文通过综述国内外 CML 急变期的诊疗策略,归纳总结不同方案对 CML 急变期的疗效,探讨可能的最佳治疗方案。

**[关键词]** 慢性粒细胞白血病; 急变期; 药物治疗

**[中图分类号]** R557

**[文献标识码]** A

慢性粒细胞白血病(CML)是骨髓造血干细胞克隆性增殖形成的恶性肿瘤,大多数患者发病于慢性期,随着疾病的进展进入加速期,最后发展为急变期。虽然酪氨酸激酶抑制剂(TKI)为 CML 患者带来革命性的治疗效果,仍有少数患者进入急变期,由于 CML 急变期往往存在克隆演变和 TKI 耐药,长期幸存者甚少,所以急变期的治疗仍是 CML 临床治疗中面临的巨大挑战之一。

### 一、CML 急变期的定义与诊断标准

目前对于 CML 急变期的诊断主要有 WHO 标准、欧洲白血病网(ELN)标准及美国国立综合癌症网络(NCCN)标准,ELN 及 NCCN 指南推荐原始细胞比例的临界值为 30%,WHO 指南推荐原始细胞比例临界值为 20%<sup>[1-3]</sup>。目前临床试验主要参考 ELN 指南作为标准,但在多种 TKI 供选择的情况下,我们缺乏相应的数据支持应当选择何种标准,原始细胞的标准仍有待于进一步探讨。目前对于考虑疾病进展的 CML 患者,除常规的实验室检查外,需要进一步完善 BCR/ABL 激酶区突变,全基因组的筛查更助于疾病的诊断及判断预后<sup>[4]</sup>。

### 二、CML 急变期治疗方案

目前对于 CML 急变期的治疗策略有限,在治疗上面临诸多问题,如如何选择 TKI,何时联合其他治疗,联用何种药物治疗才能最大程度提高疗效并降低药物不良反应。同时,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)桥接时机也值得探讨。

#### 1. 单药 TKI 治疗

TKI 是 CML 患者所有阶段的主要治疗手段,对于 TKI 药物的选择主要是根据患者既往 TKI 的治疗情况和 ABL 激酶突变

结果来决定。尽管 TKI 在 CML 慢性期患者治疗中取得巨大的成功,但对于 CML 急变期患者,单药 TKI(包括第二代和第三代 TKI)的治疗效果并不乐观,仍建议至少第二次血液学缓解后尽可能进行移植。

(1)伊马替尼:随着目前追求停药时代的到来,二代 TKI 药物的地位得到很大地提高,尽早使用二代 TKI 可能使疾病获得更深的缓解,但对于既往未使用过 TKI 且无伊马替尼耐药的 CML 急变期患者仍可考虑伊马替尼的治疗,伊马替对于 CML 各期患者均能取得一定疗效。相关研究结果显示,伊马替尼治疗 CML 急变期患者完全血液学反应(CHR)最高为 35%,中位总生存期(OS)最长达 10 个月,尽管部分患者早期治疗效果良好,但总体持续时间短,耐药是影响伊马替尼疗效的重要因素<sup>[5]</sup>。我国一项多中心研究结果显示,在 CML 加速期和急变期患者中伊马替尼的耐药率分别达 20.2% 和 34.6%<sup>[6]</sup>。

(2)尼洛替尼:仅获准用于 CML 慢性期与加速期,无急变期适应证。但也曾有研究证实尼洛替尼对于 CML 急变期有效。国内也有研究结果显示尼洛替尼联合干扰素(IFN)α-2b 治疗进展期慢性髓系白血病有效<sup>[7]</sup>。

(3)达沙替尼:达沙替尼已获批准用于治疗 CML 患者所有阶段,一线使用达沙替尼可导致更深、更快的分子学缓解,达沙替尼常见的不良反应包括血细胞减少症、胸腔积液和肺动脉高压,但大多数不良反应可逆可控,且达沙替尼可透过血脑屏障,这对向急性淋巴细胞白血病转化(简称急淋变)的 CML 患者治疗可能有利。

一项大型随机开放的Ⅲ期临床研究纳入 149 例急性髓系白血病转化(简称急髓变)和 61 例急淋变 CML 患者,其中分别有 28% 及 38% 获得血液学反应(HR),27% 急髓变及 46% 急淋变 CML 患者达到次要细胞遗传学反应(MCyR),同时因达沙替尼可穿过血脑屏障,可对中枢神经系统侵犯的 CML 患者产生持续效果<sup>[8]</sup>。达沙替尼治疗 CML 急变期患者的主要不良反应仍为骨髓抑制及胸腔积液,大部分通过调整剂量可减轻不良反应,少数患者因不良反应导致停药。

(4)博舒替尼:是 Src 和 ABL 激酶的第二代双重抑制剂。

作者单位:443000 宜昌,三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院血液内科(韩丹壘、郭静明);华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科(黎纬明);华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科(洪振亚)

通讯作者:洪振亚,E-mail:yayafox9999@yahoo.com.cn

一项博舒替尼治疗 CML 急变期的研究纳入了 64 例患者,结果显示总中位 OS 为 10.9 个月,4 年 OS 为 23.0%,其中两例患者(3%)接受博舒替尼治疗长达 4 年<sup>[9]</sup>。有研究报道对于既往慢性期接受过多种 TKI 治疗的老年 CML 患者,若发生急淋变且怀疑中枢神经系统受累,在使用脑放疗、甲氨蝶呤和阿糖胞苷鞘内化疗的同时,采用博舒替尼治疗可取得较好疗效<sup>[10]</sup>。博舒替尼治疗 CML 急变期最常见的不良反应为腹泻(64%),3~4 级骨髓抑制以血小板减少发生率最高(66%),这也是导致剂量调整的主要因素<sup>[11]</sup>。

(5) 普纳替尼:适用于治疗既往 TKI 治疗产生耐药或者不能耐受的各阶段 CML 患者。由于 TKI 耐药的 CML 患者 T315I 基因突变发生率高,即使在 HSCT 后,预后仍较差且复发率高,但普纳替尼的长期维持治疗可改善患者预后并延长其生存时间。有研究显示普纳替尼治疗 CML 进展期可使 36% 患者获得 HR,32% 患者获得 MCyR<sup>[12]</sup>。同时在另一项研究中纳入 62 例 CML 急变期患者,其中 HR 率为 31%,23% 的患者获得 MCyR。中位 OS 为 7 个月<sup>[13]</sup>。对于 T315I 基因突变急变期患者,移植前给予普纳替尼单药治疗,5 个月后 BCR-ABL 融合基因降至 5%,骨髓纤维化得到改善。且患者接受 allo-HSCT 后失败,后续使用普纳替尼作为维持治疗,完全分子学反应持续时间达 1 年以上,无严重不良事件<sup>[14]</sup>。

综上所述,对于 CML 急变期患者,不同 TKI 均有不同疗效,单药 TKI 的缓解率偏低,且 OS 较短,但作为 CML 的关键药物,TKI 起着至关重要的作用。根据患者既往用药史、ABL 激酶突变结果及患者合并症选择合适的 TKI,若无对应突变类型的 TKI 或因患者因素无法更换 TKI 也可考虑使用原有的 TKI 治疗联合其他治疗。

## 2. 单药化疗

在 TKI 出现之前,大家尝试用针对急性白血病的治疗方案治疗 CML 急变期患者。根据急变类型不同,采取不同的治疗方案。但化疗相关风险高,患者无进展生存期短。大约 10% 的患者可回到慢性期,这样可为移植打开一个窗口。但单药化疗存在的不良反应显而易见,且化疗相关死亡率高。

## 3. TKI 联合化疗

对于 CML 急变期患者,单药 TKI 治疗效果欠佳,但单药化疗不良反应明显、死亡率高,通常采用 TKI 联合化疗的方案,根据既往治疗方案和突变检查结果,建议使用第二代或第三代 TKI 治疗,化疗方案的选择取决于急变类型。对于急淋变 CML 患者,通常选择长春新碱和泼尼松等急性淋巴细胞白血病方案,对于急髓变 CML 患者,通常使用含有蒽环类药物和阿糖胞苷等的 AML 方案。

不同 TKI 联合化疗,无论对于急髓变或急淋变均取得了可观的疗效。相关研究报道显示 TKI 联合化疗治疗 CML 急变期可获得高达 47%~90% 的 HR,其中急淋变 CML 拥有更高的 CCyR<sup>[15]</sup>。伊马替尼联合柔红霉素和阿糖胞苷(DA)方案治疗的中位随访时间为 6.1 年,HR 患者的 OS 为 35.4 个月<sup>[12]</sup>,此外高三尖杉酯碱联合 TKI 在 CML 进展期患者中的治疗效果也得到证实,且高三尖杉酯碱的抗 CML 作用不受 ABL 激酶区突变的影响<sup>[11]</sup>。

## 4. allo-HSCT

allo-HSCT 作为伊马替尼治疗失败后、对药物不敏感、发生基因突变(T315I)、疾病进展的二线治疗,对于 CML 急变期治疗,HSCT 应首要考虑。国内研究结果显示,CML 急变期患者联合 TKI 化疗诱导达慢性期状态后,序贯 allo-HSCT 可明显延长患者 OS<sup>[16]</sup>。北京大学血液学研究所进行的回顾性单中心研究比较了 TKI + allo-HSCT 和单药 TKI 分别治疗 CML 急变期情况,结果显示 allo-HSCT 显著改善了 4 年 OS 率(46.7% 比 9.7%)和无病生存率(47.1% 比 10.0%)<sup>[17]</sup>。

国外一项研究统计了 1990~2004 年间进行移植的 CML 患者,显示出 CML 急变期患者行 allo-HSCT 后 2 年存活率为 16%~22%,移植相关死亡率为 50% 左右,影响因素主要包括年龄、疾病分期、危险评分、供者类型等<sup>[18]</sup>。后期一项回顾性研究纳入了 2004~2016 年间使用 TKI 治疗后接受 allo-HSCT 的 CML 急变期患者 170 例,对于移植前未达到缓解的患者 3 年 OS 率为 23.8%,然而对于急变期缓解后行 allo-HSCT 的患者 3 年 OS 率达 51.1%<sup>[19]</sup>,故移植后效果很大程度上取决于移植前的分期。一项瑞典的研究显示对于处于进展期和再次回到慢性期的 CML 患者行 allo-HSCT 后 5 年生存率分别为 36.9% 和 70.1%,移植的影响因素仍为移植时患者的分期及欧洲血液与骨髓移植学会(EBMT)积分<sup>[20]</sup>。对于老年 CML 进展期患者,虽然合并症多,更易合并基因突变,移植风险大,但对于适合移植的老年患者,当回到慢性期后,仍然可以进行强度减低的移植<sup>[21]</sup>。

虽然移植对于 CML 急变期患者至关重要,但移植后疾病复发也是导致移植失败的主要原因之一。慢性期患者移植后复发率为 10%~20%,而在加速期或急变期接受移植的患者复发率超过 50%,因此移植前应用 TKI 或者联合化疗尽量使患者重新回到慢性期,可提高移植成功率。

## 5. 其他治疗

目前嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)免疫疗法在急性 B 淋巴细胞白血病中取得了突破性进展,有报道显示 CML 急淋变患者 allo-HSCT 后再次复发,予 CAR-T 治疗可获得持久的治疗反应<sup>[22]</sup>。另有研究报道对 T315I 基因突变的患者给予 CAR-T 治疗后获得了持久的分子学反应,且患者再次出现对达沙替尼敏感,推测 CD19 CAR-T 治疗通过消除 CD19<sup>+</sup> 细胞克隆清除了 T315I 基因突变,这使患者再次获得达沙替尼治疗反应<sup>[23]</sup>。

综上所述,对于 CML 急变期的治疗,随着 TKI 的广泛使用,单药化疗基本被淘汰,TKI + 化疗的治疗方案疗效好,但治疗相关死亡率高,尽管二代及三代 TKI 可改善部分患者的生存情况,但目前 allo-HSCT 仍是 CML 急变期最有效的治疗手段,也会受年龄、供者、经费、移植后相关并发症等条件限制,所以需要根据年龄、急变类型、既往治疗方案、激酶突变结果、克隆演变、经费等实际情况,综合制定治疗方案。

## 参 考 文 献

- [1] Shah NP, Bhatia R, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2. 2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2024, 22(1): 43-69.
- [2] Cross NCP, Ernst T, Branford S, et al. European LeukemiaNet laboratory recommendations for the diagnosis and management of chronic myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2023, 37(11): 2150-2167.
- [3] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.021

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.021

· 继续教育园地 ·

## 血脂水平及降脂药物与恶性肿瘤的相关性研究进展

罗婷 邱令智 易东 鄢华

**[摘要]** 恶性肿瘤是威胁人类健康的主要原因之一,带来了全球范围内巨大的医疗负担。随着对恶性肿瘤研究的不断深入,发现脂代谢与细胞周期、细胞增殖、迁移和细胞凋亡密切相关,血脂水平可反映恶性肿瘤的进展,并可在一定程度上预测恶性肿瘤的预后。为探索恶性肿瘤治疗的新靶点、新策略,降脂药物与恶性肿瘤相关性的研究也越来越多。本文通过综述血脂水平与不同类型恶性肿瘤的关系,并阐述降脂药物对恶性肿瘤风险和预后的影响及其潜在机制,以期探索防治恶性肿瘤新思路提供重要支撑。

**[关键词]** 血脂; 降脂药物; 肿瘤

**[中图分类号]** R73

**[文献标识码]** A

恶性肿瘤是威胁全球人群健康的主要原因之一,给家庭及社会带来了巨大的生理及经济负担。根据最新数据,2022 年中国约有 482 万新发恶性肿瘤患者,其中约 321 万患者死亡<sup>[1]</sup>。

基金项目:武汉市科技局知识创新专项基础科研项目 (2022020801010576)

作者单位:430022,武汉亚洲心脏病医院心内科

通讯作者:鄢华, E-mail: yanhua0807@aliyun.com

预计到 2040 年全球恶性肿瘤患者将达到 2 840 万,比 2020 年增加 47%<sup>[2]</sup>。血脂水平可反应体内脂质代谢情况,血脂异常可通过影响免疫细胞的分化和功能来影响免疫系统功能进而影响其抗肿瘤活性。因此,血脂水平改变可能与恶性肿瘤有关。他汀类药物是目前应用较广泛的降脂药,可抑制肿瘤细胞的生长和转移,与癌症分级、癌症风险和癌症特异性死亡率呈负相关。贝特类降脂药通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ) 表达来抑制细胞增殖,进而抑制肿瘤细胞生长。新型

- [4] Chandran RK, Geetha N, Sakthivel KM, et al. Differential gene expression changes and their implication on the disease progression in patients with Chronic Myeloid Leukemia[J]. Blood Cells Mol Dis, 2019, 77: 51-60.
- [5] Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg; outcome of the patients alive after a 6-year follow-up[J]. Haematologica, 2008, 93(12): 1792-1796.
- [6] 王建祥, 黄晓军, 吴德沛, 等. 中国 15 家医院慢性粒细胞白血病发病状况及目前诊断治疗模式调查分析[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(11): 721-725.
- [7] 谭琳, 刘琳, 谢瑜, 等. 尼洛替尼联合 IFN $\alpha$ -2b 治疗进展期慢性髓系白血病患者疗效评估及对血清 LDH、 $\alpha$ -HBDH 和 ALP 的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(17): 2159-2162.
- [8] Saglio G, Hochhaus A, Goh YT, et al. Dasatinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic myeloid leukemia in blast phase after 2 years of follow-up in a phase 3 study: efficacy and tolerability of 140 milligrams once daily and 70 milligrams twice daily[J]. Cancer, 2010, 116(16): 3852-3861.
- [9] Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors[J]. Am J Hematol, 2015, 90(9): 755-768.
- [10] Atilla E, Ataca P, Ozyurek E, et al. Successful Bosutinib Experience in an Elderly Acute Lymphoblastic Leukemia Patient with Suspected Central Nervous System Involvement Transformed from Chronic Myeloid Leukemia[J]. Case Rep Hematol, 2015, 2015: 689423.
- [11] 王娟, 宋永平. 高三尖杉酯碱在慢性髓性白血病治疗中的作用机制[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(17): 2653-2656.
- [12] Cortes JE, Kantarjian H, Shah NP, et al. Ponatinib in refractory Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. N Engl J Med, 2012, 367(22): 2075-2088.
- [13] Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias[J]. N Engl J Med, 2013, 369(19): 1783-1796.
- [14] Sasaki H, Mitani S, Kusumoto S, et al. Pre-and post-transplant ponatinib for a patient with acute megakaryoblastic blast phase chronic myeloid leukemia with T315I mutation who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Hematol, 2019, 110(1): 119-123.
- [15] Jain P, Kantarjian HM, Gorab A, et al. Prognostic factors and survival

outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase in the tyrosine kinase inhibitor era: cohort study of 477 patients[J]. Cancer, 2017, 123(22): 4391-4402.

- [16] 余锋, 姚子龙, 李猛, 等. 慢性髓系白血病急变临床回顾性分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(4): 995-1000.
- [17] Jiang H, Xu LP, Liu DH, et al. Allogeneic hematopoietic SCT in combination with tyrosine kinase inhibitor treatment compared with TKI treatment alone in CML blast crisis[J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(9): 1146-1154.
- [18] Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006; transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Haematologica, 2006, 91(4): 513-521.
- [19] Radujkovic A, Dietrich S, Blok HJ, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Blast Crisis Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Retrospective Study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(10): 2008-2016.
- [20] Lübbing A, Dreimane A, Sandin F, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in the TKI era: population-based data from the Swedish CML registry[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(11): 1764-1774.
- [21] Deotare U, Kim DD, Lipton JH, et al. Management of Elderly Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in the Accelerated or Blastic Phase[J]. Drugs Aging, 2016, 33(5): 335-345.
- [22] Venkataraman V, Casey KS, Onozato M, et al. Long-term molecular tracking of CML with bilineal inv(16) myeloid and del(9) lymphoid blast crisis and durable response to CD19-directed CAR-T therapy[J]. Leukemia, 2020, 34(11): 3050-3054.
- [23] Zhou L, Shi H, Shi W, et al. Durable Molecular Remission in a Lymphoid BP-CML Patient Harboring T315I Mutation Treated with Anti-CD19 CAR-T Therapy[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 10989-10995.

(收稿日期: 2021-03-07)

(本文编辑: 余晓曼)