

慢性粒细胞白血病合并骨髓纤维化患者疗效的观察

张震东¹ 曾庆曙¹ 倪静¹

【摘要】 目的:观察慢性粒细胞白血病(CML)合并骨髓纤维化患者使用伊马替尼等 TKI 药物作为一线治疗的疗效和相关不良反应。**方法:**收集 136 例初治的 CML 慢性期患者,按照欧洲骨髓纤维化分级标准,将骨髓纤维化程度分为 3 组:骨髓纤维化(-/+)组 65 例,骨髓纤维化(++)组 40 例,骨髓纤维化(+++)组 31 例。观察 3 组患者使用伊马替尼治疗后 12 个月的临床疗效及相关不良反应。**结果:**在主要分子生物学反应方面,骨髓纤维化(-/+)组获得率明显高于骨髓纤维化(++)及骨髓纤维化(+++)组,分别为 84.62%、65.00%、54.84%。根据 NCI/NIH 毒性标准分级,在血液学毒性方面,3 组患者多为 I~II 级不良反应,大多具有自限性,III~IV 级不良反应少见。骨髓纤维化(-/+)组血液学毒性发生率明显低于骨髓纤维化(++)及骨髓纤维化(+++)组,分别为 32.31%、47.50%、74.19%。**结论:**无明显骨髓纤维化的 CML 患者能更多的达到主要分子生物学缓解,且血液学毒性较少。

【关键词】 慢性粒细胞白血病;骨髓纤维化;血液学毒性

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.01.006

【中图分类号】 R733.72 **【文献标志码】** A

Clinical observation on the curative effect of chronic myeloid leukemia with marrow fibrosis

ZHANG Zhendong ZENG Qingshu NI Jing

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, 230022, China)

Corresponding author: ZENG Qingshu, E-mail: Zengqingshu2014@163.com

Abstract Objective: To observe the curative effect and related adverse events of imatinib and other TKI drugs as first-line treatment in patients with chronic myelogenous leukemia (CML) combined with myelofibrosis. **Method:** A total of 136 cases of CML patients initially treated were collected and the degree of fibrosis was divided into three groups according to the European classification standard of bone marrow fibrosis: 65 cases of bone marrow fibrosis (-/+), 40 cases of bone marrow fibrosis (++) and 31 cases of bone marrow fibrosis (+++). The clinical efficacy and related adverse events were observed 12 months after the use of imatinib among the three groups of patients. **Result:** In terms of the major molecular biological response, the yield rate of the bone marrow fibrosis (-/+) group was significantly higher than those of the bone marrow fibrosis (++) and (+++) groups, which were 84.62%, 65.00% and 54.84%. According to the NCI/NIH toxicity standard classification, in terms of the hematological toxicity, most patients in the three groups were grade I-II adverse events and were self-limited, while grade III-IV adverse events were rare. The incidence of hematological toxicity in the bone marrow fibrosis (-/+) group was significantly lower than those in the bone marrow fibrosis (++) and (+++) groups, which were 32.31%, 47.50 and 74.19%. **Conclusion:** CML patients without significant bone marrow fibrosis can achieve major molecular biological remission and have less hematological toxicity.

Key words chronic myeloid leukemia; marrow fibrosis; hematological toxicity

在慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)的自然病程中常伴随有不同程度的骨髓纤维化,在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)时代之前,合并骨髓纤维化是 CML 进展为加速期的标准之一。在 TKI 药物作为一线治疗之后,骨髓纤维化不再作为 CML 病情进展的标准。TKI 药物治疗时代, CML 合并骨髓纤维化的患者与临床预后的关系,国内报道甚少,国外对此的看法亦有争议。骨髓纤

维化的严重程度与 CML 的进展、分期、预后是否相关,尚无明确定论。本研究探讨了伊马替尼等 TKI 药物治疗 CML 合并骨髓纤维化的患者各临床分期与骨髓纤维化程度的相关性,并分析其与预后的关系。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2014-03-2017-10 我院收治的初治 136 例 CML 患者,其中男 75 例,女 61 例;均选择伊马替尼治疗,按照伊马替尼 400 mg/qd 口服,在进餐时服药。治疗期间不服用其他抗 CML 药物,出现

¹安徽医科大学第一附属医院血液内科(合肥,230022)
通信作者:曾庆曙, E-mail: Zengqingshu2014@163.com

不良反应予以对症处理。患者服药前生化指标、心电图等指标均无异常。所有患者均符合 2013 年版 NCCN 指南中 CML-CP 的诊断标准。

1.2 方法

1.2.1 骨髓活检 136 例患者均于髂后上棘取 (0.8~1.0) cm×0.3 cm 的骨髓组织标本,固定于 PBS 缓冲液 (pH 7.2) 的福尔马林溶液 (10%) 中 24 h,制成 2~5 μm 厚的切片,分别采用 Giemsa 及 PE 染色。在低倍镜 (LPF, ×100 倍) 观察 Giemsa 及 PE 染色下胶原纤维增生情况及网状纤维的增生情况。

1.2.2 骨髓纤维化分级 根据欧洲骨髓纤维化分级标准, MF-0: 散在线性网状纤维, 无交叉, 相当于正常骨髓; MF-1: 疏松的网状纤维, 伴有很多交叉, 特别是血管周围区; MF-2: 弥漫而且浓密的网状纤维增多, 伴有广泛交叉, 偶尔仅有局限性胶原纤维和 (或) 局限性骨化; MF-3: 弥漫而且浓密的网状纤维增多, 伴有广泛交叉, 有胶原纤维束, 常伴有显著的骨硬化。

1.3 疗效评价

参照 2013 年 NCCN 指南^[1], 在分子生物学反应方面, 疗效最佳为 3 个月至少 BCR-ABL^{IS} ≤ 10%, 6 个月 BCR-ABL^{IS} ≤ 1%, 12 个月达到主要分子生物学缓解 (MMR) (BCR-ABL^{IS} ≤ 0.1%) (BCR-ABL 融合基因结果均由我院中心实验室标化, 下文标化的 BCR-ABL 融合基因结果均由 BCR-ABL^{IS} 表示)。

1.4 安全性评价

对心脏毒性、肝肾功能、血液生化、血液学不良反应及非血液学等所有不良反应进行监测。不良反应根据 NCI/NIH 毒性标准分级。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析。年龄、服药时间使用 *t* 检验, 不同组间的差异性分析采用 Pearson χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况

136 例 CML 患者中, 骨髓纤维化 (-/+) 组 65 例, 男 35 例, 女 30 例, 平均年龄 (40.64 ± 13.60) 岁, 服药时间 (59.80 ± 32.88) 个月; 骨髓纤维化 (++) 组 40 例, 男 26 例, 女 14 例, 平均年龄 (42.96 ± 14.17) 岁, 服药时间 (53.96 ± 30.81) 个月; 骨髓纤维化 (+++) 组 31 例, 男 14 例, 女 17 例, 平均年龄 (44.48 ± 16.31) 岁, 服药时间 (45.38 ± 29.11) 个月。3 组患者年龄、性别、服药时间均差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 疗效评价

根据 ELN 指南, 骨髓纤维化 (-/+) 组 65 例

患者中, 在 12 个月时达到 MMR 共有 55 例, 占 84.62%; 骨髓纤维化 (++) 组 40 例患者中, 在 12 个月时达到 MMR 共有 26 例, 占 65.00%; 骨髓纤维化 (+++) 组 31 例患者中, 在 12 个月时达到 MMR 共有 17 例, 占 54.84%。骨髓纤维化 (-/+) 组 12 个月时 MMR 获得率明显高于骨髓纤维化 (++) 及骨髓纤维化 (+++) 组 ($P < 0.05$)。

2.3 不良反应评估

在血液学毒性方面, 3 组主要不良反应均为贫血、中性粒细胞及血小板减少, 多为 I~II 级, III~IV 级不良反应少见, 经促造血药物对症治疗后大多可恢复正常。骨髓纤维化 (-/+) 组 65 例患者中, 21 例有血液学毒性, 占 32.31%; 骨髓纤维化 (++) 组 40 例患者中, 19 例有血液学毒性, 占 47.50%; 骨髓纤维化 (+++) 组 31 例患者中, 23 例有血液学毒性, 占 74.19%。骨髓纤维化 (-/+) 组血液学毒性发生率明显低于骨髓纤维化 (++) 及骨髓纤维化 (+++) 组 ($P < 0.05$)。

在非血液学不良反应方面, 3 组主要不良反应为胆红素升高、皮疹、水肿、肌肉关节痛、转氨酶、脂肪酶及血糖升高, 多为 I~II 级, 且大多数患者具有自限性。III~IV 级不良反应少见, 且患者经相关药物对症治疗后均有一定程度恢复。骨髓纤维化 (-/+) 组 65 例患者中, 皮疹 25 例 (38.46%)、胃肠道反应 8 例 (12.31%)、水肿 2 例 (3.08%)、肌肉关节痛 15 例 (23.08%)、总胆红素升高 35 例 (53.85%)、ALT 升高 19 例 (29.23%)、AST 升高 7 例 (10.77%)、血清脂肪酶升高 19 例 (29.23%)、血糖升高 17 例 (26.15%)、血脂升高 13 例 (20.00%)、血胆固醇升高 4 例 (6.15%)、QTC 间期延长 2 例 (3.08%), 其中 III~IV 级皮疹 4 例 (6.15%); 骨髓纤维化 (++) 及 (+++) 组 71 例患者中, 皮疹 24 例 (33.80%)、胃肠道反应 21 例 (29.58%)、水肿 35 例 (49.30%)、肌肉关节痛 12 例 (16.90%)、总胆红素升高 19 例 (26.76%)、ALT 升高 17 例 (23.94%)、AST 升高 2 例 (2.82%)、血清脂肪酶升高 5 例 (7.04%)、血糖升高 2 例 (2.82%), 其中 III~IV 级皮疹 2 例 (2.82%)、III~IV 级水肿 5 例 (7.04%)。

2.4 疾病预后评估

目前常用的评分系统包括 Sokal、Hasford、EUTOS 及 ELTS 等, 国内常用 Sokal 评分来评估患者预后风险, 中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南 (2016 年版), Sokal 评分小于 0.8 为低危, 0.8~1.2 为中危, 大于 1.2 为高危。不同的危险程度分组是临床选择用药及评估预后的指标, 对于高危的患者需进行更积极的治疗和检测。对本组 136 例患者进行分析, Sokal 评分分为低危组 (52 例) 和中高危组 (中危 61 例、高危 23 例), 伊马替尼治疗 12

个月后,低危组 MMR 获得率为 84.62%(44/52),明显高于中高危组 MMR 获得率 64.29%(54/84)($P<0.05$,表 1)。同时我们发现,骨髓纤维化的程度与 Sokal 评分的危险程度也存在相关性($P<0.01$,表 2)。

表 1 Sokal 评分的危险度分层与预后的关系

Sokal 评分	预后/例(%)	
	无 MMR	≥MMR
低危组(52 例)	8(15.38)	44(84.62)
中危组(61 例)	19(31.15)	42(68.85)
高危组(23 例)	11(47.83)	12(52.17)

表 2 骨髓纤维化程度与 Sokal 评分的关系

骨髓纤维化程度	Sokal 评分/例(%)	
	低危	中高危
骨髓纤维化(-/+)组(65 例)	36(55.38)	29(44.62)
骨髓纤维化(++/+++)组(71 例)	16(22.54)	55(77.46)

3 讨论

CML 是一组以 t(9;22)(q34;q11)染色体易位导致的 BCR/ABL 融合基因形成为特征的骨髓增殖性恶性肿瘤^[2]。伊马替尼等 TKI 药物的出现为 CML 的治疗带来了极大进展,以伊马替尼为代表的此类药物被国内外诊疗指南列为一线治疗药物^[3]。但仍有部分患者未取得理想的疗效而导致治疗失败。有研究表明,CML 合并骨髓纤维化是导致治疗失败的原因之一。

CML 患者常合并不同程度的骨髓纤维化,其具体机制尚不明确,一般认为这是白血病细胞和产生胶原的细胞之间异常作用导致的继发现象。在 TKI 时代之前,根据 Lazzarino 等^[4]报道,在 139 例 CML 患者中进行了 221 次骨髓活检,其中 160 次(72%)发生了骨髓纤维化;国内相关文献报道,在 36 例 CML 慢性期患者中,共 29 例发现骨髓纤维化,占 80.56%^[5]。本文在 136 例 CML 患者中发现 71 例(52.21%),低于前两者文献的报道,这可能与患者使用 TKI 类药物治疗以及在疾病不同阶段的活检有关。

通过对本组 136 例 CML 患者使用伊马替尼治疗 12 个月时疗效观察,发现骨髓纤维化的程度与患者的治疗效果之间有密切关系。国外多数此类研究均报道了骨髓纤维化程度与 CML 患者治疗效果密切相关,国内吴传印^[6]、周政文等^[7]研究显示,CML 患者合并骨髓纤维化预后欠佳,生存率明显降低。在应用 TKI 药物治疗之后,CML 合并骨髓纤维化的患者相关预后及风险,报道较少。本组旨在研究 TKI 药物时代两者的相关性,在已知预后

的 136 例患者中,治疗 12 个月时达到 MMR 的患者,骨髓纤维化(-/+)组占 84.62%,骨髓纤维化(++)组占 65.00%,骨髓纤维化(+++)组占 54.84%($P<0.05$)。可见随着骨髓纤维化程度的加重,CML 患者在 12 个月及 12 个月后达到 MMR 的比例明显降低,由此可见即使应用 TKI 作为一线治疗,骨髓纤维化依然在一定程度上影响着 CML 患者的治疗效果,随着骨髓纤维化程度的加重患者治疗效果越差。国内常用骨髓纤维化作为判断 CML 患者预后不佳的指标,但最新 WHO 已删除此标准,根据本研究结论,我们仍需对骨髓纤维化高度重视。

骨髓纤维化患者在病程中常伴有不同程度的贫血,患病 1 年的患者该比例可上升至 37%~64%^[8]。其中,贫血多以中、重度的正常细胞性贫血为主,骨髓纤维化患者的贫血机制相对复杂,来自于成纤维细胞的过量胶原异常沉积是造成骨髓纤维化的基础,而骨髓纤维化是造成严重贫血等骨髓造血功能不全的主要原因^[8]。本组患者的血液学毒性主要为贫血、中性粒细胞及血小板减少,多为 I~II 级,III~IV 级不良反应少见,骨髓纤维化(-/+)组血液学毒性占 32.31%,骨髓纤维化(++)组血液学毒性占 47.50%,骨髓纤维化(+++)组血液学毒性占 74.19%($P<0.05$)。国内相关文献亦表明血液学不良反应中,III 级白细胞减少与血小板减少的发生率分别为 8.5%和 21.0%,无 IV 级血液学不良反应发生。非血液学不良反应多为 I~II 级^[9]。CML 患者合并骨髓纤维化亦表现近似结果,但随着骨髓纤维化程度的加深,血液学毒性的发生率也随着增加。

根据 NCCN、ELN 以及中国慢性髓系白血病的诊断和治疗指南,均推荐 Sokal、Hasford、EUTOS 及 ELTS 等评分系统作为 CML 患者的生存及预后的工具。相关文献提示,Sokal、Hasford、EUTOS 及 ELTS 能很好地预测患者的生存及预后,常用的有 Sokal 评分,能很好地预测患者第 1 次的 MMR 及 MMR 的总体发生率^[10-11]。根据本实验结果可知 Sokal 低危组患者能更多的达到 MMR,总体预后相对中高危组患者较好,这符合国际上大多数的研究结果。同时我们发现骨髓纤维化程度与 Sokal 评分也存在一定的相关性。Sokal 评分中高危的患者骨髓纤维化程度明显,而骨髓纤维化程度加深导致患者 12 个月时 MMR 获得率降低,这可能是 Sokal 评分中高危患者预后不佳的因素之一。

综上所述,使用伊马替尼治疗 CML 合并骨髓纤维化患者,随着骨髓纤维化程度的加重,治疗效果及预后均表现较差,不良反应发生比例也越高。CML 患者根据 Sokal 评分的低中高危及程度不

同,能很好地预测患者的总体预后,同时 Sokal 评分中高危的患者骨髓纤维化程度也逐渐加重。但在患者疾病进展以及总体生存时间方面,由于收集数据过少及随访项目不完善,未做进一步的研究。

参考文献

- [1] Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia; 2013[J]. *Blood*, 2013, 122: 872-884.
- [2] Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia[J]. *Lancet*, 2015, 385: 1447-1459.
- [3] Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, et al. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia; which, when, for whom? [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14: 141-154.
- [4] Lazzarino M, Morra E, Castello A, et al. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukaemia: clinicopathologic correlations and prognostic significance [J]. *Br J Haematol*, 2010, 64: 227-240.
- [5] 彭芝梅, 蔡爱玲. 骨髓组织检查对慢性粒细胞白血病与骨髓增生异常综合征的诊断价值探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(12): 1731-1733.
- [6] 吴传印. 骨髓活检在评估慢性粒细胞白血病预后 32 例分析[J]. *吉林医学*, 2009, 30(12): 1181-1182.
- [7] 周政文, 连海燕. 骨髓活检判断慢性粒细胞白血病预后 32 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2008, 8(19): 4705-4708.
- [8] 李明. 骨髓纤维化贫血的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(3): 321-324.
- [9] 马军, 罗建民, 闻艳, 等. 国产甲磺酸伊马替尼治疗初诊慢性髓系白血病慢性期的临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(11): 841-845.
- [10] Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, et al. The EUTOS long-term survival score is predictive for response and outcome in CML patients treated frontline with nilotinib-based regimens [J]. *Haematologica*, 2016, 101: 152-152.
- [11] Molica M, Canichella M, Alunni Fegatelli D, et al. The EUTOS long-term survival score accurately predicts the risk of death in chronic myeloid leukaemia patients treated outside of clinical trials[J]. *Am J Hematol*, 2017, 92: E661-E664.

(收稿日期: 2018-11-28)

(上接第 19 页)

- (4): 20-21.
- [3] Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2011, 377: 393-402.
- [4] Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 176: 101-110.
- [5] Saleh MN, Bussel JB, Cheng G, et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia; results of the long-term, open-label EXTEND study [J]. *Blood*, 2013, 121: 537-545.
- [6] Mahévas M, Fain O, Ebbo M, et al. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study[J]. *Br J Haematol*, 2014, 165: 865-869.
- [7] Gibiansky E, Zhang J, Williams D, et al. Population pharmacokinetics of eltrombopag in healthy subjects and patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 842-856.
- [8] Hayes S, Ouellet D, Zhang J, et al. Population PK/PD modeling of eltrombopag in healthy volunteers and patients with immune thrombocytopenic purpura and optimization of response-guided dosing[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51: 1403-1417.
- [9] Zhou B, Zhao H, Yang RC, et al. Multi-dysfunctional pathophysiology in ITP[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2005, 54: 107-116.
- [10] Kim TO, Despotovic J, Lambert MP. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2018, 2: 454-461.

(收稿日期: 2018-12-03)