

慢性髓细胞白血病治疗困惑与思考

TKI 联合白血病干细胞清除策略或可治愈慢性髓细胞白血病

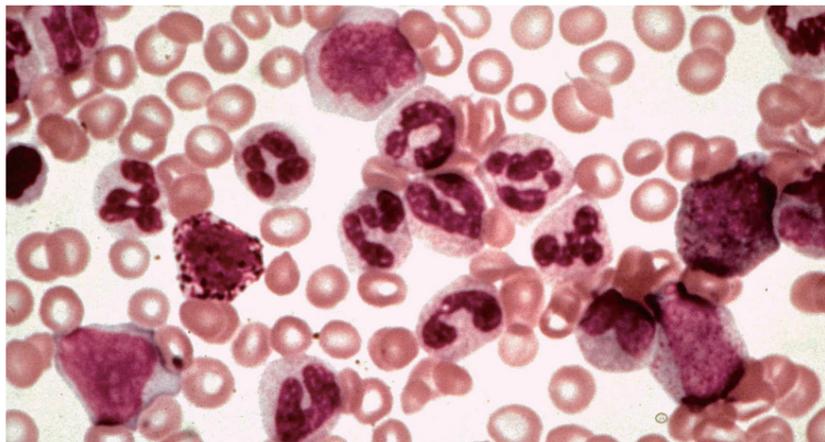
▲ 北京大学人民医院 北京大学血液病研究所 常英军

药物治疗

一线治疗选择

随着许多国家批准尼洛替尼、达沙替尼作为慢性髓细胞白血病（CML）一线治疗药物，临床医生在酪氨酸激酶抑制剂（TKI）选择上面临着诸多困惑。

澳大利亚 Hughes 教授认为，CML 患者应根据初诊时确定的治疗目的选择 TKI。对于合并其他脏器疾病的老年患者而言，CML 治疗的主要目标是降低进展风险、延长生存期；对于一般情况和 TKI 耐受性都较差的老年患者，维持较高的生活质量远比延长生存期更重要。对于年轻患者而言，最大限度延长生存期仍是治疗的主要目标，但停药后长期缓解也是需要考虑的目标之一。此外，初诊患者的治



慢性髓细胞白血病血细胞

疗还需考虑三个问题。

☆ 评估伊马替尼、尼洛替尼和达沙替尼临床应用的优、缺点；另外值得注意的是，尽管最佳治疗剂量仍未确定，但迄今为止数据显示伊马替尼疗效优于其他 TKI。

☆ 对于高危患者（评分系统包括 Sokal、Hasford 以及 EUTOS 等），应选择尼洛替尼或达沙替尼。

☆ 或可作为一线治疗的其他方法包括博舒替尼、普纳替尼、长效干扰素（IFN- α ）联合 TKI 等。

近年来，多种生物学标志物可用来预测 TKI 疗效，如 IC50、OCT-1、CIP2A、GIF-1 以及 BIM 多态性等。其中 BIM 缺失、OCT-1 也是 CML 的潜在治疗靶点。这些标志物预示着今后 CML 研究的

两个新方向：（1）如何将标志物与 Sokal、Hasford 及 EUTOS 等评分系统结合，建立更理想的 CML 预后评分系统；（2）如何将 TKI 与其他针对 BIM 缺失（BH3 类似物）、OCT-1（双氯酚酸）等潜在 CML 靶点的药物联合，以进一步提高 CML 患者的疗效、降低耐药发生率。

疗效监测

尽管美国国立综合癌症网络（NCCN）2013 和欧洲白血病网络（ELN）2009 指南推荐 3、6、12、18 个月作为 TKI 治疗后疗效评估时间点，但 3 个月的监测似乎更为重要。

德国学者 Hanfstein 等

开展一项纳入 1440 例患者的 CML-IV 研究显示，TKI 治疗后 3 个月，BCR-ABL1 水平 > 10% 的患者 5 年总生存（OS）率为 87%；BCR-ABL1 水平 > 1% 且 \leq 10% 患者的 OS 率为 94%；BCR-ABL1 水平

\leq 1% 患者的 5 年 OS 率为 97%。来自英国伦敦翰默史密斯医院的研究结果显示，282 例接受 TKI 治疗的 CML 患者中，BCR-ABL1 水平 > 9.84% 的患者无进展生存（PFS）率、OS 率显著低于 BCR-ABL1 \leq 9.84%

的患者。上述研究提示，3 个月的分子学缓解较 6 个月主要细胞遗传学缓解（MCyR）和 12 个月时的完全细胞遗传学缓解（CCyR）能提供更理想的预后信息。

TKI 停药指征

美国学者 Sweet 认为，Sokal 积分低危患者、TKI 前接受 IFN- α 治疗、停药前获得长时间的完全分子学缓解（CMR）、停药前长期应用伊马替尼（> 60

个月）及治疗 3 个月时获得很好的分子学缓解，是停药后低分子学复发率和长期无治疗缓解（TFR）的良好预后因素；持续、稳定的 CMR 是降低停药

后分子学复发的前提。尽管如此，国际尚无 TKI 治疗的停药标准，停用 TKI 治疗仍仅限于临床试验，并未成为常规策略。因此，国内学者应根据

BCR-ABL1 水平开展多中心、前瞻性临床注册试验探讨中国 CML 患者 TKI 停药的可行性。而对于未纳入临床试验的 CML 患者，TKI 停药应慎之又慎。

干细胞清除

CML 干细胞表型是 Lin-CD34⁺CD38⁻CD90⁺，具有此类表型的细胞群中 BCR-ABL1⁺ 的细胞与正常造血干细胞的表型极为相似、且比例相当。

美国波士顿 Ahmed 教授认为，尽管伊马替尼停药后患者获得 TFR 提示免疫机制有助于根除白血病干细胞（LSC），但 LSC 仍是 CML 患者获得 CMR 后复发的根源。目前，清除 LSC 可采取三种策略。

☆ 针对 LSC 的信号通路，如 JAK2、PIK3/AKT/mTOR、WNT/ β -catenin、BCL-2 等。

☆ 免疫学方法，如



常英军 教授

IFN- α 、BCR-ABL1 肽疫苗等。

☆ 针对 LSC 微环境，如粒细胞集落刺激因子促 LSC 进入细胞周期、JAK2 或 VEGFR1 抑制剂、CXCR4 拮抗剂及甲状腺腺激素等。

在这方面我国与国外差距较大，应加大 CML 基础研究的人才和资金投入力度。

异基因造血干细胞移植

TKI 时代异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）治疗 CML 有了极大的变化，Ponatinib 的出现使得携带 T315I 突变的患者无需再接受 allo-HSCT 治疗。

澳大利亚 Hughes 教授将 allo-HSCT 的适应证总结为三点。

☆ 初诊的急变期 CML 患者或 TKI 治疗过程中进

展为急变期或加速期的患者，这些患者治疗后进入慢性期。

☆ 对二代 TKI 治疗无效后，采用 Ponatinib 治疗仍无效的患者。

☆ 儿童 CML 未获得主要细胞遗传学缓解，或尽管应用达沙替尼或伊马替尼治疗，但 6 个月时 BCR-ABL1 水平 > 10% 的患者。

结语

CML 的一线治疗选择、疗效监测、停药、CML 干细胞清除以及 allo-HSCT 在 CML 治疗中的地位一直是业内热议的话题。此外，TKI 耐药以及 CML 患者的生活质量等亦是目前学者讨论的热点话题。总之，从基础到临床研究的进展不仅巩固了 TKI 作为 CML 一线治疗的地位，而且其与 LSC 根除策略的联合极有可能迎来药物治愈 CML 的新时代。

第八届中国医师协会血液科医师论坛会议通知

经中国医师协会批准，中国医师协会血液科医师分会定于 2014 年 5 月 8-10 日在广东省广州市举行第八届中国医师协会血液科医师论坛。会议由中国医师协会血液科医师分会主办，由中山大学附属第一医院和北京大学血液病研究所联合承办。

本次论坛在秉承历届论坛特色基础上增加创新性内容。盛邀国内多位院士、著名学者等就科研方法学、转化医学等问题做专题演讲，继续以病例讨论方式提供各级医生之间近距离的专业交流，新设立了“辩论与争鸣专题”，就血液病诊治问题进行实战环节的辩论及争鸣。论坛分为 3 个专题：（1）重大科学技术与方法学；（2）专科医师培训——疑难病例讨论；（3）辩论与争鸣。此会议为中国医师协会一类学术会议，将授予国家级继续教育学分 6 分。

相信本次会议会对血液科医师提升职业素质、丰硕职业生涯产生重要影响，欢迎广大临床一线的血液科医师莅会！

报到时间：2014 年 5 月 8 日全天

会议时间：2014 年 5 月 9-10 日

会议地点：广州东方宾馆

大会主席：黄晓军教授 北京大学人民医院

执行主席：李娟教授 中山大学附属第一医院

大会秘书长：刘开彦教授 北京大学人民医院

刘代红教授 北京大学人民医院

胡亮钉教授 解放军 307 医院

联系人：陈月 宋超

联系方式：010-88324577 Email: bayou919@sina.com