

给 CML 患者们的治疗建议¹

慢性粒细胞白血病（CML）²一般都能从致命疾病逐渐变成可控制的疾病。对大多数患者来说，如果能好好治疗，它就不像刚开始时那样威胁生命了。近年来，有更好的治疗让 CML 患者受益，其中包括：

- 伊马替尼（格列卫）于 2001 年被欧洲药监局（EMA）批准
- 达沙替尼（Sprycel）2006 年被 EMA 批准
- 尼洛替尼（达希纳）2007 年被 EMA 批准

自从伊马替尼被批准后，医生们对如何使用这些药物治疗患者知道的更多了。如今，治疗 CML 的目标是让患者生存下去，并且享受更好的生活质量。

为此，欧洲白血病网（ELN）选择在 2009 年更新了治疗建议。这些建议用来让医生们帮助像你这样的 CML 患者得到最好的照顾。

以下概述是基于当时能找到的最好的科学数据的基础上编写而成的。

需要记住，个别患者可能发现根据他们自身经历，他们的治疗与这里建议的有所不同。你可以用这份概述作为一个起头，和你的医生谈谈。还有，你也可以在医生没有按照这些建议治疗时请他解释一下。

CML 标准治疗

治疗是固定地一步步来的。这些疗法被称之为一线，二线，三线治疗。患者将会服用酪氨酸激酶抑制剂。这能抑制酪氨酸激酶的活性，而 Bcr-Abl 是 Ph+ CML 主要病因和驱动因素。这些药物能使疾病停止恶化，重塑健康，但不太可能治愈白血病。

1. 伊马替尼

伊马替尼是一种能够在大多数 CML 患者身上创造良好反应的酪氨酸激酶抑制剂。³ 不过，有些患者可能对药物没有反应，或者反应不够好。还有些患者可能会耐药，或是抗药。

2. 达沙替尼或尼洛替尼

你的医生还可能会开给你其他酪氨酸及酶抑制剂---达沙替尼或是尼洛替尼，它们通常被称为第二代酪氨酸激酶抑制剂。这可能是因为你当前的用药史，或是你的白血病细

¹ 这份基于 2009 年 ELN 指南的便于患者阅读的治疗建议简略由世界各地的患者机构与专家们编写。此中文版由上海根与芽 CML 希望之家 (<http://www.jgi-shanghai.org/>) 翻译，经上海诺华地区医药学术专员余敏老师修改指正。如果有任何问题，请来电或发送邮件与我们联系：86-21-63526112；cmlhomeofhope@gmail.com

² 在 TKI 时代积极治疗前提下

³ 伊马替尼是一靶向抑制 Bcr-Abl 激酶的口服有效的药物。由于其作用机制所致，已经证实伊马替尼对 CML 而言是一耐受良好且有效的治疗药物，其在新近诊断患者中的反应率（主要细胞遗传学反应率达 83%）显著优于 α -干扰素联用阿糖胞苷标准治疗的反应率（20%）。

胞在某些方面发生变化，例如得到或者显示出新的生物系变化（例如变异），使得白血病细胞对正在使用的药物产生抗药性。有些抗体细胞无法对达沙替尼产生良好反应。有一些则是对尼洛替尼反应不好。还有其它细胞对其它药物反映不好。选择什么药物参考在你的用药情况之下药物的特定的变异的表现或是副作用，或者考虑你正在同时使用的其它药物。

3. 干细胞移植

如果所有这些药都不起作用，或是你已经到了加速期（AP）甚至急变期（BP），你的医生可能会告诉你要从捐献者那里寻找健康髓细胞。这被称之为干细胞移植。

新的干细胞可以帮助你的身体制造足够的健康的红细胞，白血细胞和血小板。如果成功了，移植可以令你痊愈。但是移植的风险也很大，甚至可能导致死亡。这就是为什么大多数情况下移植都不是首选项。

4. 干扰素

在伊马替尼出现前，如果干细胞移植不行的话就选择用干扰素做药物治疗。干扰素能杀死 CML 细胞。如果大剂量地单独使用，虽然到不了酪氨酸及酶抑制剂达到的反应也能有很好地反应。另外，大剂量地单独用干扰素治疗的话副作用也很常见。如今，干扰素有时小剂量地和酪氨酸激酶抑制剂混合使用，引出额外的免疫反应来与抗击 CML。

*记录上显示，自从 ELN 的 CML 应对建议发布后治疗方式取得了一些新进展。本文仅针对 2009 发布的内容。你的医生可能会给你一些新进展下的建议，例如 CML 一线治疗方法的改变。

下面的内容展示了 ELN 的最新治疗建议。

这些治疗建议中：

- 如果 3 个月后你的血细胞技术没有恢复到正常水平，治疗就是失败了。正常的血细胞技术是指你拥有和健康人一样的红细胞数，白血细胞数，和血小板数。
- 如果 6 个月后，你的骨髓中超过 65% 的细胞带有费城染色体，这种反应为欠佳。
- 如果 6 个月后，你的骨髓中超过 95% 的细胞带有费城染色体，治疗就是失败了。因此，你需要经常检查费城染色体。并且按医生建议的频率检查血细胞计数。

治疗目标

CML 患者对治疗的反应各有不同，但是有一些目标是共通的，这样你和你的医生就能判断治疗是不是起作用。

- 缓解 CML 的疾病症状
- 血细胞计数恢复正常
- 白血病细胞减少或消失，根据费城染色体（细胞学反应）或者酪氨酸激酶基因拷贝数（分子学反应）决定。

- 酪氨酸激酶基因拷贝数数目减少到检测不到的程度

这些目标是大概的建议。你的具体治疗目标会随时变化，并且按照你被诊断为 CML 时的情况，年龄，所经受的副作用，治疗的反应和健康程度来确定。

在治疗过程中，你的医生会通过你的血液测试以及骨髓测试来跟踪治疗。这些测试能够帮助你的医生判断你是否达到了治疗目标。以下图表能帮助你了解你的测试结果意味着什么。

专业术语

以下的图表中有许多医学词汇和缩写。你可能会想在下次去看医生讨论病情的时候带着。带着朋友或者家人帮你记笔记也是个好主意。要理解图表，下面这些定义很重要。

反应定义

- **最佳反应**意味着不需要更改治疗方式
- **次优反应**意味着长期使用这种治疗方式效果可能挺好，但达到最优反应的几率不高。所以改变治疗方式可能对你有好处。
- **失败**意味着这种治疗方法很可能不起作用。所以如果可能的话你和你的医生应该要讨论一下其它治疗方法。
- **警告**意味着你的体质可能导致你对某些治疗反应不太好。所以你的医生将会密切监测你的治疗。你的医生会用这些警告的内容来判断你对某种治疗的反应是最佳、次优还是失败。

治疗反应缩写：

- **CHR** 代表完全血液学反应
 - **CCgR** 或者 **CCyR** 代表完全细胞遗传学反应
 - **MCgR** 或者 **MCyR** 代表主要细胞遗传学反应
 - **PCgR** 代表部分细胞遗传学反应
 - **CgR** 或者 **CyR** 代表副细胞遗传学反应⁴
 - **MMR** 代表主要分子学反应
 - **CMR** 代表完全分子学反应
-

基因和染色体定义：

- **Ph** 代表费城染色体，这是 9 号染色体长臂移至 22 号染色体短臂上，产生了新的基因信息：BCR-ABL 基因。
- **BCR-ABL** 是导致引起 CML 的蛋白的基因变化。
- **RT-qRCR** 代表量化实时聚合酶链和反应，一种 BCR-ABL 量化方法。
- **变异**意味着在 BCR-ABL 基因里已发生变化使得它们对 BCR-ABL 抑制剂较为不敏感

⁴我们一般就说是细胞遗传学反应

- **CCA** 代表克隆性染色体异常。这些是另一种染色体异常。
- **CCA/Ph+**意味着在骨髓细胞中有其它染色体变化也带着费城染色体。
- **CCA/Ph-**意味着骨髓细胞中有其他染色体变化不带着费城染色体

CML 治疗的目标是达到疾病缓解。CML 缓解被定义为：

- **完全血液学反应 (CHR)**---血液细胞计数回到正常值，测试结果中没有发现任何不成熟白血细胞。还有，脾脏也恢复到肿大前的正常大小。
- **完全细胞学反应 (CCgR 或者 CCyR)**---在血液和骨髓中没有发现带费城染色体的细胞。
- **完全分子学反应 (CMR)**---PCR 测试没有在血液中检测到 BCR-ABL。大多数 CML 患者都没有达到完全分子学反应。即使达到了，很可能血液中还是有非常少量的 BCR-ABL。
- **主要分子学反应 (MMR)**---PCR 测试还是发现了 BCR-ABL,但数量很少。医生把这当做非常棒的反应结果。

不像其它癌症患者，处于缓解的 CML 患者并不是被治愈了，以目前所知的情况，我们不能同意停止治疗。即使测试已经不能在你的细胞中发现 CML 的踪迹，疾病还是可能非常突然地复发。

你的医生会要你在不同的时间段做测试，这样他就能监控你的身体对疾病和药物的反应。这张表格概括了达到缓解时你的实验数据看起来是什么样的，还有你多久应该做一次测试。

表格 1

| | 缓解 | 测试 |
|--|--|---|
| 血液学 完全 (CHR) | 血小板数 $<450 \times 10^9/L$ 白血细胞数(WBC) $<10 \times 10^9/L$ 差动：没有不成熟粒 嗜酸性粒细胞 $<5\%$ 脾脏不肿大 | 在诊断时做这个测试。接着在确定达到 CHR 前每 15 天做一次测试。 要求至少三个月做一次测试 |
| 细胞遗传学 完全 (CCyR) ⁴ 部分 (PCGR) 副 最小 无 | 没有 Ph+中期 1-35% Ph+中期 36-65% Ph+中期 66-95% Ph+中期 95% Ph+中期 | 在诊断时做测试，然后是 3 个月，6 个月。 每 6 个月做测试直到确定达到 CCyR。 如果还没有确定分子学测试每 12 个月做一次 为了预防各种情况，治疗失败，耐受，不知原因的贫血，白细胞减小和血小板减少等需要定期做测试 |

| | | |
|-----------------|--|---|
| 分子学 完全 (CMR) | PCR 测试没能在血液检测到任何 BCR-ABL 基因 国际上的标准为 ≤0.1%BCR-ABL | RT-qPCR: (量化实时聚合酶链合反应): 每 3 个月一次, 直到确定获得了 MMR. 之后至少每 6 个月做一次。 变异性研究: 在次优反应或是治疗失败的情况下, 要求在改变疗法之前先做测试 |
| 主要 (MMR) | | |

⁴ 如果无法得到骨髓细胞中期或是用染色体现代分析来评估 (一种用来判断染色体畸变的方法), CCgY(或 CCyR)的定义是建立在荧光原位杂交相间之上 (FISH), 这是另一种检测血液细胞中的费城染色体的方法。

• 许多研究中, PCgR 和 CCyR 算作一类, 都是主要 CgR.

你是否在 CML 的早期阶段, 刚开始每天服用 400mg 的伊马替尼? 读一下这张表格。参见词汇表中这些反应和监控的定义。

表格 2

| 时间 | 最佳反应 | 次优反应 | 失败 | 警告 |
|---------|--------------------|------------------|-------------------------------------|---|
| 确诊时 | N/A(此处不适用) | N/A(此处不适用) | N/A(此处不适用) | 高危 ⁰³ CCA/Ph ³ |
| 3 个月后 | CHR 以及 Ph+ <66% | Ph+ >95% | 没达到 CHR | N/A(此处不适用) |
| 6 个月后 | Ph+ <36% | Ph+ >35% | Ph+ >95% | N/A(此处不适用) |
| 12 个月后 | CCyR | Ph+ 在 1 到 35% 之间 | Ph+ >35% | 没有达到 MMR |
| 18 个月后 | MMR | 没有达到 MMR | 没有达到 CCyR | N/A(此处不适用) |
| 治疗中任何阶段 | 稳定或者 MMR 更好 | 失去了 MMR 基因变异 | 失去了 CHR 失去了 CCyR 基因变异 CCA/Ph+ | 在转录水平上增长了 CCA/Ph- |

⁰Sokal 或 Hasford 数据定义

¹BCR-ABL1 激酶主要变异还是对伊马替尼有反应

²BCR-ABL1 激酶主要变异对伊马替尼和其它酪氨酸及酶抑制剂反应很差

³CCA/Ph+ (Ph 阳性细胞中无性染色体异常) 时诊断中的“警告”信号

- 如果在治疗中出现, 是治疗失败了的信号
- 想要作为一个警告信号, 你必须连续得到 Ph+细胞的两个阳性检测结果。并且在至少 2 个 Ph+细胞中出现相同的 CCA

慢性期患者的治疗建议

你是否在疾病的慢性期? 先读读下表, 了解你能选择的第一、第二、和第三线疗法。需要注意的是自从 ELN CML 应对建议在 2009 年出版后治疗已有了新进展; 这张表主要

仅仅是 2009 年出版的内容。

表 3

| 慢性期 (CP) | 哪些患者? | 何种治疗? |
|-----------------|-----------------------|--|
| 第一线 | 所有患者 | 每日 400mg 伊马替尼, 在有些国家使用尼洛替尼或达沙替尼 |
| 第二线 (在伊马替尼后) | 经受着药物毒性和耐药性的患者 | 达沙替尼或尼洛替尼 |
| | 经过治疗只达到次优反应的患者 | 继续使用相同剂量的伊马替尼, 或是试试更高剂量的伊马替尼, 达沙替尼或尼洛替尼 |
| | 治疗失败的患者 | 达沙替尼或尼洛替尼 加速期或急变期的患者, 以及带有 T315I 变异多的患者 做骨髓移植手术 |
| 第三线 | 使用达沙替尼或尼洛替尼只达到次优反应的患者 | 继续使用达沙替尼或尼洛替尼 出现警告信号 (比如变异, 学技术对伊马替尼反应不好) 的患者以及移植风险指数低的患者考虑骨髓移植手术 |

得到许可的再印©2008 美国临床肿瘤学学会。保留所有版权。Baccarani, M et al: 慢性粒细胞白血病: 欧洲白血病网络的理念和处理的建议更新, Vol. 27 (no.35), Dec. 10, 2009:6041-6051.

加速器 and 急变期患者的治疗建议

你是否是加速期或急变期? 读读这张表格

需要注意的是自从 ELN CML 应对建议在 2009 年出版后治疗已有了新进展; 这张表主要仅仅是 2009 年出版的内容。

表 4

| 加速期 (AP) 以及急变期 (BP) | 哪些患者? | 何种治疗? |
|------------------------|----------------------|--|
| 第一线 | 从未使用过 BCR-ABL 抑制剂的患者 | 每日 600mg 或 800mg 剂量的伊马替尼 为防止对伊马替尼反应不好的变异而使用达沙替尼或尼洛替尼 如果药物治疗失败了, 使用骨髓移植手术 |
| 第二线 | 使用过伊马替尼的患者 | 达沙替尼或尼洛替尼 如果药物治疗失败了, 只要有可能就做骨髓移植手术 |

得到许可的再印©2008 美国临床肿瘤学学会。保留所有版权。Baccarani, M et al: 慢性粒细胞白血病: 欧洲白血病网络的理念和处理的建议更新, Vol. 27 (no.35), Dec. 10, 2009:6041-6051.

做一位积极的患者

这些建议并非要取代医疗建议, 但是能让你对 CML 治疗, 测试和测试结果有个更清晰的认识。为了达到最好的治疗效果, 你会想要做一个积极的患者。考虑一下下面这些小贴士吧:

1. 找到一位对你的疾病知之甚多且治疗过许多 CML 患者的医生。如果你的疾病已经恶化了, 或是测试结果不太清楚, 或是在治疗过程中有严重的不常见的副作用反应, 这点就非常要紧。
2. 在疾病的任何阶段, 都要和医生交流, 特别是停止治疗或是改变疗法的时候。
3. 药只有吃下去才会有用。确保自己按照医嘱好好服药。有证据显示没有按照医嘱来服药治疗对已经取得的疗效也会有影响。在你考虑停药或是中断用药前, 要把你担心的问题解释给医生听。
4. 确保你的医生对你的治疗进度留心着。不要错过检查, 如果不好好控制的话 CML 是会威胁生命安全的。
5. 问一下医生, 你能不能选择临床试验。有时这不仅仅对你可能的益处, 也会对将来的 CML 患者有益。
6. 让治疗通过时间来发挥作用。要有良好的数据作为基础, 才能决定要不要换到新疗法。如果测试结果不清楚, 可能要再做一次测试。
7. 有副作用反应? 和医生讲。医生会帮助你应对副作用。
8. 寻求帮助。和医生交流关于应对 CML 的方法。和其它 CML 患者以及 CML 患者

的帮助机构保持联络，几乎每个国家都有这样的机构。你可以访问 CML 呼吁网找到世界各地 CML 帮助机构的名单。www.cmladvocates.net

告诉你的家人和朋友他们能如何帮助你。记住-----你不需要独自经受这一切。

了解更多

这面概述是在一篇叫做*慢性粒细胞白血病：欧洲白血病网络的理念和处理的建议*更新的论文基础上编写而成的。这篇 2009 年出现在临床肿瘤期刊上。你的医生，学校图书馆或者患者组织可以帮你找到一份拷贝。

1. 你知道你目前在 CML 哪个阶段吗？

是的 没有

2. 你和你的医生有没有确定治疗目标？

是的 没有

3. 你知道并且记下你的医疗史了吗？

是的 没有

4. 你知道你最近的检测结果吗？

你的血细胞数？ 是的 没有

细胞遗传学测试结果？ 是的 没有

分子学测试结果？ 是的 没有

5. 如果你的治疗没能按预期那样作用，你有没有和医生讨论过更新治疗方法？

是的 没有

6. 你有没有记下你自己所有的药物副作用反应？

是的 没有

7. 你有没有和医生谈过你的疾病或者药物副作用？

是的 没有

如果你对以上任何问题的回答是“没有”，你会想要和医生谈谈如何更好地介入你自己的疾病治疗。

全面了解你的疾病和治疗选择。这个小册子是个好的开始。如果有问题问问医生，一直要问直到你得到答案或理解了。如果你需要帮助来理解这些问题，带着家人或朋友去看病，他们能帮你听，帮你记。

试着寻找 CML 帮助机构？

患者呼吁小组能帮助你和其它患者保持联络，帮助你了解更多关于你的疾病的知识，辨识哪些信息是有帮助的，或者为你找到能提供额外意见的有经验的医生。

要在你的国家找到一个机构，请访问 CML 呼吁网络的名单：

www.cmladvocates.net/members