

伊马替尼联合干扰素治疗慢性髓性白血病慢性期疗效的Meta分析

李梦琪 张鸣 廖爱军 刘卓刚

【摘要】 目的 比较伊马替尼(IM)单药及与干扰素联合治疗慢性髓性白血病慢性期(CML-CP)的疗效。方法 计算机检索PubMed数据库、Cochran图书馆的临床对照试验数据库CENTRAL、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库,并进一步对纳入文献的参考文献进行扩大检索。纳入的随机对照试验依据Cochran风险偏倚评估工具进行质量评价。采用RevMan 5.1软件进行统计分析。结果 共纳入5篇文献,CML-CP患者1754例。Meta分析结果显示:干扰素与IM联合组与IM单药治疗组之间的12个月时完全细胞遗传学反应(CCyR)率差异无统计学意义,但联合用药可以提高12个月时的主要分子学反应(MMR)率($OR=1.57, 95\%CI: 1.26\sim 1.96, P=0.02$),其中亚组分析提示长效干扰素联合IM依然存在此作用($OR=2.43, 95\%CI: 1.78\sim 3.33, P<0.01$)。结论 IM与干扰素联合用药对于CML-CP患者12个月时的CCyR并无影响,但可以提高MMR。

【关键词】 伊马替尼; 干扰素; 白血病,髓样,慢性期; Meta分析

Meta-analysis of imatinib mesylate with or without interferon for chronic-phase chronic myeloid leukemia LI Meng-qi, ZHANG Ming, LIAO Ai-jun, LIU Zhuo-gang, Department of Hematology, Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004, China
Corresponding author: LIU Zhuo-gang, Email: liuzg@sj-hospital.org

【Abstract】 **Objective** Meta-analysis of the efficiencies of imatinib mesylate (IM) with or without interferon for chronic myeloid leukemia-chronic phase (CML-CP) patients. **Methods** Published studies of IM with or without interferon for CML-CP patients as first-line therapy were collected from PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) of the Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine (CBM), VIP information and WANFANG database. References of retrieved articles were also identified. The quality of each randomized controlled trial (RCT) was evaluated by the Cochrane collaboration's tool for assessing the risk of bias. Data analysis was performed with RevMan 5.1. **Results** A total of 5 articles involving 1754 patients were included. Meta-analysis results showed that there were no statistical differences between IM with interferon and IM monotherapy for the complete cytogenetic response (CCyR) rate at 12 months, but IM with interferon could improve major molecular response (MMR) rate at 12 months ($OR=1.57, 95\% CI: 1.26\sim 1.96, P=0.02$). Furthermore, IM combined with pegylated-interferon demonstrated superiority for MMR at 12 months ($OR=2.43, 95\% CI: 1.78\sim 3.33, P<0.01$). **Conclusion** Combination of IM and interferon does not increase CCyR rate, but improve MMR rate at 12 months.

【Key words】 Imatinib mesylate; Interferon; Leukemia, myeloid, chronic-phase; Meta-analysis

慢性髓性白血病(CML)主要是由于9号染色体与22号染色体发生易位 $t(9; 22)(q34; q11)$,产生的BCR-ABL融合基因编码生成具有酪氨酸激酶活性的癌蛋白所致^[1-2]。第一代酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼(IM)的出现使得CML-慢性期(CP)的治疗取得了革命性的突破,然而IM 400 mg/d一线治疗

CML-CP仍然存在着许多问题:IM的治疗效果并非尽如人意;IM的长期用药方案给患者带来诸多不便;IM单药治疗能否作用于白血病干细胞(LSC)而治愈CML仍然备受争议。

在IM问世前,以干扰素为基础的治疗是CML-CP早期治疗的金标准。随着IM与干扰素联合用药临床试验的逐步开展^[3],IM与干扰素联合用药受到了极大关注。为了进一步明确IM与干扰素联合用药对于CML-CP患者的疗效,我们对国内、外相关

的研究进行系统评价,以寻求更合理的治疗方案,指导临床。

材料和方法

1. 文献纳入与排除标准:同时符合以下条件的文献被纳入:①国内外前瞻性随机对照试验(RCT)以及回顾性分析的研究;②研究对象为初治CML-CP的患者;③干预与对照:IM 400 mg/d联合干扰素治疗方案与IM 400 mg/d单药治疗方案的比较;④观察指标包括12个月时的完全细胞遗传学反应(CCyR)率以及12个月时的主要分子学反应(MMR)率。排除标准:IM剂量不是400 mg/d的研究;IM与干扰素并非同时联合用药(干扰素作为维持治疗或者干扰素在IM前用药等)的研究;数据不完整,与作者进一步联系未得到补充数据的研究;重复研究选取数据完整者。

2. 文献检索与筛选:计算机检索PubMed数据库、Cochran图书馆的临床对照试验数据库CENTRAL、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普数据库,并进一步对纳入文献的参考文献进行扩大检索。由于会议文件的数据不完整,因此检索范围并未包括美国血液病学会(ASH)年会、欧洲血液病学会(EHA)年会等会议文件。检索时间限定在2001年1月至2012年12月,语种未限定。英文检索式: (“imatinib” [Supplementary Concept] OR “imatinib” [All Fields]) AND (“interferons” [MeSH Terms] OR “interferons” [All Fields] OR “interferon” [All Fields]) AND (“chronic myeloid leukaemia” [All Fields] OR “leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive” [MeSH Terms] OR (“leukemia” [All Fields] AND “myelogenous” [All Fields] AND “chronic” [All Fields] AND “bcr-abl” [All Fields] AND “positive” [All Fields]) OR “bcr-abl positive chronic myelogenous leukemia” [All Fields] OR (“chronic” [All Fields] AND “myeloid” [All Fields] AND “leukemia” [All Fields]) OR “chronic myeloid leukemia” [All Fields])。中文检索词包括:伊马替尼、格列卫、干扰素、IFN、白血病。并由2名研究者严格按照纳入排除标准进行独立筛选。

3. 文献质量评价:纳入的RCT依据Cochran风险偏倚评估工具进行质量评价。该工具从随机序列的产生、分配隐藏、对研究者和受试者施盲、研究

结果盲法评价、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源等方面对偏倚风险进行评价。回顾性研究使用非随机对照试验方法学评价指标(methodological index for non-randomized studies, MINORS)评价质量。MINORS条目适用于非随机实验性研究,评价指标共12条:①明确的研究目的;②纳入患者的连贯性;③预期数据的收集;④终点指标能恰当地反映研究目的;⑤终点指标评价的客观性;⑥随访时间是否充足;⑦失访率是否低于5%;⑧是否估算了样本量;⑨对照组的选择是否恰当;⑩对照组是否同步;⑪组间基线是否可比;⑫统计分析是否恰当。每条0~2分,最高24分。评分 ≥ 16 分,文献质量高,否则质量低。

4. 数据提取:由2名评价员独立提取文献数据,核实一致性和准确性后录入到计算机数据库中。提取的文献内容包括:第一作者、发表期刊、发表年份、每个研究中各组病例数、平均年龄、干扰素种类、干扰素剂量、12个月时的CCyR以及12个月时的MMR。

5. 统计学处理:采用Cochrane协作网提供的RevMan5.1软件进行Meta分析,结果效应量采用比值比(OR)及其95%可信区间(CI)表示。各研究间不存在统计学异质性时采用固定效应模型;若各研究间存在统计学异质性则采用随机效应模型。

结 果

一、纳入研究的基本情况

总共检出相关文献661篇,按照文献纳入与排除标准,最终纳入5篇文献^[4-8]。筛选出的5篇文献中,英文文献4篇,中文文献1篇;前瞻性随机对照研究3篇,回顾性研究2篇。共纳入CML-CP患者1754例,其中试验组(IM 400 mg/d+干扰素)707例,对照组(IM 400 mg/d单药治疗)1047例。各纳入研究的特征见表1。

二、文献质量评价

纳入的RCT^[4,6-7]依据Cochran风险偏倚评估工具进行质量评价,3篇文献均完整地报告了每个主要结局指标的结果;不存在选择性报告及其他偏倚;未使用盲法;随机序列的产生、分配隐藏的情况也均未进行描述。纳入RCT的方法学质量评价详见表2。

纳入的2篇回顾性分析^[5,8]使用MINORS条目进行评分,两篇文章终点指标的评价均未采用盲

表1 纳入研究的基本情况

纳入研究	组别	例数	平均年龄 (岁)	IFN 种类	IFN 剂量	期刊来源
Hehlmann 等 ^[4]	试验组	350	54	普通 IFN	150~300 万 U 隔日	J Clin Oncol
	对照组	324	54			
Palandri 等 ^[5]	试验组	76	47	Peg-IFN- α 2b	50~150 μ g/周	Haematologica
	对照组	419	50			
Preudhomme 等 ^[6]	试验组	159	51	Peg-IFN- α 2a	90 μ g/周	N Engl J Med
	对照组	159	50			
Simonsson 等 ^[7]	试验组	56	49	Peg-IFN- α 2b	50 μ g/周	Blood
	对照组	56	51			
吴圣豪等 ^[8]	试验组	66	48	普通 IFN	300 万 U 隔日	中华血液学杂志
	对照组	89	45			

注: IFN: 干扰素; Peg-IFN: 聚乙二醇干扰素(长效干扰素)

表2 纳入随机对照试验的偏倚风险表

纳入研究	随机序列的 产生	分配 隐藏	对研究者 和受试者施盲	研究结果 盲法评价	结果数据的 完整性	选择性报告 研究结果	其他偏倚 来源
Hehlmann 等 ^[4]	?	?	-	-	+	+	+
Preudhomme 等 ^[6]	?	?	-	-	+	+	+
Simonsson 等 ^[7]	?	?	-	-	+	+	+

注: ? : 不清楚; - : 高度偏倚; + : 低度偏倚

法,也未进行样本量的估算。Palandri 等^[5]的研究并非完全同期,吴圣豪等^[8]的研究未进行意向性分析,失访率较高。最终两篇文章分别评分为19分和17分,均属于高质量。

三、结果分析

1. 12个月时的CCyR:我们对普通干扰素与长效干扰素进行了分层研究,以观察不同类型干扰素对12个月时CCyR的影响有无差异。如图1所示,无论是普通干扰素还是长效干扰素,试验组与对照组之间12个月时的CCyR率差异无统计学意义。

2. 12个月时的MMR:在研究12个月时的总MMR时,由于 $P=0.0008$, $I^2=82\%$,各研究间存在较大的异质性,因此采用随机效应模型进行分析。同样我们除了研究总的干扰素与IM联合用药组12个月时的MMR率,对长效干扰素与IM联合用药的亚组也单独进行了分析。由于纳入研究的限制,在研究12个月的MMR时,普通干扰素组的情况无法进行合并分析。

图2的结果表明联合治疗可以提高12个月时MMR率($OR=1.57$, $95\%CI:1.26\sim1.96$)。对于联合长效干扰素而言,亚组分析提示长效干扰素联合IM依然存在此作用(图3)($OR=2.43$, $95\%CI:1.78\sim3.33$)。

四、敏感性分析

将2篇回顾性的文章排除进行敏感性分析。无论是普通干扰素还是长效干扰素,试验组与对照组之间12个月时的CCyR率仍然差异无统计学意义。对于12个月时的MMR率,联合用药组与IM单药治疗组之间原有的统计学差异消失($OR=1.91$, $95\%CI:0.89\sim4.08$);而长效干扰素联合IM组仍然保持其优势($OR=2.52$, $95\%CI:1.69\sim3.74$)(图4-6)。

讨 论

IM一线治疗CML-CP显示出卓越的疗效,但是IM单药治疗的效果并非尽如人意。如何提高IM疗效,扩大停药人群,实现CML的治愈,是我们面临的新问题。

在IM之前,干扰素一直是CML治疗的主要药物。IM与干扰素的作用机制各不相同,两者联合用药能否提高疗效备受关注。我们对国内、外相关的研究进行系统评价,认为IM联合干扰素用药可以提高12个月时的分子学反应率,经过亚组分析认为与长效干扰素的联合用药依然存在此作用。由于普通干扰素组的情况无法进行合并分析,我们无法得出普通干扰素对于12个月时的MMR影响具体有多大,还需要相关试验的进一步探究。

随着IM停药试验在世界范围内的开展,显现

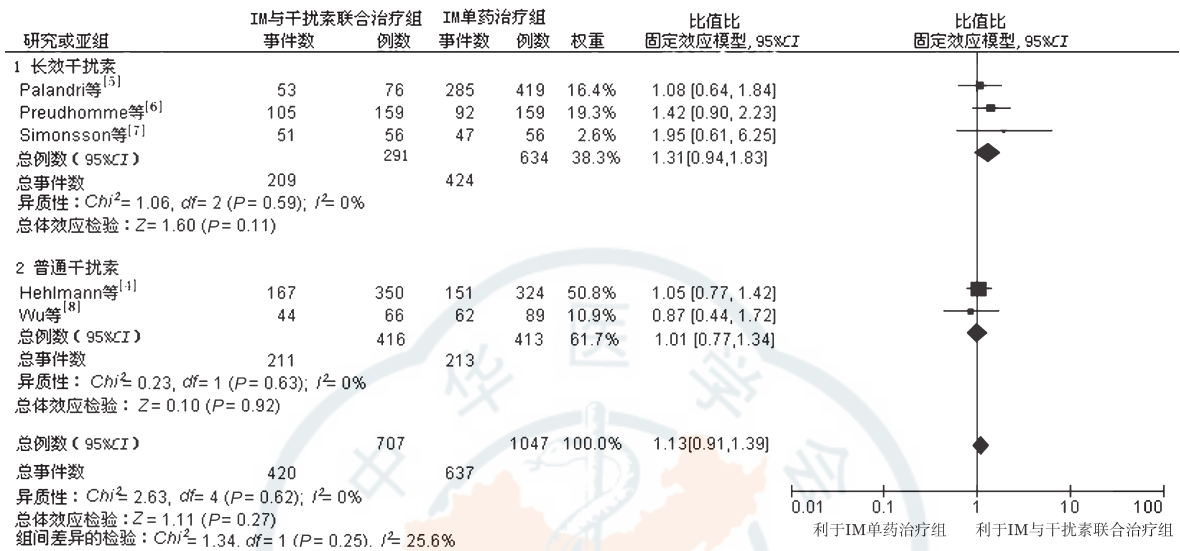


图1 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的完全细胞遗传学反应Meta分析

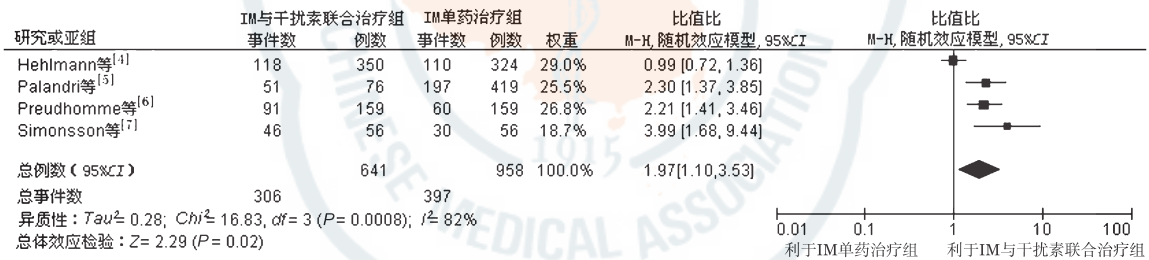


图2 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的主要分子学反应Meta分析

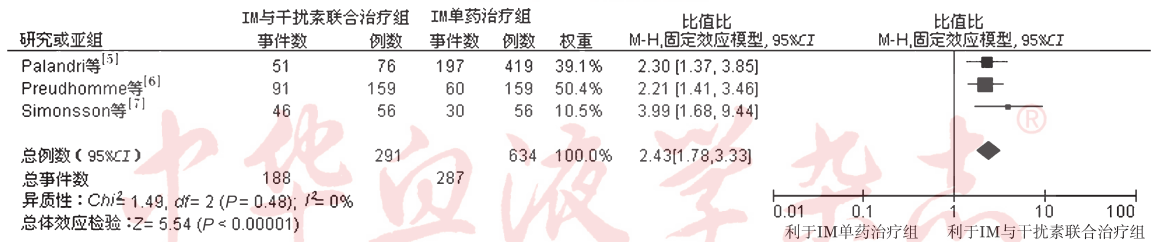


图3 长效干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的主要分子学反应Meta分析

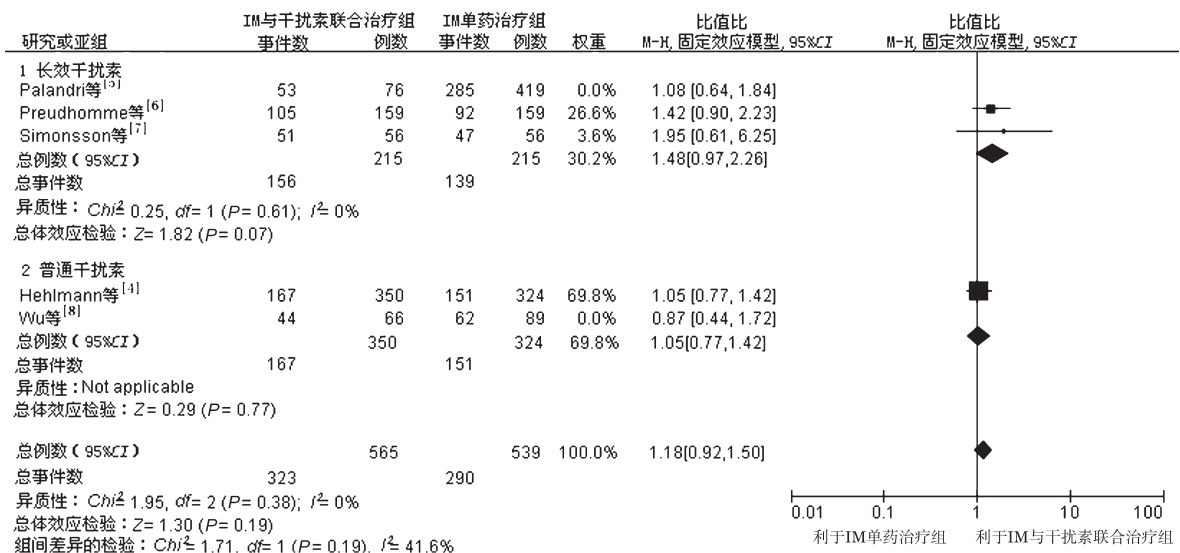


图4 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的完全细胞遗传学反应敏感性分析

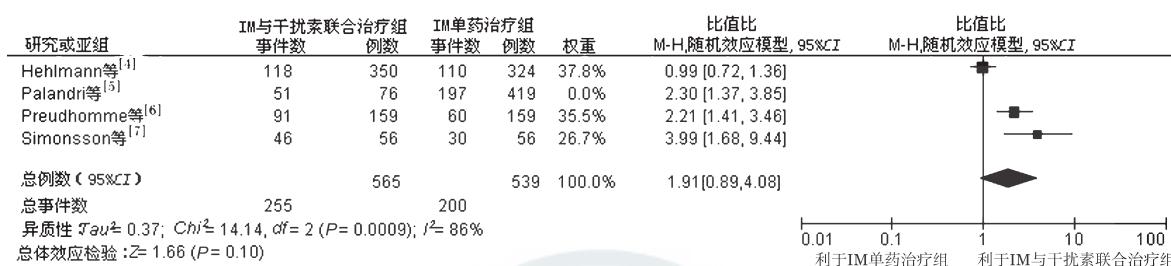


图5 干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的主要分子学反应敏感性分析

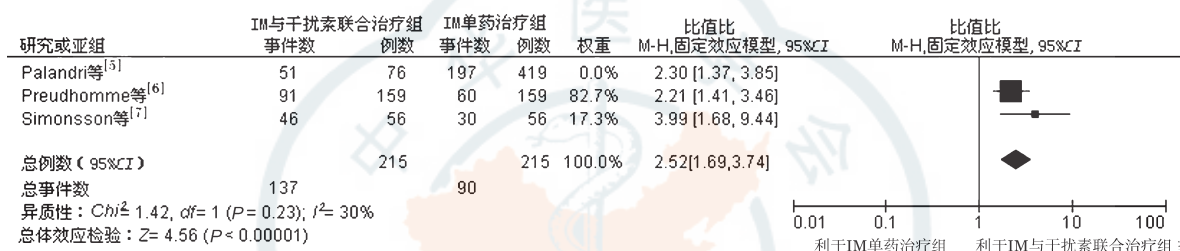


图6 长效干扰素联合伊马替尼治疗慢性髓性白血病慢性期12个月时的主要分子学反应敏感性分析

出了临床治愈CML的希望。保持完全分子学反应(CMR)2年以上的患者有资格进行停药尝试,其中约50%的患者停药后可以保持稳定的CMR^[9-10],药物治愈CML成为基础研究及临床的最终目标。本研究结果表明IM联合干扰素用药提高了12个月的分子学反应率,这有利于扩大停药人群,为药物治愈CML带来了希望。

虽然IM治疗CML-CP疗效显著,但是大部分学者认为IM不能作用于LSC,特别是静止期的LSC,停药后的复发不可避免^[11-12]。干扰素可以激活静止期的干细胞,使之进入活跃的细胞周期,增加对TKI的敏感性,耗竭干细胞从而加速治愈^[13],并且体外实验证实干扰素与IM对多种Ph⁺白血病细胞系的细胞毒性存在协同作用^[14]。因此IM与干扰素联合用药存在着坚实的理论基础,有利于CML的治愈。

值得注意的是,IM与干扰素联合用药存在着较大的药物毒性,常常导致停药。在Preudhomme^[6]、Simonsson^[7]及Palandri等^[5]的研究中分别有45%、61%、59%的患者在第1年的治疗中就停用了长效干扰素。吴圣豪等^[8]分析中56%患者中断了普通干扰素的治疗。一项关于大剂量IM(800 mg/d)与干扰素联合用药的研究中,联合组并不能明显提高细胞遗传学反应率和分子学反应率,这极可能是联合组更大的药物毒性产生的更高的停药率中和了其可能的优势^[15]。较高的停药率势必会影响到我们对IM与干扰素联合用药的疗效作出客观评价。因此,如何减小联合用药的药物毒性,增加患者的耐受能力成为亟待解决的问题。如果能够克服药物毒性、

减少中断治疗的患者数,IM与干扰素的联合用药很有可能展现出更加振奋人心的疗效。

此外,IM与干扰素合用不仅仅可以提高分子学反应,有研究者认为IM停药后干扰素有助于分子学反应的维持^[16-17]。Carella等^[16]报道了5例使用小剂量干扰素作为IM停药后维持治疗的病例,当使用IM达到CMR后,所有的患者因不耐受停药,改用干扰素后仍然可以维持分子学缓解。Burchert等^[17]研究了20例联合使用IM和干扰素2年以上的患者,并在IM停药后使用干扰素作为维持治疗2.4年。在干扰素的作用下,停用IM后仍有15例(75%)患者处于缓解,CMR的患者由2例增加至5例。因此,IM与干扰素的联合用药值得进一步深入研究。

由于纳入文献较少,纳入的5篇文献中有2篇回顾性研究,影响论证强度。除外回顾性分析后,联合用药组12个月时的MMR优势消失,而长效干扰素联合用药组优势依然存在,这可能与出现阴性结果的普通干扰素组病例数较多有关,也可能是由于Palandri等^[5]的研究中试验组与对照组病例数差异较大而对结果产生了影响。

总之,本研究结果表明IM与干扰素联合用药对于12个月时的CCyR并无影响,但可以提高MMR率。如何减少药物毒性成为联合用药的关键。IM与干扰素合用时的药物剂量以及用药顺序也是今后研究中值得探讨的问题。

参考文献

[1] Heisterkamp N, Stam K, Groffen J, et al. Structural organization

- of the bcr gene and its role in the Ph' translocation. *Nature*, 1985, 315:758-761.
- [2] Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*, 1973, 243:290-293.
- [3] Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*, 2007, 370:342-350.
- [4] Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2011, 29:1634-1642.
- [5] Palandri F, Castagnetti F, Iacobucci I, et al. The response to imatinib and interferon-alpha is more rapid than the response to imatinib alone: a retrospective analysis of 495 Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase. *Haematologica*, 2010, 95:1415-1419.
- [6] Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2010, 363:2511-2521.
- [7] Simonsson B, Gedde-Dahl T, Markevarn B, et al. Combination of pegylated IFN- α 2b with imatinib increases molecular response rates in patients with low- or intermediate-risk chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2011, 118:3228-3235.
- [8] 吴圣豪, 郑翠苹, 徐杰. 伊马替尼联合干扰素- α 治疗慢性髓性白血病的回顾性研究. *中华血液学杂志*, 2012, 33:311-315.
- [9] Verma D, Kantarjian H, Shan J, et al. Sustained complete molecular response to imatinib in chronic myeloid leukemia: A target worth aiming and achieving?. *Blood*, 2009, 114: Abstract 505.
- [10] Branford S, Seymour JF, Grigg A, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clin Cancer Res*, 2007, 13:7080-7085.
- [11] Graham SM, Jorgensen HG, Allan E, et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*, 2002, 99:319-325.
- [12] Corbin AS, Agarwal A, Loriaux M, et al. Human chronic myeloid leukemia stem cells are insensitive to imatinib despite inhibition of BCR-ABL activity. *J Clin Invest*, 2011, 121:396-409.
- [13] Essers MA, Offner S, Blanco-Bose WE, et al. IFN α activates dormant haematopoietic stem cells in vivo. *Nature*, 2009, 458:904-908.
- [14] Kano Y, Akutsu M, Tsunoda S, et al. In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI571 in combination with commonly used antileukemic agents. *Blood*, 2001, 97:1999-2007.
- [15] Cortes J, Quintas-Cardama A, Jones D, et al. Immune modulation of minimal residual disease in early chronic phase chronic myelogenous leukemia: a randomized trial of frontline high-dose imatinib mesylate with or without pegylated interferon alfa-2b and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Cancer*, 2011, 117:572-580.
- [16] Carella AM. Interferon- α is able to maintain complete molecular remission induced by imatinib after its discontinuation. *Leukemia*, 2008, 22:1090-1091.
- [17] Burchert A, Muller MC, Kostrewa P, et al. Sustained molecular response with interferon alfa maintenance after induction therapy with imatinib plus interferon alfa in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2010, 28:1429-1435.

(收稿日期:2013-01-12)

(本文编辑:王叶青)

第18期“血液病骨髓活检塑料包埋及骨髓增生异常综合征研究新进展”学习班通知

经卫生部继续教育委员会批准,第18期“血液病骨髓活检塑料包埋及骨髓增生异常综合征研究新进展”学习班(项目编号:2013-03-04-017)定于2013年10月11—14日在上海交通大学附属第六人民医院举办。届时,将邀请国内相关领域知名专家授课,学习结束后,授予国家级I类学分10分。计划招收学员30名,以报名先后安排。本学习班学费1000元/人(包括材料及证书费),统一安排食宿,费用自理。

报名请于2013年9月15日前与上海交通大学附属第六人民医院血液病理研究室陶英联系;咨询联系电话:021-24058360,手机:13061793281。

上海交通大学附属第六人民医院