

# 微小残留病在高危Ph阴性急性淋巴细胞白血病中的意义

李宗儒 赵婷 刘艳荣 王亚哲 许兰平 张晓辉 王昱 江浩 陈育红 陈欢  
韩伟 闫晨华 王婧 贾晋松 黄晓军 江倩  
北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044  
通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

**【摘要】 目的** 探讨高危Ph阴性急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>-</sup>ALL)中微小残留病(MRD)对预后和治疗策略的影响。**方法** 回顾性分析2008年1月1日至2017年12月31日收治的初治成人高危Ph<sup>-</sup>ALL并获得完全缓解(CR)患者的临床资料,通过Cox回归模型和Landmark分析,寻找预后相关因素。**结果** 177例患者纳入研究,其中男性99例(56%),中位年龄40(16~65)岁,95例(54%)在第1次完全缓解(CR<sub>1</sub>)后接受异基因造血干细胞移植(移植组)。多因素分析显示,巩固治疗1个疗程后MRD阴性( $HR = 0.52, 95\% CI 0.30 \sim 0.89, P = 0.017$ )、诱导化疗4周达到CR( $HR = 0.43, 95\% CI 0.24 \sim 0.79, P = 0.006$ )是影响患者无病生存(DFS)的有利因素,CR<sub>1</sub>移植是影响患者DFS( $HR = 0.13, 95\% CI 0.08 \sim 0.22, P < 0.001$ )和总生存(OS)( $HR = 0.24, 95\% CI 0.15 \sim 0.41, P < 0.001$ )的共同有利因素。121例患者进入Landmark分析,在巩固治疗1个疗程后MRD阴性的85例患者中进行多因素分析显示,巩固治疗3个疗程后MRD阴性是影响患者DFS( $HR = 0.18, 95\% CI 0.05 \sim 0.64, P = 0.008$ )和OS( $HR = 0.14, 95\% CI 0.04 \sim 0.50, P = 0.003$ )的有利因素。在巩固治疗1个疗程和3个疗程后MRD均阴性的患者中,移植组患者3年DFS率有高于化疗组的趋势(75.2%对51.3%, $P = 0.082$ ),但3年OS率相近(72.7%对68.7%, $P = 0.992$ )。巩固治疗1个疗程和3个疗程后MRD至少1次阳性的患者中,移植组的3年DFS率(64.8%对33.3%, $P = 0.006$ )和3年OS率(77.0%对33.3%, $P = 0.028$ )均显著高于化疗组,与这两个时间点MRD均阴性的移植患者的预后差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 在高危成人Ph<sup>-</sup>ALL患者中,巩固治疗1个疗程后MRD阴性是预后良好的独立影响因素。巩固治疗1个疗程和3个疗程MRD均阴性的患者,接受移植或化疗的生存率相似。移植显著改善了巩固治疗1个疗程和3个疗程后MRD至少一次阳性患者的预后。

**【关键词】** Ph阴性急性淋巴细胞白血病; 微小残留病; 造血干细胞移植

**基金项目:**首都医学发展科研基金(2016-1-4082)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.004

## Minimal residual disease in adults with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia in high-risk

Li Zongru, Zhao Ting, Liu Yanrong, Wang Yazhe, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Wang Yu, Jiang Hao, Chen Yuhong, Chen Huan, Han Wei, Yan Chenhua, Wang Jing, Jia Jinsong, Huang Xiaojun, Jiang Qian  
Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the significance of minimal residual disease (MRD) in predicting prognosis and guiding therapy of adults with Philadelphia- chromosome negative acute lymphoblastic leukemia (Ph<sup>-</sup> ALL) in high-risk. **Methods** Data of newly diagnosed adults with Ph<sup>-</sup> ALL in high-risk who achieved CR were reviewed. Variables associated with outcome were identified by COX regression model and Landmark analysis. **Results** A total of 177 patients, 99 (56%) cases male with a median age of 40 years (range, 16–65 years) were included in this study. Of them, 95 (54%) patients received allo-HSCT in CR<sub>1</sub>. Multivariate analyses showed that MRD negativity after the first cycle of consolidation ( $HR = 0.52, 95\% CI 0.30-0.89, P = 0.017$ ) and achieving CR within 4 weeks ( $HR = 0.43, 95\% CI 0.24-0.79, P = 0.006$ ) were the factors significantly-associated with longer DFS, and allo-HSCT was associated with both longer DFS ( $HR = 0.13, 95\% CI 0.08-0.22, P < 0.001$ ) and OS ( $HR = 0.24, 95\%$

CI 0.15–0.41,  $P < 0.001$ ). Landmark analysis was performed on 121 patients, of 85 patients achieving MRD negativity after the first cycle of consolidation, multivariate analyses showed that MRD negativity after the third cycle of consolidation was significantly-associated with longer DFS ( $HR = 0.18$ , 95% CI 0.05–0.64,  $P = 0.008$ ) and OS ( $HR = 0.14$ , 95% CI 0.04–0.50,  $P = 0.003$ ). For the patients achieving MRD negativity after both the first and the third cycles of consolidation, the 3-year DFS rate in the allo-HSCT cohort had a higher trend compared with that in the chemotherapy cohort (75.2% vs 51.3%,  $P = 0.082$ ), however, the 3-year OS rates in the 2 cohorts were similar (72.7% vs 68.7%,  $P = 0.992$ ). In those with MRD positivity after the first and/or the third cycle of consolidation, 3-year DFS (64.8% vs 33.3%,  $P = 0.006$ ) and OS (77.0% vs 33.3%,  $P = 0.028$ ) rates in the allo-HSCT cohort were significantly higher than those in the chemotherapy cohort, and similar to those in the cohort achieving MRD negativity after both the first and the third cycles of consolidation and receiving allo-HSCT. **Conclusions** MRD negativity after the first cycle of consolidation was a predictor for better outcome in adults with Ph<sup>-</sup> ALL in high-risk. The survival advantage of the allo-HSCT cohort was not pronounced compared with that in the chemotherapy cohort even in those with high-risk features but achieving MDR negativity after both the first and third cycles of consolidation. However, allo-HSCT could be a good option for the patients with MRD positivity after the first and/or the third cycle of consolidation.

**【Key words】** Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia; Minimal residual disease; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

**Fund program:** Beijing Medicine Research and Development Fund (2016-1-4082)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.004

根据年龄、WBC、染色体核型和诱导化疗4周时是否完全缓解(CR)等传统的预后相关因素可将Ph<sup>-</sup>阴性急性淋巴细胞白血病(Ph<sup>-</sup> ALL)患者划分为标危和高危两个危险分层,高危患者的复发率和死亡率明显高于低危患者<sup>[1]</sup>。异基因造血干细胞移植(以下简称移植)是根治高危Ph<sup>-</sup> ALL的重要治疗手段,但因为伴有较高的治疗相关死亡率,目前高危患者是否获益于移植尚存在争议<sup>[1-2]</sup>,但多数研究显示出移植的优势。国外多项研究显示,微小残留病(MRD)是与ALL预后相关的独立危险因素,并且MRD可用于指导CR后的治疗选择<sup>[3]</sup>。关于MRD状态在高危Ph<sup>-</sup> ALL中的意义及与后续治疗的关系,国内尚缺乏研究。而且,不同于国外研究中占绝大部分的是HLA全相合供者移植,国内移植供者来源中相当数量的是单倍型供者<sup>[4]</sup>。因此,本研究通过回顾性分析本中心数据,探讨MRD在高危成人Ph<sup>-</sup> ALL患者中的预后价值,以及MRD是否可以用于筛选出获益于移植的患者。

## 病例与方法

### 一、病例

回顾性分析自2008年1月1日至2017年12月31日于本中心初次诊断且通过诱导化疗获得CR的高危成人Ph<sup>-</sup> ALL患者,纳入标准如下:①年龄为16~65岁。②根据形态学和免疫学分型诊断为ALL,细胞遗传学分析未见Ph染色体,且分子学检测BCR-ABL融合基因阴性。③满足高危ALL的定

义,即具有下列危险因素之一<sup>[1]</sup>:年龄>35岁;高白细胞(B-ALL WBC > 30×10<sup>9</sup>/L, T-ALL WBC > 100×10<sup>9</sup>/L);染色体核型为t(4;11)或其他MLL重排;诱导化疗开始后4周末达CR。④经诱导化疗获得CR。排除标准:①混合表型和未分化的急性白血病;②经化疗未获得CR的患者;③通过CAR-T或移植获得CR的患者。收集纳入患者的初诊临床资料、治疗方案和预后情况。

### 二、细胞遗传学、免疫学和分子学检测

1. 细胞遗传学分析:用G显带法分析初诊患者的骨髓标本,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN, 1995)》描述核型。根据MRC UKALL XII/ECOG研究的分层标准<sup>[5]</sup>将患者的染色体核型分为4个危险层,标危核型:超二倍体;中危核型:除MLL重排以外的11q异常、del(17p)、del(6q)、del(9p)、del(12p)、-13、t(14q32)、t(10;14)、四倍体和正常核型;高危核型:-7,+8、MLL重排、t(1;19)、t(17;19)和t(5;14);极高危核型:t(4;11)、t(8;14)、亚二倍体、近三倍体和复杂核型(5个及以上的核型异常)。

2. 免疫学分析:使用8色多参数流式细胞仪(ACS-Canto II)确定初诊患者的免疫表型,单克隆抗体包括CD45、CD34、CD117、CD38、CD123、TdT、CD33、CD13、CD15、CD5、CD7、CD19、CD10、B-ALL组合还包括cCD79a、cIgM、CD22、CD20、CD58、HLA-DR、CXCR4, T-ALL组合包括cCD3、CD2、CD4、CD8、mCD3、CD57、CD1a、CD56和

CD16<sup>[6]</sup>。

3. 分子学分析:以 ABL 作为内参基因,采用 RQ-PCR 的方法检测 BCR-ABL mRNA。

### 三、治疗方案

1. 诱导治疗:诱导方案为 COPD±L 方案,具体为环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;长春地辛 4 mg,第 1、8、15 和 22 天;柔红霉素 40~45 mg/m<sup>2</sup>,第 1~3 天;泼尼松 1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;加或不加左旋门冬酰胺酶 10 000 U 第 15~24 天,或培门冬酶 3 750 U,第 15 天。首次诱导治疗失败的患者,使用改良 Hyper-CVAD B 方案(甲氨蝶呤 1 g/m<sup>2</sup>,第 1 天;阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup>,每 12 h 1 次,第 2~3 天)或 FLAG 方案(氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup>,第 1~5 天;阿糖胞苷 1 g/m<sup>2</sup>,第 1~5 天;G-CSF 5 μg/kg,第 1~5 天)等再诱导化疗。

2. 巩固化疗:巩固化疗方案包括:①改良 Hyper-CVAD 方案巩固,第 1、3、5 和 7 疗程使用 B 方案,第 2、4、6 和 8 疗程使用 A 方案(环磷酰胺 300 mg/m<sup>2</sup>,每 12 h 1 次,第 1~3 天;长春地辛 4 mg,第 4、11 天;表阿霉素 60 mg/m<sup>2</sup>,第 4 天;地塞米松 40 mg,第 1~4、11~14 天)。②大剂量甲氨蝶呤(1~1.5 g/m<sup>2</sup>,第 1 天)±培门冬酶(3 750 U,第 3 天)和 CODP 方案交替巩固。③CAM 方案(环磷酰胺 1 000 mg/m<sup>2</sup>,第 1 天;阿糖胞苷 100 g/m<sup>2</sup>,第 1~3 天;6-巯嘌呤 50 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第 1~7 天)和大剂量甲氨蝶呤±培门冬酶方案交替等。未接受移植的患者完成 8 个疗程巩固化疗后进入维持治疗。

3. 移植:有移植条件的患者在经过至少 1 个疗程的巩固化疗后、获第 1 次完全缓解(CR<sub>1</sub>)时接受移植,供者来源包括同胞全相合供者、非血缘全相合供者和单倍型供者。具体移植方案参见文献[7]。

4. 维持治疗:巩固治疗结束后开始维持治疗,每月 1 个疗程,直至缓解后 2~2.5 年。方案为甲氨蝶呤 20 mg/m<sup>2</sup> 每周 1 次;6-巯嘌呤 60 mg/m<sup>2</sup>,第 1~28 天;长春地辛 4 mg,第 1 天;泼尼松 1 mg/kg,第 1~7 天。

5. 中枢神经系统白血病的预防:鞘内注射阿糖胞苷 50 mg+地塞米松 5 mg,加或不加甲氨蝶呤 10 mg。拟行移植的患者完成 6 次,持续化疗的患者完成 16 次。

### 四、疗效评估和 MRD 检测

1. 疗效评估:CR 的定义要求同时满足以下条件:①外周血无原始或幼稚淋巴细胞,且无髓外白血病;②骨髓中原始+幼稚淋巴细胞 < 0.050;③外周血中性粒细胞 > 1.0×10<sup>9</sup>/L 且 PLT > 100×10<sup>9</sup>/L;④达

到以上标准并维持 4 周以上。复发定义为达到 CR 标准后再次出现外周血原始或幼稚淋巴细胞,或骨髓原始+幼稚淋巴细胞 > 0.050,或出现髓外白血病。无病生存(DFS)期定义为获得 CR 到首次复发或死亡或末次随访的时间。总生存(OS)期定义为诊断到死亡或末次随访的时间。

2. MRD 检测:在获得 CR 时和每次巩固治疗完成后使用 8 色抗体组合检测残留白血病细胞,B-ALL 的 8 色 MRD 组合为 CD58/CD10/CD34/CD123/CD38/CD19/CD45/CD20;T-ALL 为 TdT/cCD3/CD34/CD5/CD7/mCD3/CD45/CD99。标记步骤同前,使用流式细胞仪 MACSQuant 检测,每管检测 1×10<sup>6</sup> 个细胞,白血病细胞在有核细胞中比例 ≥ 1×10<sup>-5</sup> 定义为 MRD 阳性,否则为 MRD 阴性。

### 五、随访

采用电话或查阅病历的方式进行随访,本研究随访截止时间为 2018 年 7 月 1 日。

### 六、统计学处理

对于分类变量使用卡方检验,对于连续变量使用 Kruskal-Wallis 检验。在单因素分析时,以 ROC 曲线法确定影响复发和死亡变量的界值(若  $P < 0.05$ )或以中位数作为界值将连续变量转化为分类变量。通过 Kaplan-Meier 曲线分析筛选出与 OS 和 DFS 相关的因素,将单因素分析中  $P < 0.2$  的变量和 MRD 状态纳入 Cox 回归方程进行多因素分析。为了比较化疗组和移植组的预后,消除因化疗组患者早期复发没有机会接受移植所致的偏倚,采用 Landmark 分析。Landmark 时间点定义为 CR 至在 CR<sub>1</sub> 状态下接受移植的中位巩固化疗疗程数+1 个疗程。将在 Landmark 时间点之前复发、死亡或失访的化疗组患者剔除,保留接受移植患者,以比较两组的预后。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。数据分析均采用 SPSS 19.0 软件进行。

## 结 果

1. 患者特征:在 233 例初诊的 16~65 岁高危 Ph<sup>-</sup> ALL 患者中,181 例(78%)最终获得 CR,其中 177 例(76%)经诱导化疗获得 CR 者纳入本研究。177 例患者中,男性 99 例(56%),中位年龄为 40 (16~65) 岁,T-ALL 46 例(26%),B-ALL 131 例(74%)。初诊时中位 WBC 13.2 (0.1~484.0)×10<sup>9</sup>/L,HGB 87(31~165)g/L,PLT 68(3~510)×10<sup>9</sup>/L,骨髓和外周血原始细胞分别为 0.860(0.200~0.990)和 0.52(0~0.98),患者其他临床特征详见表 1。

2. CR、缓解后治疗、复发和生存:177例患者CR患者中,142例(80%)在诱导化疗4周时获得CR。95例(54%)于CR<sub>1</sub>状态下接受移植,最早移植时间为巩固治疗1个疗程后。82例(46%)持续化疗者中,4例于复发后或再次缓解后接受移植。

在可评估MRD的患者中,58%(97/166)的患者于首次获得CR时MRD阴性,71%(112/158例)、73%(97/133)和79%(64/81)的患者分别于巩固化疗第1、2和3个疗程后获得MRD阴性。

177例CR患者中位随访17.0(1.5~118.9)个月,105例存活患者中位随访26.5(1.5~118.9)个月。随访期内,67例(38%)复发,72例(41%)死亡,死因包括复发53例(75%)、移植相关11例(15%)、化疗相关6例(8%)、第二肿瘤1例(1%)和未明原因1例(1%)。3年DFS率为46.4%(95%CI 38.0%~54.8%),3年OS率为53.1%(95%CI 44.5%~61.7%)。

3.预后因素分析:分析177例CR患者与预后相关的因素,包括性别、年龄、T/B亚型、初诊特征(高白细胞、HGB、PLT、肝/脾/淋巴结肿大、染色体核型危险分层、骨髓和外周血原始细胞比例)、首次获得CR时和巩固第1疗程后MRD状态、巩固化疗方案

类型、CR后接受移植或化疗。单因素分析结果见表2,多因素分析显示,巩固1个疗程后MRD阴性( $HR=0.52, 95\% CI 0.30 \sim 0.89, P=0.017$ )和4周时获得CR( $HR=0.43, 95\% CI 0.24 \sim 0.79, P=0.006$ )是影响DFS的有利因素,移植是影响DFS( $HR=0.13, 95\% CI 0.08 \sim 0.22, P<0.001$ )和OS( $HR=0.24, 95\% CI 0.15 \sim 0.41, P<0.001$ )的共同有利因素。

4. Landmark分析:在CR<sub>1</sub>状态接受移植的患者中,CR至移植的中位巩固疗程数为3(1~7)个,因此,Landmark时间点为巩固第4疗程。56例化疗组患者在此前因复发、死亡或失访被剔除,最终121例患者进入Landmark分析,包括26例化疗组和95例移植组患者。两组特征比较见表1,化疗组年龄更大( $P=0.002$ ),初诊时WBC更低( $P=0.037$ ),4周时获得CR率更高( $P=0.049$ ),巩固化疗1个疗程后MRD阴性率更高( $P=0.006$ )。

由于巩固1个疗程后MRD状态是影响CR患者DFS的独立因素,因此我们在85例(70%)巩固1个疗程后MRD阴性并且进入Landmark分析的患者中进行分析。由于进入Landmark分析的化疗组患者均完成3个疗程巩固化疗,因此将缓解时、巩固1、2和3个疗程后MRD状态纳入单因素分析。根据

表1 177例高危Ph阴性急性淋巴细胞白血病患者及进入Landmark分析患者的特征

特征	患者总体 (177例)	Landmark分析患者			P值
		总体(121例)	化疗组(26例)	移植组(95例)	
年龄[岁, M(范围)]	40(16~65)	40(16~63)	50(17~63)	38(16~60)	0.002
男性[例(%)]	99(56)	69(57)	16(62)	53(56)	0.600
诊断时临床资料[M(范围)]					
WBC( $\times 10^9/L$ )	13.2(0.1~484.0)	11.7(0.1~484.0)	6.4(0.1~484.0)	16.3(0.4~348.0)	0.037
HGB(g/L)	87(31~165)	88(31~163)	85.5(31~142)	88(40~163)	0.605
PLT( $\times 10^9/L$ )	68(3~510)	65(3~168)	62.5(13~258)	70(3~168)	0.279
肝/脾/淋巴结肿大[例(%)]	63(36)	44(36)	11(42)	33(35)	0.477
T-ALL[例(%)]	46(26)	32(26)	7(27)	25(26)	0.950
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.860(0.200~0.990)	0.860(0.200~0.990)	0.825(0.510~0.980)	0.880(0.200~0.990)	0.258
外周血原始细胞[M(范围)]	0.52(0~0.98)	0.44(0~0.98)	0.23(0~0.96)	0.52(0~0.98)	0.138
染色体核型危险分层[例(%)]					0.602
标危核型	3(2)	2(2)	1(4)	1(1)	
中危核型	115(65)	83(69)	20(77)	63(67)	
高危核型	4(2)	2(2)	0(0)	2(2)	
极高危核型	25(14)	16(13)	2(8)	14(15)	
未见分裂象	29(16)	17(14)	3(11)	14(15)	
4周获得CR[例(%)]	142(80)	101(84)	25(96)	76(80)	0.049
改良Hyper-CVAD巩固化疗 <sup>a</sup>	107/170(63)	77/121(65)	16/26(62)	61/95(64)	0.652
首次获得CR时MRD阴性 <sup>a</sup>	69/166(42)	44/112(39)	6/24(25)	38/88(43)	0.271
巩固1个疗程后MRD阴性 <sup>a</sup>	112/158(71)	85/112(76)	25/26(96)	60/86(73)	0.006
巩固2个疗程后MRD阴性 <sup>a</sup>	97/133(73)	84/113(74)	20/26(77)	64/87(76)	0.731
巩固3个疗程后MRD阴性 <sup>a</sup>	64/81(79)	64/81(79)	22/25(88)	40/54(74)	0.325

注:<sup>a</sup>数据为例数/评估例数(%).移植:第1次CR时异基因造血干细胞移植;T-ALL:急性T淋巴细胞白血病;CR:完全缓解;MRD:微小残留病;改良Hyper-CVAD方案:B方案(甲氨蝶呤和阿糖胞苷)和A方案(环磷酰胺、长春地辛、表阿霉素和地塞米松)交替

**表2** 影响177例高危Ph阴性ALL患者无病生存(DFS)率和总生存(OS)率单因素分析结果(%)

因素	例数	3年 DFS率	P值	3年 OS率	P值
性别			0.471		0.630
男	99	45.0		54.9	
女	78	48.1		50.4	
年龄(岁)			0.043		0.087
≥40	65	36.2		43.8	
<40	112	53.0		59.1	
高WBC			0.316		0.264
是	62	42.7		43.6	
否	115	48.5		58.5	
HGB(g/L)			0.857		0.440
≥87	90	47.9		54.9	
<87	87	43.8		51.2	
PLT(×10 <sup>9</sup> /L)			0.931		0.585
≥69	89	46.1		48.1	
<69	89	47.1		57.9	
肝/脾/淋巴结肿大			0.725		0.908
是	63	39.3		54.1	
否	114	49.3		52.2	
分型			0.600		0.592
T-ALL	46	45.3		62.7	
B-ALL	129	46.7		50.4	
染色体核型危险分层			0.775		0.757
低危核型	3	100.0		100	
中危核型	115	48.2		54.2	
高危核型	4	0		0	
极高危核型	25	49.9		50.9	
未见分裂象	30	42.3		50.8	
骨髓原始细胞			0.891		0.629
≥0.860	86	46.9		50.4	
<0.860	91	46.3		55.5	
外周血原始细胞			0.690		0.420
≥0.52	88	43.9		49.1	
<0.52	89	48.6		57.2	
4周获得CR			0.148		0.332
是	142	49.3		54.1	
否	35	34.7		48.4	
改良Hyper-CVAD			0.158		0.179
巩固化疗					
是	107	53.3		45.7	
否	63	37.3		60.0	
缓解时MRD			0.517		0.956
阴性	97	47.4		51.2	
阳性	69	43.6		53.6	
巩固1个疗程后MRD			0.201		0.752
阴性	112	50.3		53.6	
阳性	46	41.3		56.0	
移植			<0.001		<0.001
是	95	70.0		73.7	
否	82	18.0		28.9	

注:高WBC:急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)中WBC>30×10<sup>9</sup>/L,急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)中WBC>100×10<sup>9</sup>/L;CR:完全缓解;改良Hyper-CVAD方案:B方案(甲氨蝶呤和阿糖胞苷)和A方案(环磷酰胺、长春地辛、表阿霉素和地塞米松)交替;MRD:微小残留病;移植:第1次CR时异基因造血干细胞移植

ROC曲线或中位数的方法得到的界值重新将连续变量转化为分类变量。单因素分析结果见表3,多因素分析显示,巩固3个疗程后MRD阴性是影响DFS( $HR = 0.18, 95\% CI 0.05 \sim 0.64, P = 0.008$ )和OS( $HR = 0.14, 95\% CI 0.04 \sim 0.50, P = 0.003$ )的共同有利因素;此外,移植也是影响DFS( $HR = 0.44, 95\% CI 0.20 \sim 0.96, P = 0.038$ )的有利因素。

5. 基于MRD状态的预后分析:进入Landmark分析的121例患者中,116例患者有巩固1个疗程和3个疗程后MRD的可评估数据。其中80例(化疗组22例,移植组58例)巩固第1、3疗程后MRD均为阴性的患者中,移植组3年DFS率有高于化疗组的趋势(75.2%对51.3%, $P = 0.082$ ),但3年OS率相似(72.7%对68.7%, $P = 0.992$ )。在巩固第1和第3疗程后至少有1次MRD阳性的36例患者(化疗组3例和移植组33例)中,移植组3年DFS率(64.8%对33.3%, $P = 0.006$ )和OS率(77.0%对33.3%, $P = 0.028$ )均显著高于化疗组(图1)。在移植组中,巩固1、3个疗程后MRD均阴性和在巩固第1和第3疗程后至少有1次阳性的患者的DFS( $P = 0.921$ )和OS( $P = 0.734$ )差异无统计学意义。

6. 不同供者的预后比较:在95例于CR<sub>1</sub>状态下接受移植的患者中,32例(34%)为同胞全相合供者,1例(1%)为非血缘全相合供者,62例(65%)为单倍型供者。单倍型供者组与其他类型供者组相比,3年DFS率(73.8%对65.7%, $P = 0.599$ )和OS率(75.5%对74.3%, $P = 0.637$ )差异均无统计学意义。

### 讨 论

我们回顾性分析10年来在我院治疗体系下获得CR的高危成人Ph<sup>-</sup>ALL患者,显示巩固1个疗程后MRD阳性是影响DFS的独立危险因素之一,巩固化疗第1和第3疗程后MRD均阴性的患者接受移植和持续化疗,尽管移植的DFS率有优于化疗的趋势,但OS率差异无统计学意义,而这两个时间点MRD至少有一次阳性者,接受移植患者的预后显著优于持续化疗。

中国医学科学院血液病医院的一项研究纳入了193例初诊的Ph<sup>-</sup>B-ALL患者,多因素分析显示,治疗后3个月时流式细胞术检测MRD阳性是影响OS的因素之一<sup>[8]</sup>。本研究对233例高危Ph<sup>-</sup>ALL(包括B和T细胞型)的多因素分析显示巩固1个疗程后的MRD阳性是影响患者DFS的独立预后因素。两项研究在评估时间点和评估方法上接近,但结果

**表3** 影响Landmark分析中巩固1个疗程后MRD阴性患者无病生存(DFS)率和总生存(OS)率单因素分析结果(%)

因素	例数	3年DFS率	P值	3年OS率	P值
性别			0.242		0.286
男	50	62.0		63.2	
女	35	67.6		70.7	
年龄(岁)			0.024		0.093
≥40	33	48.8		54.2	
<40	52	75.4		76.4	
高WBC			0.284		0.286
是	26	73.3		71.3	
否	59	61.0		65.1	
HGB(g/L)			0.471		0.396
≥88	41	62.8		65.2	
<88	44	64.8		68.8	
PLT( $\times 10^9/L$ )			0.301		0.785
≥65	49	70.0		67.3	
<65	36	57.2		66.1	
肝/脾/淋巴结肿大			0.371		0.718
是	33	49.6		64.9	
否	52	69.3		68.3	
分型			0.723		0.718
T-ALL	27	67.7		68.1	
B-ALL	58	62.7		66.3	
染色体核型危险分层			0.327		0.672
低危核型	1	100.0		100	
中危核型	59	61.0		65.6	
高危核型	2	0		0	
极高危核型	11	64.0		64.8	
未见分裂象	12	81.8		80.8	
骨髓原始细胞			0.165		0.755
≥0.860	46	71.9		68.7	
<0.860	39	57.0		64.2	
外周血原始细胞			0.013		0.083
≥0.44	35	80.8		75.6	
<0.44	50	53.3		60.8	
4周获得CR			0.744		0.798
是	77	63.7		66.3	
否	8	71.4		71.4	
改良HyperCVAD巩固化疗			0.388		0.293
是	58	69.1		72.9	
否	27	56.7		58.5	
缓解时MRD			0.474		0.907
阴性	61	66.9		67.1	
阳性	20	61.3		70.9	
巩固2个疗程后MRD			0.562		0.884
阴性	78	66.1		66.8	
阳性	7	51.4		66.7	
巩固3个疗程后MRD			0.011		0.001
阴性	80	68.0		70.7	
阳性	4	25.0		25.0	
移植			0.014		0.488
是	60	73.7		75.2	
否	25	44.9		59.9	

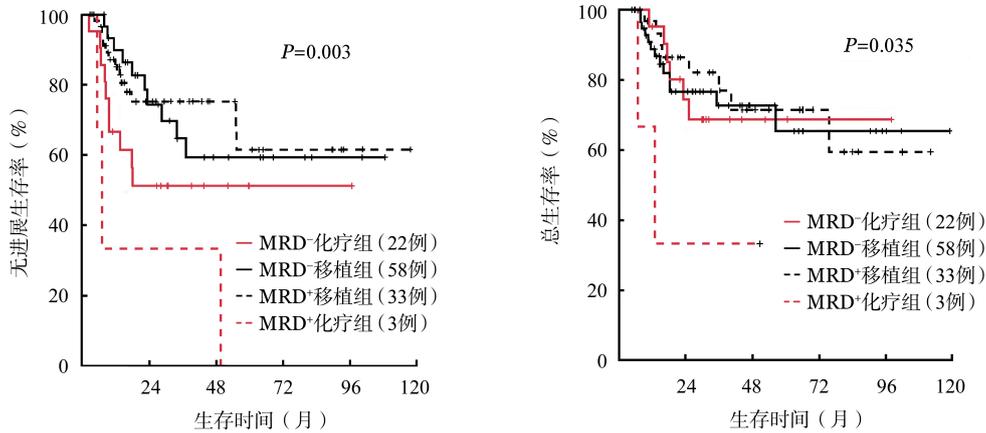
注:高WBC:急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)中WBC  $> 30 \times 10^9/L$ ,急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)中WBC  $> 100 \times 10^9/L$ ;CR:完全缓解;改良Hyper CVAD方案:B方案(甲氨蝶呤和阿糖胞苷)和A方案(环磷酰胺、长春地辛、表阿霉素和地塞米松)交替;MRD:微小残留病;移植:第1次CR时异基因造血干细胞移植

有所差别(MRD影响OS或DFS),可能与二者纳入人群的疾病种类、化疗方案以及接受移植比例有所不同相关,但两项研究均显示出监测MRD的重要意义。另外,本研究发现4周内获得CR独立影响DFS,该因素也是ALL经典的预后因素之一<sup>[9]</sup>。

国外的数个大型前瞻性研究也证实,MRD是影响Ph<sup>-</sup>ALL患者复发和生存的预后因素,并基于MRD(多数以RQ-PCR检测的Ig或TCR重排,少数以流式细胞术检测MRD)状态进行了移植和化疗的比较<sup>[10-13]</sup>。Bassan等<sup>[10]</sup>报道,第6或第8疗程前RQ-PCR MRD  $\geq 10^{-4}$ (MRD阳性)是影响DFS和OS的不利因素,MRD阳性患者中接受自体或异基因移植者DFS时间长于持续化疗患者。Gökbuget等<sup>[11]</sup>报道,巩固第1疗程后RQ-PCR MRD阳性患者接受移植者DFS时间显著长于化疗组患者,OS也有延长趋势。Dhédin等<sup>[13]</sup>报道,诱导化疗后RQ-PCR MRD水平(以 $10^{-3}$ 为界)是高危Ph<sup>-</sup>ALL患者是否获益于移植的预测指标。Ribera等<sup>[12]</sup>报道,诱导化疗结束后MRD  $\geq 1 \times 10^{-3}$ 且巩固第3疗程后流式细胞术检测MRD  $\geq 5 \times 10^{-4}$ (MRD<sup>high</sup>)的患者显著受益于移植,而诱导化疗结束后MRD  $< 1 \times 10^{-3}$ 且巩固第3疗程后MRD  $< 5 \times 10^{-4}$ (MRD<sup>low</sup>)的患者接受移植预后不优于化疗。近年来,单倍型移植作为一种新的移植模式得到了广泛的应用,总体疗效与HLA全相合供者移植相似<sup>[7]</sup>。我们前期的回顾性研究显示,高危ALL(其中Ph阳性ALL占34%)患者CR<sub>1</sub>时接受移植显著提高了OS率,而且,化疗组Landmark时间点前或移植组移植前的MRD水平与预后显著相关<sup>[14]</sup>。本研究中,尽管MRD检测方法、界值和时间点与文献有所差异,国外研究中的移植多为同胞全相合移植,而本研究中以半相合移植为主(65%),也得出了相似的结果,显示了MRD在Ph<sup>-</sup>ALL治疗中预测治疗结果和指导治疗选择的意义。

在医师与患者的共同决定下,绝大多数巩固1或3个疗程后MRD阳性的患者选择了移植,且获得了与巩固1、3个疗程后MRD均阴性的患者相似的预后,确认了单倍型移植可以克服Ph<sup>-</sup>ALL患者MRD阳性的不良预后,并且在MRD阳性的患者中显著优于化疗。

本研究存在以下局限性:①非随机分组,化疗组和移植组基线特征有差异。②本研究中获得CR到移植的时间差异较大,复发患者可能因早期复发失去了在CR<sub>1</sub>时接受移植的机会,因此可能降低了移植组患者的复发风险。我们试图用Landmark分



MRD<sup>-</sup>:巩固1个疗程和3个疗程后微小残留病(MRD)均为阴性;MRD<sup>+</sup>:巩固1个疗程和(或)3个疗程后MRD为阳性

图1 高危Ph阴性急性淋巴细胞白血病患者化疗和移植的无病生存期(A)和总生存期(B)比较

析来减少偏倚。③Landmark分析中巩固1或3个疗程后MRD阳性的化疗组患者仅3例,导致两组患者数量相差悬殊,这可能会影响组间比较结果。

总之,本研究确认了MRD检测在高危Ph<sup>-</sup>ALL中的意义,发现巩固化疗第1个疗程后MRD阳性是影响患者DFS的独立不良因素,对于巩固1或3个疗程后MRD阳性的患者,建议尽早接受移植以期改善预后,而这两个时间点MRD均阴性的患者,尽管接受移植后DFS率有改善,但OS率相似。

参考文献

[1] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)[J]. Blood, 2008, 111(4):1827-1833. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116582.

[2] Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22 (20):4075- 4086. DOI: 10.1200/JCO.2004.10.050.

[3] van Dongen JJ, van der Velden VH, Brüggemann M, et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies [J]. Blood, 2015,125 (26):3996- 4009. DOI: 10.1182/blood-2015-03-580027.

[4] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1):33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.

[5] Kenderian SS, Al- Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome- negative acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood Cancer J, 2013, 3:e122. DOI: 10.1038/bcj.2013.21.

[6] 袁婷婷, 刘艳荣, 常艳, 等. 95例初治急性T淋巴细胞白血病患者免疫表型特点[J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(5):1134-1140.

[7] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical versus Matched-Sibling Transplant in Adults with Philadelphia-Negative High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Biologically Phase III Randomized Study [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22 (14):3467-3476. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2335.

[8] 刘凯奇, 魏辉, 林冬, 等. 微小残留病在Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病中的预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39 (9):724-728. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0253-2727.2018.09.004.

[9] Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. Blood, 1988, 71(1):123-131.

[10] Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. Blood, 2009, 113 (18):4153-4162. DOI: 10.1182/blood-2008-11-185132.

[11] Gökbüget N, Kneba M, Raff T, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies [J]. Blood, 2012, 120 (9):1868- 1876. DOI: 10.1182/blood-2011-09-377713.

[12] Ribera JM, Oriol A, Morgades M, et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome- negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (15):1595- 1604. DOI: 10.1200/JCO.2013.52.2425.

[13] Dhédin N, Huynh A, Maury S, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph- negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood, 2015, 125 (16):2486-2496; quiz 2586. DOI: 10.1182/blood-2014-09-599894.

[14] Sun YQ, Wang J, Jiang Q, et al. Haploidentical hematopoietic SCT may be superior to conventional consolidation/maintenance chemotherapy as post-remission therapy for high-risk adult ALL [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(1):20-5. DOI: 10.1038/bmt.2014.195.

(收稿日期:2018-10-30)

(本文编辑:王叶青)