

培门冬酶联合化疗治疗急性淋巴细胞白血病与T细胞非霍奇金淋巴瘤的安全性分析

曹欣欣 李剑 张薇 段明辉 朱铁楠 韩冰 庄俊玲 蔡华聪 陈苗 周道斌

【摘要】 目的 观察培门冬酶在中国成人急性淋巴细胞白血病(ALL)与T细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)患者治疗中的安全性。方法 回顾性分析2012年1月至2014年6月101例接受过基于培门冬酶化疗方案的年轻(≤ 40 岁)成人ALL和T-NHL患者的临床资料和治疗后不良反应。结果 101例患者中ALL 44例[中位年龄23(15~40)岁], T-NHL 57例[中位年龄40(16~77)岁]。101例患者共使用培门冬酶480例次,中位使用次数为3(1~19)次,累计发生3~4级非血液学不良反应80例次(16.7%),包括纤维蛋白原减低(6.4%)、ALT升高(4.4%)、血糖升高(2.3%)、高三酰甘油(TG)血症(2.3%)、低白蛋白血症(0.8%)和淀粉酶升高(0.2%);仅1例次(0.2%)发生轻度过敏反应;另外,有5例次(1.0%)发生静脉血栓,9例次(1.9%)发生出血,1例次(0.2%)发生非坏死性胰腺炎。结论 培门冬酶的过敏反应发生率极低,可安全地用于年轻成人ALL和T-NHL患者的治疗。使用过程中应密切监测患者的出凝血情况。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,急性; 淋巴瘤,T细胞; 培门冬酶

Safety of polyethylene glycol conjugated L- asparaginase in patients with acute lymphoblastic leukemia and T cell non-Hodgkin lymphoma Cao Xinxin, Li Jian, Zhang Wei, Duan Minghui, Zhu Tienan, Han Bing, Zhuang Junling, Cai Huacong, Chen Miao, Zhou Daobin. Department of Hematology, Chinese Academy of Medical Sciences Affiliated Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Zhou Daobin, Email: zhoubd@pumch.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety of polyethylene glycol conjugated L-asparaginase (PEG- Asp) for patients with adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) and T cell non-Hodgkin lymphoma (T-NHL). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 101 young patients (≤ 40 years old) with ALL and T-NHL, diagnosed at Peking Union Medical College Hospital between January 2012 and June 2014. **Results** A total of 480 doses of PEG-Asp were administered in 44 cases with ALL and 57 patients with T-NHL. Only one patient (0.2%) experienced mild allergic reaction. Other grade 3 or 4 toxicities of non-hematologic effects included low level of fibrogen (6.4%), elevated ALT (4.4%), blood glucose (2.3%), and triglyceridemia (2.3%), decreased albumin (0.8%) and elevated amylase (0.2%). Furthermore, 5 cases (1.0%) developed venous thrombosis, 9 cases (1.9%) hemorrhage, 1 patient (0.2%) non-necrosis pancreatitis. **Conclusion** The risk of allergic reaction incurred by PEG-Asp is very low. It can be used safely in ALL and T-NHL. Coagulation status should be monitored during the treatment.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute; Lymphoma, T-cell; Pegaspargase

左旋门冬酰胺酶(L-asp)可以将血清中的门冬酰胺水解为门冬氨酸和氨,其在急性淋巴细胞白血病(ALL)和某些非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的治疗中起着重要的作用^[1]。L-asp的使用剂量与ALL

患者的预后明确相关^[2]。但文献报道由于L-asp是一种外源性的细菌蛋白质,15%~73%的儿童和成人患者会出现急性过敏反应和免疫识别记忆^[3-6],一旦发生过敏反应将不能继续用药,因此大大影响其临床应用。培门冬酶是一种聚乙二醇(PEG)化学偶联修饰后的新的门冬酰胺酶蛋白制剂。已有文献证实PEG化的门冬酰胺酶可用于既往对L-asp过敏的儿童^[7],在儿童ALL患者中使用安全有效,而在中国成人患者中应用的安全性尚未被广泛验证。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.001

作者单位:100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者:周道斌,Email:zhoubd@pumch.cn

病例和方法

1. 病例:以2012年1月至2014年6月在我院接受基于培门冬酶方案化疗的T细胞NHL(T-NHL)和年轻(≤ 40 岁)ALL 101例患者为研究对象。T-NHL诊断根据世界卫生组织(WHO)2008年的NHL诊断标准。ALL诊断标准参照WHO 2008年ALL诊断标准。

2. 治疗方案:年轻ALL患者采用VDLD诱导方案:长春地辛 4 mg/d,第1、8、15、22天;柔红霉素 40 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~3天;培门冬酶 3 750 U/d,第1、15天;地塞米松 10 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~14天。巩固治疗采用CLEA(依托泊苷 60 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~5天;阿糖胞苷 75 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~5天;环磷酰胺 1 g·m⁻²·d⁻¹,第1天;培门冬酶 3 750 U/d,第1、15天)和HD-MTX(甲氨蝶呤 5 g·m⁻²·d⁻¹,第1、15天)联合VL(长春地辛 4 mg/d,第1、15天;培门冬酶 3 750 U/d,第1、15天)方案交替治疗,共使用8个疗程。

T-NHL患者采用GDP-ML诱导方案:吉西他滨 1 g·m⁻²·d⁻¹,第1天;顺铂 75 mg·m⁻²·d⁻¹,第1天;甲氨蝶呤 1 g·m⁻²·d⁻¹,第2天;地塞米松 40 mg/d,第1~4天;培门冬酶 3 750 U/d,第5天。共使用4个疗程。

3. 不良反应:药物不良反应参考美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI-CTC)分级标准(第4版)进行分级。药物不良反应共分5级,0级为无异常,1级为轻度异常,2级为中度异常,3级为重度异常,4级为极重度异常。

结 果

一、一般临床特征

101例患者中年轻ALL患者44例,T-NHL患者57例。其中男65例,女36例,中位年龄31(15~77)岁。ALL患者的中位发病年龄为23(15~40)岁,T-NHL患者的中位发病年龄为40(16~77)岁。101例患者共使用培门冬酶480例次,中位使用次数为3(1~19)次。

二、不良反应

1. 非血液学不良反应:所有患者治疗过程中累计发生3级非血液学不良反应63例次(13.1%),4级非血液学不良反应17例次(3.5%)。

过敏反应:所有患者中仅1例次(0.2%)出现2级过敏反应,患者表现为皮疹和发热,经对症处理后好转,未继续用药。

肝功能异常:共计出现ALT升高198例次(41.3%),其中1级升高138例次(28.8%),2级升高39例次(8.1%),3级升高18例次(3.8%),4级升高3例次(0.6%),所有ALT升高患者经常规保肝治疗后好转。

低白蛋白血症:共计出现低白蛋白血症233例次(48.5%)。其中1级降低95例次(19.8%),2级降低134例次(27.9%),3级降低4例次(0.8%),未出现4级低白蛋白血症。

血糖异常:共计出现血糖异常103例次(21.5%)。其中血糖降低10例次(2.1%),均为1级降低;血糖升高93例次(19.4%),1级升高58例次(12.1%),2级升高24例次(5.0%),3级升高8例次(1.7%),4级升高3例次(0.6%)。所有血糖异常患者均无明显临床症状,高血糖患者无一例发生严重的急性并发症。

血清淀粉酶升高和胰腺炎:共计出现血清淀粉酶升高3例次(0.6%)。其中1级升高2例次(0.4%),无任何临床症状。1例(0.2%)患者出现急性非坏死性胰腺炎,伴4级血清淀粉酶升高,经保守治疗后好转。

高三酰甘油血症:共计出现高三酰甘油血症19例次(4.0%)。其中1级升高7例次(1.5%),2级升高1例次(0.2%),3级升高6例次(1.3%),4级升高5例次(1.0%)。高三酰甘油血症患者无明显临床症状,通过停用培门冬酶和降三酰甘油治疗后恢复正常。

凝血功能异常:共计出现PT延长112例次(23.3%),其中1级延长106例次(22.1%),2级延长6例次(1.3%),无3~4级PT延长。共计出现APTT延长137例次(28.5%),其中1级延长74例次(15.4%),2级延长62例次(12.9%),3级延长1例次(0.2%),无4级APTT延长。共计出现纤维蛋白原减低160例次(33.3%),1级减低51例次(10.6%),2级减低78例次(16.3%),3级减低26例次(5.4%),4级减低5例次(1.0%)。

出血:共计出现出血9例次(1.9%),分别为皮肤黏膜出血4例次,咯血4例次(其中1例因大量咯血至呼吸循环衰竭死亡),脑出血1例次。脑出血患者行外科去骨瓣减压手术,现已基本恢复功能。所有出血并发症均发生于第1个疗程诱导化疗中,其中有8例次为ALL患者,都同时合并有4级血小板减少。

血栓并发症:共有5例次(1.0%)发生静脉血栓,分别为前臂浅静脉、大隐静脉、小隐静脉、胫后静

脉、腋静脉,其中2例与中心静脉导管置入相关。所有血栓并发症均发生于第1个疗程诱导化疗中。

感染并发症:共计发生严重感染24例次(5.0%),包括不明病原菌造成的感染性休克12例次(2.5%,其中5例患者死亡),热带念珠菌菌血症1例次(患者死亡),肺部真菌感染4例次,CMV感染、活动性肺结核、结核性胸膜炎、化脓性脑膜炎、大肠埃希菌骨髓炎、乙肝病毒活动及卡氏肺孢子虫感染各1例次。

2. 血液学不良反应:所有患者治疗过程中累计发生3级血液学不良反应227例次(47.3%),4级非血液学不良反应254例次(52.9%)。

粒细胞减少:共计出现粒细胞减少414例次(86.3%),其中1级减少44例次(9.2%),2级减少119例次(24.8%),3级减少87例次(18.1%),4级减少164例次(34.2%)。

血小板减少:共计出现血小板减少329例次(68.5%)。其中1级减少102例次(21.3%),2级减少69例次(14.4%),3级减少68例次(14.2%),4级减少90例次(18.8%)。

贫血:共计出现贫血342例次(71.3%)。其中1级贫血168例次(35%),2级贫血102例次(21.3%),3级贫血72例次(15.0%),未出现4级贫血。

讨 论

培门冬酶为PEG化学偶联修饰后的门冬酰胺酶蛋白制剂,其血浆半衰期长达5.5 d,2周1次使用效果与每日或隔日注射门冬酰胺酶(6 000 U/m²)疗效相当^[8],使用培门冬酶可以提高临床应用中的方便程度。另一方面,也有文献报道PEG化L-asparaginase的过敏反应较普通L-asparaginase大幅度减少^[9],而本研究结果也同样证实了此结论,在101例患者480例次使用培门冬酶的过程中仅1例次(0.2%)发生轻度的急性过敏反应。有1例患者共使用了19次培门冬酶,耐受性良好,无过敏反应发生。

国外已有随机对照研究证实培门冬酶与普通L-asparaginase治疗新诊断高危组儿童ALL患者的不良反应大致相同^[9],在中国儿童ALL患者中进行的随机对照研究结果也同样证实两者疗效与不良反应均相似^[10]。但在中国成人患者中未见相关研究报道。本研究是迄今为止国内纳入病例数最多的关于培门冬酶安全性观察的研究。与儿童ALL患者中使用培门冬酶比较,本研究中仅血液学3~4级不良反应发生率较高,但考虑与联合化疗方案相关,而与

培门冬酶使用相关性不大;而3~4级非血液学不良反应发生率较低,无患者发生药物相关死亡。本研究中患者ALT升高不良反应发生率为41.3%,明显高于儿童ALL患者的16.1%,考虑两者合并化疗方案不同,与合并用药相关的可能性较大。而其他非血液学不良反应,包括PT延长、APTT延长、Fbg减低、淀粉酶升高、血栓事件、出血事件等成人与儿童患者的发生率基本相似^[10]。

与普通L-asparaginase一样,使用培门冬酶后患者既有血栓并发症,也有出血并发症,主要是因为门冬酰胺酶同时影响凝血因子和抗凝蛋白(蛋白C、蛋白S和抗凝血酶Ⅲ)的合成。血栓并发症的发生与患者化疗时使用激素以及中心静脉导管放置相关。本研究中共计5例次发生血栓事件,其中2例次与中心静脉导管放置相关。而9例次发生出血事件,其中8例次合并4级血小板减少。同时,血栓和出血事件均发生在疾病的第1个疗程诱导化疗中,与文献^[11]报道一致。虽然门冬酰胺酶可以导致患者发生中枢神经系统血栓或出血,但本研究中仅有1例患者发生脑出血。对于在使用门冬酰胺酶期间是否需要预防性输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀目前尚无定论。Abbott等^[12]对常规和非常规进行预防性输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀的治疗中心资料进行比较,结果发现仅在高危ALL患者中,预防输注可以降低中枢神经系统并发症。另一方面由于新鲜冰冻血浆中含有门冬酰胺,因此其可能降低门冬酰胺酶的抗肿瘤作用。我们认为对于疾病未缓解的患者,培门冬酶联合高强度化疗,同时出现严重骨髓抑制时,应积极预防性地输注血小板、纤维蛋白原,并密切监测血常规、凝血功能,在并无严重临床出血时是否应输注新鲜冰冻血浆值得商榷。另外,由于出血与血栓并发症主要发生在患者接受诱导化疗期间,未来的治疗中在诱导化疗期间应更谨慎使用、甚至避免使用门冬酰胺酶,而在巩固治疗期间坚持使用,结果是否影响患者远期预后尚需大规模临床试验证实。

急性胰腺炎是门冬酰胺酶报道较多的并发症之一,但其发生机制不明,有研究者认为门冬酰胺酶诱发的胰腺炎可能与凝血功能异常相关^[13]。本研究中仅1例患者出现急性非坏死性胰腺炎,并经过保守治疗后好转。

综上所述,培门冬酶由于其血浆半衰期长,2周用药1次,大大提高了使用方便性。而其过敏反应发生率低,其他不良反应亦在可耐受或可控制范围

内,因此在临床上可以安全使用。

参考文献

- [1] Capizzi RL. Asparaginase revisited[J]. Leuk Lymphoma, 1993, Suppl: 147-150.
- [2] Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 7161-7167.
- [3] Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(10):1293-1302.
- [4] Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01[J]. J Clin Oncol, 1994, 12(4): 740-747.
- [5] Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L, et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L- asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia [J]. Cancer, 1976, 37(1): 220-228.
- [6] Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, et al. Hypersensitivity reactions to L- asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 1998, 12(5): 660-665.
- [7] Müller HJ, Löning L, Horn A, et al. Pegylated asparaginase (Oncaspar) in children with ALL: drug monitoring in reinduction according to the ALL/NHL-BFM 95 protocols [J]. Br J Haematol, 2000, 110(2): 379-384.
- [8] Avramis VI, Spence SA. Clinical pharmacology of asparaginases in the United States: asparaginase population pharmacokinetic and pharmacodynamic (PK- PD) models (NONMEM) in adult and pediatric ALL patients [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29(4): 239-247.
- [9] Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard- risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study [J]. Blood, 2002, 99(6): 1986-1994.
- [10] 培门冬酶Ⅱ期临床试验协作组. 培门冬酶与左旋门冬酰胺酶治疗儿童急性淋巴细胞白血病的随机对照研究[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(1):29-33.
- [11] Caruso V, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, et al. Venous thrombotic complications in adults undergoing induction treatment for acute lymphoblastic leukemia: results from a meta-analysis [J]. J Thromb Haemost, 2007, 5(3): 621-623.
- [12] Abbott LS, Deevska M, Fernandez CV, et al. The impact of prophylactic fresh- frozen plasma and cryoprecipitate on the incidence of central nervous system thrombosis and hemorrhage in children with acute lymphoblastic leukemia receiving asparaginase [J]. Blood, 2009, 114(25): 5146-5151.
- [13] Masetti R, Pession A. First-line treatment of acute lymphoblastic leukemia with pegasparaginase [J]. Biologics, 2009, 3: 359-368.

(收稿日期:2014-10-26)

(本文编辑:刘志红)

2015年金陵淋巴瘤论坛

暨中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会学术会议第一轮通知

为深入探讨淋巴瘤肿瘤临床病理诊断、治疗和转化医学研究进展,进一步提高我国淋巴瘤的整体诊疗水平,由江苏省医学会、江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会和CSCO抗淋巴瘤联盟主办的“2015年金陵淋巴瘤论坛暨中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会学术会议”拟定于2015年5月15-17日在南京市召开。

会议将邀请活跃在国内外淋巴瘤领域的著名专家,通过大会授课、病例讨论等多种方式,就国际淋巴瘤临床和基础领域最新成果和进展进行交流。热忱欢迎广大血液科、肿瘤科和病理科医师、学生踊跃参会。本次会议将被列入国家级继续教育项目,与会代表将获得国家级Ⅰ类学分10分。

会务组将统一安排食宿(住宿费用自理)。

会议注册费:临床医师:1000元/人;医学生 600元/人

具体联系方式: Email:lymphoma2015@126.com; 联系人:徐卫、范磊; 电话:025-68136034。

会议实时信息更新网站:

方式一:新浪微博关注“金陵淋巴瘤论坛”

方式二: <http://www.chinalpd.org/>

江苏省人民医院(南京医科大学第一附属医院)