

2000-2013年成人急性淋巴细胞白血病患者疗效单中心分析

王婧 江滨 刘开彦 许兰平 张晓辉 陈欢 贾晋松
杨申森 鲍立 江浩 路瑾 主鸿鹤 赵婷 黄晓军 江倩

【摘要】 目的 分析北京大学人民医院14年间连续收治的成人急性淋巴细胞白血病(ALL)患者2006年前后的疗效差异。方法 回顾性分析北京大学人民医院2000年1月至2013年12月连续收治的成人ALL患者477例,其中Ph染色体阴性B细胞ALL(Ph⁻-B-ALL)276例(57.9%),T-ALL 69例(14.5%),Ph染色体阳性ALL(Ph⁺-ALL)132例(27.7%);2006年之前收治111例(23.3%),2006年之后(含2006年)收治366例(76.7%)。获得完全缓解(CR)患者中,持续化疗187例(43.0%),接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者248例(57.0%)。结果 全部患者中位随访19个月,存活患者中位随访35个月,总CR率为92.0%,435例CR患者5年累积复发、无病生存(DFS)和总体生存(OS)率分别为42.5%、46.2%和47.6%。2006年之后与2006年之前相比:①Ph⁻-B-ALL、T-ALL患者总CR率差异无统计学意义,Ph⁺-ALL患者总CR率显著增高($P=0.036$);②全部CR患者5年DFS率($P=0.001$)及OS率($P<0.001$)显著增高,其中Ph⁻-B-ALL患者5年OS率显著增高($P=0.046$),T-ALL($P=0.013$ 和 $P=0.036$)和Ph⁺-ALL($P=0.003$ 和 $P<0.001$)患者5年DFS率和OS率均显著增高,尤其是诱导期加用伊马替尼的Ph⁺-ALL患者($P<0.001$ 和 $P<0.001$);③allo-HSCT患者5年DFS率($P=0.001$)及OS率($P<0.001$)显著增高,而未行移植患者差异无统计学意义。2006年之后,诱导期加用伊马替尼的Ph⁺-ALL患者5年DFS、OS率显著高于Ph⁻-B-ALL和T-ALL患者($P=0.009$ 和 $P=0.001$)。多因素分析显示,接受allo-HSCT和诱导期伊马替尼联合化疗是改善ALL患者预后的2个重要因素。结论 在过去的14年间以2006年为界,ALL患者的治疗结果明显改善,尤以Ph⁺-ALL患者为著。

【关键词】 白血病,淋巴样; 伊马替尼; 造血干细胞移植

Outcome of patients with adult acute lymphoblastic leukemia between 2000 and 2013: experience from single center Wang Jing, Jiang Bin, Liu Kaiyan, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Chen Huan, Jia Jinsong, Yang Shenmiao, Bao Li, Jiang Hao, Lu Jin, Zhu Honghu, Zhao Ting, 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 compare the outcomes of patients with adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) over the last 14 years by taking 2006 as the demarcation point. **Methods** From January 2000 to December 2013, 477 consecutive hospitalized patients with adult ALL were retrospectively analyzed, including 276 (57.9%) with Ph negative B-ALL (Ph⁻-B-ALL) B-ALL, 69 (14.5%) with T-ALL and 132 (27.7%) with Ph positive ALL (Ph⁺-ALL); 111 (23.3%) before 2006 and 366 (76.7%) after 2006. Among 435 patients who achieved complete remission (CR), 248 (57.0%) received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT), and 187 remained on chemotherapy. **Results** With a median follow-up period of 19 months in all patients and 35 months in living patients, overall CR rate was 92.0%. Of 435 CR patients, the cumulative incidences of 5-year relapse, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates were 42.5%, 46.2% and 47.6%, respectively. Compared with the patients hospitalized before 2006: ① the Ph⁺-ALL patients hospitalized after 2006 achieved a higher overall CR rate ($P=0.036$). There was no difference for CR rates of Ph⁻-B-ALL and T-ALL patients between before and after 2006. ②The CR patients hospitalized after 2006 had higher 5-year DFS and OS rates ($P=0.001$; $P<$

0.001), including higher 5-year OS rate in Ph⁻-B-ALL patients ($P=0.046$), and higher 5-year DFS and OS rates in both T-ALL ($P=0.013$; $P=0.036$) and Ph⁺-ALL patients ($P=0.003$; $P<0.001$), especially in those Ph⁺-ALL patients who received imatinib from the beginning of the induction chemotherapy ($P<0.001$; $P<0.001$). ③The patients who received allo-HSCT after 2006 had higher 5-year DFS and OS rates ($P=0.001$; $P<0.001$), but there was no difference for the outcomes in those who remained on chemotherapy before and after 2006. After 2006, Ph⁺-ALL patients who received imatinib from the beginning of the induction chemotherapy had the highest 5-year DFS and OS rates compared with Ph⁻-B-ALL and T-ALL patients ($P=0.009$; $P=0.001$). Multivariate analysis showed that allo-HSCT and imatinib were two important factors affecting the outcomes of ALL patients. **Conclusions** The outcomes of ALL patients improved significantly over the last 14 years, especially in Ph⁺-ALL ones.

【Key words】 Leukaemia, lymphoblastic; Imatinib; Hematopoietic stem cell transplantation

成人急性淋巴细胞白血病(ALL)的长期生存率为 30%~50%^[1-2], 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)明显改善了 ALL 患者的预后^[1,3-6]。在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)问世之前, 即使接受 allo-HSCT 的患者, Ph 染色体阳性 ALL(Ph⁺-ALL) 仍是 ALL 中预后最差的亚型^[2]。近年来, 移植技术的改进进一步提高了 ALL 患者的生存率^[7]。TKI 时代后, TKI 联合化疗或用于移植后显著改善了 Ph⁺-ALL 患者的缓解率和总体预后^[8-9]。2006 年之后, 我所 ALL 患者接受 allo-HSCT 比例显著增高, 从 2006 年 1 月开始, 伊马替尼逐渐成为 Ph⁺-ALL 诱导和巩固化疗的一部分, 也是 Ph⁺-ALL 移植后预防和复发的重要组成。我们回顾性分析了我所 2000 年 12 月至 2013 年 12 月 14 年中连续收治成人 ALL 患者的临床资料, 以 2006 年为界, 比较 Ph⁻-B-ALL、T-ALL 及 Ph⁺-ALL 的疗效差异。

病例和方法

一、病例

2000 年 1 月至 2013 年 12 月, 我所连续收治的经骨髓细胞形态学、骨髓细胞 G 显带分析和免疫表型检测及 BCR-ABL mRNA 检测^[10-12] 确诊的 18~65 岁的 ALL 患者 477 例, 其中 Ph⁻-B-ALL 276 例(57.8%), T-ALL 69 例(14.5%), Ph⁺-ALL 132 例(27.7%)。2006 年之前收治 111 例(23.3%), 2006 年之后(含 2006 年)收治 366 例(76.7%)。

二、治疗方法

1. 诱导化疗: 采用 CODP±L 方案: 环磷酰胺 750 mg/m², 第 1 天; 长春新碱 2 mg 或长春地辛 4 mg, 第 1、8、15、22 天; 柔红霉素 40~45 mg/m², 第 1~3 天; 泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或地塞米松(按照泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量换算) 21 d, 第 21 天开始逐渐递减剂量, 1 周减停。左旋门冬酰胺酶(L-Asp) 10 000 U, 第 15~24 天。未缓解(NR)者采用高剂量甲氨蝶呤

(MTX)、替尼泊苷+米托蒽醌方案或高剂量阿糖胞苷(如 FLAG)等方案再诱导。

2. 诱导后化疗方案: 322 例患者采用 CODP 为主的方案和高剂量 MTX 方案(MTX 1~1.5 g/m², 第 1 天)交替, 其中 111 例加用 L-Asp 10 000 U, 第 3~12 天。续之以 CODP 方案[环磷酰胺 750 mg/m², 第 1 天; 长春新碱 2 mg 或长春地辛 4 mg, 第 1 天; 柔红霉素 40~45 mg/m², 第 1~3 天; 泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 或地塞米松(按照泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 剂量换算)×7 d]与 MTX (1~1.5 g/m², 第 1 天)交替巩固。151 例患者采用改良 hyper-CVAD 方案^[13], 第 1、3、5、7 疗程采用 B 方案, 第 2、4、6、8 疗程采用 A 方案。B 方案: MTX 1 g/m², 第 1 天; 阿糖胞苷 1 g/m²(对于 >60 岁的患者减量为 0.5 g/m²), 每 12 h 1 次, 第 2~3 天。A 方案: 环磷酰胺 300 mg/m², 每 12 h 1 次, 第 1~3 天; 地塞米松 40 mg/d, 第 1~4、11~14 天; 长春地辛 4 mg, 第 4、11 天; 表阿霉素 60 mg/m², 第 4 天。持续化疗患者 CR 状态下巩固 8 个疗程后进入维持治疗。

3. 伊马替尼治疗: 132 例 Ph⁺-ALL 患者中 109 例在进行化疗的过程中加入伊马替尼治疗, 其中在第 1 个疗程诱导化疗期加入伊马替尼者 62 例; 第 2 个疗程或之后的化疗中加入伊马替尼者 47 例。伊马替尼初始剂量为 400 mg/d, 根据血常规调整。接受 allo-HSCT 患者移植后伊马替尼的应用参见文献[14]。

4. 维持化疗: 每月泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 第 1~7 天; 长春新碱 2 mg 或长春地辛 4 mg, 第 1 天; MTX 20 mg·m⁻²·周⁻¹, 口服; 6-巯嘌呤 60 mg·m⁻²·d⁻¹, 口服, 第 1~28 天。直至缓解后 2~2.5 年。Ph⁺-ALL 患者每月泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 第 1~7 天; 长春新碱 2 mg 或长春地辛 4 mg, 第 1 天; 伊马替尼持续至维持治疗结束。

5. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防和治

疗:采用MTX和(或)阿糖胞苷联合地塞米松鞘内注射。

6. allo-HSCT:有移植条件的患者在巩固3~5个疗程后行allo-HSCT(包括同胞相合allo-HSCT、单倍体allo-HSCT及非血缘allo-HSCT),否则继续接受巩固化疗和维持化疗。

三、疗效评估

参考文献[9]评估疗效。CR:骨髓中无ALL细胞(原始细胞 <0.050),无髓外白血病症状,中性粒细胞 $>1\times 10^9/L$,HGB $>100\text{ g/L}$,PLT $>100\times 10^9/L$,达到以上标准并维持4周以上。早期死亡:在治疗疗效可以评估前死亡。复发:获得CR患者骨髓中再现ALL细胞 >0.050 或髓外浸润。无病生存(DFS)时间:获得CR患者,从CR之日至复发或者CR状态下死亡之日。总体生存(OS)时间:所有患者从诊断之日至死亡之日或至末次随访时间。

四、随访

主要通过电话随访及门诊随访,随访截止时间为2014年3月1日。主要随访指标:DFS、OS和复发时间。

五、统计学处理

使用SPSS16.0及R软件程序包进行数据分析。疗效参数的评估采用 χ^2 检验,分子学反应的组间比较采用非参数检验中两独立样本Mann-Whitney *U*检验,采用Kaplan-Meier法绘制OS及DFS曲线并进行Log-rank检验,累积发生率应用Cumulative Incidence曲线,累积复发率(CIR)采用R软件进行竞争风险分析;单因素分析 P 值 <0.1 的因素进入COX回归模型进行多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、诊断时患者特征、治疗反应、复发与生存

477例患者中,男性268例(56.2%),女性209例(43.8%)。中位年龄34(18~64)岁,诊断时患者的其他特征见表1。诊断时患者的基本特征(性别、年龄、发病时WBC、HGB、PLT、肝/脾/淋巴结肿大比例、CNSL发生比例)在2006年前后差异无统计学意义。与2006年之前相比,2006年之后在Ph⁻-B-ALL(27.5%对13.9%, $P=0.020$)及T-ALL(37.3%对11.8%, $P=0.043$)患者中,诱导治疗加用L-Asp的患者比例显著增高;在Ph⁻-B-ALL患者中,行allo-HSCT治疗的患者比例显著提高(55.7%对33.3%, $P=0.001$);在Ph⁺-ALL患者中,化疗时联合伊

马替尼及第1次诱导化疗时联合伊马替尼患者比例显著高于2006年之前(分别为90.1%和42.9%, $P<0.001$;55.9%和0, $P<0.001$)(表1)。

4例(0.8%)患者早期死亡。在可评估的473例患者中,362例(76.5%)在4周的诱导化疗后获得CR,73例(15.5%)在2个疗程或之后获得CR。最终,共计435例(92.0%)获得CR。435例CR患者中,持续化疗187例(43.0%),进行allo-HSCT248例(57.0%)。

全部患者中位随访19(0.5~171)个月,存活患者中位随访35(2~171)个月。2006年之前和之后,存活患者中位随访时间分别为102.5(18~171)和33(2~96)个月。全部患者中,221例死亡,其中36例(16.3%)死于NR,134例(60.6%)死于复发,51例(23.1%)患者死于非复发原因。5年OS率为43.6%,中位生存期为32个月。435例CR患者中,151例(34.7%)在中位11个月时复发,5年CIR、DFS和OS率分别为42.9%、46.2%和47.6%。

二、2006年前ALL各亚型CR率和生存比较

2006年之前,Ph⁺-ALL患者CR率低于Ph⁻-B-ALL和T-ALL患者(分别为76.2%、97.2%和100.0%, $P=0.001$)(表1)。Ph⁻-B-ALL、T-ALL、Ph⁺-ALL患者的5年DFS率分别为39.8%、17.6%和18.8%,10年DFS率分别为39.8%、17.6%和18.8%,差异均无统计学意义(P 值均为0.211);5年OS率分别为38.5%、20.2%和18.8%,10年OS率分别为38.1%、20.2%和18.8%,差异均无统计学意义(P 值均为0.218)。

三、2006年后ALL各亚型CR率和生存比较

2006年之后,T-ALL患者CR率低于Ph⁻-B-ALL和Ph⁺-ALL患者(分别为80.0%、93.6%和92.7%; $P=0.007$)(表1)。Ph⁻-B-ALL、T-ALL、Ph⁺-ALL患者的5年DFS率分别为49.2%、26.9%和58.5%,5年OS率分别为52.1%、24.0%和59.7%,差异均无统计学意义(P 值分别为0.255和0.121),但诱导期加用伊马替尼的Ph⁺-ALL患者5年DFS率和OS率显著高于Ph⁻-B-ALL(74.8%对49.2%, $P=0.006$;82.1%对52.1%, $P=0.001$)和T-ALL(74.8%对26.9%, $P=0.044$;82.1%对24.0%, $P=0.001$)患者。

四、2006年前后疗效比较

1. CR率:在所有患者中,总CR率2006年前后差异无统计学意义($P>0.05$)。但在Ph⁺-ALL患者中,2006年之后总CR率显著高于2006年之前(92.7%对76.2%, $P=0.036$),而Ph⁻-B-ALL、T-ALL

表 1 以 2006 年为界急性淋巴细胞白血病(ALL)诊断时疾病特征、早期疗效及治疗选择比较

变量	所有患者 (477 例)	2006 年之前 (111 例)	2006 年之后 (366 例)	P 值
男性[例(%)]	268(56.2)	67(60.4)	201(54.9)	0.311
年龄[岁, M(范围)]	34(18~64)	34(18~64)	34(18~63)	0.488
WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	15.0(0.6~563.6)	10.6(0.6~462.0)	16.2(0.7~563.6)	0.075
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	54.5(2~516)	64.5(3~272)	49(2~516)	0.579
HGB[g/L, M(范围)]	94(34~194)	90(38~173)	95(34~194)	0.974
肝/脾/淋巴结肿大[例(%)]	170(35.6)	49(45.0)	121(35.1)	0.063
CNSL[例(%)]	32(6.7)	11(9.9)	21(5.7)	0.132
疾病类型[例(%)]				0.063
Ph ⁻ -B-ALL	276(57.8)	72(64.9)	204(55.7)	
T-ALL	69(14.5)	18(16.2)	51(13.9)	
Ph ⁺ -ALL	132(27.7)	21(18.9)	111(30.3)	
Ph ⁺ -ALL 治疗[例(%)]				< 0.001
诱导加伊马替尼	62(47.0)	0	62(55.9)	
诱导后加伊马替尼	47(35.6)	9(42.9)	38(34.2)	
未加伊马替尼	23(17.4)	12(57.1)	11(9.9)	
诱导加 L-Asp[例(%)]				
Ph ⁻ -B-ALL	66(23.9)	10(13.9)	56(27.5)	0.020
T-ALL	21(4.4)	2(11.8)	19(37.3)	0.043
Ph ⁻ -ALL	21(15.9)	4(19.0)	17(15.3)	0.754
诱导未加 L-Asp[例(%)]	369(77.4)	95(85.6)	274(74.9)	0.674
4 周诱导治疗后 CR[例(%)]				
总体	362(76.5)	81(73.6)	281(77.4)	0.413
Ph ⁻ -B-ALL	225(81.8)	62(86.1)	163(80.3)	0.374
T-ALL	40(60.6)	10(62.5)	30(60.0)	0.859
Ph ⁺ -ALL	96(73.3)	8(38.1)	88(80.0)	< 0.001
总 CR[例(%)]				
总体	435(92.0)	103(93.6)	332(91.5)	0.462
Ph ⁻ -B-ALL	260(94.5)	70(97.2)	190(93.6)	0.244
T-ALL	57(85.1)	17(100.0)	40(80.0)	0.123
Ph ⁻ -ALL	118(90.1)	16(76.2)	102(92.7)	0.036
CR 患者接受 allo-HSCT [例(%)]				
总体	248(57.0)	39(35.5)	209(57.6)	< 0.001
Ph ⁻ -B-ALL	137(49.8)	24(33.3)	113(55.7)	0.001
T-ALL	34(50.7)	6(37.5)	28(56.0)	0.197
Ph ⁻ -ALL	77(58.8)	9(42.9)	68(61.8)	0.146

注: CNSL: 中枢神经系统白血病; L-Asp: 左旋门冬酰胺酶; CR: 完全缓解; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植

患者总 CR 率 2006 年前后差异无统计学意义(表 1)。

2. 获得 CR 患者的复发与生存: 435 例获得 CR 的患者中, 2006 年之后与之前相比, 5 年 CIR 显著降低(39.3% 对 52.5%, $P=0.025$), 5 年 DFS 率和 OS 率显著增高(51.0% 对 32.9%, $P=0.001$; 52.3% 对 32.5%, $P<0.001$)。

在各亚型中分析, 2006 年之后与之前相比, Ph⁻-B-ALL 患者 5 年 OS 率显著增高(52.1% 对 38.5%, $P=0.046$), T-ALL (26.9% 对 17.6%, $P=0.013$; 24.0% 对 20.2%, $P=0.036$) 和 Ph⁺-ALL (58.5% 对 18.8%, $P=0.003$; 59.7% 对 18.8%, $P<0.001$) 患者 5 年 DFS 率和 OS 率均显著增高(图 1~2)。在 Ph⁺-ALL 患者中,

诱导期加用伊马替尼者 5 年 DFS 率和 OS 率(74.8% 对 18.8%, $P<0.001$; 82.1% 对 18.8%, $P<0.001$) 改善尤其明显(图 3~4)。

2006 年之后与之前相比, 未进行移植患者预后无显著改善, 移植组中, Ph⁻-B-ALL (5 年 DFS 率: 68.3% 对 56.5%, $P=0.131$; 5 年 OS 率: 70.8% 对 55.9%, $P=0.111$) 及 T-ALL 患者 (5 年 DFS 率: 35.1% 对 33.3%, $P=0.199$; 5 年 OS 率: 33.6% 对 33.3%, $P=0.192$) 预后差异也无统计学意义, 而诱导期联合伊马替尼的 Ph⁺-ALL 患者 5 年 DFS 率和 OS 率显著提高(93.6% 对 64.1%, $P=0.003$; 96.6% 对 65.3%, $P=0.003$), 并显著优于同期诱导期未联合伊马替尼的患者(93.6% 对 28.6%, $P<0.001$; 96.6% 对 28.6%,

$P < 0.001$ 。

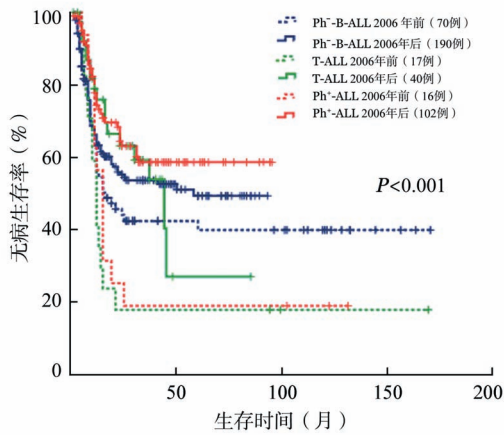


图1 Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病(Ph⁻-B-ALL)、T-ALL与Ph⁻-ALL患者2006年前后无病生存曲线

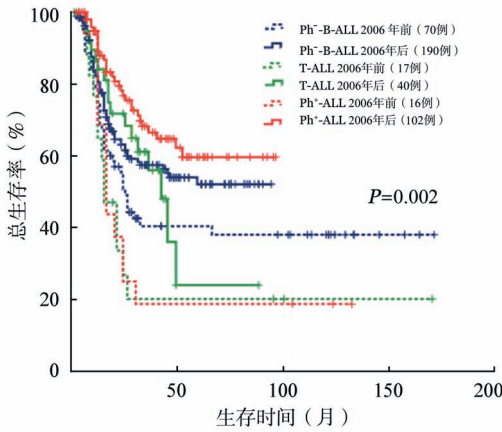


图2 Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病(Ph⁻-B-ALL)、T-ALL与Ph⁻-ALL完全缓解患者2006年前后总生存曲线

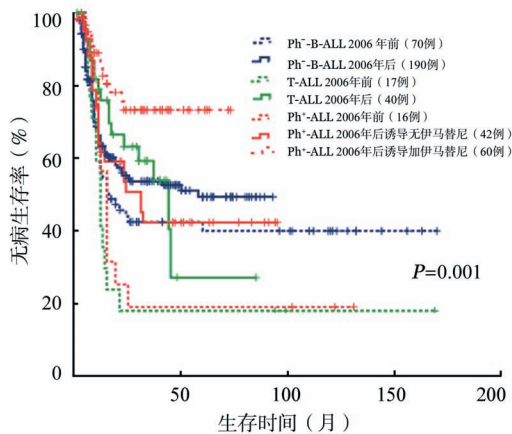


图3 Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病(Ph⁻-B-ALL)、T-ALL与诱导期是否加伊马替尼Ph⁻-ALL患者2006年前后无病生存曲线

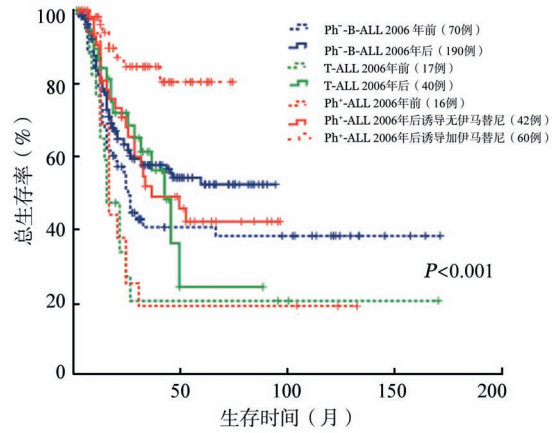


图4 Ph染色体阴性急性B淋巴细胞白血病(Ph⁻-B-ALL)、T-ALL与诱导期是否加伊马替尼Ph⁻-ALL完全缓解(CR)患者2006年前后总生存曲线

39岁为界)、WBC(B-ALL者以 $30 \times 10^9/L$, T-ALL者以 $100 \times 10^9/L$ 为界)、HGB(以 100 g/L 为界)、PLT(以 $100 \times 10^9/L$ 为界)、肝/脾/淋巴结是否肿大、诊断时是否伴随CNSL、诊断年代(以2006年为界)、诱导化疗CODP方案是否加入L-Asp、4周诱导治疗后是否达CR、巩固化疗方案是否为hyper-CVAD、后续治疗接受allo-HSCT或持续化疗、在Ph⁻-ALL中染色体是否为预后差核型[亚二倍体、复杂核型、11q23、t(1;19)]、在Ph⁺-ALL患者中诱导期是否加用伊马替尼及加用时间,以及是否有Ph⁺克隆演变。

在Ph⁻-B-ALL患者中,诊断时不伴随CNSL($P = 0.012$; $P = 0.002$; $P = 0.001$)、 $PLT \geq 100 \times 10^9/L$ ($P = 0.038$; $P = 0.024$; $P = 0.045$)以及allo-HSCT ($P < 0.001$; $P < 0.001$; $P < 0.001$)是减少复发、改善DFS及OS的独立预后因素。

在T-ALL患者中,诊断时HGB $\geq 100 \text{ g/L}$ ($P = 0.010$; $P = 0.010$; $P = 0.005$)和allo-HSCT ($P = 0.001$; $P = 0.001$; $P < 0.001$)是减少复发、改善DFS及OS的独立预后因素。

在Ph⁺-ALL患者中,诱导期加用伊马替尼($P = 0.001$)、allo-HSCT ($P < 0.001$)是改善OS的独立预后因素;女性患者($P < 0.001$; $P = 0.008$)、化疗4周达CR ($P = 0.025$; $P = 0.027$)、allo-HSCT ($P < 0.001$; $P < 0.001$)是减少复发、改善DFS的独立预后因素。

讨 论

在本研究中我们对本所连续收治的不同亚型ALL进行了横向比较,对同一亚型的ALL进行了纵向比较,不仅证实在2006年之后ALL整体疗效的提

四、影响复发、DFS和OS的因素分析

分析CR患者诊断时的疾病特征与复发、DFS及OS的关系,患者的特征包括年龄(分别以35岁和

高,而且证实 2006 年之后 Ph⁺-ALL 已经从预后较差的亚型提升为最佳的亚型。

随着治疗模式的改进, ALL 患者的整体疗效得到提高, Pulte 等^[15]研究报道 15~60 岁 ALL 患者,与 1980-1984 年相比, 2000-2004 年的患者存活率提高了 14%~20%, 尤其是在 15~19 岁年龄组患者中, 5 年 OS 率从 41.0% 提高至 61.1%, 10 年 OS 率从 33.0% 提高至 60.4%, 原因主要为青少年 ALL 患者由于对化疗毒性耐受好于成人故治疗密度高于成人, 能更多地进入临床试验以及医疗保险好于成人, 成人 ALL 患者相对出现化疗延迟和不充分, 另外 Ph⁺-ALL 发病年龄较高也是原因之一。本研究中 Ph⁻-ALL 患者的生存也得到不同程度的提高。我们以往的研究结果显示, 诊断时 WBC 偏高 (B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$, T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$)、诊断时伴随 CNSL、诱导治疗未加用 L-Asp、诱导治疗 4 周末达 CR 及持续化疗是影响预后的不良因素^[16]。本研究中, 在 B-ALL 患者中, 诊断时不伴随 CNSL、PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 以及 allo-HSCT 是影响预后的独立因素。在 T-ALL 患者中, 诊断时 HGB ≥ 100 g/L 和 allo-HSCT 是影响预后的独立因素。我们的研究结果显示: 诊断时 WBC、HGB、PLT、是否伴随 CNSL、诱导治疗 4 周是否达 CR 在 2006 年之前及之后差异无统计学意义, 但 2006 年之后诱导治疗中加用 L-Asp 的患者比例显著提高。另外, 尽管 B、T-ALL 移植患者在 2006 年前后 DFS 和 OS 差异无统计学意义, 但在 2006 年之后接受移植的患者比例升高。这两个因素可能为本研究 Ph⁻-ALL 患者改善生存的主要原因。本研究结果还显示: 在 2006 年之后, 疗效改善最明显的是 Ph⁺-ALL 患者, Ph⁺-ALL 已经从预后较差的亚型提升为最佳的亚型, 尤其是诱导期联合伊马替尼的 Ph⁺-ALL 患者, 其 5 年 DFS 和 OS 率显著高于 Ph⁻-B-ALL 和 T-ALL 患者。分析其原因, 主要得益于在 2006 年之后诱导化疗时和(或)后续治疗中联合了伊马替尼、接受 allo-HSCT 的患者比例增高以及 allo-HSCT 后联合应用伊马替尼防治疾病复发^[14,17]。本研究与 Pulte 等^[15]研究相比, 除了证明 Ph⁻-ALL 患者疗效改善之外, 还分层分析了 Ph⁺-ALL 患者疗效变化及变化的原因。

国际多项研究显示 Ph⁺-ALL 患者中, 伊马替尼联合化疗总缓解率可达 90%~95%, 2 年 OS 和 DFS 率分别为 43%~62% 及 36%~52%^[8-9]。本研究结果与国际报道相似, Ph⁺-ALL 患者中, 伊马替尼联合化疗患者总缓解率为 92.7%, 诱导期加用伊马替尼的

Ph⁺-ALL 患者 5 年 DFS 率和 OS 率分别为 74.8% 和 82.1%, 本研究与文献相比, 除了显示诱导期加用伊马替尼、接受 allo-HSCT 的患者比例增高显著提高 Ph⁺-ALL 患者疗效外, 还分别对 Ph⁺-ALL、Ph⁻-B-ALL、T-ALL 患者进行 2006 年之前及之后的横向比较, 从而证实 2006 年之后 Ph⁺-ALL 已经从预后较差的亚型提升为最佳的亚型。

本研究化疗组患者预后无改善, 原因分析: 本研究不是随机对照研究, 进入化疗组的患者多是因为经济困难、或年龄大、或身体一般状况差、或病情不缓解无法接受 allo-HSCT, 由此未作移植的患者很多未能坚持足量持续化疗, 伊马替尼治疗的持续性和规范性受限, hyper-CVAD 的应用在剂量上也进行了减量, 都可能是导致化疗预后无改善的原因。期待新药和临床试验能够改善持续化疗患者的总体预后。

本研究存在以下局限性: 由于是回顾性研究, 诱导和巩固化疗方案不均一, 2006 年之后, Ph⁺-ALL 的治疗是否联合伊马替尼以及联合的时机不一致, 缓解后治疗选择受到经济、年龄等影响不是随机分组, 上述原因可能会使研究结果产生一定偏差。

总之, 近年来 ALL 治疗策略的改善, 包括 Ph⁺-ALL 患者中 TKI 的介入、Ph⁻-ALL 患者中 L-Asp 的应用以及接受 allo-HSCT 患者比例的提高, 改善了 ALL 的整体预后。

参考文献

- [1] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. Blood, 2005, 106(12): 3760-3767.
- [2] Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811[J]. Blood, 1995, 85(8): 2025-2037.
- [3] 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.
- [4] Bassan R, Gatta G, Tondini C, et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia[J]. Hematology, 2004, 50(3): 223-261.
- [5] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation [J]. N

Engl J Med, 2006, 354(17): 1813-1826.

[6] Fielding AK, Rowe JM, Richards SM, et al. Prospective outcome data on 267 unselected adult patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia confirms superiority of allogeneic transplantation over chemotherapy in the pre- imatinib era: results from the International ALL Trial MRC UKALLXII/ECOG2993 [J]. Blood, 2009, 113(13): 4489-4496.

[7] Bayraktar UD, de Lima M, Ciurea SO. Advances in haploidentical stem cell transplantation [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011, 33(3): 237-241.

[8] Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(9): 1747-1753.

[9] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long- term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(22): 3644-3652.

[10] 中华医学会血液学分会、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会、中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(9):789-792.

[11] 刘艳荣, 陈珊珊, 常艳, 等. 多参数流式细胞术分析415例成人儿童B-ALL白血病相关免疫表型[J]. 中国实验血液学杂志, 2006, 14(5): 853- 857.

[12] 秦亚涛, 李金兰, 主鸿鹄, 等. 实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(7): 433-437.

[13] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. Cancer, 2004, 101(12): 2788-2801.

[14] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib in the first 90 days after allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(2): 246-252.

[15] Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival in younger patients with acute lymphoblastic leukemia from the 1980s to the early 21st century [J]. Blood, 2009, 113(7):1408-1411.

[16] 王婧, 黄晓军, 江滨, 等. 成人Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(1): 10-15.

[17] 王婧, 黄晓军, 江滨, 等. 伊马替尼联合化疗治疗Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的分子学疗效与预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(2): 120-126.

(收稿日期:2015-02-09)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

2015年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	链霉素抗生素蛋白-过氧化物酶	S-P
白细胞计数	WBC	EB病毒	EBV	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
血小板计数	PLT	巨细胞病毒	CMV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
核因子-κB	NF-κB	乙型肝炎病毒	HBV	佛波醇酯	TPA
聚合酶链反应	PCR	丙型肝炎病毒	HCV	噻唑蓝实验	MTT实验
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	人类免疫缺陷病毒	HIV	弥漫性血管内凝血	DIC
酶联免疫吸附实验	ELISA	自然杀伤细胞	NK细胞	磁共振成像	MRI
动脉血氧分压	PaO ₂	白细胞介素	IL	正电子发射断层扫描	PET
动脉血二氧化碳分压	PaCO ₂	干扰素	IFN	乙二胺四乙酸	EDTA
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	二甲基亚砷	DMSO
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	荧光原位杂交	FISH
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	美国国家综合癌症网络	NCCN
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		