

急性早幼粒细胞白血病诱导分化综合征 个体化预测模型列线图初探

鲍协炳 胡晓慧 田长玉 姬玉涵 陈苏宁 仇惠英 孙爱宁 吴德沛

【摘要】 目的 对初诊急性早幼粒细胞白血病(APL)诱导治疗期间出现分化综合征(DS)进行危险因素分析,建立DS发生预测模型列线图,并验证其准确度。**方法** 2011年1月1日至2013年12月31日收治的130例确诊的典型APL患者组成建模组。经单因素筛选临床变量后,应用Logistic回归模型进行多因素分析,确立进入最终模型变量;然后应用R软件建立预测模型列线图,运用Bootstrap法内部验证,一致性指数(C-index)用来评价模型准确度,并绘制出实际观察和列线图预测的DS发生率校准曲线。**结果** 130例APL患者中DS发生率为30.0%,多因素分析显示体重指数(BMI)≥24 kg/m²及诱导治疗期间未用激素预防DS为DS的独立危险因素。列线图预测DS发生率C-index为0.818(95% CI 0.741~0.895),校准曲线显示列线图预测与实际观察的DS发生率有良好的一致性。**结论** 成功构建APL诱导治疗期间DS发生率个体预测列线图,此系统与临床实际观察有良好的一致性且更具准确性及直观性。

【关键词】 白血病,早幼粒细胞,急性; 分化综合征; 危险因素; 列线图; 预测模型

基金项目:“江苏省临床医学中心”资助项目(ZX201102);国家高科技研究发展计划(863计划)(2012AA02A505);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD);国家临床重点专科建设项目

Establishment and assessment of a nomogram for predicting the differentiation syndrome of acute promyelocytic leukemia Bao Xiebing, Hu Xiaohui, Tian Changyu, Ji Yuhan, Chen Suning, Qiu Huiying, Sun Aining, Wu Depei. Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Clinical Medicine Center, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Hu Xiaohui, Email: hxh27@163.com

【Abstract】 Objective By analyzing the risk factors for occurrence of differentiation syndrome (DS) during induction therapy in newly-diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) patients, a prediction nomogram for DS was established and the accuracy of this nomogram was validated. **Methods** The modeling group was made up of 130 classical APL patients during the period of 1st January 2011 to 31st December 2013. After single factor screening of clinical variables, the logistic regression model was used to identify the final model variables. A nomogram subsequently established by R software was validated by Bootstrap resampling as internal validation. Concordance index (C-index) was used for the accuracy evaluation of the nomogram, and calibration curves were painted to test the actual observation and the nomogram-prediction of occurrence rate of DS. **Results** Occurrence rate of DS in 130 APL patients was 30.0%; In multivariate analysis, body mass index (BMI) ≥24 kg/m² and without using steroids for prevention of DS were identified as independent risk factors. The C-index of the nomogram for predicting DS was 0.818(95% CI 0.741-0.895). The calibration curves showed good concordance of occurrence rate of DS between nomogram-prediction and actual observation. **Conclusion** The nomogram was successfully established as a more accurate and visible tool for predicting the occurrence rate of DS in APL patients.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Differentiation syndrome; Risk factors; Nomograms; Prediction model

Fund program: Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); The National High Technology Research and Development Program of China (863 Program) (2012AA02A505); The Priority

Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); National Clinical Key Subject Project

急性早幼粒细胞白血病(APL)以t(15;17)染色体异常为特征,近99%的患者存在PML-RAR α 融合基因^[1]。随着全反式维甲酸(ATRA)、亚砷酸(ATO)及蒽环类化疗药物联合应用,APL患者的疗效和预后明显改善,但早期致死率仍近9%,主要是诱导治疗相关分化综合征(differentiation syndrome, DS)、出血及感染等所致^[2]。DS存在异质性,不同患者转归不同,严重者可致早期死亡。近年来国外研究报道指出,初诊WBC、体重指数(BMI) ≥ 25 kg/m²等为发生DS的危险因素^[3-4]。列线图作为DS发生率预测模型,能综合所有有价值的危险因素,更具个体预测价值。目前关于个体化DS预测模型国内尚无文献报道,本研究我们通过回顾性分析130例APL患者发生DS的危险因素,构建适用于我国的DS预测系统,以帮助临床医师预测个体DS发生率,尽早制定干预策略。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析2011年1月1日至2013年12月31日于我院诊治的136例初诊典型APL患者,其中6例入院后2 d内死亡(3例死于脑出血,2例死于弥漫性肺泡出血,1例死于DIC),另130例纳入建模分析。所有患者均接受骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)分型并符合典型APL诊断标准^[1]。

2. 诱导方案:对于高危组患者,尤其初诊WBC异常增高者($\geq 20 \times 10^9$ /L),暂缓给予ATRA,行ATO单药诱导并联合蒽环类药物化疗,待肿瘤负荷下降[WBC介于(5~10) $\times 10^9$ /L],再联合ATRA双诱导;中低危组均采用双诱导联合蒽环类药物化疗,所有患者巩固及维持治疗均参照APL危险分层治疗标准^[1]。根据国外文献推荐^[5],依据诱导治疗期间是否采用激素预防DS将患者分成两组,其中56例采用激素预防DS(地塞米松10 mg/d,共10~15 d),另74例未用激素预防DS。

3. DS诊断标准:DS诊断参照文献^[3,6]标准,症状体征包括不明原因发热、体重增加、呼吸困难、低血压、肾功能不全、多浆膜腔积液、胸部影像学检查提示间质性肺浸润,符合以上7项中2~3项,并排除肺部感染、肺出血、充血性心力衰竭等可能,诊

断为轻度DS,符合4项以上诊断为重度DS。对于确诊DS的患者,均采用停ATRA并联合地塞米松(20 mg/d)治疗。

4. 超重定义:根据2003中国肥胖问题工作组制定的《中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(试用)》^[7],BMI ≥ 24 kg/m²为超重,<24 kg/m²为未超重。

5. 临床观察变量:包括患者性别、年龄、体能状态评分(ECOG评分)、BMI,初诊WBC、HGB、PLT,初诊外周血早幼粒细胞比例(含原始细胞),骨髓早幼粒细胞比例(含原始细胞),染色体核型,融合基因分类,血清乳酸脱氢酶(LDH),是否采用激素预防DS。

6. 随访:通过电话、信件、病历登记系统等对所有患者进行随访,DS观察截止时间为诱导完全缓解(CR)或诱导期间任何原因导致死亡,末次随访时间为2016年3月14日,中位随访时间为46.5(0.4~63.3)个月。疾病无进展生存(PFS)时间指诱导治疗达CR至疾病复发进展或其他原因死亡的时间,总生存(OS)时间指疾病确诊后至患者死亡或末次随访的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行分析。单因素分析采用卡方检验或Fisher精确检验分析分类变量,非参数秩和检验用于分析连续性变量;多因素分析采用Logistic回归模型,以 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义,单因素分析中 $P < 0.05$ 的变量进入多因素分析,采用逐步向后法选择最终变量,根据赤池信息量准则(AIC)确定最后引入模型的变量^[8]。另外采用Kaplan-Meier法统计DS累积发生率、诱导期间新发感染率、PFS率及OS率。

最后采用R软件(Windows版3.2.4, <http://www.r-project.org/>)rms程序包建立列线图,引入最终进入多因素模型的所有变量,用C-index量化模型预测性能,绘制比较列线图预测与实际观察到DS发生率的校准图。采用Bootstrap法进行内部验证,重复取样1 000次,计算出C-index置信区间。

结 果

1. 患者一般特征:建模组APL患者共130例,男66例,女64例,中位年龄为39(14~72)岁。初诊WBC(0.32~100.52) $\times 10^9$ /L,PLT(3~233) $\times 10^9$ /L,高

危组 25 例,中危组 76 例,低危组 29 例;外周血早幼粒细胞占 0~98%,骨髓早幼粒细胞占 30%~99%,单纯合并 t(15;17)染色体异常患者 108 例,附加其他异常 9 例,伴复杂异常核型 13 例;PML-RAR α 基因表型 S 型 32 例,L 型 98 例。

130 例患者初次诱导至 CR 中位时间为 30(11~39)d,6 例出现诱导期死亡(4 例死于肺出血,2 例死于脑出血),诱导期病死率为 4.6%;至诱导结束,共 39 例发生 DS,DS 总发生率为 30.0%;其中,31 例(23.8%)为轻度 DS,8 例(6.2%)为重度 DS。136 例 APL 患者中,早期死亡 12 例,早期病死率为 8.8%,主要死因为凝血障碍导致重要脏器出血。

2. 激素预防与 DS 发生:诱导期间,根据是否采用激素预防 DS 将患者分成两组,不预防组 74 例,32 例(43.2%)发生 DS,30 例(40.5%)合并不同程度新发感染;预防组 56 例,7 例(12.5%)发生 DS,17 例(30.4%)合并不同程度新发感染;两组患者 DS 累积发生率差异有统计学意义($P<0.001$);新发感染发生率差异无统计学意义($P=0.302$)。

3. DS 的危险因素:单因素分析结果显示,超重(BMI ≥ 24 kg/m 2)($P=0.003$)、血清 LDH >225 U/L($P=0.004$)、未采用地塞米松预防($P<0.001$)、初诊时外周血早幼粒细胞比例($P=0.002$)为初诊 APL 诱导治疗中发生 DS 的危险因素;但性别、年龄、ECOG 评分、初诊 WBC、HGB、PLT、骨髓早幼粒细胞比例、染色体及融合基因类型未显示对 DS 有明显影响(P 值均 >0.05)(表 1)。

采用逐步 Logistic 回归模型进行多因素分析,结果表明 BMI ≥ 24 kg/m 2 ($P=0.010$)、未用激素预防 DS 为发生 DS 的独立危险因素($P<0.001$);DS 发生与初诊外周血早幼粒细胞比例($P=0.051$)及 LDH 水平($P=0.088$)的关系虽然结果未显示有统计学意义,但存在一定相关性(表 2)。

4. 列线图预测模型的建立与评价:基于 DS 多因素分析结果,根据 AIC 最终模型选入 4 个变量:外周血早幼粒细胞比例、BMI、LDH 及是否采用激素预防;整合此 4 个变量,采用 R 软件建立个体 DS 发生率预测的列线图(图 1)。列线图预测 DS 发生率的 C-index 为 0.818(95% CI 0.741~0.895),提示列线图预测 DS 发生率准确性高,校准图(图 2)提示预测 DS 发生率及实际观察 DS 发生率相关性良好。

5. DS 与预后:至随访终点,中位随访时间为 46.5(0.4~63.3)个月;39 例发生 DS 的患者中,3 例复发,5 例死亡,PFS 率及 OS 率分别为 92.3%和 87.2%;

91 例未发生 DS 的患者中,4 例复发,3 例死亡,PFS 率及 OS 率分别为 95.6%和 96.7%;两组间 PFS

表 1 130 例初治急性早幼粒细胞白血病发生分化综合征(DS)单因素分析

| 因素 | 例数 | 发生 DS[例(%)] | P 值 |
|------------------------|-----|--|----------|
| 性别 | | | 0.646 |
| 男 | 66 | 21(31.8) | |
| 女 | 64 | 18(28.1) | |
| 年龄(岁) | | | 0.146 |
| >39 | 64 | 23(35.9) | |
| ≤ 39 | 66 | 16(24.2) | |
| ECOG 评分 | | | 0.293 |
| 0~2 分 | 26 | 10(38.5) | |
| 3~4 分 | 104 | 29(27.9) | |
| 体重指数(kg/m 2) | | | 0.003 |
| <24 | 58 | 25(43.1) | |
| ≥ 24 | 72 | 14(19.4) | |
| WBC($\times 10^9/L$) | | | 0.072 |
| ≥ 20 | 16 | 9(56.3) | |
| $\geq 10 < 20$ | 9 | 1(11.1) | |
| $\geq 5 < 10$ | 18 | 6(33.3) | |
| < 5 | 87 | 23(26.4) | |
| HGB(g/L) | | | 0.420 |
| >100 | 37 | 13(35.1) | |
| ≤ 100 | 93 | 26(28.0) | |
| PLT($\times 10^9/L$) | | | 0.601 |
| >40 | 34 | 9(26.5) | |
| ≤ 40 | 96 | 30(31.3) | |
| 外周血早幼粒细胞(%) | 130 | 36(0~96)/ 10(0~98) ^a | 0.002 |
| 骨髓早幼粒细胞(%) | 130 | 86(50~96)/ 86.5(30~99) ^a | 0.595 |
| 染色体 | | | 0.838 |
| 单纯 t(15;17) | 108 | 32(29.6) | |
| 附加其他异常 | 22 | 7(31.8) | |
| PML-RAR α 基因表型 | | | 0.534 |
| L 型 | 98 | 28(28.6) | |
| S 型 | 32 | 11(34.4) | |
| 乳酸脱氢酶(U/L) | | | 0.004 |
| >225 | 65 | 27(41.5) | |
| ≤ 225 | 65 | 12(18.5) | |
| 是否使用激素预防 | | | <0.001 |
| 是 | 56 | 7(12.5) | |
| 否 | 74 | 32(43.2) | |

注:^a 发生 DS 组早幼粒细胞比例/未发生 DS 组早幼粒细胞比例,为使模型更具预测性并更加符合我国人群体质特点,我们将外周血、骨髓早幼粒细胞比例以连续性变量纳入分析

表2 初治急性早幼粒细胞白血病发生分化综合征多因素逐步回归分析

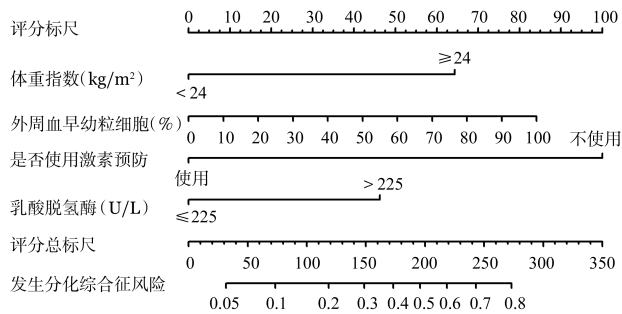
| 因素 | 系数 | 标准误 | Wald值 | P值 | 比值比(95%可信区间) |
|---|--------|-------|--------|-----------|--------------------|
| 外周血早幼粒细胞比例 | 0.015 | 0.008 | 3.802 | 0.051 | 1.015(1.000~1.031) |
| BMI(≥ 24 / < 24 kg/m ²) | 1.153 | 0.448 | 6.632 | 0.010 | 3.169(1.317~7.623) |
| LDH(> 225 / ≤ 225 U/L) | 0.828 | 0.486 | 2.908 | 0.088 | 2.290(0.884~5.932) |
| 是否预防(是/否) | -1.793 | 0.508 | 12.434 | < 0.001 | 0.166(0.061~0.451) |
| 常量 | -1.719 | 0.454 | 14.363 | < 0.001 | 0.179 |

注: BMI: 体重指数

率及 OS 率差异均无统计学意义 (P 值均 > 0.05) (图 3A、B)。

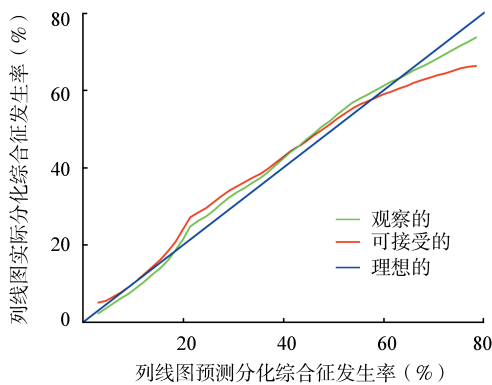
讨 论

APL 是一种特殊类型的白血病, 目前对其发病机制及治疗的研究已取得了极大的进展, 初诊诱导



使用方法为将患者各变量在图中相应的轴上找到对应点, 以该点作垂直于横轴的直线, 该直线在分数轴上的交点读数为该变量的分数, 将各变量的分数求和为总分, 按照同样的方法, 将总分在发生分化综合征风险轴上读数, 读得分数即为该患者在诱导治疗期间发生分化综合征可能性

图1 用于分化综合征预测的列线图



列线图预测的 DS 发生率与实际观察的 DS 发生率 (绿线) 接近理想的完全一致线 (蓝线), 且位于可接受的曲线 (红色) 内部。说明列线图预测 DS 发生率和实际观察的 DS 发生率有很好的—致性

图2 比较列线图预测与实际观察的分化综合征 (DS) 发生率校准图

CR 率高达 90% 以上。APL 初期治疗的主要并发症为凝血障碍和 DS, 随着联合蒽环类药物及大剂量地塞米松的应用, DS 相关死亡率已控制在 1% 左右^[9]。本组患者早期总死亡率为 8.8%, 主要死因为凝血障碍导致的重要脏器出血; 与国外文献报道 9% 相符^[2]。130 例建模组患者初次诱导至 CR 中位时间为 30 d, 与文献报道相近^[10]。

DS 缺乏特异性诊断指标, 采用不同的 DS 诊断标准, DS 发生率波动于 2%~27%^[3, 9], 本研究中 DS 发生率为 30%, 略高于国外文献报道, 考虑与建模分析中剔除早期死亡病例有关。多数研究显示 DS 与初诊 WBC 显著相关^[3, 9], 本研究中初诊 WBC 对 DS 发生无显著影响 ($P=0.072$), 与文献报道不符, 考

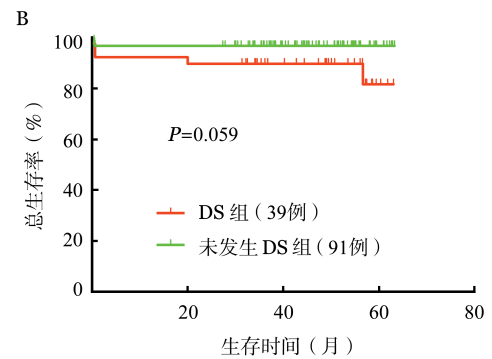
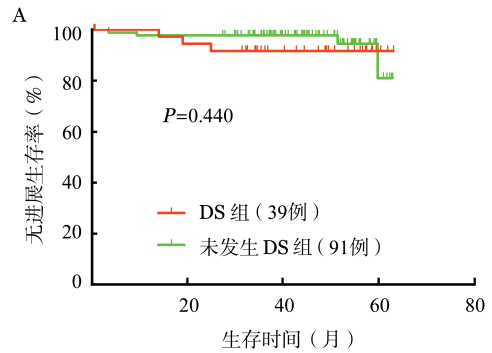


图3 发生分化综合征 (DS) 对患者无进展生存率 (A) 及总体生存率 (B) 的影响

虑与本研究中初诊高危组患者早期采用ATO联合蒽环类化疗药物诱导,同时部分采用地塞米松预防有关,且国外报道初诊WBC多与重度DS关系密切,而本研究中重度DS仅占6.2%。国外研究报道指出外周血原始细胞>70%、LDH增高、BMI \geq 25 kg/m²等可作为DS的预测因素^[3-4]。考虑本研究中仅13.1%(17/130)的患者外周血早幼粒细胞>70%,为使模型更具预测性并更加符合我国人群体质特点,我们将外周血早幼粒细胞以连续性变量纳入分析,并采用中国成人超重和肥胖症预防与控制指南推荐超重标准(BMI \geq 24 kg/m²)。单因素分析显示初诊外周血早幼粒细胞比例、LDH增高、采用激素预防及BMI \geq 24 kg/m²为DS的危险因素,多因素分析显示BMI \geq 24 kg/m²及未用激素预防DS为发生DS的独立危险因素,与文献报道基本一致。此外,采用文献[5]推荐的激素预防策略,能明显降低DS发生率,并未增加诱导期的感染发生率,非预防及预防组DS发生率分别为43.2%对12.5%,差异有统计学意义($P<0.001$);两组间新发感染发生率分别为40.5%和30.4%,差异无统计学意义($P=0.302$)。

列线图最初为1988年由Kattan等^[11]引入肿瘤学研究,用于预测前列腺癌根治术后的复发率,可将Logistic或Cox回归结果图形化呈现,根据预测变量的值可以从图中很简便地得到因变量的大致概率值,同时能整合更多的危险因素,实现个体化预测并具直观性,易于临床医师和患者操作。验证预测模型主要有三种方法^[11-12]:显性验证(apparent validation)、内部验证(internal validation)和外部验证(external validation)。本研究中对建模组列线图采用Bootstrap法进行内部验证,其C-index为0.818,此外校准图也显示预测DS发生率与实际观察DS发生率有良好一致性,均提示本研究中包含4个临床变量的列线图显示出较高的准确性。因本研究中APL病例相对较少,无法完成外部验证,同时为单中心回顾性研究,存在一定局限性;虽然目前无国内类似报道进行横向比较,仍需其他中心的数据加以验证。

综上,BMI \geq 24 kg/m²及未采用激素预防为APL诱导期间发生DS的独立危险因素,初诊外周血早幼粒细胞比例及LDH水平与DS发生相关。基于此4个临床变量建立的列线图预测DS发生率有较高的准确率,同时更直观且能实现个体化预测,具有推广价值。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会.中国急性早幼粒细胞白血病诊疗指南(2014年版)[J].中华血液学杂志,2014,35(5):475-477. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.05.002.
- [2] Luesink M, Pennings JL, Wissink WM, et al. Chemokine induction by all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia: triggering the differentiation syndrome [J]. Blood, 2009, 114(27):5512-5521. doi: 10.1182/blood-2009-02-204834.
- [3] Montesinos P, Bergua JM, Vellenga E, et al. Differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and anthracycline chemotherapy: characteristics, outcome, and prognostic factors [J]. Blood, 2009, 113(4):775-783. doi: 10.1182/blood-2008-07-168617.
- [4] Breccia M, Mazzarella L, Bagnardi V, et al. Increased BMI correlates with higher risk of disease relapse and differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia treated with the AIDA protocols [J]. Blood, 2012, 119(1):49-54. doi: 10.1182/blood-2011-07-369595.
- [5] Sanz MA, Montesinos P. How we prevent and treat differentiation syndrome in patients with acute promyelocytic leukemia [J]. Blood, 2014, 123(18):2777-2782. doi: 10.1182/blood-2013-10-512640.
- [6] Frankel SR, Eardley A, Lauwers G, et al. The "retinoic acid syndrome" in acute promyelocytic leukemia [J]. Ann Intern Med, 1992, 117(4):292-296.
- [7] 中国肥胖问题工作组.中国成人超重和肥胖症预防与控制指南(节录)[J].营养学报,2004,26(1):1-4.
- [8] Harrell FE, Lee KL, Mark DB. Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors [J]. Stat Med, 1996, 15(4):361-387. doi: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960229)15:4<361::AID-SIM168>3.0.CO;2-4.
- [9] De Botton S, Chevret S, Coiteux V, et al. Early onset of chemotherapy can reduce the incidence of ATRA syndrome in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL) with low white blood cell counts: results from APL 93 trial [J]. Leukemia, 2003, 17(2):339-342. doi: 10.1038/sj.leu.2402807.
- [10] 刘元昉,沈志祥,陈晓,等.全反式维甲酸联合三氧化二砷治疗初发急性早幼粒细胞白血病的近期疗效观察[J].中华血液学杂志,2003,24(1):25-27. doi: 10.3760/j.issn.0253-2727.2003.01.007.
- [11] Kattan MW, Eastham JA, Stapleton AM, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer [J]. J Natl Cancer Inst, 1998, 90(10):766-771.
- [12] Ahman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? [J]. Stat Med, 2000, 19(4):453-473.

(收稿日期:2016-04-07)

(本文编辑:王叶青)