

CAG 预激方案治疗复发难治成人急性淋巴细胞白血病的疗效观察

王莹 陈钰 陈玉宝 严泽莹 刘之茵 李佳明 孙海敏 张苏江

The investigation of CAG regimen in relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia Wang Ying, Chen Yu, Chen Yubao, Yan Zeying, Liu Zhiyin, Li Jiaming, Sun Haimin, Zhang Sujiang

Corresponding author: Zhang Sujiang, Department of Hematology, Ruijin Hospital North Affiliated to Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 201800, China. Email: zbruce.zhang@hotmail.com

复发难治成人急性淋巴细胞白血病(ALL)预后差,常规化疗方案难以获得理想疗效^[1-2]。多数患者因无法达到完全缓解(CR)而丧失造血干细胞移植机会,病死率高。CAG方案最初设计用于复发急性髓系白血病(AML),疗效受到瞩目^[3]。因其耐受性好目前也用于老年AML的诱导治疗,同时和DNA甲基转移酶抑制剂地西他滨联合用于骨髓增生异常综合征的治疗。在本研究中我们分析10例CAG预激方案治疗的复发难治成人ALL患者资料,旨在评价其疗效,同时对影响疗效的多种因素进行分析。

病例与方法

1. 病例:收集上海交通大学附属瑞金医院北院2012年12月至2017年11月间10例采用CAG预激方案治疗的复发难治成人ALL患者资料,其中男2例,女8例;患者中位年龄41(14~55)岁;难治8例,复发2例;免疫表型为T系3例,T系伴髓系5例,B系伴髓系2例;染色体核型正常核型7例,+10 1例,复杂核型1例,超二倍体1例。10例患者诱导阶段和复发前曾使用长春新碱、环磷酰胺、柔红霉素、培门冬酶、阿糖胞苷、甲氨蝶呤等药物。10例患者基本临床资料见表1。

2. 治疗方案:化疗方案阿糖胞苷15 mg/m²,皮下注射,每12 h1次,第1~14天;阿克拉霉素20 mg/d,第1~4天,静脉滴注;G-CSF 200 μg·m⁻²·d⁻¹,若WBC≥20×10⁹/L时,停用G-CSF,待WBC<20×10⁹/L时继续使用G-CSF。化疗期间每日检查血常规,定期监测肝肾功能及心电图,严密观察由化

疗引起的胃肠道反应、黏膜炎等并予对症处理。化疗结束后4周行骨髓检查。

3. 疗效判定:按照急性白血病缓解标准,将疗效分CR、部分缓解(PR)、未缓解。

结果

1. 临床疗效:完成1个疗程后评价,10例中有5例获得CR,2例PR,3例未缓解。5例CR、2例PR患者免疫表型均为T系,例1接受再次CAG及其他方案巩固化疗后行allo-HSCT,目前无病生存;例2在CAG及其他方案巩固化疗过程中出现髓外复发、中枢神经系统侵犯,但至今仍存活;例8、9、10均完成CAG或其他方案巩固化疗1次,目前骨髓缓解;例4再次接受CAG方案巩固1个疗程后行allo-HSCT;例5接受其他方案巩固治疗2个疗程后复发,总生存12个月;3例未缓解病例均因疾病进展死亡。

2. 不良反应:10例患者治疗过程中均出现了Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制,中性粒细胞绝对计数最低中位数0.77(0.37~1.71)×10⁹/L,PLT最低中位数10(2~19)×10⁹/L,多出现在治疗后第7~18天。骨髓抑制期间3例出现不明原因发热,均超过38℃,发热持续中位时间3.5(3~4)d,经抗感染治疗后热退。均有轻度的非造血系统不良反应,主要表现为恶心、口腔溃疡、便秘等,经对症处理后症状或体征消失。无一例患者出现严重心、肺、肝、肾功能受损。

讨论

ALL约占成人白血病的20%^[4]。随着包括化疗、靶向药物、CAR-T、造血干细胞移植等综合治疗水平的不断提高,目前成人ALL的缓解率可达80%~90%,但依然有一部分患者多次诱导治疗失败或缓解后复发,即便完成allo-HSCT也仅有30%的患者能够获得治愈^[1-2]。因此,优化成人难治复发ALL的治疗方案成为目前又一重大课题,并极具挑战。

初诊的ALL患者大多接受类似VDCLP方案或hyper-CVAD方案,一旦诱导缓解失败或复发,可选择的化疗方案非常有限,大多只能进入临床试验。

一些研究显示,大剂量阿糖胞苷联合大剂量柔红霉素的挽救方案,治疗反应率可达38%~55%^[5-6]。大剂量阿糖胞苷及氟达拉滨,加用G-CSF(FLAG)方案,联合或不联合去甲氧基柔红霉素(FLAG-IDA),治疗反应率为30%~40%,中位生存期6个月^[7]。若患者首次治疗未使用门冬酰胺酶,可考虑纳入挽救方案。联合及未联合高剂量门冬酰胺酶的

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.04.018

基金项目:上海市卫计委课题(201540154);上海交通大学医学院附属瑞金医院北院院基金(2015ZY02)

作者单位:201800 上海交通大学医学院附属瑞金医院北院血液内科

通信作者:张苏江,Email:zbruce.zhang@hotmail.com

表1 10例复发难治急性淋巴细胞白血病患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	免疫表型	染色体核型	基因突变	难治/复发	既往治疗	疗效
1	女	44	CD99 ⁺ 、CD34 ⁺ 、cyCD3 ⁺ 、CD7 ⁺ 、CD5 ⁻ 、mCD3 ⁻ 、CD45 ^{dim}	46,XX	N-RAS	难治	VDCLP方案诱导未缓解	CR
2	女	46	CD7 ⁺ 、CD5 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD8 ⁻ 、CD33 ⁺ 、CD13 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD3 ⁻ 、CD45 ^{dim}	48,XX,-2,-10,+22		复发	VP+L+Ara-C诱导缓解,HyperCVAD A、B方案、DA、IA、VDLP、VP巩固治疗,3年后复发,VDP+Ara-C再诱导无效	CR
3	女	45	(CD33orCD66c) ⁺ 、CD38 ⁻ 、CD34 ⁺ 、CD10 ⁺ 、CD20 ⁻ 、CD19 ⁻ 、CD45 ^{dim}	47,XX,+10	IKZF1	难治	VDCLP、HyperCVAD A、B方案诱导均未缓解	NR
4	女	14	CD117 ⁺ 、cyCD3 ⁺ 、CD7 ⁺ 、CD5 ⁻ 、mCD3 ^{dim} 、CD45 ^{dim}	46,XX		难治	VCLP、VDLP、HyperCVAD A、B方案诱导均未缓解	PR
5	女	55	TDT ⁺ 、cyCD3 ⁺ 、CD7 ⁺ 、CD33 ⁺ 、CD34 ⁺ 、mCD3 ⁻ 、CD45 ^{dim}	46,XX		难治	VDCLP、HyperCVAD A方案诱导均未缓解	PR
6	女	35	CD7 ⁺ 、CD2 ⁻ 、CD5 ⁺ 、CD3 ⁻ 、CD33 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD56 ⁺ 、CD45 ^{dim}	46,XX		复发	VDCLP方案诱导缓解,HyperCVAD A、B方案、VP、VAD巩固治疗,2年后复发,VMCP再诱导达CR2,3个月后复发	NR
7	男	48	C66c ⁺ 、CD33 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD10 ⁺ 、CD20 ⁻ 、CD19 ⁺ 、CD45 ^{dim}	46,XY		难治	VDCLP方案诱导未缓解	NR
8	男	33	CD7 ⁺ 、CD99 ⁺ 、cyCD3 ⁺ 、CD5 ^{dim} 、CD10 ⁺ 、CD2 ⁺ 、mCD3 ⁻ 、CD4 ⁻ 、CD8 ⁻ 、CD45 ^{dim}	46,XY	HOX11,NOTCH1-HD N端	难治	VDCP方案诱导未缓解	CR
9	女	27	CD7 ⁺ 、CD99 ^{int} 、CD34 ⁺ 、CD117 ^{int} 、CD33 ⁺ 、CD10 ⁻ 、CD5 ^{dim} 、CD8 ⁻ 、CD4 ⁻ 、mCD3 ⁻ 、cyCD3 ⁺ 、CD45 ^{dim}	92,XXXX	HOX11,NOTCH1-PEST C端	难治	VDCP方案诱导未缓解	CR
10	女	30	CD7 ⁺ 、CD34 ⁺ 、CD117 ⁺ 、CD13 ⁻ 、CD33 ⁺ 、HLA-DR ⁺ 、cyCD3 ⁻ 、MPO ⁻ 、CD45 ^{dim}	46,XX	DNMT3A,TET2,ASXL1	难治	VDP方案诱导未缓解	CR

注:VDCLP:长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、培门冬酶、泼尼松;VP+L+Ara-C:长春新碱、泼尼松、培门冬酶、阿糖胞苷;HyperCVAD A:环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松;HyperCVAD B:甲氨蝶呤、阿糖胞苷;DA:柔红霉素、阿糖胞苷;IA:去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷;VDLP:长春新碱、柔红霉素、培门冬酶、泼尼松;VP:长春新碱、泼尼松;VDP+Ara-C:长春新碱、柔红霉素、泼尼松、阿糖胞苷;VCLP:长春新碱、环磷酰胺、培门冬酶、泼尼松;VAD:长春新碱、多柔比星、地塞米松;VMCP:长春新碱、米托蒽醌、环磷酰胺、泼尼松;VDCP:长春新碱、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松。CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解

Hyper-CVAD 挽救方案,缓解率可达47%^[8]。

1995年,Yamada等^[3]设计CAG方案治疗复发AML,83%的患者获得CR,且不良反应轻微。其主要作用机制是通过AML幼稚细胞所表达的G-CSF受体介导白血病细胞分化、凋亡^[9]。此后多个临床研究将该预激方案用于原发耐药或老年AML患者,均获得较好的疗效^[10-11]。

2007年计成阜等^[12]报道了7例成人复发难治性ALL应用CAG方案的疗效观察,85.7%患者获得CR。2013年薛胜利等^[13]回顾分析了25例复发、难治性ALL患者采用CAG方案治疗的临床疗效,免疫表型为T系的11例患者,10例获得CR,1例PR,而免疫表型为B系的总体反应率为35.7%。吴艳玲等^[14]观察到T-ALL A3细胞株表面高表达G-CSFR,当阿糖胞苷浓度为10⁻⁵和10⁻⁶ mol/L时,G-CSF/G-CSFR配体受体系统可以通过驱动细胞进入S期而增强细胞周期特异性药物阿糖胞苷对A3细胞的杀伤作用,两药之间呈现协同作

用。我们也同样观察到CAG预激方案对复发难治成人ALL具有一定疗效,尤其在免疫表型为T系的患者当中更为显著。

本研究中T系病例共8例,总反应率为87.5%(7/8),优于常规挽救性诱导方案的治疗效果。其中例1初发阶段伴颈部、腹股沟淋巴结肿大,病理提示交指树突细胞肉瘤,骨髓免疫表型符合早前T细胞白血病。该类型白血病是一种保留了干细胞样特征的特殊类型,其预后极差。常规淋系诱导化疗方案缓解率低,复发率极高。常伴有RAS信号通路、造血发育相关及组蛋白修饰相关的基因突变^[15-16]。该患者采用标准的VDCLP方案诱导失败,更换CAG方案后获得CR,缓解期随即行allo-HSCT,目前无病存活中;例3免疫表型为B系骨髓系表达,Ph阴性,发现IKZF1基因突变,结合临床表现及疗效考虑Ph-like ALL可能。该类型白血病总体生存期及无病生存期均显著低于其他B细胞ALL;常伴有CRLF2

过表达,同时伴有JAK-STAT及RAS信号通路基因突变,预后极差^[17]。该患者采用标准VDCLP方案诱导失败,先后予HyperCVAD A、B方案、CAG、依托泊苷联合阿糖胞苷、口服芦可替尼、克拉屈滨联合米托蒽醌、阿糖胞苷及地塞米松等方案化疗均未缓解,最终疾病进展死亡;例6第2次复发,免疫表型为T系伴髓系表达,前期治疗多次暴露于长春碱类、蒽环类药物,因一般情况差,并发感染,CAG方案仅完成半个疗程,血常规未有明显改善,后因疾病进展并发感染死亡;例7免疫表型为B系伴髓系表达,基因检测阴性,原发耐药,CAG方案化疗后未缓解,再次予依托泊苷联合阿糖胞苷化疗仍未缓解,最终因疾病进展死亡;其余病例免疫表型均为T系伴或不伴髓系表达,治疗有效,均进入巩固或桥接造血干细胞移植,截至随访终点,例2复发存活,例5疾病进展死亡,其他均无病生存。

本研究我们初步探究了CAG预激方案对复发难治成人ALL的疗效,并发现免疫表型为T系的病例疗效更为显著,但由于病例数较少,随访时间较短,该预激方案的长期疗效有待于进一步观察,并且其作用机制的研究有待于进一步完善。

参考文献

- [1] Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7(6):e577. DOI: 10.1038/bcj.2017.53.
- [2] Jabbour E, O'Brien S, Konopleva M, et al. New insights into the pathophysiology and therapy of adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer*, 2015, 121(15):2517-2528. DOI: 10.1002/cncr.29383.
- [3] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study[J]. *Leukemia*, 1995, 9(1):10-14.
- [4] Alvarnas JC, Brown PA, Aoun P, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2015[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(10):1240-1279.
- [5] Camera A, Annino L, Chiurazzi F, et al. GIMEMA ALL-Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2004, 89(2):145-153.
- [6] Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2002, 95(3):581-587. DOI: 10.1002/cncr.10707.
- [7] Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2005,84(12):792-795. DOI: 10.1007/s00277-005-1090-9.
- [8] Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose-intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011,11(1):54-59. DOI: 10.3816/CLML.2011.n.007.
- [9] Bai A, Kojima H, Hori M, et al. Priming with G-CSF effectively enhances low-dose Ara-C-induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells[J]. *Exp Hematol*, 1999,27(2):259-265.
- [10] Zhu HH, Jiang H, Jiang B, et al. Cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor regimen represents an effective and safe salvage regimen for patients with acute myeloid leukemia refractory to first course of induction chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(11):2452-2457. DOI: 10.3109/10428194.2013.776679.
- [11] Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10):1383-1388. DOI: 10.1016/j.leukres.2007.02.009.
- [12] 计成阜,孙爱宁,吴德沛,等. CAG方案治疗七例成人难治、复发性急性淋巴细胞白血病患者疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(1):47-48. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.01.013.
- [13] Xue SL, Cui HX, Zou JY, et al. Low-dose cytarabine and aclarubicin combined with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of relapsed or primary refractory acute lymphocytic leukemia: a retrospective study of 25 Chinese patients [J]. *Hematol Oncol*, 2013,31(4):206-212. DOI: 10.1002/hon.2051.
- [14] 吴艳玲,薛胜利,孙爱宁,等. CAG方案清除T细胞急性淋巴细胞白血病细胞株A3细胞作用机制的研究[J]. *中国实验血液学杂志*,2008,16(6):1279-1282.
- [15] Coustan-Smith E, Mullighan CG, Onciu M, et al. Early T-cell precursor leukaemia: a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2):147-156. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70314-0.
- [16] Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Nature*, 2012, 481(7380):157-163. DOI: 10.1038/nature10725.
- [17] Jain N, Roberts KG, Jabbour E, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia: a high-risk subtype in adults[J]. *Blood*, 2017, 129(5):572-581. DOI: 10.1182/blood-2016-07-726588.

(收稿日期:2017-12-13)

(本文编辑:王叶青)