

60 mg·m⁻²·d⁻¹柔红霉素联合标准剂量阿糖胞苷诱导治疗≤65岁初治急性髓系白血病患者疗效和安全性分析

曹欣欣 王书杰 段明辉 朱铁楠 张薇 韩冰 庄俊玲 蔡华聪
陈苗 冯俊 韩潇 张炎 杨辰 张路 周道斌 李剑

【摘要】 目的 观察60 mg·m⁻²·d⁻¹柔红霉素(DNR)联合标准剂量阿糖胞苷(DA)方案诱导治疗≤65岁初治急性髓系白血病(AML)的长期疗效和安全性。方法 回顾性分析116例2012年7月至2016年2月接受基于DNR 60 mg·m⁻²·d⁻¹的DA诱导方案治疗且≤65岁初治非急性早幼粒细胞白血病的AML患者的临床资料,包括治疗后完全缓解(CR)率、总生存(OS)时间、无病生存(DFS)时间以及近期和远期的不良反应。结果 116例患者中,DA方案诱导治疗1个疗程后CR 78例(67.2%),≤2个疗程CR共94例(81.0%)。第1疗程诱导治疗中仅3例(2.6%)发生早期死亡。有1例患者在诱导化疗后6个月时发现无症状性心脏射血分数减低。89例患者接受了1~4个疗程巩固治疗。在中位随访24(1~46)个月,中位DFS时间为25个月,中位OS时间未到达。Cox多因素分析显示,遗传学危险分层是影响DFS的独立预后因素($HR=0.258$, 95% CI 0.100~0.664, $P=0.005$),遗传学危险分层($HR=0.309$, 95% CI 0.126~0.756, $P=0.010$)以及是否接受大于1个疗程大剂量阿糖胞苷巩固治疗($HR=0.370$, 95% CI 0.179~0.765, $P=0.007$)是影响OS的独立预后因素。结论 含DNR 60 mg·m⁻²·d⁻¹的DA方案诱导治疗≤65岁初治AML患者可获得较高CR率,且不良反应无明显增加。

【关键词】 白血病,髓样,急性; 柔红霉素; 阿糖胞苷

Analysis of the safety and efficacy of 60 mg·m⁻²·d⁻¹ daunorubicin combined with standard dose of cytarabine as induction therapy in acute myeloid leukemia patients under 65 years old Cao Xinxin, Wang Shujie, Duan Minghui, Zhu Tienan, Zhang Wei, Han Bing, Zhuang Junling, Cai Huacong, Chen Miao, Feng Jun, Han Xiao, Zhang Yan, Yang Chen, Zhang Lu, Zhou Daobin, Li Jian. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: Li Jian, Email: lijian@pumch.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the long-term safety and efficacy of high-dose daunorubicin (DNR) (60 mg·m⁻²·d⁻¹) combined with standard dose of cytarabine (DA) as induction therapy in patients under 65 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The complete remission (CR) rate, disease free survival (DFS), overall survival (OS) and side effects of therapy were retrospectively assayed in 116 patients with newly diagnosed AML who were younger than 65 years old and received daunorubicin (60 mg·m⁻²·d⁻¹) combined with cytarabine (Ara-C 200 mg·m⁻²·d⁻¹) as induction therapy at Peking Union Medical College Hospital during July 2012 to February 2016. **Results** Of 116 patients, 78 cases (67.2%) achieved CR after first course of induction treatment, 94 (81.0%) achieved CR after two courses of induction, and early death occurred in only 3 patients (2.6%) during the first course of induction treatment. Only 1 patient had asymptomatic decreased ejection fraction after 6 months of induction treatment. Eighty nine patients received 1 to 4 courses of consolidation. With a median follow-up of 24(1~46) months, the median DFS was 25 months and median OS was not achieved yet. Cox regression multifactor analysis showed genetics risk groups was the only risk factor for DFS ($HR=0.258$, 95% CI 0.100~0.664, $P=0.005$), while genetics risk groups ($HR=0.309$, 95% CI 0.126~0.756, $P=0.010$)

and whether patients received more than one cycle of high dose of Ara-C as consolidation therapy ($HR=0.370$, 95% CI 0.179–0.765, $P=0.007$) were independent factors associated with OS. **Conclusions** In young adults with AML, intensifying induction therapy with a high daily dose of daunorubicin (60 mg/m^2) could improve the rate of complete remission without obvious side effects.

【Key words】 Leukemia, myeloid, acute; Daunorubicin; Cytarabine

年轻初治急性髓系白血病(AML)患者的长期疗效在近 20 年得到了明显改善^[1-3],柔红霉素(DNR)联合阿糖胞苷(Ara-C)(DA)方案(又称“3+7 方案”)目前仍是公认的 AML 的标准诱导化疗方案。有多个研究显示,与标准剂量 DNR 相比较,大剂量 DNR 联合标准剂量 Ara-C 诱导治疗年轻初治 AML 可提高完全缓解(CR)率,并改善长期生存^[3-5]。我国目前尚无使用大剂量 DNR 的大宗研究。因此,我们回顾性分析单中心的含有 DNR $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 的 DA 方案治疗 ≤ 65 岁初治 AML 患者的安全性和长期疗效。

病例与方法

1. 患者资料:回顾性分析 116 例 2012 年 7 月至 2016 年 2 月在我院接受过 DNR $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 联合标准剂量 Ara-C 作为诱导方案治疗的 ≤ 65 岁初治非急性早幼粒细胞白血病的 AML 患者的临床资料。所有患者根据细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学和分子生物学检测结果以及 WHO 2008 诊断标准^[6]进行确诊。

2. 细胞遗传学、分子生物学以及预后分层:采集患者骨髓,用 R 显带方法进行染色体核型分析,用实时定量 PCR 法检测 AML1-ETO、CBFB-MYH11 和 BCR-ABL 融合基因,用测序法检测 FLT3-ITD、c-Kit 和 NPM1 突变,用荧光原位杂交(FISH)技术检测 $inv(16)$ 、 $t(8;21)$ 、 $t(9;22)$ 。按照 NCCN 标准^[7]对患者进行危险分组:①预后良好组: $t(8;21)$ 或 $inv(16)$,或正常核型伴有 NPM1 突变同时 FLT3-ITD 突变阴性;②预后不良组:复杂核型(≥ 3 个克隆性核型异常), $-5,5q-$, $-7,7q-$, $inv(3)$, $t(3;3)$, $t(6;9)$, $t(9;22)$,非 $t(9;11)$ 的 $11q23$ 异常以及正常核型伴有 FLT3-ITD 突变型;③预后中等组:正常核型, $+8$, $t(9;11)$,其他非上述两组染色体核型异常以及 $t(8;21)$ 、 $inv(16)$ 或 $t(16;16)$ 伴有 c-Kit 突变。

3. 治疗方案:诱导治疗:对于高白细胞患者($WBC\geq 100\times 10^9/L$),诱导化疗前采用羟基脲降低白血病细胞负荷,在 $WBC < 50\times 10^9/L$ 时进行诱导化疗。诱导化疗方案:DNR $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,第 1~3 天;Ara-C 100 mg/m^2 ,皮下注射,每 12 h 1 次,

第 1~7 天。骨髓抑制期 $HGB < 60\text{ g/L}$ 或出现明显贫血症状时输注悬浮红细胞, $PLT < 10\times 10^9/L$ 或出现出血倾向时输注血小板。

对于诱导化疗未缓解患者进行再诱导化疗或姑息治疗,再诱导方案多数为 DAE 方案(原 DA 方案基础上加用依托泊苷 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,第 1~3 天),少数患者换用为 CAG(G-CSF+Ara-C+阿克拉霉素)方案、MA(米托蒽醌+Ara-C)方案或 CLAG(G-CSF+Ara-C+克拉曲滨)方案。

巩固治疗:对于诱导化疗后达到 CR 者,依据患者意愿及患者一般状况、有无严重并发症和预后分组等,进行大剂量(HD)Ara-C (3.0 g/m^2 , 每 12 h 1 次,第 1~3 天)或中剂量(MD)Ara-C ($1\sim 2\text{ g/m}^2$, 每 12 h 1 次,第 1~3 天)为主的巩固化疗 2~4 个疗程,对具备 HLA 全相合造血干细胞供者的预后中等组或预后不良组患者建议行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

4. 主要观察指标:记录患者的 1 个疗程、2 个疗程诱导后的 CR 率、总生存(OS)时间及无病生存(DFS)时间。CR 判断参照 2001 年 AML 国际工作组修订标准^[8]。观察 CR 患者中性粒细胞绝对计数(ANC)减少持续时间(化疗开始至 $ANC > 0.5\times 10^9/L$),PLT 减少持续时间(化疗开始至 $PLT > 20\times 10^9/L$)。诱导化疗开始至化疗后 30 d 内发生的死亡事件为早期死亡。OS 时间为确诊至患者死亡或未次随访时间(失访时间)。DFS 时间为从获 CR 起至患者复发、死亡或未次随访时间。通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访。随访截止日期为 2016 年 3 月 31 日。

5. 统计学处理:应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。CR 率采用 χ^2 检验或 Fisher's 确切概率检验进行差异性检验。用 Kaplan-Meier 方法描述生存状态分布,采用 Log-rank 检验进行预后单因素分析,用 Cox 回归模型进行预后多因素分析。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:116 例患者中,男 61 例,女 55 例,中位年龄 46 (16~65) 岁,其中 > 60 岁患者 9 例。

WHO分型:伴有再现性遗传学异常的AML 40例, AML不另分类型76例(AML微分化型1例、AML不成熟型3例、AML成熟型48例、急性粒-单核细胞白血病3例、急性单核细胞白血病11例、急性红白血病10例)。

2. 预后分层:患者染色体核型分布如下:正常核型59例,复杂核型9例,无分裂象3例,存在t(8;21)15例(其中2例合并-Y,1例合并-22),inv(16)11例(其中1例合并+8),5例患者存在+8[其中1例伴有t(9;11)(p22;q23)],2例存在-7[其中1例合并t(3;5)],-9,-X,t(11;17),t(6;11),+19,inv(9)(p12;q13),t(1;13)(q21;34),t(2;22)(p10;p10),del(9)(q31),+4,+2,+11各1例。

本组患者中FLT3-ITD突变阳性10例(10/113, 8.8%),NPM1突变阳性13例(13/112, 11.6%),c-Kit突变阳性5例(5/113, 4.4%)。NCCN危险分层:预后良好组29例,预后中等组71例,预后不良组16例。

3. 诱导化疗的疗效与安全性:DA方案化疗1个疗程后78例(67.2%)获CR。在1个疗程未获得CR的35例患者中,30例接受再诱导治疗,5例放弃治疗。最终有16例患者在第2个疗程诱导化疗后获得CR,5例患者在再诱导化疗30d内死亡。因此,2个疗程内CR 94例(81.0%)。年龄、危险分层、FLT-ITD突变均对CR无明显影响(表1)。

表1 影响急性髓系白血病患者1个疗程完全缓解(CR)率的单因素分析

影响因素	例数	CR率(%)	P值
FLT3-ITD突变			0.430
突变型	10	80.0	
野生型	103	68.0	
遗传学预后分组			0.300
预后良好组	29	79.3	
预后中等组	71	62.0	
预后不良组	16	68.7	
年龄			0.220
≥50岁	44	75.0	
<50岁	72	62.5	

104例(89.7%)患者在诱导化疗期间出现感染性发热,包括22例(19.0%)临床诊断真菌感染、2例结核杆菌感染、1例卡氏肺孢子菌肺炎,以及2例细菌感染所致的感染性休克。11例(9.5%)患者发生出血事件,包括皮肤黏膜出血8例,腹腔出血、阴道出血、咯血各1例。仅有1例(0.9%)患者出现心脏

不良事件,表现为窦性心动过缓。1例(0.9%)患者出现实验室肿瘤溶解综合征。3例(2.6%)患者发生经外周穿刺中心静脉导管(PICC)血栓形成。8例(6.9%)患者无任何并发症。共3例(2.6%)在第1疗程诱导治疗后30d内死亡,死亡原因分别为腹腔出血、感染性休克和真菌肺炎。

第1疗程诱导化疗期间中位ANC减少持续时间为20(11~35)d,中位PLT减少持续时间为19(10~29)d。中位RBC和PLT输注量分别为8和4个单位。

仅有1例患者在诱导化疗后6个月时常规行超声心动图检查发现其射血分数减低(40%),但患者无明显自觉症状,且纽约心功能分级为1级。

4. 长期疗效与生存:在94例诱导CR的患者中,5例患者未接受任何巩固治疗(包括1例早期复发,1例获得CR后直接行allo-HSCT,另3例因患者或家属意愿未进行巩固治疗)。共有89例患者接受中位3(1~4)个疗程巩固治疗,总疗程数为261个疗程。18例(15.5%)患者接受了allo-HSCT,1例患者(0.9%)接受了自体造血干细胞移植。有62例患者接受至少2个疗程HD-Ara-C巩固治疗;12例患者仅接受1个疗程HD-Ara-C,其中1例在巩固治疗中因感染性休克死亡,3例1个疗程巩固治疗后接受了allo-HSCT;2例患者接受1个疗程HD-Ara-C联合2~3个疗程MD-Ara-C为主的巩固治疗;13例患者单纯接受MD-Ara-C巩固治疗。

截至末次随访时,中位随访24(1~46)个月。有4例(3.4%)患者失访。14例(12.1%)患者持续未缓解,36例患者(31.0%)出现疾病复发。共有49例(42.2%)患者死亡,63例(54.3%)患者存活。中位DFS时间为25个月,中位OS时间尚未到达。

对94例CR患者进行影响DFS的单因素分析发现,FLT3-ITD突变阳性患者的中位DFS时间明显短于野生型患者(9个月对38个月, $P=0.019$)。遗传学预后不良组中位DFS时间明显短于预后中等组和预后良好组(分别为5、38、18个月, $P=0.001$) (图1)。而接受≥2个疗程HD-Ara-C巩固治疗患者的中位DFS时间明显长于未接受HD-Ara-C治疗或仅接受1个疗程HD-Ara-C治疗患者(25个月对12个月, $P=0.045$)。而年龄是否大于50岁并不影响DFS。Cox多因素分析显示,仅遗传学预后分组是影响DFS的独立预后因素($HR=0.258$, 95% CI 0.100~0.664, $P=0.005$)。

而影响OS的单因素分析中,预后不良组中位

OS时间显著短于预后中等组与预后良好组(分别为14个月、未到达、未到达, $P=0.043$);巩固治疗接受 ≥ 2 个疗程HD-Ara-C治疗患者中位OS时间明显长于巩固治疗未接受HD-Ara-C治疗或仅接受1个疗程HD-Ara-C治疗患者(未到达对11个月, $P<0.001$)(图2);FLT3-ITD突变型患者中位OS时间短于野生型患者,但差异并未达到统计学意义(16.5个月对未到达, $P=0.06$)。Cox多因素分析中患者危险分层($HR=0.309$, 95% CI 0.126~0.756, $P=0.010$)以及是否接受 ≥ 2 个疗程HD-Ara-C巩固治疗($HR=0.370$, 95% CI 0.179~0.765, $P=0.007$)是影响OS的独立预后因素。

讨 论

多个随机对照研究已经证实,在AML的诱导治疗中,90 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ DNR比45 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ DNR有着更高的CR率、更长的DFS和OS时间,且并不明显增加不良反应^[3-5]。但目前尚无随机对照研究比较DNR 90 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 与DNR 60 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C诱导方案的优劣。在一项儿童AML研究中,比较了DNR 60 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 与去甲氧柔红霉素(IDA)12 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 的疗效,结果显示两

组CR率和EFS率差异并无统计学意义^[9]。而法国一项随机对照研究比较50~70岁初治AML患者中IDA 12 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 与DNR 80 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 的疗效,发现IDA组的CR率更高,但OS、无疾病进展时间以及复发率两组差异无统计学意义^[10]。而近日发表的一项回顾性研究比较DNR 90 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 与DNR 60 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C诱导方案治疗初治AML,结果两组间CR率、OS和无复发生存差异均无统计学意义^[11]。目前NCCN指南对于年轻初治AML患者建议采用DNR 60~90 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 或IDA 12 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 3 d联合100~200 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ Ara-C 7 d作为一线诱导方案。

国内迄今尚无使用超过45 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ DNR的大宗研究。本研究回顾性分析了单中心116例接受DNR 60 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C诱导方案治疗的患者的疗效和安全性。结果表明1个疗程诱导化疗后的CR率为67.2%,2个疗程化疗后的总CR率为81.0%,均高于文献中DNR 45 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C诱导的1个疗程CR率(41%~56%)和2个疗程诱导治疗后总CR率(59%~72%)^[3-4]。而这一结果与文献中DNR 60 $mg \cdot m^{-2} \cdot d^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C诱导的CR率类似(67%~86%)^[10-12]。同时,

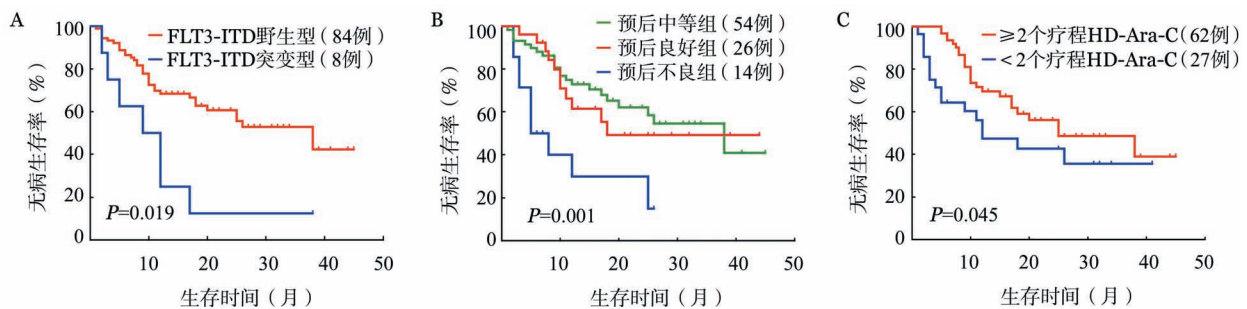


图1 FLT3-ITD突变(A)、遗传学危险分层(B)、是否使用 ≥ 2 个疗程大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)(C)对DA方案诱导治疗的 ≤ 65 岁初治急性髓系白血病患者无病生存的影响

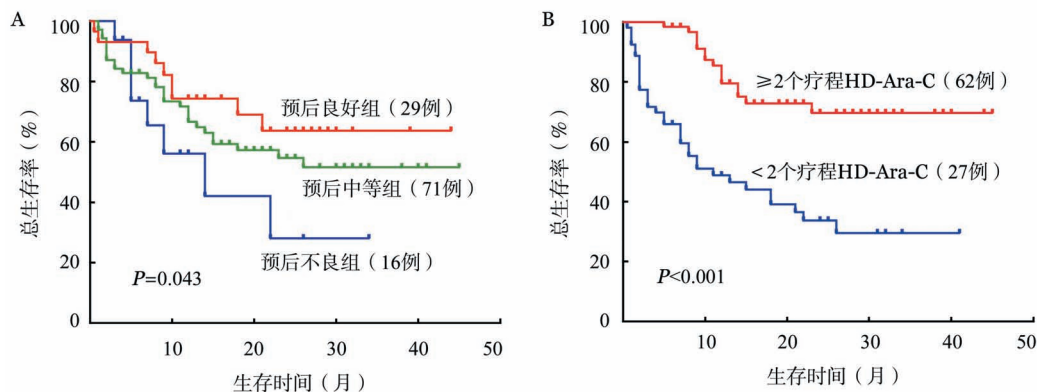


图2 遗传学危险分层(A)、是否使用 ≥ 2 个疗程大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)(B)对DA方案诱导治疗的 ≤ 65 岁初治急性髓系白血病患者总生存的影响

DNR剂量的增加并未带来更多的严重不良反应。仅3例(2.6%)患者出现诱导早期死亡,且死亡原因并非心源性因素。长期随访期间也仅有1例(0.9%)患者出现无症状的心脏射血分数下降。诱导治疗期间的感染、出血等并发症发生率及中位ANC、PLT减少持续时间均与国内同期数据相当^[13-14]。

遗传学和分子生物学异常是AML主要的预后分层依据^[15-16],如FLT3-ITD突变是染色体核型正常患者的独立预后不良因素^[17-18]。本研究结果显示,年龄、遗传学预后分组以及FLT3-ITD突变情况均不影响诱导治疗CR率。单因素、多因素分析表明,遗传学预后分组均明显影响患者DFS和OS。单因素分析显示FLT3-ITD突变阳性患者中位DFS时间明显短于野生型患者($P=0.019$),但多因素分析未显示FLT3-ITD突变影响DFS。FLT3-ITD突变型患者中位OS时间为16.5个月,而FLT3-ITD野生型患者中位OS时间尚未到达,野生型患者OS较突变型有延长趋势,但差异未达到统计学意义,这可能与本研究随访时间相对较短以及病例数较少(仅有10例FLT3-ITD突变阳性)有关。美国东部肿瘤协作组(ECOG)E1900试验初步结果显示加大DNR剂量并不能改善预后不良患者以及FLT3-ITD突变患者的长期生存^[3],但该试验延长随访时间到中位80个月,多因素分析发现不论预后不良患者或者FLT3-ITD突变患者组中,高剂量DNR诱导治疗均可显著延长OS时间^[5]。本研究结果显示,DNR 60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 诱导治疗可明显改善预后不良组和FLT3-ITD突变患者的CR率,但对其DFS、OS是否有影响,尚不明确。

大剂量Ara-C在巩固化疗中的重要地位已被证实^[19]。本组89例接受巩固化疗患者中,62例(69.7%)接受了2个疗程以上18 g/m^2 Ara-C的巩固治疗。生存分析显示,接受2个疗程以上HD-Ara-C治疗患者OS明显优于接受MD-Ara-C或巩固方案中仅有1个疗程为HD-Ara-C患者。因此,对于诱导治疗后获得CR的患者,若一般情况许可应至少接受2个疗程以上18 g/m^2 Ara-C的巩固治疗以提高OS率。

总之,本研究结果证实DNR 60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 联合标准剂量Ara-C用于诱导治疗初治非急性早幼粒细胞白血病的AML,可较传统剂量DA方案提高CR率,并不明显增加不良反应。获得CR患者续贯HD-Ara-C巩固治疗,可明显延长OS时间。但由于本研究样本量较小,并且为回顾性研究,确切结论

尚需大规模前瞻性研究进一步证实。

参考文献

- [1] Burnett AK, Hills RK, Milligan DW, et al. Attempts to optimize induction and consolidation treatment in acute myeloid leukemia: results of the MRC AML12 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4):586-595. doi: 10.1200/JCO.2009.22.9088.
- [2] Mandelli F, Vignetti M, Succi S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5397-5403. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6490.
- [3] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13):1249-1259. doi: 10.1056/NEJMoa0904544.
- [4] Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(14):3832-3841. doi: 10.1182/blood-2011-06-361410.
- [5] Lusk MR, Lee JW, Fernandez HF, et al. Benefit of high-dose daunorubicin in AML induction extends across cytogenetic and molecular groups [J]. *Blood*, 2016, 127(12):1551-1558. doi: 10.1182/blood-2015-07-657403.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th, ed. Lyon: IARC Press, 2008: 109-139.
- [7] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10(8):984-1021.
- [8] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24):4642-4649. doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [9] Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):808-814. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2652.
- [10] Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, et al. Idarubicin improves blast cell clearance during induction therapy in children with AML: results of study AML-BFM 93. AML-BFM Study Group [J]. *Leukemia*, 2001, 15(3):348-354.
- [11] Devillier R, Bertoli S, Prébet T, et al. Comparison of 60 or 90 mg/m^2 of daunorubicin in induction therapy for acute myeloid leukemia with intermediate or unfavorable cytogenetics [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2):E29-30. doi: 10.1002/ajh.23884.
- [12] Schiller G, Gajewski J, Territo M, et al. Long-term outcome of high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 1992, 80(12):2977-2982.
- [13] 秦铁军, 徐泽锋, 张悦, 等. 高三尖杉酯碱、阿糖胞苷、柔红霉素或去甲氧柔红霉素(HAD/HAI)诱导治疗初治急性髓系白血

病的长期疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(2):94-99. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.002.

- [14] 张圆圆, 杨申森, 王婧, 等. 去甲氧柔红霉素 10 和 8mg/m² 联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3):225-229. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.011.
- [15] Mrózek K, Marcucci G, Nicolet D, et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(36):4515-4523. doi: 10.1200/JCO.2012.43.4738.
- [16] Smith ML, Hills RK, Grimwade D. Independent prognostic variables in acute myeloid leukaemia [J]. Blood Rev, 2011, 25(1):39-51. doi: 10.1016/j.blre.2010.10.002.
- [17] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid

leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials [J]. Blood, 2001, 98(6):1752-1759.

- [18] Rombouts WJ, Blokland I, Löwenberg B, et al. Biological characteristics and prognosis of adult acute myeloid leukemia with internal tandem duplications in the Flt3 gene [J]. Leukemia, 2000, 14(4):675-683.
- [19] Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B [J]. N Engl J Med, 1994, 331(14): 896-903.

(收稿日期:2016-04-17)

(本文编辑:王叶青)

· 病例报告 ·

原发肾小球血管内大 B 细胞淋巴瘤一例

田晨 陈亚芳 赵盼 岳智杰 王晓芳 孟斌 张翼鹭

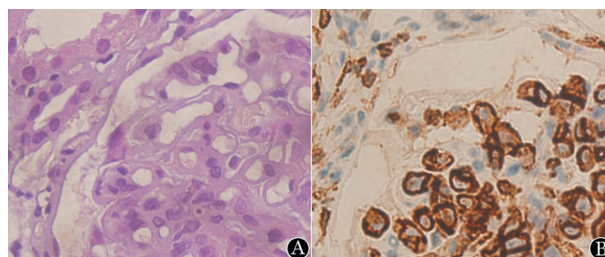
A case report of Glomerular infiltration by intravascular large B-cell lymphoma Tian Chen, Chen Yafang, Zhao Pan, Yue Zhijie, Wang Xiaofang, Meng Bin, Zhang Yizhuo

Correspondence author: Tian Chen, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China. Email: tcgirl2001@suba.com

患者,男,59岁,于2015年12月无明显诱因出现发热,最高体温达38.5℃,伴咳嗽,无咳痰、头晕、头痛、腹泻、腹痛。查体未见明显异常。血常规、肝肾功能、超声心动图检查未见明显异常。尿常规:尿蛋白+++。CT检查示:①两肺细支气管炎;②右肺中叶支气管阻塞,管壁增厚,右肺中叶轻度肺气肿,伴小条索及小结节;③右肾下极高密度结节,伴肾周积血。PET-CT检查示:①右肾下极有略高密度结节,可见异常代谢性增高,SUV值为9.8;②双肺多发陈旧条索,双肺局限型肺气肿;③上端胸椎代谢不均匀增高,余未见明显异常代谢征象。行支气管肿物活检,病理学检查示小块黏膜组织轻度慢性炎症,未见肿瘤细胞。肾脏病理组织活检:HE染色示肾小球毛细血管腔内异型细胞浸润;免疫组化染色示:LCA、CD20、CD34、CD31、IgM阳性,CK、IgG、IgA、CD56、SYN阴性,Ki-67阳性>50%(图1);病理诊断为肾小球血管

内大B细胞淋巴瘤(B-IVL)。骨髓穿刺涂片及活检均未见明显异常。Ann Arbor分期:I B期,aaIPI评分:1分。2016年2月20日至2016年3月15日给予患者2个周期R-CHOP(利妥昔单抗600 mg 治疗开始时,环磷酰胺1 200 mg 第1天,表柔比星60 mg 第1~2天,长春地辛4 mg 第1天,泼尼松80 mg 第1~5天)方案化疗,患者耐受性可。2个周期治疗后复查,尿蛋白仍为阳性,但胸、腹、盆腔CT检查未见明显异常。更换为R-DA-EPOCH(利妥昔单抗600 mg 治疗开始时,依托泊苷80 mg 第1~4天,环磷酰胺1 200 mg 第5天,脂质体多柔比星60 mg 第1天,长春地辛4 mg 第1~4天,泼尼松80 mg 第1~5天)方案治疗2个周期,患者治疗后出现Ⅲ度骨髓抑制,经对症处理后好转。化疗4个周期后复查,尿蛋白阴性,腹盆CT及B超检查未见明显异常,疗效评价为CR。拟继续给予2个周期巩固化疗,并计划行自体造血干细胞移植。

讨论:B-IVL为结外弥漫大B细胞淋巴瘤的一种亚型,临床罕见,目前国内报道有10余例,国外报道也不超过400例。发生在肾小球的B-IVL更为罕见,国内尚无文献报道。



A:HE染色;B:CD20染色

图1 患者肾脏活检组织病理学检查结果(×400)

(收稿日期:2016-05-28)

(本文编辑:刘志红)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.016

基金项目:国家自然科学基金(31301161、81670104、81570201)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室

通信作者:田晨,Email:tcgirl2001@suba.com