

## 改良CAG方案治疗难治复发性急性淋巴细胞白血病的疗效观察

黄昊 刘丽娜 刘玉章 林全德 张青兰 喻凤宽 宋永平 房佰俊

**Treatment of relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia by modified CAG regimen** Huang Hao, Liu Li'na, Liu Yuzhang, Lin Quande, Zhang Qinglan, Yu Fengkuan, Song Yongping, Fang Baijun

Corresponding author: Fang Baijun, Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: fdation@126.com

随着联合化疗方案、个体化治疗等在成人急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗中的应用,患者的完全缓解(CR)率现已达90%,但由于疾病复发,无白血病长期生存率仅达30%~40%<sup>[1-3]</sup>。强烈化疗虽能使一部分难治复发性ALL患者达到CR,但治疗相关死亡率亦随之升高。因此,探索高效且不良反应少的诱导化疗方案是改善此类患者预后的首要前提。CAG方案在治疗各种预后不良的急性髓系白血病(AML)中,显示出令人满意的临床疗效,且不良反应低。而左旋门冬酰胺酶(L-Asp)和糖皮质激素是淋巴瘤、白血病治疗方案中的主要药物,我们用CAG预激方案联合L-Asp、糖皮质激素治疗难治复发性ALL患者23例取得良好效果,现报告如下。

### 病例与方法

1. 病例资料:23例难治复发性ALL患者均为我院血液科2010年1月至2015年6月收治的住院患者,其中男17例,女6例;T系8例,B系15例,其中1例T系患者骨髓系表达。中位年龄35(6~65)岁。患者均行骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体核型检查,诊断符合文献[4]标准。接受CAG方案治疗前的中位病程为8(1~39)个月,曾接受中位7(1~19)个疗程的化疗,既往方案包括CAM(环磷酰胺、柔红霉素、米托蒽醌)、VDCLP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、门冬酰胺酶、地塞米松)、VMCLP(环磷酰胺、长春地辛、米托蒽醌、地塞米松)、MAD(中剂量阿糖胞苷、米托蒽醌、柔红霉素)、Hyper-CVAD(A:环磷酰胺、长春地辛、阿霉素、地塞米松;B:大剂量阿糖胞苷+大剂量甲氨蝶呤)交替等。其中难治

患者9例,复发患者15例。23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(Ara-C)10 mg,每12 h 1次,第1~14天,皮下注射;阿克拉霉素(Acla)20 mg/d,第1~4天,静脉注射;糖皮质激素 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第1~14天;在第1次注射Ara-C前皮下注射G-CSF $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,直至骨髓抑制后再次造血恢复,如果 $\text{WBC} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 暂停用G-CSF,待 $\text{WBC} < 20 \times 10^9/\text{L}$ 时继续使用。1例应用培门冬酶3 750 U肌肉注射,其余22例应用L-Asp 5 000 U,第1~10天。BCR-ABL融合基因阳性患者,继续口服酪氨酸激酶抑制剂联合化疗。化疗前常规检查血常规、心电图、肝肾功能等。化疗期间予以水化、碱化尿液、抗胃酸、止吐、保肝等治疗。化疗前后注意口腔卫生,1:2 000洗必泰便后坐浴,化疗期间定期查血常规、肝肾功能和凝血功能。应用L-Asp时患者行低脂、低蛋白饮食,骨髓抑制期予成分输血支持,院内感染后进行细菌学检查。及时使用广谱抗生素,病原菌明确后按药敏结果选择抗生素。

3. 随访:总生存时间定义为患者开始治疗至死亡或随访结束的时间。随访截至2015年7月1日,中位随访时间为3(0.2~16)个月。

4. 疗效判定:按照国内标准<sup>[4]</sup>,将疗效分为CR、部分缓解(PR)、未缓解(NR)。

### 结 果

1. 临床疗效及随访:所有患者均仅接受1个疗程治疗。23例患者化疗结束待血常规各项指标回升后复查骨髓象,12例(52.2%)获得CR,3例(13.0%)获得PR,有效率65.2%。8例(34.8%)NR。所有患者中位生存时间为3.0(0.2~16.0)个月,死亡19例,无复发生存4例。CR的12例患者中,4例长期无病生存,1例复发后诱导治疗中,7例复发死亡。PR的3例患者中,1例经其他方案治疗达CR后复发死亡,2例疾病进展死亡。NR的8例患者中,7例采用其他方案化疗NR,后死亡,1例行单倍型骨髓移植后再次复发死亡。19例死亡患者中,6例因凝血功能异常所致,其中2例死于消化道大出血,其余死于颅内出血;7例为感染性休克死亡;6例患者为疾病进展所致死亡。

2. 不良反应:血液学不良反应发生率高,23例均出现中性粒细胞或血小板减少。从治疗开始至中性粒细胞恢复( $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ )和血小板恢复( $>20 \times 10^9/\text{L}$ )的中位时间分别为10(6~20)d和14(8~23)d。PLT $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 时,输注血小板并予止血药物,患者平均需输注6个单采血小板。4例患

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.019

基金项目:国家自然科学基金(81370661)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:房佰俊,Email:fdation@126.com

表1 23例难治复发性急性淋巴细胞白血病患者临床资料

例号	性别	免疫表型	染色体核型	融合基因	类型	改良CAG方案化疗前		疗效	转归	无病生存期(月)	总生存期(月)
						WBC ( $\times 10^9/L$ )	骨髓原始细胞				
1	男	T系	复杂异常		难治	6.16	0.924	NR	治疗无效2个月后死亡		2.0
2	男	B系	46,XY,1p-		复发	3.09	0.940	PR	感染性休克死亡		0.6
3	男	T、髓	正常		难治	4.58	0.856	CR	行HSCT现无病生存	16.0	16.0
4	女	B系	正常		复发	5.28	0.240	PR	复发9个月后治疗无效死亡		9.0
5	男	B系	正常		难治	5.62	0.150	CR	9个月后复发予VDCP方案缓解,6个月后死亡	9.0	15.0
6	男	T系	47,XY,+8		复发	7.85	0.264	NR	疾病进展2个月后死亡		2.0
7	男	T系	46,XY,		难治	136.54	0.890	CR	5个月后复发死亡	5.0	6.0
8	男	B系	正常		复发	2.64	0.270	PR	予VCMP+As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> +rhES缓解,复发5个月后死亡	5.0	10.0
9	女	B系	正常		复发	3.21	0.952	NR	因个人原因出院,1个月后死亡		1.0
10	男	B系	t(9;22)	BCR-ABL	难治	29.43	0.810	NR	治疗无效4个月后死亡		4.0
11	男	B系	正常		难治	2.46	0.290	NR	治疗无效6个月后死亡		6.0
12	男	T系	t(X;14)		复发	4.90	0.955	NR	治疗无效5 d后死亡		0.2
13	女	B系	t(9;22)	BCR-ABL	复发	3.10	0.220	CR	复发2个月后死亡	1.0	3.0
14	女	B系	复杂异常	BCR-ABL	复发	1.17	0.388	CR	复发4个月后死亡	8.0	12.0
15	男	B系	复杂异常	BCR-ABL	复发	4.16	0.366	CR	复发2个月后死亡	1.0	3.0
16	男	B系	复杂异常	BCR-ABL	复发	5.97	0.254	NR	转院治疗5个月后死亡		5.0
17	男	B系	复杂异常		复发	4.19	0.428	NR	治疗无效1个月后死亡		1.0
18	男	B系	复杂异常		难治	1.87	0.164	CR	行HSCT,现无病生存	13.0	13.0
19	女	B系	正常		复发	3.72	0.180	CR	19 d后复发,现诱导治疗中	0.6	2.0
20	男	T系	t(11;14)		难治	0.94	0.528	CR	3个月后复发,给予CAG方案缓解,现无病生存	3.0	5.0
21	男	T系	复杂异常		难治	3.42	0.938	CR	CAG和其他方案巩固治疗,现无病生存	3.0	3.0
22	女	B系	正常		复发	1.42	0.780	CR	26 d后复发,化疗无效死亡	0.9	2.0
23	男	T系	复杂异常		复发	3.87	0.916	CR	17 d后复发,化疗无效死亡	0.6	2.0

注:CAG:阿糖胞苷、阿克拉霉素、G-CSF;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解;HSCT:造血干细胞移植;VDCP:长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、地塞米松;VCMP:长春地辛、环磷酰胺、米托蒽醌、地塞米松;As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:亚砷酸;rhES:重组人血管内皮抑素

者凝血功能异常,其中2例患者出现较严重的皮下和内脏器官出血。15例患者在化疗期间或化疗后发热,其中>39℃ 10例,发热持续的中位时间为7(5~14)d,均为呼吸道感染。4例出现严重的肺部感染,经治疗痊愈,1例患者在治疗第18天出现感染性休克,抢救无效死亡。所有患者均有不同程度的恶心、呕吐、食欲不振,对症治疗后好转。化疗期间无急、慢性胰腺炎及严重的心、肝、肾功能损伤。按照WHO所制定的不良反应判定标准进行评价,具体情况见表2。

讨 论

对于Ph<sup>-</sup> ALL患者的诱导治疗至少应予长春新碱/长春地辛、蒽环类药物、糖皮质激素为基础的方案(VDP)诱导治疗。推荐采用VDP联合环磷酰胺和L-Asp组成的VDCLP方案。Ph<sup>+</sup> ALL患者开始治疗仍为VDP方案诱导化疗,一旦证

表2 23例难治复发性急性淋巴细胞白血病患者化疗不良反应及分级(例)

不良反应	I级	II级	III级	IV级
血液学不良反应				
中性粒细胞减少	0	2	10	11
血小板减少	0	5	7	11
非血液学不良反应				
胃肠道反应	8	1	1	0
肝功能异常	5	2	0	0
肾功能异常	2	0	0	0
感染	8	3	3	1

实Ph/BCR-ABL阳性则可以不再应用L-Asp,自第8天或第15天开始加用酪氨酸激酶抑制剂治疗,持续应用。难治性ALL定义为诱导治疗结束未取得CR。复发性ALL定义为

已取得CR的患者外周血或骨髓原始细胞比例大于0.05,或出现髓外疾病<sup>[5]</sup>。对于这部分患者,尚无统一的挽救治疗方案,常用方案包括大剂量单药治疗(如甲氨蝶呤、阿糖胞苷、环磷酰胺、米托蒽醌等)、加强原诱导治疗方案、使用未用过的药物或新药、分子靶向治疗、化学免疫治疗等。但各种治疗方案的再诱导CR率仅为20%~50%,中位生存期为2~6个月,即使接受造血干细胞移植治疗,其3年存活率也仅达到16%<sup>[6-7]</sup>。而强烈的化疗带来的不良反应更明显,尤其是年龄大、病程长、骨髓增生能力低下以及并发严重感染的患者,往往不能耐受强烈化疗。

由Yamada等<sup>[8]</sup>1995年提出的CAG方案,是将低剂量Ara-C、Acla和G-CSF联合使用,在难治性、继发性和老年AML中,不仅临床疗效显著,而且化疗不良反应明显低于高剂量和常规剂量化疗。有国外研究报道,T、B淋巴细胞表面均有G-CSFR表达,而且G-CSF/G-CSFR配体受体系统可对成熟淋巴细胞的功能活动产生一定影响<sup>[9-11]</sup>。吴艳玲等<sup>[12]</sup>观察到T-ALL A3细胞株表面高表达G-CSFR,当Ara-C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Ara-C对A3细胞的杀伤作用,两药之间呈现协同作用。他们认为诱导凋亡是CAG方案清除A3细胞的机制之一,G-CSF/G-CSFR配体受体系统能使细胞毒药物充分发挥作用。然而,在薛胜利等<sup>[13]</sup>的研究中,发现不同细胞株对G-CSF的反应不同。在G-CSF作用下,S期细胞比例增高的ALL细胞株可呈现出G-CSF与Ara-C的协同杀伤作用,而S期细胞比例无变化的ALL细胞株不能出现上述效应。推测这种现象可以解释临床上为何ALL患者对CAG方案反应不同。同时,他们指出因G-CSF对大部分ALL株促进增殖作用不明显,ALL患者应用G-CSF是相对安全的。

江苏省血液研究所应用CAG方案治疗难治性ALL取得了满意疗效,且未出现明显的不良反应<sup>[14-15]</sup>。本研究组从预激方案的治疗机制中得到启发,减少化疗药物的用量,延长治疗时间,并加用ALL敏感的化疗药物如L-Asp、糖皮质激素,组成改良的CAG方案。小剂量Ara-C与G-CSF联合,除了干扰细胞的DNA复制合成外,还可诱导白血病细胞的凋亡和分化,与Acla起协同作用<sup>[16]</sup>。结果显示,本组患者的CR率为52.2%,有效率为65.2%,优于常规挽救性诱导方案的治疗效果,且粒细胞缺乏期短和严重感染的发生率低。总之,在CAG预激方案的基础上联合L-Asp和糖皮质激素治疗难治复发性ALL,既能提高诱导治疗达CR的效率,又能减少传统化疗的不良反应,是一种新的诱导缓解治疗策略。选择作用不同靶点且无交叉耐药的化疗药物组成新的化疗方案,具有可行性和有效性,但其机制仍需进一步探讨。

#### 参考文献

[1] Huguet F, Leguay T, Raffoux E, et al. Pediatric-inspired therapy in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: the GRAALL-2003 study [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(6): 911-918. doi: 10.1200/JCO.2008.18.6916.

[2] Al-Khabori M, Minden MD, Yee KW, et al. Improved survival using an intensive, pediatric-based chemotherapy regimen in adults with T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51 (1): 61-65. doi: 10.3109/10428190903388376.

[3] Litzow MR. Evolving paradigms in the therapy of Philadelphia-chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adults [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009: 362-370. doi: 10.1182/asheducation-2009.1.362.

[4] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社,2007:131-133.

[5] 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. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.09.028.

[6] Thomas DA, Sarris AH, Cortes J, et al. Phase II study of sphingosomal vincristine in patients with recurrent or refractory adult acute lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 106 (1): 120-127. doi: 10.1002/cncr.21595.

[7] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (23): 3730-3738. doi: 10.1200/JCO.2010.28.8852.

[8] 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.

[9] Morikawa K, Morikawa S, Nakamura M, et al. Characterization of granulocyte colony-stimulating factor receptor expressed on human lymphocytes [J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(1): 296-304.

[10] Matsushita K, Arima N. Involvement of granulocyte colony-stimulating factor in proliferation of adult T-cell leukemia cells [J]. *Leuk Lymphoma*, 1998, 31(3-4): 295-304.

[11] Morikawa K, Morikawa S, Miyawaki T, et al. Constitutive expression of granulocyte-colony stimulating factor receptor on a human B-lymphoblastoid cell line [J]. *Br J Haematol*, 1996, 94 (2): 250-257.

[12] 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.

[13] 薛胜利,戴兰,陈艳,等. G-CSF对急性淋巴细胞白血病细胞增殖活性的影响及协同化疗药物杀伤作用的研究机制 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(1): 61-63. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.01.018.

[14] 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疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(1): 47-48.

[15] 薛胜利,吴德沛,孙爱宁,等. CAG方案治疗复发或初次诱导缓解治疗失败的T细胞急性淋巴细胞白血病 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2007, 16(2): 120-122.

[16] Bai A, Kojima H, Hori M, et al. Priming with G-CSF effectively enhance low-dose Ara-C induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells [J]. *Exp Hematol*, 2003, 27(2): 259-265.

(收稿日期:2015-07-20)

(本文编辑:王叶青)