

诱导化疗中期加用柔红霉素对原始细胞比例较高成人Ph⁻急性淋巴细胞白血病患者一个疗程缓解率的影响

于艺冰 赵婷 王婧 贾劲松 主鸿鹄 江浩 黄晓军 江倩

Improved 4-week complete remission rate by additional use of daunorubicin in the medium term of induction chemotherapy in adult Ph⁻ negative acute lymphoblastic leukemia with high proportion of blasts Yu Yibing, Zhao Ting, Wang Jing, Jia Jinsong, Zhu Honghu, Jiang Hao, Huang Xiaojun, Jiang Qian
Corresponding author: Jiang Qian, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email:jiangqian@medmail.com.cn

成人Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病(Ph⁻ALL)常用的诱导化疗方案是以长春新碱(VDR)或长春地辛(VDS)、蒽环类药物和糖皮质激素(VDP)为基础的方案^[1-2]。其中柔红霉素(DNR)的用法为40~45 mg·m⁻²·d⁻¹×2~3 d,第1、3周,或仅第1周用药,也可每周用药1次。ALL患者获得完全缓解(CR),尤其是诱导化疗1个疗程时获得CR是判断疾病危险度的关键指标之一^[3]。研究发现,在诱导治疗中期通过评估骨髓或外周血的原始细胞比例可以判断患者对化疗的敏感性,预估患者的1个疗程CR率、总CR率、复发和生存情况^[4-7]。我们既往的研究显示,以VDCP±L为诱导方案的Ph⁻ALL患者,通过ROC曲线得出诱导化疗第14天骨髓原始细胞比例以0.075为界,对CR率、复发和生存也有预后意义^[8]。然而,对于根据诱导化疗中期的评估结果决定是否予以加用化疗药物(如DNR,在第3周),以期提高1个疗程CR率、减少过度治疗以及可能带来的化疗相关风险,国内外少有报道。为此,我们对本所2008年2月至2017年10月收治的初发成人Ph⁻ALL患者进行回顾性分析,探讨诱导化疗第3周加用DNR对1个疗程CR率的影响,以及1个疗程CR率的影响因素,识别哪些患者是可能需要加用DNR作为干预治疗的人群。

病例与方法

一、病例

收集2008年2月至2017年10月我所收治的初发成人

Ph⁻ALL并于诱导化疗第14天予以骨髓细胞形态学检查的患者临床资料,所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫分型、细胞遗传学及分子生物学检查确诊^[9]。

二、实验室检查

1. 细胞遗传学分析:患者骨髓标本通过G显带方法检测染色体核型,根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN, 1995)》进行核型描述后,进行染色体危险度分组^[10]。标危:高超二倍体;中危:除了MLL以外的11q异常、17p⁻、6q⁻、9p⁻、12p⁻、-13、14q32、超二倍体、t(10;14)、正常核型和所有余组未提及的核型;高危:-7、+8、MLL克隆性重排、t(1;19)、t(17;19)、t(5;14);超高危:t(4;11)、t(8;14)、复杂染色体、亚二倍体。

2. 免疫学分析:采用8色免疫标记法流式细胞术(FCM)检测骨髓细胞免疫表型。最低诊断分型依据欧洲白血病免疫分型协作组(EGIL)标准^[11-12]。

三、治疗

1. 诱导化疗:诱导化疗采用VDCP±L方案。具体用法:环磷酰胺(CTX)750 mg/m²,第1天;长春地辛(VDS)4 mg或长春新碱(VCR)2 mg,第1、8、15、22天;DNR 40~45 mg/m²,第1~3天、±60 mg,第15~17天;地塞米松(泼尼松1 mg·m⁻²·d⁻¹等效剂量)×21 d,第22天开始递减剂量,1周后逐渐减停;±培门冬酶(PEG-Asp)2 000 U/m²,第15天[或左旋门冬酰胺酶(L-Asp)10 000 U/d,第14~24天]。

2. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防和治疗:参照文献^[11]。

四、疗效评估

在患者诱导化疗第14±1天和第4周结束时进行骨髓形态学检查,评估原始细胞比例和1个疗程疗效。CR定义:骨髓中原始细胞<0.050。中性粒细胞绝对计数>1×10⁹/L, HGB>100 g/L, PLT>100×10⁹/L,无髓外白血病证据。

五、统计学处理

在第3周末曾加用DNR的患者中,应用ROC曲线分析并找到影响1个疗程是否CR的患者第14天骨髓原始细胞的界值。根据上述第14天骨髓原始细胞比例的界值分组,在所有患者中找到基线特征中连续变量的界值。以上述第14天骨髓原始细胞比例的界值分组,找到影响1个疗程CR率的患者基线特征中连续变量的界值。组间比较应用χ²检验分析。单因素分析P<0.2的因素进入二元Logistic回归模型进行多因素分析,以P<0.05为差异有统计学意义。数据分析采用SPSS19.0统计软件完成。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.013

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2016-1-4082)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所[于艺冰(现在秦皇岛市第一医院)、赵婷、王婧、贾劲松、主鸿鹄、江浩、黄晓军、江倩]

通信作者:江倩,Email:jiangqian@medmail.com.cn

结 果

1. 患者临床特征:共收集 470 例初治成人 Ph⁻ALL 患者连续病例,其中诱导化疗第 14 天进行了骨髓评估的患者 236 例(50.2%)。

236 例患者中,男 139 例(58.9%)。中位年龄 30(15~64)岁。初诊时中位 WBC $13.0(0.3\sim 445.0)\times 10^9/L$, HGB 89(15~151)g/L, PLT $89(3\sim 510)\times 10^9/L$ 。外周血和骨髓中位原始细胞比例分别为 0.45(0~0.98)和 0.850(0.200~0.990)。肝、脾或淋巴结肿大者 86 例(35.5%),中枢或髓外浸润者 7 例(2.9%)。根据免疫分型诊断: B-ALL 166 例(72.7%), T-ALL 67 例(26.1%), T/B 双表型 3 例(1.2%)。未见可供分析中期分裂象的患者 32 例(13.6%),其余根据染色体核型危险度^[10]分为:标危组 5 例(2.1%),中危组 158 例(66.9%),高危组 19 例(8.1%),超高危组 22 例(9.3%)。

2. 诱导化疗疗效:236 例患者中 109 例应用 VDCP 方案, 127 例应用 VDCLP 方案。应用 VDCLP 方案患者中加用 L-Asp 104 例(43.6%)、PEG-Asp 23 例(9.7%)。第 3 周加用 DNR 者 40 例(16.9%)。第 14 天中位骨髓原始细胞比例为 0(0~0.960)。236 例患者中,1 个疗程 CR 率为 80.8%。

3. 第 3 周加用 DNR 对 1 个疗程 CR 率的影响:我们在 196 例第 3 周未加用 DNR 的患者中,应用 ROC 曲线找到影响 1 个疗程是否 CR 的第 14 天骨髓原始细胞界值为 0.075(与我们以往的研究结果一致^[8])。第 14 天骨髓原始细胞 < 0.075 和 ≥ 0.075 者 1 个疗程 CR 率分别为 94.0%和 59.8%,差异有统计学意义($\chi^2 = 42.330, P = 0.001$)。

在第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的 88 例患者中,第 3 周加用和未加用 DNR 者分别为 23(26.1%)和 65 例(73.9%)。加用 DNR 患者 1 个疗程 CR 率(78.3%)高于未加 DNR 患者(54.4%)($\chi^2 = 4.227, P = 0.040$)。

在第 14 天骨髓原始细胞 < 0.075 的 148 例患者中,加用和未加用 DNR 者分别为 16(10.8%)和 132 例(89.2%),两组 1 个疗程 CR 率分别为 87.5%和 94.7%,差异无统计学意义($\chi^2 = 1.294, P = 0.252$)。

4. 第 1 个疗程 CR 率的影响因素分析:在 88 例第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者中,应用 ROC 曲线确定患者初诊时连续变量影响 1 个疗程 CR 率的界值为:年龄 40 岁, WBC $8\times 10^9/L$ 、HGB 90 g/L、PLT $100\times 10^9/L$,外周血和骨髓中原始细胞比例分别为 0.50 及 0.850。单因素分析患者诊断时临床特征(包括上述因素以及性别、T/B 细胞分型、染色体危险度、单体核型、肝脾或淋巴结肿大)、诱导化疗是否加用门冬酰胺酶和第 3 周是否加用 DNR 与 1 个疗程是否获得 CR 的关系,结果见表 1。50 例应用 DVCLP 方案诱导化疗的患者与 32 例应用 DVCP 方案的患者 1 个疗程 CR 率分别为 64.0%和 55.3%,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.688, P = 0.407$)。多因素分析显示,第 3 周加用 DNR($HR = 5.0, 95\%CI 1.2\sim 20.0, P = 0.024$)、年龄 < 40 岁($HR = 3.7, 95\%CI 1.2\sim 11.2, P = 0.020$)、发病时 WBC $< 8\times 10^9/L$ ($HR = 3.8, 95\%CI 1.2\sim 11.6, P =$

0.021)和 B-ALL($HR = 3.4, 95\%CI 1.1\sim 10.1, P = 0.028$)与 1 个疗程获得 CR 显著相关。

表 1 诱导治疗第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者中 1 个疗程完全缓解(CR)率的影响因素分析(仅显示单因素分析 $P < 0.2$ 的因素)

因素	例数	单因素分析		多因素分析	
		1 个疗程 CR [例(%)]	P 值	HR(95%CI)	P 值
年龄			0.007	3.7(1.2~11.2)	0.020
< 40 岁	62	38(69.4)			
≥ 40 岁	26	18(38.5)			
WBC			0.001	3.8(1.2~11.6)	0.021
$< 8\times 10^9/L$	34	28(82.4)			
$\geq 8\times 10^9/L$	54	25(46.3)			
肝、脾或淋巴结大			0.028	2.0(1.3~5.5)	0.223
无	55	38(69.1)			
有	33	15(45.5)			
免疫分型			0.020	3.4(1.1~10.1)	0.028
B 细胞型	51	36(70.6)			
T 细胞型	35	17(45.9)			
T/B 混合型	2	0(0)			
第 3 周加用柔红霉素			0.040	5.0(1.2~20.0)	0.024
是	23	18(78.3)			
否	65	35(53.8)			

5. 诱导治疗第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的影响因素分析:在全部评估了第 14 天骨髓细胞形态学的 236 例患者中,根据第 14 天骨髓原始细胞是否 ≥ 0.075 ,应用 ROC 曲线确定患者初诊时连续变量的界值为:年龄 31 岁, WBC $10\times 10^9/L$ 、HGB 90 g/L、PLT $100\times 10^9/L$,外周血和骨髓原始细胞比例分别为 0.50 及 0.850。单因素分析患者诊断时临床特征与第 14 天骨髓原始细胞比例的关系,结果显示发病时 WBC、PLT 和免疫分型 P 值均 < 0.2 。多因素分析显示, T-ALL($HR = 2.8, 95\%CI 1.6\sim 4.9, P = 0.001$)是诱导治疗第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的唯一相关因素。

讨 论

我们既往的研究显示诱导治疗第 14 天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 对于 1 个疗程 CR 率及未行造血干细胞移植患者 DFS、OS 是不良影响因素^[8]。本研究中,我们再一次以 ROC 曲线确认了这一界值,提示了诱导中期评估骨髓细胞形态学的意义。而且,在第 14 天原始细胞 ≥ 0.075 的患者中,第 3 周加用 DNR 是改善 1 个疗程 CR 率的独立影响因素之一。值得注意的是,第 3 周加用 DNR 仅使第 14 天原始细胞 ≥ 0.075 的患者受益,而非第 14 天原始细胞 < 0.075 的患者。

《中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016 年版)》推荐诱导治疗第 14 天复查骨髓,根据骨髓情况调整第 3 周的治疗,蒽环类药物可以连续应用(连续 2~3 d,第 1、

3周,或仅第1周用药),也可以每周用药1次,但对于第3周是否必须加用和哪些患者需要加用没有明确推荐。本研究的结果提示,加用DNR 仅在第14天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者中价值。福建省血液病研究所分析29例初治成人Ph-ALL患者,VDCLP方案诱导化疗1个疗程CR率为86.2%^[13],诱导方案VDCLP具体为VCR 1.4 mg/m²,第1、8、15、22天(或VDS 4 mg/次);DNR 40 mg/m²,第1~3天、15~16天;CTX 750 mg/m²第1、15天;L-Asp 6 000 U/m²,第11、14、17、20、23、26天;泼尼松 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹×14 d,口服,第15天开始逐渐减量。中国医学科学院血液病医院对2009至2013年144例初治成人Ph-ALL患者采用VDCLP方案诱导化疗,第14天根据骨髓增生程度给予DNR(如增生活跃,则第15~16天加用DNR,如增生减低,则不加用DNR),其他类似上述方案,1个疗程CR率为92.4%^[14]。而本研究初治成人Ph-ALL患者的1个疗程CR率为80.8%,低于上述两项报道。分析原因,本研究中多数患者第3周末加用DNR可能是导致1个疗程CR率较低的原因之一。本研究结果显示,诱导化疗第3周加用DNR仅使第14天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者1个疗程CR率从54.4%提高到78.3%,而第14天原始细胞 < 0.075 的患者第3周是否加用DNR 1个疗程CR率均为90%左右。提示,Ph-ALL诱导化疗第3周加用DNR仅适用于那些对化疗相对不敏感的人群,而非所有患者。如果采用诱导中期骨髓原始细胞比例指导下的分层治疗策略,有望减少对化疗敏感患者的过度治疗(即因增加化疗药物可能伴随的骨髓抑制加重和增加感染等相关并发症及住院费用),而仅针对化疗不敏感的患者,采用相对较强的化疗方案。本研究中对于第14天骨髓原始幼稚淋巴细胞 ≥ 0.075 的患者,门冬酰胺酶在诱导方案中的应用并未影响1个疗程CR率,此结果并不否认其对患者远期生存等的影响。

本研究中我们发现,某些与Ph-ALL预后不良相关的公认因素也与1个疗程未获得CR显著相关,如年龄 ≥ 40 岁和T-ALL,并且,T-ALL是第14天原始细胞比例 ≥ 0.075 的影响因素。提示,对于T-ALL患者,诱导化疗中应予以更多关注,并注意监测第14天骨髓原始细胞比例,若 ≥ 0.075 宜采用更为强烈的化疗,争取获得早期缓解。

本研究有以下局限性:为回顾性研究、非连续性病例、诱导中期加用DNR的例数较少等。

我们的研究结果显示,在Ph-ALL患者中诱导化疗第14天评估骨髓形态,并根据原始细胞比例决定后续诱导方案有重要意义,第14天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的患者第3周加用DNR可以显著提高1个疗程CR率,T-ALL患者是第14天骨髓原始细胞 ≥ 0.075 的高危人群。但针对诱导治疗第14天骨髓原始细胞增高的患者加用DNR后,是否可以改善远期预后,尚有待进一步研究证实。

参考文献

[1] Jabbour EJ, Faderl S, Kantarjian HM. Adult acute lymphoblastic leukemia [J]. Mayo Clin Proc, 2005, 80 (11):1517-1527. DOI: 10.4065/80.11.1517.

- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10):837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [3] 吴希锋,孙玲,李丹丹,等. 费城染色体阴性急性淋巴细胞白血病诱导化疗2周后骨髓原始细胞比例及其对完全缓解和总体预后的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3):749-753. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.03.020.
- [4] Xing C, Liang B, Wu J, et al. Prognostic significance of leukopenia during the induction phase in adult B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10:625-635. DOI: 10.2147/CMAR.S158359.
- [5] 崔蕾,张瑞东,高超,等. 儿童急性淋巴细胞白血病早期治疗反应评估与预后价值[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(2):298-303. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2014.02.007.
- [6] Short NJ, Kantarjian HM, Sasaki K, et al. Prognostic significance of day 14 bone marrow evaluation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2016, 122(24):3812-3820. DOI: 10.1002/cncr.30262.
- [7] Cortes J, Fayad L, O'Brien S, et al. Persistence of peripheral blood and bone marrow blasts during remission induction in adult acute lymphoblastic leukemia confers a poor prognosis depending on treatment intensity [J]. Clin Cancer Res, 1999, 5 (9):2491-2497.
- [8] 贾晋松,杨申森,王婧,等. 成人Ph-急性淋巴细胞白血病诱导治疗第14天骨髓原始细胞比例的预后意义[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(6):497-502. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.06.011.
- [9] Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update [J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (5): 551-565. DOI: 10.1200/JCO.2010.30.7405.
- [10] Kenderian SS, Al-Kali A, Gangat N, et al. Monosomal karyotype in Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia [J]. Blood Cancer J, 2013, 3: e122. DOI: 10.1038/bcj.2013.21.
- [11] 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.
- [12] Alvarnas JC, Brown PA, Advani A, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Acute lymphoblastic leukemia. National Comprehensive Cancer Network, Inc. Version 1. 2016.
- [13] 杨小珠,刘庭波,郑静,等. CALLG2008方案治疗成人急性淋巴细胞白血病的单中心疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21 (4): 886-890. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.04.014.
- [14] 赵邢力,魏辉,林冬,等. 成人Ph阴性急性淋巴细胞白血病的优化治疗[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(10):873-879. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.001.

(收稿日期:2018-03-05)

(本文编辑:王叶青)