

Hyper-CVAD/MA 方案与 CHALL-01 方案治疗 60 岁以下成人 Ph 阳性急性淋巴细胞白血病的疗效分析

黄爱杰¹ 王丽炳¹ 杜鹃² 唐古生¹ 程辉¹ 龚胜蓝¹ 高磊¹ 邱慧颖¹ 倪雄¹
陈洁¹ 陈莉¹ 章卫平¹ 王健民¹ 杨建民¹ 胡晓霞¹

¹第二军医大学附属长海医院血液科, 中国人民解放军血液病研究所, 上海 200433; ²第二军医大学附属长征医院血液科, 上海 200003

通信作者: 胡晓霞, Email: hu_xiaoxia@126.com

【摘要】 目的 比较传统 Hyper-CVAD/MA 方案及借鉴儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)的新化疗方案 CHALL-01 在≤60 岁成人 Ph 阳性 ALL(Ph⁺ ALL)中的临床疗效。**方法** 回顾性分析 2007 年 1 月至 2017 年 12 月第二军医大学附属长海医院及长征医院收治的 158 例 Ph⁺ ALL 患者(除外慢性髓性白血病急变期患者), 其中 Hyper-CVAD/MA 组 63 例, CHALL-01 组 95 例, 诱导及巩固化疗期间联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗, 有合适供者的患者进行造血干细胞移植, 并用 TKI 进行维持治疗。**结果** 经过 1~2 个疗程的诱导治疗, 91.1%(144/158)患者获得完全缓解(CR), 其中 Hyper-CVAD/MA 组 CR 率为 90.5%(57/63), CHALL-01 组 CR 率为 91.6%(87/95), 两组间差异无统计学意义($\chi^2=0.057$, $P=0.811$)。随访截止于 2018 年 6 月, 共 134 例 CR 患者可进一步分析, 其中 Hyper-CVAD/MA 组 53 例, CHALL-01 组 81 例。CHALL-01 组达到分子学缓解的比例显著高于 Hyper-CVAD/MA 组(完全分子学反应率: 44.4%对 22.6%, 主要分子学反应率: 9.9%对 18.9%)($\chi^2=7.216$, $P=0.027$)。Hyper-CVAD/MA 组和 CHALL-01 组 4 年总生存率分别为 44.81%(95% CI 30.80%~57.86%)和 55.63%(95% CI 39.07%~69.36%)($P=0.037$), 4 年无病生存率分别为 37.95%(95% CI 24.87%~50.93%)和 49.06%(95% CI 34.24%~62.29%)($P=0.015$)。两组在 4 年累积复发率($P=0.328$)及无复发死亡率($P=0.138$)上差异无统计学意义。CHALL-01 组肺部感染发生率较 Hyper-CVAD/MA 组明显减低(43.4%对 67.9%, $\chi^2=7.908$, $P=0.005$)。**结论** CHALL-01 方案治疗成人 Ph⁺ ALL 疗效优于 Hyper-CVAD/MA 方案, 肺部感染发生率低, 分子学缓解率高, 可以提高 Ph⁺ ALL 患者的生存率。

【关键词】 白血病, 淋巴细胞, 急性; 费城染色体; CHALL-01 方案; Hyper-CVAD/MA 方案

基金项目: 国家自然科学基金(81770160、81470321、81530047); 上海市卫生计生系统百人计划(2017BR012)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.001

Efficacy of Hyper-CVAD/MA and CHALL-01 regimens in the treatment of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia patients under 60 years old

Huang Aijie¹, Wang Libing¹, Du Juan², Tang Gusheng¹, Cheng Hui¹, Gong Shenglan¹, Gao Lei¹, Qiu Huiying¹, Ni Xiong¹, Chen Jie¹, Chen Li¹, Zhang Weiping¹, Wang Jianmin¹, Yang Jianmin¹, Hu Xiaoxia¹

¹Department of Hematology, Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Hematology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Hu Xiaoxia, Email: hu_xiaoxia@126.com

【Abstract】 Objective To compare the difference of efficacy between traditional Hyper-CVAD/MA regimen and the adolescents inspired chemotherapy regimen, CH ALL-01, in treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). **Methods** In this study we retrospectively analyzed 158 Ph⁺ ALL patients receiving Hyper-CVAD/MA regimen ($n=63$) or CHALL-01 regimen ($n=95$) in our center and Changzheng hospital from January 2007 to December 2017, excluding

patients with chronic myeloid leukemia in blast crisis. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) was administered during induction and consolidation chemotherapy. Patients who underwent hematopoietic stem cell transplantation received TKI as maintenance therapy. **Results** Of them, 91.1% (144/158) patients achieved complete remission (CR) after 1–2 courses of induction. CR rate was 90.5% (57/63) for patients in Hyper-CVAD/MA group and 91.6% (87/95) for patients in CHALL-01 group. There was no difference in CR rates between the two groups ($\chi^2 = 0.057$, $P = 0.811$). The last follow-up was June 2018. A cohort of 134 CR patients could be used for further analysis, among them, 53 patients received Hyper-CVAD/MA regimen and other 81 patients received CHALL-01 regimen. The molecular remission rates were significantly higher in CHALL-01 group (complete molecular response: 44.4% vs 22.6%; major molecular response: 9.9% vs 18.9%) ($\chi^2 = 7.216$, $P = 0.027$). For the patients in Hyper-CVAD/MA group, the 4-year overall survival (OS) was 44.81% (95% CI: 30.80%–57.86%) and the 4-year disease free survival (DFS) was 37.95% (95% CI: 24.87%–50.93%). For patients received CHALL-01 regimen, the 4-year OS was 55.63% (95% CI: 39.07%–69.36%) ($P = 0.037$) and 4 year DFS was 49.06% (95% CI: 34.24%–62.29%) ($P = 0.015$), while there was no significant difference in 4 year cumulative incidence of relapse (CIR) ($P = 0.328$) or cumulative incidence of nonrelapse mortality (CI-NRM) ($P = 0.138$). The rate of pulmonary infection was lower in patients received CHALL-01 regimen compared with patients received Hyper-CVAD regimen (43.4% vs 67.9%, $\chi^2 = 7.908$, $P = 0.005$). **Conclusions** Outcome with CHALL-01 regimen appeared better than that with the Hyper-CVAD/MA regimen in Ph⁺ ALL, which has lower incidence of pulmonary infection, higher molecular remission rate and better OS and DFS.

[Key words] Leukemia, lymphoblastic, acute; Philadelphia chromosome; CHALL-01; Hyper-CVAD/MA

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770160, 81470321, 81530047); Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines in Shanghai (2017BR012)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.001

Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)是根据细胞遗传学及分子学定义的ALL亚群,约占成人ALL的25%,属于高危ALL之一^[1-2]。通过联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、化疗和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),成人Ph⁺ ALL的总生存(OS)率已经达到36%~86%^[3-8]。而儿童ALL 5年OS率超过70%^[9],远优于成人。除了与儿童ALL分子遗传学特征有关外,也与儿童ALL化疗方案的优势有关^[10]。本中心借鉴儿童ALL的治疗策略,以VDP化疗方案为基础,制定了CHALL-01化疗方案,采用多药联合,增加非骨髓抑制药物的累积剂量,如长春碱类和甲氨蝶呤,降低蒽环类药物剂量,加强中枢神经系统白血病(CNSL)防治,重视晚期巩固等原则治疗Ph⁺ ALL。在本研究中,我们对2007年1月至2017年12月收治的158例初治Ph⁺ ALL患者采用Hyper-CVAD/MA或CHALL-01方案进行治疗,两种化疗方案的疗效和安全性分析比较如下。

病例与方法

一、病例来源

连续纳入2007年1月至2017年12月上海长海医院及长征医院收治的158例初治Ph⁺ ALL患者,不

包括慢性髓性白血病急变期。研究方案由本单位伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

二、诊断标准

所有患者均进行骨髓细胞形态学、白血病细胞免疫表型、细胞遗传学及分子生物学的检测。当常规染色体核型分析和(或)荧光原位杂交(FISH)提示存在Ph染色体,和(或)RT-PCR检出BCR-ABL融合基因时诊断为Ph⁺ ALL,诊断要求符合WHO的分类标准^[11]。CNSL的诊断标准参见NCCN指南^[12]: CNS-2:脑脊液中WBC < 5/高倍镜视野,存在原始淋巴细胞; CNS-3:脑脊液中WBC > 5/高倍镜视野,存在原始淋巴细胞。

三、治疗方案

1. 诱导及巩固治疗:2007年1月至2011年12月收治的初治患者接受Hyper-CVAD/MA方案化疗,共63例;2012年1月至2017年12月收治的初治患者接受CHALL-01方案化疗,共95例。Hyper-CVAD/MA方案参见既往文献报道^[13-15],共8个疗程。CHALL-01方案是以VDP为基础制定的化疗方案,包括诱导化疗、6个疗程巩固治疗(Block1~6)及维持治疗三部分,具体方案参见表1。两方案使用药物累积剂量对比见表2。

2. 挽救化疗:未达完全缓解(CR)的患者以

表 1 CHALL-01 方案药物剂量及用法

	药物	剂量	用法	时间
诱导方案	长春新碱	1.4 mg/m ² (最大剂量不超过 2 mg)	IV	第 1、8、15、22 天
	柔红霉素	45 mg/m ²	IV	第 1~3、15~17 天 (根据第 14 天骨髓情况)
Block 1	地塞米松	10 mg/m ²	IV	第 1~14 天
	阿糖胞苷	2 g/m ² , 每 12 h 1 次	IV	第 1~2 天
	地塞米松	8 mg/m ² , 每 12 h 1 次	IV	第 1~2 天
Block 2	MTX	3 g/m ²	IV (维持 24 h)	第 1 天
	MTX 结束 12 h 后, 甲酰四氢叶酸按 MTX 总量的 5%~8% 解救			
Block 3	长春新碱	1.4 mg/m ² (最大剂量不超过 2mg)	IV	第 1 天
	6-巯基嘌呤	75 mg/m ²	Po, 睡前	第 1~7 天
	地塞米松	10 mg/m ²	IV	第 1~5 天
	依托泊苷	165 mg/m ²	IV	第 1~3 天
	阿糖胞苷	75 mg/m ²	IV	第 1~7 天
Block 4	长春新碱	1.4 mg/m ² (最大剂量不超过 2 mg)	IV	第 1、8、15、22 天
	柔红霉素	45 mg/m ²	IV	第 1~3 天
	地塞米松	10 mg/m ²	IV	第 1~14 天
Block 5	阿糖胞苷	100 mg/m ²	IV	第 1~7 天
	环磷酰胺	1 g/m ²	IV	第 1 天
	6-巯基嘌呤	75 mg/m ²	Po, 睡前	第 1~7 天
Block 6	MTX	3 g/m ²	IV (维持 24 h)	第 1 天
	MTX 结束 12 h 后, 甲酰四氢叶酸按 MTX 总量的 5%~8% 解救			
	长春新碱	1.4 mg/m ² (最大剂量不超过 2 mg)	IV	第 1 天
	6-巯基嘌呤	75 mg/m ²	Po, 睡前	第 1~7 天

注: Block 1~6: 巩固治疗第 1~6 个疗程; MTX: 甲氨蝶呤; IV: 静脉滴注; Po: 口服

表 2 CHALL-01 及 Hyper-CVAD/MA 方案使用药物累积剂量对比 (诱导及巩固化疗)

药物	CHALL-01 方案剂量	Hyper-CVAD/MA 方案剂量
诱导+巩固		
环磷酰胺	1 000 mg/m ²	7 200 mg/m ²
长春新碱	20 mg	16 mg
阿霉素	-	200 mg/m ²
柔红霉素	405 mg/m ²	-
地塞米松	362 mg/m ²	1 280 mg
阿糖胞苷	9.225 g/m ²	48 g/m ²
甲氨蝶呤	6 g/m ²	4 g/m ²
6-巯基嘌呤	1 575 mg/m ²	-
依托泊苷	495 mg/m ²	-
CNSL 防治 (6 个疗程)		
甲氨蝶呤	120 mg	60 mg
阿糖胞苷	600 mg	300 mg
地塞米松	60 mg	30 mg

注: CNSL: 中枢神经细胞白血病; -: 不适用

VDAP 方案 (长春新碱、去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷及地塞米松) 进行挽救化疗。

3. allo-HSCT: 至少巩固治疗 2 个疗程后, 有合适供者的患者行 allo-HSCT。预处理和预防移植

抗宿主病 (GVHD) 方案参见文献 [16-17]。

4. 维持治疗: 仅接受化疗的患者, 采用 POMP (长春新碱、6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、泼尼松) 维持治疗 2 年, 并长期口服 TKI。如患者接受 allo-HSCT, 从移植后第 3 个月开始, PLT > 50 × 10⁹/L 且中性粒细胞绝对值 (ANC) > 1 × 10⁹/L 时开始使用 TKI, 1 年后停用。

5. TKI 的使用: 自诊断起 7 d 内, 患者开始接受伊马替尼治疗, 最低治疗剂量为 400 mg/d。如出现伊马替尼不耐受, 则更换为达沙替尼, 最低治疗剂量为 50 mg, 每日 2 次。治疗期间若 PLT < 20 × 10⁹/L 时, 临时停用 TKI。

6. CNSL 的防治: Hyper-CVAD/MA 组每个疗程患者接受 1 次鞘内注射防治 CNSL, 鞘内注射药物为甲氨蝶呤、阿糖胞苷及地塞米松。CHALL-01 组每个疗程内接受 2 次鞘内注射。出现 CNSL, 隔天进行鞘内注射, 并联合头颅放疗 (总量 20 Gy)。维持治疗期间每季度进行一次腰穿鞘内注射, 共 8 次。CHALL-01 组计划完成 18~20 次腰穿鞘内注射, Hyper-CVAD/MA 组计划完成 14~16 次腰穿鞘内注射。

四、疗效判定标准

血液学CR指骨髓原始细胞 <0.050 ,无髓外白血病,ANC $>1.0\times 10^9/L$,PLT $>100\times 10^9/L$,不依赖红细胞输注^[17]。复发:骨髓原始细胞 ≥ 0.050 或疾病有髓外累及^[18]。完全分子学缓解(CMR)定义为未检测到BCR-ABL转录本。主要分子学缓解(MMR)定义为BCR-ABL mRNA转录本较基线下降3个数量级以上,但不符合CMR标准^[19]。OS时间定义为从诊断之日到死亡或随访截止之日,无病生存(DFS)时间定义为从患者达CR之日至死亡、第1次复发或随访截止之日^[20]。

五、微小残留病(MRD)的检测

以实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测BCR-ABL水平作为MRD,MRD检测时间点为疾病诊断时、诱导治疗后及此后每3个月检测1次。移植患者在预处理化疗前及移植后固定时间点检测。

六、随访

采用病案查阅或者电话的方式进行随访,随访截止日期为2018年6月。

七、统计学处理

采用R3.6.1软件进行统计分析,采用Kaplan-Meier方法绘制OS及DFS曲线,Log-rank检验比较组间患者生存率的差异。患者基本特征中连续性变量采用Mann-Whitney检验或Kruskal-Wallis检验,分类变量采用Fisher精确检验。采用竞争风险模型计算累积复发率(CIR),死亡和复发为竞争事件,生存为删失事件,CIR组间比较采用Gray模型计算^[21]。采用Cox比例风险回归模型进行关于OS及DFS的单因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者特征:共纳入158例Ph⁺ ALL患者,男性86例,女性72例。其中134例患者临床数据可用于进一步分析。如表3所示,患者初发时中位年龄为38(14~60)岁。初诊时中位WBC为38.6(1.2~513.0) $\times 10^9/L$,中位HGB为100(23~171)g/L,中位PLT为37(3~298) $\times 10^9/L$,中位骨髓原始细胞比例为0.850(0.150~0.985)。其中73.1%(98/134)患者转录本为P190,26.9%(36/134)转录本为P210。共60例患者接受allo-HSCT,Hyper-CVAD/MA组占41.7%(25/60),CHALL-01组占58.3%(35/60)。供者来源:HLA相合亲缘供者24例,无关供者26例,亲缘单倍者10例。

2. 疗效:经过1~2个疗程诱导治疗后,91.1%(144/158)患者获得CR,其中Hyper-CVAD/MA组CR率为90.5%(57/63),CHALL-01组CR率为91.6%(87/95),两组间CR率差异无统计学意义($\chi^2=0.057$, $P=0.811$)。其中6例(3.8%)未缓解,8例(5.1%)死于重症败血症、侵袭性真菌感染、颅内出血。134例可分析患者中,CR时35.8%(48/134)达CMR,13.4%(18/134)达MMR,其余50.7%未达完全或主要分子学缓解。治疗3个月后达CMR患者有69例,达MMR者34例。达到CR时,接受CHALL-01方案治疗的患者36例(44.4%)同时达到CMR,8例(9.9%)达MMR,其余37例(45.7%)未达到完全或主要分子学缓解;接受Hyper-CVAD/MA方案治疗的患者有12例同时达CMR(22.6%),10例(18.9%)达MMR,31例(58.5%)未达到完全或主要分子学缓解。CHALL-01组分子学缓解率明显高于Hyper-CVAD/MA组($\chi^2=7.216$, $P=0.027$)。

3. 生存情况及影响生存的因素分析:Hyper-CVAD/MA组和CHALL-01组患者的中位随访时间分别为75(63~118)个月和32(4~54)个月。134例患者的4年CIR为32.18%(95%CI 31.98%~32.38%),4年CI-NRM为21.67%(95%CI 21.51%~21.81%),4年DFS率为46.16%(95%CI 36.44%~55.32%),4年OS率为52.92%(95%CI 42.57%~62.24%)。134例患者4年内发生CNSL 8例(CNS-2 5例,CNS-3 3例),发生率为6.0%,其中Hyper-CVAD/MA组发生率为9.4%(5/53),CHALL-01组为3.7%(3/81),两组差异无统计学意义($\chi^2=1.874$, $P=0.264$)。

CHALL-01组4年OS率及4年DFS率均显著优于Hyper-CVAD/MA组[4年OS率:55.63%(95%CI 39.07%~69.36%)对44.81%(95%CI 30.80%~57.86%), $P=0.037$;4年DFS率:49.06%(95%CI 34.24%~62.29%)对37.95%(95%CI 24.87%~50.93%), $P=0.015$](图1A、B)。

截至2018年6月,总复发率为27.6%(37/134),Hyper-CVAD/MA组复发率与CHALL-01组相似(34.0%对23.5%, $P=0.236$),两组在CIR及CI-NRM上差异无统计学意义[CIR:35.09%(95%CI 34.63%~35.55%)对31.43%(95%CI 31.01%~31.85%), $P=0.328$;CI-NRM:26.96%(95%CI 56.57%~27.35%)对19.52%(95%CI 19.19%~19.84%), $P=0.138$](图1C、D)。

表 3 134 例初治 Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者临床特征

特征	总体(134 例)	Hyper-CVAD/MA 组 (53 例)	CHALL-01 组 (81 例)	P 值
男性[例(%)]	71(53.0)	22(41.5)	49(60.5)	0.031
年龄[岁, M(范围)]	38(14~60)	39(16~60)	39(14~59)	0.947
ECOG 评分[例(%)]				0.969
0~1	72(53.7)	29(54.7)	43(53.1)	
2	45(33.6)	17(32.1)	28(34.6)	
3	17(12.7)	7(13.2)	10(12.3)	
CNS 疾病[例(%)]	8(6.0)	5(9.4)	3(3.7)	0.264
WBC [$\times 10^9/L$, M(范围)]	38.6(1.2~513.0)	43.3(3.0~513.0)	31.4(1.2~329.0)	0.742
HGB [g/L, M(范围)]	100(23~171)	94(31~156)	102(23~171)	0.687
PLT [$\times 10^9/L$, M(范围)]	37(3~298)	26(5~298)	39(3~249)	0.409
骨髓原始细胞[M(范围)]	0.850(0.150~0.985)	0.820(0.230~0.980)	0.860(0.150~0.985)	0.229
细胞遗传学[例(%)]				0.602
单纯 Ph 阳性	87(64.9)	33(62.3)	54(63.0)	
Ph 阳性伴附加染色体异常	47(35.1)	20(37.7)	27(37.0)	
BCR-ABL 转录本[例(%)]				0.843
P190	98(73.1)	38(71.7)	60(74.1)	
P210	36(26.9)	15(28.3)	21(25.9)	
CR 时疾病状态[例(%)]				0.027
CMR	48(35.8)	12(22.6)	36(44.4)	
MMR	18(13.4)	10(18.9)	8(9.9)	
未达 MMR	68(50.7)	31(58.5)	37(45.7)	
治疗 3 个月后疾病状态[例(%)]				0.115
CMR	69(51.5)	24(41.5)	45(58.0)	
MMR	34(25.4)	18(34.0)	16(19.8)	
未达 MMR	31(23.1)	11(24.5)	20(22.2)	
allo-HSCT[例(%)]	60(44.8)	25(47.2)	35(43.2)	0.652
Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制[例(%)]	128(95.5)	52(98.1)	76(93.8)	0.241
总体复发[例(%)]	37(27.6)	18(34.0)	19(23.5)	0.236
NRM[例(%)]	26(19.4)	14(26.4)	12(14.8)	0.119
4 年 OS 率(%)*	52.92(42.57,62.24)	44.81(30.80,57.86)	55.63(39.07,69.36)	0.037
4 年 DFS 率(%)*	46.16(36.44,55.32)	37.95(24.87,50.93)	49.06(34.24,62.29)	0.015
4 年 CIR(%)*	32.18(31.98,32.38)	35.09(34.63,35.55)	31.43(31.01,31.85)	0.328
4 年 CI-NRM(%)*	21.67(21.51,21.81)	26.96(56.57,27.35)	19.52(19.19,19.84)	0.138

注: CNS: 中枢神经系统; CR: 完全缓解; CMR: 完全分子学缓解; MMR: 主要分子学缓解; allo-HSCT: 异基因造血干细胞移植; NRM: 非复发死亡; OS: 总生存; DFS: 无病生存; CIR: 累积复发率; CI-NRM: 累积非复发死亡率; *括号内为 95% CI

影响患者 OS 及 DFS 的单因素分析显示, 相比于 Hyper-CVAD 组, CHALL-01 组患者的 OS 及 DFS 率更高[OS: $HR = 0.569$ (95% CI 0.331~0.978), $P = 0.041$; DFS: $HR = 0.550$ (95% CI 0.335~0.903), $P = 0.018$] (表 4)。

4. TKI 使用情况: 56.9% (90/158) 患者不能耐受 600 mg/d 伊马替尼, 最常见原因为胃肠道反应及造血抑制。伊马替尼使用的最小剂量为 400 mg/d。11.4% (18/158) 患者在后期治疗中更换为达沙替尼治疗 (70 mg, 每日 2 次), 包括 14 例严重胃肠道反应、2 例 E255K 突变及 2 例严重的骨髓抑制患者, 其中 7 例患者因造血受抑而将达沙替尼减量

为 50 mg 每日 2 次。Hyper-CVAD/MA 组使用 TKI 维持治疗的中位持续时间为 180 (14~270) d, CHALL-01 组为 195 (14~270) d。

5. 不良反应: 两组的主要不良反应详见表 5。134 例患者发生心功能不全 7 例 (5.2%), 呼吸衰竭 9 例 (6.7%), 肾功能损害 13 例 (9.7%), 肝功能异常 16 例 (11.9%), 血流感染 56 例 (41.8%), 肺部感染 78 例 (58.2%), 肠梗阻 8 例 (6.0%), 出血 5 例 (3.7%), 血栓形成 2 例 (1.5%)。CHALL-01 组患者肺部感染发生率低于 Hyper-CVAD/MA 组 (43.4% 对 67.9%, $\chi^2 = 7.908$, $P = 0.005$), 两组患者在其他不良反应发生率上差异均无统计学意义。

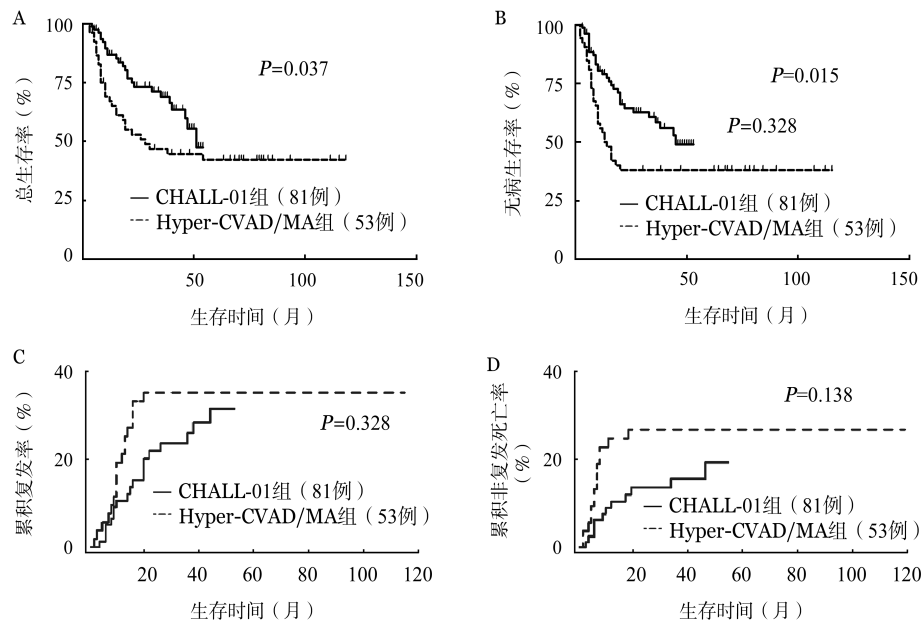


图1 Hyper-CVAD/MA联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)方案及CHALL-01联合TKI方案治疗初治Ph阳性急性淋巴细胞白血病患者总生存(A)、无病生存(B)、累积复发率(C)及累积非复发死亡率(D)比较

表4 134例Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者生存影响因素的单因素分析

因素	总生存		无病生存	
	P值	HR (95%CI)	P值	HR (95%CI)
年龄	0.000	1.055(1.030, 1.081)	0.000	1.041(1.019, 1.064)
性别(男/女)	0.505	0.833(0.486, 1.427)	0.959	1.013(0.618, 1.662)
WBC	0.912	1.000(0.997, 1.003)	0.719	0.999(0.996, 1.003)
HGB	0.704	0.998(0.990, 1.007)	0.901	1.001(0.993, 1.009)
PLT	0.854	1.000(0.994, 1.005)	0.659	0.999(0.994, 1.004)
骨髓原始细胞	0.982	1.000(0.986, 1.014)	0.546	1.004(0.991, 1.017)
CNSL(是/否)	0.623	0.746(0.232, 2.401)	0.956	1.029(0.374, 2.835)
BCR-ABL转录本(P190 / P210)	0.371	0.746(0.392, 1.418)	0.175	0.656(0.356, 1.208)
细胞遗传学(Ph ⁺ / Ph ⁺ 伴其他)	0.979	1.007(0.580, 1.751)	0.959	0.987(0.591, 1.648)
治疗方案(化疗/移植)	0.165	0.681(0.395, 1.172)	0.105	0.660(0.399, 1.091)
化疗方案(Hyper-CVAD/MA/ CHALL-01)	0.041	0.569(0.331, 0.978)	0.018	0.550(0.335, 0.903)
3个月是否达CMR(否/是)	0.000	0.471(0.336, 0.660)	0.000	0.478(0.353, 0.649)

注:CNSL:中枢神经系统白血病;CMR:完全分子学缓解

讨 论

近年来,国内外越来越多的研究机构借鉴儿童ALL方案来治疗成人和青少年ALL,以期进一步改善预后^[9,22-27]。Stock等^[9]对纳入儿童肿瘤组研究(CCG)及肿瘤与白血病B组研究(CALGB)的患者进行了回顾性分析,发现CCG组患者较CALGB组具有明显的生存优势(7年OS率:67%对46%, $P<0.001$;7年EFS率:46%对34%, $P<0.001$)。除了年龄因素外,疗效还与化疗方案紧密相关,CCG组的

患者接受了更大剂量的非骨髓抑制性药物(如糖皮质激素、长春新碱、门冬酰胺酶),减少了柔红霉素及环磷酰胺剂量,采用更早更强的CNSL预防措施。近期关于儿童方案治疗年轻成人ALL的前瞻性研究(CALGB 10403)进一步显示,与传统化疗方案相比,儿童方案治疗40岁以下的成人ALL是有效且可行的^[24]。

在借鉴儿童ALL的治疗经验及VDP方案的基础上,本中心制定了化疗方案CHALL-01,如表2所示,与传统Hyper-CVAD/MA相比,新化疗方案有以

表 5 CHALL-01 组及 Hyper-CVAD/MA 组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	总体 (134 例)	CHALL-01 (53 例)	Hyper-CVAD/MA (81 例)	P 值
心功能不全	7(5.2)	2(3.8)	5(6.2)	0.831
呼吸衰竭	9(6.7)	3(5.7)	6(7.4)	0.966
肾功能损害	13(9.7)	5(9.4)	8(9.9)	0.933
肝功能异常	16(11.9)	7(13.2)	9(11.1)	0.714
血流感染	56(41.8)	19(35.8)	37(45.7)	0.259
肺部感染	78(58.2)	23(43.4)	55(67.9)	0.005
肠梗阻	8(6.0)	3(5.7)	5(6.2)	1.000
出血	5(3.7)	2(3.8)	3(3.7)	1.000
血栓形成	2(1.5)	1(1.9)	1(1.2)	1.000

下主要改变:①多种药物联合:增添了 6-巯基嘌呤及依托泊苷两种药物;②减少骨髓抑制性药物的累积使用剂量;③重视 CNSL 防治。初步结果显示, CHALL-01 方案的 OS 和 DFS 均优于 Hyper-CVAD/MA 方案。两组之间 CNSL 的发生率差异无统计学意义($P=0.264$),可能和入组患者例数较少有关。Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率两组基本相似,但 CHALL-01 组肺部感染的发生率显著降低(43.4%对 67.9%, $P=0.005$)。

TKI 联合化疗明显提高患者 CR 率至 90%~95%,改善了 Ph⁺ ALL 患者长期生存^[28]。TKI 联合化疗的 CMR 率达 28%~78%^[29-30]。本研究采用 TKI 联合 CHALL-01 方案进行诱导和巩固化疗,并用伊马替尼进行维持治疗,少数患者因胃肠道反应、骨髓抑制或耐药突变更换为达沙替尼治疗。目前关于达沙替尼一线治疗 Ph⁺ ALL 疗效是否优于伊马替尼的文献报道较少。一项 II 期临床试验研究纳入 34 例伊马替尼耐药及 2 例不耐受患者,在达沙替尼治疗 8 个月后,患者 CR 率达 42%(15/36),完全细胞遗传学反应率达 58%(21/36),提示达沙替尼可快速诱导伊马替尼耐药或不耐受患者的血液学及细胞遗传学缓解^[31]。本研究中,CHALL-01 方案联合 TKI 在治疗 3 个月后达到 CMR 比例高于 Hyper-CVAD/MA 方案,可能和 CHALL-01 方案中感染率相对较低,患者对 TKI 的耐受性更高有关。因仅有 18 例患者在开始治疗后 3 个月内更换为达沙替尼治疗,故尚无法评估达沙替尼和伊马替尼对诱导分子学缓解的效能。

综上所述,基于儿童 ALL 方案的 CHALL-01 方案,可以提高 Ph⁺ ALL 患者的分子学缓解率,从而显著改善 OS 及 DFS,这提示我们全程联合 TKI,采用高密度的诱导及巩固化疗方案有助于提高成人 Ph⁺

ALL 的疗效,但尚需多中心、大型前瞻性随机对照试验进一步验证。

参考文献

- [1] Dombret H, Gabert J, Boiron JM, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia--results of the prospective multicenter LALA-94 trial [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2357-2366. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0704.
- [2] Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial [J]. *Blood*, 2007, 109(8):3189-3197. DOI: 10.1182/blood-2006-10-051912.
- [3] Bassan R, Rossi G, Pogliani EM, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22):3644-3652. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1287.
- [4] Tanguy-Schmidt A, Rousselot P, Chalandon Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1):150-155. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.021.
- [5] Chiaretti S, Vitale A, Vignetti M, et al. A sequential approach with imatinib, chemotherapy and transplant for adult Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia: final results of the GIMEMA LAL 0904 study [J]. *Haematologica*, 2016, 101(12):1544-1552. DOI: 10.3324/haematol.2016.144535.
- [6] Rousselot P, Coudé MM, Gokbuget N, et al. Dasatinib and low-intensity chemotherapy in elderly patients with Philadelphia chromosome-positive ALL [J]. *Blood*, 2016, 128(6):774-782. DOI: 10.1182/blood-2016-02-700153.
- [7] Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib plus intensive chemotherapy in children, adolescents, and young adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of Children's Oncology Group Trial AALL0622 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(22):2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- [8] Boissel N, Baruchel A. Acute lymphoblastic leukemia in adolescent and young adults: treat as adults or as children? [J]. *Blood*, 2018, 132(4):351-361. DOI: 10.1182/blood-2018-02-778530.
- [9] Stock W, La M, Sanford B, et al. What determines the outcomes for adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia treated on cooperative group protocols? A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B studies [J]. *Blood*, 2008, 112(5):1646-1654. DOI: 10.1182/blood-2008-01-130237.

- [10] Huguet F, Chevret S, Leguay T, et al. Intensified therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: report of the randomized GRAALL- 2005 Clinical Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(24):2514-2523. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.8192.
- [11] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [12] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (Version 3. 2018)[DB/OL]. <http://www.nccn.org>.
- [13] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia[J]. *Cancer*, 2004, 101(12):2788-2801. DOI: 10.1002/cncr.20668.
- [14] Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, et al. First report of phase 2 study of dasatinib with hyper-CVAD for the frontline treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116(12):2070-2077. DOI: 10.1182/blood-2009-12-261586.
- [15] Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate[J]. *Blood*, 2004, 103(12):4396-4407. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2958.
- [16] Zhang WP, Yang D, Song XM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4):653-660. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.015.
- [17] Zhang Y, Zhang Y, Chen Q, et al. Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation improves the survival of intermediate-risk acute myeloid leukemia patients aged less than 60 years[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(4):997-1007. DOI: 10.1007/s00277-018-3584-2.
- [18] Ravandi F, Jorgensen JL, Thomas DA, et al. Detection of MRD may predict the outcome of patients with Philadelphia chromosome-positive ALL treated with tyrosine kinase inhibitors plus chemotherapy [J]. *Blood*, 2013, 122(7):1214-1221. DOI: 10.1182/blood-2012-11-466482.
- [19] Lee S, Kim DW, Cho BS, et al. Impact of minimal residual disease kinetics during imatinib- based treatment on transplantation outcome in Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26(11): 2367-2374. DOI: 10.1038/leu.2012.164.
- [20] Huang A, Huang C, Tang G, et al. Impact of clinical utility of MRD assessment with different techniques on survival in acute B lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(5): 1073-1083. DOI: 10.1080/10428194.2017.1369072.
- [21] Lin DY. Non- parametric inference for cumulative incidence functions in competing risks studies[J]. *Stat Med*, 1997, 16(8): 901-910.
- [22] 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.
- [23] DeAngelo DJ, Stevenson KE, Dahlberg SE, et al. Long-term outcome of a pediatric-inspired regimen used for adults aged 18- 50 years with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(3): 526- 534. DOI: 10.1038/leu.2014.229.
- [24] Stock W, Luger SM, Advani AS, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403 [J]. *Blood*, 2019, 133(14): 1548-1559. DOI: 10.1182/blood-2018-10-881961.
- [25] Siegel SE, Advani A, Seibel N, et al. Treatment of young adults with Philadelphia- negative acute lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Hyper- CVAD vs. pediatric- inspired regimens [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(10):1254- 1266. DOI: 10.1002/ajh.25229.
- [26] Paillassa J, Leguay T, Thomas X, et al. Monitoring of asparagine depletion and anti-L-asparaginase antibodies in adult acute lymphoblastic leukemia treated in the pediatric- inspired GRAALL-2005 trial[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(5):45. DOI: 10.1038/s41408-018-0084-5.
- [27] Siegel SE, Stock W, Johnson RH, et al. Pediatric- inspired treatment regimens for adolescents and young adults with philadelphia chromosome- negative acute lymphoblastic leukemia: a review [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(5):725- 734. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.5305.
- [28] Daver N, Thomas D, Ravandi F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(5):653-661. DOI: 10.3324/haematol.2014.118588.
- [29] Yoon JH, Yhim HY, Kwak JY, et al. Minimal residual disease- based effect and long-term outcome of first-line dasatinib combined with chemotherapy for adult Philadelphia chromosome- positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27(6):1081-1088. DOI: 10.1093/annonc/mdw123.
- [30] Jabbour E, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Combination of hyper- CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15): 1547-1555. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00207-7.
- [31] Ottmann O, Dombret H, Martinelli G, et al. Dasatinib induces rapid hematologic and cytogenetic responses in adult patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia with resistance or intolerance to imatinib: interim results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2007, 110(7):2309-2315. DOI: 10.1182/blood-2007-02-073528.

(收稿日期:2019-02-01)

(本文编辑:王叶青)