

成人Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病 患者预后因素分析

王婧 黄晓军 江滨 贾晋松 杨申森 鲍立
江浩 路瑾 主鸿鹤 赵婷 江倩

【摘要】 目的 分析影响成人Ph染色体阴性急性淋巴细胞白血病(Ph⁻ALL)患者预后的因素。
方法 回顾性分析1999年12月至2013年12月连续收治的18~65岁Ph⁻ALL患者353例,以CODP±左旋门冬酰胺酶(L-Asp)方案诱导化疗,采用CODP和大剂量甲氨蝶呤(MTX)交替或改良Hyper-CVAD方案巩固化疗,178例(50.4%)患者在巩固3~5个疗程后行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),172例(49.6%)患者继续接受巩固和维持化疗。存活患者中位随访时间39.9(2.0~171.0)个月。**结果** 3例(0.85%)患者早期死亡。350例可评估患者中,1个疗程完全缓解(CR)271例(77.4%),总CR325例(92.9%)。WBC $\geq 100.0 \times 10^9/L$ ($P=0.010$)、肝/脾/淋巴结肿大($P=0.036$)是影响患者总CR的独立预后因素。在325例CR患者中,117例(36.0%)复发,5年累积复发率(CIR)为43.2%,5年无病生存(DFS)率和总生存(OS)率分别为44.7%和45.6%。多因素分析显示:诊断时伴随中枢神经系统白血病(CNSL)(P 值分别为0.004、0.002和 <0.001)、诱导治疗未加用L-Asp(P 值分别为0.023、0.009、0.004)、4周诱导化疗后未达CR(P 值分别为0.034、0.024、0.003)以及未进行allo-HSCT(P 值均 <0.001)是影响患者复发、DFS及OS率的独立预后不良因素;诊断时高WBC(B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$, T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$)($P=0.044$)是降低DFS率的独立因素。以影响CR患者DFS的四个预后因素(诊断时WBC、是否伴随CNSL、诱导治疗是否加用L-Asp及4周诱导化疗后是否达CR)将患者分为低危组(无不良因素)、中危组(1个不良因素)和高危组(至少2个不良因素)。低危组非allo-HSCT和allo-HSCT患者DFS和OS差异无统计学意义,中、高危组中,相对于非allo-HSCT,allo-HSCT显著改善患者DFS和OS(P 值均 <0.001)。**结论** 对于成人Ph⁻ALL患者,诊断时WBC偏高(B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$, T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$)、诊断时伴随CNSL、诱导治疗未加用L-Asp、诱导治疗4周末达CR及非allo-HSCT是独立影响预后的不良因素,具有前四项中一个或一个以上不良预后因素的患者,采用allo-HSCT更具生存优势。

【关键词】 白血病,淋巴样; 中枢神经系统白血病; 左旋门冬酰胺酶; 造血干细胞移植

Prognostic factors of adult Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia Wang Jing, Huang Xiaojun, Jiang Bin, Jia Jinsong, Yang Shenmiao, Bao Li, Jiang Hao, Lu Jin, Zhu Honghu, Zhao Ting, Jiang Qian. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Jiang Qian, Email: jiangqian@medmail.com.cn

【Abstract】 **Objective** To analyze the prognostic factors in adult Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukaemia (Ph⁻ALL). **Methods** From December 1999 to December 2013, 353 consecutive hospitalized 18-65-year-old adult Ph⁻ALL patients were retrospectively analyzed. Induction therapy was CODP±L-asparaginase (L-Asp) regimen, and consolidation therapy included CODP and high dose methotrexate or revised Hyper-CVAD A and B regimens for 8 cycles. 178 patients (50.4%) performed allo-HSCT after three to five cycles of consolidation treatment, and 172 patients didn't receive allo-HSCT. The median follow-up was 39.9 months (2.0 to 171.0 months) for the 184 survivors. **Results** Three patients (0.85%) happened early death. CR rate after the first cycle of induction chemotherapy was 77.4% (271/350) among evaluated 350 patients. Overall CR rate was 92.9% (325/350). WBC $\geq 100.0 \times$

$10^9/L$ ($P=0.010$) and hepatomegaly/splenomegaly/lymphadenopathy ($P=0.036$) were independent adverse factors for overall CR. Among the 325 CR patients, 117 patients developed relapse, cumulative incidence of relapse (CIR) at 5 years was 43.2%, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates at 5 years were 44.7% and 45.6% respectively. Multivariate analysis showed that harboring central nervous system leukaemia (CNSL) at diagnose ($P=0.004$, $P=0.002$, $P<0.001$, respectively), induction regimen without L-Asp ($P=0.023$, $P=0.009$, $P=0.004$, respectively), time to CR more than 4 weeks ($P=0.034$, $P=0.024$, $P=0.003$, respectively), and non-allo-HSCT ($P<0.001$, $P<0.001$, $P<0.001$, respectively) were adverse factors of relapse, DFS and OS. In addition, high WBC count at diagnosis ($\geq 30.0 \times 10^9/L$ for B lineage and $\geq 100.0 \times 10^9/L$ for T lineage) was poor factor of DFS ($P=0.044$). Based on the four adverse prognostic factors of DFS above mentioned (including WBC at diagnose, harboring CNSL at diagnose, induction regimen with or without L-Asp, time to CR more than 4 weeks), patients were grouped into low risk (no factor), intermediate risk (one factor), and high risk (at least two factors). Non-allo-HSCT and allo-HSCT had similar outcomes in low risk subgroup. Allo-HSCT significantly improved OS and DFS in intermediate and high risk subgroups rather than non-allo-HSCT (all P values <0.001). **Conclusion** In adult Ph⁻ ALL patients, high WBC count at diagnosis ($\geq 30.0 \times 10^9/L$ for B lineage and $\geq 100.0 \times 10^9/L$ for T lineage), CNSL at diagnosis, induction regimen without L-Asp, time to CR more than 4 weeks and non-allo-HSCT were adverse prognostic factors. Allo-HSCT improved OS and DFS in patients with more than one of the first four adverse prognosis factors.

【Key words】 Leukaemia, lymphoid; Central nervous system leukaemia; L- asparaginase; Hematopoietic stem cell transplantation

成人Ph阴性急性淋巴细胞白血病(Ph⁻ ALL)患者的长期生存率为30%~50%,目前公认的Ph⁻ ALL预后不良因素包括高WBC(B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$, T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$)、年龄大于35岁以及诱导治疗大于4周达缓解^[1-3],异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)可以明显改善预后^[4-6]。我们回顾性分析了院过去14年中成人Ph⁻ ALL患者的预后因素,以及后续allo-HSCT对预后的影响。

病例和方法

一、病例

1999年12月至2013年12月,我院连续收治的经骨髓细胞形态学、骨髓细胞G显带分析和免疫表型检测^[7-8]确诊的18~65岁的Ph⁻ ALL患者353例。

二、治疗方法

1. 诱导化疗:采用CODP±L方案:环磷酰胺750 mg/m²,第1天;长春新碱2 mg或长春地辛4 mg,第1、8、15、22天;柔红霉素40~45 mg/m²,第1~3天;泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹或地塞米松(按照泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹剂量换算)21 d,第21天开始逐渐减量,1周减停。89例加用左旋门冬酰胺酶(L-Asp)10 000 U,第15~24天。未缓解(NR)者采用大剂量甲氨蝶呤(MTX)、替尼泊苷+米托蒽醌方案或高剂量阿糖胞苷(如FLAG)等方案再诱导。

2. 巩固化疗:257例患者采用CODP±L和大剂量MTX方案(MTX 1~1.5 g/m²,第1天)交替;续之

以CODP 7 d方案交替巩固,其中111例加用了L-Asp。90例患者采用改良Hyper-CVAD方案^[9],第1、3、5、7疗程采用B方案,第2、4、6、8疗程采用A方案。B方案:MTX 1 g/m²,第1天;阿糖胞苷1 g/m²(对于>60岁的患者减量为0.5 g/m²),每12 h 1次,第2~3天。A方案:环磷酰胺300 mg/m²,每12 h 1次,第1~3天;地塞米松40 mg/d,第1~4、11~14天;长春地辛4 mg,第4、11天;表阿霉素60 mg/m²,第4天。非allo-HSCT患者巩固化疗8个疗程后进入维持治疗。

3. allo-HSCT:有移植条件的患者在巩固化疗3~5个疗程后行allo-HSCT,否则继续接受巩固化疗和维持化疗。

4. 维持化疗:每月泼尼松1 mg·kg⁻¹·d⁻¹,第1~7天;长春新碱2 mg或长春地辛4 mg,第1天;MTX 20 mg/m²,每周1次,口服;6-巯基嘌呤(6-MP) 60 mg·m⁻²·d⁻¹,口服,第1~28天。直至缓解后2年。

5. 中枢神经系统白血病(CNSL)的预防治疗:采用MTX和(或)阿糖胞苷联合地塞米松鞘内注射。

三、疗效评估

完全缓解(CR):骨髓中原始+幼稚淋巴细胞 <0.050 ,无髓外白血病浸润,中性粒细胞 $>1 \times 10^9/L$, PLT $>100 \times 10^9/L$,达到以上标准并维持4周以上。早期死亡:在治疗疗效可以评估前死亡。复发:获得CR患者骨髓中再次原始+幼稚淋巴细胞 >0.050 或

髓外浸润。无病生存(DFS)时间:获得CR患者,从CR之日至复发或者CR状态下的死亡之日。总生存(OS)时间:所有患者从诊断之日至死亡之日或至末次随访时间。

四、随访

主要通过电话随访及门诊随访,随访截止时间为2014年3月1日。主要随访指标:DFS、OS和累积复发率(CIR)。

五、统计学处理

采用SPSS16.0及R软件程序包进行数据分析。疗效参数的评估采用 χ^2 检验,分子学反应的组间比较采用非参数检验中两独立样本Mann-Whitney *U*检验,Kaplan-Meier法进行生存分析并进行Log-rank检验,累积发生率应用Cumulative Incidence曲线,CIR采用R软件进行竞争风险分析;单因素分析 P 值小于0.1的因素进入COX回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 诊断时患者特征:353例患者中,男200例(56.7%),女153例(43.3%)。中位年龄32(18~64)岁。发病时中位血细胞计数:WBC $9.83(0.58 \sim 563.60) \times 10^9/L$,HGB $90(34 \sim 194)g/L$,PLT $61(3 \sim 516) \times 10^9/L$ 。肝/脾/淋巴结肿大124例(36.2%)。发生CNSL 22例(6.2%)。经免疫分型分析:B-ALL 276例(78.2%),T-ALL 69例(19.5%),T、B-ALL 8例(2.3%)。细胞遗传学分析显示:具有染色体预后不良核型[亚二倍体,复杂核型,11q23, t(1;19)]者74例(21.5%)。

2. 诱导化疗和治疗反应:353例患者中,诱导化疗采用CODP方案者264例(74.8%),加用L-Asp者89例(25.2%)。3例(0.85%)患者早期死亡,均为CODP组患者。在可评估的350例患者中,CR 325例(92.9%),其中271例(77.4%)4周诱导化疗达CR。

分析患者诊断时的疾病特征[年龄(分别以35岁和39岁为界)、WBC(B细胞型/T细胞型均以 $100 \times 10^9/L$ 为界,或B-ALL以 $30 \times 10^9/L$ 、T-ALL以 $100 \times 10^9/L$ 为界)、HGB(以100 g/L为界)、PLT(以 $100 \times 10^9/L$ 为界)、肝/脾/淋巴结是否肿大、诊断时是否伴随CNSL、免疫分型(B细胞型或T细胞型)、染色体是否为预后差核型]以及诱导化疗方案(CODP-L或CODP)与最终CR的关系。单因素分析显示,WBC $< 100.0 \times 10^9/L$ 患者CR率明显高于

WBC $\geq 100.0 \times 10^9/L$ 患者(95.0%对78.6%, $P=0.001$),无肝/脾/淋巴结肿大患者CR率明显高于肝/脾/淋巴结肿大患者(96.3%对88.5%, $P=0.005$),B-ALL患者CR率显著高于T-ALL患者(94.5%对85.1%, $P=0.019$);多因素分析显示,WBC $\geq 100.0 \times 10^9/L$ ($P=0.010$)和肝/脾/淋巴结肿大($P=0.036$)是影响患者CR的独立危险因素。

3. 复发与生存:全部患者中位随访18.0(0.5~171.0)个月,存活患者中位随访39.9(2.0~171.0)个月。诱导化疗后,178例(50.4%)患者在巩固3~5个疗程后行allo-HSCT,其中113例(63.5%)是单倍体allo-HSCT,172例(49.6%)患者继续接受化疗。

325例CR患者中,117例(36.0%)在中位8(95% CI 6.82~9.18)个月时复发,5年CIR(43.2±10.0)%。5年DFS率和5年OS率分别为44.7%和45.6%。其中非allo-HSCT患者5年DFS率和5年OS率分别为20.2%和21.8%;接受allo-HSCT患者分别为62.4%和63.1%。全部患者中,169例患者死亡,早期死亡3例(1例死于肝功能衰竭,2例死于肺部感染)。20例(11.8%)死于NR,108例(63.9%)死于复发,25例(14.8%)死于肺部感染,7例(4.1%)死于移植后移植物抗宿主病(GVHD),其他原因死亡9例(5.3%)。全部患者5年OS率为42.5%,中位生存期为29(95% CI 16.86~41.14)个月。

CR患者中,诊断时WBC较低者5年DFS率及5年OS率显著高于诊断时WBC较高(B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$, T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$)者(分别为47%对30.8%, $P=0.007$;49.2%对30.7%, $P=0.030$);诊断时PLT $\geq 100 \times 10^9/L$ 者5年DFS率及5年OS率显著高于诊断时PLT $< 100 \times 10^9/L$ 者(分别为57.2%对38.0%, $P=0.013$;61.6%对39.0%, $P=0.009$);诊断时不伴随CNSL者5年DFS率及5年OS率显著高于诊断时伴随CNSL者(分别为45.3%对24.0%, $P=0.016$;47.3%对22.9%, $P=0.015$); ≤ 35 岁者5年OS率显著高于 > 35 岁者(53.3%对35.4%, $P=0.039$);无染色体预后不良核型者5年DFS率及5年OS率显著高于具有染色体预后不良核型者(分别为51.6%对32.1%, $P=0.012$;53.5%对31.9%, $P=0.035$);诱导化疗方案加用L-Asp者5年DFS率及5年OS率显著高于诱导化疗方案未加用L-Asp者(分别为64.0%对37.9%, $P=0.004$;66.6%对39.0%, $P=0.001$);4周诱导化疗后达CR者5年DFS率及5年OS率显著高于4周诱导化疗后未达CR者(分别为47.5%对25.7%, $P=0.016$;48.5%对27.5%, $P=0.007$);接受allo-HSCT

者5年DFS率及5年OS率显著高于未接受allo-HSCT者(62.4%对20.2%, $P < 0.001$; 63.1%和21.8%, $P < 0.001$)。

4. 影响CR患者预后的因素:分析CR患者诊断时的疾病特征(如上所述)、诱导化疗方案(CODP-L或CODP)、4周诱导治疗达CR(是或否)、巩固化疗方案(CODP、大剂量MTX交替或改良HyperCVAD)、后续治疗(接受allo-HSCT或非allo-HSCT)与复发、DFS、OS的关系。多因素分析显示,诊断时伴随CNSL、诱导治疗未加用L-Asp、4周诱导化疗后未达CR以及接受非allo-HSCT是增加复发、降低DFS率及OS率的独立预后不良因素,此外,诊断时WBC较高($B-ALL \geq 30 \times 10^9/L$, $T-ALL \geq 100 \times 10^9/L$) ($P=0.044$)是降低DFS率的独立预后不良因素(表1)。

在150例非allo-HSCT CR患者中,诊断时WBC ($B-ALL \geq 30 \times 10^9/L$, $T-ALL \geq 100 \times 10^9/L$) (HR 1.8, 95% CI 1.0~3.0, $P=0.035$; HR 1.8, 95% CI 1.1~2.9, $P=0.018$; HR 1.8, 95% CI 1.1~3.0, $P=0.018$)是增加复发、降低DFS率及OS率的独立预后不良因素,诊断时伴随CNSL (HR 0.4, 95% CI 0.2~0.8, $P=0.008$)、诱导治疗4周末达CR (HR 1.7, 95% CI 1.0~2.9, $P=0.049$)是降低OS率的独立预后不良因素。

在175例行allo-HSCT治疗的CR患者中,诊断时伴随CNSL (HR 0.2, 95% CI 0.1~0.6, $P=0.003$; HR 0.3, 95% CI 0.1~0.6, $P=0.003$; HR 0.3, 95% CI 0.1~0.7, $P=0.008$)、诱导治疗未加用L-Asp (HR 2.9, 95% CI 1.1~7.6, $P=0.032$; HR 2.2, 95% CI 1.1~4.7, $P=0.032$; HR 2.7, 95% CI 1.2~6.1, $P=0.017$)是增加复发、降低DFS率及OS率的独立预后不良因素。

5. 缓解后治疗模式对不同危险度患者的预后影响:根据影响CR患者DFS的4个预后因素(诊断时WBC在B-ALL是否 $\geq 30 \times 10^9/L$ 、T-ALL是否 $\geq 100 \times 10^9/L$;是否伴随CNSL;诱导治疗是否加用

L-Asp;4周诱导化疗后是否达CR)将患者分为以下三组:低危组(无因素)56例(16%)、中危组(具有1个因素)178例(50.9%)和高危组(至少2个因素)116例(33.1%)。分析CR患者后续治疗模式(接受allo-HSCT和非allo-HSCT)对三组患者预后的影响。

低危组中,非allo-HSCT和allo-HSCT患者DFS和OS差异无统计学意义(5年DFS率分别为77.2%和61.8%, $P=0.166$; 5年OS率分别为76.0%和70.7%, $P=0.535$)。中危组中,非allo-HSCT和allo-HSCT患者5年DFS率分别为23.4%和65.7% ($P < 0.001$), 5年OS率分别为22.9%和68.8% ($P < 0.001$);高危组中,5年DFS率分别为5.0%和42.5% ($P < 0.001$), 5年OS率分别为5.9%和40.6% ($P < 0.001$),中、高危组中,allo-HSCT显著改善患者预后(图1~4)。

讨 论

我们在本研究中发现,诊断时WBC较低($B-ALL < 30 \times 10^9/L$, $T-ALL < 100 \times 10^9/L$)、诊断时不伴随CNSL、诱导治疗加用L-Asp、诱导治疗4周达CR及allo-HSCT是改善生存的独立预后因素。

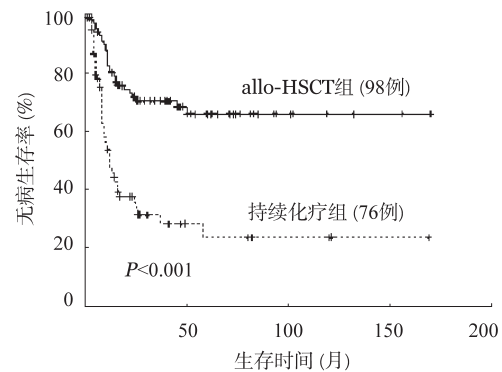


图1 中危组异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与非allo-HSCT(持续化疗)患者无病生存曲线

表1 影响成人Ph⁻ ALL完全缓解患者生存及复发多因素分析结果(325例)

变量	复发			无病生存			总生存		
	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值	HR	95%CI	P值
诊断时WBC($B-ALL < 30 \times 10^9/L$, $T-ALL < 100 \times 10^9/L$)	1.3	0.8~2.0	0.294	1.5	1.0~2.2	0.044	1.4	0.9~1.2	0.117
诊断时CNSL	0.4	0.2~0.7	0.004	0.4	0.2~0.7	0.002	0.4	0.2~0.6	<0.001
诱导治疗加L-Asp	1.8	1.1~3.1	0.023	1.8	1.2~2.8	0.009	2.0	1.3~3.2	0.004
诱导化疗4周达完全缓解	1.6	1.0~2.5	0.034	1.6	1.1~2.3	0.024	1.8	1.2~2.7	0.003
allo-HSCT	4.0	2.7~6.1	<0.001	3.0	2.1~4.2	<0.001	2.9	2.0~4.2	<0.001

注:ALL:急性淋巴细胞白血病;CNSL:中枢神经系统白血病;L-Asp:左旋门冬酰胺酶;allo-HSCT:异基因造血干细胞移植

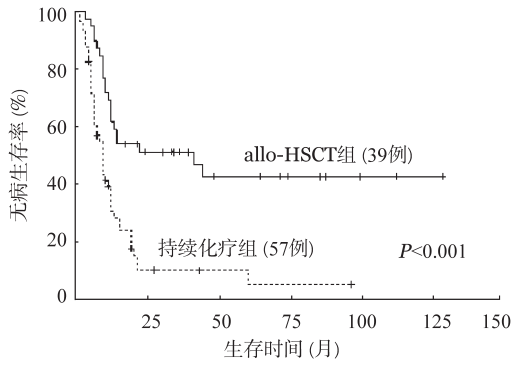


图 2 高危组异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与非 allo-HSCT(持续化疗)患者无病生存曲线

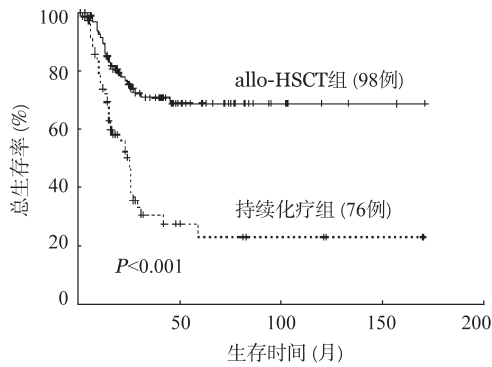


图 3 中危组异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与非 allo-HSCT(持续化疗)完全缓解患者总生存曲线

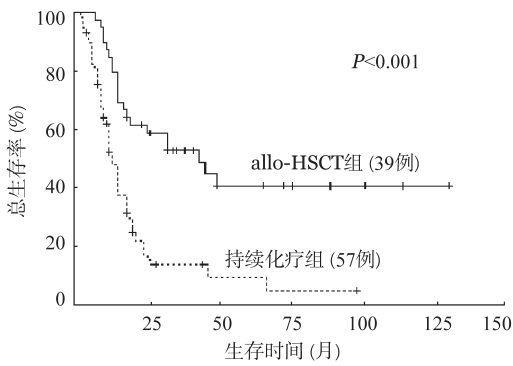


图 4 高危组异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)与非 allo-HSCT(持续化疗)完全缓解患者总生存曲线

包括 Ph⁻ALL 和 Ph⁺ALL 在内的大样本欧美国家多中心研究^[1-3]结果显示,年龄小于 35 岁、诊断时 WBC 较低(B-ALL < 30 × 10⁹/L, T-ALL < 100 × 10⁹/L)、非 Ph⁺ALL 及诱导治疗 4 周达 CR 是有利于生存的独立因素。MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究的 1 508 例 ALL 患者中,诊断时伴随 CNSL(发生率为 5%)者 5 年 OS 率显著降低(29% 对 38%, P=0.03)^[10]。国内陈培翠等^[11]对 104 例 ALL(包含 Ph⁺ALL)患者进行分析显示,诊断时合并 CNSL、初诊 HGB < 100 g/L、巩固化疗疗程数在 3 个以下及 Ph 染色体阳性是影

响成人 B-ALL 患者复发的危险因素。MD Anderson 癌症中心的研究结果显示,CNSL(诊断时)、Ph⁺ALL、2 个疗程以上达 CR 等为不良预后因素^[12]。本研究与上述研究不同之处在于研究人群中除外了 Ph⁺ALL,着重分析了 Ph⁻ALL 患者诊断时的疾病特征及诱导化疗方案、早期治疗反应、CR 后治疗模式对预后的影响。我们同样发现诊断时低 WBC (B-ALL < 30 × 10⁹/L, T-ALL < 100 × 10⁹/L)、诱导治疗 4 周达 CR 是有利于患者生存的独立因素。

年龄大于 35 岁这一 ALL 的预后不良因素^[1-3]在我们的单因素结果中显示显著降低 CR 患者的 5 年 OS 率,但在多因素分析结果中并未被证实,考虑与入选患者的疾病类型和年龄有关。上述提及的研究均包含 Ph⁺ALL 患者,后者是 ALL 中公认的预后不良的疾病类型,并且随患者年龄的增长而发病率增加。我们的研究人群为 Ph⁻ALL 患者,不包括多见于老年的、预后差的 Ph⁺ALL,中位年龄(32 岁)偏低。

L-Asp 在成人 ALL 化疗中的作用存在争议。CALGB 研究 102 例 ALL 患者发现,给药后连续 14 d L-Asp 水平 > 30 U/L 者 DFS 和 OS 显著改善^[13],化疗方案中联合 L-Asp 发生的过敏不良反应并没有影响 CR 率^[14]。傅明伟等^[15]对 149 例 Ph⁺ALL 患者进行分析,结果显示,加用 L-Asp 不影响诱导治疗 CR 率,但可提高患者的 DFS 和 OS 率。而 UKALL 14 结果显示,加用门冬酰胺酶增加了诱导期死亡率,对于 40 岁以上、尤其是 55 岁以上患者以及 Ph⁺ALL 患者联合门冬酰胺酶诱导治疗应慎重^[16]。本研究联合 L-Asp 诱导治疗 89 例患者中,无一例发生 L-Asp 相关的严重不良反应和早期死亡(早期死亡的病例均未使用 L-Asp),联合 L-Asp 也未影响患者 CR 率,而且是减少复发及提高 CR 患者 DFS 率和 OS 率的独立预后因素,特别是非 allo-HSCT 的患者,这些可能与本组患者不包括 Ph⁺ALL、患者偏年轻和积极预防 L-Asp 的并发症有关。

在我们的研究中,根据多因素分析得出的预后因素对患者进行分层,对于低危患者,allo-HSCT 并不能明显改善患者生存,而对于中、高危患者,接受 allo-HSCT 者 5 年 DFS 率、OS 率明显提高。MRC UKALL XII/ECOG E2993 研究证实,标危患者在 CR₁ 状态下受益于同胞相合 allo-HSCT,而高危患者因 2 年非复发死亡率高达 36% 而并不能受益^[4],而法国的一项研究证实,对于复发或者高危患者,allo-HSCT 显著提高 DFS 率(46% 和 31%)^[17]。后两

项研究高危患者均包括Ph⁺ALL患者,在危险度分层中也没有考虑早期诱导治疗方案中的药物及CNSL的影响,也是与我们结果不同的原因。本研究结果提示:低危组患者在缓解后接受持续化疗及allo-HSCT两种治疗长期生存无差异,而中、高危患者能通过接受allo-HSCT显著改善生存,这个结果为临床医师帮助不同危险度Ph⁻ALL患者进行后续治疗选择提供了依据。

本研究的局限是回顾性、观察性研究,诱导和巩固化疗方案存在不均一性,接受allo-HSCT或非allo-HSCT主要取决于患者有无供者及患者经济情况等,非移植的患者早期复发较多,其中部分患者可能没有机会及时移植,鉴于本研究中63.5%的患者进行的是单倍体相合allo-HSCT,单倍体相合allo-HSCT与同胞相合的allo-HSCT在预处理等治疗上有很大不同,故本研究没有按照有无HLA相合供者进行治疗意向性分析。我们希望通过多因素分析纠正这些因素对结果造成的影响。本研究的结论尚需前瞻性研究加以证实。

总之,在我们的治疗体系下,Ph⁻ALL患者诊断时WBC<100.0×10⁹/L、无肝/脾/淋巴结肿大有利于获得CR。诊断时WBC较低(B-ALL<30×10⁹/L, T-ALL<100×10⁹/L)、诊断时不伴随CNSL、诱导治疗加用L-Asp、诱导治疗4周达CR及allo-HSCT是改善预后的独立因素。以前4个因素积分进行危险度分层,低危患者采用allo-HSCT和化疗预后差异无统计学意义,中、高危患者受益于allo-HSCT。

参考文献

- [1] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. Blood, 2005, 106(12): 3760-3767.
- [2] Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. Blood, 1988, 71(1): 123-131.
- [3] Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811 [J]. Blood, 1995, 85(8): 2025-2037.
- [4] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)[J]. Blood, 2008, 111(4): 1827-1833.
- [5] Bassan R, Gatta G, Tondini C, et al. Adult acute lymphoblastic leukaemia[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2004, 50(3): 223-261.
- [6] Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation [J]. N Engl J Med, 2006, 354(17): 1813-1826.
- [7] 刘艳荣, 陈珊珊, 常艳, 等. 多参数流式细胞术分析415例成人及儿童B-ALL白血病相关免疫表型[J]. 中国实验血液学杂志, 2006, 14(5): 853-857.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Lazarus HM, Richards SM, Chopra R, et al. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. Blood, 2006, 108(2): 465-472.
- [11] 陈培翠, 王婷玉, 邹德慧, 等. 成人急性淋巴细胞白血病复发因素分析及风险度评价[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(12): 1050-1054.
- [12] Kantarjian HM, O'Brien S, Smith T, et al. Acute lymphocytic leukaemia in the elderly: characteristics and outcome with the vincristine-adriamycin-dexamethasone (VAD) regimen[J]. Br J Haematol, 1994, 88(1): 94-100.
- [13] Wetzler M, Sanford BL, Kurtzberg J, et al. Effective asparagine depletion with pegylated asparaginase results in improved outcomes in adult acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9511 [J]. Blood, 2007, 109(10): 4164-4167.
- [14] Patel B, Kirkwood A, Dey A, et al. Feasibility Of Pegylated-Asparaginase (PEG-ASP) During Induction In Adults With Acute Lymphoblastic Leukaemia (ALL): Results From The UK Phase 3 Multicentre Trial UKALL 14[J]. Blood, 2013, 122(21): 3900.
- [15] 傅明伟, 秘营昌, 邱录贵, 等. 成人急性淋巴细胞白血病的化疗及预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2008, 29(7): 435-440.
- [16] Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. Leukemia, 1998, 12(5): 660-665.
- [17] Thiebaut A, Vernant JP, Degos L. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2000, 14(6): 1353-1366.

(收稿日期:2014-07-31)

(本文编辑:王叶青)