

低剂量化疗联合酪氨酸激酶抑制剂诱导治疗 Ph染色体阳性急性淋巴细胞 白血病的疗效和安全性

王欢 赵婷 胡利娟 李宗儒 江浩 秦亚溱 赖悦云 石红霞
黄晓军 江倩

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所、国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044

王欢现在北京市垂杨柳医院血液科,北京 100021

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

【摘要】 **目的** 探讨低剂量化疗联合酪氨酸激酶抑制剂(TKI)作为Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)诱导治疗方案的有效性与安全性。**方法** 回顾性分析2008年1月1日至2021年7月31日北京大学人民医院收治的217例初诊Ph⁺ ALL患者的临床资料,通过logistics回归和Cox回归分析,比较低剂量化疗与常规剂量化疗的疗效及不良反应。**结果** 研究纳入217例患者,中位年龄38(10~69)岁,低剂量化疗组78例,常规剂量化疗组139例。低剂量化疗组与常规剂量化疗组相比,4周完全缓解(CR)率(98.7%对97.0%, $P=0.766$)及总CR率(100%对100%, $P=1.000$)差异均无统计学意义。多因素分析显示,化疗剂量对无病生存率、总生存率无显著影响。而两组诱导化疗期间感染发生率($OR=0.444$, 95% CI 0.227~0.866, $P=0.017$)、粒细胞缺乏持续时间($OR=0.272$, 95% CI 0.128~0.576, $P=0.001$)、PLT $<20\times 10^9/L$ 持续时间($OR=0.487$, 95% CI 0.232~1.022, $P=0.057$)及红细胞悬液输注量($OR=0.309$, 95% CI 0.147~0.651, $P=0.002$)差异有统计学意义,低剂量组均显著低或短于常规剂量化疗组。**结论** 对于Ph⁺ ALL患者,低剂量化疗联合TKI作为一线诱导治疗的疗效与常规剂量化疗相当,且安全性好。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,急性,Ph阳性; 诱导治疗; 酪氨酸激酶抑制剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.004

The efficacy and safety of low-dose chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia-chromosomal-positive acute lymphoblastic leukemia

Wang Huan, Zhao Ting, Hu Lijuan, Li Zongru, Jiang Hao, Qin Yazhen, Lai Yueyun, Shi Hongxia, Huang Xiaojun, Jiang Qian

Beijing University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Wang Huan is working on the Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100021, China

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

【Abstract】 **Objective** The study aims to explore the efficacy and safety of low-dose chemotherapy combined with tyrosine kinase inhibitor (TKI) as an induction therapy for Philadelphia-chromosomal-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). **Methods** The data of the consecutive newly diagnosed patients with Ph⁺ ALL were reviewed. The efficacy and safety of low-dose chemotherapy and conventional-dose chemotherapy combined with TKI were compared. **Results** A total of 217 patients with a median age of 38 (10 - 69) years old were included in this study. 78 patients were in the low-dose chemotherapy group, and 139 patients were in the conventional-dose chemotherapy group. There were no significant differences in the 4-week complete remission (CR) rate (98.7% vs 97.0%, $P=0.766$) and overall CR rate (100% vs 100%, $P=1.000$) between the two groups. Multivariate analyses showed that the chemotherapy intensity was not related to the disease-free survival rate and overall survival rate. However, the lower incidence of infection ($P=0.017$), the shorter duration of neutropenia ($P=0.001$) and PLT $<20\times 10^9/L$ ($P=0.057$), and the lower red blood cell transfusion volume ($P=0.002$) were more

common in the low-dose chemotherapy group than in the conventional-dose chemotherapy group.

Conclusions The low-dose chemotherapy is superior to the conventional-dose chemotherapy combined with TKI as induction therapy in Ph⁺ ALL with similar efficacy but is safer.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute, Philadelphia chromosome positive; Induction therapy; Tyrosine kinase inhibitors

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.07.004

酪氨酸激酶抑制剂(TKI)联合化疗使Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)患者的预后显著改善,5年总生存(OS)率升至40%~70%^[1-2],是目前Ph⁺ ALL的标准治疗方法^[3-4]。后续联合移植可进一步改善患者的长期生存^[5-6]。国外已有研究报道,与标准剂量化疗相比,Ph⁺ ALL患者采用低剂量化疗方案联合TKI,完全缓解(CR)率未明显降低,但早期死亡率明显下降^[7]。国内相关研究较少,仅有少数小样本病例报道^[8]。为此,本研究中我们回顾性分析本中心数据,对比分析TKI联合低剂量化疗与常规剂量化疗方案的有效性及其安全性。

病例与方法

一、病例

收集2008年1月至2021年7月北京大学人民医院血液科连续收治的初诊Ph⁺ ALL患者217例。所有患者均符合细胞形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学(MICM)诊断标准。染色体核型分析或荧光原位杂交(FISH)检测到t(9;22)和(或)实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RQ-PCR)检测到BCR-ABL融合基因诊断为Ph⁺ ALL。

二、治疗

1. 诱导化疗:常规剂量化疗方案为VDCP[长春地辛(VDS)4 mg,第1、8、15、22天;柔红霉素(DNR)45 mg/m²,第1~3天;环磷酰胺(CTX)750 mg/m²,第1天;泼尼松(Pred)1 mg·kg⁻¹·d⁻¹×21 d,第21天开始逐渐减量,1周减停]。低剂量化疗方案为VP(VDS 4 mg,第1、8、15、22天;Pred 1 mg·kg⁻¹·d⁻¹×21 d,第21天开始逐渐减量,1周减停)。初始TKI包括伊马替尼400 mg/d或达沙替尼100 mg/d,确诊后即开始TKI治疗,持续应用于整个化疗全程。

2. 巩固化疗:巩固化疗方案为改良Hyper-CVAD方案^[9]+TKI。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:甲氨蝶呤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:CTX每次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;VDS 4 mg,第4、11天;表阿霉素60 mg/m²,第4天。

3. 移植:有移植条件的患者在巩固治疗第2疗程结束后接受移植,供者来源包括同胞全相合供者、非血缘全相合供者和单倍型供者。无移植条件患者在接受至少8个疗程巩固治疗后进入维持治疗。具体移植方案参见文献^[10]。

4. 维持治疗:巩固治疗结束后开始维持治疗,方案为TKI+VP,每月1个疗程,直至缓解后2~2.5年。

5. 中枢神经系统白血病(CNSL)预防和(或)治疗:鞘内注射阿糖胞苷50 mg+地塞米松5 mg。拟行移植的患者完成6次,持续化疗的患者完成16次。确诊CNSL的患者,在阿糖胞苷+地塞米松基础上加甲氨蝶呤10 mg,每周2次,直至脑脊液正常,以后每周1次×4~6周。

6. 支持治疗:骨髓抑制期若出现中性粒细胞缺乏,给予G-CSF皮下注射和预防性抗感染(细菌+真菌)治疗。若HGB<70 g/L或PLT<20×10⁹/L时予输注悬浮红细胞或单采血小板。

三、监测

诱导治疗开始后定期监测血常规和血生化常规。诱导治疗第28天及巩固治疗每疗程结束后监测骨髓细胞形态及BCR-ABL mRNA水平。BCR-ABL mRNA检测采用常规RQ-PCR方法,以ABL作为内参基因,BCR-ABL mRNA水平以BCR-ABL/ABL基因转录本拷贝数×100%表示^[11]。BCR-ABL检测阴性定义为BCR-ABL mRNA拷贝数为0。若治疗过程中出现疾病复发或BCR-ABL融合基因水平持续增高或由低转高时,以Sanger测序技术进行ABL激酶突变的分析。

四、疗效判定标准及随访

CR定义为:①外周血无原始细胞,无髓外白血病^[12];②骨髓三系造血恢复,原始细胞<5%;③中性粒细胞绝对计数(ANC)>1.0×10⁹/L;④PLT>100×10⁹/L;⑤4周内无复发。复发定义为已取得CR的患者外周血或骨髓又出现原始细胞(比例>5%),或出现髓外白血病。以217例患者发病时骨髓BCR-ABL mRNA水平为基线,分析CR时BCR-

ABL mRNA 下降的对数级。主要分子学反应(MMR)定义为BCR-ABL mRNA较治疗前下降至少3个对数级。完全分子学反应(CMR)定义为BCR-ABL检测阴性。无病生存(DFS)期:获得CR患者,从CR之日至复发或死亡或末次随访之日。总生存(OS)时间:所有患者从诊断之日至死亡或末次随访之日。通过门诊复诊或电话问诊等方式进行随访。随访截止日期为2021年8月31日。

五、统计学处理

对于分类变量使用卡方检验,对于连续变量使用Kruskal-Wallis检验。使用logistics回归分析二分类变量结局(CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级、感染发生率、粒细胞缺乏持续时间、PLT $< 20 \times 10^9/L$ 持续时间、红细胞输注量、血小板输注量)的影响因素,使用Cox回归分析DFS和OS的影响因素。在logistics回归和Cox回归的单因素分析中,以中位数作为界值将连续变量转化为二分类变量,纳入分析的自变量包括性别、年龄、WBC、HGB、PLT、肝脾淋巴结肿大、染色体核型、骨髓原始细胞、外周血原始细胞、IKZF1突变、BCR-ABL转录本类型、初始TKI、诱导方案、移植、CR时BCR-ABL mRNA下降的对数级、第1疗程巩固治疗后BCR-ABL mRNA下降的对数级、第2疗程巩固治疗后

BCR-ABL mRNA下降的对数级。将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量纳入多因素分析。使用Log-rank分析比较不同分组之间DFS和OS的差异,用Kaplan-Meier曲线呈现。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用SPSS 21.0统计学软件进行统计分析。

结 果

一、患者特征

217例初诊的Ph⁺ALL患者根据诱导治疗方案分为两组,其中低剂量化疗组78例,常规剂量化疗组139例。低剂量化疗组联合伊马替尼22例,联合达沙替尼56例。常规剂量化疗组联合伊马替尼107例,联合达沙替尼29例。与常规剂量组相比,低剂量化疗组患者年龄更高($P = 0.035$)、有附加染色体核型的比例更高($P = 0.027$)、联合达沙替尼的患者更多($P < 0.001$),其他临床特征见表1。

二、治疗反应

1.血液学缓解率:217例患者中,早期死亡5例(2.3%),207例(97.6%)在4周诱导化疗后获得CR,1例在1个疗程未缓解再次诱导后失访,最终可评估的211例患者均获得CR。低剂量化疗组与常规剂量化疗组4周CR率(98.7%对97.0%, $P = 0.766$)及总CR率(100%对100%, $P = 1.000$)差异均无统计

表1 217例初诊Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者临床特征

特征	患者总体 (217例)	低剂量化疗组 (78例)	常规剂量化疗组 (139例)	χ^2/z 值	P值
男性[例(%)]	128(59.0)	47(60.3)	81(58.7)	0.047	0.776
年龄[岁, M(范围)]	38(10~69)	40(16~69)	37(10~68)	-2.114	0.035
WBC[$\times 10^9/L$, M(范围)]	26.2(0.5~487.6)	24.1(1.4~348.8)	27.2(0.5~487.6)	-0.462	0.671
HGB[g/L, M(范围)]	98.0(44.0~198.0)	105.0(44.0~198.0)	93.0(46.0~153.0)	-1.945	0.050
PLT[$\times 10^9/L$, M(范围)]	40.0(0.2~320.0)	43.0(5.0~304.0)	39.0(0.2~320.0)	-0.022	0.914
肝脾淋巴结肿大[例(%)]	33(15.2)	64(82.1)	120(86.3)	0.653	0.400
染色体[例(%)]				2.032	0.006
正常核型	35(16.4)	11(14.3)	24(17.5)		
标准Ph核型	63(29.4)	16(20.8)	47(34.3)		
有附加核型	101(47.2)	48(62.3)	53(38.7)		
未见分裂象	15(7.0)	2(2.6)	13(9.5)		
骨髓原始细胞[%, M(范围)]	88(17~98)	89(17~98)	88(21~98)	-0.686	0.493
外周血原始细胞[%, M(范围)]	52(0~98)	50(0~98)	53(0~98)	-0.378	0.694
IKZF1缺失阳性[例(%)]	99(58.9)	42(56.8)	57(60.6)	0.388	0.612
初始BCR-ABL[%, M(范围)]	103.3(9.9~430.8)	103.3(24.8~430.8)	102.7(9.9~203.5)	-1.187	0.183
BCR-ABL转录本类型[例(%)]				0.030	0.893
P190型	149(68.7)	54(69.2)	95(68.3)		
P210型	68(31.3)	24(30.8)	44(31.7)		
初始TKI[例(%)]				60.206	<0.001
伊马替尼	129(60.3)	22(28.2)	107(78.7)		
达沙替尼	85(39.7)	56(71.8)	29(21.3)		

注:低剂量化疗组:采用VP(长春地辛、泼尼松)方案;常规剂量化疗组:采用CODP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案;TKI:酪氨酸激酶抑制剂

学意义。

2. 分子学反应:4周诱导化疗后,CR时BCR-ABL mRNA下降的对数级中位值[2.7(0~4.2)对1.8(0.1~4.1), $P=0.003$]、CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级患者比例(43.4%对23.5%, $P=0.003$)及CR时获得MMR患者比例(65.8%对42.5%, $P=0.001$),低剂量化疗组显著高于常规剂量化疗组。巩固1个疗程[3.4(0.1~4.4)对3.0(0.2~4.2), $P=0.061$]及巩固2个疗程[3.7(0~4.5)对3.4(0~4.6), $P=0.081$]后BCR-ABL mRNA下降程度,低剂量化疗组有高于常规剂量化疗组的趋势。两组CR时获得CMR患者比例差异无统计学意义(7.9%对7.6%, $P=0.946$)。

分析患者诊断时特征和不同诱导化疗方案与分子学反应的关系。多因素分析显示,男性、标准染色体核型、骨髓原始细胞 $\geq 88\%$ 、外周血原始细胞 $< 52\%$ 、低剂量诱导化疗与CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级有显著相关性(表2)。分别在接受伊马替尼和达沙替尼的患者中进行分析,多因素分析显示,接受伊马替尼的患者,治疗前WBC $< 27 \times 10^9/L$ 、骨髓原始细胞 $\geq 88\%$ 与CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级有显著相关性。接受达沙替尼的患者,男性、外周血原始细胞 $< 52\%$ 与CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级有显著相关性。在这两组患者中,化疗剂量均与CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级无显著相关性(表3、表4)。

三、诱导化疗中骨髓抑制期的不良事件和输血

1. 早期死亡:早期死亡的5例患者中,低剂量化

疗组1例,常规剂量化疗组4例。3例死于重度感染,各有1例分别死于脑出血和脑梗死。

2. 骨髓抑制时间:低剂量化疗组ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 及PLT $< 20 \times 10^9/L$ 的中位持续时间显著短于常规剂量化疗组[4(0~26)d对9(0~26)d, $P<0.001$;3(0~23)d对5(0~39)d, $P=0.021$]。根据中位数得到的界值将连续变量转化为分类变量,ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 的持续时间以8d为界值,PLT $< 20 \times 10^9/L$ 的持续时间以4d为界值。多因素分析显示,低剂量化疗与粒细胞缺乏低于8d和PLT $< 20 \times 10^9/L$ 低于4d有显著相关性。此外,PLT $\geq 44 \times 10^9/L$ 与粒细胞缺乏低于8d和PLT $< 20 \times 10^9/L$ 低于4d均有显著相关性,骨髓原始细胞 $< 88\%$ 与粒细胞缺乏低于8d有显著相关性,外周血原始细胞 $< 52\%$ 与PLT $< 20 \times 10^9/L$ 低于4d有显著相关性(表5)。

3. 感染:低剂量化疗组感染发生率为57.7%,显著低于常规剂量化疗组的71.2%($P=0.047$)。多因素分析显示,低剂量化疗($OR=0.443$,95%CI 0.227~0.866, $P=0.017$)可显著降低感染发生率。

4. 输注血制品:低剂量化疗组中位红细胞输注量显著低于常规剂量化疗组[4(0~14)U对6(0~22)U, $P=0.001$],而两组血小板输注量差异无统计学意义($P=0.131$)。根据中位数得到的界值将连续变量转化为分类变量,红细胞输注量以6U为界值,血小板输注量以2U为界值。多因素分析显示,低剂量化疗与红细胞输注量 < 6 U有显著相关性。此外,HGB ≥ 88 g/L、外周血原始细胞 $< 52\%$ 与红细胞输注量 < 6 U有显著相关性,WBC $< 27 \times 10^9/L$ 、

表2 影响Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者CR时BCR-ABL mRNA下降、DFS率与OS率的多因素分析结果

因素	CR时BCR-ABL mRNA下降 ≥ 2 个对数级		DFS		OS	
	OR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值	HR (95% CI)	P值
女性(是,否)	0.50(0.26~0.96)	0.038	1.91(1.13~3.23)	0.016		
WBC $\geq 27 \times 10^9/L$ (是,否)	0.50(0.25~1.02)	0.058				
HGB < 88 g/L(是,否)						
PLT $< 44 \times 10^9/L$ (是,否)					2.51(1.46~4.32)	0.001
染色体核型		0.031				
正常核型						
未见分裂象	0.06(0.01~0.54)	0.013				
标准Ph核型	1.12(0.41~3.05)	0.823				
有附加核型	0.62(0.24~1.59)	0.318				
骨髓原始细胞 $\geq 88\%$ (是,否)	2.69(1.32~5.49)	0.006				
外周血原始细胞 $\geq 52\%$ (是,否)	0.44(0.20~0.96)	0.039	2.48(1.49~4.12)	< 0.001	1.97(1.17~3.32)	0.011
IKZF1缺失阳性(是,否)						
P190型(P190型,P210型)					1.95(1.08~3.52)	0.026
常规剂量化疗(常规剂量,低剂量)	0.38(0.19~0.74)	0.004				
移植(是,否)			0.12(0.07~0.20)	< 0.001	0.18(0.10~0.31)	< 0.001

注:CR:完全缓解;DFS:无病生存;OS:总生存;低剂量化疗:VP(长春地辛、泼尼松)方案;常规剂量化疗:CODP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案

PLT $\geq 44 \times 10^9/L$ 与血小板输注量 $< 2 U$ 有显著相关性, 诱导化疗方案与血小板输注量没有显著相关性(表 5)。

四、复发和生存

211 例获得 CR 患者中位随访 32.2 (1.2 ~ 165.6) 个月, 存活患者中位随访 42.1 (1.2 ~ 165.6) 个月。151 例(71.6%)接受移植, 60 例(28.4%)持续化疗联合 TKI。低剂量化疗组更多患者接受持续化疗联合 TKI(44.9% 对 22.3%, $P < 0.001$)。211 例 CR 患者中, 69 例复发, 中位复发时间 20.6 (0.9 ~ 90.1) 个月, 在检测突变的 54 例复发患者中, 42 例(77.8%)检测到 ABL 激酶突变, 其中 29 例(69.0%)为 T315I 突变。死亡 63 例, 其中 10 例死于缓解期重症感染, 34 例死于复发, 19 例死于移植相关并发症。5 年 DFS 率为 53.2%, 5 年 OS 率为 61.7%。低剂量化疗组 5 年 DFS 率(44.7% 对 56.1%, $P = 0.142$)及 OS 率(53.5% 对 61.3%, $P = 0.661$)与常规剂量化疗组比较差异无统计学意义(图 1)。

分析患者基线特征和首次诱导化疗方案与 DFS 及 OS 的相关性。多因素分析显示, 移植与更

长的 DFS 与 OS 时间均显著相关。女性、外周血原始细胞 $\geq 52\%$ 与更短的 DFS 时间显著相关, PLT $\leq 44 \times 10^9/L$ 、外周血原始细胞 $\geq 52\%$ 、P190 型与更短的 OS 时间显著相关。而首次诱导化疗方案不是影响 DFS 和 OS 的独立预后因素(表 2)。将伊马替尼与达沙替尼进行分组分析, 伊马替尼组, 首次诱导化疗方案不是影响 DFS 和 OS 的独立预后因素, 移植仍与更长的 DFS 与 OS 时间显著相关(表 3)。达沙替尼组, 首次诱导化疗方案不影响 DFS, 移植与更长的 DFS 时间显著相关, 低剂量化疗与更长的 OS 时间显著相关(表 4)。

讨 论

本研究结果显示, 治疗 Ph⁺ ALL 患者的诱导方案中, 低剂量化疗联合 TKI 与常规剂量联合 TKI 相比, CR 率、5 年 OS 率和 5 年 DFS 率差异均无统计学意义, 但常规剂量化疗组早期死亡率更高。关于低剂量与常规剂量化疗相比较的国外研究中, Chalandon 等^[7]报道的 GRAAPH-2005 临床试验是一项前瞻性随机对照研究, 入组 268 例 Ph⁺ ALL

表 3 影响伊马替尼组患者 CR 时 BCR-ABL mRNA 下降、DFS 率与 OS 率的多因素分析结果

因素	CR 时 BCR-ABL mRNA 下降 ≥ 2 个对数级		DFS		OS	
	OR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
女性(是, 否)			2.98(1.56 ~ 5.68)	0.001		
WBC $\geq 27 \times 10^9/L$ (是, 否)	0.37(0.16 ~ 0.85)	0.018			2.16(1.14 ~ 4.07)	0.018
HGB $< 88 g/L$ (是, 否)						
PLT $< 44 \times 10^9/L$ (是, 否)					2.41(1.29 ~ 4.52)	0.006
骨髓原始细胞 $\geq 88\%$ (是, 否)	2.96(1.30 ~ 6.74)	0.010				
外周血原始细胞 $\geq 52\%$ (是, 否)			2.45(1.34 ~ 4.46)	0.003		
IKZF1 缺失阳性(是, 否)						
P190 型(P190 型, P210 型)					2.29(1.12 ~ 4.69)	0.024
常规剂量化疗(常规剂量, 低剂量)						
移植(是, 否)			0.08(0.04 ~ 0.18)	< 0.001	0.15(0.08 ~ 0.28)	< 0.001

注: CR: 完全缓解; DFS: 无病生存; OS: 总生存; 低剂量化疗: VP(长春地辛、泼尼松)方案; 常规剂量化疗: CODP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案

表 4 影响达沙替尼组患者 CR 时 BCR-ABL mRNA 下降、DFS 率与 OS 率的多因素分析结果

因素	CR 时 BCR-ABL mRNA 下降 ≥ 2 个对数级		DFS		OS	
	OR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
女性(是, 否)	0.23(0.07 ~ 0.74)	0.014				
WBC $\geq 27 \times 10^9/L$ (是, 否)	0.36(0.12 ~ 1.04)	0.059				
HGB $< 88 g/L$ (是, 否)						
PLT $< 44 \times 10^9/L$ (是, 否)					6.59(1.89 ~ 22.95)	0.003
骨髓原始细胞 $\geq 88\%$ (是, 否)						
外周血原始细胞 $\geq 52\%$ (是, 否)	0.26(0.08 ~ 0.79)	0.018	2.95(1.08 ~ 8.09)	0.036		
IKZF1 缺失阳性(是, 否)						
常规剂量化疗(常规剂量, 低剂量)					2.77(1.07 ~ 7.18)	0.036
移植(是, 否)			0.23(0.081 ~ 0.64)	0.005		

注: CR: 完全缓解; DFS: 无病生存; OS: 总生存; 低剂量化疗: VP(长春地辛、泼尼松)方案; 常规剂量化疗: CODP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案

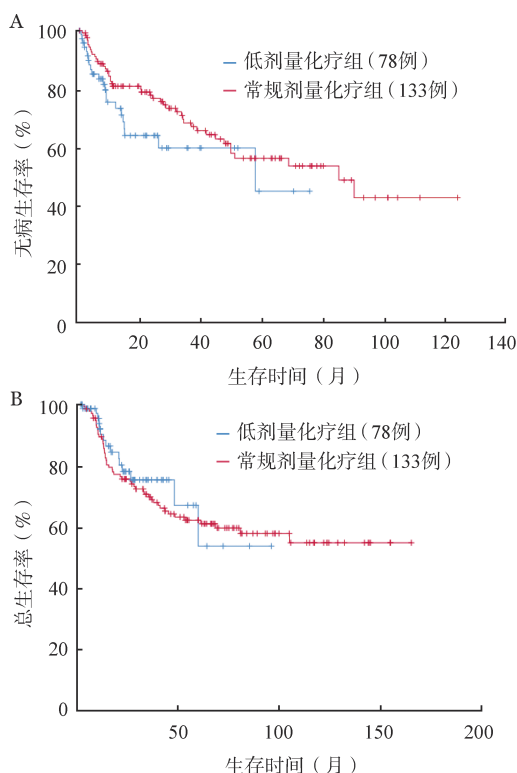


图1 211例完全缓解患者低剂量化疗与常规剂量化疗的无病生存期(A)及总生存期(B)比较

患者,中位年龄47岁,在诱导期分别接受伊马替尼联合小剂量化疗(长春新碱+地塞米松,VP方案)和伊马替尼联合Hyper-CVAD化疗,结果显示CR率分别为98%和91%,差异有统计学意义($P = 0.006$),5年OS率分别为48%和43%,5年EFS率分别为42%和32%,差异均无统计学意义。而小剂量化疗组早期死亡率低于常规化疗组(1.7%对6.7%, $P =$

0.01)。目前国内关于这一方面的研究较少^[8],且样本量小。此外,国内及国外研究中联合方案的TKI均为伊马替尼。本研究样本量较大,年轻患者多,联合方案中TKI包括一代伊马替尼及二代达沙替尼。此外,本研究不仅分析了伊马替尼联合低剂量化疗方案的有效性,还分析了达沙替尼联合低剂量化疗方案的有效性及安全性,并进一步经多因素分析显示CR率及生存结局均与Chalandon等报道相符。本研究中,接受伊马替尼的患者多联合常规剂量化疗,接受达沙替尼的患者多联合低剂量化疗,尽管在总体人群中发现低剂量化疗与更深的分子学反应相关,但在TKI分组分析中,联合的化疗剂量与分子学反应无明显相关性。

诱导治疗相关的骨髓抑制是导致感染的重要原因,国内报道感染率可达40%~80%^[13-14]。在GRAAPH-2005研究中,与常规剂量组相比,低剂量化疗组ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 与PLT $< 20 \times 10^9/L$ 的中位持续时间(5.5 d对13.5 d, $P < 0.001$; 0 d对2.5 d, $P < 0.001$)及3~4级感染事件发生率(37%对58%, $P < 0.001$)显著降低。Rousselot等^[15]报道71例患者在诱导期接受达沙替尼联合VP方案治疗,中位年龄69岁,ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 的中位持续时间为8.9 d,PLT $< 20 \times 10^9/L$ 的中位持续时间为3 d。Foà等^[16]报道53例患者在诱导期接受达沙替尼联合糖皮质激素的治疗,中位年龄53.6岁,感染率只有3.8%。以上几项研究低剂量化疗感染发生率均低于常规剂量化疗,除一项随机对照研究外,其余均为单臂研究,联合TKI为伊马替尼或达沙替尼,统计结果均为

表5 影响Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者骨髓抑制时间、血制品输注量的多因素分析结果

因素	粒细胞缺乏低于8 d		PLT $< 20 \times 10^9/L$ 低于4 d		红细胞输注量 $< 6 U$		血小板输注量 $< 2 U$	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
女性(是,否)								
WBC $< 27 \times 10^9/L$ (是,否)							2.63(1.35~5.11)	0.004
HGB $\geq 88 g/L$ (是,否)					6.40(2.93~14.00)	< 0.001		
PLT $\geq 44 \times 10^9/L$ (是,否)	2.37(1.28~4.40)	0.006	6.68(3.20~13.92)	< 0.001			5.90(3.06~11.41)	< 0.001
染色体核型								
正常核型								
未见分裂象								
标准Ph核型								
有附加核型								
骨髓原始细胞 $< 88\%$ (是,否)	2.18(1.16~4.10)	0.015						
外周血原始细胞 $< 52\%$ (是,否)			2.52(1.22~5.20)	0.012	2.71(1.29~5.69)	0.008		
IKZF1阳性(是,否)								
P210型(P210型,P190型)								
低剂量化疗(低剂量,常规剂量)	5.02(2.60~9.73)	< 0.001	2.42(1.73~4.98)	0.017	3.99(1.86~8.58)	< 0.001		

注:低剂量化疗:VP(长春地辛、泼尼松)方案;常规剂量化疗:CODP(长春地辛、柔红霉素、环磷酰胺、泼尼松)方案

单因素分析。本研究结果显示低剂量化疗方案可显著降低感染发生率、缩短骨髓抑制时间,与报道一致。更为重要的是,本研究通过多因素分析证实,无论联合伊马替尼或达沙替尼,低剂量化疗方案是影响感染发生率、骨髓抑制时间的独立保护因素。此外,经多因素分析还发现,无论对老年还是年轻患者,低剂量化疗方案是影响红细胞输注量的独立保护因素,在血制品匮乏的时代,减少输血量,保证患者治疗安全尤为重要。

本研究的缺陷包括:①为回顾性研究,化疗方案联合TKI不完全统一。低剂量化疗组患者随访时间短,两组后续治疗接受移植的患者比例有偏差,可能影响结局。但是我们用多因素分析进行调整,结果仍提示低剂量化疗方案与常规剂量化疗方案不是DFS及OS的独立影响因素。②低剂量化疗组多联合达沙替尼(71.8%),常规剂量化疗组多联合伊马替尼(78.7%),两者有极强的相关性($P < 0.001$),所以我们试图用倾向性配对分析去匹配两组,因例数过少无法分析。因此我们无法分析达沙替尼与伊马替尼作为不同种类初始TKI对治疗反应和结局的影响。

总之,本研究结果显示,与常规化疗方案联合TKI相比,低剂量化疗方案联合TKI的缓解率和长期生存率相当,更重要的是安全性好,是一线Ph⁺ALL诱导治疗方案较好的选择。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王欢:协助起草文章、采集数据;赵婷、胡利娟、李宗儒、江浩、秦亚溱、赖悦云、石红霞:实验室检测和分析、采集数据;黄晓军:审阅文章;江倩:设计研究、实施研究、分析/统计/解释数据、撰写文章

参考文献

- [1] Abou Dalle I, Jabbour E, Short NJ, et al. Treatment of Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20 (1): 4. DOI: 10.1007/s11864-019-0603-z.
- [2] Jabbour E, Short NJ, Ravandi F, et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: long-term follow-up of a single-centre, phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5 (12): e618-e627. DOI:10.1016/S2352-3026(18)30176-5.
- [3] Hatta Y, Mizuta S, Matsuo K, et al. Final analysis of the JALSG Ph+ALL202 study: tyrosine kinase inhibitor-combined chemotherapy for Ph+ALL [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(9):1535-1545. DOI: 10.1007/s00277-018-3323-8.
- [4] Ravandi F, O'Brien SM, Cortes JE, et al. Long-term follow-up of a phase 2 study of chemotherapy plus dasatinib for the initial treatment of patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer*, 2015, 121 (23):4158-4164. DOI: 10.1002/cncr.29646.
- [5] 杨飞,蔡文治,黄晓雯,等.接受造血干细胞移植的Ph⁺急性淋巴细胞白血病一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (8): 661-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.010.
- [6] Yang YT, Tan XH, Cen H, et al. Combination of imatinib and chemotherapy with or without subsequent allo-HSCT for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a Meta-analysis [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2016, 8:32-37. DOI:10.3969/j.issn.1674-5671.2016.01.08.
- [7] Chalandon Y, Thomas X, Hayette S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 125(24):3711-3719. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627935.
- [8] 沈建良,刘毅,岑坚,等.酪氨酸激酶抑制剂在费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病诱导治疗中的作用 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25 (4): 203-207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2016.04.003.
- [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. DOI: 10.1002/cncr.20668.
- [10] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical versus Matched-Sibling Transplant in Adults with Philadelphia-Negative High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Biologically Phase III Randomized Study [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (14):3467-3476. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-15-2335.
- [11] 秦亚溱,李金兰,主鸿鹤,等.实时定量RT-PCR技术测定初治白血病患者常见融合基因转录子水平及其标准化的探讨 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28 (7): 433-437. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2007.07.001.
- [12] 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(2021年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (9): 705-716. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- [13] 海力其古丽·努日丁,严媚.急性淋巴细胞白血病患儿诱导缓解期医院感染的危险因素分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(14): 3053-3054.
- [14] 张广吉,弓晓媛,邱少伟,等.达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病:一项单中心前瞻性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (2): 109-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.004.
- [15] 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.
- [16] Foà R, Vitale A, Vignetti M, et al. Dasatinib as first-line treatment for adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118 (25):6521-6528. DOI: 10.1182/blood-2011-05-351403.

(收稿日期:2021-12-07)

(本文编辑:王叶青)