

难治复发性急性淋巴细胞白血病治疗进展

张王刚¹ 张亦琳¹

[关键词] 难治复发;淋巴细胞;白血病;治疗

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] C [文章编号] 1004-2806(2013)09-0589-04



专家介绍:张王刚,内科学教授,博士生导师,享受国务院特殊津贴专家。现任西安交通大学第二附属医院血液内科主任,医学院血液学研究中心副主任,中华医学会全国血液学会委员、陕西血液学会副主任委员、陕西省抗癌协会常务理事,陕西省抗癌协会血液肿瘤专业委员会主任委员、《中华血液学杂志》、《西安交通大学学报(医学版)》、《现代肿瘤医学》编委。主要从事血液病及自身免疫病的诊治,并进行病因、发病机理及干细胞移植的研究。先后主持卫生部临床重点项目1项,国家自然科学基金4项,参与“985”项目1项,承担4项省级课题,获陕西省科技进步二等奖1项、卫生部科技进步三等奖1项、陕西省科技进步三等奖1项及西安市科技进步三等奖1项。发表科研论文100余篇,其中SCI收录20篇,MI收录15篇。主编主译教材、专著3部。

急性淋巴细胞白血病(ALL)是常见的白血病之一,好发于儿童,在成人急性白血病中占15%~20%。随着化疗方法的不断改进,儿童缓解率达90%以上,成人ALL已有75%~89%可获得完全缓解(CR),但缓解后成人ALL复发率较高,临床病死率高。难治复发性ALL目前仍是血液科临床的棘手问题,急需研究更有效的治疗方法。

1 难治性 ALL 的诊断标准

早在1999年中国专家拟定的难治性ALL诊断标准为^[1]:①ALL用经典方案化疗4~5周末获CR;②首次CR后6个月内复发及6个月后复发,经常规化疗方案诱导失败;③2次及2次以上复发。满足以上条件之一者即可诊断为难治性ALL。此外,有以下2个及2个以上高危因素者,考虑难治性白血病,具体为:①高细胞性白血病,即初诊时白细胞计数 $>100 \times 10^9/L$;②染色体核型异常,如t(9;22)、t(1;19)、t(4;11)等;③混合性白血病或兼有2个或2个以上异常抗原表达;④多药耐药基因的高表达。2012年成人ALL诊疗中国专家共识中指出,满足以下条件之一者可确定为预后不良的高危组^[2]:①年龄 >35 岁;②外周血白细胞计数B-ALL $\geq 30 \times 10^9/L$,T-ALL $\geq 100 \times 10^9/L$;③免疫分型为前B-ALL,早期或成熟T-ALL,伴染色体异常t(9;22)/BCR-ABL或t(4;11)/MLL1-

AF4;④达CR时间超过4周。

2 难治性 ALL 的治疗现状及进展

2.1 选用无交叉耐药化疗方案

通过标准诱导方案化疗,仍有少部分患者未达CR,或缓解后短时间内复发,成为难治复发性白血病,此时需要加大药物剂量或使用新的化疗方案及新的化疗药物治疗。

加大药物剂量常采用的是大剂量阿糖胞苷或甲氨蝶呤,单用或联合其他化疗药物。该化疗方案毒副反应较大,除血液毒性的增加外,还有严重的黏膜损害及中枢神经系统毒性,对年龄较大及一般状况较差的患者难以适用。

近年来,我科采用MAED方案治疗难治复发性ALL取得良好疗效^[3]。应用米托蒽醌6mg/d,第1~3天,阿糖胞苷100mg/d,第1~5天,足叶乙甙100mg/d,第1~3天或至第5天,地塞米松10mg/d,第1~5天。化疗1~2个疗程,统计的22例患者中,2个疗程累积CR率为50.0%,主要不良反应为不同程度的骨髓抑制。该方案对于复发耐药患者效果较好,且价格经济,易于被大多数患者接受,值得扩大病例进一步观察。

2.2 新的药物在治疗中的应用

2.2.1 核苷类似物 核苷类似物是目前研究较多的一种治疗血液肿瘤的细胞毒性药物,特别是在淋巴及髓性白血病中占有重要地位。核苷类似物具有共同的作用机制^[4]:它们具有一个类似于鸟苷或

¹西安交通大学第二附属医院血液内科(西安,710004)
通信作者:张王刚,E-mail:Zhangwanggang2003@yahoo.com

腺苷的化学结构,能够与正常细胞中的核苷形成竞争关系,抑制 DNA 及 RNA 的合成,并且可以作为关键的细胞酶抑制剂,阻碍肿瘤细胞的生长。与其他抗肿瘤细胞毒性药物相比,其无论是在细胞有丝分裂阶段还是静止期都可发挥作用。氟达拉滨及克拉屈滨在临床上通过与其他化疗药物的联合应用,作为难治复发性白血病的挽救治疗方法有一定效果。最近,第 2 代核苷类似物克罗拉滨、奈拉滨已被批准临床应用于淋巴瘤及 ALL 的治疗,与氟达拉滨相比,其抗白血病的作用更强,且神经毒性较低。然而,通过前期的临床试验,对于克罗拉滨的疗效尚存争议。Miano 等^[5]应用克罗拉滨、依托泊苷联合环磷酰胺方案,对 1~20 岁的 16 例急性粒细胞白血病及 24 例 ALL 患者进行治疗,结果 44% 的急性粒细胞白血病患者治疗有效,42% 的 ALL 患者有效,并对 76% 治疗有效的患者进行干细胞移植,随访 24 个月的存活率为 25%。表明该方案用于治疗难治复发的年轻白血病患者有效,且耐受良好。而 Cooper 等^[6]应用克罗拉滨与阿糖胞苷联合治疗 21 例难治复发性 ALL 患者,仅 3 例获得 CR,认为该方案效果不佳。Trioche 等^[7]对 38 例难治复发性 ALL,单用克罗拉滨或与依托泊苷、环磷酰胺联用,总缓解率为 37%,8 例达 CR,3 例 CR 血小板未恢复,且感染、肝损害发生率高,认为其毒性高、疗效差,不适用于难治复发性白血病患者。我科单用克罗拉滨治疗 3 例难治复发性 ALL 患者,1 例达 CR,骨髓抑制重。Forcade 等^[8]观察奈拉滨治疗 11 例异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)术后复发的 T-ALL 患者,奈拉滨给药剂量 $1.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (d1、d3、d5),血液学有效率达 81%,主要不良反应为神经毒性,1 年无事件生存率达 70%,总体生存率为 90%,表明奈拉滨是一种治疗 T-ALL 移植后复发的很有价值的新药。

2.2.2 蛋白酶体抑制剂硼替佐米 蛋白酶体抑制剂硼替佐米在多发性骨髓瘤的治疗中已被广泛应用,其疗效肯定。近期国内外学者研究证实硼替佐米对淋巴及髓系白血病细胞的抑制作用,认为其与化疗药物及其他靶向药物的联合应用比单独应用化疗药物效果更佳,不失为复发难治性白血病患者的一选择,但尚有待进一步临床研究^[9-10]。

2.2.3 新型酪氨酸激酶抑制剂 对 Ph 染色体阳性且应用化疗、伊马替尼及 Allo-HSCT 复发的 ALL 患者,应用达沙替尼治疗显示出较好疗效^[11]。

2.2.4 survivin 基因抑制剂 随着对 ALL 高通量测序等的研究发现,survivin 基因在 ALL 复发时表达明显上调,应用 ShRNA 及 EZN3042(一个第 3 代的靶向阻断 survivin 基因的寡核苷酸),在细胞及分子生物学上能下调 survivin 基因的表达、诱导凋亡、增加化疗的敏感性,目前正在进行 I 期临

床试验^[12]。

2.2.5 单克隆抗体 近年来,单克隆抗体的发现与发展为难治复发性 ALL 带来希望。利妥昔单抗(CD20 单抗)在淋巴瘤的诱导及维持治疗中的疗效已得到证实与肯定^[13],有学者研究证实 CD20 单抗对于 CD20 表达阳性的 ALL 具有良好的治疗效果。Chevallier 等^[14]报道利妥昔单抗联合化疗治疗 9 例难治复发的 B-ALL 成人患者,4 例获得 CR,4 例骨髓中原始细胞比例下降大于 50%,证实该方案对难治复发 B-ALL 的有效性。德国 GMALL 等也研究证实,利妥昔单抗与化疗联合应用,显著提高了 CD20 表达阳性的前 B-ALL 患者的分子遗传学缓解,延长了患者生存时间。我科应用利妥昔单抗联合化疗治疗 2 例难治复发性 ALL 患者,均未达 CR。CA101 单抗是一种 2 型糖基化的 CD20 单抗,与利妥昔单抗相比,其对细胞的直接杀伤活性更强,具有更好的疗效^[15]。2011 年欧洲血液学会报道了 CA101 单抗对难治复发淋巴瘤及慢性淋巴细胞白血病治疗的显著疗效,对于 ALL 的作用还有待进一步临床试验。CD20 单抗是目前应用最广泛、最成熟的单克隆抗体,其他单克隆抗体尚在临床研究的早期阶段。ALL 患者中 90% 以上表达 CD22,依帕珠单抗(Inotuzumab ozogamicin 抗人 CD22)与细胞毒性药物的联合应用,对难治复发性 ALL 具有显著疗效。Kantarjian 等^[16]对 90 例难治复发性 ALL 患者,49 例应用单次大剂量的抗 CD22, $1.3 \sim 1.8 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$,每 3~4 周 1 次;余 41 例采用分次给药方案,第 1 天 $0.8 \text{ mg}/\text{m}^2$,第 8、15 天分别 $0.5 \text{ mg}/\text{m}^2$,静脉注射。结果 17 例(19%)获得 CR,27 例(30%)虽获 CR 但血小板未恢复,8 例(9%)骨髓获得 CR(外周血未完全恢复),总有效率为 58%,主要不良反应有高胆红素血症、发热及低血压。结果表明依帕珠单抗对难治复发性 ALL 是一种有效的治疗手段,且分次每周的给药方法,疗效与单次大剂量给药相似,但毒副反应明显减少。一种新的单克隆抗体,CD19/CD3 双功能 BiTE 抗体(blinatumomab)是一个 CD3 及 CD19 双特异性单链结构抗体,其主要作用是激活表达 CD3 的细胞毒性 T 细胞以裂解表达 CD19 的 B 淋巴细胞^[17]。它包括 2 个抗原结合位点,一个为特异性 T 细胞结合位点,一个为 CD19⁺ 白血病原始淋巴细胞结合位点,可使活化的 T 细胞同时杀灭静止期和增殖期的白血病细胞。最初关于 CD19/CD3 双抗体的临床应用是治疗复发的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,证实了其治疗有效且用药安全,无明显不良反应。后有研究证实,CD19/CD3 双功能抗体治疗 21 例成人前 B 淋巴细胞白血病,剂量为 $50 \mu\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,连续给药,持续 4 周为 1 个疗程,共 3~6 个疗程,能使血液学获

CR,但PCR检测微小残留病变(MRD)阳性患者转阴,80%获得分子生物学的CR,无复发生存率达78%,仅有少数患者出现感染、头晕、嗜睡等不良反^[18]。应用CD19/CD3双功能抗体治疗复发耐药的ALL亦取得较好疗效。临床观察CD19/CD3双功能抗体治疗3例移植后复发的前B-ALL儿童及7例成人患者,3例儿童均实现了分子生物学缓解,成人中5例骨髓获CR,3例实现了MRD⁻^[18]。CD52是一种在大多数T系及B系淋巴细胞上都表达的细胞表面糖蛋白,由于其在造血干细胞上不表达,CD52单抗阿仑单抗(alemtuzumab)最早应用于Allo-HSCT中,可减少移植物抗宿主病的发生。有研究阿仑单抗治疗复发耐药的ALL患者,研究对象为24例前B-ALL(80%)及前T-ALL(20%),单用阿仑单抗进行治疗,11例患者的MRD水平明显下降,14例中位无病生存时间为53个月,但骨髓抑制发生率高,8例并发巨细胞病毒感染,2例并发疱疹病毒,3例带状疱疹病毒复发,提示阿仑单抗治疗成人复发ALL的疗效是肯定的^[18]。我科将阿仑单抗用于1例复发难治性T-ALL患者,白血病细胞增殖速度减慢。除以上单克隆抗体外,还有CD33单抗,T淋巴细胞相关的CD25、CD5、CD7、CD3/CD7联合单抗等^[18]。通过免疫治疗清除MRD,为ALL的治疗及复发防治带来希望。

2.3 Allo-HSCT的应用

由于目前化疗方案的不断改进,标危患者的疗效明显提高,故仅对高危患者在CR1期选择Allo-HSCT治疗,标危患者需根据MRD检测指导Allo-HSCT治疗,CR2期患者推荐早期进行Allo-HSCT治疗,Ph阳性患者则推荐在酪氨酸激酶抑制剂联合化疗后进行清髓性Allo-HSCT。鉴于目前化疗方案与移植方法的不断改进,应不断对移植的适应证、移植时机进行评估,在不断的探索与研究不断优化移植治疗方案,使Allo-HSCT成为提高ALL患者长期生存率的主要手段之一。

Allo-HSCT是治疗难治复发性ALL的主要策略,也是有望治愈白血病的主要治疗方法。欧洲骨髓移植中心回顾分析了465例ALL移植后复发患者的挽救治疗,13%应用支持治疗,43%应用化疗,43%应用供者淋巴细胞输注联合化疗及二次骨髓移植,3组的2年生存率分别为6%、17%、30%,表明复发后二次移植有较好疗效^[19]。

3 小结与展望

ALL在成人中复发率高,疗效差,长期生存率低。在儿童中,难治复发性ALL仍然是白血病治疗的难题。随着基因组学等的研究,越来越多的分子靶向药物被发现和应用,难治复发性ALL的疗效将会进一步提高。

参考文献

- [1] 第二届全国难治性白血病研讨会. 关于难治性白血病诊断标准的建议(草案)[J]. 白血病, 2000, 9(1): 63-63.
- [2] 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.
- [3] 赵万红, 张王刚, 曹星梅, 等. MEAD方案治疗难治复发性成年人急性淋巴细胞白血病[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2010, 19(6): 349-351.
- [4] ROBAK P, ROBAK T. Older and new purine nucleoside analogs for patients with acute leukemias [J]. Cancer Treat Rev, 2013, doi: 10. 1016/j. ctrv. 2013. 03. 006. [Epub ahead of print].
- [5] MIANO M, PISTORIO A, PUTTI M C, et al. Clofarabine, cyclophosphamide and etoposide for the treatment of relapsed or resistant acute leukemia in pediatric patients [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53: 1693-1698.
- [6] COOPER T M, RAZZOUK B I, GERBING R, et al. Phase I/II trial of clofarabine and cytarabine in children with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia (AAML0523) [J]. Pediatric Blood Cancer, 2013, 60: 1141-1147.
- [7] TRIOCHE P, NELKEN B, MICHEL G, et al. French "real life" experience of clofarabine in children with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. Exp Hematol Oncol, 2012, 1: 39.
- [8] FORCADE E, LEGUAY T, VEY N, et al. Nelarabine for T-cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an opportunity to improve survival [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19: 1124-1126.
- [9] DU X L, CHEN Q. Recent advancements of bortezomib in acute lymphocytic leukemia treatment [J]. Acta Haematol, 2013, 129: 207-214.
- [10] BASTIAN L, HOF J, PFAU M, et al. Synergistic activity of bortezomib and HDACi in preclinical models of B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia via modulation of p53, PI3K/AKT, and NF-κB [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19: 1445-1457.
- [11] FIELDING A K. Current treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011: 231-237.
- [12] RAETZ E A, BHATLA T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 129-136.
- [13] THOMAS D A, O'BRIEN S, FADERL S, et al. Chemotherapy with a modified hyper-CVAD and rituximab regimen improves outcome in de novo Philadelphia chromosome-negative precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. J Clin Oncol,

2010,28:3880—3889.

- [14] CHEVALLIER P, PIGNEUX A, ROBILLARD N, et al. Rituximab for the treatment of adult relapsed/refractory CD20 positive B-ALL patients: a pilot series [J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 311—315.
- [15] 马军. 2011 年欧洲血液学协会大会有关抗 CD20 单克隆抗体治疗淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病的热点报道[J]. *白血病. 淋巴瘤*, 2011, 20(8): 449—450.
- [16] KANTARJIAN H, THOMAS D, JORGENSEN J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-calicheamicin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia: a phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 403—411.
- [17] LITZOW M R. Monoclonal antibody-based therapies in the treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013, 2013: 294—299.
- [18] HOELZER D. Novel antibody-based therapies for acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 243—249.
- [19] SPYRIDONIDIS A, LABOPIN M, SCHMID C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2012, 26: 1211—1217.

(收稿日期: 2013-07-19)

**热烈祝贺上海交通大学第六人民医院血液科
成为 MDS Foundation 认证的优秀 MDS 中心
(MDS Center of Excellence) !
——第十八期“血液病骨髓活检塑料包埋
及 MDS 研究新进展”学习班通知**

2013 年 6 月 11 日, 上海六院血液科被正式批准成为 MDS Foundation 组织的优秀 MDS 中心, 系该组织认证的中国大陆地区仅有的两家优秀中心之一。

经卫生部继续教育委员会批准, 第 18 期“血液病骨髓活检塑料包埋及 MDS 研究新进展”学习班(项目编号: 2013-03-04-017), 定于 2013 年 10 月 11 日—10 月 14 日, 在上海交通大学附属第六人民医院举办。届时, 将邀请国内相关领域知名专家授课, 学习结束后, 授予国家级 I 类学分 10 分。计划招收学员 30 名, 以报名先后安排。本学习班学费 1 000 元/人(包括材料及证书费), 统一安排食宿, 费用自理。

报名请于 2013 年 9 月 15 日前与上海交通大学附属第六人民医院血液病理研究室, 陶英联系; 咨询联系电话: 021-24058360, 手机: 13061793281。