

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.28.019

COVDP 方案治疗成人急性淋巴细胞白血病疗效分析

张晓敏 董秀帅 刘娟 陈曦 王京华[△]

(哈尔滨医科大学附属第二医院血液内科 黑龙江 哈尔滨 150086)

摘要 目的:探讨不同诱导方案治疗成人急性淋巴细胞白血病的疗效及合并症情况。**方法:**采用 COVDP 及 DVLP 诱导治疗方案将我科(2005-2011 年)62 例急性淋巴细胞白血病患者分为两组,A 组采用 COVDP 诱导方案,B 组采用 DVLP 诱导方案。比较两种不同诱导方案治疗成人急性淋巴细胞白血病的初治缓解率、感染率、是否延迟化疗及骨髓抑制时间。**结果:**两组方案骨髓缓解率差异无统计学意义($P>0.05$),巩固治疗期间感染率差异有统计学意义($P<0.05$),A 组骨髓抑制时间为(15.51 ± 0.82 d)长于 B 组(9.63 ± 0.71 d)($P<0.05$),A 组化疗延迟率为 44.5%,高于 B 组(23.1%)($P<0.05$)。**结论:**与 COVDP 诱导方案相比,DVLP 诱导方案缩短了骨髓造血恢复时间,降低了感染率及化疗合并症的发生。

关键词:急性淋巴细胞白血病;诱导缓解;化疗;成人

中图分类号:R733.7 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2014)28-5476-03

Analysis on the Effect of COVDP for Treatment in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia

ZHANG Xiao-min, DONG Xiu-shuai, LIU Juan, CHEN Xi, WANG Jing-hua[△]

(Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital, Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150086, China)

ABSTRACT Objective: To explore the curative effect and complications of different induction programme in adult acute lymphoblastic leukemia. **Methods:** 62 acute lymphoblastic leukemia patients (2005-2011) were divided into two groups. Group A received COVDP plan, and group B received DVLP plan. The initial remission rate, the infection rate, whether or not to delay chemotherapy and the bone marrow suppression time were studied between the two groups. **Results:** The initial remission rates were not significant between the two groups ($P>0.05$). The infection rates were significant during consolidation therapy ($P<0.05$). The bone marrow suppression time in group A (15.51 ± 0.82 d) was longer than that in group B (9.63 ± 0.71 d). The delay rate of chemotherapy was higher in group A (44.5%) was longer than that in group B (23.1%) ($P<0.05$). **Conclusion:** Compared to the plan of COVDP, the plan of DVLP shortened the bone marrow recovery time and reduced the rates of infection and complications.

Key words: Acute lymphocytic leukemia; Remission induction; Chemotherapy; Adult

Chinese Library Classification(CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)28-5476-03

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种生物学特征和临床异质性很大的疾病^[1],是一种常见的恶性血液病,约占急性白血病的 30%-40%,以骨髓和淋巴组织中不成熟淋巴细胞的异常增殖和聚集为特点,和所有肿瘤一样,ALL 的发生可能是由于存在遗传易感性而在环境因素作用下发病。那么对于成人 ALL 如何治疗以获得最大的缓解率及长期生存率是目前主要目标^[2,3]。对于 ALL 来说最基础的化疗 VP、VDP 方案,患者缓解率一般为 50%-70%,成人急淋的化疗缓解率还很不理想,近年来由于借鉴了儿童急淋的化疗方案使得成人急淋的化疗方案不断改进,成人 ALL 的治疗效果得到很大的提高。现就两种不同诱导缓解方案治疗的 62 例 ALL 患者的疗效进行回顾性分析。

1 材料和方法

作者简介:张晓敏(1979-)女,硕士,住院医师,主要研究方向:成人急性淋巴细胞白血病,E-mail:zhangxiaomin2007@gmail.com

[△]通讯作者:王京华,电话:0451-8605269,

E-mail: wangjinghuaeryuan@163.com

(收稿日期:2014-03-14 接受日期:2014-04-13)

随机的将急淋患者分为两组,各应用两种不同的首次诱导化疗方案,A 组 36 例(男 15 例,女 21 例),B 组 26 例(男 16 例,女 10 例),ALL 患者 62 例均为我院住院的初治患者,男 31 例,女 31 例;年龄^[4,5]16~62 岁,中位年龄 28 岁,其中大于 60 岁 5 例;35-59 岁 14 例;小于 35 岁为 43 例;白细胞大于 30×10^9 为 6 例。确诊 ALL 标准经过血象、骨髓象及免疫分型。

1.2 临床诊断标准

均按照 WHO 关于成人急性淋巴细胞白血病的诊断标准进行分类^[6]。

1.3 化疗方案

A 组应用(CODLP 方案诱导缓解)长春新碱(VCR)1.5 mg/m²,每周 1 次×4 次(d1、d8、d15、d22)静脉推注、泼尼松 40-60 mg/m²,口服×28 d(d1~d28);环磷酰胺(CTX)600 mg/m²,d1、d15;柔红霉素(DNR)30 mg/m²×3 d(d1~d3)静脉推注;左旋门冬酰胺酶^[7]L-ASP)6 000 U/m²,于 d4、d6、d8、d10、d12、d14 静脉滴注,共 6 次;常规预防中枢神经系统白血病;于化疗第 22 天、第 30 天查看骨髓是否缓解。B 组(VDLP 方案诱导缓解)VCR 1.5 mg/m²,每周 1 次×4(d1、d8、d15、d22)静脉推注;泼尼

松 40-60 mg/m², 口服×28 d(d1~d28), ;DNR 30 mg/m², 每周 1 次×4 次(d8、d15、d22、d29)静脉推注;左旋门冬酰胺酶(L-ASP) 6 000 U/m², 于 d4、d6、d8、d10、d12、d14 静脉滴注, 共 6 次;常规预防中枢神经系统白血病^[8];化疗第 22 天、第 30 天查看骨髓是否缓解。

1.4 疗效标准

成人急淋的治疗效果按照目前国内统一的诊断标准^[9-10]。

1.5 统计学方法

采用 SPSS12.0 软件统计使用 t 检验、X² 检验。

2 结果

2.1 A 组、B 组患者初次诱导缓解期间完全缓解率比较

A、B 两组患者经两种不同方案诱导缓解治疗后第 30 天完全缓解率 A 组为 91.67% (33/36 例), B 组为 92.30% (24/26 例), 两组完全缓解率比较差异无统计学意义(X²=0.652, P=0.448)。

2.2 A 组、B 组患者初次诱导缓解期间感染率比较

诱导缓解治疗期间 A 组急淋患者出现肺部感染及败血症的有 7 例(感染率为 19.3%), B 组急淋患者肺部感染 2 例(感

染率为 7.64%), 两组患者比较差异无统计学意义(X²=0.128, P=0.094)。

2.3 A 组、B 组患者初次诱导缓解期间出现骨髓抑制期时间比较

成人急淋患者骨髓开始抑制时到骨髓抑制停止这段时间作为骨髓抑制期时间, 两种诱导缓解治疗出现骨髓抑制时的各项指标为: ① 中性粒细胞绝对值 <0.5×10⁹/L; ② 血红蛋白 <60g/L; ③ 血小板 <50×10¹²/L。骨髓抑制恢复时的各项指标: ① 中性粒细胞绝对值 >0.5×10⁹; ② 血红蛋白 >60 g/L; ③ 血小板 >50×10¹²/L。诱导缓解期间两种不同方案所用到的骨髓抑制期(t=5.378, P=0.006)。

2.4 A 组、B 组患者初次诱导缓解期间由于各种感染、骨髓抑制、肿瘤细胞溶解综合征、肝功损伤等导致化疗延迟。

A 组患者中发生化疗延迟共 16 例, 患者感染的为 6 例;骨髓发生严重抑制 5 例, 凝血功能异常 1 例, 肝功能受损 2 例, 肿瘤溶解综合征 1 例及出血性膀胱炎 1 例。B 组患者发生化疗延迟共 6 例, 患者感染的 3 例, 骨髓抑制的为 1 例, 肝功能受损 1 例及凝血功能异常 1 例。两组化疗延迟发生率比较, 差异有统计学意义(X²=0.007, P=0.005)。

表 1 A、B 两组急淋诱导方案化疗后对比观察

Table 1 Contrastive observation of two regimens (group A and group B) in acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy

	组别 Group	例数 Size	完全缓解率 Complete remission rate	感染率 Infection rate	骨髓抑制时间 The time of bone marrow arrest	化疗延迟率 The rate of delayed chemotherapy
A 组 Group A	CODLP	36	91.67%	19.3%	15.51± 0.82	44.5%
B 组 Group B	VDLP	26	92.3%	7.64%	9.63± 0.71	23.1%
P 值 P value			> 0.05	> 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

急性淋巴细胞白血病(ALL)是一种发生于造血干细胞的恶性血液肿瘤, 20 世纪 80 年代前, 成人 ALL 是一种预后极差的白血病, 整体生存率小于 10%, 90 年代后, 由于借鉴了儿童 ALL 强化联合治疗和采用造血干细胞移植(HSCT), 其生存率提高到了 30%-40%。关于成人 ALL 治疗, 首次诱导缓解目前国内外采取以联合化疗为主, 联合诱导化疗是获得长期无病生存率(EFS)的关键, 成人急淋的治疗经过多年总结与借鉴, 目前强烈联合化疗可以更快、更彻底的清除白血病的负荷, 防止耐药的产生, 提高治愈率。但是强烈的联合诱导缓解治疗也加大了急淋患者发生感染的机率, 同时化疗药物导致的肝功损伤、肿瘤细胞溶解综合征、凝血功能异常及较长时间的骨髓抑制期引起严重器官损伤, 导致患者在化疗过程中有时发生不可逆转的危险, 甚至危及生命。因此如何选择适度的化疗方案, 既能使成人急淋初治患者达到完全缓解, 又能减少感染、并发症发生及缩短骨髓抑制时间是我们医学工作者们急需解决的问题。成人 ALL 初次治疗不但要获得完全缓解, 而且还要提高患者生存的质量, 因此化疗方案的选择是治疗的关键。

急性白血病治疗过程中危及患者生命的因素有白血病细

胞对治疗药物的不敏感及其耐药;再者就是患者治疗过程中因严重感染、并发症及脏器功能损伤而导致的死亡。其中白血病细胞对治疗药物的不敏感及其耐药, 会导致白血病的复发或治疗后疾病不缓解, 患者最终因白血病细胞大量增殖、浸润组织脏器而死亡, 在成人 ALL 中多药耐药基因的表达与不良预后相关^[13], 在未来多药耐药基因极大可能用来评估适合个体敏感性的诱导化疗的疗效。因此在急淋患者初次治疗时选择怎样的化疗方案, 能减少化疗时间及并发症的产生, 又能减少白血病复发及耐药的发生是一个非常重要的急需解决的问题。本次回顾性分析比较了 CODLP 和 VDLP 两种成人急淋诱导缓解治疗方案的骨髓缓解率、化疗期间患者的感染率、骨髓抑制期时间以及化疗延迟率等方面的差异。结果发现 CODLP 和 VDLP 两种诱导缓解治疗方案在第 30 天化疗缓解率的差异无统计学意义, 急淋患者的骨髓抑制期时间和因各种因素导致化疗延迟率方面的差异有统计学意义(P<0.05), VDLP 方案加用 CTX 后感染率明显高于不加用组。

综上所述, 从整个回顾性分析可以看到 VDLP 方案既降低了化疗期间感染率及并发症的发生又降低了化疗延迟率并且缩短了骨髓抑制期的时间, 最终两组诱导缓解治疗第 30 天骨髓缓解率是相同的。现代医学治疗讲究的是通过白血病的治

疗,不但要提高患者疾病缓解率,还要提高患者的生活质量,延长患者生存期。近几年的研究已经证实,成人 ALL 治疗成功的关键是在治疗过程中尽可能快地获得 MRD 阴性^[14-16]。因此在不影响成人急淋治疗疗效的同时,诊断时患者年龄、免疫分型和白细胞数、染色体一直是成人 ALL 治疗的重要预后因素^[17-20],尤其年龄是一个非常重要的预后因素。在初次治疗开始时,获得完全缓解(CR)所用时间或白血细胞清除时间快慢成为影响预后主要因素。因此根据患者白血病低、中、高危程度选择用药,从而降低化疗感染及并发症的发生率,缩短骨髓抑制期也是今后成人 ALL 治疗中需要进一步深入探讨的问题。

化疗策略的改进对于成人 ALL 患者获得疾病缓解、长期生存及减少化疗合并症的发生起到至关重要作用。

参考文献(References)

- [1] Pui CH, Robison L, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia [J]. *Lancet*, 2008, 354: 166-178
- [2] Gokbuget N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Hematology*, 2006, (1): 133-141
- [3] Thomas X, Boiron JM, Huguier F. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA 94 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 4075-4086
- [4] Perentesis HP. Why is age such an important independent prognostic factor in acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Leukemia*, 1997, 11: S4-S7
- [5] Gokbuget N, Hoelzer D, Arnold R. Treatment of adult ALL according to protocols of the German Multicenter Study Group for Adult ALL (GMALL) [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2000, 14: 1307-1325
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. WHO Classification of Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. 4th ed Lyon: IARC Press, 2008
- [7] Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354: 166-178
- [8] 郑昌成,王祖貽.急性淋巴细胞白血病中枢神经系统白血病的诊治现状及进展[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27:353-355
Zheng Chang-cheng, Wang Zu-yi. Status and progress on the diagnosis and treatment of central nervous system leukemia in acute Lymphocytic Leukemia patients [J]. *Chinese Journal of Haematology*, 2006, 27: 353-355
- [9] 张之南,杨天盈,郝玉书.血液病学[M].北京:人民卫生出版社,2003: 1008
Zhang Zhi-nan, Yang Tian-ying, Hao Yu-shu. *Hematology* [M]. Beijing: The People's Medical Publishing House, 2003: 1008
- [10] 张之南,沈缙.血液病诊断与疗效标准[M].第3版,北京:科学技术出版社,2007: 232-235
Zhang Zhi-nan, Shen Ti. *Diagnostic and curative standard of haematology* [M]. version 3, Beijing: Science and Technology publishing house, 2007: 232-235
- [11] Brilggemann M, Raft T, Flohr T. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107: 1116-1123
- [12] Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2007, 21: 622-626
- [13] Vitale A, Guarini A, Ariola C. Adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: biologic profile at presentation and correlation with response to induction treatment in patients enrolled in the GIMEMA LAL 0496 protocol [J]. *Blood*, 2006, 107: 473-479
- [14] Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukemia [J]. *Lancet*, 2008, 371: 1030-1043
- [15] Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual dim after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *The Polish Adult Leukemia Group ALL4-2002 MRD study*, *Br J Haematol*, 2008, 142: 227-237
- [16] Szczepanski T. Why and how to quantify minimal residual in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2007, 21: 622-626
- [17] Haeflrich T, Kern W, Schittger S, et al. Modern diagnostics in acute Leukemia [J]. *Critic Rev Oncol/Hematol*, 2005, 56: 223-234
- [18] Ebert BL, Goulb TR. Genomic approaches to hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2004, 104: 923-932
- [19] Cristea IM, Gaskell SJ, Whetton AD. Proteomics and their application to hematology [J]. *Blood*, 2004, 103: 3624-3634
- [20] Vitale A, Guarini A, Chiaretti S, et al. The changing scene of adult lymphoblastic leukemia [J]. *Curr Opin Oncol*, 2006, 18: 652-659