

•短篇论著•

BCR-ABL基因阳性成人急性淋巴细胞白血病29例临床分析

熊文杰¹, 刘焕勋¹, 黄瑞宏², 张琼丽², 卓家才^{1*}

摘要:目的 总结BCR-ABL融合基因阳性的急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)患者的临床特点、疗效和预后。方法 回顾分析29例确诊为BCR-ABL基因阳性的ALL患者,予传统化疗、伊马替尼和异基因造血干细胞移植治疗,随访期3~80月,评价治疗效果。结果 178例ALL患者中,BCR-ABL基因阳性者29例(16.3%),其中B细胞性28例,T细胞性者1例。14例患者在首1~2个疗程化疗后获得完全缓解(48.3%),部分缓解者1例(3.4%),2例在首2个疗程未获CR后加用伊马替尼获得骨髓细胞学完全缓解(10.3%),无效12例(41.4%)。29例患者中位生存期14.5月。伊马替尼联合传统化疗化疗者完全缓解率80%,高于单用传统化疗者(50%)($\chi^2=5.894$, $P<0.01$),生存期(18.6月)大于单用传统化疗未进行移植者(11.1月)($t=2.469$, $P<0.05$)。结论 BCR/ABL融合基因阳性的ALL患者传统化疗疗效差,联合伊马替尼可提高完全缓解率和生存期,异基因造血干细胞移植可使部分患者长期无病生存。

关键词:急性淋巴细胞白血病;成人;BCR/ABL融合基因;疗效;预后

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-9727(2012)7-868-02

Clinical analysis of 29 cases BCR-ABL-positive adult acute lymphoblastic leukemia. XIONG Wen-jie¹, LIU Huan-xun¹, HUANG Rui-hong², ZHANG Qiong-li², Zhuo Jia-cai¹ (1 Department of Hematology, Shenzhen Second People's Hospital, 2 Shenzhen Institute of Hematology, Shenzhen City, Guangdong Province, 518035)

Abstract: Objective To study the clinical characteristics, therapeutic outcome and prognostic of BCR-ABL-positive adult acute lymphoblastic leukemia. **Methods** The clinical data of 29 newly diagnosed adults with BCR-ABL(+)ALL were retrospectively analyzed. The follow-up period were 3~80 months. **Results** There were 29(16.1%) of 178 ALL patients diagnosed as BCR-ABL(+)ALL. Among the 29 cases, 28 patients(96.6%) were classified as B immunophenotype and 3.4% as T immunophenotype. The complete remission (CR) rate after 1 or 2 cycles of induction chemotherapy was 48.3%. Part remission rate was 3.4%. 2 cases(18.3%) obtained CR when treated by combination imatinib and traditional chemotherapy after failure of traditional chemotherapy alone. The median survival time of 29 cases was 14.5 months. For patients treated with imatinib combining traditional chemotherapy and those with traditional chemotherapy alone, CR rate was 80% and 50% ($P<0.01$), the median survival time was 18.6 months and 11.1 months ($P<0.05$). For 2 patients receiving allo-HSCT after CR, 1 case overall survival was 19 months, another obtained long-term disease-free survival. **Conclusion** The BCR-ABL(+) adult ALL had bad outcome of traditional chemotherapy. The combination of imatinib and traditional chemotherapy can improve CR rate and median survival time, was beneficial to improve the CR rate and survival duration. Part of patients treated by allo-HSCT after complete remission can obtain long-term disease-free survival.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia, Adult, BCR-ABL fusion gene, Outcome of therapy, Prognostic

BCR-ABL融合基因阳性是成人急性淋巴细胞白血病预后的一个负性指标,对于指导治疗和判断预后具有重要的临床意义。BCR-ABL基因阳性的ALL患者往往缓解率低,缓解期短,因而生存期短^[1]。现就2005~2011年收治的BCR-ABL融合基因阳性的ALL患者的临床特点和治疗做一个回顾性分析。

1 资料与方法

1.1 资料 收集2005年4月~2011年11月收治的成人急性淋巴细胞白血病患者共有178例临床,BCR-ABL基因阳性者29例(16.3%)。该29例患者全部符合急性白血病FAB分型。流式细胞术免疫分型支持急性淋巴细胞白血病,FISH法检测BCR-ABL融合基因,以检出率>10%判为阳性。年龄17~57岁,中

位年龄31.9岁。男14例,女15例。随访期3~80月。

1.2 临床特点 患者均以不同程度的发热、出血、头昏乏力、面色苍白、腹胀起病而就诊,20例有浅表淋巴结肿大,胸骨中下段压痛者24例,肝肿大者16例,脾肿大者26例,整个临床进程中并发中枢神经系统白血病者10例(34.5%),起病白细胞 $>50 \times 10^9/L$ 13例。骨髓细胞学表现为L1者4例,L2者25例,无L3形态表现者。免疫分型B细胞ALL 28例(96.6%),其中髓系表达者16例(57.1%),12例为单纯表达B系抗原(42.9%),1例为T细胞ALL髓系表达(3.4%),所有患者均高表达CD34。FISH法BCR-ABL融合基因阳性率10%~98%,中位阳性率77.3%。

1.3 治疗方案 29例患者中12例应用VDLP方案诱

作者单位:1.深圳市第二人民医院血液科 广东 深圳 518035; 2.深圳市血液病研究所 广东 深圳 518035

作者简介:熊文杰(1975~),女,硕士研究生,副主任医师,主要从事血液系统恶性肿瘤研究。

*通讯作者: E-mail: jiacaicai8199@163.com

导缓解方案(长春新碱+柔红霉素/去甲氧柔红霉素/吡柔比星+左旋门冬酰胺酶+强的松),2例为VDLP+伊马替尼,12例VDCP方案(长春新碱+柔红霉素/去甲氧柔红霉素/吡柔比星+环磷酰胺+强的松),3例为VDP方案;巩固方案有VDLP±伊马替尼、MOLD、HD-MTX、MAE、Hyper-CAVD,化疗间歇期为3~5周,缓解后常规给予腰穿+鞘内注射药物预防中枢神经系统白血病。复发患者应用联合化疗+伊马替尼、MAE、Hyper-CAVD、HD-MTX、FLAG等方案化疗。2例在完全缓解后接受异基因造血干细胞移植,1例供者为HLA全相合的同胞,另1例为HLA全相合的无关供者。

1.4 统计学分析 应用SPSSv16.0软件进行统计学分析,两组缓解率比较用 χ^2 检验(精确概率法),生存期比较应用t检验。 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 诱导化疗缓解率 14例患者在首1~2个疗程化疗后获得完全缓解(含2例伊马替尼+传统化疗,48.3%),部分缓解者1例(3.4%),2例在首2个疗程未获CR后加用伊马替尼获得骨髓细胞学完全缓解(10.3%),无效者12例(41.4%)。

2.2 缓解期与生存期 29例患者中位生存期14.5月。16例曾获得完全缓解者6例(包括应用伊马替尼首疗程获CR者2例)在6个月内复发,7例在1年内复发,2例在2年内复发,1例接受异基因造血干细胞移植者长期无病生存。另13例从未获得过完全缓解。完全缓解未接受异基因造血干细胞移植者(包括伊马替尼联合传统化疗者,共14例)生存期最长者37个月,最短者2个月,中位生存期14.3月。2例接受异基因造血干细胞移植者1例在移植后6个月内复发,生存期为19月,另1例至今存活,生存期>80月。13例未获完全缓解者中位生存期6.4月。

2.3 伊马替尼联合传统化疗疗效 共有5例接受伊马替尼治疗,2例在第一疗程联合化疗即加用,均于1疗程化疗后获完全缓解,但1例于缓解后3个月复发,1例于缓解后6月复发。3例为传统化疗无效或缓解后复发加用,1例获得短暂缓解(缓解期2个月),1例获得19个月的缓解期,另1例未获缓解。5例患者因配型及复发等原因均未接受异基因造血干细胞移植,缓解率为80%,总生存期6~37月,中位生存期(18.6±5.8)月。缓解率高于传统化疗组(CR率50%)($\chi^2=5.894$, $P<0.01$),中位生存期高于单用传统化疗而未接受异基因造血干细胞移植患者(11.1±4.2月)($t=2.469$, $P<0.05$)。

3 讨论

BCR-ABL基因阳性的急性淋巴细胞白血病是成

人ALL中预后最差的一个基因亚型,存在于15%~25%的B细胞系急性淋巴细胞白血病,而在T细胞性ALL中少见^[2]。29例BCR/ABL融合基因阳性的ALL患者免疫分型仅1例表现为T淋巴细胞表面抗原特征,骨髓系抗原CD33表达,该患者应用VDLP方案化疗1疗程获完全缓解后,于2个月后复发,总生存期7个月。

酪氨酸激酶抑制剂能特异性抑制BCR-ABL基因阳性的白血病细胞的增殖和诱导凋亡。国外多个研究已证实以伊马替尼联合传统化疗作为一线诱导缓解方案,可以显著提高患者的缓解率(90%~95%)和3年总生存率(50%),目前联合伊马替尼和传统化疗已作为BCR-ABL融合基因阳性的成人急淋的标准诱导缓解方案^[3]。有人认为随着二、三代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼、尼罗替尼在临床的应用,BCR-ABL基因阳性的ALL患者预后比BCR-ABL基因阴性但有其他高危因素的ALL的预后明显要好^[4]。但由于伊马替尼价格昂贵,仅少数病人能够接受长期治疗。在我们的报道中,5例接受伊马替尼联合传统化疗的患者完全缓解率达80%,中位生存期18.6月,均高于单用传统化疗的患者。由于配型和复发等原因,4例获得完全缓解者均未能接受异基因造血干细胞移植,最终全部复发。

尽管酪氨酸激酶抑制剂的应用大大提高了BCR-ABL基因阳性的ALL患者的缓解率,但后继如未能行异基因造血干细胞移植,病人最终将复发^[4]。我们报道的两例移植患者1例获得了长期无病生存,1例生存期19月,疗效明显优于未行移植者。

综上所述,BCR-ABL融合基因阳性ALL患者单纯化疗疗效差,联合酪氨酸激酶抑制剂可以明显提高疗效,改善患者的预后。在获得CR后应及早进行异基因移植,有可能获得长期无病生存。

参考文献

- [1] Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, et al. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) [J]. Blood. 2006; 108(5):1469-1477
- [2] Fabbiano F, Santoro A, Felice R, et al. Bcr-abl rearrangement in adult T-lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Haematologica. 1998; 83(9):856-857
- [3] Ohno R. Treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Curr Oncol Rep. 2008; 10(5):379-387.
- [4] Ottmann OG, Pfeifer H. Management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL)[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2009:371-381

收稿日期 2012-03-03 编辑 符式刚