

· 老年人血液疾病专栏 ·

老年急性早幼粒细胞白血病的临床及预后

张犁雪, 主鸿鹄, 江浩, 江滨, 路瑾*, 黄晓军

(北京大学人民医院血液病研究所, 北京 100044)

【摘要】目的 探讨老年急性早幼粒细胞白血病 (APL) 与年轻APL患者的临床表现、对治疗反应性及长期生存情况, 明确老年患者在现有砷剂联合维甲酸及化疗的治疗模式下的有效性和安全性。**方法** 收集北京大学人民医院血液病研究所的247例APL病例, 其中老年组21例、年轻组226例, 统计临床资料并分析缓解率、复发率、死亡率、存活时间。**结果** (1) 老年APL在性别、白细胞、血红蛋白、血小板、弥散性血管内凝血 (DIC)、中枢神经系统白血病 (CNSL) 及免疫表型上与年轻患者未见明显差异。(2) 老年组完全缓解 (CR) 率、诱导期死亡率稍优于年轻组 (100.0% vs 95.1%, 0.0% vs 4.4%), 但差异均无统计学意义 ($P = 0.301$, $P = 0.325$); 复发率及CR期死亡率稍高于年轻组 (19.0% vs 16.3%, 4.8% vs 1.9%), 差异亦无统计学意义 ($P = 0.744$, $P = 0.095$)。(3) 4年、6年和7年总存活率及无事件存活率与年轻组比较均无显著差异 ($P > 0.05$)。**结论** 老年APL与年轻APL在临床特点、对治疗的反应性及长期生存上无明显差异, 现有治疗模式对老年患者安全、有效。

【关键词】 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 老年人; 临床特点; 预后

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00145

Clinical and prognostic features of acute promyelocytic leukemia in the elderly

ZHANG Li-Xue, ZHU Hong-Hu, JIANG Hao, JIANG Bin, LU Jin*, HUANG Xiao-Jun

(Institute of Hematology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China)

【Abstract】 Objective To compare the clinical manifestations, response to treatment and long-term survival of acute promyelocytic leukemia (APL) between elderly and young patients, and to determine the efficacy and safety of the all-trans retinoic acid combining arsenic trioxide and chemotherapy for the elderly. **Methods** Clinical data of 247 patients with APL admitted in our institute from 1992 to 2010 were collected, and retrospectively studied to compare their clinical manifestations, remission, relapse, mortality and survival rate between elderly (with an age of ≥ 55 , $n = 21$) and non-elderly groups (with an age of < 55 , $n = 226$). **Results** (1) There was no significant difference between the elderly and non-elderly APL patients in gender, white blood cells, hemoglobin, platelets, disseminated intravascular coagulation (DIC), central nervous system leukemia (CNSL), and immunophenotypes of CD56 and CD117. (2) The rate of complete remission (CR) (100.0% vs 95.1%) and mortality in induction therapy (0.0% vs 4.4%) were a little bit better in the elderly group than the non-elderly group, though without significant difference ($P = 0.301$, $P = 0.325$). But the relapse rate (19.0% vs 16.3%) and death in CR (4.8% vs 1.9%) were higher in elderly APL than in non-elderly group, and there was no significant difference either between them ($P = 0.744$, $P = 0.095$). (3) No obvious difference was found in 4-year, 6-year, and 7-year overall survival rate and event-free survival rates between elderly and non-elderly APL ($P > 0.05$). **Conclusions** There is no significant difference between the elderly and non-elderly APL in clinical features, response to treatment and long-term survival. So, the efficacy and safety of current treatment are guaranteed for elderly APL patients.

【Key words】 leukemia, promyelocytic, acute; aged; clinical features; prognosis

Corresponding author: LU Jin, E-mail: jin1lu@sina.com

急性早幼粒细胞白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 是急性髓系白血病的一个亚型, 典型的APL具有t(15; 17) 阳性而形成PML/RAR α 融合基因的特点, 由于全反式维甲酸 (all-trans retinoic acid, ATRA) 以及砷剂的出现, 该病的5年无病生存

率可达75%~85%。尽管如此, 老年仍然被认为是APL预后不佳的一个因素。老年APL的发病率相对较低, 年龄大于60岁和70岁的APL发病率分别为15%~20%和1%~6%。法国的Ades等^[1]报道, 老年APL的完全缓解 (complete remission, CR) 率和4年生存率均显

著低于年轻患者。日本的Ono等^[2]认为,老年APL的总存活时间(overall survival, OS)显著低于年轻人,但无病生存期及累积复发率无明显差异。国外在治疗APL时采用维甲酸联合化疗的模式,而在中国则以砷剂、维甲酸诱导联合化疗为主。

本文回顾分析了我院1992年至2010年间收治的247例APL病例,并着重对比了其中21例老年(≥ 55 岁)APL与年轻APL的临床及预后特点,旨在探讨老年APL与年轻APL的临床差异以及对治疗的反应性、长期生存的情况,明确老年APL患者在现有砷剂联合维甲酸及化疗的治疗模式下的有效性和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

247例病例全部来自北京大学人民医院血液病研究所,所有病例的APL诊断均符合文献[3]标准,其中老年组(≥ 55 岁)21例,年轻组(< 55 岁)226例。临床资料统计包括患者性别、年龄,初诊时白细胞、血红蛋白、血小板水平,合并弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia, CNSL)情况,危险分层,CD56、CD117水平,缓解率、复发率、死亡率,出现其他疾病情况,诊断及化疗方案等。

1.2 治疗方案

1.2.1 诱导治疗方案 维甲酸+化疗+四硫化四砷;维甲酸 $25\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,四硫化四砷 $60\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,维甲酸及四硫化四砷联合使用直至患者完全缓解,四硫化四砷根据患者耐受程度以及肝功能情况逐渐加量,从 $2250\text{mg}/\text{d}$ 起(复方柏子仁9粒, $250\text{mg}/\text{粒}$),每3天增加剂量直至 $60\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,米托蒽醌 $2\text{mg}/\text{d}$, $\text{d}_4 \sim \text{d}_{10}$,根据血常规加用羟基脲。

1.2.2 巩固治疗方案 蒽环类为主的化疗方案加减阿糖胞苷:柔红霉素、阿糖胞苷(AD),米托蒽醌、阿糖胞苷(AN),阿克拉霉素、阿糖胞苷(AA)等各1个疗程。

1.2.3 维持治疗方案 维甲酸 $25\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 2$ 周,每3个月1次,四硫化四砷 $60\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d}) \times 2$ 周,每3个月2次,使用四硫化四砷期间检测血尿酸浓度,根据砷浓度以及患者耐受状况加减剂量,治疗疗程长短根据分子生物学检测残留白血病以及是否存在CNSL而定,如无异常,3~4年左右停药观察。CNSL的预防采用本所常规方案^[4]。

1.3 定义

CR指患者骨髓形态学未见APL细胞,且中性粒细胞绝对值计数 $\geq 1 \times 10^9/\text{L}$,血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ 。危险

分层采用Sanz评分标准:白细胞 $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 为高危,白细胞 $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 且血小板 $> 40 \times 10^9/\text{L}$ 为低危,不符合这两组的为中危。复发包括单纯骨髓复发、单纯中枢复发、基因复发、中枢以外的髓外复发以及骨髓并髓外复发。OS指患者从确诊到任何原因引起死亡所经历的时间,若不确定是否已死亡,则按末次随访尚存活的时间计算终点。无事件生存时间(effect-free survival, EFS)指患者从确诊到首次出现治疗失败、CR后复发或任何原因引起的死亡所经历的时间,若尚无以上事件出现,则按末次随访日期计算终点。

1.4 统计学处理

数据处理应用SPSS18.0统计软件。分别进行 χ^2 检验、*t*检验及Kaplan-Meier生存分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点比较

老年APL患者的年龄范围为55~74岁,中位年龄为60岁;年轻组患者的中位年龄为33.5岁。老年APL患者男女比例为1.2:1,与年轻组的1.33:1无明显差异($P = 0.823$)。老年组中,初诊时中位白细胞数为 $2.7(0.31 \sim 119.7) \times 10^9/\text{L}$,中位血红蛋白为 $101(62 \sim 155)\text{g}/\text{L}$,中位血小板数为 $41(8 \sim 177) \times 10^9/\text{L}$,这三个值在年轻组中分别为 $2.6(0.3 \sim 163.0) \times 10^9/\text{L}$ 、 $85(13 \sim 163)\text{g}/\text{L}$ 和 $31.7(5 \sim 399) \times 10^9/\text{L}$ 。老年组在合并DIC、CNSL和银屑病的发生率上与年轻组无显著差异($P = 0.404$, $P = 0.883$, $P = 0.460$)。老年APL患者CD56、CD117的表达率分别为25%和100%,年轻组为16.4%和96.6%。统计21例老年APL中染色体异常者18例,其中13例为典型的 $t(15; 17)$ 异常,5例为 $t(15; 17)$ 伴附加染色体异常,所占比例与年轻组无明显差异($P = 0.945$;表1)。

2.2 危险分层与年龄的关系

将患者按危险程度分层:低危组74例中,老年患者占12.2%;中危组109例中,老年患者占4.6%,而高危组43例中为11.6%。各危险组中老年患者所占比例无明显差异($P = 0.232$;表2)。

2.3 不良反应情况

21例老年APL患者中,2例出现较严重的药物心脏毒性事件,其中1例为窦房阻滞,1例为大面积心肌梗死;另有1例维持治疗期间死于胰腺癌。226例年轻患者中,1例出现心肌梗死,1例出现药物性肝损害,2例出现多浆膜腔积液,1例出现呼吸窘迫综合征,1例出现神经毒性,1例出现胰腺炎、肠梗阻。

表1 两组患者临床特点的比较
Table 1 Clinical features in elderly and non-elderly groups

Group	n	Age	Gender (male/ female)	WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)	DIC (%)	CNSL (%)	Psoriasis (%)	CD56(+) (%)	CD117(+) (%)	Cytogenetics* (%)
Elderly	21	60.0	1.20	2.7	101	41.0	50.0	13.6	13.6	25.0	100.0	22.7
Non-elderly	226	33.5	1.33	2.6	85	31.7	40.8	14.8	8.8	16.4	96.6	18.0

WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin; PLT: platelets; DIC: disseminated intravascular coagulation; CNSL: central nervous system leukemia. *additional chromosomal aberrations other than t(15;17)

表2 危险分层与年龄的关系
Table 2 Risk stratification in elderly and non-elderly patients (%)

Risk stratification	n	Elderly patients	Non-elderly patients
Low risk	74	12.2	87.8
Middle risk	109	4.6	95.4
High risk	43	11.6	88.4

2.4 生存分析

21例老年APL全部达CR水平，未出现诱导期死亡；巩固与维持期死亡5例，其中1例死于胰腺癌，为CR期死亡（4.8%）；4例复发后死亡，复发率为19.0%；4年、6年及7年总存活率分别为85.7%、81.0%及81.0%，总无事件生存率分别为81.0%、76.2%和76.2%。年轻组226例患者中有215例（95.1%）达到CR水平，诱导期死亡率为4.4%；215例初治后达CR水平的患者中，CR期死亡率为1.9%，复发率为16.3%；4年、6年及7年总存活率分别为89.7%、87.9%及87.2%，总无事件生存率分别为80.9%、80.3%和80.3%，与老年组相比差异无统计学意义（表3）。

3 讨论

目前多数报道认为，老年APL的治疗效果差于年轻患者。这主要与较高的早期死亡率、巩固治疗时的化疗相关不良反应以及较高的复发率有关^[5]。因此，目前关于老年APL的讨论集中在是否应针对老年APL降低巩固治疗时的化疗强度。Mandelli等^[6]报道降低化疗强度的治疗方案与原方案相比，在维持了抗白血病的效果的同时，显著降低了化疗期间的不良反应，因此认为CR后采用ATRA联合低强度化疗的方案对于老年APL可能是有益的。Lengfelder等^[5]同样认为，老年APL患者可能需要新的低毒性的治疗方案。但同时，Sanz等^[7]在104例老年APL中发现，在接受相同强度的化疗方案时，老年APL与年轻患者对药物

有同样高的适应性。故目前对于老年患者采用何种治疗方案存在争议。我们的结果显示老年患者早期应用砷剂联合维甲酸诱导，并使用小剂量化疗方案进行巩固，砷剂、维甲酸交替维持的方案可获得较高的完全缓解率及长期生存率。

在本组247例患者中，CR率达95.5%，其中21例老年APL全部达CR水平，年轻组中有215例（95.1%）达到CR水平。而国外的文献中老年组CR率为82.0%~86.6%，年轻组为94.5%。同时，老年组21例患者中未出现诱导期死亡，而年轻组中诱导期死亡率为4.4%。老年组的结果同样好于Lengfelder等^[5]报道的18.0%，Mandelli等^[6]报道的11.9%以及Sanz等^[7]报道的15.4%。CR率的差异可能与诱导方案不同有关。国外已提出砷剂在诱导缓解及巩固治疗中的有效性^[8]，而北京大学血液研究所从1996年起将四硫化四砷用于APL的诱导治疗以及巩固治疗，同时并用维甲酸以及蒽环类药物为主的化疗。在本组21例老年APL中，12例采用ATRA联合砷剂诱导缓解，因此CR率的提高可能与早期应用砷剂有关。另外值得注意的是，意大利的Ferrara等^[9]认为ATRA联合砷剂的方案尽管可能具有抗白血病的作用，但出现APL分化综合症的几率也大大增加，从而导致诱导期间死亡率的增加。本研究中老年APL患者0.0%的诱导期死亡率可能与临床早期发现与早期应用地塞米松有关。

我国的几篇有关ATRA联合砷剂诱导缓解的文献中，中枢神经系统复发率均较高。其中Lou等^[10]报道的137例病例中，复发率为3.65%，中枢神经系统复发占有所有复发的60%；Hu等^[11]报道的85例复发率为4.71%，中枢神经系统复发占100%；Huang等^[12]报道82例的复发率为3.66%，全部为中枢神经系统复发。而在我们的142例ATRA联合砷剂诱导以及65例ATRA单药诱导中，中枢神经系统复发占有所有复发的比例分别为22.2%、18.8%。由此

表3 两组患者生存分析
Table 3 Survival analysis in elderly and non-elderly groups (%)

Group	n	CR	Death in induction	Death in relapse	Death in CR	4-year OS	6-year OS	7-year OS	4-year EFS	6-year EFS	7-year EFS
Elderly	21	100.0	0.0	19.0	4.8	85.7	81.0	81.0	81.0	76.2	76.2
Non-elderly	226	95.1	4.4	16.3	1.9	89.7	87.9	87.2	80.9	80.3	80.3

CR: complete remission; OS: overall survival; EFS: effect-free survival

可见, ATRA联合砷剂的诱导治疗在显著降低复发率的同时, 并没有增加中枢神经系统复发的几率。

本组21例老年APL中, 全部在诱导后达到CR水平, 5例死亡, 其中1例在随访时死于胰腺癌, 为CR期死亡(4.8%); 4例复发后死亡, 复发率为19.0%。而年轻组的215例达CR水平的患者中, CR期死亡率为1.9%, 复发率为16.3%。本研究老年APL患者CR期死亡率低于Lengfelder等^[5]、Mandelli等^[6]和欧洲的报道(分别为23.9%、14.1%及18.6%), 复发率亦低于Lengfelder等^[5]及Mandelli等^[6]报道的21.7%。国外老年APL的4年OS、6年OS及7年OS分别为57.8%、56.0%及45.0%, 均较年轻组低且有显著差异^[1]。而本研究老年组中这三个值分别为85.7%、81.0%及81.0%, 且与年轻组差异无统计学意义($P > 0.05$)。这一结果可能提示砷剂在巩固及维持治疗中所起到的积极作用, 一方面提高了患者的预后, 另一方面也缩小了老年组与年轻组在治疗效果上的差距, 这说明我们的治疗方案在老年组及年轻组中可达到相同的效果。

本研究247例APL患者中, 1例患者继发于肺癌化疗之后。近年来发现在乳腺癌化疗之后继发APL的发生率增高^[13], 尽管继发白血病一般认为预后较差, 但是APL可能是个例外, 与初治APL的预后相似^[14], 但可能早期死亡率略高于年轻患者, 主要是因为前期的化放疗产生了一些累及脏器的毒性。该例患者目前仍健康存活。

通过247例APL分析我们认为, 老年APL在免疫表型、是否具有附加染色体、起病时白细胞、血红蛋白、血小板水平以及DIC、CNSL、银屑病发病率上与年轻患者相同, 在早期应用砷剂联合维甲酸诱导, 并使用小剂量化疗方案进行巩固, 砷剂、维甲酸交替维持的治疗体系下, 老年组CR率、诱导期死亡率均好于国外报道, CR期死亡率、复发率亦优于国外统计, 且与年轻组无显著差异, 提示砷剂在诱导缓解、巩固及维持治疗过程中的积极意义, 且在老年APL中起到与年轻患者同样的效果, 并没有出现较高的早期死亡率、复发率, 以及不良反应导致的不良预后。需要指出的是, 尽管我们对247例患者进行了随访, 老年组的样本量较少仍然是本次研究的一个限制, 今后更大样本量的积累将有助于进一步阐明该问题。

【参考文献】

[1] Ades L, Chevret S, De Botton S, *et al.* Outcome of acute promyelocytic leukemia treated with all-trans retinoic acid and chemotherapy in elderly patients: the European group experience[J]. *Leukemia*, 2004, 19(2): 230-233.

[2] Ono T, Takeshita A, Kishimoto Y, *et al.* Long-term outcome and prognostic factors of elderly patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(11): 1974-1978.

[3] 张之南. 血液病诊断与疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 103-116.

[4] 鲍立, 江滨, 王德炳, 等. 高白细胞急性早幼粒白血病的临床研究[J]. *中国综合临床*, 2007, 23(7): 606-608.

[5] Lengfelder E, Hanfstein B, Haferlach C, *et al.* Outcome of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: results of the German Acute Myeloid Leukemia Cooperative Group[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(1): 41-52.

[6] Mandelli F, Latagliata R, Avvisati G, *et al.* Treatment of elderly patients (> or = 60 years) with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of the Italian multicenter group GIMEMA with ATRA and idarubicin (AIDA) protocols[J]. *Leukemia*, 2003, 17(6): 1085-1090.

[7] Sanz MA, Vellenga E, Rayón C, *et al.* All-trans retinoic acid and anthracycline monochemotherapy for the treatment of elderly patients with acute promyelocytic leukemia[J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3490-3493.

[8] Gore SD, Gojo I, Sekeres MA, *et al.* Single cycle of arsenic trioxide-based consolidation chemotherapy spares anthracycline exposure in the primary management of acute promyelocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1047-1053.

[9] Ferrara F. Acute promyelocytic leukemia: what are the treatment options[J]? *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(4): 587-596.

[10] Lou Y, Qian W, Meng H, *et al.* High efficacy of arsenic trioxide plus all-trans retinoic acid based induction and maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. *Leuk Res*, 2012, 37(1): 37-42.

[11] Hu J, Liu YF, Wu CF, *et al.* Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9): 3342-3347.

[12] Huang H, Qin Y, Xu R, *et al.* Combination therapy with arsenic trioxide, all-trans retinoic acid, and chemotherapy in acute promyelocytic leukemia patients with various relapse risks[J]. *Leuk Res*, 2012, 36(7): 841-845.

[13] Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, *et al.* Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2009, 113(9): 1875-1891.

[14] Godley LA, Larson RA. Therapy-related myeloid leukemia[J]. *Semin Oncol*, 2008, 35(4): 418-429.

(编辑: 张青山)