

· 专家述评 ·

# 儿童白血病化疗个体化的探讨

顾龙君

(上海第二医科大学附属新华医院/上海儿童医学中心, 上海 200000)

【中图分类号】 R733.71 【文献标识码】 A 【文章编号】 1008-8830(2001)06-0613-03

20世纪40年代氮芥( $\text{NH}_2$ )和叶酸拮抗剂氨喋呤用于治疗恶性淋巴瘤和白血病获得短暂缓解,揭开了化疗的序幕,“经典”化疗已经历了半个多世纪,特别是近20年已取得很大的长进,并获得可喜的成果,已能治愈70%~80%的儿童急性淋巴细胞白血病和Ⅲ~Ⅳ期非霍奇金氏淋巴瘤。然而,目前的化疗要再进一步提高疗效非常困难,尤其是经常出现的一些尚难解释的问题,这就是,若干患“同样类型”的白血病,同一化疗方案,同样的化疗药物,甚至相同的药物剂量,却产生完全不同的临床效应——疗效和毒副作用,因此,近几年提出对每一个不同个体的白血病患者,在用同一个总体方案下,采用同一药物的不同衍化物或同一药物取不同的剂量、不同的施药时间和施药方式,不同的辅助治疗和不同的支持治疗,这就是化疗个体化。以往的化疗个体化基本上都是“经验性”的,很少或基本上没有可靠的客观参数。近5~6年来正在逐步探索化疗个体化的理论依据和可参照的客观参数。

## 1 化疗疗效的三大要素——化疗个体化的思路依据

产生白血病化疗疗效有3个相互关联的要素,这就是①宿主因素;②疾病因素;③治疗因素。这三者相互关系的结果就是最终疗效(见图1)。

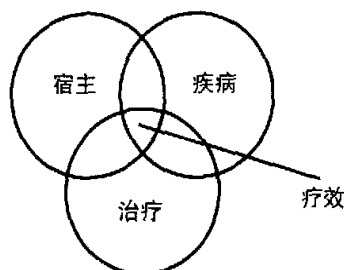


图1 白血病化疗疗效的3个关联因素

### 1.1 宿主相关因素

同一类型的白血病在不同的宿主会产生不同的治疗效应,以下是宿主相关的主要因素。

1.1.1 种族 不同种族有不同的预后和不同的治疗结果,在 St. Jude 儿童研究医院(SJCRH)和北美的一些研究中心的研究结果充分显示这一要素。从CCG 1983~1992年的研究中发现,在包括8762名儿童和青春期白血病患者中,显示治疗效应与种族相关;167例亚裔患者5年的无病生存(EFS)是89%,6703例白人是84%,1071例西班牙白人是78%,506例非洲裔美国人是74% ( $P < 0.01$ ),在有限的样本中,排除了他们治疗结果与社会经济地位和教育的相关性。这可能是细胞色素P450(CYP)酶基因遗传多态性与治疗反映特异的相关性。

1.1.2 年龄 成人急性白血病与儿童相比,成人白血病大多是难治,而老年白血病则更为难治,儿童中<1岁和>10岁者预后较差,而>1岁,<10岁的儿童白血病,尤其是急性淋巴细胞白血病,预后和疗效均明显为佳。

1.1.3 性别 女性白血病患者预后较男性佳,在儿童似乎更为明显。可能是由于内分泌因素和白血病细胞庇护所之差异所致。

1.1.4 遗传性素质 如Down氏综合征的白血病预后较佳,他们对化疗药物敏感性佳,这是由于与药物转运相关的功能基因(RFC等)在第21号染色体,Down氏综合征又称21三体综合征,他们具备了3条21号染色体,对化疗药物运转和药效极为有利。

1.1.5 营养和免疫状态 白血病患者,病前营养状态不佳,细胞免疫和抗体免疫低下者很难经受强烈化疗,他们往往因不能如期按计划完成预定的化疗方案,不能获缓解。早期复发,或发生治疗相关的死亡。

1.1.6 药物遗传学因素 细胞色素P450(CYP),谷胱甘肽-S转移酶(GST)变异性和药物基因组学(一系列化疗药物关键代谢酶基因遗传多态性)的差异,对同一药物、同一剂量产生完全不一致的临床疗

收稿日期: 2001-11-11

作者简介: 顾龙君,男,教授,博士生导师。

效和独特反应。

宿主因有关化疗药物诸如 6-MP,代谢关键酶 TPMT, Ara-c 代谢关键酶 CDA, DCK, L-ASP 作用相关的 ASase, CTX 作用相关的 DNA 修复酶系列, 表鬼白毒素(VP16、VM26)相关的 TOPO II 等酶活性及其相关基因的遗传多态性决定了宿主对这些药物的临床效应(疗效和毒副作用)。

我们对 6-MP 和 Ara-c 的初步研究发现 371 例中国汉族人 TPMT 的平均活性是  $(16.64 \pm 4.69)$  U/ml pRBCs, 介于美国白人 16.8 U/ml pRBCs 和黑人 14.4 U/ml pRBCs 之间,  $<10$  U/ml pRBCs 作为低活性, 汉族人与黑人更容易出现对 6-MP 不耐受的毒副反应。在 30 例 TPMT 低活性者中其基因型 TPMT \* 2 型 5 例, TPMT \* 3A 型 4 例, TPMT \* 3B 型 6 例, TPMT \* 3C 型 10 例(另 5 例基因型未定)。汉族人以 TPMT \* 3C 型为主, 这与欧

美国家不同, 白人以 TPMT \* 3B 或 TPMT \* 3A 型表现为主, 不同地区、不同民族的主要基因型可不一样, 因此对 6-MP 的临床效应也不一样。此外, Ara-c 代谢酶 DCK 活性高者其 CR 率明显高于 DCK 活性低者, CDA/DCK 比值低者 CR 率高。与门冬酰胺酶(L-ASP)作用相关的代谢酶门冬酰胺合成酶(ASase)活性低者疗效明显, 但 ASase 活性越低, 低蛋白血症明显, ASase 活性高者则疗效欠佳。还原性叶酸载体(RFC)功能佳者对 MTX 疗效好, 反之, 疗效则差; 甲氨嘌呤多聚谷氨酸(MTXPGs)饱和度越高, 其细胞毒作用越强。

2 疾病相关因素

白血病预后和疗效相关的疾病相关因素见表 1。其中, 目前被确认为是与转归密切相关的因素如下。

表 1 儿童 ALL 疗效相关因素

| 宿主相关          | 疾病相关              | 治疗相关             |
|---------------|-------------------|------------------|
| ·年龄           | ·白细胞计数(诊断时)       | ·治疗方案            |
| ·性别           | CNS 浸润            | ·早期治疗效应          |
| ·种族           | 纵隔肿块              | 第 7 天骨髓          |
| Down 氏综合征     | 脾肿大               | 第 14 天骨髓         |
| 免疫缺陷          | * 肾肿大             | 第 28 天骨髓         |
|               | * 睾丸疾病            | (第 7 天)外周血幼稚细胞数  |
| 营养            | * Hb $>10$ g/dl   | ·微量残留病(MRD)      |
| 依从性           | * 血小板 $<10$ 万/ml  | CDR III PCR      |
| 增长            | * 淋巴结明显肿大         | TCR PCR          |
|               | * FAB 形态学         | 免疫指纹             |
| 药物遗传学         |                   | PCR 接合免疫学方法      |
| 谷胱甘肽-S 转移酶变异型 | * PAS 阳性          | FISH             |
| 药物基因组学        | * 标记(DNA)指数       | 白血病克隆形成单位        |
|               |                   | 泼尼松效应            |
|               | ·T 细胞系列           | RBC 输鸟嘌呤核苷(TGNs) |
|               | 前 T 细胞系列          | 全身性甲基嘌呤暴露        |
|               | ·B 细胞系列           | 全身性甲氨嘌呤暴露        |
|               | CD10 阴性           | MTX 多聚谷氨酸(MTXPG) |
|               | * 髓系抗原阳性          |                  |
|               | ·染色体核型            | MTT 检测           |
|               | ·高二倍体             |                  |
|               | ·低二倍体             |                  |
|               | -4, +10           |                  |
|               | Del 9p            |                  |
|               | +10, -17, +18     |                  |
|               | 13q 12-14         |                  |
|               | 15(q13-15)        |                  |
|               | ·t(9;22)          |                  |
|               | ·t(4;11)          |                  |
|               | 其它 t(11q 23)      |                  |
|               | t(1;19)           |                  |
|               | ·balanced t(1;19) |                  |
|               | ·TEL/AML1         |                  |
|               | MLL 重排            |                  |
|               | LDH               |                  |
|               | 糖皮质激素受体数          |                  |

注: ·大多数研究被确认为是与转归相关的预后因素; \* 一般不再被认为是预后因素

2.1 诊断时白细胞计数

一般认为诊断时外周血白细胞计数  $>100 \times 10^9/L$  者预后较差。在儿童 ALL 和 AML 患者定为高危型:  $>50 \times 10^9/L$  者是中危型,  $<50 \times 10^9/L$  (有些研究中心定为  $<25 \times 10^9/L$ ) 者是低危(或标危

型)预后及治疗的转归较佳。

2.2 免疫表型

一般认为 T-ALL 对化疗强度的要求比 B 系列 ALL 要高, 如用同样相对足够强度的化疗, 则 T-ALL 的疗效较 B 系列 ALL 要差, 例如大剂量 MTX

(HDMTX)治疗,T-ALL者须用 $5\text{ g/m}^2$ ,B系列-ALL者无其他预后不利因素者则用 $2.5\sim 3\text{ g/m}^2$ 。

### 2.3 染色体核型

(1)染色体数目; $<40$ 条的低二倍体核型疗效差,CR率低,5年EFS低; $>50$ 条的高二倍体核型疗效佳,CR率高,5年EFS高。

(2)异常核型变化; $t(9;22)$ ,即 $ph^+$ 染色体和 $t(4;11)$ 即MLL重排的异常核型疗效较无核型畸变者差。但这二种核型在不同年龄,不同诊断时外周血白细胞计数时又有不同的差别, $<1$ 岁的 $t(9;22)$ 和 $t(4;11)$ 者疗效最差,5年EFS $<20\%$ ,2~9岁的 $t(9;22)$ 和 $t(4;11)$ 白细胞计数 $<25\times 10^9/L$ 者疗效稍好,5年EFS可争取达40%。 $t(12;21)$ 即TEL/AML1核型者疗效佳,其5年EFS可达85%~90%。

## 3 治疗相关因素

### 3.1 治疗方案

不同治疗方案对同类白血病患者疗效不同,一般来说,化疗强度较强者CR率和5年EFS较高,对T-ALL,HDMTX+CF治疗,MTX剂量为 $5\text{ g/m}^2$ 者其5年EFS比 $3\text{ g/m}^2$ 者高。在AML,DAE方案与DA方案其CR率相似,但5年EFS率则前者较高。

### 3.2 早期治疗效应

第7天骨髓象,第14天骨髓象 $M_1$ 级(原幼细胞 $<5\%$ ),其CR率和5年EFS明显为高,第28天CR者其5年EFS比NR者明显要高。此外,对ALL的泼尼松试验。每天 $60\text{ mg/m}^2$ 泼尼松 $\times 7$ 天,第8天白血细胞从 $>1000/uL$ 减到 $\leq 1000$ 者定为早期治疗反应佳,其疗效和预后明显比早期治疗反应差者要佳。

### 3.3 微量残留病(MRD)

用CDRⅢ PCR,TCR PCR,FCM,PCR结合免疫方法在治疗过程中检测MRD。治疗14天时原始细胞 $<5\%$ ,28天时PCR检测 $<10^{-2}$ 或免疫学(FCM)不能检测到白血病细胞者,远期疗效佳,5年EFS高,反之疗效则差,第28天MRD高的原先诊断为低危的患者,其危险程度分型应从低危提高为高危型,应按高危型治疗,以争取较佳的远期疗效。

### 3.4 化疗过程中药物代谢活性产物的检测和药物血浆浓度监测

用6-MP 10天后TGNs的检测,用MTX时白血细胞中MTXPGs的检测,用Ara-C时DCK和CDA等酶的检测,这将对这些药物有效性的预测和重新测算和选择药物的剂量具有重要意义和参考价值。

## 4 化疗个体化客观指标(参数)的重要性

在上述相关因素中,最为重要的是①宿主的药物遗传学;②染色体核型;③早期治疗效应;④MRD。这些都是难以改变的客观因素,在很大程度上明显影响近期和远期疗效,化疗个体化的措施应主要针对这些因素采取对策。

## 5 化疗个体化目前的对策和措施

根据上述的一系列因素分析有二个方面对策可能作为化疗个体化的依据并采取相应措施。

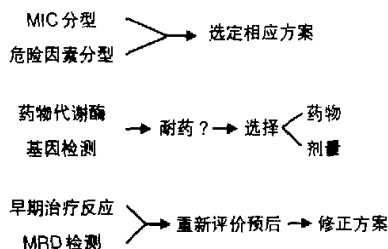
(1)精确并重新修正疾病危险程度采用适度的化疗。根据不同年龄、性别;不同疾病相关因素中不良的因素(高白细胞血症,T-ALL,不良染色体核型及融合基因);不良的早期治疗反应和治疗早期较高的MRD。在诊断时精确评价疾病危险程度(高危、中危、低危),在治疗过程中不断修正危险程度(诸如14天,28天MRD较高者应从低危升为高危,以免不缓解或早期复发)。

(2)根据药物遗传学和/或化疗药物基因组学的研究结果对每个患者检测相关药物代谢关键酶表型、基因型以选用最合适的制剂、剂型、剂量,施药时间和施药方式,真正做到循证医学原则下的以客观参数指导化疗个体化,以最小的毒副作用达到最大的治疗疗效,明显提高白血病患者的长期EFS率。

## 6 展望

(1)化疗模式的可能改变

现假设“可能的个体化治疗模式”:



(2)化疗药物基因组学研究和应用。

(3)检测手段的规范化、简化和快速化: Genechip技术的开发和应用。

(本文编辑: 曹耕中)