

# 复发急性早幼粒细胞白血病患者 早期死亡风险因素分析

孙嘉悦 路明 张迎媚 周晋

**摘要** 目的 本研究分析了接受亚砷酸(ATO)单药诱导治疗血液学复发的急性早幼粒细胞白血病(APL)患者早期死亡(ED)的发生率,病因和预后因素,以期在临床实践中患者入院后数小时内快速鉴别出ED高风险病例提供帮助。**方法** 收集笔者医院近9年收治的96例连续接受单药ATO诱导治疗过程中发生血液学复发的APL患者临床及实验室资料,选择了11个临床参数作为候选ED风险因素进行单变量和多变量统计学分析。**结果** 共有22例患者(22.9%)发生了ED,ED的最主要原因为出血,其次为分化综合征、感染和其他原因。男性、白细胞计数 $>10 \times 10^9/L$ 、D二聚体 $>4\text{mg/L}$ 、血浆尿酸 $>$ 正常和血浆肌酐 $>$ 正常是复发APL患者ED的独立危险因素。**结论** 本研究提供的临床相关信息可能会为复发APL患者设计风险适宜的治疗方案最终降低ED率提供帮助。

**关键词** 急性早幼粒细胞白血病 复发 早期死亡 预后因素

**中图分类号** R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.08.014

## Prognostic Factors for Early Death in Patients with Relapsed Acute Promyelocytic Leukemia Treated with Single-agent Arsenic Trioxide.

Sun Jiayue, Lu Ming, Zhang Yingmei, et al. Center for Hematology and Oncology, The First Affiliated Hospital of Harbin Medical University & Maternal and Child Health Care Hospital of Heilongjiang Province, Heilongjiang 150000, China

**Abstract Objective** To investigate the incidence, causes, and prognostic factors of early death (ED) in patients with hematologically relapsed acute promyelocytic leukemia (APL), who all received single-agent arsenic trioxide (ATO) as induction therapy, to help clinicians to rapidly identify patients at a high risk of ED within the first few hours of hospital admission. **Methods** The clinical data of 96 consecutive patients diagnosed as hematologically relapsed APL over a period of 9 years in our hospital were collected. All patients received single-agent ATO as induction therapy. Eleven clinical and laboratory parameters were chosen for univariate and multivariate statistical analysis. **Results** Totally 22 relapsed (22.9%) patients died within the first 30 days of induction treatment. Hemorrhage was the main cause of ED, followed by differentiation syndrome, infection, and other causes. Male sex, white blood cell count  $>10 \times 10^9/L$ , D-dimer  $>4\text{mg/L}$ , elevated serum uric acid level and increased serum creatinine level were independent risk factors for ED in the relapsed patients. **Conclusion** These data furnish clinically relevant information that might be useful for designing more appropriate risk-adapted treatment protocols aimed at reducing ED rate in patients with relapsed APL.

**Key words** Acute promyelocytic leukemia; Relapse; Early death; Prognostic factor

在过去的几十年间,随着诱导分化治疗药物的出现及其临床应用,急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)患者临床缓解率已达90%。但早期死亡(early death, ED),即治疗开始前及自诱导治疗开始的30天内发生的死亡,发生率仍高达5%~11%,是目前APL临床治疗中所面临的棘手问

题之一<sup>[1]</sup>。关于初诊APL患者ED的发生率,原因和预后因素的报道较多,但据笔者所知,目前尚无关于复发APL患者ED情况的相关文献。亚砷酸(arsenic trioxide, ATO)是目前复发APL患者最有效的治疗药物<sup>[2,3]</sup>。

本研究对接受ATO单药挽救治疗的血液学复发APL患者ED的发生率,病因和预后因素进行了回顾性分析,旨在为临床实践中快速鉴别出ED高风险患者提供帮助。

## 对象与方法

1. 研究对象:病例资料来源于哈尔滨医科大学附属第一医院2008年12月~2017年12月期间连续收

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81270589)

作者单位:150000 哈尔滨医科大学附属第一医院血液肿瘤中心(孙嘉悦、张迎媚、周晋);150000 哈尔滨,黑龙江省妇幼保健院(路明)

通讯作者:周晋,教授,博士生导师,电子信箱:jinzhou1111@126.com

com

治的138例血液学复发的APL患者。其中96例患者(69.6%)在诊断时t(15;17)和(或)PML/RAR $\alpha$ 融合基因阳性,并且采用单药ATO作为挽救治疗方案,纳入本研究。在96例复发患者中,51例为第1次复发,29例为第2次复发,16例为第3次复发;其中28例患者前期在笔者医院治疗,其余68例前期在外院接受治疗;3例患者在入院12h内,尚未接受ATO治疗即死亡。

2. 治疗方法:所有患者均采用ATO注射液每日0.16mg/kg(最大剂量10mg/d),持续连续输注直至血液学完全缓解,最多不超过60剂。该研究经哈尔滨医科大学附属第一医院伦理学委员会批准。

3. 候选风险因素:为了便于临床医生在患者入院的最初几小时内快速鉴别出高危ED患者,本研究纳入候选风险因素的原则是必须是临床上可以快速获得的实验室检测参数。基于这一原则并参照文献报道<sup>[1,4-6]</sup>,本研究最终选择了11个临床参数作为候选风险因素进行统计分析。除了常规的年龄、性别及是否发热外,还包括了反映肿瘤负荷、凝血紊乱程度、肝肾功能的参数,详见表1。

4. 统计学方法:为方便临床评估,所有连续变量均先转化为二分类变量,分界点均设定在正常值和异常值的交界处。使用SPSS 22.0统计学软件对数据进行统计分析,单变量分析采用Pearson's Chi-square test或Fisher's exact test。多变量分析采用Logistic回归模型,后退法选择变量。多变量分析中,缺失数据(<4%)以中位数来代替,以P<0.05为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 患者ED发生情况分析:患者入院时临床特征见表1。共有22例患者(22/96,22.9%)发生了ED,其中17例患者(17/22,77.3%)ED发生于诱导治疗的前两周(图1A)。发生ED的中位时间为7天(0~27天)。

患者ED原因依次为出血、分化综合征、感染和其他原因,见表2。其中3例患者存在2种死亡原因。出血是患者ED的最主要原因:17例(17/22,77.3%)患者死于出血。大部分致命性出血发生在治疗的前2周(14/17,82.4%),详见图1B。患者发生出血相关ED的中位时间为2天(范围:0~27天)。出血相关ED原因包括脑出血(15例,88.2%)和DIC(2例,11.8%)。15例患者死于单一出血因素,见表2。

表1 复发APL患者的基本特征(n=96)

| 项目                           | 数值(n)             |
|------------------------------|-------------------|
| 年龄                           |                   |
| 中位数(范围)(岁)                   | 38(4~76)          |
| ≤50岁                         | 72                |
| >50岁                         | 24                |
| 性别                           |                   |
| 男性                           | 37                |
| 女性                           | 59                |
| 发热                           |                   |
| 是                            | 72                |
| 否                            | 24                |
| WBC计数                        |                   |
| 中位数(范围)(×10 <sup>9</sup> /L) | 3.15(0.59~127.80) |
| ≤10×10 <sup>9</sup> /L       | 75                |
| >10×10 <sup>9</sup> /L       | 21                |
| PLT计数                        |                   |
| 中位数(范围)(×10 <sup>9</sup> /L) | 41.8(1~302)       |
| ≥30×10 <sup>9</sup> /L       | 56                |
| <30×10 <sup>9</sup> /L       | 40                |
| FIB                          |                   |
| 中位数(范围)(g/L)                 | 1.47(0.28~3.94)   |
| ≥1.0g/L                      | 69                |
| <1.0g/L                      | 27                |
| D-dimer                      |                   |
| 中位数(范围)(mg/L)                | 3.00(0.08~40.00)  |
| ≤4mg/L                       | 56                |
| >4mg/L                       | 40                |
| 肌酐                           |                   |
| 中位数(范围)(μmol/L)              | 66.7(4.8~183.0)   |
| ≤正常高值                        | 90                |
| >正常高值                        | 6                 |
| 尿酸                           |                   |
| 中位数(范围)(μmol/L)              | 274.5(4.2~892.0)  |
| ≤正常高值                        | 85                |
| >正常高值                        | 11                |
| 谷草转氨酶                        |                   |
| 中位数(范围)(U/L)                 | 19.7(7.8~680.0)   |
| ≤正常高值                        | 86                |
| >正常高值                        | 10                |
| 白蛋白                          |                   |
| 中位数(范围)(g/L)                 | 43.2(26.6~54.7)   |
| ≤正常高值                        | 93                |
| >正常高值                        | 3                 |

WBC. 白细胞;PLT. 血小板;FIB. 纤维蛋白原;D-dimer. D二聚体

分化综合征相关ED有3例患者(3/22,13.6%),分别发生于患者治疗的第1、2和第22天(图1C)。感染相关ED有2例(2/22,9.1%),分别于治疗的第22和第25天死于肺炎(图1D)。仅1例患者ED归因于单一感染因素。3例患者死因归于其

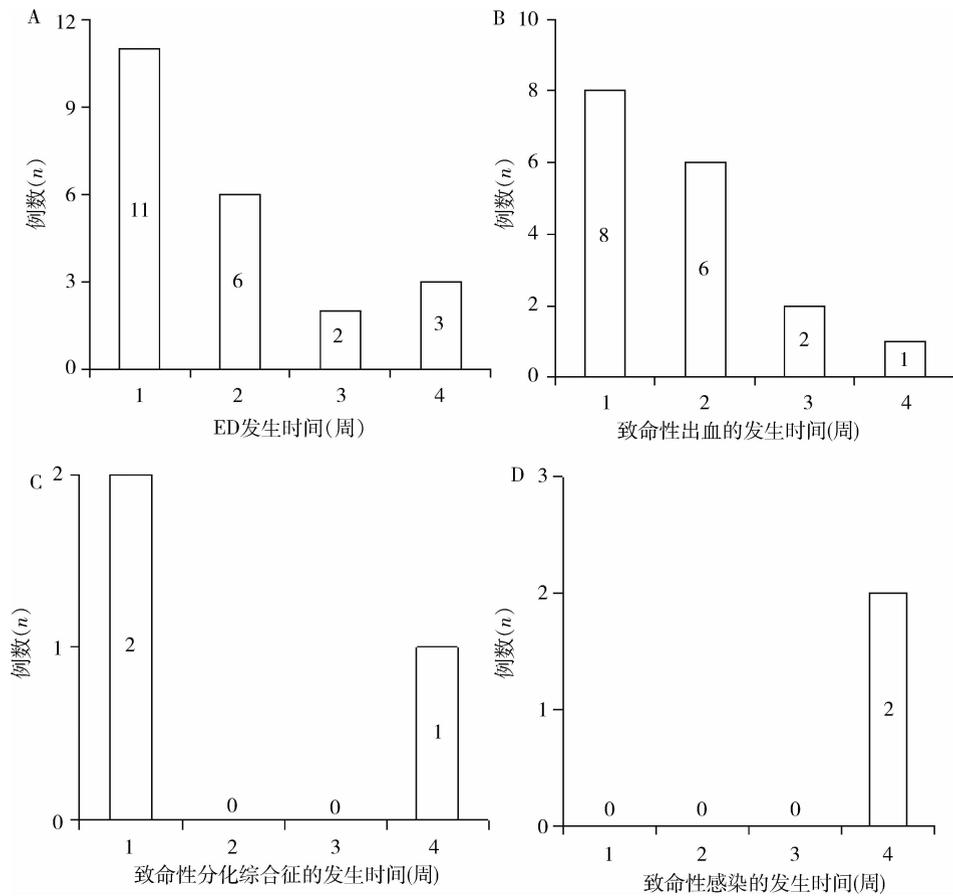


图1 复发 APL 患者 ATO 诱导治疗期间 ED

A. ED 发生时间;B. 致命性出血发生时间;C. 致命性分化综合征发生时间;D. 致命性感染的发生时间

他原因:1 例死于肺栓塞,2 例死于中枢神经系统白血病,见表 2。

表 2 复发 APL 患者早期死亡原因

| 早期死亡原因    | n  | 时间[天,中位数(范围)] |
|-----------|----|---------------|
| 脑出血       | 13 | 8(0~27)       |
| 脑出血+分化综合征 | 2  | 1             |
| 弥散性血管内凝血  | 2  | 15(13~17)     |
| 肺栓塞       | 1  | 6             |
| 感染        | 1  | 25            |
| 感染+分化综合征  | 1  | 22            |
| 中枢神经系统白血病 | 2  | 4(3~5)        |
| 总计        | 22 | 7(0~27)       |

2. 复发 APL 患者 ED 风险因素的筛选:单因素分析结果显示,白细胞(white blood cell, WBC)计数,血浆纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D 二聚体(D-dimer)、肌酐、尿酸、白蛋白和谷草转氨酶水平均与 ED 显著相关,而年龄、性别、发热、血小板(platelet, PLT)

计数对 ED 无预测意义,详见表 3。

多因素分析结果表明男性、WBC 计数  $> 10 \times 10^9/L$ 、D 二聚体  $> 4mg/L$ 、血浆尿酸  $>$  正常和血浆肌酐  $>$  正常是复发 APL 患者 ED 的独立危险因素,详见表 4。

### 讨 论

据笔者所知,这是国内首篇关于复发 APL 患者 ED 发生率、原因及风险因素的报道。这主要是由于这类患者数量相对较少并缺乏统一的治疗方案。关于初发 APL 患者给予单药 ATO 诱导治疗 ED 发生情况的研究目前仅发现 3 个,其 ED 发生率分别为 14.3% (1/7), 13.9% (10/72) 和 14.7% (29/197)<sup>[2,5,7]</sup>。本研究复发 APL 患者 ED 率(22.9%)与这些报道比较偏高,提示复发 APL 患者有更高的 ED 风险。与其他研究不同,本研究发现部分患者死亡原因较复杂,很难将其归结于某一特定原因。总体而言,出血是导致患者死亡的最主要原因,其次为分化综合征,感染和其他原因<sup>[4,5,8]</sup>。

表3 复发 APL 患者早期死亡预测因素的单变量分析

| 变量                           | 早期存活( <i>n</i> )  | 早期死亡( <i>n</i> )   | <i>P</i> |
|------------------------------|-------------------|--------------------|----------|
| 年龄                           |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(岁)                   | 37.5(4~60)        | 40.5(11~76)        |          |
| ≤50岁                         | 58                | 14                 | 0.261    |
| >50岁                         | 16                | 8                  |          |
| 性别                           |                   |                    |          |
| 男性                           | 31                | 6                  | 0.319    |
| 女性                           | 43                | 16                 |          |
| 发热                           |                   |                    |          |
| 是                            | 59                | 13                 | 0.089    |
| 否                            | 15                | 9                  |          |
| WBC计数                        |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(×10 <sup>9</sup> /L) | 2.83(0.59~48.20)  | 10.8(0.92~127.8)   |          |
| ≤10×10 <sup>9</sup> /L       | 65                | 10                 | 0.000    |
| >10×10 <sup>9</sup> /L       | 9                 | 12                 |          |
| PLT计数                        |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(×10 <sup>9</sup> /L) | 42.7(1~302)       | 27.5(8~229)        |          |
| ≥30×10 <sup>9</sup> /L       | 47                | 9                  | 0.084    |
| <30×10 <sup>9</sup> /L       | 27                | 13                 |          |
| FIB                          |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(g/L)                 | 1.66(0.495~3.940) | 0.93(0.28~3.56)    |          |
| ≥1.0g/L                      | 58                | 11                 | 0.015    |
| <1.0g/L                      | 16                | 11                 |          |
| D-dimer                      |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(mg/L)                | 2.50(0.08~40.00)  | 5.89(0.208~35.430) |          |
| ≤4mg/L                       | 49                | 7                  | 0.006    |
| >4mg/L                       | 25                | 15                 |          |
| 血肌酐                          |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(μmol/L)              | 64.1(4.8~105.9)   | 75.1(39.9~183.0)   |          |
| ≤正常高值                        | 73                | 17                 | 0.002    |
| >正常高值                        | 1                 | 5                  |          |
| 血尿酸                          |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(μmol/L)              | 253.1(4.2~554.9)  | 380.4(124~892)     |          |
| ≤正常高值                        | 71                | 14                 | 0.000    |
| >正常高值                        | 3                 | 8                  |          |
| 谷草转氨酶                        |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(U/L)                 | 18.55(7.8~204.0)  | 31.9(9.8~680.0)    |          |
| ≤正常高值                        | 70                | 16                 | 0.009    |
| >正常高值                        | 4                 | 6                  |          |
| 白蛋白                          |                   |                    |          |
| 中位数(范围)(g/L)                 | 43.5(34.5~53.4)   | 39.7(26.6~54.7)    |          |
| ≤正常高值                        | 74                | 19                 | 0.011    |
| >正常高值                        | 0                 | 3                  |          |
| 总数                           | 74                | 22                 | -        |

表4 复发 APL 患者早期死亡危险因素的多变量分析

| 项目                         | 不利因素    | 优势比    | 95% CI        | <i>P</i> |
|----------------------------|---------|--------|---------------|----------|
| 性别                         | 男性      | 9.269  | 1.337~64.255  | 0.024    |
| WBC计数(×10 <sup>9</sup> /L) | >10     | 14.409 | 2.790~74.419  | 0.001    |
| D-dimer(mg/L)              | >10     | 7.660  | 1.702~34.480  | 0.008    |
| 血肌酐(μmol/L)                | >4      | 56.952 | 4.125~786.209 | 0.003    |
| 血尿酸(μmol/L)                | >normal | 7.721  | 1.302~45.784  | 0.024    |

虽然在一些研究中, ECOG (eastern cooperative oncology group performance status) 评分是 APL 患者诱导治疗 ED 发生风险的强有力的预测因素, 但由于 ECOG 评分易受观察者主观因素的影响, 因此本研究未将 ECOG 评分纳入候选风险因素<sup>[1]</sup>。

多因素分析结果发现男性、WBC 计数  $> 10 \times 10^9/L$ 、D 二聚体  $> 4mg/L$ 、血浆尿酸水平  $>$  正常和血浆肌酐水平  $>$  正常是复发 APL 患者 ED 的独立危险因素。由于合并这些高危因素的复发患者 ED 风险增加, 因此, 对这些患者应加强监护及支持对症治疗。研究显示男性、增高的 WBC 计数及增高的血浆肌酐水平也是给予全反式维甲酸诱导联合化疗治疗的初发 APL 患者 ED 发生的风险因素<sup>[4,5,9]</sup>。

血浆尿酸水平增高是复发 APL 患者 ATO 诱导治疗时发生 ED 的高危因素, 未发现有尿酸水平增高与接受分化药物为主的诱导治疗的初发 APL 患者 ED 发生相关的报道。Tsimberidou 等<sup>[10]</sup> 和 Yamauchi 等<sup>[11]</sup> 研究发现在 AML 患者高尿酸水平预示预后差。尿酸是细胞核苷酸降解产物, 是细胞快速增殖的反应。因此 APL 患者血清尿酸水平可以反映血液中 APL 细胞增殖潜能。笔者推测可能 APL 细胞增殖潜能高的复发 APL 患者对诱导治疗反应慢, 因此, ED 风险增加。因此, 复发 APL 患者合并血尿酸增高时一定要提高警惕。

患者单纯分子学复发在笔者医院并不少见, 一旦发现分子学复发, 立即给予积极诱导缓解治疗。本研究未包括分子学复发患者, 主要是由于分子学复发患者的临床特征和预后与血液学复发患者明显不同。分子学复发患者往往除 PML/RAR $\alpha$  融合基因阳性外, 入院时症状、体征以及实验室检查结果均为阴性。更重要的是, 很少有单纯分子学复发患者发生 ED, 即分子学复发患者 ED 风险很低。既然 ED 是本项研究的关注点, 单纯分子学复发患者就未纳入本研究。

本研究存在一定局限性, 首先, 作为一项回顾性研究, 一些可能有预后预测意义的临床参数由于数据缺失严重, 只好放弃, 比如血浆乳酸脱氢酶水平。其次, 本组患者中仅有 22 例发生 ED, 死亡病例数偏少将不利于危险因素的筛出。还需要进一步的大规模多中心的前瞻性研究以验证本研究结果。

本研究是国内首个关于 ATO 单药诱导治疗 APL

复发患者 ED 的发生率, 原因及预后因素的报道。明确复发 APL 患者早期死亡的原因和危险因素, 针对不同早期死亡风险患者制定与风险相对应临床治疗方案, 对降低 APL 患者早期病死率具有重要意义。

#### 参考文献

- 1 Lehmann S, Ravn A, Carlsson L, *et al.* Continuing high early death rate in acute promyelocytic leukemia: a population - based report from the Swedish Adult Acute Leukemia Registry [J]. *Leukemia*, 2011, 25: 1128 - 1134
- 2 Niu C, Yan H, Yu T, *et al.* Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow - up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients [J]. *Blood*, 1999, 94: 3315 - 3324
- 3 Huan SY, Yang CH, Chen YC. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 38: 283 - 293
- 4 de la Serna J, Montesinos P, Vellenga E, *et al.* Causes and prognostic factors of remission induction failure in patients with acute promyelocytic leukemia treated with all - trans retinoic acid and idarubicin [J]. *Blood*, 2008, 111: 3395 - 3402
- 5 Ghavamzadeh A, Alimoghaddam K, Rostami S, *et al.* Phase II study of single - agent arsenic trioxide for the front - line therapy of acute promyelocytic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 2753 - 2757
- 6 Hassan IB, Zaabi MR, Alam A, *et al.* Characteristics features and factors influencing early death in acute promyelocytic leukemia; Experience from United Arab Emirates (UAE) [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106: 90 - 98
- 7 Mathews V, George B, Chendamarai E, *et al.* Single - agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: long - term follow - up data [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3866 - 3871
- 8 Di Bona E, Avvisati G, Castaman G, *et al.* Early haemorrhagic morbidity and mortality during remission induction with or without all - trans retinoic acid in acute promyelocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2000, 108: 689 - 695
- 9 Lou Y, Ma Y, Suo S, *et al.* Prognostic factors of patients with newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treated with arsenic trioxide - based frontline therapy [J]. *Leuk Res*, 2015, 39: 938 - 944
- 10 Tsimberidou AM, Kantarjian HM, Wen S, *et al.* The prognostic significance of serum beta2 microglobulin levels in acute myeloid leukemia and prognostic scores predicting survival: analysis of 1,180 patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 721 - 730
- 11 Yamauchi T, Negoro E, Lee S, *et al.* A high serum uric acid level is associated with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33: 394

(收稿日期: 2018 - 11 - 05)

(修回日期: 2018 - 11 - 06)