

· 指南与解读 ·

培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病 和恶性淋巴瘤的专家共识

中国临床肿瘤学会(CSCO) 中华医学会血液学分会(CHS) 中华儿科血液学分会(CCHS)

【关键词】 培门冬酶; 急性淋巴细胞白血病; 恶性淋巴瘤

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1009-0460(2013)03-0256-08

1 概述

培门冬酶(polyethylene glycol conjugated asparaginase, PEG-ASP),即左旋门冬酰胺酶聚乙二醇衍生物,是一种对于门冬酰胺酶进行聚乙二醇(polyethylene glycol, PEG)化学偶联修饰后的新型门冬酰胺酶制剂,属于长效门冬酰胺酶^[1]。1994年,PEG-ASP(Enzon公司生产,商品名:Oncaspar)经美国食品药品监督管理局(FDA)批准首先在美国上市,1996年在欧洲获准上市。该药保持了左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-ASP)的生物活性,降低了外源性细菌蛋白质的免疫原性,同时在人体内的半衰期大为延长,是L-ASP的4~6倍,增强了药物的疗效;无速发性免疫过敏反应,且不良反应与L-ASP相似^[2-3]。2002年,江苏恒瑞医药公司自主仿制了国产PEG-ASP注射液(商品名:艾阳),2004年至2005年在全国6家血液病中心进行了Ⅱ期临床试验,治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病(ALL)132例,完全缓解率与L-ASP对照组相同,而毒副作用小于L-ASP。2009年经国家药品食品管理监管局(SFDA)批准在中国上市。3年来,国产PEG-ASP注射液广泛用于治疗儿童和成人ALL以及恶性淋巴瘤,已积累了一定的临床经验^[4]。

L-ASP是一种降解血清中门冬酰胺的细菌酶,是儿童和成人ALL治疗方案中的重要药物^[5-15]。ALL细胞不能生成门冬酰胺,依赖于血浆中的门冬酰胺进行蛋白质合成;耗竭血浆门冬酰胺可抑制蛋白质合成,从而抑制RNA和DNA合成,导致白血病细胞的凋亡^[9]。最常用的门冬酰胺酶制剂为天然未修饰的酶,来源于大肠杆菌。儿童和成人ALL诱导方案中添加L-ASP能够提高完全缓解率(CR)和

治愈率^[16-18],所以L-ASP也已成为ALL的最主要治疗药物之一。此外,非随机和随机临床研究表明,在ALL巩固期,L-ASP联合化疗药物可显著延长新诊断的儿童和成人ALL的无病生存期^[19-20]。

采用L-ASP为基础的化疗方案治疗成人恶性淋巴瘤已有30多年的历史,近年来更是备受关注^[16,19-21]。该类方案明显改善患者的近期疗效和远期生存,尤其对于NK/T细胞淋巴瘤和前体T淋巴瘤母细胞淋巴瘤疗效显著^[20]。从2010年版NCCN指南起,以L-ASP为基础的联合化疗已列为NK/T细胞淋巴瘤的一线治疗方案。

近年来,恶性淋巴瘤的发病率逐年上升,业已成为危害人类健康的常见恶性肿瘤。其中,NK/T细胞淋巴瘤以及前体T淋巴瘤母细胞淋巴瘤的发病人数也明显增加,这两种类型淋巴瘤的发病具有明显的区域分布特点,在欧美国家发病率较低,而在我国等亚洲国家发病率较高。治疗方案中的L-ASP作用机制独特,疗效确切,但由于过敏及其他不良反应,缺乏安全性,明显地限制了其临床应用^[22]。大肠杆菌来源的门冬酰胺酶最主要、最常见的毒性是过敏反应,发生率高达15%~73%,还包括其他不良反应,并且在成人中更为常见和严重^[23-24]。

PEG-ASP是将L-ASP与聚乙二醇(PEG)及磷脂双分子层连接而成^[8],该药的磷脂双分子层可增加门冬酰胺酶的稳定性,保护酶不易被水解,延长了该酶的作用时间从而保持其长效,半衰期为(170±45)h;而采用聚乙二醇(PEG)包裹,可以避免人体免疫系统识别,极大地降低了过敏风险^[3,25]。PEG-ASP在对大肠杆菌L-ASP过敏病史的儿童中使用安全性高,适用于需要L-ASP但对天然状态过敏的患者^[26]。PEG-ASP的另一优势在于其半衰期

较大肠杆菌或欧文氏菌 L-ASP 延长,对于改善该药的药物代谢动力学状况非常重要。此外,PEG-ASP 可一次性注射,解决了 L-ASP 多次给药带来的不便。在复发性儿童和成人 ALL、既往曾使用天然的 L-ASP 以及新诊断的儿童和成人 ALL 中,PEG-ASP 的抗白血病活性与大肠杆菌 L-ASP 相似^[27]。

简而言之,PEG-ASP 具有更长的半衰期,长达 (7±2) 天;更优的安全性,过敏发生率为 5%~18%,无严重不良反应;更好的依从性,每 2 周 1 次;更高的性价比,节省住院和抗过敏等辅助治疗的费用。为了更好地掌握和使用 PEG-ASP,我们组织了多位国内血液内科、血液儿科、肿瘤内科医师及药理学专家,认真讨论了其临床应用和不良反应的处理措施,形成本共识,供临床医师参考。

2 PEG-ASP 的药理学、动物实验及毒理研究

L-ASP 是治疗 ALL 和非霍奇金淋巴瘤(NHL)的重要药物,已用于临床达 30 年之久。由于 L-ASP 容易引起过敏反应,近 10 年来已将 PEG-ASP 作为替代药物在临床广泛应用。PEG-ASP 治疗 ALL 的缓解率和长期生存率与 L-ASP 相当,但对抗白血病的确切作用机理仍需继续探索^[25]。

2.1 L-ASP 的研究历史 1953 年,Kidd 发现豚鼠血清对淋巴瘤有治疗作用,1962 年,Clementi 观察到豚鼠血清中抗淋巴瘤的活性物质是 L-ASP。Mashbum 和 Wriston 随后证明 L-ASP 可从大肠杆菌中提取,可通过该酶的大规模生产而应用于临床治疗。

随后临床上开始采用 L-ASP 来治疗 ALL 及恶性淋巴瘤,明显改善了患者的近期疗效和远期生存^[28-29],但在使用中发现大肠杆菌和欧文氏杆菌来源的 L-ASP 引起超敏反应相当普遍^[30-31]。在欧文氏杆菌属胡萝卜软腐欧文氏杆菌中发现的左旋天门冬酰胺与大肠杆菌酶没有交叉反应活性,而且两种酶都具有高免疫原性^[32],为了减低这种外源性蛋白的免疫原性,减少过敏的发生,人们将 L-ASP 与聚合物(乙二醇)结合,该过程可保护药物活性同时降低其潜在的免疫原性。与天然 L-ASP 相比,该修饰在动物模型中能够降低抗体形成,且可显著延长药物作用时间^[33]。因此,PEG-ASP 可降低超敏反应,临床使用更加安全^[3,6-7]。

2.2 药物性质和药理学

2.2.1 作用机理 纯化来源大肠杆菌的 L-ASP 分子量为 133 000~141 000,由 4 个亚基组成,能将血

浆中左旋天门冬酰胺水解为 L-天门冬氨酸和氨,而左旋天门冬氨酸是细胞合成蛋白质所必需的氨基酸,如果发生耗竭将导致蛋白质合成障碍及细胞死亡^[34]。正常组织细胞有天门冬酰胺合成酶(AS),能够自身合成天门冬酰胺,而 ALL 及淋巴瘤等肿瘤细胞不能自身合成天门冬酰胺,因为 ALL 细胞通常仅有很低的 AS,并且不能向上调节 AS 基因,易导致细胞死亡^[35]。已经证明天门冬酰胺耗竭后,鼠类 L5178Y 细胞株和 MOLT-4 人类 T-类淋巴母细胞株发生 G₁ 期细胞周期停滞,从而发生凋亡。在 HL60 前髓细胞性白血病细胞株中的实验表明,左旋天门冬酰胺似乎需要功能性 p53 蛋白从而产生凋亡。

2.2.2 药物代谢动力学 所有 L-ASP 制剂的药代动力学都表现为单相消除,半衰期大约 14h^[2,7]。注射后 L-ASP 在血管空间内大量残留,并已在胸水和腹水中检测到该药物,但在脑脊液中未检测到。已证明使用 L-ASP 治疗后可在脑脊液中耗竭天门冬酰胺,且脑膜白血病已经采用 L-ASP 治疗并且获得成功。

2.2.3 抗药性及耐药性 L-ASP 产生抗药性主要有两种机理。对该药物有临床抗药性 ALL 患者的染色体中门冬酰胺合成活性增加^[35]。在鼠类淋巴瘤细胞中也观察到这种现象,并且在数种细胞株中都可发现门冬酰胺合成的信使 RNA 增加(包括酶浓度)。L-ASP 第二个可能的抗药性产生机理似乎与抗体形成有关,抗体可以使 L-ASP 失效,疾病容易复发^[36-37]。Woo 等^[38]对儿童 ALL 研究和 Larson 等对成人 ALL 研究发现,该药物过敏的患者对最终治疗结果没有影响,这可能是过敏患者已经接受足量抗白血病的 L-ASP,而且 L-ASP 并不需要更长时间给药^[39]。

2.3 PEG-ASP 制剂 已经在多种哺乳动物的血清和细菌株中发现了 L-ASP,但仅大肠杆菌和欧文氏杆菌能大量生产 L-ASP^[16]。尽管两种来源的药物药代动力学表现不同,但两种来源的药物仍具有相同的作用机理和毒性,对一种药物过敏患者通常对另外一种 L-ASP 不会过敏^[30,32,40]。在 20 世纪 80 年代进行了 PEG-ASP(培天门冬酶)研发并首次用于临床试验,是大肠杆菌酶产生的 L-ASP 的聚乙二醇化修饰制剂,具有与欧文氏杆菌以及未修饰的大肠杆菌酶制剂相同的毒性曲线,虽然超敏反应的频率和药代动力学性质与天然药物不同^[7]。

为了克服速发性过敏反应这一问题,人们采用

化学聚合物 polyethylene glycol (PEG) 和门冬酰胺酶蛋白共价连接, 所产生的门冬酰胺酶-PEG 复合物 (PEG-ASP) 不但仍然保留门冬酰胺酶的生物活力, 还能够有效减低人体免疫系统的识别, 减低和消除由免疫系统造成的过敏等副作用。而且, 在人体内 PEG-ASP 的半衰期大为延长, 增强了药物的疗效, 其在人体抗蛋白酶水解的能力比门冬酰胺酶提高 10 倍以上, 剂量和使用频率大大减低。临床应用表明, PEG-ASP 保持了门冬酰胺酶的抗肿瘤作用, 而过敏反应明显降低^[2,3,6,41]。

3 PEG-ASP 的临床应用

大肠杆菌和欧文氏杆菌来源的 L-ASP 在临床应用已有 30 多年历史, PEG-ASP 上市也已 15 年, 在国外积累了在儿童成人 ALL 和淋巴瘤方面较多的临床经验。但 PEG-ASP 在国内上市才 3 年, 临床经验尚较少。

3.1 I 期临床试验

3.1.1 国外 I 期临床试验 Ho 等^[2] 入组 31 例患者, PEG-ASP 使用剂量为 500 ~ 8000U/m², 每 14 天静脉给药 1 次。结果显示, 药物的平均半衰期为 357h, 支持每 2 周使用 1 次。3 例出现过敏反应, 分别于给予 500、2000、4000U/m² 剂量时出现, 表明该药物的超敏反应不受剂量影响。国外大部分的 I 期临床试验表明, PEG-ASP 2000 ~ 2500U/m² 为有效且安全剂量, 2 周给药 1 次, 静脉滴注或皮下注射均可^[1]。

3.2 II 期临床试验

3.2.1 国外 II 期临床应用 Ettinger 等^[3] 对 21 例复发 ALL 患者单次给予 PEG-ASP 2000U/m²。所有患者既往均接受过 L-ASP 治疗。第 14 天对其中 18 例患者进行疗效评估, 3 例 (17%) CR 和 1 例 (6%) PR, 有效率为 23%。该研究中 19 例患者联合应用长春新碱、阿霉素和强的松治疗, 有效率达到 78%。这一结果与 L-ASP 联合其他多种药物治疗所达到的反应率完全具有可比性。

另外数项研究表明, PEG-ASP 联合其他化疗药物在初诊、晚期 ALL 患者及恶性淋巴瘤患者均获得一定疗效^[6,8,42]。

对 L-ASP 出现明确超敏反应的患者应用 PEG-ASP 联合其他诱导化疗药物的结果显示, CR 率为 36%, PR 率为 14%^[27]。

3.2.2 国内多中心 II 期临床试验^[4]

(1) 资料与方法

① 病例选择 2004 年 6 月至 2005 年 9 月 PEG-ASP 注射液 II 期临床试验协作组的 6 家医院共收治初治的儿童 ALL 患者 135 例, 其中可行疗效分析 131 例。男性 84 例, 女性 47 例; 年龄 3 ~ 18 岁; 试验组 65 例 (标危组 43 例, 高危组 22 例), 对照组 66 例 (标危组 52 例, 高危组 14 例), 两组病例在性别、年龄、药物过敏史、所患其他疾病史等项均衡可比。所有患者家属签署知情同意书。见表 1。

表 1 两组患者一般资料的比较 [例 (%)]

临床病理参数	试验组 (n=65)	对照组 (n=66)	P
年龄 (岁)	9.0 ± 5.0	8.0 ± 4.4	0.248
性别			0.805
男	41 (63.1)	43 (65.2)	
女	24 (36.9)	23 (34.9)	
药物过敏史			1.000
无	64 (98.5)	65 (98.5)	
有	1 (1.6)	1 (1.5)	
患其他疾病情况			0.648
无	48 (73.9)	51 (77.3)	
有	17 (26.2)	15 (22.7)	

② 治疗方案 试验组用 VCR、DNR、PEG-ASP 和 Pred 组成的 VDPAP 方案; 对照组用 L-ASP 替代 PEG-ASP 组成的 VDLP 方案。具体用法: VCR 1.4mg/m² (最大剂量 2mg), 静脉注射, 第 8、15、22、29 天; DNR 30 mg/m², 静脉滴注, 第 8、9 天; PEG-ASP 2500IU/m² (最大剂量 3750IU/m²), 肌肉注射, 第 10、24 天; 或 L-ASP 6000IU/m², 静脉滴注, 第 10、12、14、16、18、20 天; Pred 40mg/m² (最大剂量 60mg/d), 口服, 第 1 ~ 35 天 (29 天后减量)。用药第 (19 ± 2) 天复查骨髓象, 如骨髓白血病细胞数 ≤ 0.250 (M₁、M₂ 状态), 继续原方案治疗, 第 (35 ± 2) 天复查骨髓象; 第 (19 ± 2) 天如骨髓白血病细胞数 > 0.250 (M₃ 状态), 加用 DNR (30 mg/m²) 2 次, 第 (35 ± 2) 天复查骨髓象。

(2) 结果

① 疗效 全组有 131 例可评价疗效。试验组 65 例, 获 CR 55 例、PR 5 例、NR 5 例, CR 率为 84.6%, 总有效率为 92.3%; 对照组 66 例, 获 CR 59 例、PR 3 例、NR 4 例, CR 率为 89.4%, 有效率为 93.9%, 两组之间疗效差异无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者疗效的比较

组别	n	CR	PR	NR	CR 率 (%)	有效率 (%)
高危患者						
试验组	22	16	3	3	72.7	86.4
对照组	14	10	2	2	71.4	85.7
标危患者						
试验组	43	39	2	2	90.7	95.4
对照组	52	49	1	2	94.2	96.2

② 不良反应 试验组 68 例的不良事件发生率为 95.6%，对照组 67 例的不良事件发生率为 98.5% ($P > 0.05$)。

试验组和对照组主要不良事件按照 WHO 毒性反应分级多为 1~2 级,过敏反应发生率试验组为 4.4% (3/68),对照组为 5.9% (4/67),经抗组胺药物对症处理后均顺利完成预定疗程。过敏反应中荨麻疹发生率试验组和对照组分别为 2.9% 和 4.5%;口唇水肿分别为 1.5% 和 1.5%,但差异均无显著性。恶心(试验组和对照组发生率分别为 32.4% vs. 38.8%)、呕吐(23.5% vs. 25.4%)、厌食(14.7% vs. 23.9%)、腹痛(10.3% vs. 13.4%)、食欲增加(16.2% vs. 29.9%)、胆红素增高(25.0% vs. 15.0%)、纤维蛋白原(Fg)降低(32.4% vs. 38.8%)、活化部分凝血活酶时间(APTT)延长(25.0% vs. 34.3%)、凝血酶原时间(PT)延长(41.2% vs. 29.9%)、凝血酶时间(TT)延长(36.8% vs. 29.9%)、红细胞减少(10.3% vs. 13.4%)、白细胞减少(29.4% vs. 22.4%)、中性粒细胞减少(25.0% vs. 26.9%)、淋巴细胞比例升高(22.1% vs. 16.4%)、血小板减少(11.8%, 6.0%)和脱发(8.9% vs. 14.9%)发生率两组间比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。试验组 ALT 升高为 13.2%,对照组为 29.9%;试验组 Hb 降低为 2.9%,对照组为 14.9%;试验组 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GT)升高为 4.4%,对照组为 19.4%,两组上述差异均有显著性($P < 0.05$)。两组肝功能异常和凝血指标改变经相应的处理后均在 2 周内恢复至正常水平。凝血功能异常表现为 Fg 下降,TT、PT 延长,及时输注 Fg、凝血酶原复合物或血浆支持能迅速纠正凝血功能的异常状态,避免临床发生出血症状。恶心、呕吐及腹痛经对症处理后可恢复,未影响联合化疗的实施。

试验组与对照组中发生中、重度不良事件(WHO 毒性 3~4 级)者较少,发生例数分别为恶心

4 例和 2 例、呕吐 3 例和 3 例、腹痛 1 例和 0 例、腹泻 0 例和 1 例、食欲增加 1 例和 1 例、血清丙氨酸转氨酶升高 2 例和 4 例、头痛 0 例和 1 例。见表 3。

表 3 两组患者 3~4 级不良事件[例(%)]

毒副反应	试验组 (n=68)	对照组 (n=67)	P
γ -GT 升高	3(4.4)	13(19.4)	0.008
LDH 升高	3(4.4)	5(7.5)	0.493
Cr 升高	1(1.5)	0(0)	1.000
血淀粉酶升高	1(1.5)	2(3.0)	0.619
股静脉栓塞	1(1.5)	0(0)	1.000
脱发	6(8.8)	10(14.9)	0.300
黏膜出血	0(0)	1(1.5)	0.496
跛行	1(1.5)	0(0)	1.000
腓肠肌疼痛	1(1.5)	0(0)	1.000
乏力	1(1.5)	1(1.5)	1.000
巩膜黄染	1(1.5)	0(0)	1.000
关节疼痛	0(0)	2(3.0)	0.244
剑突下疼痛	0(0)	1(1.5)	0.496
精神差	0(0)	2(3.0)	0.244
颈后痛	1(1.5)	0(0)	1.000
咳嗽	0(0)	2(3.0)	0.244
口腔溃疡	2(3.0)	1(1.5)	1.000

③ 药代动力学 首次注射 PEG-ASP 的半衰期为(170±45)h,第 2 次给药的半衰期为(135±58)h,两者差异无显著性^[4]。

3.3 Ⅲ期临床试验

3.3.1 国外Ⅲ期临床试验 两个合作小组在 ALL 的诱导治疗中将 PEG-ASP 和天然 L-ASP 进行了比较研究,儿科肿瘤小组比较了在第 2 次骨髓复发患者中的诱导治疗。两种给药方法具体为:VCR 1.5mg/m² × 4, Pred 60mg/m² × 28,以及在第 1、15 天给予 PEG-ASP 2500U/m² 或大肠杆菌 L-ASP 10 000U/m² (每周 3 次,共给药 12 次)。结果显示两组患者的有效率几乎相同(PEG-ASP:63%, L-ASP:65%)。儿童肿瘤组在第 1 天给予 PEG-ASP 2500U/m² 或大肠杆菌 L-ASP 6000U/m² 每周 3 次,给药 3 周进行比较。PEG-ASP 比天然 L-ASP 缓解更迅速(第 7 天:63% vs. 47%,第 14 天:96% vs. 83%),虽然第 28 天两组的有效率相当(PEG-ASP:98%, L-ASP:100%)^[6]。

Silverman 等^[21]比较了在多药联合用药方案的强化治疗期间 L-ASP 与 PEG-ASP 的差异。5 年总

的无病生存率(EFS)为 80%,应用天然 L-ASP 患者为(84±4)%,PEG-ASP 患者为(78±4)%,两者无显著差异($P=0.29$)。接受门冬酰胺酶治疗≤25 周患者与≥26 周患者的 5 年 EFS 分别为(73±7)%和(90±2)%,两者差异显著($P<0.01$)。该临床研究表明,PEG-ASP 与 L-ASP 疗效相同。

3.4 结论 国内外多中心的临床研究表明,PEG-ASP 与 L-ASP 疗效相同,而 PEG-ASP 发生过敏反应明显减少,安全性与 L-ASP 相同。因此,研发培门冬酶的最初目的已经达到^[43]。

Peter 等^[1]进行了 PEG-ASP 和大肠杆菌 L-ASP 的药物经济学分析,评估指标包括药物成本、给药和制剂费用、去诊所看病的费用以及假定较低的超敏反应发生率、没有节省费用等。结果显示,在用于成人 ALL 首次诱发治疗时,PEG-ASP 每 2 周给药 1 次的方案相对节省费用。

PEG-ASP 优于其他 L-ASP 的优点在治疗 ALL 或恶性淋巴瘤中已有体现,但国内临床经验仍较少,尤其是对成人恶性淋巴瘤,需在今后临床应用中积累经验提供临床循证证据。

4 PEG-ASP 的副作用及处理

4.1 PEG-ASP 抗体产生 L-ASP 治疗的一个严重问题在于生成抗门冬酰胺酶抗体(Ab),该抗体可以中和酶活性,并常常导致对门冬酰胺酶耐药,是否影响预后还有待进一步临床研究^[23,38,44]。L-ASP 抗体形成的发生率具有较高的变异性,成人为 79%,儿童为 70%^[23]。

4.2 过敏反应或严重过敏反应的处置 接受 PEG-ASP 治疗者极少出现超敏反应,较 L-ASP 安全,但仍有极少数患者可发生急性过敏反应,尤其对 L-ASP 过敏史的患者发生率较高,给药时应必备常见的抢救药物及设备。

鉴于 PEG-ASP 较少发生超敏反应,使用前不需做药物过敏源皮试,但在使用前应给予地塞米松、开瑞坦及盐酸异丙嗪等,以预防过敏反应的发生。

如果使用大肠杆菌来源的门冬酰胺酶,则在使用前必须要进行皮试,该皮试与青霉素皮试不同,需严密观察 3h。

超敏反应一般表现为荨麻疹、血清病、支气管痉挛和过敏性休克。患者在应用 PEG-ASP 发生超敏反应较罕见,但也要在应用前后密切监测呼吸、血压、心率及出入量。一般给药后观察 1 小时,防止

超敏反应的发生。抢救措施与处理青霉素过敏相同,应采用肾上腺素、糖皮质激素(琥珀酸氢化可的松等)、抗组织胺药物及吸氧等进行治疗。

4.3 肝功能损害的处置 PEG-ASP 的耐受性较好,但易发生肝功能异常,一般为 1~2 级不良反应,3~4 级不良反应的发生率仅约为 0.1%~1%,最常见的是肝脏转氨酶升高及胆红素升高,一般在应用 PEG-ASP 时应严密注意肝功能及胆红素。发生肝功能异常者,给予保肝对症治疗。对于用药前肝功异常患者,应进行降酶、保肝治疗,待肝功恢复正常时再应用。

4.4 止血、凝血或纤溶障碍的处置 应用 PEG-ASP 患者可发生凝血酶原时间延长、部分凝血活酶生成时间延长、低纤维蛋白原血症等凝血纤溶异常。文献报道 L-ASP 凝血纤溶异常的发生率约为 50%~96%,而 PEG-ASP 约为 25%~60%。凝血纤溶异常是常见的实验室异常,但致命的出血较少见,必须与血栓形成鉴别。治疗可以给予新鲜血浆及纤维蛋白原制剂,并且需要定期监测凝血指标及纤维蛋白原定量。

4.5 血栓形成的处置 PEG-ASP 在治疗 ALL 或恶性淋巴瘤时易发生血栓,主要为脑血栓及深部静脉血栓,偶可发生极少见的肺栓塞。

一般对高血栓危险患者尤其是成年人同时联合化疗的患者,可以给予小剂量低分子肝素 2000~4000IU/日预防治疗,但尚无循证医学证据证明在给予抗凝预防后血栓形成发生率降低。一般发生脑血栓及深部静脉血栓应给予抗血栓治疗。欧美学者报道,在高危血栓形成的成人患者中应用 PEG-ASP 的同时可以用阿司匹林预防血栓形成。

4.6 急性胰腺炎的处置 应用 PEG-ASP 也可发生胰腺炎,发生率为 0.4%~2%,在其联合化疗中可达 10%左右。预防性低脂肪饮食,严密观察患者的临床症状,以及血、尿淀粉酶、胰腺超声及 CT 影像学检查,均是预防和发现胰腺炎的重要措施。国外学者对成人应用培门冬酰胺酶常给予多肽类,如奥曲肽预防治疗。由于血、尿淀粉酶指标无特异性,有必要进行血浆胰岛素和胰肽酶检测,一般可作为早期诊断指标。

使用 PEG-ASP 过程中,患者一旦出现腹痛、血压下降、血淀粉酶>125U/L,彩色 B 超及 CT 提示胰腺增大及水肿,应立即按胰腺炎急症处理。

4.7 电解质紊乱的处置 在应用 PEG-ASP 时要注意电解质平衡,PEG-ASP 直接引起离子紊乱较罕见,因此这与联合化疗及感染相关。注意低钠血症、低钾

血症及低蛋白血症,应早期发现及时对症治疗。

4.8 糖代谢紊乱的处置 在应用 PEG-ASP 时可发生葡萄糖耐量异常而导致高血糖,少数患者可以发生低血糖。由于 L-ASP 造成急性胰腺炎引起低胰岛素血症及高血糖素时发生高血糖,同时由于化疗中大量应用糖皮质激素也将诱发糖代谢异常及抑制外周组织对葡萄糖的摄取和利用,使血糖升高,尤其是有糖尿病史的患者要密切监测空腹血糖及电解质。高血糖诊断:空腹血糖 ≥ 6.7 mmol/L 或非空腹血糖 ≥ 11.1 mmol/L,除外应激反应及其他医源性因素。PEG-ASP 引起的血糖升高与糖尿病不一样,通常对胰岛素较为敏感,仅用胰岛素 4U 便可使血糖明显下降,这一点要引起临床医师注意。合并糖尿病酮症酸中毒的诊断是在高血糖基础上如酸中毒症状及体征,血酮体 $> 1:2$,尿酮体(+),血糖(+++),血 pH < 7.3 及碱剩余下降可诊断,治疗可参考糖尿病酮症治疗指南。

5 儿童 ALL、成人 ALL 及恶性淋巴瘤治疗方案

5.1 儿童 ALL 治疗方案 国际上多家中心已将 PEG-ASP 替代 L-ASP 进行一线治疗,在保证疗效的前提下可减少住院时间,节省医疗开支^[6,45]。国产 PEG-ASP 经 SFDA 批准在国内上市并已临床应用 3 年,因此,自 2011 年中国 CCLG-ALL2008 协作组开始在儿童 ALL 诱导缓解治疗中应用 PEG-ASP 替代 L-ASP 进行临床观察,共收集 200 多例患者,其诱导缓解率与 L-ASP 相同,副反应少且轻,具体数据待发表。详细应用方案如下。

(1) 儿童标危 ALL 的治疗步骤:① 诱导缓解治疗:VDLD 方案;② 早期强化治疗:CAM 方案;③ 巩固治疗:mM 方案($4 \times \text{HD-MTX } 2\text{g/m}^2 + 6\text{-MP}$);④ 延迟强化治疗:VDLD + CAM 方案;⑤ 维持治疗:6-MP + MTX/VD 方案。

(2) 儿童中危 ALL 的治疗步骤:① 诱导缓解治疗:VDLD 方案;② 早期强化治疗: $2 \times \text{CAM}$ 方案;③ 巩固治疗:mM 方案($4 \times \text{HD-MTX } 5\text{g/m}^2 + 6\text{-MP}$);④ 延迟强化治疗:VDLD + CAM \rightarrow 插入维持治疗 8 周 \rightarrow VDLD + CAM 方案;⑤ 维持治疗:6-MP + MTX/VD 方案。

(3) PEG-ASP 组成的治疗方案为:参见表 4 ~ 表 6。

表 4 标危组诱导缓解方案

药物	剂量	给药途径	用药时间
VCR	1.5mg/m ² (最大 2mg)	IV	d ₈ 、d ₁₅ 、d ₂₂ 、d ₂₉
DNR	25mg/m ²	IV	d ₈ 、d ₁₅
PEG-ASP	2500U/m ² (最大 3750U/m ²)	IM	d ₈ 、d ₂₂
Pred	60mg/m ²	PO	d ₁ ~ d ₇
Dexam	6mg/m ²	PO	d ₈ ~ d ₂₈ (d ₂₉ 减量)

表 5 中危组诱导缓解方案

药物	剂量	给药途径	用药时间
VCR	1.5mg/m ² (最大 2mg)	IV	d ₈ 、d ₁₅ 、d ₂₂ 、d ₂₉
DNR	25mg/m ²	IV	d ₈ 、d ₁₅ 、d ₂₂ 、d ₂₉
PEG-ASP	2500U/m ² (最大 3750U/m ²)	IM	d ₈ 、d ₂₂
Pred	60mg/m ²	PO	d ₁ ~ d ₇
Dexam	6mg/m ²	PO	d ₈ ~ d ₂₈ (d ₂₉ 减量)

表 6 延迟强化 (DIa) 治疗方案

药物	剂量	给药途径	用药时间
VCR	1.5mg/m ² (最大 2mg)	IV	d ₁ 、d ₈ 、d ₁₅
DNR	25mg/m ²	IV	d ₁ 、d ₈ 、d ₁₅
PEG-ASP	2500U/m ² (最大 3750U/m ²)	IM	d ₁
Dexam	10mg/m ²	PO	d ₁ ~ d ₇ 、d ₁₅ ~ d ₂₁

5.2 成人 ALL 治疗方案 参见表 7、表 8。

表 7 诱导化疗方案:VDCLP 或 VICLP 方案

药物	剂量及途径	用药时间
长春新碱 (Vincristine)	1.3mg/m ² 或成人 2mg IV	d ₁ 、d ₈ 、d ₁₅ 、d ₂₂
柔红霉素 (Daunorubicin)	45mg/(m ² ·d) IV 或	d ₁ ~ d ₃ (或 d ₁₅ 、d ₁₆ 补救)
伊达比星 (Idarubicin)	10mg/(m ² ·d) IV	d ₁ ~ d ₃
环磷酰胺 (Cyclophosphamide)	750mg/(m ² ·d) IV (美司钠解救)	d ₁ 、d ₃
培门冬酶 (PEG-ASP)	2500U/m ² (最大 3750U/m ²) IM	d ₈ 、d ₂₂
泼尼松 (Prednisone)	1mg/(kg·d) PO	d ₁ ~ d ₁₄ 、d ₁₅ ~ d ₂₈ 后 1/3 减量

表 8 ALL 的早期巩固强化方案:HD-MTX + L-ASP 方案

药物	剂量及途径	用药时间
甲氨蝶呤 (Methotrexate)	3g(m ² ·d) IV(亚叶酸钙解救后测甲氨蝶呤的血药浓度)	d ₁
培门冬酶(PEG-ASP)	2500U/m ² (最大 3750U/m ²) IM	d ₈ 、d ₂₂

5.3 恶性淋巴瘤治疗方案 (1) AspaMetDex 方案: PEG-(L-) ASP 2500U/m², d₁; MTX 3g/m², d₁; DEX 40mg d₁ ~ d₄; q3w。 (2) SMILE 方案: PEG-(L-) ASP 2500U/m², d₁; MTX 2g/m², d₁; IFO 1.5g/m², d₂ ~ d₄; VP16 100mg/m², d₂ ~ d₄; DEX 40mg, d₂ ~ d₄; q3 ~ 4w。 (3) L + GEMOX 方案: PEG-(L-) ASP 2500U/m², d₁; GEM 800mg d₁、d₈; L-OHP 130mg, d₁。

执笔: 马军 秦叔逵 沈志祥 朱军 竺晓凡
吴敏媛 黄慧强

参考文献

- [1] Graham ML. Pegaspargase: a review of clinical studies[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2003, 55(10): 1293 - 1302.
- [2] Ho DH, Brown NS, Yen A, et al. Clinical pharmacology of polyethylene glycol-L-asparaginase[J]. Drug Metab Dispos, 1986, 14(3): 349 - 352.
- [3] Ettinger LJ, Kurtzberg J, Voute PA, et al. An open-label, multicenter study of polyethylene glycol-L-asparaginase for the treatment of acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer, 1995, 75(5): 1176 - 1181.
- [4] 刘芳, 邹尧, 竺晓凡, 等. 培门冬酶治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的远期疗效[J]. 中华小儿血液与肿瘤杂志, 2010, 15(6): 254 - 257.
- [5] Ertel IJ, Nesbit ME, Hammond D, et al. Effective dose of L-asparaginase for induction of remission in previously treated children with acute lymphocytic leukemia: a report from Childrens Cancer Study Group[J]. Cancer Res, 1979, 39(10): 3893 - 3896.
- [6] Avramis VI, Sencer S, Periclou AP, et al. A randomized comparison of native Escherichia coli asparaginase and polyethylene glycol conjugated asparaginase for treatment of children with newly diagnosed standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group study[J]. Blood, 2002, 99(6): 1986 - 1994.
- [7] Asselin BL, Whitin JC, Coppola DJ, et al. Comparative pharmacokinetic studies of three asparaginase preparations[J]. J Clin Oncol, 1993, 11(9): 1780 - 1786.
- [8] Abshire TC, Pollock BH, Billett AL, et al. Weekly polyethylene glycol conjugated L-asparaginase compared with biweekly dosing produces superior induction remission rates in childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study[J]. Blood, 2000, 96(5): 1709 - 1715.
- [9] Capizzi RL. Asparaginase revisited[J]. Leuk Lymphoma, 1993, 10(Suppl): 147 - 150.
- [10] Chessells JM, Cornbleet M. Combination chemotherapy for bone marrow relapse in childhood lymphoblastic leukaemia (ALL)[J]. Med Pediatr Oncol, 1979, 6(4): 359 - 365.
- [11] Sallan SE, Hitchcock-Bryan S, Gelber R, et al. Influence of intensive asparaginase in the treatment of childhood non-T-cell acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Res, 1983, 43(11): 5601 - 5607.
- [12] Nachman JB, Sather HN, Sensel MG, et al. Augmented post-induction therapy for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia and a slow response to initial therapy[J]. N Engl J Med, 1998, 338(23): 1663 - 1671.
- [13] Gahrton G, Engstedt L, Franzen S, et al. Induction of remission with L-Asparaginase, cyclophosphamide, cytosine arabinoside, and prednisolone in adult patients with acute leukemia[J]. Cancer, 1974, 34(2): 472 - 479.
- [14] Hoelzer D, Thiel E, Löffler H, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. Blood, 1988, 71(1): 123 - 131.
- [15] Linker C, Damon L, Ries C, et al. Intensified and shortened cyclical chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(10): 2464 - 2471.
- [16] Ortega JA, Nesbit ME Jr, Donaldson MH, et al. L-Asparaginase, vincristine, and prednisone for induction of first remission in acute lymphocytic leukemia[J]. Cancer Res, 1977, 37(2): 535 - 540.
- [17] Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811[J]. Blood, 1995, 85(8): 2025 - 2037.
- [18] Rowe JM, Buck G, Burnett AK, et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial; MRC UKALL XII/ECOG E2993[J]. Blood, 2005, 106(12): 3760 - 3767.
- [19] Clavell LA, Gelber RD, Cohen HJ, et al. Four-agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. N Engl J Med, 1986, 315(11): 657 - 663.
- [20] Amylon MD, Shuster J, Pullen J, et al. Intensive high-dose asparaginase consolidation improves survival for pediatric patients with T cell acute lymphoblastic leukemia and advanced stage lymphoblastic lymphoma: a Pediatric Oncology Group study[J]. Leukemia, 1999, 13(3): 335 - 342.
- [21] Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-

- Farber Consortium Protocol 91-01 [J]. *Blood*, 2001, 97(5): 1211 - 1218.
- [22] Capizzi RL, Bertino JR, Skeel RT, et al. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological, and immunological studies [J]. *Ann Intern Med*, 1971, 74(6): 893 - 901.
- [23] Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L, et al. Hypersensitive reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia [J]. *Cancer*, 1976, 37(1): 220 - 228.
- [24] Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, et al. Toxicity of E. Coli L-asparaginase in man [J]. *Cancer*, 1970, 25(2): 253 - 278.
- [25] Keating MJ, Holmes R, Lerner S, et al. L-asparaginase and PEG asparaginase—past, present, and future [J]. *Leuk Lymphoma*, 1993, 10(Suppl): 153 - 157.
- [26] Kurtzberg J, Asselin B, et al. The use of polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase (PEG-ASP) in pediatric patients with prior hypersensitivity to native L-asparaginase [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1990, 9:219.
- [27] Kurtzberg J, Pollack B, Bernstein M, et al. Peg-asparaginase (PEGasp) vs native E. Coli asparaginase for reinduction of relapsed acute lymphoblastic leukemia: POG no. 8866 phase II trial [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1993, 12:325.
- [28] Pession A, Valsecchi MG, Masera G, et al. Long-term results of a randomized trial on extended use of high dose L-asparaginase for standard risk childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(28):7161 - 7167.
- [29] Schorin MA, Blattner S, Gelber RD, et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia; results of Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocol 85-01 [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(4):740 - 747.
- [30] Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, et al. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 1998, 12(5):660 - 665.
- [31] Ohnuma T, Holland JF, Freeman A, et al. Biochemical and pharmacological studies with asparaginase in man [J]. *Cancer Res*, 1970, 30(9):2297 - 2305.
- [32] Duval M, Suci S, Ferster A, et al. Comparison of Escherichia coli-asparaginase with Erwinia-asparaginase in the treatment of childhood lymphoid malignancies: results of a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Children's Leukemia Group phase 3 trial [J]. *Blood*, 2002, 99(8):2734 - 2739.
- [33] Nandy P, Periclou AP, Avramis VI. The synergism of 6-mercaptopurine plus cytosine arabinoside followed by PEG-asparaginase in human leukemia cell lines (CCRF/CEM/0 and (CCRF/CEM/ara-C/7A) is due to increased cellular apoptosis [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(2A):727 - 737.
- [34] Cooney DA, Handschumacher RE. L-asparaginase and L-asparagine metabolism [J]. *Annu Rev Pharmacol*, 1970, 10: 421 - 440.
- [35] Haskell CM, Canellos GP. L-asparaginase resistance in human leukemia—asparagine synthetase [J]. *Biochem Pharmacol*, 1969, 18(10):2578 - 2580.
- [36] Panosyan EH, Seibel NL, Martin-Aragon S, et al. Asparaginase antibody and asparaginase activity in children with higher-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Cancer Group Study CCG-1961 [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004, 26(4): 217 - 226.
- [37] Kurtzberg J AB, Poblack D. Antibodies to asparaginase alter pharmacokinetics and decrease enzyme activity in patients on asparaginase therapy [J]. *Proc Am Assoc Cancer Res*, 1993, 34:304.
- [38] Woo MH, Hak LJ, Storm MC, et al. Anti-asparaginase antibodies following E. Coli asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 1998, 12(10):1527 - 1533.
- [39] Ohara OC, Manabe A, Hanada A, et al. Treatment outcome of discontinued L-asparaginase in children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Tokyo Children's Cancer Study Group (TCCSG) Study L99—15 [J]. *Blood*, 2005, 106(11):878.
- [40] Billett AL, Carls A, Gelber RD, et al. Allergic reactions to Erwinia asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia who had previous allergic reactions to Escherichia coli asparaginase [J]. *Cancer*, 1992, 70(1):201 - 206.
- [41] Holle LM. Pegaspargase: an alternative? [J]. *Ann Pharmacother*, 1997, 31(5):616 - 624.
- [42] Hawkins DS, Park JR, Thomson BG, et al. Asparaginase pharmacokinetics after intensive polyethylene glycol-conjugated L-asparaginase therapy for children with relapsed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(16):5335 - 5341.
- [43] Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, et al. *Cancer Medicine* [M]. 4th ed. Philadelphia: Williams & Wilkens, 1997:1027 - 1035.
- [44] Cheung NK, Chau IY, Coccia PF. Antibody response to Escherichia coli L-asparaginase. Prognostic significance and clinical utility of antibody measurement [J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1986, 8(2): 99 - 104.
- [45] Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115(7):1351 - 1353.

收稿日期:2012 - 12 - 17

培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤的专家共识

作者: [中国临床肿瘤学会 \(CSCO\)](#), [中华医学会血液学分会 \(CHS\)](#), [中华儿科血液学分会 \(CCHS\)](#)
作者单位:
刊名: [临床肿瘤学杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Clinical Oncology](#)
年, 卷(期): 2013, 18(3)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lczlxzz201303016.aspx