

去甲氧柔红霉素联合预激方案治疗 初发老年急性髓细胞白血病的疗效分析

陈赛, 王云玲, 徐玲珑, 陈建霖, 郭艳荣, 张凯竞

(浙江省台州市中心医院, 浙江 台州 318000)

【摘要】目的 探讨去甲氧柔红霉素 (IDA) 联合预激方案 (IDA+CAG) 治疗初发老年急性髓细胞白血病 (AML) 的疗效及不良反应。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月至 2011 年 1 月本院收治的 138 例初发老年 AML 患者的临床资料, 分为治疗组 (68 例) 和对照组 (70 例)。治疗组采用 IDA-CAG 方案: IDA $3 \text{ mg/m}^2 \text{ d}1\sim2$; 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) $300 \mu\text{g} \text{ d}2$ 、 $150 \mu\text{g} \text{ d}3\sim14$, 阿克拉霉素 $10 \text{ mg/d} \text{ d}3\sim5$, 阿糖胞苷 $15 \text{ mg/m}^2, \text{ q}12 \text{ h} \text{ d}3\sim14$; 白细胞计数 (WBC) $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ 或骨髓增生极度减低时停药。对照组采用羟基脲加最佳支持治疗方案: 羟基脲 1.5 g bid , WBC $<10.0 \times 10^9/\text{L}$ 停药, 并给予血液制品、抗感染等支持治疗。观察两组患者疾病完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD) 例数及总生存 (OS)、无病生存 (DFS) 时间和不良反应。**结果** 治疗组 CR 5 例 (7.3%), PR 35 例 (51.5%), SD 17 例 (25.0%), PD 11 例 (16.2%), 总有效率 58.8%, 疾病控制率 83.8%; 中位 OS 14 个月, 中位 DFS 12 个月。对照组 SD 60 例 (85.7%), PD 10 例 (14.3%), 疾病控制率 85.7%; 中位 OS 6 个月, 中位 DFS 0 个月。主要不良反应为感染、中性粒细胞下降、贫血和胃肠道反应, 治疗组 $\geq \text{III}$ 度呕吐 5 例 (7.4%), $\geq \text{III}$ 度血液学毒性 27 例 (39.7%); 对照组 $\geq \text{III}$ 度呕吐 0 (0), $\geq \text{III}$ 度血液学毒性 12 例 (17.1%)。**结论** IDA 联合 CAG 方案疗效好, 药物副作用少, 并发症相对较少, 耐受性较好。明显提高患者 OS 及 DFS。

【关键词】 急性髓细胞白血病; 去甲氧柔红霉素; CAG 方案

An evaluation of therapeutic effect of idarubicin combined with CAG regimen on previously untreated elderly patients with acute myeloid leukemia CHEN Sai, WANG Yun-ling, XU Ling-long, CHEN Jian-lin, GUO Yan-rong, ZHANG Kai-jing. Taizhou Central Hospital, Taizhou 318000, Zhejiang, China
Corresponding author: CHEN Sai, Email: chenymimin@126.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy as well as adverse effects of idarubicin (IDA) combined with CAG regimen (IDA+CAG) on previously untreated elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** One hundred and thirty-eight previously untreated elderly patients with AML enrolled from January 2002 to January 2011 in our center were retrospectively analyzed, and then they were separated into two groups: a treatment group (68 cases) and a control group (70 cases). The treatment group was managed with IDA combined with CAG regimen: IDA $3 \text{ mg/m}^2 \text{ day}1\sim2$; granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) $300 \mu\text{g} \text{ day}2$, $150 \mu\text{g} \text{ day}3\sim14$; aclarubicin $10 \text{ mg/d} \text{ day}3\sim5$; cytarabine $15 \text{ mg/m}^2, \text{ q}12 \text{ h} \text{ day}3\sim14$. The treatment would not be ceased until the white blood cell count (WBC) $<1.0 \times 10^9/\text{L}$ or bone marrow extremely hypoplastic. The control group was managed with hydroxyurea and best supportive care: hydroxyurea 1.5 g bid and ceased when WBC $<10.0 \times 10^9/\text{L}$, meanwhile, supportive care such as transfusion and anti-infection therapy was given when necessary. The following parameters in both groups: complete remission (CR), partial remission (PR), stable disease (SD), progressive disease (PD), overall survival (OS), disease-free survival (DFS) and adverse events were documented and analyzed. **Results** In treatment group, there were CR 5 cases (7.3%), PR 35 cases (51.5%), SD 17 (25.0%), PD 11 (16.2%), overall responding rate (CR+PR) 58.8%, disease control rate 83.8%, median OS 14 months and median DFS 12 months. In control group, there were SD 60 cases (85.7%), PD 10 cases (14.3%), disease control rate 85.7%, median OS 6 months and median DFS 0 months. The main adverse events included infection, neutropenia, anemia and gastroenteric symptoms. In treatment group, there were 5 cases (7.4%) with $\geq \text{III}$ degree vomiting and 27 cases (39.7%) with $\geq \text{III}$ degree hematological toxicity. In control group, there were no patient (0) with $\geq \text{III}$ degree vomiting, 12 cases (17.1%) with $\geq \text{III}$ degree hematological toxicity. **Conclusion** The therapeutic effect of IDA combined with CAG regimen is good, well tolerated with less adverse events and can significantly elevate the OS and DFS of elderly patients with AML previously untreated.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Idarubicin; CAG regimen

老年急性髓细胞白血病 (AML) 患者因存在器官生理功能减弱、发病前多有骨髓增生紊乱前驱病史、对标准方案耐受性差、染色体核型较差、多药耐药基因表达等特点, 使老年 AML 对常规标准方案

诱导化疗效果差, 完全缓解率低, 治疗相关病死率明显上升^[1]。回顾性分析本院 2002 年 1 月至 2011 年 1 月收住的 68 例使用去甲氧柔红霉素 (IDA) 联合预激方案 (IDA+CAG) 治疗的初发老年 AML 患者临床资料, 并以同期 70 例经羟基脲联合最佳支持治疗的初发老年 AML 患者为对照, 探讨 IDA+CAG 方

案对老年 AML 的临床疗效和用药安全性,以及对患者生存的影响。

1 对象和方法

1.1 病例资料:68 例初发老年 AML 患者使用 IDA+CAG 方案治疗(治疗组)中男性 35 例,女性 33 例;年龄 64~88 岁,中位年龄 75 岁。70 例经羟基脲联合最佳支持治疗的初发老年 AML 患者(对照组)中男性 34 例,女性 36 例;年龄 65~87 岁,中位年龄 75 岁。所有病例均经过临床血液、骨髓细胞学检查证实。治疗组 68 例中 M0 4 例, M1 20 例, M2 32 例, M4 6 例, M5 16 例;对照组 70 例中 M0 4 例, M1 20 例, M2 32 例, M4 8 例, M5 16 例。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,所有治疗取得患者或家属知情同意。

1.2 诊断标准:所有患者均参照按 FAB^[2]和 WHO 分型标准^[3]确诊为 AML。

1.3 治疗方法:治疗组采用 IDA 联合 CAG 方案: IDA 3 mg/m² 1~2 日;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300 μg 2 日, 150 μg 3~14 日;阿克拉霉素 10 mg/d 3~5 日;阿糖胞苷 15 mg/m², q12 h 3~14 日;每 3 d 复查血常规,每 7 d 复查 1 次骨髓常规,白细胞计数(WBC)<1.0×10⁹/L 或骨髓增生极度减低予以停药。对照组为羟基脲加最佳支持治疗方案:羟基脲 1.5 g bid, WBC<10.0×10⁹/L 予以停药;并给予血液制品及抗感染等支持治疗。

化疗过程中监测肝肾功能、血常规、肺功能、胸部 CT、心电图、心肌酶谱、左室射血分数(LVEF)、超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、体温,一旦发现 WBC>20×10⁹/L 应该停止使用 G-CSF,继续化疗,等到 WBC 降至 10×10⁹/L 以下再继续使用 G-CSF。治疗期间如果患者的血红蛋白(Hb)<90 g/L,血小板计数(PLT)<20×10⁹/L,考虑给患者输血治疗,CRP 及体温升高予以抗菌药物治疗。

1.4 观察指标:观察患者的临床疗效及不良反应。

1.5 疗效判定标准:根据 WHO 标准^[3],疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),有效为 CR+PR,疾病控制为 CR+PR+SD。

1.6 毒副反应标准:治疗后毒副反应以 NCI-CTC (美国国立癌症研究所通用毒性标准)毒性标准分级 0~IV 度进行评价。

2 结果

2.1 临床疗效:治疗组 CR 5 例(7.3%), PR 35 例(51.5%), SD 17 例(25.0%), PD 11 例(16.2%),有效率 58.8%,疾病控制率 83.8%;OS 为 2~20 个月,中

位 OS 为 14 个月,DFS 为 1~18 个月,中位 DFS 为 12 个月。

对照组 CR、PR 均为 0, SD 60 例(85.7%), PD 10 例(14.3%),有效率 0,疾病控制率 85.7%;OS 为 1~12 个月,中位数 OS 为 6 个月,DFS 为 0。

2.2 不良反应

2.2.1 治疗组:第 1 个疗程主要不良反应为感染、中性粒细胞下降、Hb 下降和消化道反应。患者定期进行肝肾功能、血常规、心电图、心肌酶谱、LVEF、CRP、体温测定;恶心呕吐 15 例,肺部感染 20 例,脓毒症 3 例,尿路感染 2 例,使用抗菌药物治疗后症状和体征均消失,无治疗相关死亡;其中Ⅲ度及以上呕吐 5 例(7.4%),Ⅲ度及以上血液学毒性 27 例(39.7%)。

2.2.2 对照组:肺部感染 22 例,脓毒症 1 例,泌尿系统感染 5 例,使用抗菌药物治疗后症状和体征均消失,感染相关死亡 6 例;其中Ⅲ度及以上呕吐 0 例(0),Ⅲ度及以上血液学毒性 12 例(17.6%)。

3 讨论

AML 是老年人常见的血液系统疾病,随着年龄的增长、环境污染而发病率升高。与年轻患者不同,标准的蒽环类细胞毒药物联合阿糖胞苷的化疗方案在 AML 患者的治疗中并不能取得与年轻患者相同的疗效,这可能与老年 AML 患者心、肺、肝、肾功能低下,常伴有复杂核型及预后不良基因突变等^[4]有关。所以老年 AML 患者化疗的有效率低,疾病稳定期短。又由于老年 AML 患者骨髓化疗耐受性差,免疫功能低下,化疗后出现骨髓抑制且时间过长,多合并慢性感染易产生各种并发症,造成患者早期死亡。因此,老年 AML 患者的治疗目前仍没有标准的一线治疗方案,是何种诱导方案,仍存在争议^[5]。

CAG 方案中阿克拉霉素及阿糖胞苷是治疗 AML 有效药物, G-CSF 可刺激正常和异常干细胞生长,异常干细胞即白血病细胞进入生殖期对化疗敏感、提高疗效;正常干细胞生长可提高免疫力,减少感染发生。CAG 方案是降低化疗剂量,提高化疗疗效,减少感染风险的方案。是由 Yamada 等人在 1995 年首次提出,主要用于难治、复发和继发 AML 患者的治疗。2002 年开始,华东地区组成 CAG 临床治疗协作组,并将该方案应用于复发难治 AML 患者疗效显著。Wei 等^[6]在 2011 年的一项荟萃分析中发现: CAG 方案治疗 AML 的 CR 可达 57.9%,在低危核型患者中更是高达 64.5%,但该方案的毒性反应相对较低,心脏毒性为 2.3%,早期病死率不

到 6%。

IDA 作为一种抗有丝分裂和细胞毒制剂,与柔红霉素不同之处在于蒽环结构中的第 4 位甲氧基被氢原子取代,形成 IDA,增强了 IDA 的亲脂性,使其能透过血脑屏障,肠黏膜吸收也增加,肿瘤细胞对药物摄取率也增加。故与其他蒽环类药物比较,IDA 具有细胞内浓度高、更强的杀伤白血病细胞的作用,对脑膜白血病等庇护所治疗有效。另外,由于 IDA 的心脏毒副作用小而被逐渐应用于临床。严云等^[7]研究发现,在化疗前开始并在化疗期间持续静脉滴注参麦注射液可进一步减少蒽环类等化疗药物对心脏的毒副作用。

IDA 联合 CAG 方案是一个脑膜白血病治疗、小剂量化疗和 G-CSF 治疗有机结合并发挥叠加效应的例子,可用于各种预后不良的 AML 的治疗。由于 IDA+CAG 方案是低剂量化疗,所以患者的化疗耐受性好及感染、脏器功能损害等化疗合并症方面明显低于大剂量化疗方案。本组 68 例初发 AML 患者均能耐受该治疗方案,且未出现直接的治疗相关死亡。这也与既往的文献报道相符合,再次印证了该方案的安全性。与对照组相比,该方案的血液学毒性相对较高(39.7% 比 17.6%),这可能与对照组羟

基豚停药较早(WBC $<10.0\times 10^9/L$ 时予以停药)有关。因此,IDA 联合 CAG 方案可显著提高初发老年 AML 患者的 OS 及 DFS,且药物副作用少,并发症相对较少,耐受性较好。

参考文献

- [1] Luger SM. Treating the elderly patient with acute myelogenous leukemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 2010: 62-69.
- [2] Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. Br J Haematol, 1976, 33 (4): 451-458.
- [3] Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood, 2002, 100 (7): 2292-2302.
- [4] 杨杰坤,李敬兰,李增刚,等.急性白血病患者 WT1 基因的表达及其与预后的关系.中国危重病急救医学,2003,15 (5): 302-303.
- [5] Eleni LD, Nicholas ZC, Alexandros S. Challenges in treating older patients with acute myeloid leukemia. J Oncol, 2010, 2010: 943823.
- [6] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Hematol Oncol, 2011, 4: 46.
- [7] 严云,卞锦国,邓晓辉.参麦注射液对造血系统恶性肿瘤化疗期间心脏保护作用的临床观察.中国中西医结合急救杂志, 2000, 7 (1): 49-50.

(收稿日期:2013-03-20)

(本文编辑:李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

急性心肌梗死 (AMI)
急性冠脉综合征 (ACS)
美国心脏病学会 / 美国心脏协会 (ACC/AHA)
美国胸科医师协会 (ACCP)
重症监护病房 (ICU)
多器官功能障碍综合征 (MODS)
多器官功能衰竭 (MOF)
全身炎症反应综合征 (SIRS)
连续性肾脏替代治疗 (CRRT)
连续性静 - 静脉血液透析滤过 (CVVHDF)
高频振荡通气 (HFOV)
慢性心力衰竭 (CHF)
冠状动脉旁路移植术 (CABG)
心肺复苏 (CPR)
急性冠脉综合征 (ACS)
左室射血分数 (LVEF)
平均动脉压 (MAP)
中心静脉压 (CVP)
动脉血氧饱和度 (SaO₂)
动脉血氧分压 (PaO₂)
动脉血二氧化碳分压 (PaCO₂)

呼吸频率 (RR)
呼吸机相关性肺炎 (VAP)
急性肺损伤 (ALI)
急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)
下肢深静脉血栓形成 (DVT)
重症急性胰腺炎 (SAP)
巨噬细胞抑制因子 (MIF)
血管内皮细胞 (VEC)
人脐静脉内皮细胞 (HUVECs)
血栓素 B₂ (TXB₂)
6-酮 - 前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α})
纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI-1)
组织型纤溶酶原激活物 (t-PA)
磷酸盐缓冲液 (PBS)
酶联免疫吸附试验 (ELISA)
蛋白质免疫印迹法 (Western blotting)
逆转录 - 聚合酶链反应 (RT-PCR)
三磷酸甘油醛脱氢酶 (GAPDH)
3,3'-二氨基联苯胺 (DAB)
十二烷基硫酸钠 (SDS)
超氧化物歧化酶 (SOD)
肿瘤坏死因子 (TNF)

白细胞介素 (IL)
核转录因子 -κB (NF-κB)
超敏 C-反应蛋白 (hs-CRP)
C-反应蛋白 (CRP)
降钙素原 (PCT)
天冬氨酸转氨酶 (AST)
丙氨酸转氨酶 (ALT)
急性生理学及慢性健康状况评分系统 (APACHE)
神经功能缺损程度评分 (NDS)
格拉斯哥昏迷评分 (GCS)
弥散性血管内凝血 (DIC)
水通道蛋白 (AQP)
粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)
白细胞计数 (WBC)
血红蛋白 (Hb)
血小板计数 (PLT)
空腹血糖 (FPG)
血清总胆固醇 (TC)
血清甘油三酯 (TG)
血管紧张素 (Ang)
体质指数 (BMI)
非小细胞肺癌 (NSCLC)