

地西他滨联合减量 FLAG 方案成功高效诱导复发难治急性髓系白血病

缪扣荣,倪英,刘澎,仇红霞,李建勇,钱思轩,吴汉新

(南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨去甲基化药物地西他滨联合减量氟达拉滨+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子(FLAG)方案在治疗复发难治急性髓系白血病(AML)中的疗效及安全性。方法:选择复发难治 AML 10 例,予地西他滨联合减量 FLAG 方案(地西他滨 15 mg/m², qd, d1~d5; 氟达拉滨 25 mg/m², qd, d1~d5; 阿糖胞苷 1 g/m², qd, d1~d5, 氟达拉滨后 3 h 用, 维持 3 h; G-CSF 300 μg qd, 自 d0 起)进行再诱导化疗, 观察完全缓解率、不良反应等安全性指标, 并与既往常用复发难治 AML 再诱导方案进行比较。结果:10 例患者中, 经 1 个疗程化疗, 7 例(70%)获得完全缓解(CR), 1 例(10%)获得部分缓解(PR), 2 例(20%)未缓解死亡。中性粒细胞平均恢复时间为化疗后(16.28 ± 2.36)d, 血小板平均恢复时间为化疗后(14.14 ± 2.19)d。中位随访时间 255 d(28~325 d), 总体生存率 50%。与常规化疗相比, 无特殊的非血液学不良反应。结论:地西他滨联合减量 FLAG 方案对复发难治型急性髓系白血病疗效确切, 缓解率高。

[关键词] 急性髓系白血病; 复发/难治; 去甲基化

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)01-093-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20150123

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是血液系统常见的恶性肿瘤, 约占急性白血病的 70%, 预后差, 病死率高^[1]。标准诱导方案为“3+7”方案, 诱导完全缓解率 60%~80%。然而, 仍有部分患者在接受标准治疗后不能缓解, 或短期缓解后很快复发, 转为难治型白血病^[2]。此类患者常选用氟达拉滨+阿糖胞苷+粒细胞刺激因子(FLAG)方案、大剂量阿糖胞苷联合蒽环类药物等二线方案再诱导, 缓解率较前明显下降; 也有研究者尝试 FLAG 联合去甲氧柔红霉素或脂质体阿霉素进行诱导, 不良反应大, 缓解率报道不一^[3-4]。

如何提高复发难治 AML 再诱导的缓解率是迫切需要解决的一个重要难题。去甲基化药物地西他滨近年来广泛应用于骨髓增生异常综合征(MDS)及 AML 的治疗, 取得卓越的成绩^[5-6]。鉴于地西他滨与传统化疗的作用机制不同, 联合使用去甲基化药物及 FLAG 方案对复发难治 AML 疗效及安全性如何, 本文对此进行了临床前瞻性初步探讨。

1 对象和方法

1.1 对象

选择本院 2013 年 3~11 月住院的复发难治 AML 患者, 一般状况尚可, 体能状态按体力状况(ECOG)评分 ≤ 3 分, 无严重心、肝、肺、肾功能损害, 无严重代谢性疾病, 无其他恶性肿瘤。诊断、分

型标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[7]。共筛选 10 例患者, 其中男 2 例, 女 8 例, 中位年龄 44 岁(16~59 岁)。核型描述按人类遗传学命名 ISCN2005^[8], 同时参照美国国立综合癌症网络(NCCN)2013 V.1 指南 AML 分子预后标记常规检测突变的基因有 FLT-3、C-Kit、NPM1 及 CEB-PA, 对染色体核型分析或荧光原位杂交(FISH)有提示的可进一步加做相应基因分子指标(表 1)。

1.2 方法

采用地西他滨联合减量 FLAG 方案, 具体为:地西他滨 15 mg/m², 静脉滴注(IVD) qd, d1~d5; 氟达拉滨 25 mg/m², IVD qd, d1~d5; 阿糖胞苷 1 g/m² IVD qd, d1~d5, 氟达拉滨后 3 h 用, 维持 3 h; G-CSF 300 μg 皮下注射(HD) qd, 自 d0 起, 至中性粒细胞达最低值后恢复 > 2 × 10⁹ 个/L。化疗过程中采用水化、碱化、保肝、护胃及止吐等对症支持, 化疗后予输血、抗感染支持治疗。治疗期间监测血常规及肝肾功能、电解质。发热时及时完成病原学检查并使用广谱抗生素, 加强输血支持。血常规恢复或停止化疗 3 周后复查骨髓, 评估疗效。

根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》进行 AML 的疗效判定, 分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)及未缓解(no remission, NR)。毒性评级按 WHO 急性和亚急性毒物毒性分级标准。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。以 Kaplan-Meier 方法进行生存分析。

2 结果

10 例患者经地西他滨联合减量 FLAG 方案治疗,7 例获得 CR,1 例 PR,2 例在化疗后由于严重的肺部感染而死亡。CR 率 70%,病死率 20%。未缓解死亡的 2 例患者分别是表 1 中的患者 6 和患者 10,而她们按细胞遗传学判断均具有良好预后。中性粒细胞平均恢复时间为化疗后(16.28 ± 2.36)d,血小板平均恢复时间为化疗后(14.14 ± 2.19)d。不良反应方面 IV 度骨髓抑制 100%;所有

患者在粒细胞缺乏期均发生程度不等(II~IV 度)的感染性发热,2 例由于严重的肺部感染而死亡;7 例患者发生 I~III 度的胃肠道反应;未观察到其他心、肝、肾不良反应。

随访至 2014 年 3 月 18 日。7 例 CR 患者中,2 例缓解后未接受进一步治疗,在 3 个月内短期复发死亡;另 5 例 CR 患者经常规巩固化疗(中大剂量 Ara-C),随访至今疾病缓解状态,中位随访时间 255 d(28~325 d),中位生存期 124 d,总体生存(overall survival, OS)率 50%。1 例 PR 患者转入同胞供者移植,移植后获 CR,但 1 个月后复发,家属放弃进一步治疗自动出院。10 例患者随访生存情况见图 1。

表 1 患者一般临床资料

患者编号	性别	年龄(岁)	FAB 分型	先前治疗	染色体核型	分子标记
1	女	40	AML-M2	标准 IA 方案后未缓解; FLAG 后部分缓解	46, XX [20]	(FLT-3、C-Kit、NPM1 及 CEBPA)
2	女	40	AML-M2	标准 IA 及中剂量 Ara-C 化疗后 2 次复发	46, XX, -8, -16, +22, +m[8] /46, XX[2]	Flt-3 ITD 阳性 阴性
3	女	44	AML-M4	HAA 及标准 IA 后未缓解	46, XX [4]	阴性
4	女	16	AML-M2	CAG 1 疗程后早期复发	46, XX [10]	阴性
5	女	15	AML-M6	标准 IA 及中剂量 Ara-C 治疗 2 疗程后早期复发	46, +8, XX [10]	阴性
6	女	59	AML-M4	FLAG 2 疗程及中剂量 Ara-C 巩固 3 疗程后髓外复发	47, XX, inv(16)(p13;q22), +22 [6] /46, XX[4]	Inv(16)阳性
7	男	52	AML-M1	标准 IA 1 疗程缓解后早期复发	46, XY, +7(p22), t(11;19)(q23;p13)[18] /46, XY [2]	MLL/ENL 阳性
8	女	24	AML-M0	标准 IA 1 疗程未缓解	46, XX [20]	阴性
9	男	50	AML-M2	标准 IA 1 疗程及中剂量 Ara-c 1 疗程后未缓解	46, XY [20]	阴性
10	女	51	AML-M2	标准 IA 及中剂量 Ara-C 后早期复发	46, XX, t(8;21) [10]	AML1/ETO 阳性

AML: 急性髓系白血病;IA: 去甲氧柔红霉素 12 mg/m², d1-d3,阿糖胞苷 100 mg/m², d1-d7;Ara-C:阿糖胞苷;FLAG:氟达拉滨 30 mg/m², IVD qd, d1-d5; 阿糖胞苷 2 g/m² IVD qd, d1~d5,氟达拉滨后 3 h 用,维持 3 h;G-CSF 300 μg HD qd,自 d0 起至中性粒细胞达最低值后恢复>2 × 10⁹ 个/L。

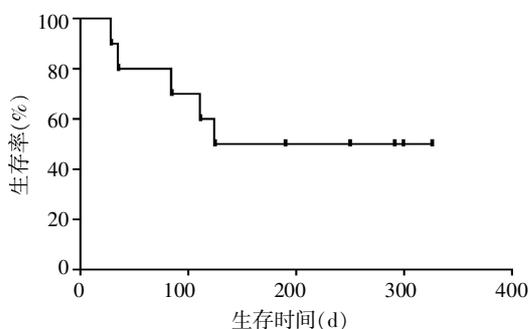


图 1 复发难治 AML 患者经地西他滨联合减量 FLAG 方案再诱导化疗后生存分析 Kaplan-Meier 图

3 讨论

大部分复发难治 AML 存在耐药,因此再缓解

率低,进一步提高完全缓解率以及长期缓解是一个重要的研究课题。本组创新性使用去甲基化药物地西他滨联合减量 FLAG 方案对复发难治患者进行再诱导,结果发现其 CR 率可达 70%,为复发难治患者的长期生存提供了新的选择。

地西他滨(5-氮杂-2'-脱氧胞苷)是一种 2'-脱氧胞苷类似物,有抗肿瘤活性,能通过抑制 DNA 甲基转移酶使抑癌基因恢复正常的去甲基化状态,重新激活那些由于 DNA 过度甲基化而失活的基因,使细胞恢复正常终末分化、衰老或凋亡,常用于骨髓增生异常综合征(MDS)、AML 等的治疗^[9-10]。Tawifik 等^[11]单用地西他滨进行成人 AML 一线、挽救及巩固治疗,结果认为该治疗虽然骨髓缓解率低,

但 OS 并未缩短;在一组老年患者中发现地西他滨作为巩固治疗平均 OS 在 1 年以上,且可用于 AML 各期的治疗。地西他滨联合化疗治疗 AML 近年来也有一些初步研究,如窦立萍等^[12]报道了地西他滨联合改良 CAG 化疗并序贯单倍体相合供者淋巴细胞输注方案治疗 AML,CR 率 80%,PR 率 20%,体现了较好疗效。对复发难治的 AML,Song 等^[13]运用地西他滨联合 CAG 进行了 20 例患者的观察,CR 率 55%,其中 35%为一疗程 CR,20%患者获得 PR,OS 为 10 个月。该方案一疗程 CR 率仍不理想,对老年、体弱患者可考虑推荐;而年轻及体能状态佳者则建议更加积极、缓解更深的再诱导治疗。

FLAG 方案是复发难治 AML 的经典再诱导方案,其中氟达拉滨作为核苷类似物能对不敏感耐药的髓系白血病细胞产生细胞不良反应,同时可与 Ara-C 共同作用,刺激 Ara-ATP 生成。研究报道 CR 率 47.5%^[14],初次或 2 次复发较原发耐药或移植后复发的 CR 率高,缓解情况同时与复发前的缓解持续时间相关。治疗相关病死率(TRM)11.4%,其中 71.4%为侵袭性真菌感染。中性粒细胞及血小板中位恢复时间为 21 d 和 18 d。本院也曾运用 FLAG 方案对复发难治急性白血病进行再诱导治疗^[15],共 32 例患者,有效率(CR+PR)为 54.8%,其中 CR 为 48.4%。也有学者^[16]对 FLAG 方案进行了修改,氟达拉滨及阿糖胞苷的总量不变但每日 1 次改为每日分 2 次的给药方式,CR+血小板未恢复的完全缓解(CRp)率为 47%。Lee 等^[17]运用顺铂、大剂量 Ara-C 及依托泊苷(HAEP)对复发难治的高危 AML 进行治疗,结果 CR+CRp 为 31%,60 岁以上者几乎无效。本院也曾经运用 FLAG 联合去甲氧柔红霉素方案治疗 4 例复发难治急性白血病患者,CR 率 100%,但持续缓解时间均较短,且数量较少^[4]。与既往研究相比,地西他滨联合减量 FLAG 方案缓解率高,不良反应相当,血细胞恢复速度较常规 FLAG 方案为快。但此方案对部分复发难治 AML 患者仍无法获得 CR,影响因素分析发现 NR 患者反而属于细胞遗传学良好预后组,提示此类患者可能具有与去甲基化相关的肿瘤耐药机制。因患者数量尚有限,未进行其他单因素和多因素分析。

[参考文献]

[1] Estey EH. Acute myeloid leukemia:2013 update on risk-stratification and management[J]. Am J Hematol,2013,88(4):318-327
[2] Burnett AK,Russell NH,Hills RK,et al. Optimization of

chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia:results of the medical research council AML15 trial[J]. J Clin Oncol,2013,31(27):3360-3368
[3] Quarello P,Berger M,Rivetti E,et al. FLAG-liposomal doxorubicin (Myocet) regimen for refractory or relapsed acute leukemia pediatric patients[J]. J Pediatr Hematol Oncol,2012,34(3):208-216
[4] 钱思轩,李建勇,吴汉新,等. IDA-FLAG 方案治疗复发难治的急性白血病[J]. 中国实验血液学杂志,2009,17(2):464-467
[5] Sekeres MA,Cutler C. How we treat higher-risk myelodysplastic syndromes[J]. Blood,2014,123(6):829-836
[6] Ganetsky A. The role of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Ann Pharmacother,2012,46(11):1511-1517
[7] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京. 科技出版社,1998:168-183
[8] Shaffer LG,Tommerup N. ISCN (2005):An international system for human cytogenetic nomenclature [M].Basel S Karger AG,2005:32-45
[9] 钱思轩,李建勇. 老年急性髓细胞白血病治疗与思考[J]. 临床血液学杂志,2014,27(5):363-367
[10] Qian SX,Zhang R,Zhu Y,et al. Decitabine,low-dose cytarabine and aclarubicin combination with granulocyte colony-stimulating factor priming for the induction chemotherapy of older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts),2012,120:1520
[11] Tawfik B,Sliesoraitis S,Lyerly S,et al. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline,salvage,or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia (AML)[J]. Ann Hematol,2014,93(1):47-55
[12] 窦立萍,靖 斌,王全顺,等. 地西他滨联合改良 CAG 及单倍体相合外周血淋巴细胞回输治疗老年高危恶性血液病[J]. 中国实验血液学杂志,2013,21(3):662-666
[13] Song LX,Xu L,Li X,et al. Clinical outcome of treatment with a combined regimen of decitabine and aclarubicin/cytarabine for patients with refractory acute myeloid leukemia[J]. Ann Hematol,2012,91(12):1879-1886
[14] Lee SR,Yang DH,Ahn JS,et al. The clinical outcome of FLAG chemotherapy without idarubicin in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. J Korean Med Sci,2009,24(3):498-503
[15] 朱柏贵,钱思轩,仇红霞,等. FLAG 方案治疗难治复发急性白血病的临床应用研究[J]. 武警医学,2010,21(5):423-425
[16] Jabbour E,Garcia-Manero G,Cortes J,et al. Twice-daily
(下转第 104 页)