

# 含不同剂量去甲氧柔红霉素的IA方案 诱导治疗成人初发急性髓系白血病的 疗效和安全性研究

孙爱宁 田孝鹏 曹祥山 欧阳健 顾健 徐开林 俞康 曾庆曙 孙自敏 陈国安  
高素君 周晋 王京华 杨林花 罗建民 张梅 郭新红 王晓敏 张曦 史克倩  
孙慧 丁新民 胡建达 郑瑞玟 赵洪国 侯明 王欣 陈方平 朱彦 刘红  
黄东平 廖爱军 马梁明 苏丽萍 刘林 周泽平 黄晓兵 孙雪梅 吴德沛

**【摘要】** 目的 探讨含不同剂量去甲氧柔红霉素(IDA 8、10、12 mg/m<sup>2</sup>)的IA方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病(AML)(非急性早幼粒细胞白血病)的临床疗效和安全性。方法 采用多中心、单盲、非随机、临床对照研究,纳入2011年5月至2015年3月苏州大学附属第一医院及其他36家单位收治的1 215例成人初发AML患者,根据诱导化疗方案中IDA的剂量对患者进行分组,分析不同剂量IDA联合阿糖胞苷(100 mg/m<sup>2</sup>)组成的IA方案在成人初发AML诱导治疗中的完全缓解(CR)率、血液学及非血液学不良事件。结果 可纳入缓解率分析的AML患者共1 207例,IDA 8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为73.6%(215/292)、84.1%(662/787)和86.7%(111/128),差异有统计学意义( $P < 0.001$ );以IDA 8 mg/m<sup>2</sup>组为参照组,在调整了年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层后,IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和IDA 12 mg/m<sup>2</sup>为影响患者CR的有利因素[OR = 0.49(95% CI 0.34 ~ 0.70),  $P < 0.001$ ; OR = 0.36(95% CI 0.18 ~ 0.71),  $P = 0.003$ ]。在中、低危组中三组CR率分别为76.5%(163/213)、86.9%(506/582)和86.1%(68/79),差异有统计学意义( $P = 0.007$ );在调整了年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型因素后,IDA 10 mg/m<sup>2</sup>为影响患者CR的有利因素[OR = 0.47(95% CI 0.31 ~ 0.71),  $P < 0.001$ ]。在高危组中,三组CR率分别为50.0%(18/36)、60.6%(43/71)和81.8%(18/22),差异无统计学意义( $P = 0.089$ ),但在调整了年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型因素后,IDA 12 mg/m<sup>2</sup>为影响患者CR的有利因素[OR = 0.22(95% CI 0.06 ~ 0.80),  $P = 0.022$ ]。8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组中性粒细胞 $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位持续时间分别为14(11 ~ 18)、15(11 ~ 20)和18(14 ~ 22)d,差异有统计学意义( $P = 0.012$ );三组PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 的中位持续时间分别为14(7 ~ 17)、15(11 ~ 20)和17(15 ~ 21)d,差异有统计学意义( $P = 0.001$ );三组肺部感染发生率分别为9.8%、13.5%和25.2%,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论 在中国成人(18 ~ 60岁)初发AML中,建议中、低危组患者采用含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导治疗;而高危组AML建议选择含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导治疗。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.003

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所、卫生部血栓与止血重点实验室、血液学协同创新中心、苏州大学造血干细胞移植研究所(孙爱宁、田孝鹏、吴德沛);常州市第一人民医院(曹祥山);南京市鼓楼医院(欧阳健);苏北人民医院(顾健);徐州医科大学附属医院(徐开林);温州医学院附属第一医院(俞康);安徽医科大学第一附属医院(曾庆曙);安徽省立医院(孙自敏);南昌大学第一附属医院(陈国安);吉林大学第一医院(高素君);哈尔滨医科大学附属第一医院(周晋);哈尔滨医科大学附属第二医院(王京华);山西医科大学第二医院(杨林花);河北医科大学第二医院(罗建民);西安交通大学第一医院(张梅);新疆医科大学第一附属医院(郭新红);新疆维吾尔自治区人民医院(王晓敏);第三军医大学新桥医院(张曦);云南省第一人民医院(史克倩);郑州大学第一附属医院(孙慧);大庆油田总医院(丁新民);福建医科大学附属协和医院(胡建达);漳州市医院(郑瑞玟);青岛大学医学院附属医院(赵洪国);山东大学齐鲁医院(侯明);山东省立医院(王欣);中南大学湘雅医院(陈方平);镇江市江滨医院(朱彦);南通大学附属医院(刘红);皖南医学院附属弋矶山医院(黄东平);中国医科大学附属盛京医院(廖爱军);山西大医院(马梁明);山西医科大学附属肿瘤医院(苏丽萍);重庆医科大学附属第一医院(刘林);昆明医科大学第二附属医院(周泽平);四川省人民医院(黄晓兵);江苏省中医院(孙雪梅)(排名不分先后)

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@medmail.com.cn

【关键词】 白血病,髓系,急性; 缓解诱导; 去甲氧柔红霉素; 治疗结果

基金项目:国家临床重点专科建设项目;江苏省创新能力建设专项(BM2015004)

**Efficacy and safety of IA regimen containing different doses of idarubicin in de-novo acute myeloid leukemia for adult patients**

Sun Aining\*, Tian Xiaopeng, Cao Xiangshan, Ouyang Jian, Gu Jian, Xu Kailin, Yu Kang, Zeng Qingshu, Sun Zimin, Chen Guoan, Gao Sujun, Zhou Jin, Wang Jinghua, Yang Linhua, Luo Jianmin, Zhang Mei, Guo Xinhong, Wang Xiaomin, Zhang Xi, Shi Keqian, Sun Hui, Ding Xinmin, Hu Jianda, Zheng Ruiji, Zhao Hongguo, Hou Ming, Wang Xin, Chen Fangping, Zhu Yan, Liu Hong, Huang Dongping, Liao Aijun, Ma Liangming, Su Liping, Liu Lin, Zhou Zeping, Huang Xiaobing, Sun Xuemei, Wu Depei\*. \*Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou Institute of Blood and Marrow Transplantation, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Wu Depei, Email: wudepei@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of IA regimen which contains idarubicin (IDA) 8 mg/m<sup>2</sup>, 10 mg/m<sup>2</sup> or 12 mg/m<sup>2</sup> as induction chemotherapy for adult patients with de-novo acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 1 215 newly diagnosed adult AML patients, ranging from May 2011 to March 2015 in the First Affiliated Hospital of Soochow University and other 36 clinical blood centers in China were enrolled in the multi-center, single-blind, non-randomized, clinical controlled study. To compare the response rate of complete remission (CR), adverse events between different dose idarubicin combined with cytarabine (100 mg/m<sup>2</sup>) as induction chemotherapy in newly diagnosed patients of adult AML. **Results** Of 1 207 evaluable AML patients were assigned to this analysis of CR rate. The CR rates of IDA 8 mg/m<sup>2</sup> group, IDA 10 mg/m<sup>2</sup> group and IDA 12 mg/m<sup>2</sup> group were 73.6% (215/292), 84.1% (662/787) and 86.7% (111/128), respectively ( $P < 0.001$ ). After adjusted for age, blast ratio of bone marrow, FAB classification and risk stratification, the odds ratios (95% CI) of IDA 10 mg/m<sup>2</sup> group and IDA 12 mg/m<sup>2</sup> group were 0.49 (0.34–0.70) and 0.36 (0.18–0.71), as compared with the IDA 8 mg/m<sup>2</sup> group ( $P < 0.001$ ,  $P = 0.003$ ). In the intermediate and favorable groups, CR rates was 76.5% (163/213), 86.9% (506/582) and 86.1% (68/79) in different doses of IDA ( $P = 0.007$ ). Interestingly, IA regimen with IDA 10 mg/m<sup>2</sup> was the only beneficial factor affecting CR in this group after adjusted for age, blast ratio of bone marrow and FAB classification [ $OR = 0.47$  (95% CI 0.31–0.71),  $P < 0.001$ ]. CR rates in adverse group was 50.0% (18/36), 60.6% (43/71) and 81.8% (18/22) respectively ( $P = 0.089$ ). However, the odds ratios (95% CI) of IDA 12 mg/m<sup>2</sup> when compared with the IDA 8 mg/m<sup>2</sup> was 0.22 (0.06–0.80), after adjusted for age, blast ratio of bone marrow and FAB classification. The median time (days) of neutrophil count less than  $0.5 \times 10^9/L$  in IDA 8 mg/m<sup>2</sup> group, IDA 10 mg/m<sup>2</sup> group and IDA 12 mg/m<sup>2</sup> group were 14 (11–18), 15 (11–20) and 18 (14–22), respectively ( $P = 0.012$ ) and of platelet count lower than  $20 \times 10^9/L$  were 14 (7–17), 15 (11–20) and 17 (15–21), respectively ( $P = 0.001$ ). The incidences of lung infection in the three groups were 9.8%, 13.5% and 25.2%, respectively ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** For young adult patients (aged 18–60 years) with AML in China, intensifying induction therapy with idarubicin 10 mg/m<sup>2</sup> is clinically superior to IDA 8 mg/m<sup>2</sup> and IDA 12 mg/m<sup>2</sup> in favorable intermediate AML subgroup. However, idarubicin 12 mg/m<sup>2</sup> is more suitable to adverse AML subgroup.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Remission induction; Idarubicin; Treatment outcome

**Fund program:** National Clinical Key Subject Project; Innovation Capability Development Project of Jiangsu Province (BM2015004)

急性髓系白血病(AML)是造血干细胞异常克隆性增殖导致的一种恶性肿瘤性疾病,是成人急性白血病中最常见的类型。随着阿糖胞苷、蒽环类药物的出现以及其经典组合“3+7”方案的问世,成人AML患者的完全缓解(CR)率可达到60%~80%,总生存率也有明显提高<sup>[1]</sup>。多项随机对照的临床试验结果也提示和柔红霉素相比,去甲氧柔红霉素(IDA)在诱导CR率、无病生存和总生存时间上均具

有优势<sup>[2-4]</sup>。但是,关于IDA在诱导治疗初治AML患者中的最佳剂量问题,国内仍然缺少大宗病例的临床研究。2011年中国AML诊疗指南<sup>[5]</sup>推荐剂量为8~12 mg/m<sup>2</sup>,欧洲白血病网络(ELN)推荐IDA标准剂量为10~12 mg/m<sup>2</sup><sup>[6]</sup>,而NCCN连续多年推荐IDA标准剂量为12 mg/m<sup>2</sup><sup>[7]</sup>。因此,随着IDA剂量的增加是否可以提高AML缓解率,其安全性如何值得进一步探讨。我们采用多中心、单盲、非随机、

临床对照研究分析全国多中心参与的成人AML(非急性早幼粒细胞白血病)诱导治疗数据,比较不同剂量IA方案在疗效和安全性上的差异,为中国成人AML诱导治疗方案的选择提供依据。

### 病例与方法

1. 病例及研究方法:本研究为由苏州大学附属第一医院发起的全国37家单位参与的多中心、单盲、非随机、临床对照研究。共纳入1 215例2011年5月至2015年3月收治的18~60岁的初发AML患者(非急性早幼粒细胞白血病),所有患者均依据张之南等主编的血液病诊断及疗效标准<sup>[8]</sup>和WHO2008年版血液肿瘤诊断标准<sup>[9]</sup>确诊,并参考FAB标准进行分型诊断。排除合并髓外病变、继发白血病、心功能不全(左室射血分数<40%)、肝功能异常(血清胆红素>2倍正常值上限;ALT或AST>2倍正常值上限)、肾功能异常(血清肌酐>150 μmol/L)、HIV阳性或活动性病毒性肝炎等患者。本研究最初设计为多中心、随机对照研究,依据IA方案中IDA剂量设三个试验组,分别为8 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d(8 mg/m<sup>2</sup>组)、10 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d(10 mg/m<sup>2</sup>组)和12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d(12 mg/m<sup>2</sup>组),

阿糖胞苷统一采用100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×7 d。但是,因部分单位担心IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案骨髓抑制明显而放弃了高剂量组,较多临床中心优先选择IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案,未能完成随机入组研究。其中1 075例患者进行了常规染色体分析、1 028例进行了常见基因突变检测(包括NPM1、C-KIT、FLT3-ITD),完善了MICM分型。依据核型分析和基因突变结果,参照NCCN诊疗指南对其进行危险度分层诊断<sup>[7,10]</sup>。其中有207例患者未能完成染色体、融合基因及AML常见基因突变等筛查,无法进行危险度分层。1 215例成人初诊AML患者的基本特征见表1。

2. 疗效及安全性观察:评估第1疗程CR率、部分缓解(PR)率、未缓解(NR)率;观察化疗后中性粒细胞绝对计数(ANC)≤0.5×10<sup>9</sup>/L的时间和PLT≤20×10<sup>9</sup>/L的持续时间,以及皮肤黏膜、鼻腔、消化道、泌尿系统、颅内出血,肺部、肛周、肠道、皮肤软组织、血流感染等情况。

3. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。三组患者一般特征分析,分类资料采用χ<sup>2</sup>检验,连续变量资料如服从正态分布采用均数±标准差表示,如果不服从正态分布用M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)表示,

表1 1 215例成人初诊急性髓系白血病(AML)患者的基本特征

组别	所有患者	8 mg/m <sup>2</sup> 组 (295例)	10 mg/m <sup>2</sup> 组 (790例)	12 mg/m <sup>2</sup> 组 (130例)	χ <sup>2</sup> /F值	P值
性别[例(%)]					4.17 <sup>a</sup>	0.124
男	685(56.4)	155(52.5)	448(56.7)	82(63.1)		
女	530(43.6)	140(47.5)	342(43.3)	48(36.9)		
年龄[岁, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	41(31, 49)	42(32, 50)	41(25, 49)	37(26, 46)	5.05 <sup>b</sup>	0.007
初诊WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	23.0(8.0, 56.0)	14.0(4.6, 48.3)	23.0(8.2, 56.0)	25.8(9.6, 58.9)	2.48 <sup>b</sup>	0.085
骨髓原始细胞[M(P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )]	0.590(0.470, 0.740)	0.650(0.505, 0.780)	0.580(0.460, 0.710)	0.570(0.480, 0.743)	7.87 <sup>b</sup>	0.001
危险度分层[例(%)]					16.33 <sup>a</sup>	0.012
低危组	238(19.6)	64(21.7)	159(20.1)	15(11.5)		
中危组	639(52.6)	151(51.2)	424(53.7)	64(49.2)		
高危组	131(10.8)	36(12.2)	72(9.1)	23(17.7)		
未分组	207(17.0)	44(14.9)	135(17.1)	28(21.5)		
FAB分型[例(%)]					27.30 <sup>a</sup>	0.007
M <sub>0</sub>	10(0.8)	4(1.4)	4(0.5)	2(1.5)		
M <sub>1</sub>	78(6.4)	23(7.8)	47(5.9)	8(6.2)		
M <sub>2</sub>	651(53.6)	133(45.1)	452(57.2)	66(50.8)		
M <sub>4</sub>	189(15.6)	45(15.3)	124(15.7)	20(15.4)		
M <sub>5</sub>	245(20.2)	76(25.8)	143(18.1)	26(20.0)		
M <sub>6</sub>	21(1.7)	4(1.4)	13(1.6)	4(3.1)		
AML-u	21(1.7)	10(3.4)	7(0.9)	4(3.1)		

注:AML-u:无法进行FAB分型诊断;<sup>a</sup>χ<sup>2</sup>值;<sup>b</sup>F值

采用非参数检验。组间CR率的比较采用 $\chi^2$ 检验;以8 mg/m<sup>2</sup>组为参照,调整年龄、骨髓原始细胞比例、危险度分层、FAB分型等因素,采用有序多分类Logistic回归分析IDA剂量对AML患者CR的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 疗效:在1 215例成人初发AML患者诱导化疗过程中,共8例死于并发症,化疗后未行骨髓检查,无法进行诱导治疗疗效的评估。1 207例可评价诱导治疗疗效的患者中,8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为73.6%(215/292)、84.1%(662/787)和86.7%(111/128),差异有统计学意义( $\chi^2 = 18.8, P < 0.001$ )(表2);两两比较提示10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率均高于8 mg/m<sup>2</sup>组( $\chi^2 = 15.6, P < 0.001; \chi^2 = 9.1, P = 0.011$ ),但10 mg/m<sup>2</sup>组和12 mg/m<sup>2</sup>组之间差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.4, P = 0.499$ )。

低危组238例患者均可纳入CR率分析,8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为84.4%(54/64)、89.9%(143/159)和93.3%(14/15),差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.2, P = 0.697$ )。中危组共

639例患者,其中因肺部感染、呼吸衰竭死亡3例,636例可纳入CR率分析,8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为73.2%(109/149)、85.8%(363/423)和84.4%(54/64),差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.5, P = 0.006$ )。中、低危组中,8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为76.5%(163/213)、86.9%(506/582)和86.1%(68/79),差异有统计学意义( $\chi^2 = 14.1, P = 0.007$ )。高危组共131例患者,因肺部感染呼吸衰竭死亡1例、颅内出血死亡1例,129例可纳入CR率分析,8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组的CR率分别为50.0%(18/36)、60.6%(43/71)和81.8%(18/22),差异无统计学意义( $\chi^2 = 8.1, P = 0.089$ )(表2)。

2. 多因素Logistic回归分析IDA剂量对CR率的影响:8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>三组患者在年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层方面差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );而性别、初诊WBC水平在各组之间差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )(表1)。采用Logistic回归模型进行分析,以8 mg/m<sup>2</sup>组为参照组,在未调整年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层因素时,10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组诱导CR的OR值(95%CI)为0.53

表2 含不同剂量去甲氧柔红霉素的IA方案治疗初治成人急性髓系白血病的疗效比较

组别	例数	CR(例)	PR(例)	NR(例)	CR率(%)	$\chi^2$ 值	P值	死亡(例)	死亡率(%)	$\chi^2$ 值	P值
患者总体						18.8	0.001			3.1	0.217
8 mg/m <sup>2</sup>	292	215	25	52	73.6			3	1.0		
10 mg/m <sup>2</sup>	787	662	37	88	84.1			3	0.4		
12 mg/m <sup>2</sup>	128	111	7	10	86.7			2	1.5		
低危组						2.2	0.679				
8 mg/m <sup>2</sup>	64	54	4	6	84.4			0	0		
10 mg/m <sup>2</sup>	159	143	7	9	89.9			0	0		
12 mg/m <sup>2</sup>	15	14	0	1	93.3			0	0		
中危组						14.5	0.006			3.2	0.206
8 mg/m <sup>2</sup>	149	109	17	23	73.2			2	1.3		
10 mg/m <sup>2</sup>	423	363	19	41	85.8			1	0.2		
12 mg/m <sup>2</sup>	64	54	5	5	84.4			0	0		
中、低危组						14.1	0.007			3.0	0.229
8 mg/m <sup>2</sup>	213	163	21	29	76.5			2	0.9		
10 mg/m <sup>2</sup>	582	506	26	50	86.9			1	0.2		
12 mg/m <sup>2</sup>	79	68	5	6	86.1			0	0		
高危组						8.1	0.089			1.8	0.410
8 mg/m <sup>2</sup>	36	18	3	15	50.0			0	0		
10 mg/m <sup>2</sup>	71	43	3	25	60.6			1	1.3		
12 mg/m <sup>2</sup>	22	18	2	2	81.8			1	4.3		

注:CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解

(0.38~0.73)和0.43(0.24~0.76),差异有统计学意义( $P$ 值分别为 $<0.001, 0.004$ )。在调整了年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层后,10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组诱导CR的OR值(95%CI)为0.49(0.34~0.70)和0.36(0.18~0.71),差异有统计学意义( $P$ 值分别为 $<0.001, 0.003$ )(表3)。结果显示在调整年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层因素前后,和IDA 8 mg/m<sup>2</sup>的IA方案相比,含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案均能提高CR率。

以危险度分层进行再分组,以8 mg/m<sup>2</sup>组为参照组,调整年龄、骨髓原始细胞比例和FAB分型因素,分别进行多因素Logistic回归分析。如表3所示,在低危组中,不管调整年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型因素与否,相对于8 mg/m<sup>2</sup>组,含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案均没有明显影响CR率。而在中危组或者中、低危组中,在调整上述变量前后,含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案均能够显著提高CR率,而含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案对CR率无明显影响。在高危组中,在调整上述因素前后,含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案均能够显著提高CR率;而含

IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案没有这种趋势。

3. 血液学及非血液学不良事件:8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>组ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位持续时间分别为14(11~18)、15(11~20)和18(14~22)d,差异有统计学意义( $F=4.46, P=0.012$ );三组PLT $\leq 20 \times 10^9/L$ 的中位持续时间分别为14(7~17)、15(11~20)和17(15~21)d,差异有统计学意义( $F=30.3, P=0.001$ );在诱导化疗结束时计算,三组患者血小板输注量分别为40(20~60)、45(20~70)和60(30~90)U,差异有统计学意义( $F=30.1, P=0.001$ );血红蛋白输注量分别为10(6~12)、10(6~20)和12.5(7.5~24)U,差异无统计学意义( $F=2.3, P=0.061$ )。

在感染方面,患者出现粒细胞缺乏合并体温 $> 38^\circ C$ 、肺部感染、肛周感染、肠道感染、血流感染、感染性休克、皮肤软组织感染、口腔感染、鼻窦感染等其中之一即视为发生了感染,结果显示8 mg/m<sup>2</sup>、10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>三组感染发生率分别为93.4%、95.2%和99.2%,差异无统计学意义( $\chi^2=6.76, P=0.149$ );依据肺部CT、呼吸道症状、痰培养结果等证实为肺部感染,三组肺部感染发生率分别

表3 含不同剂量去氧柔红霉素的IA方案与诱导缓解率关联性的两分类Logistic回归分析

组别	调整前		调整后	
	OR值(95% CI)	P值	OR值(95% CI)	P值
患者总体 <sup>a</sup>				
8 mg/m <sup>2</sup>	1.00(对照)		1.00(对照)	
10 mg/m <sup>2</sup>	0.53(0.38~0.73)	$<0.001$	0.49(0.34~0.70)	$<0.001$
12 mg/m <sup>2</sup>	0.43(0.24~0.76)	0.004	0.36(0.18~0.71)	0.003
低危组 <sup>b</sup>				
8 mg/m <sup>2</sup>	1.00(对照)		1.00(对照)	
10 mg/m <sup>2</sup>	0.60(0.26~1.41)	0.250	0.66(0.27~1.65)	0.380
12 mg/m <sup>2</sup>	0.39(0.05~3.27)	0.380	0.71(0.08~6.48)	0.760
中危组 <sup>b</sup>				
8 mg/m <sup>2</sup>	1.00(对照)		1.00(对照)	
10 mg/m <sup>2</sup>	0.45(0.29~0.71)	0.001	0.44(0.28~0.69)	$<0.001$
12 mg/m <sup>2</sup>	0.51(0.24~1.09)	0.080	0.45(0.20~1.05)	0.060
中、低危组 <sup>b</sup>				
8 mg/m <sup>2</sup>	1.00(对照)		1.00(对照)	
10 mg/m <sup>2</sup>	0.49(0.33~0.73)	$<0.001$	0.47(0.31~0.71)	$<0.001$
12 mg/m <sup>2</sup>	0.53(0.26~1.07)	0.078	0.49(0.23~1.07)	0.073
高危组 <sup>b</sup>				
8 mg/m <sup>2</sup>	1.00(对照)		1.00(对照)	
10 mg/m <sup>2</sup>	0.65(0.29~1.46)	0.298	0.62(0.26~1.45)	0.267
12 mg/m <sup>2</sup>	0.22(0.06~0.79)	0.020	0.22(0.06~0.80)	0.022

注:<sup>a</sup>根据年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型、危险度分层因素调整;<sup>b</sup>根据年龄、骨髓原始细胞比例、FAB分型因素调整

为9.8%、13.5%和25.2%，差异有统计学意义( $\chi^2 = 17.6, P < 0.001$ )。在出血方面，三组患者皮肤少许瘀点，轻度口腔黏膜、鼻腔、齿龈出血等轻度出血发生率分别为48.5%、45.2%和51.0%，差异无统计学意义( $\chi^2 = 1.6, P = 0.443$ )；但是在消化道、泌尿道出血和皮肤大片瘀斑方面，三组的发生率分别为10.3%、11.6%和24.4%，差异有统计学意义( $\chi^2 = 17.7, P = 0.001$ )。蒽环类药物除了骨髓毒性外，较为常见的是心脏毒性，依据室性早搏、心功能不全(排除基础心脏疾患、容量负荷增加所致)、心包积液诊断蒽环类心脏损害，三组发生率分别为3.8%、2.9%和3.1%，差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.6, P = 0.726$ )。三组死亡率分别为1.0%(3/295)、0.4%(3/790)和1.5%(2/130)，差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.1, P = 0.217$ )(表2)。

## 讨 论

年轻人AML的一线治疗仍然是经典的“3+7”方案，蒽环类药物与阿糖胞苷的联合应用大大改善了AML的诱导缓解率和长期生存。随机对照的临床研究表明，90 mg/m<sup>2</sup>和45 mg/m<sup>2</sup>柔红霉素相比，前者可获得更高的CR率和更长的总生存时间<sup>[11-12]</sup>。同样，关于IDA在诱导治疗初治患者中的剂量问题，不同的指南剂量不同时间<sup>[5-7]</sup>。随着IDA剂量的增加，其CR率、无病生存和总生存是否可以获得改善？国内北大人民医院报道IDA 10 mg/m<sup>2</sup>与8 mg/m<sup>2</sup>相比，第1疗程CR率显著提高，且改善无病生存及总生存，血液学不良事件差异无统计学意义<sup>[13]</sup>。我们招募了全国37家医院的共计1 215例成人初发AML患者，其主要来自江苏、浙江、安徽、四川、河南、黑龙江、吉林、山东、山西、陕西、新疆、云南等省份，具有地域覆盖广、病例数量多等优势，以探索IDA在诱导治疗初治年轻人AML患者中的合适剂量。

在本研究中，我们的数据显示总体而言增加IDA的剂量可以提高CR率，含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案明显优于含IDA 8 mg/m<sup>2</sup>方案。无法回避的问题是，本研究最终没能实现完全随机入组，存在基线不齐的问题。部分临床中心考虑12 mg/m<sup>2</sup>组骨髓毒性大，可能存在粒细胞缺乏时间长、感染和出血概率高等问题，在年龄偏大的患者中，研究者放弃了随机进入高剂量组，可能部分解释年龄的偏倚，高剂量组(12 mg/m<sup>2</sup>)中位年龄为37岁，明显低于其他两组(表1)。调整了年龄、骨

髓原始细胞比例和FAB分型等因素后，就总体而言，相对于IDA 8 mg/m<sup>2</sup>的IA方案，含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案可明显提高AML患者的CR率。

我们发现不管是中国AML诊疗指南、欧洲白血病网，还是NCCN指南，在成人初治AML诱导治疗中，均推荐一个剂量组；众所周知，不同类型、不同危险度的AML，其缓解后治疗有不同的策略<sup>[14]</sup>；不同的缓解深度(微小残留病水平)与疾病复发、无事件生存时间和总生存时间明显相关<sup>[15]</sup>。因此，这种不同治疗策略为患者带来的获益是否在诱导化疗阶段同样存在，即不同类型、不同危险度分层的AML是否有其最佳诱导治疗剂量？按照危险度分层进行亚组分析提示，在中、低危组中，IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和IDA 12 mg/m<sup>2</sup>组CR率均明显提高；但是IDA 10 mg/m<sup>2</sup>和IDA 12 mg/m<sup>2</sup>组之间的CR率十分接近，这提示IDA的剂量由10 mg/m<sup>2</sup>增加到12 mg/m<sup>2</sup>时，诱导CR率的提升空间有限；且增加IDA剂量的同时化疗所致骨髓毒性增加，骨髓抑制期延长，需要更强的支持治疗，患者的经济负担加重。最为重要的是多因素Logistic回归分析显示：在中、低危组AML的诱导治疗中，仅含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案是影响CR率的独立预后因素。故推荐中国成人(18~60岁)初发中、低危组AML患者采用含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导治疗。值得关注的是，在高危组AML患者中，随着IDA剂量的增加，三组CR率有明显的递增趋势(50.0%、60.6%和81.8%)，Logistic多因素回归分析结果提示，含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案能有效提高高危组AML的CR率。这与Patel等<sup>[16]</sup>的研究结果有相似之处，他们研究发现增加诱导化疗剂量可改善伴DNMT3A突变、MLL重排等高危组AML患者的预后。因此建议高危组AML患者，在无活动性感染和出血的情况下，可尝试含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导化疗。初发AML诱导治疗过程中，感染是最为常见的并发症，我们的结果研究表明，不同剂量IDA组的感染发生率均在93%以上，且在血流感染、感染性休克等重症感染方面三组之间差异无统计学意义。但是，随着IDA剂量的增加肺部感染的发生率有明显升高趋势，提示采用含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案诱导化疗时，可迁入层流净化病房，以减少肺部感染的机会。

本研究中的亚组分析是建立在核型分析和部分基因突变基础之上的粗略的分层分析，TET2、DNMT3A、ASXL1等表观遗传学基因异常均未纳入

危险度分层因素中。2016年欧洲白血病网对先前的AML危险度分层进行了补充修订,能够更好地指导个体化治疗<sup>[17]</sup>。

综上所述,对于中国成人(18~60岁)初发AML,我们推荐在诱导化疗时即依据不同危险度进行分层治疗。中、低危组AML患者建议采用含IDA 10 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导治疗;而高危组AML患者建议选择含IDA 12 mg/m<sup>2</sup>的IA方案进行诱导治疗。

### 参考文献

- [1] Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(14):1051-1062. DOI:10.1056/NEJM199909303411407.
- [2] Berman E, Heller G, Santorsa J, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 1991, 77(8):1666-1674.
- [3] Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(7):1103-1111. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.7.1103.
- [4] Mandelli F, Vignetti M, Succi S, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(32):5397-5403. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6490.
- [5] 中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(11):804-807. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.021.
- [6] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet [J]. *Blood*, 2010, 115(3):453-474. DOI: 10.1182/blood-2009-07-235358.
- [7] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, V.1.2015 [2014-12-03]. <http://guide.medlive.cn/guideline/7412>.
- [8] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 131-134.
- [9] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [10] Grimwade D, Hills RK, Moorman AV, et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials [J]. *Blood*, 2010, 116(3):354-365. DOI: 10.1182/blood-2009-11-254441.
- [11] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13):1249-1259. DOI: 10.1056/NEJMoa0904544.
- [12] Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(14):3832-3841. DOI: 10.1182/blood-2011-06-361410.
- [13] 张圆圆, 杨申淼, 王婧, 等. 去甲氧柔红霉素 10 和 8 mg/m<sup>2</sup>联合阿糖胞苷治疗初发急性髓系白血病的比较性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(3): 225-229. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.03.011.
- [14] Hou HA, Lin CC, Chou WC, et al. Integration of cytogenetic and molecular alterations in risk stratification of 318 patients with de novo non-M3 acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2014, 28(1):50-58. DOI: 10.1038/leu.2013.236.
- [15] Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia [J]. *Haematologica*, 2017, 102(1):110-117. DOI: 10.3324/haematol.2016.144253.
- [16] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12):1079-1089. DOI: 10.1056/NEJMoa112304.
- [17] Wilop S, Chou WC, Jost E, et al. A three-gene expression-based risk score can refine the European LeukemiaNet AML classification [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):78. DOI: 10.1186/s13045-016-0308-8.

(收稿日期:2017-04-08)

(本文编辑:王叶青)