

CHAG 预激方案诱导缓解治疗 14 例初治急性髓系白血病患者疗效分析

郝芊萌 魏旭东 尹青松 米瑞华 袁芳芳 艾昊 汪萍 陈琳 宋永平

Efficacy analysis of CHAG priming regimen as induction therapy for newly diagnosed acute myelogenous leukemia

Hao Qianmeng, Wei Xudong, Yin Qingsong, Mi Ruihua, Yuan Fangfang, Ai Hao, Wang Ping, Chen Lin, Song Yongping
Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

对于初治急性髓系白血病(AML)患者,及早获得完全缓解(CR)对患者长期生存至关重要。以柔红霉素为代表的蒽环类药物联合阿糖胞苷(Ara-C)是AML诱导缓解治疗的标准方案,患者缓解率可达50%~70%,老年(>60岁)患者的CR率在50%左右^[1],但有些合并感染的患者往往难以耐受标准诱导治疗,对骨髓增生异常综合征(MDS)转化的AML,其疗效更不理想。我们尝试将CHAG预激方案用于一部分老年患者或MDS转化型及发病时合并感染的AML患者,取得了满意的疗效,现报告如下。

病例和方法

一、病例

14例初治AML(除外急性早幼粒细胞白血病)均为我院2011年1月至2014年5月收治住院患者。诊断标准参照FAB分型,均进行流式细胞术免疫分型及染色体核型分析^[2]。其中男9例,女5例,中位年龄52(26~74)岁。14例患者初治时均存在肺部感染,其中1例存在肺结核。M₂6例, M₃4例,急性未分化型白血病1例,MDS转化AML3例。14例患者治疗前均行分子生物学检查,其中WT1融合基因阳性4例,AML1-ETO融合基因阳性2例,MLL-AF6融合基因阳性1例,FLT3-ITD基因突变阳性2例。按NCCN标准对14例患者进行遗传学预后分组,预后良好组1例,预后中等组11例,预后不良组2例。

二、方法

1. 化疗:14例初治AML患者均采用CHAG预激方案化

疗,基本方案如下:Ara-C 10~15 mg/m²,每12 h 1次,第1~14天左右;阿克拉霉素(Acla)10 mg,第1~8天;高三尖杉酯碱(HHT)2 mg,第1~14天左右;G-CSF 100~200 μg/m²,化疗前1天开始,WBC>20×10⁹/L时停用,首次确诊时WBC>20×10⁹/L的患者治疗开始暂不用G-CSF,当白细胞回落后使用G-CSF。所有患者应用CHAG预激方案均在10 d以上,化疗后第10天复查骨髓象,根据骨髓细胞情况决定是否继续化疗,骨髓有核细胞增生极度低下或原始幼稚细胞消失即停止化疗。14例患者中,2例用药10 d,3例用药18 d,9例用药14 d。骨髓造血完全恢复后评价疗效。

2. 支持治疗:14例患者均入住我院普通病房,进入粒细胞缺乏(粒缺)期后入住无菌层流病房,病房每天给予紫外线消毒30 min。患者化疗期间给予保肝、护胃、止吐药物等对症支持治疗,同时给予水化、碱化,确保液体量>3 000 ml/d,常规应用碳酸氢钠溶液、0.9%氯化钠溶液交替漱口。当患者体温>38.5℃或出现寒战时,常规进行血细菌培养加药敏检测,并查C-反应蛋白(CRP),在血培养结果出来之前按经验给予广谱抗生素治疗,粒缺期(中性粒细胞绝对计数<0.5×10⁹/L)给予口服国产伏立康唑(200 mg,每日2次)预防真菌感染,常规抗生素治疗5~7 d无效后或者CT提示真菌或G试验、GM试验提示阳性者给予静脉抗真菌治疗。当HGB<80 g/L或出现明显的贫血症状时给予输注悬浮红细胞,PLT<20×10⁹/L或出现出血倾向时输注血小板,并用止血敏预防出血,以防止出现危及生命的贫血及重要脏器出血。

三、观察指标

患者在治疗前和治疗过程中,接受血常规、骨髓象、肝功能、肾功能和出凝血功能检测,心电图和胸部CT检查,监测患者重要脏器功能及感染指标,并对患者的临床表现进行随访。

四、疗效评价标准及随访

1个疗程结束待造血恢复后评价疗效,疗效分为CR、部分缓解(PR)、未缓解(NR)^[2],达到CR或PR为治疗有效。按照WHO抗癌药物不良反应评估标准对相关不良反应进行评价。随访截至2014年8月1日。中位随访时间13(3~42)个月,末次随访疾病状态包括持续缓解、未缓解或复发、死亡,随访方式包括电话随访、门诊复查、查阅病历,所有患者均未失访。

结 果

1. 疗效评价:入组的14例初治AML患者均顺利完成CHAG诱导化疗,无化疗相关死亡病例。中位生存期为24

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.018

基金项目:国家自然科学基金(81170520、81000921);河南省卫生厅科研项目(2011010014)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:魏旭东,Email:weixudong63@126.com

(3~41)个月。所有患者1个疗程后均获得CR。CR的14例患者根据一般状况及预后分组进行标准剂量或中剂量Ara-C为主的联合巩固化疗,至今有6例复发,复发患者中位生存期为18(7~35)个月。复发的6例患者中,1例死于造血衰竭伴重度感染,1例死于原发疾病进展,3例死于肺部严重的真菌感染,1例经巩固化疗维持CR 2个月后复发,后应用沙利度胺联合干扰素、白细胞介素2及亚砷酸治疗再次达CR,现院外沙利度胺联合干扰素维持治疗中。

2. 不良反应:所有接受CHAG方案治疗的患者均出现不同程度的骨髓抑制,其中IV度骨髓抑制发生率为92%,中位粒缺期19(13~25)d。骨髓抑制期平均每例输注悬浮红细胞12 U,输注单采血小板9个治疗量。14例患者均发生不同程度感染,其中合并真菌感染者5例,经积极有效的抗感染治疗后均痊愈,未出现需要停止化疗的严重感染。其他非血液系统不良反应主要为I~II度的恶心、呕吐、脱发及口腔黏膜炎,经对症处理后多于短期内恢复。

讨 论

日本学者Yamada等^[3]于1995年首先应用CAG预激方案治疗难治/复发性AML,其疗效显著,不良反应少,更利于老年或体质较差患者接受,CR率可达83%。我院采用CHAG预激方案诱导缓解治疗36例难治/复发性AML取得了很好的疗效,CR率达81%^[4]。

Ara-C是胞嘧啶核苷的合成同类物,在体内以阿糖胞三磷酸核苷为活性形式,作用于细胞周期的S期,通过抑制DNA合成和复制而抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡。Acl为蒽环类制剂,是细胞周期非特异性药物,在较低浓度时对白血病细胞具有诱导分化作用^[5]。Acl易于穿透细胞膜,并维持细胞内较高的浓度,可嵌入DNA双股螺旋结构,它对于多药耐药细胞更有效^[6]。HHT是一种作用于G₁/G₂期的细胞周期特异性药物,能够抑制蛋白质合成、干扰DNA聚合酶,诱导白血病细胞分化和凋亡,并且可以将白血病细胞阻滞于S期^[7],这样就可增强于S期发挥作用的Ara-C的疗效。化疗药物对G₀期细胞杀伤作用较差,而G-CSF可将G₀期白血病细胞动员至S期,从而加强化疗药物的细胞毒作用。体外研究显示,几乎所有的AML患者幼稚细胞高度表达G-CSF受体,G-CSF也可刺激幼稚细胞克隆性增生,长期使用则可能诱导AML细胞的分化,增强Ara-C和蒽环类药物对AML祖细胞的杀伤作用^[8]。G-CSF还可缩短粒缺期,从而减少相关并发症导致的死亡。

预激方案在难治/复发性白血病患者治疗中显示出了确切的疗效,而有关其对初治AML患者疗效报道较少。因此,我们在诱导化疗方案中将HHT与CAG方案连用组成CHAG联合化疗方案,该方案能够有效发挥各药物间的协同作用,减少耐药的产生,也能够降低单药使用的不良反应,从而改善化疗的安全性。我院采用CHAG方案诱导治疗14例初治AML患者,均获得CR,取得了很好的疗效。

化疗前合并肺炎是影响患者早期死亡的风险因素之一,

本组14例初治AML患者均有不同程度的肺部感染,采用CHAG方案1个疗程均达CR,所有患者均顺利完成诱导治疗,未出现需要停止化疗的严重不良反应。MDS转化而来的老年AML患者较原发AML患者化疗反应性差,预后差,且化疗相关死亡风险也会增加^[9],本组14例患者中3例为MDS转化AML,对该方案耐受好,均达CR。14例患者均未发生化疗相关死亡,非血液学不良反应轻微,经对症支持治疗多可缓解。

因此,对于老年或者MDS转化型及合并感染的初治AML患者,CHAG方案仍是一个有效的选择,但本组病例数偏少,仍需扩大样本进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Litzow MR. Progress and strategies for patients with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Curt Opin Hematol*, 2007, 14(2):130-137.
- [2] 张之南,郝玉书,赵永强. 血液病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:577.
- [3] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study [J]. *Leukemia*, 1995, 9(1):10-14.
- [4] Chen L, Yin Q, Mi R, et al. CHAG priming regimen containing of cytarabine, aclarubicin homoharringtonine and G-CSF for relapsed refractory acute myelogenous leukemia: a modified combination chemotherapy combination [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(10):2291-2293.
- [5] Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al. Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation [J]. *Int J Hematol*, 2000, 71(3): 238-244.
- [6] Akashi K, Eto T, Shibuya T, et al. Aclarubicin induces differentiation of leukemic progenitors in myelodysplastic syndrome cooperating with granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Leuk Res*, 2000, 24(3):243-248.
- [7] Mai WY, Lin MF. Induction of apoptosis by homoharringtonine in G1 phase human chronic myeloid leukemic cells [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(6):487-492.
- [8] Bai A, Kojima H, Hori M, et al. Priming with G-CSF effectively enhances low-dose Ara-C-induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells [J]. *Exp Hematol*, 1999, 27(2):259-265.
- [9] Matsouka P, Pagoni M, Zikos P, et al. Addition of cyclosporin-A to chemotherapy in secondary (post-MDS) AML in the elderly. A multicenter randomized trial of the Leukemia Working Group of the Hellenic Society of Hematology [J]. *Ann Hematol*, 2006, 85(4):250-256.

(收稿日期:2014-08-16)

(本文编辑:王叶青)