

# CAG 预激方案联合沙利度胺、干扰素、重组人 IL-2 治疗难治复发性急性髓系白血病疗效分析

祖璿玲 张奕莉 周健 赵慧芳 桂瑞瑞 李珍 李梦娟 魏旭东 宋永平

**Efficacy analysis of CAG priming regimen combined with talidomide, interferon and interleukin 2 as the induction therapy for relapsed refractory acute myeloid leukemia**  
Zu Yingling, Zhang Yanli, Zhou Jian, Zhao Huiyang, Gui Ruirui, Li Zhen, Li Mengjuan, Wei Xudong, Song Yongping  
Corresponding author: Song Yongping, Department of Hematopathy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: songyongping@medmail.com.cn

难治复发性急性髓系白血病(AML)具有缓解率低、易复发及病死率高等特点,其治疗是困扰临床医师的难题。随着 FLAG、CAG 预激方案及靶向药物的出现,难治复发性 AML 缓解率得到一定提高。但 FLAG 方案不良反应较大,且费用高昂,限制了临床应用。CAG 预激方案对部分骨髓增生活跃 AML 疗效欠佳。随着分子生物学的不断发展,免疫治疗越来越多应用于血液病患者。本研究中我们对 CAG 方案联合沙利度胺、干扰素、重组人 IL-2(观察组)及 CAG 方案(对照组)治疗难治复发性 AML 患者的疗效进行了比较。

### 病例与方法

1. 病例:我院 2013 年 1 月至 2015 年 1 月收治的 46 例难治复发性 AML(除急性早幼粒细胞白血病)住院患者纳入研究。所有患者均经血常规、骨髓象、免疫分型、染色体和分子生物学检测而确诊,诊断标准符合文献[1]。观察组 20 例,其中男 12 例,女 8 例,中位年龄 41(17~67)岁。FAB 分型: M<sub>1</sub> 2 例, M<sub>2</sub> 12 例, M<sub>4</sub> 2 例, M<sub>5</sub> 4 例。WT1 基因阳性 7 例, AML1-ETO 融合基因阳性 5 例, NPM1 基因突变 3 例, FLT3-ITD 基因突变 4 例。预后良好组 3 例,预后中等组 11 例,预后不良组 6 例。对照组 26 例,其中男 16 例,女 10 例,中位年龄

43(16~63)岁。FAB 分型: M<sub>1</sub> 3 例, M<sub>2</sub> 11 例, M<sub>4</sub> 5 例, M<sub>5</sub> 7 例。WT1 基因阳性 8 例, AML1-ETO 融合基因阳性 8 例, NPM1 基因突变 4 例, FLT3-ITD 基因突变 5 例。预后良好组 4 例,预后中等组 15 例,预后不良组 7 例。患者的一般资料见表 1。

2. 疾病状态:观察组:15 例患者经标准 DA、HA、MA、MEA 等方案诱导治疗 2 个疗程后未缓解(NR);5 例患者经标准 DA、HA 方案诱导缓解、中大剂量阿糖胞苷(Ara-C)巩固治疗 1 年内复发。18 例患者骨髓象为增生活跃或明显活跃,2 例患者为骨髓增生减低。对照组:20 例患者经标准 DA、HA、MA、MEA 等方案诱导治疗 2 个疗程后 NR;6 例患者经标准 DA、HA 方案诱导缓解、中大剂量 Ara-C 巩固治疗 1 年内复发。26 例患者骨髓象均为增生活跃或明显活跃。

3. 治疗方案:CAG 方案:Ara-C 10~15 mg/m<sup>2</sup>,皮下注射,每 12 h 1 次,第 1~14 天;阿克拉霉素(Acla) 20 mg/d,静脉滴注,第 1~4 天;G-CSF 200 μg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,皮下注射,第 1~14 天。观察组联用 IL-2 50 万 U,每日 1 次,皮下注射;干扰素 α-2b 60 μg,隔日 1 次,皮下注射;沙利度胺 100 mg 每晚口服。WBC>20×10<sup>9</sup>/L 时停用 G-CSF, WBC 回落后继续应用 G-CSF。所有患者用药时间均达 10 d 以上,最长不超过 28 d,用药第 10~14 天复查骨髓象决定是否继续化疗,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。

4. 支持治疗:化疗期间加强水化、碱化、止吐等,常规碳酸氢钠及复方氯己定按时漱口,每日坐浴。粒细胞缺乏期入住无菌层流床,房间每日紫外线消毒。体温>38.5℃或寒战者,送检血培养,完善降钙素原、C 反应蛋白等炎性指标检查,培养结果出来前经验性予广谱抗生素治疗,3~5 d 体温不降或上升者,及时予抗真菌药物。骨髓抑制期给予成分输血,防止重要脏器出血。

5. 观察指标:治疗前后患者症状、体征、血常规、肝肾功

表 1 两组患者治疗前临床特征比较

组别	例数	性别(例)		中位年龄(岁)	骨髓增生情况(例)			幼稚细胞比例 <sup>a</sup>	难治患者(例)	复发患者(例)		CR(例)	PR(例)	NR(例)
		男	女		明显活跃	活跃	减低			早期	晚期			
CAG 联合沙利度胺、干扰素、IL-2 组	20	12	8	41	10	8	2	0.362	15	3	2	17	1	2
CAG 预激方案组	26	16	10	43	15	11	0	0.456	20	3	3	15	8	3

注:a:骨髓中位幼稚细胞比例;CAG:阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF;CR:完全缓解;PR:部分缓解;NR:未缓解

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.017

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:宋永平,Email:songyongping@medmail.com.cn

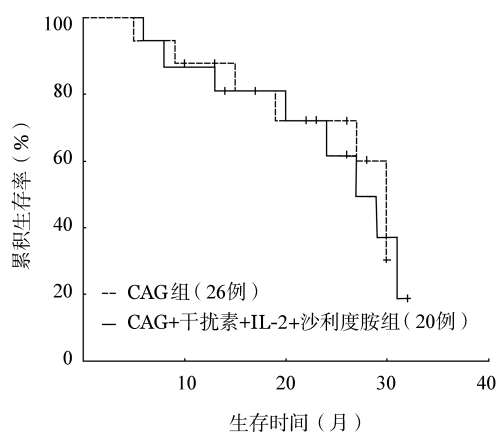
能、心电图、骨髓象。

6. 疗效评价及不良反应判断:疗效根据患者血常规、骨髓象指标分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、NR;不良反应(血液学与非血液学)参照WHO化疗药物不良反应标准确定。

7. 统计学处理:采用SPSS 18.0软件进行统计学分析,率的比较采用 $\chi^2$ 检验,采用Kaplan-Meier法进行生存分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 疗效:观察组17例CR,1例PR,2例NR,CR率为85.0%,总有效率为90.0%。对照组15例CR,8例PR,3例NR,CR率为57.7%,总有效率为88.5%。两组疗效差异有统计学意义( $\chi^2=3.982, P=0.046$ )。两组患者生存曲线见图1,两组患者总生存率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。



CAG方案:阿糖胞苷、阿克拉霉素、G-CSF

图1 治疗方案对难治复发性急性髓系白血病患者长期生存的影响

2. 不良反应:主要的血液学不良反应为骨髓抑制。观察组IV度骨髓抑制发生率为90%(18/20)。中性粒细胞计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为14(7~23)d。20例患者均发生不同程度的感染,其中5例出现重症感染。对照组IV度骨髓抑制发生率为80.8%(21/26)。ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为12(4~20)d。感染发生率为84.6%(22/26),其中3例出现重症感染。两组患者的感染发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。其他非血液学不良反应有恶心、呕吐、口腔黏膜炎、发热、头痛、肌肉疼痛和便秘,对症处理后均可缓解。治疗中无相关并发症死亡的病例。

## 讨 论

随着分子靶向药物的出现及造血干细胞移植的广泛应用,AML缓解率和长期生存明显改善。但难治复发性AML仍缺乏有效的治疗手段。FLAG方案虽对部分患者有效,但骨髓抑制重、费用较高,出血、感染发生率高。对难治复发性AML尚无标准的治疗方案,积极探索新的有效化疗方案至

关重要。

1995年日本学者Yamada等<sup>[2]</sup>首先应用CAG预激方案治疗难治复发性AML,CR率高达83%。近年来,诸多学者应用CAG预激方案治疗难治复发性AML,研究结果显示,对第1次诱导缓解失败的AML患者来说,CAG预激方案可作为有效的挽救治疗,CR率达63.5%<sup>[3]</sup>。我院应用CAG预激方案治疗26例难治复发性AML,CR率为57.7%(15/26),总有效率为88.5%(23/26)。Acla为细胞周期非特异性药物,较低浓度下可诱导幼稚白血病细胞分化,易于穿透细胞膜,在细胞内维持较高浓度。同时Acla可嵌入DNA双股螺旋结构,对于多药耐药细胞更有效<sup>[4]</sup>。Ara-C在体内作用于S期细胞,可抑制肿瘤细胞增殖,诱导细胞凋亡。G-CSF可促使G<sub>0</sub>期白血病细胞进入S期,加强了化疗药物细胞毒作用。体外药物实验证明G-CSF联合小剂量Ara-C能够诱导髓外白血病细胞的分化<sup>[5]</sup>。研究显示,几乎所有AML患者幼稚细胞G-CSF受体高表达,G-CSF可刺激幼稚白血病细胞克隆增生,长期应用可能诱导幼稚白血病细胞分化,从而增强Acla和Ara-C对AML祖细胞的杀伤作用<sup>[6]</sup>。

血管新生是AML的重要病理生理过程之一,白血病细胞能表达血管内皮生成因子(VEGF)、碱性成纤维生长因子(b-FGF)等刺激血管生长的细胞因子,其表达增加可刺激骨髓形成新生的血管,为白血病细胞提供能量<sup>[7]</sup>。因此,抗血管生成治疗AML备受临床医师关注。沙利度胺为抗血管生成药物,具有抑制血管新生、调节免疫的作用<sup>[8]</sup>。沙利度胺治疗AML的机制之一可能为,通过降低VEGF、b-FGF的产生改变肿瘤的微环境,从而起到抗肿瘤作用<sup>[9]</sup>。随着研究不断深入,发现沙利度胺不仅刺激CD8<sup>+</sup>T细胞释放干扰素和IL-2,还可调节细胞因子的释放,从而间接提高机体细胞毒性T淋巴细胞(CTL)和NK细胞的杀伤活性<sup>[10-11]</sup>。干扰素具有免疫调节的作用,激活多种免疫活性细胞如CTL、NK细胞、巨噬细胞等,起到抗增殖、增强免疫及诱导凋亡的作用。干扰素通过阻滞细胞周期直接或间接抑制VEGF、b-FGF基因转录,抑制肿瘤血管生成,起到抑制肿瘤增殖的作用<sup>[12]</sup>。干扰素还可上调FasL的表达诱导肿瘤细胞的凋亡<sup>[13]</sup>。干扰素可促进CD8<sup>+</sup>T细胞MHC-1分子的表达,促进抗原特异性CTL形成。Charak等<sup>[14]</sup>发现干扰素- $\alpha$ 能增强IL-2体外激活细胞毒作用,达到净化残留病灶的作用。IL-2为一种淋巴因子,使CTL、NK细胞和淋巴因子活化的杀伤细胞增殖,具有干扰肿瘤代谢、抑制增长、促进凋亡及调节机体免疫功能的作用。沙利度胺、干扰素、IL-2均具有调节细胞因子分泌及增强免疫细胞活性等免疫增强作用。沙利度胺及干扰素在抗肿瘤血管新生改善肿瘤微环境、诱导凋亡及干扰细胞周期方面也有一定作用。但三者之间的协同作用尚需进一步研究。我院艾昊等<sup>[15]</sup>报道应用沙利度胺、干扰素及IL-2治疗2例难治复发性AML患者,1例达CR,另1例达骨髓学缓解。

虽然CAG预激方案对复发难治性AML疗效确切,但仍有一部分骨髓增生活跃患者治疗效果欠佳。因AML患者T细胞亚群数量及功能异常,免疫监视机制受损,异常克

隆过度增殖及凋亡受抑。细胞免疫治疗为抗肿瘤免疫的主要方面。鉴于该机制,化疗联合免疫治疗可作为难治复发性AML新的治疗手段。目前采用本研究中观察组方案治疗难治复发性AML国内尚未见报道。我们应用该方案治疗20例难治复发性AML患者,CR率为85.0%(17/20),总有效率为90.0%(18/20)。与对照组比较,疗效差异有统计学意义( $P=0.046$ )。两组患者的生存分析显示观察组较对照组并无生存优势,可能与观察病例数少有关,需进一步扩大样本量并延长随访时间加以验证。但对于年轻、有合适供者的患者而言,CR率的提高为造血干细胞移植提供了时机。此外,观察组不良反应小,与对照组比较,感染发生率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

总之,CAG预激方案联合沙利度胺、干扰素、IL-2治疗难治复发性AML安全、有效且治疗费用较低,对难治复发性AML是一种较好的治疗选择,因几种药物协同机制尚不明确,我们仍需积累病例验证其疗效及不良反应。

### 参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12): 887-888. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.12.023.
- [2] 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.
- [3] Zhu HH, Jiang H, Jiang B, et al. Cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor regimen represents an effective and safe salvage regimen for patients with acute myeloid leukemia refractory to first course of induction chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(11): 2452-2457. doi: 10.3109/10428194.2013.776679.
- [4] 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. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0145-2126(99)00175-7.
- [5] Katagiri T, Miyazawa K, Nishimaki J, et al. Combination of granulocyte colony-stimulating factor and low-dose cytosine arabinoside further enhances myeloid differentiation in leukemia cells in vitro [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1/2): 173-184. doi: 10.3109/10428190009053552.
- [6] 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. doi: http://dx.doi.org/10.1016/S0301-472X(98)00041-1.
- [7] Lee CY, Tien HF, Hu CY, et al. Marrow angiogenesis-associated factors as prognostic biomarkers in patients with acute myelogenous leukaemia [J]. *Br J Cancer*, 2007, 97(7): 877-882. doi: 10.1038/sj.bjc.6603966.
- [8] Zhu HH, Jiang H, Jiang B, et al. Cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor regimen represents an effective and safe salvage regimen for patients with acute myeloid leukemia refractory to first course of induction chemotherapy [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(11): 2452-2457. doi: 10.3109/10428194.2013.776679.
- [9] D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, et al. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91(9): 4082-4085.
- [10] Haslett PA, Corral LG, Albert M, et al. Thalidomide costimulates primary human T lymphocytes, preferentially inducing proliferation, cytokine production, and cytotoxic responses in the CD8+ subset [J]. *J Exp Med*, 1998, 187(11): 1885-1892. doi: 10.1084/jem.187.11.1885.
- [11] Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2001, 98(1): 210-216.
- [12] Yoshiji H, Noguehi R, Kuriyama S, et al. Combination of interferon and angiotensin-converting enzyme inhibitor, perindopril, suppresses liver carcinogenesis and angiogenesis in mice [J]. *Oncol Rep*, 2005, 13(3): 491-495. doi: 10.3892/or.13.3.491.
- [13] Lee RK, Cai JP, Deyev V, et al. Azidothymidine and interferon-alpha induce apoptosis in herpesvirus-associated lymphomas [J]. *Cancer Res*, 1999, 59(21): 5514-5520.
- [14] Charak BS, Agah R, Gray D, et al. Interaction of various cytokines with interleukin 2 in the generation of killer cells from human bone marrow: application in purging of leukemia [J]. *Leuk Res*, 1991, 15(9): 801-810.
- [15] 艾昊, 张龚莉, 魏旭东, 等. 沙利度胺联合干扰素、IL-2治疗复发难治急性髓系白血病二例并文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(10): 954-956. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.10.019

(收稿日期:2015-10-15)

(本文编辑:王叶青)