

# 不同剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导治疗年轻初发急性髓系白血病的疗效和安全性分析

张仪 姚徐明 朱双丽 索珊珊 毛莉萍 韦菊英  
俞文娟 麦文渊 佟红艳 孟海涛 钱文斌 金洁

**【摘要】** 目的 探讨不同剂量去甲氧柔红霉素(IDA)联合阿糖胞苷诱导方案(IA)治疗年轻初发急性髓系白血病(AML)(除外急性早幼粒细胞白血病)的临床疗效、安全性和长期预后。**方法** 回顾性分析2009年1月至2014年7月收治的采用IA方案治疗的149例<55岁初发AML患者临床资料,根据IDA剂量分为高标准剂量组( $10\sim 12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ )、低标准剂量组( $8\sim 9\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ )和低剂量组( $<8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ),比较各组患者的化疗反应、血液学及非血液学不良事件,并分析预后。**结果** 高标准剂量组34例,低标准剂量组53例,低剂量组62例。三组第1个疗程完全缓解(CR)率分别为79.4%、75.5%和46.8%,第1个疗程有效率分别为97.1%、94.3%和64.5%,总CR率分别为85.3%、81.1%和54.8%,高标准剂量组、低标准剂量组均显著高于低剂量组( $P$ 值均 $<0.05$ ),前两者间差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。多因素分析证实标准IDA剂量的确在诱导缓解疗效上优于低剂量( $P<0.05$ )。在不良反应方面,化疗期间WBC最低值三组间差异有统计学意义( $P=0.002$ ),其余差异均无统计学意义。低标准剂量组在总生存(OS)上显著优于低剂量组( $P=0.030$ ),高标准剂量组与低剂量组相比,OS也有改善的趋势( $P=0.054$ )。三组间在无事件生存、无复发生存差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。**结论** 对于年轻(<55岁)初发AML患者,标准剂量IA方案可显著提高CR率,且患者的耐受性良好。标准剂量IA方案在一定程度上能改善年轻(<55岁)AML患者OS。

**【关键词】** 白血病,髓样,急性; 去甲氧柔红霉素; 疗效比较研究

**基金项目:**浙江省重点创新团队(2011R50015);国家自然科学基金(81370643-H0812)

**Efficacy and safety analysis of different dose idarubicin plus cytarabine regimen as induction chemotherapy for young patients with de-novo acute myeloid leukemia** Zhang Yi\*, Yao Xuming, Zhu Shuangli, Suo Shanshan, Mao Liping, Wei Juying, Yu Wenjuan, Mai Wenyuan, Tong Hongyan, Meng Haitao, Qian Wenbin, Jin Jie\*. *The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China*

Corresponding author: Jin Jie, Email:jiej0503@163.com

**【Abstract】 Objective** To compare the efficacy, safety and long-term prognosis between different dose idarubicin (IDA) combined with cytarabine (IA) as induction chemotherapy in newly diagnosed young patients of acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A total of 149 newly diagnosed young AML patients (APL excluded) between January 2009 to July 2014 was enrolled. According to the dose of IDA, the patients were divided into three groups, high standard-dose IA group ( $10\sim 12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ), low standard-dose IA group ( $8\sim 9\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ) and low-dose IA group ( $<8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ). The efficacy, adverse effects and long-term prognosis among the three groups were compared. **Results** Of them, 34 patients were in high standard-dose IA group, 53 in low standard-dose IA group and 62 in low-dose IA group. After one cycle of induction chemotherapy, the complete remission (CR) rate was 79.4%, 75.5% and 46.8%, the overall response (OR) rate was 97.1%, 94.3% and 64.5%, and the overall CR rate was 85.3%, 81.1% and

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.010

作者单位:310003 杭州,浙江大学附属第一医院血液科(张仪、朱双丽、索珊珊、毛莉萍、韦菊英、俞文娟、麦文渊、佟红艳、孟海涛、钱文斌、金洁);嘉兴市第一医院肿瘤内科(姚徐明)

通信作者:金洁,Email:jiej0503@163.com

54.8%, respectively. Compared with low-dose IA group, high standard-dose IA group and low standard-dose IA group had significantly better result ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference between the latter two groups ( $P > 0.05$ ). Multivariate analysis also showed that standard-dose IA was favorable factor for induction chemotherapy ( $P < 0.05$ ). The adverse effects were similar in the three group, other than the lowest count of WBC ( $P = 0.002$ ). Low standard-dose IA can improve the OS compared to the low-dose IA ( $P = 0.003$ ), but EFS, RFS was similar in the three groups. **Conclusions** For the newly diagnosed young (<55) AML patients, the standard-dose IA has better CR rate. The adverse effects were similar in the three groups. High-dose IA may improve the OS compared to the low-dose IA.

**【Key words】** Leukemia, myeloid, acute; Idarubicin; Comparative effectiveness research

**Fund program:** Key Innovation Team of Zhejiang Province (2011R50015); National Natural Science Foundation of China (81370643-H0812)

急性髓系白血病(AML)是一种最常见的血液系统恶性肿瘤,以髓系异常增生及正常造血细胞受抑制为主要表现<sup>[1-2]</sup>。目前,治疗AML最主要的诱导方案是蒽环类药物联合阿糖胞苷(Ara-C)的“DA7+3”方案,完全缓解(CR)率达60%~80%。美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐的治疗初发年轻(<60岁)AML患者的IDA标准剂量为 $12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ <sup>[3]</sup>,而我国指南推荐AML(<60岁)患者的剂量为 $8 \sim 12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ <sup>[4]</sup>。有关不同剂量IDA疗效的比较国内外研究报道较少,因而不同剂量IDA方案组的疗效和长期预后仍值得进一步探讨。我们回顾性分析了本科收治的149例采用IA方案治疗的年轻初发AML(非急性早幼粒细胞白血病)患者资料,比较不同剂量IA方案治疗初发AML的疗效、安全性及预后。

## 病例与方法

### 一、病例

2009年1月至2014年7月就诊于浙江大学医学院附属第一医院、年龄14~55岁、采用IA方案治疗的149例初发AML患者纳入研究。所有患者依据WHO2008年版诊断标准<sup>[5]</sup>确诊。排除符合下列任何一项的患者:①急性早幼粒细胞白血病患者;②骨髓增生异常综合征(MDS)转化来的AML患者;③ECOG评分>2分;④合并有严重心、肝、肾等重要脏器功能异常者。

### 二、分组标准

根据患者诱导化疗时实际接受的IDA剂量将患者分为低剂量组( $< 8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )和标准剂量组( $8 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )。标准剂量组再分为高标准剂量组( $10 \sim 12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )和低标准剂量组( $8 \sim 9 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ )。因10、11、 $12 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  3个亚组间及8、 $9 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$  2个亚组间1个疗程CR率、总生存(OS)时间差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ ),故

未进一步细分。

### 三、细胞遗传学风险及综合风险分类

根据《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN, 1995)》<sup>[6]</sup>进行描述,按照NCCN最新诊疗指南<sup>[3]</sup>进行细胞遗传学风险及分子学异常评估。综合风险评估<sup>[7]</sup>:具有预后良好细胞遗传学改变、正常核型伴NPM1或CEBPA突变且FLT3-ITD突变阴性的患者被归为“综合风险良好”。具有预后不良细胞遗传学改变、正常核型伴FLT3-ITD突变的患者为“综合风险不良”,否则为“综合风险中等”,如数据不足以判断预后,按缺失值处理。

### 四、治疗方案

1. 诱导治疗方案:IDA静脉注射,每日1次,第1~3天;Ara-C  $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注或皮下注射,第1~7天。1个疗程后部分缓解(PR)或原始细胞下降 $\geq 60\%$ 重复原方案1个疗程,如果第2个疗程仍未取得CR,则视为治疗无效,换用其他化疗方案。

2. 缓解后的治疗:根据成人AML中国诊疗指南<sup>[4]</sup>,按年龄、遗传学预后危险度分组治疗,包括大剂量Ara-C化疗、标准剂量化疗或异基因造血干细胞移植等。

### 五、随访

主要通过电话随访及门诊随访,随访截止日期为2015年3月30日。

### 六、评估标准

评估指标包括患者1个疗程CR率、总有效(overall response, OR)率、总CR率、OS期、无事件生存(EFS)期和无复发生存(RFS)期,中性粒细胞绝对值 $< 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、PLT $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 持续时间,早期病死率等不良事件。疗效评价标准参考文献[3, 8]。PR指骨髓原始细胞至少降低50%,达到0.05~0.25,且血细胞计数正常。OR指达到CR或PR。

早期死亡定义为诱导治疗后30 d内死亡。OS时间:患者开始治疗至患者死亡、随访结束或失访

的时间。EFS时间:开始治疗至复发、死亡、随访结束或失访的时间。RFS时间:CR之日至复发、死亡、随访结束或失访的时间。

七、统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。对于生存预后分析,缺失的数据会作为截尾数据进行估算。三组患者一般特征分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验,计量资料如服从正态分布采用均数±标准差表示,采用单因素方差分析检验,否则采用中位数(P25, P75)表示,采用非参数检验。使用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验对CR率进行比较,通过Logistic回归模型进行多因素分析。OS、EFS、RFS采用Kaplan-Meier生存曲线计算,通过Cox模型估算HR,并通过对数秩检验进行比较。所有检验均是双尾检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者发病时特征

1. 一般临床特征:低剂量组62例,低标准剂量组53例,高标准剂量组34例。三组患者治疗前的一般特征差异无统计学意义(表1)。

2. 细胞遗传学和分子生物学特征:149例患者中,137例(91.9%)有细胞遗传学资料,85例(57.0%)进行了NPM1基因突变检测,94例

(63.1%)进行了FLT3-ITD基因突变检测,83例(55.7%)进行了CEBPA基因突变检测,90例(60.4%)进行了c-kit基因突变检测。根据患者细胞遗传学及突变检测结果,评估预后综合风险。各组之间预后危险度特征差异无统计学意义(表2)。

二、疗效评估

149例患者第1个疗程诱导治疗后获CR 96例(64.4%),1个疗程OR 123例(82.6%)。11例获得PR患者接受了第2次IA方案诱导治疗,其中10例获得CR,总CR率71.1%。随访期内49例复发,55例死亡,总体中位随访时间16.7(0.3~69.6)个月,存活者中位随访时间21.15(8.4~69.6)个月,失访12例(8.0%)。共40例患者接受了异基因造血干细胞移植,其中低剂量组11例,低标准剂量组13例,高标准剂量组16例( $P=0.007$ )。未达到中位OS时间,2年OS率为59.2%,EFS率为47.7%,RFS率为58.6%。

1. 缓解率分析:高标准剂量组、低标准剂量组和低剂量组1个疗程CR率分别为79.4%(27/34)、75.5%(40/53)和46.8%(29/62),1个疗程OR率分别为97.1%、94.3%和64.5%,总CR率分别为85.3%、81.1%和54.8%。高标准剂量组相比于低剂量组1个疗程CR率( $P=0.002$ )、1个疗程OR率( $P<0.001$ )、总CR率( $P=0.003$ )差异均有统计学意义,低标准剂量组相比于低剂量组差异也均有统计学意义( $P$ 值

表1 三组患者治疗前的一般特征

特征	低剂量组(62例)	低标准剂量组(53例)	高标准剂量组(34例)	P值
性别[例(%)]				0.142
男	26(41.9)	29(54.7)	21(61.8)	
女	36(58.1)	24(45.3)	13(38.2)	
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	40(31.75, 46)	39(23.5, 47)	38.5(28.75, 43.5)	0.622
WBC[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	18(3.75, 91.25)	16(5, 47)	22(2, 63.5)	0.967
HGB(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	79.6±21.6	88.9±24.8	88.2±28.2	0.083
PLT[ $\times 10^9/L$ , $M(P_{25}, P_{75})$ ]	39(16, 60.5)	43(24, 87.5)	60(23.75, 91.25)	0.099
外周血异常细胞比例[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.520(0.085, 0.800)	0.400(0.040, 0.605)	0.455(0.075, 0.742)	0.454
LDH升高[例(%)]	43(79.6)	38(84.4)	24(70.6)	0.323
骨髓原始细胞比例[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]	0.680(0.480, 0.820)	0.570(0.400, 0.785)	0.680(0.475, 0.800)	0.292
FAB分型[例(%)]				0.066
M <sub>0</sub>	1(1.6)	0	4(11.8)	
M <sub>1</sub>	3(4.8)	3(5.7)	2(5.9)	
M <sub>2</sub>	38(61.3)	28(52.8)	15(44.1)	
M <sub>4</sub>	4(6.5)	3(4.3)	0	
M <sub>5</sub>	16(25.8)	19(35.8)	12(35.3)	
M <sub>6</sub>	0	0	1(2.9)	

注:低剂量组:去甲氧柔红霉素(IDA) $<8\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ;低标准剂量组:IDA  $8\sim 9\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ;高标准剂量组:IDA  $10\sim 12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ ;LDH升高:LDH $>245\text{ U/L}$ 。P值为三组间差异

表2 三组患者预后危险度特征[例(%)]

特征	低剂量组 (62例)	低标准剂量组 (53例)	高标准剂量组 (34例)	P值
细胞遗传学风险				0.416
低危	10(17.5)	4(8.2)	2(6.5)	
中危	43(75.4)	43(87.8)	27(87.1)	
高危	4(7.0)	2(4.1)	2(6.5)	
NPM1 突变				0.349
阳性	4(12.5)	4(15.4)	1(3.7)	
阴性	28(87.5)	22(84.6)	26(96.3)	
FLT3-ITD 突变				0.135
阳性	12(35.3)	7(22.6)	4(13.8)	
阴性	22(64.7)	24(77.4)	25(86.2)	
CEBPA 突变				0.136
阳性	1(3.2)	2(8.0)	5(18.5)	
阴性	30(96.8)	23(92)	22(81.5)	
c-kit 突变				0.760
阳性	2(5.7)	2(7.4)	3(10.7)	
阴性	33(94.3)	25(92.6)	25(89.3)	
综合预后				0.930
良好	9(15.8)	7(14.3)	4(12.9)	
中等	34(59.6)	33(67.3)	21(67.7)	
不良	14(24.6)	9(18.4)	6(19.4)	

注:低剂量组:去甲氧柔红霉素(IDA)<8 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>;低标准剂量组:IDA 8~9 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>;高标准剂量组:IDA:10~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>。P值为三组比较

分别为0.002、<0.001、0.003)。高标准剂量与低标准剂量组相比,差异均无统计学意义(P值分别为0.670、0.555、0.616)。

2. 多因素分析:对所有患者进行单因素分析,结果显示IA剂量、性别、年龄、HGB水平、外周血异常细胞比例、LDH是否正常、骨髓原始细胞比例是影响总CR率的可能因素(P<0.2)。将这些可能因素放入Logistic回归模型进行多因素分析,采用进步向后概似比方法,得出IA剂量是影响总CR率的独立因素[低标准剂量相比于低剂量比值为2.597(95%CI 1.010~6.678),P=0.048;高标准剂量相比于低剂量比值为4.721(95%CI 1.495~14.906),P=0.008]。此外,发病时HGB水平、骨髓原始细胞均为总CR的独立影响因素(P<0.05)。

### 三、生存分析

1. OS:低剂量组中位OS时间为19.0(95%CI 0~40.8)个月,低标准剂量与高标准剂量组均未达到中位OS时间;三组2年OS率分别为46.8%、65.7%和

75.4%,低标准剂量组与低剂量组之间差异有统计学意义(P=0.030),高标准剂量组与低剂量组相比,差异未达统计学意义(P=0.054)。

2. EFS:低剂量组中位EFS时间为13.4(95%CI 6.6~20.2)个月,低标准剂量组为26.7(95%CI 7.5~45.9)个月,高标准剂量未达中位EFS时间。三组2年EFS率分别为40.2%、51.8%和58.5%,各组之间差异均无统计学意义(P值均>0.05)。

3. RFS:低剂量组中位RFS时间为41.2个月,低标准剂量组为55.8(95%CI 0~115.2)个月,高标准剂量组未达到中位RFS时间。三组2年RFS率分别为57.7%、57.5%和64.3%,各组之间差异均无统计学意义(P值均>0.05)。

4. 多因素分析:将单因素分析中P<0.2的因素纳入Cox模型进行多因素分析,得出是否移植、综合预后、LDH是否正常、初始WBC是影响OS的独立因素(移植与否P<0.01,综合预后分组、LDH正常与否、初诊WBC P值均<0.05)。IA剂量不是影响OS的独立因素(P>0.05)(表3)。

表3 IA方案诱导治疗年轻初发急性髓系白血病患者总生存影响因素分析

因素	P值	HR	95%CI
IA 剂量	0.549		
低标准剂量/低剂量	0.308		
高标准剂量/低剂量	0.954		
年龄	0.465		
初治WBC	0.050	1.005	1.000~1.009
外周血异常细胞比例	0.145		
LDH是否正常	0.023	3.066	1.167~8.052
骨髓原始细胞比例	0.307		
综合预后	0.010		2.179~33.935
中等组/良好组	0.096	2.807	0.834~9.455
不良组/良好组	0.006	6.138	1.683~22.387
是否移植	0.000	0.099	0.030~0.326

注:IA:去甲氧柔红霉素(IDA)联合阿糖胞苷。低剂量组:IDA <8 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>;低标准剂量组:IDA 8~9 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>;高标准剂量组:IDA:10~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>

### 四、早期死亡及不良反应

149例患者中,早期死亡5例(3.4%),其中高标准剂量组1例(2.9%),死于感染;低剂量组4例(6.5%),死于脑出血3例、感染1例,各组之间差异无统计学意义(P=0.158)。血液学不良反应方面,除化疗期间WBC最低值三组差异有统计学意义(P=0.002),中性粒细胞、HGB、PLT最低值,粒细胞缺乏

持续时间, PLT < 20×10<sup>9</sup>/L 持续时间, 化疗至 WBC 恢复至 > 1×10<sup>9</sup>/L 时间, 输注红细胞、血小板量方面差异均无统计学意义 (*P* 值均 > 0.05) (表 4)。三组在感染、出血、胃肠道、肝功能、肾功能、心脏不良反应等非血液学不良反应方面差异均无统计学意义 (*P* 值均 > 0.05)。

### 讨 论

IDA 在初发年轻 AML 患者中的疗效是肯定的, 国外的研究结果提示 IDA 在年轻 AML 患者中的疗效要优于标准剂量柔红霉素 (45 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>)<sup>[9-11]</sup>。我们回顾性分析了 149 例初发未治 AML 患者, 选择 8 mg 和 10 mg 作为分割点, 是因为 8 mg/m<sup>2</sup>×3 d 是国内标准剂量的最低值<sup>[4]</sup>, 以此区分标准剂量与低剂量, 而 10 mg/m<sup>2</sup>×3 d 则是国内标准剂量的中间值, 且分别对各亚组间的 1 个疗程 CR 率及 OS 进行分析, 进一步证明了亚组间差异无统计学意义。年龄选择小于 55 岁, 是由于临床实践中 55 岁以上患者在 IDA 剂量选择上常偏小, 易导致组间基线分布不同。

我们的研究结果显示低标准剂量组的 1 个疗程 CR 率为 75.5%、总 CR 率为 81.1%, 高标准剂量组的 1 个疗程 CR 率为 79.4%、总 CR 率为 85.3%, 均显著高于低剂量 IA 组 (*P* < 0.05)。多因素分析结果也证实了标准剂量 IA 方案的确在诱导缓解疗效上优于低剂量 IA 方案。因而, 我们可以认为标准剂量 IA 方案, 不管是高标准剂量还是低标准剂量诱导缓解的疗效均优于低剂量 IA 方案。

研究中, 虽然高标准剂量组在 1 个疗程 CR 率 (79.4% 对 75.5%) 及总 CR 率 (85.3% 对 81.1%) 上略高于低标准剂量组, 但差异无统计学意义 (*P* <

0.05)。该结果与苏州大学的一项回顾性研究<sup>[12]</sup>相似, 然而不同于北京的一项回顾性研究: IDA 10 mg 组相比 IDA 8 mg 组 1 个疗程 CR 率显著升高 (78.9% 对 63.5%, *P* = 0.003)<sup>[13]</sup>。原因可能为上述研究的纳入对象包含老年患者, 而本研究对象仅为年轻患者 (<55 岁), 并且本研究剂量分组为区间, 而上述研究剂量分组为具体值, 不完全相同。

长期生存方面, 本研究结果显示低标准剂量组在 OS 上显著优于低剂量组 (*P* = 0.030), 而且高标准剂量组与低剂量组相比, OS 也有改善的趋势 (*P* = 0.054)。低剂量、低标准剂量和高标准剂量组随着剂量增大 2 年 EFS 率有改善的趋势, 但差异无统计学意义。RFS 三组间差异亦无统计学意义。国际上, Lee 等<sup>[14]</sup>研究发现大剂量蒽环类药物诱导治疗年轻 AML 患者可改善长期预后, 而 Pautas 等<sup>[15]</sup>和 Kobayashi 等<sup>[16]</sup>关于老年患者 IDA 诱导治疗研究表明, 大剂量相比于低剂量虽可提高 CR 率, 但患者长期预后无显著差异, 与本研究结果相似。本研究中 Cox 多因素分析得出 IA 剂量不是影响长期预后的独立因素 (*P* > 0.05)。但由于长期预后受包括缓解后治疗如大剂量阿糖胞苷化疗方案、支持治疗、骨髓移植等诸多因素影响, 本研究是回顾性研究, 难以控制三组患者中这些影响因素对长期生存造成的干扰。加之随访时间较短, 在 RFS 及 EFS 上都只表现出趋势, 差异未达到统计学意义。

化疗不良反应方面, 本研究中共有 5 例患者在诱导期间发生早期死亡, 占 3.4%, 与文献 [17-18] 报道的 3%~4% 相似。本研究采用的评估标准为最新的 NCI-CTC 标准<sup>[19]</sup>, 包括感染发生率、心肝肾严重不良反应发生率等都与国内外报道相似<sup>[20-21]</sup>。我们

表 4 IA 方案诱导治疗年轻初发急性髓系白血病患者血液学不良反应 [*M* (*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)]

不良反应	低剂量组 (62 例)	低标准剂量组 (53 例)	高标准剂量组 (34 例)	<i>P</i> 值
WBC 最低值 (×10 <sup>9</sup> /L)	0.35 (0, 1.0)	0.25 (0, 0.575)	0 (0, 0.225)	0.002
ANC 最低值 (×10 <sup>9</sup> /L)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.521
HGB 最低值 (g/L)	53 (45, 58)	50 (47, 58)	49 (45.75, 57.25)	0.833
PLT 最低值 (×10 <sup>9</sup> /L)	5 (3, 7)	5 (3, 7)	4.5 (2.75, 6)	0.767
ANC < 0.5 × 10 <sup>9</sup> /L 持续时间 (d)	18 (14, 23.5)	16.5 (12.25, 22.75)	18 (14, 24)	0.661
PLT < 20 × 10 <sup>9</sup> /L 持续时间 (d)	15 (10, 17.5)	13 (10, 19.25)	13 (11, 17)	0.791
化疗至 WBC 恢复至 > 1 × 10 <sup>9</sup> /L (d)	19 (14, 20)	19 (17, 20.75)	20 (17, 22)	0.127
输注红细胞量 (U)	9 (5, 12)	6.5 (4, 9.25)	8 (4, 10)	0.054
输注血小板量 (U)	31 (21, 46)	31 (20, 45.25)	32.5 (23, 40.5)	0.914

注: IA: 去甲氧柔红霉素 (IDA) 联合阿糖胞苷。低剂量组: IDA < 8 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>; 低标准剂量组: IDA 8~9 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>; 高标准剂量组: IDA: 10~12 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>; ANC: 中性粒细胞绝对值; *P* 值为三组比较

仅发现三组在化疗期间WBC最低值上差异有统计学意义,说明IDA剂量越高对于白细胞的抑制作用越强。年轻AML患者能较好耐受标准剂量IDA(8~12 mg/m<sup>2</sup>)。

总之,对于年轻(<55岁)初发AML(非急性早幼粒细胞白血病)患者,标准剂量IA方案化疗可以显著提高患者诱导缓解率。患者对标准剂量的IDA耐受性良好,不同剂量组在不良反应方面相似。高剂量IA方案在一定程度上能改善年轻(<55岁)AML患者OS,但对EFS、RFS影响不明显。

### 参考文献

- [1] Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell [J]. *Nat Med*, 1997, 3(7):730-737.
- [2] Fialkow PJ, Singer JW, Adamson JW, et al. Acute nonlymphocytic leukemia: expression in cells restricted to granulocytic and monocytic differentiation[J]. *N Engl J Med*, 1979, 301(1):1-5. doi: 10.1056/NEJM197907053010101.
- [3] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, V.1.2015, Dec 3, 2014. [http:// guide.medlive.cn/guideline/7412](http://guide.medlive.cn/guideline/7412).
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, Shafer LG, Slovak ML, et al. ISCN 2009: an international system for human cytogenetic nomenclature (2009)[M]. Basel: Unionville, CT: Karger, 2009.
- [7] Shen Y, Zhu YM, Fan X, et al. Gene mutation patterns and their prognostic impact in a cohort of 1185 patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(20):5593-5603. doi: 10.1182/blood-2011-03-343988.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:106-116.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, et al. A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia [J]. *Semin Hematol*, 1996, 33(4 Suppl 3):12-17.
- [12] 仇惠英, 吴德沛, 陈梅玉, 等. 不同剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷诱导治疗急性髓系白血病的疗效观察 [M]. 中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集. 苏州. 2012.
- [13] 张圆圆, 杨申森, 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] 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.
- [15] Pautas C, Merabet F, Thomas X, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5):808-814. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2652.
- [16] Kobayashi T, Ichikawa M, Nannya Y, et al. The effect of decreased-dose idarubicin for elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(10):1047-1051. doi: 10.1093/jjco/hyt111.
- [17] Mandelli F, Vignetti M, Suci 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.
- [18] 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.
- [19] National Cancer Institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [M]. Bethesda: Dept. of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009.
- [20] Trifilio S, Zhou Z, Mehta J, et al. Idarubicin appears equivalent to dose-intense daunorubicin for remission induction in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(8):868-871. doi: 10.1016/j.leukres.2013.04.009.
- [21] 钱思轩, 李建勇, 吴汉新, 等. 标准剂量去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷持续静脉点滴治疗急性髓系白血病 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(1):209-213.

(收稿日期:2015-12-28)

(本文编辑:王叶青)