

# 老年急性髓系白血病小剂量MA与CAG方案诱导治疗疗效比较及预后影响因素分析

王婧 江滨 江倩 路瑾 主鸿鹄 杨申森 赵婷 温磊 鲍立 黄晓军 江浩

**【摘要】** 目的 分析老年急性髓系白血病(AML)患者采用小剂量MA(米托蒽醌、阿糖胞苷)与CAG(阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF)方案诱导治疗的疗效差异及预后影响因素。方法 回顾性分析2009年4月至2015年9月北京大学血液病研究所连续收治的103例 $\geq 60$ 岁的确诊AML患者临床资料。其中,NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>者占16.7%(17/102),65例采用小剂量MA方案诱导化疗,38例采用CAG方案诱导化疗,达完全缓解(CR)者进入巩固治疗。与小剂量MA组相比,小剂量MA组患者发病时WBC显著升高( $P=0.001$ ),FLT3-ITD<sup>+</sup>患者比例显著升高( $P=0.005$ )。全部患者中位随访13个月,存活患者中位随访17个月。结果 6例(5.8%)患者发生早期死亡,50例(51.5%)患者在1个疗程诱导化疗后获得CR,总CR率为70.1%。小剂量MA与CAG组1个疗程CR率及总CR率差异无统计学意义,停化疗后两组患者中性粒细胞恢复时间、血小板恢复时间及血小板输注次数差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。68例CR患者中,23例(33.8%)在中位9个月时复发,3年累积复发率(CIR)为(52.5 $\pm$ 10.1)%。全部患者中位总生存(OS)时间为20个月,3年OS率为32.2%,CR患者中位无病生存(DFS)时间为28个月,3年DFS率为43.7%。小剂量MA与CAG组患者3年CIR、中位OS时间、OS率、中位DFS时间、DFS率差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。多因素分析显示,年龄 $< 70$ 岁( $P=0.001$ )、最终CR( $P< 0.001$ )、伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达( $P=0.044$ )是影响患者OS的独立预后因素。伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达是影响患者DFS( $P=0.042$ )的独立预后因素。按照年龄 $< 70$ 岁、最终CR及伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达三个独立预后因素进行危险度分层,无不良预后因素为低危(13例),具备1个不良预后因素为中危(52例),具备2个及2个以上不良预后因素为高危(31例),三组患者3年OS率和DFS率差异有统计学意义(分别为60.5%、48.1%和0, $P< 0.001$ ;60.2%、39.4%和0, $P=0.045$ ),小剂量MA与CAG组比较,在低危、中危及高危患者中的3年OS率和DFS率差异均无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )。结论 老年AML患者应用CAG与小剂量MA诱导治疗方案疗效近似,年龄 $< 70$ 岁、最终CR及伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达是老年AML患者生存的独立良好预后因素。

**【关键词】** 老年; 白血病,髓样,急性; 抗肿瘤联合化疗方案

**基金项目:**首都市民健康项目培育(Z131100006813026)

**Comparison of efficacy and prognostic factors in elderly acute myelogenous patients with MA or CAG induction chemotherapy regimen** Wang Jing, Jiang Bin, Jiang Qian, Lu Jin, Zhu Honghu, Yang Shenmiao, Zhao Ting, Wen Lei, Bao Li, Huang Xiaojun, Jiang Hao. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China  
Corresponding author: Jiang Hao, Email: jiangha0090@sina.com

**【Abstract】** **Objective** To analyze the difference of efficacy and prognostic factors between MA and CAG induction chemotherapy in elderly acute myelogenous leukemia (AML) patients. **Methods** From April 2009 to September 2015, 103 consecutive hospitalized 60-plus-year-old AML patients were retrospectively analyzed. NPM1 positive FLT3-ITD negative accounted for 17 cases (16.7%). Sixty-five patients received MA regimen and thirty-eight patients received CAG regimen. MA group had higher WBC and FLT3-ITD positive mutations at diagnosis compared with CAG group ( $P=0.001$ ,  $P=0.005$ ; respectively). The median follow-up was 13 months for all patients and 17 months for the survivors. **Results** Six patient (5.8%) died in early phase. Complete remission (CR) rate after the first cycle of

induction chemotherapy was 51.5% (50/97). Overall CR rate was 70.1% (68/97). CR rate after the first cycle of induction chemotherapy and overall CR rate were indiscriminate between MA and CAG regimen. The time to neutrophil count recovery, the time to platelet count recovery and the number of platelet transfusions were indiscriminate between MA and CAG regimen. Among 68 CR patients, 23 patients relapsed at median 9 months, and cumulative incidence of relapse (CIR) at 3 years was (52.5±10.1)%. Median overall survival (OS) was 20 months. OS rate at 3 years was 32.2%. Median disease-free survival (DFS) was 28 months. DFS rate at 3 years was 43.7%. CIR, DFS and OS at 3 years were indiscriminate between MA and CAG regimen. Multivariate analysis showed that less than 70 years of age ( $P=0.001$ ), achieved CR ( $P<0.001$ ), and NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup> mutation ( $P=0.044$ ) were the independent factors for increasing OS. NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup> mutation was the independent factor for increasing DFS ( $P=0.042$ ). Patients were classified by three prognosis factors: <70 ages, CR, and NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup> mutation. Patients with no poor prognosis factors were classified as low risk ( $n=13$ ), with one factor as medium risk ( $n=52$ ) and with two and more factors as high risk ( $n=31$ ). There were significant differences in OS rate and DFS rate at 3 years for 3 groups patients (60.5% vs 48.1% vs 0,  $P<0.001$ ; 60.2% vs 39.4% vs 0,  $P=0.045$ ; respectively). OS and DFS at 3 years for 3 groups' patients were indiscriminate between MA and CAG regimen. **Conclusions** There was indiscriminate of efficacy among MA and CAG induction chemotherapy in old AML patients. Less than 70 years of age, CR and NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup> mutation were the independent factors for better survival.

**【Key words】** Elder; Leukemia, myeloid, acute; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

**Fund program:** The Fund Sponsorship of the Capital Public Health Project(Z131100006813026)

急性髓系白血病(AML)是老年人中较为高发的肿瘤之一,老年AML患者中位年龄为65~70岁,其合并症多、化疗耐受性差等致使治疗相关病死率高达25%,完全缓解(CR)率仅为33%~45%,无病生存(DFS)率仅为20%,长期总生存(OS)率不到10%<sup>[1-3]</sup>。目前国内外均缺乏统一有效的治疗策略。按中国AML治疗指南,60岁以上人群的诱导治疗仍推荐缓解率较低的标准剂量的“3+7”方案。同时推荐CAG[阿克拉霉素(Acla)、阿糖胞苷(Ara-C)、G-CSF]方案为主的预激方案,一些回顾性研究显示了CAG方案的优势<sup>[4-6]</sup>,但缺乏前瞻性研究的证据,且CAG方案不适于高白细胞AML患者,使其应用受到一定限制。国外的研究多力图提高标准方案中蒽环类药物的剂量,在多项随机研究(ALFA-9801、ALFA-9803)中,高剂量的蒽环类药物的确提高了老年AML患者CR率,但在一定程度上增加患者早期死亡风险,并对长期生存无改善<sup>[7-8]</sup>。我们尝试采用小剂量MA[米托蒽醌(MIT)、Ara-C]方案诱导治疗老年AML,希望通过小剂量长疗程给药策略减少化疗药物的不良反应,增强老年患者的耐受性,但又不降低疗效。本研究中我们回顾性比较了CAG与小剂量MA方案治疗老年AML患者的疗效。

## 病例与方法

### 一、病例

2009年4月至2015年9月我所连续收治的,经骨髓细胞形态学、骨髓细胞学、免疫表型检测确诊的≥60岁的AML患者103例。细胞遗传学分析采用G显带法。所有患者美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分≤2分。

### 二、治疗方法

1. 诱导化疗:65例采用小剂量MA方案:MIT(四川升和药业股份有限公司产品)1.4 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,第1~9天(至少7 d);Ara-C 70 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>(至少7 d)。其中45例(69.2%)患者MIT应用7 d,12例(18.5%)患者应用8 d,8例(12.3%)患者应用9 d。38例采用CAG方案:Acla 14 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,静脉滴注,第1~4天;Ara-C 10 mg/m<sup>2</sup>,皮下注射,每12 h 1次,第1~14天;G-CSF 200 μg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,皮下注射,第1~14天。

2. 巩固化疗:小剂量MA方案诱导达CR者,进入巩固治疗:交替予以MA、AA、EA方案各2个疗程。MA方案:MIT 10 mg/d,第1~2天;Ara-C 500 mg/d,第1~4天。AA方案:Acla 14 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第1~8天(至少7 d),Ara-C 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第1~7天。EA方案:依托泊苷(Vp16)80 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第1~3天;Ara-C 100 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>,第1~7天。CAG方案组达CR者,进入巩固治疗:交替予以AA、CAG、EA方案各2个疗程。

3. 支持治疗:HGB<70 g/L或出现明显贫血症状时输注悬浮红细胞。PLT<20×10<sup>9</sup>/L输注单采血

小板。中性粒细胞绝对计数(ANC)  $< 0.5 \times 10^9/L$  予以G-CSF  $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,皮下注射。

### 三、疗效评估

CR:骨髓中无AML细胞(原始细胞 $< 0.050$ ),骨髓外白血病症状,ANC $> 1 \times 10^9/L$ ,HGB $> 100 \text{ g/L}$ ,PLT $> 100 \times 10^9/L$ ,达到以上标准并维持4周以上。总CR率:随访期达到CR的患者比例。早期死亡:在治疗疗效可以评估前死亡。复发:获得CR患者骨髓中AML细胞再次 $> 0.050$ 或髓外浸润。无病生存(DFS)时间:获得CR患者,从CR之日至复发或者CR状态下的死亡之日。OS时间:所有患者从诊断之日至死亡之日或至末次随访时间。

### 四、随访

通过电话或查阅门诊、住院病历的方式进行随访。随访截止时间为2015年10月1日。

### 五、统计学处理

使用SPSS16.0软件进行数据分析。疗效参数的组间比较采用 $\chi^2$ 检验,分子学反应的组间比较采用非参数检验中两独立样本Mann-Whitney *U*检验,Kaplan-Meier法绘制OS及DFS曲线并进行Log-rank检验,累积发生率应用Cumulative Incidence曲线;单因素分析 $P < 0.1$ 的因素进入Cox回归模型进行多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 诊断时患者特征:103例患者中,男55例(53.4%)。中位年龄63(60~78)岁。发病时中位血细胞计数:WBC  $7.1 (0.4 \sim 208.7) \times 10^9/L$ ,HGB  $84 (46 \sim 153) \text{ g/L}$ ,PLT  $69 (9 \sim 216) \times 10^9/L$ ,骨髓原始细胞0.540(0.210~0.980)。FAB分型: $M_0$  1例(1.0%), $M_1$  2例(1.9%), $M_2$  65例(63.1%), $M_4$  17例(16.5%), $M_5$  12例(11.7%), $M_6$  6例(5.8%)。染色体预后良好、中等、不良组比例分别为7.4%、76.8%、15.8%。NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>患者占16.7%(17/102),FLT3-ITD<sup>+</sup>患者占14.7%(15/102),AML-ETO<sup>+</sup>c-Kit<sup>+</sup>患者占5.0%(5/100),c-Kit<sup>+</sup>患者占1.0%(1/100),CBFB<sup>+</sup>患者占1.0%(1/100)。与CAG组相比,小剂量MA组患者发病时WBC显著提高,FLT3-ITD<sup>+</sup>患者比例显著升高,其余临床特征差异无统计学意义( $P$ 值均 $> 0.05$ )(表1)。

2. 诱导化疗和治疗反应:103例患者中,6例(5.8%)发生早期死亡,50例(51.5%)在接受第1个诱导化疗疗程后获得CR,11例(11.3%)在2个疗程

后获得CR,7例(7.2%)在3个疗程后获得CR,29例(29.9%)未缓解,总CR率为70.1%。小剂量MA与CAG组1个疗程CR率、总CR率差异均无统计学意义(46.8%对60.0%, $P=0.211$ ;67.7%对74.3%, $P=0.499$ )。FLT3-ITD<sup>-</sup>的81例患者中小剂量MA和CAG组1个疗程CR率、总CR率差异亦无统计学意义(51.1%对61.8%, $P=0.339$ ;74.5%对76.5%, $P=0.837$ )。

3. 化疗不良反应:停化疗后全部患者中性粒细胞恢复至 $> 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为14(10~52)d,PLT恢复至 $> 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为15.5(12~30)d,血小板中位输注量为6(0~35)U。小剂量MA与CAG组中性粒细胞恢复时间、PLT恢复时间及血小板输注量差异无统计学意义(16.4 d对15.9 d, $P=0.360$ ;15.9 d对15.8 d, $P=0.743$ ;8.1 U对7.2 U, $P=0.539$ )。

4. 复发与生存:全部患者中位随访13(1~79)个月,存活患者中位随访17(1~79)个月。68例CR患者中,23例(33.8%)在中位9(95%CI 6.82~11.18)个月时复发,3年累积复发率(CIR)为(52.5±10.1)%。全部患者中位OS时间为20(95%CI 15.49~24.51)个月,3年OS率为32.2%;CR患者中位OS时间为32(95%CI 17.19~46.81)个月,中位DFS时间为28(95%CI 14.27~41.70)个月,3年DFS率和OS率分别为43.7%和49.4%。全部患者中,死亡48例。27例(56.2%)死于未缓解,17例(35.4%)死于复发,3例(6.2%)死于肺部感染,1例(2.1%)死于脏器功能衰竭。

小剂量MA与CAG组患者3年CIR、中位OS时间、3年OS率差异无统计学意义[分别为43.2%对62.9%, $P=0.399$ ;19(95%CI 9.06~28.94)个月对20(95%CI 15.49~24.50)个月, $P=0.504$ ;34.5%对26.0%, $P=0.928$ ];CR患者的中位DFS时间、3年DFS率、中位OS时间、3年OS率差异亦无统计学意义[分别为20(95%CI 4.67~49.46)个月对28(95%CI 4.47~51.53)个月, $P=0.402$ ;45.9%对43.1%, $P=0.930$ ;38(95%CI 15.30~60.70)个月对32(95%CI 16.02~47.98)个月, $P=0.316$ ;51.0%对39.9%, $P=0.741$ ](图1)。

$\geq 70$ 岁CR患者3年DFS率及OS率显著低于 $< 70$ 岁患者(分别为0对47.3%, $P=0.011$ ;0对52.2%, $P=0.008$ )。最终CR患者3年OS率显著高于未达CR患者(45.2%对0, $P < 0.001$ )。NPM1<sup>+</sup>FLT-ITD<sup>-</sup>患者3年DFS率及OS率显著高于不伴随NPM1<sup>+</sup>

表1 接受CAG与小剂量MA方案治疗的老年髓系白血病患者临床、分子生物学特征及疗效比较

变量	小剂量MA组 (65例)	CAG组(38例)	P值
男性[例(%)]	36(55.4)	19(50.0)	0.597
年龄[岁, M(范围)]	65(60~78)	64(60~75)	0.880
WBC[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	30.7(0.4~208.7)	10.6(0.7~27.9)	0.001
PLT[×10 <sup>9</sup> /L, M(范围)]	69(13~169)	66(9~216)	0.724
HGB[g/L, M(范围)]	82(46~153)	86(54~139)	0.350
骨髓原始细胞	0.582(0.210~0.980)	0.520(0.235~0.930)	0.291
诊断分型			0.293
M <sub>0</sub>	1(1.5)	0	
M <sub>1</sub>	2(3.1)	0	
M <sub>2</sub>	35(53.8)	30(78.9)	
M <sub>4</sub>	16(24.6)	1(2.6)	
M <sub>5</sub>	8(12.3)	4(10.5)	
M <sub>6</sub>	3(4.6)	3(7.9)	
染色体预后[例(%)]			0.338
良好	5(8.3)	2(5.7)	
中等	48(80.0)	25(71.4)	
不良	7(11.7)	8(22.9)	
FLT3-ITD基因表达[例(%)]			0.008
FLT3-ITD <sup>+</sup>	14(21.9)	1(2.6)	
FLT3-ITD <sup>-</sup>	50(78.1)	37(97.4)	
NPM1/FLT3-ITD基因表达[例(%)]			0.023
FLT3-ITD <sup>+</sup>	14(21.9)	1(2.6)	
NPM1 <sup>+</sup> FLT3-ITD <sup>-</sup>	11(17.2)	6(15.8)	
NPM1 <sup>-</sup> FLT3-ITD <sup>-</sup>	39(60.9)	31(81.6)	
AML-ETO/c-Kit基因表达[例(%)]			0.417
AML-ETO <sup>+</sup> c-Kit <sup>+</sup>	1(1.6)	0	
AML-ETO <sup>+</sup> c-Kit <sup>-</sup>	2(3.2)	3(8.1)	
AML-ETO <sup>-</sup> c-Kit <sup>-</sup>	60(95.2)	34(91.9)	
危险度分层 <sup>a</sup>			0.575
低危	8(13.1)	5(14.3)	
中危	31(50.8)	21(60.0)	
高危	22(36.1)	9(25.7)	
1个疗程CR[例(%)]	29(46.8)	21(60.0)	0.211
总CR[例(%)]	42(67.7)	26(74.3)	0.499

注: CAG方案: 阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF; MA方案: 米托蒽醌、阿糖胞苷; a: 按 < 70岁、最终完全缓解(CR)及伴NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>表达三个独立预后因素进行危险度分层, 无不良预后因素为低危, 具备1个不良预后因素为中危, 具备2个及2个以上不良预后因素为高危

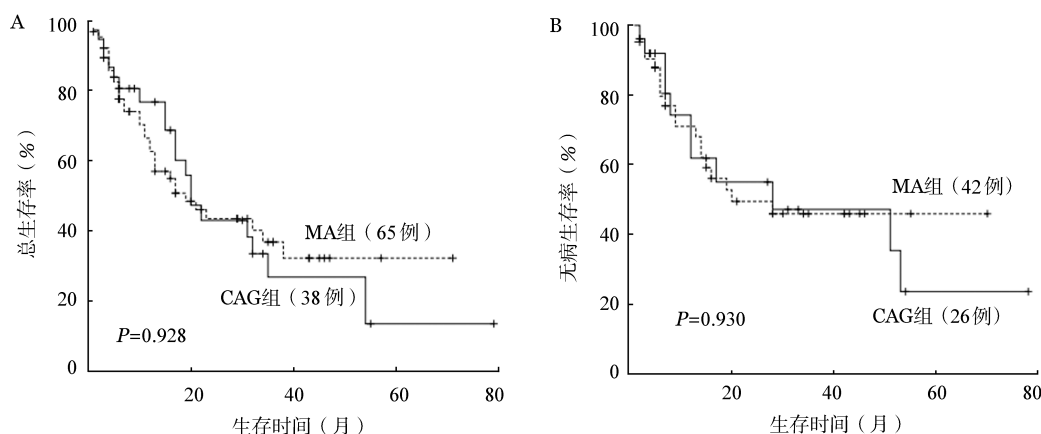


图1 老年急性髓系白血病患者小剂量MA方案与CAG方案治疗组总生存(A)和无病生存(B)曲线  
CAG方案: 阿克拉霉素、阿糖胞苷、G-CSF; MA方案: 米托蒽醌、阿糖胞苷

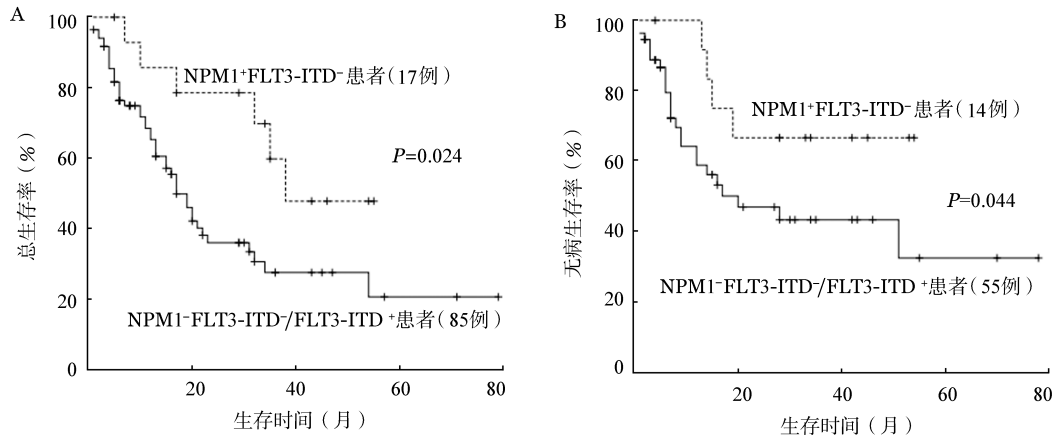


图2 老年急性髓系白血病是否伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达患者的总生存(A)和无病生存(B)曲线

FLT3-ITD<sup>-</sup>患者(分别为66.7%对38.7%, $P=0.044$ ; 55.9%对27.0%, $P=0.024$ )(图2)。

在FLT3-ITD<sup>-</sup>的87例患者中比较了小剂量MA和CAG方案的疗效,3年OS率及DFS率差异无统计学意义(40.7%对27.5%, $P=0.657$ ; 50.1%对31.3%, $P=0.894$ )。

5. 预后影响因素分析:分析患者诊断时的疾病特征[年龄(以70岁为界),WBC(以 $50 \times 10^9/L$ 为界),HGB(以100 g/L为界),PLT(以 $100 \times 10^9/L$ 为界),肝脾淋巴结是否肿大,诊断时是否伴随中枢神经系统白血病(CNSL),染色体是否为预后差核型,是否伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达,诱导化疗后是否达CR,最终是否CR]与复发、DFS、OS的关系。多因素分析结果显示,年龄 $<70$ 岁( $HR=0.189$ , 95%CI 0.065~0.524, $P=0.001$ )、伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达( $HR=2.540$ , 95%CI 1.032~6.456,  $P=0.044$ )、最终CR( $HR=9.110$ , 95%CI 3.301~25.840,  $P<0.001$ )是影响患者OS的独立因素。伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达( $HR=6.587$ , 95%CI 1.564~28.560,  $P=0.022$ )是影响CR患者OS的独立因素。伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达( $HR=3.752$ , 95%CI 1.125~12.850,  $P=0.042$ )是影响患者DFS的独立因素。

6. 危险度分层:按照年龄 $<70$ 岁、最终CR及伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达三个独立预后因素进行危险度分层,无不良预后因素为低危(13例),具备1个不良预后因素为中危(52例),具备2个及2个以上不良预后因素为高危(31例),三组患者3年OS率、CR患者3年OS率及DFS率差异均有统计学意义(分别为60.5%对41.8%对0, $P<0.001$ ; 60.5%对

47.6%对0, $P=0.044$ ; 60.2%对39.4%对0, $P=0.045$ )。

小剂量MA及CAG组危险度分布差异无统计学意义(表1)。小剂量MA组与CAG组比较,在低危、中危及高危患者中的3年OS率(分别为50.0%对100.0%, $P=0.117$ ; 51.4%对28.6%, $P=0.872$ ; 0对0, $P=0.161$ )、CR患者3年OS率(分别为50.0%对100.0%, $P=0.117$ ; 50.1%对23.8%, $P=0.916$ ; 0对0, $P=0.182$ )及DFS率(分别为68.6%对66.7%, $P=0.494$ ; 53.3%对24.0%, $P=0.537$ ; 0对0, $P=0.918$ )差异均无统计学意义。

### 讨 论

根据细胞遗传学及分子生物学对AML分层,老年AML患者具有较低的良好预后比例,较多的预后不良因素<sup>[9-10]</sup>,美国西南肿瘤协作组(SWOG)<sup>[2]</sup>对968例初治AML患者进行分析,在 $<56$ 岁、56~65岁、66~75岁和 $>75$ 岁的4组患者中,t(8;21)患者比例分别为7%、4%、2%和0,inv(16)患者比例分别为10%、2%、4%和7%,良好染色体预后患者比例分别为16%、5%、5%和4%,不良染色体预后患者比例分别为33%、38%、39%和50%。本组患者中位年龄63(60~78)岁,t(8;21)伴随AML-ETO<sup>+</sup>c-Kit<sup>-</sup>患者只有5例(5%),inv(16)伴随CBF $\beta$ <sup>+</sup>患者仅1例(1.0%),且均为 $<65$ 岁患者。伴随预后良好染色体患者比例为7.4%,伴随-5、-7或者复杂染色体易位等预后不良染色体患者比例为15.8%。上海市白血病协作组<sup>[11]</sup>分析374例老年AML患者,FLT3-ITD<sup>+</sup>患者占15.8%,本研究老年AML患者中,FLT3-ITD<sup>+</sup>患者占14.7%。由此可见,我们的资料同样显示了老年AML患者具有细胞遗传学及分子生物学预后

不良因素者比例较高的特点。

老年AML患者治疗CR、DFS及OS率均低,而治疗相关病死率高<sup>[2, 12-13]</sup>。SWOG<sup>[2]</sup>的研究结果中, <56岁、56~65岁、66~75岁和>75岁的4组患者CR率分别为64%、46%、39%和33%;中位DFS时间分别为21.6、7.4、8.3和8.9个月,中位OS时间分别为18.8、9.0、6.9和3.5个月。本组患者中51.5%的患者在接受第1个诱导化疗疗程后获得CR,在整个治疗过程中总CR率为70.1%。全部患者中位OS时间为20个月。本组患者总体CR与OS率较高,考虑与患者ECOG评分均在2分以下,均进行了小剂量MA或CAG方案诱导及相应的诱导后治疗有关。

由于老年患者对化疗不良反应的耐受力减弱,老年患者的化疗方案与中青年不同,CAG方案用于老年患者并获得较好的疗效<sup>[4]</sup>,Wei等<sup>[5]</sup>进行了一项包含1 029例应用CAG方案的荟萃研究,其中老年AML患者814例,结果显示CR率为57.9%,与标准DA方案(54%~61%)接近,显著优于其他非CAG方案,初发患者与复发难治患者的CR率差异无统计学意义。张艳芳等<sup>[6]</sup>回顾性比较153例老年AML患者应用CAG与既往标准DA方案的临床疗效和不良反应,近年收治的78例采用CAG方案,既往收治的75例采用标准DA方案化疗。CAG组CR者66例,PR者4例,余8例未缓解,总有效率为89.7%,CR率和总有效率均显著高于常规DA方案治疗者。CAG组患者骨髓抑制与感染发生率和标准DA组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ )。Rowe等<sup>[14]</sup>对比DA、IA和MA方案诱导治疗 $\geq 70$ 岁AML患者的CR率和生存情况,CR率分别为46%、55%和51%,前两者之间差异有统计学意义;中位OS时间分别为7.7、7.5和7.2个月,差异无统计学意义。

以上文献分析结果显示,MA方案相较IA方案具有稍低的缓解率,但是鉴于米托蒽醌对心脏的毒性相对较小,IA方案并没有进一步提高老年AML患者的长期生存。各项研究显示CAG方案在老年AML中是一个可行方案,但是并不适于初诊时WBC偏高的患者。故本研究对比了同期老年AML患者CAG与小剂量MA方案的疗效,发现无论在诱导治疗后CR率方面,还是在总CR率、总OS率、CR患者OS及DFS率方面,小剂量MA方案均取得了与CAG相似的疗效,而且没有增加不良反应,这为初诊时WBC较高的AML患者增加了一个可行的治疗方式。本研究也存在很大局限性:两组患者分布并不均匀,如小剂量MA组高白细胞计数和

FLT3-ITD<sup>+</sup>者多,这从另一个角度恰恰反映出小剂量MA方案对于老年AML患者、尤其是诊断时WBC偏高患者是一个可行的选择。

多因素分析显示:年龄<70岁、伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达及最终CR是影响生存的独立预后因素,其中年龄<70岁这一因素与文献<sup>[15]</sup>的报道相似,其他因素与报道不同,考虑与本组患者ECOG评分 $\leq 2$ 分、同时进行了NPM1等分子学的单因素和多因素分析有关。已有多项研究证实NPM1突变不仅在年轻患者,同时在老年患者中是独立的良好预后因素,相反,FLT3-ITD突变是独立不良预后因素<sup>[16-21]</sup>,我们的结果进一步验证了此结论。除此之外,小剂量MA组患者与CAG组相比,除了发病时WBC显著增高之外,FLT3-ITD<sup>+</sup>患者比例也显著高于CAG组,但是两组的CR、OS及DFS并无明显差异,按照<70岁、伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>基因表达及最终CR进行的危险度分层,不同危险度组患者预后差异有统计学意义,表明该危险度分层法能更好地预后,而分别比较高、中、低危患者中接受小剂量MA与CAG方案者的生存情况,结果差异无统计学意义,进一步证实了两者的疗效相似。

总之,我们的研究结果证实,小剂量MA方案取得了与CAG方案相似的疗效,而且没有增加不良反应,对于诊断时WBC是否增高的老年AML患者均是一个可行的选择。在60岁以上的老年AML患者中,年龄<70岁、最终CR及伴随NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>表达是老年AML生存的独立良好预后因素。鉴于本研究是回顾性对照研究,例数有限,低白细胞的老年AML随机研究正在进行中,以进一步验证小剂量MA及CAG方案的可行性及疗效。

#### 参考文献

- [1] Laubach J, Rao AV. Current and emerging strategies for the management of acute myeloid leukemia in the elderly [J]. *Oncologist*, 2008, 13 (10): 1097-10108. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0100.
- [2] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485.
- [3] 黄晓军. 老年急性髓性白血病特征及治疗 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(10): 873-874.
- [4] 郭良耀, 赵小亭, 李葳. 小剂量AA方案并G-CSF治疗老年急性髓性白血病疗效观察 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2005, 14 (1): 39-40.
- [5] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syn-

drome [J]. J Hematol Oncol, 2011, 4:46. doi: 10.1186/1756-8722-4-46.

[6] 张艳芳, 冯雅青, 张利东, 等. CAG方案治疗老年急性髓性白血病的临床观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12 (35): 248-249. doi:10.15912/j.cnki.gocm.2014.35.195.

[7] 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.

[8] Malfuson JV, Etienne A, Turlure P, et al. Risk factors and decision criteria for intensive chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2008, 93 (12): 1806-1813. doi: 10.3324/haematol.13309.

[9] Bennett JM, Catovsky D, Danial MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French- American- British Cooperative Group [J]. Ann Intern Med, 1985, 103(4): 620-625.

[10] Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461)[J]. Blood, 2002, 100(13): 4325-4336.

[11] 中美联合上海市白血病协作组. 468例急性白血病患者FLT3基因突变及其预后价值分析[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (1): 1-5. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.01.001.

[12] Estey E. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older patients[J]. J Clin Oncol, 2007, 25 (14): 1908-1915.

[13] Kantarjian H, O'brien S, Cortes J, et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high- risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome[J]. Cancer, 2006, 106 (5): 1090-1098.

[14] Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. Blood, 2004, 103 (2): 479-485.

[15] 邵彬, 高彦荣, 王椿, 等. 77例老年急性髓性白血病患者预后因素分析[J]. 癌症, 2006, 25(8): 1007-1012.

[16] Dohner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations[J]. Blood, 2005, 106(12): 3740-3746.

[17] Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype[J]. N Engl J Med, 2005, 352(3): 254-266.

[18] Fröhling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm[J]. Blood, 2002, 100(13): 4372-4380.

[19] Beran M, Luthra R, Kantarjian H, et al. FLT3 mutation and response to intensive chemotherapy in young adult and elderly patients with normal karyotype[J]. Leuk Res, 2004, 28(6): 547-550.

[20] Scholl S, Theuer C, Scheble V, et al. Clinical impact of nucleophosmin mutations and Flt3 internal tandem duplications in patients older than 60 yr with acute myeloid leukaemia[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(3): 208-215.

[21] Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, et al. FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2001, 97(11): 3589-3595.

(收稿日期:2015-11-26)

(本文编辑:王叶青)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

### 关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部