

干扰素 α -1b、白细胞介素-2联合沙利度胺方案 维持治疗急性髓系白血病的临床观察

陈琳¹ 李钢苹¹ 米瑞华¹ 袁芳芳¹ 艾昊¹ 王倩¹ 王战芳² 王根杰³

范瑞华¹ 尹青松¹ 魏旭东¹

¹郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008; ²平顶山市第一人民医院 467000;

³商丘市第一人民医院 476000

通信作者:魏旭东, Email: weixudong63@126.com

基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(201701027);河南省医学科技攻关计划项目(省部共建)(201701028);河南省自然科学基金(22180003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.011

Combination of interferon alpha-1b, interleukin-2 and thalidomide as maintenance therapy on acute myeloid leukemia patients with negative minimal residual disease

Chen Lin¹, Li Gangping¹, Mi Ruihua¹, Yuan Fangfang¹, Ai Hao¹, Wang Qian¹, Wang Zhanfang², Wang Genjie³, Fan Ruihua¹, Yin Qingsong¹, Wei Xudong¹

¹ The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University/Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; ² First People's Hospital of Pingdingshan City, Pingdingshan 467000, China; ³ First People's Hospital of Shangqiu City, Shangqiu 476000, China

Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

目前急性髓系白血病(AML)主要根据细胞遗传学及分子生物学两方面进行预后分层^[1],对于预后中高危的年轻患者推荐进行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)以提高长期生存,对于预后良好组患者予以大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)可达到较好的长期生存。对于未进行allo-HSCT的患者原则上给予3~4个周期含HD-Ara-C方案的巩固治疗后即进入观察期,一般不主张进行维持治疗。但也有一些报道提示维持治疗可使患者获益^[2-4]。我们中心前期报道“干白沙”方案可以干预治疗微小残留病(MRD)阳性的AML患者,能够使MRD再次转阴^[5]。为了提高MRD阴性患者的生存率,我们设计将干扰素 α -1b(IFN- α -1b)、白细胞介素-2(IL-2)联合沙利度胺(Tha) (“干白沙”方案)作为未接受HSCT、完成巩固治疗且MRD阴性的AML患者的维持治疗方案的单臂前瞻性研究(中国临床试验中心注册,注册编号ChiCTR-ONC-14004688),以期改善该部分患者的长期生存,现将结果报道如下。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入郑州大学附属肿瘤医院、平顶山市第一人民医院、商丘市第一人民医院于2015年1月至2019年7月收治的37例MRD阴性且已经完成诱导及巩固治疗的AML患者,所有患者均获书面知情告知,并签署知情同意书。所有患者均经血常规、骨髓细胞形态学、流式免疫分型、

细胞遗传学、分子生物学检查确诊。其中男21例,女16例。FAB分型:M₀ 1例,M₁ 1例,M_{2a} 9例,M_{2b} 13例,M₄ 1例,M_{4eo} 4例,M₅ 8例。根据中国成人AML诊疗指南^[6]进行预后分层,预后良好组16例,预后中等组19例,预后不良组2例。伴有FLT3-ITD突变患者前期诱导、巩固治疗过程中均联合索拉非尼口服治疗。预后不良组患者均因个人原因无法进行allo-HSCT。

2. 治疗:患者经过1或2个周期诱导治疗后达到骨髓形态学完全缓解(CR)甚至MRD阴性,后续接受4~6个周期巩固治疗(至少含3个周期的中大剂量Ara-C方案)达到MRD转阴且在治疗期间持续保持阴性,诱导治疗方案为柔红霉素或去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷的标准方案。末次巩固化疗后1个月复查骨髓,仍为MRD阴性的患者接受“干白沙”方案维持治疗,具体如下;IFN- α -1b(深圳科兴生物工程有限公司产品),60 μ g 隔日1次,皮下注射;IL-2(北京四环生物制药有限公司产品)100万U 隔日1次,皮下注射;Tha(常州制药有限公司产品)200 mg 每晚睡前口服;如果患者PLT > 50 \times 10⁹/L,予以口服复方丹参片(广东白云山和记黄埔中药有限公司产品)3片,每日3次,预防深静脉血栓。首3~5剂IFN- α -1b前1 h口服布洛芬颗粒预防发热。

维持治疗2年后,IFN- α -1、IL-2开始减量应用,由原来的隔日1次减为每周2次,维持半年,再减为每周1次,维持半年后停药。

4例患者伴FLT3-ITD突变,均在诱导、巩固及维持治疗过程中同时口服索拉非尼片400 mg每日2次。

3. 观察终点:主要观察指标为2年的复发率、总生存(OS)率、无复发生存(RFS)率及无事件生存(EFS)率。复发指患者获得CR后骨髓原始细胞比例>5%或外周血出现原始细胞,或出现髓外浸润。RFS时间指患者应用“干白沙”方案维持治疗开始至出现任何原因引起的维持治疗失败,包括复发、死亡或疾病进展等。EFS时间指患者应用“干白沙”方案开始至MRD再次转为阳性,或出现疾病进展、复发,或任何原因引起的患者死亡。

4. 不良反应:观察患者用药不良反应,主要不良反应包括发热、寒战、皮疹、恶心、肌肉疼痛。

5. 病情监测:接受“干白沙”维持治疗的患者按临床常规进行病情复查监测,每次复查包括骨髓细胞形态学检查和MRD监测。以骨髓涂片中白血病细胞<5%定义为形态学缓解。有特定融合基因(如AML1-ETO及CBFβ-MYH11等)的患者接受实时定量PCR进行MRD监测。AML1-ETO及CBFβ-MYH11试剂盒均为上海源奇生物医药科技有限公司产品。并严格按照说明书在ABI 7500PCR系统中进行基因转录水平检测。并以ABL基因为内参基因,根据以下公式计算目标基因水平:目标基因水平(%)=(目标基因拷贝数/ABL基因拷贝数)×100%。目标基因水平阈值为0.01%。低于该阈值为阴性。

对于无上述融合基因的患者采用10色流式细胞术进行检测。采集患者骨髓3 ml,肝素抗凝,于2 h内上流式细胞仪检测,流式细胞仪为美国贝克曼库尔特公司Navios型,分2管采集免疫表型数据。FCM获取的细胞数为>500 000个。粒系白血病抗体标志如下:a管:CD34-A700/CD117-APC/CD13-PE/CD38-A750/CD15-FITC/CD33-PC5.5/HLA-DR-Blu/CD45-ko;b管:CD34-A700/CD117-APC/CD7-PE/CD56-ECD/CD64-FITC/CD19-CY5.5/CD45-ko。单核系白血病抗体标志如下:a管:CD34-A700/CD117-APC/CD13-PE/CD114-A750/CD64-FITC/CD33-CY5.5/HLA-DR-Blu/CD45-ko;b管:CD34-A700/CD117-APC/CD7-PE/CD56-ECD/CD15-FITC/CD19-CY5.5/CD45-ko。以白血病细胞占骨髓有核细胞总数的比例作为MRD值,以MRD≥0.01%为阳性,MRD<0.01%为阴性。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料以中位数(范围)表示,采用秩和检验比较,计数资料组间比较应用卡方检验。OS、EFS、RFS的分析采用Kaplan-Meier法进行Log-rank检验,并绘制生存曲线。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者总体疗效:所有患者2年OS率为89.2%(33/37),维持治疗失败患者的2年OS率为55.6%(5/9)(图1)。中位随访时间28.3(1.0~80.3)个月,完成1、2、3年维持治疗的患者分别为28例(75.7%)、17例(59.5%)和12例(40.5%)。共

9例患者维持治疗失败(24.3%),其中6例(16.2%)出现形态学复发,另3例患者出现分子学复发(即MRD≥0.01%)。8例患者维持治疗失败发生在维持治疗开始的6个月内,另有1例在第9个月。

3例分子学复发的患者中,2例低危组的患者经过将IFN及IL-2改为每日1次皮下注射,并将沙利度胺换作来那度胺,1例预后中等组的患者接受Venetoclax联合阿扎胞苷(AZA)的方案挽救性治疗,MRD均再次转阴。6例形态学复发患者接受挽救性治疗,3例获得缓解(其中1例后续接受allo-HSCT,1例仍接受规律治疗,生存时间分别为61及27个月;1例缓解患者放弃后续治疗,第2次缓解后6个月再次复发死亡),1例为骨髓无白血病状态,生存8个月死亡,2例未能获得缓解,继发感染死亡。所有死亡均发生在维持治疗1年之内。9例维持治疗失败患者2年OS率为55.6%。

2. 预后良好和预后中等患者的EFS及RFS比较:预后良好组有4例(25.0%)维持治疗失败,其中2例(12.5%)为形态学复发,2例(12.5%)M_{2b}患者为AML1-ETO融合基因转阳,2年EFS率和RFS率分别为75.0%和87.5%;预后中等组4例(21.1%)维持治疗失败,其中3例(15.8%)为形态学复发,1例(5.3%)MRD水平升高,2年EFS率和RFS率分别为78.9%和84.2%。预后良好和预后中等组的EFS、RFS差异无统计学意义($P=0.885$)。预后不良组1例(50.0%)出现形态学复发。总体患者2年EFS率为75.7%,2年RFS率为83.8%(图2、3)。

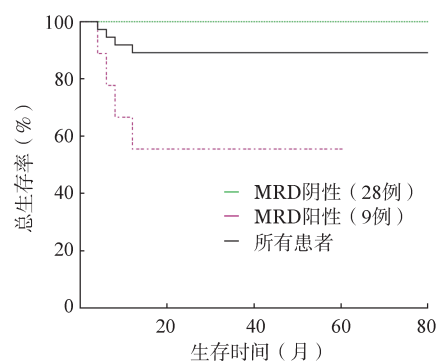


图1 干扰素α-1b、白细胞介素-2联合沙利度胺方案维持治疗急性髓系白血病患者的总生存曲线

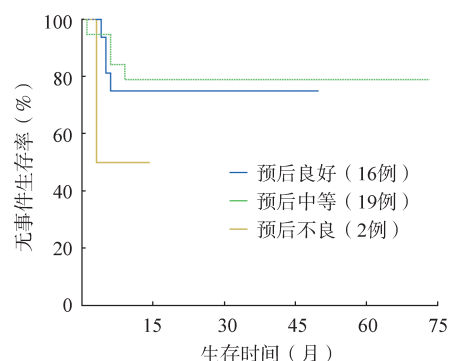


图2 干扰素α-1b、白细胞介素-2联合沙利度胺方案维持治疗急性髓系白血病患者的无事件生存曲线

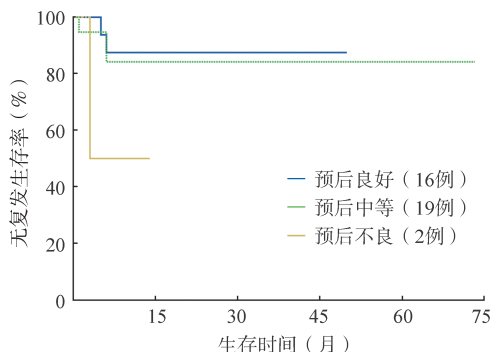


图3 干扰素 α -1b、白细胞介素-2联合沙利度胺方案维持治疗急性髓系白血病患者无复发生存曲线

3. 不良反应：“干白沙”方案整体耐受良好，主要不良反应包括发热(96%)、寒战(81.8%)、恶心呕吐(45.5%)、肌肉疼痛(36.4%)，以上反应均发生在开始应用药物期间，数天后可以逐渐缓解。另外皮疹发生率为19.7%，大多数可以逐渐耐受，个别患者需要口服抗过敏药物，或者中断沙利度胺的治疗，待症状缓解后可继续口服，仅1例患者因无法耐受而停用沙利度胺。手足末端麻木发生率为22.7%，症状较轻，无需特殊处理。个别患者出现血细胞下降及下肢水肿，均无需特别处理，未中断治疗。

讨 论

细胞遗传学及分子生物学特征作为AML发病初的静态危险度分层指标对疾病的治疗决策起着重大作用。随着检测手段的进步，MRD越来越多地用于AML的治疗过程中的疾病监测^[7-9]，进而动态指导AML的治疗。MRD无法转阴的患者接受allo-HSCT可获得更好的长期生存^[8,10]。对于MRD阴性的患者，欧洲白血病网危险分层为预后良好组甚至预后中等组的患者可以考虑接受HD-Ara-C的巩固治疗，巩固治疗结束后即进入随访期，一般不主张进行维持治疗。

然而，年轻AML患者的长期生存率仅约50%^[11]，近半数患者面临缓解后复发并难治。除了提高化疗强度增加缓解深度外，有学者探索通过维持治疗来改善患者生存。而尝试的药物主要是去甲基化药物、靶向药物和免疫调节剂。Grovdal等^[12]的研究显示AZA可以延长AML患者CR持续时间。Huls等^[13]发现强化治疗后给予AZA进行维持治疗可以将AML患者的1年RFS率从42%提高到64%。Blum等^[4]应用地西他滨维持治疗134例AML患者(63%为预后良好组)，1年和3年的RFS率分别为79%和54%。除了去甲基化药物外，新出现的靶向药物也用于AML的维持治疗。RATIFY研究^[14]中将Midostaurin与标准化疗方案联合治疗FLT3-ITD突变阳性的AML患者并进行Midostaurin单药维持，无论患者是否进行allo-HSCT，都可以从Midostaurin应用中获益。索拉非尼作为allo-HSCT后的维持治疗亦可以发现临床优势^[15-16]。IFN和IL-2也在AML的维持治疗当中取得不同程度的疗效^[17-18]。此外，Ivosidenib和Enasidenib作为IDH1/2抑制剂维持治疗AML的临床试验也正在进行当

中。可见维持治疗可能会为AML患者带来更好的总体生存。

我们前期报道应用“干白沙”方案可以降低AML的MRD水平达到其转阴的目的^[5]。而对于MRD已经是阴性的患者，如果能够阻止MRD转阳，则可以为患者带来更好的生存。进而我们将一部分达到MRD阴性但未进行allo-HSCT的患者在完成全部的巩固化疗之后开始“干白沙”方案的维持治疗。结果显示，除2例高危组患者中有1例复发外，低危组的维持治疗失败率为25%，但形态学复发比例仅为12.5%；预后中等组的维持治疗失败率为21.1%，形态学复发比例为15.8%。维持治疗失败多发生在6个月之内，仅有1例患者发生在第9个月。1年之后，没有患者出现疾病进展。预后良好组、预后中等组患者2年的疾病进展率分别为25.0%和21.1%，而复发性分别为12.5%和15.8%，低于既往历史对照或上述文献报道。

对于发病初为高危的患者，强烈推荐allo-HSCT；对于预后中等的患者，如果MRD无法转阴或转阴后再次阳性，仍然需要通过allo-HSCT才能获得更好的生存。而对于预后良好组或预后中等组诱导巩固治疗效果较好又无条件移植的患者，通过“干白沙”维持治疗可以降低复发率，改善长期生存。该方案费用低，患者无需住院，可以正常工作、生活，维持较好的生存质量。

参 考 文 献

- [1] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4):424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [2] Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD [J]. *Blood*, 2019, 133(8):840-851. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453.
- [3] Choi YW, Jeong SH, Ahn MS, et al. Oral Maintenance Chemotherapy with 6-Mercaptopurine and Methotrexate in Patients with Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Transplantation [J]. *J Korean Med Sci*, 2015, 30(10):1416-1422. DOI: 10.3346/jkms.2015.30.10.1416.
- [4] Blum W, Sanford BL, Klisovic R, et al. Maintenance therapy with decitabine in younger adults with acute myeloid leukemia in first remission: a phase 2 Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 10503) [J]. *Leukemia*, 2017, 31(1):34-39. DOI: 10.1038/leu.2016.252.
- [5] 米瑞华, 陈琳, 魏旭东, 等. 干扰素 α -1b、白细胞介素2联合沙利度胺方案干预治疗微小残留病阳性急性髓系白血病的疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 111-116. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.004
- [6] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 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(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.

- [7] Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in core binding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial[J]. *Blood*, 2012, 120(14): 2826-2835. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435669.
- [8] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. *Blood*, 2013, 121(20):4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [9] 张莹, 张益敏, 陈琪, 等. 巩固治疗前微小残留病检测在预后中等初诊年轻人急性髓系白血病患者中的预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 147-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.011.
- [10] Araki D, Wood BL, Othus M, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia: Time to Move Toward a Minimal Residual Disease-Based Definition of Complete Remission?[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(4):329-336. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.3826.
- [11] Shah A, Andersson TM, Racht B, et al. Survival and cure of acute myeloid leukaemia in England, 1971-2006: a population-based study [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(4):509-516. DOI: 10.1111/bjh.12425.
- [12] Grovdal M, Khan R, Aggerholm A, et al. Maintenance Treatment with Azacitidine for Patients with High Risk Myelodysplastic Syndromes or Acute Myeloid Leukaemia in Complete Remission after Intensive Chemotherapy [J]. *Blood*, 2007, 110(11):818. DOI: 10.1182/blood.V110.11.818.818.
- [13] Huls G, Chitu DA, Havelange V, et al. Azacitidine maintenance after intensive chemotherapy improves DFS in older AML patients [J]. *Blood*, 2019, 133(13):1457-1464. DOI: 10.1182/blood-2018-10-879866.
- [14] Stone RM, Mandrekar S, Sanford BL, et al. The Multi-Kinase Inhibitor Midostaurin (M) Prolongs Survival Compared with Placebo (P) in Combination with Daunorubicin (D)/Cytarabine (C) Induction (ind), High-Dose C Consolidation (consol), and As Maintenance (maint) Therapy in Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Patients (pts) Age 18-60 with FLT3 Mutations (muts): An International Prospective Randomized (rand) P- Controlled Double- Blind Trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]) [J]. *Blood*, 2015, 126(23):6. DOI: 10.1182/blood.V126.23.6.6.
- [15] Brunner AM, Li S, Fathi AT, et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(3):496-504. DOI: 10.1111/bjh.14260.
- [16] Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, et al. Sorafenib Maintenance Appears Safe and Improves Clinical Outcomes in FLT3-ITD Acute Myeloid Leukemia After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(5):298-302. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.005.
- [17] Dhupkar P, Gordon N. Interleukin-2: Old and New Approaches to Enhance Immune- Therapeutic Efficacy [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 995:33-51. DOI: 10.1007/978-3-319-53156-4_2.
- [18] Anguille S, Lion E, Willems Y, et al. Interferon- α in acute myeloid leukemia: an old drug revisited [J]. *Leukemia*, 2011, 25(5):739-748. DOI: 10.1038/leu.2010.324.

(收稿日期:2020-01-03)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部