

高三尖杉酯碱在初诊中低危急性早幼粒细胞白血病中应用的前瞻性随机对照研究

王迎 刘兵城 魏辉 林冬 周春林 刘凯奇 李巍 魏述宁 王津雨
宫本法 张广吉 赵邢力 刘云涛 弓晓媛 李艳 顾闰夏 秘营昌 王建祥

【摘要】 目的 比较高三尖杉酯碱(HHT)±柔红霉素(DNR)联合全反式维甲酸(ATRA)和以DNR为基础的方案治疗初诊中低危急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的疗效及耐受性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法,将96例初诊中低危APL患者随机分配至HHT组、DNR组和HHT+DNR组,比较三组患者的完全缓解(CR)率、总生存(OS)及无事件生存(EFS)情况。**结果** HHT组31例,DNR组33例,HHT+DNR组32例,三组患者一般资料具有可比性。三组治疗方案诱导治疗CR率均为100%,无早期死亡患者。三组诱导治疗期间WBC达峰值的中位时间分别为9(1~27)、7(1~27)和4(1~23)d,HHT+DNR组短于HHT组($P=0.008$)和DNR组($P=0.240$)。三组治疗方案在维甲酸综合征的发生率,达CR的中位时间,WBC峰值及血小板、红细胞、血浆输注量方面的差异均无统计学意义(P 值均 >0.05)。所有患者均在巩固治疗阶段达分子生物学完全缓解(CMR),三组患者达CMR的时间差异无统计学意义($P>0.05$)。HHT组、DNR组及HHT+DNR组的3年OS率分别为95.0%、100.0%、91.0%;3年EFS率分别为93.0%、90.0%、85.0%,差异均无统计学意义(P 值分别为0.595和0.382)。三组患者不良事件发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 以HHT联合ATRA为基础的诱导、巩固治疗方案可以有效治疗初诊APL,疗效与以蒽环类药物为基础的方案类似,可以作为APL的治疗选择之一。**临床试验注册** 中国临床试验注册中心,ChiCTR-TRC-12002628。

【关键词】 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 高三尖杉酯碱; 治疗结果

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81400136);“十二五”国家科技支撑计划(2014BAI09B12);天津市应用基础与前沿技术研究计划(15JCYBJC25000、15JCYBJC25700)

Homoharringtonine in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia treatment: a prospective, randomized controlled trial Wang Ying, Liu Bingcheng, Wei Hui, Lin Dong, Zhou Chunlin, Liu Kaiqi, Li Wei, Wei Shuning, Wang Jinyu, Gong Benfa, Zhang Guangji, Zhao Xinli, Liu Yuntao, Gong Xiaoyuan, Li Yan, Gu Runxia, Mi Yingchang, Wang Jianxiang. Leukemia Center, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Liu Bingcheng, Email: liubingcheng@aliyun.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and toxicities of combining homoharringtonine (HHT) ± daunorubicin (DNR) with all-trans-retinoic acid (ATRA) based therapy and DNR plus ATRA based therapy in newly diagnosed low/intermediate risk acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** A total of 96 newly diagnosed patients with APL were randomized to HHT group, DNR group and HHT+DNR group prospectively. The complete remission (CR) rate, the overall survival (OS) and event-free survival (EFS) of three groups were analyzed. **Results** There were 31 patients in HHT group, 33 patients in DNR group and 32 patients in HHT+DNR group. The baseline characteristics of three groups were similar. No patient died during induction therapy. The morphologic CR rate was 100.0%. The median time to peak WBC counts in HHT+DNR group (4 days, range: 1–23 days) was significantly shorter than that in HHT group (9 days, range: 1–27 days) ($P=0.008$) and DNR group (7 days, range: 1–27 days) ($P=0.240$). There was no difference among three groups about the incidence of differentiation syndrome, the median

interval to achieve CR, peak WBC counts and transfusions ($P > 0.05$). All patients achieved complete molecular remission (CMR) during consolidation therapy. The interval to achieve CMR was no significantly difference among three groups ($P > 0.05$). The 3-year OS rates for HHT group, DNR group and HHT+DNR group were 95.0%, 100.0% and 91.0%, respectively ($P = 0.595$). The 3-year EFS rates for three groups were 93.0%, 90.0% and 85.0% ($P = 0.382$). No difference was found in the incidence of adverse events among three groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Similar to DNR plus ATRA based therapy, HHT plus ATRA based induction and consolidation therapy should be one of highly-efficient treatment options for newly diagnosed APL. **Clinical trial registration** Chinese Clinical Trial Registry, ChiCTR-TRC-12002628.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Homoharringtonine; Treatment outcome

Fund program: National Natural Science Foundation (81400136); National Science & Technology Pillar Program during the Twelfth Five-year Plan Period (2014BAI09B12); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (15JCYBJC25000, 15JCYBJC25700)

高三尖杉酯碱(HHT)是我国学者从粗榧科三尖杉属植物中提取的生物碱,具有抗白血病活性^[1],与柔红霉素(DNR)、阿糖胞苷(Ara-C)、巯嘌呤(6-MP)等无交叉耐药性。国内学者以此为基础设计的HA(HHT+Ara-C)方案治疗急性髓系白血病(AML)已获得显著疗效^[2]。急性早幼粒细胞白血病(APL)是AML的一个亚型,其特征性的遗传学改变是染色体t(15;17)(q22;q12)形成PML-RAR α 融合基因。全反式维甲酸(ATRA)联合蒽环类药物的诱导治疗及缓解后以蒽环类药物为基础的巩固治疗是目前初诊APL的一线治疗方案之一。我中心曾尝试采用ATRA联合HHT诱导治疗及缓解后以HA方案巩固治疗初诊APL,疗效与以蒽环类药物为基础的方案类似^[3-4]。我们以此为基础设计了本项前瞻性随机对照临床研究,以期证实HHT在APL治疗中的价值。

病例与方法

1. 病例:2010年10月至2015年5月我院住院治疗的96例初诊中低危APL患者纳入研究。诊断标准符合文献^[5]。入组标准:①细胞形态学、细胞遗传学和(或)分子生物学[t(15;17)和(或)PML-RAR α 融合基因阳性]确诊的初治APL患者;②中低危APL;③年龄 ≥ 15 岁且 < 60 岁,男女不限;④美国东部肿瘤协作组体力状态评估(ECOG-PS)为0~2分;⑤符合以下实验室指标的要求:总胆红素 \leq 正常值上限1.5倍、丙氨酸转氨酶和天冬氨酸转氨酶 \leq 正常值上限2.5倍、血肌酐 $<$ 正常值上限2倍、心肌酶 $<$ 正常值上限2倍、经心脏超声测定心脏射血分数在正常值范围内;⑥能够吞咽或经口服药;⑦签署知情同意书,18岁以下儿童、青少年患者由法定监护人签署知情同意书。排除标准:①高危患者;②复

治患者;③继发性白血病患者;④同时患有其他血液系统疾病者;⑤同时患有其他脏器恶性肿瘤(需要治疗者);⑥怀孕或哺乳期妇女;⑦肝肾功能指标明显异常(超出入组标准),活动性心脏疾病患者;⑧未治愈的结核病患者;⑨获得性免疫缺陷综合征或慢性丙型肝炎患者;⑩需要药物治疗的癫痫、痴呆及其他精神状况异常不能理解或遵从研究方案者。本研究获得我院伦理委员会批准。

2. 治疗方案:使用SAS软件制定随机表,将患者随机分配至HHT组、DNR组和HHT+DNR组。

HHT组诱导治疗采用HHT联合ATRA: ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹口服,直至完全缓解(CR),HHT 2 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹静脉滴注7 d(ATRA治疗第3~5天开始);缓解后巩固治疗序贯采用3个疗程HA方案联合ATRA:HHT 2.5 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 6 d静脉滴注,Ara-C 100 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 6 d静脉滴注,ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 14 d口服。

DNR组诱导治疗采用DNR联合ATRA: ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹口服,直至CR,DNR 45 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹静脉滴注3 d(ATRA治疗第3~5天开始);缓解后巩固治疗序贯采用2个疗程DA方案及1个疗程MA方案,每疗程均联合ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 14 d口服。DA方案:DNR 45 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 3 d静脉滴注,Ara-C 100 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 6 d静脉滴注;MA方案:米托蒽醌 6 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 3 d静脉滴注,Ara-C 100 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 6 d静脉滴注。

HHT+DNR组诱导治疗采用DNR、HHT联合ATRA: ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹口服,直至CR,DNR 45 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹静脉滴注3 d,同时HHT 2 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹静脉滴注7 d(ATRA治疗第3~5天开始);缓解后巩固治疗序贯采用HAD、HA、DA方案各1个疗程,每疗程均联合ATRA 30 mg \cdot m⁻² \cdot d⁻¹ \times 14 d口服。HAD

方案:HHT $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 6 \text{ d}$ 静脉滴注,DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ 静脉滴注,Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 6 \text{ d}$ 静脉滴注;HA、DA方案同上。

三组患者中巩固治疗结束达分子生物学完全缓解(CMR)者进入维持治疗,均为ATRA及MM方案交替服用至缓解后2年,每5个月予复方黄黛片1个周期:每次4~6片,每日3次,口服28 d。ATRA $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 14 \text{ d}$ 口服;MM方案:6-MP $70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 7 \text{ d}$ 口服,甲氨蝶呤 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第8天,口服;维持治疗每疗程之间间隔14 d。

中枢神经系统白血病的预防:达CR后即开始鞘内注射:Ara-C 50 mg、地塞米松 10 mg,共4~6次,在巩固治疗过程中完成。

3. 疗效及不良反应判定标准:参考2003年Cheson等^[6]报道的国际协作组AML疗效标准判定疗效。不良反应按照CTCAE4.0标准评判。

4. 骨髓检查:骨髓涂片经瑞氏染色后进行细胞形态学检查。采用多色流式细胞术进行免疫表型分析。应用Leica Q500染色体自动分析仪进行核型分析。采用实时定量PCR检测PML-RAR α 三个亚型的转录本水平^[7]。采用一代测序技术检测FLT3-ITD、FLT3-TKD突变。

5. 随访:巩固治疗过程中每疗程进行骨髓细胞形态学、分子生物学检查,维持治疗阶段每3个月复查。维持治疗结束后第1年每3个月复查,以后每6个月复查骨髓相关检查直至治疗结束后5年。此后电话随访。随访截止时间为2015年9月30日,中位随访33.5(4.6~58.9)个月。

6. 统计学处理:总生存(OS)期指自进入临床试验日起至患者死亡(包括任何原因)或末次生存随访日;无事件生存(EFS)期指自进入临床试验日起至治疗失败、复发(分子学或血液学)或死亡(各种原因)日;无上述事件发生的患者计算至末次生存随访日。未达CR的患者EFS期自进入临床试验日开始计算至疾病进展或死亡日止。应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,计量资料以中位数表示,采用秩和检验比较,计数资料组间比较应用卡方检验。生存资料的比较采用Log-rank检验,生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征:96例患者中位年龄为37(15~58)岁,男57例(59.4%),女39例(40.6%),男

女比为1.46:1。初诊时中位WBC $2.0(0.4 \sim 9.6) \times 10^9/\text{L}$;中位RBC $2.7(1.4 \sim 4.4) \times 10^{12}/\text{L}$;中位HGB $87(50 \sim 152) \text{ g/L}$;中位PLT $33(3 \sim 615) \times 10^9/\text{L}$ 。中位纤维蛋白原水平 $1.3(0.2 \sim 4.8) \text{ g/L}$;中位乳酸脱氢酶(LDH)水平 $277(99 \sim 2052) \text{ U/L}$ 。最常见的体征是出血,69例(71.9%)患者出现不同部位的出血,常见出血部位依次为皮肤、牙龈、口腔黏膜、球结膜、鼻黏膜和消化道,女性还表现为月经过多。18例(18.8%)患者出现胸骨压痛。根据Sanz评分^[8],初诊时WBC $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 且PLT $\geq 40 \times 10^9/\text{L}$ 为低危组;WBC $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 且PLT $< 40 \times 10^9/\text{L}$ 为中危组;WBC $> 10 \times 10^9/\text{L}$ 为高危组。本组患者低危42例(43.8%),中危54例(56.2%)。患者筛选合格后入组,随机分入3组,HHT组31例,DNR组33例,HHT+DNR组32例,一般资料具有可比性(表1)。

2. 疗效:96例患者接受诱导治疗后均达血液学缓解,无早期死亡发生,三组患者的CR率均为100%。诱导治疗过程中有23例(24.0%)患者出现维甲酸综合征,三组患者维甲酸综合征的发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者诱导治疗期间WBC达峰值的时间总体比较差异有统计学意义($P = 0.007$),两两比较显示HHT+DNR组短于HHT组($P = 0.008$)和DNR组($P = 0.240$)。三组在达CR的中位时间、WBC峰值、持续高白细胞计数(WBC $> 10 \times 10^9/\text{L}$)的中位时间方面差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)。诱导治疗期间支持治疗方面,三组患者血小板、红细胞、血浆输注量的差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05)(表2)。

所有患者均达CMR,其中24例(25.0%)患者诱导治疗后即达CMR,58例(60.4%)患者巩固治疗1个疗程达CMR,仅14例(14.6%)患者在巩固治疗2个或2个疗程以上达到CMR。三组患者达CMR的时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。截至随访终点,共9例(9.4%)患者复发,其中7例为分子生物学复发,经再诱导治疗后均再次获得CMR,目前仍生存;2例血液学复发,其中1例再诱导期间死于脑出血,另1例放弃治疗死亡。三组患者的复发率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。HHT组、DNR组及HHT+DNR组患者的3年OS率分别为95.0%、100.0%、91.0%,3年EFS率分别为93.0%、90.0%、85.0%,差异均无统计学意义(P 值分别为0.595和0.382)(图1)。

3. 不良反应:所有患者均进行安全性评估,无患者因治疗相关并发症死亡。诱导治疗期间最常

表1 中低危急性早幼粒细胞白血病不同治疗组患者基线情况比较

临床指标	HHT组 (31例)	DNR组 (33例)	HHT+DNR组 (32例)	P值
年龄 [岁, M(范围)]	35(16~52)	39(15~58)	35(17~55)	0.488
15~39岁 [例(%)]	18(58.1)	19(57.6)	20(62.5)	0.907
40~60岁 [例(%)]	13(41.9)	14(42.4)	12(37.5)	0.907
性别[例(%)]				
男	22(71.0)	16(48.5)	19(59.4)	0.187
女	9(29.0)	17(51.5)	13(40.6)	0.187
危险度分组[例(%)]				
低危组	11(35.5)	20(60.6)	11(34.4)	0.055
中危组	20(64.5)	13(39.4)	21(65.6)	0.055
体重指数(BMI) [M(范围)]	24.9(17.9~38.2)	23.4(17.2~32.5)	24.6(13.8~35.5)	0.283
超重(BMI 23~<30) [例(%)]	19(61.3)	15(45.5)	15(46.9)	0.380
肥胖(BMI≥30) [例(%)]	2(6.5)	2(6.1)	3(9.4)	0.856
WBC [×10 ⁹ /L, M(范围)]	1.6(0.4~8.5)	1.9(0.7~9.6)	2.3(0.5~9.3)	0.788
PLT [×10 ⁹ /L, M(范围)]	25(6~132)	52(11~615)	31(3~171)	0.083
HGB [g/L, M(范围)]	74(50~130)	96(61~152)	88.5(61~134)	0.041
RBC [×10 ¹² /L, M(范围)]	2.3(1.4~4.1)	3.0(1.8~4.4)	2.7(1.9~4.1)	0.018
早幼粒细胞比例 [M(范围)]				
外周血	0.40(0~0.93)	0.27(0~0.84)	0.47(0~0.95)	0.607
骨髓	0.850(0.425~0.965)	0.795(0.410~0.990)	0.815(0.180~0.940)	0.379
纤维蛋白原 [g/L, M(范围)]	1.7(0.4~4.0)	1.2(0.2~4.6)	1.2(0.3~4.8)	0.315
LDH [U/L, M(范围)]	254(110~1 112)	277(99~2 052)	290(104~734)	0.462
PML-RAR α 亚型 ^a				
L型	22/30(73.3)	17/32(53.1)	18/31(58.1)	0.479
S型	6/30(20.0)	11/32(34.4)	8/31(25.8)	0.479
V型	2/30(6.7)	4/32(12.5)	5/31(16.1)	0.479
PML-RAR α 定量[%, M(范围)]	53.1(0.1~157.9)	42.4(0.3~107.4)	44.2(0.2~129.3)	0.260
伴FLT3突变[例(%)]	6(19.4)	10(30.3)	7(21.9)	0.558
FLT3-ITD	4(12.9)	5(15.2)	3(9.4)	0.778
FLT3-TKD	2(6.5)	5(15.2)	4(12.5)	0.537
附加染色体异常 ^a	6/29(20.7)	9/30(30.0)	8/30(26.7)	0.711
CD34表达[例(%)]	4(12.9)	2(6.1)	3(9.4)	0.644

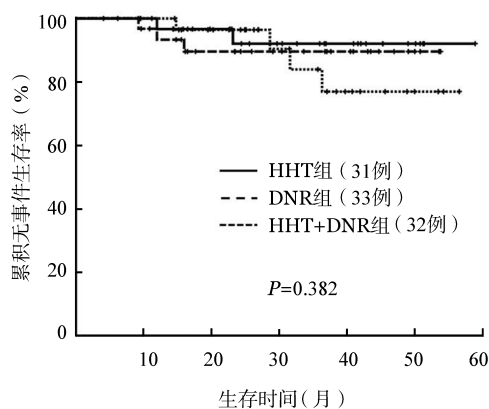
注:HHT:高三尖杉酯碱;DNR:柔红霉素;a:数值为阳性例数/检测例数(%)

表2 中低危急性早幼粒细胞白血病不同治疗组疗效比较

临床指标	HHT组 (31例)	DNR组 (33例)	HHT+DNR组 (32例)	P值
达CR时间 [d, M(范围)]	33(24~60)	35(25~50)	35(25~48)	0.488
WBC峰值 [×10 ⁹ /L, M(范围)]	8.1(2.0~81.0)	5.3(1.3~50.7)	6.0(1.0~38.0)	0.625
达WBC峰值时间[d, M(范围)]	9(1~27)	7(1~27)	4(1~23)	0.007
WBC>10×10 ⁹ /L [例(%)]	11(35.5)	10(30.3)	11(34.4)	0.897
WBC>10×10 ⁹ /L持续时间[d, M(范围)]	8(1~23)	6(1~13)	3(2~11)	0.391
维甲酸综合征[例(%)]	4(12.9)	9(27.3)	10(31.3)	0.201
脱离血小板输注时间[d, M(范围)]	17(0~33)	18(0~30)	19(0~26)	0.861
诱导治疗期血浆输注量[ml, M(范围)]	800(0~5 800)	1 200(0~5 000)	1 600(0~5 000)	0.143
诱导治疗期血小板输注量[U, M(范围)]	4(0~22)	3(0~8)	5(1~15)	0.066
诱导治疗期红细胞输注量[U, M(范围)]	8.0(0~20.5)	5.5(0~14.0)	7.0(0~18.0)	0.121
分子生物学完全缓解 [例(%)]				
诱导治疗后	4(12.9)	9(27.3)	11(34.4)	0.135
巩固治疗1个疗程	23(74.2)	18(54.5)	17(53.1)	0.161
巩固治疗>1个疗程	4(12.9)	6(18.2)	4(12.5)	0.769
复发[例(%)]	2(6.5)	3(9.1)	4(12.5)	0.711
分子生物学复发	2(6.5)	3(9.1)	2(6.3)	0.886
血液学复发	0	0	2(6.3)	0.130

注:HHT:高三尖杉酯碱;DNR:柔红霉素;CR:完全缓解

见的不良事件为感染,65例(67.7%)患者出现感染,使用静脉抗生素;其次为肝功能损伤,32例(33.3%)患者出现转氨酶升高,但均为I~II级,经保肝治疗后均降至正常。三组患者不良事件发生率的差异无统计学意义($P>0.05$)。



HHT:高三尖杉酯碱;DNR:柔红霉素

图1 中低危急性早幼粒细胞白血病不同治疗三组患者无事件生存曲线

讨 论

HHT能抑制真核细胞蛋白质的合成,使多聚核糖体解聚,干扰蛋白核糖体功能;对细胞内DNA的合成亦有抑制作用。该药静脉注射后,骨髓内的浓度最高,肾、肝、脾、心及胃肠次之,肌肉及脑组织最低。在静脉注射2h后,各组织的药物浓度迅速下降,而骨髓的药物浓度下降较慢。进一步的药理学研究显示HHT除了具有抗肿瘤活性,还可诱导白血病细胞分化成熟及促进白血病细胞凋亡^[1]。我院于1983年设计了HA方案治疗AML,并与国际通用的DA方案开展随机平行/交叉对比研究,取得了相似的疗效^[2]。1991年我院开始将两方案联合组成HAD方案,疗效进一步提高^[9]。1996年开始,我们以HHT为主线,探索HA方案与不同药物联合组成不同的三药诱导方案。2005年总结了以HA为基础的三药诱导治疗方案治疗成人AML的较大系列、长随访期的结果,CR率达76.5%;中位OS期为18.6(0.5~154)个月,5年OS率为32.7%;CR患者中位无病生存(DFS)期为29.6(0.5~153)个月,5年DFS率为43.1%,治疗结果达国际水平^[10]。具有我国特色的以HHT为基础的化疗方案目前已得到国际认可。

鉴于HHT在AML治疗中的成功应用,我们于2004年开始尝试将HHT应用至初诊APL的治疗中,即以ATRA联合HHT诱导治疗并且在缓解后以

HA方案进行巩固治疗,与以蒽环类药物联合ATRA为基础的诱导、巩固治疗方案相比取得相似的疗效。最初小样本试验(39例)显示ATRA联合HHT治疗组诱导治疗CR率为100%,PML-RAR α 融合基因转阴率为68.8%。巩固第1个疗程结束时PML-RAR α 融合基因转阴率为100.0%,中位DFS期为72(9~129)周,中位OS期为81(13~133)周。ATRA联合DNR治疗组1例患者早期死亡,诱导治疗结束时其余患者均达CR,PML-RAR α 融合基因转阴率为33.3%。巩固治疗第1个疗程结束时PML-RAR α 融合基因转阴率为91.7%。中位DFS期为70(7~111)周,中位OS期为70.5(2~115)周。初步结果证明HHT与DNR两组比较,在疗效、DFS、OS及不良反应等方面均相似,在诱导治疗后PML-RAR α 融合基因转阴率方面HHT组还优于DNR组($P=0.033$)^[3]。随着病例数的积累,我们在更大样本量(115例)的基础上再次分析初诊APL HHT组与DNR组患者的疗效,HHT组患者的5年OS率及EFS率分别为87%和80%,与DNR组疗效及耐受性类似,诱导治疗后两组患者PML-RAR α 融合基因转阴率差异无统计学意义^[4]。最近,我们又对这组接受以HHT为基础系统治疗的APL患者的长期随访结果进行了更新,9年OS率及EFS率分别为83%和79%,另外我们的资料显示按照亚洲标准,体重指数(body mass index, BMI)>23(超重)和>30(肥胖)是预后不良因素^[11]。

为了进一步证实HHT在初诊APL治疗中的作用,我们设计了本项前瞻性随机对照研究,并依据AML治疗中HAD方案优于HA方案的经验,首次在本研究中尝试在初诊APL治疗中同时联合使用DNR及HHT。本研究中高危组APL患者另外采用包含亚砷酸、ATRA及蒽环类药物的方案,随机分组仅在中低危组患者中进行,因此本文中未涉及高危组患者的结果。我们的结果显示接受HHT、DNR和HHT+DNR三组治疗方案的患者,除诱导治疗期间WBC达峰值的中位时间HHT+DNR组明显短于HHT组和DNR组之外,在诱导治疗CR率、维甲酸综合征的发生率、达CR的中位时间、WBC峰值、血制品输注量以及达CMR的时间方面差异均无统计学意义。3年OS率及EFS率三组间差异亦无统计学意义。同时患者对三组治疗方案均可耐受,无严重不良事件发生,常见的不良事件主要是感染及肝功能损伤,对症治疗后均好转。以HHT为基础的方案与以DNR为基础的方案治疗初诊中低危APL患者

疗效及耐受性类似,而同时联合HHT及DNR并未进一步提高中低危APL患者的疗效。但HHT和DNR联合应用使得诱导治疗期间WBC达峰值的中位时间短于HHT或DNR单用组,这在中低危组患者并没有体现出更多的受益,但在高危APL患者,推测如果诱导治疗中同时使用HHT和DNR有可能使WBC更早下降,减少高白细胞持续时间,从而降低早期病死率和维甲酸综合征的发生率。

APL是白血病治疗的成功典范,缓解率高,生存期长,无论是经典的以蒽环类药物联合ATRA为基础的治疗方案,还是近来意大利学者证实疗效不劣于经典方案的亚砷酸联合ATRA的治疗方案^[12],均是目前APL的一线治疗选择。本研究结果表明以HHT联合ATRA为基础的诱导、巩固治疗方案同样可以有效治疗初诊APL,疗效和耐受性与以蒽环类药物为基础方案类似,可以作为APL的治疗选择之一。本研究例数相对较少,确切的结论有待更大样本的随机研究证实。

参考文献

- [1] 陈新谦,金有豫,汤光.新编药理学[M].16版.北京:人民卫生出版社,2007:743-744.
- [2] 卞寿庚,王志澄,郝玉书,等.HAT和D(A)AT方案治疗成人急性非淋巴细胞白血病的比较[J].中华血液学杂志,1988,9(8):449-452.
- [3] 傅明伟,秘营昌,白洁,等.全反式维甲酸联合高三尖杉酯碱治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J].白血病·淋巴瘤,2007,16(5):337-341.
- [4] 袁焯,李巍,林冬,等.高三尖杉酯碱联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究[J].中华血液学杂志,2011,32(11):752-757. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.11.007.
- [5] 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.
- [6] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24):4642-4649.
- [7] Gabert J, Beillard E, van der Velden VH, et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia - a Europe Against Cancer program[J]. Leukemia, 2003, 17(12):2318-2357.
- [8] Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups[J]. Blood, 2000, 96(4):1247-1253.
- [9] 薛艳萍,卞寿庚,孟庆祥,等.HAD方案治疗成人急性非淋巴细胞白血病临床观察[J].中华血液学杂志,1995,16(2):59-61.
- [10] 秘营昌,薛艳萍,俞文娟,等.HA为基础的三药方案治疗急性髓系白血病疗效分析及与染色体核型的关系[J].中华血液学杂志,2005,26(12):705-709.
- [11] Wang Y, Lin D, Wei H, et al. Long-term follow-up of homoharringtonine plus all-trans retinoic acid-based induction and consolidation therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. In J Hematol, 2015, 101(3):279-285. doi: 10.1007/s12185-014-1730-8.
- [12] Lo-Coco F, Awisati G, Vignetti M, et al. Retinoic acid and arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 369(2):111-121. doi: 10.1056/NEJMoa1300874.

(收稿日期:2015-10-23)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投递介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部