

HAA 方案治疗复发难治性 急性髓系白血病 64 例疗效观察

范翠华 俞文娟 麦文渊 孟海涛 钱文斌
佟红艳 黄健 毛丽萍 索珊珊 金洁

【摘要】 目的 评估由高三尖杉酯碱(HHT)、阿糖胞苷(Ara-C)与阿柔比星(Acla)组成的HAA方案作为复发难治性急性髓系白血病(AML)挽救方案的疗效及不良反应。方法 回顾性分析64例复发难治性AML患者采用HAA作为诱导化疗方案的疗效和不良反应,统计完全缓解(CR)率,用Kaplan-Meier法分析3年总生存(OS)和无复发生存(RFS)率,采用Log-rank检验进行亚组间比较。结果 64例患者总CR率为70.1%,其中67.1%的患者1个疗程后获得CR,无早期死亡病例。中位随访61(6~120)个月,3年OS率和RFS率分别为46.8%和42.8%。按染色体核型分组预后良好/中等组和预后不良组患者的CR率分别为76.4%和33.3%,3年OS率分别为53.7%和10.0%,预后不良组患者中位生存时间仅为8个月。HAA方案相关的不良反应主要为骨髓抑制及感染,患者可以耐受。结论 HAA方案作为首选方案治疗复发难治性AML患者具有较高的缓解率及长期生存率,不良反应可以耐受,尤其适合染色体核型分组低中危患者。

【关键词】 复发; 难治性; 白血病,髓样,急性; 高三尖杉酯碱; 诱导治疗

Efficacy of HAA regimen in the treatment of 64 patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia Fan Cuihua, Yu Wenjuan, Mai Wenyan, Meng Haitao, Qian Wenbin, Tong Hongyan, Huang Jian, Mao Liping, Suo Shanshan, Jin Jie. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China
Corresponding author: Jin Jie, Email:jiej@hzcnc.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of the HAA regimen (homoharringtonine, cytarabine and aclarubicin) as salvage chemotherapy in the treatment of refractory/relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** We retrospectively analyzed 64 patients with refractory/relapsed AML who received the HAA regimen as salvage chemotherapy. The complete remission (CR) rate was analyzed. Kaplan-Meier method was used to estimate overall survival (OS) and relapse free survival (RFS), and the differences were compared by Log-rank test. **Results** The overall CR rate was 70.1%, and 67.1% of the patients attained CR after the first induction course. The early death rate was 0. The median follow-up time was 61 (range: 6-120) months. The estimated 3-year OS rate was 46.8% and the estimated 3-year RFS rate was 42.8%. The CR rates of patients with favorable/intermediate and unfavorable cytogenetics were 76.4% and 33.3%, respectively. The 3-year OS of favorable/intermediate and unfavorable group were 53.7% and 10.0%, respectively. The median survival time of unfavorable group was only 8 months. The side effects associated with the HAA regimen were tolerable, in which the most common toxicities were myelosuppression and infection. **Conclusion** HAA regimen is associated with a higher rate of CR and longer-term survival and its toxicity can be tolerated. The regimen is suitable for refractory/relapsed AML patients with favorable or intermediate risk.

【Key words】 Refractory; Relapsed; Leukemia, myeloid, acute; Homoharringtonine; Re-induction chemotherapy

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.003

作者单位: 310003 杭州, 浙江大学附属第一医院血液科 [范翠华(现在浙江省中医药大学第二附属医院血液科 310005)、俞文娟、麦文渊、孟海涛、钱文斌、佟红艳、黄健、毛丽萍、索珊珊、金洁]

通信作者: 金洁, Email: jiej@hzcnc.com

急性髓系白血病(AML)是成人急性白血病中最常见的一种类型。复发难治性AML治疗方法有限,疗效差,是血液科医师面临的棘手问题。我们回顾性分析了本院自2004年以来采用HAA方案治疗的64例复发难治性AML患者的疗效与安全性,现将结果报告如下。

病例与方法

1. 病例:2004年2月至2013年4月本院收治的复发难治性AML患者(除外M₃)接受HAA方案治疗的共64例。其中复发50例,难治14例,所有患者AML的诊断均符合文献[1]标准。64例患者中男37例,女27例,中位年龄为40(16~69)岁;FAB分型:M₀3例,M₁2例,M₂37例,M₄3例,M₅19例。初诊染色体核型分组预后良好者14例,预后中等者40例,预后不良者10例。

2. 复发、难治定义:采用2010年NCCN指南中难治性AML标准:①诱导缓解治疗无效;②首次完全缓解(CR₁)12个月内复发;③CR₁12个月后复发,原诱导方案治疗无效;④2次或2次以上复发;⑤髓外白血病持续存在。复发性白血病诊断标准:CR后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>0.050(除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润。根据2006年NCCN指南标准,患者经诱导治疗达CR后6个月内复发的,称为早期复发,CR₁6个月以后复发的,称为晚期复发。

3. 染色体核型分析:抽取患者骨髓5 ml,肝素抗凝,采用细胞直接法和(或)短期培养法常规制备染色体标本,R显带分析中期分裂象,参照《人类细胞遗传学国际命名体制(ISCN2009)》^[2]进行核型分析。核型分组参考美国西南肿瘤协作组(SWOG)和东部肿瘤协作组(ECOG)核型分组标准^[3]:将inv(16)/t(16;16),t(8;21)并除外del(9q)或复杂核型(≥3种异常染色体核型)定义为预后良好组;-5,-7,del(5q),del(7q),异常3q,9q,11q,21q,异常17p,t(6;9),t(9;22)或复杂染色体核型定义为预后不良组;其余定义为预后中等组。

4. 治疗方法及疗效评价:所有患者均接受HAA方案治疗:高三尖杉酯碱(HHT)2.0 mg/m²肌肉注射,每日2次,第1~3天,或2.0 mg/m²,每日1次,第1~7天;阿糖胞苷(Ara-C)75 mg/m²皮下注射,每12 h 1次,第1~7天;阿克拉霉素(Acla)12 mg/m²静脉

滴注,每日1次,第1~7天。获CR患者随后给予同方案巩固治疗,获部分缓解(PR)者或骨髓原始细胞下降达60%以上者给予第2次HAA方案诱导治疗,第1次HAA方案未达到PR及两次HAA方案后未达CR的患者给予二线治疗方案。CR患者均应在接受1个疗程HAA方案巩固化疗后进行2个疗程中剂量Ara-C强化巩固治疗。所有CR患者中有合适供者的均建议行异基因造血干细胞移植,没有合适供者的予以自体造血干细胞移植或继续联合化疗。联合化疗包括1个疗程HA(HHT+Ara-C)、2个疗程AA(Acla+Ara-C)及1个疗程MA(米托蒽醌+Ara-C)方案。化疗疗效评价标准及复发定义参照文献[1]标准。

5. 观察指标:①所有患者均每周进行2次血常规检查,每周进行1次肝肾功能、电解质、血糖及凝血功能等检查。②每疗程化疗前后均进行1次心电图及心脏多普勒超声检查。③对于感染患者进行双管双臂血培养、痰培养等分泌物培养,C反应蛋白(CRP)、胸部CT等检查。

6. 支持治疗:对于化疗后中性粒细胞绝对计数(ANC)低于0.5×10⁹/L的患者,给予5 μg/kg G-CSF,直至ANC>1.0×10⁹/L。对于化疗后PLT<10×10⁹/L患者给予输注同型血小板悬液,HGB<60 g/L患者给予输注同型红细胞悬液。

7. 随访:通过电话及查阅患者门诊或住院相关资料进行随访,随访截止日期为2013年10月1日。

8. 统计学处理:总体生存(OS)用于评价所有进入该研究的患者,OS期为自确诊为复发、难治性AML之日起至患者死亡(任何原因)或末次随访日止。无复发生存(RFS)用于评价达到CR的患者,RFS期为自评估疗效达到CR状态之日起至患者死亡(任何原因)、复发或末次随访日止。早期死亡(ED)定义为化疗之后尚未复查骨髓常规评估疗效之前即发生的死亡。不同组别CR率的比较采用χ²检验,OS及RFS采用Cox生存分析方法进行分析,不同组别之间的比较采取Log-rank检验。P<0.05为差异有统计学意义。采用SPSS19.0软件进行统计学分析。

结 果

一、诱导缓解情况

64例复发难治性AML患者中,1个疗程HAA方案CR 43例(67.1%),PR 3例(4.7%),18例

(28.2%)患者未缓解(NR),无ED患者。对于第1个疗程获PR的3例患者给予第2个疗程HAA方案,2例获得CR,HAA方案的总CR率为70.1%。64例复发难治性AML中,年龄<45岁患者共36例,其中29例获得CR,CR率为80.6%,年龄≥45岁患者28例,16例获得CR,CR率为57.1%,两组CR率比较,差异有统计学意义($P=0.042$)。根据染色体核型结果,将患者分为预后不良组及预后良好/中等组,CR率分别为33.3%(3/10)及76.4%(42/54),两组CR率差异有统计学意义($P=0.026$)。另外,本组资料中, M_0 及 M_6 患者仅3例,故将患者分为 M_1/M_2 组及 M_4/M_5 组,两组CR率分别为76.9%(30/39)及54.5%(12/22),前者CR率有高于后者的趋势,但差异无统计学意义($P=0.070$)。将患者分为早期复发或难治性组及晚期复发组,两组CR率分别为58.1%(18/31)及81.8%(27/33),两组比较,差异有统计学意义($P=0.038$)。另外,复发时WBC、PLT、HGB水平以及性别等均不影响CR率(表1)。

表1 64例复发难治性急性髓系白血病患者临床特征和疗效的关系

临床特征	例数	CR率(%)	P值
性别			0.993
男	37	70.3	
女	27	70.4	
FAB分型			0.070
M_1/M_2	39	76.9	
M_4/M_5	22	54.5	
复发时WBC			0.874
$<10 \times 10^9/L$	48	70.8	
$\geq 10 \times 10^9/L$	16	68.8	
复发时PLT			0.189
$<50 \times 10^9/L$	29	62.1	
$\geq 50 \times 10^9/L$	35	77.1	
复发时HGB			0.730
$<100 \text{ g/L}$	33	63.6	
$\geq 100 \text{ g/L}$	31	67.7	
年龄			0.042
<45 岁	36	80.6	
≥ 45 岁	28	57.1	
染色体核型预后			0.026
良好或中等	54	76.4	
不良	10	33.3	
疾病类型			0.024
早期复发+难治	31	58.1	
晚期复发	33	81.8	

二、不良反应

对64例患者的化疗相关不良反应进行统计分析,并按照WHO不良反应分级标准进行分类^[4]。

1. 血液系统不良反应:化疗后外周血WBC中位最低值为 $0.5(0.1\sim 1.4) \times 10^9/L$,恢复至 $>1.0 \times 10^9/L$ 的中位时间为16(0~35)d。PLT中位最低值为 $5(1\sim 12) \times 10^9/L$,恢复至 $>20 \times 10^9/L$ 的中位时间为32(18~76)d。

2. 非血液系统不良反应:87.5%(56/64)的患者发生不同程度感染(细菌感染21.4%,真菌感染19.6%,混合感染8.9%,培养阴性50.1%),30.0%(19/64)的患者发生Ⅲ~Ⅳ级感染(细菌感染26.3%,真菌感染21.1%,混合感染10.5%,培养阴性42.1%)。感染主要表现为肺炎或支气管炎(占29.7%)。无患者发生如脑出血等严重出血事件。其他Ⅰ~Ⅱ级不良反应主要为恶心呕吐、腹胀、腹泻、胸闷、肝酶一过性增高、血糖升高、静脉炎以及口腔溃疡,经对症治疗均获得缓解。

三、远期疗效

64例患者中,1例复发患者在接受化疗达CR后拒绝进一步治疗,故失访。中位随访时间61(6~120)个月,其中27例(42.9%)仍然存活。3年预计OS率为46.8%,中位OS期为25.7(1~120)个月。45例获得CR的患者,3年预计RFS率为42.8%。

根据染色体核型分组对患者进行生存分析,预后良好/中等组3年预计OS率为53.7%,预后不良组为10.0%,两组之间差异有统计学意义($P=0.005$)(图1A);两组3年预计RFS率分别为49.1%和10.0%,差异有统计学意义($P=0.003$)(图1B)。根据年龄分组对患者进行生存分析,年龄 <45 岁组的3年预计OS率为48.7%,3年预计RFS率为45.7%,年龄 ≥ 45 岁组分别为44.1%和39.6%,两组之间差异无统计学意义(P 值分别为0.260和0.160)(图2A、B)。将患者按早期复发或难治性白血病组及晚期复发组进行分析,早期复发或难治性白血病组3年预计OS率为47.8%,3年预计RFS率为41.4%,晚期复发组分别为46.2%和45.5%,两组之间差异亦均无统计学意义(P 值分别为0.870和0.730)(图3A、B)。

本研究中,共有9例CR患者接受异基因造血干细胞移植,移植后1例死于移植物抗宿主病(GVHD),2例死于肺炎,3例移植后复发并死于疾病进展,目前3例患者仍存活并持续CR。

讨 论

复发、难治性白血病患者预后差、生存期短。

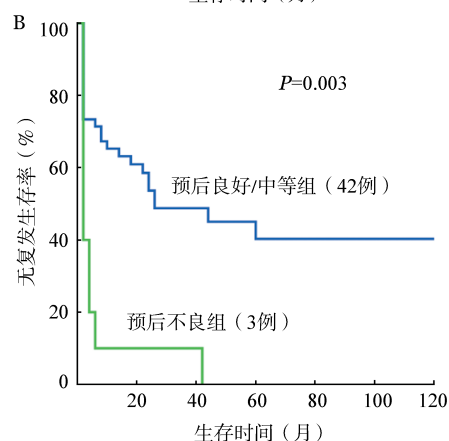
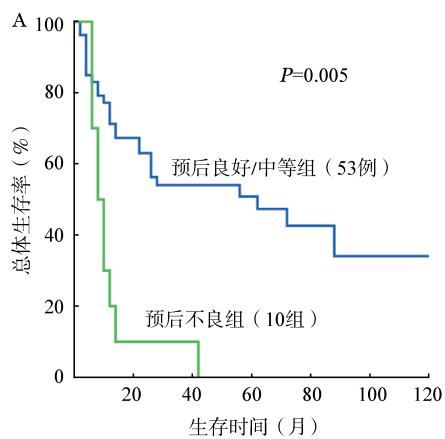


图1 HAA方案治疗的复发难治性急性髓系白血病患者根据染色体核型分组的总生存(A)和无复发生存(B)曲线

白血病细胞对化疗药物产生耐药是白血病治疗失败的主要原因^[5]。目前治疗原则为应用无交叉耐药的新药、含大剂量Ara-C的方案、造血干细胞移植及耐药逆转药物(后两种作为临床试验方法)。目前报道的复发难治性AML患者的CR率为43%~60%^[6]。本院自2004年2月至2013年4月应用HAA方案治疗复发难治性AML患者64例,CR率达70.1%,疗效较好。其原因可能是HAA方案由三种无交叉耐药药物组成,抗白血病的效应得以提高。HHT是从三尖杉植物中提取的生物碱类抗肿瘤药物,其作用机制为抑制肿瘤细胞DNA和蛋白质合成。研究显示,对Ara-C耐药的P338细胞株对HHT仍表现出敏感性,提示HHT与Ara-C不存在交叉耐药,表明两药联合的可行性^[7]。1995年薛艳萍等^[8]首次报道了三尖杉酯碱联合DA方案治疗初发AML,CR率达到86%,不良反应没有增加,提示三药联合的优势。我们报道了由HHT联合Acla、Ara-C组成的HAA方案治疗成人初治AML,CR率达到70%~82.5%^[9-12]。因此,我们尝试用该方案治疗复发、难治性AML,回顾性资料显示疗效较好。

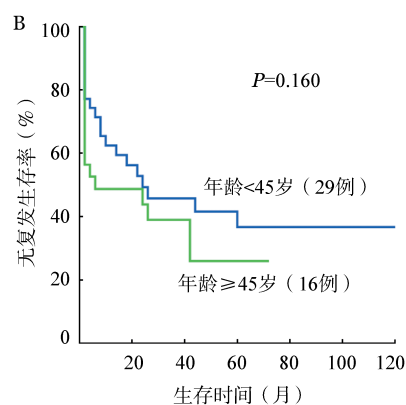
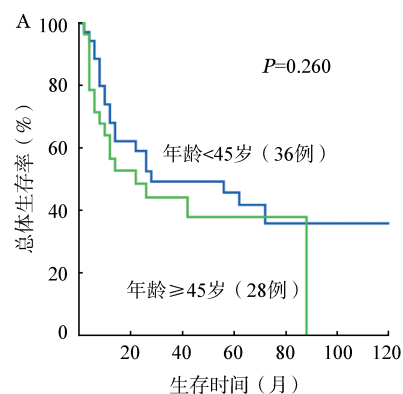


图2 HAA方案治疗的复发难治性急性髓系白血病患者根据年龄分组的总生存(A)和无复发生存(B)曲线

急性白血病为一类异质性疾病,细胞遗传学影响疾病预后。多位学者研究发现,诊断时染色体核型预后分组良好者复发率低,预后不良染色体核型是影响患者OS和无事件生存的独立危险因素之一^[13-14]。本组资料显示,染色体预后不良组患者CR率只有33.3%,3年预计OS率只有10.0%,预后良好/中等组患者CR率为76.4%,预计3年OS率为53.7%,差异均有统计学意义。提示对于伴预后不良染色体的复发患者,获得缓解后应尽快进行造血干细胞移植。

此外,本组资料显示,年龄亦为影响复发难治性AML CR率的因素之一。年龄<45岁组CR率达80.6%,而年龄≥45岁患者CR率仅为57.1%,两者差异有统计学意义。但年龄<45岁组的3年OS率为48.7%,年龄≥45组的3年OS率为44.1%,两组之间差异无统计学意义。在本研究中我们同时发现,晚期复发的患者应用HAA方案CR率优于早期复发或难治性患者,但在OS及RFS方面两组差异无统计学意义。

HAA方案的不良反应主要为胃肠道反应、骨髓抑制导致的感染、出血,经加强支持治疗,适时对症

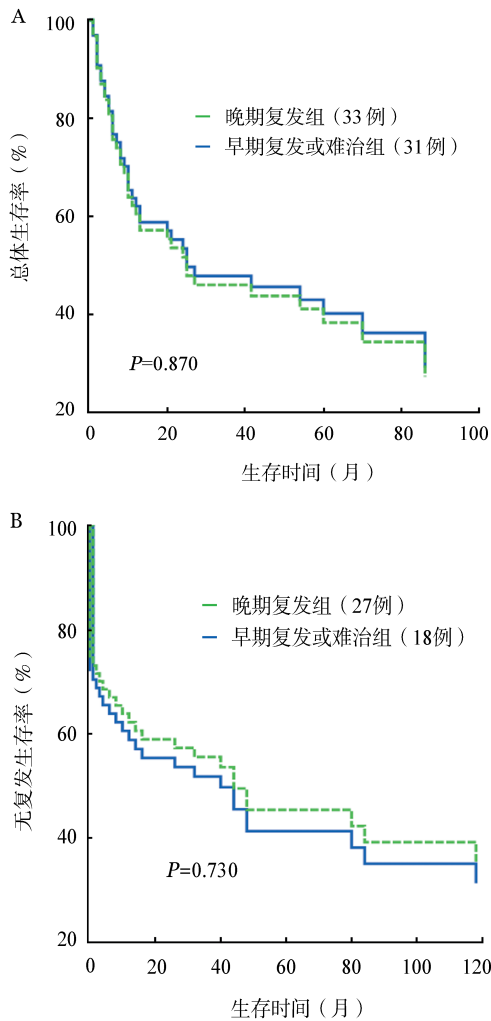


图3 HAA 方案治疗的复发难治性急性髓系白血病患者根据疾病类型分组的总生存(A)和无复发生存(B)曲线

处理多能耐受,其他尚有一过性的胸闷、肝功能损害、口腔溃疡等,均经对症处理后获得恢复,患者对该方案有较好的耐受性。因此我们认为HAA方案可以作为复发难治性AML患者的首选挽救治疗方案之一,尤其适用于未曾用过HHT的患者。

本研究为回顾性、观察性研究,巩固化疗方案存在不均一性。因此应进一步开展前瞻性、多中心研究,获得更加客观的结论。

参考文献

[1] 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, 2007:131-134.
 [2] Chia NL. A comprehensive set of idiograms representing all interpretive levels of resolution: ISCN (2009) [J]. Cytogenet Genome Res, 2009, 125(2):162-164. doi: 10.1159/000227842.
 [3] Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B, et al. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5):487-494. doi: 10.1200/JCO.2010.30.1820.
 [4] WHO. Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Offset Publication NO.48 [M]. Geneva: World Health Organization, 1979.
 [5] 金洁. 复发难治性急性髓系白血病的治疗[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(5): 550-551. doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2012.05.004
 [6] Belhabri A, Thomas X, Wetzel E, et al. All trans retinoic acid in combination with intermediate-dose cytarabine and idarubicin in patients with relapsed or refractory non promyelocytic acute myeloid leukemia: a phase II randomized trial [J]. Hematol J, 2002, 3(1): 49-55. doi:10.1038/sj/thj/6200141.
 [7] Huang MT. Harringtonine, an inhibitor of initiation of protein biosynthesis [J]. Mol Pharmacology, 1975, 11(5): 511-519. doi: 10.1016/0024-3205(75)90303-3.
 [8] 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.
 [9] 刘辉, 钱文斌, 金洁, 等. HAA 方案治疗成人初发急性髓细胞白血病 103 例[C]// 浙江省医学会血液病学分会. 2006 年浙江省血液病学学术年会论文汇编. 2006.
 [10] 宋燕萍, 童茵, 徐伟来, 等. HAA 方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病 150 例疗效观察[C]// 浙江省医学会心身医学分会. 第七届全国血液免疫学学术大会暨 2008 年浙江省血液病学学术年会论文汇编. 2008.
 [11] 宋燕萍, 乐静, 万斌, 等. HAA 方案诱导治疗老年初发急性髓系白血病 20 例疗效观察[J]. 温州医科大学学报, 2014, 44(6): 455-458. doi:10.3969/j.issn.2095-9400.2014.06.017.
 [12] 叶佩佩, 牧启田, 陈菲菲, 等. HAA 方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病 236 例疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(10):825-829. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.001.
 [13] Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9):1969-1978. doi: 10.1200/JCO.2005.06.027.
 [14] Chevallier P, Labopin M, Turlure P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study [J]. Leukemia, 2011, 25(6): 939-944. doi: 10.1038/leu.2011.25.

(收稿日期:2015-11-10)

(本文编辑:王叶青)