

## 中大剂量阿糖胞苷巩固治疗细胞遗传学低中危的年轻急性髓系白血病:124例单中心回顾性分析

张仪 钱劫靖 王蕾 俞文娟 毛莉萍 佟红艳 孟海涛 钱文斌 金洁

浙江大学附属第一医院血液科,杭州 310003

通信作者:金洁,Email:jiej0503@zju.edu.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.016

### Intermediate- high dose cytarabine consolidation therapy in younger adults with acute myeloid leukemia and favorable-intermediate cytogenetic risk: a retrospective study of 124 patients in a single Chinese hospital

Zhang Yi, Qian Jiejing, Wang Lei, Yu Wenjuan, Mao Liping, Tong Hongyan, Meng Haitao, Qian Wenbin, Jin Jie

The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Jin Jie, Email: jiej0503@zju.edu.cn

为进一步明确中大剂量阿糖胞苷(Ara-C)巩固治疗在细胞遗传学低中危的年轻急性髓系白血病(AML)中的临床意义,我们回顾性分析了我院124例AML患者的长期疗效,比较分析中大剂量Ara-C巩固治疗中不同单次剂量及疗程数的疗效差异与不良反应,进一步探讨中大剂量Ara-C巩固治疗的安全性及应用前景。

#### 病例与方法

1. 病例:回顾性收集我院2010年1月至2015年1月期间初发初治的AML患者。入选标准:依据WHO 2008年版诊断标准确诊的初发AML<sup>[1]</sup>,年龄15~60岁,ECOG评分 $\leq$ 2分,经诱导治疗1~2个疗程达完全缓解(CR),并采用1次及以上中大剂量Ara-C方案强化巩固治疗。根据NCCN诊疗指南进行细胞遗传学危险度分层<sup>[2]</sup>,符合细胞遗传学低中危。排除符合下列任何一项的患者:急性早幼粒细胞白血病,骨髓增生异常综合征转化的AML,合并有严重心、肝、肾等重要脏器功能异常。

2. 分组:根据单次Ara-C的使用剂量将患者分为中低Ara-C剂量组(1.0~1.5 g/m<sup>2</sup>)和中高Ara-C剂量组(1.6~3.0 g/m<sup>2</sup>),中高Ara-C剂量组再分为中高Ara-C剂量1组(1.6~1.9 g/m<sup>2</sup>)及中高Ara-C剂量2组(2.0~3.0 g/m<sup>2</sup>)。根据中大剂量Ara-C疗程数不同,分为1个疗程、2个疗程、3或4个疗程组。

3. 治疗方案:诱导治疗采用DA/IA“3+7”方案、HA方案、HAA方案等。1个疗程后如评估未取得CR,继续诱导治疗1个疗程,如第2个疗程仍未取得CR,则排除病例。

缓解后患者予以中剂量或大剂量Ara-C方案强化巩固治疗,或交替使用标准方案。中低Ara-C剂量方案:1.0~1.5 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,静脉滴注持续3 h,第1、3、5天或第1~3

天;中高Ara-C剂量方案:1.6~3.0 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,静脉滴注持续3 h,第1、3、5天或第1~3天。

4. 随访:主要通过电话随访及门诊随访,随访截止日期为2016年3月4日。

5. 评估标准:评估不同分组患者总生存(OS)期、无复发生存(RFS)期,以及粒细胞缺乏(中性粒细胞绝对值 $<$ 0.5 $\times$ 10<sup>9</sup>/L)持续时间、复发率、死亡率等。疗效评价标准参考文献<sup>[3]</sup>。

6. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计分析。对于生存预后分析,缺失的数据会作为截尾数据进行估算,移植当日作为截尾观察。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 $\pm$ 标准差表示,且满足方差齐性的条件采用 $t$ 检验或单因素方差分析,否则采用中位数(四分距/IQR)表示,采用非参数检验。OS、RFS采用Kaplan-Meier生存曲线计算,通过Cox模型估算HR,并通过Log-rank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

1. 患者基本资料:共计124例AML患者纳入本研究,单次Ara-C中位剂量为1.9(IQR 1.7~2.0) g/m<sup>2</sup>。男性71例(57.2%),中位发病年龄39(IQR 28~48)岁。患者中位WBC 12.95(IQR 3.30~57.95)10<sup>9</sup>/L, HGB (86.5 $\pm$ 24.9) g/L, PLT 42(IQR 22~81)10<sup>9</sup>/L。124例患者均取得细胞遗传学数据。82例(66.1%)患者采用DA/IA诱导方案。105例(84.7%)患者1个疗程诱导化疗后达CR,余19例(15.3%)2个疗程诱导治疗后达CR。116例(93.5%)患者在首次获CR后进行了微小残留病(MRD)检测,以0.035%作为分界点<sup>[4]</sup>,其中29例(25.0%)患者获CR<sub>1</sub>后MRD水平 $\leq$ 0.035%。

124例患者总体中位随访时间25.0(3.7~74.6)个月,存活者中位随访时间27.4(3.7~74.6)个月,失访18例(14.5%)。共有29例(23.4%)患者接受了异基因造血干细胞移植。随访期间共46例(37.1%)复发(因移植作为截尾数据观察,移植后复发3例不计入在内),12个月内复发30例(24.2%)。患者中位总OS时间未达到,2年OS率为75.4%,中位RFS时间未达到,移植作为截尾观察得2年RFS率为56.8%,非移植作为截尾观察得2年RFS率为59.0%。

2. 不同单次剂量组疗效:根据Ara-C单次给药剂量对患者进行分组,中低Ara-C剂量组16例,中高Ara-C剂量组108例,各组间临床特征比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。两组中位OS时间均未达到,中低Ara-C剂量组2年OS率为50.6%,中高Ara-C剂量组2年OS率为80.1%,差异接近有统计学意义( $P=0.059$ )。中高Ara-C剂量1组62例,中高Ara-C剂量2组46例,两组间OS差异无统计学意义( $P=0.408$ )。将可能影响OS的因素放入Cox模型,进行多因素分析,采用进步向后概似比方法,结果显示WBC $>50\times 10^9/L$ ( $HR=2.911$ , 95%  $CI$  1.199~7.068,  $P=0.018$ )、PLT( $HR=1.013$ , 95%  $CI$  1.004~1.023,  $P=0.005$ )是影响患者OS的独立危险因素。单次Ara-C剂量不是OS的独立影响因素( $HR=0.467$ , 95%  $CI$  0.184~1.184,  $P=0.109$ )。

中低Ara-C剂量组中位RFS时间为13.8(95%  $CI$  6.167~21.433)个月,中高Ara-C剂量组中位RFS时间未达到;2年RFS率中低Ara-C剂量组为40.4%,中高Ara-C剂量组为59.5%,组间差异无统计学意义( $P=0.200$ )。同时比较了中高Ara-C剂量1组及2组RFS,差异亦无统计学意义( $P=0.620$ )。

46例复发患者中(移植后复发除外),中低Ara-C剂量组7例(43.7%),中高Ara-C剂量组39例(36.1%)( $P=0.555$ )。中低Ara-C剂量组有8例(50.0%)患者死亡,7例死于疾病进展,1例死于骨髓抑制期脑出血;中高Ara-C剂量组有25例(21.1%)患者死亡,除2例死于感染外,余均死于疾病进展( $P=0.023$ )。中位最长粒细胞缺乏持续时间中低Ara-C剂量组为9(IQR:8~10)d,中高Ara-C剂量组为8(IQR:7~10)d( $P=0.071$ )。

3. 不同疗程组疗效:根据中大剂量Ara-C疗程数对患者进行分组,1个疗程、2个疗程、3或4个疗程组例数分别为36、64、24例,各组临床特征比较,差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。3组均未达到中位OS时间,1个疗程组2年OS率为66.5%,2个疗程组为77.5%,3或4个疗程组为82.5%,三组两两比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1个疗程组中位RFS时间为27.1(95%  $CI$  9.285~44.915)个月,余两组均未达到中位RFS时间;1个疗程组2年RFS率为51.5%,2个疗程组为51.7%,3或4个疗程组为78.8%。1个疗程组与2个疗程组相比,差异无统计学意义( $P=0.652$ );但两组明显低于3或4个疗程组( $P$ 值分别为0.021、0.024)。多因素分析提示获CR<sub>1</sub>后MRD $\leq 0.035\%$ ( $HR=0.271$ , 95%  $CI$  0.070~0.670,  $P=0.008$ )、WBC $>50\times$

$10^9/L$ ( $HR=2.672$ , 95%  $CI$  1.220~5.852,  $P=0.014$ )、PLT( $HR=1.009$ , 95%  $CI$  1.002~1.015,  $P=0.007$ )是影响患者RFS的独立预后因素。化疗疗程数(以3或4个疗程组为参照组,总 $P=0.100$ ,1个疗程组: $HR=3.096$ , 95%  $CI$  0.855~11.211,  $P=0.085$ ;2个疗程组: $HR=4.257$ , 95%  $CI$  1.260~14.382,  $P=0.020$ )可能是潜在影响因素。

组间粒细胞缺乏持续时间比较,1个疗程、2个疗程、3或4个疗程组分别为8(IQR 7~10)、8(IQR 7~10)、9(IQR 8~11)d,差异无统计学意义( $P=0.422$ )。

## 讨 论

Ara-C作为AML治疗的主要药物有近40年的历史。大剂量Ara-C方案一般指单次剂量2.0~3.0 g/m<sup>2</sup>,标准剂量Ara-C方案是指单次剂量0.1~0.4 g/m<sup>2</sup>,而关于中剂量Ara-C方案的剂量并无统一的定义<sup>[5]</sup>。大剂量Ara-C方案主要被应用于AML巩固治疗及复发难治性白血病<sup>[6]</sup>。目前国际上关于Ara-C的最佳单次剂量及化疗疗程数仍在摸索阶段,因而需要更进一步的研究来指导临床<sup>[7-10]</sup>。

我院单次Ara-C中位剂量为1.9 g/m<sup>2</sup>。我们用于比较的Ara-C剂量为1.0~3.0 g/m<sup>2</sup>,并按1.5 g/m<sup>2</sup>分为中低剂量与中高剂量两组,同时中高剂量又根据剂量是否大于2.0 g/m<sup>2</sup>分为2组,均是国内各中心普遍使用的剂量分界,有较大的临床比较意义。结果显示中低Ara-C剂量组与中高Ara-C剂量组2年OS率分别为50.6%、80.1%,差异接近有统计学意义( $P=0.059$ ),中高Ara-C剂量1组与2组两组间OS差异无统计学意义( $P=0.408$ )。从Ara-C药代动力学分析,Ara-C是嘧啶类抑制剂,为周期特异性药物,主要作用于细胞周期S期<sup>[11]</sup>。大剂量的优势在于可通过主动转运、协助扩散两种膜转运机制进入细胞内,提高细胞内药物浓度,并且高浓度的Ara-C可显著延长Ara-C的血浆清除率,增加胞内蓄积,延长保留时间<sup>[12]</sup>。国内赵冰冰等<sup>[13]</sup>的一项关于大剂量Ara-C(2.0~3.0 g/m<sup>2</sup>)与中剂量Ara-C(0.5~1.5 g/m<sup>2</sup>)在遗传学预后中危AML患者巩固治疗中疗效的回顾性研究,亦提示大剂量在OS率上显著优于中剂量组(2年OS率71.6%对35.7%, $P<0.05$ )。而日本白血病研究组Miyawaki等<sup>[10]</sup>的关于781例CR后AML患者的研究,比较了3个疗程的大剂量Ara-C(2 g/m<sup>2</sup>,每12 h 1次,5 d)和4个疗程的包含传统剂量Ara-C(0.2 g/m<sup>2</sup>,静脉24 h维持,5 d)的多种联合方案的疗效,未能显示出大剂量Ara-C的预后优势。这可能是因为该试验纳入对象是年龄 $<65$ 岁的患者,而我们的研究纳入的是年龄 $<60$ 岁的细胞遗传学中低危的患者,研究对象不完全相同。因为有研究表明,大剂量Ara-C的优势主要体现在具有良好细胞遗传学分型(CBF-AML),以及染色体核型正常(CN-AML)伴特定的分子学类型如NPM1<sup>+</sup>FLT3-ITD<sup>-</sup>或CEBPA<sup>+</sup>、FLT3-ITD<sup>-</sup>的患者<sup>[14]</sup>。

本研究关于中大剂量Ara-C疗程比较得出3或4个疗程组与1个疗程组及2个疗程组相比,RFS存在显著差异。国内金成豪等<sup>[15]</sup>的研究亦提示3个及以上中大剂量Ara-C具有

预后优势。Byrd 等<sup>[16-17]</sup>的研究提示多次的大剂量 Ara-C 化疗方案在细胞遗传学低危的患者中可明显降低复发率,且具有 RFS 优势。Moore 等<sup>[18]</sup>的 CALGB 9222 研究对通过“DA 3+7”标准方案获 CR 的 AML 患者进行巩固化疗比较,提示 3 个疗程大剂量 Ara-C(3 g/m<sup>2</sup>,每 12 h 1 次,第 1、3、5 天)巩固治疗并不优于同疗程数仅包含 1 个疗程大剂量 Ara-C 方案的多药化疗,两者 OS 及 RFS 差异无统计学意义。上述结果的不同,可能主要在于研究未对细胞遗传学、分子生物学进行更精细的分层讨论。

本研究中非复发死亡共 3 例,占 2.42%,并不高于其他巩固化疗方案。化疗中位粒细胞缺乏时间各组别间差异亦无统计学意义,且无严重的神经、肝脏、肾脏毒性,可以认为 Ara-C 1.5~3.0 g/m<sup>2</sup>的剂量在年轻 AML 患者的耐受范围内,没有明显增加其不良反应。有报道称应用中大剂量 Ara-C 的患者发热、皮疹、关节痛、结膜炎等发生率较高<sup>[19]</sup>。而 Wiernik 等<sup>[20]</sup>的近期研究表明各疗程大剂量 Ara-C 化疗期间,血小板、红细胞的输注量,血小板减少,粒细胞缺乏时间都是相似的,感染情况差异亦无统计学意义,与我们的研究结果相似。

综上所述,对于细胞遗传学低中危的年轻初发 AML 患者,在中大剂量 Ara-C 巩固化疗中,单次 Ara-C 化疗剂量 > 1.5 g·m<sup>-2</sup>·12 h<sup>-1</sup>,可以改善患者 OS,但增加 Ara-C 的巩固疗程数不能提高 OS。中大剂量 Ara-C 疗程数 ≥ 3 个,可改善 RFS,而单次 Ara-C 化疗剂量对 RFS 无显著影响。不同剂量、不同疗程数主要的血液学不良反应相似,年轻患者可耐受 3 或 4 个疗程较大剂量的 Ara-C 化疗。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] 2018 NCCN National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Acute Myeloid Leukemia, V.2.2018 [2018- 08- 01]. <http://guide.medlive.cn/guideline/16082>.
- [3] 张仪,姚徐明,朱双丽,等.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[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(8):682-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.010.
- [4] Maurillo L, Buccisano F, Piciocchi A, et al. Minimal residual disease as biomarker for optimal biologic dosing of ARA-C in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(2):125-131. DOI: 10.1002/ajh.23893.
- [5] Löwenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11):1027-1036. DOI: 10.1056/NEJMoa1010222.
- [6] Herzig RH, Wolff SN, Lazarus HM, et al. High-dose cytosine arabinoside therapy for refractory leukemia[J]. *Blood*, 1983, 62(2):361-369.
- [7] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of

- chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27):3360-3368. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.4874.
- [8] Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m<sup>2</sup> compared with 12 g/m<sup>2</sup> within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(19):2696-2702. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.7303.
  - [9] Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(1):26-28. DOI: 10.1182/blood-2012-07-444851.
  - [10] Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSG AML201 Study [J]. *Blood*, 2011, 117(8):2366-2372. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295279.
  - [11] Reese ND, Schiller GJ. High-dose cytarabine (HD araC) in the treatment of leukemias: a review[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2013, 8(2):141-148. DOI: 10.1007/s11899-013-0156-3.
  - [12] Cole N, Gibson BE. High-dose cytosine arabinoside in the treatment of acute myeloid leukaemia[J]. *Blood Rev*, 1997, 11(1):39-45.
  - [13] 赵冰冰,王苓,唐暉,等.大剂量阿糖胞苷巩固治疗细胞遗传学预后中等的急性髓系白血病疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(3):229-232. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.03.020.
  - [14] Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(18):4173-4179.
  - [15] 金成豪,丁伟荣,刘婷婷.中大剂量阿糖胞苷治疗正常核型急性髓系白血病患者的疗效分析[G]. *中华医学会第十二次全国血液学学术会议论文集*,苏州,2012.
  - [16] Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(12):3767-3775.
  - [17] Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, et al. Repetitive cycles of high-dose cytarabine benefit patients with acute myeloid leukemia and inv(16)(p13q22) or t(16;16)(p13;q22): results from CALGB 8461[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(6):1087-1094.
  - [18] Moore JO, George SL, Dodge RK, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B Study 9222[J]. *Blood*, 2005, 105(9):3420-3427.
  - [19] 郭智,陈惠仁,何学鹏,等.大剂量阿糖胞苷对急性髓系白血病缓解后巩固治疗的影响[J]. *中国医药*, 2013, 8:802-804.
  - [20] Wiernik A, Sperr WR, Weisdorf D, et al. Does high-dose cytarabine cause cumulative toxicity in patients undergoing consolidation therapy for acute myeloid leukemia? [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(6):533-534. DOI: 10.1002/ajh.23440.

(收稿日期:2018-11-02)

(本文编辑:王叶青)