

吡柔比星为主联合化疗方案治疗初治急性髓系白血病疗效观察

——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研究

王彦艳 沈晓梅 张荣艳 郭晓楠 孙慧 王欣 张晋林 李军民 沈志祥

【摘要】 目的 比较吡柔比星 + 阿糖胞苷(TA)方案与柔红霉素 + 阿糖胞苷(DA)方案治疗初治急性髓系白血病(AML)的疗效及不良反应。方法 全国 72 个血液病治疗中心于 2006 年 10 月至 2009 年 7 月共入组 207 例初治 AML 患者,随机分为 DA 或 TA 方案组,观察并评价 1 个或 2 个疗程后完全缓解(CR)率、总体反应(TRR)率及不良反应。结果 207 例患者中可评价 198 例,TA 组 126 例,DA 组 72 例,比例 1.75:1,符合方案设定 2:1 范围。TA 组 CR 率 69.8%,TRR 率(CR + PR) 81.8%;DA 组 CR 率 63.9%,TRR 率 80.9%,二者疗效之间差异无统计学意义。对于 AML-M₂ 亚型,TA 组 CR 率(77.1%)明显高于 DA 组(60%)。两组之间不良反应差异无统计学意义。结论 TA 方案与 DA 方案治疗初治 AML 患者的疗效相当,但对于 AML-M₂ 亚型,TA 显示出了较好的疗效。而不良反应两组间差异无统计学意义。

【关键词】 吡柔比星; 白血病,非淋巴细胞,急性; 疗效; 不良反应

Analysis of outcome of pirarubicin-based combination chemotherapy regimen in the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia—a prospective, open, randomized and multicenter clinical trial WANG Yan-yan*, SHEN Xiao-mei, ZHANG Rong-yan, GUO Xiao-nan, SUN Hui, WANG Xin, ZHANG Jin-lin, LI Jun-min, SHEN Zhi-xiang. * Shanghai Institute of Hematology, Shanghai Jiaotong University Medical School Ruijin Hospital, Shanghai 200025, China

【Abstract】 **Objective** To compare the effectiveness and side effects of two chemotherapy regimens [pirarubicin + cytarabine (TA) and daunorubicin + cytarabine (DA)] in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** From Oct 2006 to Jul 2009, there were 207 newly diagnosed AML patients randomized into DA or TA group from 72 centers all over the country. The aim of this clinical trial is to observe and evaluate complete remission rate (CR), total remission rate (TRR), and side effect after one or two circles of therapy. **Results** In 198 evaluable patients, 126 cases in TA group and 72 in DA group were evaluable, with a ratio of 1.75:1. CR was 69.8% and TRR (CR + PR) was 81.8% in TA group and 63.9%, 80.9% in DA group, correspondingly ($P > 0.05$). For patients with subtype M₂, CR (77.1%) in TA group was higher than that in DA (60%). There was no difference in side effect between the two groups. **Conclusion** There is no difference of the effect between TA and DA chemotherapy for newly diagnosed AML patients. But for subtype M₂, TA is more efficacy. And there is no difference in side effect between the two regimens.

【Key words】 Pirarubicin; Leukemia, nonlymphoblastic, acute; Therapeutic effect; Side reaction

蒽环类抗肿瘤药物的发现,是白血病化疗历史上一个重要的里程碑。柔红霉素(DNR)与阿糖胞苷(Ara-C)组成了治疗急性髓系白血病(AML)的经

典方案,但 DNR 的心脏毒性、脱发等主要不良反应,在一定程度上限制了其临床应用。吡柔比星(THP)为阿霉素的氨基糖 4' 位羟基的氢原子被吡喃基取代后而形成的新一代蒽环类药物。在体外实验和小鼠白血病模型实验中,THP 的抗白血病作用强于 DNR,国内外的一些临床试验已经表明,THP 与标准剂量 Ara-C 联合的方案诱导治疗 AML 的疗效可与标准方案相媲美,并且不良反应较轻^[1,2]。我们应用随机对照研究比较 TA 与 DA 方案治疗 AML 的疗效

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.11.008

作者单位:200025 上海血液学研究所、上海交通大学医学院附属瑞金医院(王彦艳、李军民、沈志祥);云南省第一人民医院(沈晓梅);江西医学院第一附属医院(张荣艳);河北医科大学第二附属医院(郭晓楠);郑州大学第一附属医院(孙慧);山东省立医院(王欣);四川省人民医院(张晋林)

及不良反应。现将结果报道如下。

对象和方法

1. 研究对象: 全国 72 个血液病治疗中心 2006 年 10 月至 2009 年 7 月入组的 207 例年龄 18 ~ 60 岁初发 AML 患者(不包括 M₃ 亚型)。入组患者均自愿加入, 均排除其他恶性肿瘤, 心、肺、肝、肾功能不全和神经系统疾病患者以及哺乳期或妊娠期女性患者。

2. 研究方案: 使用随机信封法, 对入组患者随机分为 TA 组和 DA 组。TA 方案组成为 THP 25 mg/m², 静脉注射, 每日 1 次, 第 1 ~ 3 天; Ara-C 100 mg/m², 静脉滴注, 每日 1 次, 第 1 ~ 7 天。DA 方案组成为 DNR 45 mg/m², 静脉注射, 每日 1 次, 第 1 ~ 3 天; Ara-C 100 mg/m², 静脉滴注, 每日 1 次, 第 1 ~ 7 天。

3. 疗效评价: 参考文献[3] 标准评价疗效。根据患者血常规、骨髓象等评价分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和未缓解(NR)。第 1 个疗程达 PR 者用原方案继续治疗 1 个疗程, 评估疗效以 2 个疗程结果计算。NR 者换用其他方案继续治疗, 但即使达 CR, 在评估疗效时仍按 NR 计算。

4. 不良反应评价: 观察患者化疗后的血液学和非血液学不良反应, 后者包括恶心、呕吐、腹泻、便秘、发热、化疗前后的心率变化等; 所有患者于化疗前行骨髓穿刺、心电图检查、肝功能和肾功能以及心肌酶谱等的检验; 每周行 2 ~ 3 次血常规检查, 对于感染患者行感染部位相关微生物学检查, 若患者出现高热则进行血培养检测。参照美国国立癌症研究院的常见不良反应标准对不良反应进行分级。

5. 统计学处理: 所有可评价患者的有关数据使用 SPSS 12.0 数据统计软件包进行统计分析。计量

资料采用 *t* 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

结 果

1. 一般资料: 72 个血液病治疗中心共计入组患者 207 例, 去除脱落病例, 总共可评价疗效患者 198 例。其中男 102 例, 女 96 例, 中位年龄 43(19 ~ 59) 岁。随机分入 TA 组 126 例, DA 组 72 例。符合试验前设计的 TA: DA = 2: 1 的原则。形态学分型: M₁ 28 例(TA 组 16 例, DA 组 12 例), M₂ 128 例(TA 组 83 例, DA 组 45 例), M₄ 13 例(TA 组 7 例, DA 组 6 例), M₅ 29 例(TA 组 20 例, DA 组 9 例)。治疗前两组患者临床症状见表 1, TA、DA 组临床表现差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 治疗结果: TA 组获得 CR 88 例, CR 率 69.8%, DA 组获得 CR 46 例, CR 率 63.9%。TA 组总体反应(RR)率为 81.8%, DA 组为 80.9%。CR、RR 率两组差异均无统计学意义。分别于 1 个疗程或 2 个疗程后评估疗效, 两组间差异均无统计学意义(表 2)。

不同形态学亚型患者 TA、DA 方案治疗结果比较, M₂ 亚型 TA 方案 CR 率为 77.1%, 明显高于 DA 组的 60.0%, 差异有统计学意义。而对于其他亚型, 两方案组之间差异无统计学意义(表 3)。

表 3 不同形态学亚型患者 TA、DA 方案治疗 CR 率比较

亚型	总例数	TA 方案		DA 方案	
		例数	CR 率(%)	例数	CR 率(%)
M ₁	28	16	50.0	12	75.0
M ₂	128	83	77.1	45	60.0
M ₄	13	7	57.1	6	66.7
M ₅	29	20	65.0	9	66.7

表 1 TA 组、DA 组患者治疗前临床资料比较[例(%)]

组别	例数	发热 (体温 > 38 °C)	贫血 (Hb < 120 g/L)	出血 (皮肤黏膜、脏器等部门)	淋巴结肿大	WBC
						(> 10 × 10 ⁹ /L)
TA 组	126	85(67.5)	101(80.2)	38(30.2)	25(19.8)	109(86.5)
DA 组	72	50(69.4)	60(83.3)	31(43.1)	13(18.0)	65(90.3)

表 2 TA 与 DA 组患者治疗结果[例(%)]

组别	例数	1 个疗程 CR	2 个疗程 CR	1 个疗程 PR	2 个疗程 PR	NR
TA 组	126	80(63.5)	88(69.8)	13(10.3)	15(11.9)	20(15.9)
DA 组	72	42(62.2)	46(63.9)	11(15.3)	12(16.7)	10(13.9)

分析 M₂ 亚型中 AML1-ETO 融合基因表达情况,发现不同分子分型的 AML-M₂ 患者 TA 方案和 DA 方案的 CR 率差异无统计学意义(表 4)。

3. 不良反应:最常见不良反应为血液学毒性,Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率 TA 组、DA 组分别为 83.3% 和 81.9%,两组间差异无统计学意义。中性粒细胞和血小板恢复时间两组差异亦无统计学意义(表 5)。其次常见不良反应为发热(体温 > 38 ℃),分别为 TA 组 82%,DA 组 80%。TA 和 DA 组均有 1 例患者出现中度以上呕吐,2 例 DA 组患者出现心电图异常,无一例患者出现心肌酶谱异常及肾功能异常。所有不良反应发生率,TA 与 DA 组相比差异均无统计学意义。

讨 论

长期以来蒽环类药物和 Ara-C 是成人 AML 诱导缓解治疗的主要药物,目前应用最广泛的方案是 DNR 与 Ara-C 联合的标准“3+7 方案”,即 DNR 45 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉注射连用 3 d,Ara-C 100 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注连用 7 d。该方案在 <60 岁的成人患者中,CR 率为 70%~80%,在老年(≥60 岁)患者约为 50%^[4,5]。

THP 为半合成的蒽环类抗癌药物,进入细胞核内迅速嵌入 DNA 核酸碱基对之间,干扰转录过程,阻止 mRNA 的合成,抑制 DNA 聚合酶和 DNA 拓扑异构酶 II 的活性,干扰 DNA 的合成。因其同时会干扰 DNA、mRNA 的合成,在细胞增殖周期中阻断细胞进入 G₁ 期从而干扰肿瘤细胞的分裂、抑制肿瘤的生长,因此具有较强的抗肿瘤活性,且与其他蒽环类

化疗药物之间无交叉耐药性。

由于 DNR 使用后最大问题为心脏毒性不可避免,所以寻找一个与 DA 经典方案治疗 AML 疗效相当,但心脏毒性较小的蒽环类药物是非常必要的。研究证实,THP 累积剂量达到 900~1100 mg/m² 才会显现临床可见心脏不良反应,剂量远高于 DNR 的 550 mg/m²^[6-7]。虽然 THP 心脏毒性低于 DNR,但目前缺少对于中国 18~60 岁 AML 人群 TA 与 DA 方案疗效比较的随机对照研究。

本研究表明 TA 与 DA 治疗方案在取得 CR 率方面差异无统计学意义。说明 THP 与 Ara-C 联合化疗方案诱导治疗 AML 疗效与标准 DA 方案相当。两组的最常见不良反应为骨髓抑制,Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率两组间差异无统计学意义。其次为骨髓抑制后导致中性粒细胞缺乏状态引起发热和感染。TA 和 DA 组均有 1 例患者出现中度以上呕吐,2 例 DA 组患者出现心电图异常,无一例患者出现心肌酶谱异常及肾功能异常。无论是血液学不良反应还是心、肺、肝、肾不良反应,TA 与 DA 组比较均未显示出统计学差异(P>0.05)。我们对于骨髓抑制状态后中性粒细胞、血小板计数等恢复情况进行研究,恢复时间两组差异无统计学意义。

既往文献报道,AML-M₂ 患者经 TA 方案诱导治疗后 CR 率较高,本研究中 TA 方案治疗 M₂ 患者取得的 CR 率(77.1%)明显高于 DA 方案(60%)(P<0.05)。

AML1-ETO 融合基因由染色体 t(8;21)(q22;q22)形成,见于 6%~8% 的原发性 AML 患者,在 M₂ 中的阳性率为 20%~40%。本临床试验中

表 4 不同方案对 M₂ 亚型中 AML1-ETO 融合基因阳性和阴性患者的疗效比较

组别	总例数	TA 方案		DA 方案		总 CR 率(%)
		例数	CR 率(%)	例数	CR 率(%)	
AML1-ETO ⁺ M ₂ 组	51	34	88.2*	17	64.7	80.4
AML1-ETO ⁻ M ₂ 组	77	49	69.4	28	57.1	64.9

注:与 DA 组比较,* P>0.05

表 5 TA 组和 DA 组不良反应发生情况比较

组别	例数	中性粒细胞恢复至 1.5×10 ⁹ /L 时间(d)		血小板恢复至 100×10 ⁹ /L 时间(d)		感染发生率(%)
		第 1 个疗程	第 2 个疗程	第 1 个疗程	第 2 个疗程	
TA 组	126	14.2±2.3	9.4±3.2	15.7±3.2	9.9±2.9	84.1
DA 组	72	12.5±3.7	8.8±2.4	16.8±4.9	10.8±3.7	81.9
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

AML1-ETO(+)患者约占 M₂ 亚型的 30%。融合基因阳性患者化疗反应较佳,CR 率明显高于融合基因阴性患者。比较不同治疗方案,无论是否表达 AML1-ETO 融合基因,TA 与 DA 组 CR 率差异均无统计学意义。

体外研究证实,THP 对于多药耐药 K562/A02 细胞具有抑制作用,且随剂量增加抑制率逐渐增强,较之相同浓度阿霉素,THP 对 K562/A02 细胞抑制率显著增加^[8]。TA 方案治疗难治复发白血病是否同样具有一定优势,有待进一步进行大样本临床研究。

志谢:感谢上海交通大学附属第一人民医院、复旦大学附属华山医院、上海市崇明区中心医院、上海交通大学附属新华医院、上海交通大学附属仁济医院、第二军医大学附属长征医院、同济大学附属同济医院、第二军医大学附属长海医院、上海交通大学附属瑞金医院、上海交通大学附属第九人民医院、上海交通大学附属第六人民医院、上海东方医院、上海市徐汇区中心医院、上海市静安区中心医院、上海市宝山区中心医院、上海市第五人民医院、上海市第三人民医院、上海市第七人民医院、上海市第一人民医院宝山分院、北京大学第三医院、北京大学人民医院、北京友谊医院、北京肿瘤医院、北京 307 医院、武警总医院、解放军总医院第二附属医院(309 医院)、北京协和医院、北京军区总医院、海军总医院、北京市大兴区人民医院、山西医科大学第二医院、中国医学科学院血液学研究所血液病医院、温州医学院附属第一医院、温州医学院附属第二医院、温州医学院附属第三医院、宁波第一医院、宁波李惠利医院、浙江大学附属第一医院、浙江省中医院、浙江省人民医院、杭州市第一人民医院、苏州大学附属第一医院、南京中大医院、江苏省人民医院、安徽省立医院、中山大学附属第二医院、广东省人民医院、深圳第一医院、汕头大学第一附属医院、宁夏医学院附属医院、山东省立医院、山东济南千佛山医院、兰州军区总医院、哈尔滨医科大学第二附属医院、吉林大学附属第一医院、中国医科大学附属第二医院、中国医科大学附属第一医院、西安交通大学附属第一医院、西安交通大学附属第二医院、云南省第一人民医院、云南省红会医院、云南省肿瘤医院、贵州省肿瘤医院、四川省人民医院、第三军医大学附属第二医院、广西医科大学附属医院、新疆维吾尔自治区人民医院、

郑州大学一附院、河北医科大学第二医院、江西医学院一附院、江西省人民医院、九江第一医院对此多中心临床试验的支持

参考文献

- [1] Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia; the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25:5442-5447.
- [2] Styczynski J, Wysocki M, Debski R, et al. Ex vivo drug resistance profile in childhood acute myelogenous leukemia; nodrug is more effective in comparison to acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43: 1843-1848.
- [3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社, 1998:171-194.
- [4] Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group /Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*, 2000, 96:4075-4083.
- [5] Repp R, Schaekel U, Helm G, et al. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003, 53:11-19.
- [6] Koh E, Ueda Y, Nakamura T, et al. Apoptosis in young rats with adriamycin-induced cardiomyopathy-comparison with pirarubicin, a new anthracycline derivative. *Pediatr Res*, 2002, 51:256-259.
- [7] 铃木通也, 广野正启, 马道尚. THP 长期投与による心毒性 の検討. 癌と化学療法, 1997, 24:1993-1999.
- [8] 黄程辉, 谢兆霞. 阿霉素和吡喃阿霉素对 K562/A02 细胞体外抑制作用的比较. *中华血液学杂志*, 2005, 26:311-312.
- [9] 黄芬, 孟凡义, 徐兵, 等. 吡柔比星联合化疗缓解成人高危急性白血病的疗效观察. *第一军医大学学报*, 2004, 24:768-770.
- [10] 李群华, 杜欣, 黄梓伦, 等. 吡柔比星联合化疗治疗成人高危或难治复发急性白血病的评价. *中华医学杂志*, 2005, 85: 1195-1197.

(收稿日期:2010-01-21)

· 消息 ·

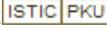
欢迎订阅 2011 年《中华血液学杂志》

《中华血液学杂志》是中华医学会主办的血液学专业综合性学术期刊,报道我国临床和实验血液学及输血研究的新成果以及国内外血液学领域的新理论、新技术、新方法和新进展,是我国血液学领域的核心期刊。本刊以我国临床血液学、实验血液学、中心血站(库)、医学检验工作者以及医学院校师生为读者对象。

本刊为月刊,每期定价 15.00 元,全年 180.00 元。邮发代号 6-54。请您通过邮局订阅。若错过征订期,可直接向《中华血液学杂志》杂志社订阅。直接订阅全年杂志优惠价 150 元。

地址:天津市和平区南京路 288 号,邮政编码:300020。收款人:《中华血液学杂志》杂志社。汇款单上请注明所购杂志年份、刊期、册数。如需挂号,每册需加挂号费 3.00 元。电话:(022)27304167,23909100,传真:(022)27304167。

观察——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研究

作者: 王彦艳, 沈晓梅, 张荣艳, 郭晓楠, 孙慧, 王欣, 张晋林, 李军民, 沈志祥
作者单位: 王彦艳, 李军民, 沈志祥(上海血液学研究所、上海交通大学医学院附属瑞金医院, 200025), 沈晓梅(云南省第一人民医院), 张荣艳(江西医学院第一附属医院), 郭晓楠(河北医科大学第二附属医院), 孙慧(郑州大学第一附属医院), 王欣(山东省立医院), 张晋林(四川省人民医院)
刊名: 中华血液学杂志 
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF HEMATOLOGY
年, 卷(期): 2010, 31(11)
被引用次数: 0次

参考文献(10条)

1. Kudo K, Kojima S, Tabuchi K, et al. Prospective study of a pirarubicin, intermediate-dose cytarabine, and etoposide regimen in children with Down syndrome and acute myeloid leukemia: the Japanese Childhood AML Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*, 2007, 25:5442-5447.
2. Styczynski J, Wysocki M, Debski R, et al. Ex vivo drug resistance profile in childhood acute myelogenous leukemia: nodrug is more effective in comparison to acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43:1843-1848.
3. 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 科学出版社, 1998:171-194.
4. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group / Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*, 2000, 96:4075-4083.
5. Repp R, Schaekel U, Helm G, et al. Immunophenotyping is an independent factor for risk stratification in AML. *Cytometry B Clin Cytom*, 2003, 53:11-19.
6. Koh E, Ueda Y, Nakamura T, et al. Apoptosis in young rats with adriamycin-induced cardiomyopathy—comparison with pirarubicin, a new anthracycline derivative. *Pediatr Res*, 2002, 51:256-259.
7. 铃木通也, 广野正启, 马道尚. THP长期投与による心毒性の検討. *癌と化学療法*, 1997, 24:1993-1999.
8. 黄程辉, 谢兆霞. 阿霉素和吡喃阿霉素对K562/A02细胞体外抑制作用的比较. *中华血液学杂志*, 2005, 26:311-312.
9. 黄芬, 孟凡义, 徐兵, 等. 吡柔比星联合化疗缓解成人高危急性白血病的疗效观察. *第一军医大学学报*, 2004, 24:768-770.
10. 李群华, 杜欣, 黄梓伦, 等. 吡柔比星联合化疗治疗成人高危或难治复发急性白血病的评价. *中华医学杂志*, 2005, 85:1195-1197.

相似文献(1条)

1. 期刊论文 张友山, 任红波, 梁彩霞, 吴斌, 袁承泰. 吡柔比星联合化疗治疗急性白血病32例—白血病·淋巴瘤 2008, 17(4)

目的 观察吡柔比星(THP)联合化疗方案对急性白血病(AL)的疗效. 方法 治疗组AL患者32例, 其中急性非淋巴细胞白血病(ANLL)患者20例, 采用THP联合阿糖胞苷(Ara-C)(TA方案), 急性淋巴细胞白血病(ALL)患者12例, 采用THP联合长春新碱(VCR)、泼尼松(Pred)(VTP方案). 对照组36例, 其中ANLL患者24例, ALL患者12例, 用柔红霉素(DNR)替代THP. 结果 治疗组有效率87.5%, 对照组有效率87.3%($P>0.05$). 治疗组完全缓解率62.5%, 对照组完全缓解率47.2%, 两组差异有统计学意义($P<0.05$). 治疗组骨髓抑制较对照组明显, 感染发生率高($P<0.05$). 结论 吡柔比星联合化疗方案可作为治疗急性白血病一线治疗方案, 其完全缓解率高, 但骨髓抑制明显.

授权使用：河北工业大学图书馆(wfhbgydx)，授权号：fa3794ea-1fff-4b6f-8c4c-9e610093dff8

下载时间：2011年1月4日