

HAA 方案诱导治疗成人初发急性髓系白血病 150 例疗效观察

宋燕萍 童茵 钱文斌 麦文渊 孟海涛 钱吉靖
佟红艳 黄健 毛莉萍 徐伟来 金洁

【摘要】 目的 观察高三尖杉酯碱(HHT)、阿糖胞苷(Ara-C)、阿克拉霉素(Acla)三药联合(HAA)方案治疗成人初发急性髓系白血病(AML)的疗效与安全性。方法 对1999年5月至2008年6月收治的150例初发AML患者以HAA方案诱导治疗,统计完全缓解(CR)率,并采用Cox生存分析方法评估患者的无复发生存(RFS)时间。结果 150例患者CR率为81%,其中1个疗程后CR率为68%。除外5例早期死亡,9例失访,136例患者中位随访时间16.5(1.5~100.5)个月,3年预计总生存(OS)率为45%。对于达到CR的患者,3年预计RFS率为52%。按FAB分型分组,急性粒单核细胞白血病(M₄)/急性单核细胞白血病(M₅)组CR率为71%,其CR患者的3年预计RFS率为62%,急性粒细胞白血病未分化型(M₁)/急性粒细胞白血病部分分化型(M₂)组CR率为92%,CR患者的3年预计RFS率为47%。按染色体核型分组,低危、中危与高危组的CR率分别为97%、84%和38%,其中低危组3年OS率为59%,中危组为45%,高危组13%。结论 HAA方案可作为成人初发AML患者的首选方案。1~2个疗程后可获得较高的CR率和RFS率,且毒副作用可耐受。

【关键词】 白血病,粒细胞,急性; 三尖杉酯碱类; 药物治疗,联合

The efficacy and safety of HAA regimen as induction chemotherapy in 150 newly diagnosed acute myeloid leukemia SONG Yan-ping, TONG Yin, QIAN Wen-bin, MAI Wen-yuan, MENG Hai-tao, QIAN Ji-jing, TONG Hong-yan, HUANG Jian, MAO Li-ping, XU Wei-lai, JIN Jie. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310003, China
Corresponding author: JIN Jie, Email: jie@hznc.com

【Abstract】 Objective To explore the efficacy and safety of HAA regimen (homoharringtonine, cytarabine and aclarubicin) in the treatment of 150 newly diagnosed adult acute myeloid leukemia (AML). **Methods** All patients entered the study from May 1999 to June 2008 were treated with HAA regimen. Cox-survival analysis was used to estimate the survival rate and differences between M₁/M₂ and M₄/M₅ were compared with 2-sided log-rank test. **Results** Out of the 150 patients, 121 (81%) achieved complete remission (CR). After the first course, CR rate was 68%. The CR rates of 97%, 84% and 38% were achieved in patients with favorable, intermediate and unfavorable cytogenetics, respectively. For the patients with CR, the median follow-up time was 16.5 (1.5-100.5) months, and the estimated 3-year survival rate was 45%. The estimated 3-year relapse free survival rate was 52% for the 121 patients with CR. **Conclusions** HAA regimen may be an efficacious and safe regimen with a good toleration in the induction therapy for newly diagnosed AML, and a high CR rate could be achieved with only one or two courses.

【Key words】 Leukemia, myelocytic, acute; Harringtonines; Drug therapy, combination

急性髓系白血病(AML)诱导缓解治疗方案中柔红霉素+阿糖胞苷(Ara-C)(DA)方案仍是标准方案,其完全缓解(CR)率为50%~60%^[1],如何进

一步提高缓解率,延长生存期,是大家最为关注的问题。我院从1999年5月开始应用高三尖杉酯碱(HHT)、Ara-C、阿克拉霉素(Acla)(HAA)方案治疗初发AML患者,初步疗效满意,现报告如下。

对象和方法

1. 对象:1999年5月至2008年6月我院收治了150例初发成人AML患者。由于急性早幼粒细胞白血病(M₃)患者以全反式维甲酸诱导分化为主,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2011.01.014

基金项目:863项目(2006AA02A405)

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院血液科
(第一作者现在浙江省宁波市医疗中心李惠利医院血液科,315041)

通信作者:金洁,Email: jie@hznc.com

本组病例未包括该型。以下患者亦被剔除:(1)具有前期骨髓增生异常病史;(2)其他恶性血液病史;(3)既往接受过放、化疗或有其他恶性肿瘤病史。所有病例根据 MIC(细胞形态学、免疫学、遗传学)分型标准确诊^[2]。150 例患者中男性 67 例,女性 83 例,中位年龄为 38(14~60)岁;FAB(法、美、英)分型情况:急性髓细胞白血病未分化型(M_0)1 例,急性粒细胞白血病未分化型(M_1)7 例,急性粒细胞白血病部分分化型(M_2)80 例,急性粒-单核细胞白血病(M_4)7 例,急性单核细胞白血病(M_5)51 例,红白血病(M_6)4 例。初诊外周血 WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ 15 例。随访至 2008 年 9 月,中位随访时间为 16.5(1.5~100.5)个月。

2. 细胞遗传学:抽取骨髓 2 ml,肝素抗凝,采用骨髓细胞直接法和(或)不加植物血凝素的短期培养法(24 h)制备染色体标本,采用热处理吉姆萨显带技术进行分析,每份标本分析 10~20 个分裂象。根据《人类细胞遗传学国际命名法(ISCN1995)》^[3]进行核型分析。分别参考西南肿瘤协作组(SWOG)及英国医学研究理事会(MRC)核型分组标准将患者进行分组。将 t(8;21)、inv(16)或 t(16;16)定义为预后良好组,-5、-7、del(5q)、异常 3q 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。

3. 治疗:各药物治疗剂量和用法:HHT 2.0 mg/m² 肌内注射,2 次/d,或者 4.0 mg/m² 静脉滴注 4 h 以上,1 次/d,第 1~3 天(d1~3);Ara-C 50~70 mg/m²,皮下注射,每 12 小时 1 次,d1~7;Acla 12 mg/m² 静脉滴注,1 次/d,d1~7。获得 CR 的患者随后给予巩固治疗,第 1 疗程后 CR(CR1)者给予 HAA 方案巩固 1 次,获部分缓解(PR)者给予第 2 次 HAA 方案诱导,第 1 次 HAA 方案未缓解(NR)及 2 次 HAA 方案后未达 CR 的患者给予二线治疗方案。维持治疗给予 DA、MA(米托蒽醌 + Ara-C)、HA(HHT + Ara-C)、AA(Ara-C + Acla)、AE(Ara-C + 足叶乙甙),中剂量 Ara-C 等方案,一般 4 周 1 个疗程,巩固化疗达到 2 年左右。所有患者共接受 1332 个疗程,平均疗程 8.8 个。CR 患者行脑脊液(CSF)检查,如正常,每月予 1 次鞘内注射甲氨蝶呤 + 地塞米松,共 4 次;如异常,每周 2 次鞘内注射甲氨蝶呤 + 地塞米松 + Ara-C 化疗,直至 CSF 恢复正常,再予每周 1 次巩固 2 次,以后每月 1 次,巩固 4 次。疗效评价参考 1987 年全国白血病化疗治疗讨论会标准。

4. 统计学分析:总体生存(OS)期为自确诊之日起至患者死亡(任何原因)或末次生存随访日为止。无复发生存(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、发生二次肿瘤或末次随访日为止。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。通过 SPSS15 软件,不同组别 CR 率差异比较采取 χ^2 检验,OS 及 RFS 采取 Cox 生存分析方法进行分析,不同组别之间的差异采取 Log-rank 检验。

结 果

1. 染色体分析:150 例患者中 148 例有核型分析结果,其余 2 例患者因标本无分裂象而无核型分析结果。根据染色体核型分组,低危组 30 例,中危组 110 例,高危组 8 例。

2. 诱导缓解情况:150 例接受 HAA 方案治疗的患者中,CR1 率为 68%(102/150),PR 率为 22%(33/150),7% 患者(10/150)NR,3% 患者(5/150)ED。对于第 1 疗程后获 PR 患者继续给予第 2 疗程 HAA 方案,19 例患者获得 CR,PR 5 例,NR 9 例。第 1 次 HAA 方案 NR 及 2 次 HAA 方案后未达 CR 的患者给予 IA 方案(去甲氧柔红霉素 + Ara-C)或中剂量 Ara-C 治疗,2%(3/150)达到 CR,但这部分患者未计算在以下 CR 组内。总的诱导缓解 CR 率为 83%(124/150),HAA 方案的 CR 率为 81%(121/150)。

(1) FAB 各亚型的缓解情况:除外 5 例 ED 患者,145 例中 M_1/M_2 亚型占 58%,总 CR 率为 92%, M_4/M_5 占 39%,总 CR 率为 71%,两组之间差异均有统计学意义($\chi^2 = 10.579, P = 0.001$)。 M_0/M_6 仅 5 例,未作统计学分析(表 1)。

表 1 FAB 各亚型间缓解率的比较[率,%(例)]

组别	例数	总 CR 率	CR1 率	CR2 率	PR 率	总有效率
M_1/M_2	85	92(78)	79(67)	13(11)	3(3)	95(81)
M_4/M_5	55	71(39)	60(33)	11(6)	2(1)	73(40)
χ^2/P 值		10.579/0.001				

注: M_1 :急性粒细胞白血病未分化型; M_2 :急性粒细胞白血病部分分化型; M_4 :急性粒-单核细胞白血病; M_5 :急性单核细胞白血病;CR:完全缓解;CR1:1 个疗程后 CR;CR2:2 个疗程后 CR;PR:部分缓解

(2) 不同年龄组的缓解率比较:本研究中所有患者划分为 <55 岁和 ≥ 55 岁两组。确切概率法分析两组间的总 CR 率与总有效率发现差异均无统计学意义(表 2)。

表 2 不同年龄组间缓解率的比较[率,%(例)]

组别	例数	总 CR 率	CR1 率	CR2 率	PR 率	总有效率
<55 岁	131	85(111)	72(94)	13(17)	3(4)	88(115)
≥55 岁	14	71(10)	57(8)	14(2)	7(1)	78(11)
P 值		0.250				0.397

注:CR:完全缓解;CR1:1 个疗程后 CR;CR2:2 个疗程后 CR;PR:部分缓解

(3)不同染色体分组的缓解率:150 例患者中除 5 例 ED 及 2 例无染色体结果(其中 1 例为 ED),共 144 例 AML 患者按不同细胞遗传学预后分为低危(29 例),中危(107 例)及高危(8 例)3 组。Fisher 确切概率法比较预后良好与预后中等组的 CR 率,差异无统计学意义(97%比 84%, $P=0.120$)。高危组 CR 率为 3/8,低于其他 2 组,但由于样本量少,未做统计学分析。

(4)高白细胞(高白)对缓解率的影响:除外 ED 的 145 例 AML 患者中高白与非高白组的缓解情况见表 3。Fisher 确切概率法比较两组间的 CR 率和有效率差异无统计学意义($P=0.704$ 和 $P=0.397$)。

表 3 不同白细胞数量分组的缓解率比较[率,%(例)]

组别	例数	总 CR 率	CR1 率	CR2 率	PR 率	总有效率
$<100 \times 10^9/L$	131	84(110)	71(93)	13(17)	4(5)	88(115)
$\geq 100 \times 10^9/L$	14	79(11)	64(9)	14(2)	0(0)	79(11)
P 值		0.704				0.397

注:CR:完全缓解;CR1:1 个疗程后 CR;CR2:2 个疗程后 CR;PR:部分缓解

3. 不良反应:对 150 例患者化疗后不良反应进行统计学分析,并按照 WHO 不良反应分级标准^[4]进行分类。

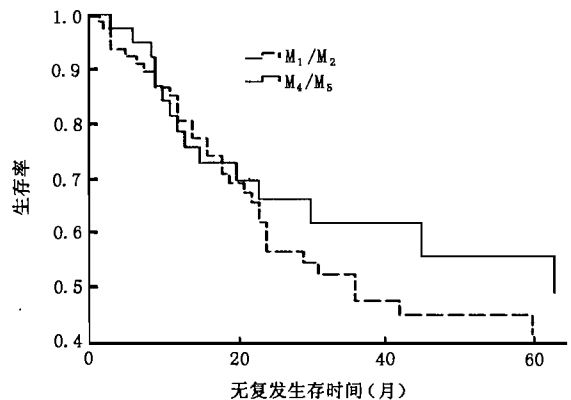
(1)血液系统:中位外周血白细胞最低值为 $0.55(0.1 \sim 6.0) \times 10^9/L$,化疗开始至外周血中性粒细胞 $>1.0 \times 10^9/L$ 的中位时间为 18(0~35)d。中位血小板最低值为 $3(1 \sim 17) \times 10^9/L$,化疗开始至血小板超过 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间为 15(7~38)d。

(2)非血液系统:93%(140/150)患者发生不同程度感染(细菌感染 27%,真菌感染 18%,混合感染 15%,培养阴性 40%),30%(45/150)患者发生 WHO III~IV 级感染(细菌感染 19%,真菌感染 18%,混合感染 11%,培养阴性 62%)。感染主要表现为肺炎或支气管炎(占 51%),其中肺炎导致 1 例 ED,脑出血导致 4 例 ED,其他出血事件均通过输注血小板得到恢复。WHO I~II 不良反应包括有恶

心呕吐、腹胀、腹泻、胸闷、肝酶一过性增高、静脉炎以及口腔溃疡,经对症治疗后均缓解。

4. 远期疗效:随访发现,150 例患者中,ED 5 例,失访 9 例,其余 136 例中 72 例(48%)仍存活,29 例(19%)获得持续缓解。136 例患者中位随访时间 16.5(1.5~100.5)个月,3 年预计 OS 率为 45%。其中 CR 患者的 3 年预计 RFS 率为 52%。

根据 FAB 分型对达到 CR 的患者进行 RFS 分析, M_1/M_2 与 M_4/M_5 两组患者 3 年预计 RFS 分别 47%与 62%(图 1)。两组之间差异具有统计学意义($P=0.030$),提示 CR 患者中, M_4/M_5 患者的 RFS 优于 M_1/M_2 患者。



M_1 :急性粒细胞白血病未分化型; M_2 :急性粒细胞白血病部分分化型; M_4 :急性粒-单核细胞白血病; M_5 :急性单核细胞白血病

图 1 按 FAB 分型两组的 Cox 无复发生存率曲线

根据染色体核型分组对除外 5 例 ED 的患者进行 OS 分析,预后良好组 3 年预计 OS 率为 59%,预后中等组 3 年预计 OS 率为 45%,预后不良组为 13%。各组之间的差异均具有统计学意义($P=0.034$)。可见预后良好组 OS 优于其余 2 组,而预后中等组优于预后不良组(图 2)。

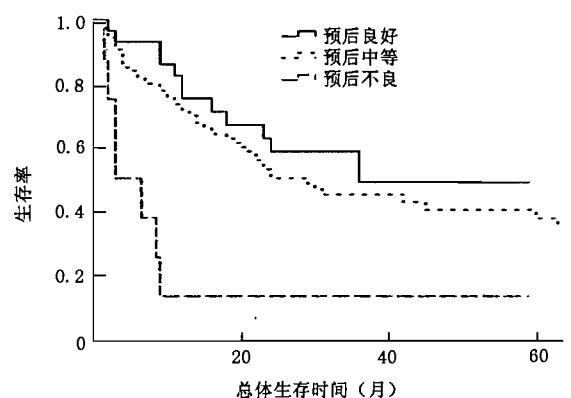


图 2 按染色体分型 3 组间的 Cox 总体生存率曲线

讨 论

HA 和 DA 方案是国内治疗急性非淋巴细胞白血病的标准方案。临床资料显示 DA 和 HA 方案的疗效差异没有显著统计学意义。我们之前的临床总结表明,146 例 AML 患者经 HA 方案化疗 CR1 率为 44.5%,74 例经 DA 方案化疗 CR1 率为 43.6%,AA 方案 CR1 率为 45%,而且部分 HA 与 AA 方案无效的患者在互换方案后可以得到缓解,提示 HHT 与 Acla 不存在交叉耐药^[5]。因此,我们于 1999 年开始联合应用 HHT, Acla 及 Ara-C 组成的 HAA 方案,治疗了 150 例成人初发 AML,CR 率达到 81%,3 年预计 RFS 率达到 52%,优于 DA 方案、HA 方案及 AA 方案等两药联合方案。本研究中,除外 5 例 ED 和 9 例失访的 136 例患者 3 年预计 OS 率达 45%,与国际上报道予强化疗方案治疗初治 AML 患者,3 年预计 OS 率达到 49% 相近^[6]。

AML 是一类异质性疾病,许多因素影响其预后。而细胞遗传学被公认为是 AML 最重要的独立预后因素,它在相当程度上决定了患者对化疗的反应及长期生存情况。目前已有多个中心关于细胞遗传学与 AML 预后关系的大规模报道[如 MRC、SWOG/ECOG(东部肿瘤协作组)、CALGB(癌症和白血病组 B)等],结论基本一致。这些研究是根据初诊时患者染色体核型进行分组,CR 率及 DFS 率具有明显差异。本研究亦发现,预后良好组患者以 HAA 方案 1~2 个疗程诱导缓解,获得了 97% 的 CR 率,以及 59% 的 3 年预计 OS 率,而预后不良组 CR 率只有 3/8,3 年预计 OS 率只有 1/8,比其他组低。以上结果提示对于高危组患者,HAA 方案疗效有限,故建议高危 AML 患者如有条件,在诱导缓解后应尽快进行干细胞移植。

FAB 分型也是影响 AML 预后的重要因素之一。考虑到本系列中 M_1/M_2 和 M_4/M_5 患者分别占 58% 和 39%,我们观察了 HAA 方案对两组患者的疗效差异,发现,两组患者的 3 年预计 OS 率差异无显著统计学意义,但 M_4/M_5 患者的 3 年预计 RFS 率高于 M_1/M_2 患者,差异存在统计学意义。提示 HAA 方案尤其适用于 M_4/M_5 患者。

另外年龄和发病时高白细胞数与 CR 率的关系也较为密切。老年 AML 患者由于生理特点以及常伴随其他慢性疾病,对化疗耐受差,CR 率较年轻患者低。Delima 等^[7]对全身机能良好的 886 例 55~65 岁老年 AML 进行标准方案化疗,CR 率为 50%。

我们的结果表明,老年患者(14 例)CR1 为 57%,总 CR 率为 71%,高于他们的结果。本研究中 <55 岁组的 CR 率及有效率均高于 ≥55 岁组,但两组间的差别无统计学意义,可能与老年组病例太少及 HAA 也同时提高了老年组患者的治疗效果有关,提示 HAA 方案也适于一般状况良好的老年 AML 患者,疗效优于传统方案。发病时高白患者肿瘤负荷较高,易产生颅内出血、肿瘤溶解综合征等各种并发症,有效率较低。国内有资料报道^[8],AML 高白性白血病患者,经白细胞去除术联合 DA 或 IA 方案化疗,CR 率为 50%~57%。我们对高白患者也采取白细胞去除术,再行化疗,CR 率达 73%,提示 HAA 方案对高白性白血病疗效优于传统化疗方案。本研究中非高白组的缓解率及有效率均比高白组高,但差异无统计学意义,原因除高白组患者病例数偏少外,似乎也提示 HAA 方案能提高高白性 AML 患者的疗效。

HAA 方案的毒副作用主要是胃肠道反应、骨髓抑制导致的感染、出血,经加强支持治疗,适时对症处理多能耐受。我们认为 HAA 方案可以作为成人初发 AML 患者的首选方案,通过 1~2 个疗程的化疗,能够获得一个比较高的 CR 率和 RFS 率,而且毒副作用可以耐受。

参 考 文 献

- [1] Kimby E, Nygren P, Glimelius B, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol*, 2001, 40: 231-252.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 2 版. 北京:科学出版社,1998: 214-218.
- [3] Mitelman F. ISCN (1995): An International System for Human Cytogenetics Nomenclature. Basel: Karger, 1995.
- [4] World Health Organization. A Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva: WHO, 1979.
- [5] 林茂芳,曾波航,吴佳丽,等. 61 例成人急性非淋巴细胞白血病诱导化疗 HA 和 DA 的比较. *临床血液学杂志*, 1992, 5: 1-4.
- [6] Bradstock KF, Matthews JP, Lowenthal RM, et al. The Australian Leukemia Lymphoma Group. A randomized trial of high-versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine. *Blood*, 2005, 105: 481-488.
- [7] Delima M, Strom SS, Keating M, et al. Implications of potential cure in acute myelogenous leukemia: development of subsequent cancer and return to work. *Blood*, 1997, 90: 4719-4729.
- [8] 邢世江,黄秋去,陈亚利. 白细胞去除术联合化疗治疗高白细胞白血病临床疗效观察. *白血病·淋巴瘤*, 2002, 11: 38-39.

(收稿日期:2010-08-19)

(本文编辑:沈锡宾)