

不同剂量阿糖胞苷在 86 例急性髓性白血病巩固治疗中的疗效与安全性分析

The Efficacy and Safety of Different Doses of Cytarabine in the Treatment of 86 Cases with Acute Myeloid Leukemia // WANG Yu-fang, KE Jin-yong

汪玉芳, 柯金勇

(鄂东医疗集团中心医院, 湖北 黄石 435000)

摘要: [目的] 探讨不同剂量阿糖胞苷在急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)缓解后巩固治疗中的安全性与疗效。[方法] 86 例 AML 患者均经过诱导治疗得到缓解, 根据阿糖胞苷用药剂量的不同将患者分为 3 组, 分别给予阿糖胞苷每次 1g/m^2 、 2g/m^2 及 3g/m^2 , 进行 4 个疗程的巩固化疗, 观察巩固化疗期间不良反应。化疗结束后随访至 2015 年 12 月, 分析患者持续缓解时间、总生存率、无复发生存率, 比较 3 组剂量的安全性与疗效。[结果] 1g/m^2 、 2g/m^2 及 3g/m^2 组总生存率分别为 30.2%、44.5% 和 60.4% ($\chi^2=8.943$, $P<0.001$); 1g/m^2 组第 1、3、5 年的无复发生存率分别为 70.5%、45.5% 和 21.2%, 2g/m^2 组分别为 84.5%、70.9% 和 40.5%, 3g/m^2 组分别为 92.8%、78.9% 和 57.8%, 3 组间无复发生存率差异有统计学意义 ($\chi^2=6.583$, $P=0.012$)。 3g/m^2 组患者肺部感染率及真菌感染率均高于另外两组, 差异有统计学意义 ($P=0.012, 0.016$)。[结论] 大剂量阿糖胞苷巩固治疗 AML 的疗效较好, 在做好预防和治疗副作用引起的并发症前提下, 值得进一步推广。

关键词: 阿糖胞苷; 急性髓性白血病; 巩固治疗

中图分类号: R733.71 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2018)04-0403-03

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.04.B024

急性髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)的治疗一般采用联合序贯化疗, 先采用诱导治疗, 获得初始缓解, 恢复造血功能, 然后进行缓解后的巩固治疗, 以获得完全缓解。经过诱导治疗获得缓解后大约 50%~70% 患者可能会在 3 年内复发^[1], 因此缓解后如何进行巩固治疗, 显得尤为重要。多疗程的高剂量阿糖胞苷治疗是 60 岁以下, 具有良好或中危细胞遗传学患者的标准治疗。本研究探索不同剂量单药阿糖胞苷巩固治疗的疗效与安全性, 以获得合适的剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入的患者均为我院血液科 2011 年 1 月至 2015 年 12 月收治的 86 例 AML 患者, 其中男性 35 例, 女性 51 例, 年龄 18~60 岁。所有患者的诊断经骨髓细胞形态学、免疫表型、融合基因及染色体检查确

诊, 均符合张之南教授主编的《血液病诊断及疗效标准》的国内诊断标准^[2]。依据法国(French)、美国(American)和英国(Britain)(FAB)分型, 其中 M_1 型 15 例, M_2 型 35 例, M_4 型 20 例, M_5 型 10 例, M_6 型 6 例。

1.2 分组与治疗方案

纳入的研究对象经过以阿糖胞苷和蒽环类(或蒽醌类)药物联合化疗得到缓解后, 采用巩固化疗。巩固化疗采用单药阿糖胞苷 3 个剂量组进行治疗。纳入 86 例患者按照入院顺序随机分为 3 组, 分别为 28 例、29 例、29 例, 剂量分别为每次 1g/m^2 、 2g/m^2 及 3g/m^2 。其中每次 1g/m^2 组男性 12 例, 女性 16 例, M_1 型 5 例, M_2 型 12 例, M_4 型 6 例, M_5 型 3 例, M_6 型 2 例。每次 2g/m^2 男性 11 例, 女性 18 例, M_1 型 5 例, M_2 型 12 例, M_4 型 7 例, M_5 型 3 例, M_6 型 2 例。每次 3g/m^2 组男性 12 例, 女性 17 例, M_1 型 5 例, M_2 型 11 例, M_4 型 7 例, M_5 型 4 例, M_6 型 2 例。3 组间性别与 FAB 分布差异均无统计学意义。单药阿糖胞苷静脉滴注, 1 次/12h, 第 1、3、5d, 每天滴注 2 次, 6d 为 1 个疗程, 每一个疗程结束后间隔 2 周, 共进行 4 个疗程的巩固治疗。

通讯作者: 柯金勇, 主治医师, 硕士; 鄂东医疗集团中心医院血液内科, 湖北省黄石市武汉路 43 号(435000); E-mail: yong2001@hotmail.com

收稿日期: 2017-03-02; **修回日期:** 2017-06-07

患者均在层流床接受化疗,化疗期间加强止吐、水化、碱化等对症支持治疗,激素预防阿糖胞苷热或过敏反应,激素类滴眼液预防眼部不良反应,骨髓抑制期选用敏感抗生素预防感染,应用粒细胞集落刺激因子升白细胞治疗,若合并感染则积极抗感染治疗,静脉输注免疫球蛋白,加强成分输血等支持治疗,监测血常规、肝肾功能等。

1.3 随访

所有患者巩固化疗结束后,以定期门诊随访或电话及邮件方式进行随访,随访至 2015 年 12 月,中位随访时间 40 个月。监测血常规,定期复查骨髓象及融合基因、染色体等检查,统计患者不良反应、持续缓解时间、总生存率、无复发生存率情况。

1.4 统计学处理

统计分析采用 IBM SPSS19.0 软件,计量资料以均数±标准差表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

巩固化疗结束后,随访至 2015 年 12 月,1g/m² 组、2g/m² 组及 3g/m² 组总生存率分别为 30.2%、44.5%及 60.4%,详见 Figure 1。1g/m² 组第 1、3、5 年的无复发生存率分别为 70.5%、45.5%和 21.2%,2g/m² 组分别为 84.5%、70.9%和 40.5%,3g/m² 组分别为 92.8%、78.9%和 57.8%,3 组间差异有统计学意义(*P*<0.05)。至随访结束时,1g/m² 组患者持续缓解时间为 (429.3±312.6)d,2g/m² 组患者持续缓解时间为 (460.3±292.2)d,3g/m² 组患者为 (482.5±322.6)d,差异有统计学意义(*P*<0.05),详见 Table 1。

2.2 不良反应情况比较

3 组患者在接受巩固化疗期间,均有不同程度的不良反应,主要表现为骨髓抑制、感染,消化道不良反应。

1g/m² 组、2g/m² 组及 3g/m²

组中性粒细胞缺乏(中性粒细胞计数<0.5×10⁹/L)持续时间分别为 3~23 (11.76±2.67)d,4~26 (13.45±3.04)d 和 6~29(14.32±3.24)d,3 组间差异无统计学意义(*P*>0.05)。血小板偏低(血小板计数<30×10⁹/L)的持续时间分别为 5~28(12.36±4.05)d,6~30(13.25±2.98)d 及 5~32 (13.59±3.25)d,差异无统计学意义(*P*>0.05)。1g/m² 组、2g/m² 组及 3g/m² 组患者发生肺部感染率分别为 35.6%、40.7%及 56.4%,差异有统计学意义 (*P*=0.012);真菌感染率分别为 32.5%、39.3%及 45.9%,差异有统计学意义(*P*=0.016)。其中 3g/m² 组出现 1 例感染引起的败血症休克,经过迅速补充血容量、升压及抗感染处理及时纠正患者的危像。详见 Table 2。

3 组患者在巩固化疗期间均表现不同程度胃肠道反应,出现恶心、呕吐,其中 2g/m² 出现 2 例胃出

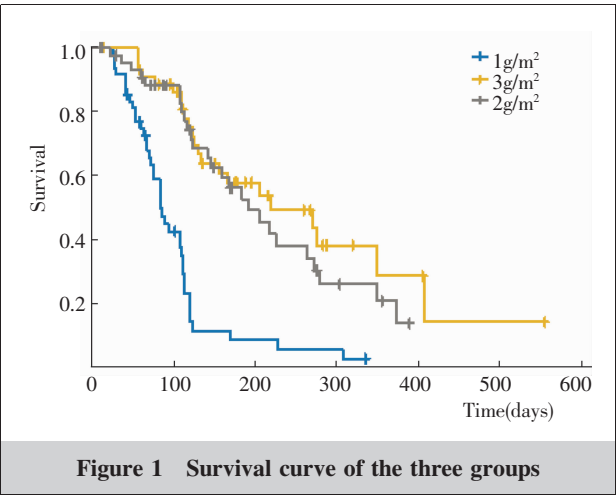


Figure 1 Survival curve of the three groups

Table 1 comparison the effect between 3 groups after different therapy

Index	1g/m ² (%)	2g/m ² (%)	3g/m ² (%)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Overall survival	30.2	44.5	60.4	8.943	<0.001
Relapse-free survival rate(%)					
1 year	70.5	84.5	92.8		
3 years	45.5	70.9	78.9	6.583	0.012
5 years	21.2	40.5	57.8		
Sustained remission time(days)	429. 3±312.6	460. 3±292.2	482. 5±322.6	7.453	0.008

Table 2 comparison of the toxicity between 3 groups

Toxicity	1g/m ²	2g/m ²	3g/m ²	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Neutropenia	11.76±2.67	13.45±3.04	14.32±3.24	2.342	0.122
Low platelet	12.36±4.05	13.25±2.98	13.59±3.25	1.265	0.453
pulmonary infection(%)	35.6	40.7	56.4	4.036	0.012
fungus infection(%)	32.5	39.3	45.9	3.932	0.016

血,通过输血小板安全渡过。在整个巩固化疗期间3组均未出现治疗相关性死亡。

3 讨论

AML是较常见的恶性血液性疾病,阿糖胞苷是治疗AML的有效药物之一,其主要作用于细胞分裂周期的S期,诱导恶性肿瘤细胞凋亡。AML的治疗方案一般分为诱导缓解治疗及缓解后期的继续巩固治疗,以减少AML的复发,提高患者的无病生存时间,因此后续的巩固治疗同样显得尤为重要。

临床药理学实验显示,大剂量使用阿糖胞苷可使细胞肝脏脱氢酶饱和,使阿糖胞苷实际作用剂量增加,进入细胞内浓度也会增加,从而对细胞的合成抑制作用明显增强,对AML可起到一定的防治作用^[3-5]。而且相关临床治疗中亦显示大剂量的单药阿糖胞苷可获得较长的无病生存率^[6-8]。本研究将86例患者分为3个剂量组,分别为1g/m²组、2g/m²组及3g/m²组,结果显示大剂量组患者的无病生存率高于2g/m²及1g/m²组。经过近5年的随访,发现症状的持续缓解时间3g/m²组高于另外两组。

虽然结果显示大剂量阿糖胞苷组具有较好的疗效,但是阿糖胞苷具有血液毒性^[9],主要表现为骨髓抑制及由于其引起的粒细胞缺乏而出现的感染,同时也会出现化疗常见的消化道副作用等。本研究结果亦显示接受大剂量治疗的患者相对出现的副作用更大及更多,但是对于出现的严重副作用均采取了及时有效的对症支持治疗,没有出现由于治疗引起的相关性死亡。

总之,对AML患者诱导治疗获得缓解后通过几个疗程的大剂量阿糖胞苷巩固治疗可以延长患者的无复发生存率,延长生存时间,但是对于其引起的副作用,只要化疗前做好充分准备,积极处理并发症,对症支持治疗,均能平稳渡过,因此还是相对安全,在临床上可以进一步推广。

参考文献:

[1] Rowe JM. Is there a role for intensifying induction therapy in AML[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2010,22(4):509-515.

[2] Zhang ZN,Sheng D. The diagnosis and effect criteria of leukemia [M]. Third version. Beijing:Science Express, 2007.106-115.[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,2007.106-115.]

[3] Wang J,Xue CC,Yang LP,et al. The clinical research of Urokinase-type plasminogen activator receptor (CD87) as a factor predicting worse prognosis in acute myeloid leukemia patients [J]. Journal of Clinical Hematology, 2007, 20(1):16-18.[王娟,薛重重,杨丽萍,等. CD87用于急性髓细胞白血病预后判断的临床研究[J].临床血液学杂志,2007,20(1):16-18.]

[4] Rolig C,Thiede C,Gramatzki M,et al. A novel prognostic model in elderly patients with acute myeloid leukemia: results of 909 patients entered into the prospective AML 96 trial[J]. Blood,2010,116(6):971-978.

[5] Burnet AK,Rusel NH,Hunter AE,et al. Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival [J]. Blood, 2013,122(8):1384-1394.

[6] Guo Z,Liu XD,Tan XH,et al. Effect of high-dose cytarabine chemo-therapy on long-term survival of patients with acute myeloid leukemia [J]. Chin J Clinical Oncology Rehabilitation,2016,16(2):219-221.[郭智,刘晓东,谭晓华,等.大剂量阿糖胞苷强化疗对急性髓性白血病长期生存的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2009,16(2):151-152.]

[7] Chen J,Wang XD,Wang CS. Therapy analysis of consolidation treatment with different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia[J]. 2016,29(2):219-221.[陈皎,王晓冬,王春森.不同剂量阿糖胞苷对急性髓性白血病缓解后巩固治疗的疗效分析[J].临床血液学杂志,2016,29(2):219-221.]

[8] Guo Z,Chen HR,He XP,et al. Effect of hige-dose cytarabine chemotherapy on long-term survival of patients with acute myeloid leukemia [J]. China Medicine,2013,8(6):802-804.[郭智,陈惠仁,何学鹏,等.大剂量阿糖胞苷对急性髓性白血病缓解后巩固治疗的影响[J].中国医药,2013,8(6):802-804.]

[9] Wang YR,Guo M,Yu CL,et al. Effects of IAT and MAT chemotherapeutic regimens in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia [J]. Journal of experimental Hematology,2012,20(4):884-888.[王旂然,郭梅,余长林,等. IAT与MAT化疗方案治疗难治和复发性急性髓系白血病的疗效观察 [J]. 中国实验血液学杂志, 2012,20(4):884-888.]