

三种挽救化疗方案对初始诱导失败/复发 AML 患者的疗效及安全性分析

王 慧, 刘晓娟, 毋 艳

(焦作市第二人民医院, 河南 焦作 454001)

摘 要: [目的] 探讨 FLAG、CAG 及 MAC 方案对初始诱导失败/复发 AML 患者疾病缓解率、生存时间及毒副作用的影响。[方法] 150 例诱导失败/复发 AML 患者, 根据治疗方案不同分为 FLAG 组 (50 例)、CAG 组 (50 例) 及 MAC 组 (50 例), 比较三组患者疾病缓解率、中位无进展生存时间、中位总生存时间及毒副作用发生率。[结果] MAC 组患者完全缓解率高于 FLAG、CAG 组 ($P < 0.05$); 三组患者部分缓解率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MAC 组患者总体反应率显著高于 FLAG 组 ($P < 0.05$)。三组患者中位无进展生存时间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MAC 组患者中位总生存时间长于 FLAG、CAG 组 ($P < 0.05$)。三组患者肝功能损伤、肾功能损伤、腹泻及恶心呕吐发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); CAG、MAC 组患者 I~II 度继发感染发生率均显著高于 FLAG 组 ($P < 0.05$); 但三组患者 III~IV 度继发感染发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。[结论] 相较于 FLAG 和 CAG 方案, MAC 方案治疗初始诱导失败/复发 AML 可有效提高疾病缓解率, 延长总生存时间, 且未增加严重毒副作用发生风险。

关键词: FLAG; CAG; MAC; 挽救化疗; 急性髓系白血病

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)12-1196-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B011

Efficacy and Safety of Three Salvage Chemotherapy Regimens for Patients with Refractory/Relapsed Acute Myeloid Leukemia

WANG Hui, LIU Xiao-juan, WU Yan

(Jiaozuo Second People's Hospital, Jiaozuo 454001, China)

Abstract: [Objective] To assess the efficacy and safety of FLAG, CAG and MAC regimens in treatment of patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia (AML). [Methods] One hundred and fifty patients with refractory/relapsed AML were enrolled and randomly assigned to receive FLAG, CAG or MAC regimens for salvage chemotherapy with 50 cases in each group. And the disease remission, the median progression-free survival (PFS), the median overall survival (OS) and the incidence of adverse effects in three groups were compared. [Results] The complete remission rate of MAC group were significant higher than that in FLAG group and CAG group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the partial remission rate among three groups ($P > 0.05$). The overall response rate in MAC group was significant higher than that in FLAG group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the median PFS among three groups ($P > 0.05$). The median OS in MAC group were significant longer than that in FLAG group and CAG group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of liver dysfunction, renal dysfunction, diarrhea and vomit among three groups ($P > 0.05$). The incidence of I~II degree infection in CAG group and MAC group was significant higher than that in FLAG group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of III~IV degree infection among three groups ($P > 0.05$). [Conclusion] Compared with FLAG and CAG regimen, MAC regimen can efficiently improve the disease remission prolong the survival time without increasing risk of serious adverse reactions in treatment of patients with refractory/relapsed AML.

Subject words: FLAG; CAG; MAC; salvage chemotherapy; acute myeloid leukemia

已有研究显示, 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患

通讯作者: 王慧, 主治医师, 学士; 焦作市第二人民医院血液科, 河南省焦作市解放区民主南路 17 号 (454001); E-mail: wanghui-wh765@126.com

收稿日期: 2017-09-04; **修回日期:** 2017-12-14

者行经标准蒽环类+阿糖胞苷联合方案诱导后完全缓解率接近 80%, 而远期生存率可达 25%~35%^[1]; 但约 20%~40% 患者存在耐药风险, 而完全缓解人群中复发比例超过 30%, 给临床治疗带来极大困难^[2]。

目前国内外学者对于初始诱导失败/复发 AML 患者临床治疗方案选择仍存在一定争议,其中 FLAG 和 CAG 方案是应用较为成熟化疗方案,患者完全缓解率均可达 50%以上^[3];而 MAC 方案作为一种新型挽救化疗方案,已在临床治疗过程中获得满意疗效^[4],但相较于 FLAG 和 CAG 方案能否增加患者临床受益尚缺乏相关比较研究证据。本文以我院 2009 年 5 月至 2016 年 5 月收治初始诱导失败/复发 AML 患者共 150 例作为研究对象,分别采用 FLAG、CAG 及 MAC 方案治疗,探讨三种挽救化疗方案对初始诱导失败/复发 AML 患者疾病缓解率、生存时间及毒副作用的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2009 年 5 月至 2016 年 5 月收治的初始诱导失败/复发 AML 患者共 150 例作为研究对象,根据治疗方案不同分为 FLAG 组、CAG 组及 MAC 组,每组 50 例。FLAG 组中男性 31 例,女性 19 例;年龄 19~74 岁,平均年龄 45.19 ± 6.60 岁;FAB 分型:M1 型 6 例,M2 型 13 例,M4 型 7 例,M5 型 23 例,M6 型 1 例;ECOG 评分:0~1 分 42 例,2 分 7 例,3 分 1 例。CAG 组中男性 33 例,女性 17 例;年龄 21~75 岁,平均年龄 45.43 ± 6.67 岁;FAB 分型:M1 型 4 例,M2 型 16 例,M4 型 8 例,M5 型 20 例,M6 型 2 例;ECOG 评分:0~1 分 40 例,2 分 8 例,3 分 2 例。MAC 组中男性 35 例,女性 15 例;年龄 20~73 岁,平均年龄 45.30 ± 6.64 岁;FAB 分型:M1 型 8 例,M2 型 12 例,M4 型 5 例,M5 型 24 例,M6 型 1 例;ECOG 评分:0~1 分 44 例,2 分 5 例,3 分 1 例。3 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《急性髓系白血病治疗的专家共识》^[5]AML 诊断标准;②WHO/ECOG 分级 2~4 级^[6];③预计生存时间>3 个月;④年龄 ≥ 18 岁;⑤方案经医院伦理委员会批准,且患者及家属签署知情同意书。

排除标准:①严重感染;②其他系统恶性肿瘤;③活动性出血;④代谢性疾病;⑤其他血液系统疾病;⑥心脑肝肾功能障碍;⑦临床资料不全。

1.2 治疗方法

全部患者均行常规方案诱导,即柔红霉素/去甲

氧柔红霉素/米托蒽醌 + Ara-C;FLAG 组患者采用 FLAG 方案治疗,包括:①氟达拉滨 $30\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-3} ;②阿糖胞苷 $1 \sim 2\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-5} ;氟达拉滨用药 4h 后给予阿糖胞苷静脉滴注 3h;③粒细胞集落刺激因子 $5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, d_{0-5} ;CAG 组患者采用 CAG 方案治疗,包括:①阿克拉霉素 $20\text{mg}/\text{d}$, d_{1-4} ;②阿糖胞苷 $15\text{mg}/\text{m}^2$,每 12h 一次, d_{1-14} ;③粒细胞集落刺激因子 $5\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, d_{1-14} 。MAC 组患者则采用 MAC 方案治疗,包括:①米托蒽醌 $8 \sim 10\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-3} ;②阿糖胞苷 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{1-7} ;③环磷酰胺 $400\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, d_{2-5} 。初始诱导失败和复发患者经上述治疗方案缓解后,巩固化疗根据患者的体质及耐受情况,应用剂量调整的 DA、MA、IA、HA 等方案交替治疗,有供体、有移植条件者行异基因干细胞移植。

1.3 观察指标

随访结束时间为 2017 年 4 月 30 日,均行门诊或电话随访,无失访病例。记录患者无进展生存时间和总生存时间,计算中位值;其中无进展生存指治疗开始至随访结束未见疾病复发或死亡^[6]。参照 WHO 常见不良反应事件评价标准(CTCAE4.0)进行毒副作用分度^[6],包括肝功能损伤、肾功能损伤、腹泻、恶心呕吐及继发感染。

1.4 疗效判定标准^[6]

依据《血液病诊断及疗效标准》(第 3 版)标准^[4]在疗程结束后行完全缓解和部分缓解判定,其中完全缓解指骨髓原始细胞 <0.05 ,外周血 $\text{ANC} \geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$, PLT 计数 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$,且无髓外浸润;部分缓解指骨髓原始细胞处于 0.05~0.25 范围,外周血指标与完全缓解标准一致;客观缓解=完全缓解+部分缓解。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据处理;其中计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验;生存时间比较采用 Kaplan-Meier 法,差异性检验采用 Log-rank 法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 三组患者近期疗效比较

MAC 组患者完全缓解率高于 FLAG、CAG 组($\chi^2=7.16, 7.42; P=0.03, 0.02$);3 组患者部分缓解率比

较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.05, P=0.49$);MAC 组患者总体反应率显著高于 FLAG 组 ($\chi^2=8.16, P=0.01$)。见 Table 1。

Table 1 Comparison of short-term clinical effects among 3 groups

Groups	n	Total remission rate(%)	Partial remission rate(%)	Overall reaction rate(%)
FLAG	50	17(34.00)	5(10.00)	22(44.00)
CAG	50	18(36.00)	9(18.00)	27(54.00)
MAC	50	28(56.00) ^{△*}	7(14.00)	35(70.00) [△]

Note: [△]compared with FLAG group, $P<0.05$; ^{*}compared with CAG group

2.2 三组患者中位无进展生存时间和中位总生存时间比较

FLAG、CAG 及 MAC 组中位无进展生存时间分别为 7.4(0.4~25.0)个月、9.9(0.4~22.3)个月和 10.7(0.6~28.9)个月;FLAG、CAG 及 MAC 组中位总生存时间分别为 14.6(1.1~52.7)个月、12.6(1.3~27.5)个月和 33.9(0.5~60.3)个月。3 组患者中位无进展生存时间比较差异无统计学意义 ($P=0.41$);MAC 组患者中位总生存时间显著长于 FLAG、CAG 组 ($P<0.05$)。见 Figure 1~2。

2.3 三组患者毒副作用发生率比较

入选患者均出现 IV 度骨髓抑制,给予红细胞和血小板输注;3 组患者肝功能损伤、肾功能损伤、腹

泻及恶心呕吐发生率比较差异均无统计学意义 ($\chi^2=1.37, 0.78, 1.10, 0.64; P=0.39, 0.67, 0.44, 0.75$);CAG、MAC 组患者 I~II 度继发感染发生率均显著高于 FLAG 组 ($\chi^2=8.31, 7.78; P=0.03, 0.02$);但 3 组患者 III~IV 度继发感染发生率比较差异无统计学意义 ($\chi^2=1.22, P=0.42$)。见 Table 2。

3 讨论

大量临床研究显示^[7],初始诱导失败/复发 AML 患者具有生存时间短、远期预后差等特点,已成为临床公认治疗难点;而挽救性化疗方案是决定患者病情能否再次得到缓解和有无进行造血干细胞移植可能的关键因素。欧美临床诊疗指南认为^[8],初始诱导失败/复发 AML 患者治疗应符合以下原则:①化疗方案中尽量选择无交叉耐药新型药物;②包含较大剂量阿糖胞苷。但医学界目前在初始诱导失败/复发 AML 患者挽救治疗方面并未获得共识,多种方案均在临床得到广泛应用。

FLAG 方案中氟达拉滨可有效刺激阿糖胞苷活性代谢产物在肿瘤细胞内集中,增强其细胞毒效应,对于提高疾病缓解率具有重要意义^[9];国外学者报道显示^[10],采用 FLAG 方案治疗复发难治性 AML 完

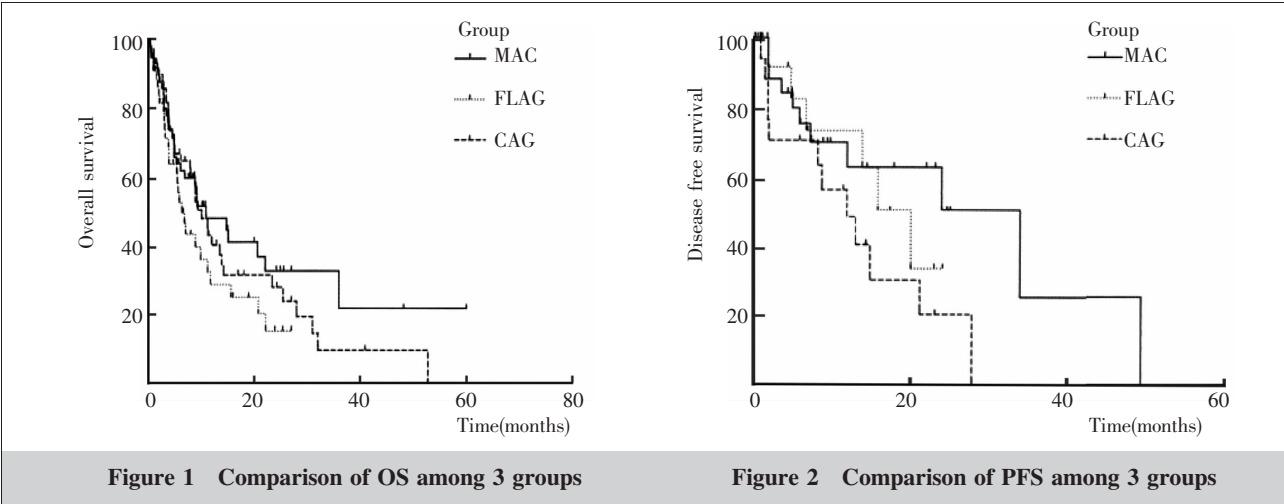


Table 2 Comparison of adverse reaction incidence among 3 groups[n, %]											
Group	n	Liver injury(%)		Renal injury(%)		Diarrhea(%)		Nausea and vomiting(%)		Secondary infection(%)	
		I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV
FLAG	50	10(20.00)	3(6.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(4.00)	1(2.00)	10(20.00)	0(0.00)	12(24.00)	16(32.00)
CAG	50	6(12.00)	3(6.00)	2(4.00)	1(2.00)	3(6.00)	1(2.00)	14(28.00)	0(0.00)	27(54.00) [△]	17(34.00)
MAC	50	8(16.00)	1(2.00)	2(4.00)	0(0.00)	5(10.00)	2(4.00)	16(32.00)	1(2.00)	29(58.00) [△]	18(36.00)

Note: [△]compared with FLAG group, $P<0.05$

全缓解率可达 40%~50%,化疗相关死亡率仅为 1%~3%;且在老年患者中应用后耐受性良好,少有中断治疗病例;本研究中,FLAG 组患者完全缓解率为 34%,总体反应率则为 44%,与以往报道基本一致^[11]。CAG 方案组成包括阿克拉霉素、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子;其中阿克拉霉素属于细胞周期类抗肿瘤药物,其主要通过与肿瘤细胞 DNA 结合,影响转录翻译环节而达到肿瘤抑杀效应^[12];已有研究显示^[13],复发难治性 AML 患者行 CAG 方案治疗后完全缓解率可达 45%~50%,总体反应率则超过 60%。相较于其他化疗方案,CAG 方案应用后药物毒副作用小、治疗耐受性佳,故多被推荐作为老年 AML 患者首选挽救化疗方案^[14]。

MAC 方案是在 MA 方案基础上增加环磷酰胺而形成的新型挽救化疗方案;其中环磷酰胺属于烷化剂类抗肿瘤药物,可非特异性影响细胞周期,抑制 DNA 合成,可发挥广谱肿瘤细胞抑杀效应^[15];同时其对于淋巴细胞具有更强化疗敏感性,以往多用于淋巴细胞白血病治疗^[16]。既往临床研究显示,MAC 方案用于年龄 ≥ 60 岁初始诱导失败/复发 AML 患者完全缓解率超过 50%,而总体反应率亦接近 60%,且治疗依从性和耐受性良好^[17]。

本研究中,MAC 组患者完全缓解率显著高于 FLAG、CAG 组($P<0.05$);MAC 组患者总体反应率显著高于 FLAG 组($P<0.05$);MAC 组患者中位总生存时间显著长于 FLAG、CAG 组($P<0.05$)。提示 MAC 方案应用在提高初始诱导失败/复发 AML 患者治疗效果和延长生存时间方面具有优势。笔者认为这可能与加入环磷酰胺化疗方案较少,故对于肿瘤细胞敏感性更高有关。

本次研究中,3 组患者肝功能损伤、肾功能损伤、腹泻及恶心呕吐发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$);CAG、MAC 组患者 I~II 度继发感染发生率均显著高于 FLAG 组($P<0.05$);但 3 组患者 III~IV 度继发感染发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。证实初始诱导失败/复发 AML 患者采用 MAC 方案较其他两种挽救化疗方案并未导致严重毒副作用发生风险上升;其中 CAG 组患者总继发感染率均较 FLAG、MAC 组增加,且低于以往文献报道^[18]。笔者认为患者间个体差异、老年人群所占比例较少可能是造成这一现象主要原因;同时入选患者中均无因感染致死病例,说明大部分患者行积极抗感染治

疗后均能使病情得到有效控制。

综上所述,相较于 FLAG 和 CAG 方案,MAC 方案治疗初始诱导失败/复发 AML 可有效提高疾病缓解率,延长总生存时间,且未增加严重毒副作用发生风险。但鉴于本研究纳入样本量少、随访时间短、单一中心及非随机对照研究等因素制约,所得结论还有待更大规模临床研究确证。

参考文献:

- [1] Qu Q, Liu L, Zhang Y, et al. Increasing aclarubicin dosage of the conventional CAG (low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor) regimen is more efficacious as a salvage therapy than CAG for relapsed/refractory acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2015, 39(12):1353-1359.
- [2] Fong CY, Grigoriadis G, Hocking J, et al. Fludarabine, cytarabine, granulocyte-colony stimulating factor and am-sacrine: an effective salvage therapy option for acute myeloid leukemia at first relapse[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(2):336-341.
- [3] Luo S, Cai FF, Jiang L, et al. Clinical study of Mito-FLAG regimen in treatment of relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3):982-986.
- [4] Ramos NR, Mo CC, Karp JE, et al. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Med*, 2015, 4(4):665-695.
- [5] Leukemia Group of Hematology Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus on the treatment of acute myeloid leukemia [J]. *Chin J Hematology*, 2010, 31(1):69-70. [中华医学会血液学分会白血病学组.急性髓系白血病治疗的专家共识[J].中华血液学杂志, 2010, 31(1):69-70.]
- [6] Zhang ZN, Shen T. Blood disease diagnosis and efficacy of standard [M]. Third edition. Beijing: Science Press, 2008. 99-163. [张之南, 沈悌.血液病诊断与疗效标准[M].第 3 版.北京:科学出版社, 2008.99-163.]
- [7] Luo Y, Chang L, Hu Y, et al. First-in-man CD123-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the treatment of refractory acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(23):3778-3783.
- [8] Wang QS, Wang Y, Lv HY, et al. Treatment of CD33-directed chimeric antigen receptor-modified T cells in one patient with relapsed and refractory acute myeloid leukemia [J]. *Mol Ther*, 2015, 23(1):184-191.
- [9] Gill S, Tasian SK, Ruella M, et al. Preclinical targeting of

- human acute myeloid leukemia and myeloablation using chimeric antigen receptor-modified T cells[J]. Blood, 2014, 123(15):2343-2354.
- [10] Kim H, Lee JH, Joo YD, et al. A prospective, multicenter phase II study of continuous infusion of FLAG for patients older than 60 yr with resistant acute myeloid leukemia: a comparison with intensive younger patients' trial[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(2):188-197.
- [11] Jin J, Chen J, Suo S, et al. Low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus idarubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(6):1691-1697.
- [12] Stephens DM, Li H, LeBlanc ML, et al. Continued risk of relapse independent of treatment modality in limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: final and long-term analysis of Southwest Oncology Group Study S8736 [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25):2997-3004.
- [13] Hájek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS)[J]. Leukemia, 2017, 31(1):107-114.
- [14] Chen YB, Li S, Lane AA, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for fms-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication acute myeloid leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(12):2042-2048.
- [15] Liu Q, Zhao X, Xu N, et al. Frontline therapy of severe aplastic anaemia with fludarabine, cyclophosphamide and ciclosporin [J]. Br J Haematol, 2015, 171(3):427-430.
- [16] Thabet AF, Faisal M. Pulse cyclophosphamide therapy in refractory warm autoimmune hemolytic anemia: a new perspective [J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2014, 30(4):313-318.
- [17] Kell J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia [J]. Leuk Res, 2016, 47(2):149-160.
- [18] Zhu CY, Liu SY, Niu JH, et al. Clinical research of decitabine combined with modified CAG regimen for treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia [J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2015, 23(1):88-93.

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。