

吡柔比星巩固治疗急性早幼粒细胞白血病疗效研究

冯 佳 柳 金 庞丽萍 温娟娟 钟凤鸾 张 倩 孟庆祥

摘要 目的:探讨吡柔比星巩固治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)疗效及不良反应。方法:回顾性分析2006年1月至2011年8月北京大学深圳医院血液科收治的初治APL患者72例,完全缓解58例,分为TA组(吡柔比星+阿糖胞苷)26例和DA组(柔红霉素+阿糖胞苷)32例,比较两组疗效及不良反应。结果:58例患者中复发5例,其中TA组1例,DA组4例,虽然无统计学差异,但TA组比DA组2年复发率更低(5.0% vs. 13.0%),3年无病生存率更高(93.3% vs. 76.5%)。两组血液学毒性的发生率及严重程度相似。但心脏毒性方面,TA组仅9.2%(11例)出现轻微短暂心电图T波改变,无1例出现ST-T改变、心律失常或心肌酶升高。心脏不良事件发生率低于DA组。结论:TA与DA方案巩固治疗APL疗效相似,不良反应两组间无显著差异,吡柔比星心脏毒性更低。TA方案可作为急性早幼粒细胞白血病巩固治疗化疗方案之一。

关键词 吡柔比星 急性早幼粒细胞白血病 疗效

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.12.012

Effects of Pirarubicin in the Consolidation Chemotherapy of Acute Promyelocytic Leukemia

Jia FENG, Jin LIU, Liping PANG, Juanjuan WEN, Fengluan ZHONG, Qian ZHANG, Qingxiang MENG

Correspondence to: Jin LIU; E-mail: liubs9999@163.com

Department of Hematology, Shenzhen Hospital of Peking University, Shenzhen 518036, China

Abstract Objective: To explore the effectiveness and side effects of pirarubicin in the consolidation chemotherapy of acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods:** We retrospectively studied 58 cases of newly diagnosed APL that achieved complete remission (CR). The patients were divided into two groups, with 26 cases in the TA group (pirarubicin + cytarabine), and 32 cases in the DA group (daunorubicin + cytarabine). **Results:** Of the 58 patients, 5 relapsed: 1 case in the TA group and 4 cases in DA group. Although no significant difference was observed between the two groups, the 2-year cumulative incidence of relapse was lower in the TA group than the DA group (5.0% vs. 13.0%). The 3-year event free survival (EFS) was higher in the TA group (93.3% vs. 76.5%). The incidence and the degree of hematologic toxicity were similar. A mild transient T-wave abnormality was observed in 9.2% of the chemotherapy cycles in the TA group. The TA group had a lower incidence of cardiac toxicity than the DA group. **Conclusion:** The TA and DA regimens have similar effects on the consolidation chemotherapy of APL. The difference in side effects between the two groups was not significant. Pirarubicin has a lower incidence of cardiac toxicity. The TA regimen (pirarubicin + cytarabine) may be an alternative to APL consolidation therapy.

Keywords Pirarubicin; Acute promyelocytic leukemia; Efficacy

随着全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)、三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)等药物广泛应用于急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的治疗, APL完全缓解率得到很大改善。合理的缓解后巩固治疗是获得长期无病生存的关键, 本文采用回顾性分析方法, 比较吡柔比星+阿糖胞苷(TA)与柔红霉素+阿糖胞苷(DA)方案用于巩固治疗缓解期APL的疗效及不良反应。

1 材料与方法

1.1 临床资料

急性早幼粒细胞白血病、中枢神经系统白血病(CNSL)、完全缓解(CR)、复发、缓解期、无事件生存(event-free survival, EFS)的定义按《血液病诊断及疗

效标准(第三版)》^[1]。根据初诊时血象进行危险分层: 1)白细胞计数 $\geq 10 \times 10^9/L$ 为高危组; 2)白细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$, 伴有血小板计数 $\leq 40 \times 10^9/L$ 为中危组; 3)白细胞计数 $< 10 \times 10^9/L$, 血小板计数 $\geq 40 \times 10^9/L$ 为低危组^[2]。

2006年1月至2011年8月北京大学深圳医院血液科收治的初治APL患者72例, 根据骨髓及外周血细胞形态学、细胞组织化学染色、骨髓PML/RAR α 融合基因等进行诊断。入院72h内早期死亡6例, 诱导治疗并发重症感染死亡1例, 死亡率9.7%(7/72)。4例确诊后未治疗回当地医院。失访3例。经ATRA为主的诱导治疗达完全缓解的患者58例入组本研究, 年龄15~60岁, 平均年龄29岁, 男26例, 女32

例。随访中位时间36(4~60)个月。将初治APL完全缓解58例患者,分为TA组26例(吡柔比星+阿糖胞苷)和DA组32例(柔红霉素+阿糖胞苷),两组临床特征比较无统计学差异($P>0.05$)。

表1 APL患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of APL patients

临床特征	TA组(n=26)	DA组(n=32)
性别/例		
男	12	14
女	14	18
年龄/岁	15~60	16~53
平均年龄/岁	27.8±8.8	30.1±9.8
危险分层/例		
高危组	10	11
中危组	10	14
低危组	6	8
随访时间/月	4~60	8~58
中位时间/月	42	36
获得缓解时间/天	23~70	20~65
中位时间/天	32	33

1.2 治疗方案

1.2.1 诱导缓解治疗 采用ATRA 20 mg,bid,进行诱导分化治疗,治疗过程中如白细胞 $>8.0\times10^9/L$,加用羟基脲1~3 g/d,如白细胞 $>10\times10^9/L$,加用高三尖杉酯碱1~3 mg/d使白细胞降至 $5\times10^9/L\sim10\times10^9/L$ 以下。若出现严重APL分化综合症者,暂停ATRA,给予地塞米松10 mg/d至缺氧症状缓解,并改用ATO 10 mg/d治疗至完全缓解。合并弥散性血管内凝血时给予积极补充新鲜冰冻血浆、冷沉淀及血小板治疗。

1.2.2 巩固治疗 将CR患者分为2组。TA组26例,DA

组32例。给予以下3个方案序贯应用。1)化疗:TA组吡柔比星(THP,深圳万乐药业有限公司生产)25 mg/m²,d1~d3;阿糖胞苷(Ara-C),100 mg/m²,d1~d3,其中高危组Ara-C同等剂量应用d1~d5。DA组柔红霉素(DNR)45 mg/m²,d1~d3,Ara-C用法用量同上组。2)ATRA 20 mg,bid,d1~d28。3)三氧化二砷10 mg/d,d1~d14。每个方案1个月,3个月为1周期,共5个周期。

1.2.3 维持治疗 序贯应用以下2个方案:1)ATRA 20 mg,bid,d1~d30;2)6-巯嘌呤片(6-MP)50 mg,bid,d1~d28;甲氨喋呤片15mg/m²·w。每方案1个月,2个月为1个周期,共5个周期。

1.3 观察及随访

每次巩固化疗前复查骨髓穿刺细胞学分析,化疗前后监测血象、肝肾功、心肌酶、心电图等指标,巩固治疗疗程结束后进行心脏彩超、B型尿钠肽(BNP)定量检测。缓解后每3个月复查1次骨髓PML/RAR α 融合基因定量检测。

1.4 统计学分析

应用SPSS 13.0软件 χ^2 检验、 t 检验等方法进行统计分析。

2 结果

2.1 TA组与DA组巩固治疗APL随访结果

58例患者中复发5例,其中TA组1例,DA组4例(表2)。TA组1例复发患者为变异型APL,CR后半年内复发,TA化疗仅1个疗程,病情进展,复发后9个月内死亡。而DA组复发4例,其中1例为高危APL第22个月分子生物学水平复发,病情再次缓解后1年余第2次复发合并中枢神经系统白血病(CNSL)。其他3例规律治疗期间复发,经过ATO治疗,获得第2次缓解(CR2)。

表2 复发APL患者随访结果

Table 2 Results of follow-up study of relapsed APL

分组	性别	年龄/岁	危险分层	复发情况	缓解期/月	随访结果
TA组	男	21	高危	髓内复发	6	死亡
DA组	男	28	中危	髓内复发	4	CR2
	男	38	中危	髓内复发	58	CR2
	男	44	高危	分子生物学复发	12	CR2
	男	41	高危	分子生物学复发	22	第2次复发合并CNSL

2.2 TA组与DA组巩固治疗APL疗效比较

TA组与DA组2年复发率分别为5.0%(1/20)和13.0%(3/23),3年无复发生存比较,TA组为93.3%(13/14),DA组为76.5%(13/17)。虽然差异无统计学意义(P 均 >0.05),但TA组比DA组2年复发率更低,3年无复发生存更高。

2.3 不良反应

2.3.1 血液学毒性 TA组26例完成120次化疗,DA组32例完成151次化疗,两组间血液学毒性差异无统计学意义(表3)。化疗后感染发生率TA组16.7%(20/120),DA组14.6%(22/151),两组亦无统计学差异。

表3 TA组和DA组血液学毒性发生情况比较

Table 3 Comparison of hematological toxicity between the TA and DA groups

血液学毒性	TA组	DA组	P
中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$	9 ~ 19	7 ~ 18	> 0.05
恢复时间(天)			
中位时间(天)	13	11	> 0.05
白细胞计数最低值($\times 10^9/L$)	0.20 ~ 2.68	0.45 ~ 2.94	
中位数值($\times 10^9/L$)	1.02	1.37	
严重血小板减少($< 20 \times 10^9/L$)发生率	12.5	10.6	

2.3.2 心脏毒性 从短期心脏毒性观察,TA组(120例次)及DA组(151例次)两组间差异无统计学意义,但TA组不良心血管事件发生率更低。

TA化疗组仅11例次(9.2%)出现无症状的心电图轻微短暂T波改变,停药后消失,无一例出现ST-T改变、心律失常或心肌酶升高。DA组心电图异常发生率为15.2%,其中17例次(11.3%)出现T波改变,2例次(11.3%)出现ST-T心肌缺血改变,4例次(2.6%)出现阵发性心悸伴室上性心律失常。DA组还有1例患者出现持续性的无症状的轻度心肌酶升高,随访观察2个月后恢复正常。从长期心脏毒性观察,两组均未发现迟发性心力衰竭、射血分数异常或B型尿钠肽升高。

2.3.3 其他不良反应 最常见为恶心、呕吐、短暂肝酶或胆红素升高、静脉炎、过敏反应等,两组发生率相似。

3 讨论

蒽环类化疗药临床疗效肯定,但由于其骨髓抑制、心脏毒性等毒副作用,特别是心脏毒性导致临床应用受到一定程度的限制。联合化疗及ATO治疗,其心脏不良事件发生率更高^[3]。

吡柔比星(THP)为新一代蒽环类药物,在阿霉素的脱氧己糖基上添加了一个四氢吡喃基,可迅速进入癌细胞内,嵌入DNA核酸碱基对间,干扰转录过程,阻止mRNA合成,抑制DNA聚合酶及DNA拓扑异构酶II活性,干扰DNA合成,使肿瘤细胞在G₂期中止增殖而死亡。其不良反应的发生较阿霉素及表阿霉素少且轻,是目前安全性较好的化疗药。已有临床研究显示,THP与阿糖胞苷(Ara-C)联合方案诱导治疗初治或复发急性髓系白血病(不含APL)疗效较好^[4-8]。其优点在于心脏毒性低,胃肠道反应及其他不良反应轻,且与其他蒽环类药物无交叉耐药。中国医学科学院北京协和医学院血液病研究所报道了29例采用以THP为基础的联合方案诱导治疗的初治急性髓系白血病。研究结果显示,1个疗程TA方案

诱导治疗后CR率达65.5%,总体有效率为86.2%,1年DFS率为77.1%,与传统DA方案疗效相似,而心脏、肝肾毒性均明显少于柔红霉素,且无一例患者发生治疗相关死亡^[6]。山东大学齐鲁医院血液科采用随机对照研究方法,报道了17例难治复发急性白血病患者采用TAE方案(吡柔比星+阿糖胞苷+依托泊苷)治疗,有效率为52.9%,缓解率为35.5%,其疗效与MAE(米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷)方案相似,但患者住院时间明显少于MAE组,安全性更高^[8]。

已有报道显示,使用维甲酸及TA方案诱导缓解APL安全有效^[9],但目前尚无吡柔比星用于APL缓解后巩固治疗的随机大样本对照研究,而APL巩固治疗是影响疾病转归的关键。本研究通过比较TA方案和DA方案序贯维甲酸、三氧化二砷巩固治疗APL的疗效,结果显示虽然无统计学差异,但TA组比DA组2年复发率更低(5.0% vs. 13.0%),3年无复发生存更高(93.3% vs. 76.5%),虽然病例数不多,但本结果证实TA方案可作为急性早幼粒细胞白血病巩固治疗化疗方案之一。

2011年急性髓白血病NCCN指南在APL缓解后巩固治疗中肯定了蒽环类化疗药的地位,推荐柔红霉素(DNR)剂量为50~60 mg/m²·d,去甲氧柔红霉素(IDA)剂量为12 mg/m²·d。但在实际临床应用中,高剂量的DNR及费用昂贵的IDA,并不能为大多数患者所接受。由于蒽环类药物引起的心脏毒性为剂量依赖性,而目前又尚无确切疗效的心脏保护剂。最有效的方法是化疗前合理评估,控制累积剂量,尽可能选用心脏毒性较低的药物,同时密切监测亚临床心脏毒性的发生,早期干预。APL患者的特殊性之一在于除了联合化疗,还需接受长期的ATO治疗,而后者的心脏毒性作用,特别多次治疗后累积剂量的心脏不良事件发生率大大增加。临床上寻求心脏毒性较小的蒽环类药物是非常必要的。国内最新的2011版急性早幼粒细胞白血病诊疗指南特别强调:注意监测蒽环类药物累积毒性,尤其是高危和老年患者^[10]。在2011版中国急性髓性白血病诊疗指南中,DNR的最大累积剂量为550 mg/m²,在活动性或隐匿性心血管疾病、目前或既往接受过纵隔/心脏周围区域的放疗、既往采用其他蒽环类或蒹醌类药物、同时使用其他抑制心肌收缩功能的药物或具有心脏毒性的药物等情况下,DNR累积剂量一般不超过400 mg/m²^[11]。而中国药监局审批的吡柔比星(THP)药品说明书提到的最大累积剂量可达950 mg/m²,剂量远高于DNR。本研究结果显示,TA组和DA组血液学毒性的发生率及严重程度相似,但在心脏毒性方面,TA组则显示出较

为14例,RR 21.4%,DCR 64.3%,与上述结果相近。接受埃克替尼作为一线治疗的患者共9例,RR达到66.7%,DCR达到77.8%。23例患者在使用埃克替尼治疗中,仅8例患者(34.7%)出现药物相关不良反应,均为可逆的I度反应,耐受性好,并且52.2%患者生活质量得以改善,表明埃克替尼治疗晚期NSCLC有较好的疗效和安全性。

本研究中所示病例中,埃克替尼对EGFR无突变以及吸烟、吉非替尼治疗失败的患者也显示出疗效,提示埃克替尼和其他EGFR-TKI类药物相比,可能受益人群更大。新药埃克替尼临床应用时间较短,尚需扩大临床病例及延长观察时间,以期待取得更完善的临床数据。

参考文献

- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma[J]. N Engl J Med, 2009, 361(10): 947-957.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(8): 735-742.
- Sun Y, Shi Y, Zhang L, et al. A randomized, double-blind phase III study of icotinib versus gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) previously treated with chemotherapy (ICOGN)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(Suppl): Abstr 7522.
- Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials[J]. BMJ, 1995, 311(7010): 899-909.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med. 2002, 346(2): 92-98.
- Schlessinger J. Ligand-induced, receptor-mediated dimerization and activation of EGF receptor[J]. Cell, 2002, 110(6): 669-672.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer[J]. N Engl J Med. 2008, 359(13): 1367-1380.
- 王岩,徐建明,宋三泰.表皮生长因子受体靶向药物作用机制与相关标志物的研究进展[J].中华肿瘤杂志,2005,27(9):573-576.
- Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(6): 1103-1109.
- Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after Gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(11): 2513-2520.
- Tokumo M, Toyooka S, Kiurs K, et al. The relationship between epidermal growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers[J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(3): 1167-1173.
- Tan F, Shen X, Wang D, et al. Icotinib (BPI-2009H), a novel EGFR tyrosine kinase inhibitor, displays potent efficacy in preclinical studies[J]. Lung Cancer, 2012, 76(2): 177-182.
- Tamura K, Fukuoka M. Gefitinib in non-small cell lung cancer[J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6(6): 985-993.
- 周道平,聂国庆.吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌临床观察[J].安徽医学,2008,29(2):163-164.

(2012-04-08收稿)(2012-05-20修回)

(本文编辑:郑莉)

(上接第863页)

大优势,仅9.2%(11例次)出现轻微短暂心电图T波改变,无一例出现ST-T改变、心律失常或心肌酶升高,亦无出现迟发性心力衰竭等心脏不良事件。因此,THP心脏毒性更低,可提供更长的化疗周期数选择和更多的心脏储备量。这对于高龄、复发、原有心脏疾患或放化疗史的患者尤为重要。

吡柔比星用于急性早幼粒细胞白血病巩固治疗疗效肯定,心脏毒副作用较小。TA方案可作为急性早幼粒细胞白血病巩固治疗化疗方案之一。临床上尚需进一步扩大病例数,随机对照研究及长期随访证实。

参考文献

- 张之南,沈悌,主编.血液病诊断及疗效标准[M].3版.北京:科学出版社,2008:106-133.
- Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, et al. Definition of relapse risk and role of non-anthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups[J]. Blood, 2000, 96(4): 1247-1253.
- 伍艳萍,刘锐棠,余莉.三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病心脏毒性的临床分析[J].海南医学,2010,21(10):13-16.
- 王彦艳,沈晓梅,张荣艳,等.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[J].中华血液学杂志,2010,31(11):748-751.
- 陈黎,孙慧,甘思林,等.吡柔比星联合阿糖胞苷治疗初治成人急性髓系白血病的临床观察[J].中国实用医刊,2010,37(20):81-82.
- 姜尔烈,黄勇,庞爱明,等.以吡喃阿霉素为基础的联合化疗方案治疗急性髓系白血病的疗效及其预后因素分析[J].肿瘤,2008,28(6):532-534.
- 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]. J Clin Oncol, 2007, 25(34): 5442-5447.
- 王艳丽,秦平,陈峰,等.TAE和MAE方案治疗复发难治性急性白血病的前瞻性随机对照研究[J].中华血液学杂志,2010,31(9):624-626.
- 江晓工,王伯余,黄志红.全反式维A酸并用吡柔比星+阿糖胞苷方案诱导缓解急性早幼粒细胞白血病的临床观察[J].肿瘤研究与临床,2005,17(6):403-404.
- 中华医学会血液学分会.急性早幼粒细胞白血病中国诊疗指南(2011版)[J].中华血液学杂志,2011,32(12):885-886.
- 中华医学会血液学分会.成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011版)[J].中华血液学杂志,2011,32(11):804-807.

(2012-02-20收稿)(2012-04-30修回)

(本文编辑:郑莉)