

地西他滨联合 FLAG 方案治疗复发难治型急性髓系白血病的疗效观察

四川遂宁市中心医院 刘娟* 遂宁, 629000

摘要 目的:探讨地西他滨联合 FLAG 方案对复发难治型急性髓系白血病患者疗效及远期生存率的影响。方法:选取复发难治型急性髓系白血病患者 136 例,采用随机数字表法将患者分为 2 组,每组 68 例,对照组采用 FLAG 方案(氟达拉滨、阿糖胞苷与粒细胞刺激因子)治疗,观察组采用地西他滨联合 FLAG 方案治疗,比较 2 组临床疗效。结果:观察组完全缓解率与总体缓解率明显高于对照组,疾病进展率明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组口腔溃疡、药物性肝损害、消化道反应、感染与骨髓抑制等药物不良反应发生率明显低于对照组,总生存时间与无复发时间明显长于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论:地西他滨联合 FLAG 方案治疗复发难治型急性髓系白血病患者疗效显著,远期生存率明显提高。

关键词 地西他滨; FLAG 方案; 复发难治; 急性髓系白血病; 远期生存率

中图分类号 R733.7 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20180220

复发难治型急性髓系白血病是指接受标准诱导化疗方案无法缓解或短期缓解后复发的急性髓系白血病,临床主要采用 FLAG 方案治疗,该方案治疗药物包括氟达拉滨(Fludarabine, FLu)、阿糖胞苷(arabinoside cytarabine, Ara-C)与粒细胞刺激因子(granulocyte stimulating factor, G-CSF)^[1]。但 FLAG 大剂量化疗方案的临床缓解率降低,且出现严重毒副作用,从而严重影响整体治疗效果^[2]。地西他滨通过抑制 DNA 甲基转移酶发挥抗肿瘤作用,抑制细胞增殖,恢复肿瘤细胞终末分化。本文观察地西他滨联合 FLAG 方案治疗复发难治型急性髓系白血病患者疗效及远期生存率,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2011 年 1 月~2013 年 1 月四川遂宁市中心医院血液内科住院部复发难治型急性髓系白血病患者 136 例,年龄 16~62 岁,采用随机数字表法将患者分为观察组与对照组,每组 68 例,2 组患者在性别、年龄与受教育程度等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

纳入与排除标准 纳入标准:全部患者均符合复发难治型或难治型急性髓系白血病的诊断标准^[3],骨髓中白血病细胞 $> 5\%$ 或骨髓外出现白血病病变或采用常规化疗方案治疗 2 个疗程后尚未完全缓解,首次完全缓解后 6 个月内复发,或是首次完全缓解 6 个月后复

发经原方案再诱导化疗失败者,复发次数 ≥ 2 次。本研究经医院伦理委员会批准,全部患者随访资料完整,自愿参加本研究试验并签署知情同意书。排除标准^[4]:体能状态按体力状况(ECOG)评分 > 3 分,合并严重肝肾功能障碍、心肺功能不全、严重代谢性疾病、其他恶性肿瘤与精神性疾病等患者。

治疗 对照组患者采用 FLAG 方案治疗:氟达拉滨(拜耳医药保健有限公司广州分公司) 25 mg/m^2 , 静脉滴注, 1 次/d, 连续静脉滴注 5 d;阿糖胞苷(Ara-C, 佛山阿特维斯制药有限公司) 1 g/m^2 , 采用 FLu 3 h 开始采用, 静脉滴注, 1 次/d, 维持静脉滴注 5 d, 皮下注射粒细胞刺激因子(G-CSF, 协和发酵麒麟株式会社) $300 \mu\text{g}$, 1 次/d, 直至中性粒细胞计数达到最低值后恢复 $> 2 \times 10^9/\text{L}$ 。观察组患者在 FLAG 方案治疗的基础上采用地西他滨治疗,地西他滨(正大天晴药业集团股份有限公司) 15 mg/m^2 , 静脉滴注, 1 次/d, 连续静脉滴注 5 d, 每月 1 个疗程, 共 2 个疗程。

观察指标 接受 2 个疗程治疗后评定临床疗效与药物不良反应。

临床疗效 参照《血液病诊断及疗效标准》^[5] 将临床疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)与疾病进展(progressive disease, PD), 总体缓解(response rate, RR) = CR + PR。

药物不良反应 参照世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性与亚急性毒性反应评价标准^[6], 包括口腔溃疡、药物性肝损害、消化道反应、感染、骨髓抑制等。

远期生存率^[7] 远期生存率是指距开始治疗

* 通信作者:刘娟, E-mail: 79968630@qq.com

时间 >3 年的生存率。全部患者开始治疗后即进入随访,随访截止时间为死亡或 2016 年 12 月,统计 2 组患者总生存时间、无复发时间、远期生存率与远期病死率等。

质量监控 由经严格培训的血液内科主治医师填写一般资料,评定临床疗效、药物不良反应与远期生存率,由非参与本研究试验的资深医师录入与核对相关数据,避免研究试验参与者个人原因而对研究结果产生偏倚,提高研究客观性。

统计学处理 采用 SPSS 18.0 统计软件,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验,计数资料用百分数 (%) 表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床疗效 观察组患者完全缓解率与总体缓解率明显高于对照组,疾病进展率明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 2。

药物不良反应 观察组患者口腔溃疡、药物性肝损害、消化道反应、感染与骨髓抑制等药物不良反应发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表

3。

远期生存率比较 观察组患者总生存时间与无复发时间明显长于对照组,远期生存率明显高于对照组,远期病死率明显低于对照组 (均 $P < 0.01$),见表 4。

讨 论

目前,临床上对于复发难治型急性髓系白血病患者倡导在 FLAG 方案治疗基础上联合采用地西他滨治疗,发挥多种化疗药物的协同作用,最大程度改善临床疗效与远期生存率^[8]。

FLAG 方案中的 FLu 具有抑制白血病细胞 RNA、DNA 与蛋白质合成,增加 S 期细胞脱氧胞苷激酶活性。Ara-C 增加 Ara-C 三磷酸腺苷 (arabinoside cytarabine triphosphadenine, Ara-CTP) 在白血病细胞中的水平,增强 Ara-C 对白血病细胞的杀灭活性。G-CSF 促进白血病细胞由静止期转入细胞周期,容易被化疗药物杀灭^[9]。地西他滨是 2-脱氧胞苷类似物,具有抑制 DNA 甲基转移酶发挥抗癌作用,确保抑癌基因恢复生理条件下的去甲基化状态,激活肿瘤 DNA 异常活化而出现的失活基因,恢复细胞凋亡、衰老与终末

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	性别 (例)		年龄 (岁)	形态学分型 (例)			
		男	女		M1	M2	M4	M5
观察组	68	38	30	45.61 ± 8.15	14	17	17	20
对照组	68	39	29	45.57 ± 8.09	15	18	16	19

组别	例	疾病类型 (例)		初诊染色体核型 (例)			受教育程度 (例)		
		复发性	难治性	良好	中等	差	小学	初中与高中	大学及其以上
观察组	68	57	11	3	56	9	12	52	4
对照组	68	56	12	4	53	11	13	50	5

表 2 2 组患者临床疗效比较

[例 (%)]

组别	例	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	68	27 (39.71) *	12 (17.65)	25 (36.76)	4 (5.88) *	39 (57.36) **
对照组	68	15 (22.06)	5 (7.35)	34 (50.00)	14 (20.59)	20 (29.41)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 3 2 组患者药物不良反应比较

[例 (%)]

组别	例	口腔溃疡	药物性肝损害	消化道反应	感染	骨髓抑制
观察组	68	6 (8.82) *	1 (1.47) *	8 (11.76) **	2 (2.94) **	13 (19.12) **
对照组	68	15 (22.06)	8 (11.76)	23 (33.82)	14 (20.59)	29 (42.65)

注:与对照组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

表 4 2 组患者远期预后状况比较

组别	例	总生存时间 (个月)	无复发时间 (个月)	远期生存 [例 (%)]	远期死亡 [例 (%)]
观察组	68	32.15 ± 5.08 *	21.33 ± 4.16 *	55 (80.88) *	13 (19.12) *
对照组	68	20.57 ± 2.56	10.89 ± 1.58	41 (60.29)	27 (39.71)

注:与对照组比较, * $P < 0.01$

(下转第 171 页)

- 析[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(1): 18-22.
- 3 Newman PM, Chong BH. Heparin-induced thrombocytopenia: new evidence for the dynamic binding of purified anti-PF4-heparin antibodies to platelets and the resultant platelet activation[J]. *Blood*, 2000, 96(1): 182-187.
 - 4 Cosmi Benilde. Current management of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Expert Rev Hematol*, 2015, 8(6): 837-849.
 - 5 Sakr Y. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: an overview[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): 211.
 - 6 LaMuraglia GM, Houbballah R, Laposata M. The identification and management of heparin-induced thrombocytopenia in the vascular patient[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 55(2): 562-570.
 - 7 程京华, 闵煜榕, 彭永平, 等. PCI 术后发生肝素诱导血小板减少症并下肢静脉血栓形成及脑出血[J]. *临床误诊误治*, 2017, 30(1): 69-72.
 - 8 Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: A comprehensive clinical review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(21): 2519-2532.
 - 9 Kam T, Alexander M. Drug-induced immune thrombocytopenia[J]. *J Pharm Pract*, 2014, 27(5): 430-439.
 - 10 赵永强. 肝素诱导的血小板减少症诊断与治疗常见问题[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(5): 366-368.
 - 11 范庆坤, 张真路. 肝素诱导性血小板减少症诊疗策略[J]. *内科急危重症杂志*, 2014, 20(6): 410-414.
 - 12 Hassell K. The management of patients with heparin-induced thrombocytopenia who require anticoagulant therapy[J]. *Chest*, 2005, 127(2 Suppl): 1S-8S.

(2017-04-27 收稿 2017-12-11 修回)

(上接第 154 页)

分化功能。相关文献显示,地西他滨用于急性髓系白血病患者一线治疗期间的效果显著,尤其对于应答率高而缓解率低的患者的疗效满意^[10]。G-CSF 具有促进白血病细胞转入增殖 S 期,其中地西他滨有助于增强 G-CSF 的作用。同时,地西他滨有助于增强白血病细胞对 Ara-C 的活性,促进 Ara-C 药理作用的发挥。复发难治型急性髓系白血病患者即使获得完全缓解,但可能具有较高的复发风险。通过改善化疗缓解率,延长总生存时间、无复发生存时间、提高长期生存率与降低长期病死率以期达到化疗的最终目的。本研究结果显示,地西他滨联合 FLAG 方案治疗后,患者总生存时间与无复发时间明显长于 FLAG 方案治疗患者,远期生存率明显高于 FLAG 方案治疗患者,远期病死率明显低于 FLAG 方案治疗患者,两者比较差异具有显著性,提示联合化疗方案有助于延长患者生存时间,提高远期生存率。

参考文献

- 1 王利军, 丁洁, 朱成英, 等. FLAG 方案治疗难治复发急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(1): 19-24.
- 2 Law KB, Chang KM, Hamzah NA, et al. Fludarabine, high dose cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor (FLAG) as consolidation chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: a retrospective cohort study[J]. 2017, 25(1): 42-45.
- 3 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(12): 887-888.
- 4 刘红艳, 冉昌丽, 王海燕, 等. 三氧化二砷联合化疗治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察[J]. *内科急危重症杂志*, 2012, 18(3): 161-162.
- 5 Liu Q, Fei XM. Clinical efficacy of decitabine combined with modified CAG regimen for relapse/refractory acute myeloid leukemia with AML1-ETO[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(5): 1334-1338.
- 6 Wang LJ, Ding J, Zhu CY, et al. Clinic outcome of FLAG regimen treating patients with refractory and relapse acute myeloid leukemia[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2016, 24(1): 19-24.
- 7 余丹, 张念, 易雪, 等. FLAG 和 MEA 方案治疗难治复发性急性髓系白血病疗效分析[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2013, 27(11): 1076-1077.
- 8 Guolo F, Minetto P, Clavio M, et al. High feasibility and antileukemic efficacy of fludarabine, cytarabine, and idarubicin (FLAI) induction followed by risk oriented consolidation: A critical review of a 10 year, single center experience in younger, non M3 AML patients[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(8): 755.
- 9 Batty N, Wiles S, Kabalan M, et al. Decitabine is more cost effective than standard conventional induction therapy in elderly acute myeloid leukemia patients[J]. *Blood*, 2013, 122(21): 3698-3711.
- 10 Vaughn JE, Othus M, Powell MA, et al. Resource utilization and safety of outpatient management following intensive induction or salvage chemotherapy for acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome: a nonrandomized clinical comparative analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2015, 1(8): 1-8.

(2017-03-21 收稿 2017-10-26 修回)