

小剂量 HA 方案治疗老年急性髓细胞性白血病临床观察

俞庆宏, 沈一平, 叶宝东, 周郁鸿
(浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: [目的] 研究小剂量 HA 方案治疗老年急性髓细胞白血病(AML)的临床疗效及安全性。[方法] 应用小剂量 HA 方案(高三尖杉酯碱每天 1mg, 静脉滴注, 第 1~14d; 阿糖胞苷 12.5mg, 皮下注射每 12h 一次, 第 1~14d; 4 周为 1 个疗程)治疗初发的老年急性髓细胞性白血病患者 10 例, 1 个疗程后观察疗效及毒副反应。[结果] 10 例患者中, 完全缓解 6 例(60%), 部分缓解 1 例(10%), 总有效率为 70%。骨髓抑制相对较轻, 未见严重的非血液系统毒副反应。[结论] 小剂量 HA 方案诱导缓解治疗老年 AML 具有较好的有效率, 毒副反应耐受较好, 可作为年龄较大、一般状况较差、有多种或较重合并症的老年 AML 患者的初始治疗方案选择。

关键词: 小剂量 HA 方案; 急性髓细胞性白血病; 老年人; 疗效

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2014)05-0435-03

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2014.05.A019

Clinical Observation of Low-dose HA Regimen in the Treatment for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

YU Qing-hong, SHEN Yi-ping, YE Bao-dong, et al.

(The First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China)

Abstract: [Purpose] To observe the efficacy and toxicity of low-dose HA regimen (homoharringtonine and cytarabine) for elderly acute myeloid leukemia. [Methods] A total of 10 untreated AML elderly patients were treated by the low-dose HA regimen (homoharringtonine 1mg iv qd, days 1~14; cytarabine 12.5mg ih q12h, days 1~14, 4 weeks as a cycle). The clinical response was assessed after 1 cycles of chemotherapy. [Results] Of the 10 cases, 6 cases achieved complete remission(CR); 1 case, partial remission(PR); and 3 cases, non-remission(NR). The total remission rate was 70%. Myelosuppression was the most frequent toxicity, it was mild relatively, no severe non-hematologic toxicity was occurred. [Conclusion] Low-dose HA regimen achieves a better response for elderly AML patients with acceptable toxicity. It could be a choice of the initial therapeutic regimen for elderly AML patients with severe complication or poor performance status.

Key words: low-dose HA regimen; acute myeloid leukemia; elderly; efficacy

近年来, 急性髓细胞性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的治疗获得突破, 如维甲酸及亚砷酸的靶向治疗, 治愈了大部分的急性早幼粒细胞性白血病 (APL), 而造血干细胞移植技术的进步, 更是挽救了很多患者的生命。但老年急性髓细胞性白血病则疗效相对较差, 总体来说, 除 APL 外, 老年急性

髓系白血病患者合并症多, 体力差, 化疗耐受差, 常无法接受常规剂量化疗, 治疗方法较少, 极少能接受造血干细胞移植, 缓解率低, 病死率高, 总体预后不佳^[1-3]。鉴于上述情况, 我们采用小剂量 HA 方案治疗老年急性髓细胞性白血病, 取得了较满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2010 年 5 月至 2013 年 8 月我科收住的 10 例

收稿日期: 2013-12-20; 修回日期: 2014-01-20

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (“抗白延年汤”联合小剂量化疗治疗老年急性髓系白血病的临床研究) 的组成部分 (DZX2012176), 临床注册号: Chi-CTR-TRC-13003671

通讯作者: 沈一平, E-mail: shenyip_@126.com

初治老年 AML(非 M3)患者,均经临床、血象、骨髓象、免疫分型、细胞遗传学等按《血液病诊断和疗效标准(第三版)》确诊分型。男性 6 例,女性 4 例,中位年龄 75 岁(63~82 岁);其中急性粒细胞白血病(M2a)4 例,急性单核细胞白血病 2 例,慢性粒单核细胞白血病(CMML)转化的急性髓系白血病 2 例,骨髓增生异常综合征(MDS)转化的白血病 2 例。染色体分组:正常核型 8 例(中危组),复杂核型 2 例(高危组)。合并症:伴有高血压病 6 例,糖尿病 3 例,慢性支气管炎 2 例,冠心病 2 例。

1.2 治疗方案

治疗方案选用小剂量 HA 方案。高三尖杉酯碱每天 1mg,静脉滴注,第 1~14d;阿糖胞苷 12.5mg 皮下注射,每 12h 一次,第 1~14d;4 周为 1 个疗程;1 个疗程后评价疗效。化疗前检查肝、肾功能,心肌酶,肺部 CT 和心电图,及时复查骨髓,每周查血常规 2 次,每周查肝肾功能,常规给予止吐药预防,同时辅以水化碱化,护肝护胃等对症支持治疗,根据血常规及临床症状及时给予粒细胞集落刺激因子、输红细胞、血小板等。

1.3 疗效评价标准

按照《血液病诊断和疗效标准(第三版)》评价疗效,同时观察化疗后骨髓抑制、感染、出血、胃肠道毒性、心脏、肝和肾损害等情况。

2 结果

2.1 疗效

10 例老年 AML 患者均完成 1 个疗程化疗,其中完全缓解 6 例(60%),部分缓解 1 例(10%),总有效率达 70%,未缓解 3 例(急性单核细胞白血病伴复杂核型、MDS 转化的 AML 及 CMML 转化的 AML 各 1 例)。

2.2 毒副反应

该方案的主要毒副反应为骨髓抑制,但较标准方案相比明显减轻。在完全缓解 6 例中有 2 例在化疗过程中出现血小板上升,较早取得了血液学反应,其余 5 例治疗有效患者则经历了骨髓抑制期后再血象恢复。患者出现粒细胞缺乏 9 例,感染发热 8 例,肺炎 3 例,经抗感染治疗控制;重度血小板减少 8 例,给予血小板输注及白介素-11 治疗后,其中 4 例

血小板计数完全恢复,2 例血小板计数 $>50 \times 10^9/L$,另外 2 例持续血小板减少者均为未获得缓解者。化疗期间,患者均有不同程度的消化道反应,多为恶心、食欲差,出现呕吐 2 例,对症处理后好转,但有 1 例食欲极差,需要肠胃外营养支持;未发现其他严重的心脏、肝、肾等重要脏器的损伤。

3 讨论

老年人为急性白血病的相对高发人群,急性髓细胞白血病是老年人常见的血液系统疾病,随着中国社会的老龄化,病例将逐年增多。老年急性髓系白血病患者常伴有基础疾病,如糖尿病、高血压,各器官功能减退,免疫力低下,而且其残存的正常造血干细胞的自我增殖能力下降,故化疗耐受性差,早期死亡率高,总体疗效不佳,生存质量差,生存期短。

老年急性髓细胞性白血病患者,常规剂量或强化疗的不良反应较大,治疗相关死亡率高,特别在年龄较高、体力差及合并症多的患者更是如此,故此类方案不适合大多数老年白血病患者。日本学者报道了小剂量预激方案(CAG 方案)的临床研究,取得了相对较好的疗效,在老年 AML 患者中 CR 率为 45%(10/22)^[4]。该方案在国内的临床研究结果与日本报道大致相仿^[5]。但 CAG 方案中的阿柔比星是蒽环类药物,具有心脏毒性,限制了其在老年 AML 患者中的应用,特别在年龄较大、体力差、合并症多的患者。

高三尖杉酯碱(HHT)是从植物中提取的,心脏毒性小,骨髓抑制相对较轻,能抑制 AML 细胞的增殖及诱导肿瘤细胞的凋亡^[6,7],广泛用于 AML 的治疗,疗效不亚于柔红霉素。而小剂量的阿糖胞苷具有促使白血病细胞分化成熟和抑制恶性克隆生长的双重作用,与 HHT 有协同抗白血病作用^[8]。

我们应用小剂量 HA 方案治疗 10 例伴有多种合并症的老年 AML,CR 60%,总有效率 70%,毒副反应可耐受,骨髓抑制相对较轻,甚至有 2 例患者没有经历明显的骨髓抑制就出现了血象回升。

本研究资料初步显示,小剂量 HA 方案诱导缓解治疗老年 AML 具有较好的有效率,毒副反应耐受较好,可作为用于年龄较大、一般状况较差、合并症较多或较重的老年 AML 患者初始治疗方案选择。但本组病例数较少,还需大宗病例的进一步研究。

参考文献:

- [1] Weng W, Sun ZX. Leukemia in the elderly patients clinical analysis of 38 cases[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2007, 11(9):822-824. [翁巍, 孙致信. 老年白血病 38 例临床分析[J]. 安徽医药, 2007, 11(9):822-824.]
- [2] Stone RM. The difficult problem of acute myeloid leukemia in the older adult[J]. CA Cancer J Clin, 2002, 52(6):363-371.
- [3] Fan L, HaLiDa YS. Progresses of treatment for elderly patients with acute myelocytic leukemia[J]. Medical Recapitulate, 2012, 18(1):110-113. [范蕾, 哈力达·亚森. 老年急性髓细胞白血病的治疗进展[J]. 医学综述, 2012, 18(1):110-113.]
- [4] Saito K, Nakamura Y, Aoyagi M, et al. Low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor (CAG regimen) for previously treated patients with relapsed or primary resistant acute myelogenous leukemia (AML) and previously untreated elderly patients with AML, secondary AML, and refractory anemia with excess blasts in transformation[J]. Int J Hematol, 2000, 71(3):238-244.
- [5] Sun W, Wang XH. Efficacy of CAG regimen in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic anemia [J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2013, 7(14):59-60. [孙巍, 王晓华. CAG 方案治疗急性髓系白血病及高危骨髓增生异常综合征临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(14):59-60.]
- [6] Xie WZ, Lin MF, Huang H, et al. Homoharringtonine-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells is associated with down-regulation of telomerase[J]. Am J Chin Med, 2006, 34(2):233-244.
- [7] Cao H, Cheng Y, You L, et al. Homoharringtonine and SAHA synergistically enhance apoptosis in human acute myeloid leukemia cells through upregulation of TRAIL and death receptors[J]. Mol Med Rep, 2013, 7(6):1838-1844.
- [8] Shen Q, Wang YJ, Xia W, et al. Study of directional differentiation of HL-60 cell by low-dose cytosine arabinoside in vitro[J]. Jiangsu Medical Journal, 2002, 28(10):735-737. [沈群, 王毅军, 夏雯, 等. 小剂量阿糖胞苷体外诱导 HL-60 细胞定向分化的实验研究[J]. 江苏医药杂志, 2002, 28(10):735-737.]

《中国肿瘤》编辑部关于启用稿件远程处理系统的通知

本刊已启用稿件远程处理系统,该系统包括作者在线投稿/查询、主编办公、专家审稿、编辑办公等功能,通过网上投稿、网上查稿、网上审稿,实现作者、编辑、审稿专家的一体化在线协作处理,从而构建一个协作化、网络化、角色化的编辑稿件业务处理平台。对于广大作者而言,该系统最大的优点是支持在线投稿,方便作者及时了解稿件处理进程,缩短稿件处理时滞。

使用过程中具体注意事项如下:

(1)第 1 次使用本系统投稿的作者,必须先注册,才能投稿。注册时各项信息请填写完整。作者自己设定用户名和密码,该用户名密码长期有效。

(2)已注册过的作者,请不要重复注册,否则将导致查询稿件信息不完整。如果遗忘密码,可以致电编辑部查询。

(3)作者投稿请点击“作者登录”,登录后按照提示操作即可。投稿成功后,系统自动发送回执邮件,作者投稿后请随时关注邮箱提示,也可随时点击“作者登录”,获知该稿件的审理情况、处理进展、审稿意见等。

(4)网上投稿成功 1 周内,请将稿件处理费 20 元及以下文件邮寄至编辑部:①单位介绍信;②文章若属于基金项目资助,附上基金项目批文的复印件。编辑部收到稿件处理费和上述文件后,稿件将进入审稿程序。

稿件远程处理系统启用后,本刊只接受网上投稿,不再接收电子邮件投稿和纸质稿。

如有任何问题,请与编辑部联系!联系电话:0571-88122280。

《中国肿瘤》网址:<http://www.chinaoncology.cn>