

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.022

## 三氧化二砷与化疗分别联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的临床疗效研究\*

万 佳,秦大兵,陈洁平<sup>△</sup>

(第三军医大学西南医院血液病科,重庆 400038)

**摘要:**目的 观察三氧化二砷(ATO)联合全反式维甲酸(ATRA)与以阿糖胞苷(Ara-C)为主联合 ATRA 的化疗方案诱导缓解治疗急性早幼粒细胞白血病(APL)的疗效。方法 将 2002 年 1 月至 2008 年 8 月该科收治 65 例初治 APL 患者分为治疗组和对照组,治疗组(ATRA 联合 ATO 治疗,27 例)和对照组[ATRA 联合 DA(柔红霉素+Ara-C)、HA(高三尖酯碱+Ara-C)、NA(米托蒽醌+Ara-C)等以 Ara-C 为主联合化疗组,38 例]。观察两组患者在完全缓解率(CR)、到达完全缓解时间、总生存率(OS)、无事件发生率(EFS)、5 年无病生存率(DFS)及不良反应的差异。结果 治疗组 CR 为 81.48%,获得完全缓解平均时间(28.50±3.97)d;对照组完全缓解为 68.42%,获得完全缓解平均时间为(30.56±2.39)d,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组完全缓解患者继续序贯治疗 5 年 OS 分别为 51.9%和 50.0%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组完全缓解患者的 5 年 EFS 分别为 48.1%和 39.5%,二者差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者 5 年 DFS 分别是 55.6%和 67.6%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组不良反应中骨髓抑制明显低于对照组( $P<0.05$ )。结论 ATRA 联合 ATO 治疗初治 APL 患者可以获得较高的完全缓解、OS、EFS 及 5 年 DFS,ATRA 联合化疗方案与之疗效相似。但 ATRA+ATO 骨髓抑制较 ATRA 联合治疗低,可能降低早期死亡风险。

**关键词:**维甲酸;阿糖胞苷;白血病,早幼粒细胞,急性;三氧化二砷

中图分类号:R552

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4185-03

### Clinical observation of arsenic trioxide plus all trans retinoic acid versus ATRA combined with chemotherapy treatment on acute promyelocytic leukemia\*

Wan Jia, Qin Dabing, Chen Jieping<sup>△</sup>

(Department of Hematology, Southwest Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To observe the efficacy of arsenic trioxide(ATO) combined all trans retinoic acid (ATRA) versus cytarabine (Ara-C) combined ATRA in the treatment of acute promyelocytic leukemia(APL). **Methods** We enrolled 65 patients in our department during the period between January 2002 and August 2008, and they were randomly assigned to receive ATRA combined ATO (treatment group,  $n=27$ ) or ATRA combined DA, HA, NA which were major of Ara-C (control group,  $n=38$ ). Then observe the differences of between the two groups, such as complete remission(CR), the time to complete remission, overall survival(OS), event free survival(EFS), the 5 years disease free survival (DFS) and adverse reactions. **Results** The CR rate of treatment group (ATRA+ATO) and control group (chemotherapy+ATRA) was 81.48% and 68.42%, respectively, and the time to complete remission was (28.50±3.97)d and (30.56±2.39)d, respectively, showed that there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The 5 years DFS of the CR patients in the two groups was 51.9% (ATRA+ATO) and 50.0% (Chemotherapy+ATRA), respectively, showed that there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The 5 years EFS of the CR patients in the two groups was 48.1% and 39.5%, respectively, showed that there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). The 5 years DFS of the patients in the two groups was 55.6% and 67.6%, respectively, showed that there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). Bone marrow suppression in the treatment group was significantly lower than in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** ATRA+ATO can prolong the CR rate, OS, EFS and 5 years EFS of newly diagnosed APL patients. ATRA combined with chemotherapy has similar efficacy, ATRA + ATO has lower bone marrow suppression than the ATRA combined with chemotherapy, thus may reduce the risk of early death.

**Key words:** tretinoin; cytarabine; leukemia, promyelocytic, acute; arsenic trioxide

急性早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)是一类急性髓细胞白血病的特殊类型,近 20 年来 APL 的治疗

发生了巨大的变化。在维甲酸及亚砷酸应用于临床以前,APL 治疗主要以联合化疗为主,患者弥散性血管内凝血(DIC)发生

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(NSFC,81270605,30971066);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC,2008BA5001);重庆市研究生教育教改研究项目(yjg123114);第三军医大学重大临床科研课题(2101XLC03);军队重点医学科研项目基金。作者简介:万佳(1982-),医师,本科,主要研究方向为恶性血液系统疾病。△ 通讯作者, Tel: (023)68765196; E-mail: chenjpxn@163.com。

率、初治病死率高,初治完全缓解率(CR)仅在 50%左右<sup>[1]</sup>。全反式维甲酸(all-trans retinoic acid, ATRA)与砷剂通过针对与 PML/RAR $\alpha$  的特异靶向诱导,结合引起核共抑制因子/组蛋白-去乙酰基复合物分离,从而重新诱导髓系细胞分化,引起受半胱氨酸蛋白酶介导的 PML/RAR $\alpha$  蛋白降解。三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO)与 ATRA 具有协同作用,能促进 APL 细胞凋亡和细胞分化的双重效应,对于维持 APL 的 CR、预防复发有重要作用<sup>[2]</sup>。ATRA 与 ATO 联合治疗不仅有协同促进作用,还无交叉耐药现象<sup>[3]</sup>。以维甲酸联合亚砷酸为主的诱导缓解方案应用于临床后, DIC 的发生率显著降低,初治病死率降至 10%以下<sup>[4]</sup>。笔者对本科收治的 APL 患者进行分组研究,对 ATO 联合 ATRA 及 ATRA 联合化疗方案进行对比分析,探讨二者对 APL 疗效的差异,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本科从 2002 年 1 月至 2008 年 8 月初治的 APL 患者 65 例,年龄 6~69 岁,中位发病年龄 34.24 岁。临床表现:皮肤黏膜出血、牙龈出血、头晕、乏力、发热。患者治疗前均进行实验室检查,包括:血常规、骨髓形态学检查及细胞化学染色确诊,部分患者在上述基础上还经分子生物学、分子遗传学及免疫组织化学确诊,所有病例均符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[5]</sup>。治疗组( $n=27$ )采用 ATRA 联合 ATO 治疗,对照组( $n=38$ )采用 ATRA 联合 DA[柔红霉素+阿糖胞苷(Ara-C)],HA(高三尖酯碱+Ara-C)、NA(米托蒽醌+Ara-C)等以 Ara-C 为主的联合治疗(ATRA+DA 18 例,ATRA+HA 10 例,ATRA+NA 10 例)。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

## 1.2 方法

**1.2.1 诱导治疗** 治疗组治疗方案为 ATRA 30 mg/d, ATO 10 mg/d 直至完全缓解; ATRA+XA 联合化疗方案为 ATRA 30 mg/d, DA 方案:柔红霉素 45 mg/m<sup>2</sup>×3 d, Ara-C 150 mg/m<sup>2</sup>×7 d; NA 方案:米托蒽醌 8 mg/m<sup>2</sup>×3 d, Ara-C 150 mg/m<sup>2</sup>×7 d; HA 方案:高三尖酯碱 4 mg×7 d, Ara-C 150 mg/m<sup>2</sup>×7 d。

**1.2.2 缓解后治疗** APL 完全缓解后,给予柔红霉素 45 mg/m<sup>2</sup>×3 d,去甲氧柔红霉素 mg/m<sup>2</sup>×3 d,米托蒽醌 8 mg/m<sup>2</sup>×3 d 序贯,或 DA, HA, NA, 然后 Ara-C 1~2 g/m<sup>2</sup> 每 12 小时 1 次×5 d。此后 ATRA, 甲氨蝶呤(MTX)、六巯基嘌呤(6-MP)维持治疗。

**1.2.3 疗效及不良反应评判标准** 完全缓解标准参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[5]</sup>;临床症状及体征完全消失,外周血中性粒细胞绝对值大于或等于  $1.5 \times 10^9$  个/L,血小板大于或等于  $100 \times 10^9$  个/L,白细胞分类未见白血病细胞,骨髓中原始粒细胞+早幼粒细胞比例小于或等于 5%,红细胞及巨核细胞系列正常,无髓外白细胞浸润。不良反应分级参照 NCI 常见毒性标准。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用  $t$  检验;组间样本率的比较采用  $\chi^2$  检验,当  $1 \leq T < 5$  时,采用连续性校正  $\chi^2$  检验,当  $T < 1$  时,采用 Fisher 确切概率法。生存率采用 Kaplan-Meier 生存曲线法,并用 Log-rank 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组 CR、完全缓解时间比较** 治疗组 27 例患者中 2 例治疗过程中死亡,3 例中途放弃治疗死亡,22 例完全缓解,总缓解率为 81.48%。ATRA 联合化疗组 38 例患者 6 例治疗过程中死亡,4 例中途放弃治疗死亡,2 例未能缓解,26 例完全缓解,CR 为 68.42%。两组 CR 比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。尽管治疗组的平均完全缓解时间( $28.50 \pm 3.97$ )d 小于 ATRA 联合化疗组的平均完全缓解时间( $30.56 \pm 2.39$ )d,但是差异无统计学意义( $t = -1.192, P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 治疗组和对对照组疗效比较

组别	$n$	早期死亡( $n$ )	CR(%)	达到完全缓解时间(d)
治疗组	27	2	22(81.48)	$28.50 \pm 3.97$
对照组	38	6	26(68.42)	$30.56 \pm 2.39$
$t$	—	—	—	-1.192
$P$	0.452	0.238	0.239	0.239

—:表示此项无数据。

**2.2 Kaplan-Meier 生存曲线法分析结果** 两组的 5 年总生存率(overall survival, OS), 5 年无事件发生率(event-free survival, EFS)及 5 年无病生存率(disease free survival, DFS)。治疗组 OS 为 51.9%,对照组为 50.0%,两组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组 EFS 分别为 44.1%、39.5%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组 DFS 分别为 55.6%、67.6%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图 1、2。

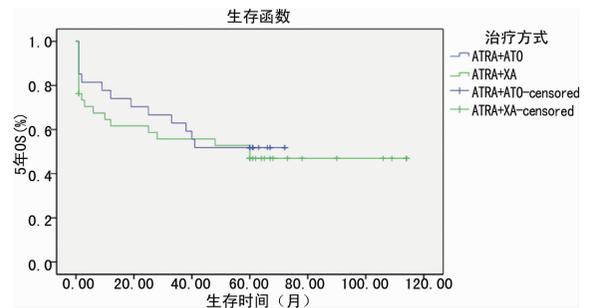


图 1 治疗组与对照组 5 年 OS 比较

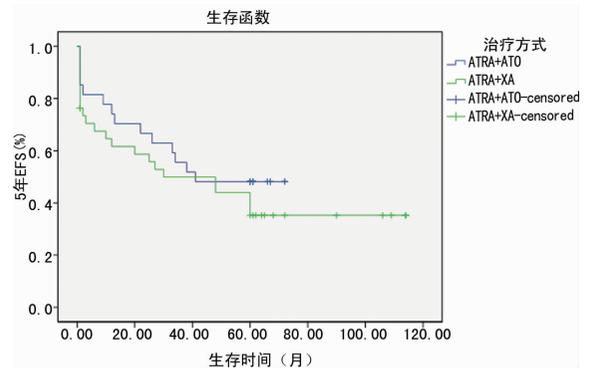


图 2 治疗组与对照组 5 年 EFS 比较

**2.3 诱导治疗期间不良反应事件** (1)非血液学不良反应:诱导治疗期间(5 例早期死亡患者未统计不良反应)不良反应主要观察皮肤口唇干燥、感染、消化系统反应、肝功能损伤、颜面部四肢水肿、维甲酸综合征(RAS),两组差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );但两组头痛发生率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。(2)血液学不良反应,对照组骨髓抑制率及严重程度均明显高

表 2 不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	n	非血液学不良反应							骨髓抑制	
		皮肤口唇干燥	头痛	胃肠道反应	肝功能损伤	颜面部水肿	RAS	感染	I~II	III~IV
治疗组	25	1(4.0)	7(28.0)	7(28.0)	5(20.0)	1(4.0)	2(8.0)	6(24.0)	7(28.0)	12(48.0)
对照组	35	1(2.8)	1(2.8)	11(31.4)	7(20.0)	0	2(5.7)	14(40.0)	7(20.0)*	27(77.1)*
P		1.000	0.015	0.775	0.081	0.417	1.000	0.195	<0.05	<0.05

\* :P<0.05,与治疗组比较。

于较治疗组(P<0.05),见表 2。

### 3 讨 论

自 1986 年 ATRA 应用于临床以来,APL 已经成为急性髓细胞白血病中预后最好的类型,其初治完全缓解率可达 85%~90%,但其复发率将近 60%<sup>[6]</sup>。ATO 是我国中医中对 APL 有肯定疗效的药物,已被美国 NCCN 指南推荐为不能耐受蒽环类 APL 患者的一线用药<sup>[7]</sup>。我国也将 ATRA+ATO 列入不能耐受蒽环类 APL 治疗的一线治疗<sup>[8]</sup>。

本研究结果表明,治疗组与对照组在 CR、到达完全缓解时间及 5 年 DFS 等方面比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。但需注意的是治疗组的 CR(81.48%)略高于对照组(68.42%),治疗组获得 CR 的平均时间(28.50±3.97)d 短于对照组(30.56±2.39)d,且骨髓抑制发生率低于对照组(P<0.05),这样就缩短了患者骨髓抑制期出血及感染风险,可能降低早期死亡风险。

Ara-C 在 APL 诱导治疗中的应用一直存有争议。Fenaux 等<sup>[9]</sup>研究显示,在含 Ara-C 组的 2 年复发率(6%)低于无 Ara-C 组(16%)。Ades 等<sup>[10-11]</sup>研究表明,对于低中危初发 APL 患者(白细胞数小于 1.0×10<sup>9</sup>/L),患者 CR、2 年 EFS、2 年复发率及 7 年复发率在含 Ara-C 组分别是 99.0%、93.0%、5.0%、12.9%,不含 Ara-C 组分别是 94.0%、77.0%、16.0%、28.6%。同时相关研究也证实 ATRA 联合 ATO 治疗的疗效及安全性高<sup>[12-13]</sup>。我国最新(2011 版)APL 诊疗指南低/中危组不用 Ara-C 以减少不良反应,高危组患者实际情况给予含 Ara-C 诱导化疗方案,以减少复发<sup>[8]</sup>。ATRA 联合以 Ara-C 为主的化疗方案在 CR、到达完全缓解时间及 5 年 DFS 等方面与无 Ara-C 治疗组比较,差异无统计学意义(P>0.05),但治疗组不良反应中骨髓抑制发生率明显低于对照组。本研究与上述 APL 患者在 Ara-C 治疗中长期收益有一定差异,可能是与样本量较少相关。

综上所述,ATRA 联合 ATO 治疗初治 APL 患者可以获得较高的 CR 及 5 年 OS,ATRA 联合化疗方案与之疗效相似。ATRA 联合 ATO 治疗骨髓抑制较 ATRA 联合化疗低,表明其治疗能达到较好疗效,能提高患者治疗安全性及缩短达到完全缓解时间。

### 参考文献:

[1] Sanz MA, Martín G, Lo Coco F. Choice of chemotherapy in induction, consolidation and maintenance in acute[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2003,16(3):433-451.  
 [2] Jing Y, Waxman S. The design of selective and non-selective combination therapy for acute promyelocytic leukemia

[J]. Curt Top Micmbiol Immunol,2007,313:245-269.  
 [3] Jing Y, Wang L, Xia L, et al. Combined efect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro and in vivo[J]. Blood,2001,97(1):264-269.  
 [4] Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2007,20(1):57-65.  
 [5] 张之南,沈梯. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:333-369.  
 [6] 陶思,周琨,汤多壮,等. 三氧化二砷联合全反式维甲酸治疗急性早幼粒细胞白血病的意义研究[J]. 中国中西医结合杂志,2009,29(2):111-114.  
 [7] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia clinical practice guideines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2012,10(8):984-1021.  
 [8] 王建祥,肖志坚,秘营昌,等. 急性髓细胞白血病中国诊疗指南 2011 版[J]. 中华血液学杂志,2011,12(32):885-886.  
 [9] Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia[J]. Blood,1999,94(4):1192-1200.  
 [10] Adès L, Sanz MA, Chevret S, et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results [J]. Blood,2008,111(3):1078-1084.  
 [11] Adès L, Chevret S, Raffoux E, et al. Long-term follow-up of European APL 2000 trial, evaluating the role of cytarabine combined with ATRA and Daunorubicin in the treatment of nonelderly APL patients [J]. Am J Hematol, 2013,88(7):566-569.  
 [12] 张燕,曾小菁,何玲,等. 亚砷酸联合维甲酸化疗治疗急性早幼粒细胞白血病的疗效观察[J]. 天津医药,2013,41(1):54-55.  
 [13] 陈沛帅,姚敏,顾健. 维甲酸和亚砷酸双诱导联合化疗对初诊急性早幼粒细胞白血病的疗效效果[J]. 中国医药指南,2012,10(33):424-425.