

含 G-CSF 预激小剂量方案早期再诱导治疗急性髓系白血病的临床观察*

倪 勋, 邹兴立, 谢坤莹, 周文君, 罗文丰, 魏 锦

(川北医学院附属医院血液科, 四川南充 637000)

[摘要] **目的** 评估含粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预激小剂量方案早期再诱导治疗急性髓系白血病的缓解情况。**方法** 回顾分析 2015 年 3 月至 2017 年 1 月该院收治的 97 例急性髓系白血病患者资料,均采用标准 DA 方案诱导化疗,其中 38 例患者诱导化疗第 14 天存在明显残留病,21 例患者采用小剂量预激方案早期再诱导化疗,17 例患者采用标准 DA 方案再诱导化疗,比较两组患者再诱导化疗完全缓解(CR)率及不良反应。**结果** 97 例患者总 CR 率为 60.8%;38 例需要再诱导化疗的患者中,预激方案再诱导组 CR 率为 76.2%,明显高于 DA 方案再诱导组的 41.2%,差异有统计学意义($P=0.028$),两组患者再诱导化疗过程中感染、血细胞减少等不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 诱导化疗第 14 天存在明显残留病的急性髓系白血病患者采用小剂量预激方案早期再诱导化疗有较高的 CR 率,优于标准 DA 方案。

[关键词] 白血病;完全缓解;再诱导;预激**[中图分类号]** R552**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)25-3500-03

Clinical observation of early re-induction with priming low dose regimen containing G-CSF in treating acute myeloid leukemia*

Ni Xun, Zou Xinli, Xie Kunying, Zhou Wenjun, Luo Wenfeng, Wei Jin

(Department of Hematology, Affiliated Hospital, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the remission situation of early re-induction with priming low dose regimen containing G-CSF in treating acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Ninety-seven AML patients in our hospital from March 2015 to January 2017 were retrospectively analyzed. All cases adopted the standard DA regimen for conducting the induction chemotherapy, among them, 38 cases had significant residual disease on 14 d of induction chemotherapy, 21 cases adopted the low dose priming regimen for conducting the early re-induction chemotherapy, 17 cases adopted the standard DA regimen for conducting the re-induction chemotherapy. The complete remission(CR) rate and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The total CR rate in all 97 cases was 60.8%; among 38 cases needing re-induction chemotherapy, the CR rate in the priming regimen re-induction group was 76.2%, which was significantly higher than 41.2% in the DA regimen re-induction group, the difference was statistically significant ($P=0.028$); the occurrence rates of side effects such as infection and cytopenia during re-induction chemotherapy process had no difference between two groups ($P>0.05$). **Conclusion** For AML patients with obvious residual disease on 14 d of induction chemotherapy, adopting low dose priming regimen in re-induction chemotherapy has higher CR, which is superior to the standard DA regimen.

[Key words] leukemia; complete remission; re-induction; priming

诱导化疗获得完全缓解(complete response, CR)是急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者取得较好疗效的前提,没有获得 CR 的患者即使行造血干细胞移植治疗,疗效也很差,长期无病生存率仅 10%左右^[1]。初始诱导化疗第 14 天,约有 30%~40%的 AML 患者存在明显残留病,这些患者大多数不能从初始诱导化疗中获得 CR^[2]。对于初始诱导化疗第 14 天存在明显残留病的患者,最新 NCCN 指南建议使用中大剂量阿糖胞苷或 DA 方案再诱导化疗,使用中大剂量阿糖胞苷早期再诱导其治疗相关毒性可能会明显增加,而 DA 方案再诱导 CR 率仅为 50%左右,最佳的再诱导方案目前尚不清楚。本研究比较了含粒细胞集落刺激因子(G-CSF)预激的小剂量方案与 DA 方案早期再诱导化疗的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析 2015 年 7 月至 2017 年 1 月本院收治的初诊 AML 患者 97 例,均采用标准 DA 方案初始诱导化疗。纳入诱导化疗第 14 天存在明显残留病的患者 38 例;排除

标准:诱导化疗第 14 天无明显残留病的患者、诱导化疗后因合并感染或一般情况较差不能立即再诱导化疗的患者。38 例患者中,男 20 例,女 18 例,年龄 15~63 岁,中位年龄 37 岁,高危组 15 例,中低危组 13 例,不能确定危险分层的 10 例,17 例患者采用 DA 方案再诱导化疗,21 例患者采用含 G-CSF 的小剂量预激方案(CAG 方案 15 例, HAG 方案 6 例)再诱导化疗,两组患者临床特征基线情况见表 1。

1.2 初始诱导化疗 初始诱导化疗方案均为标准 DA 方案(第 1~3 天柔红霉素 45~60 mg/m²;第 1~7 天阿糖胞苷 200 mg/m²)。初诊时高白细胞白血病的患者,给予阿糖胞苷 50~100 mg/d 或联合羟基脲治疗,白细胞降至 30×10⁹/L 以下再给予标准 DA 方案诱导化疗。诱导化疗第 14 天(化疗后第 7 天)复查骨髓,原始细胞比例大于或等于 10%被认为存在明显残留病。

1.3 再诱导化疗 38 例存在明显残留病的患者均在初始诱导化疗第 15~21 天行再诱导化疗,21 例患者采用含 G-CSF 预

激的小剂量方案早期再诱导化疗,17 例患者采用初始 DA 方案再诱导化疗。预激方案组中 15 例患者采用 CAG 方案:G-CSF 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,每天 1 次,化疗前 1 d 开始,WBC $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 时停用,WBC $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 时再次使用,阿糖胞苷 15 mg/m^2 皮下或肌内注射,每 12 小时 1 次,共 10~14 d,克拉霉素 10~15 mg/m^2 ,每天 1 次,共 4 d。6 例患者采用 HAG 方案:G-CSF 200 $\mu\text{g}/\text{m}^2$,每天 1 次,化疗前 1 d 开始,WBC $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 时停用,WBC $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 时再次使用,阿糖胞苷 15 mg/m^2 皮下或肌内注射,每 12 小时 1 次,共 10~14 d,高三尖杉酯碱每天 1 mg ,共 7~10 d。

表 1 两种方案早期再诱导化疗患者临床特征(n)

临床特征	预激方案组	DA 方案组	P
年龄			0.88
15~60 岁	20	16	
>60 岁	1	1	
性别			0.53
男	12	8	
女	9	9	
外周血 WBC 计数			0.91
$< 100 \times 10^9/\text{L}$	17	14	
$\geq 100 \times 10^9/\text{L}$	4	3	
白血病类型			0.73
M ₀	0	1	
M ₁	3	1	
M ₂	8	7	
M ₄	4	4	
M ₅	5	4	
M ₆	1	0	
M ₇	0	0	
危险分层			0.88
中低危组	9	6	
高危组	7	6	
不确定	5	5	

1.4 支持治疗 化疗期间常规水化、碱化尿液、预防呕吐、注意营养支持及维持水电解质平衡。骨髓抑制期、血红蛋白(Hb) $< 60 \text{ g}/\text{L}$ 或贫血症状重时给予红细胞悬液输注,血小板小于 $10 \times 10^9/\text{L}$ 或有出血倾向时给予血小板输注,发生感染时给予广谱抗生素治疗。

1.5 疗效标准 疗效标准根据 NCCN 急性髓系白血指南(2017 年第 1 版),CR 定义为:骨髓原始细胞少于 5%、无 Auer 小体、无髓外病灶、无输血依赖、中性粒细胞绝对值大于 $1 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板大于或等于 $100 \times 10^9/\text{L}$,只有血小板或中性粒细胞未达到上述要求定义为 CR-u。诱导化疗第 14 天存在明显残留病定义为:诱导化疗第 14 天(化疗后第 7 天)骨髓增生活跃并且原始细胞大于或等于 10%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用百分率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 97 例 AML 患者总 CR 率为 60.8%,38 例患者诱导化疗第 14 天存在明显残留病需要再诱导化疗,21 例患者采用预激方案再诱导化疗,CR 率为 76.2%,明显高于标准 DA 方案再诱导组的 41.2%,差异有统计学意义($P = 0.028$)。预激方案再诱导化疗高危组患者 CR 率为 57.1%,高于标准 DA 方案再诱导化疗高危组患者的 33.6%,但差异没有统计学意义($P = 0.39$)。预激方案再诱导化疗中低危组患者 CR 率为 66.7%,高于标准 DA 方案再诱导化疗中低危组的 50%,但差异也无统计学意义($P = 0.52$),见表 2。

表 2 早期再诱导化疗完全缓解率比较[n(%)]

组别	n	未完全缓解	完全缓解
预激方案组	21	5(23.8)	16(76.2)
DA 方案组	17	10(58.8)	7(41.2)
预激方案(高危组)	7	3(42.8)	4(57.1)
DA 方案(高危组)	6	4(66.7)	2(33.3)
预激方案(中低危组)	9	3(33.3)	6(66.7)
DA 方案(中低危组)	6	3(50.0)	3(50.0)

2.2 两组患者在再诱导化疗过程中均无治疗相关死亡,两组患者感染、Ⅲ~Ⅳ级白细胞减少、Ⅲ~Ⅳ级血小板减少、Ⅲ~Ⅳ级血红蛋白减少等不良反应发生率方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 早期再诱导化疗患者不良反应[n(%)]

不良反应	预激方案组	DA 方案组	P
血红蛋白减少(Ⅲ~Ⅳ级)	19(90.5)	16(94.1)	0.68
白细胞减少(Ⅲ~Ⅳ级)	21(100.0)	17(100.0)	1.00
血小板减少(Ⅲ~Ⅳ级)	21(100.0)	17(100.0)	1.00
感染	13(61.9)	11(64.7)	0.86

血红蛋白减少: $\leq 30 \text{ g}/\text{L}$;白细胞减少: $\leq 1 \times 10^9/\text{L}$;血小板减少: $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$

3 讨 论

目前 AML 的初始标准诱导化疗方案仍然是蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案。诱导化疗第 14 天存在明显残留病的 AML 患者有 50%左右为遗传学高危组患者^[3]。在一项 1 740 例 AML 患者大样本研究中,53%的患者在诱导化疗第 14 天存在明显残留病,第二疗程“3+7”方案再诱导 CR 率仅为 44%^[4]。在本研究中,标准 DA 方案再诱导化疗 CR 率为 41.2%。提高诱导化疗方案中柔红霉素或阿糖胞苷剂量是目前提高 CR 率的主要策略。在一项 ECOG 协作组的随机对照研究中,高剂量柔红霉素组($90 \text{ mg}/\text{m}^2$)CR 率明显高于标准剂量柔红霉素组($45 \text{ mg}/\text{m}^2$),CR 率由 57%提高到 71%,分别有 33%和 22%的患者诱导化疗第 14 天存在明显残留病,DA 方案再诱导化疗 CR 率在两组患者中分别为 49%和 54%^[5]。在一项 SWOG 协作组的研究中,大剂量阿糖胞苷组($24 \text{ g}/\text{m}^2$)CR 率与标准剂量组相比没有差别(55% vs. 58%),但大剂量阿糖胞苷组治疗相关病死率明显高于标准剂量组(14% vs. 5%)^[6]。对于 AML 患者初始诱导化疗第 14 天存在明显残留病的患者,NCCN 指南指出最佳的再诱导方案目前尚不清楚^[3],初始诱导化疗后患者一般情况下降,血细胞减少,使用大

剂量阿糖胞苷再诱导化疗其治疗相关死亡率可能会明显增加,而标准方案再诱导化疗 CR 率较低。

目前研究认为处于 G₀ 期的白血病干细胞能抵抗常规化疗药物,形成多重耐药,是白血病难治和复发的根源^[7]。含 G-CSF 预激的化疗方案是克服白血病细胞耐药的重要方法,G-CSF 通过动员 G₀ 期耐药白血病细胞进入细胞周期等机制增加白血病细胞对化疗的敏感度^[8]。Yamada 等^[9]在 1995 年使用 CAG 预激方案治疗 37 例难治/复发 AML 患者,CR 率为 62.2%,患者耐受性较好。在一项 317 例难治/复发 AML 研究中,提高阿克拉霉素剂量使 CAG 方案的 CR 率达到 60.7%^[10]。CAG 联合其他药物治疗难治/复发 AML 或高危组 MDS 可以进一步增加疗效,CAG 联合 VP-16 的 CEAG 方案治疗难治/复发的 AML 及高危组 MDS 患者其 CR 率高达 71.1%^[11]。Mai 等^[12]发现高三尖杉酯碱(HHT)能够促进白血病细胞滞留在 S 期,增强阿糖胞苷对白血病的杀伤作用,使用 HAG 方案治疗老年白血病,CR 率为 57.6%,在一项 Meta 分析中,536 例老年 AML 患者使用 HAG 方案治疗,CR 率为 54%,治疗相关死亡率低^[13]。Gao 等^[14]报道采用含 G-CSF 预激的预处理方案能明显提高半相合异基因造血干细胞移植治疗高危 AML 患者的疗效,2 年无病生存率明显高于对照组(55.1% vs. 32.6%)。

诱导化疗第 14 天存在明显残留病提示这些患者存在原发耐药的可能,采用含 G-CSF 预激的方案可能部分克服这些患者的耐药,笔者采用预激方案早期再诱导取得了较好的疗效,CR 率为 76.2%,明显高于标准 DA 方案再诱导组的 41.2%。诱导化疗第 14 天大多数患者血细胞明显减少,在第 15~21 天对有明显残留病的患者采用含 G-CSF 预激的小剂量化疗并没有明显增加治疗相关并发症,21 例患者中没有发生治疗相关的死亡。在本研究中,高危患者采用预激方案再诱导 CR 率为 57.1%,高于标准 DA 方案组的 33.3%,但差异没有统计学意义,可能是分层后病例数太少的原因,另外本研究为单中心的研究,以后需要大样本的多中心研究来进一步证实含 G-CSF 预激的小剂量方案早期再诱导化疗的有效性并对 CAG 和 HAG 再诱导化疗的疗效进行对比。

参考文献

- [1] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3730-3738.
- [2] Walter RB, Buckley SA, Pagel JM, et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission[J]. *Blood*, 2013, 122(10): 1813-1821.
- [3] Estey E. Management of persistent AML at day 14[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2014, 27(3/4): 235-240.
- [4] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4642-4649.
- [5] Fernandez HF, Sun ZX, Yao XP, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(13): 1249-1259.
- [6] Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia; a Southwest Oncology Group study[J]. *Blood*, 1996, 88(8): 2841-2851.
- [7] She M, Niu X, Chen X, et al. Resistance of leukemic stem-like cells in AML cell line KG1a to natural killer cell-mediated cytotoxicity[J]. *Cancer Lett*, 2012, 318(2): 173-179.
- [8] 沈照华, 曾东风, 孔佩艳. 含 G-CSF 预激的化疗在难治/复发性急性白血病治疗中的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2015, 42(5): 526-530.
- [9] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia; a pilot study[J]. *Leukemia*, 1995, 9(1): 10-14.
- [10] 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.
- [11] 李云龙, 张曦, 陈幸华, 等. CEAG 方案治疗低增生性 MDS-RAEB 和 AML 的临床观察[J]. *西部医学*, 2010, 22(7): 1219-1220.
- [12] Mai WY, Lin MF. Induction of apoptosis by homoharringtonine in G₁ phase human chronic myeloid leukemic cells[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2005, 118(6): 487-492.
- [13] Xie M, Jiang Q, Li L, et al. HAG (homoharringtonine, cytarabine, G-CSF) regimen for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome; a Meta-Analysis with 2 314 participants[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164238.
- [14] Gao L, Wen Q, Chen X, et al. Effects of priming with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor on conditioning regimen for high-risk acute myeloid leukemia patients undergoing human leukocyte antigen-haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; a multicenter randomized controlled study in southwest China[J]. *Biol Blood Marr Trans*, 2014, 20(12): 1932-1939.