

全反式维甲酸、四硫化四砷、化疗三联方案在急性早幼粒细胞白血病维持治疗中的应用

林全德 魏旭东 汪萍 刘艳艳 张丽娜 李玉富 高全立 朱兴虎
张奕莉 房佰俊 岳寒 杜建伟 蒋冬霞 胡杰英 宋永平

【摘要】 目的 比较全反式维甲酸(ATRA)、四硫化四砷(As_4S_4)、化疗三联方案与 ATRA、化疗二联方案在急性早幼粒细胞白血病(APL)维持治疗中的疗效差异。**方法** 60 例 APL 患者经 ATRA 诱导分化达完全缓解(CR)后,用联合化疗巩固治疗。随后随机分为两组,三联组 30 例用 ATRA + As_4S_4 + 化疗维持治疗,二联组 30 例仅应用 ATRA + 化疗维持治疗。分析两种治疗方案的疗效、不良反应及对 PML-RAR α 融合基因转阴的影响。**结果** 三联组 3 年累计持续完全缓解(CCR)率为 90.0%,二联组为 63.3%,三联组 PML-RAR α 融合基因转阴率明显高于二联组(分别为 90% 和 63%, $P < 0.05$),加用 As_4S_4 治疗不良反应未明显加重。**结论** APL CR 患者巩固治疗后应用 ATRA + As_4S_4 加化疗维持治疗,CCR 率高,不良反应轻。

【关键词】 白血病, 早幼粒细胞, 急性; 维甲酸; 砷剂; 治疗结果

Application of all-trans retinoic acid combining chemotherapy and As_4S_4 in the maintenance treatment of patients with acute promyelocytic leukemia LIN Quan-de, WEI Xu-dong, WANG Ping, LIU Yan-yan, ZHANG Li-na, LI Yu-fu, GAO Quan-li, ZHU Xing-hu, ZHANG Yan-li, FANG Bai-jun, YUE Han, DU Jian-wei, JIANG Dong-xia, HU Jie-ying, SONG Yong-ping. Department of Hematology, Henan Tumor Hospital. Henan Institute of Hematology, Zhengzhou 450008, China
Corresponding author: WEI Xu-dong, Email: xdwei2000@yahoo.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of all-trans retinoic acid (ATRA) combining chemotherapy and As_4S_4 with ATRA combining chemotherapy for the maintenance treatment of patients with acute promyelocytic leukemia (APL). **Methods** Sixty patients with APL induced to complete remission by ATRA and consolidated by chemotherapy were randomly divided into two groups. Thirty patients as As_4S_4 group received ATRA + As_4S_4 + chemotherapy, and another thirty patients as non- As_4S_4 group were treated only with ATRA + chemotherapy as maintenance therapy. The therapeutic effects, side effects and PML-RAR α gene expression were analyzed. **Results** The three-year continuous complete remission (CCR) rate was 90.0% for As_4S_4 group and 61.1% for non- As_4S_4 group, the difference being statistically significant. Significant difference was also found in the positive rate of PML-RAR α fusion gene between the two groups. The side effects were mild. **Conclusion** APL patients in maintenance therapy with ATRA + 6-MP + MTX + As_4S_4 can obtain a higher CCR.

【Key words】 Leukemia, promyelocytic, acute; Retinoic acid; Arsenic; Therapeutic outcome

全反式维甲酸(ATRA)的应用使急性早幼粒细胞白血病(APL)患者的完全缓解(CR)率提高至 85%~90%^[1],现已成为国内外 APL 诱导缓解治疗的首选药物。黄世林等^[2]1995 年开始单用 As_4S_4 治疗 APL 并取得良好效果。但 APL 患者复发率仍较高,因此如何提高 APL 患者长期持续完全缓解(CCR)率是当前研究的一个热点。为研究 As_4S_4

在 APL 维持治疗和防止复发中的作用,我们对经 ATRA 诱导缓解及化疗巩固治疗后的 APL 患者应用 ATRA + 甲氨蝶呤(MTX) + 巯嘌呤(6-MP) + As_4S_4 (商品名白血康,安徽天康制药厂生产)与 ATRA + MTX + 6-MP 两种维持治疗方案进行比较,现报告如下。

病例和方法

1. 病例选择: 65 例 APL 初治患者均根据临床表现及细胞形态学按 FAB 分型标准诊断,并经染色体分析 t(15;17)(15q22;17q21),PML-RAR α 融合

作者单位:450008 郑州,河南省肿瘤医院血液科、河南省血液病研究所

通信作者:魏旭东,Email:xdwei2000@yahoo.com

基因检测确诊。除去非 t(15;17)(15q22;17q21) 以及早期死亡病例,可供统计的 60 例患者经 ATRA (商品名艾立可,山东良福制药厂产品) 诱导分化治疗后达 CR, 常规用含蒽环类药物联合化疗 6 个疗程后,随机分为两组进行维持治疗:三联组(ATRA + 联合化疗 + As₄S₄) 30 例,其中男 16 例,女 14 例,中位年龄 34(14~65) 岁;二联组(ATRA + 联合化疗) 30 例,其中男 17 例,女 13 例,中位年龄 32(15~63) 岁。两组患者确诊时临床特征及血常规各项指标比较差异无统计学意义。

2. 治疗方案:

三联组: ATRA 40 mg/d 诱导治疗直至缓解。巩固治疗采用以下含蒽环类药物的联合化疗方案, DA 方案 2 个疗程: 柔红霉素 45 mg · m⁻² · d⁻¹ × 3 d, 阿糖胞苷(Ara-C) 100~150 mg · m⁻² · d⁻¹ × 7 d; HA 方案 2 个疗程: 高三尖杉酯碱 3 mg · m⁻² · d⁻¹ × 7 d, Ara-C 100~150 mg · m⁻² · d⁻¹ × 7 d; AA 方案 2 个疗程: 阿克拉霉素 35 mg · m⁻² · d⁻¹ × 3 d, Ara-C 100~150 mg · m⁻² · d⁻¹ × 7 d。共 6 个疗程。随后开始维持治疗,应用 ATRA(25 mg · m⁻² · d⁻¹ × 1 个月) + As₄S₄(5 粒/次,每日 3 次 × 1 个月,饭后服用) + 化疗,其中化疗应用 6-MP 50 mg 每日 2~3 次口服,用 1 个月; MTX 30~40 mg,每周 1 次,用 4 周。依次序贯交替治疗。治疗过程中监测血常规的变化。

二联组诱导缓解和巩固治疗同三联组,维持治疗过程中除了不加用 As₄S₄ 外,其余治疗方法及用药均同三联组。

两组患者维持治疗 2~3 年以上,第 2 年与第 3 年 As₄S₄、ATRA 及 6-MP 加 MTX 用法及用量同第 1 年,但治疗间歇期逐渐延长,直至停药。上述方案中的药物剂量在年龄偏大的患者中视情况略减低。中枢神经系统白血病的预防: CR 后行腰穿鞘内注射 MTX 10~15 mg + Ara-C 30~50 mg + 地塞米松 5 mg,每月 1 次,共 6 次,以后每 3~6 个月 1 次。

3. 微量残留白血病细胞的检测: 患者治疗前后均接受该项检测,应用 RT-PCR 法检测 PML-RAR α 融合基因,治疗后每 3~6 个月检测 1 次。若检测为阳性,则开始挽救治疗;若为阴性,则进入维持治疗阶段。

4. 疗效及不良反应的观察: APL 患者经 ATRA 治疗达 CR 后,巩固强化化疗及维持治疗期间监测血常规、骨髓象。此外还要监测患者的肝肾功能、心电图、凝血功能等,观察在维持治疗中是否有头痛、发

热、肌肉及关节疼痛、皮疹、皮肤瘙痒及恶心呕吐等药物的不良反应。

5. 疗效判断标准: 参照张之南等主编的第 2 版《血液病诊断及疗效标准》^[3] 进行评价。

6. 统计学处理: CCR 率的分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线法, Log-rank 检验; 两组之间率的比较采用 χ^2 检验。

结 果

1. 疗效分析: 三联组 30 例, 3 例复发, 复发率为 10.0%, 27 例 CCR, CCR 率为 90.0%; 二联组 30 例, 11 例复发, 复发率为 36.7%, 19 例 CCR, CCR 率为 63.3%。两组复发率差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 复发病例治疗结果: 所有复发患者均接受 As₂O₃ 诱导治疗, 三联组 3 例复发患者为分子遗传学复发, As₂O₃ 诱导治疗后 2 例再次获得 CR。二联组 5 例分子遗传学复发, 6 例临床复发患者经亚砷酸诱导治疗后再次获得 CR, 但最终有 5 例因再次复发而死于感染和其他相关并发症。

3. 两种治疗方案对 PML-RAR α 融合基因的影响: 60 例患者治疗前检测 PML-RAR α 融合基因均为阳性, 经 ATRA 诱导达 CR 时仍有 90% 以上患者为阳性, 随着缓解期的延长, 两组患者融合基因阳性率逐渐下降, 随访至 CR 后 3 年, 三联组 30 患者中 27 例(90.0%) 持续转阴, 二联组 30 例患者中 19 例(63.3%) 持续转阴, 三联组 PML-RAR α 融合基因持续转阴率明显高于二联组 ($P < 0.05$)。

4. 两种治疗方案对总生存(OS)率的影响: 三联组 30 例患者 3 年 OS 率为 100.0%; 二联组 25 例患者存活 3 年以上, 3 年 OS 率为 83.3%, 但两组患者 3 年 OS 率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

5. 不良反应: 维持治疗均在院外进行, 三联组患者中有 6 例(20.0%) 出现肝功能损害, 表现为 ALT、AST 轻度升高, 加强保肝及对症处理或疗程结束停药后即恢复正常; 12 例出现恶心、腹痛等消化道反应; 5 例出现窦性心动过速; 发生 I 度房室传导阻滞、双下肢轻度水肿、关节肌肉酸痛各 1 例, 未予特殊处理, 停药后自行恢复; 二联组患者 5 例出现肝功能损害, 表现为 ALT、 γ -GT 轻度升高, 停药后逐渐恢复; 发生消化道反应 7 例, 对症处理后恢复。

讨 论

近年来, 对 APL 发病的分子机制及诱导 APL 细

胞分化和凋亡的药物研究取得了突破性进展,使得 APL 患者 CR 率和无病生存期明显提高。但 CR 后如何维持治疗以获得长期生存仍是一个值得探讨的问题。APL 患者 CR 后单用 ATRA 或单用 As₂O₃ 维持治疗,复发率分别高达 81.3% 和 26.7%^[4]。有学者主张应用 ATRA + MTX + 6-MP 维持治疗^[5]。由于 ATRA、As₂O₃ 及联合化疗的作用机制不同,我们提出加用 As₄S₄ 维持治疗。我们比较了加用 As₄S₄ 与不加用 As₄S₄ 治疗的两组患者的复发率与 CCR 率,结果加用 As₄S₄ 组和未加用 As₄S₄ 组的 3 年累计 CCR 率分别为 90.0% 和 63.3%, 两组比较差异有统计学意义。本组患者 CR 后随访 3 年,随访中共有 14 例分子遗传学水平或临床复发,复发后应用 As₂O₃ 治疗,其中二联组 11 例再次 CR,说明其与 ATRA 无交叉耐药,但复发后出现再次复发概率增加。据此我们认为 APL 患者 CR 巩固治疗后应用 ARTA + MTX + 6MP + As₄S₄ 维持治疗有望降低复发率。本研究两组患者 3 年 OS 率无统计学差异,主要与二联组患者复发后应用亚砷酸重新获得缓解有关。

ATRA 和 As₂O₃ 治疗 APL 的主要机制在于对 PML-RAR α 融合蛋白的特异性降解作用。体外研究结果表明,ATRA 与 As₂O₃ 联合应用对耐药的 APL 细胞系有促凋亡和分化的效应^[6]。动物模型研究也证实,ATRA 联合 As₂O₃ 对 ATRA 耐药者的疗效较单用 ATRA 或 As₂O₃ 更佳^[7]。Giani 等^[8] 研究表明,As₂O₃ 与 ATRA 联合应用有协同促分化作用,2 种药物之间无交叉耐药。本研究结果表明化疗联合 ATRA 和 As₄S₄ 组患者融合基因转阴率明显高于化疗联合 ATRA 组,从临床上也证实这一理论。

As₂O₃ 治疗 APL 的主要不良反应为肝功能损害、骨髓抑制、心肌损害、食欲下降、四肢水肿、关节肌肉酸痛等。本组资料显示 CR 后联合 As₄S₄ 进行

维持治疗不良反应较轻,虽然胃肠道反应发生率较高,但多为一过性,并且停药后即可恢复正常,说明联用 As₄S₄ 治疗 APL 是可行的。但由于本组观察病例数较少,随访时间短,As₄S₄ 可能引起砷蓄积中毒,因此 As₄S₄ 应用至何时停药及其长期疗效有待进一步观察并深入研究。

参考文献

- Huang ME, Ye YC, Chen SR, et al. Use of all transretinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, 1988,72:567-572.
- 黄世林,郭爱霞,向阳,等. 复方青黛片为治疗急性早幼粒细胞白血病临床研究. *中华血液学杂志*, 1995,16:26-30.
- 张之南,沈悌,主编. 血液病诊断及疗效标准. 第 2 版. 北京: 科学出版社,1998. 172-174.
- 张鹏,王树叶,胡龙虎,等. 三氧化二砷治疗急性早幼粒细胞白血病七年总结——附 242 例分析. *中华血液学杂志*,2000,21:67-70.
- Shen ZX, Shi ZZ, Fang J, et al. All-trans retinoic acid/As₂O₃ combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101: 5328-5335.
- Jing Y, Wang L, Xia L, et al. Combined effect of all-trans retinoic acid and arsenic trioxide in acute promyelocytic leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood*,2001,97:264-269.
- Lallemant-Breitenbach V, Guillemain MC, Janin A, et al. Retinoic acid and arsenic synergize to eradicate leukemic cells in a mouse model of acute promyelocytic leukemia. *J Exp Med*, 1999, 189: 1043-1052.
- Giani M, Koken MH, Chelbi-Alix MK, et al. Combined arsenic and retinoic acid treatment enhances differentiation and apoptosis in arsenic resistant NB4 cells. *Blood*,1998,91:4300-4310.
- Tsimberidou AM, Giles FJ, Estey E, et al. The role of gemtuzumab ozogamicin in acute leukaemia therapy. *Br J Haematol*, 2006, 132: 398-409.

(收稿日期:2006-06-19)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

2007 年本刊可直接用英文缩略语的一些词汇

2007 年本刊对一些大家都比较熟悉的常用词汇将允许直接用英文缩写,即第一次出现时不用标注中文。

PBS(磷酸盐缓冲液)、FBS(胎牛血清)、Hb(血红蛋白)、WBC(白细胞计数)、BPC(血小板计数)、NF- κ B(核因子- κ B)、RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)、ELISA(酶联免疫吸附实验)、PaO₂(动脉血氧分压)、PaCO₂(动脉血二氧化碳分压)、Th(辅助性 T 淋巴细胞)、ALT(丙氨酸转氨酶)、AST(天冬氨酸转氨酶)、EBV(EB 病毒)、MCV(巨细胞病毒)、HBV(乙型肝炎病毒)、HCV(丙型肝炎病毒)、HIV(人类免疫缺陷病毒)、NK 细胞(自然杀伤细胞)、IL(白细胞介素)、IFN(干扰素)、TNF(肿瘤坏死因子)、EPO(红细胞生成素)、TPO(血小板生成素)、SCF(干细胞生长因子)、GM-CSF(粒-巨噬细胞集落刺激因子)、CFU-GM(粒-巨噬细胞集落形成单位)、TPA(佛波醇酯)、MTT 实验(噻唑蓝实验)、DIC(弥漫性血管内凝血)MRI(磁共振成像)。