

FLAG 方案诱导化疗初治急性单核细胞白血病的临床观察

杨斌¹ 王彪¹ 董伟民¹ 曹祥山¹

[摘要] 目的:初步探讨 FLAG 方案在初治急性单核细胞白血病(M₅)诱导化疗中的临床疗效和不良反应。方法:10 例初治 M₅ 患者,采用 FLAG 方案诱导化疗,具体用法为氟达拉滨(Flud)30 mg · m⁻² · d⁻¹,持续静脉滴注 30 min,第 1~5 天;阿糖胞苷(Ara-C)1 g · m⁻² · d⁻¹,Flud 结束后 4 h 开始,持续静脉滴注 4 h,第 1~5 天;粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 μg · kg⁻¹ · d⁻¹,皮下注射,第 0~5 天。以完全缓解率(CR)和有效率及不良反应作为观察指标。结果:1 个疗程 FLAG 方案诱导化疗患者 CR 率为 80%,有效率为 90%。化疗的不良反应主要为骨髓抑制和粒细胞缺乏所致的感染,未见严重的非血液系统不良反应。结论:FLAG 方案诱导化疗初治急性单核细胞白血病患者具有较高的 CR 率,不良反应可耐受。

[关键词] 白血病,单核细胞性,急性;FLAG 方案;诱导化疗

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0706-03

Clinical study of FLAG regimen as induction chemotherapy in the treatment of newly diagnosed acute monocytic leukemia patients

YANG Bin WANG Biao DONG Weimin CAO Xiangshan

(Department of Hematology, The First People's Hospital of Changzhou, The Third Affiliated Hospital of Soochow University, Changzhou, 213003, China)

Corresponding author: YANG Bin, E-mail: yangbinwang@sohu.com

Abstract Objective: To primarily evaluate the clinical efficacy and adverse reaction of FLAG regimen as induction chemotherapy for newly diagnosed patients with acute monocytic leukemia(M₅). **Method:** Ten cases of de novo adult AML M₅ were treated with FLAG regimen as induction chemotherapy which included fludarabine 30 mg · m⁻² · d⁻¹ over 30 min daily for 5 days and Ara-C 1 g · m⁻² · d⁻¹ for 5 days over 4 hours starting after 4 hours after completion of daily fludarabine. G-CSF 5 μg · kg⁻¹ · d⁻¹ subcutaneously daily on days 0 to 5. The complete remission(CR)rate and the overall response rate and adverse reactions were studied. **Result:** After one course of FLAG regimen as induction chemotherapy, the CR rate in 10 patients was 80%(8/10), the overall response rate was 90%(9/10). Myelosuppression and infections due to neutropenia were the most common adverse effects and severe non-hematologic toxicity was not observed. **Conclusion:** FLAG regimen achieves higher CR rate for newly patients with M₅ with acceptable toxicity. It is therefore worthy of popularization as induction chemotherapy for newly diagnosed patients with M₅.

Key words leukemia, monocytic, acute; FLAG regimen; induction chemotherapy

急性单核细胞白血病(M₅)是急性髓系白血病(AML)中一种特殊的亚型,具有独特的临床、细胞形态、细胞遗传学特征,化疗药物敏感谱也与其他亚型不同^[1]。应用常规 DA、IA 诱导方案,完全缓解(CR)率约 62%^[2]。FLAG 方案治疗难治和复发 AML 已有多数,国内外报道的 CR 率为 30%~80%,多数在 50% 左右^[3-6]。但目前国内关于 FLAG 方案诱导化疗初治 AML 的疗效报道甚少。为寻找更有效的诱导化疗方案,我科 2008 年以来采用 FLAG 方案诱导化疗初治 M₅ 患者 10 例,取得了较好的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

10 例患者均为 2008-01—2011-12 在我科收治的初治 M₅ 患者,其中男 6 例,女 4 例;中位年龄 36 (20~55)岁。所有病例根据 MIC(骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学)分型标准确诊^[7]。所有患者化疗前均知情同意并签署化疗知情同意书。入选标准是:①年龄 16~59 岁;②一般状况可,体能状态按 ECOG 评分≤2 分;③无严重心、肺疾患,无严重肝或肾功能不全;④无并发严重感染或代谢性疾病;⑤无其他恶性肿瘤。

1.2 FLAG 方案

氟达拉滨(Flud)30 mg · m⁻² · d⁻¹,持续静脉滴注 30 min,第 1~5 天;阿糖胞苷(Ara-C)1 g · m⁻² · d⁻¹,Flud 结束后 4 h 开始,持续静脉滴注 4 h;第

¹常州市第一人民医院 苏州大学附属第三医院血液科(江苏常州,213003)
通信作者:杨斌, E-mail: yangbinwang@sohu.com

1~5天;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,皮下注射,第0~5天。针对少数高白细胞的初治 M_5 患者接受 FLAG 方案化疗前行白细胞单采术降低白血病细胞负荷。

1.3 支持治疗

化疗期间给予水化、碱化、止吐、保肝等治疗。所有患者均在层流病房进行,在粒细胞下降时采取各种预防感染措施,包括口腔多种漱口水交替漱口、高锰酸钾坐浴、保持鼻腔湿润等, $\text{WBC} < 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 时应用 G-CSF。当有发热,体温 $> 38^\circ\text{C}$ 时,进行血培养、痰培养或其他分泌物培养并及时给予抗生素积极控制感染。当 $\text{Hb} < 60 \text{ g/L}$ 或感觉有明显胸闷、心悸时给予辐照或去白细胞红细胞输注等治疗。当 $\text{PLT} < 20 \times 10^9/\text{L}$ 或有出血表现时,给予辐照或去白细胞血小板悬液输注。

1.4 观察指标

①化疗前后血常规变化;②化疗前及化疗后骨髓像;③化疗前染色体检查;④化疗前后患者肝肾功能、心电图等检查。

1.5 疗效和不良反应评价标准

疗效评价标准参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[7],根据患者临床表现、外周血常规及骨髓像恢复情况分为 CR、部分缓解(PR)、未缓解(NR)。CR 率和 PR 率之和为有效率。不良反应评价按 WHO 不良反应分级标准进行评估,分为 0~IV 级^[8]。同时观察恶心呕吐、感染、出血、脱发和心脏、肝、肾毒性等不良反应。

2 结果

2.1 形态学亚型与染色体核型异常的关系

在 10 例 M_5 患者中,6 例为正常核型,4 例有克隆性核型异常,总的核型异常频率为 40%,7 例 M_{5a} 患者有 3 例克隆性核型异常,3 例 M_{5b} 患者只有 1 例克隆性核型异常。

2.2 临床疗效

10 例患者中,1 个疗程达到 CR 8 例,PR 1 例, NR 1 例,CR 率 80%,有效率 90%。4 例染色体核型异常患者其中 3 例获得 CR,1 例获得 PR。

2.3 不良反应

2.3.1 血液学不良反应 根据 WHO 不良反应分级标准,所有患者均出现 WBC IV 级毒性,WBC 下降最低点的中位值为 $0.52(0.10 \sim 1.50) \times 10^9/\text{L}$,中位时间为 $15(5 \sim 23)\text{d}$,造血恢复时 $\text{WBC} > 1.0 \times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 $16(5 \sim 35)\text{d}$,90%(9/10)患者出现红细胞 IV 级毒性,只有 10%(1/10)患者为红细胞 III 级毒性,100%患者出现血小板 IV 级毒性。

2.3.2 非血液学不良反应 化疗期间患者均有不同程度的恶心呕吐、感染、出血、脱发以及肝、肾功能改变等。其中 50%(5/10)患者出现 I~II 级恶心呕吐,应用止吐药物能控制症状。80%(8/10)患

者出现出血,毒性为 III~IV 级,10%(1/10)患者出现脱发,毒性为 I 级,20%(2/10)患者出现 I~II 级肝脏毒性反应。另一方面,患者感染发生率高达 90%(9/10),50%(5/10)患者发生 III~IV 级毒性,以肺部感染、败血症、上呼吸道感染为主,经针对性抗生素应用后均控制症状,体温正常。所有 10 例 M_5 患者均无肾脏和心脏毒性。

3 讨论

阿糖胞苷(Ara-C)是当今治疗 AML 最有效的化疗药物之一。它的疗效依赖于细胞内 5'-三磷酸阿糖胞苷(Ara-CTP)的浓度。Flud 系一种嘌呤类似物,其抗白血病的主要作用机制是通过抑制 DNA 合成,促进白血病细胞凋亡。一些体外及体内的实验表明,Flud 与 Ara-C 具有协同作用,在 Ara-C 用前 4 h 应用 Flud 可以增加白血病细胞内 Ara-CTP 的浓度,从而增强其抑制肿瘤的活性^[9]。亦有研究表明,G-CSF 可以通过动员静息的 G_0 期细胞进入 G_1 期,从而增强了骨髓中白血病细胞对 Ara-C 的敏感性,有利于白血病细胞的凋亡^[10]。因此,基于以上协同作用的机制,将 Flud、Ara-C、G-CSF 三者合用组成 FLAG 方案。FLAG 方案因能有效提高细胞内 Ara-CTP 浓度,临床上被广泛应用难治性和复发 AML 再诱导治疗^[3-6]。

对于 AML,目前国内常用诱导化疗方案为 HA、DA、IA 方案。其中 DA 方案是 AML 的标准诱导化疗方案。 M_5 临床较常见,极易出现髓外浸润,同时原发耐药者较多,治疗较困难,早期病死率较高,CR 率较低,常常易复发,预后较差。葛晋源^[11]应用 HA 方案诱导化疗 M_5 的 CR 率为 56.2%。秦彦等^[12]发现 DA 方案诱导化疗 M_5 的 CR 率为 46.7%。杨军等^[13]分析了 IA 方案诱导高危组 M_4/M_5 的 CR 率为 66.7%。Kantarjian 等^[14]分析了 1999—2008 年 114 例初治 AML 以 FLAG 方案作为一线诱导化疗的 CR 率为 93%。目前国内关于 FLAG 方案诱导化疗初治 AML 的疗效报道甚少。本组 10 例患者 1 个疗程 CR 率达 80%,远高于常规诱导方案。Haferlach 等^[15]研究发现 11q23 和 +8 染色体的出现与 M_5 明显有关,本组资料初步显示 11q23 和 +8 染色体核型异常的病例更常出现于 M_{5a} 中,与文献报道一致^[15],说明 M_{5a} 白血病细胞的基因组病变显著而复杂。

FLAG 方案的不良反应主要是骨髓抑制,表现为不同程度的全血细胞减少。根据 WHO 不良反应分级标准,本研究所有患者均出现 WBC 4 级毒性,90%患者出现红细胞 IV 级毒性,所有患者出现血小板 IV 级毒性。因此,为保证疗效,个体化应用 G-CSF、输注红细胞或血小板悬液等支持治疗非常重要。FLAG 方案的非血液学不良反应表现为不同程度的恶心呕吐、出血、脱发以及肝功能损害等,

给予止吐、保肝等对症处理后并未影响正常化疗。在骨髓抑制期大多数患者出现了感染,常以肺部感染、败血症、上呼吸道感染为主,但未出现因重症感染而死亡的病例,因此应尽量让患者入住层流病房隔离以减少感染的机会,一旦发生感染也应尽早采用广谱强效抗生素加以控制。本研究 FLAG 方案化疗 10 例 M_5 患者均无心脏毒性,由于 FLAG 方案不含蒽环类药物,心脏毒性较低,美国 NCCN 指南(2011 版)推荐用于心功能受损的初治 AML 患者诱导缓解治疗。

本研究资料初步显示,FLAG 方案诱导化疗初治 M_5 取得了较高的 CR 率和有效率,不良反应主要为骨髓抑制及继发感染,大部分患者均较好耐受,可以选择作为初治 M_5 患者的诱导化疗方案。由于本研究的病例数相对较少,尚需进一步扩大临床研究。

参考文献

- [1] ZWAAN C M, KASPERS G J, PIETERS R, et al. Cellular drug resistance profiles in childhood acute myeloid leukemia; differences between FAB types and comparison with acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 2000, 96: 2879—2886.
- [2] TALLMAN M S, KIM H T, PAIETTA E, et al. Acute monocytic leukemia (French-American-British classification M_5) does not have a worse prognosis than other subtypes of acute myeloid leukemia: a report from the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 1276—1286.
- [3] JACKSON G, TAYLOR P, SMITH G M, et al. A multicentre, open, noncomparative phase II study of a combination of fludarabine phosphate, cytarabine and granulocyte colony-stimulating factor in relapsed and refractory acute myeloid leukemia and de novo refractory anaemia with excess of blasts in transformation[J]. Br J Haematol, 2001, 112: 127—137.
- [4] 黄晓军, 路瑾, 陆道培. 氟达拉滨为主方案治疗难治复发急性白血病[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(6): 417—419.
- [5] 华东 FLAG 方案治疗协作组. 氟达拉滨联合阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子治疗复发和难治性急性髓系白血病[J]. 中华血液学杂志, 2005, 26(11): 684—685.
- [6] 肖音, 黎纬明, 邹萍. FLAG 方案治疗难治性急性白血病 47 例临床观察[J]. 临床血液学杂志, 2009, 22(6): 592—594.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 103—134.
- [8] 周学慧, 肖志坚. 国际工作组关于急性髓系白血病治疗试验的诊断、疗效标准的标准化、治疗结局和报告标准的修订建议[J]. 白血病·淋巴瘤, 2004, 13(4): 246—250.
- [9] BASHEY A, LIU L, IHASZ A, et al. Non-anthracycline based remission induction therapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia aged 60 or older[J]. Leuk Res, 2006, 30: 503—506.
- [10] HUBEK I, LITVINOVA E, PETERS G J, et al. The effect of G-CSF on the in vitro cytotoxicity of cytarabine and fludarabine in the FLAG combination in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Int J Oncol, 2004, 25: 1823—1829.
- [11] 葛晋源. HA 方案治疗 16 例急性单核细胞性白血病疗效观察[J]. 白血病·淋巴瘤, 2005, 14(5): 311—312.
- [12] 秦彦, 王全顺, 于力. MA 与 DA 方案诱导缓解急性单核细胞白血病的疗效比较[J]. 山西医药杂志, 2009, 38(8): 743—745.
- [13] 杨军, 刘晓力. IDA 方案治疗不同遗传学危险组急性髓系白血病 M_4/M_5 型临床疗效的比较[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(6): 1439—1442.
- [14] KANTARJIAN H, WANG X, PLUNKETT W K, et al. Treatment of core-binding-factor in acute myelogenous leukemia with fludarabine, cytarabine, and granulocyte colony-stimulating factor results in improved event-free survival[J]. Cancer, 2008, 113: 3181—3185.
- [15] HAFERLACH T, SCHOCH C, SHNITIGER S, et al. Distinct genetic patterns can be identified in acute monoblastic and acute monocytic leukemia (FAB AML M_5a and M_5b): a study of 124 patients[J]. Br J Haematol, 2002, 118: 426—431.

(收稿日期: 2012-01-22)

量和单位的规范用法

胆固醇、三酰甘油、葡萄糖的旧制单位 mg/dl 现已废除,新的法定计量单位为 mmol/L。胆固醇、三酰甘油、葡萄糖新旧单位之间的换算系数分别为: 0.025 9、0.011 3、0.055 5。例如: 胆固醇: $110 \text{ mg/dl} \times 0.025 9 \rightarrow 2.85 \text{ mmol/L}$; 三酰甘油: $20 \text{ mg/dl} \times 0.0113 \rightarrow 0.226 \text{ mmol/L}$; 血糖: $70 \text{ mg/dl} \times 0.055 5 \rightarrow 3.89 \text{ mmol/L}$ 。