

FLAG-IDA 方案可改善高危急性髓细胞性白血病患者初始诱导缓解治疗的疗效^{*}

鲁猛^{1*} 赵耀顺² 杨白梅² 骆思君³ 王志华⁴ 伍华英² 王芳²

¹廊坊市中医医院急诊科, 河北廊坊 065800

²华北石油管理局总医院血液内科, 河北任丘 062550

³华北石油二部医院内科, 河北任丘 062552

⁴华北石油中医医院内科, 河北任丘 062550

摘要 目的: 分析高危急性髓细胞性白血病(AML)患者采用 FLAG-IDA 方案[甲氧柔红霉素(IDA)联合氟达拉滨(Flu)、阿糖胞苷(Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]进行初始诱导缓解治疗的临床疗效及预后。方法:将 2010 年 1 月至 2017 年 1 月廊坊市中医医院急诊科诊治的 80 例 AML 患者纳入研究,采用随机数字表法将患者分为 FLAG-IDA 组(41 例)和对照组(39 例),FLAG-IDA 组予甲氧柔红霉素、氟达拉滨、阿糖胞苷及粒细胞集落刺激因子进行初始诱导缓解治疗,对照组予甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷组成的 IA/DA(3+7)方案进行初始诱导缓解治疗,记录患者治疗过程中出现的不良反应,比较 2 组患者在第一次诱导治疗结束后的临床疗效,并在患者第一次初始诱导缓解治疗结束后对患者进行为期 24 个月的随访,记录患者疾病复发或进展情况,比较 2 组临床疗效及预后。结果:FLAG-IDA 组第一次诱导治疗后的完全缓解率、总有效率、总生存率及无病生存率明显高于对照组,未缓解率明显低于对照组(P 均 <0.05);2 组部分缓解率及总不良反应发生率比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05)。结论:FLAG-IDA 方案用于高危 AML 患者初始诱导缓解治疗具有较好的临床疗效,且近期总生存率及无病生存率较高,无严重不良反应。

关键词 FLAG-IDA 方案;急性髓细胞性白血病;临床疗效;预后

中图分类号 R551.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220207

FLAG-IDA regimen can improve the efficacy of initial induction remission therapy in patients with high-risk acute myeloid leukemia LU Meng^{1*}, ZHAO Yao-shun², YANG Bai-mei², LUO Si-jun³, WANG Zhi-hua⁴, WU Hua-ying², WANG Fang².

¹Emergency Department, Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Langfang 065800;

²Department of Hematology, General Hospital of North China Petroleum Administration Bureau, Hebei Renqiu 062550;

³Department of Internal Medicine, the Second Hospital of North China Petroleum, Hebei Renqiu 062552; ⁴Department of Internal Medicine, North China Petroleum Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei Renqiu 062550, China

Corresponding author: LU Meng, E-mail: wss8147@sina.com

Abstract Objective: To analyze the clinical efficacy and prognosis of patients with high-risk acute myeloid leukemia (AML) treated with FLAG-IDA regimen [idarubicin (IDA) combined with fludarabine (Flu), cytarabine (Ara-C) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)] for initial induction remission therapy. Methods: A total of 80 AML patients diagnosed and treated in the Emergency Department of Langfang Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2010 to January 2017 were included in the study. The patients were divided into FLAG-IDA group (41 cases) and control group (39 cases) by the random number table method. The FLAG-IDA group was treated with IDA, Flu, Ara-C and G-CSF for initial induction remission therapy, and the control group was given the IA/DA(3+7) regimen composed of IDA combined with Ara-C for initial induction remission therapy. The adverse reactions of patients during treatment were recorded, the clinical efficacy of the two groups after the first induction therapy was compared, and the patients were followed up for a period of 24 months after the first initial induction remission therapy. The disease recurrence or progression of the patients was recorded, and the clinical efficacy and prognosis were compared between the two groups. Results: The complete remission rate, total effective rate, overall survival rate and disease-free survival rate after the first induction therapy were significantly higher, and the non-remission rate was significantly lower in the FLAG-IDA group than those in the control group (both $P <$

* 基金项目: 河北省卫健委科研课题(No:20201252)

* 通信作者: 鲁猛, E-mail: wss8147@sina.com, 河北省廊坊市银河北路 108 号

0.05)。There was no significant difference in the partial remission rate and total adverse reaction rate between the two groups (both $P > 0.05$). Conclusion: FLAG-IDA regimen has better clinical efficacy in the initial induced remission treatment of high-risk AML patients and higher short-term overall survival and disease-free survival rate, and there were no serious adverse reactions.

Key words FLAG-IDA regimen; Acute myeloid leukemia; Clinical efficacy; Prognosis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种高度侵袭性及异质性的血液肿瘤,可导致骨髓中骨髓原始细胞的积聚,出现骨髓衰竭,预后较差^[1-4]。AML 最常用的化疗方案为甲氧柔红霉素(Idarubicin, IDA)联合阿糖胞苷(Cytarabine, Ara-C)组成的 IA/DA (3+7),即连续输注 3 d 蒽环素及 7 d 阿糖胞苷,有研究通过增加阿糖胞苷或蒽环素剂量对 3+7 方案进行改进,但其临床疗效并未见明显改善,疾病复发及进展是目前治疗面临的主要问题^[5,6]。FLAG-IDA 方案[甲氧柔红霉素(IDA)联合氟达拉滨(Flu)、阿糖胞苷(Ara-C)和粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)]常被用于治疗复发/难治性 AML,有研究应用 FLAG-IDA 方案对患者进行初始缓解诱导治疗取得较好临床疗效^[7],本文观察 FLAG-IDA 方案用于治疗高危 AML 患者初始诱导的疗效及其预后。

资料与方法

一般资料 将 2010 年 1 月至 2017 年 1 月廊坊市中医医院急诊科诊治的 80 例高危 AML 患者纳入研究。纳入标准:①符合高危 AML 诊断标准^[8,9];②美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 ≤ 3 分。排除标准:①急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL);②合并严重心、脑、肾等器官疾病;③合并各种急、慢性感染;④同时患有其他恶性肿瘤;⑤严重精神-神经系统障碍;⑥妊娠期及哺乳期妇女。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有患者或家属知情并签署同意书。采用随机数字表法将患者分为 FLAG-IDA 组(41 例)和对照组(39 例)。2 组患者的一般资料比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05),见表 1。

方法 所有患者在治疗期间均予保肝、止呕吐、营养心肌等治疗。FLAG-IDA 组患者于治疗第 1~3 天予去甲氧柔红霉素 $10 \sim 12 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,第 1~5 天氟达拉滨 $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,维持 2 h,阿糖胞苷 $2000 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注,同时皮下注射 G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{d}$,共 5 d。对照组予标准

剂量阿糖胞苷 $[100 \sim 200 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 7 \text{ d}]$ 联合去甲氧柔红霉素 $[12 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d}) \times 3 \text{ d}]$ 治疗。2 个疗程后进行评估,初始诱导失败及复发者继续 FLAG[第 1~3 天予氟达拉滨 $30 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;第 1~5 天在氟达拉滨用药后 4 h 予阿糖胞苷 $1 \sim 2 \text{ g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注;治疗初始至第 5 天予 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射]或 CAG 方案[第 1~4 天阿克拉霉素(aclacinomycin, ACM) $20 \text{ mg}/\text{d}$,静脉滴注;第 1~4 天阿糖胞苷(Ara-C) $15 \text{ mg}/\text{m}^2$,皮下注射,12 h/次;第 1~14 天继续 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射]治疗,AML 患者缓解后,建议高危患者首选异基因造血干细胞移植,参考患者意愿选择继续巩固化疗或行异基因造血干细胞移植。对于化疗过程中出现严重不良反应或不耐受的患者予以停止治疗并选择其他化疗方案继续治疗,并在化疗后的第 21 天复查骨髓及血常规。

观察指标

临床疗效:根据《急性髓系白血病治疗的专家共识》^[10],以第一次诱导后患者缓解情况将临床疗效分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)及未缓解(non-remission, NR)。其中总有效率 = $(\text{CR} + \text{PR})/\text{总例数} \times 100\%$ 。所有患者的疗效评价均在化疗后的第 21 天复查骨髓及血常规。

总生存期及无病生存期:总生存期是指所有患者从开始治疗至死亡或随访截止的时间。无病生存期是指从治疗开始至首次诊断复发或疾病进展的时间计算。

不良反应:记录患者在治疗过程中出现的不良反应,如骨髓抑制、消化道出血等。

随访:在患者化疗结束后进行 24 个月的随访,前 6 个月每个月通过门诊进行随访,后每 2 个月通过门诊、电话进行随访,记录患者病情复发或进展情况。

统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用例数或百分数表示,组间比较采用卡方检验,采用 kaplan-Meier 法绘制生存曲线,Log rank χ^2 检验比较患者总生存期和无病生存期间的差异,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	FLAG-IDA 组(<i>n</i> = 41)	对照组(<i>n</i> = 39)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	55.38 ± 3.42	56.15 ± 3.36	1.015	0.313
性别(例)				
男	29	23	1.214	0.270
女	12	16		
ECOG 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	1.15 ± 0.27	1.21 ± 0.26	1.012	0.315
AML 分型(例)				
M2	10	8	2.029	0.917
M4	5	6		
M5	12	14		
M6	2	3		
M7	2	1		
MDS-AML	7	6		
t-AML	3	1		
骨髓细胞遗传学分型(例)				
复杂核型(≥3 个染色体异常)	21	19	0.050	0.823
伴 FLT3-ITD 的正常核型	9	7	0.200	0.655
-7,7q-	2	4	0.833	0.361
11q23 非 t(9;11)	1	4	2.085	0.149
t(9;22)	8	5	0.658	0.417
分子生物学分析(例)				
MLL-PTD 突变	3	2	0.163	0.686
ERG 过表达	6	3	0.965	0.326
FLT3-ITD 突变	11	9	0.150	0.698
FLT3-TKD 突变	2	1	0.297	0.586
c-Kit 突变	14	16	0.403	0.525
AF1q 突变	5	8	1.016	0.313
骨髓白血病细胞(% , $\bar{x} \pm s$)	70.38 ± 8.67	69.21 ± 8.93	0.595	0.554
白细胞(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	13.96 ± 2.75	13.04 ± 2.81	1.480	0.143
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	77.96 ± 12.17	76.02 ± 12.26	0.710	0.480
血小板(×10 ⁹ /L, $\bar{x} \pm s$)	45.81 ± 10.23	44.92 ± 10.79	0.379	0.706

结 果

临床疗效 FLAG-IDA 组患者 CR 及总有效率明显高于对照组($\chi^2 = 3.859, 4.195; P$ 均 < 0.05), NR 明显低于对照组($\chi^2 = 4.195; P = 0.041$), 而 2 组患者 PR 比较, 差异无明显统计学意义($\chi^2 = 1.131; P = 0.288$), 见表 2。

表 2 2 组患者临床疗效比较[例(%)]

临床疗效	FLAG-IDA 组(<i>n</i> = 41)	对照组(<i>n</i> = 39)	χ^2 值	<i>P</i> 值
CR	35(85.37)	26(66.67)	3.859	0.049
PR	4(9.76)	7(17.95)	1.131	0.288
NR	1(2.44)	6(15.38)	4.195	0.041
总有效率	40(97.56)	33(84.62)	4.195	0.041

总生存期及无病生存期 FLAG-IDA 组患者的总生存率明显高于对照组(Log Rank $\chi^2 = 3.875, P =$

0.049); FLAG-IDA 组患者的无病生存率亦明显高于对照组患者(Log Rank $\chi^2 = 5.075, P = 0.024$), 见图 1~2。

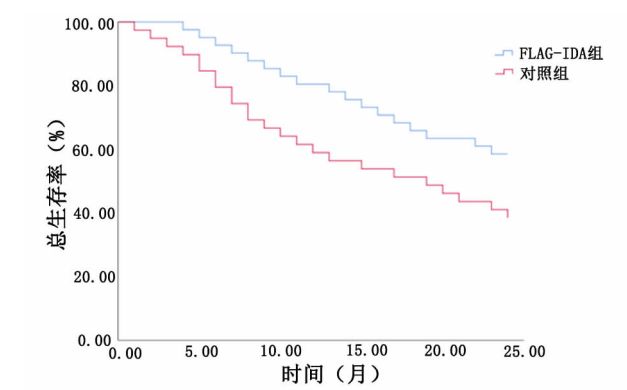


图 1 2 组患者总生存率比较

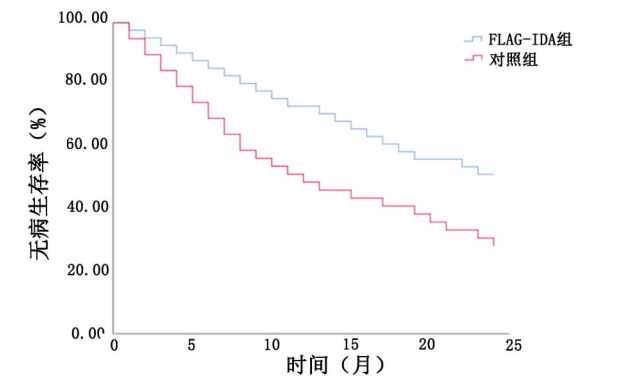


图2 2组患者无病生存率比较

不良反应 治疗过程中患者出现的不良反应经对症处理后均缓解,2组患者骨髓抑制、消化道反应及出血等不良反应发生率及总不良反应发生率比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05),见表3。

表3 2组患者不良反应比较[例(%)]

不良反应	FLAG-IDA 组 (<i>n</i> = 41)	对照组 (<i>n</i> = 39)	χ^2 值	<i>P</i> 值
骨髓抑制	40(97.56)	38(97.44)	0.001	0.971
消化道反应	32(78.05)	27(69.23)	0.803	0.370
出血	8(19.51)	6(15.38)	0.236	0.627
肝、肾损伤	5(12.20)	5(12.82)	0.007	0.933
心脏毒性	1(2.44)	2(5.13)	0.401	0.527
总不良反应	40(97.56)	39(100.00)	0.963	0.326

讨 论

目前,仍约有10%~40%的初诊AML患者在标准方案诱导治疗两个疗程后仍不能完全缓解,被称为原发难治性AML,而尽管部分患者可出现完全缓解,但仍有超过50%的患者会在随后出现疾病复发,故对于高危AML患者的初始诱导缓解治疗仍具有相当大的挑战^[11, 12]。

本研究中,FLAG-IDA方案在一个疗程初始诱导缓解治疗后,具有更高的完全缓解率、总有效率、总生存率及无病生存率。FLAG-IDA组患者总生存率、无病生存率明显高于对照组患者,表明FLAG-IDA方案不仅对临床疗效产生影响,还会影响患者缓解后的预后。有研究表明,FLAG-IDA方案具有更短的恢复时间及移植时间^[13],而更短的恢复时间会缩短骨髓移植的等待时间,提示从治疗到移植的时间更短,这可能是FLAG-IDA方案具有更好的总生存率及无病生存率的主要原因之一。

氟达拉滨为核苷抑制物,可在血浆中迅速脱磷酸,在载体的介导下进入细胞,经脱氧胞苷激酶磷酸化转化为2-F-Ara-ATP,从而起到抑制DNA及蛋白

质合成的作用,并能抑制RNA转录,最早被用于治疗淋巴增殖性疾病,现在被用于治疗难治/复发AML^[13]。G-CSF经皮下注射后能有效减轻骨髓抑制,缩短免疫细胞数量恢复正常的时间,可以有效改善患者放化疗后免疫细胞数量减少的情况,降低感染等不良反应发生的风险^[14]。去甲氧柔红霉素与氟达拉滨联用临床疗效增加,具有协同作用,而G-CSF则可使患者远期造血功能得到良好的恢复^[15]。此外,本研究结果显示2组患者恶心、骨髓抑制等不良反应发生情况及总不良反应发生率无明显差异,提示在保证患者耐受的情况下,FLAG-IDA方案具有更好的临床疗效及远期预后且安全性较高。

参 考 文 献

- 1 Skayneh H, Jishi B, Hleihel R, et al. A critical review of animal models used in acute myeloid leukemia pathophysiology [J]. *Genes (Basel)*, 2019, 10(8): 614-648.
- 2 Short NJ, Ravandi F. How close are we to incorporating measurable residual disease into clinical practice for acute myeloid leukemia? [J]. *Haematologica*, 2019, 104(8): 1532-1541.
- 3 向伟, 肖晖, 肖慕然, 等. 急性髓细胞白血病伴核仁磷酸蛋白突变1例病例报告并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1): 69-72.
- 4 侯丽丽, 蒋建华. 老年急性白血病营养状况调查及营养不良危险因素分析 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(1): 26-28.
- 5 Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129(4): 424-447.
- 6 Horowitz M, Schreiber H, Elder A, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1379-1389.
- 7 Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML15 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(27): 3360-3368.
- 8 侯理译, 刘霆, 王健民审校. 成人急性髓系白血病治疗指南. 国际输血及血液学杂志 [J]. 2006, 29(2): 167-177.
- 9 潘峻, 陈猛, 张丽. 高危急性髓系白血病诊疗进展: 第55届美国血液学会年会报道 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2014, 23(3): 129-132.
- 10 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182.
- 11 Yunsuk C, Hee LJ, Hyung LK, et al. Treatment outcomes and prognostic factors of patients with relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 4004-4010.
- 12 Koenig K, Mims A. Relapsed or primary refractory AML: moving past MEC and FLAG-IDA [J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(2): 108-114.
- 13 Solh MM, Solomon SR, Morris LE, et al. Improved post remission survival of non-favorable risk acute myelogenous leukemia (AML) patients following initial remission induction therapy with FLAG +/- Idarubicin versus 3 + 7 (Anthracycline + Cytarabine) [J]. *Leuk Res*, 2020, 93: 106318-106323.
- 14 杨辉, 于新发, 董维. 氟达拉滨联合中剂量阿糖胞苷用于急性髓系白血病巩固治疗的疗效 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(15): 2547-2549.
- 15 Behi J, Hassiki R, Said NB, et al. Optimization of PEGylation reaction time and molar ratio of rhG-CSF toward increasing bioactive potency of monoPEGylated protein [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 109: 888-895.
- 16 邵珊, 白海涛, 王椿, 等. 聚乙二醇重组人粒细胞集落刺激因子在复发难治恶性淋巴瘤自体外周血造血干细胞动员中的应用研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(13): 662-666.