

急性髓系白血病巩固治疗阿糖胞苷剂量与骨髓抑制程度相关性分析

黄桂琴 蔡晓亚 刘颖 李登举 尹璉

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探究急性髓系白血病(AML)巩固治疗阿糖胞苷剂量与骨髓抑制程度的相关性。方法:回顾性分析 141 例 AML 患者的临床特征及实验室检查结果,筛选标准为初诊原发性 AML,经 1~2 次诱导化疗取得形态学完全缓解,在院行缓解后第一次巩固治疗且治疗期间未复发。按巩固治疗方案阿糖胞苷剂量分为高剂量($1\sim 3\text{ g/m}^2$ q12h $\times 6$ 次)和低剂量($100\text{ mg/m}^2\times 5\sim 7\text{ d}$ 或 10 mg/m^2 q12h $\times 7\sim 14\text{ d}$)阿糖胞苷组,探究影响 AML 患者巩固治疗期间血小板减少以及粒细胞缺乏的因素。结果:高剂量阿糖胞苷组出现 3~4 级血小板减少及粒细胞缺乏症的比例高于低剂量阿糖胞苷组,出现的时间早于低剂量阿糖胞苷组(P 均 <0.01)。2 组在 3~4 级血小板减少及粒细胞缺乏症持续时间方面比较,差异无明显统计学意义(P 均 >0.05)。年龄及巩固治疗前外周血小板计数是影响患者 3~4 级血小板减少及粒细胞缺乏症持续时间的独立因素。结论:AML 巩固治疗阿糖胞苷剂量不影响 3~4 级血小板减少和粒细胞缺乏症持续时间,高剂量阿糖胞苷组巩固治疗更早出现血小板减少和粒细胞缺乏,有利于缩短住院时间从而节约医疗资源。

关键词 急性髓系白血病;巩固治疗;阿糖胞苷;血小板减少;粒细胞缺乏症

中图分类号 R552 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20250207

Analysis of the correlation between the dose of cytarabine and the degree of myelosuppression in consolidation therapy of acute myeloid leukemia HUANG Gui-qin, CAI Xiao-ya, LIU Ying, LI Deng-ju, YIN Jin. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: YIN Jin, E-mail: evita3482@qq.com

Abstract Objective: To investigate the correlation between the dose of cytarabine and the degree of myelosuppression in consolidation therapy for acute myeloid leukemia (AML). Methods: Clinical features and laboratory investigations of 141 AML patients were retrospectively analyzed, and the screening criteria were as follows: first diagnosis of primary AML, complete morphological remission achieved by 1-2 induction chemotherapy treatments, first consolidation treatment after remission at our hospital and no relapse during treatment. According to the dose of cytarabine in the consolidation regimen, the patients were divided into high-dose cytarabine group ($1\sim 3\text{ g/m}^2\times 6$ times) and low-dose cytarabine group ($100\text{ mg/m}^2\times 5\sim 7\text{ d}$ or 10 mg/m^2 q12h $\times 7\sim 14\text{ d}$) to investigate the factors affecting thrombocytopenia as well as granulocyte deficiency during consolidation therapy in AML patients. Results: High-dose cytarabine group showed a higher proportion of grade 3 or higher thrombocytopenia and agranulocytosis than low-dose cytarabine group, and both of them appeared earlier than low-dose cytarabine group (all $P < 0.001$). There was no significant difference between the high-dose cytarabine group and the low-dose cytarabine group in terms of the duration of grade 3 or higher thrombocytopenia and agranulocytosis. Age and peripheral platelet count before consolidation therapy were independent factors influencing the duration of grade 3 or higher thrombocytopenia and agranulocytosis in patients. Conclusion: AML consolidation therapy with cytarabine dose did not affect the duration of grade 3 or higher thrombocytopenia and agranulocytosis, and thrombocytopenia and agranulocytosis appeared earlier in the high-dose cytarabine group on consolidation therapy, which contributed to the shortening of hospitalization and thus the saving of healthcare resources.

Key words Acute myeloid leukemia; Consolidation therapy; Cytarabine; Thrombocytopenia; Agranulocytosis

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种遗传异质性血液系统恶性肿瘤,以化疗耐药,高复发率及低治愈率为特征,临床表现为贫血、出血、高热等多种症状。初诊 AML 治疗分为诱导缓解和缓解后巩固治疗两个阶段。随着诱导治疗药物和策略的不断更新和完善,AML 患者在诱导缓解阶段的骨髓缓解率明显提高,但 60 岁以下或者以上的患者治愈率仍然只有 35% ~ 40% 和 5% ~ 15%^[1]。AML 患者的预后与是否接受缓解后治疗及治疗方案密切相关^[2],基于阿糖胞苷的缓解后巩固治疗已被证明是预防骨髓缓解后复发的重要措施^[3]。本研究比较不同剂量阿糖胞苷为主体的方案作为缓解后治疗的安全性和医疗资源消耗差异,为 AML 患者骨髓缓解后巩固治疗方案中阿糖胞苷剂量的选择提供更多的依据。

资料与方法

1. 研究对象:从华中科技大学同济医学院附属同济医院病案科选取 2017 年 1 月至 2021 年 12 月血液内科 14 岁以上初诊原发性 AML 患者(不包括急性早幼粒细胞白血病),在本院通过 1 ~ 2 次诱导化疗达到形态学完全缓解(complete remission, CR)状态、行 CR 后第一次巩固治疗且疗效评估疾病未复发、外周血小板计数恢复至 $50 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 后出院的患者。AML 的诊断标准基于世界卫生组织(World Health Organization, WHO)分类^[4],并根据 2022 年欧洲白血病网络(European Leukemia Net, ELN)对 AML 诊断和管理的指导意见进行预后风险分层^[5]。本研究遵循《国际临床良好实践标准会议》和《赫尔辛基宣言》,经医院伦理委员会批准(TJ-IRB20220732),本研究患者均为匿名人组,故未签署知情同意书。

2. 治疗:本研究中所有患者均接受含阿糖胞苷巩固治疗方案。高剂量阿糖胞苷($1 \sim 3g/m^2$ q12h $\times$ 6 次) $\pm$ 其他化疗药物,标准剂量阿糖胞苷($100 mg/m^2 \times 5 \sim 7d$)和小剂量阿糖胞苷($10 mg/m^2$ q12h $\times 7 \sim 14 d$)化疗 $\pm$ 其他化疗药物。血小板减少的治疗包括预防性输注血小板(外周血小板计数 $< 20 \times 10^9/L$ 或患者有明显出血时)、重组人白介素-11 或重组人血小板生成素等药物治疗;粒细胞缺乏的治疗包括预防性使用粒细胞集落刺激因子、粒细胞巨噬细胞刺激因子等药物治疗^[6]。

3. 定义:形态学完全缓解标准为骨髓原始细胞 $< 5\%$;无循环原始细胞或有棒状小体的原始细

胞;无髓外疾病;中性粒细胞 $\geq 1.0 \times 10^9/L$;血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$ 。采用最新的美国国家癌症研究所的不良事件通用术语标准(CTCAE. v. 5. 0)对血小板减少严重程度进行分级:低于正常范围的下限至 $75 \times 10^9/L$,则血小板计数减少被视为 1 级, $< 75 \sim 50 \times 10^9/L$ 为 2 级, $< 25 \sim 50 \times 10^9/L$ 为 3 级, $< 25 \times 10^9/L$ 为 4 级。将外周血中性粒细胞 $< 0.5 \times 10^9/L$ 诊断为中性粒细胞缺乏。以开始使用阿糖胞苷的时间为第一天,计算血小板减少、粒细胞缺乏的起始时间。

4. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,图形绘制软件采用 Graph Pad Prism 9.0。分类变量用数字和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。不符合正态分布的连续变量用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数 Mann-Whitney U 检验。Spearman 相关系数评估年龄、巩固治疗前血小板和中性粒细胞计数与粒细胞缺乏持续时间、4 级血小板减少持续时间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 患者特征:本研究纳入 141 例 AML 患者,其中 75 例(53.2%)采用高剂量阿糖胞苷方案进行巩固治疗(HD 组),66 例(46.8%)采用标准剂量或小剂量阿糖胞苷进行巩固治疗(LD 组)。2 组在年龄、疾病特征、诱导次数、预后危险分层以及是否使用促造血药物等方面比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。

2. 阿糖胞苷剂量对骨髓抑制程度的影响:在 141 例诱导治疗获得形态学 CR 的 AML 患者中,128 例(90.8%)在第一次巩固治疗后出现 3 ~ 4 级血小板减少,3 ~ 4 级血小板减少持续时间为 8 d,4 级血小板减少持续时间为 4 d。HD 组出现 3 ~ 4 级血小板减少的比例高于 LD 组(97.3% vs. 83.3%),见图 1A;2 组的 3 ~ 4 级血小板减少持续时间、4 级血小板减少持续时间无明显差异,见图 1B ~ C。

122 例(86.5%)在第一次巩固治疗后出现粒细胞缺乏,粒细胞缺乏症持续时间为 5d。HD 组出现粒细胞缺乏的比例高于 LD 组(97.3% vs. 74.2%),见图 1D;2 组粒细胞缺乏症持续时间无差异,见图 1E。HD 组血小板的输注数量高于 LD 组(2 人份 vs. 1 人份),见图 2A;2 组促造血药物治疗剂量无明显差异,见图 2B。

总体患者开始出现 1 ~ 2 级血小板减少的时间

表 1 患者基本特征

项目	总体 (n = 141)	HD 组 (n = 75)	LD 组 (n = 66)	P 值
女性[例(%)]	64(45.4)	41(54.7)	23(34.8)	0.018
年龄[岁, $M(Q_1, Q_3)$]	43(30,54)	39(30,51)	46(30,57)	0.094
ELN 危险分层[例(%)]				0.137
良好	69(48.9)	40(53.3)	29(43.9)	
中等	46(32.6)	19(25.3)	27(40.9)	
不良	26(18.4)	16(21.3)	10(15.2)	
诱导次数[例(%)]				0.429
1 次	119(84.4)	65(86.7)	54(81.8)	
2 次	22(15.6)	10(13.3)	12(18.2)	
巩固治疗前血小板计数 [$\times 10^9/L$, 岁, $M(Q_1, Q_3)$]	342(252,480)	356(216,485)	314(256,454)	0.663
巩固治疗前中性粒细胞 [$\times 10^9/L$, 岁, $M(Q_1, Q_3)$]	3.1(2.3,4.6)	3.2(2.2,4.5)	3.3(2.5,4.3)	0.840
使用促造血药物[例(%)]	93(66.0)	54(72.0)	39(59.1)	0.106

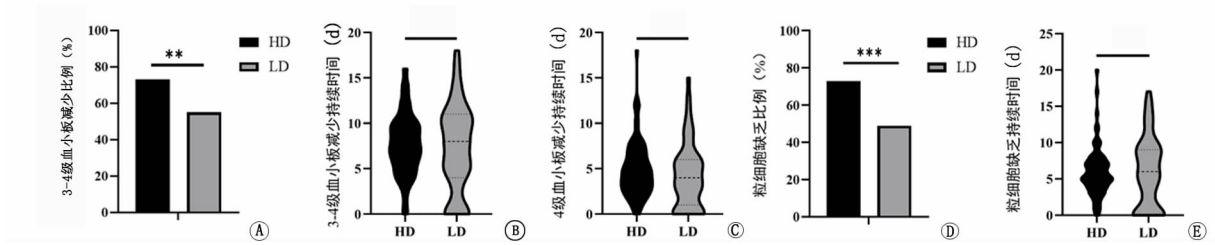


图 1 骨髓抑制程度 (A:3~4 级血小板减少比例;B:3~4 级血小板减少持续时间;C:4 级血小板减少持续时间;D:粒细胞缺乏比例;E:粒细胞缺乏持续时间;与 HD 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)

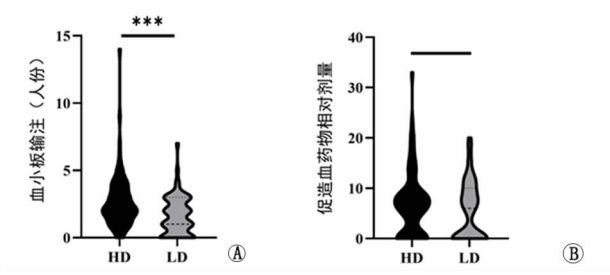


图 2 支持治疗 (A:血小板输注情况;B:促造血药物相对剂量;与 HD 组比较, *** $P < 0.001$)

为化疗后第 9 天,开始出现 3~4 级血小板减少的时间为化疗后第 11 天。HD 组开始出现 1~2 级血小板减少的时间早于 LD 组,见图 3A,开始出现 3~4 级血小板减少的时间早于 LD 组,见图 3B;总体患者开始出现粒细胞缺乏的时间为化疗后第 10 天,HD 组开始出现粒细胞缺乏的时间早于 LD 组,见图 3C。

3. 骨髓抑制程度相关性分析:在 141 例 AML 患者中,4 级血小板减少持续时间与巩固治疗前血小板计数和年龄呈负相关,见图 4A~B。LD 组中,4 级血小板减少持续时间与年龄呈负相关,见图 4C;

HD 组中,4 级血小板减少持续时间与巩固治疗前血小板计数呈负相关,见图 4D。

粒细胞缺乏持续时间与巩固治疗前血小板计数和年龄呈负相关,见图 4E~F。LD 组中,粒细胞缺乏持续时间与年龄呈负相关,见图 4G;HD 组中,粒细胞缺乏持续时间与巩固治疗前血小板计数呈负相关,见图 4H。在总体患者样本和各阿糖胞苷剂量组别中,巩固治疗前中性粒细胞计数与血小板减少持续时间、粒细胞缺乏持续时间均无明显相关性。

讨 论

对于阿糖胞苷在 AML 巩固治疗中的剂量探索已有 30 余年^[3,7],由于在白血病细胞内阿糖胞苷水平不足导致耐药与血液中高剂量阿糖胞苷达到饱和时增加的毒性^[8]之间难以找到最佳平衡点。阿糖胞苷作为一种抗代谢的肿瘤治疗药物,其半衰期非常短,作用效益不仅取决于给药方式,还取决于给药剂量和给药持续时间。巩固治疗倾向于选择高剂量阿糖胞苷,其耐药性可以通过显著增加药物剂量来克服,而峰值浓度造成的毒性影响要小于延长药物

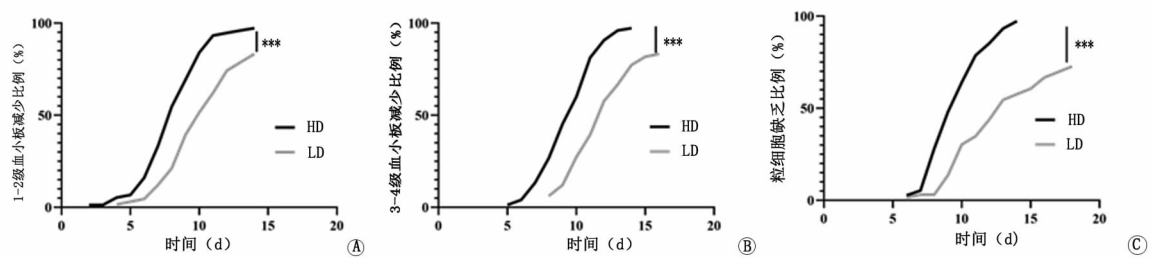


图3 不良反应出现时间(A:1~2级血小板减少出现时间;B:3~4级血小板减少出现时间;C:粒细胞缺乏出现时间;与HD组比较,*** $P<0.001$)

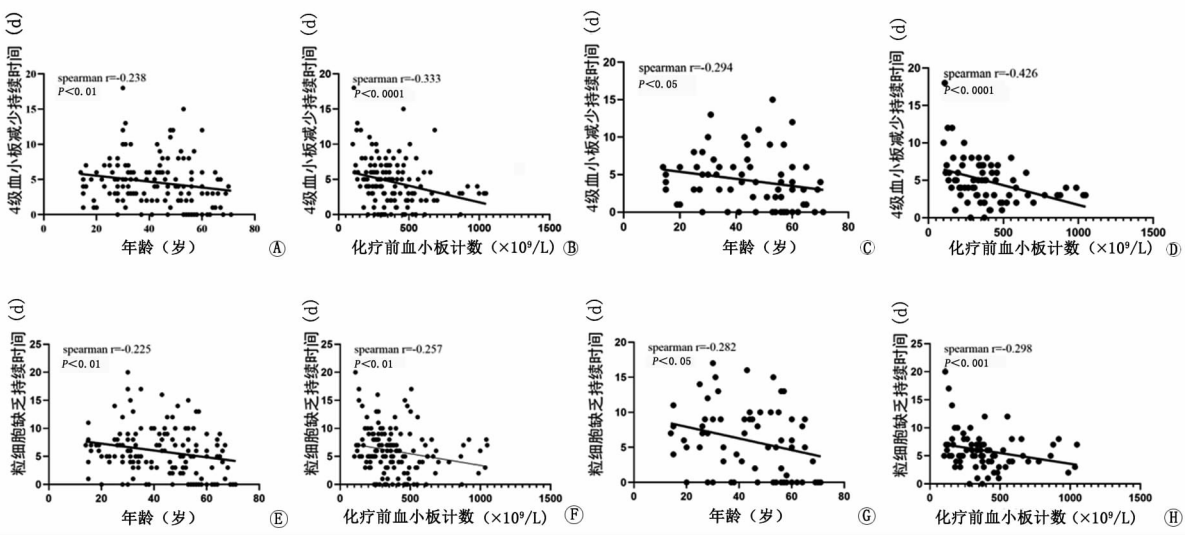


图4 骨髓抑制程度的相关性分析(A:4级血小板减少持续时间与年龄的相关性;B:4级血小板减少持续时间与巩固治疗前血小板计数的相关性;C:LD组中4级血小板减少持续时间与年龄的相关性;D:HD组中4级血小板减少持续时间与巩固治疗前血小板计数的相关性;E:粒细胞缺乏持续时间与年龄的相关性;F:粒细胞缺乏持续时间与巩固治疗前血小板计数的相关性;G:LD组中粒细胞缺乏持续时间与年龄的相关性;H:HD组中粒细胞缺乏持续时间与巩固治疗前血小板计数的相关性)

暴露时间。剂量探索的研究表明6 d内每12小时 3 g/m^2 是最大耐受方案, 4.5 g/m^2 会产生严重的小脑毒性^[7]。国内外AML治疗指南中对缓解后巩固治疗的阿糖胞苷剂量也在持续更新。

目前已有众多文献对不同剂量阿糖胞苷的血液毒性进行了研究,但结论尚存在较大差异。有研究认为血液学毒性与阿糖胞苷剂量方案之间存在明确的关系^[9],阿糖胞苷(100 mg/m^2 或 400 mg/m^2 ,5d)出现发热和中性粒细胞减少需要住院以及需要血小板输注的患者比例低于阿糖胞苷($3\text{ g/m}^2\text{ q12h}$,6次)。另一项前瞻性研究表明阿糖胞苷累计剂量 36 g/m^2 与阿糖胞苷累计剂量 12 g/m^2 相比,未导致更高的感染率及更长的血小板恢复时间和血小板输注数量^[10]。一项评估AML患者CR后不同剂量阿糖胞苷毒性的研究表明,阿糖胞苷($3\text{ g/m}^2\text{ q12h}\times 6$ 次)和阿糖胞苷($1\sim 2\text{ g/m}^2\text{ q12h}\times 6$ 次)在3~4级血液学和非血液学毒性作用没有显著差异^[11]。

国内研究同样表明 1 g/m^2 与 3 g/m^2 阿糖胞苷对血小板计数的影响差异不大^[12]。几乎所有剂量阿糖胞苷的患者均出现血液学不良事件,虽然大剂量阿糖胞苷的发生率最高,但与中剂量或标准剂量相比并无显著差异^[13]。本研究的主要缺点是未对不同阿糖胞苷剂量患者的后期复发率及长期生存时间进一步随访,仅对已发表文献进行了总结。早期研究表明,与持续5日输注标准剂量阿糖胞苷(100 g/m^2 或 400 g/m^2)相比,高剂量阿糖胞苷(3 g/m^2)的无病生存率更高^[9]。之后有研究表明,累积的间接证据可能表明中剂量阿糖胞苷(1 g/m^2)足以达到最大的抗复发作用^[14]。当考虑以中剂量阿糖胞苷代替高剂量阿糖胞苷时,又有研究表明在年龄 <60 岁的低危成人患者巩固治疗中,中剂量阿糖胞苷组($1.5\text{ g/m}^2\text{ q12h}$ 第1,3,5天/第1~3天)复发风险明显高于高剂量阿糖胞苷组($3\text{ g/m}^2\text{ q12h}$,第1,3,5天)^[15]。关于缓解后阿糖胞苷给药方案的这些研

究异质性很大,高剂量阿糖胞苷的定义不一致,因此难以得出统一的建议。与以往的研究相比,本研究收集了血小板减少粒细胞缺乏出现的比例,血小板及中性粒细胞恢复时间以及血小板输注数量,此外还增加了对血小板减少和粒细胞缺乏开始出现的时间分析,尝试对骨髓抑制程度进一步分析。

本研究回顾性比较了 HD 组与 LD 组对骨髓抑制的情况,严格要求了患者达到骨髓缓解及完全的血液学恢复,对血液学不良反应增加了对开始时间及持续时间的观察。结果表明,HD 组的血液学不良事件发生率和输血需求更高,但不良反应开始出现的时间更早,中性粒细胞缺乏和 3~4 级血小板减少的持续,有利于 HD 组缩短住院时间,而住院时间长短是影响住院费用的主要决定因素^[16],这意味着 HD 组可能在具有相同治疗安全性时,更有利于医疗资源的充分使用。其他相关分析发现,4 级血小板减少持续时间与巩固治疗前血小板计数呈负相关,这表明外周血小板计数可作为选择不同强度化疗方案的参考指标之一;在总体患者组和 LD 组中,4 级血小板减少持续时间和粒细胞缺乏持续时间均与年龄呈负相关,与老年人更倾向于低剂量阿糖胞苷治疗一致。

本研究发现初诊 AML 患者 CR 后的第一次巩固治疗期间,高剂量阿糖胞苷并没有发生比标准剂量或小剂量阿糖胞苷持续时间更长的血液学不良反应,且前者更早出现的血小板减少和粒细胞缺乏更有利于缩短住院时间从而节约医疗资源。本研究是一项小型单中心回顾性研究,纳入的病例数较少,后期可以通过多中心合作的方式获取更大的样本量,对不同阿糖胞苷剂量分组更加精细化,从而进一步分析不同剂量阿糖胞苷对骨髓抑制程度的影响。

参 考 文 献

1 Newell LF, Cook RJ. Advances in acute myeloid leukemia [J]. BMJ, 2021, 375: n2026.

2 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(2023 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 705-712.

3 Champlin R, Gajewski J, Nimer S, et al. Postremission chemotherapy

for adults with acute myelogenous leukemia; improved survival with high-dose cytarabine and daunorubicin consolidation treatment [J]. J Clin Oncol, 1990, 8(7): 1199-1206.

4 Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.

5 Döhner H, Wei AH, Appelbaum FR, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022 recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN [J]. Blood, 2022, 140(12): 1345-1377.

6 葛仁英, 徐旭燕. 急性白血病患者粒细胞缺乏患者预防性应用抗生素的疗效及安全性分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(4): 339-342.

7 Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, et al. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission; long-term follow-up and results [J]. J Clin Oncol, 1989, 7(9): 1260-1267.

8 Schiffer CA. Optimal dose and schedule of consolidation in AML; is there a standard? [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2014, 27(3-4): 259-264.

9 Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B [J]. N Engl J Med, 1994, 331(14): 896-903.

10 Schaich M, Röllig C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(19): 2696-2702.

11 Wu D, Duan C, Chen L, et al. Efficacy and safety of different doses of cytarabine in consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia patients: a network meta-analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 9509.

12 李小雨, 秦福丽, 孙晓燕, 等. 不同剂量阿糖胞苷联合伊达比星治疗急性髓细胞性白血病患者患者的疗效及安全性观察 [J]. 中国合理用药探索, 2022, 19(4): 71-76.

13 曹素素. 急性髓系白血病诱导缓解后不同剂量阿糖胞苷巩固治疗方案有效性的真实世界研究 [D]. 安徽医科大学, 2022.

14 Löwenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2013, 121(1): 26-28.

15 Kolla BC, Halim NAA, Cao Q, et al. High risk of relapse with intermediate dose cytarabine for consolidation in young favourable-risk acute myeloid leukaemia patients following induction with 7 + 3; a retrospective multicentre analysis and critical review of the literature [J]. Br J Haematol, 2021, 194(1): 140-144.

16 Ning L, Li D, Lu P, et al. Exploring the determinants that influence hospital costs of induction therapy for acute myeloid leukemia [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(5): 1211-1218.

(2024-03-26 收稿 2024-04-24 修回)