经验交流

三氧化二砷联合 TA 方案治疗难治性急性髓系白血病 30 例疗效分析

刘小莲，朱万寿，邓志萍，何　洲，黄世俭，李胜华

作者单位：525200　广东，高州市人民医院血液科

作者简介：刘小莲(1971－)，女，大学本科，学士，副主任医师，研究方向：难治性白血病的诊断和治疗。E-mail：GZZC007@163.com

通讯作者：朱万寿(1965－)，男，大学本科，学士，主任医师，科室主任，研究方向：难治性白血病的诊断和治疗。E-mail：ZWS56789@126.com

[摘要]　**目的**　观察三氧化二砷(As_2O_3)联合 TA 方案治疗急性难治性髓系白血病的疗效和不良反应。**方法**　30 例难治性急性髓系白血病患者均给予 As_2O_3 + TA 方案化疗(As_2O_3 10 mg d1－10，THP 20 mg/m² d1－3，Ara-C 0.2 d1－7)。**结果**　30 例患者中，完全缓解(CR)18 例(60.0%)，部分缓解(PR)6 例(20.0%)，未缓解(NR)6 例(20.0%)，总有效率 80%。**结论**　As_2O_3 联合 TA 方案治疗难治性白血病疗效好，不良反应轻。

[关键词]　难治性急性髓系白血病；　吡喃阿霉素；　三氧化二砷；　阿糖胞苷

[中图分类号]　R 733.7　[文献标识码]　B　[文章编号]　1674－3806(2010)01－0080－02

doi:10.3969/j.issn.1674－3806.2010.01.35

Clinical efficacy of arsenic trioxid combined with TA for refractory acute myeloid leukemia　*LIU Xiao-lian, ZHU Wan-shou, DENG Zhi-ping, et al. Department of Haemotology and Rheuneatology, Gaozhou People's Hosiptal, Guangdong 525200, China*

[**Abstract**]　**Objective**　To observe the efficacy and side effect of the As_2O_3 combined with TA for refractory acute myeloid leukemia (AML). **Methods**　Thirty patients with refractory AML were treated by As_2O_3 combined with TA(As_2O_3 10 mg d1－10, THP 20 mg/m² d1－3, Ara-C 0.2 d1－7). **Results**　Complete remission (CR) rate of 30 patients was 60%, partial remission rate was 20%, and the non remission rate was 20%. **Conclusion**　As_2O_3 combined with TA can treat refractory AML with higher CR rate and slight side effects.

[**Key words**]　Refractory acute myeloid leukemia;　Pirarubicin;　Arsenic trioxid;　Cytarabine

纵观近几十年来，急性髓系白血病(AML)的治疗已经取得了一定的进展，初治的成人 AML 完全缓解率已经达到 70%以上，但仍有一部分患者对一线化疗不敏感，同时其他一部分已经缓解的患者会存在复发，从而成为难治性 AML。难治性 AML 仍然是目前白血病治疗上的难点。其诊断标准[1]：(1)急性髓系白血病(AML-M3 除外)用经典方案诱导化疗 2 个疗程未获完全缓解(CR)；(2)首次 CR 6 个月内复发，或 6 个月后复发经正规诱导化疗失败；(3)多次复发。凡符合上述条件之一者，即可诊断为难治性急性白血病。2006-01～2009-05 我们应用亚砷酸(As_2O_3)联合 TA 方案(吡喃阿霉素/THP，阿糖胞苷/Ara-C)治疗成人难治性 AML 30 例，获得较好疗效，现初步总结报道如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　全部病例经骨髓形态分析确诊为急性髓系白血病，诊断按文献[2]标准。经予 DA 方案治疗后骨髓未达完全缓解的难治性白血病 30 例，其中男 20 例，女 10 例，年龄 18～55 岁，中位年龄 39 岁。M1 者 2 例，M2 者 5 例，M4 者 7 例，M5 者 10 例，其中由骨髓增生异常综合征(MDS)转变而来共 6 例。

1.2　治疗方法　全部病例均接受 As_2O_3 + TA 方案化疗(As_2O_3 10 mg d1－10，THP 20 mg/m² d1－3，Ara-C 0.2 d1－7)。具体方法：As_2O_3 10 mg 加入 250 ml 5%葡萄糖氯化钠中避光静滴，1 次/d；THP 20 mg/m² 加入 5%葡萄糖 40 ml 静推，1 次/d；Ara-C 0.1 加入 0.9%氯化钠 40 ml 中静推，2 次/d。

1.3　观察指标　化疗前后详细观察并记录临床症状、体征及副反应情况，监测血常规、肝肾功能变化，化疗结束后 14～21 d 复查骨髓。当病人中性粒细胞值 $<0.5\times10^9$/L 时，根据情况应用重组促人粒细胞生长因子(G-CSF，300 μg/d 至中性粒细胞值 $>0.5\times10^9$/L)，合并感染者及时用抗生素，贫血、血小板低时酌情输红细胞或血小板。

1.4　缓解标准　依照 1987 年《全国白血病化学治疗讨论会提出的急性白血病疗效标准》[3]。具体如下：(1)完全缓解(CR)。①骨髓象，原粒细胞Ⅰ型＋Ⅱ型(原单＋幼单或原淋

万方数据

+幼淋巴细胞)≤5%,红细胞及巨核细胞系正常;②血象,血红蛋白100 g/L(男)或≥90 g/L(女及儿童),中性粒细胞绝对值≥1.5×10⁹/L,血小板≥100×10⁹/L,外周血分类中无白血病细胞;③临床表现,无白血病浸润所致的症状和体征,生活正常或接近正常。(2)部分缓解(PR)。骨髓原粒细胞Ⅰ型+Ⅱ型(原单+幼单或原淋+幼淋)>5%,但≤20%,或临床表现、血象2项中有1项未完全达到标准者。(3)未缓解(NR)。骨髓象、血象及临床表现3项均未达上述标准者。

2 结果

2.1 临床疗效 30例患者中,完全缓解(CR)18例(60.0%),部分缓解(PR)6例(20.0%),未缓解(NR)6例(20.0%),总有效率80%。其中由MDS转化白血病的6例中,获CR 3例,PR 1例,NR 2例。

2.2 血液学毒性 中性粒细胞NEU平均最低值分别为(0.11±0.15)×10⁹/L,NEU<0.5×10⁹/L,发生率为89%,平均持续时间为15.6 d;PLT平均最低值分别为(11±3.5)×10⁹/L,PLT<20×10⁹/L,发生率为78.5%,平均持续时间为10.3 d。30例病人均出现不同部位、不同程度的感染(骨髓抑制期出现发热,体温>38 ℃),常见的感染部位有呼吸道、肺部、肛周、胃肠道,偶见鼻窦、胆道、泌尿道、眼和导管口等。

2.3 消化道、肝脏、肾脏、皮肤黏膜出血发生情况 30例病人中出现恶心呕吐、肝脏损害、肾脏损害、皮肤黏膜出血的例数分别是20例、13例、4例和23例。

3 讨论

3.1 难治性白血病预后较差,发生难治性的主要原因是白血病细胞对多种治疗药物耐药,因此调整化疗方案,以无交叉耐药的药物联合组成化疗方案是针对难治性白血病的主要措施之一,从而有望使这部分患者再次完全缓解。

3.2 Thp为阿霉素4-O-吡喃基取代衍生物,是一种新的半合成蒽环类抗癌药物,目前国外的临床研究领域主要是针对实体肿瘤,涉及急性白血病的报道很少。国内以含Thp的化疗方案治疗难治性急性白血病的研究报道目前少见报道。吡柔比星用于治疗复发难治白血病的疗效不一,且吡柔比星单疗程剂量多在120 mg以下,总有效率为60%左右[4,5]。砷剂在临床上对急性早幼粒细胞白血病(APL)治疗已经取得了极大的突破,通过砷剂独特的促进细胞凋亡和部分分化的机制,目前应用治疗血液恶性相关性疾病已经越来越广泛,也为其参与联合用药提供了新的思路[6]。已有研究显示三氧化二砷不仅对新诊断的急性白血病有效,而且对难治/复发的急性髓性白血病患者也有疗效。

3.3 亚砷酸可选择性地将肿瘤细胞停滞在G_2期/M期,为化疗提供杀死肿瘤细胞的最佳时机。阿糖胞苷(Ara-c)对S期敏感,抑制DNA多聚酶而抑制DNA的合成。吡喃阿霉素(THP)是新一代的蒽环类抗肿瘤抗生素,可使肿瘤细胞中止于G_2期,不能进行细胞分裂,导致肿瘤细胞死亡。

3.4 我们在TA方案中加入As_2O_3,能减少THP的用量,减少THP的毒副作用,并且能减少As_2O_3的用量,缩短用单用亚砷酸的使用时间,使其缓解有效率有明显提高,表现出了一种协同作用。在本组观察30例难治急性髓系白血病中,CR率为60%,有效率为80%,均高于文献报道。此方案主要不良反应是骨髓抑制,其发生率及严重程度轻于当前常用的一线化疗药物[4,5]。

3.5 综上所述,砷剂联合TA方案对难治性急性髓系白血病的作用是明确的,虽然远期疗效可能不令人满意,但至少可以为准备移植的患者争取机会和时间,同时也是为预后不良的患者提供了一个有效的治疗手段。难治性急性髓系白血病的治疗随着新的化疗药及化疗方案的不断出现,CR率还将得到进一步提高。应用砷剂联合TA方案治疗难治性急性髓系白血病是一个新的重要方向,值得临床进一步应用研究。不足的是我们总结的病例数较少,而且未做对照比较,需要更多地进行疗效评价及研究观察来不断的总结经验。

参考文献

1 第二届全国难治性白血病研讨会纪要.难治性白血病诊断标准[J].白血病.淋巴瘤,2000,9(1):63.

2 张之南,沈 悌.血液病诊断及疗效标准[M].第3版.北京:科学出版社,2008:214-218.

3 全国白血病化学治疗讨论会.急性白血病疗效标准[J].中华血液学杂志,1988,9(4):184.

4 广州市白血病协作组.吡柔比星联合化疗方案治疗初治高危、复发难治性急性白血病例疗效分析[J].中华血液学杂志,2006,18(3):196-197.

5 上海市白血病协作组.以吡柔比星为主的联合化疗方案治疗恶性血液病212例临床观察[J].中华血液学杂志,2005,26(1):58-59.

6 郭 智,楼金星,谭晓华,等.砷剂治疗骨髓增生异常综合征15例的效果[J].华北国防医药,2006,18(3):196-197.

[收稿日期 2009-08-18][本文编辑 谭 毅 刘京虹]

万方数据