临床研究 文章编号:0253-3626(2010)06-0948-03

FAT 方案治疗复发/难治急性白血病临床观察

罗 云,娄世锋,陈 姝,陈 林,周 慷,邓建川
(重庆医科大学附属第二医院血液科,重庆 400010)

【摘 要】目的:研究氟达拉滨(Flu)、阿糖胞苷(Ara-C)及拓扑替康(Top)联合应用(FAT 方案)治疗复发/难治急性白血病的疗效和不良反应。方法:Flu 25 mg/(m²·d)静脉滴注 30 min,d 1~5;Ara-C 1~2 g/(m²·d)静脉滴注 4 h,d 1~5;Top 1.2 mg/(m²·d)静脉滴注 2 h,d 1~3;在 WBC<1×10⁹ 个/L 时用 G-CSF 5 μg/(kg·d)直至 WBC>4×10⁹ 个/L 共治疗 9 例复发/难治急性白血病。结果:9 例患者 6 例获得完全缓解,1 例部分缓解,2 例无效;毒副反应包括骨髓抑制、发热、腹泻、轻度肝损伤等。结论:FAT 方案治疗复发难治急性白血病有较好的疗效,且毒副作用可以耐受,可用于治疗其他化疗方案无效的复发/难治急性白血病,为患者赢得了进行造血干细胞移植的时机。

【关键词】急性白血病;氟达拉滨;联合化疗
【中国图书分类法分类号】R733.71 【文献标识码】A 【收稿日期】2009-05-12

FAT regiment for patients with relapsed, refractory acute leukemia

LUO Yun, et al
(*Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To observe the therapeutic effects and side effects of FAT (fludarabine, cytarabin, and topotecan) regimen for relapsed or refractory acute leukemia. *Methods*: The regiment consisted of Flu 25 mg/(m²·d) iv 30 min, from dl to d5; Ara-C 1.0 or 2 g/(m²·d) iv 4 h, from dl to d5, and Top 1.2 mg/(m²·d)iv 2h, form d1 to d3. G-CSF was to employ from WBC<1.0×10⁹/L until the WBC>4×10⁹/L. 9 cases of refractory or relapsed acute leukemia were treated with this regimen. *Results*: In all the 9 cases of leukemia, 6 cases achieved the complete remission (6/9), 1 case had achieved partly remission and 2 cases had no response. The main toxicities were myelosupression, fever, diarrhea and slight hepatic injury. *Conclusion*: FAT regiment shows favorable outcome for refractory or relapsed acute leukemia, and side effects can be tolerance. It can be employed for the patients with refractory or relapsed acute leukemia who had no response to the first line regimen or other salvage regimens and get a chance for further hematopoietic stem cell transplantation.

【Key words】acute Leukemia; Fludarabine; Combined chemotherapy

Flu、Ara-C、G-CSF3 种药物构成的 FLAG 方案,近年在国内外已广泛用于难治/复发急性髓细胞白血病(Acute myeloid leukemia, AML)的治疗,而 FLAG 方案为基础增加其他一个化疗药物,是否可以增加疗效是当前研究的兴趣点。我们既往曾报道拓扑替康联合阿糖胞苷二线治疗血液肿瘤取得较好疗效。现本科自 2005 年 12 月至 2008 年 7 月使用 FAT 方案(氟达拉滨、阿糖胞苷和拓扑替康)联合应用治疗 9 例复发/难治急性白血病,国内尚未见报道,取得了较好的疗效,报告如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

9 例均为本院血液科住院的复发/难治的急性白血病患者,男性 4 例,女性 5 例,中位年龄 39 岁(15~64 岁),其他详细情况见表 1。

作者介绍:罗 云(1972-),男,硕士,
研究方向:血液恶性肿瘤。

1.2 FAT 方案

Flu 25 mg/(m²·d) 静脉滴注 30 min,d 1~5;Ara-C 1~2 g/(m²·d) 静脉滴注 4 h (4 例 1 g,5 例 2 g),d 1~5;Top 1.2 mg/(m²·d) 静脉滴注 2 h, d 1~3; 在 WBC<1×10⁹ 个/L 时用 G-CSF 5 μg/(Kg·d)直至 WBC>4×10⁹ 个/L。

1.3 支持治疗

在给药期间给予水化,碱化尿液,静脉应用止吐药,检测心脏及其他各脏器功能。在粒细胞开始下降时按我科常规采取各种预防感染措施,包括口腔多种漱口水交替漱口、坐浴、抗生素点眼,保持鼻腔湿润,住层流室等,WBC<1×10⁹ 个/L 时应用抗生素预防感染同时应用 G-CSF;已有发热感染应用广谱抗生素加(或)抗真菌药。贫血重、有出血倾向时输相应血制品。

1.4 疗效判定标准

按文献[1]判断。毒性判定标准按 NCI/NIM 常用毒性判断标准:ALT>2.5 倍正常值定为异常,血清肌酐 > 正常值 1.5 倍

以上定为异常。Ⅲ级血液骨髓毒性为 < 正常 50% ~70%或恢复正常 >4 ~ 6 周,Ⅳ级血液骨髓毒性定为恢复正常 >6 周。

2 结 果

2.1 疗效

9 例患者 6 例获得完全缓解,1 例部分缓解,2 例无效,总有效率 77.8%(7/9)。

2.2 不良反应

造血系统毒性:所有患者均发生骨髓抑制,白细胞计数最低时间在开始用药后 8 ~ 14 d,降至(0.04 ~ 0.66)×10⁹ 个/L,粒细胞缺乏持续时间 5 ~ 12 d,因粒细胞降低全部患者均合并感染,其中肺部感染 5 例,肺部感染合并肠道感染或肛周感染 3 例,肺部感染合并真菌感染 3 例,均经抗感染治疗后好转。血小板计数最低时间在开始用药后 10 ~ 13 d,重度血小板减少(血小板 <10×10⁹ 个/L)持续时间为 3 ~ 14 d,均伴有自发性出血,大部分为皮肤瘀点瘀斑、牙龈渗血、有 1 例并发胃肠道出血,所有患者经输注血小板止血治疗后好转,有 2 例患者使用了促血小板生成素。其它毒性:1 例患者出现转氨酶升高 3 倍经治疗很快恢复,所有患者均未见心脏、肾脏损伤。具体见表 2。

2.3 随访及转归

有效的 7 例患者中,1 例患者巩固治疗后行自体干细胞移植加 CIK 细胞生物治疗已生存 32 月;1 例患者已行异基因干细胞移植,现无病生存;1 例患者缓解后未再治疗,5 月后复发死亡;1 例患者巩固治疗 3 疗程,8 月后复发,10 月后死亡;1 例患者巩固治疗后欲行自体干细胞移植加生物治疗现已无病生存 8 月;1 例患者治疗后出现纯红再障,予以环孢素、雄激素恢复后行巩固治疗;1 例患者早期复发于 2 月后死亡。无效 2 例中 1 例 1 月内死亡,另 1 例 3 月内死亡。

表 1 FAT 方案前患者基本情况

项目	年龄	性别	FAB 分型	骨髓	外周血像	细胞遗传学	诱导方案	疾病状态
1	51	F	M2	原粒 17%早幼粒 7%	Hb 93 g/L,WBC 2.65×10⁹ 个/L,N 4/50、L 39/50 幼稚细胞 7/50,PLT 69×10⁹ 个/L	46XX 亚二倍体	DA×2	缓解后早期复发
2	45	F	M2	原粒 32%早幼粒 9%	Hb 58 g/L,WBC 1.1×10⁹ 个/L,N 49%、L 51%,PLT 115×10⁹ 个/L	未做	DA×2	部分缓解后早期复发
3	16	M	M2	原粒 77%早幼粒 7%	Hb 36 g/L,WBC 29.45×10⁹ 个/L,N 3%、L 6%幼稚细胞 91%,PLT 6×10⁹ 个/L	46XY t(8;21)(q22;q22) -11-18+20-22 [cq20]	TA×1;中剂量 Ara-C×1; HAG×1	未缓解
4	64	F	M2	原粒 27%早幼粒 7%	Hb 64 g/L,WBC 1.18×10⁹ 个/L,N 20/50、L 28/50 幼稚细胞 2/50,PLT 79×10⁹ 个/L	46XX 未见异常	DA×2	未缓解
5	55	F	M2	原粒 32%早幼粒 9%	Hb 69 g/L,WBC 1.37×10⁹ 个/L,N 6/50、L 35/50 幼稚细胞 9/50,PLT 101×10⁹ 个/L	46XX 非整倍体改变	DA×2	部分缓解后早期复发
6	39	M	M1	原粒 43%早幼粒 8%	Hb 72 g/L,WBC 12.6×10⁹ 个/L,N 26/50、L 18/50 幼稚细胞 6/50,PLT 42×10⁹ 个/L	46XY 未见异常	DA×2	缓解后早期复发
7	41	F	ALL 伴髓系表达	原淋 26% 幼淋 8%	Hb 64 g/L,WBC 2.8×10⁹ 个/L,N 26/50、L 18/50 幼稚细胞 6/50,PLT 56×10⁹ 个/L	46XX t(9;22)(q34;q11)/ 亚二倍体改变	VDP+ARA-C×1	未缓解
8	25	M	M6	原红 1%早幼红 4%中幼红 45%	Hb 67 g/L,WBC 3.11×10⁹ 个/L,N 14/50、L 36/50,PLT 78×10⁹ 个/L	43-46XY 11q- 和 11q-×2(q23)/ 亚二倍体改变	MA×1 DA×1	未缓解
9	15	M	M2	原粒 54%早幼粒 9%	Hb 43 g/L,WBC 38.6×10⁹ 个/L,N 42%、L 40% M 18%,PLT 10×10⁹ 个/L	46XY t(8;21)(q22;q22)/ 非整倍体改变	MA×2	未缓解

表 2 FAT 疗效及不良反应

	治疗后最低血象值	WBC 及 PLT 最低时间(d)	恢复时间	输血制品情况	感染情况	疗效	CR 持续时间(月)
1	Hb 48 g/L, WBC 0.05×10⁹个/L, PLT 5×10⁹个/L	8;11	24 d	红细胞 4 U 血小板 2 U	发热,肺部、肛周感染;血培养铜绿假单胞菌,肛周粪肠球菌	CR	32
2	Hb 30 g/L, WBC 0.04×10⁹个/L, PLT 1×10⁹个/L	10;10	25 d	红细胞 12 U 血小板 4 U	发热,腹泻,血培养大肠埃希氏菌	CR	5
3	Hb 35 g/L, WBC 0.13×10⁹个/L, PLT 5×10⁹个/L	13;13	20 d	红细胞 12 U 血小板 5 U	发热,感染灶不明	CR	8
4	Hb 50 g/L, WBC 0.14×10⁹个/L, PLT 2×10⁹个/L	10;13	21 d	红细胞 8 U 血小板 6 U	发热,肺部、肠道感染,真菌感染	PR	早期复发
5	Hb 56 g/L, WBC 0.04×10⁹个/L, PLT 4×10⁹个/L	8;12	16 d	红细胞 6 U 血小板 2 U	发热,肺部、肠道感染,大便培养粪肠球菌,肺真菌表现	CR	8
6	Hb 38 g/L, WBC 0.12×10⁹个/L, PLT 4×10⁹个/L	10;12		红细胞 4 U 血小板 2 U	发热,肺部感染,血培养镰刀菌		早期死亡
7	Hb 42 g/L, WBC 0.32×10⁹个/L, PLT 3×10⁹个/L	12;12		红细胞 8 U 血小板 3 U	发热,肺部感染	NR	
8	Hb 44 g/L, WBC 0.66×10⁹个/L, PLT 5×10⁹个/L	10;12	15 d	红细胞 2 U 血小板 1 U	发热,上呼吸道感染	CR	3
9	Hb 37 g/L, WBC 0.4×10⁹个/L, PLT 5×10⁹个/L	13;10	21 d	红细胞 12 U 血小板 4 U	发热,牙龈感染	CR	2

3 讨 论

难治性白血病是白血病的晚期阶段,通常对多种化疗药物产生耐药,治疗非常困难,死亡率极高。目前通常采用的化疗策略是用二线药物联合大剂量的一线药物或联合新药治疗。氟达拉宾与 Ara-C 联合具有协同作用,而且没有交叉耐药发生,能在短时间内最大限度地杀伤白血病细胞。近年来的临床实验证实,Flu 可使 S 期细胞脱氧胞苷激酶活性增加,从而增加了 Ara-C 向其活性代谢产物 Ara-CTP 的转化,最终有效地增加了其在白血病细胞内的浓度,增强了对白血病细胞的杀灭作用[2]。G-CSF 也可增加髓系白血病细胞对 Ara-C 的敏感性[3],但国内华东 FLAG 方案治疗协作组指出 G-CSF 加用与否并不影响最后的疗效,在标准治疗组,未或加用 G-CSF 的 CR 率、OR 率差异无统计学意义[4]。因此本方案选择在粒细胞缺乏时开始加用 G-CSF,有助于缩短粒缺期控制感染,同时减少患者费用。难治复发性 ALL 中总的 CR 明显低于难治性 ANLL 组,本组 1 例费城染色体阳性急淋患者用药后未缓解,初步提示 ALL 可能对 FAT 方案不敏感。本组病例除 1 例患者已有 4 月未治伴颅骨浸润外,骨髓白血病细胞比例均不高,推测可能白血病干细胞增殖周期缓慢;部分患者骨髓有病态造血现象,提示可能病前已有骨髓增生异常表现;有研究显示 Flu 对干细胞也有杀伤作用,加之 Top 单药以及联合其它药物对高危组骨髓增生异常综合征有较好疗效[5],因此 Flu 和 Top 及 Ara-C 联合方案理论上可能有协同作用。本方案显示骨髓抑制相对较重,但持续时间并不长;本组患者由于大部分化疗前白细胞偏低,粒细胞缺乏期间感染发生机率高,但在强有力抗感染基础上,患者皆顺利渡过。

我们的研究结果初步表明,在强有力的支持治疗下,FAT 方案在治疗复发/难治急性白血病中疗效较好,值得扩大样本进一步研究。

参 考 文 献

[1] 张之南,沈 悌,主编.血液病诊断及疗效标准[M].第 3 版.北京:科技出版社,2007.131-132.

[2] Ossenkoppele G J, Graveland W J, Sonneveld P, et al. The value of fludarabine in addition to ARA-C and G-CSF in the treatment of patients with high-risk myelodysplastic syndromes and AML in elderly patients[J]. Blood, 2004, 103(8): 2908-2913.

[3] Hubeek 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(6): 1823-1829.

[4] 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.

[5] Estey E H, Thall P F, Cortes JE, et al. Comparison of idarubicin + ara-C, fludarabine + ara-C, and topotecan + ara-C based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts[J]. Blood, 2001, 98(13): 3575-3583.

(责任编辑:关蕴良)