

# 大剂量柔红霉素联合化疗治疗急性白血病的脏器毒性和疗效分析

刘庆国 赵馨 徐宁 吴立华 李尚珠 秘营昌

**【摘要】** 目的 评价大剂量柔红霉素(HD-DNR)为基础的化疗方案治疗急性白血病的用药安全性和初步疗效。方法 回顾性分析我院 2010 年 6 月至 2012 年 8 月间应用 HD-DNR(DNR 用量为  $90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ ) 治疗的 25 例急性白血病患者临床资料,其中初治者 14 例,巩固化疗者 8 例,难治复发患者 3 例。评价化疗相关药物不良反应(尤其心脏毒性)和疗效。结果 绝大多数患者的药物不良反应轻微,未出现明显的心脏不良反应,3 级及以上的不良不良反应仅见于感染(14 例,56%)和腹泻(3 例,12%)。无因不良反应强烈而停用或减量的病例。不良反应比较多见的是感染(92%)、射血分数降低(52.6%)、腹泻(48%)、恶心(36%)、呕吐(36%)、口腔溃疡(36%)、心肌缺血(32%)。中性粒细胞达到  $>0.5 \times 10^9/\text{L}$  及血小板  $>20 \times 10^9/\text{L}$  的中位时间均为 21 d(范围分别为 9~31 d 和 9~38 d)。25 例患者中 9 例化疗前即存在感染,14 例化疗后新出现感染,感染部位主要为胃肠道和呼吸系统。胃肠道及肝肾毒性反应多轻微。10 例患者出现治疗后心脏射血分数下降,仅 1 例达 2 级水平,且不伴有相应临床症状。14 例初治急性白血病患者中 13 例获得血液学完全缓解。8 例巩固化疗患者持续缓解,3 例难治复发患者未缓解。结论 应用 HD-DNR 为基础的化疗方案治疗急性白血病不良反应多轻微,无显著心脏不良反应,  $90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$  是较安全有效的治疗剂量,在有条件的医院可以使用。

**【关键词】** 柔红霉素; 白血病; 不良反应; 治疗结果

**Organ toxicity and efficacy of high-dose daunorubicin-based chemotherapy in the treatment of acute leukemia** LIU Qing-guo, ZHAO Xin, XU Ning, WU Li-hua, LI Shang-zhu, MI Ying-chang. Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, PUMC & CAMS, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: MI Ying-chang, Email: miyingch@hotmail.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the safety and therapeutic effect of high-dose daunorubicin-based (HD-DNR) chemotherapy in the treatment of acute leukemia (AL). **Methods** The clinical data of 25 AL patients, including 14 cases for induction chemotherapy, 8 for consolidation chemotherapy and 3 for reinduction therapy, which were treated with HD-DNR (DNR dosage of  $90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ ) between June 2010 and August 2012 in our hospital were retrospectively analyzed, the adverse reaction of chemotherapy, especially cardiac toxicity and therapeutic effect were evaluated. **Results** Most of the adverse reactions were mild, including cardiac toxicity, and no patient discontinued therapy because of HD-DNR related toxicities. Grade 3 or higher adverse reactions occurred only in the infection (56%) and diarrhea (12%). Withdrawal or dose reduction due to strong adverse reactions was not observed in all patients. Adverse reactions of infections (92%), lower ejection fraction (52.6%), diarrhea (48%), nausea (36%), vomiting (36%), dental ulcer (36%) and myocardial ischemia (32%) were relatively more common. The median time of neutrophil count reached to  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$  and platelet  $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$  were both 21 days (ranged 9–31 and 9–38 days). Nine patients were complicated with infections before chemotherapy and 14 after chemotherapy, mainly occurred in gastrointestinal tract and respiratory system. Gastrointestinal, liver and kidney toxicity was slight. The cardiac ejection decreased in 10 cases, but only 1 reached grade 2 without clinical symptoms. Of the 14 AL patients for induction chemotherapy, 13 achieved hematological complete remission. Eight patients received HD-DNR as consolidation chemotherapy remained complete remission, while 3 refractory/relapsed patients remained non-remission. **Conclusion** The adverse reaction of HD-DNR based chemotherapy for AL treatment was mild, no obvious cardiac adverse reaction occurred. The treatment dose of DNR at  $90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$  can be safely and effectively used to treat acute leukemia.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.006

基金项目: 国家科技重大专项(2011ZX09302-007-04)

作者单位: 300020 天津, 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院

通信作者: 秘营昌, Email: miyingch@hotmail.com

【Key words】 Daunorubicin; Leukemia; Adverse reaction; Treatment outcome

柔红霉素(DNR)是第1代蒽环类抗肿瘤药物,作为一种周期非特异性化疗药物,是急性髓系白血病(AML)和急性淋巴细胞白血病(ALL)诱导或巩固化疗方案中的重要药物。从20世纪70年代起,DNR 45 mg/m<sup>2</sup>×3 d联合静脉滴注阿糖胞苷7 d[DA(3+7)]成为初治成人AML的标准诱导化疗方案<sup>[1]</sup>,同样剂量的DNR亦应用于ALL的诱导及巩固化疗<sup>[2]</sup>。由于DNR以心脏毒性为主的不良反应,其最佳应用剂量的研究一直落后于阿糖胞苷。2009年Löwenberg等<sup>[3]</sup>在60~83岁患者中对比研究了大剂量DNR(HD-DNR, 90 mg/m<sup>2</sup>×3 d)和标准剂量DNR(SD-DNR, 45 mg/m<sup>2</sup>×3 d)的疗效及不良反应,发现前者的诱导缓解率显著高于后者,而不良反应未见明显增加。其后又有多家研究结果显示了HD-DNR的治疗优势,而国内尚未见关于HD-DNR应用以及患者耐受情况的报道。现对我院以HD-DNR为基础方案进行化疗的白血病患者用药不良反应及疗效进行分析,现报告如下。

### 病例和方法

1. 病例:我院2010年6月至2012年8月应用HD-DNR为基础的化疗方案治疗急性白血病25例。其中ALL 9例,AML 16例。男15例,女10例,男女比例为1.5:1,中位年龄32(13~69)岁。初治患者14例,其中ALL 7例,AML 7例(M<sub>1</sub>、M<sub>3</sub>、M<sub>4</sub>、M<sub>5b</sub>、M<sub>6</sub>各1例,AML-M<sub>2b</sub> 2例)。巩固化疗患者8例,其中ALL 2例,AML 6例。难治复发AML患者3例。

2. 诊断、分型与疗效评价:白血病诊断、分型及疗效判断均参照《血液病诊断及疗效标准》第3版<sup>[4]</sup>。疗效判断于治疗开始后第4~6周进行。

3. 用药方法:在AML患者的DA(3+7)方案和ALL患者的VDCLP方案(长春新碱、DNR、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、泼尼松)中,DNR剂量为90 mg/m<sup>2</sup>×3 d,每次加入250 ml生理盐水中泵滴3 h。

4. 毒性评价:药物不良反应分级参考NCI CTC分级标准(第2版)<sup>[5]</sup>。药物不良反应共分5级,0级为无异常,1级为轻度异常,2级为中度异常,3级为重度异常,4级为极重度异常。评价时间:患者化疗前均检测生化指标、心电图、心脏彩超及腹部B超。在AML患者DA(3+7)方案停药第1天(即DNR开始用药第8天)复查生化指标,在ALL患者中同样于

DNR开始用药第8天复查生化指标并与化疗前对比。心电图、心脏彩超、腹部B超在患者造血恢复后,即DNR开始用药后第4~5周复查。血象检测频率为隔日1次。不良反应出现时间均以DNR首次用药作为第1天开始计算。

5. 统计学处理:应用SPSS 13.0软件Mann-Whitney检验和 $\chi^2$ 检验方法进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 血液学不良反应:化疗后骨髓抑制期白细胞最低值为0.12(0.05~0.63)×10<sup>9</sup>/L,中性粒细胞最低值为0(0~0.18)×10<sup>9</sup>/L,中位出现时间为第13(7~15)天。中性粒细胞最低值在AML中的出现时间为第13.5(7~15)天,迟于在ALL中的出现时间[第10(8~13)天, $P=0.022$ ]。23例患者中性粒细胞恢复至 $>0.5 \times 10^9/L$ 时间为第21(9~31)天,血小板恢复至 $>20 \times 10^9/L$ 时间为第21(9~38)天。余2例难治AML患者因未获缓解,中性粒细胞计数持续 $<0.5 \times 10^9/L$ ,且依赖血小板输注治疗。

2. 感染:25例患者中化疗前合并感染者9例,化疗后出现感染者14例。23例感染患者中轻、中度感染9例,重度感染11例,威胁生命的极重度感染3例。根据感染部位分类,肠道感染13例(其中4例合并出现肺感染),上呼吸道感染3例,单纯肺感染2例,肛周感染1例,牙龈感染1例,感染部位不明者3例。AML组和ALL组患者感染发生率及程度差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

3. 胃肠道毒性反应:①恶心:9例患者出现恶心,程度1级者7例,2级者2例。②呕吐:9例患者出现呕吐,程度1级者5例,2级者3例,3级者1例。③口腔溃疡:9例患者出现口腔溃疡,程度1级者6例,2级者3例。中位出现时间为第10(4~15)天,持续时间为8(1~16)d。④腹泻:12例患者出现腹泻,程度1级者7例,2级者2例,4级者3例。中位出现时间为第7.5(5~14)天,持续时间为5(2~15)d。⑤便秘:4例患者出现便秘,程度1级者3例,2级者1例。

AML和ALL患者胃、肠道不良反应发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

4. 肝、肾不良反应:①肝脏不良反应:10例患者化疗前存在转氨酶升高,程度1级者5例,2级者4

例,3级者1例,所有患者仅1例合并胆红素升高(2级)。化疗后仅2例仍保持1级转氨酶升高,其余患者转氨酶及胆红素均恢复正常。5例患者化疗前B超示存在肝脏实质损害,化疗后1例好转,其余患者肝脏异常程度无明显变化,新增加2例肝脏B超异常者。②肾脏不良反应:4例患者化疗前存在1级BUN升高,化疗后均恢复正常,新出现BUN升高1例(1级)。

5. 心脏毒性:①射血分数(EF):所有患者治疗前左室EF组均 $>50\%$ ,其中18例患者 $\geq 60\%$ 。治疗后19例患者复查心脏EF,均 $>50\%$ 。对这19例患者化疗前后EF进行比较,其中10例出现下降,9例为1级(患者无临床症状,EF值下降幅度为治疗前基线值的 $10\% \sim 20\%$ ),1例为2级(患者无临床症状,EF下降幅度为治疗前基线值的 $20\%$ 以上)。②心节律:25例患者中4例出现化疗后窦性心动过速,均为1级。1例患者化疗前存在QTc间期延长,化疗后无明显改变,1例患者新出现QTc间期延长。③心肌缺血:以ST-T波改变界定的心肌缺血共8例,1级者2例,2级者6例。患者均无临床症状。④心脏B超:左心房增大3例,左心室舒张功能减低2例。

对以上心脏毒性结果进行综合分析,发现EF值下降的10例患者中6例出现心电图心肌缺血性改变,2例出现心脏节律异常。而EF值未下降的9例患者中无心肌缺血及心节律异常者。对其进行分组比较发现,AML和ALL患者间EF值下降的发生率无明显差异(分别为 $50\%$ 和 $57\%$ )。

6. HD-DNR对患者代谢的影响:化疗后血糖增高者4例。对21例患者化疗前后血脂水平进行比较,胆固醇均无异常改变,4例患者化疗后甘油三酯升高。对AML和ALL患者之间血糖、甘油三酯异常进行分组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

7. 疗效:14例初治患者接受HD-DNR方案作为诱导治疗,1例ALL患者在血常规指标恢复上升阶段因消化道出血死亡,其余患者均获得血液学完全缓解。3例难治复发AML患者均未获得缓解。8例巩固化疗患者持续缓解。所有患者均对HD-DNR耐受性良好,完成了足量足疗程的DNR用药。

## 讨 论

近30年的研究报道验证了应用大剂量阿糖胞苷化疗的合理性,然而蒽环类药物中谁为最佳化疗药物,以及药物的最佳应用剂量仍需继续探索。近年对DNR的用法研究有了新的认识。美国东部肿

瘤协作组(ECOG)对17~60岁的582例初治AML患者进行随机对照研究,发现应用HD-DNR  $90 \text{ mg/m}^2$ 组比标准剂量  $45 \text{ mg/m}^2$ 组有更高的完全缓解率( $70.6\%$ 对 $57.3\%$ )及更长的总生存时间( $23.7$ 对 $15.7$ 月)<sup>[6]</sup>。Löwenberg等<sup>[3]</sup>在60~83岁的老年AML患者中也得到类似结论。2011年JALSG研究组通过对1057例初诊AML患者的研究发现,DNR  $50 \text{ mg/m}^2 \times 5 \text{ d}$ 与去甲氧柔红霉素  $12 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ 的诱导缓解率、总生存率、5年无复发生存率相当<sup>[7]</sup>。以上研究显示,HD-DNR对初诊AML患者疗效同去甲氧柔红霉素相当,且明显优于SD-DNR,因此目前美国国家综合癌症网(NCCN)推荐对年龄小于60岁的AML患者中DNR的诱导剂量为 $60 \sim 90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ <sup>[8]</sup>。本组研究报道的初步疗效也很令人振奋,虽然3例复发难治AML患者仍未获缓解,但14例初治急性白血病患者中,除1例ALL患者因消化道出血死亡而不能评价疗效外,其余13例患者均获得血液学完全缓解。提示以HD-DNR( $90 \text{ mg/m}^2 \times 3 \text{ d}$ )为基础的联合化疗对于我国初治AML和ALL均有良好疗效,但本组病例数较少,尚需更大样本量的前瞻对照研究来加以验证。

近年来去甲氧柔红霉素因其心脏毒性低于DNR且疗效优于后者而得到普遍认可和广泛应用,而DNR也因其心脏毒性而使其最佳应用剂量的研究一直滞后。ECOG和JALSG研究组<sup>[6,7]</sup>新近得出的研究结论显示,在AML患者中,HD-DNR方案并未表现出比SD-DNR或去甲氧柔红霉素方案更高的感染率和心脏毒性。在本研究中感染的发生率及严重程度与国外研究报道结果相近<sup>[3,6,9]</sup>。重度和极重度感染占 $56\%$ ,这多与骨髓抑制、中性粒细胞极低(中位数为0)关系密切。经积极抗感染治疗,本组患者感染均好转或痊愈,没有因此死亡的患者。仅有1例患者在造血恢复期因肠道出血死亡,死亡率与文献报道相近。心脏毒性方面发生率较高的是EF降低( $52.6\%$ ),但其降低程度绝大多数均轻微,仅1例患者EF值较治疗前下降 $20.3\%$ (治疗前EF值 $69\%$ ,治疗后为 $55\%$ ),归入2级不良反应。其次为心肌缺血,发生率约 $32\%$ ,与文献报道相近<sup>[6,9]</sup>,程度均低于3级且患者无相关临床症状。对心脏毒性指标进行整体评价,发现EF值降低者伴随心肌缺血明显高于EF未下降者。胃肠道毒性反应中较常见的是腹泻,发生率达 $48\%$ ,但程度大于3级者仅 $12\%$ ,经积极对症支持治疗后均好转。约 $1/3$ 患者出现轻、中度的恶心、呕吐、口腔溃疡。肝、肾不良反应

轻微。

我们观察了AML和ALL两组患者,AML患者化疗方案为DNR联合阿糖胞苷,而ALL患者联用长春新碱、环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶和泼尼松,尤其所用的阿糖胞苷及左旋门冬酰胺酶可能对本组的化疗不良反应有影响。我们发现AML组的中性粒细胞恢复时间稍慢于ALL组,考虑与联用阿糖胞苷有关。代谢及肝、肾功能等生化指标均于DNR用药后第8天复查,心电图、超声检查在造血恢复后进行(相当于下次化疗之前),指标异常发生率较低,AML和ALL两组间差异无统计学意义。因此本研究结果提示以HD-DNR(90 mg/m<sup>2</sup>×3 d)为基础的联合化疗方案在我国应用出现的不良反应(包括心脏毒性在内)多轻微,治疗过程中患者耐受性良好,AML与ALL患者间毒性反应发生率无明显差异。

去甲氧柔红霉素的抗癌作用是DNR的8倍<sup>[10]</sup>,而HD-DNR的剂量(90 mg/m<sup>2</sup>)约相当于去甲氧柔红霉素剂量(8~12 mg/m<sup>2</sup>)的8倍,假如两者的疗效能够相近,在同等程度的反应情况下,HD-DNR将更能为患者节省医疗费用。已有研究证实,对于AML患者,HD-DNR与去甲氧柔红霉素疗效相当<sup>[7]</sup>,而关于HD-DNR对ALL的疗效尚存在争议。部分研究认为HD-DNR能提高ALL患者的无病生存(DFS)率<sup>[11]</sup>,而肿瘤和白血病研究组B新近研究则认为采用HD-DNR治疗ALL未能有效提高DFS和总生存,同时研究者也承认其研究对象均为老年患者并且约半数患者存在预后差的核型,这些可能与疗效相关<sup>[12]</sup>。因此,对于HD-DNR的应用研究任重道远。

#### 参考文献

[1] Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study of the Cancer and Leukemia Group B. *Blood*, 1981, 58:1203-1212.

- [2] Gottlieb AJ, Weinberg V, Ellison RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: A prospective randomized trial by Cancer and Leukemia Group B. *Blood*, 1984, 64:267-274.
- [3] Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2009, 361:1235-1248.
- [4] 张之南,沈梯. 血液病诊断及疗效标准. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 103-134.
- [5] Common Toxicity Criteria (CTC) v2.0. National Cancer Institute (NCI). (1999-4-30) [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/does/ctcv20\\_4-30-992.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/does/ctcv20_4-30-992.pdf). [2012-08-05]
- [6] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2009, 361:1249-1259.
- [7] Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*, 2011, 117:2358-2365.
- [8] O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, et al. Acute myeloid leukemia. *J Natl Compr Canc Netw*, 2012, 10:984-1021.
- [9] Lee JH, Joo YD, Kim H, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2011, 118: 3832-3841.
- [10] 卫生部合理用药专家委员会组织编写. 中国医师药师临床用药指南. 1版. 重庆: 重庆出版社, 2009: 356-357.
- [11] Todeschini G, Tecchio C, Meneghini V, et al. Estimated 6-year event-free survival of 55% in 60 consecutive adult acute lymphoblastic leukemia patients treated with an intensive phase II protocol based on high induction dose of daunorubicin. *Leukemia*, 1998, 12:144-149.
- [12] Stock W, Johnson JL, Stone RM, et al. Dose intensification of daunorubicin and cytarabine during treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: Results of Cancer and Leukemia Group B Study 19802. *Cancer*, 2013, 119:90-98.

(收稿日期:2013-01-09)

(本文编辑:徐丽娟)

## 第十八期“血液病骨髓活检塑料包埋及骨髓增生异常综合征研究新进展”学习班通知

经卫生部继续教育委员会批准,第18期“血液病骨髓活检塑料包埋及骨髓增生异常综合征研究新进展”学习班(项目编号:2013-03-04-017)定于2013年10月11—14日在上海交通大学附属第六人民医院举办。届时,将邀请国内相关领域知名专家授课,学习结束后,授予国家级I类学分10分。计划招收学员30名,以报名先后安排。本学习班学费1000元/人(包括材料及证书费),统一安排食宿,费用自理。

报名请于2013年9月15日前与上海交通大学附属第六人民医院血液病理研究室陶英联系;咨询联系电话:021-24058360,手机:13061793281。