

# 改良 FLAG 方案治疗难治性急性髓细胞白血病的初步分析

杨龙江 孟凡义 袁兵 袁晓力 袁维扬 袁钰 袁芬 袁丹 袁竞 袁启发 第一军医大学南方医院血液科 袁东 广州 510515 冤

摘要 目的 研究改良 FLAG 方案治疗难治性急性髓细胞白血病(AML)的疗效遥方法 16 例成人难治性 AML 患者分为 2 组遥改良组 10 例接受氟达拉滨 50 mg/d 袁 D 伊 d 和 Ara-C 200 mg/d 袁 D 伊 或 7 d 曰经典组 6 例氟达拉滨用法同改良组袁 Ara-C 500 或 1 000 mg/d 袁 D 伊 d 并在化疗前 4~6 h 皮下注射 G-CSF 300 滋/d 遥所有患者化疗后 WBC 1.0 伊 0/L 以下时加用 G-CSF 300 滋/d 袁 WBC 3.0 伊 0/L 以上遥结果 16 例难治性 AML 的完全缓解率渊CR 冤为 50% 遥改良组 CR 率高于经典组 0% vs 17%, P<0.05 冤遥改良组感染发生率低于经典组 0% vs 83% 冤遥结论 改良 FLAG 方案治疗难治性 AML 在 CR 率和降低感染并发症方面可能比经典 FLAG 方案优越遥

关键词 氟达拉滨 阿糖胞苷 粒细胞集落刺激因子 急性髓细胞白血病

中图分类号 R733.71 文献标识码 冤 文章编号 000-2588(2003)10-1054-02

## Modified FLAG regimen in the management of refractory acute myeloid leukemia

YANG Long-jiang, MENG Fan-yi, XU Bing, LIU Xiao-li, ZHENG Wei-yang, ZHANG Yu, HUANG Fen, XU Dan, SUN Jing, LIU Qi-fa

Department of Hematology, Nanfang Hospital, First Military Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effect of modified FLAG regimen in the management of refractory acute myeloid leukemia (AML). Methods Sixteen patients with refractory AML were divided into two groups. In modified FLAG regimen group (n=10), the patients received fludarabine (Flu, 50 mg/d, VD 伊 d) and Ara-c (200 mg/d, VD 伊 or 7 d). The regimen for classic FLAG group (n=6) consisted of Flu (50 mg/d, VD 伊d), Ara-C (500 or 1 000 mg/d, VD 伊d) and G-CSF (300 滋/d, 伊 d, subcutaneously injected 4-6 hours before chemotherapy). Each patient received subcutaneous G-CSF (300 滋/d) when the white blood cell count was lower than 1.0 伊 0/L till the condition was corrected. Results The total complete remission(CR) rate of the 16 patients was 50% (8/16). Seven patients in modified group achieved CR (70%) and only one of the classic group did (17%, P<0.05). Episodes of infections were lower in modified group than in the classic group (50% vs 83%). Conclusion Modified FLAG regimen is more likely than classic FLAG regimen to achieve CR and reduce infections in patients with refractory AML.

Key words: fludarabine; cytarabine; granulocyte colony stimulating factor; acute myeloid leukemia

我们应用改良及经典 FLAG 方案治疗 16 例成人难治性急性髓细胞白血病 AML 冤结果报告如下遥

### 1 临床资料与方法

#### 1.1 临床资料

研究对象为 2001 年 5 月至 2003 年 5 月我院住院的 16 例成人难治性 AML 患者遥男性 10 例 袁 女性 6 例袁中位数年龄 32 岁渊7~66 冤遥按 FAB 分类袁 6 例中 M1 5 例袁 M2 4 例袁 M4 3 例袁 M5 2 例袁双表型 2 例遥本方案前诱导治疗未达缓解的中位疗程数 2 个渊~4 冤袁方案包括 TA 尧 A 尧 MA 尧 IA 尧 DA 尧 MA 尧 AE 尧 HD-MTX 尧 OAP 尧 ID-Ara-C 渊比柔比星 曰阿糖胞

苷 曰紫红霉素 曰咪托蒽醌 曰院尖杉酯碱 曰院甲氧柔红霉素 曰 M 院替尼泊甙 曰院依托泊甙 曰 MTX 院甲氨蝶呤 曰院长春新碱 曰强的松 冤遥化疗前伴有的预后不良因素有院白血病细胞表达 CD34 抗原 6 例袁白细胞渊WBC 冤 100 伊 0/L 6 例袁复杂染色体异常 2 例袁多药耐药渊MDR 冤基因阳性 3 例袁骨髓增生异常综合征渊MDS 冤病史 1 例遥

#### 1.2 治疗方法

研究对象随机分为 2 组遥改良组 10 例接受 Ara-C 200 mg/d 袁 D 伊 或 7 d 袁化疗前停用 G-CSF 曰经典组 6 例接受 Ara-C 500 或 1 000 mg/d 袁 D 伊 d 袁化疗前 4~6 h 皮下注射 G-CSF 300 滋遥所有患者使用氟达拉滨 50 mg/d 袁 D 伊 d 遥在化疗后 WBC <1.0 伊 0/L 时应用 G-CSF 300 滋/d 袁皮下注射袁 WBC >3.0 伊 0/L 时停药遥每疗程后待 WBC 恢复接近正常时复查骨髓袁按白血病疗效标准评价疗效遥

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 行 字检验遥

收稿日期 院 003-07-18

基金项目 院 广东省社会发展攻关课题 渊 30202 冤

This work is a project in Guangdong Provincial Social Development Plan (B30202)

作者简介 杨龙江 渊 974 冤 男 袁 河南新乡人 袁 1997 年毕业于第一军医大学医疗系 袁 现为第一军医大学在读硕士研究生 袁 电话 20-61641615,

E-mail: yanglongjiang@hotmail.com

通讯作者 孟凡义 袁 电话 20-61641611

### 2 结果

16 例成人难治性 AML 的治疗结果见表 1 总的完全缓解率 50% 其中改良组的 10 例患者中 7 例达 CR 而经典组的 6 例患者中仅 1 例达 CR 改良组患者的 CR 率高于对照组 50% vs 17% 经卡方检验卡方值为 4.3 < 0.05 改良组化疗后 WBC 降至最低值 4.4伊0/L 平均为 10 d, 中性粒细胞 0.5伊0/L 以上平均需 12 d 化疗后血小板降至最低值 0.5伊0/L 平均为 8 d 最低值回升至 30伊0/L 以上平均需 11 d 经经典组化疗后 WBC 降至最低值 7.7伊0/L 平均为 11 d ANC 回升至 0.5伊0/L 以上平均需 15 d 化疗后血小板降至最低值 3伊0/L 平均为 11 d 最低值回升至 30伊0/L 以上平均需 20 d 上述指标两组间差异无统计学意义 > 0.05 两组发生肺炎 口腔或上呼吸道感染的感染率分别为 50% /10 和 83% /6 P > 0.05 均经抗生素治愈

表 1 FLAG 方案治疗难治性成人急性髓细胞白血病  
Tab.1 FLAG regimen for adult patients with refractory acute myeloid leukemia

	Modified group	Classic group
Cases	10	6
Chemotherapy	DA, TA, MAE, MA, HA, IDA, VDP, VmA	MA, TA, IDA, VmA, VP, TOAP, HA, MAE
Average courses	3.5	3.3
CR	7*	1*
PR	0	2
NR	3	3
Infection	5	5

\*P < 0.05; CR: Complete remission; PR: Partial remission; NR: NO remission

### 3 讨论

难治性白血病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 常用的化疗方案有 MAE 和 AE 联合 ID-Ara-C 和 HD-MTX 等 其中 Ara-C 的剂量多在 2 000 mg/d 伊 6 d 获得的 CR 率仅有 43%~60% 且骨髓抑制和肝损害发生率较高

氟达拉滨是一种嘌呤类似物 其抗白血病的主要作用机制是通过抑制 DNA 合成 促进白血病细胞凋亡 还有强烈的免疫抑制作用 预先期主要用于治疗慢性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤 有效率达 50% 以上 毒副作用小 与 Ara-C 联合具有强大的协同作用 且没有交叉耐药发生 近来已较多用于治疗急性白血病和造血干细胞移植的预处理 经典 FLAG 方案包括 Flu 50 mg/d 伊 7 d 联合 Ara-C 1 000~2 000 mg/d 伊 7 d 化疗前 4~6 h 皮下注射 G-CSF 300 滋/d 为近年治疗难治性 AML 应用较多的方案之一 总的

CR 率为 50%~64% 骨髓抑制和感染等并发症发生率较高及药物费用昂贵

本研究对象为 16 例难治性 AML 总的 CR 率 50% 与文献报告基本一致 改良 FLAG 方案与经典 FLAG 方案比较 有 CR 率高 感染率低和节约药物费用等优点 其机制尚不清楚 Estey 等报道急性髓系白血病患者化疗时联合应用 G-CSF 其疗效明显低于单用化疗药物组 其原因可能是 G-CSF 刺激白血病细胞的增殖及减低抗癌药物对白血病细胞的致凋亡作用 Schiller 等对 101 例初发 AML 患者随机分为 Ara-C 200 mg/d 组 1 例 和 500 mg/d 以上组 0 例 两组 CR 分别为 71% 和 75% 提示较高剂量 Ara-C 在诱导治疗方面并不优于 200 mg/d 组

本研究初步探讨了治疗难治性 AML 的适合我国国情的 FLAG 方案 但因病例数较少 尚需进一步扩大临床研究

### 参考文献

咱哲 Belhabri A, Thomas X, Wattel E, et al. All trans retinoic acid in combination with intermediate-dose cytarabine and idarubicin in patients with relapsed or refractory non promyelocytic acute myeloid leukemia: a phase 域 randomized trial 咱哲 Hematol J, 2002, 3: 49-55.

咱哲 Carella AM, Carlier P, Pungolino E, et al. Idarubicin in combination with intermediate -dose cytarabine and VP-16 in the treatment of refractory or rapidly relapsed patients with acute myeloid leukemia 咱哲 Leukemia, 1993,7:196-9.

咱哲 Ozkaynak MF, Avramis VI, Carcich S, et al. Pharmacology of cytarabine given as a continuous infusion followed by mitoxantrone with and without amsacrine /etoposide as reinduction chemotherapy for relapsed or refractory pediatric acute myeloid leukemia 咱哲 Med Pediatr Oncol, 1998, 31: 475-82.

咱哲 Harousseau JL, Milpied N, Briere J, et al. Mitoxantrone and intermediate-dose cytarabine in relapsed or refractory acute myeloblastic leukemia 咱哲 Nouv Rev Fr Hematol, 1990, 32: 227-30.

咱哲 Weiss L, Abdul-Hai A, Or R, et al. Fludarabine in combination with cyclophosphamide decreases incidence of GVHD and maintains effective graft - versus- leukemia effect after allogeneic stem cell transplantation in murine lymphocytic leukemia 咱哲 BMT, 2003, 31: 11-5.

咱哲 Montillo M, Mirto S, Petti MC, et al. Fludarabine, cytarabine, and G-CSF (FLAG) for the treatment of poor risk acute myeloid leukemia 咱哲 Am J Hematol, 1998, 58: 105-9.

咱哲 Ferrara F, Palmieri S, Pocali B, et al. De novo acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia: treatment results and prognostic evaluation from a series of 44 patients treated with fludarabine, cytarabine and G-CSF (FLAG) 咱哲 Eur J Haematol, 2002, 68: 203-9.

咱哲 Estey E, Thall PF, Kantarjian H, et al. Treatment of newly diagnosed acute myelogenous leukemia with granulocyte-macrophage colony stimulating factor and during continuous infusion high-dose Ara-C+ daunorubicin: comparison to patients treated without GM-CSF 咱哲 Blood, 1992,79(9): 2246-55.

咱哲 Schiller G, Gajewski J, Nimer S, et al. A randomized study of intermediate versus conventional-dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukaemia 咱哲 Br J Haematol, 1992, 81(2): 170-7.