

雷利度胺治疗难治复发急性粒细胞白血病临床观察 *

孔德胜 赵红丽 董 敏 孙国勋 施葵丹 洪珞珈[△]

(哈尔滨医科大学附属第四医院血液科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 目的 观察雷利度胺治疗难治复发急性粒细胞白血病的疗效及不良反应。方法 给予雷利度胺单药治疗,雷利度胺 50mg/d,口服给药,连续给药 21 天,28 天为一个疗程。结果 :应用雷利度胺 4 (2~6) 个疗程,5 例有效,2 例获得完全缓解,2 例部分缓解,1 例因疾病迅速进展死亡退出试验。不良反应主要为疲乏 4 例,中性粒细胞减少性发热 3 例,中粒细胞减少 4 例,血小板减少 1 例,贫血 1 例。结论 应用雷利度胺治疗难治复发白血病有效,不良反应轻微且易于耐受。

关键词 雷利度胺 难治复发急性粒细胞白血病 治疗

中图分类号 R733.71 **文献标识码** A **文章编号** 1673-6273(2012)23-4493-03

Clinical Observation of Lenalidomide Treat Relapsed or Refractory Acute Myeloblastic Leukemia*

KONG De-sheng, ZHAO Hong-li, DONG Min, SUN Guo-xun, SHI Wu-dan, HONG Luo-jia[△]

(Department of hematology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT Objective: To observe toxicities and efficacy in patients relapsed or refractory acute myeloblastic leukemia with lenalidomide. **Methods:** Lenalidomide was given orally at doses of 50mg daily on days 1 through 21 of 28-day cycles. **Results:** Six Patients were given a median of four prior therapies (range, two to six therapies), five patients with AML responded. Two of 6 patients achieved complete remission (CR), two of 6 patients achieved partial remission (PR), one of 6 patients achieved Peripheral blood improvement,One patient had disease progression death. Toxicities of lenalidomide were Fatigue (4/6), febrile neutropenia (3/6), neutropenia (4/6), thrombocytopenia(1/6), anemia(1/6). **Conclusions:** Lenalidomide has significant activity in relapsed or refractory acute myeloblastic leukemia patients and the toxicities was active with relatively low toxicity in patients with relapsed/refractory AML.

Key words: Lenalidomide; Relapsed or Refractory; Acute Myeloblastic Leukemia; Treat

Chinese Library Classification(CLC): R733.71 **Document code:** A

Article ID:1673-6273 (2012) 23-4493-03

前言

白血病是临床常见的血液系统恶性肿瘤,是国内十大高发恶性肿瘤之一。在我国 35 岁以下的恶性肿瘤患者中,白血病是导致死亡的主要原因。目前,白血病的治疗已经有了很大进展,通过化疗、分子生物学治疗、造血干细胞移植等先进手段,已大大延长了白血病患者的生存时间,但仍存在复发、难治的问题。多年来,难治及复发白血病的治疗一直是血液恶性肿瘤领域研究的难点及热点问题。迄今为止,难治及复发白血病尚无理想的化疗方案,缓解率低。难治及复发白血病对多种药物出现耐药现象,其治疗是目前临床上的棘手难题,用普通化疗方案缓解率低,生存期短,近年来不断更新化疗方案,但疗效亦欠佳。我们应用雷利度胺治疗难治复发急性粒细胞白血病取得一定的疗效,并且对其安全性进行了评估。

1 病例和方法

1.1 病例

2009 年 1 月至 2011 年 1 月,哈尔滨医科大学附属第四医院血液科收治的 6 例难治复发的急性粒细胞白血病患者,难治复发急性粒细胞白血病的诊断标准参照文献^[1,2]。6 例患者中,男 4 例,女 2 例,中位年龄 43 (21~81) 岁。治疗开始时骨髓原始细胞中位数为 64% (40-75%), 外周血原始细胞中位数为 36.5% (0-65.4%),6 例患者中 1 例患者为骨髓增生异常综合征 (5q-) 转化为急性粒细胞白血病,急性粒细胞白血病 5 例 (M2 2 例, M4 1 例, M5 1 例, M6 1 例)。

1.2 方法

6 例难治复发的急性粒细胞白血病患者给予雷利度胺单药治疗,具体用法为雷利度胺 50mg/d,口服给药,连续给药 21 天,停药 7 天,28 天为一个疗程。同时检测血常规、肝功能、肾功能、骨髓象等。并给予支持对症治疗。

1.3 观察指标

试验前及开始后每周复查血常规、肝功能、肾功能、心电图等。治疗前及每个雷利度胺疗程后复查骨髓象。

1.4 疗效评价

* 基金项目 黑龙江省留学人员归国基金 (LC08C24)

作者简介 孔德胜 (1981), 男, 硕士研究生, 医师, 主要研究方向 难治复发白血病的治疗,

电话 13766898692, E-mail sheng190@163.com

[△]通讯作者 洪珞珈, E-mail sheng190@163.com

(收稿日期 2012-04-12 接受日期 2012-05-10)

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]。

1.5 不良反应

根据 NCI/NIH 毒性标准分级。

2 结果

2.1 疗效

应用雷利度胺治疗 (2~6) 个疗程,中位疗程数为 4 个疗程,5 例有效,2 例获得完全缓解,获得完全缓解的病例中,骨髓增生异常综合征 (5q-) 转化为急性粒细胞白血病 1 例,AML-M2 1 例。2 例部分缓解,1 例血液学改善,1 例应用雷利度胺 15 天,因疾病迅速进展退出试验,中位显效时间 10 (4~16) 周。5 例有效患者随访至 2011 年 9 月,中位随访时间 10 (6~14) 个月,2 例完全缓解患者 1 例持续缓解,复发 1 例,因经济原因放弃,1 个月后死于严重感染。1 例第 2 疗程后血液学改善,2 例仍为部分缓解。

2.2 不良反应

治疗过程中的不良反应主要为疲乏 4 例 (II~IV 级),中性粒细胞减少性发热 3 例 (III~IV 级),中粒细胞减少 4 例 (III~IV 级),血小板减少 1 例 (IV 级),贫血 1 例 (III 级),这些不良反应经预防及对症支持治疗好转,未发现血栓形成、溶血、皮疹、腹泻、恶心、便秘、过敏反应、瘙痒、咳嗽,关节痛,外周性水肿等不良反应,无患者因不良反应停止治疗。

3 讨论

随着医学科学的进展,急性白血病 (AL) 的完全缓解率和生存期已有明显提高,用蒽环类和阿糖胞苷可使 60%~80% 的成人急性髓系白血病达完全缓解,用长春新碱和泼尼松辅以蒽环类和环磷酰胺可使大于 80% 急性淋巴细胞白血病获得完全缓解。应用大剂量阿糖胞苷在内的巩固、维持、强化的缓解后治疗可使成人 AL 患者 5 年无病生存率 (DFS) 达 20%~60%,儿童患者则更好。但仍有 20% 左右不能诱导完全缓解,50%~80% 的患者达完全缓解后 (多数在 1 年内) 复发,甚至造血干细胞移植后仍可复发。提高难治性 AL 的完全缓解,维持完全缓解、减少复发才能从总体上改善预后,使更多患者长期生存乃至治愈。难治复发 AL 的挽救治疗目前没有统一的化疗方案,其疗效也不理想。Bobby Chawla^[4]等应用氯法拉滨联合环磷酰胺治疗难治 / 复发的成人 AL 取得良好疗效,5 例患者 2 例达到完全缓解,1 例部分缓解,2 例应用氯法拉滨联合环磷酰胺后行异基因造血干细胞移植达完全缓解。William Blum^[5]等应用雷利度胺治疗 31 例成人难治 / 复发 AL 5 例达完全缓解。Guoqing Wei^[6]等应用 CAG 方案治疗难治 / 复发 AL 完全缓解率达 30.4%。Joanne Filicko-O'Hara^[7]等应用硼替佐米、甲氧蝶呤和 VP16 治疗难治 / 复发 AL 的第二阶段研究结果表明,治疗反应率为 35.3%。仇惠英^[8]等应用 CD33 单抗联合化疗治疗难治 / 复发急性髓系白血病取得良好效果,达完全缓解 (CR) 7 例,部分缓解 (PR) 3 例,CR 率为 43.8%, PR 率为 18.8%,总有效率为 62.6%。我们应用雷利度胺治疗难治复发急性粒细胞白血病也取得了良好的疗效。

雷利度胺 (lenalidomide) 是一种具备抗血管增生和抗肿瘤

活性的新一代免疫调节药^[9,10],由美国 Celgene 公司研发,2005 年 12 月首次在美国上市,作为第二代沙利度胺衍生物,其疗效较沙利度胺更佳而毒性较低。雷利度胺有多种作用机制,包括直接的细胞毒作用、诱导细胞凋亡、抑制细胞生长、降低瘤细胞与骨髓间充质细胞的黏附性、免疫调节、抗血管新生、抗肿瘤及抗炎活性^[11]。雷利度胺是目前主要用于治疗复发和难治性多发性骨髓瘤和 5q- 染色体缺失的骨髓增生异常综合征 (MDS)。国外也有将雷利度胺应用于其他血液病的临床试验^[12-15]。Kami Maddocks, MD^[16]等应用雷利度胺治疗 14 例难治复发慢性淋巴细胞白血病 1 例病情部分缓解,7 例病情稳定未进展。Gautam Borthakur, MD^[17]等应用雷利度胺治疗 5 例高危 MDS,9 例染色体复杂核型,其中 2 例伴 5 号染色体异常 (5q-),中位年龄 63 岁,所有的 AML 病人及 2 例 MDS 病人接受过治疗,11 例病人,2 例达完全缓解,8 例疾病进展,1 例行干细胞移植死于感染。William Blum^[18]等应用雷利度胺治疗 31 例难治复发的成人 AML,4 例难治复发的成人急性淋巴细胞白血病 (ALL),中位年龄为 63 岁,所有的 AML 病人对治疗有反应,对治疗反应的持续时间为 (5.6~14) 个月,所有的 ALL 病人对治疗无效反应,31 例 AML 中 5 例达完全缓解,其中 3 例 (无 5q-) 达细胞遗传学缓解。

本研究中因雷利度胺中位反应时间较长,2 疗程评价疗效,1 例应用雷利度胺 15 天,因疾病迅速进展退出试验,5 例有效,2 例完全缓解,获得完全缓解的病例中,骨髓增生异常综合征 (5q-) 转化为急性粒细胞白血病 1 例,AML-M2 1 例。2 例部分缓解,1 例血液学改善,中位显效时间 10 (4~16) 周,与文献报道一致^[18]。随访时间为 10 (6~14) 个月,应用雷利度胺治疗 (2~6) 个疗程,2 例完全缓解患者 1 例持续缓解,持续缓解的患者为骨髓增生异常综合征 (5q-) 转化为急性粒细胞白血病。文章有效率较高可能与观察例数少有关,其疗效有待于进一步观察和随访。

雷利度胺常见的不良反应包括血液学不良反应 (血细胞减少) 和非血液学相关不良反应 (乏力,血栓形成,皮疹,感染,胃肠道反应等)。我们发现 4 例患者出现疲乏,3 例患者出现中性粒细胞减少性发热,4 例患者出现中粒细胞减少,1 例患者出现血小板减少,1 例患者出现贫血,以上不良反应与文学报道一致^[19-21],这些不良反应经预防及对症支持治疗好转,未发现血栓形成、溶血、皮疹、腹泻、恶心、便秘、过敏反应、瘙痒、咳嗽,关节痛,外周性水肿等不良反应,无患者因不良反应停止治疗。

总之,本项临床研究显示,应用雷利度胺治疗难治复发白血病有效,不良反应轻微且易于耐受。所以值得在难治复发白血病的患者中推广。雷利度胺可能为治疗难治复发白血病提供新的方法。但本研究病例数少,观察时间短,有关雷利度胺的疗效,副作用,长期无病生存率有待于进一步观察。

参考文献 (References)

- [1] 刘小莲,刘志朱,万寿,等. IEA 方案治疗难治性急性淋巴细胞白血病疗效观察[J]. 中国实用医药, 2011, 11 (6): 41-42
Liu X L, Liu Z Z, Wan S, et al. Clinical Efficacy of IEA for Treatment Adult Primary Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. China Prac Med, 2011, 11 (6): 41-42
- [2] 唐晓文,魏孝艾,孙爱宁,等. 地西他滨联合抗 CD33 单抗治疗难治

- 性急性髓细胞性白血病(附 2 例报告)[N].苏州大学学报(医学版), 2011,31(2):272-275
- Tang X W, Wei X A, Sun A N, et al. Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia with Decitabine Combined with Gemtuzumab Ozogamicin: A Report of 2 Cases [N]. Jourcal of Soo Chow University Medical Science Edition,2011,31(2):272-275
- [3] 孟凡义. 成人高危急性髓系白血病的诊治策略 [J]. 实用医学杂志, 2008,24(12):2017-2018
- Meng FY. Therapy Strategy of Adult High Risk Acute Myeloid Leukemia[J]. Journal Of Practical Medical,2008,24(12):2017-2018
- [4] Bobby Chawla, Abraham Sebastian Kanate, Salman Osman, et al. Clofarabine In Combination with Cyclophosphamide for Treatment of Relapsed/Refractory Acute Leukemia In Adult Patients [J]. Blood, 2010,116:4367-4372
- [5] William Blum, Rebecca B. Klisovic, Heiko Becker, et al. Dose Escalation of Lenalidomide in Relapsed or Refractory Acute Leukemias[J]. Journal of Clinical Oncology,2010,28:4919-4925
- [6] Guoqing Wei, Delong Liu. Meta-Analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) Regimen for the Treatment of 580 Patients with Acute Leukemia In China and Japan[J]. Blood,2010,116:1064
- [7] Joanne Filicko-O'Hara, Bijoyesh Mookerjee, Onder Alpdogan, et al. Phase II Study of Bortezomib, Mitoxantrone and Etoposide In Relapsed/ Refractory Acute Leukemias[J]. Blood,2010,116:2192
- [8] 王谦, 仇惠英, 吴德沛, 等. 抗 CD33 单抗联合化疗药物治疗复发或难治性急性髓系白血病的疗效观察[N]苏州大学学报(医学版), 2011,31(2):317-320
- Wang Q, Qiu H Y, Wu D P, et al. Therapeutic Effect Observation of Treatment of Refractory Acute Myeloid Leukemia with Chemotherapy Combined with Gemtuzumab Ozogamicin [N]. Jourcal of Soo Chow University Medical Science Edition,2011,31(2):317-320
- [9] Kumar S, Rajkumar SV. Thalidomide and lenalidomide in the treatment of multiple myeloma[J]. Eur J Cancer,2006,42(11):1612-1622
- [10] Richardson PG, Mitslades C, Hidesxima T, et al. Lenalidomide in multiple myeloma[J]. Expert Rev Anticancer,2006,6(8):1165-1173
- [11] Kastiris E, Dimopoulos MA. The evolving role of lenalidomide in the treatment of hematologic malignancies [J]. Expert Opin Pharmacother,2007,8(4):497-509
- [12] Christine I. Chen, MD, Harminder Paul, Pantoja Mariela, et al. A Phase II Study of Lenalidomide in Previously Untreated, Symptomatic Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)[J]. Blood,2007,110: 2042
- [13] Marie-Luise Huetter, MD, Walter Fiedler, MD, Andrea Kuendgen, MD, et al. Open-Label, Multi-Center Phase I Dose Escalation Study with Lenalidomide In Patients with Acute Myeloid Leukemia [J]. Blood,2010,116:3279
- [14] Jason C. Chandler, MD, Rebecca B. Klisovic, MD, Mitch A. Phelps, PhD, et al. Phase I Study of Lenalidomide in Acute Leukemia: Remissions in Post-Allogeneic Relapse of Acute Myeloid Leukemia [J]. Blood,2009,114:84
- [15] Uwe Platzbecker, Detlef Haase, Friederike Bräulke, et al. A Phase I Study of a Combination of 5-Azacytidine Followed by Lenalidomide In High-Risk MDS or AML Patients with Chromosome 5 Abnormalities-Interim Results of the "AZALE" Trial[J]. Blood,2010,1146:4000
- [16] Kami Maddocks, MD, Rosa Lapalombella, PhD, Kristie A Blum, MD, et al. Preliminary Results of a Phase I Study of Lenalidomide in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia[J]. Blood,2009,114:3446
- [17] Gautam Borthakur, MD, Guillermo Garcia-Manero, MD, Stefan Faderl, MD, et al. Lenalidomide in High-Risk Myelodysplastic Syndrome and Acute Myelogenous Leukemia Associated with Chromosome 5 Abnormalities[J]. Blood,2007,110:1459
- [18] William Blum, Rebecca B. Klisovic, Heiko Becker, et al. Dose Escalation of Lenalidomide in Relapsed or Refractory Acute Leukemias [J]. Journal Of Clinical Oncology,2010,28 (33) : 4919-4925
- [19] Craig C. Hofmeister, Xiaoxia Yang, Flavia Pichiorri, et al. Phase I Trial of Lenalidomide and CCI-779 in Patients With Relapsed Multiple Myeloma: Evidence for Lenalidomide-CCI-779 Interaction via P-Glycoprotein [J]. Journal Of Clinical Oncology,2011,29 (25): 3427-3434
- [20] Francesco Zaja, Stefano De Luca, Umberto Vitolo, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers [J]. Haematologica,2012,97(3): 416-422
- [21] Xavier C. Badoux, Michael J. Keating, Sijin Wen, et al. Lenalidomide as initial therapy of elderly patients with chronic lymphocytic leukemia[J].Blood,2011,118(13):3489-3498

(上接第 4411 页)

- [16] Shane B. Folate status assessment history: implications for measurement of biomarkers in NHANES [J]. Am J Clin Nutr,2011,94(1): 3375-3425
- [17] Vishnumohan S, Arcot J, Pickford R. Naturally-occurring folates in foods: Method development and analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS)[J]. Food Chem,2011,125(2):736-742
- [18] Nelson BC, Satterfield MB, Sniegowski LT. Simultaneous quantification of homocysteine and folate in human serum or plasma using liquid chromatography/tandem mass spectrometry, Anal chem,2005,77(11):3586-3593
- [19] Jimenez CR, Piersma S, Pham TV. High-throughput and targeted in-depth mass spectrometry-based approaches for biofluid profiling and biomarker discovery[J]. Biomarkers,2007,1(4):541-565
- [20] Van den Ouweland JMW, Kema IP. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory [J]. J Chromatogr B,2012,883-884(1):18-32