

地西他滨治疗老年急性白血病 4 例并文献复习

谢翔¹ 赵滕¹ 李广伦¹ 杨颀¹ 崔中光¹ 冯献启¹ 王伟¹ 刘竹珍¹
许宏¹ 史雪¹ 汪洪毅¹ 吴少玲¹ 赵春亭¹ 赵洪国¹

[摘要] 目的:探讨地西他滨 4 d 疗程方案治疗老年急性白血病的疗效及安全性。方法:应用地西他滨 30 mg/m² 4 d 疗程方案治疗 4 例老年急性髓系白血病,并评价其疗效和不良反应。结果:2 例患者应用地西他滨 4 疗程后达完全缓解,1 例在 3 疗程后获部分缓解,1 例 1 疗程后因多器官功能衰竭死亡。4 例患者治疗过程中均出现较明显的粒细胞和血小板减少。结论:地西他滨是治疗老年急性髓系白血病的有效选择,疗效较好,不良反应可以耐受。4 d 方案在疗效和耐受性上与 3 d 和 5 d 方案相比,无明显差别,应用方便。

[关键词] 白血病,老年;治疗;地西他滨

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2012)11-0730-02

急性髓系白血病(AML)是常见的老年白血病类型,其发病率随年龄的增长而增加。老年 AML 患者由于对当前标准化疗药物的原发耐药和(或)不耐受高强度的化疗,且经常并发心、肺、肝、肾等脏器疾病,其早期病死率较高,预后较差。积极探索和寻找更好、更优化的治疗方案十分必要。我院用地西他滨(达珂)治疗 4 例老年 AML,取得了满意的疗效。现报告如下。

1 临床资料

4 例患者一般情况见表 1,地西他滨应用方案为 30 mg·m⁻²·d⁻¹×4,治疗 2~5 疗程。

例 1,在应用地西他滨治疗 4 疗程结束后 2 周血小板快速上升,第 28 天复查骨髓达 CR,染色体分析示正常核型。后用地西他滨巩固 1 疗程,患者目前无病生存 9 个月。例 2,因“腰骶及下肢疼痛”入院,当时需用吗啡控释片每日 20 mg 止痛,白细胞计数为 18.62×10⁹/L。地西他滨治疗 1 个疗程后患者疼痛消失,白细胞下降,3 疗程后白细胞及血小板计数都恢复正常,4 疗程后 3 周复查骨髓示 CR,后又巩固一疗程,目前患者已无病生存 5 个月。例 3,最初诊断为急性混合细胞白血病,在地西他滨治疗前曾行 VIDAP(V 长春地辛;ID 去甲氧柔红霉素;A 阿糖胞苷;P 泼尼松)方案化疗 1 疗程,化疗后发生严重的肺部感染,经积极的抗感染,成份输血等治疗好转。后复查骨髓示:原幼粒占

1.5%;原幼单占 12%。患者因恐惧化疗而选择用地西他滨治疗,3 疗程后血常规完全正常,复查骨髓示原幼单占 10%。例 4,一般情况较差,并发冠心病、房颤、高血压、2 型糖尿病。治疗前白细胞为 18.16×10⁹/L。应用地西他滨治疗后 1 周白细胞计数为 3.44×10⁹/L。地西他滨治疗第 2 疗程结束后第 28 天因多器官衰竭死亡。4 例患者地西他滨治疗过程中均无明显胃肠道等不良反应,但每疗程治疗后均有较明显的白细胞及血小板下降,一般持续 2 周左右,常应用集落刺激因子(G-CSF)、白介素-11、成份输血等支持治疗,例 1 患者第 3 疗程后曾发生较严重肺部感染,经抗感染治疗后好转。

2 讨论

AML 是一个异质性疾病,老年人发病率高,治疗效果差,为提高老年 AML 患者疗效,近年来国内外进行了大量的临床研究^[1]。地西他滨作为去甲基化转移酶抑制剂,能有效抑制甲基化过程,且作用缓和,适合应用于老年人。Lubbert 等^[2]对老年 AML 患者采用小剂量地西他滨联合全反式维甲酸,有效率达 31%。Cashen 等^[3]研究 27 例老年患者,接受地西他滨剂量为 20 mg·m⁻²·d⁻¹,持续治疗 5 d,每 4 周为 1 疗程,取得了相似的研究成果。Chowdhury 等^[4]应用低剂量地西他滨与吉姆单抗联合治疗 12 例 AML 患者,5 例获得了 CR。上述研究表明,地西他滨可适用于老年 AML 患

表 1 4 例老年 AML 患者一般情况

例序	性别	年龄/岁	诊断	染色体	并发症	疗程	疗效	无病生存
1	男	77	ANLL-M _{2b}	t(8;21)	冠心病、糖尿病	5	HCR 加 CCR	9 个月
2	女	78	ANLL-M _{2a}	正常核型	无	4	HCR	5 个月
3	女	64	AL	正常核型	无	3	PR	无
4	女	76	ANLL-M ₄ EO	正常核型	高血压、冠心病、糖尿病、房颤	2	死亡	无

注:HCR 血液学完全缓解;CCR 细胞遗传学缓解;PR 部分缓解;ANLL 急性非淋巴细胞白血病。

¹ 青岛大学医学院附属医院血液科(山东青岛,266003)
通信作者:赵洪国,E-mail:zhao6201@126.com

者。我院应用地西他滨治疗的 4 例老年白血病患者,2 例获得了 CR,1 例获得部分缓解(PR)。其中 1 例患者获得了细胞形态学及细胞遗传学的 CR,已经无病生存 9 个月。另 1 例达血液学 CR,无病存活 5 个月。

地西他滨治疗老年急性白血病对减轻骨痛和减低高白细胞见效快,例 2 患者 1 个疗程后骨痛就逐渐减轻至消失。4 例患者用药后高白细胞均明显下降(包括例 4)。而地西他滨对血小板的恢复见效较慢,通常需要 2~4 疗程,但恢复时上升很快,老年患者较易引起血栓,例 1 第 4 疗程后血小板快速恢复时发生了脑血栓。故在应用地西他滨的过程中应密切关注患者血常规变化,必要时可应用抗凝药物预防治疗,避免血栓的形成。

目前国际上地西他滨治疗 MDS 和急性白血病通常用 3 或 5 d 疗法,3 d 给药方案为地西他滨 15 mg/m^2 ,持续静脉滴注 3 h 以上,每 8 h 1 次,共 3 d;6 周 1 个周期。该给药方案不良反应较大,不少患者难以耐受。目前已较少应用。5 d 给药方案为地西他滨 20 mg/m^2 ,持续静脉滴注 1 h 以上,每天 1 次,共 5 d;4 周 1 个周期。Zagonel 首先报道用地西他滨 3 d 方案治疗 MDS 10 例,结果半数患者血常规及骨髓像获得 PR,40% 获 HCR^[5]。Issa 等^[6]采用地西他滨 5 d 方案连续 2 周治疗 50 例(44 例 AML/MDS;慢性髓系白血病 5 例;急性淋巴细胞白血病 1 例)有效率为 65%。而 Kantarian 等^[7]则认为地西他滨最佳剂量应为 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,iv>1 h×5 d,且定期重复治疗。宋慧慧等^[8]应用 3 d 方案治疗的 2 例老年 MDS 的患者,期间主要不良反应为骨髓抑制,粒缺持续时间最长为 2 周左右。而高冲等^[9]应用 5 d 方案治疗 MDS,粒缺持续时间为 1 周左右,2 周左右血常规开始恢复。我们首次应用地西他滨 4 d 疗法($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)每天用量较 5 d 方案提高,每疗程总剂量相当,但可减少 1 d 费用,应用也方便,治疗 4 例患者,有效率达 75%。HCR 率 50%。可见 4 d 方案疗效同样确切,但骨髓抑制期较 3 d 及 5 d 方案并无明显延长,不良反应可以耐受。例 4 患者

在应用地西他滨治疗第 2 个疗程结束后 4 周死于多器官衰竭。从时间上推算,该患者死亡与地西他滨无直接关系。但也提示我们应用地西他滨治疗老年白血病时要注意一般状况和体能评分。

参考文献

- [1] 刘晶,马军.老年急性髓系白血病患者治疗的新进展[J].临床血液学杂志,2009,22(9):511—514.
- [2] LUBBERT M,RUTER B,SCHMID M,et al. Continued low-dose decitabine(DAC)is an active first-Line treatment of older AML patients;first results of a multicenter phase-study[J]. Blood,2005,106:527—527.
- [3] CASHEN A,SCHILLER G J,LARSEN J S,et al. Phase-study of low dose decitabine for the front line treatment of older patients with acute myeloid leukemia(AML)[J]. Blood,2006,108:561—561.
- [4] CHOWDHURY S,SEROPIAN S,MARKS I W. Decitabine combined with fractionated gemtuzumab+azogamycin therapy in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Am J Hematol,2009,84:599—600.
- [5] SABA H I,WIJERMANS P W. Decitabine in myelodysplastic syndromes[J]. Semin Hematol,2005,42:23—31.
- [6] ISSA J P,GARCIA-MANERO G,GILES F J,et al. Phase I study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine(decitabine)in hematopoietic malignancies[J]. Blood,2004,103:1635—1640.
- [7] KANTARIAN H O,BRIEN S,GILES F,et al. Decitabine low dose Schedule($100 \text{ mg/m}^2/\text{course}$)in myelodysplastic syndrome(MDS). Comparison of 3 different dose schedules[J]. ASH, Annual Meeting Abstract,2010:2522.
- [8] 宋慧慧,陈宝安,刘莆,等.地西他滨 3d 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效讨论附两例病例报道[J]. 东南大学学报,2011,30(3):474—477.
- [9] 高冲,陈宝安,刘莆,等.地西他滨治疗骨髓增生异常综合征 1 例报道[J]. 现代医学,2010,38(2):189—190.

(收稿日期:2012-02-24)