

地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察

陈丽^{1,2} 郝云良² 李淑美²

[摘要] 目的:对地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病(AML)与单用 CAG 方案化疗的有效性和安全性进行比较。方法:选取 76 例老年 AML 患者,将其中 46 例采用地西他滨联合 CAG 方案治疗者设为观察组,其余 30 例单独行 CAG 方案治疗者设为对照组。治疗 2 个疗程后,比较 2 组的临床疗效及不良反应发生情况。结果:2 种方案治疗老年 AML 均有一定疗效。观察组的完全缓解率及总有效率均明显高于对照组(均 $P < 0.05$)。观察组中 MDS 相关老年 AML 者的完全缓解率及总有效率均显著高于非 MDS 相关者(均 $P < 0.05$)。观察组化疗期间的不良反应发生情况与对照组比较,肺部感染、胃肠道反应、发热均明显增加,而血小板减少的发生率明显减少(均 $P < 0.05$)。观察组中肺部感染率与年龄呈正相关($r = 0.906, P = 0.013$)。结论:地西他滨联合 CAG 方案治疗老年 AML 疗效较好,尤其是对于 MDS 相关的老年 AML,但同时肺部感染、恶心、呕吐等药物不良反应明显增加,部分老年人不能耐受,尤其是高龄患者需慎重使用。

[关键词] 白血病,髓系,急性,老年;地西他滨;CAG 方案

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.015

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Comparison analysis of decitabine combined with CAG chemotherapy regimen in treating elderly acute myeloid leukemia

CHEN Li^{1,2} HAO Yunliang² LI Shumei²

(¹School of Medicine and Life Sciences, University of Jinan-Shandong Academy of Medical sciences, Jinan, 250200, China; ²Department of Hematology, Jining First People's Hospital, Academy of Medical Science of Shandong Province)

Corresponding author: HAO Yunliang, E-mail: 13953706878@163.com

Abstract Objective: To investigate the curative effect and safety of decitabine combined with CAG regimen treatment for elderly acute myeloid leukemia (AML) patients. **Method:** A total of 76 elderly patients with AML were divided into observation group in which 46 patients received decitabine combined with CAG chemotherapy regimens and control group in which 30 patients received routine CAG chemotherapy treatment. The efficacy and adverse reactions were compared after two courses of chemotherapy. **Result:** Both two groups had certain curative effect in the treatment of elderly AML. The complete remission and total effective rates of the observation group were significantly higher than those of control group ($P < 0.05$). The complete remission and total effective rates of AML related with MDS in the observation group were higher than those of AML not related with MDS ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions such as pulmonary infection, gastrointestinal tract reaction and fever in observation group were significantly higher than those in control group during the chemotherapy, while the incidence of thrombocytopenia was lower than that in control group ($P < 0.05$). In observation group, lung infection rate was positively correlated with age ($r = 0.906, P = 0.013$). **Conclusion:** Decitabine combined with CAG chemotherapy regimens has a good curative effect on the elderly AML, especially those associate with MDS. At the same time, incidences of pulmonary infection, nausea and vomiting increase obviously. Some patients can not tolerated, especially in aged patients. So we should be careful when use this regimen.

Key words elderly acute myeloid leukemia; decitabine; CAG regimen

急性髓系白血病(AML)是造血系统的恶性克隆性疾病。随着人口结构老龄化,老年 AML 在所有 AML 中所占比例逐年增多,成为国内外关注的焦点。而老年患者大多数并发症多,体质较差,脏

器功能减退,因而对化疗的耐受性相对较差^[1]。近年来,尽管 CAG 方案被越来越多的临床医生采用,但由于个体差异、老年人骨髓恢复慢、疗效评价差异等原因,急需寻找一种更好的治疗老年 AML 的方案。地西他滨是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂,具有去甲基化作用,可重新激活由于 DNA 过度甲基化而失活的基因,从而诱导肿瘤细胞分化和调

¹ 济南大学 山东省医学科学院 医学与生命科学学院(济南, 250200)

² 山东省医学科学院附属济宁市第一人民医院血液内科
通信作者:郝云良, E-mail: 13953706878@163.com

亡^[2-3]。地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)已得到美国 FDA 的认可。考虑到地西他滨通过表观遗传学调控治疗白血病的潜在作用^[4],已将地西他滨联合 CAG 方案初步应用于临床,但其具体用法及用量,目前尚未统一。同时老年 AML 患者大多生存期短,在治疗方面较为棘手。为提高临床疗效,延长老年 AML 患者生存期,提高生存质量,减少病死率,本研究对地西他滨联合 CAG 方案与单独应用 CAG 化疗方案的临床疗效及安全性进行比较。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2012-07—2014-07 济宁市第一人民医院血液病医院和临沂市人民医院血液内科收治的老年 AML 患者 76 例,其中男 40 例,女 36 例;按 FAB 分型标准,M₂ 17 例,M₄ 11 例,M₅ 30 例、M₆ 18 例。46 例采用地西他滨联合 CAG 化疗方案治疗(观察组),男 20 例,女 26 例;中位年龄 69 (55~83)岁。30 例采用单独 CAG 方案治疗(对照组),男 20 例,女 10 例;中位年龄 66(52~80)岁。2 组在性别、年龄、FAB 分型、有无 MDS 相关病史、遗传学、骨髓原始细胞比例、外周血白细胞等方面,均差异无统计学意义(均 P>0.05),具有可比性。详见表 1。

1.2 化疗方案

观察组:地西他滨+CAG 方案,具体为地西他滨 15 mg/m² qod 静脉滴注 d2、4、6;阿克拉霉素 20 mg qod 配化疗 d1、3、5、7;阿糖胞苷 10~15 mg/m² q12h ih d1~14;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300 μg qd iv d1~14。当白细胞>20×10⁹/L 时,暂停应用 G-CSF,待白细胞回落后再次应用,根据血常规调整。化疗第 10~14 天复查骨髓,骨髓像提示骨髓重度抑制时停止化疗。治疗 2 个疗程后评价疗效。

对照组:CAG 方案(化疗方案同上)。

1.3 支持治疗

化疗过程中积极给予对症支持治疗,如常规应用格拉司琼止吐,还原型谷胱甘肽保肝,左卡尼汀保心等。在中性粒细胞开始下降时应用重组 G-CSF 升白,常规采取各种预防感染措施,包括紫外线消毒房间、漱口、碘伏坐浴等;若血红蛋白<60 g/L 给予输注去白悬浮红细胞,当血小板<10×

10⁹/L 时给予输注新鲜单采血小板。出现感染征象时及时应用抗生素,完善血液培养及药敏结果指导抗生素用药。

1.4 疗效判断标准

参照张之南等^[5]血液病诊断及疗效标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)及未缓解(NR)。①CR:临床无白血病的症状和体征,生活恢复正常或接近正常,血常规男性≥100 g/L,女性或儿童≥90 g/L,中性粒细胞绝对值≥1.5×10⁹/L,血小板≥100×10⁹/L,外周白细胞分类中无白血病细胞;骨髓像原粒细胞 I 型+II 型(原始单核+幼稚单核细胞或原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞)≤5%,红细胞系及巨核细胞系正常。②PR:临床症状和血常规有一项未达 CR,骨髓像原粒细胞 I 型+II 型(原始单核+幼稚单核细胞或原始淋巴细胞+幼稚淋巴细胞)>5%而≤20%。③NR:临床症状、血常规及骨髓像均未达以上标准。

1.5 不良反应

参照 WHO 关于药物不良反应分级评估标准。

1.6 观察指标

①临床疗效:治疗有效以 CR+PR 计算;②不良反应及毒性评定:是否有消化道、呼吸道、心脏、血液系统等不良反应;③观察组中年龄与肺部感染率的关系。

1.7 统计学处理

采用 SPSS17.0 进行数据分析。全部统计方法均采用双侧检验,计数资料使用 χ² 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。不良反应与年龄相关性的分析采用一元线性相关。

2 结果

2.1 2 组有效率和缓解率比较

治疗 1~2 个疗程后,观察组的 CR 率、总有效率均显著高于对照组(均 P<0.05)。观察组内比较,MDS 相关者治疗 2 个疗程后的 CR 率及总有效率均显著高于非 MDS 相关者(均 P<0.05)。见表 2。

2.2 2 组不良反应比较

治疗期间,观察组血小板减少的发生率显著低于对照组,而肺部感染、发热及恶心、呕吐的发生率显著高于对照组(均 P<0.05)。2 组不良反应比较见表 3。

表 1 2 组基本资料比较

组别	例数	FAB 分型				MDS 病史		遗传学异常			骨髓原始细胞/%	外周血白细胞 (×10 ⁹ ·L ⁻¹)		
		M ₂	M ₄	M ₅	M ₆	有	无	低危	中危	高危		<4	>10	正常
对照组	30	6	4	12	8	12	18	4	23	3	45(20~70)	10	14	6
观察组	46	11	7	18	10	26	20	8	32	6	42(19~65)	16	18	12

表2 2组有效率和缓解率比较

例(%)

组别	例数	治疗1个疗程		治疗2个疗程		NR	总有效
		CR	PR	CR	PR		
对照组	30	8(26.7)	8(26.7)	12(40.0)	4(13.3)	14(46.7)	16(53.3)
观察组	46	23(50.0) ¹⁾	12(26.1)	29(63.0) ¹⁾	6(13.0)	11(23.9)	35(76.1) ¹⁾
非MDS相关	20	—	—	2(10.0)	5(25.0)	13(65.0)	7(35.0)
MDS相关	26	—	—	10(38.5) ²⁾	7(26.9)	9(34.6)	17(65.4) ²⁾

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$;与组内非MDS相关者比较,²⁾ $P < 0.05$ 。

表3 2组不良反应比较

例(%)

组别	例数	血小板减少	肺部感染	发热	恶心、呕吐	腹泻	肝功能损害	心力衰竭	脱发
对照组	30	10(33.3)	6(20.0)	4(13.3)	4(13.3)	6(20.0)	3(10.0)	1(3.3)	0
观察组	46	3(6.5) ¹⁾	20(43.5) ¹⁾	16(34.8) ¹⁾	16(34.8) ¹⁾	5(10.9)	5(10.9)	2(4.3)	1(2.2)

与对照组比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 观察组中肺部感染率与年龄的相关性

观察组中肺部感染率与年龄呈正相关($r = 0.906, P = 0.013$),见表4。

3 讨论

老年人由于其独特的生理特点,一般情况多较差,脏器功能减退,常伴有慢性疾病,大多伴有预后不良染色体核型以及多药耐药基因及相关耐药蛋白的过度表达,导致对传统抗肿瘤药物耐药,此外其发病率近年来也明显升高,故寻找更有效的治疗方法对于老年AML患者显得尤为重要。研究认为CAG方案的作用机制为:G-CSF与AML的幼稚细胞表达的G-CSF受体相结合,可促使粒细胞集落形成单位,加强化疗药物对AML的杀伤作用,G₀期白血病细胞在G-CSF的作用下进入S期,增强幼稚细胞对细胞周期特异性药物的敏感性^[6]。阿糖胞苷与细胞DNA结合导致细胞的凋亡,其在AML细胞内的活性代谢产物为三磷酸阿糖胞苷,G-CSF可使该水平增高,故增强阿糖胞苷对白血病幼稚细胞和祖细胞的细胞毒性^[7]。同时G-CSF可促进粒细胞成熟并释放至外周血中,从而缩短了骨髓抑制时间,减少相关不良反应。地西他滨又称5-杂氮-2-脱氧胞苷,是一种2-脱氧胞苷类似物,研究证明其高浓度时有细胞毒作用,低浓度时有去甲基化作用,这些都为去甲基化药物治疗老年AML奠定了理论基础。

本研究发现,地西他滨联合CAG方案治疗老年AML的总有效率较高,达76.1%,与单独CAG治疗方案获得的总有效率53.3%相比,差异有统计

学意义。另外,地西他滨治疗急性白血病的一些临床研究显示,MDS相关的AML作为一个独立的预后不良因素,使MDS相关老年AML的治疗相关病死率明显增高,疗效更差^[8]。但本研究表明,地西他滨联合CAG方案治疗老年MDS转化的AML患者安全有效,且疗效明显优于非MDS转化者,考虑原因为地西他滨联合CAG方案组样本量较小,且选取的都是遗传学上较低危的患者,且研究结果在统计学上可能存在偏倚,尚需要大规模、多中心的前瞻性随机临床试验来进一步验证。进一步对2种治疗方案的不良反应进行比较,地西他滨联合CAG方案组化疗期间的肺部感染、胃肠道反应及发热较对照组均明显增加,但血小板减少的发生率却明显低于对照组。Mompalmer等(1990年)报道地西他滨联合预激方案治疗的老年AML患者,在化疗期间均出现3~4级的骨髓抑制。这表明地西他滨对骨髓抑制较重,与我们的研究结果相一致。本研究中,血小板减少在地西他滨联合CAG方案组中发生率为6.5%,在单纯CAG方案治疗组中为33.3%,原因是由于经济费用问题而中断治疗,后采用支持治疗而未行化疗的患者并未出现治疗相关的血小板减少。此外有相关研究表明,地西他滨治疗MDS可能有恶心、呕吐、腹泻、皮疹、肝功能衰竭等非血液系统并发症,较高剂量时血液系统主要不良反应是骨髓抑制,治疗时感染、出血等并发症死亡风险增高。这表明地西他滨的骨髓抑制作用与其使用剂量有关。本研究中地西他滨用量为15mg/m²,qod×3次,而Kantarjian等^[9]针对老年

表4 观察组中肺部感染与年龄的相关性

例(%)

肺部感染率	年龄/岁					
	55~60	60~65	65~70	70~75	75~80	>80
观察组/例	13	10	12	6	4	1
肺部感染/例(%)	4(30.8)	3(30.0)	4(33.3)	5(83.3)	3(75.0)	1(100)

AML 的临床试验中地西他滨用量为 $20 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 5 d。有研究发现地西他滨可以诱导小鼠原始巨核细胞系 L8057 向巨核细胞分化, 促进其表达血小板表面的整合素 II b 亚单位 (CD41)^[10-11], 提示地西他滨有升血小板的作用。肺部感染是不良反应之一, 我们通过一元线性相关分析, 得出随着年龄的增加, 肺部感染率也不断增高, 考虑原因为年龄大的患者心、肺、肾功能衰竭, 药物耐受性较差。

综上所述, 地西他滨联合 CAG 方案能提高临床疗效, 但同时会增加患者的肺部感染率及其他的毒副作用, 在粒缺期出现发热和不明原因的肺部感染, 如细菌、真菌、卡氏肺囊虫等。故需尽早选用抗生素以控制肺部感染, 而老年人由于体质较差, 感染不易控制, 尤其是高龄患者, 不提倡大剂量地西他滨联合 CAG 化疗方案, 建议输血、营养支持等对症支持治疗, 以延长患者生存期, 提高患者生存质量。但对于大多数老年 AML 患者, 该方案是一种疗效确切、较易耐受的治疗方案。

参考文献

- [1] 林文远, 莫东华, 陈蓓莉, 等. 不同治疗方案对老年急性髓系白血病预后的影响[J]. 重庆医学, 2010, 39(5): 577-579.
- [2] 马泳泳, 周淑娟, 陈枫煜, 等. 地西他滨联合丙戊酸钠诱导的骨髓瘤细胞凋亡及其机制研究[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(10): 837-841.
- [3] 吕海容, 邓琦, 李玉明. 地西他滨联合全反式维甲酸对 HL-60 细胞增殖及分化的影响[J]. 天津医药, 2013, 41(2): 154-157.
- [4] Pievani A, Borleri G, Pende D, et al. Dual-functional capability of $\text{CD}3^+ \text{CD}56^+$ CIK cells, a T-cell subset that acquires NK function and retains TCR-mediated specific cytotoxicity [J]. *Blood*, 2011, 118: 3301-3310.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-106.
- [6] 谢兆霞, 贺石林. 老年血液病的诊断与治疗[M]. 长沙: 中南大学出版社, 2007: 95-95.
- [7] 阮长耿, 吴德沛, 李健勇, 等. 现代血液病诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2007: 335-335.
- [8] 郝杰, 程澍, 王艳煜, 等. 地西他滨联合预激方案和传统治疗方案治疗老年 MDS/MPD 转化的急性髓系白血病的疗效和安全性的比较研究[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(1): 15-18.
- [9] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2670-2677.
- [10] 刘真真, 何广胜, 吴德沛, 等. 减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少[J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(2): 165-167.
- [11] Oki Y, Kantarjian HM, Gharibyan V, et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 109: 899-906.

(收稿日期: 2014-08-02)