

国产地西他滨单药治疗老年骨髓增生异常综合征临床疗效观察

黄琴¹ 李燕¹ 王晓敏¹ 刘虹¹ 安利¹

【摘要】 目的:探讨国产地西他滨单药治疗老年骨髓增生异常综合征(MDS)的临床疗效和安全性。方法:评价我院2013-07-2015-06使用国产地西他滨(25 mg×5 d)治疗15例中危或不能耐受联合化疗的高危老年初治MDS患者的疗效和不良反应。结果:15例MDS患者中位年龄70岁,中危I 9例,中危II及高危6例。至少经过3个疗程的治疗,6例获得完全缓解,2例获得部分缓解,2例脱离成分输血,1例疾病稳定,4例未缓解,总反应率达66.7%。在6例细胞遗传学异常的患者中,5例获得完全细胞遗传学缓解,1例获得部分细胞遗传学缓解。III~IV级血液学毒性发生率为73.3%,III~IV级感染发生率为53.3%,无一例发生III~IV级出血、严重恶心呕吐和肝功能损害。中位随访时间12(2~24)个月,随访期间1例死亡。结论:国产地西他滨治疗中危或不能耐受联合化疗的高危MDS可取得良好的疗效。

【关键词】 国产地西他滨;老年;骨髓增生异常综合征

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.007

【中图分类号】 R733 【文献标志码】 A

Clinical efficacy of domestic decitabine monotherapy in elder patients with myelodysplastic syndrome

HUANG Qin LI Yan WANG Xiaomin LIU Hong AN Li

(Department of Hematology, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumchi, 830001, China)

Corresponding author: WANG Xiaomin, E-mail: wangxiaoming@medmail.com.cn

Abstract Objective: To explore the clinical efficacy and safety of domestic decitabine monotherapy in elder patients with myelodysplastic syndrome (MDS). **Method:** From July 2013 to June 2015, we collected the clinical data of 15 cases of intermediate-risk or combined chemotherapy non-tolerable high-risk elder patients with MDS. The patients received domestic decitabine (25 mg intravenously once daily for 5 days), and the efficacy and safety were evaluated. **Result:** Among the enrolled 15 patients, median age was 70 years, including 9 intermediate-risk I patients and 6 intermediate-risk II and high-risk patients. All patients at least underwent 3 courses of chemotherapy. Six cases achieved complete remission, 2 cases achieved partial remission, 2 cases was out of component blood transfusion, 1 case got stable disease, 4 cases was non-remission. The overall response rate was 66.7%. Of the 6 cases in whom cytogenetic evaluation could be performed, 5 cases achieved completely cytogenetic remission, 1 case achieved partial cytogenetic remission. Grade III to IV hematologic toxicity rate was 73.3%, and grade III to IV infection rate was 53.3%. There was none with grade III to IV bleeding, severe nausea and vomiting, liver injury. The median follow-up time was 12 (2 to 24) months, 1 patient died during the follow-up period. **Conclusion:** Domestic decitabine monotherapy shows a promising clinical efficacy and tolerance in intermediate-risk or combined chemotherapy non-tolerable high-risk elder patients with MDS.

Key words domestic decitabine; elderly patients; myelodysplastic syndrome

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组克隆性造血干细胞疾病,其特点是外周血细胞计数减少,髓系细胞一系或多系发育异常,无效造血以及演变为急性髓系白血病(AML)的风险增高^[1]。目前研究发现DNA甲基化异常在MDS及AML的发生和发展中具有重要作用^[2]。DNA异常甲基化导致抑癌基因沉默失

活从而导致细胞分化功能的抑制,而细胞分化功能的抑制正是导致MDS的原因之一。由于DNA甲基化状态改变是可逆的,逆转基因的甲基化失活成为治疗MDS的有效途径。地西他滨是一种特异性DNA甲基化转化酶抑制剂,可逆转DNA的甲基化过程,激活沉默失活的抑癌基因,诱导肿瘤细胞凋亡。2006年地西他滨已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于MDS的治疗,理想的治疗剂量仍在探索中,目前比较公认的是地西他滨20 mg/(m²·d),连用5 d有较好的疗效和安全性,但对骨

¹新疆维吾尔自治区人民医院血液科(乌鲁木齐,830001)
通信作者:王晓敏, E-mail: wangxiaoming@medmail.com.cn

髓抑制的程度重,感染和出血的风险大,治疗相关死亡率约为 6%^[3]。地西他滨仿制品的上市为患者提供了更多的治疗选择,该药于 2013 年开始应用于临床,但目前尚无疗效及安全性的相关报道。因此,我们设计在中国首仿并上市的国产地西他滨单药 25 mg/d,连用 5 d 方案,探讨其对老年 MDS 中高危患者的疗效以及耐受情况,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择我院血液科 2013-07—2015-06 收住的初治老年 MDS 患者 15 例,其中男 10 例,女 5 例;中位年龄 70(60~79)岁;3 例 RCMD,7 例 RAEB-1,5 例 RAEB-2;根据 IPSS 评分标准,中危 I 9 例,中危 II 4 例,高危 2 例;染色体正常 9 例,异常 6 例(复杂异常 5 例,+8 1 例)。所有患者治疗前完善血常规、生化、骨髓形态学、染色体、FISH 及骨髓病理。诊断标准根据 2008 年世界卫生组织(WHO)造血和淋巴系统肿瘤性疾病分类中对 MDS 的诊断和分型标准^[4]。

1.2 治疗方法

国产地西他滨(晴唯可)25 mg/d,静脉滴注,持续 4 h,连续用 5 d,4~6 周为 1 个疗程,每例患者至少治疗 3 个疗程。治疗过程中密切监测血常规、肝肾功能,骨髓抑制期注意预防感染,中性粒细胞绝对值 $<1.0 \times 10^9/L$ 时,使用粒细胞集落刺激因子刺激造血治疗,成分血输注支持治疗,合并感染时使用抗生素。

1.3 疗效评价标准

疗效标准评价参照 MDS 国际工作组(IWG)2006 年 MDS 疗效修订标准^[5],在地西他滨治疗后血常规回升后进行骨髓穿刺检查评估其疗效。总反应率包括完全缓解(CR),部分缓解(PR),骨髓完全缓解(mCR),疾病稳定(SD),完全遗传学反应,部分遗传学反应和脱离输血(HI);总有效率(ORR)定义为 CR+PR+mCR+HI。

1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,Kaplan-Meier 法估计总生存(OS)时间。

2 结果

2.1 血细胞恢复时间

经过 1 个疗程的治疗,10 例治疗有效的患者中性粒细胞数(ANC)明显回升,ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$ 的时间为 6~34 d,中位 16.5 d;血红蛋白恢复至 80 g/L 的时间为 15~42 d,中位 20.5 d;血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的时间为 13~40 d,中位 21.0 d。

2.2 疗效

经过 1 个疗程,15 例患者中 1 例 CR,2 例 PR,4 例 mCR,3 例 HI,1 例 SD,4 例未缓解;2 个疗程

治疗后 6 例 CR,2 例 PR,2 例 HI,1 例 SD,4 例未缓解;3 个疗程的治疗结果与 2 个疗程的治疗结果相同,仍为 6 例(40.0%)患者获得 CR,ORR 达 66.7%(10/15)。

在 6 例细胞遗传学发生异常的患者中,5 例获得完全细胞遗传学缓解,1 例获得部分细胞遗传学缓解。

2.3 不良反应

根据 WHO 制定的化疗毒副反应判定标准^[6],治疗后最常见的血液系统不良反应是骨髓抑制。III~IV 级血液学毒性反应发生率为 73.3%(11/15),平均粒细胞缺乏时间为 12 d;III~IV 级感染发生率为 53.3%(8/15),均为肺部感染。无一例发生 III~IV 级出血、严重恶心呕吐和肝功能损伤。

2.4 生存统计

随访至 2015 年 6 月 30 日,随访终点为患者死亡,OS 为 2~24 个月,中位 OS 为 12 个月,随访期间 1 例患者死亡。

3 讨论

MDS 是一种好发于老年人的恶性血液病,其病因尚未明确,但发现基因启动子的胞嘧啶残基甲基化水平增高,进而造成关键的肿瘤抑制基因失活。地西他滨是一种 2-脱氧胞苷类似物,在胞苷类似物 5 位嘧啶环上进行修饰,形成特异的 DNA 甲基化转移酶抑制剂。在肿瘤细胞内,地西他滨能够在 DNA 复制的过程中渗入到细胞 DNA 中,与 DNA 甲基转移酶结合,降低其生物学活性,从而使“超甲基化”基因去甲基化,进而激活沉默失活的抑癌基因。已有研究显示地西他滨在高浓度时去甲基化程度并未提高^[7],主要表现为细胞毒作用,且导致缓解率降低;低浓度时表现为逆转甲基化。

多中心的临床研究显示^[3,8-11],3 d 地西他滨方案($135 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每疗程,每 6 周为 1 个疗程)导致较高的治疗相关死亡率,而减低剂量的 5 d 地西他滨方案($100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每疗程,每 4 周为 1 个疗程)不仅提高了治疗的缓解率,而且减低治疗相关死亡率约为 6%,其结果令人满意。但为了最大程度降低治疗相关死亡率,仍在探索更合适的治疗剂量和疗程。

我们使用地西他滨单药(25 mg/d,连用 5 d,每 4~6 周为 1 个疗程)方案,相当于减低化疗剂量,延长疗程期。本研究显示,在血细胞恢复上,经过 1 个疗程的治疗,10 例治疗有效的患者 ANC 恢复至 $0.5 \times 10^9/L$,血红蛋白恢复至 80 g/L,血小板恢复至 $100 \times 10^9/L$ 的中位时间分别为 16.5 d,20.5 d 和 21.0 d。这与朱雨等^[12]报道的使用地西他滨($15 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 5 \text{ d}$)联合粒细胞集落刺激因子治疗 MDS 的血细胞恢复时间分别为 29.0 d,23.5 d 和 24.0 d 基本相当,显示地西他滨并未延迟血细胞恢

复时间。15 例 MDS 患者经过 1 个疗程, 1 例 CR, 2 例 PR, 4 例 mCR, 3 例 HI, 1 例疾 SD, 4 例未缓解; 2 个疗程后 6 例 CR, 2 例 PR, 2 例 HI, 1 例 SD, 4 例未缓解, 3 个疗程后结果与 2 个疗程后相同, CR 率为 40.0%, ORR 为 66.7%。高苏等^[13]研究发现, 地西他滨单药 (20 mg/m² × 5 d) 治疗 30 例 MDS/AML 患者, 其中 4 例 RCMD, 6 例 RAEB-1, 6 例 RAEB-2, 5 例 MDS 转 AML, 9 例 AML, 其 CR 率为 43.3%, ORR 为 53.3%。两者比较显示: 在 CR 率上两者相似, 但在 ORR 上, 似乎前者略优于后者。但两者之间的差异考虑与两组病例分型不同有关, 后者高危患者所占比例更高。

细胞遗传学异常已被公认为是判断 MDS 转归的重要依据。Lübbert 等^[9]研究了 233 例 60 岁以上且不能耐受较强化疗的高危 MDS 患者, 其中 53% 的患者伴有不良染色体异常, 使用低剂量地西他滨 (15 mg/m² 静脉维持 4 h, d1~3, 每 6 周 1 次) 后, 13% 的患者达 CR, 6% 达 PR, 15% 达 HI, 14% 达 SD。患者无进展生存期显著延长, 1 年内的转白率下降, 生存质量提高。经骨髓细胞遗传学分析发现, 我国 MDS 患者 27.2%~64.0% 发生核型异常。在本研究中, 6 例 (40.0%) 患者出现核型异常, 其中 5 例为复杂异常, 1 例为附加染色体异常。此 6 例患者经地西他滨治疗 1 个疗程后, 5 例达到完全细胞遗传学缓解, 1 例为部分细胞遗传学缓解, 提示地西他滨能克服 MDS 的染色体异常, 提高遗传学反应率。但是由于本组研究病例数较少, 尚无法统计地西他滨是否能够延长染色体异常组 MDS 患者的 OS 及进展至急性白血病的时间。

在不良反应方面, 本研究显示地西他滨出现 III~IV 级血液学毒性反应发生率为 73.3%, 平均粒细胞缺乏时间为 12 d; III~IV 级感染发生率为 53.3%, 均为肺部感染。而高苏等^[13]研究显示, 地西他滨单药组平均粒细胞缺乏时间为 15 d, 感染发生率为 60.0%。说明两种治疗方法的血液学不良反应和感染的风险相当。

综上所述, 国产地西他滨为不能耐受联合化疗的老年 MDS 患者提供了新的治疗选择, 但治疗 MDS 的疗效尚需要进一步扩充病例后证实。

参考文献

- [1] Platzbecker U, Santini V, Mufti GJ, et al. Update on developments in the diagnosis and prognostic evaluation of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): consensus statements and report from an expert workshop[J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 264-270.
- [2] Figueroa ME, Skrabanek L, Li Y, et al. MDS and secondary AML display unique patterns and abundance of aberrant DNA methylation [J]. *Blood*, 2009, 114: 3448-3458.
- [3] Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 3842-3848.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon: IARC, 2008: 109-133.
- [5] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. *Blood*, 2006, 108: 419-425.
- [6] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 102-103.
- [7] Borthakur G, Ahdab SE, Ravandi F, et al. Activity of decitabine in patients with myelodysplastic syndrome previously treated with azacitidine [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 690-695.
- [8] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106: 1794-1803.
- [9] Lübbert M, Suci S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 1987-1996.
- [10] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109: 52-57.
- [11] Lee JH, Jang JH, Park J, et al. A prospective multicenter observational study of decitabine treatment in Korean patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Haematologica*, 2011, 96: 1441-1447.
- [12] 朱雨, 洪明, 许乾, 等. 地西他滨联合粒细胞集落刺激因子预防治疗骨髓增生异常综合征 [J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(9): 766-769.
- [13] 高苏, 仇惠英, 金正明, 等. 地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 961-965.

(收稿日期: 2015-09-01)