

CAG 治疗老年急性髓细胞白血病 疗效和安全性的 Meta 分析

郭怀鹏¹ 李国辉¹ 陈仁安¹ 屈端阳¹ 康蕾¹ 周扬启¹ 周奈岑¹ 刘聪¹ 刘利¹

[摘要] **目的:**系统评价阿糖胞苷+阿柔比星+重组人粒细胞集落刺因子(CAG)方案与蒽环类药物联合+阿糖胞苷(3+7方案)对老年急性髓系白血病(AML)的治疗效果和 Related 不良反应。**方法:**计算机检索 Cochrane Library、Ovid、Embase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)等电子数据库,查询 CAG 方案与 3+7 方案治疗老年 AML 的随机对照试验(RCT),检索时限为从建库至 2018 年 2 月。对纳入标准的 RCT,由 2 位评价员按照 Cochrane 系统评价的方法,独立进行资料提取、质量评价并交叉核对后,RevMan 5.3 进行 Meta 分析。**结果:**纳入的 8 篇文献中,共有 465 例患者。试验组采用 CAG 方案,对照组采用 3+7 方案。Meta 分析结果显示,2 种方案相比较,CAG 组治疗老年 AML 患者的完全缓解率更高(OR=1.47,95%CI 1.01~2.12,P=0.04),部分缓解率差异无统计学意义(P=0.57),总有效率高(OR=1.74,95%CI 1.17~2.60,P=0.007);不良反应方面,CAG 治疗组Ⅲ/Ⅳ级血小板减少(OR=0.42,95%CI 0.24~0.75,P=0.003)、Ⅲ/Ⅳ级白细胞减少(OR=0.27,95%CI 0.13~0.52,P=0.001)、感染(OR=0.22,95%CI 0.12~0.39,P<0.00001)、肝功能损伤(OR=0.31,95%CI 0.11~0.86,P=0.02)、恶心呕吐(OR=0.09,95%CI 0.05~0.18,P<0.00001)、出血(OR=0.61,95%CI 0.35~1.08,P=0.09)发生率低于 3+7 方案。**结论:**现有研究证据显示,CAG 方案较 3+7 方案治疗老年 AML 具有较好疗效,且Ⅲ/Ⅳ级血小板减少、Ⅲ/Ⅳ级白细胞减少、感染、肝功能损伤、恶心呕吐、出血的发生率较低。

[关键词] CAG 方案;急性髓系白血病;老年人;Meta 分析;随机对照试验

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.009

[中图分类号] R733.71 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of CAG regimen in elderly patients with acute myeloid leukemia: a Meta-analysis

GUO Huai-peng LI Guo-hui CHEN Ren-an QU Duan-yan

KANG Lei ZHOU Yang-qi ZHOU Nai-cen LIU Cong LIU Li

(Tangdu Hospital Affiliated to the Air Force Military Medical University, Xi'an, 710083, China)

Corresponding author: LIU Li, E-mail: liulil@medmail.com.cn

Abstract Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of G-CSF, cytarabine and aclarubicin (CAG regimen) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML). **Method:** Randomized controlled trials (RCTs) on CAG with cytarabine + anthracycline in the treatment of AML were searched from databases of PubMed, Embase, Ovid, Cochrane Library, CNKI, VIP, WanFang Data and CBM from inception to Feb, 2018. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed methodological quality. RevMan 5.3 software was used for the Meta-analysis. **Result:** A total of 8 RCTs involving 465 patients were finally included. The trial group was given CAG while the control group was given cytarabine + anthracycline. The results of Meta-analysis showed that for elderly patients with AML, CAG produced a better complete remission rate (OR=1.47, 95% CI 1.01 to 2.12, P=0.04) and a better total effective rate (OR=1.74, 95% CI 1.17 to 2.60, P=0.007) than control group, and there was no significant difference of partial remission rate between two groups (P>0.05). In terms of adverse events, the incidence of grade III or IV thrombocytopenia (OR=0.42, 95% CI 0.24 to 0.75, P=0.003), grade III or IV leukocytopenia (OR=0.27, 95% CI 0.13 to 0.52, P=0.001), infection (OR=0.22, 95% CI 0.12 to 0.39, P<0.00001), liver function damage (OR=0.31, 95% CI 0.11 to 0.86, P=0.02), nausea and vomiting (OR=0.09, 95% CI 0.05 to 0.18, P<0.00001), hemorrhage (OR=0.61, 95% CI 0.35 to 1.08, P=0.09) in CAG group was significantly lower than those in control group. **Conclusion:** Current evidence suggests that CAG regimen could achieve a higher complete remission and total effective rate in elderly patients with AML, while the incidence of grade III or IV thrombocytopenia, grade III or IV leukocytopenia, infection, liver function damage, nausea and vomiting and hemorrhage are lower.

Key words CAG regimen; acute myeloid leukemia; older patients; Meta-analysis; randomized controlled trial

¹空军军医大学附属唐都医院(西安,710083)

通信作者:刘利,E-mail:liulil@medmail.com.cn

老年急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者发病特点有其相应的特殊性:由骨髓增生异常综合征转变而来或无骨髓增生异常综合征病史但三系病态造血的比例较高者多见;化疗耐受性差,多合并心脏、肝脏等重要脏器疾病;常规化疗骨髓抑制期较长,抑制期相关并发症多;预后不良的染色体核型比例较高;对标准化疗耐药的比例高。因而老年 AML 患者行常规诱导强化治疗后的完全缓解(CR)率低,预后差^[1-2]。1995 年由日本人 Yamada 设计的 CAG 预激方案在治疗复发及难治的 AML 中取得重大成功。本研究对治疗老年 AML 的国内外 CAG 方案和 3+7 方案文献进行系统评价。

1 资料与方法

1.1 资料

国内外公开发表的 CAG 方案、3+7 方案治疗老年 AML(年龄 > 60 岁)的临床随机对照试验(RCT)。

1.2 检索策略

按照 Cochrane 协作网要求的 RCT 检索方法,以“CAG、老年人、急性髓系白血病、随机对照试验、CAG、older patients、acute myeloid leukemia、randomized controlled trial”为中、英文检索词,计算机检索 Cochrane Library、Ovid、Embase、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库(Wanfang)、中文科技期刊数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)等电子数据库,查询 CAG 方案与 3+7 方案治疗老年 AML 的有关 RCT,检索时限从建库至 2018 年 2 月。

1.3 文献选择标准

国内外公开发表的原始文献,数据完整可靠,统计方法恰当,评价指标明确。诊断为 AML 的 60 岁及以上患者,试验组给予 CAG 治疗,对照组给予 3+7 方案治疗。评价指标为:①主要结局指标:CR,部分缓解率(PR),总有效率;②次要结局指标:Ⅲ/Ⅳ级血小板减少、Ⅲ/Ⅳ级白细胞减少、感染、肝功能损伤、恶心呕吐、出血。

文献排除标准:①重复发表文献;②研究数据不能利用;③原始研究不包含主要或次要结局指标者;④非 RCT、回顾性分析、综述、个案报道等。

1.4 资料提取和文献质量评价

根据文献选择及排除标准,由 2 位研究者独立评价纳入文献质量,交叉核对,如有异议,由第 3 位研究者协助解决。按 Cochrane 系统评价员手册质量评价标准,对是否采用随机分配、分配方案如何、参与者盲法、患者及相关个人盲法、有无数据缺失、选择性报告及其他方面的偏倚。

1.5 统计学处理

由 2 名评价者独立提取数据,交叉核对,如确

定无误,按照 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。应用 χ^2 检验评价各研究之间的同质性($P=0.1, I^2 < 50\%$)为检验水准检验,如无异质性,采用固定效应模型合并分析;反之,则采用随机效应模型。

2 结果

2.1 文献筛选结果

检索到文献 1 423 篇,剔除,阅读文题和摘要,排除非 RCT、回顾性分析、综述、个案报道等,并排除非试验组为 CAG 方案,非对照组为 3+7 方案,阅读全文复筛,排除原始研究不包含主要或次要结局指标者,最终纳入符合纳入标准的随机对照研究 8 篇中文文献。文献筛选结果及质量评价分别见图 1 和表 1。

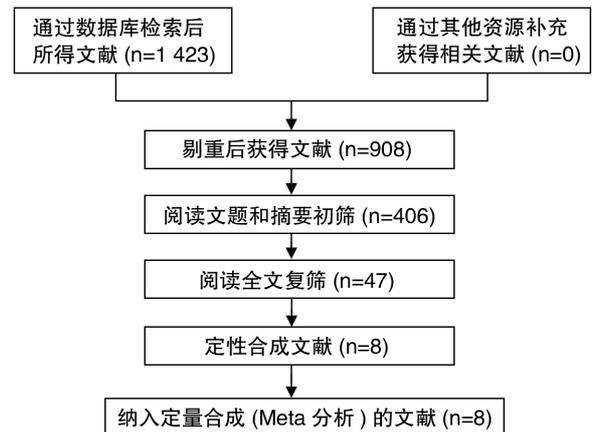


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入研究的方法学质量评价

对 8 篇纳入文献的随机分配方法,盲法,分配隐藏,数据缺失,选择性报告结果及其他偏倚进行了质量评价,见图 2。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 CAG 组与 3+7 方案组 CR 率、PR 率及总有效率比较 8 个研究报告了 CR 率、PR 率及总有效率,各研究结果间无统计学异质性(CR 率: $P=0.42, I^2=2\%$; PR 率: $P=0.85, I^2=0$; 总有效率: $P=0.11, I^2=40\%$),采用固定效应模型。结果显示, CAG 组 CR 率显著高于 3+7 方案组($OR=1.47, 95\% CI 1.01 \sim 2.12, P=0.04$), CAG 组 PR 率与 3+7 方案组相似($OR=1.13, 95\% CI 0.74 \sim 1.73, P=0.57$), CAG 组总有效率显著高于 3+7 方案组($OR=1.74, 95\% CI 1.17 \sim 2.60, P=0.007$)。详见图 3~5。

2.3.2 CAG 组与 3+7 方案组不良反应发生情况比较 4 个研究报告了血小板减少(Ⅲ/Ⅳ级),研究结果间无统计学异质性($P=0.58, I^2=0$),因而采用固定效应模型,结果显示 CAG 组血小板减少

表 1 纳入研究的基本特征

作者	发表年	纳入患者/例		年龄/岁		试验组(CAG 方案 [△])	对照组(3+7 方案)	疗程 /个	结果 指标 [◇]
		试验组	对照组	试验组	对照组				
罗贞	2013 ^[3]	17	17	60~81		Acla 5~7 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d1-14	DNR 40 mg/m ² d1-3, Ara-C 100 mg/m ² q12h d1-7	2	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
李志慧	2013 ^[4]	23	23	60~77		Acla 5~7 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d1-14	DA HA MA(具体不详)	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
邢富兴	2012 ^[5]	24	24	60~77		Acla 10 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d1-14	DA HA MA(具体不详)	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
李娜	2017 ^[6]	20	20	62~76		Acla 5~7 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 150 μg d1-14	IDA 8 mg/m ² d1-3, Ara-C 100 mg/m ² d1-7	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
时艳荣	2016 ^[7]	60	60	60~74		Acla 5~7 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d0-14	DNR 40 mg/m ² d1-3, Ara-C 150 mg/m ² d1-7	2	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
张秋蓉	2015 ^[8]	27	25	71.6±7.1	65.5±6.5	Acla 10 mg/m ² d1-8, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d1-14	DNR 45 mg/m ² d1-3, Ara-C 100 mg/m ² d1-7	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
向红霞	2014 ^[9]	36	27	61~74		Acla 7 mg/m ² d1-4, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d0-14	DNR 45 mg/m ² d1-3, Ara-C 10 mg/m ² q12h d1-14	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
李凌君	2016 ^[10]	32	30	64~78	63~79	Acla 7 mg/m ² d1-4, Ara-C 10 mg q12h d1-14, G-CSF 200 μg/m ² d1-14	DNR 60 mg/m ² d1-3, Ara-C 100~200 mg/m ² q12h d1-7	1	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨

[△]CAG 方案中,当白细胞计数升高到 20×10⁹/L,停用 G-CSF,白细胞降低后恢复用药。[◇]结果指标包括:①CR 率;②PR 率;③总有效率;④Ⅲ/Ⅳ级血小板减少;⑤Ⅲ/Ⅳ级白细胞减少;⑥感染;⑦肝功能损伤;⑧恶心呕吐;⑨出血。

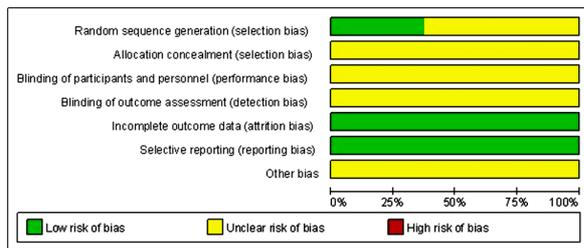


图 2 纳入研究的质量评价表

(Ⅲ/Ⅳ级)的发生率低于 3+7 方案组(OR=0.42, 95%CI 0.24~0.75, P=0.003),见图 6。3 个研究报告了白细胞减少(Ⅲ/Ⅳ级),研究结果间无统计学异质性(P=0.95, I²=0),因而采用固定效应模型,结果显示 CAG 组白细胞减少(Ⅲ/Ⅳ级)的发生率低于 3+7 方案组(OR=0.27, 95%CI 0.13~0.52, P=0.0001),见图 7。4 个研究报告了感染,研究结果间无统计学异质性(P=0.11, I²=51%),因而采用固定效应模型,结果显示 CAG 组感染的发生率低于 3+7 方案组(OR=0.22, 95%CI 0.12~0.39, P<0.00001),见图 8。3 个研究报告

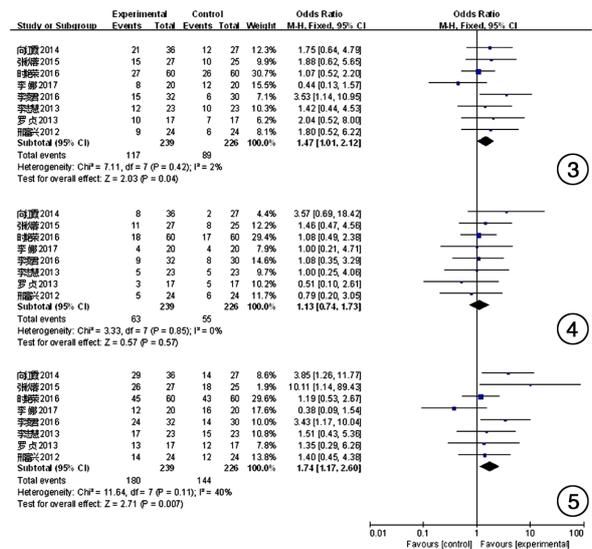


图 3 CAG 组与 3+7 方案组 CR 率比较;

图 4 CAG 组与 3+7 方案组 PR 率比较;

图 5 CAG 组与 3+7 方案组总有效率比较

了肝功能损伤,研究结果间无统计学异质性(P=0.53, I²=0),因而采用固定效应模型,结果显示

CAG 组肝功能损伤的发生率低于 3+7 方案组 (OR=0.31, 95% CI 0.11~0.86, $P=0.02$), 见图 9。4 个研究报告了恶心呕吐, 研究结果间无统计学异质性 ($P=0.36$, $I^2=6\%$), 因而采用固定效应模型, 结果显示 CAG 组恶心呕吐的发生率低于 3+7 方案组 (OR=0.09, 95% CI 0.05~0.18, $P<0.00001$), 见图 10。3 个研究报告了出血, 研究结果间无统计学异质性 ($P=0.19$, $I^2=39\%$), 因而采用固定效应模型, 结果显示 CAG 组出血的发生率低于 3+7 方案组 (OR=0.61, 95% CI 0.35~1.08, $P=0.09$), 见图 11。

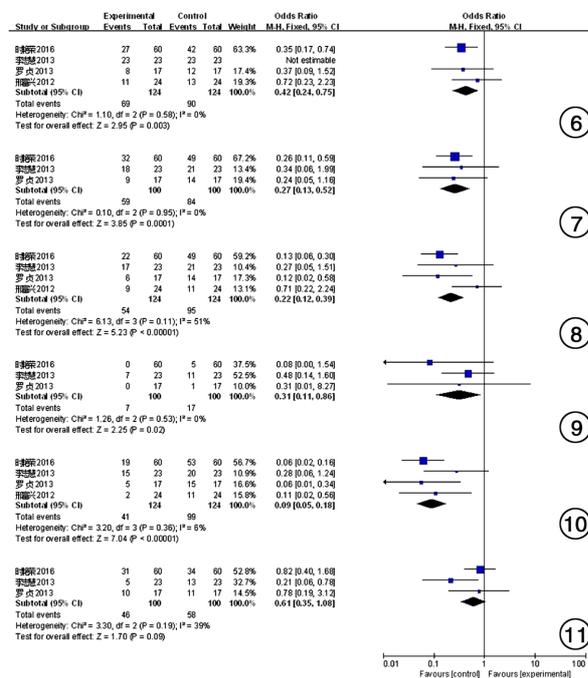


图 6 CAG 组与 3+7 方案组血小板减少 (III/IV 级) 发生率比较; 图 7 CAG 组与 3+7 方案组白细胞减少 (III/IV 级) 发生率比较; 图 8 CAG 组与 3+7 方案组感染发生率比较; 图 9 CAG 组与 3+7 方案组肝功能损伤发生率比较; 图 10 CAG 组与 3+7 方案组恶心呕吐发生率比较; 图 11 CAG 组与 3+7 方案组出血发生率比较

3 讨论

老年 AML 由于异常核型发生率高、继发性白血病多见、对化疗药不敏感、器官功能减低等原因, 治疗缓解率低, 不良反应多见, 老年 AML 患者的治疗效果明显差于年轻患者^[1-2]。

本研究对已发表的 CAG 方案和 3+7 方案治疗老年 AML 的 RCT 研究进行检索, 对两者的疗效及部分不良反应进行系统评价。纳入了 8 个国内相关 RCT 研究, 异质性分析显示 9 个分析指标中, III/IV 级血小板减少、III/IV 级白细胞减少、感染、肝功能损伤、恶心呕吐、出血指标均无统计学异

质性, 提示研究文献质量较高。Meta 分析显示, 与 3+7 方案比较, CAG 方案治疗老年 AML 取得的 CR 率、总有效率较高, 差异有统计学意义, 而 PR 率相似, 差异无统计学意义。本研究中 2 组在不良反应的发生率方面 Meta 分析结果显示, CAG 方案组 III/IV 级血小板减少 (OR=0.42, 95% CI 0.24~0.75, $P=0.003$)、III/IV 级白细胞减少 (OR=0.27, 95% CI 0.13~0.52, $P=0.0001$)、感染 (OR=0.22, 95% CI 0.12~0.39, $P<0.00001$)、肝功能损伤 (OR=0.31, 95% CI 0.11~0.86, $P=0.02$)、恶心呕吐 (OR=0.09, 95% CI 0.05~0.18, $P<0.00001$)、出血 (OR=0.61, 95% CI 0.35~1.08, $P=0.09$) 的发生率低于 3+7 方案。本系统评价结果表明, 与 3+7 方案比较, CAG 方案的有效率高, 不良反应小, 很大程度上提高了治疗的成功率, 值得临床借鉴运用。然而, 本系统评价具有一定的局限性, 纳入文献对随机方法、分配隐藏、盲法及其他偏倚未详细说明, 且各研究纳入样本量较少, 各研究有用药剂量及时间差别等原因, 对总的结果有一定影响。

参考文献

- [1] Thomas X, Le Jeune C. Treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Curr Treat Options Oncol, 2017, 18:2.
- [2] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute myeloid leukemia, version 3. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15:926-957.
- [3] 罗贞. CAG 方案与 DA 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效比较[J]. 中国基层医药, 2013, 20(24):3795-3796.
- [4] 李志慧, 邢朋涛, 王羽, 等. CAG 方案与常规化疗方案治疗老年初发急性髓系白血病的疗效对比研究[J]. 中国保健营养(下旬刊), 2013, 23(2):565-565.
- [5] 邢富兴, 韩斯琴. CAG 方案与普通化疗方案治疗老年急性髓系白血病的临床对比研究[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(27):114-115.
- [6] 李娜. CAG 方案治疗老年急性髓系白血病 20 例分析[J]. 人人健康, 2017, 36(21):86-86.
- [7] 时艳荣, 李录克, 赵文华. CAG 与 DA 方案治疗老年急性髓系白血病疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2016, 37(5):57-58, 61.
- [8] 张秋蓉, 徐敏, 黄琨, 等. 老年初治急性髓系白血病应用 CAG 方案治疗的效果研究[J]. 心理医生, 2015, 21(11):26-27.
- [9] 向红霞. 预激方案与标准化疗对老年急性髓系白血病的疗效分析[J]. 中外医学研究, 2014, 12(16):48-49.
- [10] 李凌君. 预激方案与标准化疗治疗老年急性髓系白血病的疗效探讨[J]. 中外医疗, 2016, 35(22):147-148.