

• 论著-研究报告 •

皮下注射小剂量地西他滨联合 CHAG 预激方案 治疗 17 例复发难治性或老年急性髓系 白血病患者疗效分析*

刘志娟¹ 尹青松¹ 李梦娟¹ 袁芳芳¹ 陈琳¹ 米瑞华¹ 王倩¹ 魏旭东¹

【摘要】 目的:观察小剂量地西他滨皮下注射联合 CHAG 预激方案(D-CHAG)治疗复发难治性或老年急性髓系白血病(AML)患者的疗效和安全性。**方法:**回顾性分析 17 例采用 D-CHAG 预激方案治疗的复发难治性或老年 AML 患者的临床资料。**结果:**接受 D-CHAG 预激方案治疗的 17 例患者中,14 例完全缓解,3 例部分缓解,达完全缓解的中位时间为 33(24~45) d。14 例完全缓解患者中,微小残留病灶阴性 10 例,包括初治 5 例,复发难治 5 例;微小残留病灶阳性 4 例,其中 3 例为难治患者,1 例为复发患者。主要不良反应为骨髓抑制及感染,无治疗相关死亡发生。**结论:**对于老年或复发难治性 AML 患者,D-CHAG 预激方案治疗安全、有效。

【关键词】 小剂量地西他滨;皮下注射;急性髓系白血病;复发难治;老年

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.011

【中图分类号】 R733.71 **【文献标志码】** A

The clinical efficacy and safety of low dose subcutaneous decitabine plus CHAG priming regimen in 17 patients with elderly or relapsed refractory acute myeloid leukemia

LIU Zhijuan YIN Qingsong LI Mengjuan YUAN Fangfang
CHEN Lin MI Ruihua WANG Qian WEI Xudong

(Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450008, China)

Corresponding author: YIN Qingsong, E-mail: jnyinqingsong@163.com

Abstract Objective: To observe the efficacy and safety of low-dose subcutaneous decitabine plus CHAG (D-CHAG) priming regimen in patients with elderly or relapsed refractory acute myeloid leukemia (AML). **Method:** Clinical data of 17 patients with relapsed refractory or elderly AML who were treated with D-CHAG priming regimen were analyzed retrospectively. **Result:** Among the 17 patients who were treated with the D-CHAG priming regimen, 14 cases achieved complete response, 3 cases achieved partial response, and the median time of patients achieved complete response was 33 (24 to 45) days. Of the 14 patients with complete response, 10 cases were negative for MRD, including 5 cases in initial treatment and 5 cases in relapsed refractory; 4 cases were positive for MRD, including 3 cases of refractory patients and 1 case of relapsed patients. The main adverse events were myelosuppression and infection, and no treatment-related death occurred. **Conclusion:** D-CHAG regimen is safe and effective for elderly or relapsed refractory AML patients.

Key words low-dose decitabine; subcutaneous injection; acute myeloid leukemia; relapsed refractory; elderly

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组造血系统恶性克隆性疾病,蒽环类药物联合阿糖胞苷的“3+7”方案是其标准诱导治疗方案。但对于复发难治性 AML 患者,特别是近期复发的患者,标准方案诱导治疗疗效差;而对于老年 AML 患者,尤其是存在严重并发症者,难以耐受这种高强度化疗,目前对此类患者仍缺乏行之有效的治疗方案。地西他滨的出现为一些老年及复发难治患者提供了更多的治疗选择,临床研究表

明地西他滨联合化疗对老年初治及复发难治 AML 显示出治疗疗效,完全缓解(CR)率为 50%~60%^[1-4]。然而,目前地西他滨的治疗剂量及用药方式尚无统一标准,其最佳联合化疗方案尚不明确。为了探索地西他滨用药剂量、用药方式及优化含地西他滨化疗方案,本研究采用皮下注射小剂量地西他滨联合 CHAG 预激方案(D-CHAG)治疗 17 例复发难治性及老年 AML 患者,现对其临床疗效及不良反应报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2016-01—2018-06 在我院接受 D-CHAG 预激方案治疗的 17 例复发难治性或老年

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(省部共建)(No:201701028);河南省自然科学基金(No:22180003)

¹ 郑州大学附属肿瘤医院血液科,河南省肿瘤医院,河南省血液病研究所(郑州,450008)

通信作者:尹青松, E-mail: jnyinqingsong@163.com

AML 患者:①所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)分型检查确诊;②老年 AML 指年龄 ≥ 60 岁;③复发难治性 AML 的诊断需符合下述标准中的至少 1 项:标准诱导缓解方案治疗 2 个疗程未能 CR;CR 后 1 年内复发;复发 2 次或多次;复发包括任何外周血或骨髓及髓外的病变证据;体能状态符合东部肿瘤协作组(ECOG)评估标准 0~3 级。17 例患者中,骨髓形态学均为增生活跃以上,老年初治患者 6 例,男 3 例,女 3 例,中位年龄 71(62~72)岁,M2 3 例,M4 1 例,M5 2 例;复发难治患者 11 例,男 8 例,女 3 例,中位年龄 56(30~70)岁,M2 6 例,M5 1 例,M4 2 例,M1 1 例和 M0 1 例。17 例患者中,髓外侵犯 1 例,骨髓纤维化 1 例,FLT3-ITD 阳性 3 例,C-KIT 阳性 3 例,10 例患者治疗前存在肺部感染,其中 2 例合并肺部真菌感染。

1.2 治疗方法

17 例患者均采用 D-CHAG 预激方案诱导治疗,治疗方案均经本人或监护人知情同意后应用。治疗前外周血白细胞(WBC)中位数为 $9.58(1.31\sim 215.69)\times 10^9/L$ 。对于 $WBC\geq 50\times 10^9/L$ 的患者,治疗前采用羟基脲降低白血病细胞负荷,当 $WBC<50\times 10^9/L$ 时开始治疗。治疗方案为:地西他滨 $5\sim 7\text{ mg/m}^2$,ih 2 次/周,共 2~3 周;阿糖胞苷(Ara-C) $10\sim 15\text{ mg/m}^2$,ih q12h,第 1 天至第 14~21 天(共 14~21 d);阿柔比星(Acla) 14 mg/m^2 ,ivgtt,第 1 天至第 4~6 天(共 4~6 d);高三尖杉酯碱(HHT) 1.4 mg/m^2 ,ivgtt,第 5~7 天至第 8~14 天(共 6~8 d);粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $300\text{ }\mu\text{g/m}^2$,ih,化疗前 1 天开始应用,WBC $>20\times 10^9/L$ 时停用。首次确诊时 $WBC>20\times 10^9/L$ 的患者治疗开始暂不用 G-CSF,当 WBC 回落后使用 G-CSF。化疗第 14 天复查骨髓像决定是否继续化疗,骨髓有核细胞增生极度低下或原始幼稚细胞消失时停止化疗。诱导缓解失败后,使用原方案或更改化疗方案再次诱导。CR 后继续巩固治疗或有合适供者可异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。

1.3 支持治疗

治疗期间定期检测肝肾功能 and 血常规,针对化疗引起的骨髓受抑,采取输注成分血和使用 G-CSF、促血小板生长因子等支持治疗;所有患者均在粒细胞缺乏期(即中性粒细胞绝对值 $<0.5\times 10^9/L$)入住无菌层流病床,同时常规应用碳酸氢钠溶液、0.9%氯化钠溶液交替漱口。当患者体温 $>38.5^\circ\text{C}$ 或出现寒战合并感染时,常规进行血细菌培养加药敏检测,在血培养结果出来之前按经验给予广谱抗生素治疗,粒细胞缺乏期给予口服伏立康唑片(200 mg q12h)预防真菌感染,常规抗生素治疗

$5\sim 7\text{ d}$ 无效、胸部 CT 提示真菌感染或 G 试验、GM 试验阳性者给予静脉抗真菌治疗。

1.4 疗效评价及药物不良反应评价标准

疗效评价按照张之南等(2008)编著的《血液病诊断及疗效标准》第 3 版标准:①CR:临床出血、贫血、感染及白血病细胞浸润的临床表现;血常规提示血红蛋白 $>90\text{ g/L}$,中性粒细胞绝对值 $>1.5\times 10^9/L$,血小板 $>100\times 10^9/L$,外周血白细胞分类中无白血病细胞;骨髓像原始细胞及幼稚细胞 $<5\%$,红系及巨核系恢复正常。②部分缓解(PR):骨髓原始细胞及幼稚细胞 $>5\%\sim <20\%$;或临床症状、血常规中有一项未达 CR 标准。③未缓解:临床症状、血常规及骨髓像均未达 CR 标准,骨髓原始细胞及幼稚细胞 $>20\%$ 。总缓解率 = CR + PR。在 1 个疗程治疗结束,血常规回升后进行骨髓穿刺检查评估疗效。不良反应按照 WHO 抗癌药急性及亚急性毒性分级标准评定,血液系统根据血红蛋白、白细胞、粒细胞、血小板减少程度及出血情况分为 0~IV 级。

1.5 生存评价

计算无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。PFS 为从诱导化疗开始至病情进展或最后一次随访时间,OS 为从诱导开始至死亡或末次随访时间(失访时间)。随访截止时间为 2018 年 12 月,中位随访时间为 10 个月。

2 结果

2.1 临床疗效

所有患者均顺利完成诱导化疗,无化疗相关死亡病例。17 例患者中,14 例达 CR,3 例达 PR,达 CR 的中位时间为 $33(24\sim 45)\text{ d}$ 。6 例老年初治患者,5 例达 CR,1 例达 PR;11 例复发难治患者,9 例达 CR,2 例达 PR。14 例 CR 患者中,第 2 个疗程前流式细胞术进行微小残留病灶(MRD)检测,其中 MRD 阴性 10 例(初治 5 例,复发难治 5 例);MRD 阳性 4 例,难治 3 例,复发 1 例,其中 2 例(例 7 HD-Ara-c 巩固治疗 2 个疗程 MRD 持续阳性;例 14, D-CHAG 巩固治疗 1 个疗程)行 allo-HSCT,目前均无病生存;3 例 FLT3-ITD 突变患者均达 CR,其中 1 例 MRD 阳性,复发后口服来那度胺维持治疗。17 例患者中位 PFS 为 $8(5\sim 24)$ 个月,中位 OS 为 $10(5\sim 24)$ 个月,1 年总生存 7 例。17 例患者的临床特点及具体疗效见表 1。

2.2 不良反应

治疗过程中 17 例患者均出现 III~IV 级血液学不良反应,粒细胞缺乏的中位时间为 $16(8\sim 27)\text{ d}$,中位血红蛋白最低值 $55(40\sim 69)\text{ g/L}$,中位血小板最低值 $5(2\sim 20)\times 10^9/L$,红细胞和血小板中位输注量分别为 10 U 和 7 个治疗量。非血液学不良反应主要为感染(14 例),其中 2 例治疗前存在真菌感

表 1 接受 D-CHAG 预激方案诱导治疗的 17 例患者的临床特点及疗效											
例号	性别	年龄/岁	FAB 分型	染色体核型	基因突变	治疗前疾病状态	既往治疗及疗程	治疗反应 (骨髓原始细胞比例)	MRD	OS /月	PFS /月
例 1	男	65	M2	46,XY;t(8,21)(q22;q22)[8]	CEBPA、FLT3-ITD、NPM1、C-KIT	复发	IA、IA、HD-Ara-C×4、IA	CR (1.8%)	阴性	10	6
例 2	男	62	M2	48,XY;inv(3)(p22;q28)+4,-5,+6,+8,t(9,13)(p10;q10),del(11)(q13),inv(12)(p13;q23)[8]	无	初治		CR (2.0%)	阴性	6	6
例 3	女	36	M4	46,XX;inv(16)(p13;q22)[10]	IKZF1、NRAS、NOTCH1、C-KIT	难治	DA、IA	CR (2.6%)	阴性	8	8
例 4	男	62	M2	未见分裂象	NPM1	难治	IA、CAG	CR (0)	阴性	14	10
例 5	女	47	M2	46,XX;del(9)(q13;q22)[8]	无	难治	TA、DA	CR (0.8%)	阴性	8	5
例 6	男	67	M2	正常核型	CEBPA	复发	DA、MA、MA、TA、EA、MA、MA	CR (1.2%)	阳性 (0.71%)	10	5
例 7	男	30	M0	正常核型	无	难治	DA、DA	CR (1.5%)	阳性 (0.59%)	12	12
例 8	女	70	M4	正常核型	JAK2	初治		PR (9/5)		7	7
例 9	男	72	M5	正常核型	IDH1、SRSF2、NOTCH1、SET-BP	初治		CR (2.5%)	阴性	7	7
例 10	男	72	M4	正常核型	无	难治	MA	PR (11.6%)		5	5
例 11	女	70	M5	46,XX;del(14)(q24),+21[8]	IDH1、PTPN11、NPM1	初治		CR (0)	阴性	10	10
例 12	男	72	M2	正常核型	FLT3-ITD、TET2、U2AF1	初治		CR (0.4%)	阴性	18	18
例 13	女	68	M2	正常核型	DNMT3A	初治		CR (0.2%)	阴性	18	18
例 14	男	48	M5	正常核型	RUNX1	难治	IA、MA	CR (0.4%)	阳性 (1.59%)	24	24
例 15	女	56	M1	正常核型	CEBPA、FLT3-ITD	难治	索拉菲尼+IA、AA	CR (0.3%)	阳性 (5.2%)	16	12
例 16	男	44	M2	46,XY;t(8,21)(q22;q22)[8]	C-KIT、RUNX1、EP300、TET2	复发	MA、MA、HD-Ara-C×3	PR (11.4%)		6	6
例 17	男	58	M2	正常核型	无	复发	CAG、HD-Ara-C×3	CR (0.6%)	阴性	13	13

染,6 例患者发生Ⅰ~Ⅱ级恶心、呕吐及口腔黏膜炎,未见Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应,治疗后均好转,未影响正常化疗进程。所有患者均耐受化疗,无中断治疗。所有患者治疗期间均未发生严重肝肾功能损伤。

3 讨论

近年来,随着联合化疗强度增加,单抗隆抗体、分子靶向治疗等众多新药的出现,使 AML 患者的 CR 率得到极大的提高。但仍有部分 AML 患者初治耐药或缓解后复发,更强的挽救治疗方案如 FLAG 和 CLAG 等使再次缓解率达 48.7% 和 61.7%^[5]。但由于治疗强度大、感染发生率高、治

疗费用高和治疗相关死亡率高,不适用于具有多种合并症的复发难治性 AML 患者或不能耐受强化疗的老年 AML。因此,有必要探索可行、可耐受和易获得的治疗策略来提高患者缓解率、延长患者生存时间。

随着对白血病发病机制的深入研究,人们认识到越来越多的分子改变参与其中^[6],并直接影响患者预后。随着表观遗传学研究的发展,DNA 去甲基化药物成为研究热点,地西他滨作为一种核苷类似物,通过抑制 DNA 甲基化转移酶改变 DNA 甲基化状态,诱发抗肿瘤免疫,促使肿瘤细胞凋亡,目前在白血病治疗中得到广泛应用^[7]。地西他滨单药

治疗老年 AML 的 CR 率达 20% 左右^[7],而联合化疗疗效更佳,CR 率为 50%~60%,且不良反应可耐受,尤其是地西他滨联合 CAG 方案在治疗老年初治或复发难治患者中应用最广,疗效与标准诱导方案相似且不良反应较少。CAG 方案的理论基础是 G-CSF 动员 G0 期细胞至 S 期,Acl 和 Ara-C 可作用于 S 期细胞,从而抑制白血病细胞增殖和促进凋亡。HHT 是国内首先应用于临床的细胞周期非特异性药物,与 Acl 具有较强的协同作用^[8]。本中心前期对 CAG 预激方案进行了改进,采用联合 HHT 组成的 CHAG 预激方案治疗复发难治 AML 患者取得较好疗效^[9]。但对于骨髓增生明显活跃及增殖较快的患者疗效欠佳。如何提高复发难治性 AML 及骨髓增殖较快患者的疗效并降低治疗相关毒性,仍是临床需要探讨的问题。

目前地西他滨的治疗剂量及用药方式尚无统一标准,文献报道及我们前期研究发现小剂量地西他滨皮下注射对于老年 AML 及中高危骨髓增生异常综合征患者是一种安全、有效的治疗选择^[10]。基于前期的临床观察和探索,本研究采用低剂量地西他滨皮下注射联合 CHAG 预激方案治疗 17 例老年或复发难治性 AML 患者,14 例达 CR,3 例达 PR。6 例老年初治患者中,5 例达 CR;11 例复发难治患者中,9 例达 CR。且不良反应少,耐受性更好,在后续治疗中无严重的药物不良反应。与我们前期的 CHAG 方案相比,该方案联合低剂量地西他滨进一步增加了 AML 的缓解深度,14 例 CR 患者中,10 例患者诱导治疗 1 个疗程后 MRD 阴性;而 4 例 MRD 阳性患者中,3 例为难治患者,1 例为复发患者,提示难治性患者的疗效可能较复发患者更差,需要扩大样本进一步研究。本研究还发现 D-CHAG 方案诱导治疗后获 PR 患者或者诱导后获 CR 但 MRD 阳性患者多数存在预后不良基因突变、起病时高白细胞及有感染等多种并发症的老年患者。对于存在预后不良基因突变的患者,在诱导及巩固治疗过程中联合分子靶向药物,如索拉菲尼等可望提高患者的缓解深度及疗效^[11]。并且有研究表明,FLT3 抑制联合去甲基化药物对于 AML 患者具有协同的抗白血病作用,特别是对于老年患者^[12]。而对于 MRD 持续阳性患者,可选择早期进行 allo-HSCT,可有效延长患者的生存时间^[13]。本研究 2 例患者行 allo-HSCT,目前均无病生存。在安全性方面,D-CHAG 方案最主要的不良反应是骨髓抑制和继发感染,非血液学不良反应包括恶性、呕吐、发热等,无治疗相关死亡病例。

总之,本研究采用皮下注射小剂量地西他滨联合 CHAG 方案治疗老年初治或复发难治性 AML 患者,初步结果表明该方案疗效肯定且安全可靠,为不能耐受强化疗且骨髓增殖较快 AML 患者提供

一个有效的治疗选择。因纳入病例数有限且观察时间尚短,该方案的疗效及不良反应仍需继续扩大样本例数及长期随访观察。

参考文献

- [1] Song L X, Xu L, Li X, et al. Clinical outcome of treatment with a combined regimen of decitabine and amlinomyacin/cytarabine for patients with refractory acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 1879—1886.
- [2] Huang J, Hong M, Zhu Y, et al. Decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin is as effective as standard dose chemotherapy in the induction treatment for patients aged from 55 to 69 years old with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 4: 1—10.
- [3] 杨懿春, 石林, 王建渝, 等. 含地西他滨方案治疗老年急性髓系白血病 26 例疗效分析[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(5): 50—52, 55.
- [4] 陆小云, 徐瑞琴. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的临床效果分析[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 697—700.
- [5] Bao Y, Zhao J, Li ZZ. Comparison of clinical remission and survival between FLAG and FLAG induction chemotherapy in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a prospective cohort study [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20: 870—880.
- [6] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1079—1089.
- [7] Yi JH, Park S, Kim JH, et al. A multicenter, retrospective analysis of elderly patients with acute myeloid leukemia who were treated with decitabine [J]. *Oncotarget*, 2018, 9: 6607—6614.
- [8] Wang L, Jin J. The Mechanisms of synergistically cytotoxicity induced by homoharringtonine and aclarubicin in acute myeloid leukemia cells[J]. *Blood*, 2012, 120: 4313.
- [9] Chen L, Yin QS, Mi RH, et al. CHAG priming regimen for relapsed refractory acute myelogenous leukemia: a modified procedure [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54: 2291—2293.
- [10] Sauntharajah Y, Sekeres M, Advani A, et al. Evaluation of noncytotoxic DNMT1-depleting therapy in patients with myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125: 1043—1055.
- [11] Röhl C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16: 1691—1699.
- [12] Chang E, Ganguly S, Rajkhowa T, et al. The combination of FLT3 and DNA methyltransferase inhibition is synergistically cytotoxic to FLT3/ITD acute myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2015, 30: 1025—1032.
- [13] Zhang WP, Yang D, Song XM, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation is a promising and safe choice for the treatment of refractory/relapsed acute myelogenous leukemia, even with a higher leukemia burden [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 653—660.

(收稿日期: 2019-02-15)