

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.013

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.013>

地西他滨联合CAG方案治疗老年性及复发难治性急性髓细胞白血病的疗效分析

张前鹏, 韩永胜

(安徽医科大学附属省立医院血液内科, 合肥 230001)

[摘要] 目的: 本研究旨在观察地西他滨联合CAG方案治疗老年及复发难治性急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)的临床疗效及不良反应。方法: 回顾性分析了本科2015年1月至12月收治的15例老年性及复发难治性AML, 应用地西他滨联合CAG方案(地西他滨 $15 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, d_{1-5} ; 阿克拉霉素 10 mg/d , d_{3-6} ; 阿糖胞苷 10 mg/m^2 , $\text{q}12 \text{ h}$, d_{3-9} ; G-CSF 300 mg/d , d_{0-9}), 观察其治疗效果及不良反应。结果: 老年患者6例, 完全缓解(complete response, CR)4例, 部分缓解(partial response, PR)1例, 总有效率(overall response rate, ORR): 83.3%, 复发难治患者9例, CR 3例, PR 2例, ORR 55.5%。所有患者中位总生存时间7(1~12)个月, 中位无进展生存时间4(0~10)个月。血液学不良反应发生率为100%, 严重出血发生率为10.5%, 感染发生率为73.3%, 无III~IV级肝肾损害, 无III~IV级恶心、呕吐。结论: 地西他滨联合CAG方案治疗老年性及复发难治性急性髓细胞白血病效果肯定, 但感染及血液学反应的发生率较高, 需注意检测并予以相应的支持治疗。

[关键词] 急性髓细胞白血病; 地西他滨; CAG方案; 不良反应

Clinical efficacy analysis of decitabine combined with CAG regimen on elderly and refractory or relapsed acute myeloid leukemia

ZHANG Qianpeng, HAN Yongsheng

(Department of Hematology, the Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Abstract **Objective:** To investigate the therapeutic effectiveness and side effect of decitabine combined with CAG regimen on elderly and relapse or refractory patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods:** 15 patients suffered from elderly or relapsed or refractory AML from January 2015 to December 2015 treated with decitabine combined with CAG regimen (decitabine $15 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, d_{1-5} , aclarubicin 10 mg/d , d_{3-6} , Ara-C 10 mg/m^2 , $\text{q}12 \text{ h}$, d_{3-9} , G-CSF, 300 mg/d , d_{0-9}), the therapeutic effectiveness and the side effect were observed. **Results:** Of 6 newly diagnosed elderly patients, 4 achieved complete remission (CR), 1 achieved partial remission (PR), the overall response

收稿日期 (Date of reception): 2016-07-14

通信作者 (Corresponding author): 韩永胜, Email 961484365@qq.com

基金项目 (Foundation item): 安徽省卫生厅临床医学应用技术 (06B023)。This work was supported by Anhui Provincial Department of Health Clinical Application of Medical Technology (06B023), R. P. China.

rate (ORR) was 83.3%. Of 9 refractory or relapsed patients, 4 cases achieved CR, 2 cases achieved PR, and the ORR was 55.5%. The median overall survival time was 7 months (1~12 months). The median progression free survival time was 4 months (0~10 months). The hematologic toxicity rate was 100% and the severe bleeding rate was 10.5%, the incidence rate of infection was 73.3%. Neither liver and kidney injury, nor nausea and vomiting, at the degree of grade 3 or 4, was observed. **Conclusion:** Decitabine combined with CAG regimen can effectively treat elderly or refractory or relapsed AML, but hematologic toxicity and infections is severe, it is necessary to give appropriate monitoring and supportive treatment.

Keywords acute myeloid leukemia; decitabine; CAG regimen; adverse reaction

急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)为成年人中最常见的血液系统恶性肿瘤, 其具有高度异质性及侵袭性, 随着医疗技术发展, 特别是造血干细胞移植技术的不断成熟, AML的诱导缓解率及长期生存率明显改善。但是对于本身体质较差的老年及复发难治性AML患者治疗效果不佳, 长期生存率亦明显减低^[1-2]。随着近年表观遗传学的研究的不断深入, DNA甲基化越来越被证明其在血液系统恶性肿瘤发生发展中起着重要的作用。地西他滨(decitabine, DAC)(5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷), 是一种能够阻止DNA甲基化过程的一种特异的DNA甲基转移酶抑制剂, 通过激活沉默的抑癌基因从而发挥抗肿瘤作用^[3], 近年来越来越多的临床研究表明其在血液系统恶性肿瘤中有着明确疗效。本研究旨在观察地西他滨联合CAG方案治疗老年及复发难治性AML的临床疗效及不良反应。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2015年1月至2015年12月我院血液科收治的15例AML患者, 男性9例, 女性6例, 中位年龄50.5岁(22~76岁), 其中老年患者(>60岁)6例, 均为初治, 4例M5b, 1例M5a, 1例M2b; 9例复发难治性患者, 其中4例M5b, 1例M5a, 2例M2a, 1例M2b, 1例M6, 所有诊断均参考2008年WHO诊断标准^[4]及FAB分型标准。

1.2 治疗方法

采取地西他滨联合CAG方案治疗, 具体为: 地西他滨 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, qd, ivgtt(>4h), d_{1-3} ; 阿克拉霉素 10 mg/d , qd, ivgtt, d_{3-6} ; 阿糖胞苷 10 mg/m^2 , q12 h, ih, d_{3-9} ; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF) 300 mg/d , qd, ivgtt, d_{0-9} , 白细胞数 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 时停用; 在地西他滨应用24 h前可给

予羟基脲, 使白细胞数控制在 $5.0 \times 10^9/\text{L}$ 以下, 同一方案治疗2个疗程后予以疗效评估。同时治疗期间予以保肝、抑酸等处理, 必要时应用止血、升血小板、成分输血、抗感染等对症处理。

1.3 疗效及不良反应评价标准

评价疗效依据AML疗效评价标准^[5], 根据WHO急性及亚急性化疗药物不良反应分度标准进行判定。

1.4 随访

所有患者随访截止日期为2015年12月31日。所有随访资料来源于患者住院病历。随访期间死亡的病例来源于住院病历或患者家属电话确认。

1.5 统计学处理

采用SPSS17.0统计软件进行统计学分析, 按照Kaplan-Meier回归分析生存分析法进行生存分析。

2 结果

2.1 临床疗效

所有的15例患者中, 2个疗程后评价疗效。初治老年AML患者6例, 完全缓解(complete response, CR)4例, 部分缓解(partial response, PR)1例, 未缓解(no response, NR)1例, 总有效率(overall response rate, ORR)83.3%, 部分缓解的患者待血象回复后继续原方案化疗, 3个疗程后达CR; 未缓解的患者疾病进展, 并死于肺部感染; 9例复发难治性患者, 3例CR, 2例PR, 4例NR, ORR为55.5%, 4例NR的患者2例死于重度感染及严重出血, 另2例继续其他方案再诱导并获得CR。见表1。所有患者在随访期间均未丢失, 中位随访时间为7(1~12)个月, 中位总生存时间7(1~12)个月, 中位无进展生存时间4(0~10)个月。见图1-2。

表1 15例AML患者临床特征、疗效及不良反应

Table 1 Clinical characteristics, curative effect and adverse reaction in 15 cases of AML patients

例数	性别	年龄/岁	诊断	遗传学特征	染色体核型	疗效	不良反应
1	男	70	老年M5b	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
2	女	65	老年M2b	CEBPA(+)	正常	CR	IV级血液学不良反应
3	男	63	老年M5b	无异常	正常	NR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
4	女	64	老年M5b	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应, 口腔感染
5	男	67	老年M5b	无异常	正常	PR	IV级血液学不良反, 肺部感染应, 肺部感染
6	男	76	老年M5a	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
7	男	59	难治型M5b	FIT-3(+)	正常	NR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
8	男	37	复发型M5b	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应
9	男	34	复发型M2b	无异常	正常	NR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
10	女	44	复发型M6	无异常	正常	NR	IV级血液学不良反应, 肺部感染, IV级出血
11	女	22	复发型M5a	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应
12	男	25	复发型M2a	无异常	正常	NR	IV级血液学不良反应, 肺部感染, IV级出血
13	女	42	难治型M5b	无异常	正常	CR	IV级血液学不良反应, 肺部感染
14	女	43	难治型M2a	AML-ETO(+)	正常	PR	IV级血液学不良反应, 肛周感染
15	女	47	复发型M5b	无异常	正常	PR	IV级血液学不良反应

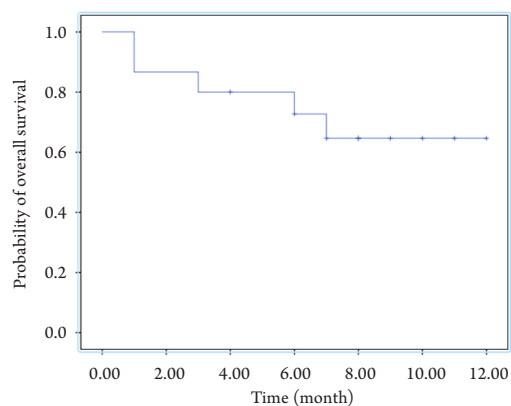


图1 接受地西他滨联合CAG方案治疗的15例急性髓细胞白血病患者总生存曲线图

Figure 1 Overall survival curve of 15 patients suffered from acute myeloid leukemia treated with decitabine combine with CAG regimen

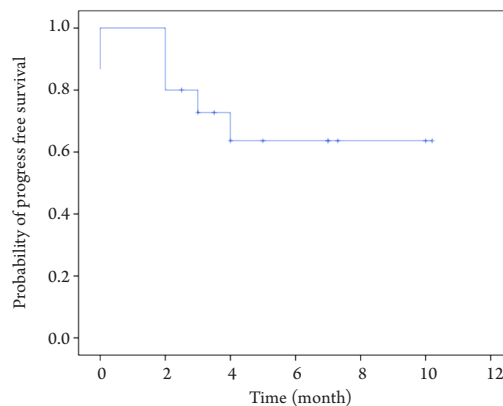


图2 接受地西他滨联合CAG方案治疗的15例急性髓细胞白血病患者无进展生存曲线图

Figure 2 Progression free survival curve of 15 patients suffered from acute myeloid leukemia treated with decitabine combine with CAG regimen

2.2 不良反应

15例患者中, 所有患者均达到Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应, 中性粒细胞绝对值(NEUT#)最低达 $0.01 \times 10^9/L$, 血红蛋白(HGB)最低达48 g/L, 血小板(PLT)最低达 $2.0 \times 10^9/L$, 骨髓抑制最严重的时间为化疗结束后7~10 d, 骨髓恢复(NEUT# $> 1.0 \times 10^9/L$, HGB > 60 g/L, PLT $> 30 \times 10^9/L$)时间为化疗结束后12~16 d; 骨髓抑制期间, 11例患者出现感染, 其中9例为肺部感染, 1例口腔感染, 1例肛周感染; 2例感染期间出现Ⅳ级出血并直接导致死亡; 整个治疗期间未出现Ⅲ~Ⅳ肝肾功能损害, 所有患者化疗期间恶心呕吐症状均较轻, 未超过Ⅲ级, 经对症治疗后症状消失。

3 讨论

AML为一种具有高度侵袭性的血液系统恶性肿瘤, 年龄作为一项重要的独立预后因素, 有研究^[6]表明, 在 ≥ 60 岁的老年患者中, 大约只有50%的患者采用标准诱导方案能够达到缓解状态, 而这类患者的长期生存率更低于10%。地西他滨(decitabine, DAC)(5-氮杂-2'-脱氧胞嘧啶核苷), 一种DNA甲基转移酶抑制剂, 自从2006年开始上市后其在骨髓增生异常综合症(myelodysplastic syndrome, MDS)治疗中效果肯定, 不良反应小。随后越来越多的研究把它用于AML患者中。在2010年的一项针对老年AML的多中心Ⅱ期临床研究中^[7], 共纳入了55例患者, 平均年龄为74岁, 结果显示单独应用DAC的完全缓解率(CR)25%, 中位生存期为7.7个月, 30 d病死率为7%。2012年一项关于DAC治疗老年初发AML的多中心、随机、开放的Ⅲ期临床研究中^[8], 其研究纳入标准为: 年龄 ≥ 65 岁、原发或继发AML患者; ECOG评分: 0~2分。试验组: 地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 静脉输注, 每4周为1疗程($n=242$); 对照组: 阿糖胞苷 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 10 \text{ d}$, 皮下注射, 每4周为1疗程($n=215$), 包括支持治疗($n=28$)。研究结果显示, DAC组较对照组中位生存时间延长2.7个月(7.7 : 5.0), 对于 ≥ 70 岁原发型AML患者、ECOG2分以上及骨髓原始细胞 $\geq 30\%$ 的高危核型患者, 地西他滨治疗组于对照组相比更有生存优势, 而其不良事件发生率于对照组无差异。2014年Thomas等^[9]在DAC治疗初发老年AML的Ⅲ期研究的后续研究中进一步证实, 相较于低剂量阿糖胞苷或者支持治疗, DAC治疗组总生存

更长。对于DAC治疗复发难治性AML, 最早是由Issa等^[10]于2004年的一项Ⅰ期研究中提出, 并证实了DAC在复发难治AML治疗上的有效性。后期的研究中, Ritchie等^[11]报道了102例复发难治性AML患者DAC治疗的有效性与安全性, 结果显示复发难治性患者CR率15.7%, 总生存时间为177 d, 同年在Phillips等^[12]的报道中, 应用DAC治疗复发难治性AML患者, 其完全缓解率为38%。越来越多的研究表明单药DAC对于老年及复发难治性AML患者治疗确实有效, 但完全缓解率仍有待提高, 这使得DAC联合其他化疗方案以进一步提升抗肿瘤的作用成为需要。

2007年我国李建勇教授首次在国内应用CAG方案^[13](阿克拉霉素: 10 mg d_{1-8} ; 阿糖胞苷 $10 \text{ mg/m}^{-2} \text{ q}12 \text{ h d}_{1-14}$; G-CSF $200 \text{ mg/m}^{-2} \text{ d}_{1-14}$)治疗了50例老年AML患者, 总有效率(ORR)为72.0%, 其中CR达58.0%。进一步证实了CAG方案对于老年AML的有效性。

本研究中, 采取了地西他滨联合CAG方案共治疗15例患者, 其中老年患者6例, 完全缓解(CR)4例, 部分缓解(PR)1例, ORR位83.3%, 9例复发难治患者, 3例CR, 2例PR, ORR为55.5%。与单药DAC相比, ORR明显提高, 提示地西他滨联合CAG效果更佳。

地西他滨联合CAG方案治疗老年及复发难治性AML存在理论依据: 1)DAC存在剂量依赖性, 其最佳治疗剂量为低剂量($5 \sim 20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 而非高剂量^[14]); 2)DAC主要作用于S期, 而G-CSF能使处于G0/G1期的白血病细胞动员进入S期, 从而使DAC起效^[15]; 3)有实验表明DAC+阿糖胞苷Ara-c对于白血病细胞具有协同作用^[16]。我国学者高然^[17]、李建勇^[18]、朱成英^[19]也采用DAC联合CAG方案治疗老年及(或)复发难治性AML患者, 治疗效果均与本研究相似, 进一步证实该方案的有效性。

在Blum等^[20]的研究中, 采用单药DAC治疗了53例老年AML, 2个疗程后Ⅲ~Ⅳ感染发生率为58%, 在我国赵建治的回顾性研究中^[21], 采用DAC $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, d_{1-5} 方案治疗23例老年AML患者, Ⅳ级血液学不良反应率为91.3%, 感染发生率为65.2%, 出血发生率为4.3%。在本研究中Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应率为100%, 经升白、升血小板、成分输血等对症处理后均能恢复, 感染发生率为73.3%, Ⅳ级出血发生率为10.5%, 未见Ⅱ度以上肝肾损害, 无Ⅲ~Ⅳ恶心、呕吐。于单药相比, 联合

用药血液学不良反应及感染发生率较高, 应予以强化对症支持治疗。

由于DAC药物昂贵, 在我省应用时间较短, 总样本量较少, 随访时间不长, 统计学上可能存在偏差, 但总体疗效肯定, 不良反应相对可控, 值得临床进一步大样本统计研究。

参考文献

1. Atalay F, Ateşoğlu EB. Low Dose Cytosine Arabinoside and Azacitidine Combination in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia and Refractory Anemia with Excess Blasts (MDS-RAEB2)[J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2016, 32(1): 46-53.
2. Ramos NR, Mo CC, Karp JE, et al. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Med*, 2015, 4(4): 665-695.
3. Römermann D, Hasemeier B, Metzger K, et al. Global increase in DNA methylation in patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2008, 22(10): 1954-1956.
4. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.
5. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(24): 4642-4649.
6. Cancer and Leukemia Group B 8461, Farag SS, Archer KJ, et al. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B 8461[J]. *Blood*, 2006, 108(1): 63-73.
7. Cashen AF, Schiller GJ, O'Donnell MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 556-561.
8. 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(21): 2670-2677.
9. Thomas XG, Arthur C, Delaunay J, et al. A post hoc sensitivity analysis of survival probabilities in a multinational phase III trial of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(1): 68-72.
10. Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies[J]. *Blood*, 2004, 103(5): 1635-1640.
11. Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma*, 2013, 54(9):2003-2007.
12. Phillips CL, Davies SM, McMasters R, et al. Low dose decitabine in very high risk relapsed or refractory acute myeloid leukaemia in children and young adults[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3): 406-410.
13. Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2007, 31(10): 1383-1388.
14. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(3): 254-266.
15. Wen XM, Lin J, Yang J, et al. Double CEBPA mutations are prognostically favorable in non-M3 acute myeloid leukemia patients with wild-type NPM1 and FLT3-ITD[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(10): 6832-6840.
16. Qin T, Youssef EM, Jelinek J, et al. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(14): 4225-4232.
17. 高然, 张蕊, 于锦香, 等. 地西他滨联合半量CAG方案治疗老年性及复发难治性急性髓细胞白血病的疗效分析[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(6): 515-517.
GAO Ran, ZHANG Rui, YU Jingxiang, et al. Clinical Efficacy Analysis of Decitabine Combined with Half Quantity of CAG Regimen on Elderly and Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia[J]. *Journal of China Medical University*, 2013, 42(6): 515-517.
18. Li J, Chen Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of decitabine in combination with G-CSF, low-dose cytarabine and aclarubicin in newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(8): 6448-6458.
19. 朱成英, 牛建花, 刘世研, 等. 地西他滨联合改良CAG方案治疗复发、难治型急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(1): 88-93.
ZHU Chengying, NIU Jianhua, LIU Shiyan, et al. Clinical Resarch of Decitabine Combined with Modified CAG Regimen for Treatment of Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukemia[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2015, 23(1): 88-93.
20. Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010,

107(16):7473-7478.

21. 赵建治, 周建尧, 侯韬, 等. 地西他滨与HAG方案单用及二者联用治疗老年急性髓系白血病的疗效比较[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(5): 792-794.

ZHAO Jianzhi, ZHOU Jianyao, HOU Tao, et al. Efficacy comparison between decitabine alone, HAG and dectiabine +HAG regimen in older patients with acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical Hematology, 2015, 28(5): 792-794.

本文引用: 张前鹏, 韩永胜. 地西他滨联合CAG方案治疗老年性及复发难治性急性[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(10): 1531-1536. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.013

Cite this article as: ZHANG Qianpeng, HAN Yongsheng. Clinical efficacy analysis of decitabine combined with CAG regimen on elderly and refractory or relapsed acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(10): 1531-1536. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2016.10.013