

DCAG 治疗 ≥ 80 岁的初诊急性髓系白血病患者疗效观察

段丽敏, 黄佳瑜, 赵慧慧, 朱雨, 洪鸣, 张晓燕, 钱思轩, 李建勇*

(南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:探讨地西他滨联合 CAG(DCAG)治疗高龄初诊急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的疗效和安全性。方法:25 例 ≥ 80 岁初诊 AML 患者接受 DCAG 方案:地西他滨 $15 \text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$, 第 1~5 天;阿克拉霉素 $10 \text{ mg}/\text{d}$, 第 3~6 天;Ara-C $10 \text{ mg}/\text{m}^2$, 皮下注射, 每 12 h 1 次, 第 3~9 天;G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{d}$, 皮下注射, 第 0~9 天。观察患者疗效和耐受性。结果:1 个疗程后完全缓解(CR)率为 71%, 部分缓解(PR)率为 9.5%。染色体核型分组, 预后中等组 CR 率为 81.8%; 预后差组 CR 率为 62.5%。患者中位总生存率(OS) 10 个月(1~61 个月), CR 者的中位无病生存(DFS)达 14 个月, 血液学毒性为最主要的不良反应, 中性粒细胞恢复至 0.5×10^9 个/L 的中位时间为 14 d, 血小板恢复至 20×10^9 个/L 的中位时间为 12 d, 3 例(12.5%)早期死亡。但 13 例患者缺乏后续规范性治疗。结论:DCAG 治疗 ≥ 80 岁初诊 AML 患者, 疗效好, 不良反应可耐受。

[关键词] 急性髓系白血病;地西他滨;CAG

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2017)01-0105-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20170125

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是成人常见的一种白血病, 在老年人中更常见, 由于老年患者体能状态(PS)较差, 常伴随疾病等因素使得治疗受限, 已公认老年 AML 是一组预后很差的恶性血液病。高龄是 AML 预后不佳的最常见因素之一, 老年 AML 2 年以上生存期仅 10%^[1-3]。与年轻 AML 相比, 老年 AML 不仅存在预后不良的相关因素(体能状态差、脏器功能不全和合并症), 而且其特有的细胞生物学特征也是预后差的因素, 如常继发于骨髓增生异常综合征(MDS), 常伴复杂核型和单体核型, 多药耐药基因表达显著增高, 而预后好的核型少见。年龄和体能状态是影响治疗方案选择的关键因素, 瑞典报道了 1997—2005 年间 2 767 例老年 AML 的临床数据^[4], 发现长期生存者均为接受强烈化疗的患者。即使 80 岁以上的 AML 患者, 其生存率也有明显改善^[5-6]。美国 Kantarjian 等^[7]认为 ≥ 70 岁老年 AML 接受强烈化疗预后差, 8 周病死率 $\geq 30\%$, 中位生存期仅 < 6 个月, 而 ≥ 75 岁 AML 患者接受强烈化疗早期病死率达 82%^[8]。所以这群高龄 AML 患者不能从强烈化疗中受益。低甲基化

药物(地西他滨或阿扎胞苷)可以逆转 DNA 的甲基化过程, 诱导肿瘤细胞向正常细胞分化或诱导肿瘤细胞凋亡。临床试验已证实地西他滨(5-氮杂-2'-脱氧胞苷)单用治疗老年 AML 优于小剂量阿糖胞苷或支持治疗^[9], 减低强度的化疗方案如 CAG(G-CSF、小剂量阿糖胞苷和阿克拉霉素)在我国和日本老年 AML 中广泛使用, 疗效和耐受性均良好, 但 ≥ 70 岁的老年 AML 受益并不明显^[1, 10]。对于 ≥ 80 岁的 AML 患者治疗, 国内外多采用姑息性治疗, 本院前期采用地西他滨联合减低剂量 CAG(DCAG)方案治疗初诊老年 AML, 取得了良好的疗效, 早期病死率仅 4.4%^[11]。2010 年以来, 应用 DCAG 治疗 25 例 ≥ 80 岁的初诊老年 AML 患者, 取得较好疗效, 现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

2010 年 11 月—2015 年 12 月在南京医科大学第一附属医院血液科住院的 25 例 ≥ 80 岁老年 AML 患者, 男 12 例, 女 13 例, 中位年龄 82 岁(80~87 岁), AML 诊断标准参照 FAB 分型和 WHO 分型标准(非急性早幼粒细胞白血病)^[12]。其中 M_1 4 例, M_2 13 例, M_4 1 例, M_5 4 例, M_6 3 例。11 例合并高血压或糖尿病, 2 例分别为肠癌和肾透明癌术后, 继发性 AML 7 例。10 例体力状况 ECOG 评分 1~2 级, 15 例

[基金项目] 国家自然科学基金(81270614, 81300379, 81570134)

*通信作者(Corresponding author): E-mail: lijianyonglm@med-mail.com.cn

ECOG 为 3~4 级。核型描述按人类遗传学命名 ISCN2005, AML 分子预后标记常规检测突变的基因有 FLT3-ITD、NPM1、C-Kit 及 CEPB α , 对染色体核型分析或荧光原位杂交(FISH)有疑问的可进一步加做相应基因分子指标。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

诱导治疗:DCAG^[11]:地西他滨 15 mg/(m²·d), 第 1~5 天;阿克拉霉素 10 mg/d, 第 3~6 天;Ara-C 10 mg/m², 皮下注射, 每 12 h 1 次, 第 3~9 天;G-CSF 300 μ g/d, 皮下注射, 第 0 天开始, 首次于地西他滨前 12 h 使用, 白细胞计数(WBC) $>20\times 10^9$ 个/L 时停用, 初诊时 WBC $>15\times 10^9$ 个/L, 给予羟基脲降白细胞至 $<5.0\times 10^9$ 个/L, 停用羟基脲后 24 h 以上用地西他滨。血小板数不影响患者诱导治疗, 在治疗和骨髓抑制期, 如果血红蛋白(Hb) <70 g/L, 血小板 $<20\times 10^9$ 个/L, 予成分输血支持。当体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$ 进行病原学检测, 包括血培养及分泌物培养, 同时应用广谱抗菌药物, 加强支持治疗。巩固治疗同以上方案。

1.2.2 遗传学分组

根据细胞遗传学结果将患者分为 3 组:①预后良好组:t(8;21)、inv(16);②预后中等组:正常核型, 单独+8,t(9;11)异常等;③预后差组:11q23、-5/5q-、-7/7q-、inv(3)、t(3;3)、t(6;9), 单体核型及复杂染色体异常。

1.2.3 疗效判断

完全缓解(CR)、部分缓解(PR)标准参照文献^[12], 持续 CR 时间为从 CR 时起至复发为止。同时记录药物不良反应, 毒性评定按 WHO 毒性分级标准^[13]。

1.3 统计学方法

自患者确诊之日起进行随访, 总生存(OS)时间为从诱导化疗开始至末次随访或死亡的时间, 本组所有数据均采用 SPSS 21.0 统计软件完成, Kaplan-Meier 曲线进行生存分析。

2 结果

2.1 DCAG 诱导治疗的疗效

25 例患者均顺利完成 DCAG 诱导治疗, 但其中 1 例骨髓抑制期放弃治疗, 3 例骨髓抑制期发生早期死亡, 1 个疗程后可以评估疗效的为 21 例。1 个疗程的 CR 率为 71.4%(15/21 例), PR 率为 9.5%(2/21 例), 客观缓解(OR)率为 81.0%。20/24 例患者染色体核型检测成功(1 例拒绝检测), 其中 9 例核型异常, 8 例为复杂异常, 1 例为+8, 11 例为正常核型。

疗效按染色体核型分组, 预后中等组 CR 率 81.8%(9/11 例);预后差组 CR 率 62.5%(5/8 例), 2 例 PR, OR 率为 87.5%(7/8 例)。71.4%(5/7 例)继发性 AML 患者的染色体核型为复杂核型。

2.2 巩固治疗

巩固治疗方案同诱导治疗, 除 4 例早期死亡外(3 例早期死亡, 1 例放弃治疗后出血死亡), 其余 21 例中只有 8 例(38.1%)按计划进行巩固性治疗, 13 例(61.9%)采用间断性化疗(出现血象异常后才进行再次化疗)或 1 个疗程后停止化疗(1 例因肠癌复发而最终停止巩固治疗)。随访至 2016 年 1 月底, 8 例接受正规治疗的患者最终 5 例复发, 中位 OS 10 个月(1~61 个月), CR 者的中位无病生存(DFS)达 14 个月(1~60 个月)(图 1)。

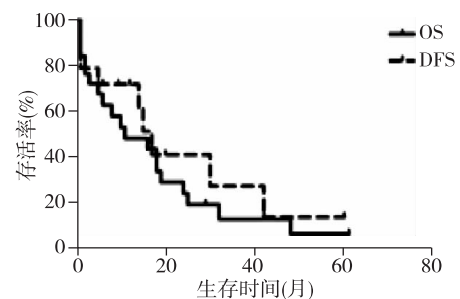


图 1 21 例患者的生存分析

2.3 不良反应

骨髓抑制为最主要的不良反应, 23/25 例接受化疗者均出现 IV 级血液学不良反应, 中性粒细胞恢复至 0.5×10^9 个/L 的中位时间为 14 d, 血小板恢复至 20×10^9 个/L 的中位时间为 12 d, 18 例出现了感染, 4 例出现败血症, 3 例出现心功能不全, 大多患者经抗菌药物应用和粒细胞恢复后感染控制, 3 例(12.5%)因严重感染致早期死亡, 1 例化疗结束第 7 天放弃治疗自动出院后颅内出血死亡。胃肠道反应轻微, 4 例出现 I 度消化道反应。

3 讨论

老年 AML 的发病率呈逐年上升趋势, 据我国 2010 年的初步统计, 年新增白血病近 16 000 例, 其中 50% 以上为 AML (不包括急性早幼粒细胞白血病), 在美国每年新增 ≥ 60 岁的 AML 中 1/3 ≥ 75 岁^[1], 因此老年 AML 的疾病特点和治疗也越来越受到关注。美国的数据分析显示 5 480 例年龄 ≥ 65 岁(中位年龄 78 岁)的 AML 初诊患者中, 仅 38% 患者在确诊 3 个月内接受白血病治疗^[14], ≥ 80 岁的 AML 患者仅 10%~20% 接受治疗^[15]。老年 AML 的最佳治疗

尚不清楚,年龄是影响治疗方案选择的关键因素之一,对于是否采用强烈化疗文献报道也有不一致的结论,有研究者认为老年 AML 预后较年轻患者差,是因为缺乏强烈化疗,而持反对意见者认为,强烈化疗的病死率会随着年龄增长而显著增加,生存质量却随之降低。但这些争论多在年龄 70~79 岁的老年 AML 患者。对于 60~69 岁老年 AML,研究者普遍认为绝大多数患者能承受标准治疗,包括一部分患者可以接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[4]。对于 ≥ 80 岁超高龄的 AML 患者,国内外均缺乏针对性研究报道。最近数据显示 76~89 岁老年 AML 中位 OS 仅约 2.5 个月^[15]。

20 世纪 90 年代初超过 2/3 老年 AML 患者选择支持治疗,中位 OS 仅 1 个月,小剂量阿糖胞苷为多种老年 AML 的标准治疗方案,但其仅比羟基脲治疗延长了 3 个月,对于核型不佳的 AML 老年患者,生存率和 CR 率均未提高。CAG 方案治疗老年 AML 能明显改善 >60 岁初诊 AML 患者 CR 和 OS,CR 率达 56.7%^[10],中位 OS 14 个月^[16],但仍然不能明显改善 ≥ 70 岁和不良染色体患者的预后^[10,16]。近来低甲基化药物地西他滨能逆转预后不良老年患者预后^[9,11],单用地西他滨 OS 可达 7.7 个月^[9],DCAG 在老年 AML 中的应用显然提高了 >70 岁患者的 CR 和 OS,中位 OS 达 10 个月,有反应的老年患者的 OS 明显高于无反应者^[11]。本组结果发现 25 例 ≥ 80 岁的患者接受 DCAG 诱导治疗 1 个疗程 CR 可达 71%,其中复杂核型的患者 CR 率为 62.5%,但明显低于预后中等组(87.5%)。提示复杂核型虽能从 DCAG 中获益,但仍逊于中危组的患者,而本课题组也发现 ≥ 80 岁高龄 AML 患者中复杂核型的患者比例明显升高,20 例能成功检测出染色体的患者中,8 例(40%)为复杂核型,其余 12 例均为中等核型,同时也发现 80 岁以上患者初诊时的体能状态明显差,确诊时 60% 的 ECOG 仅为 3~4 级,合并多种基础疾病,28% 的患者为继发性 AML。目前文献报道的多种老年 AML 预后指标和预测综合评价模型,参数包括年龄、体能状态、合并症、细胞遗传学、白细胞计数和 AML 类型,但哪一种模型最精确尚不清楚^[1]。Oran 等^[6]分析了 2000—2007 年美国 ≥ 65 岁老年 AML 治疗的数据,发现 ≥ 80 岁的 AML 患者早期病死率高达 37.5%,且病死率与年龄呈正相关,并认为从现有的观点来看,即使 ≥ 80 岁的患者,白血病的治疗比其他方法更能明显改善生存。这些数据提示 ≥ 80 岁 AML 治疗存在着极大的挑战。虽

然 ≥ 80 岁 AML 患者多具有预后不良的生物学特征和相关因素,但适合的白血病化疗仍能逆转预后,本组患者的中位 OS 达 10 个月,CR 者中位 DFS 达 14 个月,明显高于相关报道的 76~89 岁 AML 患者中位 OS 不超过 2.5 个月^[15]。

本组结果显示大多高龄患者能耐受 DCAG 诱导治疗,不良反应主要为 IV 度骨髓抑制,但与文献报道相比并无明显延长^[11]。不过发生严重感染的几率增加,早期病死率达 12.5%,这可能与本组患者初诊时 ECOG 多为 >2 级有关。

≥ 80 岁 AML 患者的治疗还存在着后续治疗的不稳定性,本组发现 61.9% 患者在接受第 1 次诱导治疗后无论是否有效均停止后续治疗,或复发后再治疗,这也是高龄 AML 预后不佳的常见因素之一。所以规范的后续治疗也是提高高龄 AML 患者预后的策略之一。

随着高龄 AML 患者的增多,且患者及家属治疗意愿的增强,亟须探索一种适合这部分患者的治疗方案。本研究结果初步显示 DCAG 可应用于高龄 AML 治疗中,疗效明确,OS 延长,值得进一步探索和临床应用。

[参考文献]

- [1] 钱思轩,李建勇.老年急性髓细胞白血病治疗现状与思考[J].临床血液学杂志,2014,27(5):363-367
- [2] Xu J, Chen T, Liu Y, et al. Easily manageable prognostic factors in 152 Chinese elderly acute myeloid leukemia patients: a single-center retrospective study[J]. J Biomed Res, 2014, 28(5):396-405
- [3] Isidori A, Venditti A, Maurillo A, et al. Alternative novel therapies for the treatment of elderly acute myeloid leukemia patients[J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6(6): 767-784
- [4] Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry[J]. Blood, 2009, 113(18):4179-4187
- [5] Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia [J]. Leukemia, 2015, 29(4):770-775
- [6] Oran B, Weisdorf J. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study[J]. Haematologica, 2012, 97(12):1916-1924
- [7] Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, et al. Intensive chemotherapy does not benefit most older patients (age 70 years or older) with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2010, 116(22):4422-4429

[8] Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107(9): 3481-3485

[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(21):2670-2677

[10] Wei G, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 46

[11] Li JY, Chen YY, 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

[12] 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

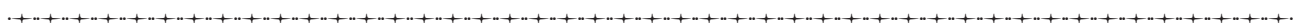
[13] Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 3.0 [S/OL]. [2006-11-29]. http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v3.0.html

[14] 许戟, 朱雨, 潘良琴, 等. DCAG 联合 HLA 不相合的干细胞输注治疗老年初发急性髓系白血病的疗效观察 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(3): 245-248

[15] Walter RB, Estey EH. Management of older or unfit patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4):770-775

[16] 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

[收稿日期] 2016-03-29



(上接第 104 页)

危险因素,在妊娠期肝内胆汁淤积症诊治中应引起重视,但具体机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 郑瑞丹, 陈建能. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊治进展 [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(4):14-18

[2] Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(17):2049-2066

[3] Phillips C, Boyd M. Intrahepatic cholestasis of pregnancy [J]. *Nurs Womens Health*, 2015, 19(1):46-57

[4] Wang L, Ye XX. Research progress of relationship between intrahepatic cholestasis of pregnancy and perinatal infant [J]. *Chin J Obstet Gynecol Pediatr (Electron Ed)*, 2015, 11(5):666-670

[5] 樊婷婷, 赵树旺. 妊娠期肝内胆汁淤积症病因学研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2011, 38(3):193-196

[6] 陶志云, 陈先侠, 张英, 等. 辅助生殖技术助孕与自然受孕双胎妊娠并发妊娠期肝内胆汁淤积症的临床分析 [J]. *安徽医科大学学报*, 2015, 50(9):1344-1346

[7] Goel A, Jamwal KD, Ramachandran A, et al. Pregnancy-related liver disorders [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2014, 4(2):151-162

[8] Reyes H, Búez ME, González MC, et al. Selenium, zinc and copper plasma levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy, in normal pregnancies and in healthy individuals, in Chile [J]. *J Hepatol*, 2000, 32(4):542-549

[9] 王玥, 赵晓杰. 妊娠期肝内胆汁淤积症及其不良结局的发病机制研究进展 [J]. *现代妇产科进展*, 2015, 24(2):155-157

[10] 孙文霞, 朱付凡. 抗心磷脂抗体在病理妊娠中的意义 [J]. *长治医学院学报*, 2001, 15(3):166-168

[11] 王利权, 董旻岳, 周坚红, 等. 妊高症增加妊娠期肝内胆汁淤积症的发病危险性 [J]. *浙江预防医学*, 2003, 15(6):8-9

[12] 白月婷. 32 例妊娠期肝内胆汁淤积症临床分析 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(10):1560-1562

[收稿日期] 2016-03-26