·临床研究·

地西他滨治疗老年急性髓系白血病疗效及安全性分析

单学赟,周 茉*,孙乃同,王纯斌,盛薇薇,邵 钰,李小莉
(盐城市第三人民医院血液科,盐城 224000)

【摘 要】 **目的** 探讨以地西他滨为基础的化疗方案治疗老年急性髓系白血病(AML)的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性地分析2013年1月至2016年2月盐城市第三人民医院血液科收治的29例老年AML患者的临床资料,根据其是否使用地西他滨分为地西他滨组和传统方案组,对比评定疗效。**结果** 地西他滨组和传统方案诱导后的完全缓解率分别为60.0%(6/10)和35.7%(5/14),差异有统计学意义($P<0.05$);同时两组的总生存期差异有统计学意义(44.9 *vs* 13.6个月,$P<0.05$)。80.0%老年AML患者在使用以地西他滨为基础的化疗方案治疗过程出现不同程度的不良反应,仅30.0%的患者发生了Ⅲ~Ⅳ级不良反应,主要为中性粒细胞减少和血小板减少。**结论** 地西他滨为基础的化疗方案有较高的缓解率,且可延长生存期。

【关键词】 地西他滨;急性髓系白血病;老年人
【中图分类号】 R592;R551.3 【文献标识码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.09.164

Efficacy and safety analysis of decitabine in the treatment of acute myeloid leukemia in the elderly

SHAN Xue-Yun, ZHOU Mo*, SUN Nai-Tong, WANG Chun-Bin, SHENG Wei-Wei, SHAO Yu, LI Xiao-Li
(Department of Hematology, the Third People's Hospital of Yancheng, Yancheng 224000, China)

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of decitabine in the treatment of acute myeloid leukemia (AML) in the elderly. **Methods** Retrospective analysis was conducted on 29 elderly AML patients admitted in our hospital from Jan. 2013 to Feb. 2016. They were divided into decitabine treatment group and conventional treatment group. Clinical outcomes and adverse reactions were observed and compared between the 2 groups. **Results** The complete remission (CR) rate was 60.0% (6/10) in the decitabine group, and 35.7% (5/14) for the conventional group, with significant difference between the 2 groups ($P<0.05$). Significant difference was also seen in the overall survival between them (44.9 *vs* 13.6 months, $P<0.05$). Various adverse events (AE) were identified in 80.0% patients from the decitabine group. Only 30.0% (3 patients) were Ⅲ-Ⅳ grade of AE, mainly manifested as neutropenia and thrombocytopenia. **Conclusion** Decitabine-based chemotherapy regimen is of higher response rate and prolongs survival in the treatment of AML in the elderly.

【**Key words**】 decitabine; acute myeloid leukemia; aged
Corresponding author: *ZHOU Mo*, *E-mail*: *yunshx@163.com*

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是最常见的成人急性白血病类型,年发生率约为3/100 000,目前,随着伊达比星(去甲氧柔红霉素,idarubicin, idamycin)等新药不断出现、造血干细胞移植技术不断进展及成熟,其临床疗效已明显改善。但老年AML患者日益增多,因高龄,常合并基础疾病、重要脏器功能不全及存在不良染色体核型、多药耐药基因等因素,对化疗药物耐药或耐受差,骨髓造血恢复慢,易导致重症感染、致命性出血,甚至死亡。如何提高临床上老年AML患者的疗效,是迫切需要解决的一个重要难题,考虑到地西他滨(decitabine)与传统化疗药物作用机制不同,现总结盐城市第三人民医院血液科以地西他滨为基础的化疗方案治疗老年AML患者的临床资料,报道如下。

收稿日期:2016-03-05;**修回日期**:2016-03-17
通信作者:周 茉, E-mail: yunshx@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性地分析2013年1月到2016年2月老年AML患者29例，男14例，女15例，中位年龄67(52~81)岁。完善骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学、分子生物学检测。AML诊断标准参照WHO 2008造血和淋巴组织肿瘤分类标准。核型描述按照人类遗传学命名ISCN 2005[1]。按照法美英合作组(French-American-British Cooperative Group，FAB)提出的FAB分型标准，M0 3例，M1 6例，M2 4例，M4 1例，M5 9例，M6 6例。

1.2 化疗方案及分组

地西他滨组[以地西他滨为基础的化疗方案，如地西他滨+高三尖杉酯碱(homobarringtonie)、阿糖胞苷(cytarabine，arabinoside)、重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor，rhG-CSF)HAG 3例、地西他滨+伊达比星、阿糖胞苷、rhG-CSF IAG 1例、地西他滨+三氧化二砷2例、地西他滨+米托蒽醌(mitoxantrone)、阿糖胞苷MA 2例、地西他滨+阿柔比星(aclarubicin)、阿糖胞苷、rhG-CSF CAG 1例、地西他滨+米托蒽醌+足叶乙甙VP16 1例]10例，其中5例为传统方案治疗复发后再治疗时首次使用地西他滨；传统方案组[采用的化疗方案如CAG 6例、柔红霉素(daunorubicin)、阿糖胞苷DA 1例、伊达比星、阿糖胞苷IA 4例、HAG 1例、IAG 2例]14例，两组患者的性别、年龄、基础疾病、疾病分型等临床治疗比较差异无统计学意义($P>0.05$)。还有5例AML患者给予支持治疗；其中CAG方案中化疗药物给予标准剂量的半量，其余HAG、IAG、三氧化二砷、MA、米托蒽醌、VP16、DA化疗药物均给予标准剂量的最低值。

地西他滨用法为15 mg/(m^2·d)静脉滴注，第1天至第5天每天维持4 h；化疗过程中采用水化、碱化、护胃、保肝及止吐等对症支持治疗，及时给予血制品输注、抗感染等支持治疗。治疗期间监测血常规及肝肾功能、电解质；发热时及时完成病原学检查并使用广谱抗生素。

1.3 缓解后的巩固治疗

采用上述治疗方案缓解后，再用同方案巩固一个疗程，后续的巩固治疗根据患者的体质及耐受情况，应用剂量调整的DA、IA、HAA、CAG等交替治疗，两组患者的缓解后巩固治疗基本一致。

1.4 疗效评价标准

根据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》进行AML的疗效判定，分为完全缓解(complete remission，CR)、部分缓解(partial remission，PR)及未缓解(no remission，NR)。血常规正常或化疗结束后21 d复查骨髓，评估疗效，达到PR及以上疗效者为有效。所有患者随访至2016年3月，生存期(overall survival，OS)为诊断至死亡或最后随访时间。

1.5 不良反应

根据NCI-CTCAE v3.0标准[2]进行判断。

1.6 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据处理。计数资料以百分率表示，组间比较用χ^2检验；以Kaplan-Meier方法进行生存分析。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效

地西他滨组的CR率为60.0%(6/10)，PR率为10.0%(1/10)，总有效率为70.0%；而传统治疗方案组CR率为35.7%(5/14)，PR率为28.6%(4/14)，总有效率为64.3%；虽总有效率相比差异无统计学意义($P>0.05$)，但两组CR率相比差异有统计学意义($P<0.05$)。进一步研究显示，地西他滨组中有6例患者具有复杂核型，结果3例获得CR，其中2例患者为复发后再诱导缓解，有效率为50.0%；而传统化疗组中5例患者具有复杂核型，其中1例应用IA方案治疗，4例应用CAG方案治疗，仅1例应用CAG方案化疗的患者获得CR，有效率为20.0%。

2.2 不良反应

80.0%老年AML患者在使用以地西他滨为基础的化疗方案治疗过程出现不同程度的不良反应(表1)，不良反应类型及程度与传统方案组类似，多为Ⅰ~Ⅱ级，且多为一过性。仅30.0%患者发生了Ⅲ~Ⅳ级不良反应，主要为中性粒细胞减少和血小板减少，仅1例因血小板减少发生脑出血而死亡。传统方案中，死亡4例，死亡原因为严重颅内出血、呼吸道感染。以地西他滨为基础的化疗方案每种不良反应发生率，与传统方案相比无明显增加，差异无统计学意义($P>0.05$；表1)。

2.3 生存时间

地西他滨组和传统方案组患者中位随访时间分别是19.70和12.5个月；两者中位OS期分别为44.9和13.6个月，差异有统计学意义($P<0.05$；图1)。

表1 地西他滨组及传统方案组的老年AML患者不良反应发生率

Table 1 The incidence of adverse reactions in the elderly patients with AML of the two groups [*n*(%)]

Group	*n*	Neutropenia	Thrombocytopenia	Lacking in strength	Cardiovascular event	Respiratory infection
Decitabine treatment	10	2(20.0)	1(10.0)	1(10.0)	1(10.0)	3(30.0)
Conventional treatment	14	1(7.1)	3(21.4)	2(14.3)	1(7.1)	4(28.6)
P value		0.21	0.71	0.72	0.09	0.08

AML: acute myeloid leukemia

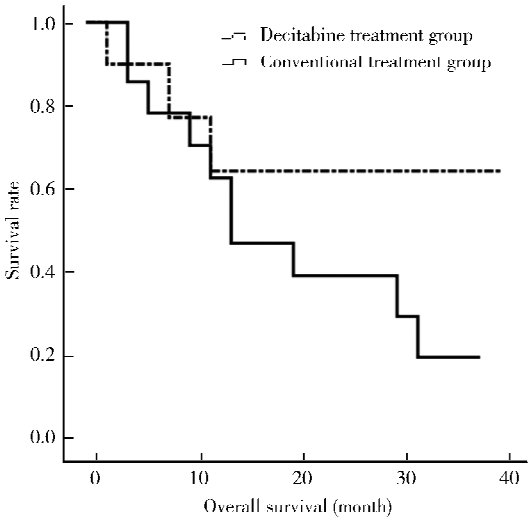


图1 两组患者的总生存率曲线

Figure 1 The overall survival curve in the elderly patients with AML of the two groups

AML: acute myeloid leukemia

3 讨 论

AML是常见的血液系统恶性肿瘤,占所有急性白血病的70%[3],目前中国AML诊疗指南中以患者年龄60岁为分界,推荐不同的治疗方案[4],老年人有其独特的生理特点和病理特点,重要脏器功能不全、基础疾病增多,且多有不良染色体核型及多药耐药基因,所以,不宜使用大剂量化疗及移植方案,因此,对新的治疗方案的探索和总结尤为重要。

地西他滨是甲基转移酶抑制剂,可抑制DNA甲基转移酶,使抑癌基因重新恢复到去甲基化状态,将由于DNA过度甲基化而失活的基因再度激活,使肿瘤细胞再次进入正常的分化或凋亡途径[5]。据报道,地西他滨治疗AML疗效显著,且可用于各期的治疗[6],同时对复发难治性AML亦有疗效[7]。本研究发现,以地西他滨为基础的化疗方案治疗老年AML的总有效率为70.0%,这和窦立萍等[8]的报道一致;传统方案组的CR率为35.7%,地西他滨组则明显升高,达60.0%,差异具有统计学意义。提示联合使用地西他滨和传统方案组疗效更佳。这一数据反映地西他滨和传统化疗药物具有不同的作用机制;地西他滨作为启动信号,重新激活抑癌基因,还可参与到DNA损伤修复途径中去[9]。

在本研究中我们发现以地西他滨为基础的方案治疗耐受性良好,不良反应可预知,且可控。最常见不良反应是血小板减少、中性粒细胞减少;这和Kantarjian等[10]报道一致。已有学者认为地西他滨临床疗效与剂量无线性关系,何广胜等[11]探索出"小3 d"方案[地西他滨20 mg/(m^2·d),第1天至第3天]和超小剂量方案[地西他滨5~7 mg/(m^2·d),第1天至第6天],均已证实可使血液系统另一疾病骨髓增生异常综合征患者获益;部分老年AML是由骨髓增生异常综合征转化而来[12,13],故我们完全有理由相信随着对地西他滨的进一步研究,对剂量的继续探索,更能在获得良好疗效的同时,降低不良反应发生率。且老年AML患者多见不良核型异常,临床上对此类患者诱导治疗缓解率低,且易复发[14];值得重视的是我们的研究结果显示以地西他滨为基础的化疗方案提示可有较长时间的生存期;从另一方面证实诱导治疗后能否有效是影响患者生活质量的重要因素;随着对AML疾病认识的不断深化,除了诱导缓解方案及细胞遗传学外,越来越多的指标对AML的疗效影响已陆续进入研究领域[15],我们也正收集相关临床资料,以期对AML患者的生存曲线有更好的分析。

我们还发现,具有6例不良染色体核型的3例使用地西他滨疗效更佳,但在其余使用地西他滨的其他4例患者中仍然有1例为NR,且属于细胞遗传学良好预后组,提示此患者可能具有去甲基化相关的肿瘤耐药机制[16]。

对于大多数老年AML患者而言,进一步提高CR率以及长期生存是一项重要的研究课题,我们总结发现,以地西他滨为基础的化疗方案是一种疗效确切、耐受性好的治疗方案,值得临床推行。

【参考文献】

[1] Brothman AR, Persons DL, Shaffer LG. Nomenclature evolution: changes in the ISCN from the 2005 to the 2009 edition[J]. Cytogenet Genome Res, 2009, 127(1): 1-4.

[2] Jin SX. The new evaluation system of cancer treatment adverse reaction—CTCAE v3.0[J]. J Pediatr Pharm, 2011, 17(3): 53-55.[金晟娴. 肿瘤化疗药物新的不良反应评价系统——CTCAE v3.0[J]. 儿科药学杂志, 2011, 17(3): 53-55.]

[3] Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management[J]. An J Hematol, 2013, 88(4): 318-327.

[4] Society of Hematology, Chinese Medical Association. Diagnosis and Treatment of Adult Acute Myeloid Leukemia (non acute early young granulocyte leukemia) Guidelines in China(2011)[J]. Chin J Hematol, 2011, 32(11): 804-807.[中华医学会血液学分会. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 804-807.]

[5] Qian SX, Li JY. The actual state and thinking in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. J Clin Hematol, 2004, 27(5): 363-367.[钱思轩, 李建勇. 老年急性髓细胞白血病治疗与思考[J]. 临床血液学杂志, 2004, 27(5): 363-367.]

[6] Tawfik B, Sliesoraitis S, Lyerly S, *et al*. Efficacy of the hypomethylating agents as frontline, salvage, or consolidation therapy in adults with acute myeloid leukemia(AML)[J]. Ann Hematol, 2014, 93(1): 47-55.

[7] Song LX, Xu L, Li X, *et al*. Clinical outcome of treatment with a combined regimen of decitabine and aclacinomycin/cytarabine for patients with refractory acute myeloid leukemia[J]. Ann Hematol, 2012, 91(12): 1879-1886.

[8] Dou LP, Jing Y, Wang QS, *et al*. Clinical efficacy of decitabine plus improved CAG chemotherapy and haplo-identical donor peripheral lymphocyte infusion regimen on elderly patients with high risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia[J]. J Exp Hematol, 2013, 21(3): 662-666.[窦立萍, 靖 域, 王全顺, 等. 地西他滨联合改良 CAG 及单倍体相合外周血淋巴细胞回输治疗老年高危恶性血液病[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(3): 662-666.]

[9] Saunthararajah Y. Key clinical observations after 5-azacytidine and decitabine treatment of myelodysplastic syndromes suggest practical solutions for better outcomes[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013: 511-521.

[10] 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.

[11] He GS. Methanism-guided treatment: decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. Chin J Pract Intern Med, 2015, 35(2): 126-128.[何广胜. 机制导向治疗——地西他滨治疗骨髓增生异常综合征[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(2): 126-128.]

[12] Khan H, Vale C, Bhagat T, *et al*. Role of DNA methylation in the pathogenesis and treatment of myelodysplastic syndromes[J]. Semin Hematol, 2013, 50(1): 16-37.

[13] Jabbour E, Garcia-Manero G, Batty N, *et al*. Outcome of patients with myelodysplastic syndrome after failure of decitabine therapy[J]. Cancer, 2010, 116(16): 3830-3834.

[14] Klepin HD. Elderly acute myeloid leukemia: assessing risk[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2015, 10(2): 118-125.

[15] Zhao BB, Zhu Z, Xu PP, *et al*. Prognostic analysis of non-cytogenetic factors in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Chin J Hematol, 2013, 34(1): 3-7.[赵冰冰, 朱 正, 许彭鹏, 等. 老年急性髓系白血病非遗传学预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(1): 3-7.]

[16] Burnett AK, Russell NH, Hills RK, *et al*. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the Medical Research Council AML15 trial[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(27): 3360-3368.

(编辑: 周宇红)