

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.23.017

文章编号: 1005-8982 (2020) 23-0084-05

地西他滨联合 CHG 方案治疗老年急性髓系 白血病的疗效及安全性分析

洪攀, 傅佳萍, 封蔚莹, 傅雷华

(绍兴市人民医院 血液科, 浙江 绍兴 312000)

摘要: 目的 回顾性分析地西他滨联合 CHG 方案治疗老年急性髓系白血病 (AML) 的疗效及安全性, 为临床用药提供更多选择。**方法** 选取 2012 年 1 月—2019 年 4 月绍兴市人民医院收治的 53 例老年 AML 患者。观察组 28 例, 采用地西他滨联合 CHG 方案 (重组人粒细胞集落刺激因子 + 高三尖杉酯 + 阿糖胞苷), 对照组 25 例, 采用去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷方案。比较两组疗效、不良反应、血制品输注情况及生存分析。**结果** 第二疗程后观察组完全缓解率 64.3%, 有效率 75.0%, 对照组完全缓解率 56.0%, 有效率 64.0%, 两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者第一疗程化疗后, 相比对照组, 观察组粒细胞缺乏时间短 ($P < 0.05$), $PLT < 20 \times 10^9/L$ 的时间短 ($P < 0.05$), 红细胞和血小板输注少 ($P < 0.05$); 非血液学不良反应, 观察组 3 ~ 4 级感染少 ($P < 0.05$), 肺部感染发生率低 ($P < 0.05$)。两组无进展生存期及总生存期比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 地西他滨联合 CHG 方案治疗老年 AML 疗效确切, 骨髓抑制程度轻, 不良反应较少, 患者耐受性优于传统方案。

关键词: 白血病, 髓样, 急性; 地西他滨; 老年; 治疗结果

中图分类号: R733.7

文献标识码: A

Efficacy and safety of dicitabine combined with CHG regimen in the senile acute myeloid leukemia treatment

Pan Hong, Jia-ping Fu, Wei-ying Feng, Lei-hua Fu

(Department of Hematology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing, Zhejiang 312000, China)

Abstract: Objective To provide more choices for clinical medication by retrospectively analyzing the efficacy and safety of dicitabine combined with CHG regimen in treating the senile acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The elderly patients with AML who underwent initial treatment in our hospital from January 2012 to April 2019 were selected. 28 cases were involved in the observation group, which were treated with dicitabine combined with CHG (recombinant granulocyte colony stimulating factor + homoharringtonate + cytarabine), as the induction remission regimen, while 25 cases involved in the control group were treated with IA as the induction remission regimen. Followingly, the observation and survival analysis of efficacy, adverse reactions, and blood product transfusion of the patients in the two groups were performed. **Results** After 2 courses of treatment, the CR rate and effective rate of the observation group and the control group was 64% and 75%, and 56% and 64%, respectively; the difference between the two groups had no statistical significance ($P > 0.05$). After the first course of chemotherapy in the two groups, compared with the control group, the observation group had less agranulocytosis time ($P < 0.05$), shorter time with $PLT < 20 \times 10^9/L$ ($P < 0.05$), less red blood cell and platelet transfusion ($P < 0.05$), non-hematological adverse reactions, less grade 3 to 4 infection ($P < 0.05$) and lower incidence rate of pulmonary infection ($P < 0.05$).

收稿日期: 2020-05-15

There was no significant difference in PFS and OS between the control group and the observation group ($P > 0.05$).

Conclusion Dicitabine combined with CHG regimen is effective in the treatment of elderly patients with AML, with mild bone marrow suppression and fewer adverse reactions, and patient's tolerance with the treatment regimen is better than that with the traditional regimen.

Keywords: leukemia, myeloid, acute; dicitabine; elderly; treatment outcomes

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 是一种起源于造血干细胞恶性克隆性疾病, 具有异质性、恶性程度高等特点。老年患者发病率约为 0.0175%, 且随着年龄增长, 发病率逐步上升^[1]。大部分老年患者由于体能状况不佳, 免疫功能低下, 往往不能耐受大剂量化疗, 更无法进行造血干细胞移植, 因此, 找到一种低毒、高效联合化疗方案治疗老年 AML 非常必要。2012 年起绍兴市人民医院采用地西他滨联合 CHG 方案 (重组人粒细胞集落刺激因子 + 高三尖杉酯 + 阿糖胞苷) 治疗年龄 ≥ 60 岁 AML 患者, 取得良好疗效。本研究对其进行回顾性分析, 现报道

如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 1 月—2019 年 4 月该院住院的初治老年 AML 患者 53 例, 所有患者均经骨髓检查 MICM 分型, 依据 2008 WHO 标准进行诊断及分型^[2]。年龄 60 ~ 76 岁, 中位年龄 66 岁。主管医师依据患者病情及意愿分为地西他滨 + CHG 组 (观察组) 和去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷组 (对照组)。观察组 28 例, 对照组 25 例。AML 患者临床特征见表 1。

表 1 两组临床特征比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	伴重现染色体异常 AML 例 (%)	伴多系病态造血 AML 例 (%)	不另分类的 AML (%)	预后良好 例 (%)
观察组	28	12/16	65.9 \pm 4.1	3 (10.7)	10 (35.7)	15 (53.6)	3 (10.7)
对照组	25	13/12	65.2 \pm 3.4	2 (8.0)	6 (24.0)	17 (68.0)	2 (8.0)
χ^2/t 值		0.443	0.669	0.114	0.860	1.149	0.114
P 值		0.506	0.507	0.736	0.354	0.284	0.736

组别	预后中等 例 (%)	预后不良 例 (%)	骨髓原始细胞/(%, $\bar{x} \pm s$)	白细胞/($\times 10^9/L$)	血红蛋白/(g/L)	血小板/($\times 10^9/L$)
观察组	10 (35.7)	15 (53.6)	49.6 \pm 15.8	32.4 \pm 21.8	81.3 \pm 21.9	32.3 \pm 33.9
对照组	11 (44.0)	12 (48.0)	51.4 \pm 16.3	38.8 \pm 25.8	87.1 \pm 23.3	33.3 \pm 27.5
χ^2/t 值	0.379	0.164	0.416	0.978	0.933	0.116
P 值	0.538	0.685	0.679	0.333	0.355	0.908

1.2 两组化疗方案

观察组: 地西他滨 20 mg/($m^2 \cdot d$) \times 5 d, 第 4 天起序贯 CHG 方案——阿糖胞苷 (Ara-c) 20 mg/($m^2 \cdot d$), 分 2 次, 12 h/次, 皮下注射 14 d; 高三尖杉酯 1 mg/($m^2 \cdot d$) 静脉滴注 7 ~ 14 d; 重组人粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 300 μ g/d 皮下注射, 化疗前 1 天起, 共 15 d。对照组: 去甲氧柔红霉素 6 ~ 10 mg/($m^2 \cdot d$) \times 3 d, Ara-c 100 mg/($m^2 \cdot d$) \times 7 d。如患者诱导后达到完全缓解 (CR) 或部分缓解 (PR), 则继续予原方案巩固 1 ~ 2 疗程后据病情调整治疗方案。观察组以地西他滨单用或联合化疗为主, 对照组以 HAA (高三尖杉酯, Ara-c, 阿柔比星)、MA (米托蒽醌, Ara-c)、CAG (Ara-c, 阿

柔比星, G-CSF) 等方案交替, 直至病情进展。

1.3 疗效评价

疗效标准依据国际工作组 2003 年提出的 AML 疗效标准^[3], 不良反应评价参照 2006 年美国国立癌症研究院不良事件术语标准 3.0 版 (CTCAE V3.0)^[4]。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用 t 检验, 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验, Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效及生存期比较

第一疗程后观察组 CR 14 例, PR 4 例, 有效率 (CR+PR) 64.3%, 对照组 CR 12 例, PR 3 例, 有效率 60.0%; 第二疗程后观察组 CR 18 例, PR 3 例, 有效率 75.0%, 对照组 CR 14 例, PR 2 例, 有效率 64.0%, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组血液学不良反应及血制品输注情况比较

两组患者第一疗程化疗后, 粒细胞缺乏时间、 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时间、红细胞输注量、血小板输注量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组粒细胞缺乏时间短, $PLT < 20 \times 10^9/L$ 的时间短, 红细胞和血小板输注量少。见表 3。

2.3 两组非血液学不良反应

两组患者均出现不同程度感染、出血、胃肠道反应、肝功能损害等不良反应, 两组 3 ~ 4 级感染、1 ~ 2 级胃肠道反应发生比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$) (见表 4)。进一步分析显示, 观察组影像学证实的肺部感染发生率为 28.6% (8/28), 肺部真菌感染发生率为 10.7% (3/28), 对照组肺部感染发生率为 56.0% (14/25), 肺部真菌感染发生率为 24.0% (6/25), 两组肺部感染发生率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组具有较低的感染发生率。

2.4 生存分析

对两组患者生存进行分析, 结果显示, 对照组与观察组 PFS 及 OS 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、2。

表 2 两组患者治疗后效果及生存期评估

组别	n	第一疗程 例 (%)		第二疗程 例 (%)		PFS/ (月, $\bar{x} \pm s$)	OS/ (月, $\bar{x} \pm s$)
		CR	PR	CR	PR		
观察组	28	14 (50.0)	4 (14.3)	18 (64.3)	3 (10.7)	18.7 ± 11.8	22.8 ± 12.9
对照组	25	12 (48.0)	3 (12.0)	14 (56.0)	2 (8.0)	14.9 ± 10.1	17.6 ± 11.1
χ^2/t 值		0.021	0.354	0.379	0.114	1.259	1.566
P 值		0.884	0.552	0.538	0.736	0.214	0.124

表 3 两组患者第一疗程治疗后血细胞减少持续时间及血制品输注情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	粒细胞缺乏时间 /d	$PLT < 20 \times 10^9/L$ 时间 /d	红细胞输注量 /u	血小板输注量 /u
观察组	28	11.4 ± 3.3	8.4 ± 3.5	4.2 ± 2.3	34.8 ± 12.4
对照组	25	14.8 ± 3.4	11.0 ± 3.8	6.16 ± 2.9	49.6 ± 19.9
t 值		3.683	2.524	2.759	3.226
P 值		0.001	0.015	0.008	0.003

表 4 两组患者第一疗程化疗后非血液学不良反应比较 例 (%)

组别	n	感染		出血		胃肠道反应		肝功能损害	
		1 ~ 2 级	3 ~ 4 级	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级	1 ~ 2 级	3 ~ 4 级
观察组	28	18 (64.3)	4 (14.3)	15 (53.6)	2 (7.1)	11 (39.3)	0 (0.0)	5 (17.9)	1 (3.6)
对照组	25	12 (48.0)	10 (40.0)	17 (68.0)	2 (8.0)	18 (72.0)	2 (8.0)	6 (24.0)	2 (8.0)
χ^2 值		1.426	4.493	1.149	0.014	5.705	2.328	0.303	0.485
P 值		0.232	0.034	0.284	0.906	0.017	0.127	0.582	0.486

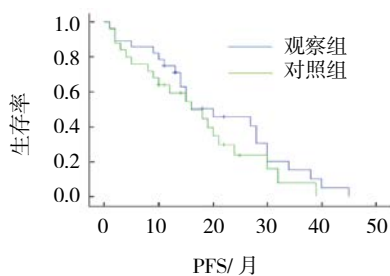


图 1 两组 PFS 比较

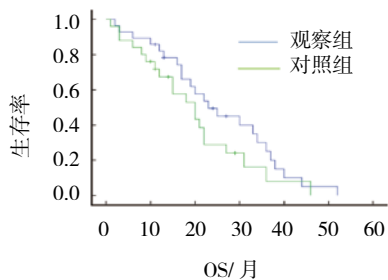


图 2 两组 OS 比较

3 讨论

随着人口老龄化,临床上老年急性白血病越来越常见,与成人白血病比较,老年白血病患者往往有前驱血细胞减少、病态造血史,常伴有染色体异常,难以耐受大剂量化疗。传统诱导化疗方案骨髓抑制严重,化疗后并发症较多,同时,化疗疗效欠佳,复发率和病死率高^[5]。因此,对老年 AML,希望能够找到一种低毒高效的化疗方案降低化疗风险,提高疗效。

DNA 甲基化是目前得到广泛认可的一种表观遗传学改变,通过基因修饰影响基因表达,继而导致细胞分化及凋亡。过度的 DNA 甲基化,可使抑癌基因失活及原癌基因激活,继而导致部分细胞分化成熟失控,最终导致肿瘤的发生。对 AML 患者的研究发现,患者体内存在高度 DNA 甲基化,这可能是疾病发生发展的基础^[6],因此,去甲基化有可能成为 AML 患者治疗的重要手段。地西他滨是一种胞嘧啶类似物,能特异性抑制 DNA 甲基转移酶,使其活性丧失,改善 DNA 过度甲基化状态,恢复正常基因表达,抑癌基因再次被激活,最终起到抗肿瘤效应^[7]。与传统诱导化疗方案相比,化疗毒性低,耐受性好,适合年龄偏大、合并症较多的老年 AML 患者。一项 Meta 分析显示^[8],对于老年 AML 患者,实施地西他滨治疗方案患者的有效率高于小剂量 Ara-c 化疗方案 (CR: 2.60, 95% CI: 1.64, 4.14; ORR: 4.88, 95% CI: 1.98, 12.04),同时也高于 CAG 方案 (CR: 2.53, 95% CI: 1.98, 3.23;

ORR: 2.89, 95% CI: 2.24, 3.73)。但地西他滨单药化疗,化疗强度较弱,适合骨髓增生异常综合征或肿瘤负荷较少的 AML 患者,对肿瘤负荷较高的 AML 患者,往往难以起到快速减少肿瘤负荷,短期内诱导缓解的效果。

高三尖杉酯碱是一种从三尖杉属植物中提取的生物碱,具有抗白血病细胞效应^[9],其作用机制有 2 点: ①通过干扰氨基酰-tRNA 与核糖体 60S 亚基结合,抑制白血病细胞相关蛋白质的合成,②通过上调凋亡蛋白表达直接促使肿瘤细胞凋亡^[10]。在临床实际工作中,高三尖杉酯为基础的化疗方案治疗 AML 已取得非常良好的疗效,并得到广泛认可^[11]。本研究采用 CHG 方案对初发 AML 患者进行诱导缓解治疗,该方案与传统“3+7”化疗方案比较,通过 G-CSF 刺激粒细胞快速成熟,增加肿瘤细胞对药物的敏感性,具有诱导分化及细胞毒作用,骨髓抑制程度轻,化疗耐受性尚可。XIE 等^[12]对 2 314 例患者进行大样本 Meta 分析,结果表明,对初治 AML 患者,CHG 治疗组的 CR 率高于强化化疗组,同时,CHG 方案化疗后患者耐受性良好,早期病死率为 2%,4 级骨髓抑制发生率为 52%,感染发生率为 50%,与强化化疗组相比,早期病死率与重度骨髓抑制发生率均下降。本研究在 CHG 化疗前采用地西他滨作前驱治疗,地西他滨既可通过去甲基化治疗 AML,也可加强 Ara-c 等化疗药物细胞毒性,增加其疗效^[13]。本研究结果显示,第 2 疗程后观察组 CR 率为 64.3%,有效率为 75.0%,疗效等同于甚至略优于对照组,与李坤等^[14]研究相似,其研究 CR 率为 56.67%,有效率为 83.33%,同时通过对多药耐药基因 1 (MDR1) 表达量的检测发现,地西他滨能抑制 MDR1 基因高表达,克服 MDR1 基因介导的耐药,提高疗效。本研究结果显示,与对照组相比,观察组粒细胞缺乏时间短、PLT $< 20 \times 10^9/L$ 时间短,而在赵建治等^[15]的研究中,化疗后粒细胞缺乏时间相对更短,为 (9.6 ± 7.4) d, PLT $< 20 \times 10^9/L$ 时间与本研究相似,为 (8.1 ± 7.8) d。相对较短的化疗后低细胞期,能有效减少红细胞、血小板的输注,节约宝贵的血液资源。本研究化疗后 3 ~ 4 级感染、肺部感染发生率两组差异有统计学意义,这表明较短的低细胞期更有利于老年 AML 患者化疗之后的强化及巩固,改善患者生活质量。另一方面,观察组 PFS 与对照组类似,由于并发症减少,OS 时间得到相对延长,但本研究由于样本量偏少,部分患者观察时间较

长,未取得有统计学意义数据。

综上所述,地西他滨联合 CHG 方案治疗老年 AML 疗效确切,骨髓骨髓抑制程度轻,不良反应相对少,患者耐受性优于传统方案。

参 考 文 献:

- [1] DAVIS J R, BENJAMIN D J, JONAS B A. New and emerging therapies for acute myeloid leukaemia[J]. *J Investig Med*, 2018, 66(8): 1088-1095.
- [2] SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th. Lyon: IARC Press, 2008: 109-139.
- [3] CHESON B D, BENNETT J M, KOPECKY K J, 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.
- [4] TROTTI A, BENTZEN S M. The need for adverse effects reporting standards in oncology clinical trials[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 19-22.
- [5] THOMAS X. The management and treatment of acute leukemias in the elderly population[J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(11): 975-985.
- [6] SANDOVAL J E, HUANG Y H, MUISE A, et al. Mutations in the DNMT3A DNA methyltransferase in acute myeloid leukemia patients cause both loss and gain of function and differential regulation by protein partners[J]. *J Biol Chem*, 2019, 294(13): 4898-4910.
- [7] NIETO M, DEMOLIS P, BÉHANZIN E, et al. The European medicines agency review of decitabine (Dacogen) for the treatment of adult patients with acute myeloid leukemia: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use[J]. *Oncologist*, 2016, 21(6): 692-700.
- [8] BIAN M R, YANG H S, LIN G Q, et al. Decitabine compared with conventional regimens in older patients with acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 28(19): 30291-30295.
- [9] ZHANG J, GENG H, LIU L, et al. Synergistic cytotoxicity of homoharringtonine and etoposide in acute myeloid leukemia cells involves disrupted antioxidant defense[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 22(11):1023-1032.
- [10] CHEN P, ZHAN W, WANG B, et al. Homoharringtonine potentiates the antileukemic activity of arsenic trioxide against acute myeloid leukemia cells[J]. *Exp Cell Res*, 2019, 376(2): 114-123.
- [11] LIU H, ZHANG J, REN S, et al. Using low-dose homoharringtonine and cytarabine in combination with granulocyte colony-stimulating factor in a priming induction therapy for acute myeloid leukemia: a retrospective study of 29 cases in china[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(11): 2758-2761.
- [12] XIE M, JIANG Q, LI L, et al. HAG (Homoharringtonine, Cytarabine, G-CSF) regimen for the treatment of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a meta-analysis with 2314 participants[J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0164238.
- [13] ZHANG J L, CAO Y P, LI J G. Efficacy and safety of decitabine combined with CAG (Cytarabine, Aclarubicin, G-CSF) for patients with intermediate or high risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a meta-analysis[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2019, 27(2): 494-503.
- [14] 李坤, 何继祥, 姜义荣. 地西他滨联合 HAG 方案治疗老年急性髓细胞白血病的疗效 [J]. *广州医科大学学报*, 2018, 46(6): 48-52.
- [15] 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(9): 792-794.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 洪攀, 傅佳萍, 封蔚莹, 等. 地西他滨联合 CHG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效及安全性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(23): 84-88.