

# CAG 方案初治 22 例老年急性髓细胞白血病疗效分析

Analysis of CAG Regimen in the Initial Treatment for 22 Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia // FENG Rui, ZHANG Hai-xia

冯 锐, 张海霞

(滨州医学院附属医院, 山东 滨州 256600)

**摘 要:** [目的] 探讨 CAG 方案(阿糖胞苷和阿克拉霉素联合粒细胞集落刺激因子)对老年急性髓细胞白血病(AML)初治患者的疗效和不良反应。[方法] 对 22 例 60 岁以上初治老年 AML 患者, 均采用 CAG 方案治疗。[结果] 完全缓解 8 例, 部分缓解 7 例, 未缓解 7 例; 完全缓解率 36.36%, 总有效率 68.18%。[结论] CAG 方案对于初治老年 AML 患者具有较高的缓解率, 且不良反应较轻, 绝大多数患者耐受性良好。

**关键词:** 老年人; 急性髓系白血病; CAG

**中图分类号:** R733.71 **文献标识码:** B

**文章编号:** 1671-170X(2014)08-0685-03

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.08.B016

在患有急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)的人群中, 60 岁以上老年患者是一个特殊的群体。但是, 由于老年患者生理功能衰退, 多合并一种甚至多种慢性疾病, 加之骨髓造血能力差, 对常规化疗的不良反应耐受性普遍较差, 且缓解率低, 缓解期短, 常因严重骨髓抑制而无法完成治疗。自 1995 年日本学者 Yamada 等成功应用 CAG 方案(阿糖胞苷、阿克拉霉素及粒细胞集落刺激因子组成的预激诱导方案)治疗老年 AML 患者以来, CAG 化疗方案倍受临床关注<sup>[1]</sup>。为全面评价 CAG 方案初治老年急性髓细胞白血病 (AML) 的疗效和不良反应, 现将 22 例治疗结果报告并分析讨论如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

对滨州医学院附属医院 2011 年 1 月至 2013 年 10 月 22 例老年 AML 住院初治患者, 经细胞形态学、骨髓活检、免疫分型、细胞遗传学检查, 均符合 AML 的诊断标准<sup>[2]</sup>。其中, 男性 12 例, 女性 10 例, 年龄 60~76 岁(中位年龄 65 岁), M2 13 例, M4 5 例, M5 4 例。白细胞( $1.1 \sim 42.0$ ) $\times 10^9/L$ (中位数  $11.6 \times 10^9/L$ ), 体表面积  $1.31 \sim 1.73 m^2$ (中位数  $1.53 m^2$ )。其中高白细胞性白血病 5 例; 骨髓增生减低 5 例, 骨髓增生活跃 5 例, 骨髓增生明显活跃或极度活跃 7 例; 原幼细胞数占 34%~89%。心电图、肝肾功能检测均未见明显异常。

### 1.2 治疗方案

22 例患者均接受 CAG 方案 2 个疗程治疗: 阿糖胞苷(Ara-C)  $10 mg/m^2/d, d_{1-14}$ , 每 12h 皮下注射; 阿克拉霉素(Acla)  $12 mg/m^2/d, d_{1-4}$ , 静脉注射; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)  $200 \mu g/m^2, d_{1-14}$ , 皮下注射, 并于第 1 次注射 Ara-C 之前 12h 开始使用, 最后一次注射 Ara-C 前 12h 停用; 每 3 天复查血常规, 当白细胞  $> 10 \times 10^9/L$  时, 减量使用 G-CSF, 当白细胞  $> 20 \times 10^9/L$  时, 停用 G-CSF, 而继续化疗, 待白细胞回落至  $< 10 \times 10^9/L$  或中性粒细胞  $< 5 \times 10^9/L$  时再使用 G-CSF; 第 1 个疗程结束间隔 2 周后给予第 2 个疗程。对第 1 个疗程未取得完全缓解者, 继续使用原方案进行第 2 个疗程治疗; 对第 1 个疗程取得完全缓解者, 将原方案中 Ara-C 减为第 1~7d 使用, 其余不变, 进行巩固治疗。

### 1.3 支持治疗

化疗期间, 给予成分输血、抗感染、保肝、补液、止吐等支持治疗。饭前饭后漱口, 保持口腔清洁, 粒细胞缺乏期每日 1:1 000 高锰酸钾水溶液坐浴, 维持水电解质平衡, 注意重要脏器功能的监测, 对合并感染者及时给予广谱抗菌素或抗真菌药物, 并根据临床症状改善情况和药敏实验结果调整抗菌药物; 当血红蛋白  $< 60 g/L$  时输注红细胞悬液, 当血小板  $< 20 \times 10^9/L$  时或有出血症状者输注机采血小板。同时, 通过心理疏导和健康知识教育, 引导患者增强康复信心, 并重视从膳食方面加强营养支持; 对超重肥胖者, 适度控制脂肪、碳水化合物和热量摄入; 在体力允许的情况下, 适当增加室内、外运动, 活跃机体代谢, 增强机体免疫能力。

### 1.4 疗效评价标准和观察指标

依据张之南《血液病诊断及疗效标准》, 疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR), CR+PR 为总有效, 并进行不良反应评价<sup>[2]</sup>。治疗过程中每隔 3 天检测 1 次血常规, 每周 1 次骨髓涂片、肝肾功能、尿液、心电图和胸透检查; 随时观察并记录患者用药后恶心、呕吐、口腔溃疡、肛周疼痛、发热、出血、心悸、胸闷、气促等不良反应; 每个疗程结束 1 周后, 统计观察结果, 评价疗效和不良反应; 2 个疗程结束后, 进行汇总分析。

**通讯作者:** 冯 锐, 主治医师, 硕士; 滨州医学院附属医院血液内科, 山东省滨州市黄河二路 661 号(256600); E-mail: fdw3367962@126.com  
**收稿日期:** 2014-06-29; **修回日期:** 2014-07-24

## 2 结果

### 2.1 疗效

22例中有20例完成2个疗程的CAG方案化疗。第1个疗程结束后,除1例退出治疗、1例死亡外,4例达CR,7例达PR,NR 9例(含未完成治疗患者2例);16例未达CR(PR+NR)患者经第2疗程化疗后,有4例PR转为CR,4例NR转为PR,NR 5例。2个疗程结束后,CR、PR共计15例,总有效率为68.18%,NR 7例,占31.82%。

### 2.2 不良反应

CAG方案主要不良反应是骨髓抑制和继发性感染。22例患者中,有18例患者(81.8%)在化疗开始2~3周后出现骨髓抑制症状和体征,除1例Ⅲ级外,其余均为Ⅰ~Ⅱ级。中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ 持续时间为 $(7.5 \pm 2.3)d$ ,平均持续6.7d,波动范围是 $(0.3 \sim 4.6) \times 10^9/L$ ,中位数 $1.3 \times 10^9/L$ ,恢复至 $5 \times 10^9/L$ 用时13~32d,中位数16.5d;血小板 $<20 \times 10^9/L$ 持续时间 $(9.5 \pm 2.5)d$ ,平均持续8.1d,波动范围是 $(4 \sim 62) \times 10^9/L$ ,中位数 $31 \times 10^9/L$ ,恢复至 $\geq 20 \times 10^9/L$ 用时18~31d;16例患者使用了成分输血。在粒细胞缺乏期,共有16例患者(72.7%)发生感染并伴有发热症状,其中15例属轻中度感染,包括上呼吸道感染10例,肺部感染2例,肛周感染2例,1例未找到明显感染灶,经抗感染治疗后病情稳定,均未影响化疗;另有1例三系血细胞均减少患者于接受化疗13d后发生耐药金葡萄菌肺部重度感染,高热伴颅内出血死亡。11例患者(50%)有出血症状,其中6例为皮肤瘀点、瘀斑,2例鼻出血,3例牙龈出血,给予血小板输注和止血等对症支持治疗后,全部好转,未影响化疗;其他非造血系统不良反应表现为上腹部不适、食欲降低、恶心、呕吐、便秘和口腔溃疡等,经对症支持治疗后症状改善或消失。未完成2个疗程化疗的2例患者除1例死亡外,另1例于化疗9d后发生急性心梗,经抢救治疗后脱离生命危险自动放弃继续化疗;其余患者未发生严重心、肝、肾功能损伤。

## 3 讨论

老年AML患者由于对化疗药物不良反应耐受性差、多药耐药基因高表达等多方面的原因,所以难以改变预后差的结局<sup>[3]</sup>。CAG预激诱导方案因其良好的治疗效果和临床耐受性,已被广泛用于老年AML的诱导化疗<sup>[4,5]</sup>。该方案中的Ara-C、Acla和G-CSF,通过分别作用于白血病细胞周期的不同环节,产生良好的整体配合效应。G-CSF是肿瘤化疗的良好诱导剂,其突出特点在于能使白血病细胞对Ara-C和Acla的细胞毒作用增敏,提高化疗药物的细胞凋亡作用;其增敏原理在于G-CSF能通过动员G<sub>0</sub>期细胞进入G<sub>1</sub>期,进而使S期细胞数量相对增加,诱导更多的白血病细胞凋亡,并能显著降低Ara-C的半数致死浓度(LC<sub>50</sub>),提高Ara-C的细胞毒作用<sup>[6]</sup>。Ara-C属于嘧啶类周期特异性抗代谢药物,对S期细胞最为敏感,并对G<sub>1</sub>/S及S/G<sub>2</sub>转换产生阻抑作用;Ara-C在体内经脱氧胞苷激酶催化成二磷酸阿糖胞苷或三磷酸阿糖胞苷,进

而抑制DNA多聚酶的活性影响DNA合成,干扰细胞增殖,并能掺入DNA螺旋中干扰其复制,使细胞死亡。Reuter等经过对比研究发现,中、小剂量Ara-C介导的抑制DNA合成作用,对AML细胞的抗代谢作用较正常人细胞更为显著<sup>[7,8]</sup>。Acla是细胞周期非特异性药物,系第二代蒽环类亲脂性抗癌药物,能迅速转运进入肿瘤细胞内并维持较高浓度,与DNA螺旋的碱基、氨基和磷酸基广泛结合,形成固定复合物,导致不可逆的DNA螺旋裂解,从而抑制DNA、mRNA和蛋白质的合成,同Ara-C一样,在低浓度时即具有诱导分化作用<sup>[8]</sup>。本文采用CAG预激诱导化疗方案治疗老年初治急性髓细胞白血病22例,除1例发生心梗被迫停药,1例因骨髓抑制、发生耐药金葡萄菌肺部感染、高热伴颅内出血死亡外,在支持疗法的配合下,余20例均顺利完成2个疗程化疗,总缓解率为68.18%,与谢瑜、于红涛、杨慧娟等人报道结果基本相符<sup>[9-11]</sup>。

大多数老年AML患者由于自身生理特点和体弱多病的影响,对化疗方案的耐受性普遍较差,所以观察分析CAG方案的不良反应是本文关注的另一重点问题。结果显示,CAG诱导化疗方案的主要不良反应是骨髓抑制,发生率为81.8%,绝大多数为Ⅰ~Ⅱ级;中性粒细胞过低( $<0.5 \times 10^9/L$ )、血小板过低( $<20 \times 10^9/L$ )的发生率分别为50%、50%,中位持续时间依次为 $(7.5 \pm 2.3)d$ 、 $(9.5 \pm 2.5)d$ ,与张维德、廖永梅、杨晓煜等人报道的关于CAG方案血液系统并发症发生率基本相符,与报道中提供的常规化疗方案相应观察结果均值88.49%、92.63%、 $(12.1 \pm 4.6)d$ 、 $(13.5 \pm 5.1)d$ 比较,骨髓抑制发生率较低,中性粒细胞和白细胞过低持续时间明显缩短<sup>[12-14]</sup>,这对减少白血病患者感染和出血的发生率、增强AML患者化疗耐受性、提高化疗效果具有重要支持作用。本组病例非血液系统不良反应较轻,除1例发生治疗相关性死亡外,余21例未发生严重心、肝、肾功能损伤,在支持疗法的配合下顺利完成2个疗程化疗;本组病例在骨髓抑制期发生感染16例(72.7%),其中15例为轻中度感染,与常规化疗方案报道资料相比,粒细胞缺乏期较短,感染发生率较低。在对症辅助治疗的同时,作者重视给予膳食指导和心理疏导,对增强患者免疫功能、提高化疗耐受性、改善生存质量所产生的积极影响,有待进一步探讨。作者认为,CAG预激诱导化疗方案不良反应较轻,骨髓抑制时间较短,患者耐受性较好,化疗效果比较理想,对于身体状况较差、骨髓增生低下、尤其是难以耐受常规化疗的老年初治急性髓细胞白血病患者是一种值得推广的化疗方案。

### 参考文献:

- [1] Yamada K, Furusawa S, Saito K, et al. Concurrent use of granulocyte colony-stimulating factor with low-dose cytosine arabinoside and aclarubicin for previously treated acute myelogenous leukemia: a pilot study[J]. Leukemia, 1995, 9(1): 10-14.

- [2] Zhang ZN. Blood disease diagnosis and treatment standards[M]. Second Edition. Beijing:Scientific Publishing House, 1998.168-237. [张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第二版.北京:科学出版社,1998.168-237.]
- [3] Estey E. AML in older patients;are we making progress[J]. Best Pract Res Clin Haematol,2009,22(4):529-536.
- [4] Zhang B,Zhang DH. Elderly patients with acute myeloid leukemia treatment strategy and development[J]. Medical Recapitulate,2011,1(6):883-886. [张冰,张东华. 老年急性髓细胞白血病的治疗策略与进展[J]. 医学综述,2011,1(6):883-886.]
- [5] 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,2011,14(4):46.
- [6] Bai A,Kojima H,Hori M,et al. Priming with G-CSF effectively enhances low-dose Ara-C-induced in vivo apoptosis in myeloid leukemia cells[J]. Exp Hematol,1999,27(2): 259-265.
- [7] Reuter C,Schleyer E,Rolf C,et al. Differential effect of GM-CSF pretreatment on intracellular Ara-C metabolism in normal bone marrow mononuclear cells vs acute myeloid leukemia (AML) blasts[J]. Leukemia,1997,11(4): 561-571.
- [8] Akashi K,Eto T,Shibuya T,et al. Aclarubicin induces differentiation of leukemic progenitors in myelodysplastic syndrome cooperating with granulocyte colony-stimulating factor[J]. Leuk Res,2000,24(3):243-248.
- [9] Xie Y,Tan L,Nie B,et al. Observation of curative effect of CAG regimen in treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Herald of Medicine,2011,8(2):151-152. [谢瑜,谭琳,聂波,等. CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 医药导报,2011,8(2):151-152.]
- [10] Yu HT,Wu T,Zhang ZQ. Analysis and application of CAG regimen in the treatment of 32 cases of elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. China Foreign Medical Treatment,2012,1:78-80. [于红涛,吴涛,张忠强. 应用 CAG 方案治疗 32 例老年急性髓细胞白血病疗效分析[J]. 中外医疗,2012,1:78-80.]
- [11] Yang HJ. Clinical observation of CAG regimen for initial treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Contemporary Medicine,2012,18(33):81-83. [杨慧娟. CAG 方案治疗老年初治急性髓系白血病的临床疗效观察[J]. 当代医学,2012,18(33):81-83.]
- [12] Zhang WD,Ran XH,Wang Y,et al. Clinical observation of CAG regimen in the treatment of initial diagnosed acute myeloid leukemia in the elderly [J]. Shandong Medical Journal,2013,53 (4):73-74. [张维德,冉学红,王越,等. CAG 方案治疗初诊老年急性髓细胞白血病的疗效观察[J]. 山东医药,2013,53 (4):73-74.]
- [13] Liao YM,Wang L,He XH. Comparison of efficacy of CAG regimen and conventional chemotherapy in the treatment of elderly patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. Medical Innovation of China,2014,11(3):43-44. [廖永梅,王琳,何雪花. CAG 预激方案与常规化疗治疗老年初治急性髓性细胞白血病的疗效对比[J]. 中国医学创新,2014,11(3):43-44.]
- [14] Yang XY,Wang Y,Liu NJ. CAG for the treatment of newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia curative effect observation[J]. Shandong Medical Journal, 2012,52(30):72-73. [杨晓煜,王琰,刘乃嘉. CAG 方案治疗初治老年急性髓性细胞白血病疗效观察[J]. 山东医药,2012,52(30):72-73.]