

CAG 方案联合地西他滨治疗老年急性髓系白血病 40 例应用分析

Analysis of the Application of CAG Regimen Combined with Decitabine in the Treatment for Forty Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia // LIU Xiao, QIN Lan, LI Wei, et al.

刘 晓, 秦 兰, 李 巍, 吴雪琴

(新疆医科大学第四附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘 要: [目的] 探讨 CAG 方案联合地西他滨治疗老年急性髓系白血病的有效性和安全性。[方法] 80 例老年急性髓系白血病患者, 根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 40 例, 对照组给予 CAG 方案治疗, 观察组在对照组治疗的基础上加用地西他滨。治疗 4 周后, 比较两组患者的临床疗效、不良反应发生率。[结果] 治疗 2~4 周, 观察组患者 CR 率和总有效率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 4 周后, 观察组有骨髓异常增生综合征(MDS)史患者 CR 率和总有效率均明显高于无 MDS 史患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组发热、恶心呕吐、血小板减少及肺部感染发生率均明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。[结论] CAG 方案联合地西他滨明显改善了老年急性髓系白血病患者的近期临床疗效, 但亦增加了相关不良反应的发生, 治疗过程中要给予患者预防性处理。

关键词: 急性髓系白血病; 地西他滨; 老年

中图分类号: R733.7 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2017)02-0150-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.02.B015

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是造血系统中常见的一种恶性克隆性疾病, 近几年随着我国人口老龄化的加剧, 老年急性髓系白血病患者占全部急性髓系白血病群体的比例逐年上升, 由于该病长期生存率较低, 尤其是老年患者病死率较高, 已经成为国内外关注的焦点^[1]。临床中, 由于老年急性髓系白血病患者的体能状态较差, 且多伴有骨髓增殖性疾病或者其他器官疾病, 不宜采取造血干细胞移植治疗或大剂量化疗, 这也增加了治疗难度^[2]。目前, CAG 方案是急性髓系白血病治疗中应用极为广泛的一种化疗方案, 不过由于个体差异大、耐受性差以及骨髓造血恢复速度较慢等因素, CAG 方案对于老年急性髓系白血病患者的临床疗效一般^[3]。因此, 探寻一种更好的化疗方案为临床工作者探究的重点课题。地西他滨是 DNA 甲基化转移酶抑制剂的一种, 可诱导肿瘤细胞出现分化、凋亡, 从而起到灭杀肿瘤细胞的作用^[4]。基于此, 本研究分析了

CAG 方案联合地西他滨治疗老年急性髓系白血病的有效性和安全性, 旨在为临床治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2013 年 5 月至 2015 年 5 月收治的 80 例老年急性髓系白血病患者作为研究对象, 均符合急性髓系白血病的诊断标准^[5], 入选标准: ①均为初治急性髓系白血病患者; ②年龄在 60~80 岁之间; ③美国东部肿瘤协作组制定的活动状态评分表(ECOG-ZPS)评分为 0~2 分^[6]。排除标准: ①伴有活动性心脏病、感染性疾病或者恶性肿瘤患者; ②合并骨髓纤维化、血友病等其他血液疾病患者; ③伴有严重并发症、肝肾功能不全、呼吸系统疾病或者循环系统疾病者; ④复治急性髓系白血病患者。本研究经医院伦理委员会研究同意, 并与患者及其家属签署知情同意书。将 80 例老年急性髓系白血病患者根据随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 40 例, 两组患者性别、年龄、FAB 分型、骨髓增生异常综合征(myelodys-

通讯作者: 秦 兰, 主任医师, 学士; 新疆医科大学第四附属医院血液科, 新疆乌鲁木齐市解放北路 303 号 (830000); E-mail: btydo732@163.com

收稿日期: 2016-06-30; **修回日期:** 2016-08-08

plastic syndromes,MDS)病史等资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

1.2 方 法

两组患者入院后给予血常规等详细检查,对照组给予 CAG 方案治疗,阿克拉霉素(国药准字 H20060196,扬州奥赛康药业有限公司)20mg 加入灭菌生理盐水静脉滴注,于治疗周期第 1、3、5、7d 用药;注射用盐酸阿糖胞苷(国药准字 H23021805,哈尔滨莱博通药业有限公司)10mg/m² 皮下注射治疗,于治疗周期第 1~14d 用药,每隔 12h 用药 1 次;注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(国药准字 S20020007,安徽江中高邦制药有限责任公司)300μg 加入灭菌生理盐水静脉滴注,于治疗周期第 1~14d 用药,每 d1 次,注意监测患者白细胞计数,根据患者白细胞计数调整注射用重组人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子用药,当升高到 20×10⁹/L 后则暂停用药,白细胞降低后恢复用药。观察组在对照组治疗的基础上加用地西他滨治疗,地西他滨(Janssen Pharmaceutica N.V.,H20080548)20mg/m² 加入灭菌生理盐水静脉滴注,于治疗周期第 1~5d 用药,注意连续静脉输注时间 3h 以上。两组患者均治疗 2 周为 1 个治疗周期,治疗 4 周后观察疗效。

1.3 疗效评价标准

参照《血液病诊断及疗效标准》中的疗效标准进行评价^[7],完全缓解(CR):患者白血病临床症状和体征均全部消失,男性血常规≥100g/L,女性≥90g/L,巨核细胞系及红细胞系均正常,骨髓像原粒细胞 I 型和 II 型≤5%,在外周白细胞分类之中没有白血病细胞;部分缓解(PR):治疗后患者血常规或者临床症状中有一项未达到 CR 的标准,骨髓像原粒细胞 I 型和 II 型在 5%~20%之间;未缓解(NP):治疗 2 个周期后患者骨髓像、血常规和临床症状均未达到上述标准。总有效率=CR%+PR%。

1.4 观察指标

分别于治疗 2、4 周后比较两组患者的临床疗效,治疗 4 周后比较观察组有无 MDS 病史患者的临床疗效;记录两组患者的不良反应发生情况。

1.5 统计学处理

通过 SPSS20.0

Table 1 The clinicopathological features of the patients with AML

Factors	Observation group	Control group	χ^2/t	P
Age(years)	70.2±4.5	70.8±4.9	-0.570	0.570
Gender			0.205	0.651
Male	22	24		
Female	18	16		
FAB classification			0.228	0.973
M ₂	9	10		
M ₄	6	5		
M ₅	15	16		
M ₆	10	9		
Genetic abnormality			0.269	0.874
Low risk	5	6		
Medium risk	31	29		
High risk	4	5		
Peripheral blood white blood cell count(×10 ⁹ /L)			1.020	0.600
<4	12	10		
>10	19	17		
Normal	9	13		
MDS history	19	16	0.457	0.499
Bone marrow cells(%)	54.3±10.7	52.9±9.6	0.616	0.540

进行统计分析,临床疗效、不良反应发生率均采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 2~4 周,观察组患者 CR 率和总有效率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)(Table 2);治疗 4 周后,观察组有 MDS 史患者 CR 率和总有效率均明显高于无 MDS 史患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组患者不良反应发生率比较

观察组发热、恶心呕吐、血小板减少及肺部感染发生率均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者心力衰竭、肝功能损害、脱发、腹泻发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 3)。

Table 2 Comparison of clinical curative effect between the 2 groups[n(%)]

Groups	n	Treatment for 2 weeks		Treatment for 4 weeks		NR	Total effective rate
		CR	PR	CR	PR		
Control group	40	12(30.00)	10(25.00)	16(40.00)	6(15.00)	18(45.00)	22(55.00)
Observation group	40	21(50.00)	10(25.00)	26(65.00)	5(12.50)	9(22.50)	31(77.50)

Table 3 The adverse reactions incidence between the 2 groups[n(%)]

Groups	N	Heart failure	Liver function damage	Lipsotrichia	Diarrhoea	Fervescence	Nausea and vomiting	Thrombocytopenia	Pulmonary infection
Control group	40	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)	6(15.00)	6(15.00)	3(7.50)	7(17.50)
Observation group	40	2(5.00)	4(10.00)	3(7.50)	7(17.50)	14(35.00)	15(37.50)	13(32.50)	18(45.00)
P	-	0.556	0.396	0.305	0.532	0.039	0.022	0.005	0.008

3 讨论

由于老年人生理功能呈下降趋势,一般情况相比较差,各脏器功能衰退,而且多伴有各种慢性疾病,可能还伴有相关耐药蛋白过度表达、多药耐药基因以及预后不良染色体核型等,造成对传统的抗肿瘤药物明显耐药,此外老年急性髓系白血病发病率也明显升高,因而急性髓系白血病已经成为影响老年人群身心健康的重要疾病^[8]。CAG 方案包括阿克拉霉素、阿糖胞苷和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子,其中阿克拉霉素属于蒽环类抗癌药物的一种,能够迅速转运进入至细胞内,并且维持较高的药物浓度,而且能够嵌入癌细胞 DNA 上,起到抑制核酸尤其是 RNA 的大量合成,属于周期非特异性药,在 G₁ 晚期及 S 晚期对细胞周期进行阻断,从而发挥抗癌作用^[9]。阿糖胞苷能够与细胞 DNA 相结合造成细胞凋亡,在急性髓系白血病细胞内活性代谢产物之一是三磷酸阿糖胞苷,而且粒细胞巨噬细胞集落刺激因子能够促使三磷酸阿糖胞苷水平明显增高,因而起到增强治疗效果作用^[10]。粒细胞巨噬细胞集落刺激因子能够与急性髓系白血病患者幼稚细胞所表达的粒细胞巨噬细胞集落刺激因子受体相结合,使得粒细胞集落能够形成单位,从而加强了化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用;G₀ 期白血病细胞还可以在粒细胞巨噬细胞集落刺激因子作用下进去至 S 期,从而增强了幼稚细胞对阿克拉霉素等细胞周期特异性药物敏感性;同时,粒细胞巨噬细胞集落刺激因子能够促使粒细胞成熟并进入至外周血当中,可明显缩短化疗引起的骨髓抑制,有助于减少不良反应的发生^[11]。

临床相关研究指出^[12],DNA 甲基化异常可能会导致抑癌基因的沉默,这也是造成 MDS 患者发展至白血病异常的一个重要因素。近年来,不少临床工作者采用地西他滨治疗急性髓系白血病,均取得了显著疗效。本研究中,治疗 2~4 周,观察组患者 CR 率和总有效率均明显高于对照组,表明在 CAG 方案治疗的基础上加用地西他滨明显提高了老年急性髓系

白血病患者临床疗效,这与临床相关研究结果基本一致^[13]。地西他滨的作用机制为通过对急性髓系白血病患者体内的 DNA 甲基转移酶进行抑制,使得基因组 CpG 岛局部出现甲基化的现象,从而起到促使抑制癌症基因被激活,从而重新发挥抑癌作用^[14]。另外,在临床治疗当中,如果地西他滨的浓度较低时,既具有去甲基化的效果,而且还能够使得沉默基因恢复表达;当药物浓度较高时,还可发挥细胞毒作用^[15]。关于地西他滨治疗的急性髓系白血病患者预后的一些临床相关研究指出,MDS 史是患者预后的一个重要影响因素,相较于无 MDS 史的急性髓系白血病患者,具有 MDS 史的患者疗效更差,病死率明显增加^[16,17]。不过本研究发现,治疗 4 周后观察组患者中,有 MDS 史患者 CR 率和总有效率均明显高于无 MDS 史患者。其原因可能为样本量较小,而且所选患者遗传学以中、低危为主,还需要临床进一步研究证实。

药理学以及相关研究均证实^[18,19],地西他滨对患者骨髓抑制较重,在治疗过程中部分患者会出现 3~4 级骨髓抑制。同时,地西他滨还容易引起皮疹、腹泻、恶心呕吐等并发症。本研究中,观察组观察组发热、恶心呕吐、血小板减少及肺部感染发生率均明显高于对照组,这与杨晓煜等^[20]的研究结果相近,表明地西他滨明显增加了相关不良反应的发生,这提示在应用地西他滨进行治疗时,要充分考虑老年患者的全身状况,在治疗过程中要给予预防性处理,以减轻不良反应对患者治疗及预后的影响。

综上所述,CAG 方案联合地西他滨明显改善了老年急性髓系白血病患者近期疗效,但亦增加了相关不良反应,治疗过程中要给予患者预防性处理。但本研究样本量偏少,在随后的研究中应扩大样本量,并采取多中心随机临床试验进一步证实。

参考文献:

- [1] Zhang LM, Huang ZP. Microtransplantation——new treatment strategy for the elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. J Clin Hemato, 2014, 27 (5):368-370.[张利铭,

- 黄知平. 微移植——老年急性髓系白血病治疗新策略[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(5): 368-370.]
- [2] Bao L, Jiang H, Jiang Q, et al. Efficacy of different remission induction chemotherapy and prognostic analysis in elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. China Medicine, 2014, 9(1): 69-73. [鲍立, 江浩, 江倩, 等. 老年急性髓系白血病的不同方案临床疗效及预后分析[J]. 中国医药, 2014, 9(1): 69-73.]
- [3] Cortes J, Feldman E, Yee K, et al. Two dosing regimens of tosedostat in elderly patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (OPAL): a randomised open-label phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2013, 14(4): 354-362.
- [4] Chen L, Hao YL, Li SM. Comparison analysis of decitabine combined with CAG chemotherapy regimen in treating elderly acute myeloid leukemia [J]. J Clin Hemato, 2015, 28(3): 233-236. [陈丽, 郝云良, 李淑美. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(3): 233-236.]
- [5] 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疗效观察[J]. 中国医药导报, 2011, 8(2): 151-152.]
- [6] 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]. Journal of Experimental Hematology, 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.]
- [7] Zhang ZN, Shen T. Blood disease diagnosis and treatment standards[M]. Three Edition. Beijing: Scientific Publishing House, 2007. 106-116, 131-134. [张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2007. 106-116, 131-134.]
- [8] Feng Y, Zhang HX. Analysis of CAG regimen in the initial treatment for 22 elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Journal of Chinese Oncology, 2014, 20(8): 685-687. [冯锐, 张海霞. CAG 方案初治 22 例老年急性髓系细胞白血病疗效分析[J]. 肿瘤学杂志, 2014, 20(8): 685-687.]
- [9] Yu JX, Cai DM, Wang XX, et al. Curative effect of decitabine combined with CAG regimen in older patients with acute myeloid leukemia [J]. Practical Pharmacy And Clinical Remedies, 2013, 16(3): 211-213. [于锦香, 蔡冬梅, 王晓雪, 等. 地西他滨联合 CAG 治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(3): 211-213.]
- [10] Minakata D, Fujiwara S, Ito S, et al. A low-dose cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony-stimulating factor priming regimen versus a daunorubicin plus cytarabine regimen as induction therapy for older patients with acute myeloid leukemia: a propensity score analysis [J]. Leuk Res, 2016, 42: 82-87.
- [11] Kadia TM, Faderl S, Ravandi F, et al. Final results of a phase 2 trial of clofarabine and low-dose cytarabine alternating with decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia [J]. Cancer, 2015, 121(14): 2375-2382.
- [12] Zhang M, Liu ZG. Correlation between gene methylation and the drug resistance of tumor[J]. Medical Recapitulate, 2014, 20(14): 2553-2555. [张鸣, 刘卓刚. 基因甲基化与肿瘤耐药的相关性[J]. 医学综述, 2014, 20(14): 2553-2555.]
- [13] Shi B, Huang XJ. Clinical effect of decitabine joint CAG for elderly patients with myeloid leukemia [J]. Pract Geriatr, 2015, 29(8): 643-645. [施兵, 黄晓军. 地西他滨联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效分析 [J]. 实用老年医学, 2015, 29(8): 643-645.]
- [14] 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.
- [15] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multi-center, 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.
- [16] Ma LP, Liao PJ. Prognostic factors analysis of de novo elderly acute myeloid Leukemia [J]. The Journal of Evidence-Based Medicine, 2015, 15(2): 83-85, 88. [马丽萍, 廖鹏军. 初诊老年急性髓系白血病患者预后因素分析[J]. 循证医学, 2015, 15(2): 83-85, 88.]
- [17] Hayashi A, Tanoshima R, Tsujimoto SI, et al. Crizotinib treatment for refractory pediatric acute myeloid leukemia with RAN-binding protein 2-anaplastic lymphoma kinase fusion gene[J]. Blood Cancer J, 2016, 6(8): e456.
- [18] Cui WT, Hu S, Huang Y, et al. Clinical effect of decitabine for elderly patients with myeloid leukemia[J]. Chin J of Clinical Rational Drug Use, 2016, 9(3C): 77-79. [崔文婷, 胡苏, 黄燕, 等. 地西他滨治疗老年急性髓系白血病的临床疗效[J]. 临床合理用药, 2016, 9(3C): 77-79.]
- [19] Alizad Ghandforoush N, Chahardouli B, Rostami S, et al. Evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia with NPM1 marker[J]. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res, 2016, 10(3): 147-152.
- [20] 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系细胞白血病疗效观察 [J]. 山东医药, 2012, 52(30): 72-73.]