

地西他滨联合半量 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-伴原始细胞增多和急性髓细胞白血病的疗效分析*

深圳市罗湖区人民医院 龚辉 陈姣 杜芳 康春香¹*, 深圳 518001

摘要 目的:比较地西他滨(DAC)联合半程粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合小剂量阿糖胞苷(Ara-C)及阿克拉霉素(Acla)的预激化疗方案(CAG)与 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)和急性髓系白血病(MDS/AML)患者的临床疗效及安全性。方法:回顾性分析 21 例 MDS/AML 患者临床资料,12 例接受 DAC-CAG(D-CAG)方案,9 例接受 CAG 方案,诱导缓解后患者继续巩固化疗或进行造血干细胞移植。比较 2 组患者的总反应率(ORR)、总生存率(OS)及不良反应发生率。结果:2 组的 ORR 分别为 83.3% 和 66.7%,差异无统计学意义($P>0.05$)。13 例存活,6 例死亡,2 例失访,中位随访时间 9(5~46)个月。2 组 2 年 OS 率分别为 66.7% 和 55.6%,差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组患者在治疗后,感染发生率、出血发生率、平均粒细胞缺乏时间、平均红细胞输注量、平均血小板输注量差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。经抗感染及支持治疗后,21 例患者均安全度过骨髓抑制期,无一例死亡。结论:D-CAG 及 CAG 方案治疗 MDS/AML 均有较好的疗效,D-CAG 方案诱导治疗有效率相对较高,不良反应与 CAG 方案相当,对患者长期生存的影响有待进一步观察。

关键词 地西他滨; 抗肿瘤联合化疗方案; 骨髓增生异常综合征; 白血病; 髓样; 急性

中图分类号 R551.3;R733.7

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20190309

Clinical efficacy of decitabine combined with half of one course of CAG regimen for myelodysplastic syndromes with excess blasts and acute myeloid leukemia GONG Hui, CHEN Jiao, DU Fang, KANG Chun-xiang¹*. Shenzhen Luohu District People's Hospital, Shenzhen 518001, China

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of decitabine in combination with half of one course of CAG regime (G-CSF, cytarabine and aclarubicin; D-CAG regimen) or standard CAG regimen in the treatment of myelodysplastic syndromes with excess blasts (MDS-EB) and acute myeloid leukemia (AML). Methods: Totally 21 patients with MDS/AML were included in the retrospective study. Nine cases were initially treated with cytarabine (10 mg/m², q12h for 14 days), aclarubicin (20 mg/day for 4 days) and G-CSF (300μg/day) (CAG regimen). The rest 12 cases were initially treated with decitabine (20 mg/m² for 5 days) and lower-dose CAG regimen (cytarabine: 10 mg/m² q12h for 7 days, aclarubicin: 10 mg/day for 4 days, and G-CSF: 300μg/day) (D-CAG regimen). After two cycles of induction chemotherapy, the patients who obtained complete remission (CR) received consolidation chemotherapy or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Complete remission (CR) rate, overall response rate (ORR) and overall survival (OS) were observed in the two groups. Meanwhile, the factors relevant to decitabine efficacy and the prognosis were analyzed. Results: ORR in the two groups was 83.3% and 66.7% respectively with no statistically significant differences ($P>0.05$). At the last follow-up in Dec. 31, 2018, 13 patients still survived, 6 died, and 2 lost follow-up. The 2-year survival rate in the two groups was 66.7% and 55.6% respectively with no statistically significant differences ($P>0.05$). There were no statistically significant differences ($P>0.05$) in the two groups in terms of infection rate, bleeding rate, duration of neutropenia, mean MAP transfusion and mean platelet transfusion. All 21 patients safely passed through bone marrow suppression by anti-infective and supportive treatment without treatment-related deaths. Conclusions: Treating MDS/AML with D-CAG regimen produced high efficacy. ORR of the D-CAG regimen was relatively higher, and was a promising choice.

Key words Decitabine; Combined antineoplastic chemotherapy protocol; Myelodysplastic syndrome with excess blasts; Leukemia, myeloid, acute

*基金项目:深科技创新 2017(No:131)

¹中山大学附属第八医院

*通信作者:康春香,E-mail:334656273@qq.com

骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(myelodysplastic syndromes with excess blasts, MDS-EB)和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者因存在高危因素,预后相对较差。2016 年 WHO 分类修订 MDS 分型,提高了亚型预后评估能力^[1~3]。临床研究均证实去甲基化药物地西他滨(decitabine, DAC)在 MDS 和 MDS 转化的 AML 治疗中取得了较好疗效^[4,5],粒细胞集落刺激因子(G-CSF)联合小剂量阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C)及阿克拉霉素(aclarubicin, Acla)的预激化疗方案(CAG 方案)治疗中高危 MDS 或 AML 亦可取得一定疗效^[6]。本文对比观察 DAC 联合半量 CAG 方案和 CAG 方案治疗 MDS-EB 和 AML 的临床疗效及不良反应,报道如下。

资料与方法

一般资料 收集 2014 年 1 月~2018 年 12 月深圳市罗湖区人民医院治疗的 21 例 MDS-EB/AML 患者临床资料,诊断标准和分型标准符合文献^[7,8],均经骨髓穿刺 MICM 分型检查确诊。其中男 12 例,女

9 例;中位年龄 48(16~78)岁;MDS10 例,其中难治性贫血伴原始细胞增多(excess blasts, EB)-I 4 例,EB-II 6 例,AML11 例(MDS 转化 AML 5 例,复发、难治性 AML 6 例)。基因突变 17 例,染色体核型异常 12 例。21 例 MDS/AML 患者临床资料见表 1。

治疗 21 例患者均经知情同意后,根据治疗方案分为 2 组,D-CAG 方案组:DAC 20mg/m²,d1~5,静脉滴注,Acla 10mg, d3~6,静脉滴注,Ara-C 10 mg/m²,q12h,d3~9,皮下注射,G-CSF 300μg/d,皮下注射,28 d 为 1 个疗程。CAG 方案组:Acla 20mg/d,静脉滴注,连用 4d; Ara-C 10mg/m²,q12h,皮下注射,连用 14d;G-CSF 300μg/d,皮下注射,连用 14 d,28 d 为 1 个疗程。G-CSF 在第 1 次注射 Ara-C 前 12 h 给予,至最后一次注射 Ara-C 之前 12 h 停用,若 WBC > 20 × 10⁹/L 停用 G-CSF。10 例患者治疗后进行造血干细胞移植,其中同胞全相合移植 5 例,无关供者全相合移植 3 例,单倍体移植 2 例。

疗效评价 疗效标准参照国际工作组提出的 AML 疗效标准及 MDS 的 IWG 疗效标准^[9,10]。在各

表 1 21 例患者 MDS/AML 临床资料

例数	性别	年龄 (岁)	诊断	IPSS-R	基因突变染色体核型治疗方案	随访时间 (月)
1	男	63	MDS-EBI中危	TET2	正常 D-CAG	48
2	男	78	MDS-EBII高危	ASXL1, EZH2, TP53 46xy, +8	D-CAG	36
3	男	76	MDS-EBII中危	DNMT3A	正常 CAG	43
4	女	37	MDS-AML 高危	HOX, U2AF1	正常 D-CAG	14
5	男	46	MDS-AML 高危	EZH2, ETV	复杂核型 D-CAG	24
6	女	72	AML-M5b 极高危	FLT-3, TP53	复杂核型 D-CAG	8
7	女	20	AML-M5b 高危	FLT-3, TP53 正常	CAG	11
8	女	52	AML-M5b 高危	正常 46 xx del(20)(q11)	CAG	4
9	男	42	MDS-AML 中危	正常	正常 D-CAG	18
10	男	48	MDS-AML 中危	正常	46xy, del(2), (p13) CAG	32
11	男	44	MDS-EBII中危	ASXL1, RUNX1	正常 D-CAG	14
12	女	16	AML-M5b 极高危	WT1, MLL	重排复杂核型 CAG	24
13	女	54	AML-M5b 中危	KMT2D, SF3B1	正常 CAG7 SETD	2
14	男	52	AML-M2b 高危	AML-ETO, MLL	重排复杂核型 CAG	7
15	男	46	MDS-EB 中危	EZH2, U2AF1	正常 D-CAG	9
16	男	59	MDS-EBI极高危	ASXL1, RUNX1, TP53	复杂核型 D-CAG5 SRSF2, STAG	2
17	女	51	MDS-EBII高危	ETV6, RUNX1	正常 D-CAG	24
18	男	63	MDS-EBI中危	DNMT3A, TP53, KMT2D -7	7q-CAG	36
19	女	56	MDS-AML 高危	BCOR, SMC3, TP53 复杂核型	D-CAG	3
20	男	49	MDS-EBII高危	正常复杂核型	CAG	18
21	女	73	MDS-EBII高危	DNMT3A, TET2, RUNX1	复杂核型 D-CAG 5WT1, ASXL1, TP	53

注: IPSS-R 为修订版国际预后积分系统; D 代表地西他滨

疗程化疗结束后复查血常规,当血常规回升后行骨髓穿刺检查评估疗效。总生存(OS)时间为从确诊 MDS/AML 至患者死亡的时间。

不良事件的发生及处理原则 按照 WHO 急性和亚急性药物不良反应分级标准评定不良反应。治疗期间定期检测肝、肾功能和血常规,化疗后骨髓受抑,采取输注成分血纠正贫血或补充血小板,使用 G-CSF 和血小板生成素等支持治疗,合并感染者使用抗生素。

随访 通过电话、医院登记系统等方式对所有 21 例患者进行随访。截至 2019 年 3 月 1 日,中位随访时间 14(4~48)个月。

统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件。各组间 CR 率和总有效率(ORR)的比较采用 χ^2 检验。Kaplan-Meier 法估计 OS 时间。组间 OS 率比较采用 Log-rank 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

随访情况 截至 2018 年 12 月 31 日,21 例随访患者中,13 例存活,6 例死亡,2 例失访。13 例存活患者中,8 例为 D-CAG 后进一步行造血干细胞移植治疗,5 例定期巩固化疗,中位 OS 时间 14(5~46)个月。6 例死亡患者,中位 OS 时间 12.5(4~46)个月。10 例移植后 CR 患者,6 例(60%)无复发存活,2 例死亡,2 例复发,中位 OS 时间 18(7~36)个月。

临床疗效和生存情况 所有 21 例 MDS-EB/AML 患者,完全缓解(CR)10 例,部分缓解(PR)5 例,脱离输血(HI)1 例,疾病无进展(SD)2 例,未缓解(NR)3 例,缓解率(CR)为 47.6%,总反应率(ORR = CR + PR + HI)为 76.2%。中位 OS 时间 12 个月,平均 26.3 个月。D-CAG 组 12 例患者,缓解率为 50%,ORR 83.3%。中位 OS 时间 18(5~46)个月,2 年 OS 率 66.7%。CAG 组 9 例患者,缓解率为 44.4%,ORR 66.7%。中位 OS 时间 11(5~43)个月,2 年 OS 率 55.6%,见表 2。

10 例 CR 患者国际预后积分系统(International Prognostic Scoring System, IPSS)分组有 4 例为中危,5 例为高危,1 例为极高危。17 例基因突变患者中,

6 例 1 个疗程后均达 CR,2 例 2 个疗程后达 CR,复查基因转为正常,其余 9 例患者未达 CR,提示基因突变是不良因素。本组 12 例染色体核型异常及复杂核型患者中,5 例 1 个疗程后均达 CR,2 例 2 个疗程后均达 CR,复查染色体均转为正常,提示染色体核型不良者仍有较高的 CR 率,但标本数量较小,差异无统计学意义。

有高危细胞遗传学特征的患者采用 D-CAG 方案的有效率高于 CAG 方案患者(67% vs 50%, $P < 0.001$),有 TP53 突变的患者的有效率高于有野生型 TP53 的患者(100% vs 50%, $P < 0.001$)。有高危细胞遗传学特征和 TP53 突变的患者接受常规化疗后结局较差。然而,在此项研究中,与具有中危细胞遗传学特征的患者相比,这些危险因素均无总生存率的降低。

7 例患者应用 D-CAG 方案治疗后进行造血干细胞移植,其中 5 例 CR,1 例复发,1 例死于严重感染;3 例应用 CAG 方案治疗后进行造血干细胞移植,其中 1 例 CR,1 例复发,1 例死于严重感染并非多脏器功能衰竭。

不良反应 主要不良反应为骨髓抑制所致的感染和出血。患者化疗后均出现 3~4 级血液学不良反应,平均粒细胞缺乏时间为 12.6 d。14 例患者出现感染,其中 3~4 级感染 8 例,1~2 级感染 6 例,主要为肺部感染(45%),其次为肛周、皮肤软组织感染、粒细胞缺乏期发热而未发现明确感染灶、低血压、肝功能受损等。予抗感染、皮下注射 G-CSF、输注红细胞及单采血小板等治疗后,21 例患者均安全度过骨髓抑制期,无治疗相关死亡患者。

讨 论

DAC 作为一种去甲基化药物,通过抑制 DNA 甲基转移酶(DNMT1)起到治疗肿瘤的作用,在 MDS 治疗中显示出较好的疗效,对于无 5q-的低危、以及中危和高危 MDS 患者,被认为是标准疗法^[7]。

Kirschbaum 等^[11]报道,用组蛋白去乙酰酶抑制剂伏立诺他(Vorinostat)联合 DAC 治疗复发难治 AML、初诊 AML 以及中高危 MDS 患者,结果显示安

表 2 2 组 MDS/AML 患者疗效和生存情况

组别	例	疗效(例)					ORR (%)	OS 时间 (月)	2 年 OS 率 (%)
		CR	PR	HI	SD	NR			
D-CAG	12	6	3	1	1	1	83.3*	18(5~46)	66.7*
CAG	9	4	2	0	1	2	66.7	11(5~43)	55.6

注:与 CAG 组比较,* $P > 0.05$

全性和耐受性良好。为获得更高的疗效,有研究者将 DAC 与其他化疗方案联合^[12,13]。阿糖胞苷为一种细胞周期依赖的细胞毒性化疗药物,Qin 等^[14]发现 DAC 在去甲基化的同时,能够增强阿糖胞苷的细胞毒性。同时研究表明,G-CSF 可通过促使 G0 期恶性克隆细胞进入 G1 期,增加暴露于化疗药物下的时间,促进阿糖胞苷和阿克拉霉素对恶性克隆细胞的促凋亡作用,杀灭恶性细胞克隆。

本研究中,所有 21 例 MDS/AML 患者,D-CAG 组及全程 CAG 组的治疗 CR 率分别为 54.5% 和 44.4% ($P > 0.05$),ORR 分别为 83.3% 和 66.6%,可以看出联合方案有效率高,但差异无统计学意义,有待增加病例进一步研究。生存时间方面,D-CAG 组长于单独应用 CAG 方案治疗组,但差异无统计学意义,考虑与样本量较小有关。但我们应注意感染、出血等并发症的发生率也较高,不良反应的发生率及支持治疗 2 组无统计学差别。

在不同核型和不同 TP53 等突变状态的患者中,伴高危核型的 12 例患者中,8 例达到清除(67%),与之相比,在伴中危核型或低核型的 9 例患者中,3 例达到清除(30%),此外在有 TP53 突变的 5 例患者中,5 例达到清除(100%),与之相比,在有野生型 TP53 的 2 例患者中,1 例达到清除(50%) (均 $P < 0.001$)。有 TP53 突变的 5 例患者中,总共 5 例伴高危核型。对有 TP53 等伴有极差预后突变患者采用 CAG 方案,中位生存期为 11 个月;接受 D-CAG 治疗的患者中位生存期 18 个月。提示采用 D-CAG 治疗有高危细胞遗传学特征、TP53 突变或两者相关的较差预后患者可能具有更好疗效。其他研究人员也发现,伴高危核型并且接受 DAC 或阿扎胞苷治疗的 AML 或 MDS 患者中,疗效等同于有中危细胞遗传学特征的患者^[15~17]。

DAC 起效较慢。部分患者需要至少 2 个周期(每个周期 1 个月)才能达到 CR,而且许多产生应答的患者需要 3 个或更多周期^[18]。我们观察到骨髓原始细胞清除的发生时间通常先于突变清除的发生时间;表明 DAC 在清除白血病细胞之前可能会诱导分化^[19]。缓解持续时间较短。缓解的持续时间通常不到 1 年,尤其是在治疗停止之后^[20]。是未能完全清除带有病理遗传学相关驱动突变的白血病细胞所致。

本研究初步表明接受 D-CAG 治疗有高危细胞遗传学特征、TP53 突变或两者均有的 MDS/AML 患者 CR 率高于 CAG 组,生存率与有中危细胞遗传学特

征的患者生存率相似。但由于样本量小,研究结果存在统计学偏倚,我们需要开展更多研究才能确定。

参考文献

- 1 NCCN clinical practice guidelines in Oncology: Myelodysplastic Syndromes (Version 2.2017). NCCN.
- 2 龚辉,康春香,孟凡凯,等.骨髓增生异常综合征伴巨核细胞发育异常 3 例报告[J].内科急危重症杂志,2017,23(4):218-283.
- 3 庞博,董培源,姜薇,等.骨髓增生异常综合征伴难治性中性粒细胞减少 1 例报道[J].内科急危重症杂志,2018,24(1):50-51.
- 4 高苏,仇惠英,金正明,等.地西他滨单药及联合半程和全程 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病疗效观察[J].中华血液学杂志,2014,35(11):961-965.
- 5 Ramos NR, Mo CC, Karp JE, et al. Current approaches in the treatment of relapsed and refractory acute myeloid leukemia[J]. J Clin Med, 2015, 4(4):665-695.
- 6 王世宏,徐泽锋,杨栋林,等. CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征和急性髓系白血病的疗效观察[J].临床血液学杂志,2007,20(3):131-133.
- 7 中华医学会血液学分会.骨髓增生异常综合征诊断与治疗专家共识[J].中华血液学杂志,2014,35(4):347-352.
- 8 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.
- 9 Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia[J]. Blood, 2006, 108(2):419-425.
- 10 Lindsley RC, Mar BG, Mazzola E, et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations[J]. Blood, 2015, 125(9):1367-1376.
- 11 Kirschbaum M, Gojo I, Goldberg S L. A phase 1 clinical trial of vorinostat in combination with decitabine in patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome[J]. Br J Haematol, 2014, 167(2):185-193.
- 12 杨雪良,吴亚妹,曹永彬,等.地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-RAEB 及难治性急性髓性白血病的临床观察[J].中国实验血液学杂志,2015,23(4):1056-1065.
- 13 Lu Xi Song, Li Xu, Xiao Li, et al. Clinical outcome of treatment with a combined regimen of decitabine and aclacinomycin/cytarabine for patients with refractory acute myeloid leukemia[J]. Ann Hematology, 2012, 91(12):1879-1886.
- 14 Qin T, Youssef EM, Jelinek J, et al. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(14):4225-4232.
- 15 Ritchie EK, Feldman EJ, Christos PJ, et al. Decitabine in patients with newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(9):2003-2007.
- 16 Lübbert M, Suciu S, Hagemeijer A, et al. Decitabine improves progression-free survival in older high-risk MDS patients with multiple autosomal monosomies: results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group[J]. Ann Hematol, 2016, 95(2):191-199.
- 17 Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and decitabine in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med, 2016, 37(5):2023-2036.
- 18 Ohgami RS, Ma L, Merker JD, et al. Next-generation sequencing of acute myeloid leukemia identifies the significance of TP53, U2AF1, ASXL1, and TET2 mutations[J]. Mod Pathol, 2015, 28(5):706-714.
- 19 Christman JK. 5-Azacytidine and 5-aza-2'-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy[J]. Oncogene, 2002, 21(35):5483-5495.
- 20 Cabrero M, Jabbour E, Ravandi F, et al. Discontinuation of hypomethylating agent therapy in patients with myelodysplastic syndromes or acute myelogenous leukemia in complete remission or partial response: retrospective analysis of survival after long-term follow-up[J]. Leuk Res, 2015, 39(5):520-524.

(2019-05-06 收稿 2019-05-28 修回)