

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.07.017

地西他滨方案治疗骨髓增生异常综合征及急性髓系白血病疗效分析*

石林, 杨懿春, 潘 晖, 肖 青, 陈建斌, 唐晓琼, 张红宾, 刘 林, 王 利[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨地西他滨方案治疗骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓系白血病(AML)的疗效及安全性。方法 回顾性分析医院2016年1月至2017年6月收治的地西他滨方案化疗的84例MDS/AML患者的临床资料,其中MDS 21例,AML 63例。随机将MDS患者分为A组(10例,地西他滨)和B组(11例,联合化疗),将AML患者分为C组(20例,地西他滨)和D组(43例,联合化疗)。结果 84例MDS/AML患者中,完全缓解59例(70.23%),部分缓解11例(13.10%),总有效率为83.33%(70/84);IV级血液学不良反应发生率为78.57%(66/84),感染发生率为52.38%(44/84),因不良反应致死发生率为4.76%(4/84)。结论 地西他滨单药或联合方案治疗MDS和AML有一定疗效,可延缓疾病进展,其不良反应主要为骨髓抑制和感染,需输血及抗感染等支持治疗,部分患者经积极对症支持治疗可以耐受。

关键词:地西他滨;骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病;化学治疗;疗效;药品不良反应

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)07-0053-04

Clinical Effect of Dicitabine Regimen in the Treatment of Myelodysplastic Syndrome and Acute Myeloid Leukemia

SHI Lin, YANG Yichun, PAN Hui, XIAO Qing, CHEN Jianbin, TANG Xiaojiong, ZHANG Hongbin, LIU Lin, WANG Li

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect and safety of decitabine regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome(MDS) and acute myeloid leukemia(AML). **Methods** The clinical data of 84 patients with MDS or AML treated by chemotherapy regimens containing decitabine in our hospital from January 2016 to June 2017 were analyzed retrospectively. Among 84 patients, there were 21 cases

*基金项目:2017年重庆市教委资助项目[KJ1702017];重庆市科卫联合医学科研项目重点项目[2018ZDXM001];重庆市科委基础研究与前沿探索项目[estc2018jcyjA0872]。

第一作者:石林,男,硕士研究生,医师,研究方向为血液肿瘤的诊治,(电子信箱)linshi9305@163.com。

[△]通信作者:王利,女,博士研究生,教授,研究方向为血液肿瘤发病机制,(电子信箱)liwangls@yahoo.com。

- [5] 刘春雅. 吗替麦考酚酯治疗原发性膜性肾病的临床疗效[J]. 中华全科医学, 2014, 12(2): 220-222.
- [6] 叶任高, 陈裕盛, 方敬爱. 肾脏病的诊断与治疗及疗效标准专题讨论纪要[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(5): 249-251.
- [7] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467-474.
- [8] 代 艳, 杜 华, 陆元奉, 等. 难治性肾病综合征27例的临床与病理分析[J]. 广西医学, 2012, 34(1): 40-41.
- [9] 罗月中, 涂海涛. 难治性肾病综合征发病机制研究进展[J]. 广东医学, 2010, 31(17): 2321-2324.
- [10] 唐军龙. 难治性肾病综合征的药物疗法研究进展[J]. 内科, 2015, 10(1): 110-112.
- [11] 李 忠. 难治性肾病综合征治疗对策及原因分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(9): 178-180.
- [12] 冯 炜, 唐榕蔚, 廖蕴华. 激素联合吗替麦考酚酯与环磷酰胺对成人难治性肾病综合征疗效的Meta分析[J]. 天津医药, 2015, 43(5): 559-565.
- [13] 胡 昭, 李 垌. 吗替麦考酚酯在肾脏疾病中的合理应用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2014, 3(4): 188-192.
- [14] 王 凯. 他克莫司联合糖皮质激素治疗难治性肾病综合征的临床分析[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(9): 139-140.
- [15] 杨雪梅. 他克莫司与糖皮质激素在难治性肾病综合征治疗中的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(11): 131-132.
- [16] 林 叶, 陈 文, 庄乙君, 等. 他克莫司联合吗替麦考酚酯治疗成人难治性肾病的临床疗效及安全性[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(1): 6-9.
- [17] 李晓颖, 吴 欣, 于 黔. 慢性肾脏病患者的免疫状态[J]. 现代医药卫生, 2017, 33(18): 2805-2809.
- [18] 张国艳, 史为伍, 刘中柱. 吗替麦考酚酯治疗原发性肾病综合征的前瞻性研究[J]. 当代医学, 2012, 18(7): 83-84.
- [19] 黄灿茂, 张 淳, 刘松岩. 他克莫司治疗难治性肾病综合征23例疗效分析[J]. 武警后勤学院学报:医学版, 2013, 22(6): 552-553.
- [20] 向少伟, 何小萍, 黄国东, 等. 复方仙草胶囊对难治性肾病综合征患者血清转化生长因子- β_1 水平的影响[J]. 湖北中医杂志, 2006, 28(1): 11-13.
- [21] 王新伟. 吗替麦考酚酯联合泼尼松对难治性肾病综合征患者炎症反应及肾功能的影响[J]. 中国药物评价, 2017, 34(6): 433-435.

(收稿日期:2018-09-04)

of MDS and 63 cases of AML. The patients with MDS were randomly divided into group A(10 cases, dicetabine) and group B(11 cases, combined chemotherapy). The patients with AML were randomly divided into group C(20 cases, dicetabine) and group D(43 cases, combined chemotherapy). **Results** Among 84 patients with MDS or AML, complete remission(CR) was 59 cases(70.23%), partial remission rate(PR) was 11 cases(13.10%), the total effective rate was 83.33% (70/84). The incidence rate of grade IV hematological adverse reactions was 78.57% (66/84), and the incidence rate of infection was 52.38% (44/84), the mortality rate due to adverse reactions was 4.76% (4/84). **Conclusion** Dicetabine alone or combined regimens can effectively treat MDS and AML to some extent and can delay the progress of the disease. The main adverse reactions are bone marrow suppression and infection, the blood transfusion and anti-infection supportive treatment were required, some patients with positive support therapy can be tolerated.

Key words: decitabine; myelodysplastic syndrome; acute myeloid leukemia; chemotherapy; curative effect; adverse drug reaction

骨髓增生异常综合征(MDS)是一种克隆性造血干细胞疾病,特点是髓系细胞分化及发育异常,表现为病态造血及无效造血,难治性血细胞减少,造血功能衰竭,高风险向急性髓系白血病(AML)转化^[1-2]。AML是一种以骨髓和外周血中原始及幼稚性髓系细胞异常增生为特点的恶性肿瘤^[3]。地西他滨是一种2'-脱氧胞苷类似物,特异性DNA甲基转移酶抑制剂,低剂量能诱导DNA去甲基化,激活沉默失活的抑癌基因和造血细胞分化,高剂量则有细胞毒作用^[4-5]。本研究中回顾性分析了使用含地西他滨方案治疗血液系统肿瘤,包括各型骨髓增生异常综合征(MDS)和AML的疗效和不良反应。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:根据骨髓和外周血涂片细胞分类计数、骨髓流式免疫表型分析、染色体核型分析、骨髓活检等实验室检查,符合《骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014)》^[6]和《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(2017年版)》^[7]诊断标准;临床资料完整;本研究已获得医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

排除标准:未规律化学治疗(简称化疗);治疗过程中资料不完整。

病例选择与分组:选取我院2016年1月至2017年6月收治的MDS患者21例和AML患者63例。21例MDS患者中,15例行MDS预后基因和融合基因检测,其中4例存在基因突变;19例行染色体检查,其中1例存在染色体核型异常,4例存在FISH检测异常(检查5q,7q,20q,+8)。63例AML患者中,41例行AML预后基因和融合基因检测,其中22例存在基因突变;29例行染色体检查,其中10例存在染色体核型异常,2例存在FISH检测异常(检查5q,7q,20q,+8)。根据随机原则,将MDS患者分为A组(10例)和B组(11例),将AML患者分为C组(20例)和D组(43例)。患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1和表2。

表1 MDS患者一般资料比较($n=21$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{x} \pm s$,岁)	疾病亚型(例)			
			RAEB-1	RAEB-2	RCMD	MDS/MPN
A组($n=10$)	8/2	60.50 $\pm$ 13.48	2	4	2	2
B组($n=11$)	8/3	51.00 $\pm$ 13.08	2	7	1	1
P值	0.696	0.118				

注:RAEB为难治型贫血伴原始细胞增多,MPN为骨髓增殖性肿瘤。

表2 AML患者一般资料比较($n=63$)

组别	性别	年龄	疾病亚型(例)						
	(男/女,例)	($\bar{X} \pm s$,岁)	M1	M2	M4	M5	M6	M7	
C组($n=20$)	8/12	56.00 $\pm$ 16.69	0	5	2	10	3	0	
D组($n=43$)	21/22	57.93 $\pm$ 13.90	4	14	6	17	1	1	
P值	0.512	0.632							

1.2 方法

A组和C组均为单药治疗,方案为注射用地西他滨(正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20120066,规格为每支50mg)20mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,第1~5天。化疗周期A组为2.5个,C组为2.6个。B组和D组均为联合化疗,方案为D-CAG,包括地西他滨20mg/($m^2 \cdot d$),静脉滴注,第1~5天;阿柔比星10mg,静脉滴注,第3~10天;阿糖胞苷15mg,静脉滴注,每12h1次,第3~16天;粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μ g,皮下注射,第3~16天[白细胞(WBC) $>20 \times 10^9/L$ 时停用]。化疗周期B组为2.5个,D组为2.4个。血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 者给予输入机采血小板,血红蛋白低于60g/L者给予输注红细胞悬液。如果出现发热等感染征象,经验性使用广谱抗生素,同时积极查找病原菌。根据血培养、痰培养、G试验、GM试验、病毒筛查及胸部CT等检查结果及时调整抗生素。若治疗3~5d后体温仍未得到控制,应结合真菌感染的证据加用抗真菌药物治疗。治疗3个疗程,每个疗程结束后2周复查,评价疗效。

1.3 疗效判定标准^[8]

治疗结束2周复查骨髓穿刺,判定疗效。完全缓解(CR):症状、体征全部消失,中性粒细胞计数、血小板计

数恢复正常,骨髓原始粒细胞所占比例在5%以下;部分缓解(PR):症状、体征已显著改善,中性粒细胞计数、血小板计数基本恢复正常,骨髓原始粒细胞所占比例为5%~20%;未缓解(NR):症状、体征及骨髓均无改善。总缓解=CR+PR。不良反应按世界卫生组织(WHO)化疗药物不良反应分析标准判定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件进行分析。临床特征及疗效采用中位数(范围)、百分率表示,比较行 χ^2 检验,指标评分行Fisher精确概率法检验;生存曲线比较经Log Rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

84例MDS/AML患者中,完全缓解(CR)59例(70.23%),部分缓解(PR)11例(13.10%),总有效率为83.33%(70/84)。不同方案对MDS和AML的疗效结果见表3。可见,A组和B组、C组和D组相比,差异均无统计学意义($P = 1.000 > 0.05$)。对可能存在影响疗效的因素进行Fisher精确概率法检验,结果见表4和表5。

表3 不同方案对MDS和AML的临床疗效比较[例(%)]

组别	CR		PR		NR		总缓解	
	MDS	AML	MDS	AML	MDS	AML	MDS	AML
A组($n=10$)	7(33.33)		1(4.76)		2(9.52)		8(38.10)	
B组($n=11$)	7(33.33)		3(14.29)		1(4.76)		10(47.62)	
P值							1.000	
C组($n=20$)	14(22.22)		2(3.17)		4(6.35)		16(25.40)	
D组($n=43$)	31(49.21)		5(7.94)		7(11.1)		36(57.14)	
P值							1.000	

表4 不同临床特征对MDS治疗效果的影响

临床特征	例数	CR[例(%)]	P值	临床特征	例数	CR[例(%)]	P值
性别 男	16	11(68.75)	1.000	Hb ≥ 60 g/L	17	12(70.60)	0.574
女	5	3(60.00)		<60 g/L	4	2(50.00)	
年龄 ≥ 60 岁	10	6(60.00)	0.659	PLT $\geq 20 \times 10^9$ /L	16	12(75.00)	0.280
<60 岁	11	8(72.73)		<20 $\times 10^9$ /L	5	2(40.00)	
IPSS 评分 中危-1	11	8(72.73)	0.297	基因 有突变	4	3(75.00)	0.569
中危-2	7	5(71.43)		无突变	11	5(45.45)	
高危	3	1(33.33)	0.112	染色体 有异常	5	3(60.00)	1.000
原始细胞 <5%	12	9(75.00)		无异常	14	9(64.29)	
5%~10%	7	5(71.43)					
10%~20%	2	0(0)					

注:IPSS为国际预后积分系统;PLT为血小板;Hb为血红蛋白。

随访21例MDS及63例AML患者的生存情况,绘制生存曲线(图1),并对两组数据进行时序检验,可见,MDS患者使用地西他滨方案化疗后随访总生存率高于AML患者,但差异无统计学意义($P = 0.208$)。

表5 不同临床特征对AML患者治疗效果的影响

临床特征	例数	CR[例(%)]	P值	临床特征	例数	CR[例(%)]	P值
性别 男	28	19(67.86)	0.589	PLT $\geq 20 \times 10^9$ /L	50	40(80.00)	0.006
女	35	26(74.29)		<20 $\times 10^9$ /L	13	5(38.46)	
年龄 ≥ 60 岁	36	28(77.78)	0.262	基因 有突变	22	12(54.55)	0.186
<60 岁	27	17(62.96)		无突变	19	15(78.95)	
预后分层 预后良好	16	14(87.50)	0.004	染色体 有异常	12	7(58.33)	0.422
预后中等	27	22(81.48)		无异常	17	13(70.59)	
预后不良	20	9(45.00)					
Hb ≥ 60 g/L	53	41(77.36)	0.026				
<60 g/L	10	4(40.00)					

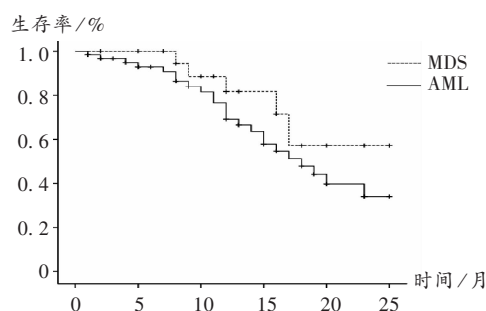


图1 MDS/AML患者生存曲线

2.2 不良反应

骨髓抑制:中性粒细胞计数 $< 0.5 \times 10^9$ /L发生率为85.71%(72/84),中位持续时间为14(0~23)d。血小板计数 $< 20 \times 10^9$ /L发生率为82.14%(69/84),中位持续时间为16(0~23)d。其中,IV级骨髓抑制的发生率为78.57%(66/84),余18例骨髓抑制较轻。

感染:化疗期间感染发生率为52.38%(44/84),其中肺部感染发生率为50.00%(42/84),肺部细菌合并真菌感染率为26.19%(22/84),上呼吸道感染和败血症各4例,消化道感染和尿路感染各1例,且部分患者合并多部位感染。肝、肾功能及凝血功能受损少见。绝大多数患者经积极抗感染可控制,但仍有4例(4.76%)患者发生严重感染,最终死亡。

3 讨论

地西他滨能抑制DNA甲基化转移酶的活性,使抑癌基因得以重新表达,是MDS/AML患者的治疗新选择^[9]。WU等^[10]发现,地西他滨与阿糖胞苷在杀伤髓系原始细胞上有协同作用,故地西他滨联合CAG方案可能比单药能取得更好的疗效。LÜBBERT等^[11]分别用地西他滨单药和支持治疗的方法治疗233例高危老年MDS患者,结果显示,地西他滨组明显延长MDS向AML的转化时间,改善了患者的生活质量。GARCAMANERO等^[12]在分析856例MDS患者后得出IPSS评分、年龄不小于60岁、血小板小于 50×10^9 /L、原始细胞计数不低于4%等具有明显的预后意义。本研究中21例MDS患

者中,多数老年、预后评估较差、不良基因突变和一般情况较差的患者选用单药方案化疗,但对上诉因素进行多变量分析未得出类似结论,可能与样本量不足和化疗方案的选择偏移有关。SCANDURA 等^[13]研究 30 例 AML 患者标准 DA 方案前予以地西他滨,完全缓解 57%,部分缓解 33%,不良反应与单用 DA 方案相似。本研究中,地西他滨方案对 AML 的治疗,缓解率高于上述研究,提示使用含地西他滨的化疗方案疗效高于 DA 方案,但仍需进一步扩大样本量进行验证。

GHANEM 等^[14]研究分析了 122 例使用地西他滨方案治疗 MDS 患者的数据,结果发现,地西他滨治疗有血液学毒性反应,且联合方案更易出现严重的骨髓抑制和继发感染。本研究中不良反应与其相关研究类似。感染以肺部感染多见,细菌感染为主,细菌合并真菌感染也较为常见,少数患者合并败血症、消化道感染、尿路感染,甚至合并多部位感染,但经积极预防和抗感染治疗均有效。故在使用地西他滨方案治疗 MDS/AML 过程中,应警惕感染相关并发症的出现,并积极预防感染及有效抗感染治疗。

此外,LÜBBERT 等^[15]对复杂核型 AML 的治疗中,地西他滨 10 d 方案可使患者获得 75% 的总反应率(在 16 例患者中,CR 8 例,PR 4 例);而在 7 号染色体单体或 del(7q)的 AML 患者中反应率高达 91%。提示含染色体异常的患者对地西他滨化疗方案敏感。本研究中,染色体异常 AML 患者 12 例,化疗后,CR 7 例,与同类研究结果一致。但与无染色体异常组比较,差异无统计学意义($P=0.422$)。该结果可能与基因或染色体异常的患者样本量不足有关,需进一步扩大样本量研究。

有研究发现,随着地西他滨使用的疗程数增加,血液学毒性将逐渐下降^[16]。本研究中观察结果与之相符,部分患者随疗程增加后骨髓抑制期逐渐缩短,甚至无明显骨髓抑制出现,且感染发生也较之前减少,耐受程度逐渐升高。可见,首程缓解后的巩固和维持治疗时骨髓抑制程度较轻,时间缩短,出现严重并发症的概率减少。

综上所述,地西他滨单药或联合化疗治疗 MDS/AML,疗效确切,缓解率高,不良反应少,相对安全。随疗程的增加,其疗效及不良反应均有一定提高,需增强患者对该药的耐受性。

参考文献:

- [1] WILL B, ZHOU L, VOGLER TO, et al. Stem and progenitor cells in myelodysplastic syndromes show aberrant stage-specific expansion and harbor genetic and epigenetic alterations[J]. Blood, 2012, 120(10): 2076.
- [2] ADJ S L, ITZYKSON R. Myelodysplastic syndromes[J]. Lancet (London, England), 2014, 383(9936): 2239 - 2252.
- [3] DÖHNER H, WEISDORF DJ, BLOOMFIELD CD. Acute Myeloid

Leukemia[J]. The New England Journal of Medicine, 2015, 373(12): 1136 - 1152.

- [4] CASHEN AF, SCHILLER GJ, O'DONNELL MR, et al. Multicenter, phase II study of decitabine for the first-line treatment of older patients with acute myeloid leukemia[J]. Journal of Clinical Oncology, 2010, 28(4): 556 - 561.
- [5] JING Y, SHEN X, MEI Q, et al. Spotlight on decitabine for myelodysplastic syndromes in Chinese patients[J]. Oncotargets & Therapy, 2015(8): 2783 - 2790.
- [6] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2014 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(11): 1042 - 1048.
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 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(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177 - 182.
- [8] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断与疗效标准[M]. 第 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 99 - 163.
- [9] SABA HI. Decitabine in the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management, 2007, 3(5): 807.
- [10] WU D, DU X, JIN J, et al. Decitabine for Treatment of Myelodysplastic Syndromes in Chinese Patients: An Open-Label, Phase-3b Study[J]. Advances in Therapy, 2015, 32(11): 1140.
- [11] LÜBBERT M, SUCIU S, BAILA L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the American Society of Clinical Oncology (ASCO) International[J]. Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology, 2011, 29(15): 1987.
- [12] GARCAMANERO G, SHAN J, FADERL S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2008, 22(3): 538 - 543.
- [13] SCANDURA JM, ROBOZ GJ, MOH M, et al. Phase 1 study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML[J]. Blood, 2011, 118(6): 1472 - 1480.
- [14] GHANEM H, CORNELISON AM, GARCAMANERO G, et al. Decitabine Can Be Safely Reduced after Achievement of Best Objective Response in Patients with Myelodysplastic Syndrome[J]. Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, 2013, 13(Suppl 2): S289.
- [15] LÜBBERT M, RÜTER BH, CLAUS R, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy[J]. Haematologica, 2012, 97(3): 393 - 401.
- [16] 邵秀茹, 梁 红, 关晓军, 等. 地西他滨治疗中、高危骨髓增生异常综合征患者的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(11): 789 - 791.

(收稿日期: 2018-08-26)