

西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗复发难治性急性髓系白血病八例疗效分析

陈琳 米瑞华 朱松涛 于萍 魏旭东

Therapeutic effect of chidamide and decitabine in combination with CHAG priming regimen for 8 patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia Chen Lin, Mi Ruihua, Zhu Songtao, Yu Ping, Wei Xudong
Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: weixudong63@126.com

化疗是急性髓系白血病(AML)的主要治疗手段,但是对一些复发或难治的患者,化疗的效果并不让人满意。CHAG方案是我单位在原CAG预激方案的基础上改良的化疗方案,一定程度上提高了难治复发性AML患者的疗效^[1]。地西他滨的出现为一些复发难治性AML患者提供了更多的治疗选择^[2-3]。然而仍有许多患者无法达到再次缓解。西达本胺是我国自主研发的口服组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDACi),治疗T细胞淋巴瘤疗效显著。有研究者发现西达本胺可抑制髓系白血病细胞增殖^[4]。我们将西达本胺与地西他滨及CHAG方案联合应用,治疗8例复发难治性AML患者,报告如下。

病例与方法

1. 病例:8例患者中位年龄60.5(33~70)岁,其中例1、2为早期复发患者,前期均经标准方案诱导治疗,中剂量阿糖胞苷(Ara-C)巩固治疗,然后以沙利度胺联合人重组干扰素 α -1b、人重组白细胞介素-2(“干白沙”、ITI方案)维持治疗半年内复发。6例为难治性患者。例3为继发性白血病,病史7年,间断化疗13个周期,末次化疗8个月后复发,经过IA、DCAG、ITI方案治疗均无法达完全缓解(CR)。例4和例5均为初治患者分别经过5和2个周期化疗后均无法达部分缓解(PR),而就诊于我院。例6外院化疗8个周期,微小残留病(MRD)持续阳性,治疗过程中复发,再诱导治疗失败。例7病史2年,第2次缓解后在大剂量Ara-C巩固治疗过程中再次复发,再诱导治疗失败。例8病史近3年,外院经过包括IA、MA、FLAG、大剂量Ara-C方案治疗16个周期,MRD水平始终>1%,形态学复发后就诊我院。前期合并感染的患

者本周期化疗前感染已控制或好转。8例患者临床特征详见表1。

2. 治疗:患者均接受西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗,治疗开始前均取得患者书面知情同意。方案具体用法:西达本胺片30 mg,每周2次早餐后30 min口服,于应用地西他滨前2 d开始;地西他滨25 mg,静脉滴注,第1~3天;阿柔比星(Acla)20 mg,静脉滴注,第4、6、8、10、12、14天;高三尖杉酯碱(HHT)2 mg,静脉滴注,第4~11天;Ara-C 25 mg每12 h 1次,皮下注射,标准应用时间为14 d,如果第11天骨髓形态学提示原始细胞比例下降<50%或者残留白血病细胞比例仍>0.200,则相应延长Ara-C应用时间。

3. 疗效标准:参考文献[5]评价疗效。

结 果

8例患者中,5例获得CR,1例达PR,1例疾病进展(PD),1例早期死亡。例6达CR后即进行同胞全相合异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。例1~3患者因年龄原因未进行allo-HSCT,例1和例3接受其他方案的巩固治疗,均达到MRD阴性,CR持续时间分别为3和9个月,后出现MRD转阳,目前继续治疗中。例2因经济原因在西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗达CR后拒绝继续化疗,而是转用ITI方案维持治疗,CR期达6个月后复发,因脑出血死亡。例4患者较年轻,CR后因无匹配供者而放弃任何治疗,CR期达2个月后复发并放弃治疗。例5骨髓抑制期原始细胞比例为0.040,造血恢复后原始细胞比例为0.060,疗效评价为PR,因无合适供者,无法进行allo-HSCT,同时拒绝继续化疗,而用ITI方案维持,维持治疗2个月复查时骨髓原始细胞比例为0.080,血常规基本正常,无需住院输注成分血,生活质量良好,目前仍在维持治疗中。例7化疗时间较长,化疗结束后第15天造血不恢复,骨髓象示原始细胞比例升高,治疗失败,转求其他挽救治疗方案。例8化疗第11天复查骨髓象示增生极度减低,因患者入院即合并肺部感染,粒细胞缺乏期后感染加重,于第12天停止化疗,最后因感染加重合并心功能衰竭死亡。

讨 论

预激方案自日本学者应用以来^[6],被我国血液科医师广泛应用,并进行了诸多改进^[7-11]。我中心前期不仅对比观察了CHG(Ara-C、HHT、G-CSF三药联合)与CAG(Ara-C、Acla、G-CSF三药联合)方案的临床疗效^[8],还提出了四药联

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.017

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院血液科

通信作者:魏旭东,Email:weixudong63@126.com

合应用的CHAG方案^[12]。并且根据患者难治程度,预激方案过程中及时复查骨髓象,根据患者骨髓情况,调整预激方案化疗药物应用时间^[13],提高了复发难治性AML的缓解率。

单独的预激方案仍然有其局限性,随着白血病发病机制研究的深入,人们认识到越来越多的分子改变参与其中^[14],并直接影响患者预后。表观遗传学的改变受到人们越来越多的关注,DNA去甲基化药物和HDACi是当前AML治疗中的研究热点^[15]。地西他滨作为我国应用的第一个DNA去甲基化药物,目前在白血病治疗中应用广泛^[10,16],疗效确切。西达本胺是我国自主研发的口服HDACi药物,治疗T细胞淋巴瘤效果显著。体外实验显示其具有抗白血病作用^[17-18],我们前期的实验也提示其可抑制Kasumi-1细胞增殖^[19]。曹利红等^[20]应用西达本胺联合化疗治疗2例初治AML患者均获得CR。国外有研究者报道HDACi在临床应用及体外实验中均显示有抗白血病作用,与其他药物联合应用可提高治疗效果^[21-22]。目前西达本胺在复发难治性白血病中的应用尚未见报道。我们中心应用西达本胺治疗的这8例患者均为复发难治性患者,其中2例为原发耐药的难治患者,2例为维持治疗短期复发的患者,4例为其他方案治疗失败的患者,临床治疗难度较大,经1个周期西达本胺、地西他滨联合CHAG预激方案治疗后,5例达到CR,1例PR,1例PD,总有效率为75%。CR患者中,2例患者甚至达到MRD阴性。提示西达本胺、地西他滨联合CHAG预激方案治疗复

发难治性AML疗效显著。同时,预激方案作为小疗程、长时间的方案,方案应用时间十分关键,时间过短,可能使能够达到CR的患者错过缓解机会,而时间过长可能带来长时间的骨髓抑制,增加治疗风险及费用。本文8例患者中5例为延长应用。

总之,西达本胺作为我国目前唯一的HDACi药物,与地西他滨及CHAG方案联合应用对复发难治性AML疗效确切,值得临床推广。

参考文献

[1] Chen L, Yin Q, Mi R, et al. CHAG priming regimen containing of cytarabine, aclacinomycin homoharringtonine and G-CSF for relapsed refractory acute myelogenous leukemia: a modified combination chemotherapeutic combination [J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(10):2291-2293. DOI: 10.3109/10428194.2013.772295.

[2] Schroeder T, Rautenberg C, Krüger W, et al. Treatment of relapsed AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation with decitabine and DLI- a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group [J]. Ann Hematol, 2018, 97(2):335-342. DOI: 10.1007/s00277-017-3185-5.

[3] 杨国华, 钱锡峰, 庄芸, 等. 地西他滨联合CAG方案治疗骨髓增生异常综合征与急性髓系白血病临床观察[J]. 白血病·淋

表1 8例西达本胺、地西他滨联合CHAG方案治疗的复发难治性急性髓系白血病患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	FAB分型	遗传学特征	患者疾病状态	前期治疗	治疗前骨髓增生程度及原始细胞比例	CHAG时间(d)	第11天骨髓增生程度及原始细胞比例	治疗后骨髓原始细胞比例	转归
1	男	66	M _{2b}	FLT3-ITD t(8;21)	2次复发	IA、ID-Ara-C、CAG共7个周期, ITI+索拉菲尼维持	活跃, 0.052 AE/A=98.62%	14	减低, 0	0	CR3个月, 治疗中
2	男	70	M ₃	阴性	首次复发	AA、ID-Ara-C、DA、AA共6个周期, ITI维持	明显减低, 0.070	18	明显减低, 0.150	0.010	拒绝治疗, CR6个月
3	女	66	M _{2a}	IDH1, PHF6	复发难治	7年病史间断化疗, 复发后予以IA、ITI、DCAG	明显活跃, 0.598	14	极度减低, 0.125	0	CR9个月
4	男	33	M _{2b}	C-KIT, RUNX1, 复杂核型	原发难治	MA、HD-Ara-C共5个周期	极度活跃, 0.846	21	减低, 0.580	0.030	拒绝治疗, CR2个月
5	女	52	M _{2a}	TET2	原发难治	DCAG、MAC2个周期	活跃, 0.133	24	极度减低, 0.110	0.060	ITI治疗中
6	男	50	M _{2a}	TET2, ASXL1	复发难治	AA、TA、HD-Ara-C共8个周期	活跃, 0.800	21	明显活跃, 0.848	0.012	CR后行 allo-HSCT
7	男	60	M _{2a}	IKZF1, MLH1, ASXL1, PHF6	复发难治	复发后HD-Ara-C、HA共12个周期	减低, 0.076	23	明显减低, 0.085	0.260	尝试其他方案
8	女	61	M ₃	MLL-ENL, t(11;19), +8	复发难治	FLAG、MA、HD-Ara-C、IA等共16周期	活跃, 0.432	9	极度减低, 0		感染死亡

注:IA:去甲氧柔红霉素、阿糖胞苷(Ara-C);ID-Ara-C:中剂量Ara-C;HD-Ara-C:大剂量Ara-C;CAG:阿柔比星、Ara-C、G-CSF;ITI:干扰素α-1b、白细胞介素-2联合沙利度胺;AA:阿柔比星、Ara-C;DA:柔红霉素、Ara-C;DCAG:地西他滨+CAG预激方案;MA:米托蒽醌、Ara-C;MAC:米托蒽醌、Ara-C、环磷酰胺;TA:吡柔比星、Ara-C;HA:高三尖杉酯碱、Ara-C;FLAG:氟达拉滨、Ara-C联合G-CSF;AE/A:AML1-ETO/ABL;CR:完全缓解

- 巴瘤, 2014, 23 (9):558- 560. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.09.015.
- [4] Zhao S, Guo J, Zhao Y, et al. Chidamide, a novel histone deacetylase inhibitor, inhibits the viability of MDS and AML cells by suppressing JAK2/STAT3 signaling[J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7):3169-3178.
- [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-116.
- [6] 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.
- [7] 郭双双, 郭艳珍. CHG 预激方案诱导治疗老年急性髓系白血病的临床疗效对比[J]. *临床研究*, 2016, 24(10):56-57.
- [8] 魏旭东, 刘艳艳, 张丽娜, 等. CHG 和 CAG 预激方案治疗复发、难治性急性髓系白血病疗效的比较[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(1):64. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2006.01.020.
- [9] 杨永, 计成阜, 张彦明, 等. IAG 预激方案治疗复发、难治性急性髓系白血病临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(7): 637-638. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.020.
- [10] 朱成英, 刘世研, 牛建花, 等. 地西他滨联合改良 CAG 方案治疗复发、难治型急性髓系白血病的临床研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23 (1):88- 93. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2015.01.017.
- [11] 祖瓔玲, 张葵莉, 周健, 等. CAG 预激方案联合沙利度胺、干扰素、重组人 IL-2 治疗难治复发性急性髓系白血病疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(4):334-336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.017.
- [12] 米瑞华, 魏旭东, 尹青松, 等. CHAG 三联预激方案诱导缓解治疗难治复发性急性髓系白血病 12 例[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2010, 19 (11): 682- 683. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009- 9921. 2010.11.013.
- [13] 李玲, 魏旭东, 陈琳, 等. 延长的 CHAG 方案治疗难治性白血病疗效观察[J]. *河南医学研究*, 2013, 22 (2):187- 190. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2013.02.010.
- [14] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (12):1079- 1089. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1112304.
- [15] Oki Y, Issa JP. Epigenetic mechanisms in AML - a target for therapy [J]. *Cancer Treat Res*, 2010, 145:19-40. DOI: 10.1007/978-0-387-69259-3_2.
- [16] 常城, 杨波, 张琳, 等. 地西他滨联合自体 CIK 细胞治疗 2 例高龄急性髓系白血病的疗效观察[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(1):62-67. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2013.01.014.
- [17] Liu Z, Ding K, Li L, et al. A novel histone deacetylase inhibitor Chidamide induces G0/G1 arrest and apoptosis in myelodysplastic syndromes [J]. *Biomed Pharmacother*, 2016, 83:1032-1037. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.08.023.
- [18] Li X, Yan X, Guo W, et al. Chidamide in FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia and the synergistic effect in combination with cytarabine [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 90:699-704. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.04.037.
- [19] 张青玉. 西达本胺对 Kasumi-1 细胞增殖及凋亡的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2017.
- [20] 曹利红, 俞文娟, 范翠华, 等. 西达本胺联合方案治疗急性髓系白血病二例[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11):967. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.013.
- [21] Quintás-Cardama A, Santos FP, Garcia-Manero G. Histone deacetylase inhibitors for the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25 (2):226-235. DOI: 10.1038/leu.2010.276.
- [22] Fiskus W, Wang Y, Sreekumar A, et al. Combined epigenetic therapy with the histone methyltransferase EZH2 inhibitor 3-deazaneplanocin A and the histone deacetylase inhibitor panobinostat against human AML cells [J]. *Blood*, 2009, 114 (13):2733-2743. DOI: 10.1182/blood-2009-03-213496.

(收稿日期:2018-01-12)

(本文编辑:王叶青)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部