

## ·短篇论著·

## 地西他滨 10 天方案治疗初治老年急性髓系白血病的疗效及安全性初步探讨

秦铁军 徐泽锋 张悦 方力维 张宏丽 潘丽娟 胡耐博 曲士强 李冰 肖志坚

**A pilot study of ten-day decitabine regimen as initial therapy for newly diagnosed elderly patients with acute myeloid leukemia** Qin Tiejun, Xu Zefeng, Zhang Yue, Fang Liwei, Zhang Hongli, Pan Lijuan, Hu Naibo, Qu Shiqiang, Li Bing, Xiao Zhijian

Corresponding author: Xiao Zhijian, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China. Email: zjxiao@medmail.com.cn

老年急性髓系白血病(AML)患者在白血病发病前常有前驱血液病史,此外,老年AML患者因骨髓生理性衰竭正常干细胞数量较少,化疗致骨髓抑制后再生恢复能力减弱,抑制期相关并发症发生率增加;一般来说,随着年龄的增大患者合并疾病的概率也随之增高,治疗相关不良反应增加。因此,老年AML患者对标准剂量的“3+7方案”(DA或IA)耐受性较差且早期病死率较高<sup>[1]</sup>。阿扎胞苷或地西他滨等低强度治疗已被推荐为老年AML的诱导治疗首选方案之一。我们对地西他滨10 d方案治疗初治老年AML的疗效及安全性作初步探讨,现报道如下。

## 病例与方法

1. 病例:参照M.D.Anderson中心的标准<sup>[2]</sup>,将年龄>55岁患者界定为老年患者。2012年1月至2016年2月,共入组21例老年初治AML患者(除外急性早幼粒细胞白血病)。所有患者经细胞形态学、免疫表型分析、细胞遗传学和分子生物学检查根据WHO 2008标准进行确诊和分型<sup>[3]</sup>。依照美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分标准进行一般状况评分,采用造血干细胞移植合并症指数(HCT-IC)<sup>[4]</sup>评估患者的合并症情况。本研究通过本单位伦理委员会批准,患者均知情同意。

2. 治疗方案:患者选择地西他滨10 d方案进行诱导治疗的原因:3例患者(57岁2例,58岁1例)恐惧常规化疗的风险,自愿选择;18例患者考虑年龄(>60岁)及合并症因素。

对高白细胞(WBC $\geq 100 \times 10^9/L$ )患者,地西他滨治疗前采用羟基脲降低白血病细胞负荷,WBC达 $50 \times 10^9/L$ 左右时进行诱导化疗。地西他滨10 d方案:地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉滴注(1 h),第1~10天。HGB $< 80 \text{ g/L}$ 或出现明显贫血症状时输注悬浮红细胞,PLT $< 20 \times 10^9/L$ 或出现出血倾向时输注血小板。中性粒细胞绝对计数(ANC) $< 0.5 \times 10^9/L$ 时常规应用氟康唑( $200 \text{ mg/d}$ )预防真菌感染。

诱导缓解后治疗方案:依据患者意愿及一般状况、有无严重并发症等情况,进行地西他滨( $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ )、CAG、IA方案或马法兰巩固维持治疗。对未缓解患者予以地西他滨10 d方案、CAG、IA、马法兰或姑息治疗。

3. 观察指标:主要观察指标:完全缓解(CR)率和总生存(OS)率。CR判断参照2001年AML国际工作组修订标准<sup>[5]</sup>。次要观察指标:诱导治疗期间所有不良反应。按照WHO抗癌药物不良反应评估标准进行安全性评价,ANC降低持续时间为化疗开始至ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 最后1天。诱导化疗开始至化疗后30 d内死亡事件为早期死亡。OS时间为地西他滨治疗开始至患者死亡或末次随访时间(失访时间)。随访截止日期为2016年4月1日。通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访。

4. 统计学处理:应用SPSS18.0软件进行统计学分析。人口统计学和其他基线数据(包括疾病特点)进行描述性总结。定性指标计算相应的频率或百分数,定量指标计算均值、标准差、中位数、最小值和最大值。CR率采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率检验进行差异性检验。用Kaplan-Meier方法描述生存状态分布,采用Log-rank检验进行单因素预后生存分析。所有至少接受过一剂量地西他滨治疗的患者作为安全性分析的有效人群。所有统计检验均采用双侧检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 患者基本状况:21例患者中,男16例,女5例,中位年龄64(57~73)岁。WHO(2008)诊断分型:伴有重现性遗传学异常者1例,伴有多系发育异常者12例(前驱血液病史8例),不另做分类者8例。ECOG一般状况评分(PS):1分1例,2分9例,3分8例,4分3例。HCT-IC: 0~1分10例, $\geq 2$ 分11例。诱导化疗前中位HGB  $78(47 \sim 114) \text{ g/L}$ ,WBC  $3.36(1.02 \sim 390.93) \times 10^9/L$ ,PLT  $45(10 \sim 137) \times 10^9/L$ 。细胞遗传学预后良好1例[t(8;21),伴随c-Kit-D816V突变],预后中等17例(正常核型13例,+8 3例,14ps+1例),预后不良

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.11.013

基金项目:国家自然科学基金(81470297、81370611);国家科技支撑计划(2014BAI09B13);协和学者与创新团队发展计划

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:肖志坚,Email: zjxiao@medmail.com.cn

3例(复杂核型)。治疗前16例患者检测FLT3-ITD突变,4例阳性;18例患者检测DNMT3A突变,6例阳性。

2. 诱导化疗疗效:2例患者未能评价疗效,其中1例患者发生早期死亡(无心血管疾病史,停化疗10 d猝死),1例患者在停化疗12 d自动出院。1个疗程获CR 6例(31.6%),部分缓解(PR)2例(10.5%),3例(15.8%)获得血液学进步(HGB上升或脱离输注)(Hematology improve, HI),总有效率(ORR)为57.9%。10例无效患者中,4例接受第2疗程地西他滨10 d方案化疗,均未获得缓解。4例FLT3-ITD突变型患者2例有效,6例DNMT3A突变型患者3例有效。

ECOG评分1~2分组(10例)、3~4分组(11例)ORR分别为50.0%和27.3%,组间差异无统计学意义( $P=0.387$ )。HCT-IC指数 $<2$ 、 $\geq 2$ 组患者ORR分别为60.0%(6/10)、18.2%(2/11),组间差异有统计学意义( $P=0.045$ )。

3. 诱导化疗期间不良反应:所有患者均完成1个疗程地西他滨10 d方案治疗,早期死亡1例(停化疗10 d猝死)。所有患者均发生不同程度的骨髓抑制,中位最低ANC 0.11( $0 \sim 1.23$ ) $\times 10^9/L$ ,发生在停化疗12( $2 \sim 23$ )d。ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 持续中位时间为23( $0 \sim 57$ )d,ANC $<0.2 \times 10^9/L$ 持续中位时间为10( $0 \sim 30$ )d。中位浓缩红细胞输注量为11.5( $2.0 \sim 31.5$ )U,中位浓缩血小板输注量为75( $0 \sim 250$ )U。

非血液学不良反应:I~II级:恶心4例,腹泻1例,皮疹1例,发热5例,口腔黏膜炎2例。III~IV级:腹泻1例,心功能不全1例,便秘1例。III~IV级严重感染18例:侵袭性真菌感染5例,血流感染1例,感染灶不明5例,肺炎7例,上呼吸道感染3例,口腔溃疡2例,齿龈炎1例,肛周感染1例。中位发热持续时间为3( $0 \sim 15$ )d,中位最高体温38.6( $37.5 \sim 40.1$ ) $^{\circ}C$ 。

4. 长期疗效:中位随访8( $1 \sim 32$ )个月,中位OS时间为15.0(95%CI 4.3~25.7)个月。1年OS率为54%,2年OS率为32%。至随访截止日,存活7例,失访2例,死亡12例。

HCT-IC指数 $<2$ 、 $\geq 2$ 组患者中位OS时间分别为21.0(95%CI 10.2~31.7)个月、9.0(95%CI 0~20.7)个月,组间差异无统计学意义( $P=0.082$ )。

ECOG评分1~2分、3~4分组患者中位OS时间分别为21.0(95%CI 0~49.1)个月、13.0(95%CI 5.0~20.9)个月,组

间差异无统计学意义( $P=0.635$ )。

## 讨 论

老年AML标准剂量诱导化疗CR率为45%~60%,早期病死率为17%~25%,中位生存期仅为5~10个月,而姑息治疗生存时间1~3个月不等,5年生存率为6%~12%<sup>[2]</sup>。近期国内报道中,老年AML患者常规或减量化疗ORR可达35%~73%,而早期病死率也高达11.0%~22.3%,中位生存期2.0~12.0个月<sup>[6]</sup>。

地西他滨等低强度方案治疗老年AML近年报道较多。Issa等<sup>[7]</sup>报道的I临床试验,探索了不同剂量水平地西他滨单药治疗血液系统恶性疾病[AML 37例,骨髓增生异常综合征(MDS)7例,慢性髓性白血病5例,急性淋巴细胞白血病1例]的疗效,结果表明20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×10 d的剂量水平疗效最佳,有效率(包括CR、PR及HI)达65%。随后的地西他滨单药治疗老年AML临床研究中,剂量水平主要集中在20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×10 d(10 d方案)与20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×5 d(5 d方案),虽然未经前瞻性、随机对照临床试验的验证,总体上10 d方案疗效(ORR 31%~47%)优于5 d方案(ORR 20.5%~33%),而且没有增加早期病死率(表1)<sup>[8-14]</sup>。本组21例老年AML患者接受地西他滨10 d方案治疗,取得与相关文献报道相似疗效:1个疗程ORR为57.9%(CR率31.6%,PR率10.5%,HI率15.8%),中位OS时间为15.0个月。1年OS率为54%,2年OS率为32%。

与其他常规化疗方案比较,地西他滨治疗MDS/AML疗效模式明显不同:①起效相对缓慢,MDS获得最佳疗效的中位疗程数为2~4个,5 d方案和10 d方案治疗AML获得疗效的中位疗程数分别为4~4.5和2~3个<sup>[8-13]</sup>。②第1疗程地西他滨治疗后骨髓增生程度及白血病残留可能产生误导,即使治疗后骨髓程度正常或明显活跃,白血病细胞残留明显,但后续的地西他滨治疗仍有可能获得CR。因此,地西他滨10 d方案应该28 d重复1次,直到CR,除非出现3~4级的非血液学不良反应或明显的骨髓抑制<sup>[12]</sup>。遗憾的是,本组13例未缓解患者中仅4例接受了第2疗程地西他滨10 d方案化疗。8例缓解患者中6例在停化疗10 d后进行了骨髓检查,增生活跃及增生减低各3例,中位原始细胞比例0.090

表1 地西他滨治疗老年急性髓系白血病文献汇总

作者	例数	地西他滨方案	中位年龄 (岁)	CR率 (%)	早期病死率 (%)	中位获CR 所需疗程数	中位总生存时间 (月)
Cashen等 <sup>[8]</sup>	55	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×5 d	74	24	7.0	4.5	7.7
Kantarjian等 <sup>[9]</sup>	242	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×5 d	73	18	8.6	4.3	7.7
Issa等 <sup>[10]</sup>	39	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×5 d	70	33	6.0	-	9.6
Blum等 <sup>[11]</sup>	53	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×10 d	74	47	1.8	3	12.7
Ritchie等 <sup>[12]</sup>	52	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×10 d	75	40	5.8	2	10.6
Bhatnagar等 <sup>[13]</sup>	45	20 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ×10 d	74	31	4.0	2	9.0
Lübbert等 <sup>[14]</sup>	227	15 mg/m <sup>2</sup> ,每8 h 1次,×3 d	72	13	12.8	2	5.5

注:CR:完全缓解;-:未报道

(0.015~0.320), 2 例患者原始细胞比例甚至 >0.200。③遗传学预后不良因素似乎不影响疗效<sup>[11-14]</sup>。本组患者 FLT3-ITD 及 DNMT3A 突变不影响 ORR, 而 3 例复杂核型患者均未 CR, 可能与病例数较少有关。④年龄、一般状况评分及 HCT-IC 指数仍然是地西他滨治疗 AML 的预后不良因素。在本组患者中 ECOG 评分 1~2 分、3~4 分组 ORR 分别为 50.0% 和 27.3% ( $P=0.387$ ), 而 HCT-IC 指数 <2 组 ORR (60.0%) 明显高于 HCT-IC ≥2 组 (18.2%) ( $P=0.045$ )。

患者对地西他滨 10 d 方案的耐受性良好。本组患者除年龄因素外, ECOG 一般状况评分 3~4 分 11 例, HCT-IC 指数 ≥2 分 11 例, 所有患者均能够完成治疗, 仅 1 例患者在停药 10 d 后猝死。鉴于地西他滨半衰期( $t_{1/2}$ )约为 35 min, 在血浆中能够快速清除, 此例早期死亡事件与地西他滨可能没有直接关系。Ⅲ~Ⅳ级非血液学不良反应仅发生 3 例: 腹泻 1 例, 心功能不全 1 例, 便秘 1 例。骨髓抑制是最常见的不良反应, ANC <  $0.5 \times 10^9/L$  持续中位时间为 23 (0~57) d, 发生 Ⅲ~Ⅳ级严重感染 18 例。这与以往报道一致<sup>[11, 13]</sup>, 提示在应用地西他滨治疗 AML 过程中, 红细胞及血小板输血支持治疗及积极的抗感染治疗应得到足够的重视。

综上, 本初步研究的结果及相关文献表明, 地西他滨治疗老年 AML 患者疗效确切, 耐受性良好, 是高龄或伴有合并症不适合传统诱导治疗 AML 患者的治疗选项。未来有必要开展前瞻性、多中心临床研究, 以确定地西他滨单药治疗老年 AML 的最佳方案及适合的患者亚群。

### 参考文献

- [1] 肖志坚. 较高危骨髓增生异常综合征与老年急性髓系白血病的 治疗选择[J]. 循证医学, 2015, (2):68-70. doi: 10.3969/j.issn.1671-5144.2015.02.004.
- [2] Estey EH. How I treat older patients with AML[J]. Blood, 2000, 96(5):1670-1673.
- [3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues[M]. 4th. Lyon: IARC Press, 2008: 109-139.
- [4] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT[J]. Blood, 2005, 106(8):2912-2919. doi: 10.1182/blood-2005-05-2004.
- [5] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(24):4642-4649. doi: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [6] 赵冰冰, 朱正, 许彭鹏, 等. 老年急性髓系白血病非遗传学预后因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(1):3-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.01.002.
- [7] Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, et al. Phase I study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies[J]. Blood, 2004, 103(5):1635-1640. doi: 10.1182/blood-2003-03-0687.
- [8] 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]. J Clin Oncol, 2010, 28(4):556-561. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9178.
- [9] Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, 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. doi: 10.1200/JCO.2011.38.9429.
- [10] Issa JP, Garcia-Manero G, Huang X, et al. Results of phase 2 randomized study of low-dose decitabine with or without valproic acid in patients with myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia[J]. Cancer, 2015, 121(4):556-561. doi: 10.1002/cncr.29085.
- [11] Blum W, Garzon R, Klisovic RB, et al. Clinical response and miR-29b predictive significance in older AML patients treated with a 10-day schedule of decitabine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(16):7473-7478. doi: 10.1073/pnas.1002650107.
- [12] 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. doi: 10.3109/10428194.2012.762093.
- [13] Bhatnagar B, Duong VH, Gourdin TS, et al. Ten-day decitabine as initial therapy for newly diagnosed patients with acute myeloid leukemia unfit for intensive chemotherapy[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(7):1533-1537. doi: 10.3109/10428194.2013.856425.
- [14] 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. doi: 10.3324/haematol.2011.048231.

(收稿日期: 2016-04-20)

(本文编辑: 王叶青)