

超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征 和急性髓系白血病 11 例疗效观察

陆佳, 姚福生, 徐海涛

(安徽医科大学附属安庆医院血液科, 安徽 安庆 246003)

摘要: **目的** 分析超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓系白血病(AML)的近期临床疗效和不良反应。**方法** 观察 11 例接受超小剂量地西他滨治疗的患者临床疗效和不良反应发生率。其中, 6 例中危-I 组 MDS 患者接受地西他滨 $5 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 连用 5 ~ 6 d 的超小剂量方案; 2 例中危-II 组和 1 例高危组 MDS 患者接受地西他滨联合半程 CAG 治疗方案; 1 例高危组 MDS 患者接受地西他滨联合 HA 治疗方案; 1 例 AML 患者接受地西他滨联合 DA 治疗方案。**结果** 11 例接受地西他滨治疗的患者中, 3 例完全缓解, 4 例部分缓解, 1 例血液学改善, 2 例疾病无进展, 1 例死亡。总有效率为 72.7%, 完全缓解率为 27.3%。3 例患者出现肺部感染, 1 例出现消化道出血。3 例出现 II 级血液学不良反应, 3 例出现 III 级血液学不良反应, 均治疗后好转。**结论** 超小剂量地西他滨治疗方案在中高危组 MDS 患者中安全有效, 耐受性好, 且感染及血液学不良反应发生率较低, 可在临床进一步推广。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 地西他滨; 急性髓系白血病; 疗效

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2018.05.054

Effect and adverse effects of ultra-low-dose decitabine regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: An analysis of 11 cases

LU Jia, YAO Fusheng, XU Haitao

(Department of Hematology, Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing, Anhui 246003, China)

Abstract: **Objective** To analyze the short-term therapeutic effect and adverse effects of ultra-low-dose decitabine regimen in the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia. **Methods** The clinical efficacy and the incidence of adverse reactions in 11 patients receiving ultra-low-dose decitabine were observed. Among these patients, 6 intermediate-I risk MDS patients were treated with decitabine $5 \sim 7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ once daily for 5 or 6 days for a course of treatment; 2 intermediate-II risk MDS patients and 1 high-risk MDS patient received DAC combined with half-way CAG program; 1 case of high-risk MDS received DAC combined with HA program; one case of acute myeloid leukemia received DAC combined with DA regimen. **Results** Of the 11 patients receiving decitabine, 3 cases had complete remission, 4 cases had partial remission, 1 case had hematological improvement, 2 cases had no disease progression, and 1 case died. The overall response rate (ORR) was 72.7% and the remission rate (CR) was 27.3%. There were 3 cases with pulmonary infection, 1 case of gastrointestinal bleeding, 3 cases of grade 2 hematologic adverse reactions, 3 cases of grade III hematologic adverse reactions, and all of them improved after treatment. **Conclusions** The ultra-low-dose decitabine treatment regimen is safe, effective, well tolerated and has a low incidence of infection and hematological adverse reactions in MDS patients with high-risk group, all of which suggests that it can be further promoted in clinical practice.

Keywords: myelodysplastic syndrome; decitabine; acute myeloid leukemia; efficiency

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干细胞的髓系克隆性疾病,其根本病变是克隆性造血干细胞发育异常。临床上表现为骨髓病态造血,外周血中各系血细胞显著减少,容易演变为急性髓系白血病(AML)。近年来,随着对 MDS 生物学研究的深入,国内外多采用地西他滨等去甲基化

药物治疗 MDS,降低中高危 MDS 患者向 AML 进展的风险,改善生活质量,减少输血依赖。但是,由于 MDS 多发于 60 岁以上老年人群,这部分人群在接受常规剂量地西他滨治疗时,常因发生出血、感染等严重不良反应,导致预定疗程无法完成,对治疗效果产生严重影响。因此,我们探究能否在保证疗效的基础上,通过减少地西他滨剂量、改进给药方式,尽量减少不良反应,提高患者的耐受性和依

从性^[1]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象入选标准为安徽医科大学附属安庆医院 2015 年 1 月至 2016 年 12 月确诊及治疗的中高危 MDS 和 AML 患者。根据 WHO2008 标准进行分型诊断,11 例患者中,男性 8 例,女性 3 例,中位年龄 59 (14 ~ 81) 岁;MDS-RA 1 例,MDS-RCMD 4 例,MDS-RAEB I 例,MDS-RAEB II 3 例,MDS-RARS 1 例,AML 1 例。11 例骨髓染色体核型中 7 例正常核型,1 例 +8 ,1 例 - Y + X,2 例复杂核型。见表 1。

1.2 治疗方法 11 例患者中我们采取中危-I 组选用单药地西他滨 (江苏豪森药业集团有限公司,批号:150902、160515) 治疗,中危-II 组和高危组患者及 AML 患者采取地西他滨联合化疗方案。具体为 6 例中危-I 组 MDS 患者接受地西他滨 5 ~ 7 mg · m⁻² · d⁻¹,皮下,每天 1 次,连用 5 ~ 6 d 为一个疗程的治疗方案;2 例中危-II 组和 1 例高危组 MDS 接受地西他滨联合半程 CAG 方案,具体为地西他滨 5 ~ 7 mg · m⁻² · d⁻¹,d1 ~ 5,阿克拉霉素 20 mg · d⁻¹,隔天 1 次,d3 ~ 6,阿糖胞苷 30 mg · d⁻¹,d3 ~ 9,粒细胞集落刺激因子 300 μg · d⁻¹,d3 ~ 9 (当外周血白细胞 > 20 × 10⁹ L⁻¹ 时暂停注射);1 例高危患者采用地西他滨联合 HA 方案,具体为地西他滨 5 ~ 7 mg · m⁻² · d⁻¹,d1 ~ 6,高三尖杉酯碱 1 mg · d⁻¹,d6 ~ 11,阿糖胞苷 30 mg · d⁻¹,d6 ~ 11;1 例 AML 患者接受地西他滨联合 DA 方案,具体为地西他滨 5 ~ 7 mg · m⁻² · d⁻¹,d1 ~ 5,柔红霉素 60

mg · d⁻¹,d1 ~ 3,阿糖胞苷 150 mg · d⁻¹,d1 ~ 7。1 个月后重复 1 周期,2 周期后评价疗效。根据患者治疗期间血常规变化情况,适当输注单采血小板及悬浮红细胞,如果中性粒细胞小于 0.5 × 10⁹ L⁻¹,就给予重组人粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 治疗。每 2 个疗程结束后评价疗效,通过电话及患者返院复查对 11 例进行随访。截止 2016 年 12 月,中位随访时间 6 个月,10 例存活,1 例死亡。

2 结果

2.1 临床疗效 MDS 疗效评估参考国际工作组 (IWG) 疗效标准^[2] 将完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR) 和血液学改善 (HI) 作为有效病例。总有效率 (DRR) = (CR + PR + HI) / 总例数 × 100%。11 例患者中,CR 3 例,PR 4 例,HI 1 例,无进展 (SD) 2 例,死亡 1 例。ORR 为 72.7%,缓解率为 27.3%。

2.2 不良反应

2.2.1 血液学毒性 11 例患者在治疗过程中有 6 例出现不同程度的血液学毒性。其中,3 例出现 II 级血液学不良反应,3 例出现 III 级血液学不良反应。血液学不良反应发生率 54.5%。

2.2.2 感染 11 例患者中肺部感染 3 例,其中 2 例予以抗感染、皮下注射 G-CSF,输注红细胞及血小板等治疗后好转,1 例因肺部感染死亡。感染发生率 27.3%。

2.2.3 其他不良反应 本研究所有患者均未出现过过敏反应,1 例患者出现消化道出血,予以输注血小板,抑酸对症治疗 after 好转。1 例出现治疗相关死亡。出血发生率 18.1%。

表 1 11 例 MDS 的临床资料

序号	年龄/岁	性别	MDS 亚型	骨髓原始细胞	染色体核型	IPSS/分	危险度	疗效	化疗方案
1	65	女	MDS-RCMD	<5%	复杂	1.0	中危 I	CR	单药 DAC
2	57	男	MDS-RCMD	<5%	47,XY,+8	1	中危 I	PR	单药 DAC
3	78	女	MDS-RA	<5%	46,XX	0.5	中危 I	CR	单药 DAC
4	81	男	MDS-RARS	<5%	46,XY	0.5	中危 I	PR	单药 DAC
5	52	男	MDS-RAEB I	1%	46,XY	1	中危 I	SD	单药 DAC
6	14	男	MDS-RCMD	<5%	46,XY	0.5	中危 I	Dead	单药 DAC
7	68	女	MDS-RCMD	10.5%	46,XX	1.5	中危 II	PR	DAC + 半程 CAG
8	63	男	MDS-RAEB II	10.5%	46,XY	2	中危 II	PR	DAC + 半程 CAG
9	60	男	MDS-RAEB II	11.8%	复杂	3	高危	HI	DAC + 半程 CAG
10	64	男	MDS-RAEB II	19%	46,XY	2.5	高危	SD	DAC + HA
11	51	男	AML 伴 CEBPA 双突变	28%	46,X,-Y,+X			CR	DAC + DA

注:MDS 为骨髓增生异常综合征;IPSS 为国际预后积分系统;CR 为完全缓解;PR 为部分缓解;HI 为血液学改善;SD 为疾病进展;Dead 为死亡。DAC 为地西他滨,MDS-RA 为难治性贫血,MDS-RARS 难治性贫血伴环状铁粒幼细胞,MDS-RCMD 为难治性贫血伴多系发育异常,MDS-RAEB I 为难治性贫血伴原始细胞过多 I,MDS-RAEB II 为难治性贫血伴原始细胞过多 II。

3 讨论

MDS 是一种克隆性疾病,具有异质性,是因造血髓系干细胞、祖细胞或者多功能干细胞发生损伤而致的^[3]。MDS 患者一般以中老年人居多,因年龄偏高、免疫力低下、脏器功能不全等因素,难以承受标准计量化疗或造血干细胞移植^[4-5]。如今 MDS 患者的治疗还没有标准的方案,我们需要寻找一种能够改善造血、提高患者生活质量而且安全有效的治疗方法^[6-7]。

地西他滨属于 DNA 抗甲基化药物^[8],使用超小剂量能使抑癌基因的正常去甲基化状态恢复,激活失活的抑癌基因的活性,促进细胞的正常分化和凋亡,但是如果高剂量使用时则会对细胞产生毒性作用^[9]。CAG 方案中阿糖胞苷属于嘧啶类抗代谢药物,能够干扰细胞增殖,有效抑制 DNA 的合成,其主要用于治疗急性粒细胞白血病^[9]。G-CSF 能促进白血细胞细胞的增殖,增加其对细胞周期依赖性药物的敏感性^[10]。

地西他滨适宜用于国际预后评分系统 (IPSS) 评分为中高危的 MDS、复发难治性白血病、MDS 转化的 AML 及老年白血病患者^[11-12],有研究结果表明,使用地西他滨治疗在低中危 MDS 患者中也获得了较好的疗效^[13],运用地西他滨可延长 MDS 患者向白血病转化及死亡的中位时间,改善预后^[14]。特别对于那些不能耐受高强度化疗的中高危老年患者,这些治疗方法能够降低输血依赖,促进病情稳定。

2006 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准地西他滨可用于治疗 MDS,推荐剂量 $15\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 每 18 h 一次,持续 3 d,治疗病死率高。Steensma 等^[11]在 ADOPT 研究中采用 $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,持续 5 d,总有效率 67.1%,血液学不良反应率 70.9%,99 例患者中有 6 例因为使用地西他滨死亡,死亡率 6%,结果仍不满意。国内临床推荐剂量 $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,持续 5 d,为了降低药物不良反应,我国某些学者如刘真真等^[15]使用地西他滨 $20\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,持续 3 d,通过减低剂量来治疗 MDS,取得一定效果,但不良反应发生率 65%,仍然较高。因此,至今仍未找到地西他滨的最佳治疗方案。我们在本次 11 例中高危 MDS 患者及 AML 患者治疗中,改良地西他滨使用方法,减少地西他滨的剂量,即地西他滨 $5 \sim 7\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,联合或不联合化疗方案,结果显示总有效率 72.7%,缓解率 27.5%,11 例患者中,6 例出现血液学不良反应,血液学不良反应发生率 54.5%。3 例出现肺部感染,感染发生率 27.3%。1 例出现消化道出血,出血发生率 18.1%。也就是说超小剂量地西他滨皮下治疗中高危 MDS 及 AML 总

有效率高 (72.7% vs 67.1%),血液学不良反应少 (54.5% vs 70.9%),安全性好^[11]。为不能耐受强化疗和造血干细胞移植的患者提供了新的治疗方法。但由于我们所观察的病例数少,观察时间短,其有效性和安全性还需扩充病例数及随访,进一步证实上述结论^[1]。

参考文献

[1] 李迎伟,沈元元,李萨萨,等. 超小剂量地西他滨治疗老年骨髓增生异常综合征[J]. 临床荟萃,2015,30(7):773-776.

[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学出版社,2007:232-235.

[3] 管俊,姜扬文,孙爱红,等. 地西他滨联合半量预激方案对老年急性髓性白血病及高危骨髓增生异常综合征的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(21):3897-3900.

[4] 邵宗鸿. 中高危骨髓增生异常综合征的治疗选择[J]. 中华血液学杂志,2012,33(7):508-509.

[5] 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.

[6] 王萍. 超小剂量的地西他滨联合 CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及难治性白血病的效果分析[J]. 中国继续医学教育,2016,8(5):146-147.

[7] 李萨萨,陶千山,蒲莲芳,等. 超小剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征的近期疗效和不良反应观察[J]. 安徽医药,2016,20(6):1174-1178.

[8] 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·淋巴瘤,2014(9):558-560.

[9] 张秀群,邓银芬,张磊,等. 地西他滨序贯半量 CAG 方案治疗中高危骨髓增生异常综合征及白血病转化四例[J]. 白血病·淋巴瘤,2012,21(7):433-435.

[10] 刘丽娜,张青兰,刘玉章,等. 超小剂量地西他滨联合 HAG 方案治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(8):688-689.

[11] STEENSMA DP, BAER MR, SLACK JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes; the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. J Clin Oncol,2009,27(23):3842-3848.

[12] 唐元艳,熊涛,梁艳,等. 地西他滨治疗高危骨髓增生异常综合征 10 例疗效观察[J]. 临床荟萃,2012,27(19):1731-1733.

[13] GARCIA-MANERO G, JABBOUR E, BORTHAKUR G, et al. Randomized open-label phase II study of decitabine in patients with low-or intermediate-risk myelodysplastic syndromes[J]. J clin Oncol,2013,31(20):2548-2553.

[14] KANTARJIAN H, ISSA JP, ROSENFELD CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. Cancer,2006,106(8):1794-1803.

[15] 刘真真,何广胜,吴德沛,等. 减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少[J]. 临床血液学杂志,2013,26(2):165-170.