

· 临床研究 ·

老年急性髓系白血病诱导治疗疗效与预后分析

徐敏, 吴晓

张家港市第一人民医院血液科, 江苏 苏州 215600

摘要: **目的** 探讨老年急性髓系白血病(AML)诱导治疗疗效与预后分析。**方法** 纳入对象为2014年1月至2016年1月治疗的120例老年AML患者,55例进行地西他滨联合减量化疗(地西他滨组),65例采用传统化疗(传统组)。记录所有患者化疗1个疗程以及两个疗程后的临床疗效;将治疗两个疗程后达到完全缓解(CR)的患者设为观察组,未达到CR的患者设为对照组,调查两组患者年龄、性别、合并疾病等基本资料,单因素分析影响老年AML患者CR的影响因素,多因素Logistic回归分析其独立危险因素。**结果** 地西他滨组1疗程CR率为38.46%,两个疗程CR率为63.08%,传统组1疗程CR率为32.73%,两个疗程CR率为58.18%,地西他滨组与传统组各疗程CR、PR、NR差异均无统计学意义($P > 0.05$);单因素分析显示两组外周血原始细胞、白细胞计数(WBC)、年龄、染色体核型、fms样酪氨酸激酶3(FLT3)突变、NPM1突变差异具有统计学意义($P < 0.05$);多因素Logistic回归分析结果显示 $WBC > 50 \times 10^9$ ($OR = 2.212, 95\% CI: 0.654 \sim 8.123$)、年龄 ≥ 75 岁 ($OR = 1.875, 95\% CI: 1.323 \sim 10.345$)、外周血原始细胞 $\geq 50\%$ ($OR = 2.116, 95\% CI: 1.214 \sim 12.565$)、骨髓原始细胞 $\geq 50\%$ ($OR = 1.986, 95\% CI: 1.054 \sim 9.543$)、高危型染色体核 ($OR = 2.656, 95\% CI: 0.754 \sim 9.545$)、FLT3 突变 ($OR = 2.212, 95\% CI: 1.021 \sim 9.232$)、NPM1 突变 ($OR = 2.332, 95\% CI: 0.324 \sim 9.511$) 是影响老年AML患者CR的独立危险因素。**结论** 老年AML患者经诱导治疗后行地西他滨联合减量化疗疗效较优, $WBC > 50 \times 10^9$ 、年龄 ≥ 75 岁、外周血原始细胞 $\geq 50\%$ 、骨髓原始细胞 $\geq 50\%$ 、高危型染色体核、FLT3 突变、NPM1 突变均可作为独立影响因素影响老年AML患者的预后。

关键词: 老年急性髓系白血病; 地西他滨; 诱导治疗; 预后

中图分类号: R 733.71 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)03-0367-04

Efficacy and prognosis of induction therapy of elderly patients with acute myeloid leukemia

XU Min, WU Xiao

Department of Hematology, Zhangjiagang First People's Hospital, Suzhou, Jiangsu 215600, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and prognosis of induction therapy for senile acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Out of 120 elderly AML patients treated from January 2014 to January 2016, 55 cases received decitabine combined with reduced-dose chemotherapy regimen (decitabine group), and 65 cases received conventional chemotherapy regimen (traditional group). After one and two courses of chemotherapy, the clinical efficacy of all patients was recorded, and the patients who had reached complete remission (CR) were set up as observation group, and the patients who had not reached CR were set up as control group. The basic data of patients (including age, sex and combined disease, etc.) were observed in two groups. The factors affecting CR in elderly AML patients were analyzed by Univariate analysis, and the independent risk factors were analyzed by multivariate Logistic analysis. **Results** CR rate was 38.46% after one course and 64.08% after two courses respectively in decitabine group and 32.73% after one course and 58.18% after two courses respectively in traditional group. There were no significant difference in CR and PR between two courses (all $P > 0.05$). Univariate analysis showed that there were significant differences in bone marrow primordial cells, peripheral blood primitive cells, white blood cells count (WBC), age, chromosome karyotype, fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation and nucleophosmin (NPM1) mutation between two groups ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that $WBC > 50 \times 10^9$ ($OR = 2.212, 95\% CI: 0.654 - 8.123$), age ≥ 75 years ($OR = 1.875, 95\% CI: 1.323 - 10.345$), peripheral blood primitive cells ($OR = 2.116, 95\% CI: 1.214 - 12.565$), bone marrow primordial cells $\geq 50\%$ ($OR = 1.986, 95\% CI: 1.054 - 9.543$), high-risk chromosome karyotype ($OR = 2.656, 95\% CI: 0.754 -$

9.545), FLT3 gene mutation ($OR = 2.212, 95\% CI: 1.021 - 9.232$) and NPM1 gene mutation ($OR = 2.332, 95\% CI: 0.324 - 9.511$) were independent risk factors for CR in elderly AML patients. **Conclusion** Decitabine combined with reduced-dose chemotherapy after induction therapy has a better curative effect in elderly AML patients. WBC count $> 50 \times 10^9$, age ≥ 75 years, both peripheral blood primitive cells and bone marrow primordial cells $\geq 50\%$, high-risk karyotype, gene mutation of FLT3 and NPM1 could be the independent factors affecting the prognosis of elderly AML patients.

Key words: Elderly acute myeloid leukemia; Decitabine; Induction therapy; Prognosis

Fund program: Suzhou Science and Technology Project (SYSD2017004)

急性髓系白血病(AML)属于一类高度异质的恶性血液系统克隆性肿瘤,有流行病学调查显示 65 ~ 70 岁是其高发年龄,且随年龄增长发病率逐渐上升。美国一项报道显示全美每 10 万 < 65 岁群体 AML 发病不到两人,而每十万 ≥ 65 岁群体 AML 患者人数达到 17.6 人^[1]。目前对于老年 AML 患者尚无统一治疗标准,包括小剂量阿糖胞苷、去甲基化治疗等低强度治疗以及抗感染、血制品输注等支持治疗^[2]。近年有研究证实地西他滨能够抑制 DNA 甲基化转移酶活性,对应 DNA 过度甲基化失活抑癌基因具有激活作用,从而加快肿瘤细胞凋亡^[3]。但是临床观察发现,老年患者预后不良的影响因素较多,有研究称老年 AML 患者随着其年龄增长治疗疗效逐渐降低,加之脏器功能衰退、合并症增多、分子生物学变化比例增高、耐药性以及不良细胞遗传等原因,导致其诱导化疗完全缓解(CR)率约 50% ~ 60%,生存期仅有 5 ~ 10 个月,2 年生存率不及 20%^[4]。因此本文探讨老年 AML 诱导治疗疗效与预后分析。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究纳入对象为 2014 年 1 月至 2016 年 1 月于本院治疗的 120 例老年 AML 患者,55 例进行地西他滨联合减量化疗,65 例采用传统化疗,设为地西他滨组与传统组。地西他滨组男性 30 例,女性 25 例;最低年龄 61 岁,最高 90 岁,中位年龄 71 岁;原发性 AML 53 例, M1 17 例(30.91%), M2 18 例(32.73%), M4 10 例(18.18%), M5 7 例(12.73%), M6 1 例(1.82%);继发性 AML 2 例(3.64%);初诊时无合并症 30 例(54.55%);有合并症的患者 25 例(45.45%);传统组男性 35 例,女性 30 例;最低年龄 60 岁,最高 91 岁,中位年龄 72 岁;原发性 AML 63 例, M1 21 例(32.31%), M2 22 例(33.85%), M4 10 例(15.38%), M5 8 例(12.31%), M6 2 例(3.08%);继发性 AML 2 例(3.08%);初诊时无合并症 35 例(53.85%);有合并症的患者 30 例(46.15%);纳入标准:符合《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)》^[5-6] 诊断标

准;年龄 ≥ 60 岁;排除标准:急性全髓增殖症伴骨髓纤维化、急性早幼粒细胞白血病、髓系肉瘤;一月内有化疗史。两组性别、年龄、继发性 AML 差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 传统化疗, DA: 柔红霉素(D), 1 ~ 3 d, 1 次/d, 静脉推注, 30 ~ 45 mg/m²; 阿糖胞苷(A), 1 ~ 5/7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 100 mg/m²; IA: 去甲氧柔红霉素(I), 1 ~ 3 d, 1 次/d, 静脉推注, 6 ~ 8 mg/m², 阿糖胞苷(A), 1 ~ 5/7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 100 mg/m²; AA: 阿克拉霉素(A), 1 ~ 3 d, 1 次/d, 静脉推注, 15 ~ 20 mg/m², 阿糖胞苷(A), 1 ~ 5/7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 80 mg/m²; HA: 高三尖杉酯碱(H), 1 ~ 7 d, 1 次/d, 静滴, 1 ~ 2 mg/m², 阿糖胞苷(A), 1 ~ 5/7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 100 mg/m²; MA: 米托蒽醌(M), 1 ~ 3 d, 1 次/d, 静滴, 5 mg/m², 阿糖胞苷(A), 1 ~ 5/7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 80 mg/m²; CAG: 阿克拉霉素(A), 1 ~ 4 d, 1 次/d, 静脉推注, 14 mg/m², 阿糖胞苷(A), 1 ~ 14 d, 2 次/d, 皮下注射, 10 ~ 15 mg/m²; 重组人粒细胞集落刺激因子(G), 第 1 天注射 1 次, 150 ~ 300 μg, 皮下注射。地西他滨联合减量化疗: 第 1 天静脉滴注地西他滨, 20 mg/m², 1 次/d, 使用 3 d; 第 1 ~ 3 天柔红霉素(D), 静脉推注, 25 ~ 40 mg/m²; 阿糖胞苷(A), 1 ~ 7 d, 2 次/d, 静滴, 50 ~ 80 mg/m²。

将治疗两个疗程后达到 CR 的患者设为观察组, 未达到 CR 的患者设为对照组, 调查两组患者年龄、性别、骨髓原始细胞、外周血原始细胞、染色体核型、fms 样酪氨酸激酶 3(fms-like tyrosine kinase 3, FLT3) 基因突变、NPM1 突变、白细胞(WBC)计数、合并疾病等基本资料, 多因素 Logistic 分析其独立危险因素。

1.3 疗效评价标准 参照《血液病诊断及疗效标准》^[7], CR: 巨核系、红系无异常, 骨髓原粒细胞 $\leq 5\%$; 无白血病浸润造成的相关症状及体征, 生活不受影响; 外周血无白血病细胞, 儿童血红蛋白(Hb) > 90 g/L, 女性 > 90 g/L, 男性 > 100 g/L, 中性粒细胞(ANC) $> 1.5 \times 10^9$ g/L, 血小板(PLT) $> 100 \times 10^9$ g/L; 部分缓解(PR): 5% $<$ 骨髓原粒细胞 $\leq 20\%$; 未缓解(NR): 为未达到 CR、PR。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 21.00 统计软件进行数据分析处理。计数资料以百分率(%)的形式表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 *t* 检验。采用 Logistic 多因素回归分析老年 AML 患者预后影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗 1、2 疗程疗效 所有患者 1 疗程 CR 率为 35.83%,两个疗程 CR 率为 60.83%,地西他滨组 1 疗程 CR 率为 38.46%,两个疗程 CR 率为 63.08%,传统组 1 疗程 CR 率为 32.73%,两个疗程 CR 率为 58.18%。地西他滨组与传统组各疗程 CR、PR、NR 差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 影响 CR 率单因素分析 单因素分析显示两组外周血原始细胞、WBC 计数、染色体核型、FLT3 突变、NPM1 突变、年龄差异具有统计学意义(*P* < 0.05, *P* < 0.01),两组骨髓原始细胞、性别、预后危险分层等差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 影响 CR 率多因素分析 多因素 Logistic 回归分析结果显示 WBC 计数 > 50 × 10⁹、年龄 ≥ 75 岁、外周血原始细胞 ≥ 50%、高危型染色体核、FLT3 突变、NPM1 突变是影响老年 AML 患者 CR 的独立危险因素。见表 3。

3 讨论

老年 AML 患者身体机能下降,体能状态较差,多合并慢性疾病,而这些因素均会影响化疗药物在体内的代谢作用,部分伴发疾病严重时甚至还可引起化疗不耐受情况^[8]。与年龄相对较小的 AML 患者相比,老年 AML 患者化疗期间死亡率更高,主要原因在于化疗过程或整个疗程期间发生致命的感染或其他严重并发症风险更高^[9]。目前,国内外尚未统一老年 AML 的治疗方案,也未对其预后影响因素达成统一共识,临床治疗以经验性用药为主^[10]。报道称老年 AML 患者化疗 CR 率为 50% ~ 60%^[11],本探究结果显示经地西他滨联合减量化疗或传统化疗 120 例

表 1 化疗 1、2 疗程疗效 例(%)

组别	例数	CR	PR	NR
传统组	55			
1 疗程		18(32.73)	25(45.45)	12(21.82)
2 疗程		32(58.18)	18(32.73)	5(9.09)
地西他滨组	65			
1 疗程		25(38.46)	30(46.15)	10(15.38)
2 疗程		41(63.08)	18(27.69)	6(9.23)
合计	120			
1 疗程		43(35.83)	55(45.83)	22(18.33)
2 疗程		73(60.83)	36(30.00)	11(9.17)

表 2 影响 CR 率单因素分析 (例)

影响因素	观察组(<i>n</i> = 73)	对照组(<i>n</i> = 47)	χ^2 值	<i>P</i> 值
骨髓原始细胞				
< 50%	42	19	3.349	0.067
≥ 50%	31	28		
外周血原始细胞				
< 50%	53	25	4.735	0.029
≥ 50%	20	22		
WBC 计数				
< 50 × 10 ⁹	63	33	4.625	0.031
≥ 50 × 10 ⁹	10	14		
年龄				
< 75 岁	59	27	7.694	0.001
≥ 75 岁	14	20		
性别				
男	39	26	0.041	0.839
女	34	21		
原发与继发				
原发性	61	40	0.051	0.821
继发性	12	7		
预后危险分层				
低危	12	7	0.053	0.974
中危	46	30		
高危	15	10		
高血压				
有	23	12	0.494	0.482
无	50	35		
糖尿病				
有	18	10	0.183	0.669
无	55	37		
染色体核型				
低危	30	10	12.377	0.006
标危	23	14		
高危	8	17		
无核型资料	12	6		
FLT3 突变				
是	15	22	9.245	0.002
否	58	25		
NPM1 突变				
是	34	12	5.356	0.021
否	39	35		

表 3 影响 CR 率多因素分析

影响因素	β	SE	wald χ^2	OR	95% CI	<i>P</i> 值
WBC 计数 > 50 × 10 ⁹	1.299	0.406	3.199	3.665	1.654 ~ 8.123	0.001
年龄 ≥ 75 岁	1.308	0.525	2.491	3.700	1.323 ~ 10.345	0.013
外周血原始细胞 ≥ 50%	1.362	0.596	2.285	3.906	1.214 ~ 12.565	0.022
骨髓原始细胞 ≥ 50%	0.987	0.648	1.523	2.683	0.754 ~ 9.545	0.128
高危型染色体核	1.154	0.562	2.053	3.172	1.054 ~ 9.543	0.040
FLT3 突变	1.122	0.562	1.996	3.070	1.021 ~ 9.232	0.046
NPM1 突变	1.267	0.503	2.519	3.549	1.324 ~ 9.511	0.012

老年 AML 患者 CR 率 60.83%, 虽稍高于既往研究, 但差异无统计学意义, 可能与本研究纳入病例相对较少有关, 但整体保持一致。罗毅等^[12] 一项研究结果表明, ≥ 75 岁 AML 患者化疗 30 d 内死亡率显著高于 ≤ 75 岁者, 同时有报道表明 WBC 计数、外周血原始细胞等均是影响老年 AML 患者预后的危险因素。

影响老年 AML 患者预后的因素较多, 由于各地人口学特征、医疗水平、经济条件有所差异, 因此对当地老年 AML 患者预后的影响因素调查对提高化疗 CR 率具有积极意义。WBC 计数 $> 50 \times 10^9$ 、年龄 ≥ 75 岁、外周血原始细胞 $\geq 50\%$ 、骨髓原始细胞 $\geq 50\%$ 均可作为独立影响因素影响老年 AML 患者的预后。对于年龄较小的 AML 患者, 标准诱导化疗疗效明确, 但年龄较大的 AML 患者受到不良细胞遗传学等影响导致诱导化疗缓解率低, 生存期短、病死率高。同时年龄较大的患者免疫力下降, 对化疗药物耐受性降低, 均可能影响化疗疗效。WBC 升高时提示机体可能发生感染等严重并发症, 伴随着不同程度的电解质失衡、血液生化的改变^[13], 同时有报道称 WBC 升高更易诱发老年人脑出血或心肺功能不全等严重并发症, 影响化疗效果。骨髓原始细胞、外周血原始细胞均可用于评价 AML 患者病情的严重程度, 但临床上用于评价 AML 的预后尚有一定争议, 但可以作为细胞遗传学独立指导 AML 的治疗。王欢等^[14] 对低危、标危、高危染色体核型 AML 患者进行跟踪发现, 三组患者生存时间为 (27.34 ± 3.43) 月、 (12.34 ± 2.12) 月以及 (6.22 ± 1.23) 月, 提示高危型染色体核 AML 预后效果较差, 本研究高危型染色体核为影响 AML 患者预后的独立危险因素, 可能与高危型染色体核患者耐药基因 (mdr1) 的表达比例相对较高有关。徐健等^[15] 研究认为 FLT3 是潜在的白血病的原癌基因, FLT3 突变对正常血细胞增殖、分化产生破坏作用, 进而影响 AML 的发病与进展。

综上所述, 老年 AML 患者经诱导治疗后行地西他滨联合减量化疗疗效较优, WBC 计数 $> 50 \times 10^9$ 、

年龄 ≥ 75 岁、外周血原始细胞 $\geq 50\%$ 、骨髓原始细胞 $\geq 50\%$ 、高危型染色体核、FLT3、NPM1 突变均可作为独立影响因素影响老年 AML 患者的预后。

参考文献

- [1] 王婧, 江滨, 江倩, 等. 老年急性髓系白血病小剂量 MA 与 CAG 方案诱导治疗疗效比较及预后影响因素分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 194-200.
- [2] 谢英. 探讨微移植治疗急性髓系白血病的临床疗效及后期护理干预效果 [J]. 中外医疗, 2015(33): 161-163.
- [3] 倪小青, 李军体, 朱龙涛, 等. 老年急性髓系白血病诱导缓解化疗的疗效及预后分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(24): 1968-1971.
- [4] 郑志海. 老年急性髓系白血病诱导缓解化疗的疗效及预后分析 [D]. 福州: 福建医科大学, 2011.
- [5] 中华医学会血液学分会. 中国慢性髓系白血病诊断与治疗指南 (2011 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(6): 426-432.
- [6] 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.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 北京: 科学出版社, 2007.
- [8] 李巍. 利培酮与氟哌啶醇治疗老年帕金森伴精神障碍的疗效对比分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(6): 92-94.
- [9] 高丹. 厄贝沙坦与苯磺酸左旋氨氯地平治疗老年高血压患者的疗效分析 [J]. 中国社区医师, 2016, 32(19): 18.
- [10] 老年急性髓系白血病临床特点及预后分析 [J]. 国际输血及血液学杂志, 2015, 38(4): 293-299.
- [11] 林更生, 吴东鹏, 杨小丹. PTCD 治疗急性梗阻性化脓性胆管炎的临床疗效分析 [J]. 数理医药学杂志, 2017, 30(1): 22-24.
- [12] 罗毅, 钟丽文, 全小婷. CD34⁺、CD38⁻、CD123⁺ 表型与急性白血病疗效及预后相关性研究 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(8): 69-71.
- [13] 江嘉义, 张秀花, 武琳琳, 等. 不同方案治疗老年急性髓系白血病疗效分析 [J]. 安徽医学, 2014, 35(9): 1213-1215.
- [14] 王欢, 赵真, 张滔, 等. 影响老年急性髓系白血病患者预后的危险因素分析 [J]. 癌症进展, 2017, 15(3): 318-320.
- [15] 徐健, 张亮. 老年肱骨外科颈骨折两种内固定治疗的疗效分析 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(21): 118-119.

收稿日期: 2018-08-23 修回日期: 2018-08-31 编辑: 周永彬