

# 老年急性单核细胞白血病个体化治疗及其预后分析

吴金菊, 沈季敏, 杨阿丽, 王兴兵, 刘欣

(安徽医科大学附属医院、安徽省立医院血液科, 合肥 230001)

**【摘要】 目的** 依据治疗方案及危险度分层,对老年急性单核细胞白血病(M5)患者预后进行综合评价,指导个体化治疗。**方法** 回顾性分析 79 例年龄 $\geq 60$ 岁初发 M5 患者的临床资料,其中 65 例患者接受诱导缓解治疗并评估疗效,依据治疗方案分为标准剂量化疗方案组、低强度化疗方案组,依据细胞遗传学或分子生物学指标分为低危、中危及高危组,分析其与临床预后的关系。**结果** 65 例患者完全缓解(CR)率 61.5% (40/65),中位生存时间 355 d,1 年总生存(OS)率 64.0%,2 年 OS 率为 36.5%,1 年无病生存(DFS)率 51.2%,2 年 DFS 率为 14.1%。标准剂量化疗方案组 CR 率为 69.2% (27/39),2 年 OS 率为 46.4%、2 年 DFS 率为 11.7%,与低强度化疗方案组的 50% (13/26)、23.3%、17.5%,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组不良反应发生率相当( $P > 0.05$ )。低危组患者 CR 率 87.5% (14/16),中危组 CR 率 61.5% (16/26),高危组 CR 率 43.5% (10/23),差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。此外,低危组 1 年 OS 率、1 年 DFS 率、2 年 OS 率、2 年 DFS 率,均优于中危及高危组。危险度分层内标准剂量化疗方案组与低强度化疗方案组相比:中危患者前组 2 年 OS 率优于后组( $P < 0.05$ ),低危及高危患者两治疗组 CR 率、2 年 OS 率及 2 年 DFS 率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 老年 AML-M5 患者中危组可从标准剂量化疗方案诱导化疗方案中受益,延长生存时间,低危组及高危组需结合患者综合情况制定个体化治疗方案。

**【关键词】** 白血病,单核细胞,急性;药物疗法;老年人;预后

中图分类号:R733.71 文献标识码:A DOI:10.3969/j.issn.1672-6790.2018.05.028

**Prognosis and individual therapy analysis of elderly patients with acute monocyte leukemia** Wu Jinju, Shen Jimin, Yang Ali, Wang Xingbin, Liu Xin (Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Liu Xin, Email: lxinahf@sina.com

**【Abstract】 Objective** According to the therapy and risk stratification, the prognosis of elderly patients with acute monocytic leukemia (M5) was comprehensively evaluated to guide individual therapy. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of 79 elderly M5 patients aged over 60 years were analyzed, of which 65 patients received induced remission treatment and evaluated the curative effect. According to the treatment scheme, the routine dose group and low intensity chemotherapy group were divided into the cytogenetic or molecular biological indicators. They were divided into low risk group, middle risk group and high risk group, and their relationship with clinical prognosis was analyzed. **Results** The total remission (CR) rate of 65 patients was 61.5% (40/65), Median survival time of 355 days, the 1 year total survival (OS) rate was 64%, the 2 year OS rate was 36.5%, the 1 year disease free survival (DFS) rate was 51.2%, and the 2 year DFS rate was 14.1%. In the routine dose group, the CR rate was 69.2% (27/39), the 2 year OS rate was 46.4%, and the 2 year DFS rate was 11.7%. There were no significant differences ( $P > 0.05$ ) with 50.0% (13/26), 23.3% and 17.5% of the low intensity chemotherapy group. The incidence of adverse reactions in the two groups was equal ( $P > 0.05$ ). The CR rate of the low risk group was 87.5% (14/16), the CR rate of the middle risk group was 61.5% (16/26), and the CR rate of the high-risk group was 43.5% (10/23), and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The 1 year OS rate in low risk and middle risk group was 81.2%, 75.3% and 38%, 2 year OS rate 74.5%, 32.2%, 7.61%, 1 year DFS rate 81.2%, 49.2%, 32.6%, 2 years DFS rate 43.8%, lower risk group ( $P < 0.05$ ). Compared with the low intensity chemotherapy group, the 2 year OS rate and the 2 year DFS

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1508085MH195)

作者简介:吴金菊,硕士研究生,Email:1534986725@qq.com

通信作者:刘欣,主任医师,教授,Email:lxinahf@sina.com

rate in the middle risk group were better than those in the latter group, and there was no significant difference between the low risk group and the middle risk group. **Conclusion** The elderly AML-M5 patients of middle risk group can benefit from the routine dose induced chemotherapy regimen with prolonged the survival time, and the low risk group and the high risk group should combine the general condition to guide individual therapy.

[**Keywords**] Leukemia, monocyte, acute; Drug therapy; Elderly; Prognosis

老年急性单核细胞白血病(M5)多合并高白细胞血症及髓外浸润,染色体核型异常比例高,化疗耐受性差,较其他急性髓系白血病恶性程度更高,预后更差<sup>[1-2]</sup>。本研究对安徽省立医院血液科收治的79例初发老年M5患者的资料进行回顾性研究,进一步探讨其临床特点及寻找更有效的个体化治疗,延长生存期。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2012年12月至2017年12月安徽省立医院血液科收治的老年( $\geq 60$ 岁)AML-M5患者病历资料,65例接受诱导缓解治疗并评估疗效。患者诊断符合WHO(2016)造血和淋巴瘤组织肿瘤分类常规<sup>[3]</sup>。

1.2 治疗 (1)诱导缓解治疗:分为标准剂量化疗方案化疗及低强度化疗方案,前者包括IA(去甲柔红霉素、阿糖胞苷)、DA(柔红霉素、阿糖胞苷)等,后者包括减量DA、CAG(阿糖胞苷、阿克拉霉素、重组人粒细胞刺激因子G-CSF)和地西他滨+CAG等。化疗过程中辅以止吐、护胃及水化碱化等对症支持治疗,定期监测血常规、肝肾功能、电解质;必要时予以成分输血、抗感染等治疗。

(2)巩固治疗:诱导缓解治疗达完全缓解(CR)患者予以IA、DA或MA(米托蒽醌、阿糖胞苷)方案巩固强化,部分病例予以去甲基化药物(如地西他滨)治疗,直至疾病进展;双诱导失败患者基本参照难治性急性髓系白血病治疗<sup>[4]</sup>。

1.3 预后分组及疗效判定 采用G显带技术或荧光原位杂交技术(FISH)进行染色体核型分析,依据《人类细胞遗传学国际命名体制》(ISCN 1995)描述染色体核型;常规检测AML预后基因,包括FLT3、NPM1、CEBPA及c-kit。

根据初诊时白血病细胞/分子遗传学指标进行危险度分层:低危组:t(8;21)、inv(16)、t(16;16)、正常核型伴孤立NPM1/CEBPA突变;中危组:正常核型、+8、t(9;11)、其他异常、t(8;21)或inv(16)伴有c-kit突变;高危组:复杂核型( $\geq 3$ 种)、-5、5q-、-7、7q-、11q23、正常核型伴孤立FLT3-ITD突变,

除外inv(3)、t(3;3)、t(6;9)、t(9;11)、t(9;22)。未进行染色体核型等检查、无法进行危险度分组,参照中危组,若诊断时外周血白细胞 $\geq 100 \times 10^9/L$ ,则归于高危组。

依据《血液病诊断及疗效常规》(第3版)评定是否完全缓解(CR)。

1.4 随访 截止时间为2018年3月1日,通过门诊、电话等方式进行随访。总生存(OS)率定义为自确诊至随访截止日期生存患者的比例;无病生存(DFS)率定义为自首次CR至随访截止日期未发生原发病复发或死亡的患者比例。

1.5 统计学处理 应用SPSS 17.0及R3.2.2统计软件进行分析。观测资料主要为计数资料,以 $\chi^2$ 检验分析组间差异。建立Kaplan-Meier生存模型,以Log-rank检验进行组间生存比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 一般特征 79例老年急性单核细胞白血病患者,年龄范围60~85岁,中位年龄65岁;男47例,女32例。多数患者早期表现不典型,乏力、食欲减退为主,就诊时贫血症状60例(75.7%),发热42例(53.2%),不同程度出血症状15例(18.9%)。治疗前外周血白细胞范围( $0.52 \sim 164$ )  $\times 10^9/L$ ,中位值为 $18.7 \times 10^9/L$ ,骨髓中位白血病细胞数范围20%~96.7%,中位值为68%,肝脾、淋巴结肿大等髓外浸润51例(64.6%),其中牙龈增生13例,中枢神经系统白血病5例。

2.2 治疗效果 65例接受诱导缓解治疗并评估疗效的患者总完全缓解(CR)率61.5%(40/65)。至随访截止时间2018年3月1日,患者中位生存时间355天,1年OS率64.0%,2年OS率为36.5%,1年无病生存(DFS)率51.2%,2年DFS率为14.1%。

(1)两方案组比较:标准剂量化疗方案组CR率为69.2%(27/39),2年OS率为46.4%、2年DFS率为11.7%,与低强度化疗方案组的50.0%(13/26)、23.3%、17.5%,均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

(2) 不同危险度组比较: 低危组患者 CR 率 87.5% (14/16); 中危组 CR 率 61.5% (16/26), 高危组 CR 率 43.5% (10/23), 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。低危、中危及高危组 1 年 OS 率分别为 81.2%、75.3% 和 38.0%, 2 年 OS 率 74.5%、32.2%、7.61% (图 1), 差异均有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 1 年 DFS 率 81.2%、49.2%、32.6%, 2 年 DFS 率 43.8%、41.0%、0%, 低危组均优于中危及高危组 ( $P<0.05$ )。

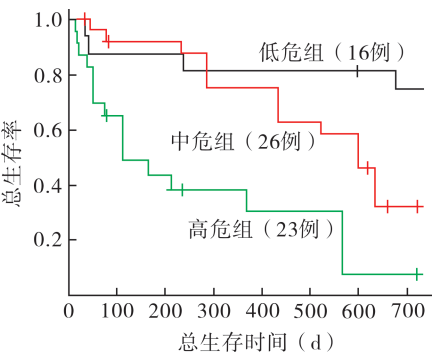


图 1 不同危险度分层组总生存情况比较

2.3 不良反应 标准剂量诱导化疗患者, 感染 84.6% (33/39)、出血 56.4% (22/39)、脏器功能障碍 28.2% (11/39); 低强度化疗患者感染 50.0% (13/26)、出血 42.3% (11/26)、脏器功能障碍 15.4% (4/26)。对化疗不良反应进行比较, 标准剂量化疗方案组相关并发症略高于低强度化疗方案组, 但均差异无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

2.4 分层内预后 进一步分析低危、中危及高危患者分层内标准剂量化疗方案组与低强度化疗方案组的 CR 率、2 年 OS 率、2 年 DFS 率 (表 1), 可见低危组各指标差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 中危组 2 年 OS 率, 标准剂量化疗方案组优于低强度化疗方案组 ( $P<0.05$ ), 高危组标准剂量化疗方案诱导化疗 CR 率及 2 年 OS 率虽高于低强度化疗方案, 但无统计学意义 ( $P>0.05$ )。

3 讨论

老年急性单核细胞白血病恶性程度高, 治疗始终是一大难题, 多数患者发现时已失去造血干细胞移植机会, 依赖化疗带来无病生存机会。本研究中, 老年 AML-M5 诱导化疗 CR 率 61.5%, 1 年 OS 率 64.0%, 2 年 OS 率为 36.5%, 1 年 DFS 率 51.2%, 2 年 DFS 率为 14.1%, 结果与国内外研究相当<sup>[5]</sup>。

由于老年患者的特殊生理特点, 合并症多、化疗耐受性差, 目前尚没有统一的诱导缓解治疗方案。本文 39 例患者接受标准剂量化疗方案诱导缓解治疗, 26 例接受低强度化疗方案, CR 率、2 年 OS 率及 2 年 DFS 率均差异无统计学意义, 这表明在老年 AML-M5 患者中标准剂量化疗方案与低强度化疗方案带来的治疗受益相当。这一结果与江嘉义等<sup>[6]</sup>的研究一致。国外亦有报道提出相对于低强度化疗, 标准剂量化疗方案提高完全缓解率, 但更易出现黏膜炎、中性粒细胞减少伴发热以及侵袭性曲霉病等并发症, 早期死亡率及总生存率差异无统计学意义<sup>[7]</sup>。本文中两组感染、出血及脏器功能损害等不良反应发生率接近, 这可能与近年临床工作者对老年患者临床特点的重视有关, 大多做到早期防护、及时干预, 降低了方案间的差异。

Kim 等<sup>[8]</sup>通过回顾性分析 84 例老年急性髓系白血病患者, 提出总生存率的显著预后因素是表现状态、治疗前发热、血小板计数、细胞计数、细胞遗传学风险类别和强化化疗。细胞遗传学及分子生物学作为影响急性白血病预后独立危险因素, 笔者进一步研究了低危、中危及高危患者危险度分层内标准剂量化疗方案组与低强度化疗方案组的疗效差异。低危患者中标准剂量化疗方案组与低强度化疗方案组 CR 率、OS 率、DFS 率并差异无统计学意义, 高危组标准剂量化疗方案诱导化疗 CR 率及 2 年 OS 率略高于低强度化疗方案, 但差异无统计学意义, 而在中危组中, 2 年 OS 率指标, 标准剂量化疗方案组优

表 1 不同危险度分层 AML-M5 患者两种剂量化疗方案组治疗结果的比较 [% (例/例)]

| 剂量方案组 | 低危组 (n=16) |           |           | 中危组 (n=26)  |            |            | 高危组 (n=23) |            |           |
|-------|------------|-----------|-----------|-------------|------------|------------|------------|------------|-----------|
|       | CR 率       | 2 年 OS 率  | 2 年 DFS 率 | CR 率        | 2 年 OS 率   | 2 年 DFS 率  | CR 率       | 2 年 OS 率   | 2 年 DFS 率 |
| 标准剂量  | 87.5(7/8)  | 75.0(6/8) | 37.5(3/8) | 68.8(11/16) | 56.2(9/16) | 18.8(3/16) | 46.7(7/15) | 13.3(2/15) | 0.0(0/15) |
| 低强度   | 87.5(7/8)  | 62.5(5/8) | 50.0(4/8) | 50.0(5/10)  | 0.0(0/10)  | 0.0(0/10)  | 37.5(3/8)  | 0.0(0/8)   | 0.0(0/15) |
| P 值   | 1.000      | 1.000     | 0.614     | 0.425       | 0.004      | 0.262      | 0.985      | 0.526      | 1.000     |

注: 两组比较行精确概率检验

于低强度化疗方案组。即本研究中老年 AML-M5 中危患者可从标准剂量化疗方案诱导化疗方案中受益,延长生存时间,低危及高危患者两组治疗方案疗效差异无统计学意义。国内外关于危险度分层内不同诱导化疗强度预后差异研究较少,多是分析同等治疗方案内不同细胞遗传学受益程度,如 Kelly Ross 提出老年 AML 患者良性或中度细胞遗传学( $P = 0.0036$ )对强化化疗有较高的应答率<sup>[9]</sup>,或是不同危险度分层中巩固治疗方案的选择<sup>[10]</sup>。

综上所述:要充分认识到老年急性白血病的临床特点,尤其是老年 AML-M5 患者化疗耐受性差,疾病缓解率低,易复发,长期生存时间短,预后不佳。此类患者化疗方案选择要考虑年龄、一般健康状况、重要脏器功能以及家庭经济状况等综合因素,制定个体化治疗至关重要。有条件者完善细胞遗传学及分子生物学检测,中危患者标准剂量化疗方案优于低强度化疗方案;低危及高危患者一般状况较好,无明显器官功能障碍者,建议接受标准剂量化疗方案化疗,并加强支持治疗,争取尽快降低肿瘤负荷,延长生存时间。

### 参考文献

- [1] 林冬,周春林,魏辉,等. 822 例成人急性髓系白血病的临床特点及疗效分析——单中心报道[J]. 中华血液学杂志,2014,35(12):1058-1064.
- [2] 岑岭,姜玉,张修文,等. 老年与非老年急性单核细胞白血病的细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2017,34(4):611-613.
- [3] CAZZOLA M. Introduction to a review series: the 2016 re-

vision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2361.

- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017 年版)[J]. 中华血液学杂志,2017,38(3):183-184.
- [5] MEDEIROS B C, SATRAM-HOANG S, HURST D, et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States[J]. Ann Hematol, 2015, 94(7):1127-1138.
- [6] 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(9):1213-1215.
- [7] SHIN S H, CHO B S, PARK S S, et al. Comparison of the modified low-dose cytarabine and etoposide with decitabine therapy for elderly acute myeloid leukemia patients unfit for intensive chemotherapy: [J]. Oncotarget, 2018, 9(5):5823-5833.
- [8] KIM D S, KANG K W, YU E S, et al. Selection of elderly acute myeloid leukemia patients for intensive chemotherapy: effectiveness of intensive chemotherapy and subgroup analysis[J]. Acta Haematol, 2015, 133(3):300-309.
- [9] ROSS K, GILLESPIE-TWARDY A L, AGHA M, et al. Intensive chemotherapy in patients aged 70 years or older newly diagnosed with acute myeloid leukemia[J]. Oncology Research, 2015, 22(2):85-92.
- [10] 王建祥. 规范我国成人急性髓系白血病诱导治疗完全缓解患者的分层治疗[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(1):1-2.

(收稿日期:2018-05-09)

## 《中国临床保健杂志》被美国 EBSCO 文献数据库正式收录

近日,收到美国 EBSCO(艾博思科)文献数据库的通知,本刊正式被 EBSCO 文献数据库收录。EBSCO 数据库是世界著名检索系统之一,是世界上最大的多学科学术期刊数据库和综合性商业资源全文数据库。至此,本刊已被美国 EBSCO 文献数据库、美国《化学文摘》(CA)、美国《乌利希期刊指南》(网络版)、英国国际农业与生物科学研究中心(CABI)数据库等多家国际著名检索系统收录。在此,衷心感谢广大作者、读者多年来的大力支持,使本刊在学术论文水平、期刊出版水平方面得到显著提升!欢迎国内外保健医学、老年医学、临床医学工作者踊跃向本刊投稿!