

DCAG 方案治疗难治复发淋系肿瘤 6 例疗效分析



寇丹婷, 冯延丽, 何雨晨, 葛繁梅

延安大学附属医院血液科 (陕西延安 716000)

【摘要】目的 探讨地西他滨 + 阿糖胞苷 + 阿克拉霉素 + 粒细胞集落刺激因子 (DCAG) 方案治疗难治复发淋系肿瘤的有效性及安全性。**方法** 回顾性分析延安大学附属医院血液科 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 6 例难治复发淋系肿瘤患者的临床资料, 评估其疗效。**结果** 6 例患者中, 急性 B 淋巴细胞白血病 (B-acute lymphoblastic leukemia, B-ALL) 4 例、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例、外周 T 细胞淋巴瘤 1 例。患者在 1 疗程诱导化疗方案结束后, 总反应率为 100%, 不良反应以血液科患者化疗后均会出现的三系细胞减少及相应并发症为主, 通过对症治疗后均能得到纠正。**结论** DCAG 方案治疗难治复发淋系肿瘤的有效性及安全性尚可, 但病例数较少, 需进一步收集更多临床病例。

【关键词】 DCAG 方案; 淋系肿瘤; 难治复发

Effect of DCAG regimen in the treatment of refractory recurrent lymphoid neoplasm in 6 cases

KOU Danting, FENG Yanli, HE Yuchen, GE Fanmei

Department of Hematology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China

Corresponding author: GE Fanmei, Email: Gfmei@126.com

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of decitabine + cytarabine + acclarithromycin + granulocyte colony stimulating factor (DCAG) regimen in the treatment of refractory recurrent lymphoid neoplasm. **Methods** A retrospective analysis was conducted on 6 patients with refractory relapsed lymphoid neoplasm in the department of hematology, Yan'an University Affiliated Hospital from January 2020 to December 2021, and to evaluate the curative effect. **Results** Among all the cases, 4 cases were with B-acute lymphoblastic leukemia (B-ALL), 1 case was with diffuse large B-cell lymphoma and 1 case was with peripheral T-cell lymphoma. After 1 course of induction chemotherapy, the overall response rate of the patients was 100%, and the adverse reactions were mainly the erythrocyte leukocyte and thrombocytopenia and corresponding complications that all patients in hematology department would appear after chemotherapy, which could be corrected by symptomatic treatment. **Conclusion** DCAG regimen is effective and safe in the treatment of refractory recurrent lymphoid neoplasm, but

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202306121

通信作者: 葛繁梅, 教授, 主任医师, Email: Gfmei@126.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

the number of the cases is small, and more clinical cases need to be collected.

【Keywords】 DCAG regimen; Lymphoid neoplasm; Refractory and recurrent

淋巴细胞淋巴瘤包括 B、T、自然杀伤急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 和淋巴瘤 (lymphoblastic lymphoma, LBL)。地西他滨 + 阿糖胞苷 + 阿克拉霉素 + 粒细胞集落刺激因子 (DCAG) 方案在临床中已广泛应用于难治复发急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的治疗且疗效明显^[1], 但 DCAG 方案在难治复发淋巴瘤中的疗效暂不明确。本研究回顾性分析延安大学附属医院血液科 6 例难治复发淋巴瘤患者的临床治疗, 探讨 DCAG 方案治疗难治复发淋巴瘤的安全性及有效性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取延安大学附属医院血液科 2020 年 1 月至 2021 年 12 月收治的 6 例淋巴瘤患者为研究对象, 全部患者经形态学及组织化学检查、染色体核型分析、荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 监测、流式细胞术免疫分型、二代基因突变测序分析等检查确诊为淋巴瘤, 其中 B-ALL 4 例、BCR-ABL (+) 1 例、BCR-ABL (-) 3 例、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例、CD20 (+)、CD3T 细胞 (+)、外周 T 细胞淋巴瘤 1 例, 未见 TCR 基因重排克隆性。根据中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗专家共识, 复发 ALL 的定义为已获得完全缓解 (complete remission, CR) 患者外周血或骨髓又出现原始细胞 (比例 > 5%), 或出现髓外疾病^[2]。难治性 ALL 的定义为诱导治疗 (一般指 4 周方案或 Hyper-CVAD 方案 A 方案: 环磷酰胺、长春新碱、吡柔比星、地塞米松 / B 方案: 甲氨蝶呤、阿糖胞苷化疗) 结束未能获得完全缓解; 复发 LBL 为初次化疗完全缓解之后复发的淋巴瘤; 难治 LBL 为标准化疗 4 周期后肿瘤缩小小于 50% 或病情进展, 经标准化疗完全缓解后半年内复发, 完全缓解后 2 次及以上或造血干细胞移植后复发^[3]。以上 6 例患者均符合难治复发淋巴瘤诊断标准, 纳入标准: ①根据专家共识确诊为难治复发淋巴瘤; ②年龄大于 18 岁、小于 60 岁, 无严重的基础疾病; ③应用 ALL 及

LBL 常规方案诱导化疗未完全缓解或形态学完全缓解而血细胞计数未完全恢复 (CRi)。本研究已取得患者及家属知情同意。

1.2 治疗方法

全部患者常规方案诱导化疗失败后采用 DCAG 方案再诱导化疗, 具体方案如下: 地西他滨 $20 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{d}^{-1}$, 静滴, d1-4 天; 阿柔比星 $14 \text{ mg/m}^3 \cdot \text{d}^{-1}$, 静滴, d1-4 天; 阿糖胞苷 $10 \text{ mg/m}^3/\text{q12 h}$, 皮下注射, d1-14 天; 粒细胞集落刺激因子 $200 \text{ ug/m}^3 \cdot \text{d}^{-1}$, 皮下注射, d1-14 天。外周血白细胞大于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 停药。

患者化疗期间辅以止呕、护胃、护心、护肝、水化、碳酸氢钠碱化等对症支持治疗, 注意休息, 避免着凉, 避免肺部感染, 加强漱口, 避免口腔真菌感染, 同时预防病毒感染导致的带状疱疹。血红蛋白 $< 70 \text{ g/L}$ 时输注红细胞, 血小板 $< 20 \times 10^9/\text{L}$ 时输注血小板, 出现发热或感染症状时首先应用广谱抗生素控制感染, 其次根据症状及辅助检查明确感染部位调整抗菌药物, 并送检血培养或分泌物培养, 同时监测半乳糖甘露聚糖、1-3- β -D-葡萄糖等真菌感染指标以预防真菌感染。根据血象定期复查血常规, 决定是否需要输注红细胞、血小板及人重组粒细胞集落刺激因子, 根据药物不良反应定期监测肾功能及电解质, 记录化疗不良反应、合并症。化疗方案结束后复查骨髓象、淋巴结活检以评价疗效。

1.3 观察指标

淋巴瘤的临床评估需要结合临床症状、体征及辅助检查、综合病史, 如年龄、性别, 有无发热超过 $38.3 \text{ }^\circ\text{C}$ 、寒战、盗汗、6 个月内体重无故减轻超过 10%、恶性肿瘤史等, 这些因素可能预示着疾病复发, 同时还可测量淋巴结大小, 但体格检查的敏感性因人而异, 因此 CT 及 PET-CT 已用于评估淋巴瘤的疗效^[4]。ALL 治疗反应的定义: (1) CR: ①外周血无原始细胞, 无髓外白血病; ②骨髓三系造血恢复, 原始细胞 $< 5\%$; ③中性粒细胞绝对计数 (absolute neutrophil count, ANC) $> 1.0 \times 10^9/\text{L}$; ④血小板计数 (platelet count, PLT) $> 100 \times 10^9/\text{L}$; ⑤ 4 周

内无复发。(2) CRi: $PLT \leq 100 \times 10^9/L$ 和 (或) $ANC \leq 1.0 \times 10^9/L$, 其他应满足 CR 的标准。总反应率 (overall response rate, ORR) = $CR+CRi^{[3]}$ 。

1.4 统计分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 正态分布的计量资料以均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述、采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评估

6 例患者中, 男性 4 例、女性 2 例, 平均年龄 (46.17 ± 11.74) 岁。全部患者中缓解 6 例, 其中 CR4 例、CRi2 例, 总反应率为 100%。取得缓解的 6 例患者中, 4 例患者继续采用 DCAG 方案维持化疗: 2 例 2 疗程、1 例 4 疗程、1 例 5 疗程。取得缓解的 6 例患者维持缓解的中位时间为 10.5 个月, 其中 2 例未再复发, 继续维持, 巩固治疗; 3 例复发后仍诱导化疗, 其中 1 例给予氟达拉滨 + 环磷酰胺方案后行 CAR-T 细胞免疫治疗后骨髓缓解, 1 例给予苯达莫司汀 + 替雷利珠单抗 + 西达苯胺 + 吉西他滨方案免疫治疗,

并发颅内出血, 1 例继续给予 DCAG 方案诱导化疗, 并发肺部感染、菌血症; 1 例复发后未化疗, 给予对症支持治疗, 发生肺部感染死亡, 见表 1。

2.2 非血液学不良反应

所有患者均完成 1 疗程化疗, 未因严重不良反应而终止化疗方案, 均出现消化道不良反应, 给予甲氧氯普胺等对症治疗后缓解。2 例患者出现急性心力衰竭、1 例出现肝损害、1 例出现带状疱疹, 通过强心、利尿、保肝、抗病毒等对症治疗后均得到纠正, 未出现严重的急、慢性胰腺、肝、肾功能衰竭。

2.3 血液学不良反应

所有病例均出现不同程度的三系细胞减少, 减少程度、临床表现、对应时间及输注血小板、红细胞等情况见表 2。其中白细胞在化疗后平均 11 天时可达到的中位最低值为 $0.30 \times 10^9/L$, 中性粒细胞缺乏持续的中位时间为 6 天, 在此期间, 临床症状及胸部 CT 等影像学显示, 4 例患者出现肺部感染, 其中 2 例合并真菌感染, 经过拉氧头孢、比阿培南、卡泊芬净等药物抗感染治疗后好转; 6 例患者均需输注血小板, 其中 1 例出现皮肤瘀点、

表1 DCAG方案治疗难治复发淋系肿瘤的疗效

Table 1. The efficacy of DCAG in the treatment of refractory recurrent lymphoid neoplasm

| 病例 | 性别 | 年龄 (岁) | 类型 | 疗效评估 | 疗程 | 维持缓解中位时间 (月) |
|----|----|--------|-----------|------|----|--------------|
| 1 | 男 | 24 | B-ALL | CR | 1 | 7 |
| 2 | 男 | 52 | B-ALL | CRi | 2 | 9 |
| 3 | 女 | 51 | 弥漫大B细胞淋巴瘤 | CR | 4 | 16 |
| 4 | 男 | 38 | B-ALL | CRi | 1 | 9 |
| 5 | 女 | 53 | B-ALL | CR | 5 | 16 |
| 6 | 男 | 59 | 外周T细胞淋巴瘤 | CR | 2 | 12 |

表2 各项血细胞值、出现或持续时间及需要输注的血小板及红细胞数目

Table 2. The values of each blood cell, the time of occurrence or duration, and the amount of platelets and red blood cells to be transfused

| 病例 | 中性粒细胞最低值 ($\times 10^9/L$) | 白细胞最低值 ($\times 10^9/L$) | 中性粒细胞最低值时间 (天) | 白细胞最低值时间 (天) | 粒细胞缺乏持续时间 (天) | PLT $< 20 \times 10^9/L$ 时间 (天) | 输注悬浮红细胞数 (U) | 输注血小板数 (U) |
|----|------------------------------|----------------------------|----------------|--------------|---------------|---------------------------------|--------------|------------|
| 1 | 0.03 | 0.25 | 11 | 12 | 11 | 6 | 12 | 2 |
| 2 | 0 | 0.29 | 11 | 11 | 6 | 4 | 0 | 2 |
| 3 | 0.14 | 0.29 | 9 | 9 | 6 | 2 | 8 | 3 |
| 4 | 0.04 | 0.37 | 10 | 10 | 10 | 9 | 14 | 2 |
| 5 | 0.11 | 0.96 | 15 | 15 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 6 | 0.05 | 0.31 | 13 | 13 | 2 | 1 | 4 | 1 |

瘀斑, 1 例出现粪便隐血试验阳性、血尿及球结膜出血, 辅以补充冷沉淀、纤维蛋白原等纠正凝血后好转; 所有患者在化疗前后均感乏力及不同程度的头晕, 其中 5 例需要输注悬浮红细胞给予支持。患者出现的三系细胞减少通过支持、对症

治疗得以纠正, 未出现头颅出血及脓毒血症等严重不良反应。6 例患者化疗后红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板计数均较化疗前下降, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表3 化疗前后红细胞、白细胞、血红蛋白、血小板计数变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3. Changes of red blood cell, white blood cell, hemoglobin and platelet count before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | 红细胞计数 ($\times 10^{12}/L$) | 白细胞计数 ($\times 10^9/L$) | 血红蛋白计数 (g/L) | 血小板计数 ($\times 10^9/L$) |
|-----|------------------------------|---------------------------|-------------------|---------------------------|
| 化疗前 | 3.04 \pm 1.13 | 2.24 \pm 0.94 | 97.67 \pm 36.35 | 72.67 \pm 63.84 |
| 化疗后 | 2.62 \pm 0.67 | 1.63 \pm 1.77 | 83.17 \pm 19.11 | 28.00 \pm 13.27 |
| t值 | 1.713 | 0.821 | 1.738 | 2.077 |
| P值 | 0.147 | 0.449 | 0.143 | 0.092 |

3 讨论

淋系肿瘤包括 ALL 及 LBL。ALL 是成人最常见的白血病之一, 其复发率高, 临床死亡率高, 且易中枢浸润; LBL 是一种常见的恶性造血肿瘤, 由于其异质性, 具有不同的临床和病理特征, 虽然目前的免疫化疗方案改善了临床疗效, 但仍有不少患者预后较差, 复发频繁, 因此难治复发淋系肿瘤急需寻找新的靶点及化疗药物^[5]。DCAG 方案已广泛应用于 AML 的化疗, 地西他滨具有抑制 DNA 甲基化酶的作用, 目前低甲基化药物已被批准用于 AML 和骨髓增生异常综合征的治疗^[6]。有研究表明, 白血病及 LBL 也存在甲基化过程, CpG 岛的 DNA 超甲基化通常导致肿瘤抑制基因转录沉默, DNA 的甲基化存在于正常造血和细胞发育的过程中, 但 DNA 甲基化也会导致白血病及 LBL 的表观遗传学畸变, 调节发病机制中涉及的基因表达, 从而导致肿瘤的发生^[7-8]。阿糖胞苷 + 阿克拉霉素 + 粒细胞集落刺激因子 (CAG) 预激方案在难治复发 ALL 的化疗中已取得疗效, 且有研究证明急性淋巴细胞表面有 G-CSF 受体, G-CSF 与阿糖胞苷具有协同作用, 使细胞毒作用充分发挥, 因此淋系肿瘤的甲基化过程为 DCAG 方案治疗淋系肿瘤提供了分子依据及理论基础^[9-11]。DCAG 方案应用于难治复发淋系肿瘤, 为患者提供了新的治疗思路, 为造血干细胞移植及 CAR-T 细胞免疫疗法争取了时间, 延长了患者的生存期, 可用于一线化疗方案无效的淋系肿瘤患者的试验性治疗。

本研究对 DCAG 方案应用于 6 例难治复发淋系肿瘤进行了分析, 结果显示疗效尚可, 且不良反应均可控制, 但由于临床中个体差异较大, 化疗方案的安全性和有效性尚不明确, 未来应扩大病例数进一步探索。

参考文献

- Xu Q, Li Y, Jing Y, et al. Epigenetic modifier gene mutations-positive AML patients with intermediate-risk karyotypes benefit from decitabine with CAG regimen[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5): 1457-1467. DOI: [10.1002/ijc.32593](https://doi.org/10.1002/ijc.32593).
- 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南 (2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(9): 705-716. [Hematology and Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Leukemia Lymphoma Group, Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(9): 705-716.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001).
- Dada R. Diagnosis and management of follicular lymphoma: a comprehensive review[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(3): 152-163. DOI: [10.1111/ejh.13271](https://doi.org/10.1111/ejh.13271).
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014,

- 32(27): 3059–3068. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.8800](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800).
- 5 Liu MK, Sun XJ, Gao XD, et al. Methylation alterations and advance of treatment in lymphoma[J]. *Front Biosci(Landmark Ed)*, 2021, 26(9): 602–613. DOI: [10.52586/4970](https://doi.org/10.52586/4970).
- 6 Xu Q, Li Y, Jing Y, et al. Epigenetic modifier gene mutations–positive AML patients with intermediate–risk karyotypes benefit from decitabine with CAG regimen[J]. *Int J Cancer*, 2020, 146(5): 1457–1467. DOI: [10.1002/ijc.32593](https://doi.org/10.1002/ijc.32593).
- 7 Nordlund J, Syvänen AC. Epigenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia[J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 51: 129–138. DOI: [10.1016/j.semcancer.2017.09.001](https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.09.001).
- 8 Maćkowska N, Drobna-Śledzińska M, Witt M, et al. DNA methylation in T–cell acute lymphoblastic leukemia: in search for clinical and biological meaning[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3): 1388. DOI: [10.3390/ijms22031388](https://doi.org/10.3390/ijms22031388).
- 9 Li X, Liu L, Zhang Y, et al. Efficacy of cytarabine, aclarubicin and granulocyte colony–stimulating factor (CAG) regimen compared to FLAG regimen for adult patients with relapsed/refractory Philadelphia chromosome–negative acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leukemia Research*, 2015, 39(11): 1201–1206. DOI: [10.1016/j.leukres.2015.08.013](https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.08.013).
- 10 吴艳玲, 薛胜利, 孙爱宁, 等. CAG 方案清除 T 细胞急性淋巴细胞白血病细胞株 A3 细胞作用机制的研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2008, 16(6): 1279–1282. [Wu YL, Xue SL, Sun AN, et al. Mechanism of CAG regimen eliminating T–cell acute lymphoblastic leukemia A3 cell line[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2008, 16(6): 1279–1282.] <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/ChlQZXJpb2RpY2FsQ0hJTmV3UzIwMjMxMjI2EhJ6Z3N5eHl4enoyMDA4MDYwMDcaCGxoemJmY2ps>
- 11 薛胜利. 预激方案对难治、复发 ALL 治疗的临床及机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2011. [Xue SL. A study of the priming regimen's efficacy and mechanism in eradicating leukemic cells when applied on refractory and relapsed ALL[D]. Suzhou: Suzhou University, 2011.] DOI: [10.7666/d.y1991859](https://doi.org/10.7666/d.y1991859).
- 收稿日期: 2023 年 06 月 15 日 修回日期: 2023 年 12 月 28 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 寇丹婷, 冯延丽, 何雨晨, 等. DCAG 方案治疗难治复发淋巴瘤 6 例疗效分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(2): 149–153. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202306121](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202306121).
Kou DT, Feng YL, He YC, et al. Effect of DCAG regimen in the treatment of refractory recurrent lymphoid neoplasm in 6 cases[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(2): 149–153. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202306121](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202306121).