

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.05.015

小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征的 Meta 分析

赵龙, 席亚明, 郭敏, 成娟, 李婷

Effectiveness and Safety of Low-dose Decitabine for Intermediate- or High-risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): A Systematic Review

ZHAO Long, XI Yaming, GUO Min, CHENG Juan, LI Ting

*Institute of Hematology Department of Hematology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China**Corresponding Author: XI Yaming, E-mail: xi yaming02@163.com*

Abstract: Objective To assess the clinical effectiveness and safety of low-dose decitabine compared with best supportive care for intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). **Methods** The related documents were searched on the PubMed, Embase, Cochrane Library, CNKI, and CBM databases from 1995 to 2012. Randomized controlled trials (RCTs) about Low-dose decitabine alone or combined with best supportive care for MDS were retrieved. The methodological quality of the included studies was assessed according to the Cochrane Reviewer's Handbook. Meta-analyses were performed using RevMan 5.0 software. **Results** Three RCTs involving 984 patients with MDS were included. Results of Meta-analysis showed that significant differences were found in overall response(OR)[OR = 22.9, 95%CI(7.51, 69.85), $P < 0.00001$], partial response (PR)[OR = 17.23, 95%CI(2.27, 130.76), $P = 0.006$], hematology improve(HI)[OR = 3.21, 95%CI(1.53, 6.75), $P = 0.002$], median survival time [13.5 vs. 7.3 months, $P < 0.05$], grade 3 or 4 febrile neutropenia [OR = 4.85, 95%CI(2.55, 9.21), $P < 0.00001$], but not in complete remission(CR)[OR = 6.39, 95%CI(0.25, 166.49), $P = 0.26$], grade 3 or 4 thrombocytopenia [OR = 2.35, 95%CI(0.63, 8.69), $P = 0.2$] between DEC and BSC regimen. **Conclusion** The low-dose decitabine can improve overall response, partial response and Hematology improve; however, it also increases grade 3 or 4 febrile neutropenia.

Key words: Myelodysplastic syndrome(MDS); Decitabine; Meta-analysis; Systematic review

摘要:目的 系统评价小剂量地西他滨治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、Embase、中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)1995—2012年间发表的关于小剂量地西他滨治疗 MDS 的文献资料。并纳入随机对照试验(RCT),采用 Review manager 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 3 篇随机对照试验(RCT),共 894 例患者。Meta 分析结果显示,地西他滨与支持治疗相比,总生存率(OR)[OR = 22.9, 95%CI(7.51, 69.85), $P < 0.00001$]、部分缓解率(PR) [OR = 17.23, 95%CI(2.27, 130.76), $P = 0.006$]、血液学改善(HI)[OR = 3.21, 95%CI(1.53, 6.75), $P = 0.002$]、中位生存期(MST)[13.5 月 vs. 7.3 月, $P < 0.05$]、Ⅲ/Ⅳ级发热伴中性粒细胞减少[OR = 4.85, 95%CI(2.55, 9.21), $P < 0.00001$] 差异有统计学意义。完全缓解率(CR)[OR = 6.39, 95%CI(0.25, 166.49), $P = 0.26$]、Ⅲ/Ⅳ级血小板减少症[OR = 2.35, 95%CI(0.63, 8.69), $P = 0.20$] 差异无统计学意义。**结论** 小剂量地西他滨可提高骨髓增生异常综合征患者总体生存率和部分缓解率,有助于血液学改善。但是增加Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症的发生,部分患者也会出现血小板减少症、恶心呕吐、腹泻等不良反应。

关键词: 骨髓增生异常综合征;地西他滨;Meta 分析;系统回顾

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A

收稿日期:2012-07-05;修回日期:2012-09-12

作者单位:730000 兰州,兰州大学第一医院血液科 血液病研究所

通信作者:席亚明, E-mail: xi yaming02@163.com

作者简介:赵龙(1985-),男,硕士在读,主要从事血液系统肿瘤基础和临床研究

0 引言

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一种起源于造血干/祖细胞的异质性克隆性疾病,其主要特征是病态造血,难治性血细

胞减少,高风险向急性白血病转化,尤其是中高危类型 MDS,临床预后较差^[1-2]。MDS 主要根据 FAB 协作组和 WHO 进行分类,多种评分系统用于预后,最为常用的是国际预后积分系统(international prognostic scoring system, IPSS),IPSS 依据骨髓原始细胞、染色体核型、外周血细胞计数将 MDS 分为低危(Low)0 分;中危-1(Int-1)0.5~1.0 分;中危-2(Int-2)1.5~2.0 分;高危(High)≥2.5 分。目前国内外一致主张对 MDS 患者进行危险分层治疗:低危患者常采用支持疗法;中、高危患者需要进行化疗,但疗效低、复发率高。惟一能治愈 MDS 的措施是异基因造血干细胞移植,但不适用于大多数诊断 MDS 的老年患者^[3]。MDS 一旦转化为 AML (MDS/AML)治疗效果差,缓解率低。治疗相关并发症和死亡率均较高,是临床治疗难点。第 53 届 ASH 会议将阿扎胞苷和地西他滨推荐为 IPSS 中危-2 和高危 MDS 患者的一线治疗方案。地西他滨(5-杂氮 2'-脱氧胞苷,达珂)是一种 DNA 甲基化转移酶抑制剂,最早发现于 1964 年,用于 AML 的治疗。2006 年 5 月,美国 FDA 批准地西他滨用于 MDS 的治疗,2009 年 8 月,该药在我国免临床试验上市^[4]。但其作用于 MDS 患者的疗效尚不明确。本文采用系统评价的方法对小剂量地西他滨和常规支持治疗的疗效和安全性进行对比分析,为临床医师提供有效的循证证据。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究设计 随机对照试验,无论是否采用盲法、分配隐藏,文体、语种不限。

1.1.2 研究对象 (1)确诊为骨髓增生异常综合征。(2)纳入研究的研究方法,诊断标准,干预措施相似。(3)根据国际预后积分系统(IPSS),纳入研究的入组患者为中高危患者。(4)累积疾病评定≤2。(5)纳入研究者无严重心血管疾病和急性髓性白血病等其他恶性疾病。

1.1.3 干预措施 地西他滨+支持治疗组(DEC) vs. 支持治疗组(BSC)。

1.1.4 结局指标 根据 MDS 国际工作组(international working group, IWG)^[5]。采用主要结局指标:无进展生存期(PSF)、完全缓解率(CR)、总体缓解率(OR)、部分缓解率(PR)、Ⅲ/Ⅳ级发热伴中性粒细胞减少症、Ⅲ/Ⅳ级血小板减少症、恶心、呕吐等不良反应。

1.2 检索策略

以“骨髓增生异常综合征”、“地西他滨”、“达珂”

为中文主题词计算机检索中国期刊全文数据库,中国生物医学文献数据库从 1995 年到 2011 年 3 月间的文献资料,并手工检索《中华血液学杂志》,《临床血液学杂志》等血液病学杂志,同时检索灰色文献。

采用 PubMed(MeSH)和自由词检索相结合的方式,以:“Myelodysplastic Syndrome”“MDS”“Decitabine”、“Dacogen”“5-Aza-2'-deoxycytidine”为英文检索词检索 PubMed、Embase、Cochrane Library 数据库 1995 年 1 月到 2012 年 6 月间的文献资料。并追查纳入文献的参考文献,对于不能下载到全文的文献,内容不全的文献,主动联系作者,予以咨询和索取。纳入文献全为随机对照试验(包括多中心随机对照试验)。

1.3 资料提取与质量评价

文献检索、纳入与排除、质量评价及数据提取由两名研究者独立完成,如果不能达成一致意见则与第三名研究者讨论决定。首先通过题目和摘要确定研究的相关性,如果不能明确是否纳入,则通过阅读全文来确定,并按预先设计的表格提取资料。

按照 Cochrane Handbook 5.0.1 质量评估标准,对纳入文献资料的随机选择方法,是否分配隐藏,盲法,意向性分析,随访时间,偏倚来源进行方法学评价。

1.4 统计学方法

利用 Cochrane 协作网提供的 Review manager 5.0 软件进行统计学分析,分类变量采用比值比(OR)作为效应量表示结果。合并分析之前对试验资料进行异质性分析,根据异质性分析结果决定统计分析模型;若 $P < 0.05$ 且 $I^2 \geq 5\%$ 是表明差异有统计学意义时,采用随机效应模式进行合并分析,并进行敏感度分析,寻找异质性来源。若纳入文献间无异质性,则采用固定效应模式。发生偏倚则采用漏斗图显示,并使用 SPSS 17.0 软件进行直线回归分析。

2 结果

2.1 检索结果和资料特征

初检地西他滨治疗骨髓增生异常综合征相关中文文献 113 篇,英文文献 447 篇,先阅读文献摘要和题目,初筛文献,排除非临床试验,重复发表和同一研究内容的文献共 375 篇。通过阅读全文,最终纳入文献 3 篇共 894 例患者(均为随机对照试验)。其中 1 篇为多因素随机对照试验。见图 1。

2.2 纳入文献的特征

纳入的三篇随机对照实验(randomized controlled trial, RCT)随访时间都大于 1 年,有两篇对随机方法情况进行了描述。但对盲法未提及。三篇失访率都 < 20%,见表 1。

表 1 纳入研究的一般情况及质量评价

Table 1 The characteristics and quality assessment of selected studies

Study	Country	Patients	Age		Follow-up time	Therapeutic schedule		Quality Grade	End points
			DEC	BSC		DEC	BSC		
Lübbert 2011 ^[6]	9 countries include 40 centers	119/114	69(60-90)	70(60-86)	2.5 years	Decitabine 15 mg/m ² , Tid, for 3days, repeated every 6 weeks, for 2 cycles. Also, given BSC	Supportive care measures include Transfusion of red cells, platelet and use of G or GM-CSF	Grade B	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨
Kantarjian 2007 ^[7]	America	115/376	64(37/89)	64(35/84)	10 years	Decitabine 20mg/m ² , Qd, for 5 days (or 10 mg/m ² , 10 days), repeated every 6weeks, for 2 cycles. Also, given BSC	Sportive care measures include Transfusion of Red Cells, platelet and use of G or GM-CSF	Grade B	①⑤
Kantarjian 2006 ^[8]	America	89/81	70(65/76)	70(62/74)	3 years	Decitabine 15 mg/m ² , tid, for 3days, repeated every 6 weeks, for 2 cycles. Also, given BSC	Sportive care measures include Transfusion of Red Cells, platelet and use of G or GM-CSF	Grade B	①②③ ④⑤⑥ ⑦⑧⑨

Note:①complete remission;②partial response;③overall response;④hematology improve;⑤median survival time;⑥grade III or IV febrile neutropenia;⑦grade III or IV thrombocytopenia;⑧nausea;⑨diarrhea;DEC: decitabine;BSC: best supportive care

2.3 疗效评价

2.3.1 完全缓解率(CR) 三篇 RCT 均报道了 CR, 异质性检验结果显示各研究间存在异质性 $I^2 = 87\%$, $P < 0.05$, 采用随机效应模式进行合并。Meta 分析结果显示 DEC 组与 BSC 组之间 CR 差异无统计学意义 [$OR = 6.39, 95\%CI(0.25, 166.49), P = 0.26$], 见图 1。小剂量地西他滨治疗 MDS 与支持治疗相比不能明显改善完全缓解率。

2.3.2 血液改善(HI) 有两篇 RCT 均报道了 HI, 异质性检验结果提示各研究间无异质性 ($I^2 = 62\%$, $P = 0.11$), 采用固定效应模式进行合并。Meta 分析结果显示两组间 HI 差异有统计学意义 [$OR = 3.21, 95\%CI(1.53, 6.75), P = 0.002$], 见图 2。小剂量地西他滨可以提高血液学改善。

2.3.3 中位生存期(MST) 三篇文献均报道了 MST, Lübbert 等^[6]的研究发现, DEC 组 vs. BSC 组 [6.6 月 vs. 3.0 月; HR, 0.68, 95% CI (0.52, 0.88), $P = 0.004$]。Kantarjian 等^[7]报道, DEC 组 vs. BSC 组 [22 月 vs. 12 月, $P < 0.001$]。Kantarjian 等^[8]报道 DEC 组 vs. BSC 组 [12.0 月 vs. 6.8 月, $P = 0.03$]。三篇 RCT 均提示中位生存期差异有统计学意义。小剂量地西他滨可提高 MDS 患者中位生存期。

2.3.4 部分缓解率(PR) 两篇 RCT 报道了 PR, 异质性检验结果显示各研究间无异质性 $I^2 = 0, P = 0.99$, 采用固定效应模式进行合并。Meta 分析结果显示两组间 PR 差异有统计学意义 [$OR = 17.23, 95\%CI(2.27, 130.76), P = 0.006$]。小剂量地西他滨可提高患者部分缓解率。

2.3.5 总体生存率(OR) Lübbert 与 Kantarjian

等^[6,8]均报道了 OR, 异质性检验结果提示各研究间无异质性 ($I^2 = 0, P = 0.65$), 采用固定效应模式进行合并。Meta 分析结果显示两组间 OR 差异有统计学意义 [$OR = 22.9, 95\%CI(7.51, 69.85), P < 0.00001$], 小剂量地西他滨可明显改善患者总体生存率。

2.4 安全性评价

2.4.1 III/IV级发热伴中性粒细胞减少 两篇文献报道了发热伴中心粒细胞减少, 异质性检验结果提示各研究间无异质性 ($I^2 = 0, P = 0.69$), 采用固定效应模式进行合并。Meta 分析结果显示两组间 III/IV级发热伴中性粒细胞减少差异有统计学意义。 [$OR = 4.85, 95\%CI(2.55, 9.21), P < 0.00001$], 见图 3。小剂量的地西他滨会提高中性粒细胞减少的风险。

2.4.2 III/IV级血小板减少 两篇文献都报道了 III/IV级血小板减少, 异质性检验结果提示各研究间存在异质性 ($I^2 = 90\%$, $P < 0.00001$), 采用随机效应模式进行合并, Meta 分析结果显示两组间 III/IV级血小板减少差异无统计学意义 [$OR = 2.35, 95\%CI(0.63, 8.69), P = 0.2$], 见图 4。

2.4.3 呕吐 两篇文献报道了呕吐, 异质性检验结果提示各研究间无异质性 ($I^2 = 40\%$, $P = 0.20$), 故采用固定效应模式进行合并, Meta 分析结果显示两组间呕吐差异无统计学意义 [$OR = 0.59, 95\%CI(0.14, 2.47), P = 0.47$]。

2.4.4 腹泻 两篇文献报道了腹泻, 异质性检验结果显示各研究间无异质性 ($I^2 = 0, P = 0.61$), 故采用固定效应模式进行合并, Meta 分析结果显示两组间腹泻差异无统计学意义 [$OR = 0.68, 95\%CI(0.20, 2.31), P = 0.54$]。

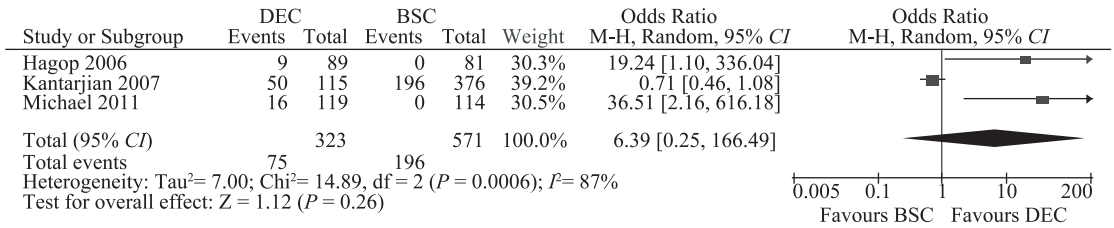


图 1 两组完全缓解率的 Meta 分析

Figure 1 Meta analysis of CR between the two regimens

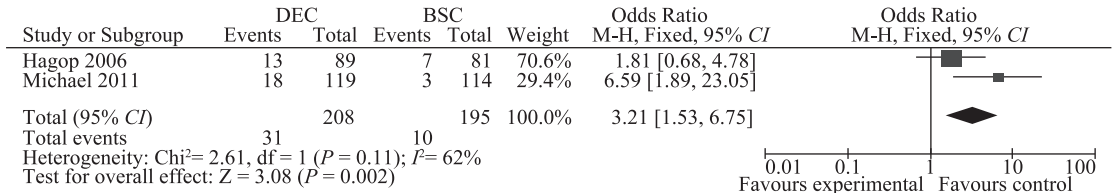


图 2 两组血液学改善的 Meta 分析

Figure 2 Meta analysis of hematology improve between the two regimens

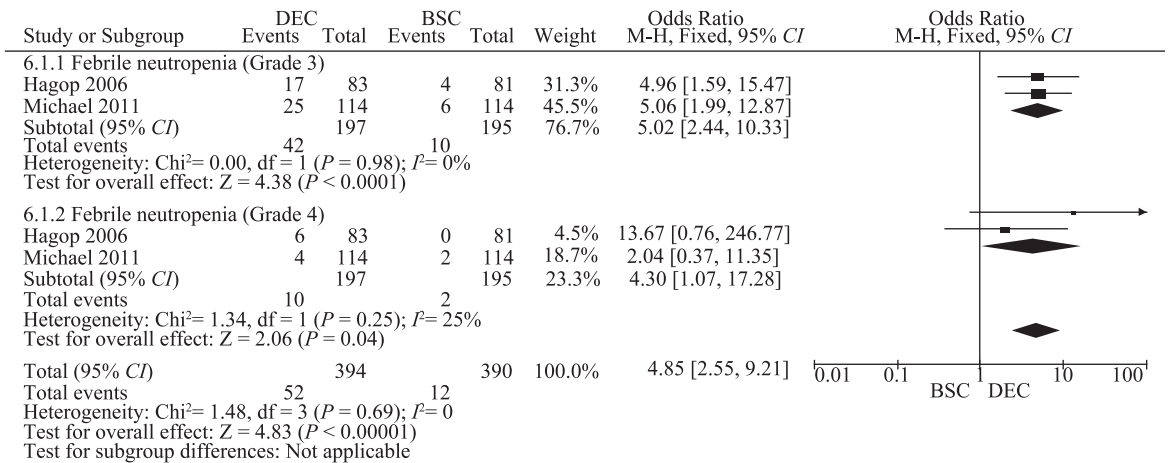


图 3 两组 III / IV 级发热伴中性粒细胞减少的 Meta 分析

Figure 3 Meta analysis of CR between the two regimens

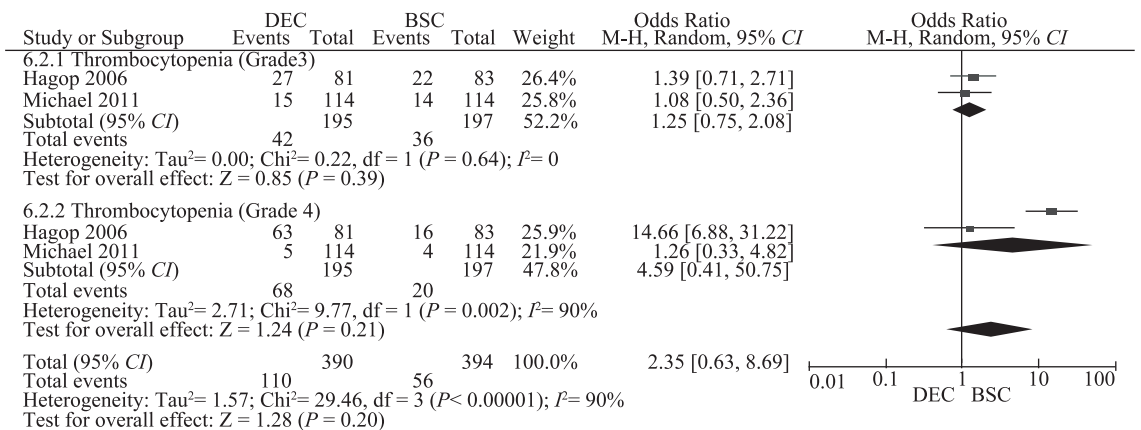


图 4 两组 III / IV 级血小板减少的 Meta 分析

Figure 4 Meta analysis of Grade III or IV Thrombocytopenia between the two regimens

3 讨论

本研究共纳入随机对照实验(RCT)3篇,共894例患者。Meta分析显示小剂量地西他滨治疗

中高危骨髓增生异常综合征,与支持治疗相比,可提高患者总体生存率、部分缓解率、中位生存期、有效改善血液学指标。但是使用地西他滨可增加患者发

热性中性粒细胞减少的风险。而完全缓解率、Ⅲ/Ⅳ级血小板减少、呕吐、腹泻等指标两者之间差异无统计学意义。

DNA 甲基化是表观遗传学中一种重要的修饰,即在甲基化转移酶的催化下,将活性甲基转移至胞嘧啶 C5 位上,形成 5-甲基胞嘧啶^[9]。目前普遍认为 DNA 的过度甲基化是 MDS 的发病机制之一^[10-11]。Jiang 等^[12]通过检测 184 例 MDS/AML 患者 807 个基因的 1 505 个 CpG 岛的甲基化情况发现,几乎所有的患者都存在异常的 DNA 甲基化,在高危患者具有更高的平均甲基化水平及更多的启动子区异常甲基化,基因甲基化的异常明显高于染色体的异常^[13]。

地西他滨作为特异的 DNA 甲基化转移酶抑制剂,可逆转 DNA 的甲基化过程,诱导肿瘤细胞向正常细胞分化或诱导肿瘤细胞凋亡。在一项地西他滨治疗老年高危 MDS 患者的Ⅱ期临床试验中,约 25% 患者达 CR 或 PR,在 10 mg/(m²·d) × 10 天,每次持续给药 1 h,反应率达 86%,CR 28%,PR 9%^[14];一项Ⅲ期临床试验结果显示,地西他滨用量 15 mg/m²,8 小时/次 × 3 天,每次持续 3 h,总反应率为 25%,CR 10%,PR 15%^[15]。在肿瘤细胞内,地西他滨被脱氧胞苷激酶磷酸化,以磷酸盐的形式与 DNA 掺合。高浓度的地西他滨掺合可抑制 DNA 合成诱导细胞死亡,发挥其细胞毒作用;低浓度的地西他滨掺合可替代肿瘤细胞内的胞嘧啶与 DNA 甲基化转移酶共价结合,使 DNA 甲基化转移酶失活但不会导致细胞死亡^[16]。

本研究的局限性:(1)纳入研究的病例数较少,各研究间结局指标不一,并存在异质性。(2)未对患者的年龄和疾病分级进行统计学分析,可能对结果产生影响。综上所述,小剂量的地西他滨可以有效提高中高危骨髓增生异常综合征患者的总体生存率、部分缓解率,并改善血象。但应注意预防和治疗中性粒细胞减少等不良反应。对于老年 MDS 患者及不能耐受强烈化疗及不能进行骨髓移植的中高危患者,小剂量地西他滨可作为一线药物。此药是否改善疾病无进展生存,预防 MDS/AML 转化等指标尚需大样本的临床试验。

参考文献:

[1] Bennett JM; MDS Foundation's Working Group on Transferrin Iron Overload. Consensus statement on iron overload in myelodysplastic syndromes[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(11): 858-61.

[2] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2008, 111(10):4841-51.

[3] Blum W. How much? How frequent? How long? A clinical guide to new therapies in myelodysplastic syndromes[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2010, 2010:314-21.

[4] Gao Y, Ping BH, Zhou SY. Decitabine for treatment of myelodysplastic syndrome in an elderly patient and review of literature[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2012, 32(2):280-2. [高雅,平宝红,周淑芸.地西他滨治疗老年骨髓增生异常综合征 1 例并文献复习[J].南方医科大学学报, 2012, 32(2):280-2.]

[5] Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, *et al.* Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 2000, 96(12):3671-4.

[6] Lübbert M, Suciu S, Baila L, *et al.* Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):1987-96.

[7] Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, *et al.* Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience[J]. *Cancer*, 2007, 109(6):1133-7.

[8] 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):1794-803.

[9] Miranda TB, Jones PA. DNA methylation: the nuts and bolts of repression[J]. *J Cell Physiol*, 2007, 213(2):384-90.

[10] Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer[J]. *Nat Rev Genet*, 2002, 3(6):415-28.

[11] Leone G, Voso MT, Teofili L, *et al.* Inhibitors of DNA methylation in the treatment of hematological malignancies and MDS[J]. *Clin Immunol*, 2003, 109(1):89-102.

[12] Jiang Y, Dunbar A, Gondek LP, *et al.* Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML[J]. *Blood*, 2009, 113(6):1315-25.

[13] Shen L, Kantarjian H, Saba H, *et al.* (2005). CpG island methylation is a poor prognostic factors in myelodysplastic syndrome patients and is reversed by decitabine therapy results of a phase III randomized study[J]. *Blood*, 2005, 106(11pt1):790.

[14] Bhalla KN. Epigenetic and chromatin modifiers as targeted therapy of hematologic malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(17):3971-93.

[15] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, *et al.* Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 109(1):52-7.

[16] Rius M, Stressemann C, Keller D, *et al.* Human concentrative nucleoside transporter 1-mediated uptake of 5-azacytidine enhances DNA demethylation[J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1):225-31.