

小剂量地西他滨治疗异基因造血干细胞移植后早期复发髓系恶性血液病患者的疗效分析

许国发^{1,2} 陈婷¹ 刘焕凤¹ 简诗佳¹ 高蕾¹ 张诚¹ 刘耀¹ 张曦¹ 孔佩艳¹

¹陆军军医大学第二附属医院新桥医院血液科,重庆 400037;²重庆市涪陵中心医院血液科 408000

通信作者:孔佩艳,Email:peiyankong@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.011

Efficacy of low-dose decitabine in the early relapse of malignant hematological diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Xu Guofa^{1,2}, Chen Ting¹, Liu Huanfeng¹, Lin Shijia¹, Gao Lei¹, Zhang Cheng¹, Liu Yao¹, Zhang Xi¹, Kong Peiyan¹

¹Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China; ²Department of Hematology, Chongqing Fuling Central Hospital, Chongqing 408000, China

Corresponding author: Kong Peiyan, Email: peiyankong@163.com

近年来地西他滨(DAC)广泛应用于中高危骨髓增生异常综合征(MDS)及难治性急性髓系白血病(AML)患者的诱导化疗和移植预处理,同时DAC也探索性地应用于防控allo-HSCT后的复发^[1],并成为分离移植抗白血病(GVL)和移植抗宿主病(GVHD)的治疗策略之一^[2-3]。基于上述理论,新桥医院血液科从2014年6月开始尝试小剂量DAC用于髓系恶性血液病allo-HSCT后早期复发患者的治疗,本文收集自2014年6月7日至2016年10月17日期间治疗的15例患者,对其临床特征和治疗转归分析总结如下。

病例与方法

1. 病例资料:收集新桥医院2014年6月7日至2016年10月17日allo-HSCT后早期复发使用小剂量DAC的髓系恶性血液病患者,早期复发定义为(满足下列条件之一):植入指标[短串联重复序列(STR)或性染色体]<90%、流式监测异常免疫表达阳性细胞>10⁻⁴、PCR检测融合基因阳性或骨髓原始细胞>5%且≤10%。排除下列患者:①KPS评分≤60分者;②估计生存期≤3个月者;③移植后全面复发(骨髓涂片原始细胞>20%)的患者;④使用小剂量DAC同时行化疗、嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)治疗、二次移植的患者;⑤严重感染、心、肾或肝功能不全,及存在脑功能紊乱的患者;⑥合并其他恶性肿瘤需要治疗者;⑦髓外复发者。本研究通过我院伦理委员会审批,经患者及其监护人知情并签署知情同意书。

2. 治疗方法:所有患者一经确定早期复发,快速减停免疫抑制剂,并予小剂量DAC治疗。DAC方案:5~10 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,连续5 d为1个疗程,每6~8周重复,最多8个疗程。根据患者情况联合或不联合供者淋巴细胞输注

(DLI)。中性粒细胞<0.5×10⁹/L予G-CSF升白细胞治疗,PLT低于20×10⁹/L时输注单采去白细胞的血小板,HGB低于70 g/L时输注去白细胞的红细胞。

3. 观察指标、疗效判断和不良反应评价:中位随访352(111~843)d,随访截止时间为2018年4月17日。定期复查血常规、肝肾功能、骨髓形态学、免疫分型、融合基因、染色体或STR等。移植后疗效评价:完全缓解(CR_{MRD}-):骨髓未见原始细胞,病态造血消失,STR≥98%,免疫分型阴性。部分缓解(PR_{MRD}-):骨髓原始细胞比例较前减低,病态造血较前恢复,但未完全消失,微小残留病(MRD)量减少;STR升高。总有效率(ORR):CR_{MRD}-和PR_{MRD}-患者占总病例数的百分率。不良反应参照WHO急性及亚急性化疗药物不良反应分级标准^[4]。

结 果

1. 患者一般特征:共纳入15例患者,男6例,女9例,中位年龄27(5~49)岁,其中<18岁者7例,≥18岁者8例。患者一般特征见表1。疾病诊断:AML 13例,MDS、慢性粒单核细胞白血病(CMML)各1例。初诊时11例有遗传学异常,4例无遗传学异常。移植前达到完全缓解11例,部分缓解2例,未缓解2例。6例为HLA全相合移植,9例为亲缘HLA半相合移植。早期复发时的情况:免疫分型阳性8例,植入指标下降7例,原始细胞出现2例,遗传学复现3例,2种及以上复发方式者5例。其中11例移植后1年以内复发,4例1年以上复发。

2. 小剂量DAC疗效:首次使用小剂量DAC距移植的中位时间为199(55~950)d。总体疗效分析:使用DAC后15例患者中10例达CR_{MRD}- ,其中1个疗程后即达CR_{MRD}-

6例,2个疗程达CR_{MRD}-2例,3个疗程达CR_{MRD}-1例,4个疗程达CR_{MRD}-1例;PR_{MRD}-3例,均复发死亡;未缓解2例,均死亡。总CR_{MRD}-率为66.7%(10/15),ORR为86.7%(13/15)。15例中共7例发生全面复发,DAC治疗后中位107(33~397)d复发,复发率为46.7%(7/15);7例全面复发患者中,5例死于疾病复发,1例复发后失访,1例死于DLI后的重度GVHD。至随访终点共8例存活,其中7例患者为无病存活,

1例髓外复发(乳腺包块活检证实为髓系白血病浸润)院外治疗。非复发相关死亡率13.3%(2/15),无病生存(DFS)率为46.7%(7/15),总生存(OS)率为53.3%(8/15)(表1)。亚组分析示伴有遗传学异常的11例患者中全部有效,9例达CR_{MRD}-,4例不伴遗传学异常者仅1例达CR_{MRD}-,1例MRD持续阳性,2例无效。对年龄分层分析发现,小剂量DAC对<18岁的患者同样有效,7例<18岁患者5例有效,4例达

表1 15例小剂量地西他滨(DAC)治疗异基因造血干细胞移植后早期复发髓系恶性血液病患者临床特征、疗效及转归

| 例号 | 年龄(岁) | 诊断 | 遗传学异常 | 移植前状态 | 移植方式 | 首次使用DAC距移植时间(d) | DAC疗程 | 是否联合DLI | 疗效 | DAC前GVHD | DAC后GVHD | 转归 |
|----|-------|---------------------|---|--------------|--------------|-----------------|-------|---------|---------------------|---------------------|-----------------|--------|
| 1 | 女 46 | AML-M ₆ | WT1阳性;46,XX,-20,+mar | CR | 亲缘HLA 3/6相合 | 710 | 3 | 是 | CR _{MRD} - | I度皮肤及胃肠道 | Ⅲ度皮肤、Ⅱ度胃肠道、Ⅱ度肝脏 | 死于感染 |
| 2 | 女 16 | AML-M _{2a} | 无 | 未缓解 | 亲缘HLA 4/6相合 | 243 | 2 | 是 | 未缓解 | Ⅱ度皮肤、Ⅰ度胃肠道、双眼痛、尿痛 | 无 | 死于复发 |
| 3 | 男 49 | MDS-RAEB-2 | 无 | CR | 同胞全相合 | 693 | 4 | 否 | PR _{MRD} - | Ⅱ度皮肤、Ⅰ度胃肠道、Ⅰ度肝脏、关节痛 | 无 | 死于复发 |
| 4 | 女 44 | AML-M ₃ | FLT3-ITD阳性 | PR | 无关全相合 | 55 | 6 | 是 | CR _{MRD} - | 无 | 无 | 二次移植 |
| 5 | 女 36 | AML-MRC | WT1、NPM1阳性 | CR | 亲缘HLA 7/10相合 | 127 | 3 | 是 | PR _{MRD} - | 无 | 无 | 死于复发 |
| 6 | 男 49 | AML-M ₁ | AML1-ETO,WT1阳性 | CR | 同胞全相合 | 950 | 8 | 否 | CR _{MRD} - | Ⅲ度皮肤 | 无 | 无病存活 |
| 7 | 男 8 | AML-M ₃ | 无 | CR, Ly+ AML | 亲缘HLA 4/6相合 | 724 | 1 | 是 | 未缓解 | 无 | 无 | 死于复发 |
| 8 | 女 7 | AML-M ₂ | TET2,ASXL1突变 | PR | 同胞全相合 | 125 | 3 | 是 | PR _{MRD} - | 无 | 无 | 复发后失访 |
| 9 | 男 6 | AML-M ₅ | NF1, DNMT3A, ASXL1 突变, EVI1 阳性; 46, XY, +9, der(9;17)(q10;q10)/46, XY, add(17)(p11) | CR | 无关全相合 | 199 | 8 | 否 | CR _{MRD} - | 无 | 无 | 无病存活 |
| 10 | 女 27 | AML-M ₄ | CBFβ-MYH11/ABL 阳性, c-KIT D816V 型突变; 46, XX, inv(16)(p13q22) | CR | 同胞全相合 | 163 | 2 | 是 | CR _{MRD} - | 无 | Ⅲ度皮肤 | 髓外复发 |
| 11 | 男 6 | AML-M ₄ | 无 | CR, 初诊 高白细胞 | 同胞HLA 9/10相合 | 266 | 5 | 是 | CR _{MRD} - | 无 | 无 | 无病存活 |
| 12 | 女 9 | AML-M ₂ | AML1-ETO阳性; 46, XX, t(8;21)(q22;q22) | CR, MRD 持续阳性 | 亲缘HLA 5/10相合 | 79 | 8 | 是 | CR _{MRD} - | 无 | Ⅰ度皮肤 | 无病存活 |
| 13 | 女 5 | AML-M ₂ | AML1-ETO阳性; 46, XX, t(8;21)(q22;q22)/46, idem, t(13;16)(p11;q22) | CR | 亲缘HLA 4/6相合 | 206 | 1 | 否 | CR _{MRD} - | Ⅱ度皮肤、Ⅳ度胃肠道、Ⅱ度肝脏 | Ⅱ度肝脏 | 死于GVHD |
| 14 | 男 35 | AML-M ₃ | DNMT3A, NPM1, FIT3-ITD突变 | CR | 同胞HLA 5/10相合 | 76 | 5 | 否 | CR _{MRD} - | 无 | 无 | 无病存活 |
| 15 | 女 27 | CMML | EVI1 阳性; t(3;3)(q21;q26)+5/+7/-11/+12 | 未缓解 | 亲缘HLA 9/10相合 | 55 | 6 | 否 | CR _{MRD} - | 无 | 无 | 无病存活 |

注:AML:急性髓系白血病;MDS-RAEB-2:骨髓增生异常综合征难治性贫血伴原始细胞增多2型;MRC:伴骨髓增生异常相关改变;CMML:慢性粒-单核细胞白血病;CR:完全缓解;PR:部分缓解;Ly+AML:伴淋系抗原表达的AML;MRD:微小残留病

CR_{MRD}⁻; 8例≥18岁的成年患者全部有效, 6例达CR_{MRD}⁻。9例联合DLI的患者中, 7例有效, 5例达CR_{MRD}⁻; 6例未联合DLI的患者中, 6例全部有效, 5例达CR_{MRD}⁻, 联合DLI疗效并不优于未联合DLI组患者。

3. 不良反应及GVHD情况: 常见的不良反应为3~4级血液学不良反应(9例)、1~2级胃肠道反应(9例)、肝功能损害(6例, 其中3~4级4例), 无心血管事件发生, 无明显感染发生。5例患者在DAC治疗前存在GVHD, 使用DAC后3例症状消失, 1例减轻, 另1例加重。2例无GVHD表现者在使用小剂量DAC后分别出现I度和III度皮肤GVHD。4例合并使用DLI, 其中2例出现新发GVHD和1例GVHD加重, 1例GVHD消失, 3例未合并使用DLI者2例GVHD消失, 1例减轻。

讨 论

目前国际上通用的allo-HSCT后复发的防治策略包括快速减停免疫抑制剂、DLI、大剂量IL-2、化疗、二次移植、探索性CAR-T治疗^[5-6]。Han等^[7]及Pusic等^[8]发现DAC在髓系恶性血液病allo-HSCT后的维持治疗、防止复发中疗效确切, 毒副作用轻微、可控、不需中断治疗。Ganguly等^[1]发现DAC在allo-HSCT后全面复发前抢先治疗可有效控制髓系白血病的复发。基于上述文献支持, 我们探索采用5~10 mg·m⁻²·d⁻¹×5 d, 每6~8周1次的治疗策略控制allo-HSCT后早期复发。本组病例中, 总CR_{MRD}⁻率为66.67% (10/15), ORR为86.6% (13/15), 非复发相关死亡率为13.33% (2/15), DFS率和总生存率(OS)分别为46.67% (7/15)、53.33% (8/15)。主要不良反应为3~4级血液学和肝功能异常, 发生率分别为60.0%和26.67%, 且发现单独使用小剂量DAC可减轻GVHD, 与DLI合并可加重GVHD。

最近的研究发现DAC在AML/MDS治疗中的疗效与其基因突变的关系非常明确。Welch等^[9]通过基因测序和序列测序发现具有细胞遗传学不良组缓解率明显高于标危组和低危组患者, TP53突变者缓解率为100.0%。我们的研究显示, 对DAC治疗无反应的2例患者均无遗传学异常, 11例有遗传学异常的患者全部有效, 9例达CR_{MRD}⁻, 与上述研究一致。本组例12为AML1-ETO阳性的儿童患者, 前2个疗程使用DAC 10 mg/d×5 d方案, 融合基因持续低水平状态、均未转阴, 第3~4个疗程改为15 mg/d×5 d方案后AML1-ETO持续转阴6个月。提示更大剂量的DAC可能有更好的抗白血病效应, 特别是对于儿童患者; 对于无遗传学异常患者增加DAC用量是否可以提高疗效也有待进一步探索, 但同时需考虑其毒副作用可能增加的问题。我们前期研究还发现1例AML1-ETO伴复杂核型、DNMT3A、NPM1、WT1、EVI1、TET2、ASXL1、FLT3-ITD和NF1基因突变者对DAC反应良好^[10]。

目前关于去甲基化药物(DAC或阿扎胞苷)联合DLI治疗尚无前瞻性研究, 而本研究显示合并DLI似乎并未增加CR率和ORR, 而加重GVHD。关于DAC的疗程及是否停药

也是目前有争议的问题之一。有研究主张至少使用4个疗程DAC^[11]。也有认为8个疗程可达最优疗效^[8]。本研究中1个疗程后达CR_{MRD}⁻及完全植入的患者较多(6/15), 后续维持的次数也有差异, 与患者的依从性有关。1例患者(例4)2个疗程达MRD阴性, 共行6个疗程DAC后停药, 但停药后88 d全面复发, 行二次移植存活至今; 另1例患者(例10)停药后发生髓外复发。相关研究提示DAC对髓外复发白血病疗效差, 故我们入组标准排除了髓外复发者, 本研究例3、例10初为骨髓复发, 分别经4、2个疗程DAC输注后出现骨髓及乳腺髓外复发, 提示DAC亦不能有效预防髓外复发, 目前认为可能需要包括CAR-T等新治疗方法预防髓外复发。相关研究表明DAC对儿童患者是有效及安全的^[12], 本研究显示小剂量DAC对儿童同样有效, CR率和ORR分别为57.1%和71.4%。我们还发现, 全相合移植后复发的患者经DAC治疗后的反应率高于半相合移植者, 推测可能与在半相合强大的预处理条件下, 依然复发的患者预后更差有关。

综上, 小剂量DAC治疗allo-HSCT后复发的AML/MDS患者是有效和安全的, 需要更大样本的前瞻性研究证实其对DFS和OS的影响。开展相关研究探索潜在的作用机制及寻找特异性靶向治疗人群是未来的研究方向, 同时需要对早期复发DAC有效患者的后续防止再次复发的个体化措施进行更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] Ganguly S, Amin M, Divine C, et al. Decitabine in patients with relapsed acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(4): 549-550. DOI: 10.1007/s00277-012-1607-y.
- [2] Zhu Y, Zhao H, Zhang X, et al. Decitabine before Low-Dose Cytarabine- Based Chemotherapy Combined with Human Leukocyte Antigen-Mismatched Stem Cell Microtransplantation Improved Outcomes in Elderly Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5):830-835. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.085.
- [3] Choi J, Ritchey J, Prior JL, et al. In vivo administration of hypomethylating agents mitigate graft-versus-host disease without sacrificing graft-versus-leukemia [J]. *Blood*, 2010, 116(1):129-139. DOI: 10.1182/blood-2009-12-257253.
- [4] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997 [J]. *Ann Oncol*, 1999, 10(12):1419-1432. DOI: 10.1023/a:1008375931236.
- [5] 王昱. 造血干细胞移植后白血病复发的预防和治疗策略[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2014, 37(2):179-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2014.02.021.
- [6] Lynn RC, Feng Y, Schutsky K, et al. High-affinity FRβ-specific CAR T cells eradicate AML and normal myeloid lineage without HSC toxicity [J]. *Leukemia*, 2016, 30(6):1355-1364. DOI: 10.1038/leu.2016.35.
- [7] Han S, Kim YJ, Lee J, et al. Model-based adaptive phase I trial design of post-transplant decitabine maintenance in myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8:118. DOI:

10.1186/s13045-015-0208-3.

[8] Pusic I, Choi J, Fiala MA, et al. Maintenance Therapy with Decitabine after Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (10):1761-1769. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.026.

[9] Welch JS, Petti AA, Miller CA, et al. TP53 and Decitabine in Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (21):2023-2036. DOI: 10.1056/NEJ-Moa1605949.

[10] 许国发, 陈婷, 蒯诗佳, 等. 异基因造血干细胞移植前后应用地西他滨治疗骨髓增生异常综合征转化的急性髓系白血病——1例治疗经验及文献复习[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(1): 52-56. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.013.

[11] Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, et al. Hypomethylating agents after allogeneic blood stem cell transplantation [J]. Stem Cell Investig, 2016, 3:84. DOI: 10.21037/sci.2016.11.04.

[12] Glasser CL, Lee A, Eslin D, et al. Epigenetic Combination Therapy for Children With Secondary Myelodysplastic Syndrome (MDS)/Acute Myeloid Leukemia (AML) and Concurrent Solid Tumor Relapse [J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2017, 39(7):560-564. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000868.

(收稿日期:2018-12-23)
(本文编辑:刘爽)

·病例报告·

新发 ALAS2 突变 X 遗传性铁粒幼细胞贫血一例

包世杰 朱华民 童勇 郝丹 凌宇 袁雯 周婴 孙志强
 南方医科大学深圳医院血液科 518100
 通信作者:孙志强, Email: zhqsun69@163.com
 DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.012

A case report of X-linked sideroblastic anemia with novel ALAS2 gene mutation

Bao Shijie, Zhu Huamin, Tong Yong, Hao Dan, Ling Yu, Yuan Wen, Zhou Ying, Sun Zhiqiang
 Shenzhen Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518100, China
 Corresponding author: Sun Zhiqiang, Email: zhqsun69@163.com

患者,男,32岁,因“头晕、乏力2个月余,发热2 d”于2017年6月10日入院。患者2个月前出现头晕、乏力,未予重视,症状反复;2 d前出现发热,体温最高40℃,伴畏寒、寒颤。查体:重度贫血貌,全身皮肤黏膜无黄染及出血,结膜苍白,浅表淋巴结未触及肿大,胸骨无压痛,心肺腹未见明显异常,肝脾肋缘下未触及,双下肢无水肿。既往史及家族史无特殊。血常规:WBC 3.61×10⁹/L、中性粒细胞绝对值2.55×10⁹/L、HGB 49 g/L、平均红细胞体积67.5 fl、平均红细胞血红蛋白量19.8 pg、平均红细胞血红蛋白浓度294 g/L、PLT 290×10⁹/L、网织红细胞71×10⁹/L、网织红细胞百分比2.24%;血清叶酸4.1 μg/L、维生素B₁₂ 442.6 ng/L、血清铁蛋白1 952 μg/L;铁代谢五项:血清铁31.7 μmol/L、血清不饱和铁结合力1.3 μmol/L、血清总铁结合力33.0 μmol/L、转铁蛋白饱和度96%、转铁蛋白1.19 g/L;血红蛋白电泳:血红蛋白A 96.46%、抗碱血红蛋白F 1.10%、血红蛋白A2 2.44%;LDH 344 U/L;G6PD、肿瘤五项、风湿八项、Coombs 试验、免疫球蛋白五项均阴性,肝肾功能正常;α地中海贫血常见基因及3种点突变基因、β地中海贫血常见基因及缺失型基因均阴性,疑难罕见型α及β地中海贫血基因均未检测出大片段缺失和点突变。胃肠镜未见明显异常。骨髓象:增生活跃,粒系占0.220,红系占0.740,红系增生极度活跃,以中晚幼为主,胞体大小不等,可见双核及核分裂现象,成熟红细胞大小

不一,形态各异,可见椭圆形、棒状、泪滴状、棘形等异形红细胞,部分红细胞中空淡染区扩大;淋巴细胞3.5%,单核细胞、浆细胞及巨核细胞未见明显异常;铁染色:外铁(+++),内铁:I型11%,II型12%,III型24%,IV型5%。染色体核型:46,XY[20]。基因测序:ALAS2基因c.606G>C(p.Met202Ile)突变,为错义突变;对其母亲及女儿进行测序显示,患者ALAS2基因c.606G>C突变遗传自其母亲,其母亲及女儿该位点均为杂合子。诊断:X遗传性铁粒幼细胞性贫血(XLSA),予输注红细胞、维生素B₆治疗,HGB逐渐恢复正常。

讨论:本例ALAS2基因c.606G>C(p.Met202Ile)新位点突变,尚未有文献报道,其致病性尚不清,但与该变异同一位置变异c.606G>A导致氨基酸变异(M202I),其致病性已有报道,与铁粒幼细胞贫血相关。患者ALAS2基因c.606G>C变异遗传自其母,其母亲及女儿该位点均为杂合子,符合X连锁遗传方式,有可能为患者发病的致病性变异。患者母亲及女儿未发病,大多数女性携带者因ALAS2基因表达正常而不发病,但若出现X染色体失活,可出现X连锁疾病临床表现。本例ALAS2基因c.606G>C突变XLSA维生素B₆治疗有效。

(收稿日期:2019-01-20)
(本文编辑:刘爽)