

减低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征伴单系发育不良患者的疗效观察^{*}

深圳罗湖区人民医院 龚辉 陈姣 杜芳 周凌云 刘丹波 康春香^{1*}, 深圳 518001

摘要 目的: 探讨减低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征伴单系发育不良(MDS-SLD)患者的临床疗效和安全性。方法: 使用减低剂量地西他滨[15 mg/(m²·d), 连续 5 d]治疗 12 例 MDS-SLD 患者, 观察其疗效和不良反应。结果: 2 例(16.6%)获完全缓解, 1 例(8.3%)获部分缓解, 5 例(41.6%)达血液学改善, 总反应率达 66.6%。在 5 例可行细胞遗传学评估的患者中, 1 例(20.0%)获 PR。Ⅳ级血液学毒性发生率 50.0%, Ⅲ~Ⅳ级感染发生率 33.3%, 无Ⅲ~Ⅳ级出血, 无Ⅲ~Ⅳ级恶心呕吐和Ⅲ~Ⅳ级肝功能损伤。中位随访时间 16(2~32)个月, 随访期间无患者死亡。结论: 减低剂量地西他滨治疗骨髓增生异常综合征完全缓解及部分缓解率高, 药物不良反应发生率低。

关键词 骨髓增生异常综合征伴单系病态造血; 地西他滨; 减低剂量; 临床效果; 血液学毒性

中图分类号 R551.3 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190205

Clinical observation on the treatment of myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia by dose-reduced decitabine GONG Hui, CHEN Jiao, DU Fang, ZHOU Ling-yun, LIU Dan-bo, KANG Chun-xiang^{1*}. Shenzhen Luohu District People's Hospital, Shenzhen 518001, China

Abstract Objective: To observe the clinical effect of dose-reduced decitabine in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia (MDS-SLD). Methods: Clinical data of 12 cases of MDS-SLD were collected, and all patients were treated by dose-reduced decitabine (15 mg/m² intravenously once daily for 5 days). The efficacy and side-effects of therapy in these patients were evaluated. Results: Of all 12 patients, 2 cases (16.6%) achieved complete remission (CR), 1 case achieved partial remission (8.3%), 5 cases (41.6%) achieved hematologic improvement (HI), and the overall response rate (ORR) was 66.6%. Of the 5 cases in whom cytogenetic evaluation could be performed, 1 case (20.0%) achieved partial cytogenetic remission. Grade IV hematologic toxicity rate was 50.0%, and grade III-IV infection rate was 33.3%. No grade III-IV bleeding, severe nausea and vomiting (grade III-IV) and liver injury (III-IV) occurred. The median follow-up time was 16 months (2-32 months). At the end of follow-up, no patients were dead. Conclusion: In the treatment of MDS, the rate of CR and PR was high, and the incidence of adverse drug reactions was low.

Key words Myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia; Decitabine; Dose reduction; Clinical effect; Hematologic toxicity

骨髓增生异常综合征伴单系发育不良(myelodysplastic syndrome with single lineage dysplasia, MDS-SLD), 世界卫生组织(WHO) 2008 提出 MDS-难治性血细胞减少伴单系病态造血(refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD)后, 除了难治性贫血(refractory anemia, RA)还包括了难治性血小板减少(refractory thrombocytopenia, RT)、难治性中性粒细胞减少(refractory neutropenia, RN)^[1]。WHO 2016 年进行修改, 提出 MDS-SLD 指外周血一系和二系血细胞减少, 形态特征是一系细胞的病态造血(红系, 粒系和巨核系)^[2,3]。MDS-SLD 多为低危组 MDS, 若染色体核型复杂异常可为中危组^[4]。目前

没有统一的治疗方案^[5]。

去甲基化药物地西他滨(decitabine)被批准用于 MDS 不同亚型及骨髓增生异常综合征的国际预后积分系统(International Prognostic Integral System for Myelodysplastic Syndrome, IPSS)和世界卫生组织分型预后积分系统(World Health Organization classification-based prognostic scoring system, WPSS)亚组的治疗, 20 mg/(m²·d)、连续 5 d 的方法已被广泛应用, 对骨髓抑制的程度大, 感染和出血的风险大, 影响了临床使用^[6]。我们应用低剂量地西他滨治疗 12 例 MDS-SLD 患者, 探讨其对于 MDS-SLD 患者的疗效以及耐受情况, 报道如下。

资料与方法

一般资料 选择 2016 年 1 月 1 日~2018 年 12

^{*}基金项目: 深科技创新 2017(No:131)

¹中山大学附属第八医院

^{*}通信作者: 康春香, E-mail: 334656273@qq.com

月 31 日在深圳市罗湖人民医院诊治的 MDS 患者 12 例(男 8,女 4),中位年龄 52(27~83)岁;均经骨髓细胞学、骨髓活检、染色体及 MDS 相关基因检查明确诊断。其中 5 例 RA,无地西他滨以外其他药物的治疗指征;4 例 RT,3 例 RN(IPSS 评分为低危或中危-1),染色体正常 7 例,染色体异常 5 例;12 例患者临床特征,见表 1。MDS 诊断标准根据 2008 年世界卫生组织造血和淋巴系统肿瘤性疾病分类中对 MDS 的诊断和分型标准^[6]。

治疗方法 静脉滴注地西他滨(江苏豪森药业股份有限公司)15 mg/(m²·d),持续 3 h 以上,连续 5 d,每 4 周为 1 个疗程。如果发生Ⅳ级血液学毒性或危及生命的感染,则延迟治疗。使用过程中密切监测血象,骨髓抑制期注意预防感染,合并感染时使用抗生素和/或抗真菌药,根据病情决定使用细胞生长因子、输注红细胞悬液、单采血小板制剂及其他对症、支持治疗。

在至少四个治疗周期后,评估患者对治疗的反应。疗效标准根据 MDS 国际工作组(IWG)2006 年 MDS 疗效判定标准^[7],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、血液学改善(hematological improve, HI)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progression disease, PD)及总反应率(overall response rate, ORR), ORR = (CR + PR + HI)/总例数 × 100%。HI 或更好的患者继续另外 2 个周期的治疗。根据研究者的判断,允许轻微反应者和 SD 患者继续进行研究。PD 患者退出研究。在完成或停止研究后,每 3 个月对患者进行一次随访。对地西他滨有效的患者持续治疗至

PD。

疗效 12 例患者中,2 例(16.6%)达 CR, 1 例(8.3%)达 PR, 5 例(41.6%)达 HI, ORR 为 66.6%;其余 4 例患者病情无改善,其中 2 例(16.6%)SD, 2 例(16.6%)PD。在 5 例可行细胞遗传学评估的患者中,1 例获 PR。随访至 2018 年 12 月 30 日,中位随访时间 16(2~32)个月。随访期间无死亡,见表 2。

不良反应 依据 WHO 急性及亚急性化疗药物不良反应分级标准判定^[8]。所有患者在用药后均出现不同程度的骨髓抑制,白细胞最低 $0.46 \times 10^9/L$,中性粒细胞最低 $0.3 \times 10^9/L$,血红蛋白最低 40 g/L,血小板计数最低 $5 \times 10^9/L$ 。Ⅲ~Ⅳ级贫血发生率 50%,Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少发生率 41.6%,Ⅲ~Ⅳ级血小板减少发生率 33.3%,Ⅲ~Ⅳ级感染发生率 33.3%。无严重恶心、呕吐及肝功能损伤,无因药物不良反应停药患者,见表 2。

讨 论

MDS 是一种克隆性造血干细胞疾病,主要表现为贫血、感染和出血等症状,可导致难治性血细胞减少、无效造血、造血功能衰竭和病态造血等^[9],为临床常见恶性血液病之一。基因功能的表观遗传学调节是一种非常强大的细胞机制。有研究证实,DNA 甲基化导致抑制基因沉默与 MDS 的发生和进展密切相关,增加转化为急性髓性白血病的风险^[10]。

地西他滨是一种胞嘧啶核苷类似物,通过掺入 DNA 并抑制甲基转移酶导致去甲基化而发挥抗肿瘤作用。地西他滨具有双重疗效,高剂量导致 DNA

表 1 12 例 MDS-SLD 患者临床特征

例	性别	年龄(岁)	诊断	IPSS 评分	WPSS 评分	骨髓原始细胞比例(%)	染色体核型	基因
1	男	69	RA	0.5	2	4.5	正常	TET2
2	男	78	RA	0.5	1	5.6	正常	SF3B1
3	男	83	RA	0.5	1.5	0	复杂核型	SF3B1TET2
4	男	77	RT	0	1	0	正常	DNMT3A
5	男	43	RN	1	3	3	复杂核型	U2AF1
6	男	46	RA	0.5	2	0	正常	SF3B1
7	男	53	RT	0.5	2	0.5	复杂核型	-
8	女	52	RT	0.5	2	0	46xxdel(20)(q11)	-
9	女	27	RT	0.5	1	0	正常	-
10	女	59	RA	0.5	2	0	复杂核型	EGR1 DNMT3A
11	男	63	RN	1	3	3	正常	ASXL1 RUNX1 SRSF2 STAG2
12	女	51	RN	1	3	7	正常	KMT2D SF3B1 SETD2

表 2 12 例 MDS-SLD 患者疗效及不良反应

例	疗程数	疗效	Ⅲ ~ Ⅳ级贫血	Ⅲ ~ Ⅳ级中性粒细胞减少	Ⅲ ~ Ⅳ级血小板计数减少	严重感染	随访时间(月)
1	8	CR	+	0	0	0	32
2	8	PR	+	+	0	0	24
3	6	CR	0	+	0	0	14
4	6	HI	0	0	+	0	10
5	4	PD	+	0	0	+	10
6	8	HI	0	+	+	+	10
7	6	HI	0	0	+	0	10
8	3	SD	+	+	+	0	7
9	3	PD	0	+	+	+	5
10	4	HI	0	0	0	0	6
11	6	HI	+	0	0	+	2
12	3	SD	+	0	0	0	5

交联和合成受阻发挥其细胞毒作用,低剂量地西他滨通过隔离 DNA 甲基化转移酶 -1 发挥 DNA 去甲基化作用,重新激活沉默的抑癌基因^[11]。

Bejar 等^[12]通过高通量测序技术对 213 例接受去甲基化药物治疗的 MDS 患者进行了 40 个频发突变基因的检测,结果显示患者的总反应率为 47%,存在 TET2 突变但无克隆性 ASXL1 突变的患者的反应率最高($OR = 3.65, P = 0.009$),因此 TET2 突变能够鉴别最有可能从去甲基化药物治疗中获益的患者。

本研究发现 12 例 MDS-SLD 给予减低剂量地西他滨总有效率(66.6%)、CR(16.6%)、脱离输血依赖程度(46.7%)、HI 和骨髓缓解(41.7%),存在 TET2 突变但无克隆性 ASXL1 突变的患者的反应率最高,因此 TET2 突变能够鉴别最有可能从去甲基化药物治疗中获益的患者。4 例 MDS-RT 患者在减低剂量地西他滨治疗后,2 例 HI,1 例脱离血小板输注,1 例用满 3 个疗程治疗后仍无效,ORR 为 75%,证实地西他滨在改善 MDS 患者血小板输注依赖中的作用。MDS-RN 主要临床表现是中性粒细胞减少所导致的感染发热,一般无贫血和出血的表现,对于 RN 尚无统一明确的治疗措施。本研究中的 3 例 RN,1 例达 HI,1 例 SD,1 例用满 3 个疗程治疗后疾病进展,总反应率 33.3%,由此可能为 RN 患者的用药提供了重要的参考。

目前地西他滨主要用于治疗高危 MDS 患者,但大量研究发现在较低危的 MDS 患者治疗上也优于最初的支持治疗,而给药方案的不同也会导致疗效的变化,减低剂量地西他滨是否能成为 MDS-SLD 患者独特疗效的药物及最佳治疗剂量有待进一步研究。

参考文献

- 何广胜,吴德沛,孙爱宁,等. WHO2008 年骨髓增生异常综合征诊断与分型的修订[J]. 中国实用内科杂志,2010,30(5):398-403.
- 龚辉,康春香,孟凡凯,等. 骨髓增生异常综合征伴巨核细胞发育异常 3 例报告[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(4):218-283.
- 庞博,董培源,姜薇,等. 骨髓增生异常综合征伴难治性中性粒细胞减少 1 例报道[J]. 内科急危重症杂志,2018,24(1):50-51.
- Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood,2016,127(20):2391-2405.
- Sekeres MA, Schoonen WM, Kantarjian H, et al. Characteristics of US patients with myelodysplastic syndromes: results of six cross-sectional physician surveys [J]. J Natl Cancer Inst, 2008, 100 (21): 1542-1551.
- Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes; the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) TRAIL[J]. J Clin Oncol,2009,27(23):3842-3848.
- Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. Pathologica,2010,102(3):83-87.
- Fenaux P, Adès L. How we treat lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. Blood,2013,121(21):4280-4286.
- 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社. 2003. 102-103.
- 张红祥,张夏玮,李伟,等. 骨髓增生异常综合征与非造血干细胞克隆性疾病患者外周血及骨髓涂片细胞形态差异性研究[J]. 癌症进展, 2017(7):834-836.
- 杨雪良,吴亚妹,曹永彬,等. 地西他滨联合 CAG 方案治疗骨髓增生异常综合征-RAEB 及难治性急性髓性白血病的临床观察[J]. 中国实验血液学杂志,2015,23(4):1056-1065.
- Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes[J]. N Engl J Med,2011,364(26):2496-2506.

(2019-02-10 收稿 2019-03-15 修回)