

地西他滨治疗异基因造血干细胞移植 后早期复发的疗效观察

肖方¹ 刘强¹ 郭欢绪¹ 严学倩¹ 赵辉¹ 刘利¹

[摘要] 目的:观察地西他滨单药治疗急性髓系白血病(AML)/骨髓增生异常综合征(MDS)异基因造血干细胞移植后早期复发的疗效。方法:回顾性分析异基因造血干细胞移植后出现微小残留病灶(MRD)阳性的AML/MDS患者19例(其中AML 18例,MDS-EB-1 1例),使用地西他滨治疗。结果:移植后首次检测到MRD阳性中位时间为4(1~44)个月。所有患者使用地西他滨1~4个疗程,中位随访时间25(9~53)个月。15例评价为有效,总有效率78.9%(15/19),且至随访截止持续MRD阴性。9例患者使用1个疗程后MRD阴性,5例使用地西他滨2个疗程后MRD转阴,1例使用地西他滨3个疗程后MRD转阴。4例评价为疗效不佳,其中2例分别使用地西他滨2个及4个疗程,期间MRD持续阳性,后形态学复发;2例用药后1个月复查形态学复发。死亡6例,5例为疾病进展死亡,1例为使用地西他滨7个月后血常规下降,脑出血死亡。MRD阳性患者使用地西他滨治疗后中位无病生存时间17(1~30)个月,中位总生存时间19(2~30)个月。地西他滨治疗后3年预期总生存率68.0%±13.7%,3年预期无病生存率63.0%±11.1%。结论:地西他滨单药治疗可使造血干细胞移植后MRD阳性患者再次达到分子生物学缓解,提高造血干细胞移植疗效,且不良反应小,值得进一步研究。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;微小残留病灶;地西他滨

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.007

[中图分类号] R457.7 [文献标志码] A

Therapeutic efficacy of decitabine in the treatment of early recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

XIAO Fang LIU Qiang GUO Huanxu YAN Xueqian ZHAO Hui LIU Li

(Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, 710038, China)

Corresponding author: LIU Li, E-mail: liulil@medmail.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the clinical efficacy of decitabine in the treatment of early recurrence after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. **Method:** A total of 19 patients with minimal residual disease (MRD) positive after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were enrolled and treated with decitabine in this retrospective analysis, including acute myelogenous leukemia ($n=18$) and myelodysplastic syndrome-EB-1 ($n=1$). **Result:** The median time of MRD positive was 4 months (ranging from 1 to 44) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. All 19 patients received decitabine for 1-4 cycles. The median time of follow-up was 25 months (ranging from 9 to 53). Fifteen patients of them achieved complete responses after receiving the treatment of decitabine, the overall response rate was 78.9% (15/19). However, 4 cases had no response. Six patients died. The median time of overall survival was 19 months (ranging from 2 to 30). The median time of event-free survival was 17 months (ranging from 1 to 30). The estimated 3 year overall survival rate was 68.0%±13.7%, and estimated 3 year disease-free survival rate was 63.0%±11.1%. **Conclusion:** The therapy of single decitabine is effective for the patients had MRD after allogeneic stem cell transplantation.

Key words allogeneic stem cell transplantation; minimal residual diseases; decitabine

异基因造血干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前可治愈血液系统恶性肿瘤的手段。然而,复发仍是导致移植失败的主要原因。多种复发后治疗的疗效仍有待提高。移植后密切监测微小残留病灶(minimal residual disease, MRD),能在发生形态学复发前筛查具有高复发风险患者^[1]。在复发前预先干预,减少全面

复发。预先干预手段包括供者淋巴细胞输注、干扰素、CAR-T细胞治疗、靶向药物治疗以及去甲基化治疗等,常可使患者再次达分子生物学缓解,延长移植后无病生存(DFS)^[2]。但治疗后反应率低及急性移植物抗宿主病(aGVHD)是导致治疗失败的主要原因,如何减少移植后复发成为目前移植领域的研究难点和热点。去甲基化药物包括地西他滨和阿扎胞苷,已应用于allo-HSCT后复发的预防和治疗,而目前国内相关报道较少。本文总结了

¹空军军医大学第二附属医院血液科(西安,710038)
通信作者:刘利,E-mail:liulil@medmail.com.cn

2014-11-01—2018-07-31 我院 19 例行 allo-HSCT 的患者术后 MRD 阳性,应用地西他滨治疗,进行了安全性及有效性的研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

收集我科 2014-11-01—2018-07-31 期间 217 例行 allo-HSCT 的急性髓系白血病(AML)/骨髓增生异常综合征(MDS)患者,术后定期监测 MRD,共 41 例出现 MRD 阳性,其中 19 例使用地西他滨单药抢先治疗,为本研究的研究对象。19 例患者中,男 15 例,女 4 例,中位年龄 28(8~53)岁;AML 18 例,MDS-EB1 1 例;6 例患者移植前经 2~3 个疗程诱导未达完全缓解(CR),为挽救性移植,另 13 例移植前为 CR(CR1 10 例,CR2 3 例;MRD 阳性 6 例)。

1.2 移植方式

19 例均为清髓性 allo-HSCT;骨髓+外周血造血干细胞移植 3 例,外周血造血干细胞移植 16 例;单倍体移植 11 例,同胞全相合 4 例,同胞不全相合 4 例;预处理方案为改良的 Bu/Cy 4 例,FAB 9 例,CAB 6 例。

1.3 移植后 MRD 监测方法及标准

移植后每个月行骨髓形态、活检,并监测 MRD。12 例患者有可监测的融合基因,通过 PCR 法检测 MRD,连续 2 次 MRD $>10^{-4}$ 拷贝数定义为 MRD 阳性。其中融合基因包括 WT1 6 例,ETO/AML1 6 例。另 7 例无可监测的融合基因的患者则通过流式细胞仪监测 MRD,连续 2 次 MRD $>0.01\%$ 定义为 MRD 阳性。

1.4 移植后复发及治疗

检测到 MRD 后,若无明显 aGVHD 及 cGVHD,则适当减停免疫抑制剂 1 个月后复测,仍 MRD 阳性且血常规恢复情况良好者给予地西他滨 $15\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉注射,连用 5 d,治疗后 1 个月评估疗效。仍 MRD 阳性患者可重复治疗,直至 MRD 阴性、出现 3~4 度骨髓抑制、出现严重不良反应或形态学复发。

1.5 不良反应及疗效观察

所有患者治疗前常规检查血常规及肝肾功能,治疗后检测血常规,评估 GVHD。治疗后 1 个月行骨髓穿刺及活检,随后每个月随访血常规、肝肾功能及监测 MRD。

1.6 统计学处理

采用 GraphPad Prism 7.0 统计学软件进行数据分析,绘制生存曲线,估计患者的总生存(OS)率与 DFS 率。

2 结果

2.1 移植后疗效及 MRD 检测

19 例患者移植后均达形态学缓解,17 例达分

子生物学缓解,2 例移植前未缓解患者移植后形态学缓解但 MRD 阳性。移植后首次检测到 MRD 阳性中位时间为 4(1~44)个月,12 例患者移植后 6 个月内检测到 MRD 阳性。

2.2 MRD 阳性治疗及治疗反应

截至 2019 年 4 月 1 日,中位随访时间 25(9~53)个月。共 41 例患者移植后监测到 MRD 阳性,其中 22 例存在 GVHD、血常规差、活动性感染等原因,未使用地西他滨进行抢先治疗,至随访结束,14 例患者形态学复发,复发率 63.6%,5 例持续 MRD 阳性但形态学阴性,3 例未经治疗,MRD 转阴。另外 19 例患者使用地西他滨 1~4 个疗程。15 例评价为有效,总有效率 78.9%(15/19),且至随访截止持续 MRD 阴性。9 例患者使用 1 个疗程后 MRD 阴性,其中 2 例因移植前为形态学未缓解,分别再次使用 1 个疗程巩固疗效;5 例使用地西他滨 2 个疗程后转阴,其中 1 例移植前未缓解,再次使用 1 个疗程巩固,后于 14 个月后再出现 MRD 阳性,使用地西他滨治疗无效,复发死亡;1 例使用地西他滨 3 个疗程后 MRD 转阴。4 例评价为疗效不佳,其中 2 例分别使用地西他滨 2 个及 4 个疗程,期间 MRD 持续阳性,后形态学复发;2 例用药后 1 个月复查形态学复发。随访期间,死亡 6 例,5 例为疾病进展死亡,其中 1 例地西他滨治疗有效,14 个月疾病进展;4 例地西他滨治疗无效,疾病持续进展。另外 1 例为治疗 7 个月后,因感染出现移植物功能不良,血象下降,脑出血死亡。MRD 阳性患者使用地西他滨抢先治疗后中位 DFS 为 17(1~30)个月,中位 OS 为 19(2~30)个月,预期 3 年 DFS 率为 $63.0\%\pm 11.1\%$ (图 1),预期 3 年 OS 率为 $68.0\%\pm 13.7\%$ (图 2)。

2.3 地西他滨治疗的不良反应

共有 12 例患者用药后出现不同程度血常规下降,9 例为 1~2 度骨髓抑制,不需要处理。3 例患者出现 3~4 度骨髓抑制。2 例为用药 1 个疗程后,其中 1 例因 MRD 持续阳性,在血常规恢复后重复用药,共治疗 3 个疗程后 MRD 转阴,每次治疗后均出现 3~4 度骨髓抑制,第 3 个疗程减量为连续输注 3 d;1 例表现为血小板减低,至治疗后 3 个月恢复;另 1 例在连续用药 2 个疗程后出现 3 度骨髓抑制。2 例患者分别于治疗 2 个及 3 个疗程后出现皮肤 I 度 cGVHD,对症治疗后好转。

3 讨论

allo-HSCT 后复发是治疗失败的主要原因,预后极差。移植后出现 MRD 的患者复发风险大。急性白血病患者在 allo-HSCT 后出现 MRD,其后全面复发的复发率是 25%~90%^[3],而且复发后的治疗手段及效果又非常有限。因此,探索移植后复

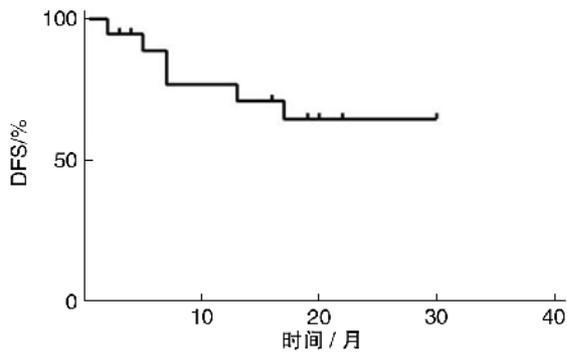


图 1 地西他滨治疗后 DFS 曲线

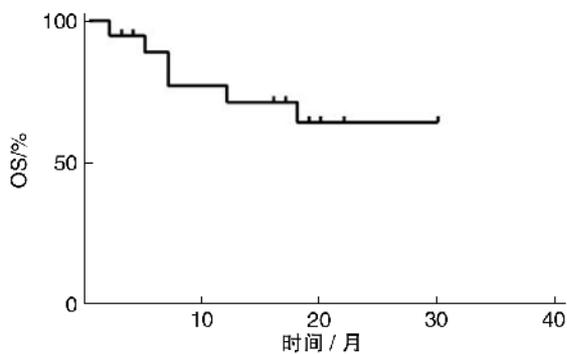


图 2 地西他滨治疗后 OS 曲线

发治疗的新策略,成为目前移植领域的研究难点和热点。

国内外研究显示,DNA 甲基化转移酶抑制剂阿扎胞苷及地西他滨有明显的抗肿瘤效应,甚至对于移植后复发患者仍有效^[4],CR 率达 20%~40%^[5]。现在,地西他滨已广泛用于难治性 AML 患者 allo-HSCT 前的诱导治疗,并可应用于移植预处理,在移植后环境中,地西他滨的应用不仅增强了移植抗白血病效应,而且减轻了 GVHD^[6-7]。尤其对于治疗后血小板计数升高、存在 TET2 及 TP53 亚克隆突变、Fas 蛋白低表达的患者,可明显获益^[8-10]。目前关于 allo-HSCT 后复发患者使用地西他滨作为挽救性治疗的研究较少。有研究显示,AML 及 MDS allo-HSCT 后血液学复发或分子生物学复发患者,地西他滨挽救性治疗总有效率为 25%,可使患者重新获得缓解,为移植后复发患者的治疗提供了新的途径^[11-13],甚至对于 ALL allo-HSCT 后复发患者,地西他滨亦是一种有效的治疗措施^[14]。

近年来,移植后 MRD 的监测及针对 MRD 清除的抢先治疗越来越受到重视。Ganguly 等^[15]回顾性分析 8 例移植后复发的 AML/MDS 患者,复发后使用地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ (1~5 个周期),总有效率为 62.5%,但对于 3 例全面复发者无效,均死于疾病进展。但耐受性良好,主要不良反应为血细胞减少。另外,国内报道应用地西

他滨治疗 allo-HSCT 术后早期复发,能够使患者再次获得缓解并达到完全供体细胞嵌合状态^[16-17]。我中心近年来致力于移植后患者早期复发的研究,在移植后严密监测 MRD,尤其移植前高危的患者。第一次出现 MRD 后,在减停免疫抑制剂同时,对于造血功能良好的患者给予地西他滨单药 ($15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$) 治疗,19 例中 15 例患者评估为有效,总有效率 78.9%,明显延长了移植后 DFS 及 OS,提高了移植疗效。但对于移植后血液学复发患者,我们前期也试用地西他滨联合化疗,效果不佳。而 MRD 阳性未抢先治疗的患者,血液学复发 63.3%。因此,移植后出现 MRD 时进行抢先治疗,预防全面血液学复发至关重要。

在 MDS/AML allo-HSCT 后的抢先治疗中,对于具体剂量问题,也进行了很多探索。目前,关于最佳剂量尚无定论。Pusic 等^[18]使用不同剂量地西他滨 ($5, 7.5, 10, 15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 5 d, 每 6 周为 1 个周期,最多 8 个周期) 治疗 24 例 allo-HSCT 后 CR 的 AML/MDS 患者,11 例有效,持续缓解。多数 GVHD 轻微及可控,与 cGVHD 的关系不明,但 3/4 级血液学毒性为 75%。因此,结合疗效及毒性,该研究认为 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 5 d, 每 6 周 1 次为最佳剂量。Ma 等^[17]使用地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 每 3 个月静脉滴注 5 d, 每次 4~6 个周期,疗效更佳,骨髓抑制等不良反应可耐受。我科采用 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 5 d, 每 6~8 周 1 次的治疗策略,有 3 例患者出现 3~4 度骨髓抑制,经对症治疗后恢复。2 例患者出现 I~II 度 GVHD, 对症治疗后缓解。提示移植后早期复发的患者对去甲基化药物总体耐受性好,无明显髓外毒性,大部分患者治疗效果良好。

总结本中心经验,我们认为对于高危 AML/MDS 患者,应在移植后严密监测 MRD,一旦发现 MRD 阳性,有早期复发证据,应在减停免疫抑制剂的同时,尽早采取安全、有效的干预措施,防止复发。地西他滨单药用于造血干细胞移植后早期复发的患者,可清除 MRD,延长移植后无病生存期,减少全面复发,提高移植的疗效;且在严密监测的情况下,不良反应可耐受。但目前我中心开展此治疗病例数仍较少,在用药时机、剂量及疗程数方面仍需进一步确定疗效。

参考文献

- [1] Oran B, Jorgensen JL, Marin D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2017, 102:110-117.
- [2] 夏凌辉,张然. 急性白血病异基因造血干细胞移植后复发的新药治疗[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(9):

- 664—668.
- [3] Kroger N, Zabelina T, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome with bone marrow fibrosis[J]. *Haematologica*, 2011, 90:291.
- [4] Tamura A, Ishida T, Saito A, et al. Low-dose azacitidine maintenance therapy after allogeneic stem cell transplantation for high-risk pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2018, 65:e27284.
- [5] Schroeder T, Rautenberg C, Haas R, et al. Hypomethylating agents after allogeneic blood stem cell transplantation[J]. *Stem Cell Investig*, 2016, 3:84.
- [6] Cruijisen M, Hobo W, van der Velden W, et al. Addition of 10-day decitabine to fludarabine/ total body irradiation conditioning is feasible and induces tumor-associated antigen-specific T cell responses[J]. *Biol Blood Marrow Transp*, 2016, 22:1000—1008.
- [7] Chiappinelli KB, Strissel PL, Desrichard A, et al. Inhibiting DNA methylation causes an interferon response in cancer via dsRNA including endogenous retroviruses[J]. *Cell*, 2017, 169:361.
- [8] Jung HA, Maeng CH, Kim M, et al. Platelet response during the second cycle of decitabine treatment predict response and survival for myelodysplastic syndrome patients[J]. *Oncotarget*, 2015, 6:16653—16662.
- [9] Uy GL, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Dynamic changes in the clonal structure of MDS/AML in response to epigenetic therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31: 872—881.
- [10] 白英英,董昌虎,晁旭,等. 表观遗传修饰与急性髓系白血病关系的研究进展[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(2):163—166.
- [11] Uy GL, Duncavage EJ, Chang GS, et al. Dynamic changes in the clonal structure of MDS/AML in response to epigenetic therapy[J]. *Leukemia*, 2017, 31: 872—881.
- [12] Sommer S, Cruijisen M, Claus R, et al. Decitabine in combination with donor Lymphocyte in fusions can induce remissions in relapsed myeloid malignancies with higher leukemic burden after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Leuk Res*, 2018, 72:20—26.
- [13] Liu XL, Zhao X, Wang C, et al. Decitabine treatment for acute myeloid leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31:171—175.
- [14] Cui JK, Xiao Y, You Y, et al. Decitabine for relapsed acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2017, 37:693—698.
- [15] 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, 92:549—550.
- [16] 王晓果,陈婷,刘焕凤,等. 小剂量地西他滨在异基因造血干细胞移植后早期复发及 cGVHD 治疗中的作用[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(12):1362—1365.
- [17] Ma Y, Qu C, Dai H, et al. Maintenance therapy with decitabine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to prevent relapse of high-risk acute myeloid leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019 Sep 18, doi:10.1038/s41409-019-0677-z. [Epub ahead of print].
- [18] 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, 21:1761—1769.

(收稿日期:2019-05-23)