

• 病例报告 •

阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习*

杨辰¹ 叶芳² 张岩³ 张怡堃⁴ 韩冰¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征;急性髓系白血病;阿扎胞苷;PD-1 单抗;信迪利单抗;疗效

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.013

[中图分类号] R733.7 [文献标志码] D

Azacitidine combined with PD-1 antibody in the treatment of elderly high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: four cases report and literature review

Summary To evaluate the efficacy and safety of azacitidine in combination with PD-1 antibody (sintilimab) in elderly patients with high risk myelodysplastic syndrome (HR-MDS) or acute myeloid leukemia (AML), we reported four cases of elderly patients with HR-MDS or AML treated with azacitidine in combination of PD-1 antibody and reviewed the related literature. For the four patients, 2 cases were males and 2 cases were females, and their median age was 75 (71 to 83) years old. Two cases were refractory HR-MDS and the others were newly diagnosed AML. Three patients were transfusion dependent before treatment. Azacitidine was administered at 75 mg/m² for 7 days, and PD-1 antibody was given at 200 mg on d8. The median treatment cycle was 4.5 (2 to 6) and the median time to response was 2 (1 to 2) months. All patients had achieved CR/CRi, with improvement of the hematological parameters. The median follow-up was 6 (3 to 10) months and the median time for progression free survival was 4.5 (3 to 6.5) months. The main adverse events were infections caused by myelosuppression which could be improved after intensive supportive care and anti-infection therapy. One patient lost response due to the delay of treatment and one patient died of hemorrhage due to the possible colon cancer. Azacitidine in combination with PD-1 antibody provides a possible effective way of treating patients with HR-MDS or AML with acceptable adverse events, which merit further prospective investigation.

Key words myelodysplastic syndrome; acute myeloid leukemia; azacitidine; PD-1 inhibitor; sintilimab; effect

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 和急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 均为起源于造血干细胞的髓系肿瘤,是老年人常见的恶性血液病^[1-2]。随着世界人口的老齡化进展,近年来,MDS 或老年 AML 的发生率显著升高,严重影响老年人的健康。由于老年 MDS/AML 患者临床状态较差、伴随疾病较多、器官功能及代偿能力不足,很难耐受强化治疗或干细胞移植,导致生存期缩短。去甲基化药物 (hypomethylating agents, HMA) 治疗的出现,给这些患者带来了希望。由于相对较高的疗效及可接受的安

全性,HMA 已被批准用于无条件接受造血干细胞移植的高危 MDS 及不耐受强化疗的 AML 的一线治疗^[3-4]。尽管单用 HMA 治疗 HR-MDS 或 AML 有效率约 28.0%~44.8%,一旦治疗失败后可选择的治疗方式有限,预后很差^[4-5]。PD-1 单抗为免疫检查点抑制剂,被批准用于黑色素瘤、非小细胞肺癌及难治性霍奇金淋巴瘤等肿瘤的治疗。近年来,有文献报道 HMA 联合 PD-1 单抗联合 HMA 治疗 HMA 失败的 MDS 及 AML 取得了 30%~33% 的疗效^[6]。此外,使用不同种类的 PD-1 单抗一线治疗初治的老年 MDS/AML 也取得了 61.9%~80.0% 的疗效,高于去甲基化单药治疗^[7]。然而,这些仅限于临床试验,在真实世界中使用的数据非常有限。目前国内尚无 HMA 联合 PD-1 单抗的研究,更无真实世界使用的数据。本文报道了近期采用阿扎胞苷联合 PD-1 单抗 (信迪利单抗) 治疗的 4 例老年高危 MDS/AML 患者多中心真实世界数据,并对相关文献进行了复习,现报告如下。

*基金项目:北京自然科学基金(No:7192168);中国医学科学院医学创新基金(No:2016-I2M-3-004);中国医学科学院中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金资助(No:2019XK320047)

¹北京协和医院血液科(北京,100730)

²北京垂杨柳医院血液科

³北京隆福医院血液科

⁴战略支援部队特色医学中心血液科

通信作者:韩冰,E-mail:hanbing_li@sina.com.cn

1 病例资料

例 1,男,71 岁,2018 年因“乏力、面色苍白 6 个月”,外院发现全血细胞减少(不详),未诊治。2019 年 6 月贫血加重,需每周输注红细胞 4 U,2019 年 7 月 13 日查血常规:WBC $2.8 \times 10^9/L$,NEUT $0.82 \times 10^9/L$,Hb 73 g/L,PLT $33 \times 10^9/L$,网织红细胞计数(RET#) $21.60 \times 10^9/L$ 。血涂片:原始细胞 1%。肝肾功能:LDH 263 U/L,ALT、ALB、Cr 正常。铁蛋白 356 ng/ml。2019 年 7 月 22 日行骨髓细胞学:增生活跃,原始细胞占 24%,三系病态造血累计 $>20\%$;铁染色:未见环型铁粒幼红细胞。骨髓活检:造血组织比例减少,粒红系比例大致正常,巨核细胞易见。Gomori:MF-0。骨髓免疫分型:CD34(+)CD117(st+)CD33(st+)CD38(part+)异常髓细胞占 11.48%,表型异常。AML/MDS DNA 测序:MPL 基因变异等位基因频率(VAF)52.93%,EZH2 基因 VAF 21.8%;染色体核型分析:46,XY[5]。既往:高血压、心功能不全、多发腔隙性脑梗、多发动脉粥样硬化史。体检:脾肋下 2 cm,质硬。诊断考虑 AML M2 型,MDS/MPN 转化可能性大,ECOG 2 分。2019 年 7 月 23 日开始给予第 1 个疗程地西他滨联合维 A 酸治疗,具体为 35 mg qd d1~5。治疗后出现 IV 度骨髓抑制,合并重症肺炎、侵袭性真菌感染,给予抗细菌、抗真菌治疗好转。分别于 2019 年 8 月 22 日、2019 年 10 月 7 日、2019 年 11 月 19 日行第 2~4 个疗程地西他滨治疗单药,具体剂量同前。4 个疗程治疗后患者仍输血依赖,每周需要输红细胞 2~4 U、血小板 1~2 个治疗量,NEUT $0.48 \times 10^9/L \sim 0.64 \times 10^9/L$,Hb 64 g/L,PLT $16 \times 10^9/L$ 。2019 年 12 月 10 日复查骨髓像:增生尚可,原始粒细胞 12%,红系增生受抑,巨核细胞 3 个。考虑单用 HMA 效果不佳,于 2020 年 1 月 3 日给予阿扎胞苷 130 mg qd iH d1~7,PD-1 单抗 200 mg d8 治疗。化疗后粒细胞缺乏进一步加重,继续给予抗感染、抗真菌、细胞因子及输血支持等治疗。2020 年 2 月 10 日 NEUT $1.65 \times 10^9/L$,Hb 84 g/L,PLT $36 \times 10^9/L$ 。骨髓像:骨髓增生 III~IV 级,粒系占 62%,原始细胞占 1.5%,仅见少数中晚幼红,巨核细胞 6 个。输血间隔较前延长,每 3 周需输注红细胞 2 U、血小板 1 个治疗量。2020 年 3 月 14 日给予第 2 个疗程信迪利单抗联合阿扎胞苷治疗同前,化疗后 1 周患者仍有粒细胞缺乏伴发热,调整抗感染治疗后体温正常,未输血。2020 年 4 月 14 日 NEUT $1.84 \times 10^9/L$,Hb 90 g/L,PLT $65 \times 10^9/L$ 。骨髓像:骨髓增生 III 级,原始细胞占 1.0%,巨核细胞 10 个,考虑 CRi。目前随访 3 个月,无不适。

例 2,女,76 岁,因“发现白细胞减少 8 年,面色苍白、乏力 7 个月”于 2019 年 8 月就诊。患者 1991

年发现白细胞减低(具体数值不详),2019 年 2 月逐渐出现面色苍白、乏力、活动后气短。2019 年 5 月外院查血常规:WBC $1.8 \times 10^9/L$,NEUT# $1.01 \times 10^9/L$,Hb 99 g/L,PLT $137 \times 10^9/L$,RET 1.0%。血涂片:原始粒细胞 2%。肝肾功能正常。2019 年 5 月 20 日骨髓涂片:骨髓增生 III 级,粒:红=1.14 : 1.00。粒系:原始粒细胞占 14%,可见粒系、红系病态造血,累计 $>15\%$ 。铁染色:未见环型铁粒幼细胞。骨髓免疫分型:CD34(st+)CD117(+)CD13(st+)CD38(part+)异常幼稚髓细胞占 8.98%,表型异常。骨髓基因:BCR-ABL、JAK2、NPM1、CBFB-MYH11、MLL-PTD、EVI-1 均阴性,WT1 及 PRAME 异常高表达。染色体:46,XX,del(5)(q13q31)[1]/57,idem,+1,+2,+8,+10,+11,+11,+13,+14,+18,+21,+22[17]/59,idem,+1,+2,+del(5)(q13q31),+8,+10,+11,+11,+13,+14,+18,+21,+21,+22[1]/46,XX[1]。2019 年 6 月开始司坦唑醇联合中药治疗(具体不详)。2019 年 8 月 22 日就诊我院,ECOG 1 分,查血常规:WBC $0.81 \times 10^9/L$,NEUT# $0.24 \times 10^9/L$,Hb 80 g/L,PLT $94 \times 10^9/L$ 。血涂片:原始细胞 2%。生化:LDH 436 U/L,Cr $91 \mu\text{mol/L}$,铁蛋白 362 ng/ml。骨穿:增生活跃,原始细胞占 16.25%。流式测定骨髓中调节 T 细胞(Treg)占 CD4⁺细胞的 4.24%(正常对照为 $3.24\% \pm 0.24\%$)。AML/MDS DNA 测序:TP53 突变 VAF 28.6%。开始加用乌苯美司 10 mg TID、EPO 10 000 iu iH Qd。2019 年 9 月 11 日复查血常规:WBC $1.08 \times 10^9/L$,NEUT# $0.49 \times 10^9/L$,Hb 81 g/L,PLT $63 \times 10^9/L$,肺 CT:双肺散在斑片索条影。考虑诊断为 MDS-EB-2,IPSS-R 10 分,极高危。既往体健。体检:无殊。2019 年 9 月 18 日开始第 1 个疗程阿扎胞苷 100 mg qd 共 7 d。化疗后 WBC 最低 $0.77 \times 10^9/L$,PLT 降至 $19 \times 10^9/L$,Hb 65 g/L,给予红细胞 2 U、血小板 1 个治疗量输注及细胞因子支持治疗好转。2019 年 10 月 23 日血常规:WBC $3.30 \times 10^9/L$,NEUT# 正常,Hb 65 g/L,PLT $135 \times 10^9/L$ 。于 2019 年 10 月 24 日开始给予第 2 个疗程联合治疗,具体为阿扎胞苷 100 mg qd iH d1~7,PD-1 单抗 200 mg d8,仍有 IV 度白细胞减低,无发热,治疗后 Hb 59 g/L,给予输注红细胞 2 U、细胞因子支持治疗后好转。2019 年 11 月 26 日复查血常规:WBC $4.45 \times 10^9/L$,Hb 102 g/L,PLT $194 \times 10^9/L$,已达血液学改善。2019 年 11 月 27 日、2019 年 12 月 26 日、2020 年 2 月 7 日、2020 年 3 月 9 日行第 3~6 个疗程阿扎胞苷+PD-1 联合治疗,具体同第 2 个疗程。治疗后出现 II 度骨髓抑制,未再输血,经支持治疗好转,无特殊不适。2020 年 3 月 28 日复查

血常规:WBC $6.8 \times 10^9/L$, NEUT# $5.62 \times 10^9/L$, Hb 113 g/L, PLT $108 \times 10^9/L$ 。血涂片:未见原始或幼稚细胞。骨穿:原始粒细胞 4%, 三系病态造血。复查骨髓中 Treg 占 CD4⁺ 细胞的 3.56%, 考虑完全缓解。目前随访 7 个月, CR 状态。

例 3, 男, 74 岁, 因“乏力、头晕 4 个月余, 加重 20 d”于 2019 年 6 月就诊。患者 2019 年 2 月初出现乏力、头晕, 无发热, 未就诊。2019 年 6 月初因症状加重, 就诊外院查血常规:WBC $1.85 \times 10^9/L$, NEUT# $0.33 \times 10^9/L$, Hb 82 g/L, PLT $24 \times 10^9/L$ 。血涂片:原始粒细胞 1%。肝肾功能、肿瘤标志物:LDH 259 U/L, 余无特殊。骨髓涂片:增生明显活跃, 原始粒细胞占 26.5%, 三系病态造血显著。骨髓活检:造血组织增多, 幼稚阶段细胞增多, 巨核细胞增多。网状纤维染色(MF-1 级)。骨髓免疫分型:可见 33.14% (占全部细胞) 的 CD34⁺/CD117⁺ 细胞, 表达 CD13、HLA-DR 和 CD38, 部分表达 CD33、CD15 和 CD4, 为异常表型的髓系原始细胞。白血病融合基因筛查阴性。AML/MDS DNA 测序:ASXL1、DNMT3A 突变。染色体核型:47, XY, +8[20]。外院给予白细胞介素-11、中药治疗无效。既往体健, 体检无异常发现。考虑 AML-M2、MDS 转化, ECOG 1 分, 于 2019 年 6 月 27 日、2019 年 8 月 1 日、2019 年 9 月 17 日、2019 年 10 月 26 日开始行第 1~4 个疗程联合治疗, 具体为阿扎胞苷 100 mg/200 mg 交替 iH d1~7 (从第 2 个疗程开始减量至 100 mg qd d1~7), PD-1 单抗 200 mg d8 治疗, 过程顺利, 治疗后出现 IV 度骨髓抑制, 给予细胞因子、输血及血小板支持治疗。4 个疗程治疗后, 2019 年 10 月 22 日复查血常规:WBC $2.76 \times 10^9/L$, NEUT# $0.98 \times 10^9/L$, Hb 92 g/L, PLT $46 \times 10^9/L$; 骨髓涂片:增生活跃, 原始细胞占 4.5%, 考虑 CRi。4 个疗程治疗后患者因肺部真菌感染延迟后续治疗。2019 年 12 月 6 日复查骨髓涂片:增生活跃, 原始细胞占 20.5%。考虑病情进展, 2019 年 12 月 12 日、2020 年 2 月 11 日给予第 1~2 个疗程阿扎胞苷联合 CAG 化疗, 化疗后 IV 度骨髓抑制伴发热, 考虑肺部混合感染, 加强抗感染治疗后好转, 2020 年 2 月底复查骨穿:增生, 尚可, 原始细胞占 2%。复查血常规:WBC $1.08 \times 10^9/L$, NEUT# $0.76 \times 10^9/L$, Hb 78 g/L, PLT $12 \times 10^9/L$ 。目前随访 10 个月, 疾病进展状态生存。

例 4, 女, 83 岁, 因“面色苍白、头晕、乏力 1 年余, 加重 3 个月”于 2019 年 8 月就诊。患者自 2018 年 3 月开始出现面色苍白、头晕、乏力, 体检发现贫血, Hb 76 g/L, WBC、PLT 正常。补铁无效。2019 年 5 月因症状加重, 就诊外院, 查血常规:WBC $16.09 \times 10^9/L$, Hb 70 g/L, PLT $462 \times 10^9/L$, RET

4.96%。铁蛋白 1250 ng/ml, 叶酸, 维生素 B₁₂ 正常。CT 见结肠肿物, 伴周边淋巴结肿大, 不排除结肠癌, 家属拒绝进一步检查及治疗。2019 年 7 月因晕倒于外院紧急输红细胞治疗 (化验结果不详), 此后需每 2 周输红细胞 2 U, 为进一步诊治入院。既往:高血压、心肌梗死、心功能不全、脑梗死、便潜血阳性病史。体检:贫血貌, 余(-), ECOG 2 分。WBC $11.3 \times 10^9/L$, Hb 55 g/L, PLT $67 \times 10^9/L$ 。骨穿:增生明显活跃, 原始粒细胞 5%, 红系、巨核系可见病态造血。骨髓免疫分型:粒系发育异常 (未见单)。AML/MDS DNA 测序:TET2 基因 VAF 23.2%。染色体:46, XX[15]。考虑 MDS-EB-1, IPSS-R 4.5 分。患者家属拒绝进行结肠镜及手术治疗。自 2019 年 8 月—2020 年 1 月共给予 5 个疗程减量阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗, 具体为阿扎胞苷 100 mg d1~3, PD-1 单抗 200 mg d4 治疗, 治疗后 II 度骨髓抑制, 2 个疗程后摆脱输血, Hb 84 g/L, 血涂片:未见原始细胞。5 个疗程后复查 Hb 102 g/L, WBC、PLT 正常, 复查骨穿:增生活跃, 原始粒细胞 3%, 巨核 15 个, 可见病态造血。2020 年 1 月 19 日因黑便、腹胀、纳差, 给予第 6 个疗程单药 PD-1 单抗 200 mg 治疗。2020 年 2 月因肠梗阻、消化道出血死亡, 生存期 6 个月。

上述 4 例患者临床资料的总结见表 1。

2 讨论及文献复习

针对老年高危 MDS/AML (年龄 ≥ 65 岁) 患者, 治疗选择有限, 相对于最佳支持治疗或小剂量化疗, 单药去甲基化治疗药物如阿扎胞苷在近年的临床应用中显示了明显的优势^[4-5], 但依然存在有效率低, 复发率高等问题。如何进一步提高阿扎胞苷治疗的有效率、改善老年 MDS/AML 患者生存, 非常重要。

近年随着免疫检查点通路被发现, 以 PD-1 单克隆抗体为代表的肿瘤免疫治疗影响了肿瘤治疗的现有格局, 显示了较大的应用潜力。PD-1 单抗已在部分实体瘤及血液肿瘤中取得了很好的疗效。前期基础研究显示, 同其他血液肿瘤一样, PD-1/PD-L1 通路在削弱 T 细胞抗白血病活性方面起到重要作用。高危 MDS 的 PD-L1、PD-L2 高表达, 而 AML 患者骨髓的 T 细胞同正常人比较, 也高表达 PD-1。在老年 AML/MDS 中, 伴有 TP53 和不良预后核型者, 其 PD-L1 阳性的 AML 原始细胞增多, 复发者也较初治者高^[6-7]。

已有研究证实 AML 患者 T 细胞的活化标志 (如 CD25, CD69, OX40) 较正常人增加, 提示其处于炎症状态, 而 PD1 阳性的耗竭 CD8⁺ T 细胞 (CD244⁺ 或 CD57⁺ 共表达) 在 AML 中显著增加, 但显然这种 T 细胞活化未能转化为抗白血病效应^[8]。在复发难治者中这一现象更加明显, 提示 T

细胞功能障碍。国内学者也发现,未治疗的 MDS 患者 Treg 细胞较正常人群明显增多,且随 MDS 危险度增高,Treg 数量增多,但在使用阿扎胞苷治疗

有效 9 个月, Treg 明显下降,治疗无反应患者的 Treg 也有增加,提示 HMA 也可影响 Treg 的数量。

表 1 4 例使用阿扎胞苷联合 PD-1 抗体患者的临床资料

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4
性别	男	女	男	女
年龄/岁	71	76	74	83
诊断	AML-M2, MDS/MPN 转化	MDS-EB-2	AML-M2, MDS 转化	MDS-EB-1
合并疾病	高血压、心功能不全、多发腔隙性脑梗、多发动脉粥样硬化	体健	体健	可疑结肠肿瘤
基因突变	MPL、EZH2	TP53	ASXL1、DNMT3A	TET2
染色体	46,XY[5]	复杂核型	47,XY,+8[20]	46,XX[15]
使用 PD-1 抗体时状态	难治	难治	初治	初治
总疗程数	2	6	4	5
起效时间	1	2	2	3
最佳疗效	CRi	CR	CRi	CRi
治疗后输血依赖状态	输血间期延长	脱离输血	脱离输血	脱离输血
不良反应	IV 度骨髓抑制粒缺发热,肺部感染	II 度骨髓抑制	IV 度骨髓抑制,肺部真菌感染	II 度骨髓抑制
结局	生存	生存	进展,生存	因消化道出血、肠梗阻死亡
PFS/月	3	6.5	5	5
OS/月	3	7	10	6

去甲基化药物如阿扎胞苷,可上调 50% 的 MDS/AML 患者中外周血及骨髓中 CD34⁺ 细胞 PD-1、PD-L1、PD-L2 表达(≥2 倍 mRNA 表达);在阿扎胞苷治疗后耐药者,30%~40% 的 AML/MDS 患者外周血及骨髓中 CD34⁺ 细胞中这些基因表达也有增加(≥2 倍 mRNA 表达),提示检查点通路可能是重要的耐药机制之一,在阿扎胞苷使用后促发了此通路的耐药出现,同时也增强了对 PD-1/PD-L1 抑制剂的敏感性^[7]。故而免疫检查点抑制剂联合阿扎胞苷治疗从理论上可有协同作用,能一定程度克服阿扎胞苷单药使用后的耐药。

自 2015 年开始已有许多尝试,将免疫检查点通路作为新的治疗靶点用于 AML 的治疗中,但在复发 AML 或去甲基化治疗失败的 MDS 患者中,单药 PD-1 抗体有效率低。MD Anderson 的 Daver 团队在 2016 年首次报道了一项 I 期的临床试验结果,纳入了 53 例复发难治 AML 患者,中位年龄 68 岁,既往接受了中位二线以上的全身治疗,给予阿扎胞苷联合 Nivolumab 进行挽救性治疗,其中可评估疗效者 35 例,总反应率(ORR)34%,高于该中心同期单药使用阿扎胞苷或地西他滨队列的 15%~18% 数据,其中 17.1% (6/35) 达 CR/CRi, 14.3%

(5/35) 达 >6 个月的血液学改善,前 8 周的死亡率为 6%。2~4 级免疫相关不良反应(irAEs)发生率为 28%,激素治疗有效。中位随访 6 个月,仅 1 例达 CR 患者出现复发进展,2 例死亡,最终 OS 为 9.3 个月^[8]。此后该研究团队也进行了阿扎胞苷联合 Nivolumab 一线治疗高危 MDS、AML 患者,ORR 分别为 80%、75%,CR 率分别为 56%、50%;irAEs 可控,激素治疗好转^[9]。Pembrolizumab 是一种靶向 PD-1 的人源化单克隆抗体。一项 Pembrolizumab 联合阿扎胞苷的多队列 I b / II 期研究(Garcia-Manero G, Blood 2016)显示,在初治和 HMA 治疗失败的高危 MDS 患者队列中,ORR 分别为 70%、30%,有少量患者长期存活,并且没有免疫介导的不良事件^[10]。2019 年 11 月,一项对比 PD-L1 抑制剂阿扎胞苷单药或联合 PD-L1 抑制剂 Durvalumab 治疗 HR-MDS 或 AML 的国际多中心 2 期随机对照研究数据显示,联合治疗组 ORR 分别为 61.9%、31.3%,均优于单药阿扎胞苷组^[11]。目前国外也有另一种 PD-L1 抑制剂 Atezolizumab 单药或联合阿扎胞苷作为一线或 HMA 失败后二线治疗 MDS 的临床试验正在进行中(NCT02508870)^[12]。

信迪利单抗(Sintilimab)作为国内生物医药自主研发的PD-1单克隆抗体,在2018年底获批在中国上市,应用于复发难治霍奇金淋巴瘤及其他血液肿瘤疾病的治疗,显示了良好疗效^[13]。基于已有的文献,我们开始在北京地区尝试在老年虚弱的MDS/AML患者中,使用PD-1(信迪利)单抗联合阿扎胞苷进行治疗。本文中4例患者中位年龄75岁,合并多种慢性疾病。例1为难治MDS/MPN转化的AML患者,前期的地西他滨治疗失败;例2为老年女性,合并非常复杂的染色体核型,基因检测显示TP53基因突变;例3是老年白血病,基因检查提示ASXL1、DNMT3A突变;例4合并可疑的结肠癌,但没有治疗机会。这几例均为预后较差的MDS/AML,本组患者比MD Anderson中心回顾的老年白血病患者基线情况(中位年龄68岁,ECOG 0~1分)更差,高龄、基础情况差限制了强化治疗的可能。

考虑到阿扎胞苷联合PD-1单抗的前期报道,除了病例1为地西他滨多程治疗难治复发外,我们对余下3例患者在初始或第2个疗程开始了阿扎胞苷+PD-1单抗联合治疗,4例患者均达到CR/CRi,血液学指标得到改善,输血依赖者可摆脱输血,患者生存质量得以提高。这几例起效时间也较快,所有患者均在2个疗程内起效,尽管例1随访时间尚短,例3最终还是进展,例4最终死于可能与消化道肿瘤相关的大出血,但可以看出,患者在一定时间内依然是获益的。本组数据显示阿扎胞苷联合PD-1单抗,无论是难治MDS,还是初治AML,均可有一定疗效。其中病例2为极高危MDS患者合并TP53突变及复杂核型,通过6个疗程联合治疗达到CR,OS为7个月,显示此方案可能在一定程度上改善预后不良因素的高危MDS/AML的生存,同时此患者治疗前后Treg明显减少,提示可能与对异常克隆的免疫监控能力的好转相关。文献表明,监测治疗前后的淋巴细胞亚群、Treg变化、CD34⁺细胞PD-L1、PD-L2、T细胞PD-1基因表达情况,对预测治疗疗效有重要意义^[14]。我们将在未来的工作中,加强相关的检测。

在我们这组数据中,4例患者治疗中未发生irAEs,均无治疗相关死亡,优于阿扎胞苷联合Nivolumab 1/2期临床数据。3例患者治疗前血细胞减少显著,在应用联合治疗后出现Ⅳ度骨髓抑制,但经过输血及细胞因子支持治疗后好转。治疗后2例患者发生肺部感染,抗感染治疗好转。例3因肺部感染延迟治疗1个月,疾病从CRi进展,提示治疗的持续性对于有效率有重要意义。例4最终死于消化道大出血及肠梗阻,经分析考虑为结肠肿瘤相关,而非治疗的不良反应。并未见到明显的irAEs,可能与例数少,用药时间短有关。不过,我

们在选择患者时,也有意避开有基础免疫病、心肺疾病患者,在治疗过程中,严密监测PD-1相关的毒副作用,做到早发现,早处理。国外研究报道的治疗MDS/AML的irAEs与实体肿瘤的不同^[13],肺炎、肾炎、结肠炎和皮炎更常见,而非实体瘤中的内分泌异常、皮疹和转氨酶升高等。PD-1单抗虽然骨髓抑制少见,但严重的irAEs可能会产生严重的后果。

综上,本研究为高龄、虚弱的高危MDS/AML患者提供了新的治疗方案的经验,但本研究纳入例数较少,随访时间短,且为回顾性研究,有待于更大样本的前瞻性临床研究确定其疗效。

参考文献

- [1] Smith A, Howell D, Patmore R, et al. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network [J]. *Br J Cancer*, 2011, 105(11): 1684-1692.
- [2] Juliusson G, Lazarevic V, Horstedt AS, et al. Acute myeloid leukemia in the real world: Why population-based registries are needed [J]. *Blood*, 2012, 119(17): 3890-3999.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97.
- [4] 李秋柏, 吴迪. 老年急性髓系白血病去甲基化药物治疗新进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(5): 307-311.
- [5] Shapiro RM, Lazo-Langner A. Systematic review of azacitidine regimens in myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia [J]. *BMC Hematology*, 2018, 18(1): 3.
- [6] Boddu P, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(4): 790-802.
- [7] Daver N, Boddu P, Garcia-Manero G, et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Leukemia*, 2018, 32(5): 1094-1105.
- [8] Daver N, Basu S, Garcia-Manero G, et al. Phase IB/II Study of Nivolumab in Combination with Azacytidine (AZA) in Patients (pts) with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML) [J]. *Blood*, 2016, 128(22): 763.
- [9] Daver N, Garcia-Manero G, Basu S, et al. Nivolumab (Nivo) with Azacytidine (AZA) in Patients (pts) with Relapsed Acute Myeloid Leukemia (AML) or Front-line Elderly AML [J]. *Blood*, 2017, 130 (Supplement 1): 1345.
- [10] Chien KS, Borthakur GM, Naqvi K, et al. Updated Preliminary Results from a Phase II Study Combining Azacitidine and Pembrolizumab in Patients with Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_1): 4240.

伴 SPTB 基因 p. E1135X 突变的遗传性球形红细胞增多症 1 例并文献复习

张启国¹ 金其川¹ 宫文玉¹ 凌春¹

[关键词] 遗传性球形红细胞增多症; Gilbert 综合征; 黄疸; SPTB 基因; 分子诊断

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.01.014

[中图分类号] R555.1 [文献标志码] D

Hereditary spherocytosis from a Chinese family with p. E1135X mutation of SPTB gene: a case report and literature review

Summary To improve the knowledge of hereditary spherocytosis(HS)with novel SPTB mutation and facilitate the molecular diagnosis in intractable cases, we reported the diagnosis and treatment process of a patient of HS from a Chinese family with severe jaundice but without anemia, and reviewed related literatures. This patient was a 16-year old male whose prominent manifestation was severe jaundice and pathological features of hepatic puncture was consistent with Gilbert syndrome. Further examinations showed that UGT1A1 gene mutation was negative. Spherocytes were observed in the peripheral smear with increased incubated osmotic fragility. A novel mutation of SPTB gene, the substitution of c. 3403G>T in exon 15, was identified in the patient and his father. After splenectomy, the patient's jaundice eased rapidly. This case report suggests that a novel SPTB mutation (NM_001024858, c. 3403G>T, Exon15) is potentially associated with HS, and molecular diagnosis is of clinical significance for the accurate identification of atypical HS cases.

Key words hereditary spherocytosis; Gilbert syndrome; jaundice; SPTB gene; molecular diagnosis

遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis, HS)是一组高度异质性疾病,由编码红细胞膜和细胞骨架蛋白的某些基因发生突变所致,其中最常见的是血影蛋白(SPTA1 和 SPTB 基因)、锚蛋白(ANK1 基因)和带 3 蛋白(SLC4A1 基因)突变。上述突变降低了将红细胞内膜骨架与脂质双层的外层相连接的蛋白质的水平,继而导致红细胞膜微囊泡形成、红细胞逐渐变为球形。球形红细胞易致溶血,机制包括红细胞变形性降低以及脾脏巨噬细胞的吞噬作用,血影蛋白的丢失似乎与溶血的严重程度特别相关^[1]。HS 诊断和处理的指南中指出 SPTB 基因、ANK1 基因、SLC4A1 基因常见

于常染色体显性遗传的 HS,新型 SPTB 基因、ANK1 基因突变则多见于常染色体隐性遗传的患者,因此 HS 的研究仍面临诸多挑战^[2]。中国人群有独特的 HS 突变谱,SPTB 占 45%,ANK1 占 45%,SLC4A1 占 10%,所有突变均为非再现的,但每一个突变对特定家庭成员是独特的,并且对大多数中国人群特异^[3]。在某些患者,相关基因的多个突变可产生协同或抑制效应,导致复杂的 HS 病理发生。若 HS 合并 Gilbert 综合征时能够导致基因型和表型的明显不一致性,引起高漏诊率,甚至临床 HS 患者的误诊。本文对 1 例伴新型 SPTB 基因(c. 3403G>T)杂合突变的 HS,患者存在严重黄疸却无贫血,最终综合临床、实验室和分子测序 UGT1A1 和遗传性红细胞增多基因组合明确了诊断,现报告如下。

¹安徽医科大学滁州临床学院(滁州市第一人民医院)血液科(安徽滁州,239000)
通信作者:张启国, E-mail: qgzhang8@sina.com

[11] Efficacy and Safety of AZA in Combination with the Anti-PD-L1 Durvalumab for the Front-Line Treatment of Older pts with AML Who Are Unfit for Intensive Chemotherapy(IC) and Pts with Higher-Risk Myelodysplastic Syndromes(HR-MDS): Results from a Large, International, Randomized Phase 2 Study[J]. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 829.

[12] Gerds AT, Scott BL, Greenberg PL, et al. PD-L1 Blockade with Atezolizumab in Higher-Risk Myelodysplastic Syndrome: An Initial Safety and Efficacy Analysis[J]. Blood, 2018, 132(Supplement 1): 466.

[13] Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(1): e12-e19.

[14] Liao D, Wang M, Liao Y, et al. A Review of Efficacy and Safety of Checkpoint Inhibitor for the Treatment of Acute Myeloid Leukemia[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 609.

(收稿日期: 2020-08-11)