

减低剂量的地西他滨治疗骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少^{*}

刘真真¹ 何广胜¹ 吴德沛¹ 孙爱宁¹ 仇惠英¹ 苗瞄¹
王秀丽¹ 方宝枝¹ 吴倩¹ 常伟荣¹ 陈子兴¹ 阮长耿¹

【摘要】 目的:总结减低剂量的地西他滨治疗 3 例骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少(MDS-RT)患者的诊疗体会。方法:起始 3 例患者均行减低剂量地西他滨治疗 1 疗程:20 mg/m²,静脉滴注 1 h,qd×3 d,之后患者 2 巩固 3 疗程,患者 3 转用免疫抑制剂治疗。结果:1 疗程结束后,患者 1 血小板 3×10⁹/L 升为 50×10⁹/L,患者 2 血小板 5×10⁹/L 升为 45×10⁹/L,均脱离输注,患者 3 仍未脱离输注,免疫抑制剂治疗无效,后进展为急性单核细胞白血病。结论:减低剂量地西他滨治疗低危的 MDS-RT 可改善血小板减少、血小板输注依赖问题,且不良反应少,值得在大样本的临床实验中检验其疗效。

【关键词】 骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少;地西他滨;减低剂量

【中图分类号】 R551.3 【文献标志码】 A 【文章编号】 1004-2806(2013)03-0165-04

Myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia treated by dose-reduced decitabine

LIU Zhenzhen HE Guangsheng WU Depei SUN Aining QIU Huiying
MIAO Miao WANG Xiuli FANG Baozhi WU Qian CHANG Weirong
CHEN Zixing RUAN Changgeng

(Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis, Ministry of Health, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006, China)

Corresponding author: HE Guangsheng, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn

Abstract Objective: To summarize the experience of dose-reduced decitabine in treating 3 patients with myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia (MDS-RT). **Method:** Dose-reduced decitabine was used to treat 3 patients with MDS-RT for the first course: 20 mg/m², iv 1 h, qd×3 d. Then No. 2 patient went on to get decitabine-treatment for 3 courses and No. 3 patient chose immunosuppressive therapy. **Result:** The platelet count of No. 1 patient increased from 5×10⁹/L to 45×10⁹/L after one course treatment and the platelet count of No. 2 patient increased from 5×10⁹/L to 45×10⁹/L. These two patients both got rid of platelet transfusion and the count of platelet was stable in the following 6 months. No. 3 Patient still depended on platelet transfusion and transformed into AML-M₅ in the next 5 months. **Conclusion:** Dose-reduced decitabine treating MDS-RT may ameliorate platelet transfusion dependence and thrombocytopenia, while its side-effect is not serious. Moreover, the efficiency of decitabine need to be tested in large sample study.

Key words myelodysplastic syndrome-refractory thrombocytopenia; decitabine; dose-reduced

^{*} 基金项目:国家科技支撑计划(No:2008BAI61B02);国家科技重大专项课题(No:2008ZX09312-026);江苏高校优势学科建设工程资助项目,高校自然科学基金研究项目(No:09KJB320015);苏州市社会发展及医药项目(No:SS08024);江苏省临床医学中心(No:ZX201102)
¹ 苏州大学附属第一人民医院 江苏省血液病研究所 卫生部血栓与止血重点实验室(江苏苏州,215006)
通信作者:何广胜, E-mail: heguangsheng@medmail.com.cn

[5] MARISAVLJEVIC D, CEMERIKIC V, ROLOVIC Z, et al. Hypocellular myelodysplastic syndromes: clinical and biological significance[J]. Med Oncol, 2005, 22: 169-175.

[6] 刘新月. 细胞发育异常——MDS 诊断关键之所在[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(11): 642-648.

[7] SCHECTER J, GALILI N, RAZA A. MDS: Refining existing therapy through improved biologic insights [J]. Blood Rev, 2012, 26: 73-80.

[8] PASSWEG J R, GIAGOUNIDIS A A, SIMCOCK M, et al. Immunosuppressive therapy for patients with myelodysplastic syndrome: A prospective randomized multicenter phase III trial comparing antithymocyte globulin plus cyclosporine with best supportive care-sak33/99[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 313-319.

(收稿日期:2012-07-06 修回日期:2012-09-05)

骨髓增生异常综合征-难治性血小板减少(MDS-RT)是 MDS 2008 年 WHO 分型中新增分类,属难治性血细胞减少伴单系病态造血(refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD)的一个亚型^[1]。该类患者病例数少,治疗效果差。2011 年 JNCCN 关于 MDS 显著血细胞减少的患者治疗尚未统一,首先要给予支持治疗,改善临床症状,对难治性血小板减少、难治性中性粒细胞减少的患者,建议阿扎胞苷/地西他滨治疗或参与临床试验,无效则免疫抑制剂治疗或中危-1 患者移植治疗。免疫抑制治疗尤其适用于年龄 60 岁,HLA-DR15 或 PNH 克隆阳性患者。地西他滨(decitabine, 5-氮杂-2-脱氧胞苷)高剂量时具有细胞毒作用,低剂量时具有去甲基化作用,其治疗 MDS 的Ⅲ期临床试验使用剂量为每疗程 135 mg/m²,表明地西他滨可延长 MDS 患者向白血病转化及死亡中位时间,长远改善预后^[2]。2006 年美国 FDA 批准地西他滨为治疗 MDS 的去甲基化药物之一。过去认为只有获得完全缓解的患者才能改变自然病程,但 Yanada 等^[3]研究发现,AML 和 MDS 患者在初次治疗时就采用靶向治疗,即使不能获得完全缓解,若获得造血改善,也能改变自然病程。我院对 3 例低危组的 MDS-RT 患者进行了减低剂量地西他滨治疗,现报告如下。

1 病例资料

例 1,男,58 岁,外院诊为特发性血小板减少性紫癜(ITP),血小板输注依赖,需 10 U/周,曾用泼尼松 1 mg/kg, qd×4 周治疗无效,环孢素 3 mg/kg, qd×2 个月治疗无效,于 2011 年 3 月来我院就诊。体检:全身可见散在出血点及淤斑,浅表淋巴结未触及,胸骨无压痛,心肺无异常,肝脾肋下未触及。实验室检查:血常规白细胞 5.62×10⁹/L,血红蛋白 112 g/L,血小板 3×10⁹/L,中性粒细胞绝对值 3.44×10⁹/L。中性粒细胞碱性磷酸酶染色:阳性细胞 8%,积分 8 分。骨髓涂片(胸骨):骨髓增生活跃,粒红比 0.8:1.0,粒系 34%,原始粒细胞 1.0%;红系 42%,增生显著;巨核细胞 24 个/片,可见小巨核细胞,病态细胞达 10%以上。骨髓染色体:核型分析未见异常。多重 PCR:未检测到常见的 29 种白血病基因。造血细胞自身抗体检测:干系 CD34⁺/IgG 5.3%,粒系 CD15⁺/IgG 1.2%,红系 GPA⁺/IgG 6.3%。ITP 相关检测:网织血小板 18.1%,PA IgG 37.6%,GP I b/IX、GP I b、GP II b、GP III a 均阴性。诊断为 MDS-RT。IPSS 评分 0 分(低危)。给予地西他滨 20 mg/m²,静脉滴注>1 h, qd×3 d,粒缺期曾出现肺部真菌感染,伏立康唑治疗后控制。患者 1 个月后复查血常规:白细胞 2.0×10⁹/L,血红蛋白 92 g/L,血小板 50×10⁹/L。

例 2,女,54 岁,2010 年 6 月因上肢淤斑外院诊断为 ITP,糖皮质激素、TPO、血小板输注后好转,出院后再次出现皮肤出血点,诊断为纯巨核细胞再障血小板减少症,安雄、环孢素等治疗 4 个月无效,血小板输注依赖,于 2010 年 11 月来诊。体检:贫血貌,全身皮肤黏膜可见散在出血点,四肢为主,浅表淋巴结未触及,胸骨无压痛,心肺无异常,肝脾肋下未触及。2010 年 6 月血常规检查白细胞 5.5×10⁹/L,血红蛋白 115 g/L,血小板 8×10⁹/L。骨髓形态:粒红两系增生活跃,比例及形态均正常范围,无显著形态学异常,巨核细胞 50 只/片,见巨核病态造血,伴巨核细胞成熟障碍。2011 年 11 月血常规:白细胞 3.26×10⁹/L,血红蛋白 87 g/L,血小板 12×10⁹/L。复查骨穿:骨髓增生活跃,粒系增生减低,其中原粒细胞 3%,可见 Pelger-Huet 畸形,病态细胞 20%;红系增生明显,可见花瓣核、核间桥,病态细胞 10 个/50 个;巨核系,可见小巨核细胞,病态细胞 4 个/16 个,血小板罕见;骨髓染色体:46, XX, 20q-^[10];FISH:20q-占 55%。多重 PCR:未检测到常见的 29 种白血病基因。造血细胞自身抗体检测:干系 CD34⁺/IgG 3.3%,粒系 CD15⁺/IgG 3.4%,红系 GPA⁺/IgG 4.5%。ITP 相关检测:网织血小板 14.6%,PA IgG 28.9%,GP I b/IX、GP I b、GP II b、GP III a 均阴性。回顾病史,患者 2010 年 6 月诊断为 MDS-RT, IPSS 评分 0.5 分(低危),但病情进展,至 2011 年 11 月诊断为 MDS-RT 伴多系病态造血, IPSS 评分 0.5 分(低危)。给予地西他滨 20 mg/m²,静脉滴注>1 h, qd×3 d, 4 周 1 个疗程,粒缺期患者无严重感染出血等并发症,1 个月后复查血常规:白细胞 2.0×10⁹/L,血红蛋白 92 g/L,血小板 45×10⁹/L。之后继续行减低剂量的地西他滨治疗巩固,共 3 疗程。

例 3,男,47 岁,因血小板减少于 2011 年 12 月就诊,血小板输注依赖。血常规:白细胞 9.09×10⁹/L,血红蛋白 156 g/L,血小板 10×10⁹/L。体检:四肢皮肤可见出血点、淤斑,其余未见明显阳性体征。骨髓形态:增生活跃,粒系 64%,原始细胞 4.5%,红系 18.0%,比例形态大致正常,巨核细胞>100 只/片,可见形态异常,异常细胞>20%,血小板数减少。骨髓染色体:核型分析未见异常。多重 PCR:未检测到常见的 29 种白血病基因。造血细胞自身抗体检测:干系 CD34⁺/IgG 8.6%,粒系 CD15⁺/IgG 3.9%,红系 GPA⁺/IgG 0.8%。ITP 相关检测:网织血小板 18.4%,PA IgG 28.9%,GP Ib/IX、GP Ib、GP II b、GP III a 均阴性。诊断为 MDS-RT, IPSS 评分 0.5 分(低危)。给予地西他滨 20 mg/m²,静脉滴注>1 h, qd×3 d,粒缺期患者无感染出血等严重并发症,1 个月后患者血常规检查提示白细胞、血红蛋白均正常范围,血小板小于 10

$\times 10^9/L$, 依赖输注。后患者转为环孢素、泼尼松等免疫抑制治疗。2012 年 2 月复查骨穿, 骨髓形态: 增生活跃, 粒系 54%, 原始细胞 5.5%, 红系 37.5%, 形态未见明显异常, 巨核细胞 63 只/片, 可见小巨核及单圆巨核细胞, 血小板明显减少。1 个月 后患者进展为急性单核细胞白血病, 行 MA 方案化疗未缓解, 继续 DA 方案未缓解, 再次给予地西他滨联合 IAG 方案化疗获得部分缓解。

自第一疗程结束后起, 患者 1 随访 6 个月, 白细胞、血红蛋白正常, 血小板在 $50 \times 10^9/L$ 以上, 脱离血小板输注, 患者 2 随访 13 个月, 白细胞 $4.38 \times 10^9/L$, 血红蛋白 83 g/L, 血小板 $25 \times 10^9/L$, 患者 3 随访 6 个月, 2012 年 7 月, 骨髓形态提示原始及幼稚单核细胞占 10%; 血小板仍依赖输注。血常规: 白细胞 $16.23 \times 10^9/L$, 血红蛋白 91 g/L, 血小板 $11 \times 10^9/L$ 。按 MDS 的 IWG 2000 年血液学改善的疗效标准^[4], 前 2 例患者均为血液学改善, 患者 3 无效。

2 讨论

MDS-RT 由于病例数少, 临床中容易引起误诊, 尤其是误诊为 ITP。ITP 是一种免疫系统功能紊乱所致的出血性疾病。其发病机制是机体产生自身血小板膜糖蛋白(GP)的抗体, 形成抗原-抗体复合物后易被单核-巨噬细胞系统大量破坏, 导致血小板数目减少、出血。血小板膜糖蛋白的抗体主要为 IgG 型, 并针对 GP II b、GP III a 和 GP I b/IX。ITP 的骨髓形态中巨核细胞计数正常或偏高, 但是产板聚合细胞数减少, 激素和免疫抑制治疗有效。而 MDS-RT 患者是由于造血异常, 使巨核细胞及血小板数目减少, 而且骨髓形态中可见病态细胞, 病态细胞计数超过 10%, 血小板膜糖蛋白抗体检测阴性。免疫相关性全血细胞减少(immunorelated pancytopenia, IRP)是邵宗鸿等^[5] 2001 年新认知的一种疾病, 大部分 IRP 患者临床表现为一系列或多系血细胞减少, 容易误诊为 ITP、MDS 等。目前认为 IRP 发病机制是 T 淋巴细胞调控失衡, 导致 B 淋巴细胞数量/亚群/功能异常, 进而产生抗骨髓未成熟造血细胞自身抗体。付蓉等^[6] 于 2003 年成功地应用流式细胞术检测到此类患者骨髓造血细胞膜自身抗体: 用带荧光的抗人免疫球蛋白(Ig)单克隆抗体及抗人红细胞 GlyA、粒细胞 CD15、造血干/祖细胞 CD34 单克隆抗体对骨髓细胞行双标流式检测, 90% 以上的 IRP 患者骨髓粒系、红系及造血干/祖细胞膜结合自身抗体阳性, 造血功能低下者多有 CD34⁺ 细胞自身抗体, 自身抗体阳性率与血细胞减少程度明显相关。我们诊治的 3 例 MDS 患者的血小板膜糖蛋白抗体、造血细胞自身抗体均正常范围, 所以排除 ITP 和 IRP 两种疾病。

依照强度, MDS 的治疗可分 3 大类: 支持治

疗、低强度治疗和高强度治疗。支持治疗包括血细胞输注、促红细胞生成素(EPO)、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒-巨噬细胞细胞集落刺激因子(GM-CSF)等。低强度治疗包括使用 DNA 甲基化抑制剂、组蛋白乙酰化抑制剂、免疫调节剂、信号转导途径抑制剂、单克隆抗体和免疫抑制剂等。高强度治疗包括细胞毒性药物(化疗)及异基因造血干细胞移植, 治疗相关死亡率高, 主要用于一般情况良好的 MDS 患者或高危组/进展期的 MDS 患者。

低危组 MDS 患者转白率低, 治疗主要目的是防止血细胞减少所致的早期死亡而不是白血病转化, 需改善血细胞减少、降低输血依赖、提高生活质量, 以支持治疗和低强度治疗为主。目前没有关于低危组患者统一的治疗意见, 对于骨髓增生异常综合征-难治性贫血患者(myelodysplastic syndrome-refractory anaemia, MDS-RA)的输血依赖以及继发性铁过载受到了较大的关注, 但是骨髓增生异常综合征-难治性中性粒细胞减少(myelodysplastic syndrome-refractory neutropenia, MDS-RN)和 MDS-RT 患者由于病例数少, 治疗手段有限, 目前对这类患者没有很好的治疗手段。尤其是 MDS-RT 患者, 目前更无有效药物及治疗策略, 反复多次输注血小板效果将逐渐减退, 甚至无效。解决了 MDS-RT 患者血小板输注依赖问题, 将降低出血风险及早期死亡率, 提高生活质量, 意义重大。

地西他滨治疗 MDS 可有恶心、呕吐、腹泻、皮疹、肝功能衰竭等非血液系统并发症, 主要不良反应是骨髓抑制。较高剂量治疗时感染、出血等并发症死亡风险增高。对于低危组输血依赖者, 且骨髓原始细胞比例不高, 是否可以减少剂量, 既保证疗效又减少骨髓抑制期的不良反应有待进一步研究。

本文中 3 例患者均为低危组 MDS, 其中 2 例在减低剂量地西他滨治疗后均获血液学改善、脱离输注, 1 例无效, 3 例患者粒缺期均无严重并发症。总结 3 例患者的治疗体会, 减低剂量的地西他滨治疗低危组 MDS 安全有效, 可显著提高患者生活质量。

关于地西他滨改善 MDS 患者血小板减少的机制, Jianhui 等^[7] 进行了初步研究, 发现地西他滨可以诱导小鼠原始巨核细胞系 L8057 向巨核细胞分化, 促进其表达血小板表面的整合素 II b 亚单位(CD41), 诱导分化的最有效浓度是 2.5 mol/L。地西他滨与 TPO 联合较单独使用 TPO 更能促进小鼠骨髓细胞和人脐血 CD34⁺ 细胞向巨核细胞分化, 其整合素 II b 亚单位的表达量明显增加。向小鼠注射地西他滨, 外周血小板增加 30%, 且血小板的释放与肝、脾等外周 TPO 的水平无关。巨核细胞 DNA 甲基化的分析表明, 地西他滨可以促进 p14ARF 启动子和血小板糖蛋白 VI(GPVI)启动子

(下转第 170 页)

有文献报道^[8]将地西他滨 15 mg/m² qd×5 d/w×2w 联合 IM 600 mg bid 治疗 CML 进展期 28 例患者(18 例 AP 期,10 例 BP 期),其中 25 例对 IM 耐药,中位治疗 2.5 周期,结果获得完全血液学缓解、部分血液学缓解、血液学进步分别为 9 例(32%),1 例(4%),2 例(7%);主要和小部分遗传学缓解分别为 5 例(18%)和 3 例(11%)。BCR-ABL 基因无突变的患者血液学缓解率较有突变患者高(53%vs14%)。中位血液学缓解持续 18 周。作者还发现治疗第 5 天 DNA 甲基化水平从(71.6±0.9)%降至(60.4±2.0)%,外周血常规恢复时则回升至(68.8±1.4)%,故而认为地西他滨和 IM 可安全地联合应用于进展期 CML。

本例在无同胞及全相合无关供体的情况下选择一亚位点不合的无关供体移植。患者 EBMT 积分高达 5 分(供体类型 1 分,疾病分期 2 分,年龄 1 分,移植时间 1 分),预示移植死亡风险极大,但为求根治疾病,延长生命,除移植外无他选择。根据患者病情、既往治疗方案及地西他滨治疗髓系肿瘤的疗效,我们探索性地在常规清髓性预处理方案前加用了地西他滨 20 mg/m² qd×5 d。结果发现并没有明显增加感染风险,造血重建时间与常规预处理方案相仿。此后患者并发了Ⅳ度 aGVHD,虽进行了积极的抗 GVHD 治疗,但均无效。虽然患者最后死于 aGVHD 及相关并发症,但患者在+14 d 就获得了分子水平的缓解,就治疗白血病方面来说,allo-HSCT 的疗效令人满意。

综上,我们认为异基因造血干细胞移植是伴有 T315I 突变的 CML 患者获得长期生存可能的有效手段,治疗的成功与否与患者疾病分期有关,即患者发现 T315I 突变后应尽早行造血干细胞移植。

同时在 CML 进展患者的造血干细胞移植预处理方案中加用地西他滨是安全有效的。

参考文献

[1] RADICH J P,DAI H,MAO M,et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2006,103:2794—2799.

[2] VERMA D,KANTARJIAN H,SHAN J,et al. Survival outcomes for clonal evolution in chronic myeloid leukemia patients on second generation tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Cancer,2010,116:2673—2681.

[3] CORTES J E,TALPAZ M,GILES F,et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy[J]. Blood,2003,101:3794—3800.

[4] JABBOUR E,KANTARJIAN H,JONES D,et al. Characteristics and outcomes of patients with chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy[J]. Blood,2008,112:53—55.

[5] NICOLINI F E,MAURO M J,MARTINELLI G,et al. Epidemiologic study on survival of chronic myeloid leukemia and Ph(+) acute lymphoblastic leukemia patients with BCR-ABL T315I mutation[J]. Blood,2009,114:5271—5278.

[6] ONO T,MIYAWAKI S,KIMURA F,et al. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay[J]. Leuk Res,2011,35:598—603.

[7] OKI Y,KANTARJIAN H M,GHARIBYAN V,et al. Phase II study of low-dose decitabine in combination with imatinib mesylate in patients with accelerated or myeloid blastic phase of chronic myelogenous leukemia[J]. Cancer,2007,109:899—906.

(收稿日期:2012-07-06)

(上接第 167 页)

的去甲基化。巨核细胞分裂过程中可以检测到基因组广泛去甲基化。总之,研究结果表明地西他滨可以促进巨核细胞成熟,其作用机制可能与地西他滨的去甲基化作用有关。

地西他滨是目前已知的可长远改善 MDS 预后的药物,其治疗低危组患者的剂量、疗效、安全性仍处于探索之中。本文中 3 例减低剂量的地西他滨治疗 MDS-RT 治疗经验可供参考,其疗效同时也需大样本的研究进一步验证。

参考文献

[1] SWERDLOW S H,CAMPO E,HARRIS N L,et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon, France: IARC Press, 2008:88—103.

[2] KANTARJIAN H,ISSA J P,POSENFELD C S,et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes results of a phase III randomized

study[J]. Cancer,2006,106:1794—1803.

[3] YANADA M,HUANG X,GARCIA-MANERO G,et al. Effect of haematological improvement on survival in patients given targeted therapy as initial treatment of acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Br J Haematol,2007,138:555—557.

[4] CHESON B D,BENNETT J M,KANTARJIAN H,et al. Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes [J]. Blood,2000,96:3671—3674.

[5] 邵宗鸿,付蓉. 免疫相关性血细胞减少症:一种新认知的疾病(上)[J]. 中国医刊,2005,40(1):6—9.

[6] 付蓉,邵宗鸿,刘鸿,等. 与异常免疫相关的血细胞减少患者骨髓造血细胞自身抗体的研究[J]. 中华血液学杂志,2003,24(4):177—181.

[7] WANG J,YI Z,WANG S,et al. The effect of decitabine on megakaryocyte maturation and platelet release [J]. Thromb Haemost,2011,106:337—343.

(收稿日期:2012-07-06)