DOI:10.16016/j.1000-5404.201601159

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

王晓果,陈 婷,刘焕凤,邓天霞,刘 俊,张 诚,张 曦,孔佩艳 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军血液病中心)

[摘要] **目的** 分析小剂量地西他滨(decitabine/dacogen,DAC)治疗异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)后慢性移植物抗宿主病(chronic graft versus host disease,cGVHD)患者的转归情况。**方法** 收集 2013 年 6 月 25 日至 2015 年 7 月 7 日我院行 allo-HSCT 术后早期复发及发生 cGVHD,并接受小剂量 DAC 治疗的 4 例患者,包括急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)3 例,骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)1 例。对其诊断、移植方式、cGVHD 分型及评分、以及 DAC 治疗后转归进行分析。**结果** 4 例接受小剂量 DAC 的患者,cGVHD 症状减轻,无严重的血液学毒性。1 例因严重肺部感染放弃治疗,3 例目前病情稳定。**结论** 小剂量 DAC 可减轻 allo-HSCT 术后 cGVHD 症状,改善患者生存质量,并对早期复发的控制有一定的效果。

[关键词] 地西他滨;异基因造血干细胞移植;移植物抗宿主病
[中图法分类号] R617; R730.53; R733.71 [文献标志码] A

Role of small-dose decitabine in treatment of early recurrence and chronic graft versus host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Wang Xiaoguo, Chen Ting, Liu Huanfeng, Deng Tianxia, Liu Jun, Zhang Cheng, Zhang Xi, Kong Peiyan (Center of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To analyze the outcomes of 4 cases of chronic graft versus host disease (cGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) treated by small-dose decitabine/dacogen (DAC). **Methods** Clinical data of 4 patients who have cGVHD effects and early recurrence after allo-HSCT, and then received small-dose DAC treatment in our hospital from June 25, 2013 to July 7, 2015 were collected in this study. Three of them were acute myeloid leukemia (AML), and the other 1 case was myelodysplastic syndrome (MDS). Their diagnosis, transplantation methods, types and scores of cGVHD, and treatment outcome were retrospectively analyzed. **Results** All 4 patients had decreased effects of cGVHD and had no severe hematologic toxicity after small-dose DCA therapy. One of the patients gave up the treatment because of pulmonary infection, and the other 3 ones were in stable disease stage till now. **Conclusion** Small-dose DAC therapy alleviates cGVHD after allo-HSCT, improves quality of life in the patients, and has certain effect on controlling early recurrence.

[**Key words**] decitabine; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft versus host disease

Corresponding author: Kong Peiyan, E-mail: peiyankong@163.com

地西他滨(decitabine/dacogen,DAC)作为甲基化转移酶抑制剂,近年来在急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)及骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS)等髓系肿瘤中的应用越来越受到重视[1-2]。DAC 除了可以单用或联合化疗药物提高难治、复发急性髓系白血病缓解率外,还被应用于异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)预处理及移植后复发、并发症预防和治疗中[3]。

allo-HSCT 为目前唯一可能治愈恶性血液病的方法[4];但移植预处理方案的高毒性以及移植后重度移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)和复发

[通信作者] 孔佩艳,E-mail:peiyankong@163.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160422.1533.021.html(2016-04-22)

仍是影响患者预后的主要原因。文献[5]报道去甲基化药物,包括 DAC 和阿扎胞苷,通过调节免疫功能,减少 GVHD 增强移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应,可提高 allo-HSCT 术后患者的长期生存,改善其生存质量[6]。而目前在国内缺乏相关报道。我们对 2013 年 6 月 25 日至 2015 年 7 月 7 日我院行 allo-HSCT 术后应用小剂量 DAC 治疗慢性 GVHD(chronic GVHD,cGVHD)的 4 例患者(AML3 例,MDS 1 例)临床特征进行总结。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

AML 及 MDS 诊断标准参照世界卫生组织(WHO 2008)造血和淋巴组织肿瘤分类标准。所有患者均完善血常规、骨髓穿刺及活检术、白血病免疫分型、融合基因、染色体核型分析等明确预后及危险度分级。

1.2 病例资料

收集我院 2013 年 6 月 25 日至 2015 年 7 月 7 日行 allo-HSCT 术后发生 cGVHD,并应用小剂量 DAC 治疗的患者 4 例(AML 3 例,MDS 1 例),其中男性 2 例,女性 2 例;年龄 38 ~ 48 岁,平均 44.5 岁。纳入病例经患者知情同意并通过我院伦理委员会审批。4 例患者移植前化疗次数 1 ~ 5 疗程(平均 3.5 疗程),其中3 例患者化疗 1 疗程达完全缓解(complete remission,CR),1 例化疗 2 疗程后达到 CR,4 例患者移植前均达到 CR。4 例患者中 2 例为非血缘 HLA9/10 相合移植;1 例为亲缘间全相合移植,1 例为亲缘间半相合移植。移植预处理方案分别为 BU + Ara-C + CY、Flu + BU + Ara-C、SENU + IDA + Ara-C + BU + CY + G-CSF、ACNU + BU + CY + Ara-C + ATG。具体见表 1。

1.3 治疗方法

本组 4 例患者均接受小剂量 DAC 治疗,方案为第 1 ~ 5 天 10 mg/d 静脉滴注,每 6 ~ 8 周为 1 疗程。本研究的 4 例患者分别接受 1 ~ 3 疗程小剂量 DAC 治疗。

1.4 cGVHD 的评价标准

cGVHD 评价参照 2005 年 NIH 推荐的 cGVHD 器官评分和总体评价系统。所有患者均完善皮肤、口腔、眼、胃肠道、肝脏、肺、关节/韧带、生殖道等脏器的评分及总体评价。本组 4 例患者在接受小剂量 DAC 治疗前均发生 cGVHD,3 例为重型,1 例为轻型。其中累及皮肤 4 例,累及胃肠道 2 例,累及肝脏 3 例,累及关节/韧带 1 例,累及生殖道 1 例。见表 2。

2 结果

本组 4 例患者接受 DAC 治疗后患者 cGVHD 症状均有不同程度好转。其中病例 1 患者复查骨髓提示原始单核细胞 5.5%,MRD 阳性;DAC 治疗 1 疗程后复查骨髓提示 CR,MRD 阴性。病例 3 患者复查骨髓植入指标 XX7%,XY93%,DAC 治疗 1 疗程后植入指标 XX2%,XY97%;患者移植后早期复发倾向得到控制。截至目前,病例 3 患者因严重肺部感染放弃治疗,其余 3 例患者病情平稳。见表 3。

表 1 4 例接受 DAC 治疗患者的基本资料

病例	性别	年龄	诊断	诊断时间	融合基因	染色体	化疗次数	移植前疾病状态
1	男	46 岁	AML-M5(高危)	2014/07/03	FLT3-ITD +	46XY(3),45X-Y(1),44XY-3-10(1)	4	CR
2	男	48 岁	MDS-RAEB2	2013/07/06	阴性	正常	1	CR
3	女	46 岁	AML-M6(MDS 转化)	2012/11/22	WT1 +	46,XX, -20, + mar(20)	4	CR
4	女	38 岁	AML-MRC(高危组)	2014/12/31	WT1 20.6%	46XX +3-16q +21(3),单倍体核型	5	CR

表 2 4 例患者的移植情况

病例	性别	年龄	移植时间	移植方式	移植物	cGVHD	DAC 疗程	疗效
1	男	46 岁	2015/02/28	非血缘 HLA9/10 相合移植	外周血	皮肤、胃肠道、肝脏	1	好转
2	男	48 岁	2013/08/27	妹供兄 HLA 全相合移植	外周血 + 骨髓	皮肤、胃肠道、关节/韧带	2	好转
3	女	46 岁	2013/06/25	子供母 HLA3/6 相合移植	外周血 + 骨髓 + 脐血	皮肤、胃肠道、肝脏、生殖道	3	好转
4	女	38 岁	2015/07/07	非血缘 HLA9/10 相合移植	外周血	皮肤	2	好转

表 3 4 例患者 DAC 治疗前后 cGVHD 评分变化情况

病例	性别	DAC 治疗前 cGVHD 评分					DAC 治疗后 cGVHD 评分				
		皮肤	胃肠道	肝脏	关节/韧带	生殖道	皮肤	胃肠道	肝脏	关节/韧带	生殖道
1	男	1	3	2			1	2	1		
2	男	1		2	2		1		1	1	
3	女	1	3	2		1	1	1	1		1
4	女	1					0				

3 讨论

异基因造血干细胞可以治愈多种恶性血液病,包括急性髓系白血病、骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血等。但移植后 GVHD 及复发仍是影响患者预后的主要因素[4]。非清髓性 allo-HSCT 术后复发率较高,其复发的中位时间3~6个月,稍晚于清髓性 HSCT 的复发时间[7]。如何有效减少移植后复发率及移植相关死亡率仍是一大难题。

DAC 为细胞周期特异性 DNA 甲基化转移酶抑制剂,通过磷酸化后直接掺入 DNA,抑制 DNA 甲基化转移酶,引起 DNA 低甲基化和细胞分化或凋亡而发挥抗肿瘤作用[8];表现为剂量相关的双重机制,高浓度时具有促进细胞凋亡的作用,低浓度时具有去甲基化作用。除此之外,报道地西他滨具有保护正常干细胞的作用,同时还可与阿糖胞苷等化疗药物协同抗白血病细胞[9],促进巨核细胞增殖分化[10],这些特点使 DAC 在造血干细胞移植中具有一定的优势。

我们总结了4例 allo-HSCT 术后使用 DAC 治疗移植后早期复发及 cGVHD 的疗效,发现使用 DAC 可有效减轻 cGVHD 症状,改善患者的生存质量。同时,病例1和病例3在出现骨髓中原始细胞增高,植入比例下降,使用 DAC 治疗后骨髓完全缓解,植入指标升高。这都表明 DAC 在 allo-HSCT 后早期复发预防与 cGVHD 的控制有一定的效果。

Ganguly 等[11]回顾性分析8例移植后复发的患者,8例患者在移植后181 d复发(100~306 d),复发后或停免疫抑制剂25(10~50)d后使用 DAC 20 mg/m^2×5 d(1~5周期),8例患者中3例获得 CR,4例死于疾病进展,1例死于 GVHD。同时笔者发现 DAC 治疗对移植后复发骨髓中原始细胞>20%的患者无效,对供者植入下降但原始细胞<15%,或者细胞遗传学复发的患者有效且可以耐受。Schroeder 等[12]报道30例移植后复发接受阿扎胞苷[100 mg/(m^2·d)×5 d]联合 DLI 治疗的 AML 或 MDS 患者,其中7例获得 CR,2例部分缓解;5例患者持续缓解中位时间777 d。急性 GVHD、cGVHD 发生率为37%、17%。阿扎胞苷联合 DLI 作为异基因移植后复发患者的挽救治疗安全有效,并可获得长期缓解。并且发现病态造血、原始细胞比例低、高危遗传学因素的患者更易获得缓解。Jabbour 等[6]分析17例移植后的急性白血病患者低剂量 AZA 治疗,8例复发后治疗,9例移植后维持治疗,分别为4例接受16 mg/m^2,9例接受24 mg/m^{2}和4例接受40 mg/m^2,每5天为1疗程,4周重复1次。9例复发的患者反应率为55%,其中3例患者 CR 持续≥4个月,2例 CR 持续≥17个月。8例作为维持治疗的患者移植后中位生存期为17(14~26)个月。低剂量阿扎胞苷治疗后1年的无事件生存率和总生存期率(overall survival)为55%和90%,无严重的血液学毒性和 GVHD 发生。我们的观察也发现骨髓原始单核细胞5.5%,MRD 阳性的患者经一疗程小剂量 DAC 治疗后转阴。供者植入比例均较 DAC 使用前升高,早期复发倾向得到控制。

另外,Pusic 等[7]的单中心前瞻性临床研究设计年龄≥18岁的 AML/MDS 患者在移植后第50~100天,开始静脉输注不同剂量 DAC[(5~15) mg/(m^2·d)×5 d],6周1个疗程,至多8个疗程。其中完成所有疗程 DAC 治疗的9例患者,5例发生 GVHD,其中重度2例,3例中度 cGVHD。10例未完成8疗程者,7例发生 cGVHD,重度5例。发现 DAC 10 mg/m^2×5 d/6周可能为 MDS 移植后减少 GVHD 和维持 GVL 的最佳剂量。Choi 等[13]提出 DAC 还可通过对 Foxp3 基因的去甲基化作用,促进 Treg 细胞的成熟分化,增强 Treg 的免疫抑制作用,减轻移植后 aGVHD 引起的脏器损害,降低移植相关死亡率。Rezvani 等[14]认为 WT1 相关特异性细胞毒性 T 细胞(WT1-CTL)参与了 GVL 效应的形成,DAC 可将肿瘤标志物 WT1 基因去甲基化提高其表达,从而增强 GVL 效应。

DAC 除了作为移植后复发的挽救治疗,发挥增强 GVL,减少 GVHD 的作用外,还可用于 allo-HSCT 的桥接治疗和预处理过程中。DAC 作为造血干细胞移植的桥接治疗,可以为控制病情、寻找合适供者提供时机。我们的一篇关于去甲基化作为 allo-HSCT 前的桥接治疗的 Meta 分析发现去甲基化药物作为桥接治疗,显著提高移植后患者的总生存率,降低 cGVHD 发生率,但不增加累计复发率和非复发死亡率,对 DFS 和 RFS 无影响。这一结论提示我们 DAC 作为 allo-HSCT 的桥接治疗可以显著改善患者预后并提高其生存质量。此外,de-Lima 等[15]报道了高剂量 DAC 联合白消安及环磷酰胺作为预处理方案桥接同胞全相合造血干细胞移植,治疗23例高危的急性白血病和慢性粒单核细胞白血病患者,aGVHD 的发生率为18%,cGVHD 发生率为40%。26%的患者存活,其无病生存的中位时间为3.3年。表明 DAC 联合白消安和环磷酰胺的预处理方案治疗效果好,治疗相关死亡较低。

综上所述,DAC 的多重作用机制使其在造血干细

胞移植中发挥重要的作用,并可有效改善患者的预后。我们分析了4例allo-HSCT后发生cGVHD患者接受小剂量DAC治疗后的转归,发现小剂量DAC部分改善cGVHD症状,为异基因移植后慢性移植物抗宿主病的治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] Suzuki T, Tanaka R, Hamada S, *et al*. Design, synthesis, inhibitory activity, and binding mode study of novel DNA methyltransferase 1 inhibitors [J]. Bioorg Med Chem Lett, 2010, 20(3): 1124-1127. DOI: 10.1016/j.bmcl.2009.12.016

[2] Garcia-Manero G, Fenaux P. Hypomethylating agents and other novel strategies in myelodysplastic syndromes [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(5): 516-523. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.0854

[3] Oshikawa G, Kakihana K, Saito M, *et al*. Post-transplant maintenance therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia [J]. Br J Haematol, 2015, 169(5): 756-759. DOI: 10.1111/bjh.13248

[4] Mufti G J, Potter V. Myelodysplastic syndromes: who and when in the course of disease to transplant [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2012, 2012: 49-55. DOI: 10.1182/asheducation-2012.1.49

[5] Martino M, Fedele R, Moscato T, *et al*. Optimizing outcomes following allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation in AML: the role of hypomethylating agents [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2013, 13(6): 661-669.

[6] Jabbour E, Giralt S, Kantarjian H, *et al*. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia [J]. Cancer, 2009, 115(9): 1899-1905. DOI: 10.1002/cncr.24198

[7] Pusic I, Choi J, Fiala M A, *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

[8] Yang X, Lay F, Han H, *et al*. Targeting DNA methylation for epigenetic therapy [J]. Trends Pharmacol Sci, 2010, 31(11): 536-546. DOI: 10.1016/j.tips.2010.08.001

[9] Qin T, Youssef E M, Jelinek J, *et al*. Effect of cytarabine and decitabine in combination in human leukemic cell lines [J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(14): 4225-4232. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2762

[10] Wang J, Yi Z, Wang S, *et al*. The effect of decitabine on megakaryocyte maturation and platelet release [J]. Thromb Haemost, 2011, 106(2): 337-343. DOI: 10.1160/TH10-11-0744

[11] 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

[12] Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, *et al*. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation [J]. Leukemia, 2013, 27(6): 1229-1235. DOI: 10.1038/leu.2013.7

[13] Choi J, Ritchey J, Prior J L, *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

[14] Rezvani K, Yong A S, Mielke S, *et al*. Leukemia-associated antigen-specific T-cell responses following combined PR1 and WT1 peptide vaccination in patients with myeloid malignancies [J]. Blood, 2008, 111(1): 236-242. DOI: 10.1182/ blood-2007-08-108241

[15] de-Lima M, Ravandi F, Shahjahan M, *et al*. Long-term follow-up of a phase Ⅰ study of high-dose decitabine, busulfan, and cyclophosphamide plus allogeneic transplantation for the treatment of patients with leukemias [J]. Cancer, 2003, 97(5): 1242-1247. DOI: 10.1002/cncr.11184

(**收稿**:2016-01-28;**修回**:2016-04-08)

(编辑 郭建秀)