

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.49.024 [http://www.crter.org/crter-2012-qikanquanwen.html]

李旭东, 何易, 胡元, 肖若芝, 方志刚, 郑永江, 刘加军, 林东军. 地西他滨联合造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征转化急性白血病[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(49):9253-9256.

## 地西他滨联合造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征转化急性白血病\*

李旭东, 何易, 胡元, 肖若芝, 方志刚, 郑永江, 刘加军, 林东军

**文章亮点:** 骨髓增生异常综合征转化的急性髓细胞白血病患者 1 例, 先后予 2 个疗程地西他滨及异基因造血干细胞移植, 达到完全缓解, 目前已无病生存 213 d。

**关键词:** 地西他滨; 造血干细胞移植; 骨髓增生异常综合征; 转化; 白血病

**缩略语:** 骨髓增生异常综合征: myelodysplastic syndromes, MDS; 急性髓细胞白血病: acute myeloid leukemia, AML

### 摘要

**背景:** 由骨髓增生异常综合征转化的急性白血病为难治白血病, 临床疗效差, 缓解率低, 生存期短, 因此探索新的有效治疗方法极为重要。

**目的:** 观察地西他滨联合造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征转化急性白血病的临床疗效及并发症。

**方法:** 骨髓增生异常综合征转化的急性髓细胞白血病患者 1 例, 先后予 2 个疗程地西他滨及异基因造血干细胞移植, 观察临床疗效、地西他滨的毒副作用及移植相关并发症。

**结果与结论:** 经 2 个疗程地西他滨治疗后, 达到完全缓解, 主要不良反应为骨髓抑制并发感染, 该患者再接受异基因造血干细胞移植后获得无病生存 213 d, 移植过程中出现急性移植物抗宿主病及肺部感染。结果提示地西他滨联合造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征转化急性白血病获得良好效果, 毒副作用及相关并发症可控制, 为临床上骨髓增生异常综合征转化急性白血病的治疗提供了新方法。

中山大学血液病研究所, 中山大学附属第三医院血液内科, 广东省广州市 510630

李旭东\*, 女, 1974 年生, 内蒙古自治区乌盟人, 汉族, 2001 年中山医科大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事造血干细胞移植治疗恶性血液病及白血病化疗方面的研究。  
Lixudong0323@sohu.com

通讯作者: 林东军, 硕士, 教授, 博士生导师, 中山大学血液病研究所, 中山大学附属第三医院血液内科, 广东省广州市 510630  
lindongjun0168@163.com

中图分类号: R394.2  
文献标识码: B  
文章编号: 2095-4344 (2012)49-09253-04

收稿日期: 2012-03-29  
修回日期: 2012-04-26  
(20111229006/M · S)

## Decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome

Li Xu-dong, He Yi, Hu Yuan, Xiao Ruo-zhi, Fang Zhi-gang, Zheng Yong-jiang, Liu Jia-jun, Lin Dong-jun

### Abstract

**BACKGROUND:** Acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome is a refractory disease with poor clinical therapeutic effect, low remission rate and short survival period. Therefore, it is extremely important to explore a new and effective treatment method.

**OBJECTIVE:** To investigate the clinical therapeutic effects and complications of decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome.

**METHODS:** One patient with acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome received two courses of decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical curative effects, the side effects of decitabine and the complications of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation were investigated.

**RESULTS AND CONCLUSION:** The patient achieved complete remission after two courses of decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with infection and myelosuppression. The patient lived without disease for 213 days although acute graft-versus-host disease and pulmonary infection occurred after decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. These findings suggest that decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective method to treat acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome, and the side effects and complications can be well controlled.

Li XD, He Y, Hu Y, Xiao RZ, Fang ZG, Zheng YJ, Liu JJ, Lin DJ. Decitabine application combined with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of acute leukemia progressed from myelodysplastic syndrome. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(49):9253-9256.

Department of Hematology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Hematopathy Institute of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China

Li Xu-dong★, Master, Attending physician, Department of Hematology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Hematopathy Institute of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China  
Lixudong0323@sohu.com

Corresponding author: Lin Dong-jun, Master, Professor, Doctoral supervisor, Department of Hematology, Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Hematopathy Institute of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, Guangdong Province, China  
lindongjun0168@163.com

Received: 2012-03-29  
Accepted: 2012-04-26

## 0 引言

由骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)转化而来的急性白血病临床上为难治性白血病,对多种化疗方案效果差,缓解时间短,缓解后易复发<sup>[1-2]</sup>。有研究认为DNA过度甲基化是MDS发病及转化为白血病的重要原因<sup>[3-4]</sup>。目前,临床已逐渐广泛地使用地西他滨治疗MDS,并取得较好的效果<sup>[5-6]</sup>,但地西他滨在由MDS转化为急性髓细胞白血病(acute myeloid leukemia, AML)中的应用还较少,作者所在科室应用地西他滨联合异基因造血干细胞移植成功治疗MDS转化AML 1例,并取得良好效果。

## 1 病历介绍

**病史及实验室检查:**患者女性,45岁,无业,因“反复发热伴白细胞减少1年,再发1个月”入院。患者1年前出现发热,最高达40℃,无咳嗽、腹痛腹泻、尿频尿急尿痛症状。血常规规示:白细胞计数为 $2.45 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞为42.9%,淋巴细胞为43.8%,红细胞计数、血红蛋白浓度、血小板计数均正常。心脏彩超、胸片正常,风湿免疫性疾病、肿瘤等方面检查均未见异常,多次复查血常规提示白细胞、血红蛋白进行性下降,最低时白细胞计数为 $1.0 \times 10^9 L^{-1}$ ,红细胞计数为 $3.21 \times 10^{12} L^{-1}$ ,血红蛋白浓度为97 g/L,血小板计数为 $157 \times 10^9 L^{-1}$ ,遂来本院门诊。行骨髓细胞学检查示:骨髓增生减低,原始细胞增多占6.5%,该细胞胞体较大,胞浆多,染淡蓝色,胞核呈圆形,核质疏松颗粒状,核仁明显1-3个,余粒系、红系、巨核系增生低下,形态未见异常,见图1。诊断为骨髓增生异常综合征(难治性贫血伴有原始细胞过多-I),因患者因素未治疗。

入院前1个月再次发热,血常规:白细胞计数为 $1.4 \times 10^9 L^{-1}$ ,中性粒细胞为30.2%,淋巴细胞为60.8%,红细胞计数为 $2.7 \times 10^{12} L^{-1}$ ,血红蛋白浓度为81 g/L,血小板计数为 $93 \times 10^9 L^{-1}$ 。乙肝检查: HBS-Ag、HBC-Ab、HBE-Ab均(+),HBV-DNA定量正常,余肝肾功能、心电图、肺

部CT、腹部B超均正常。骨髓形态学:骨髓增生减低,原始细胞增多占37.5%,余粒系、红系、巨核系增生低下,形态未见异常,见图2。

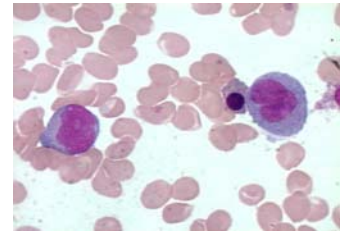


Figure 1 Cell morphology of myelodysplastic syndrome (refractory anemia with excess blasts) (Wright-Giemsa staining,  $\times 1\ 000$ )  
图1 诊断为骨髓增生异常综合征(难治性贫血伴有原始细胞过多-I)的细胞形态学(瑞士-姬姆萨染色,  $\times 1\ 000$ )

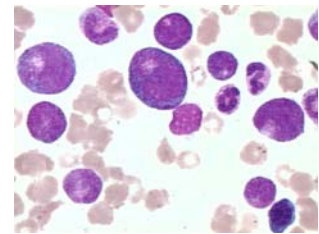


Figure 2 Cell morphology of acute leukemia (M5b) (Wright-Giemsa staining,  $\times 1\ 000$ )  
图2 诊断为急性髓细胞白血病(M5b)的细胞形态学(瑞士-姬姆萨染色,  $\times 1\ 000$ )

流式细胞学检查示:异常细胞占66%,阳性表达CD33、CD71、CD13、HLA-DR、CD34、CD15、CD117、CD14。染色体核型:46,XX,N(20).5q-阴性(FISH法)。骨髓病理:造血细胞与脂肪比为3:7,各级造血细胞均明显减少,仅见1个巨核细胞,未见不成熟前体细胞异常定位现象。

**诊断:**结合患者病史及实验室检查,诊断:①急性髓细胞白血病(M5b, MDS转化)。②乙型肝炎病毒携带者。

### 药品:

药品名称	厂家
柔红霉素	浙江海正制药
阿糖胞苷、甲基泼尼松龙	辉瑞投资有限公司
地西他滨	西安杨森制药有限公司
注射用马利兰	麒麟鲲鹏生物药业有限公司
环磷酰胺	江苏恒瑞医药股份有限公司
环孢素A	北京诺华制药有限公司
甲氨蝶呤	上海华联制药有限公司

**化疗及去甲基化治疗:**给予标准剂量柔红霉

素+阿糖胞苷方案(柔红霉素45 mg/m<sup>2</sup>×3 d+阿糖胞苷100 mg/m<sup>2</sup>×7 d)化疗1个疗程后复查, 复查骨髓形态学提示: 骨髓增生活跃, 单核细胞明显增多占22.5%, 原单+幼单占20.5%, 考虑AML(M5b)-未缓解。因化疗效果不理想, 且考虑患者为MDS转化型AML, 遂给予地西他滨(20 mg/m<sup>2</sup>×5 d)治疗2个疗程, 复查骨髓细胞学提示: 原始+幼稚单核细胞占3.5%, 考虑AML(M5b)-完全缓解。流式细胞学检查示异常细胞占3%, 阳性表达CD33、CD13、HLA-DR、CD34、CD15、CD117、CD14。疗效判定: AML(M5b, MDS转化)-完全缓解。

**异基因造血干细胞移植:** 患者与其胞兄经HLA配型为6/6全相合, 血型AB/O(患/供)。预处理方案为经典马利兰和环磷酰胺方案: 注射用马利兰3.2 mg/(kg·d)×4 d+环磷酰胺60 mg/(kg·d)×2 d, 均静脉滴注给药。移植抗宿主病预防采取环孢素A和短程甲氨蝶呤方案: 环孢素A 2.5 mg/(kg·d), 静脉滴注给药, 3个月后逐渐减量至停用, 短程甲氨蝶呤15 mg/m<sup>2</sup>, +1 d; 10 mg/m<sup>2</sup>, +3 d、+6 d、+11 d, 静脉推注给药。常规肠道准备, 预防真菌、肝静脉闭塞病等处理, 共输入单个核造血干细胞6.2×10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup>细胞3.6×10<sup>6</sup>/kg, +12 d中性粒细胞> 0.5×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 白细胞植入, +13 d血小板计数>20×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 血小板植入。+28 d行短串联重复序列检测示完全供者型, +93 d血型转为O型。

#### 病情转归:

地西他滨的毒副作用: 主要为骨髓抑制, 最低曾出现白细胞计数为0.65×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 中性粒细胞计数为0.23×10<sup>9</sup> L<sup>-1</sup>, 血红蛋白浓度为84 g/L, 血小板计数一直正常。骨髓抑制期合并细菌感染, 经抗感染治疗好转。出现一过性乏力。

造血干细胞移植后并发症: ①+28 d出现颜面、手掌散在皮疹, 考虑为急性移植抗宿主病(1度), 予甲基泼尼松龙40 mg/d×3 d后皮疹消退。②肺部感染: +33 d出现咳嗽、发热, CT检查示肺部感染, 经抗细菌治疗无效, 后改用抗真菌治疗症状好转。③未发生慢性移植抗宿主病、出血性膀胱炎、肝静脉闭塞症等并发症。

随诊情况: 目前为移植后+213 d, 患者一般状况良好, 无皮疹、肝功能损害、腹泻等慢性移植抗宿主病的表现, 生活自理。

## 2 讨论

MDS是一组高度异质性的造血干/祖细胞克隆性疾病, 临床上以骨髓无效造血、外周血细胞一系或多系

减少以及高风险向急性白血病转化为特点<sup>[7-8]</sup>, 此类疾病预后极差, 文献报道最终17%-22%的患者可向白血病转化<sup>[9-10]</sup>。随骨髓中原始细胞比例增加转白率也相应增加, 原始细胞数在5%以下, 5%-10%, 10%-20%的MDS患者1年转白率分别为11%, 25%, 31%( $P < 0.000 1$ )<sup>[11]</sup>。

近年来发现DNA甲基化可使调控正常细胞生长、分化和凋亡的基因表达受到抑制, 从而导致肿瘤的产生和发展<sup>[12-13]</sup>。目前认为异常的DNA过度甲基化是MDS的发病及MDS向急性白血病转化的原因之一<sup>[3]</sup>。已有研究证实<sup>[14]</sup>, 在68%的AML和35%的MDS中发现p15启动子的甲基化, 甲基化的频率随着MDS疾病的进展而增加: 难治性贫血和环形铁粒幼细胞性难治性贫血患者没有发现p15过度甲基化, 难治性贫血伴原始细胞增多和难治性贫血伴原始细胞增多转变型患者中过度甲基化的发生率为23%-30%, 而由MDS进展为AML的患者甲基化的发生率为60%-75%, 故认为p15基因的过度甲基化是MDS向AML转化的重要标志, 也因此认为DNA的去甲基化是治疗此类疾病的一个重要靶点。地西他滨(decitabine), 即5-氮杂-2-脱氧胞苷酸, 一种天然2-脱氧胞苷酸的腺苷类似物, 通过抑制DNA甲基转移酶, 减少DNA的甲基化, 从而抑制肿瘤细胞增殖以及防止耐药的发生。文献报道地西他滨能够诱导AML超甲基化沉默的p15和E-钙黏蛋白的再表达, 并能够降低DNA的甲基化<sup>[15]</sup>。目前在临床上治疗MDS中地西他滨得到越来越广泛的应用, 但在MDS转化的AML的应用尚不多, 国外未见报道, 国内方木水等<sup>[16]</sup>报道1例经地西他滨治疗后获得完全缓解。从本文病例来看也证实了去甲基化药物-地西他滨良好的治疗效果, 该患者为由MDS转化而来的AML, 先给予AML的标准诱导化疗柔红霉素+阿糖胞苷方案化疗1个疗程, 治疗效果评价为未缓解, 随后使用地西他滨治疗2个疗程后, 取得了非常好的效果-完全缓解。

迄今为止, 异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是能治愈MDS转化急性白血病的唯一手段, 但由于MDS患者移植相关病死率较高, 移植时机的掌握尤显重要。NCCN及相关研究均表明<sup>[17]</sup>, 国际预后评分系统低危/中危-I患者延迟至疾病进展时进行造血干细胞移植可获最大总体生存, 而国际预后评分系统中危-II、高危患者在确诊时进行造血干细胞移植可获最大总体生存, 已有循证医学证据表明<sup>[18]</sup>, 年龄<60岁的中危-II或高危患者如能找到HLA匹配的同胞供体, 应在确诊后立即施行异基因造血干细胞移植。国内张茜等<sup>[19]</sup>报道1例儿童MDS转变的AML, 经异基因造血干细胞移植后取得良好

效果, 本文病例初诊时为MDS(国际预后评分系统中危-I), 但患者错过了最佳治疗时机, 直到已转化为AML, 才接受了异基因造血干细胞移植, 移植过程中虽有肺部感染、移植物抗宿主病等并发症, 经治疗已好转, 目前已无病生存213 d, 仍在密切随访中。

由MDS转化而来的急性白血病为难治性白血病, 临床上缺乏有效治疗手段, 缓解率低, 死亡率高, 此例患者经地西他滨治疗后获得完全缓解, 为进一步行异基因造血干细胞移植创造了良好的条件, 使得该患者目前已无病生存213 d。采用地西他滨联合异基因造血干细胞移植治疗由MDS转化而来的急性白血病国内外尚未见到相关报道, 此例患者取得良好的治疗效果, 为由MDS转化的急性白血病的治疗提供了新方法、新思路, 但由于病例数极少, 尚需继续扩大病例数进一步探讨。

致谢: 衷心感谢中山大学附属第三医院血液科全体医护人员大力支持。

### 3 参考文献

- [1] Meletis J, Viniou N, Terpos E. Novel agents for the management of myelodysplastic syndromes. *Med Sci Monit.* 2006;12(9):RA194-206.
- [2] Srinivasan S, Schiffer CA. Current treatment options and strategies for myelodysplastic syndromes. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(10):1667-1678.
- [3] Daskalakis M, Nguyen TT, Nguyen C, et al. Demethylation of a hypermethylated P15/INK4B gene in patients with myelodysplastic syndrome by 5-Aza-2'-deoxycytidine (decitabine) treatment. *Blood.* 2002;100(8):2957-2964.
- [4] Dhodapkar M, Grill J, Lust JA. Abnormal regional hypermethylation of the calcitonin gene in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res.* 1995;19(10):719-726.
- [5] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study. *Cancer.* 2006;106(8):1794-1803.
- [6] Wijermans PW, Lübbert M, Verhoef G, et al. An epigenetic approach to the treatment of advanced MDS; the experience with the DNA demethylating agent 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine) in 177 patients. *Ann Hematol.* 2005;84 Suppl 1: 9-17.
- [7] Nimer SD. Myelodysplastic syndromes. *Blood.* 2008;111(10): 4841-4851.
- [8] Epling-Burnette PK, List AF. Advancements in the molecular pathogenesis of myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Hematol.* 2009;16(2):70-76.
- [9] Recommendations for a morphologic, immunologic, and cytogenetic (MIC) working classification of the primary and therapy-related myelodysplastic disorders. Report of the workshop held in Scottsdale, Arizona, USA, on February 23-25, 1987. Third MIC Cooperative Study Group. *Cancer Genet Cytogenet.* 1988;32(1):1-10.
- [10] Morel P, Hebbar M, Lai JL, et al. Cytogenetic analysis has strong independent prognostic value in de novo myelodysplastic syndromes and can be incorporated in a new scoring system: a report on 408 cases. *Leukemia.* 1993;7(9): 1315-1323.
- [11] Solé F, Espinet B, Sanz GF, et al. Incidence, characterization and prognostic significance of chromosomal abnormalities in 640 patients with primary myelodysplastic syndromes. *Grupo Cooperativo Español de Citogenética Hematológica. Br J Haematol.* 2000;108(2):346-356.
- [12] Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med.* 2003;349(21):2042-2054.
- [13] El-Osta A. The rise and fall of genomic methylation in cancer. *Leukemia.* 2004;18(2):233-237.
- [14] Tien HF, Tang JH, Tsay W, et al. Methylation of the p15(INK4B) gene in myelodysplastic syndrome: it can be detected early at diagnosis or during disease progression and is highly associated with leukaemic transformation. *Br J Haematol.* 2001; 112(1):148-154.
- [15] Lakshmikuttyamma A, Scott SA, DeCoteau JF, et al. Reexpression of epigenetically silenced AML tumor suppressor genes by SUV39H1 inhibition. *Oncogene.* 2010; 29(4):576-588.
- [16] Fang MS, Long SP, Li L, et al. Jinggangshan Daxue Xuebao: Ziran Kexueban. 2010;31(3):102-103.  
方木水, 龙生平, 黎龙, 等. 地西他滨治疗骨髓增生异常综合征转化急性白血病1例并文献复习[J]. 井冈山大学学报:自然科学版, 2010, 31(3):102-103.
- [17] Cutler C. Patient selection for transplantation in the myelodysplastic syndromes. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(2):469-476.
- [18] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: myelodysplastic syndromes. *J Natl Compr Canc Netw.* 2011;9(1):30-56.
- [19] Zhang Q, Bai H, Wang CB, et al. Linchuang Xueyexue Zazhi. 2008;21(3):165-166.  
张茜, 白海, 王存邦, 等. HLA相合同胞异基因造血干细胞移植治疗儿童MDS转变的AML 1例[J]. 临床血液学杂志, 2008, 21(3): 165-166.

#### 来自本文课题的更多信息--

**作者贡献:** 试验设计、实验评估、资料收集均为第一作者完成, 实验实施为其他作者, 第一作者成文并对全文负责, 通讯作者审核。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 按照国务院《医院管理条例规定》如实告知患者及其监护人治疗的风险, 手术前均签署知情同意书, 治疗方案经医院医学伦理委员会批准。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。