

·综述与讲座·

## 高危 MDS: 移植前化疗还是不化疗?

吴萍<sup>1,2</sup>, 杜欣<sup>2</sup>

(1. 南方医科大学, 广州 510515; 2. 广东省人民医院肿瘤中心、广东省医学科学院, 广州 510080)

[摘要] 骨髓增生异常综合征是起源于造血干细胞,以病态造血、高风险向急性白血病转化为特征的一类疾病。异基因造血干细胞移植是目前唯一能治愈骨髓增生异常综合征的方法,尤其对于高危骨髓增生异常综合征患者。但移植前化疗与否一直是血液界最为争议的话题。围绕着这个问题,通过参阅大量文献并依据临床经验,认为移植前化疗能使患者获益最大。

[关键词] 高危骨髓增生异常综合征; 移植前; 化疗

[中图分类号] R551.3 [文献标识码] A [文章编号] 1671-5144(2012)06-0377-03

### High Risk MDS: Would Pre-Transplantation Chemotherapy Be Preferable?

WU Ping<sup>1,2</sup>, DU Xin<sup>2</sup>

(1. Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2. Cancer Center, Guangdong General Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

**Abstract:** Myelodysplastic syndromes (MDS) are clonal hematopoietic disorders characterized by ineffective hematopoiesis, marrow dysplasia and high risk of transforming into acute myelogenous leukemia (AML). Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) is currently the only method to cure MDS, especially for high-risk MDS patients. However, whether pre-transplantation chemotherapy or not is the most controversial topic among the blood academia. Regarding to this subject, we conclude that pre-transplantation chemotherapy can help the patients gain best benefits, referring to the extensive literatures and our clinical experiences.

**Key words:** high risk myelodysplastic syndromes (MDS); pre-transplantation; chemotherapy

异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT) 是目前唯一能治愈骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 的方法, 尤其对于高危 MDS 患者。但移植后生存期短、复发率高是目前迫切需要解决的问题。高危 MDS 患者移植前给予化疗, 有利于延长生存期, 降低复发率, 使患者获得最大受益。

首先, MDS 患者移植前的原始细胞数量是移植后最重要的预后指标, 移植前化疗能显著降低

机体的肿瘤负荷, 延长患者的生存期, 降低移植后复发率。

Blood、Leukemia、EBMT、ASBMT 等文献资料证明, 骨髓原始细胞数少于 5% 或外周血原始细胞比例小于 1% 的 MDS 患者移植后生存期长、复发率低。移植前原始细胞数量是骨髓移植后最重要的预后指标, 移植前骨髓内原始细胞比例 < 5% 的患者生存率高且复发率低, 预后好, 故移植前使用化疗降低肿瘤负荷, 将显著改善生存期, 降低移植后复发。

Yakoub-Agha 等<sup>[1]</sup>对 70 例患者进行中位时间为 7.9 年的随访发现, 移植前的疾病状态是影响复发率的唯一因素 ( $P=0.001$ )。此外, Warlick 等<sup>[2]</sup>对 84 名 MDS 患者进行移植前评估, 52 名原始细胞比例 < 5%, 5 名达完全缓解, 其余 27 名原始细

[作者简介] 吴萍 (1986-), 女, 安徽安庆人, 在读硕士研究生, 从事血液肿瘤研究。

[通讯作者] 杜欣, Tel: 020-83827812-62122; E-mail: miyadu@hotmail.com

胞数量5%~20%,结果发现骨髓原始细胞比例小于5%的MDS患者,1年生存率及5年生存率显著高于未化疗组,并且移植后复发率低。更值得注意的是,移植前完全缓解(complete response, CR)组、原始细胞比例<5%组及原始细胞>5%组三组患者比较,移植前已达CR的患者生存率最高,复发率最低,原始细胞比例<5%组居中,原始细胞>5%组生存率最差,复发率最高,这是移植前化疗能明显改善移植MDS患者生存期的直接证据。

早在2001年de Witte等<sup>[3]</sup>于Blood上发表研究表明,化疗后进行移植能达到更长的生存期,184名MDS患者,其中165名为高危组或继发性急性髓细胞白血病(secondary acute myelocytic leukemia, sAML)患者,在行1~2周期的诱导化疗(去甲柔红霉素、阿糖胞苷、依托泊苷)及1周期的巩固化疗(阿糖胞苷、米托蒽醌)后,再进行骨髓移植,可以达到更长的生存期。尤其对于第一次化疗达缓解的患者,可达到更长的无病生存期,且复发率更低,达CR的36例MDS移植患者仅1例复发。稍后,Oosterveld等<sup>[4]</sup>比较了MD Anderson Cancer Center的215名MDS及sAML患者和欧洲癌症治疗研究组织(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)白血病组的184名MDS及sAML患者,前者仅采用移植,后者接受化疗后即进行移植。结果显示,化疗后移植患者的4年无病生存率明显优于移植前未化疗组(28.9% EORTC vs. 17.3% MD Anderson Cancer Center,  $P=0.017$ )。近年,氟达拉滨在高危MDS的治疗中也取得可观的疗效<sup>[5]</sup>, Buchholz等<sup>[6]</sup>提出高危MDS患者在接受CA方案(氟达拉滨、阿糖胞苷)化疗后,行降低强度预处理(reduced intensity conditioning, RIC)异基因造血干细胞移植,可获得良好的抗肿瘤效应,2年总生存率接近60%。

其次,移植前化疗并不延误移植时机。

尽管Culter等<sup>[7]</sup>回顾性分析国际骨髓移植登记处(international bone marrow transplant registry, IBMTR)的资料发现,高危患者确诊后即刻进行移植效果较好。可是,移植前化疗虽能降低肿瘤负荷,并降低患者移植后的复发率,但部分患者化疗后骨髓抑制期长且控制难度较大,可能会错失移植机会。因此,为了克服化疗较长的骨髓抑制期,又能获得移植前化疗的抗肿瘤负荷效应,几个研究中心在高危MDS患者中使用AML样的强化化疗后,立即给予RIC及骨髓移植,取得较好的疗效。

Schmid等<sup>[8]</sup>在75例高危MDS患者中使用氟达拉滨(30 mg/m<sup>2</sup>)、高剂量阿糖胞苷(2 g/m<sup>2</sup>)和Amsacrin(100 mg/m<sup>2</sup>)化疗,休息3天后,紧接着予以TBI、CTX±ATG预处理,并使用供者淋巴细胞输注抢先治疗后进行骨髓移植,88%的患者达到完全缓解,随访2年余,2年总生存率达42%。Kolb等<sup>[9]</sup>使用与Schmid同样的办法,结果显示67例高危MDS的10年生存率为50%。Buchholz等<sup>[10]</sup>在高危的27例MDS患者中使用氟达拉滨(30 mg/m<sup>2</sup>)及阿糖胞苷(1 g/m<sup>2</sup>),休息5天后给予减低强度预处理造血干细胞移植,2年总生存率达56%、无复发生存率达52%。

由此看出,在高危MDS患者中,尤其是核型差的患者,在给予AML样化疗后立即给予减低强度预处理造血干细胞移植能取得较好的疗效。

第三,移植前的去甲基化治疗有利于提高移植后疗效。

去甲基化药物5-阿扎胞苷在高危MDS中的作用已崭露头角。在5-阿扎胞苷对比传统治疗的期临床试验中<sup>[11]</sup>,179名高危MDS患者接受5-阿扎胞苷治疗,另179名高危MDS接受传统治疗(包括化疗、低剂量阿糖胞苷等)后进行移植。随访2年,两组的总生存率分别为50.8%及26.2% ( $P<0.001$ );而且在移植前使用,使疾病状态更趋于稳定状态,更显示出比传统化疗更低的移植后死亡率、复发率及非复发死亡率。Field等<sup>[12]</sup>分别对30例接受5-阿扎胞苷后移植的高危MDS及24例未接受5-阿扎胞苷治疗后移植的高危MDS进行评估,其复发率为20% vs. 30%,非复发死亡率为41% vs. 51%。目前的文献表明,MDS患者移植前的去甲基化治疗,有利于提高移植后疗效。

第四,在不支持移植前进行化疗的文献中,应注意病例选择存在一定的偏差,其结论的可信度值得考虑。

虽然有一部分文献不支持移植前化疗<sup>[13-15]</sup>,但我们也注意到,这些研究中化疗组患者的状态明显差于未化疗组。这种病例选择上的偏差,在一定程度上可能会影响结论的科学性。

举其中最具有代表性的一篇文章为例<sup>[14]</sup>,它回顾性比较了283名MDS患者(化疗组188名,未化疗组95名)的疗效。结果表明,化疗组与未化疗组的5年生存率、复发率的差异均无统计学意义。但值得注意的是,化疗组患者染色体核型不良

人数及其疾病处于进展期的人数比例明显高于未化疗组(分别为 32/188 vs. 9/95,  $P=0.004$  与 111/188 vs. 28/95,  $P<0.0001$ )。有趣的是, 该研究结果却显示二组患者移植后疗效无差异, 这也从另一方面证明了移植前化疗对于高危 MDS 的必要性。

同样, 另一文献得出“移植前的化疗不能改变复发率”这一结论也值得商榷<sup>[15]</sup>。该研究化疗组的 33 例患者中 24 例(72.7%)为 sAML 病人, 而非化疗组的 92 例患者中仅 8 例为 sAML(8.7%)。该研究病例选择存在较大偏差, 其结论的可信度应受到质疑。

综上所述, 就目前文献研究提示, 对于高危 MDS 患者, 移植前化疗以及去甲基化治疗均有助于提高移植疗效, 延长患者的生存期。

#### [参 考 文 献]

- [1] Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: A long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2000,18(5):963-971.
- [2] Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: Importance of pretransplant disease burden [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009,15(1):30-38.
- [3] de Witte T, Suciú S, Verhoef G, et al. Intensive chemotherapy followed by allogeneic or autologous stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDSs) and acute myeloid leukemia following MDS [J]. *Blood*, 2001,98(8):2326-2331.
- [4] Oosterveld M, Muus P, Suciú S, et al. Chemotherapy only compared to chemotherapy followed by transplantation in high risk myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia; two parallel studies adjusted for various prognostic factors[J]. *Leukemia*, 2002,16(9):1615-1621.
- [5] Faderl S, Garcia-Manero G, Jabbour E, et al. A randomized study of 2 dose levels of intravenous Clofarabine in the treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer*, 2012,118(3):722-728.
- [6] Buchholz S, Dammann E, Stadler M, et al. Cytoreductive treatment with Clofarabine/Ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2012,88(1):52-60.
- [7] Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome [J]. *Blood*, 2004,104(2):579-585.
- [8] Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23(24):5675-5687.
- [9] Kolb HJ, Schmid C, Schleuning M, et al. Allogeneic stem cell transplantation for MDS and sAML following flamsa-chemotherapy, reduced intensity conditioning and preemptive donor lymphocyte transfusion [J]. *Haematologica*, 2007,92(suppl 2): 84. Abstract 0232.
- [10] Buchholz S, Dammann E, Stadler M, et al. Cytoreductive treatment with Clofarabine/Ara-C combined with reduced-intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk, relapsed, or refractory acute myeloid leukemia and advanced myelodysplastic syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2012,88(1):52-60.
- [11] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Efficacy of Azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: A randomised, open-label, phase study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(3):223-232.
- [12] Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010,45(2):255-260.
- [13] Oran B, Giral S, Saliba R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with Fludarabine and melphalan [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007,13(4):454-462.
- [14] Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2005,19(3):396-401.
- [15] Scott BL, Storer B, Loken MR, et al. Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005,11(1):65-73.

[收稿日期] 2012-09-27