

• 论著-研究报告 •

阿扎胞苷治疗 15 例中高危骨髓增生
异常综合征的疗效观察高露¹ 王晓燕¹ 鲍立¹ 杨申森¹ 主鸿鹤¹ 温磊¹
路瑾¹ 江浩¹ 江倩¹ 黄晓军¹ 赖悦云¹

[摘要] 目的:初步评估阿扎胞苷治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)的安全性及有效性。方法:对入选的15例MDS患者应用阿扎胞苷 $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 皮下注射连续7d,原则上每28d为1个疗程,评估治疗期间患者对药物的耐受性及有效性。结果:15例患者总共完成133周期阿扎胞苷治疗。1例患者2个疗程结束出院后不明原因死亡无法评估疗效,1例患者1个疗程获得血液学改善,但因经济原因完成第2个疗程后终止治疗,其余13例患者均完成至少4周期治疗,4~6个疗程后评估疗效总有效率为38.5%(5/13)。其中3例(23.1%)完全缓解,2例(15.4%)骨髓完全缓解,3例疾病稳定,5例治疗失败。阿扎胞苷主要不良反应为血液学毒性,其中5例为3~4级血液学毒性;11例(73.3%)至少出现一次感染性发热;1例注射部位刺激性皮炎;1例间质性肺炎。结论:阿扎胞苷治疗中高危MDS总有效率接近40%,可以推荐用于不能进行造血干细胞移植的中高危MDS患者。

[关键词] 骨髓增生异常综合征;阿扎胞苷

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.11.010

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

The effects of Azacitidine treatment in 15 patients with intermediate-2
or high-risk myelodysplastic syndromesGAO Lu WANG Xiaoyan BAO Li YANG Shenmiao ZHU Honghu WEN Lei
LU Jin JIANG Hao JIANG Qian HUANG Xiaojun LAI Yueyun

(Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing, 100044, China)

Corresponding author: LAI Yueyun, E-mail: laiyueyun1008@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and effects of Azacitidine treatment in the patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes (MDS). **Method:** Fifteen selected patients with intermediate-2 or high-risk MDS were treated by subcutaneous injection of $75\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ Azacitidine on days 1 to 7 of a 28-day cycle in principle. Patients were monitored for safety and adverse events and were evaluated for response during treatment. **Result:** In total, 133 cycles of Azacitidine therapy were administered in 15 patients, 1 case died of unknown reason after the second cycle of treatment, and the efficacy wasn't evaluated. Another case achieved a hematological improvement in the first cycle but the treatment was terminated after the second cycle due to economic reasons. All the remaining 13 patients completed at least 4 cycles of treatment. After 4-6 cycles of treatment, the overall response rate was 38.5% (5/13), including 3 cases (23.1%) achieved complete response and 2 cases (15.4%) achieved bone marrow complete response, 3 cases maintained stable disease and 5 cases were treatment failure. The main adverse event of Azacitidine was hematological toxicity. Grade III to IV of hematological toxicities happened in 5 patients. Infectious complications were seen in 11 out of 15 patients (73.3%) and in 23 cycles out of 133 (17.3%), while injection irritant dermatitis and interstitial pneumonia happened in one patient respectively. **Conclusion:** The overall response rate of Azacitidine treatment in intermediate-2 or high-risk MDS is nearly 40%, it could be recommended to intermediate-risk or high-risk MDS patients who cannot accept hematopoietic stem cell transplantation.

Key words myelodysplastic syndrome; Azacitidine

¹ 北京大学人民医院, 北京大学血液病研究所(北京, 100044)
通信作者: 赖悦云, E-mail: laiyueyun1008@sina.com

骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS) 是一组起源于髓系干细胞的克隆性疾病, 主要特征是无效造血和高危演变为急性髓性白血病。造血干细胞移植是 MDS 的唯一根治手段, 但由于受患者年龄等因素制约, 移植仅适用于少部分患者。阿扎胞苷作为一种去甲基化药物, 在国外已被推荐作为中高危 MDS 的一线治疗, 总反应率为 30%~50%, 可明显延长患者的生存时间^[1-5]。但国内关于阿扎胞苷在 MDS 中的应用报道较少^[6]。本文报道阿扎胞苷治疗 15 例中高危 MDS 患者, 旨在初步探讨阿扎胞苷治疗中国中高危 MDS 患者的安全性和有效性, 为阿扎胞苷在国内的应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料

2013-02—2013-12 总共 15 例符合 FAB 诊断标准的 MDS 患者在我院接受阿扎胞苷治疗, 其中

男 7 例, 女 8 例; 年龄 19~69 岁 (中位年龄 55 岁); 按照 FAB 分型标准, 10 例 RAEB, 5 例 RAEBT; 按照 WHO (2008) 分型标准, 1 例 RAEB1, 9 例 RAEB2, 5 例 RAEBT 被诊断为急性髓性白血病; 根据 IPSS 预后评估体系, 7 例中危 2, 8 例高危。15 例患者的基本资料见表 1。

1.2 治疗方法

以阿扎胞苷 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 的剂量皮下注射, 连续 7 d, 每 28 d 为 1 个周期。后一个疗程治疗的时间和药物剂量根据前一周期治疗的血液学毒性决定是否适当延迟治疗时间或减低药物剂量。疗效评定标准采用 2006 年国际工作组制定的标准化 MDS 疗效判定标准, 血液学反应评估包括完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、血液学改善 (hematologic improvement, HI)、疾病稳定、治疗失败、CR 或 PR 后复发以及疾病进展^[7]。所有患者均定期监测治疗前后

表 1 15 例患者的基本资料和疾病转归

编号	年龄 / 岁	性别	分型	染色体核型	基因	IPSS 分组	阿扎胞苷 疗程数/是否 下调剂量	C4-C6 后疗效	临床转归 (生存期从阿扎胞苷治疗开始至死亡 或 2017 年 12 月)
1	25	女	RAEB2	47, XX, +8[2]/46, XX[5]	WT1 =4.8	高危	4/否	C4 骨髓 CR 伴 HI	C4 后因注射部位刺激反应及肺部感染终止治疗, 停止治疗后 16 个月复发, 存活 34 个月
2	45	女	RAEBT	46, XX[20], FISH 正常	无	高危	8/C6 (50 mg/m ²)	C1HI, C3CR	维持治疗 8 周期持续 CR, 因经济原因终止治疗, 停止治疗后 4 个月复发, 存活 19 个月
3	55	男	RAEB2	46, XY [16], FISH 正常	WT1 =1.7	中危 2	6/否	疾病进展	C6 后骨髓原始细胞由 15% 上升至 25%, 行 HSCT, 存活 56 个月
4	67	男	RAEBT	46, XY[20]	WT1 =7.4	高危	8/否	C4 骨髓 CR	C8 后因肺部感染终止治疗, 停止治疗后 8 个月复发死于感染, 存活 16 个月
5	63	男	RAEB2	46, XY[20]	WT1 =0.6	中危 2	24/否	C1HI, C6CR	持续 CR, 存活 56 个月
6	50	女	RAEB2	47, XX, add (1) (p36), +8[9]/47, XX, der (1) t (1; 1) (q42; q10), +8[1]	WT1 =12.3	中危 2	2/否	C1HI	C1HI (PLT 由 93 升至 186, Hb 由 65 升至 80), 因经济原因放弃治疗失访
7	19	女	MDS-MPN 转 RAEBT	46, XX[9], FISH 正常	WT1 =10.1	高危	11/否	C1HI, C6CR	C1HI, C6CR, C9 复发, 继续再用 2 个疗程无效, 放弃治疗失访
8	38	男	RAEBT	45, XY, -7[20]	WT1 =14.2	高危	5/否	失败	治疗前存在肺部感染, 髓外浸润, C1 后髓外浸润症状好转, C3 后骨髓由 26% 降至 10%, C5 后 1 个月在家不明原因死亡, 存活 7 个月

续 表

9	39	男	RAEB2	45,XY,-7[10]	WT1 =14.9	高危	4/否	疾病进 展死亡	C3 后骨髓原始细胞由 14%升到 33%,存活 4 个 月
10	60	女	RAEBT	49,XX,+8,+9, +14[10]/46,XX[1]	正常	高危	15/C10-C15 (50 mg/m ²)	疾病稳 定	C15 疾病进展终止治疗, 2016 年 11 月死亡,存活 39 个月
11	59	女	RAEB2	50,XX,add(3) (p13),-5,+del(6) (q21),+7,+8,+9, +10,+11,-12, +13,-14,-17,add (17)(p13),+20, +mar[cp10]	WT1 =2.3	高危	4/C2 (50 mg/m ²)	疾病进 展死亡	治疗前存在肺部感染,C4 出现间质性肺炎,C4 后疾 病进展死于感染,存活 5 个月
12	58	女	RAEB1	46,XX,der(6)t(1; 6)(q21;q27),del (20)(q11)[10]	WT1 =14	中危 2	17/C6 (50 mg/m ²), C7-C17 (37.5 mg/m ²)	疾病稳 定	C1-C17 疾病稳定,2017 年 1 月死亡,存活 38 个月
13	54	女	RAEB2	46,XX,del(5)(q31) [8]/46,XX[12]	WT1 =39.3	中危 2	18/C5-C18 (50 mg/m ²)	疾病稳 定	C1-C18 疾病稳定,2016 年 5 月死于感染,存活 31 个月
14	69	男	RAEB2	46,XY[18],FISH +8阳性细胞占 5%	WT1 =27.4	中危 2	2	未评估	C2 后院外不明原因死亡
15	57	男	RAEB2/ MF	46,XY[8],FISH 正 常	NPM1 =141 FLT3- ITD(+) WT1 =84.3	中危 2	5	疾病进 展	C5 后疾病进展,化疗无效 死于感染,存活 6 个月

血常规、肝肾功能、心电图、骨髓像等变化。在第 4 或 6 周期结束时获得 CR、PR 或 HI 或处于疾病稳定状态的患者将继续接受阿扎胞苷治疗直至出现不可接受的毒性反应、复发、疾病进展或患者意愿停止治疗,其余患者终止治疗。3 例仅完成 4 个疗程治疗的患者于 C4(cycle 4)后做骨穿评估疗效,1 例完成 5 个疗程治疗的患者于 C5 后复查骨穿,9 例于 C6 后复查骨髓评估疗效,2 例仅完成 2 个疗程治疗的患者未复查骨髓。总有效率(overall response rate,ORR)包括 CR、PR 和 HI。支持治疗包括成分输血、静脉输液、抗感染等。为了疗效评估的准确性,所有患者治疗过程中禁止使用雄性激素、促红细胞生成素和沙利度胺等可能改善血液指标的 药物。

2 结果

2.1 疗效

15 例患者总共完成 133 个周期阿扎胞苷治疗,其中 5 例患者因血液学毒性在后期治疗中下调阿扎胞苷剂量(表 1),ORR 为 40%(6/15)。1 例完成 2 个疗程治疗后出院因不明原因死亡未评估疗效,1 例染色体为复杂核型的患者 1 个疗程后达到 HI,完成 2 个疗程治疗后因经济原因放弃治疗,其余 13

例患者均完成至少 4 周期治疗,4~6 个疗程后评估疗效 ORR 为 38.5%(5/13),其中 3 例(23.1%)CR,染色体核型均为正常;2 例(15.4%)骨髓 CR,染色体核型 1 例为+8,1 例为正常;3 例疾病稳定;5 例治疗失败,治疗失败的 5 例患者染色体核型 2 例为-7,1 例为高度复杂异常核型,2 例为正常核型(表 1)。

2.2 不良反应观察

2.2.1 血液学毒性 所有患者用药后均出现不同程度的粒细胞下降,粒细胞缺乏见于 6 例(40%)患者,其中 3 例为治疗前即存在白细胞降低且中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$;2 例治疗前白细胞 $<2.0 \times 10^9/L$ 且中性粒细胞 $<1.2 \times 10^9/L$;1 例治疗前白细胞增高,在 C4D9 出现粒细胞缺乏。15 例患者中 5 例治疗前血小板基本正常的患者出现 3~4 级血小板减少,血小板最低值均 $<20 \times 10^9/L$,首次出现时间分别为 C1D21、C2D11、C3D8、C4D16、C5D5;1 例治疗前血小板正常的患者在 C4 血小板下降一半但不低于 $50 \times 10^9/L$;4 例治疗前血小板维持在 $(20 \sim 50) \times 10^9/L$ 的患者在用药期间血小板稍降或无明显变化,无需输血小板支持;4 例治疗前血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 的患者治疗后血小板均降至 $10 \times 10^9/L$

以下,需要输血小板支持;1 例治疗前血小板($30\sim 40$) $\times 10^9/L$,C2 后降至($10\sim 20$) $\times 10^9/L$,无需输注血小板。

2.2.2 非血液学毒性 1 例于 C3 后出现注射部位持续红肿反应,1 例于 C4 后出现间质性肺炎。11 例(73.3%)患者在治疗过程中曾至少一次出现感染性发热,其中 3 例阿扎胞苷治疗前即存在感染

(表 2)。所有患者在 133 个治疗周期中,感染性发热的发生概率为 23/133(17.3%),其中,17 次发生于 C6 之前(23.0%,17/74),6 次发生于 C6 后的维持治疗阶段(10.2%,6/59),除 2 例患者由于疾病进展感染未得到有效控制而死亡外,其余患者的感染均达到治愈(7 例)或有效控制(2 例)。

表 2 11 例感染性发热患者的基本资料

编号	总疗程数	治疗前是否存在感染灶	血液学毒性	粒缺时间	感染部位	感染病原菌	发热时间	抗感染疗效
1	4	否	3~4 级	C3 持续 3 周,C4 持续 >1 个月	肺部,肛周皮肤	真菌,细菌	C4	治愈
2	8	否	1~2 级	治疗前即有粒缺	不明	不明	C1	治愈
3	8	是	1~2 级	无	肺部	真菌,细菌	C1,C2,C5,C8	有效
4	2	否	3~4 级	治疗前即有粒缺	不明	不明	C2	治愈
5	11	否	1~2 级	无	不明	不明	C1	治愈
6	5	是	3~4 级	C4>2 周,C5>2 周	肺部	细菌真菌	C2,C4,C5	有效
7	15	否	1~2 级	无	不明	不明	C7	治愈
8	4	是	1~2 级	无	肺部	细菌,真菌	C1,C4	疾病进展 死于感染
9	17	否	3~4 级	治疗前即有粒缺	肺部,皮肤	卡氏肺囊虫,细菌	C3,C4,C15,C17	治愈
10	18	否	3~4 级	无	肺部	细菌	C3,C5,C12,C18	治愈
11	5	否	1~2 级	无	肺部	细菌,真菌	C5	疾病进展 死于感染

3 讨论

阿扎胞苷是一种嘧啶核苷胞苷的类似物,可影响细胞分化、基因表达和脱氧核糖核酸的合成与代谢,从而产生细胞毒作用。2004 年 5 月,美国食品药品监督管理局批准阿扎胞苷用于 MDS 的治疗,随后 2009 年 3 月欧洲医药机构批准阿扎胞苷用于治疗不适宜移植的 MDS 患者(包括 IPSS 评分为中危 2 或高危 MDS 以及 WHO 分型中的慢性粒单核细胞白血病以及急性髓性白血病原始细胞数为 20%~30%的患者)。无论是回顾性研究或前瞻性研究都表明,阿扎胞苷对于 MDS 患者均安全、有效,总反应率 30%~60%。意大利学者对 74 例接受阿扎胞苷的中低危 MDS 患者进行回顾性分析发现,阿扎胞苷对于中低危 MDS 患者的总反应率为 45.9%^[1]。癌症和白血病工作组(CALGB)的一项临床研究比较了阿扎胞苷与单纯的支持治疗对高危 MDS 患者的疗效^[2],结果显示阿扎胞苷组总反应率 60%(7%CR,16%PR,37%HI),ORR、CR 率及 PR 率均显著高于支持治疗组。随后,一项 III 期国际多中心随机对照临床研究进一步证明了阿扎胞苷对于 MDS 的疗效^[3]。该研究纳入共 358 例患者,其中 95%的患者 FAB 评分为较高危的患者,结

果显示阿扎胞苷组反应率(CR+PR)为 29%,2 年总生存率为 50.8%,中位总生存为 24.5 个月。阿扎胞苷组生存时间显著长于低剂量阿糖胞苷组以及支持治疗组;但与化疗组差异无统计学意义。进一步的分析发现,染色体组各类核型对阿扎胞苷治疗均有效,尤其是对染色体核型为 -7/7q 异常的患者,中位生存时间达到 13.1 个月,而对照组为 4.6 个月。Sekeres 等^[5]最近报道 SWOG S1117 的研究结果显示,阿扎胞苷单药治疗 92 例高危 MDS 患者的总反应率为 38%(CR 24%包括骨髓 CR 12%,HI 14%),染色体核型对 ORR 无明显影响。Sebert 等^[8]研究则显示,3q 染色体异常及复杂异常核型与阿扎胞苷的低 ORR 相关。本研究 13 例患者中,阿扎胞苷治疗总反应率为 38.5%(5/13),其中 3 例(23.1%)CR,2 例(15.4%)骨髓 CR。此外,还有 1 例 C1 获得 HI 的患者因放弃治疗无法评估最大疗效而未纳入有效病例中,总的疗效与文献报道接近。值得提出的是,本组病例中 3 例染色体高危的患者(2 例 -7,1 例复杂异常核型)均治疗失败,提示高危染色体核型仍可能是影响阿扎胞苷疗效的因素之一,虽然与 Fenaux 等^[3]的研究结论不一致,但是鉴于染色体核型在 MDS 预后评估中的

重要地位,关于高危染色体核型患者是否能从阿扎胞苷治疗中获益,仍需要大宗病例的前瞻性研究来明确。

关于阿扎胞苷的安全性评价,据文献报道阿扎胞苷的血液学毒副反应在前 2 个治疗周期中最为常见,血液学毒副反应主要是 3~4 度血细胞减少。由于部分 MDS 患者治疗前即存在严重的全血细胞减少,各研究机构评判药物的血液学毒副作用的标准不尽相同,所以导致不同研究报道的 3~4 度血细胞减少的发生概率差异很大。本组 6 例治疗过程中出现粒细胞缺乏的患者中 3 例治疗前粒细胞即低于 $0.5 \times 10^9/L$,值得注意的是 5 例治疗前血小板正常的患者出现了 3~4 级血液学毒副作用,治疗后血小板最低值均低于 $20 \times 10^9/L$,提示足量阿扎胞苷对血小板抑制作用较强,且出现最低值的时间个体差异较大,因此在阿扎胞苷治疗过程中应严密监测血小板。关于阿扎胞苷治疗过程中感染发生率各家报道不一,与患者用药前的状态及粒细胞减少程度有关,阿扎胞苷组感染性发热的发生概率低于标准化疗组^[9-11]。Schuck 等^[9]报道 77 例患者在 614 个周期阿扎胞苷治疗过程中有 55 例(71.4%) 在 81 个治疗周期(13.2%) 中出现至少 1 次感染并发症,感染主要出现在治疗前 3 个周期。Trubiano 等^[10]报道 68 例患者接受 884 个周期阿扎胞苷治疗,在第 1 和第 2 个周期治疗时细菌感染的发生概率分别为 25% 和 27%。本组 15 例患者在 133 个治疗周期中,11 例(73.3%) 患者在 23 个周期中(17.3%) 出现至少一次感染性发热,而且感染主要集中在治疗最初的前 6 个疗程,与文献报道接近。值得提出的是,出现感染的患者中除 2 例由于疾病进展感染未得到有效控制而死亡外,其余患者的感染均达到治愈或有效控制。阿扎胞苷的其他非血液学毒副反应,最常见为注射部位的皮肤反应,严重者可致局部表皮脱落,消化道毒副作用往往比较轻微,发生概率低于 5%。此外阿扎胞苷引起急性间质性肺炎、中毒性脑病等也偶有报道^[12-13]。本组病例中仅有 1 例出现注射部位持续红肿反应,1 例 C4 后出现间质性肺炎,除此之外未发生其他特殊的非血液学毒副反应。

延长患者的生存时间、提高生存质量是治疗中高危 MDS 的主要目标。尽管文献及本组资料显示阿扎胞苷的有效性尚待提高,但由于其毒副反应比传统化疗低,对于不适宜移植的老年患者或无合适供者的年轻中高危患者,阿扎胞苷仍是值得推荐的。至于如何进一步提高疗效,阿扎胞苷与小剂量化疗或来那度胺等药物联合是否可行,有待进一步的临床研究。

参考文献

- [1] Musto P, Maurillo L, Spagnoli A, et al. Azacitidine for the treatment of lower risk myelodysplastic syndromes: a retrospective study of 74 patients enrolled in an Italian named patient program [J]. *Cancer*, 2010, 116: 1485-1494.
- [2] Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, et al. Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: a study of the cancer and leukemia group B [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 2429-2440.
- [3] 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 III study [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10: 223-232.
- [4] Pleyer L, Burgstaller S, Stauder R, et al. Azacitidine front-line in 339 patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia: comparison of French-American-British and World Health Organization classifications [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9: 39-54.
- [5] Sekeres MA, Othus M, List AF, et al. Randomized phase II study of azacitidine alone or in combination with lenalidomide or with vorinostat in higher-risk myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia; North American Intergroup Study SWOG S1117 [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2745-2753.
- [6] 崔晶, 王景文, 陈烨, 等. 阿扎胞苷治疗骨髓增生异常综合征转急性白血病 1 例并文献复习 [J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(5): 270-272.
- [7] Cheson BD, Greenberg PL, Bennett JM, et al. Clinical application and proposal for modification of the International Working Group (IWG) response criteria in myelodysplasia [J]. *Blood*, 2006, 108: 419-425.
- [8] Sébert M, Komrokji RS, Sekeres MA, et al. Impact of baseline cytogenetic findings and cytogenetic response on outcome of high-risk myelodysplastic syndromes and low blast count AML treated with azacitidine [J]. *Leuk Res*, 2017, 63: 72-77.
- [9] Schuck A, Goette MC, Neukirchen J, et al. A retrospective study evaluating the impact of infectious complications during azacitidine treatment [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96: 1097-1104.
- [10] Trubiano JA, Dickinson M, Thursky KA, et al. Incidence, etiology and timing of infections following azacitidine therapy for myelodysplastic syndromes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58: 2379-2386.
- [11] Merkel D, Filanovsky K, Gafter-Gvili A, et al. Predicting infections in high-risk patients with myelodysplastic syndrome acute myeloid leukemia treated with azacitidine: a retrospective multicenter study [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88: 130-134.
- [12] Kuroda J, Shimura Y, Mizutani S, et al. Azacitidine-associated acute interstitial pneumonitis [J]. *Intern Med*, 2014, 53: 1165-1169.
- [13] Watanabe K, Doki N, Miura Y, et al. Toxic encephalopathy after exposure to azacitidine [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 16: 1-10.

(收稿日期: 2018-03-30)