

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的治疗进展

曹蓝¹ 洪鸣¹

[关键词] 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤;治疗;最新进展

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.09.017

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

Treatment advances in myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms

Summary Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN) are a group of myeloid neoplasms with overlapping of myelodysplastic syndrome (MDS) and myeloproliferative neoplasm (MPN) features, with a high risk of transformation to acute leukemia. Most of the treatment regimens of the diseases derived from MDS and MPN, lacking the authoritative guidelines. Recently our understanding of the molecular pathogenesis of MDS/MPN has been greatly advanced by the development of genetic testing techniques. In this review, we intend to elaborate the treatment advances of MDS/MPN (including chronic myelomonocytic leukemia, atypical chronic myeloid leukemia, MDS/MPN with ring sideroblasts and thrombocytosis, MDS/MPN-U), in order to provide the evidence for clinical treatment.

Key words myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms; treatment; advances

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤 (myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms, MDS/MPN) 是一组兼具骨髓增生异常综合征 (MDS) 和骨髓增殖性肿瘤 (MPN) 特征的罕见的血液系统恶性肿瘤, 具有向急性髓系白血病 (AML) 转化的风险。根据 2016 年世界卫生组织 (WHO) 修订的 MDS/MPN 分类, 主要包括以下 5 个亚型: 慢性粒单核细胞白血病 (CMML), 不典型慢性髓系白血病 (aCML), 幼年型粒单核细胞白血病 (JMML), 骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤伴环形铁粒幼红细胞及血小板增多 (MDS/MPN-RS-T) 以及 MDS/MPN, 不能分型 (MDS/MPN-U)^[1]。近几年随着相关基因检测技术的发展, 对于 MDS/MPN 的研究不断深入。MDS/MPN 具有较强的异质性, 目前治疗主要以风险分层和患者具体的临床需求为指导, 主要的治疗方式包括: ① 对症支持及免疫调节治疗; ② 去甲基化药物 (HMAs); ③ 异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT)。本文将主要阐述 MDS/MPN (包括 CMML、aCML、MDS/MPN-RS-T、MDS/MPN-U) 的治疗进展, 为临床治疗提供参考。

1 对症支持及免疫调节治疗

1.1 细胞毒药物

最新的 2021 年版 CMML 诊断与治疗中国指南提出^[2], 对于白细胞增高 ($WBC > 13 \times 10^9/L$) 且没有严重血细胞减少和原始细胞比例增高的患者可以使用羟基脲进行降细胞治疗。Hunter 等^[3]对 Moffitt 癌症研究中心的 313 例 CMML 患者进行

了回顾性研究, 结果表明增殖性 CMML (MPN-CMML) 与终末器官损伤 (包括急性肾损伤、慢性肾脏病及肝功能不全等) 相关, 当白细胞 $> 33.95 \times 10^9/L$ 有高度终末器官损伤的风险, 对于初诊患者, 只有在白细胞 $> 33.95 \times 10^9/L$ 时使用羟基脲治疗, 才能改善总生存期 (OS) (22.6 个月 vs 12.4 个月, $P < 0.05$)。

1.2 促造血治疗

促红细胞生成素 (EPO) 主要作用于红细胞生成的早期阶段, 广泛应用于慢性贫血的治疗。Xicoy 等^[4] 回顾性分析了促红细胞生成剂 (ESAs) 对 94 例 CMML 患者的临床疗效, 根据 2006 年国际工作组 (IWG) 关于 MDS 的缓解标准, 64% (56/87) 的患者获得红系反应 (ER), ER 中位持续时间 8 个月, 31% (8/26) 的患者脱离红细胞输注依赖 (RBC-TI, 定义为至少 2 个月不需要输注红细胞), 获得 ER 的预测因子包括 CMML 特异性预后评价系统 (CPSS) 为低危/中危-1 和较低的血清 EPO 水平。在 CPSS 低危/中危-1 亚组分析中, 获得 ER 的患者与无应答的患者比较, 中位 OS 显著延长 (2.3 年 vs 0.6 年, $P < 0.05$)。Antelo 等^[5] 对 MDS/MPN-RS-T 患者也进行了类似的研究, 根据 2015 年 IWG MDS/MPN 反应标准, 其中 45% (18/40) 的患者达 ER, ER 中位持续时间 20 个月, 血清 $EPO \leq 44$ iu/L 是获得 ER 唯一的预测因子, 但 ER 并不能转化为生存获益。在治疗过程中, 3 例接受低剂量阿司匹林治疗的患者仍发生血栓/缺血事件, 因此 ESA 的使用是否会加重 MDS/MPN-RS-T 患者的血栓风险, 还需要进一步的前瞻性研究来证实。

¹南京医科大学第一附属医院, 江苏省人民医院血液科 (南京, 210029)

通信作者: 洪鸣, E-mail: minniehm122@163.com

Luspatercept 是一种含有人激活素受体 II B 胞外区的重组融合蛋白,与 EPO 不同,Luspatercept 可选择性结合 TGF β 超家族配体,抑制异常的 SMAD2/3 信号通路,从而促进晚期的红细胞形成^[6]。该药物已于 2020 年 4 月被美国 FDA 批准用于治疗伴环形铁粒幼红细胞和(或)SF3B1 突变的、输血依赖的、且 ESAs 使用禁忌或无效的低危 MDS 患者^[7]。与 Luspatercept 类似,Sotatercept 通过抑制晚期红细胞生成的负调控因子,纠正无效的红细胞生成,正在进行相关临床试验^[8]。Luspatercept 及 Sotatercept 可能改善 MDS/MPN 患者的贫血症状,但这些药物必须在 MDS/MPN 患者中进行研究,特别是具有增殖特征的患者,以确保其不会进一步增加血小板及单核细胞的数量。

艾曲泊帕(Eltrombopag)和罗米司亭(Romiplostim)均为促血小板生成素受体激动剂(TPO-Ras),可选择性与促血小板生成素受体相互作用,加速巨核细胞的增殖和分化,治疗血小板减少症^[9]。目前 TPO-Ras 对于 CMML 患者的疗效正在进一步研究中,其中客观缓解率(ORR)、是否预防及减少出血事件和 AML 转化风险仍存在争议^[10]。

1.3 来那度胺

来那度胺作为一种免疫调节剂,在美国被批准用于治疗伴 del(5q) 同时存在输血依赖的低危 MDS 患者。已有研究发现^[11],除了改善贫血,来那度胺能够延长 MDS 患者的生存期。但 Sekeres 等^[12]进行的 II 期临床试验结果显示来那度胺联合阿扎胞苷(AZA)治疗并未延长 CMML 患者的 OS,ORR 仅为 49%。Nicolosi 等^[13]报道了 3 例经来那度胺治疗的 MDS/MPN-RS-T 患者均获得了血液学缓解,同时 3 例患者的血小板计数在治疗后均较前降低,这提示 MDS/MPN-RS-T 患者可能获益于来那度胺,但其确切疗效尚需大样本的研究予以证实。

2 HMA 治疗

2.1 HMA

HMA 是目前唯一被 FDA 批准用于治疗 CMML 的药物,主要发挥表观遗传作用,并不减少等位基因的突变负荷,也不能防止新的遗传改变发生,但 HMA 能延迟 CMML 向 AML 转化的时间^[14-15]。目前关于 HMA 治疗 MDS/MPN 临床疗效的研究,大都在 CMML 患者中开展,ORR 为 20%~70%,完全缓解(CR)率为 6%~60%,但多数小于 20%^[16]。这些研究大都使用 2006 年 IWG MDS 反应标准来评估疗效,而该标准缺乏对骨髓增殖特征的改善和血液学缓解的评估。一项纳入 121 例 CMML 患者的回顾性研究比较了地西他滨(DAC)与 AZA 的疗效^[17],并将 2006 IWG MDS

疗效标准与 2015 IWG MDS/MPN 疗效标准进行比较。研究表明使用 2006 IWG MDS 疗效标准评估的 ORR 为 41%(AZA 45% vs DAC 39%),而使用 2015 IWG MDS/MPN 疗效标准评估的 ORR 为 56%(AZA 56% vs DAC 58%),但 2 种药物的 CR 率均小于 20%,且增殖型(MPN-CMML)与发育不良型(MD-CMML)的 ORR 无显著差异,CR 率均小于 20%,在达 CR 后仍有 29%的 CMML 患者转化为 AML,这提示 HMA 难以逆转自然病程。

Guadecitabine 是通过皮下注射给药的二代 HMA,其活性代谢物 DAC 在体内的暴露时间比静脉制剂延长。Garcia-Manero 等^[18]探索了 Guadecitabine 治疗 MDS 患者的临床疗效,使用 Guadecitabine(60 mg/m²×5 d)后,ORR 为 40%,中位 OS 为 611 d。值得注意的是,既往对传统 HMA 耐药患者的 ORR 为 43%,这表明 Guadecitabine 可能为传统 HMA 耐药的患者提供一种新的治疗选择,但目前尚未在 MDS/MPN 患者中进行临床试验。

最近 DAC 联合 cedazuridine 的口服制剂 Inqovi 被首次批准用于 MDS 和 CMML 患者^[19]。Cedazuridine 是一种胞苷脱氨酶抑制剂,能够避免 DAC 的降解,增加口服 DAC 的生物利用度。研究表明^[20],口服 Inqovi 可以达到与静脉滴注 DAC 同样的血药浓度,且不增加其不良反应。另一种 HMA CC-486 是 AZA 的口服制剂,其 7 d 给药方案显示出一定的疗效。将 CC-486 给药时间延长至每周 14 d 或 21 d 后,DNA 的去甲基化作用显著增强,并可持续整个治疗周期,纳入该研究的 4 例 CMML 患者中 3 例获得 ORR^[21]。

2.2 HMA 联合化疗

Chan 等^[22]研究表明 WHO 分类的 CMML-2 与 AML 转化高度相关,可被看作是 AML 的过渡状态,因此建议可将 AML 治疗方案用于 CMML-2。目前已有关于 DAC 联合 IA(伊达比星+阿糖胞苷)、MA(米托蒽醌+阿糖胞苷)、CA(阿克拉霉素+阿糖胞苷)等方案治疗 CMML 患者的临床报道^[23],均取得一定的疗效。但以上研究均为回顾性、小样本的研究,联合化疗方案的疗效仍需要大样本、前瞻性的临床试验进一步予以验证。

3 Allo-HSCT

Allo-HSCT 仍是目前唯一有希望治愈 MDS/MPN 的方法,所有适合(没有合并症或合并症指数低且一般状况良好,没有 allo-HSCT 禁忌证)的患者均应考虑 allo-HSCT^[2,24-25]。总体而言,allo-HSCT 疗效并不理想,5 年总生存率仅 30%~40%,移植相关死亡率 20%~30%^[26]。Allo-

HSCT 后复发是导致治疗失败及死亡的主要原因, 其他原因还包括移植后非复发死亡、移植相关死亡等因素。欧洲血液和骨髓移植工作组对 513 例 CMML 患者进行了回顾性研究^[27], 结果表明移植前达 CR 是唯一的生存预测因子, 获得 CR 的患者非复发死亡率更低, 无复发生存期及 OS 更长。Kongtim 等^[28]研究发现, 与接受传统化疗和细胞毒性药物等支持治疗比较, 移植前使用 HMAs 治疗能显著降低患者移植后 3 年累积复发率, 进而提高无病生存期。李雪锴等^[29]的研究报道也为 allo-HSCT 中采用含地西他滨桥接的预处理方案提供临床参考。移植前含 6~8 Gy 全身照射的预处理方案联合含霉酚酸酯的预防移植宿主病方案, 也能改善患者的 OS 及提高患者的无病生存期^[30]。以上均为回顾性研究, 如何降低 MDS/MPN 患者的移植后复发率、移植相关并发症及死亡率还需要进一步的探索。

4 新一代药物治疗

芦可替尼(Ruxolitinib)是一种 JAK1/2 抑制剂, 被批准用于治疗 MPN。Ruxolitinib 联合 AZA 治疗 MDS/MPN 患者的 II 期临床试验中包含 14 例 MDS/MPN-U, 17 例 CMML, 4 例 aCML^[31], 根据 2015 IWG MDS/MPN 疗效标准, ORR 为 57%, 在第 24 周时, 64%(9/14)的患者可触及的脾脏缩小超过 50%, 缓解者多为 JAK2 突变阳性的脾肿大患者。值得注意的是, 没有检测到 JAK2 突变的患者也可能获得应答。MDS/MPN-U 患者的生存获益最为显著, 其中位 OS 优于 CMML 和 aCML 患者(26.5 个月 vs 15.1 个月 vs 8 个月, $P < 0.05$)。Venetoclax 是 BCL-2 抑制剂, 主要通过抑制抗凋亡蛋白 BCL-2, 从而释放促凋亡蛋白 BIM, 重新激活细胞死亡发挥作用。其联合 HMAs 的治疗在 MDS 和 AML 患者中已显示出卓越的临床疗效^[32], 但在 MDS/MPN 患者中还未见相关报道。Rigosertib 是一种抑制磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)和 Polo 样激酶(PLK)2 种重要细胞信号通路的抑制剂, 能够诱导肿瘤细胞停止有丝分裂和凋亡, 而不影响正常细胞。Navada 等^[33]开展一项 I 期临床研究, 应用 Rigosertib 联合 AZA 治疗 MDS/AML/CMML 患者, 结果显示 MDS/CMML 患者的 ORR 为 78%(7/9), 但仅入组的 1 例 CMML 患者并未获得 ORR。Lenzilumab(KB003)是一种新型 IgG1 κ 单克隆抗体, 为抗人粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子抗体, 在治疗 CMML 患者的 I 期临床试验显示了初步疗效^[34]。Tagraxofusp 是一种靶向 CD123 的细胞毒素, 该受体在所有母细胞浆细胞样树突状细胞瘤上均高表达, 是该病的病理标记之一, 同时 CD123 也在 CMML 上有表达。使用 tagraxofusp 治疗复发/难治 CMML 患者

的临床试验共入组 20 例患者^[35], 在脾肿大患者中有 100%(10/10)的脾脏反应, 包括 80%(8/10)的患者脾脏缩小 50%以上, 其中 3 例患者观察到骨髓 CR。以上新药均具有一定的临床疗效, 但治疗 MDS/MPN 患者的疗效仍需要进一步的大样本前瞻性临床试验来验证。

综上所述, MDS/MPN 是一组异质性明显且罕见的血液系统恶性肿瘤。随着二代测序技术的快速发展及相关临床试验的开展, 治疗手段不断丰富。但目前的治疗方法疗效有限, 仍须深入探索其发病机制, 开发出真正改善预后的药物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [2] 慢性粒-单核细胞白血病诊断与治疗中国指南(2021 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(1):5-9.
- [3] Hunter A, Al Ali N, Mai A, et al. Leukocytosis is associated with end organ damage in chronic myelomonocytic leukemia(CMML) and can be mitigated with cytoreductive therapy [C]. *Blood*, 2018, 132:3109.
- [4] Xicoy B, Germing U, Jimenez MJ, et al. Response to erythropoietic-stimulating agents in patients with chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(1):33-38.
- [5] Antelo G, Mangaonkar AA, Coltro G, et al. Response to erythropoiesis-stimulating agents in patients with WHO-defined myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis (MDS/MPN-RS-T) [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(3):e104-e108.
- [6] Chan O, Komrokji RS. Luspatercept in the treatment of lower-risk myelodysplastic syndromes [J]. *Future Oncol*, 2021, 17(12):1473-1481.
- [7] Kubasch AS, Fenaux P, Platzbecker U, et al. Development of luspatercept to treat ineffective erythropoiesis [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(5):1565-1575.
- [8] Komrokji R, Garcia-Manero G, Ades L, et al. Sotatercept with long-term extension for the treatment of anaemia in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: a phase 2, dose-ranging trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(2):e63-e72.
- [9] 侯明. 免疫性血小板减少症的治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(1):6-9.
- [10] Ramadan H, Duong VH, Al Ali N, et al. Eltrombopag Use in Patients With Chronic Myelomonocytic Leukemia(CMML): A Cautionary Tale [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2016, 16 Suppl:S64-S66.
- [11] Komrokji RS, List AF. Short- and long-term benefits of lenalidomide treatment in patients with lower-risk

- del(5q) myelodysplastic syndromes[J]. *Ann Oncol*, 2016,27(1):62-68.
- [12] 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(24): 2745-2753.
- [13] Nicolosi M, Mudireddy M, Vallapureddy R, et al. Lenalidomide therapy in patients with myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm with ring sideroblasts and thrombocytosis(MDS/MPN-RS-T)[J]. *Am J Hematol*, 2018,93(1):E27-E30.
- [14] Merlevede J, Droin N, Qin T, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents[J]. *Nat Commun*, 2016,7:10767.
- [15] Hunter AM, Al Ali N, Sallman DA, et al. WHO-defined Chronic Myelomonocytic Leukemia-2 (CMML-2) patients rapidly progress to AML suggesting this entity represents a transitory clinical state[C]. *Blood*, 2019,134(Supplement_1):1717.
- [16] Xu R, Li M, Wu P, et al. Hypomethylating agents in the treatment of chronic myelomonocytic leukemia; a meta-analysis and systematic review[J]. *Hematology*, 2021,26(1):312-320.
- [17] Coston T, Pophali P, Vallapureddy R, et al. Suboptimal response rates to hypomethylating agent therapy in chronic myelomonocytic leukemia; a single institutional study of 121 patients[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(7):767-779.
- [18] Garcia-Manero G, Roboz G, Walsh K, et al. Guadecitabine(SGI-110) in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes: phase 2 results from a multicentre, open-label, randomised, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019,6(6):e317-e327.
- [19] Dhillon S. Decitabine/Cedazuridine: First Approval [J]. *Drugs*, 2020,80(13):1373-1378.
- [20] Garcia-Manero G, Griffiths EA, Steensma DP, et al. Oral cedazuridine/decitabine for MDS and CMML: a phase 2 pharmacokinetic/pharmacodynamic randomized crossover study [J]. *Blood*, 2020, 136(6): 674-683.
- [21] Savona MR, Kolibaba K, Conkling P, et al. Extended dosing with CC-486 (oral azacitidine) in patients with myeloid malignancies [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(10):1199-1206.
- [22] Chan O, Renneville A, Padron E. Chronic myelomonocytic leukemia diagnosis and management[J]. *Leukemia*, 2021,35(6):1552-1562.
- [23] 刘凤琪,梁子杨,王荷花,等.地西他滨联合化学治疗对中高危慢性粒单核细胞白血病的疗效分析[J]. *新医学*, 2019,50(4):244-248.
- [24] 肖志坚.骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤的诊治和治疗[J]. *中国实用内科杂志*, 2018,38(2):93-97.
- [25] 胡文青.慢性粒单核细胞白血病诊治进展[J]. *临床血液学杂志*, 2019,32(3):242-246.
- [26] Patnaik MM, Tefferi A. Chronic Myelomonocytic leukemia; 2020 update on diagnosis, risk stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020,95(1):97-115.
- [27] Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the Chronic Malignancies Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2015,171(2):239-246.
- [28] Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with Hypomethylating Agents before Allogeneic Stem Cell Transplant Improves Progression-Free Survival for Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016,22(1):47-53.
- [29] 李雪锴,徐杨,吴德沛.地西他滨联合异基因造血干细胞移植治疗慢性粒-单核细胞白血病的临床研究[J]. *临床血液学杂志*, 2021,34(3):182-187.
- [30] Radujkovic A, Hegenbart U, Müller-Tidow C, et al. High leukemia-free survival after TBI-based conditioning and mycophenolate mofetil-containing immunosuppression in patients allografted for chronic myelomonocytic leukemia; a single-center experience[J]. *Ann Hematol*, 2020,99(4):855-866.
- [31] Assi R, Kantarjian HM, Garcia-Manero G, et al. A phase II trial of ruxolitinib in combination with azacitidine in myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasms[J]. *Am J Hematol*, 2018,93(2):277-285.
- [32] Azizi A, Ediriwickrema A, Dutta R, et al. Venetoclax and hypomethylating agent therapy in high risk myelodysplastic syndromes: a retrospective evaluation of a real-world experience[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(11):2700-2707.
- [33] Navada SC, Garcia-Manero G, Odchimar-Reissig R, et al. Rigosertib in combination with azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia: Results of a phase 1 study[J]. *Leuk Res*, 2020,94:106369.
- [34] Patnaik MM, Sallman DA, Mangaonkar AA, et al. Phase 1 study of lenzilumab, a recombinant anti-human GM-CSF antibody, for chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2020,136(7):909-913.
- [35] Patnaik MM, Ali H, Gupta V, et al. Results from ongoing phase 1/2 clinical trial of tagraxofusp(SL-401) in patients with relapsed/refractory chronic myelomonocytic leukemia (CMML) [J]. *J Clin Oncol*, 2019,37(15_suppl):7059.

(收稿日期:2020-12-28 修回日期:2021-03-30)