

阿扎胞苷治疗 21 例中高危骨髓增生异常综合征的疗效观察*

李斌¹ 陶千山² 鲍扬漪¹ 李坦¹ 胡雪莹¹

[摘要] 目的:评估阿扎胞苷治疗中高危骨髓增生异常综合征(MDS)的疗效及安全性。方法:选取 2019 年 4 月—2021 年 4 月就诊的 21 例中高危 MDS 患者,采用阿扎胞苷 75 mg/(m²·d)皮下注射连续 7 d,每 28 d 为 1 个疗程,评估治疗期间患者对药物的疗效和安全性。结果:21 例患者中 7 例患者完成 2~3 个疗程,其中 2 例获得完全缓解,2 例获得部分缓解,3 例治疗失败;另外 14 例患者均完成了不少于 4 个周期的治疗,4~6 个疗程后评估疗效,总有效率为 78.6%(11/14),其中 5 例(35.7%)获得完全缓解,2 例(14.3%)获得部分缓解,4 例(28.6%)疾病稳定,3 例治疗失败。阿扎胞苷的主要不良反应为血液学毒性,本研究中粒细胞缺乏 15 例(71.4%),注射部位红肿 4 例(19.0%),胃肠道反应 5 例(23.8%)。结论:阿扎胞苷治疗中高危 MDS 总有效率接近 80%,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;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.011

[中图分类号] R733 **[文献标志码]** A

The effect of azacitidine treatment in 21 patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes

LI Bin¹ TAO Qianshan² BAO Yangyi¹ LI Tan¹ HU Xueying¹

(¹Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Anhui Medical University, the First People's Hospital of Hefei, Hefei, 230001, China; ²Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

Corresponding author: LIN Bin, E-mail: libin9499@163.com

Abstract Objective: To evaluate the safety and effect of azacitidine treatment in patients with intermediate or high-risk myelodysplastic syndromes(MDS). **Methods:** Twenty-one patients with intermediate or high-risk MDS from April 2019 to April 2021 were selected. Azacitidine 75 mg/(m²·d) was injected subcutaneously for 7 days, every 28 days as a course of treatment. The efficacy and safety of the drugs were evaluated during the treatment period. **Results:** Seven patients completed 2-3 courses, 2 patients achieved complete remission, 2 patients achieved partial remission and 3 patients failed to treat. The other 14 patients completed at least 4 cycles of treatment, and the total effective rate was 78.6%(11/14) after 4 to 6 courses of treatment. Five cases(35.7%) achieved complete remission, 2 cases(14.3%) achieved partial remission, 4 cases(28.6%) were stable disease and 3 cases failed to treat. The main adverse events of azacitidine were hematologic toxicity, including 15 cases(71.4%) of agranulocytosis, 4 cases(19.0%) of the injection site, and 5 cases(23.8%) of gastrointestinal reaction. **Conclusion:** Azacitidine has an overall response rate of nearly 80% in the treatment of intermediate or high-risk MDS, and may be recommended for patients with MDS who can't undergo hematopoietic stem cell transplantation.

Key words myelodysplastic syndromes; azacitidine; diagnosis; treatment

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndromes, MDS)在 WHO 中定义为由造血干细胞的恶性克隆导致的血液和淋巴系统肿瘤,预后较差,有 20%的概率会向急性髓系白血病转化,3 年生存率只有 35%,男性和高龄患者的预后更差。MDS

的特点是髓系细胞分化及发育异常,可表现为外周血细胞一系或多系减少。根据患者病情危险度的不同,给予不同的治疗方法。本研究报道 21 例采用阿扎胞苷治疗中高危 MDS,旨在探究该方案的疗效及安全性,从而为中高危 MDS 提供一种新的、有效的、相对安全的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2019 年 4 月—2021 年 4 月就诊的 21 例符合 WHO 诊断标准的 MDS 患者,均接受阿扎胞

*基金项目:安徽省合肥市卫健委临床研究应用项目[合卫科教(2019)172 号]

¹安徽医科大学第三附属医院 合肥市第一人民医院血液科(合肥,230001)

²安徽医科大学第二附属医院血液科

通信作者:李斌, E-mail: libin9499@163.com

昔治疗。其中男 14 例,女 7 例;年龄 37~90 岁,中位年龄 60 岁。按照 WHO(2016)分型标准,7 例 MDS-EB-1,4 例 MDS-EB-2,7 例 MLD,3 例 MDS-RS-MLD;根据 IPSS-R 预后评估体系,7 例中危,8 例高危,6 例极高危;发病症状:乏力 16 例,发热咳嗽 2 例,胸闷 1 例,无不适 2 例;基因突变:SF3B1 突变 2 例,U2AF1 突变 5 例,ASXL1 突变 3 例。输血依赖(每月输红细胞 ≥ 4 个单位定义为输红细

胞依赖,每月输血小板 ≥ 2 个单位定义为输血小板依赖);红细胞输血依赖 18 例,血小板输血依赖 8 例。21 例患者的基线资料见表 1。入组标准如下:①年龄 ≥ 18 岁;②患者体力状态(ECOG)评分 0~3 分;③按照 IPSS-R 评分中危或高危;④肝肾功能正常[胆红素 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (正常值上限);谷丙转氨酶和谷草转氨酶 $\leq 2.5 \times \text{ULN}$;人血白蛋白 $> 30 \text{ g/L}$;肌酐 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$]。

表 1 21 例接受阿扎胞苷治疗的 MDS 患者的基线特征

病例	年龄/岁	性别	WHO(2016)分型	IPSS-R 评分/分	危险度	骨髓原始细胞/%	染色体核型	输血依赖	
								红细胞	血小板
1	57	男	MDS-EB-2	9.0	极高危	11.0	45,XY,-7[20]	有	有
2	44	女	MDS-MLD	4.0	中危	3.0	46,XX[20]	有	有
3	37	女	MDS-RS-MLD	4.0	中危	0	46,XX,del(22)(q11)[15]	有	无
4	47	女	MDS-MLD	4.0	中危	0.5	47,XX,+8[8]/46XX[2]	有	无
5	46	女	MDS-MLD	5.5	高危	2.5	47,XX,+8[10]/46,XX[10]	有	无
6	87	男	MDS-EB-2	5.5	高危	10.0	46,XY[20]	有	无
7	60	男	MDS-MLD	5.5	高危	5.0	46,XY[20]	有	无
8	56	男	MDS-EB-2	5.0	高危	11.5	46,XY[20]	无	无
9	73	男	MDS-EB-1	9.0	极高危	6.0	46,XY,-7,-20,+mark1,+mark2[8]	有	有
10	68	女	MDS-EB-1	9.0	极高危	6.5	47,XX,der(13)t(1;13)(q10;p10),+8[10]	有	无
11	53	男	MDS-EB-1	6.0	高危	9.0	46,XY[20]	有	有
12	57	男	MDS-RS-MLD	6.5	极高危	0	46,XY,-7,-20,+mark1,+mark2[8]	有	无
13	51	男	MDS-MLD	4.0	中危	1.5	47,-48,XY,trp(1)(q21q32),+8,add(12)(q15),+mar[cp10]	有	无
14	65	男	MDS-EB-1	5.5	高危	6.0	46,XY[20]	无	无
15	69	男	MDS-RS-MLD	5.0	高危	2.0	46,XY[20]	有	无
16	64	男	MDS-MLD	6.0	高危	2.0	45,XY,-7[10]	有	有
17	77	男	MDS-EB-1	4.5	中危	7.5	46,XY[20]	有	无
18	63	男	MDS-EB-1	6.5	中危	2.5	46,XY[10]	无	无
19	42	女	MDS-EB-1	4.5	中危	5.0	46,XX[20]	有	有
20	76	女	MDS-EB-2	8.5	极高危	16.5	46,XX[20]	有	有
21	90	男	MDS-MLD	8.0	极高危	4.0	46,XY[20]	有	有

1.2 治疗方法

以阿扎胞苷 75 mg/m² 进行皮下注射,连续应用 7 d,28 d 为 1 个治疗周期,前一个周期治疗的血液学毒性反应决定后一个疗程治疗的时间和药物剂量,还决定是否适当降低药物剂量或延迟治疗时间。如患者在治疗过程中出现骨髓抑制时间长,为了减轻由于骨髓抑制出现的不良反应可适当延迟患者下一个周期阿扎胞苷的治疗时间,治疗 6 个周期后评价疗效和安全性,决定是否继续用药。为了避免其他药物对疗效评估的影响,本研究所有患者治疗中均未使用免疫调节剂如来那度胺或沙利度胺、雄激素及促红素等药物。

1.3 观察指标

本研究对患者的疗效进行评估,判定标准依据国际工作组 2006 年标准。血液学缓解分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、治疗失败。①完全缓解:骨髓三系增生正常无病态造血,骨髓原始细胞 $< 5\%$,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $> 110 \text{ g/L}$,血小板计数 $> 100 \times 10^9/\text{L}$,无原始细胞,未发现病态造血;②部分缓解:骨髓原始细胞比例较治疗前至少降低 50%,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白 $> 110 \text{ g/L}$,血小板计数 $> 100 \times 10^9/\text{L}$,无原始细胞,未发现病态造血;③疾病稳定:未达到部分缓解诊断的最低标准,出现疾病

的进一步恶化,但缺乏疾病进展证据至少达到 8 周以上;④治疗失败:患者治疗期间病情进展或死亡,表现为骨髓检查中原始细胞增高,血细胞减少加重或 FAB 分型进展到更高一级。所有患者均定期监测治疗前后骨髓象、血常规、肝肾功能电解质等变化。总有效率包括完全缓解、部分缓解及疾病稳定。支持治疗包括升粒细胞和巨核细胞刺激因子、成分输血、静脉输液及抗感染等。疗效评估时间点选择患者第 4 或第 6 个周期去甲基化治疗结束后,根据评估结果确定下一步治疗方案,若达完全缓解、部分缓解或处于疾病稳定期,则继续在下一个疗程去甲基化治疗,直至患者出现不能耐受的毒性反应或治疗失败而停止治疗。

2 结果

2.1 临床疗效

21 例患者接受阿扎胞苷治疗后进行疗效评估,血液学指标均有不同程度的改善。7 例患者完成 2~3 个疗程,2 例获得完全缓解,2 例获得部分缓解,3 例治疗失败,其中 1 例在第 2 个治疗周期出现白细胞上升,转为急性髓系白血病,病情进展迅速、控制无效死亡;其余 14 例患者至少完成 4 个周期治疗,4~6 个疗程后进行疗效评估,总有效率为 78.6%(11/14),其中 5 例(35.7%)获得完全缓解,2 例(14.3%)获得部分缓解,4 例(28.6%)疾病稳定,3 例治疗失败。

2.2 安全性

去甲基化药物的不良反应主要表现为血液学毒性,21 例患者治疗过程中出现不同程度的粒细胞下降,Ⅲ~Ⅳ级 17 例(81.0%),其中粒细胞缺乏 15 例(71.4%),骨髓抑制及粒细胞缺乏相关感染 13 例(61.9%),经细胞因子及必要的抗感染治疗后 12 例患者得到治愈,1 例感染未得到有效控制死亡。出现注射部位红肿 4 例(19.0%),胃肠道反应 5 例(23.8%),多表现为腹胀、恶心、轻度呕吐或便秘,经对症治疗或停药后症状可缓解。

3 讨论

MDS 属于一组异质性的髓系克隆性疾病,治疗上存在很大的差异性,根据危险分层治疗,遵循个体化原则。低危和中危-1 患者采用促造血因子、免疫调节剂和表观遗传学等药物治疗;中危-2 和高危患者有急性髓系白血病转化风险,以致总生存时间缩短,对于此类患者需给予高强度治疗,并进行造血干细胞移植及化疗^[1]。已有大量研究表明^[2-4],去甲基化药物可以通过改变表观遗传学,阻止 MDS 患者疾病进展,从而延长患者的生存时间。去甲基化药物中最常见的药物是地西他滨,通过抑制 DNA 甲基化转移酶而发挥抗肿瘤作用,但地西他滨也存在不足之处,就是高剂量治疗产生细胞毒性作用从而影响疗效^[5]。因此,MDS 的去甲基化药物治疗还需要优化。有研究表明去甲基化药物

阿扎胞苷和地西他滨相比可以更好地改善 MDS 患者的骨髓造血功能,而在安全性方面,阿扎胞苷也具有较明显的优势。高露等(2018 年)对 15 例中高危 MDS 患者阿扎胞苷去甲基化治疗的效果进行研究,发现阿扎胞苷的治疗总有效率达 40%。姚伟等^[6]研究表明,阿扎胞苷治疗中高危 MDS 的临床疗效优于 CAG 联合地西他滨方案。国外开展了一项Ⅲ期多中心随机对照研究,共入组 358 例 MDS 患者,高危患者占 95%,随机分为阿扎胞苷组 179 例和常规治疗组 179 例,结果显示阿扎胞苷组的治疗有效率和总反应率分别为 79%和 29%,显著高于常规治疗组的 48%和 12%^[7]。该研究证明了阿扎胞苷治疗 MDS 可以取得较好的疗效。

本研究中患者应用阿扎胞苷 4~6 个疗程后评估疗效总有效率为 78.6%,提示良好的有效率,7 例患者完成 2~3 个疗程,其中 4 例有效,有效率 57.1%。证实在 4 个疗程后,阿扎胞苷治疗的缓解率显著增加,提示阿扎胞苷治疗的显著疗效需要在 4 个疗程后体现。

阿扎胞苷是一种胞嘧啶类似物,利用以下两种机制发挥治疗作用:①阿扎胞苷作为去甲基化药物,具有促进造血干细胞恢复正常生长和分化的能力;②能够产生特异性细胞周期抑制作用和细胞毒性作用,低剂量时阿扎胞苷可以发挥杀伤肿瘤细胞的作用^[8]。

阿扎胞苷常见的不良反应包括血液学和非血液学两个方面,本研究中患者接受阿扎胞苷治疗后出现不同程度的药物不良反应,但不良反应总发生率并不高。本研究结果表明阿扎胞苷的不良反应主要表现为血液学毒性,Ⅲ~Ⅳ级 17 例(81.0%),其中粒细胞缺乏 15 例(71.4%),骨髓抑制及粒细胞缺乏相关感染 13 例(61.9%),出现注射部位红肿 4 例(19.0%),出现胃肠道反应 5 例(23.8%)。表明患者不良反应发生率较低,安全性较高^[9]。有研究报道阿扎胞苷可导致急性间质性肺炎、中毒性脑病等^[10-11],但在本组病例中未发现。

综上所述,临床对中高危 MDS 患者的治疗主要以延长患者生存期、提升患者生存质量为主,而阿扎胞苷对中高危 MDS 的治疗有效性尚可,安全性较高,适用于不适宜移植的中高危 MDS 患者。阿扎胞苷是治疗 MDS 的首选药物,可明显改善患者的疗效,伴随着 MDS 的精准诊断与治疗的不断发展,新一代去甲基化药物、联合用药正逐渐成为治疗 MDS 的新趋势^[12],为中高危 MDS 患者带来长期生存的希望。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 陆星羽,吴雪梅,吴文忠,等.地西他滨联合亚砷酸诱导治疗中高危骨髓增生异常综合征及慢性粒单核细胞白血病 47 例临床研究[J].中国实用内科杂志,2019,39(5):452-455.

- [2] 杨辰,叶芳,张岩,等.阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习[J].临床血液学杂志,2021,34(1):56-61.
- [3] 焦蒙,肖志坚.去甲基化药物治疗骨髓增生异常综合征:治疗失败原因及其解决方案[J].临床血液学杂志,2019,32(3):229-233.
- [4] 马家乐,李晓林,张璞,等.地西他滨治疗骨髓增生异常综合征有效率的影响因素分析[J].中国医师杂志,2018,20(9):1417-1420.
- [5] 杨倩,聂淑敏,黄俊霞,等.地西他滨为主方案治疗中高危骨髓增生异常综合征患者的病态造血变化及预后价值分析[J].临床血液学杂志,2020,33(3):191-194.
- [6] 姚伟,李静,刘桂玲.阿扎胞苷对中高危骨髓增生异常综合征的临床疗效观察[J].东南大学学报(医学版),2020,39(2):193-196.
- [7] 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(3):223-232.
- [8] 刘静,李云,王晶,等.小剂量阿糖胞苷联合沙利度胺治疗骨髓增生异常综合征疗效观察[J].中国现代医生,2019,57(24):110-112.
- [9] 赵洪国,刘锋,秦铁军,等.国产阿扎胞苷治疗较高危骨髓增生异常综合征患者的疗效和安全性分析:多中心、前瞻性、单臂研究[J].中华血液学杂志,2020,41(10):811-817.
- [10] Kuroda J, Shimura Y, Mizutani S, et al. Azacitidine-associated acute interstitial pneumonitis [J]. *Intern Med*, 2014, 53(11):1165-1169.
- [11] Watanabe K, Doki N, Miura Y, et al. Toxicen-cephalopathy after exposure to azacitidine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 16(1):1-10.
- [12] 杨辰,叶芳,张岩,等.阿扎胞苷联合 PD-1 单抗治疗老年高危骨髓增生异常综合征或急性髓系白血病 4 例报告及文献复习[J].临床血液学杂志,2021,34(1):56-61.

(收稿日期:2022-01-13)

(本文编辑:段炼)

(上接第 807 页)

- [8] Mikkilineni L, Kochenderfer JN. CAR T cell therapies for patients with multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(2):71-84.
- [9] Yan Z, Cao J, Cheng H, et al. A combination of humanised anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cells in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(10):e521-e529.
- [10] Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-195.
- [11] Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells: recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
- [12] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2531-2544.
- [13] Jordan MB, Allen CE, Greenberg J, et al. Challenges in the diagnosis of hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recommendations from the North American Consortium for Histiocytosis (NACHO) [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2019, 66(11):e27929.
- [14] 刘艺,郭涛.血液系统肿瘤治疗相关噬血细胞综合征的诊疗进展[J].临床血液学杂志,2022,35(1):16-20.
- [15] Sandler RD, Tattersall RS, Schoemans H, et al. Diagnosis and Management of Secondary HLH/MAS Following HSCT and CAR-T Cell Therapy in Adults; A Review of the Literature and a Survey of Practice Within EBMT Centres on Behalf of the Autoimmune Diseases Working Party (ADWP) and Transplant Complications Working Party (TCWP)[J]. *Front Immunol*, 2020, 11:524.
- [16] Ishii K, Pouzolles M, Chien CD, et al. Perforin-deficient CAR T cells recapitulate late-onset inflammatory toxicities observed in patients [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(10):5425-5443.
- [17] Teachey DT, Lacey SF, Shaw PA, et al. Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6):664-679.
- [18] Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy [J]. *Blood*, 2013, 121(26):5154-5157.
- [19] Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy-assessment and management of toxicities[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- [20] Henter JI, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004: Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2007, 48(2):124-131.
- [21] Canna SW, Marsh RA. Pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2020, 135(16):1332-1343.
- [22] Dholaria BR, Bachmeier CA, Locke F. Mechanisms and Management of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy-Related Toxicities[J]. *BioDrugs*, 2019, 33(1):45-60.
- [23] Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16):1507-1517.

(收稿日期:2021-11-01 修回日期:2022-09-27)

(本文编辑:阮方)