

- prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(Suppl 8): S818-S836.
- [15] MICHELOW I C, WENDEL G D, NORGARD M V, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis [J]. N Engl J Med, 2002, 346(23): 1792-1798.
- [16] BRACCIO S, SHARLAND M, LADHANI S N. Prevention and treatment of mother-to-child transmission of syphilis[J]. Curr Opin Infect Dis, 2016, 29(3): 268-724.
- [17] LITHGOW K V, CAMERON C E. Vaccine development for syphilis[J]. Expert Review Vaccines, 2017, 16(1): 37-44.
- [18] MATTHIAS J M, RAHMAN M M, NEWMAN D R, et al. Effectiveness of prenatal screening and treatment to prevent congenital syphilis, louisiana and florida, 2013 — 2014[J]. Sex Transm Diseases, 2017, 44(8): 498-502.
- [19] HUGHES G, FIELD N. The epidemiology of sexually transmitted infections in the UK: impact of behavior, services and interventions[J]. Future Microbiol, 2015, 10(1): 35-31.
- [20] ZHANG X H, XU J, CHEN D Q, et al. Effectiveness of treatment to improve pregnancy outcomes among women with syphilis in Zhejiang Province, China[J]. Sex Transm Infect, 2016, 97(2): 052363.
- [21] QIN J B, FENG T J, YANG T B, et al. Synthesized prevention and control of one decade for mother-to-child transmission of syphilis and determinants associated with congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in Shenzhen, South China [J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(12): 2183-2198.
- [22] YANG L G, TUCKER J D, LIU F Y, et al. Syphilis screening among 27, 150 pregnant women in South Chinese rural areas using point-of-care tests[J]. PLoS One, 2013, 8(8): e72149.
- [23] 杨秋霞, 李侠, 陈煜. 强化预防 HIV/梅毒/乙肝母婴传播综合措施探索[J]. 中外女性健康研究, 2015, 23(23): 41.
- [24] HONG F C, WU X B, YANG F, et al. Risk of Congenital Syphilis(CS) Following Treatment of Maternal Syphilis: Results of a CS Control Program in China[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(4): 588-594.
- [25] MMEJE O, CHOW J M, DAVIDSON L, et al. Discordant Syphilis Immunoassays in Pregnancy: Perinatal Outcomes and Implications for Clinical Management[J]. Clin Infect Dis, 2015, 61(7): 1049-1053.
- [26] 邵坤, 贺诗文, 刘倩, 等. 合理选择梅毒反向筛查试验的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(18): 1561-1563.
- [27] AMIN A K, MANUEL R J, ISON C A, et al. Audit of laboratory diagnostic methods for syphilis in England and Wales[J]. Sex Transm Infect, 2009, 85(2): 88-91.

(收稿日期: 2018-01-02 修回日期: 2018-05-15)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 20. 047

阿扎胞苷治疗 MDS 的研究进展

胡玉梅, 蒋 艳 综述, 冀林华 审校

(青海大学附属医院, 西宁 810000)

关键词: 骨髓增生异常综合征; 阿扎胞苷; DNA 甲基转移酶抑制剂; 安全性

中图法分类号: R551. 3

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)20-3149-03

骨髓增生异常综合征(MDS)是一组起源于造血干祖细胞,以血细胞病态造血,高风险向急性髓系白血病转化为特征的难治性血细胞质量异常的异质性疾病。目前普遍认为 DNA 的过度甲基化是 MDS 的发病机制之一。阿扎胞苷于 2004 年 5 月被美国食品与药品管理局(FDA)批准,用于治疗 MDS。

1 阿扎胞苷作用机制

阿扎胞苷是一种低甲基化药物表观的遗传学抗肿瘤药物,可影响细胞分化、基因表达和 DNA 的合成与代谢,从而产生细胞毒性,导致细胞快速的分裂死亡^[1-2]。阿扎胞苷可有效治疗 MDS 主要源于其 DNA 去甲基化活化和对骨髓中异常造血细胞的直接细胞毒作用。通常来说,其在最大抑制 DNA 甲基化浓度时并不会显著抑制 DNA 合成,但是低甲基化时可以恢复被过度甲基化的抑癌基因的正常功能,细胞毒作用则可杀伤包括正常生长调控机制失效的肿瘤细胞

在内的快速分裂细胞^[3-4]。

2 阿扎胞苷治疗 MDS 患者的疗效分析

2.1 阿扎胞苷治疗中高危组 MDS 患者的疗效分析

Ⅲ期临床试验表明:阿扎胞苷治疗高危组 MDS 效果佳,可使患者获得较长的中位生存期并可明显改善复杂染色体核型 MDS 患者的总体生存率(OS) ($P=0.0017$)^[5-6]。DINMOHAMED 等^[7]比较阿扎胞苷(66 例)、传统治疗(37 例)、强效化疗(18 例)治疗高危 MDS 的效果,结果发现,阿扎胞苷组较传统治疗组有较长的生存期,而同强效化疗组相比,两组生存期相似(同 BERNAL 等^[8]研究结果一致);对于 7 号染色体缺失的患者使用阿扎胞苷治疗较另外两种治疗可获得较长总体生存期($P=0.019$);就转化为急性白血病的时间方面,三者间无明显差异($P=0.231$)。进一步研究发现,经阿扎胞苷治疗的国际预后评分系统(IPSS)分期的中高危 MDS,其转化为急性髓性白血

病(AML)的概率为 6.8%,中位时间为 10.3 个月,其中中危-2 型患者转化为 AML 的时间为 10.6 个月,而高危型仅为 3.7 个月^[9]。关于阿扎胞苷治疗 MDS 的临床试验经验大多源于西方国家,但就中国人使用阿扎胞苷治疗 MDS 的研究尚少。DU 等^[10]发现皮下注射阿扎胞苷可用于治疗中国中高危 MDS 患者,其中位生存期为 22 个月,1 年、2 年 OS 分别为 71%、49%,且生存期不受 IPSS 分期、剂量调整影响。

LIST 等^[11]表明阿扎胞苷治疗中高危 MDS 患者反应率明显优于传统治疗(低剂量阿糖胞苷、支持治疗、强效化疗),其中阿扎胞苷组反应率为 87%,完全缓解(CR)率 17%,部分缓解(PR)率 12%,血液学改善(HI)率 49%;传统治疗组反应率为 41%(CR 8%, PR 4%, HI 29%)。FENAUX 等^[6]也表明治疗高危 MDS 患者,阿扎胞苷治疗组总体反应率(CR、PR、HI)明显高于支持治疗组,但同强效化疗组相比,二者间反应率差异无统计学意义($P>0.05$)。PAPPA 等^[9]对 88 例中危-2 及高危(IPSS 分期)MDS 患者(中位年龄 74.7 岁)进行阿扎胞苷治疗,结果发现客观缓解[包括 CR、PR、骨髓完全缓解(mCR)]率(ORR)为 37.7%(95%CI: 25.5%~49.9%),完全反应(包括 CR+mCR)率为 36.1%,HI 为 33.3%,其中中危-2 型 HI 为 37.5%(27/72),高危型 HI 为 12.5%(2/16),且先前未接受红细胞生成刺激剂(ESA)治疗者较接受者更容易获得临床反应($P=0.012$)。

由此可见,阿扎胞苷可用于治疗 IPSS 分期中高危及伴复杂染色体核型的 MDS 患者,可延长其总体生存期且可获得较好的反应,尤其适于未接受 ESA 治疗者,但在减缓转化为急性白血病的时间方面无明显优势,而且转化为急性白血病的时间与 IPSS 预后分组关系密切。

2.2 阿扎胞苷治疗低危组 MDS 患者的疗效分析
FALANTES 等^[12]发现阿扎胞苷用于治疗 IPSS 分期为低危的 MDS 患者,可明显改善其 OS($P=0.005$),中位 OS 为 18 个月,且使用该治疗获得反应(无论 CR 或 PR 或 HI)的患者均可降低其死亡风险($P=0.029$),但并未明显延长转化为急性白血病时间。CSEH 等^[13]研究证实小剂量阿扎胞苷可用于治疗儿童及年轻的较低危 MDS 患者,减轻临床症状,延长生存周期。国外一项针对阿扎胞苷治疗低危及中危-1 型 MDS 患者(74 例)的研究显示:ORR 为 45.9%(CR: 10.8%; PR: 9.5%; HI: 20.3%; mCR: 5.4%)^[14],51.6%的患者在 4 个疗程后获得 ORR,中位反应期为 6(1~30)个月;15 个月后随访,71%的患者存活,且获得反应者较无反应者有更好的生存优势(2.5 年生存率为 94% vs. 54%; $P<0.01$)。总之,阿扎胞苷可用于治疗低危 MDS,改善其 OS,且经过阿扎胞苷治疗获得反应的患者有更好的生存优势,但是

阿扎胞苷治疗儿童及年轻患者 MDS 的研究较少,需要进一步研究。

3 阿扎胞苷对 MDS 患者的安全性分析

阿扎胞苷治疗相关的严重及不严重不良反应发生率分别为 42%、50%;主要表现为血液学毒性及非血液学毒性。血液学不良反应为血小板减少、中性粒细胞缺乏等,其中最主要的 3~4 级不良反应为骨髓抑制(21.6%),但该抑制是暂时的、不会累积,常出现于早期化疗周期中,且随着疗程进展获得反应后骨髓抑制情况会逐渐降低;非血液学毒性为感染(6.8%)、发热、胃肠道功能紊乱、肾功能损伤、注射部位皮肤反应等^[9,14]。近期有报道,阿扎胞苷可引起急性间质性肺炎、中毒性脑病等^[15-16]。

4 不同剂量阿扎胞苷对 MDS 患者的疗效分析

众所周知,阿扎胞苷治疗 MDS 有如下 3 种方案:A 方案为 75 mg/($m^2 \cdot d$),皮下注射,1~5 d,间歇 8~9 d,28 d 为 1 个疗程;B 方案为 75 mg/($m^2 \cdot d$),皮下注射或静脉输注,共 5 d,28 d 为 1 个疗程;C 方案为 75 mg/($m^2 \cdot d$),皮下注射或静脉输注,共 7 d,28 d 为 1 个疗程。一项关于不同剂量阿扎胞苷治疗 MDS 的研究结果显示:3 种不同疗法治疗 MDS 后,A、B、C 方案的中位 OS 分别为 13.2、19.1、14.9 个月,ORR 分别为 39.4%、67.9%、51.3%;3 种治疗方案中最常见的不良反应均为 3~4 级中性粒细胞缺乏;经过疗效及安全性评估后认为 7 d 疗法可获得更好的有效耐受性^[17]。国外另一项针对年龄大于 75 岁的老年 MDS 患者使用 3 种不同方案治疗的研究结果显示,使用阿扎胞苷治疗后脱离输血依赖(TI)率为 94%,获得 TI 的患者 OS 同未获得 TI 的相比有很大的不同(22.0 个月 vs. 11.1 个月, $P=0.001$),但 3 种不同疗法间 TI 及 OS 无明显差异,从而认为不同阿扎胞苷疗法不影响治疗的有效性 & 安全性^[18]。另有研究比较 B、C 方案治疗较高危 MDS 患者,结果发现 C 方案感染率较高(34.0% vs. 14.9%, $P=0.008$),并且多见于血小板计数 $<20 \times 10^9/L$ (43.6% vs. 23.6%, $P=0.012$)及较差的细胞基因型患者(40.7% vs. 19.8%, $P=0.008$)^[19]。FUJIMAKI 等^[20]研究共纳入 25 例高危 MDS 患者,中位年龄为 75 岁,第一个疗程给予 B 方案或 C 方案治疗,第二个疗程及以后于门诊给予 B 方案治疗,结果显示:HI 为 52%,化疗 2 个周期后即可获得首次反应,非血液学的不良反应主要为中性粒细胞缺乏(21 例)及血小板减少症(17 例),19 例患者死于疾病进展及感染,中位 OS 为 13.2 个月,可见 5 d 疗法适合门诊维持治疗(≥ 3 个疗程)。目前仍认为阿扎胞苷 7 d 疗法是治疗高危 MDS 的标准疗法,但是究竟何种疗法最适于治疗 MDS 仍需进一步研究。

5 展 望

阿扎胞苷为治疗 MDS 的首选用药,可明显改善

患者病情,但随着 MDS 的精准诊断与治疗的发展及药物的不良反应及较短的半衰期,新一代去甲基化药物(HMA)、联合用药正逐渐成为治疗 MDS 的新趋势,主要有瓜德西他滨、派姆单抗、IDH 基因抑制剂、HMA 联合强效化疗、依匹单抗联合 HMA、新型生物制剂等,其先后在不同地区批准进入临床试验,但各种药物的合理使用剂量及有效性、安全性仍需进一步探讨。值得肯定的是,新型治疗方案的提出及优化将为不同分型的 MDS 患者带来生存获益。

参考文献

- [1] GREENBERG P L,STONE R M,AL-KALI A,et al. Myelodysplastic syndromes, version 2. 2017, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw,2017,15(1):60-87.
- [2] STRESEMANN C,LYKO F. Modes of action of the DNA methyltransferase inhibitors azacytidine and decitabine [J]. Int J Cancer,2008,123(1):8-13.
- [3] TOBIASSON M,ABDULKADIR H,LENNARTSSON A,et al. Comprehensive mapping of the effects of azacitidine on DNA methylation, repressive/permissive histone marks and gene expression in primary cells from patients with MDS and MDS-related disease [J]. Oncotarget, 2017, 8(17):28812-28825.
- [4] FOULKS J M,PARNELL K M,NIX R N,et al. Epigenetic drug discovery: targeting DNA methyltransferases [J]. J Biomol Screen,2012,17(1):12-17.
- [5] KRAWCZYK J,KEANE N,FREEMAN C L,et al. 5-Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndromes[J]. Expert Opin Pharmacother,2013,14(9):1255-1268.
- [6] FENAUX P,MUFTI G J,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.
- [7] DINMOHAMED A G,VAN NORDEN Y,VISSER O,et al. Effectiveness of azacitidine for the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes in daily practice: results from the Dutch population-based PHAROS MDS registry [J]. Leukemia,2015,29(12):2449-2451.
- [8] BERNAL T,MARTINEZ-CAMBLOR P,SÁNCHEZ-GARCÍA J,et al. Effectiveness of azacitidine in unselected high-risk myelodysplastic syndromes: results from the Spanish registry[J]. Leukemia,2015,29(9):1875-1881.
- [9] PAPPAS V,ANAGNOSTOPOULOS A,BOURONIKOU E,et al. A retrospective study of azacitidine treatment in patients with intermediate-2 or high risk myelodysplastic syndromes in a real-world clinical setting in Greece[J]. Int J Hematol,2017,105(2):184-195.
- [10] DU X, LAI Y Y, XIAO Z J, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous azacitidine in Chinese patients with higher risk myelodysplastic syndromes: Results from a multicenter, single-arm, open-label phase 2 study[J]. Asia Pac J Clin Oncol,2017(1):1-9.
- [11] LIST A F, FENAUX P, MUFTI G J, et al. Effect of azacitidine (AZA) on overall survival in higher-risk myelodysplastic syndromes (MDS) without complete remission [J]. J Clin Oncol,2008,26(15):431-436.
- [12] FALANTES J, DELGADO R G, CALDERÓN-CABRERA C, et al. Multivariable time-dependent analysis of the impact of azacitidine in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and unfavorable specific lower-risk score[J]. Leuk Res,2015,39(1):52-57.
- [13] CSEH A M, NIEMEYER C M, YOSHIMI A, et al. Therapy with low-dose azacitidine for MDS in children and young adults: a retrospective analysis of the EWOG-MDS study group[J]. Br J Haematol,2016,172(6):930-936.
- [14] 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(6):1485-1494.
- [15] KURODA J, SHIMURA Y, MIZUTANI S, et al. Azacitidine-associated acute interstitial pneumonitis [J]. Intern Med,2014,53(11):1165-1169.
- [16] WATANABE K, DOKI N, MIURA Y, et al. Toxic encephalopathy after exposure to azacitidine[J]. Leuk Lymphoma,2014,16(1):1-10.
- [17] GARCIA-DELGADO R, DE MIGUEL D, BAILEN A, et al. Effectiveness and safety of different azacitidine dosage regimens in patients with myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res,2014,38(7):744-750.
- [18] XICOY B, JIMÉNEZ M J, GARCIA O, et al. Results of treatment with azacitidine in patients aged ≥ 75 years included in the Spanish Registry of Myelodysplastic Syndromes[J]. Leuk Lymphoma,2014,55(6):1300-1303.
- [19] OFRAN Y, FILANOVSKY K, GAFTER-GVILI A, et al. Higher infection rate after 7-compared with 5-day cycle of azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndrome[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk,2015,15(6):e95-e99.
- [20] FUJIMAKI K, MIYASHITA K, KAWASAKI R, et al. Efficacy and safety of a 5-day regimen of azacitidine for patients with high-risk myelodysplastic syndromes [J]. Eur J Haematol,2016,97(3):228-231.