

## 骨髓增生异常综合征的去甲基化治疗

付强 张连生

**【摘要】** 骨髓增生异常综合征(MDS)是一组异质性后天性克隆性恶性疾病,其基本病变是克隆性造血干、祖细胞发育异常,导致无效造血以及恶性转化危险性增高。MDS作为恶性克隆性疾病,只有异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)才可以治愈。而MDS主要发生于老年人群,多数患者由于年龄、体能状况及严重并发症无法接受异基因造血干细胞移植治疗。在去甲基化药物(HMAs)出现之前,大多数患者只能采取支持治疗作为主要甚至唯一的治疗手段。

**【关键词】** 骨髓增生异常综合征; 治疗; 去甲基化

**Demethylation therapy in myelodysplastic syndrome** Fu Qiang, Zhang Liansheng. Department of Hematology, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, China

Corresponding author: Zhang Liansheng, Email: zls2170@yahoo.com

**【Abstract】** Myelodysplastic syndrome (MDS) is a group of clonal heterogeneous malignancies, which is characterized by dysplasia of clonal hematopoietic/progenitor that lead to ineffective hematopoiesis and higher risk of progressing to acute myeloid leukemia. The only curable method to MDS is allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). However, most of MDS patients who are aged can't accept the treatment because of age, physical condition and severe complication. The main or even the only treatment to MDS is supportive treatment for most of MDS patients before hypomethylating agents (HMAs) were invented.

**【Key words】** Myelodysplastic syndromes; Treatment; Demethylation

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组异质性后天性克隆性恶性疾病,其基本病变是克隆性造血干、祖细胞发育异常,导致无效造血以及恶性转化危险性增高。其基本临床特征是骨髓中造血细胞有发育异常的形态学表现和外周血中三系血细胞减少,以及转变为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的危险性很高。

### 一、MDS的治疗

1. 治疗原则:目前国际上治疗MDS的趋势是对于大多数病程平稳、以顽固性血细胞减少为主要表现,而基本上没有恶性表征的患者,特别是对于低危和高龄MDS患者,治疗目标应主要是提高血细胞数量和保持较好的生活质量,支持治疗是这些患者主要甚至唯一的治疗手段。对于有明确白血病基本表征的患者,可考虑采用与AML基本相同的治疗选择,目标是杀灭克隆,恢复正常造血功能。在给一个确诊的MDS患者作治疗决策时,一般考

虑以下三点:(1)患者的国际预后积分系统(IPSS)危度分组;(2)患者的年龄;(3)患者的体能状况。

2. 治疗手段:治疗选择主要有:(1)单纯支持治疗;(2)刺激增长残存造血干/祖细胞和(或)改善病态造血克隆的造血效率;(3)根除病态造血克隆并恢复正常造血,其中去甲基化药物属于此类。

尽管异基因造血干细胞移植是唯一能治愈MDS的措施,但因为年龄、并发症和供体的缺乏,很少有MDS患者进行异基因造血干细胞移植。目前研究表明,表观遗传学异常在MDS的发病机制中起着重要作用,而地西他滨(decitabine)作为一种甲基转移酶抑制剂,在低浓度时具有去甲基化作用,2006年FDA已批准其用于MDS治疗<sup>[1]</sup>。

### 二、去甲基化药物治疗MDS的表观学基础

在之前的很多年里,很少有关于MDS病变的特异性基因突变的数据报道,有部分原因是因为在MDS中染色体丢失非常多,这使得很难找出特定基因。表观遗传学研究的是没有细胞核DNA序列改变的情况下,基因功能的可逆的、可遗传的改变。

表观遗传的现象有很多,如DNA甲基化、基因组印记、核仁显性、休眠转座子激活、母体效应和RNA编辑等。最近,随着下一代测序(NGS)技术的出现,在70%~80%的MDS患者中有一些体细胞基因突变被检测出来。它们主要集中在4个功能区,如细胞因子信号(RAS基因)、DNA甲基化(TET2, IDH1/2, DNMT3a基因)、组蛋白修饰(ASXL1和EZH2基因)和剪接体(SF3B1和SRSF2基因),并伴随着RUNX1和TP53基因的突变。除了SF3B1和TET2基因突变以外,绝大部分基因突变都与预后不良相关,而有小部分基因突变,主要是TET2基因突变,则与去甲基化药物有更好的反应相关。MDS中表观遗传学的突变如此频繁很可能要归功于表观遗传学的调控失常,而这在MDS进展中很重要。同时这可能也在某一方面解释了去甲基化药物为何对MDS有效<sup>[2]</sup>。

在表观遗传学层面上,体细胞突变在髓系肿瘤中是一种普遍的基因现象,并导致了造血干细胞的转变。临床上对于表观基因变异的关注主要在两个方面:特定表观基因变异的检测能用于发展肿瘤标记物(如癌症的早期预测或检测);大多数表观基因的变异在体外和体内都是可以逆转的,这一点引领了新抗癌疗法的发展。启动子甲基化是人类基因组最主要的表观遗传学改变,研究证实其在肿瘤形成中起着重要作用。胞嘧啶鸟嘌呤(CpG)碱基对在人体内常成簇存在,多种基因的启动子区富含CpG,其相对集中区域称为CpG岛<sup>[3]</sup>。启动子内CpG岛的甲基化可以造成基因沉默,这是使得抑癌基因失活的一种常见机制<sup>[4]</sup>。抑癌基因的高甲基化可使相关抑癌基因沉默,使细胞可能获得生长优势而异常增生,从而促进肿瘤形成<sup>[5]</sup>。近年来,越来越多的研究发现MDS造血过程中某些启动子异常甲基化致一些基因沉默。研究发现,p15(INK4b)基因启动子区CpG岛的高度甲基化与MDS的发生、发展及转化为白血病密切相关<sup>[6-7]</sup>,大约50%的MDS患者存在调节细胞周期基因p15(INK4b)的异常甲基化<sup>[8-9]</sup>。SOCS1属于细胞因子信号传导抑制因子家族,是细胞产生并反馈性阻断细胞因子信号传导过程的负性调节因子,11%~30%的MDS患者存在SOCS1基因的异常甲基化<sup>[10]</sup>。FHIT基因可以通过抑制肿瘤细胞增殖和诱导凋亡发挥抗肿瘤的作用,Lin等<sup>[11]</sup>研究了55例MDS患者FHIT基因甲基化状态,26例(47.2%)患者存在异常甲

基化,其中高危组甲基化率明显高于低危组。因此去甲基化治疗被认为可能是一种极有前途的MDS治疗手段。

### 三、去甲基化治疗

目前,用于治疗MDS的去甲基化药物有5-氮杂胞苷(5-azacitidine, AZA)和地西他滨(decitabine, DAC),分别于2004和2006年经美国FDA批准上市,这两种药物在发达国家已被广泛应用于临床<sup>[12]</sup>。2009年我国国家食品药品监督管理局(SFDA)批准DAC免临床试验直接上市。

AZA001Ⅲ期、国际、多中心、平行、开放试验中,将358例高危组MDS患者随机分为两组,随机接受阿扎胞苷(每28d应用75mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>7d)或传统(支持治疗、低剂量阿糖胞苷或化疗)治疗。中位随访时间21.1个月,中位总生存期AZA组24.5个月,传统治疗组15.0个月(P<0.01)。依据Kaplan-Meier曲线分析,阿扎胞苷组2年生存率为50.8%,而传统治疗组为26.2%(P<0.01)。这一研究直接表明了AZA与传统治疗相比可提高高危MDS患者的总生存,AZA是第一个可以改善MDS患者总生存的药物,建议阿扎胞苷作为高危MDS患者的一线药物,因为大多数患者在使用含有阿扎胞苷的治疗后在生存时间和生活质量上均受益。此外,这些益处也在老年患者中也被观察到<sup>[13-14]</sup>。越来越多的数据显示AZA可能逆转在特异基因组靶点中表观遗传基因的沉默。AZA对于MDS克隆存在逐渐的累积作用,且有维持治疗的价值。

Wells等<sup>[15]</sup>强烈建议使用阿扎胞苷治疗的患者至少维持6个月。对于已经获得疗效或处于疾病稳定期的患者,治疗依旧维持,除非疾病已经进展或出现难以耐受的毒性反应。即使患者已经达到个人最大疗效或长期处于缓解状态(≥12个月),阿扎胞苷也不应该停用。

2006年美国FDA基于一项Ⅲ期多中心临床试验,批准地西他滨用于治疗MDS。在这项试验中,170例MDS患者随机分组,给予Decitabine 15mg/m<sup>2</sup>输注3h,每8h一次,连续3d,每6周重复。与最佳支持治疗比较,总有效率分别为30%(17%的客观缓解率,其中完全缓解率9%,部分缓解率8%;13%得到了血液学改善)和0%,且DAC组转化至AML或死亡的中位时间明显延长<sup>[16]</sup>。另一项大型临床试验,纳入233例老年高风险MDS患者,给予Decitabine 15mg/m<sup>2</sup>输注3h,每8h一

次, 连续 3 d, 每 6 周重复。与最佳支持治疗比较, Decitabine 组总有效率为 34%, 并提高无恶化生存期, 但两组向 AML 转化时间和总体生存率无明显差别<sup>[17]</sup>。

来自于同一机构的临床试验表明, 使用地西他滨 (10~20 mg/m<sup>2</sup>, 连续 5~10 d, 每 4 周) 方案在低危 MDS 组和高危 MDS 组 (IPSS 评分: 中危-2 和高危) 中有效率分别为 50% 和 28%。而在使用地西他滨 (45 mg/m<sup>2</sup>, 连续 3 d, 每 6 周) 方案中, 低危 MDS 组和高危 MDS 组 (IPSS 评分: 中危-2 和高危) 中有效率分别为 14% 和 18%<sup>[16,18]</sup>。这可能表明在地西他滨总剂量不变的情况下, 维持较短的地西他滨应用时间可能导致其有效率下降。

含有去甲基化药物的治疗方案对于女性患者可能更有效。在一包含年龄、细胞遗传学和原始粒细胞百分比的多变量回顾性分析中指出, 使用阿扎胞苷或地西他滨治疗方案的 MDS 患者中, 比起女性患者的总体存活率 ( $n=21$ , 中位数 1 033 d) 来说, 男性患者的总体存活率 ( $n=69$ , 中位数 563 d) 明显更差<sup>[19]</sup>。在另一个治疗后的 MDS 患者中, 男性患者的总体存活率与女性相比也是更差 ( $n=54$ , 中位数 7 个月 vs. 11.1 个月)<sup>[20]</sup>。

#### 四、小结

总之, DNA 异常甲基化在 MDS 的进展中起着重要作用, DNA 甲基化的监测可能成为 MDS 的早期诊断、个体化治疗和预后评估的重要指标, 并能反映疾病治疗的效果。从目前的临床试验来看, 加入含有去甲基化药物如阿扎胞苷或地西他滨的治疗方案优于传统的治疗方案, 已经成为 MDS 治疗方案中的重要部分。虽然去甲基化药物在临床应用中取得了一定的疗效, 提高了 MDS 患者存活率和生活质量, 但对于去甲基化药物如何发挥其临床效用的机制以及表观遗传学在 MDS 发病机制中所发挥的作用仍未明确。因此了解表观遗传学在 MDS 和其他肿瘤中所起的作用, 可以引导一些去甲基化药物如地西他滨进入临床试验, 这将是探索治疗恶性肿瘤过程中令人期待的一步。

#### 参 考 文 献

- [1] Plimack ER, Kantarjian HM, Issa JP. Decitabine and its role in the treatment of hematopoietic malignancies[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(8): 1472-1481.
- [2] Itzykson R, Kosmider O, Fenaux P. Somatic mutations and epigenetic abnormalities in myelodysplastic syndromes[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(4): 355-364.
- [3] Robertson KD, Wolffe AP. DNA methylation in health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2000, 1(1): 11-19.
- [4] Sadikovic B, Al-Romaih K, Squire JA, et al. Cause and consequences of genetic and epigenetic alterations in human cancer[J]. *Cur Genomics*, 2008, 9(6): 394-408.
- [5] Robertson KD, Jones PA. DNA methylation: past, present and future directions[J]. *Carcinogenesis*, 2000, 21(3): 461-467.
- [6] Preisler HD, Li B, Chen H, et al. P15INK4B gene methylation and expression in normal, myelodysplastic, and acute myelogenous leukemia cells and in the marrow cells of cured lymphoma patients[J]. *Leukemia*, 2001, 15(10): 1589-1595.
- [7] Uchida T, Kinoshita T, Nagai H, et al. Hypermethylation of the p15INK4B gene in myelodysplastic syndromes[J]. *Blood*, 1997, 90(4): 1403-1409.
- [8] Bacher U, Haferlach T, Kern W, et al. A comparative study of molecular mutations in 381 patients with myelodysplastic syndrome and in 4130 patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2007, 92(6): 744-752.
- [9] Mihara K, Takihara Y, Kimura A. Genetic and epigenetic alterations in myelodysplastic syndrome[J]. *Cytogenetic Genome Res*, 2007, 118(2/4): 297-303.
- [10] Brakensiek K, Länger F, Schlegelberger B, et al. Hypermethylation of the suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1) in myelodysplastic syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(2): 209-217.
- [11] Lin J, Yao DM, Qian J, et al. Methylation status of fragile histidine triad (FHIT) gene and its clinical impact on prognosis of patients with myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia Res*, 2008, 32(10): 1541-1545.
- [12] Steensma DP, Stone RM. Practical recommendations for hypomethylating agent therapy of patients with myelodysplastic syndromes[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2010, 24(2): 389-406.
- [13] 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.
- [14] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(4): 562-569.
- [15] Wells RA, Leber B, Zhu NY, et al. Optimizing outcomes with azacitidine: recommendations from Canadian centres of excellence[J]. *Cur Oncol*, 2014, 21(1): 44-50.
- [16] Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, et al. Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: results of a phase III randomized study[J]. *Cancer*, 2006, 106(8): 1794-1803.
- [17] Lubbert M, Suciu S, Baila L, et al. Low-dose decitabine versus best supportive care in elderly patients with intermediate- or high-risk myelodysplastic syndrome (MDS) ineligible for intensive chemotherapy: final results of the randomized phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group and the German MDS Study Group[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15): 1987-1996.
- [18] Kantarjian H, Oki Y, Garcia-Manero G, et al. Results of a randomized study of 3 schedules of low-dose decitabine in higher-risk myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2007, 109(1): 52-57.
- [19] Mahfouz RZ, Jankowska A, Ebrahim Q, et al. Increased CDA

expression/activity in males contributes to decreased cytidine analog half-life and likely contributes to worse outcomes with 5-azacytidine or decitabine therapy[J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(4): 938-948.

- [20] Bally C, Thepot S, Quesnel B, et al. Azacitidine in the treatment of therapy related myelodysplastic syndrome and acute myeloid

leukemia (tMDS/AML): a report on 54 patients by the Groupe Francophone Des Myelodysplasies (GFM) [J]. Leukemia Res, 2013, 37(6): 637-640.

(收稿日期: 2014-01-03)

(本文编辑: 郝锐)

付强, 张连生. 骨髓增生异常综合征的去甲基化治疗 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (4): 748-751.



中华医学会