

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.036

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.036>

## 去甲基化剂在急性髓系白血病中的临床应用及研究进展

陈文佳<sup>1</sup> 综述 李英花<sup>1,2</sup> 审校

(1. 哈尔滨医科大学附属第一医院血液科, 哈尔滨 150000; 2. 黑龙江省医学科学院, 哈尔滨 150081)

**[摘要]** 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种临床和遗传异质性疾病且预后不良。基因组学和分子生物学的最新进展使得对该疾病有了进一步的了解。作为单一药物, 去甲基化剂(hypomethylating agents, HMAs)仅可诱导15%~25%的完全缓解率, 但目前的数据表明, 在使用HMAs后观察到的中位总生存期(overall survival, OS)与强化治疗后观察到的中位OS相当。一些接受HMAs治疗的患者是否可获得长期生存尚不清楚。HMAs与新药的结合现已得到广泛研究, 且取得了相当好的疗效。

**[关键词]** 去甲基化剂; 表观遗传学; 急性髓系白血病

## Clinical application and progress of demethylating agents in acute myeloid leukemia

CHEN Wenjia<sup>1</sup>, LI Yinghua<sup>1,2</sup>

(1. Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000; 2. Heilongjiang Academy of Medical Sciences, Harbin 150081, China)

**Abstract** Acute myeloid leukemia (AML) is a clinical and genetic heterogeneous disease with poor prognosis. Recent advances in genomics and molecular biology have led to a better understanding of the disease. The hypomethylating agents (HMAs) only induced a complete response rate of 15% to 25%. Current data show that the median overall survival observed after HMAs is comparable to that observed after intensive therapy. It is not clear whether patients who receiving HMAs therapy can achieve long-term survival. The combination of HMAs and new drugs has been extensively studied, and a large number of reports have been reported on the combination of HMAs and different drugs for AML, and achieved fairly good results.

**Keywords** hypomethylating agents; epigenetics; acute myeloid leukemia

收稿日期 (Date of reception): 2018-12-26

通信作者 (Corresponding author): 李英花, Email: [liyinhua1965@aliyun.com](mailto:liyinhua1965@aliyun.com)

基金项目 (Foundation item): 黑龙江省科研计划项目 (201708)。This work was supported by the Scientific Research Project of Heilongjiang Province, China (201708).

近年来, 急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)的发病率逐年升高。失调的表观遗传机制在AML发病中起重要作用。表观遗传学修饰通常是可逆的, 这为使用特异性抑制剂的靶向治疗提供了机会, 去甲基化治疗可能是AML治疗的新靶点<sup>[1]</sup>。通过抑制DNA甲基化转移酶, 引起DNA去甲基化和细胞分化或凋亡来达到治疗肿瘤的目的, 近年来已被用于治疗多种血液系统恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。

## 1 AML 与表观遗传学

表观遗传学是指通过减数分裂和/或有丝分裂遗传, 不涉及基因序列改变的所致基因表达水平的变化。表观遗传修饰包括3种调节性机制: DNA甲基化、RNA相关性沉默和组蛋白翻译后修饰, 三者并非独立而是相互作用<sup>[3]</sup>。有研究<sup>[4]</sup>发现了表观遗传机制在AML发病机制中的重要作用, 并确定了表观遗传机制中涉及的关键基因的体细胞突变。其中, AML中最常见的表观遗传学相关基因突变包括DNA甲基转移酶3A(DNMT3A)、异柠檬酸脱氢酶1和异柠檬酸脱氢酶2(IDH1和IDH2)以及TET家族羟化酶2(TET2)基因<sup>[5]</sup>。然而, 这些机制的干扰不能仅解释为与表观遗传修饰的获得性突变相关<sup>[6]</sup>。这些表观遗传缺陷常存在于早期白血病克隆和AML前期疾病中, 如骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS), 表明其不足以诱导AML的发病。上述缺陷存在于早期克隆中, 针对这些异常可能有助于治疗这种疾病。

AML是一种具有多样化驱动的临床异质性疾病, 包括体细胞突变、染色体缺陷和在原发病中观察到的表观遗传变化。表观遗传变化的可逆性, 即使是由潜在的遗传改变驱动, 也表明通过针对潜在的表观遗传缺陷定制治疗, 可以实现结果的改善。虽已有临床证据<sup>[7]</sup>表明表观遗传疗法在AML中的可行性, 然而鉴于AML中表观遗传相互作用的复杂性以及潜在的可能发生的突变, 及未预料到的药物对表观遗传调控的影响, HMA与不同类别的药物联合治疗将仍是AML治疗的目标。现在很多表观遗传靶向药物也已被纳入现有和新兴的治疗方案中。开发能够靶向驱动或维持DNA甲基化的蛋白质的治疗方法, 如氮核苷类似物以及其他修饰, 是一种具有发展前景的治疗方法。调控参与细胞分化和细胞周期控制的重要基因的

重新表达, 是达到靶向治疗的方法。

虽然甲基化机制(TET2, IDH1和IDH2, WT1, DNMT3A)中涉及的基因突变在AML中很常见, 在45%的老年AML患者中至少能检测到1个突变<sup>[8]</sup>, 但这些基因没有明确的相关性。在一些AML/MDS的回顾性研究<sup>[9]</sup>中, TET2, IDH1, IDH2和DNMT3A的突变与HMA的应答反应相关, 而在另一项研究<sup>[10]</sup>中则不同。最近一项对大型阿扎胞苷(AZA)AML-001 3期试验的队列分析<sup>[11]</sup>表明: 与常规治疗方案(conventional care regimens, CCR)相比, 使用AZA治疗时, TP53(tumor protein P53), RAS和TET2基因突变的患者预后更好。据报道<sup>[12]</sup>, miR-29b(一种靶向DNMT表达的微小RNA)的表达也与HMA的应答反应相关。关于最近出现的AML中的突变, 如NPM1(Nucleophosmin 1)和FMS-样酪氨酸激酶3(FLT3-ITD), 可获得的数据非常有限, 尽管回顾性研究报告两者不会影响对HMA的应答反应<sup>[13]</sup>。

涉及TP53基因的突变, 在MDS转化的AML或治疗相关的AML中普遍存在并且与预后不良相关。在AML中已经证明TP53突变对HMA的应答反应没有影响<sup>[14]</sup>, 而在MDS中TP53基因突变存在时对强化化疗反应变弱。

## 2 DNA 甲基化

DNA甲基化是指由DNMT催化, 将活性甲基从S-腺苷甲硫氨酸转移至胞嘧啶, 使胞嘧啶转变为5-甲基胞嘧啶的化学反应过程。DNA甲基化通过控制基因表达胞嘧啶-磷酸二酯-鸟嘌呤(cytosine-phosphate diester-guanine, CpG)位点的胞嘧啶残基甲基化, 主要在CpG二核苷酸部位的胞嘧啶残基甲基化, 主要在CpG二核苷酸部位。CpG二核苷酸在整个基因组中并非均匀分布, 它们通常聚集在高度富含CpG的短DNA区域中, 称为CpG岛, 并且在高度重复的区域如着丝粒和逆转座子<sup>[15]</sup>。DNMT主要有3种: DNMT1, DNMT3a和DNMT3b。DNMT1是主要的维持酶, 通过在半甲基化的CpG位点向相应的子链添加甲基, 在DNA复制后保留现有的甲基化模式。DNMT3a和DNMT3b是甲基转移酶, 优先靶向未甲基化的CpG, 从而重新启动甲基化。因此, 它们在胚胎发生期间高表达但在成体组织中低表达。第4个家族成员DNMT-3 L缺乏内在的甲基转移酶活性; 但它通过与DNMT3a和DNMT3b相互

作用促进反转录转座子的甲基化。DNA甲基化和转录之间的确切关系与基因组内CpG二核苷酸的位置相关,启动子区域内CpG岛的DNA甲基化通常导致转录抑制因子的聚集并最终导致基因表达的下调<sup>[14]</sup>。现在普遍认为CpG岛甲基化与癌症相关的基因表达变化有关。这些变化主要通过3种不同机制:去甲基化、印记丢失和甲基化。在癌细胞中观察到的另一种常见变化是肿瘤抑制基因的启动子相关CpG岛的DNA高甲基化,其可以作为这些基因的点突变或缺失的替代物以引起转录沉默<sup>[16]</sup>。

CpG岛甲基化,特别是单基因甲基化,已被确定影响某些情况下的AML预后。AML中DNA甲基化的变化,可能作为细分临床相关的预后类别依据<sup>[7]</sup>。这些甲基化特征还与WHO AML亚型相关,从生物学角度进一步支持WHO分类的优点。已经报道了预后相关转录因子如EVI1(ectotropic vira integration site 1)可直接结合DNMT,并且难治性疾病相关的高甲基化与患者EVI1的过表达有关<sup>[17]</sup>。该领域具有重要的治疗意义,因此还需做更多的工作来分析不同表观遗传沉默机制的全基因组相互作用。且研究<sup>[18]</sup>证明DNA甲基化与患者生存期相关。

### 3 低甲基化剂的研究进展

20世纪60年代,新合成的氮核苷,5-氮杂-2'-脱氧胞苷或地西他滨(DAC)和5-氮杂胞苷或阿扎胞苷(AZA)属于嘧啶类似物。DAC或AZA的磷酸化(转化成5-氮杂-2'-脱氧胞苷后)导致三磷酸衍生物的形成,该衍生物可以并入新合成的DNA链中。这两种类似物都是细胞周期S期的敏感药物,两者都作为DNMT的抑制剂,导致胞嘧啶残基的整体低甲基化,与基因表达调控显著相关。与DAC不同的是,AZA还可结合RNA,其临床意义尚不明确<sup>[19]</sup>。

#### 3.1 AZA

AZA的研究性治疗开始于AML,20世纪70年代早期的欧洲和美国也开始将其用于其他肿瘤的治疗研究。在其项独立MDS的3期研究<sup>[20]</sup>测试AZA,观察到其反应率为30%~60%,与支持治疗或化疗相比,生存期有所提高。由于一些纳入的患者目前被认为是AML患者(根据

WHO标准),这也验证了AZA的抗白血病作用。在CALGB(cancer and leukemia group B)9221研究<sup>[21]</sup>中,27名AML患者被随机分配到AZA组,12名AML患者被分配到观察组。治疗组患者的中位生存时间为19.3个月,而观察组为12.9个月。

一项全球性多中心AML001随机研究<sup>[22]</sup>的数据显示:在488名65岁或以上的AML患者中,对于新诊断或继发性AML患者,骨髓原始细胞>30%且白细胞计数 $\leq 15 \times 10^9/L$ 的老年AML患者接受研究者选择的3种方案之一:即强化化疗(标准“3+7”方案),低剂量阿糖胞苷(Ara-C)(20 mg,每天2次,28 d为1个周期,每次10 d)或最佳支持治疗(best supportive care, BSC)。患者随后随机接受AZA[75 mg/(m<sup>2</sup>·d),28 d为1个周期,每次7 d]或其预选治疗[即常规治疗方案(conventional care regimens, CCR)]。接受AZA治疗的患者中位OS为10.4个月,接受CCR的患者为6.5个月,差异无统计学意义。与CCR相比,细胞遗传学风险较低和AML伴预后不佳的患者,AZA可受益。值得注意的是,与接受AZA作为CCR后第1次治疗的患者相比,接受AZA治疗的患者预后要好。治疗分析也显示,AZA组患者的1年生存率为47%,而CCR组患者为34%。

#### 3.2 DAC

DAC的研究治疗开始于儿童急性淋巴细胞白血病。在20世纪80年代,欧洲研究人员报道了在老年MDS/AML中使用较低剂量DAC的早期试验<sup>[23]</sup>。DAC已经在AML患者中以各种给药方案进行研究。在DAC的一项2期研究<sup>[24]</sup>中,60岁以上未经治疗(中位年龄72岁)且不适合诱导化疗的AML患者接受DAC治疗。在该研究中,患者接受DAC 15 mg/m<sup>2</sup> IV,8 h/1次,1次维持3 h,持续3 d(总计135 mg/m<sup>2</sup>),每6周重复1次。完成4个治疗周期的患者随后接受5个维持治疗疗程,即每4~6周连续3 d每次注射小剂量的DAC(20 mg/m<sup>2</sup>),完全和部分缓解率为26%,有或没有不良细胞遗传学患者的反应率差异无统计学意义。DAC治疗开始时的总生存期中位数为5.5个月,1年生存率为28%,2年生存率为13%。为寻找MDS中DAC的最佳疗法,Kantarjian等<sup>[25]</sup>比较了MDA癌症中心(Monroe Dunaway Anderson Cancer Center, MDACC)在门诊患者中使用的3种DAC方案:1)每天静脉注射1 h,20 mg/m<sup>2</sup>,连续5 d;2)每日皮下注射20 mg/m<sup>2</sup>,分成2次,连续5 d;3)10 mg/m<sup>2</sup>

静脉注射, 每日1 h, 连续10 d。以上DAC方案每4周重复1次。在亚组分析中, 具有最高剂量强度的5 d静脉疗程产生的完全缓解(complete remission, CR)率(39%)比5 d皮下疗程(21%)和10 d静脉内疗程(24%)高。MDS中5 d 20 mg/m<sup>2</sup> DAC方案可获得较高缓解率在更大的多中心研究<sup>[26]</sup>(ADOPT试验)中得到证实。

一项多中心随机开放3期试验<sup>[27]</sup>比较了新诊断的老年低危或中危AML患者选择DAC 5 d方案(20 mg/m<sup>2</sup>, 第1~5天)支持治疗和与低剂量阿糖胞苷方案(剂量为20 mg/m<sup>2</sup>, 每日1次, 持续10 d, 每4周1次)的有效性和安全性。396例死亡后, 初步分析结果显示: 使用DAC与其他治疗方案的总生存期(overall survival, OS)无明显差异; 446例死亡后的分析显示DAC有显著益处。本研究中的CR率为24%。来自该研究的数据导致欧洲批准DAC用于治疗AML, 但美国没有。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已批准AZA和DAC用于治疗所有MDS亚型(高达30%的原始细胞)。欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)已批准AZA用于高风险MDS, 慢性粒单核细胞白血病和AML(高达30%的原始细胞)的治疗。

### 3.3 口服 AZA 和 DAC 制剂

已开发出AZA的口服制剂(CC-486), 可促进AZA更好的管理, 避免皮下或静脉注射, 增加剂量和更长时间的胞嘧啶低甲基化。目前AML的相关临床数据有限, 在MDS的1/2临床试验阶段<sup>[28]</sup>, AZA口服制剂与AZA的标准给药方式进行比较, 口服制剂耐受性良好, 口服途径可改善老年患者的药物依从性。由于上皮细胞胞苷脱氨酶的降解, HMAs的口服生物利用度很差。在氮核苷中加入口服胞苷脱氨酶抑制剂, 如仅在临床前期试验报道的E7727抑制剂与MDS中的口服DAC或四氢尿苷(THU)联合使用<sup>[29]</sup>。

## 4 HMAs 的联合应用

由于HMAs在老年AML中成为可用的治疗选择, 因此与DAC或AZA的联合应用的研究已广泛开展。2016年在政府临床研究注册的92项研究正在招募或尚未招募AML患者(主要是老年人)进行基于AZA或DAC的干预。在唯一一项关于AZA与老

年AML强化化疗联合的随机研究<sup>[30]</sup>中, 尽管联合组的毒性增加, 但没有观察到更好结果的证据。目前老年AML结果中HMAs随机试验的最终结果尚未得出。

在之前的AML中开发的大多数新药都是结合HMAs作为1/2阶段试验的下一步(通常在复发/难治患者中), 但老年AML越来越明显不耐受强化化疗。在这些研究中, 低剂量的阿糖胞苷(low doses of cytarabine, LDAC), AZA, DAC甚至强化化疗中对照组的最佳选择仍然存在问题, 因为它可能显著影响患者的选择和治疗耐受性。

### 4.1 HDAC 抑制剂

HMAs与丙戊酸钠、帕比司他和恩替诺特联合应用已经被报道, 其中有限的证据表明反应率有所增加<sup>[31-32]</sup>。只有恩替诺特已进入第3阶段MDS/AML试验, 未得到满意的结果<sup>[32]</sup>。此外, 药物类毒性, 如疲劳、胃肠道不良反应或血小板减少, 可能限制这种组合在MDS或老年AML中的可行性。帕比司他联合AZA的早期结果可能更有吸引力, 与单独使用AZA相比, 联合用药效果更好<sup>[33]</sup>。

### 4.2 来那度胺

多中心2期研究<sup>[34-35]</sup>报道了在AML/MDS中使用不同剂量和疗程的来那度胺联合AZA或DAC的多阶段研究结果。

在40例AML化疗后完全缓解的患者中联合应用来那度胺(0~25 mg, 第5~25天)与阿扎胞苷(50~75 mg/m<sup>2</sup>, 第1~5天), 每28 d 1个疗程。常见的毒性是血液学不良反应、感染、便秘和腹泻。治疗1个疗程后, 中位无复发生存期(relapse free survival, RFS)和OS分别为12和20个月。2个疗程后中位RFS为11个月。来那度胺与阿扎胞苷可增强NPM1突变的患者中细胞毒性T淋巴细胞的功能。来那度胺与阿扎胞苷联合应用可有效抑制DNMT3A阳性的疾病, 导致同时发生NPM1突变的患者持续缓解。阿扎胞苷与来那度胺作为高危AML的维持治疗值得进一步探索。目前, 优选同时或顺序给药以及最佳剂量给药, 是否应该用来那度胺联合用药以增加反应和耐受性尚不清楚。

### 4.3 FLT3 抑制剂

如临床前期数据<sup>[36]</sup>预测一样, 与单独使用

AZA或DAC相比, HMA与多激酶抑制剂, 如索拉非尼<sup>[37]</sup>或与奎扎替尼<sup>[38]</sup>组合的早期AML试验报告了更高的应答率。用地西他滨和索拉非尼两种药物联合应用于体外人FLT-3 ITD突变的AML细胞系可产生协同抗肿瘤作用, 两种药物联合治疗复发难治的AML患者也具有较好的耐受性<sup>[37]</sup>。对AZA的组合研究正在进行, 如克诺兰尼和吉他利替尼, 后者作为对初治老年AML患者FLT3内串联重复阳性的注册研究。

#### 4.4 抗体药物偶联物

标准剂量和疗程的AZA或DAC与抗CD33抗体药物(ADCs)如吉妥珠单抗<sup>[39]</sup>或SGN-33A(vadastuximab talirine)偶联<sup>[40]</sup>, 在老年AML患者中显示出有效的应答率和可能改善的长期结果。在老年AML中, SGN-33A联合AZA或DAC的前期临床3期研究目前正在进行中。临床前期研究确实支持这种组合, 例如DAC改善了另一种CD33抗体BIXX对AML母细胞的体外抗体依赖性的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)活性<sup>[39]</sup>。在同一项研究中, 当在第28天采样时, 结果显示: 使用DAC治疗10 d后, 患者AML母细胞的NKG2D配体表达有所增强。

#### 4.5 其他药物

最近已呈现出治疗AML/MDS的早期有吸引力的结果, 其中包括HMA与vosaroxin, tosedostat, venetoclax的组合, HMA联合venetoclax仅在患有高危MDS的患者中使用, 包括那些先前未使用AZA或DAC治疗的患者<sup>[41]</sup>。

## 5 结语

对于AML患者的治疗建议需要根据疾病和患者特征进行个体化。毫无疑问, 阿扎胞苷和地西他滨是老年AML患者有价值的治疗选择, 特别是有合并症和中低危的患者。然而, 目前考虑到肿瘤的复杂性和治疗反应性及治疗耐受性的潜在患者特征, 现有的临床试验数据不能完全确定哪些老年患者可能从特定治疗中受益。HMA是否能够与标准强化化疗竞争, 由于试验偏差, 其结果很难评估, 因此仍然是一个有待解决的问题。重要的是, 这两种HMA现在都为评估与新药剂的

组合提供了良好的治疗平台, 其中的一些非常有前景。

AML治疗的未来在于这些药物的合理联合应用、通过临床前研究和为患者做出正确的治疗选择, 早期临床试验应在其早期纳入更多的联合方案和生物学标志物检测。

## 参考文献

1. Scandura JM, Roboz GJ, Moh M, et al. Phase I study of epigenetic priming with decitabine prior to standard induction chemotherapy for patients with AML[J]. *Blood*, 2011, 118(6): 1472-1480.
2. 张前鹏, 韩永胜. 地西他滨治疗血液系统恶性肿瘤的研究进展[J]. *安徽医药*, 2017, 21(11): 1957-1962.  
ZHANG Qianpeng, HAN Yongsheng. Advances in the study of decitabine in the treatment of hematological malignancies[J]. *Anhui Medical and Pharmaceutical Journal*, 2017, 21(11): 1957-1962.
3. Soshnev AA, Josefowicz SZ, Allis CD. Greater than the sum of parts: complexity of the dynamic epigenome[J]. *Mol Cell*, 2016, 62(5): 681-694.
4. Shah MY, Licht JD. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Genet*, 2011, 43(4): 289-290.
5. Abdel-Wahab O, Levine RL. Mutations in epigenetic modifiers in the pathogenesis and therapy of acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2013, 121(18): 3563-3572.
6. Li S, Garrett-Bakelman FE, Chung SS, et al. Distinct evolution and dynamics of epigenetic and genetic heterogeneity in acute myeloid leukemia[J]. *Nat Med*, 2016, 22(7): 792.
7. Thomas XG, Arthur C, Delaunay J, et al. A post Hoc sensitivity analysis of survival probabilities in a multinational phase III trial of decitabine in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(1): 68-72.
8. Cancer Genome Atlas Research Network, Ley TJ, Miller C, et al. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(22): 2059-2074.
9. Emadi A, Faramand R, Carter-Cooper B, et al. Presence of isocitrate dehydrogenase mutations may predict clinical response to hypomethylating agents in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(5): E77-E79.
10. Coombs CC, Sallman DA, Devlin SM, et al. Mutational correlates of response to hypomethylating agent therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2016, 101(11): e457.
11. Tang L, Dolnick A, MacBeth KJ, et al. Impact of gene mutations in older patients with acute myeloid leukemia treated with azacitidine or

- conventional care regimen[C]. Annual ASH Meeting, 2016.
12. Mims A, Walker AR, Huang X, et al. Increased anti-leukemic activity of decitabine via AR-42-induced upregulation of miR-29b: a novel epigenetic-targeting approach in acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2013, 27(4): 871-878.
  13. Quintà s A, Ravandi F, Liu-Dumlao T, et al. Epigenetic therapy is associated with similar survival compared with intensive chemotherapy in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 120(24): 4840-4845.
  14. Desoutter J, Gay J, Berthon C, et al. Molecular prognostic factors in acute myeloid leukemia receiving first-line therapy with azacitidine[J]. *Leukemia*, 2016, 30(6): 1416-1418.
  15. Smith ZD, Meissner A. DNA methylation: roles in mammalian development[J]. *Nat Rev Genet*, 2013, 14(3): 204-220.
  16. Colacino JA, Arthur AE, Dolinoy DC, et al. Pretreatment dietary intake is associated with tumor suppressor DNA methylation in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Epigenetics*, 2012, 7(8): 883-891.
  17. Lugthart S, Figueroa ME, Bindels E, et al. Aberrant DNA hypermethylation signature in acute myeloid leukemia directed by EVI1[J]. *Blood*, 2011, 117(1): 234-241.
  18. Figueroa ME, Lugthart S, Li Y, et al. DNA methylation signatures identify biologically distinct subtypes in acute myeloid leukemia[J]. *Cancer Cell*, 2010, 17(1): 13-27.
  19. Jasielc J, Saloura V, Godley LA. The mechanistic role of DNA methylation in myeloid leukemogenesis[J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1765-1773.
  20. 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.
  21. Silverman LR, Mckenzie DR, Peterson BL, et al. Further analysis of trials with azacitidine in patients with myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(24): 3895-3903.
  22. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al. Results of a phase 3, multicenter, randomized, open-label study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[C]. Milan, Italy: Proceedings of the 19th Congress of the European Hematology Association, 2014.
  23. Lübbert M, Rüter BH, Claus R, et al. A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy[J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 393-401.
  24. Becker H, Suci S, Rüter BH, et al. Decitabine versus best supportive care in older patients with refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEBt)—results of a subgroup analysis of the randomized phase III study 06011 of the EORTC Leukemia Cooperative Group and German MDS Study Group (GMDSSG)[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94: 2003-2013.
  25. 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.
  26. Steensma DP, Baer MR, Slack JL, et al. Multicenter study of decitabine administered daily for 5 days every 4 weeks to adults with myelodysplastic syndromes: the alternative dosing for outpatient treatment (ADOPT) trial[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3842-3848.
  27. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al. Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(21): 2670-2677.
  28. Garcia-Manero G, Gore SD, Kambhampati S, et al. Efficacy and safety of extended dosing schedules of CC-486 (oral azacitidine) in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes[J]. *Leukemia*, 2016, 30(4): 889-896.
  29. Ebrahim Q, Mahfouz RZ, Durkin L, et al. Mechanisms of resistance to 5-azacitidine/decitabine in MDS-AML and pre-clinical in vivo proof of principle of rational solutions to extend response[J]. *Blood*, 2015, 126: 678.
  30. Müller-Tidow C, Tschanter P, Röllig C, et al. Azacitidine in combination with intensive induction chemotherapy in older patients with acute myeloid leukemia: the AML-AZA trial of the Study Alliance Leukemia[J]. *Leukemia*, 2016, 30(3): 555-561.
  31. Tan P, Wei A, Mithraprabhu S, et al. Dual epigenetic targeting with panobinostat and azacitidine in acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Blood Cancer J*, 2014, 4(1): e170.
  32. Prebet T, Sun Z, Figueroa ME, et al. Prolonged administration of azacitidine with or without entinostat for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes: results of the US Leukemia Intergroup trial E1905[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(12): 1242-1248.
  33. Garcia-Manero G, Atallah E, Khaled SK, et al. Final results from a phase 2 study of pracinostat in combination with azacitidine in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML)[J]. *Blood*, 2015, 126: 453.
  34. Narayan R, Garcia JS, Percival ME, et al. Sequential azacitidine plus lenalidomide in previously treated elderly patients with acute myeloid leukemia and higher risk myelodysplastic syndrome[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 609-615.
  35. Wei A, Tan P, Perruzza S, et al. Maintenance lenalidomide in combination with 5-azacitidine as post-remission therapy for acute

- myeloid leukaemia[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(2): 199-210.
36. Chang E, Ganguly S, Rajkhowa T, et al. The combination of FLT3 and DNA methyltransferase inhibition is synergistically cytotoxic to FLT3/ITD acute myeloid leukemia cells[J]. *Leukemia*, 2016, 30(5): 1025-1032.
37. Muppidi MR, Portwood S, Griffiths EA, et al. Decitabine and sorafenib therapy in FLT-3 ITD-mutant acute myeloid leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15: S73-S79.
38. Borthakur G, Kantarjian HM, O'Brien S, et al. The combination of quizartinib with azacitidine or low dose cytarabine is highly active in patients (Pts) with FLT3-ITD mutated myeloid leukemias: interim report of a phase I/II trial[J]. *Blood*, 2014, 124: 388.
39. Daver N, Kantarjian H, Ravandi F, et al. A phase II study of decitabine and gemtuzumab ozogamicin in newly diagnosed and relapsed acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2): 268-273.
40. Fathi AT, Erba HP, Lancet JE, et al. SGN-CD33A plus hypomethylating agents: a novel, well-tolerated regimen with high remission rate in frontline unfit AML[J]. *Blood*, 2015, 126: 454.
41. Navada SC, Silverman LR, Hearn KP, et al. A phase II study of the combination of oral rigosertib and azacitidine in patients with myelodysplastic syndromes (MDS)[J]. *Blood*, 2015, 126: 910.

本文引用: 陈文佳, 李英花. 去甲基化剂在急性髓系白血病中的临床应用及研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(7): 1593-1599. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.036

**Cite this article as:** CHEN Wenjia, LI Yinghua. Clinical application and progress of demethylating agents in acute myeloid leukemia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(7): 1593-1599. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.07.036