

• 低/中危急性髓系白血病的诊疗专栏 •

低中危急性髓细胞白血病缓解后治疗策略及进展*

Post-remission treatment strategy for acute myeloid leukemia patients in low- or intermediate-risk group

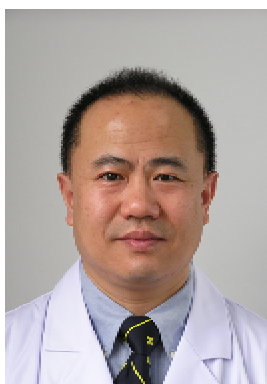
吴德沛¹ 陈佳¹

[关键词] 白血病,髓细胞,急性;治疗

Key words acute myeloid leukemia; treatment

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2014.03.001

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] C



专家简介:吴德沛,主任医师,教授,博士生导师,国家重点学科苏州大学附属第一医院血液科主任、江苏省血液研究所副所长、苏州大学临床医学研究院副院长。享受国务院特殊津贴,任第九届中华医学会血液学分会副主任委员、中华医学会血液学分会实验诊断学组组长,第二届中国医师协会血液科医师分会副会长,第五、六届江苏省血液学会主任委员,江苏省血液病质量控制中心主任。从事内科血液病临床工作30年,以造血干细胞移植为主要研究方向,擅长白血病等恶性血液病的现代诊治。

基于预后危险度的分层治疗是急性髓细胞白血病(AML)治疗策略的基础,而对于低/中危组AML患者来说,首次缓解后的治疗方式仍存在较大争议。尽管最近更新的指南提供了较为具体的指导和翔实的文献分析,但遗憾的是鉴于AML本身的生物学异质性,尚不存在治疗“金标准”。近年来所累积的经验为临床医师制定个性化治疗方案提供了一些依据。

1 强化巩固化疗

以CALGB 8525研究为代表,一系列有关中高剂量阿糖胞苷(Ara-C)的临床试验奠定了强化巩固治疗在中低危AML治疗中的地位。相对于常规剂量化疗而言,强化巩固化疗将60岁以下中低危AML患者的长期总生存率(OS)从不到20%提高到40%以上,无病生存率(DFS)也提高到28%~44%,接近自体移植,但其不良反应和治疗相关病死率(TRM)更低。由于低危组患者复发率不超过35%,故更适用强化化疗巩固治疗。随着对

这一领域的研究不断深入,学者们致力于探索更合理有效的剂量、疗程和药物组合。

1.1 疗程

Ara-C三十余年来始终是AML治疗的基础药物之一。自高剂量Ara-C的疗效得到确认起,多项研究比较了不同疗程数对预后的影响。CALGB工作组的回顾性研究显示单疗程高剂量化疗尚不足以改善AML患者的预后^[1],然而一旦治疗达到某种强度,进一步强化无助于改善结局,反而可能增加TRM。此外,诱导方案的强度、患者对治疗的反应和耐受性等也是需要考虑的因素。目前,多数指南均推荐3~4个疗程的高剂量Ara-C化疗,尽管有部分研究提示接受2个疗程以上的患者生存率无显著差异。

1.2 Ara-C的剂量

由于经典的高剂量Ara-C方案(3 g/m² q12 h, d1,3,5)导致重度骨髓抑制的风险较高,因此4个疗程化疗的完成率仅60%左右。而近年来一些研究证实中剂量Ara-C也可取得比较满意的疗效。欧洲HOVON/SAKK工作组开展的前瞻性研究包含了860例患者,随机比较了中剂量Ara-C(总量12 g/m²)和高剂量Ara-C(总量26 g/m²)的疗效^[2],两组患者总体的5年无事件生存率(EFS)分别为34%和35%,5年OS分别为40%和42%,差

*基金项目:江苏省临床医学中心(No:ZX201102);国家临床重点专科建设项目;卫生公益性行业科研专项经费项目(No:201202017);国家高技术研究发展计划(863计划)课题(No:2012AA02A505)

¹苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室(江苏苏州,215006)

通信作者:吴德沛, E-mail: wudepei@medmail.com.cn

异无统计学意义;英国 MRC 工作组的 AML15 研究结果也显示,Ara-C 剂量 3 g/m^2 或 1.5 g/m^2 用于巩固治疗的疗效相似^[3],而高剂量 Ara-C 还导致更多的 3 级和 4 级毒性及骨髓抑制期延长。但需要指出的是,对于高危染色体组(单体核型)患者来说,高剂量化疗仍可显著延长 EFS($13\%:0\%$, $P=0.02$)和 OS($16\%:0\%$, $P=0.02$)。

1.3 其他药物的联合应用

在经典高剂量 Ara-C 基础上加用其他药物,已证实无法进一步增进其疗效。然而,目前报道的中剂量 Ara-C 研究大多联合了蒽环类和(或)鬼臼毒素类药物,提示联合化疗对于中剂量 Ara-C 仍有必要。AML15 研究结果显示,中剂量 Ara-C 联合米托蒽醌化疗的效果与高剂量 Ara-C 类似^[3]。新的核苷酸类似物也正尝试联合应用于中剂量 Ara-C,如氟达拉滨、克拉屈滨、氟达拉滨等。

2 自体造血干细胞移植

随着强化巩固化疗的发展和异基因移植 TRM 的逐步下降,自体移植的数量近年来呈逐步减少的趋势,但并不意味已失去价值。HOVON/SAKK 早期的临床试验证实自体移植后的总体复发率仍低于高剂量巩固化疗^[4];而欧美数个工作组的研究也证实,在低危组患者中,自体移植的生存率不亚于同胞全相合异基因移植。由于自体外周血干细胞移植(APBSCT)技术的推广,自体移植的 TRM 得到进一步控制。CIBMTR 最近发表的一项回顾性对照研究显示,APBSCT 可获得与同胞全相合骨髓或外周血移植相似的 DFS($47\%:56\%:54\%$, $P=0.13$)和 OS($54\%:65\%:59\%$, $P=0.19$)^[5]。尽管 APBSCT 的复发率偏高($45\%:20\%:26\%$, $P<0.001$),但这一劣势在 TRM 上得到了弥补($8\%:19\%:20\%$, $P<0.001$)。该结果提示 APBSCT 仍可作为无合适同胞供体 AML 患者的替代治疗方式。当然,这一结论仍需要前瞻性的随机对照试验提供更有力的循证依据。

在一个或多个高剂量化疗后进行自体移植也是治疗选择之一。是否进行这一联合治疗,需要考虑的因素包括:①高剂量化疗后是否仍有较高的复发风险(主要根据遗传学异常和治疗反应进行判断);②患者的身体条件和器官功能能否在高剂量化疗后继续耐受预处理毒性;③有无其他可供选择的治疗方案。就现有的经验而言,低危 AML 患者行异基因移植的获益/风险比偏低,而强化巩固化疗与自体移植的疗效相近,因此在 1~2 个疗程的强化巩固治疗后进行自体干细胞移植,可能是进一步提高此类患者预后的方向。

提高自体移植效果的关键在于控制复发,包括提高预处理的有效性,及移植物的体内和(或)体外净化。回输前额外的巩固化疗可能有助于降低复

发率。一项日本的多中心研究将粒细胞集落刺激因子(G-CSF)纳入预处理方案(马利兰/依托泊苷/阿糖胞苷),5 年 DFS 和 OS 分别为 64.0% 和 66.4%^[6]。笔者认为,G-CSF 有助于提高肿瘤对 Ara-C 的敏感性,还可将肿瘤细胞动员进入细胞周期,从而增强预处理的效果。最近 Staudinger 等^[7]的研究提出了 CD96⁺ 干细胞净化策略,为体内和体外清除 AML 白血病干细胞开拓了新的途径。另外,移植物中的 T 细胞、B 细胞和树突状细胞也可能参与移植后免疫重建,并最终影响预后。

3 异基因造血干细胞移植

同胞全相合异基因移植尽管 TRM 偏高,但由于其有效的移植物抗白血病效应,总体预后仍优于自体移植,这一优势在中危组患者中更为明显。然而,限于我国国情,拥有合适的同胞供体或无关供体的患者比例较低,学者们更多将目光聚焦于替代供体的异基因移植,如脐血、单倍型供体等,均已成为较成熟的移植技术,其中在单倍型供体移植方面国内取得了令人瞩目的成就。北京大学人民医院近期报道的一项前瞻性对照试验中,58 例中高危 AML 患者(中危组 52 例)行单倍型移植,4 年 DFS 和 OS 分别为 73.1% 和 77.5%,累积复发率为 12%^[8]。由于替代供体移植存在较高的 TRM,因此在低危 AML 患者中并未得到一线推荐,而是作为复发后缓解期的治疗选择,或者作为进展期的挽救治疗。MRC 工作组的研究显示,巩固化疗后出现复发的 AML 患者,55%(642/1 160 例)可获得第二次缓解;而在第二次缓解期进行异基因移植,5 年生存率可达 40%^[9]。随着对单倍型供体和脐血移植的认识不断深化,近年提出的双重移植(单倍型供体联合脐血移植)概念为降低移植相关并发症提供了新的思路,并在临床实践中初步取得了较为满意的结果。近期发表的研究所报道的 DFS 为 64%~69%,急慢性移植物抗宿主病的发生率控制在 20% 以下^[10-11]。尽管仍存在 20% 左右的 TRM,但随着支持治疗的进步和新的细胞治疗技术(如同质干细胞、特异性细胞毒性 T 细胞等)的发展,异基因移植的预后有望得到进一步改善。

4 常规剂量基础上的优化治疗方案

尽管强化巩固化疗已成为低/中危 AML 缓解后治疗的主流,但仍有学者在常规巩固化疗的方案改进上做出努力。日本 JALSG AML201 研究随机对照了 3 个疗程高剂量 Ara-C 和 4 个疗程标准剂量 Ara-C 联合不同药物巩固治疗 AML 的结果^[12],发现高剂量 Ara-C 组的 5 年 OS 和 DFS 分别为 58% 和 43%,而联合化疗组分别为 56% 和 39%,均差异无统计学意义,提示标准剂量 Ara-C 联合无交叉耐药的化疗药物仍有实用价值。法国 ALFA-9802 研究中采用的长程 Ara-C 巩固

化疗方案在低危组中也可获得与高剂量 Ara-C 相似的 5 年 EFS、累积复发率和 TRM,但在中危组患者中 EFS 偏低(29% : 49%, $P=0.02$),且骨髓抑制更重^[1]。总体而言,由于高剂量 Ara-C 化疗对支持治疗的要求较高,因此对于无法耐受高剂量化疗的低/中危 AML 患者,常规剂量的化疗仍是治疗选项之一。

5 维持治疗

维持治疗通常作为巩固化疗或自体移植后预防复发的干预措施,或作为姑息治疗用于无法接受高强度治疗的患者以期控制肿瘤负荷或延长缓解期,但其疗效存在一定争议。欧洲 AML 8B 研究比较了 2 个疗程高剂量 Ara-C 和 1 个疗程标准巩固方案后继 6 个疗程较低剂量 Ara-C 维持治疗在中年 AML 患者中的疗效^[4],虽然高剂量组复发率更低(55% : 75%, $P<0.0001$),但 TRM 明显较高(22% : 3%, $P=0.0003$),最终 2 组的 4 年 OS 差异无统计学意义(32% : 34%, $P=0.29$)。值得一提的是,这一研究针对的是 46~60 岁人群,而年龄本身也是影响预后的重要负面因素。至今尚无足够证据证实强化巩固化疗后维持治疗的临床意义,只有些小样本研究探讨了白细胞介素-2 在维持治疗中的应用。CD33 单抗、免疫毒素、去甲基化药物、法尼基转移酶抑制剂等新药也有望应用于维持治疗,以改善患者的预后。

6 下一步研究的重点

6.1 AML 预后分层

各指南中所描述的 AML 预后分层标准不尽相同,提示了学界在该领域的分歧。随着对 CEBPA、c-KIT、FLT-3 等基因突变的研究不断深入,现有的指南也均将分子学异常纳入标准,但不同指南之间对各种遗传学异常的预后意义也有不同的理解(表 1)。此外,文献报道的其他分子学改变,如 RAS、IDH、TET2、DNMT3A、RUX1、ASXL1 等基因突变,也有助于判断临床预后。另外需要说明的是,现有的 AML 预后危险度分层主要基于细胞遗传学和分子遗传学异常,而白血病细胞对药物的敏感性、复发时间、微小残留病灶等也是影响缓解后治疗策略的重要因素。因此,制订优化的 AML 治疗策略要求进一步拓展恶性细胞克隆的生物学特征对临床治疗的指导意义,同时综合考虑该病治疗反应及个体基础条件(脏器功能、并发症等),建立更为完善的预后评价体系。

6.2 老年 AML 的治疗

AML 发病的中位年龄超过 60 岁,而高龄是影响 AML 预后重要的独立因素,且常合并发其他不良预后因素,如高危染色体异常、FLT3-ITD 突变等。老年 AML 治疗的难点在于治疗反应差、缓解期短和 TRM 高。非清髓移植是治疗选择之一,2 年 OS 为 40%~60%,但 TRM 仍高达 20%~

表 1 基于遗传学指标的 AML 患者预后危险度分层比较

	细胞学异常			分子学异常		
	美国 NCCN ¹⁾ 指南 2013 v2	欧洲 ESMO ²⁾ 指南 2013	中国诊疗指南 ³⁾ 2011(非 APL)	美国 NCCN 指南 2013 v2	欧洲 ESMO 指南 2013	中国诊疗指南 2011(非 APL)
低危组	inv(16)或 t(16;16);t(8;21);t(15;17)	伴 t(15;17)的 APL; 伴 t(8;21)或 inv(16)的 CBF-AML	inv(16); t(8;21);t(15;17);t(16;16)	正常核型伴 NPM1 突变且 FLT3-ITD 阴性,或伴孤立性 CEBPA 双等位基因突变	正常核型伴 CEBPA 双等位基因突变,或伴 NPM1 突变且 FLT3-ITD 阴性	正常核型伴孤立的 NPM1 突变
中危组	正常核型;单独 +8 异常;t(9;11);其他异常	正常核型(无不良分子学异常)	正常核型;孤立的 +8;孤立的 t(9;11);其他异常	t(8;21), inv(16)及 t(16;16)伴有 c-KIT 突变	正常核型伴 FLT3-ITD 突变	t(8;21)或 inv(16)伴有 c-KIT 突变
高危组	复杂核型(≥3 种克隆性染色体异常);单体核型;-5, 5q,-7,7q;11q23 除外 t(9;11);inv(3), t(3;3);t(6;9);t(9;22)	复杂核型(≥3 种);单体核型	复杂核型(≥3 种);-5, 5q,-7,7q;11q23 除外 t(9;11); inv(3); t(3;3); t(6;9);t(9;22)	正常核型伴 FLT3-ITD 突变	—	正常核型伴单独的 FLT3-ITD

¹⁾ NCCN(National Comprehensive Cancer Network);国家综合癌症网络;²⁾ ESMO(European Society for Medical Oncology);欧洲肿瘤协会;³⁾ 中华医学会血液学分会。

36%,似乎更适合一般条件较好且肿瘤负荷低的患者。新近应用于临床的“微移植”治疗体系为老年 AML 患者提供了新的治疗选择,2 年 DFS 较单纯化疗患者提高近 30%^[13]。除移植外,最近文献显示无论是小剂量 Ara-C 基础上加用 CD33 单抗、法尼基转移酶等药物,或中高剂量 Ara-C 化疗均未能显著延长老年 AML 患者的生存期。对于无法耐受高强度治疗的老年患者,可以考虑去甲基化药物进行姑息治疗,或有望改善预后。已有研究分别探讨了地西他滨或阿扎胞苷单药的疗效,完全缓解率均为 18%左右,中位生存期较支持治疗或小剂量 Ara-C 延长数月,然而总体上这一结局仍显著低于中青年 AML 患者。随着我国经济和社会水平的发展,老年 AML 患者的就诊率和治疗率上升,其预后也亟待进一步改善。

参考文献

- [1] THOMAS X, ELHAMRI M, RAFFOUX E, et al. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as consolidation for younger adults with AML in first remission; the ALFA-9802 study[J]. *Blood*, 2011, 118: 1754–1762.
- [2] LOWENBERG B, PABST T, VELLENGA E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364: 1027–1036.
- [3] BURNETT A K, RUSSELL N H, HILLS R K, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia; results of the medical research council AML15 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3360–3368.
- [4] HENGVELD M, SUCIU S, KARRASCH M, et al. Intensive consolidation therapy compared with standard consolidation and maintenance therapy for adults with acute myeloid leukaemia aged between 46 and 60 years; final results of the randomized phased III study (AML 8B) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia cooperative Groups [J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 825–835.
- [5] KEATING A, DASILVA G, PÉREZ W S, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research[J]. *Haematologica*, 2013, 98: 185–192.
- [6] ETO T, TAKASE K, MIYAMOTO T, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98: 186–196.
- [7] STAUDINGER M, HUMPE A, GRAMATZKI M. Strategies for purging CD96+ stem cells in vitro and in vivo; New avenues for autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. *Oncoimmunology*, 2013, 2: e24500.
- [8] HUANG X J, ZHU H H, CHANG Y J, et al. The superiority of haploidentical related stem cell transplantation over chemotherapy alone as postremission treatment for patients with intermediate-or high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission[J]. *Blood*, 2012, 119: 5584–5590.
- [9] BURNETT A K, GOLDSTONE A, HILLS R K, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 1293–1301.
- [10] CHEN J, WANG R X, CHEN F, et al. Combination of a haploidentical SCT with an unrelated cord blood unit; a single-arm prospective study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 206–211.
- [11] SANCHEZ-ORTEGA I, ARNAN M, PATINO B, et al. Early engraftment and full-donor chimerism alter single-cord blood plus third-party donor dual transplantation in patients with high-risk acute leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 145–147.
- [12] MIYAWAKI S, OHTAKE S, FUJISAWA S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults; the JALSG AML201 Study[J]. *Blood*, 2011, 117: 2366–2372.
- [13] GUO M, HU K X, YU C L, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients[J]. *Blood*, 2011, 117: 936–941.

(收稿日期: 2013-11-18)