# 急性髓细胞白血病的新药治疗*

# New drug therapy for acute myeloid leukemia

金洁[1]

[关键词] 急性髓系白血病;新药治疗
**Key words** acute myeloid leukemia;new drug therapy
**doi**:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.03.003
[中图分类号] R733.71　[文献标志码] C

**专家简介**:金洁,医学博士,浙江大学教授,博士生导师,浙江大学附属一院主任医师,享受国务院特殊津贴。浙江省有突出贡献的中青年专家,全国卫生系统先进工作者。现任浙江大学附属第一医院血液科主任,浙江大学医学院附属一院血液学科带头人,国家卫生计生委临床重点学科建设单位学科带头人。浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室主任。浙江省医学重点学科血液学科带头人,浙江省白血病诊治重点创新团队带头人。中华医学会血液学会委员、中华医学会血液学会红细胞学组副组长、中国实验血液学会常委、中国女医师协会血液学会主任委员、中国抗癌协会血液病转化医学主任委员、整合医学血液学会副主任委员、中国医师协会血液学分会常务委员、海峡两岸血液学会常务委员、浙江省医师协会血液学分会会长;以第一获奖人获得国家科技进步二等奖 1 项、省部级科技进步一等奖 2 项、二等奖 4 项、三等奖 3 项。发表学术论文 400 余篇,其中在 Lancet Oncology、Cell、NEJM、Cell Res、Blood、Leukemia 等 SCI 收录杂志上发表论文 190 余篇。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)是成人最常见的血液系统恶性肿瘤,具有高度异质性。随着二代测序技术的推广应用,发现绝大部分 AML 患者至少具有一种基因突变,许多突变基因不仅成为 AML 的预后判断因素,也可作为 AML 的治疗靶点。近年来,靶向药物在 AML 领域的突破值得关注,包括 FLT3 抑制剂、B 细胞淋巴瘤 2(BCL-2)抑制剂和异柠檬酸脱氢酶 1、2(IDH1/2)抑制剂等在内的多种药物单药及联合应用极具发展前景、令人期待。

## 1　小分子靶向药物:分子靶向药物单独或与传统化疗药物联合成为白血病治疗的新方向

### 1.1　FLT3 酪氨酸激酶抑制剂

约 20%的 AML 患者合并 FLT3 突变,正常染色体核型的 AML 患者中 FLT3 突变的比例高达近 1/3。目前已开发了不少 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂,其中被 FDA 和欧盟批准用于 AML 治疗的是米朵妥林(Midostaurin)。该药的临床研究(RATIFY)历时 10 年,共纳入 3 277 例患者进行了 FLT3 突变筛查,结果 FLT3-ITD 或 TKD 阳性的 AML 患者共 717 例符合入组,随机分为米朵妥林联合 DA 方案与安慰剂联合 DA 方案两组,结果显示,米朵妥林组 4 年总生存率(OS)明显高于安慰剂组(51.4% ∶ 44.3%,*HR* 0.78,*P*=0.009)[1]。该结果确立了米朵妥林在 FLT3 阳性 AML 中的治疗地位,这也是 FDA 批准该药的主要依据。目前 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 突变已经作为初发 AML 的常规筛查,如果阳性可以在联合化疗方案中加入米朵妥林。奎扎替尼(Quizartinib)是二代 FLT3 激酶抑制剂,临床试验显示奎扎替尼治疗复发/难治 AML 取得较好的疗效,总完全缓解(CR)率达 44%,其中 1/3 的患者成功桥接到干细胞移植。一项Ⅱ期临床研究采用奎扎替尼单药治疗伴 FLT3 突变的老年 AML 患者,获得 57%的总体 CR 率。目前奎扎替尼联合标准化疗方案的临床研究正在进行中,有望成为合并 FLT3 突变的 AML 患者的较好选择。除此之外,其他新的特异性 FLT3 抑制剂如 Lestaurtinib、Gliteritinib 及 Crenolanib 等单药或联合治疗均在临床试验进行阶段[2],相信会给 FLT3 阳性 AML 患者带来福音。

### 1.2　IDH1/2

IDH1/2 是催化异柠檬酸氧化生成 α 酮戊二酸(α-KG)的关键代谢酶,2009 年在 AML 中首先

* 基金项目:国家自然科学基金国际合作重点项目(No:81820108004)
[1] 浙江大学附属第一医院血液科(杭州,310003)
通信作者:金洁,E-mail:jiej0503@163.com

发现。IDH 突变导致酶活性受影响，不能催化异柠檬酸氧化脱羧生成 α-KG，导致癌性代谢物 2-羟基戊二酸（2-HG）聚集。2-HG 可竞争性抑制 α-KG，从而抑制 TET2 的活性，导致表观遗传学异常以及细胞分化阻滞[3]。约 15%～20% 的初诊 AML 患者存在 IDH1/2 突变，老年 AML 患者更加常见。靶向抑制剂 Ivosidenib（IDH1 抑制剂）和 Enasidenib（IDH2 抑制剂）分别对 IDH1 与 IDH2 突变 AML 具有治疗作用[4]。

**1.2.1** Enasidenib　Enasidenib 是一种口服的靶向 IDH2 突变选择性抑制剂，对 R140Q 和 R172K 均有抑制作用，也是首个 IDH 突变抑制剂。于 2017 年 8 月被 FDA 批准，主要基于一项针对 IDH2 突变患者的Ⅰ/Ⅱ期临床试验，其结果提示口服 Enasidenib 单药使复发难治的 IDH2 突变 AML 患者 CR 率达 19.6%，总有效率高达 38.8%，首次缓解中位时间 1.9 个月，中位 OS 为 8.8 个月，R140 突变与 R172 突变患者疗效相似。患者治疗后的 CR 率与体内 2-HG 减少程度相关[5]。Enasidenib 治疗相关的 3/4 级的毒副作用包括高胆红素血症（占 10%）、血小板减少（占 7%）和 IDH 分化综合征（占 6%）。其他常见不良反应还包括恶心、腹泻、乏力、食欲减退等，主要为 1/2 级。需要特别注意的是分化综合征，一般服药后数天出现，最迟在治疗 5 个月时亦有报道，当观察到非感染性的白细胞快速升高时，医生需要有足够的警觉性，尽早给予患者糖皮质激素和羟基脲治疗。

**1.2.2** Ivosidenib　Ivosidenib（AG-120）是 IDH1 抑制剂，Ivosidenib 单药在复发难治伴 IDH1 突变的 AML 中显示了很好的疗效。125 例患者口服 500 mg Ivosidenib，结果 CR 率为 21.6%，CRh 为 8.8%，总有效率（CR＋CRh）为 30.4%。有效患者的中位持续有效时间为 8.2 个月，CR 患者中位持续缓解时间为 9.3 个月，所有患者均出现不良反应，其中 3/4 级的不良反应包括贫血（占 20.1%）、中性粒细胞减少伴发热（占 29.1%）、QT 延长（占 10.1%）。IDH 分化综合征发生率为 9.6%（均＜4 级）[6]。

目前，Ivosidenib 和 Enasidenib 与标准化疗联合治疗 IDH1/2 突变的初发 AML 的临床研究正在进行，初步显示疗效显著。Ivosidenib 与标准化疗联合治疗 IDH1 突变的初发 AML 患者 CR＋CRi/CRp 为 91%；Enasidenib 与标准化疗联合治疗 IDH2 突变 AML 患者，CR＋CRi/CRp 为 67%。此外，Ivosidenib 和 Enasidenib 联合低强度药物如小剂量阿糖胞苷、地西他滨、阿扎胞苷的临床试验正在进行，相信会有令人满意的结果。

### 1.3 BCL-2 抑制剂

BCL-2 是 BCL-2 蛋白家族的一员，通过线粒体膜通透性的改变参与细胞凋亡的调控，AML 在内的多种血液恶性肿瘤的共同机制是 BCL-2 蛋白过度表达，导致抗凋亡通路异常，选择性抑制 BCL-2 可导致 AML 细胞的死亡。维奈妥拉 Venetoclax（VEN，ABT199）是一种选择性、强效、口服的小分子 BCL-2 抑制剂。其在慢性淋巴细胞性白血病中被发现具有显著的活性，而最初被 FDA 批准用于携带有 17p 缺失的复发/难治性慢性淋巴细胞性白血病的单药治疗。最近，因 VEN 联合低剂量阿糖胞苷或去甲基化药物（HMA，阿扎胞苷或地西他滨）在老年 AML 的治疗中取得了令人振奋的结果，于 2018 年 11 月被 FDA 快速批准用于不耐受化疗的初发老年 AML 患者。最新临床数据显示，在初发老年白血病中，VEN 联合低剂量阿糖胞苷的 CR/CRi 率为 62%，而 Venetoclax 联合 HMA 的 CR/CRi 率更高达 73%。在 VEN（400 mg 或 800 mg）联合 HMA 临床试验中，共入组 145 例老年初发白血病患者，中位年龄为 74 岁，其中 49% 患者具有不良预后的细胞遗传学。所有患者（所有剂量）CR＋CRi 率达 67%，在 VEN 400 mg＋HMA 队列中 CR＋CRi 率为 73%，其中 NPM1 突变组 CR＋CRi 率最高 91%，其次分别为 IDH1/IDH2 突变组 72%，FLT3 突变组 71%，TP53 突变组最低 47%。总体 CR/CRi 率平均反应持续时间为 11.3 个月，中位生存时间为 17.5 个月，第 1 次反应的中位时间为 1.2 个月，最佳反应时间为 2.1 个月。多参数流式细胞术评估显示，29% 的患者 MRD 阴性。所有患者没有发生肿瘤溶解，3 级及以上不良事件包括发热性中性粒细胞减少症（43%）、血小板减少症（24%）、菌血症（8%）和肺炎（13%）[7]。

VEN 联合 HMA 治疗复发/难治性白血病（R/R-AML）的疗效也相当不错，目前公布数据主要来自 2 项回顾性分析：来自美国 City of Hope 的数据显示，35 例 R/R-AML 患者，其中 33 例 VEN＋地西他滨，2 例 VEN＋阿扎胞苷，结果显示总有效率为 64%，17 例（48.6%）患者达 CR/CRi；另一项来自 MD Anderson 癌症中心，39 例 R/R-AML 患者接受 VEN＋HMA，26% 患者达 CR/CRi[8-11]。目前正在进行一项比较 VEN＋阿扎胞苷和 VEN＋安慰剂疗效的随机、双盲、Ⅲ期临床试验（NCT 02993523），期待有令人鼓舞的临床结果。

## 2 CD33 单抗

Gemtuzumab Ozogamicin（GO），吉妥珠单抗与抗原 CD33 特异性结合后可被髓细胞“内化”，在髓细胞的溶酶体内通过水解作用释放刺孢霉素。刺孢霉素导致 DNA 双链断裂，诱导细胞死亡。吉妥珠单抗起初获得了美国 FDA 的加快批准用于治疗首次复发的，不适合接受强烈化疗的 CD33 阳性

的 AML 患者。但西南肿瘤研究组的研究显示，吉妥珠单抗联合标准化疗增加年轻 AML 患者的早期死亡。这一研究结果导致吉妥珠单抗被召回。之后的研究则主要集中于吉妥珠单抗联合化疗对老年 AML 患者的疗效。标准剂量的化疗联合吉妥珠单抗（5 mg，每疗程第 1 天）可能降低老年 AML 患者复发率从而改善生存。一项Ⅲ期临床研究采用 GO（3 mg/m$^2$，第 1，4，7 天）联合标准 DA 方案（柔红霉素 60 mg/m$^2$）治疗 70 岁以上老年 AML 患者。与 DA 方案治疗组比较，GO 联合 DA 方案组 2 年无事件生存率达 41.4%。小剂量阿糖胞苷联合吉妥珠单抗（3 mg/m$^2$，每疗程第 1 天）可明显提高老年 AML 患者的缓解率，但未能改善长期生存[12-13]。吉妥珠单抗治疗未能改善继发 AML 或伴不良预后核型的老年 AML 患者的预后。目前，吉妥珠单抗用于维持治疗尚缺乏临床数据的支持。

## 3 CPX-351

CPX-351 是阿糖胞苷与柔红霉素混合的脂质体，按 4∶1 的配比制成。目前报道的 309 例 60～75 岁 AML 患者使用 CPX-351 治疗的 3 期临床试验，对照组为 DA 方案，柔红霉素的剂量为 60 mg/m$^2$，d1～3，阿糖胞苷剂量为 100 mg/m$^2$，d1～7；治疗组使用 100 单位的 CPX-351，d1，3，5，100 单位的 CPX-351 相当于 100 mg 阿糖胞苷和 44 mg 柔红霉素，结果发现治疗组 CR＋CRi 率为 47.7%，对照组为 33.3%，OS 也是获益的，此外，60 天的死亡率由对照组的 21.2%下降至 13.7%，其他不良反应相当。

新的靶向药物为 AML 的治疗带来了新的选择与希望[14]。除了 BCL-2 抑制剂的应用不需要依据靶点突变结果，现有很多药物如 FLT3 抑制剂、IDH 抑制剂、剪接体突变抑制剂、RUNX1 抑制剂都需要依据一代、二代测序或多重基因表达谱分析的结果来选择。目前这些检测耗时较长，尚有待改进。另外，新的靶向药物是单药还是与化疗联用，达到缓解后是继续维持还是桥接移植，长期应用不良反应如何，这些问题都是值得关注和探索。

AML 是一异质性肿瘤，治疗应个体化，除了年龄、细胞数量、细胞遗传学异常、前驱是否有骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤等疾病外，还应依据患者的基因检测结果来进行精准分层，细化治疗方案。对于部分具有靶点的患者，将来或许可以考虑 2 种靶向药物联合，如 Ivosidenib 和 Enasidenib 与 BCL-2 抑制剂联合，实现去化疗治疗。

## 参考文献


[1] Stone RM，Mandrekar SJ，Sanford BL et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation[J]. N Engl J Med，2017，377：454－464.

[2] Aziz H，Ping CY，Alias H，et al. Gene mutations as emerging biomarkers and therapeutic targets for relapsed acute myeloid leukemia[J]. Front Pharmacol，2017，8：897.

[3] Dang L，Su SM. Isocitrate dehydrogenase mutation and (R)-2-hydroxyglutarate：from basic discovery to therapeutics development[J]. Annu Rev Biochem，2017，86：305－331.

[4] Ragon BK，DiNardo CD. Targeting IDH1 and IDH2 mutations in acute myeloid leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep，2017，12：537－546.

[5] Stein EM，DiNardo CD，Pollyea DA，et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood，2017，130：722－731.

[6] DiNardo CD，Stein EM，de Botton S，et al. Durable remissions with ivosidenib in IDH1-mutated relapsed or refractory AML[J]. N Engl J Med，2018，378：2386－2398.

[7] DiNardo CD，Pratz K，Pullarkat V，et al，Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive，elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood，2019，133：7－17.

[8] Mei M，Aldoss I，Marcucci G，et al. Hypomethylating agents in combination with venetoclax for acute myeloid leukemia：Update on clinical trial data and practical considerations for use[J]. Am J Hematol，2019，94：358－362.

[9] DiNardo CD，Rausch CR，Benton C，et al. Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax in combination therapy for relapsed and refractory acute myeloid leukemia and related myeloid malignancies[J]. Am J Hematol，2018，93：401－407.

[10] DiNardo CD，Pratz KW，Letai A，et al. Safety and preliminary efficacy of venetoclax with decitabine or azacitidine in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukaemia：a non-randomised，open-label，phase 1b study[J]. Lancet Oncol，2018，19：216－228.

[11] Stein EM，DiNardo CD，Fathi AT，et al. Molecular remission and response patterns in patients with mutant-IDH2 acute myeloid leukemia treated with enasidenib[J]. Blood，2019，133：676－687.

[12] Castaigne S，Pautas C，Terré C，et al. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukaemia（ALFA-0701）：a randomised，open-label，phase 3 study[J]. Lancet，2012，379：1508－1516.

[13] Hills RK，Castaigne S，Appelbaum FR，et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia：a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials[J]. Lancet Oncol，2014，15：986－996.

[14] Döhner H，Weisdorf DJ，Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med，2015，373：1136－1152.


（收稿日期：2019-02-22）