

难治复发急性髓系白血病治疗进展

欧阳建¹ 杨永公¹

[关键词] 难治复发;白血病,髓系,急性;治疗

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] C [文章编号] 1004-2806(2013)09-0593-04



专家简介:欧阳建,南京大学医学院附属鼓楼医院血液科主任、主任医师;南京大学生命分析化学国家重点实验室教授;南京大学医学院内科血液病学教研室主任、教授、博士生导师。兼任亚太地区血液骨髓移植协会(APBMT)科学委员会委员、中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组委员、中国医师协会血液学分会委员、中国抗癌协会血液肿瘤分会委员、江苏医学会理事、江苏医学会血液学分会副主任委员。南京医学会血液学分会主任委员。主持、完成科研课题 10 余项,已发表 SCI 收录论文 20 余篇。主要研究方向为造血干细胞移植治疗恶性血液病及自身免疫病的基础与临床。

急性髓系白血病(AML)是常见的造血系统的恶性克隆性疾病,初发 AML(除外急性早幼粒细胞白血病,该病不在本文讨论范围)的标准诱导治疗方案为 3 天蒽环类药物+7 天阿糖胞苷。近年来,由于方案中蒽环类药物剂量增加及支持治疗的改善,初发 AML 的完全缓解(CR)率有所提高。年轻患者 CR 率达 70%~80%,其中约半数 CR 患者将会复发,5 年总生存(OS)率为 40%~45%。老年白血病预后明显低于年轻人,CR 率为 40%~50%,平均生存期少于 1 年,长期生存率低于 10%。因此 AML 患者诱导治疗不能缓解或缓解后复发者占很大比例,这部分患者预后差,长期生存不到 10%。难治与复发 AML 是白血病治疗中的最棘手的问题之一,本文就难治与复发 AML 的治疗近况进行阐述。

1 难治复发 AML 的诊断标准

1.1 难治性白血病诊断标准

难治性 AML 诊断标准由 Hiddemann 等(1990)最先提出:①初治病例,用经典诱导方案缓解治疗无效;②首次完全缓解 6~12 个月内复发;③首次完全缓解 6~12 个月后复发,原诱导方案再治疗无效;④2 次或 2 次以上复发。此标准是国际上最早的权威性标准之一。1996 年 GIMEMA-EORTC 协作组也提出了难治性髓性白血病标准,包含髓外白血病持续存在。2010 年 NCCN 指南定义难治性 AML 的标准为:①诱导缓解治疗无效;

②首次 CR(CR1)6~12 个月内复发;③CR1 6~12 个月后复发,原诱导方案治疗无效;④2 次或 2 次以上复发;⑤髓外白血病持续存在。难治性 AML 耐药与多药耐药 P-糖蛋白(P-gp)高表达、白血病细胞死亡途径、白血病干细胞及其归巢、免疫耐受等因素有关。

1.2 复发白血病诊断标准

复发白血病诊断标准^[1]:CR 后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞>5%或髓外出现白血病细胞浸润。对骨髓中原始细胞比例较低(5%~20%)的患者,应重复骨髓检查以除外其他原因如巩固化疗后骨髓重建等。新出现的病态造血可能与早期复发有关,应密切观察。近十余年提出细胞遗传学及分子学复发的概念,细胞遗传学及分子学复发是指已获得细胞遗传学或分子学缓解的患者再出现缓解前的细胞遗传学或分子学异常。影响复发白血病再次缓解的因素有^[2]:①CR1 持续时间;②染色体核型;③是否移植后复发;④FLT3 突变。

2 难治复发 AML 的治疗原则

尽管治疗难治性 AML 的药物和方案种类很多,但疗效近年无突破性进展,再次达 CR 的比例一般不超过 30%,长期生存率为 10%,治愈率不到 5%。复发白血病挽救性治疗疗效各临床研究差异较大,总体稍好于难治性白血病,再次达 CR 的比例为 10%~60%。因此对难治复发 AML,2013 年 NCCN 指南强烈推荐临床试验。除临床试验外,难治复发 AML 的治疗方法包括:①挽救性化疗,包

¹ 南京大学医学院附属鼓楼医院血液科(南京,210008)
通信作者:欧阳建,E-mail:oy626@sina.com

括高剂量的阿糖胞苷为主的方案,低剂量预激方案,使用无交叉耐药的新药组成联合化疗方案等;②造血干细胞移植(HSCT);③使用耐药逆转剂;④新的靶向治疗药物或生物治疗等。具体治疗方案的选择应根据患者既往治疗的情况、复发的时间、复发时骨髓的原始细胞比例及造血情况、白血病细胞核型、分子生物学特征、体能状态、年龄、患者的意愿、甚至经济情况等综合考虑。例如晚期复发的患者,可以选择原诱导方案再次诱导;而对早期复发的患者,应尽可能选择患者既往未用过的药物和方案;对老年或体能状态较差者,应选择低剂量化疗;对体能状态极差者,支持治疗可能是最佳选择。

2.1 挽救性化疗

2.1.1 高剂量阿糖胞苷为主的方案 数十年来,阿糖胞苷+蒽环类药物一直是 AML 治疗的基石,对既往未用过高剂量阿糖胞苷(或用过高剂量阿糖胞苷晚期复发)的难治复发 AML 患者,高剂量阿糖胞苷是挽救性化疗的主要药物,可以单药也可以联合其他化疗药物。但在不同的临床研究中,患者情况、用药的具体剂量、疗程及联合用药情况差异较大^[3]。多数 CR 率在 30%~60%。许多临床研究评估高剂量阿糖胞苷联合不同药物[如米托蒽醌和(或)依托泊苷、氟达拉滨等]的疗效,但没有哪种方案显示明显的优势。患者 CR1 的持续时间与疗效密切相关,CR1 持续时间超过 1 年的患者复发后用高剂量阿糖胞苷挽救性化疗的疗效好,而 CR1 持续时间低于 6 个月的患者疗效差,缓解率<20%。肾功能衰竭是高剂量阿糖胞苷的主要障碍。对近期用过高剂量阿糖胞苷行巩固治疗又复发的 AML 患者,不宜再用高剂量阿糖胞苷挽救治疗。

2.1.2 低剂量预激方案 造血生长因子[如粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)]促使耐药的静止期细胞进入细胞周期,增加 S 期细胞的比例,使之对化疗更敏感、增强化疗药物的抗白血病作用,在难治复发白血病的治疗中取得良好效果。且化疗方案中细胞毒性药物剂量较低,化疗毒副作用较小,广泛适用于老年及体能状态较差的患者。其中代表方案为 CAG(阿糖胞苷+阿克拉霉素+G-CSF)方案。该方案最早于 1995 年在日本用于治疗难治复发 AML,由于疗效确切且毒副作用轻微,其迅速在日本及中国得到广泛应用,用于治疗 AML 及骨髓增生异常综合征,但大多数研究为单中心小样本研究。2011 年 Wei 等^[4]荟萃分析 1995—2010 年 35 个 CAG 的临床研究,共 1 029 例患者,结果显示难治复发 AML 患者 CR 率为 60.1%,与新诊断 AML(CR 率为 56.7%)相比差异无统计学意义;CAG 疗效明显好于非 CAG 方案,且耐受性较好,心脏毒性发生率

为 2.3%,早期死亡率为 5.6%。国内通常用的方案还有 CHG(阿糖胞苷+高三尖杉酯碱+G-CSF)方案,疗效与 CAG 方案相近。

2.1.3 使用与原方案无交叉耐药的新药组成的化疗方案 NCCN 指南推荐的挽救性治疗方案主要是含脱氧核苷类似药物(包括氟达拉滨、克拉屈滨及克罗拉滨)的方案,主要方案有:①FLAG(阿糖胞苷+氟达拉滨+G-CSF)±去甲氧柔红霉素;②克拉屈滨+阿糖胞苷+G-CSF±米托蒽醌或去甲氧柔红霉素;③克罗拉滨+阿糖胞苷+G-CSF 等。临床研究表明这些方案的缓解率为 30%~45%。其中克罗拉滨是新一代脱氧核苷类似药物,欧美 3 个临床研究证实其单药治疗不适合化疗老年 AML 患者,CR 率和 CR 中血小板未恢复(CRp)率为 46%~48%。克罗拉滨联合高剂量阿糖胞苷和 G-CSF 治疗难治复发 AML 的 CR 率为 46%,CR+CRp 率为 61%。在Ⅲ期大样本随机对照研究中,克罗拉滨联合高剂量阿糖胞苷治疗老年难治复发 AML 的 CR 率为 46.9%,明显高于对照安慰剂+高剂量阿糖胞苷组(22.9%),显示了克罗拉滨的重要作用^[5]。另外使用患者既往未用过的方案,如 MAE(米托蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷)也与前述方案有相近的疗效。国内用 HAA(高三尖杉酯碱+阿克拉霉素+阿糖胞苷)方案治疗难治复发 AML 也取得较好的疗效。

2.2 异基因 HSCT

尽管挽救性化疗可以使不同比例的难治复发 AML 患者再次获得缓解,但很少有文献报道单纯化疗后难治复发 AML 患者长期生存的情况。有限的资料表明,这部分患者平均 OS 期为 5~15 个月,长期生存率不到 10%。因此对大多数难治复发 AML 患者,异基因 HSCT 可能是治愈疾病的惟一方法。异基因 HSCT 不仅在难治复发 AML 患者再次缓解后进一步治疗中发挥无可替代的作用,也可直接作为部分患者的挽救性治疗手段。

2.2.1 异基因 HSCT 用于难治复发 AML 患者再次缓解后进一步治疗 大量的临床研究表明,获 CR 的白血病患者行异基因 HSCT 的疗效明显好于未缓解患者。国际骨髓移植登记组统计了 1989—1995 年 3 500 例行异基因 HSCT 的 AML 患者,3 年无病生存率分别为:CR1 患者约 60%,再次 CR 患者约 35%,复发未缓解患者为 25%^[6]。2010 年日本 70 个中心一个大样本研究显示,AML 患者不同缓解阶段异基因 HSCT 的 3 年 OS 率分别为:CR1 患者为 66%,CR2 患者为 59%,CR2 后再复发患者为 29%,未能达 CR2 患者为 21%;前 2 组疗效相近,且明显好于后 2 组^[7]。

2.2.2 异基因 HSCT 用于未缓解难治复发 AML 患者挽救治疗 一些小样本(<100 例患者)研究

显示,异基因 HSCT 用于未缓解难治复发 AML 患者挽救性(治疗)长期生存率为 20%~30%。最大样本的研究来自国际骨髓移植登记组 2010 年发表的资料,该研究包含 2 225 例复发或初次诱导治疗未缓解的白血病患者(其中 AML 1 673 例),直接行异基因 HSCT 治疗,AML 患者 3 年 OS 率为 19%^[8]。多因素回顾分析显示,与生存率相关的因素有患者初次缓解持续时间、外周血是否有原始细胞、体能状态、染色体核型及供者类型等,无不良预后因素的患者 3 年 OS 率为 42%,有 1 个不良预后因素者 3 年 OS 率为 28%,有 2 个不良预后因素者 3 年 OS 率为 15%,有 ≥3 个不良预后因素者 3 年 OS 率为 6%。该研究的重要之处还在于分析了哪些患者应该选择异基因 HSCT 直接作为挽救性治疗手段,而不选择再诱导化疗。该研究认为对有全相合同胞或无关供者、循环血中无原始细胞、体能状态良好的患者,如果染色体核型差及 CR1 持续时间短,适合选择异基因 HSCT 直接作为挽救性治疗手段。有学者认为对难治 AML 患者不应尝试再诱导治疗而应直接用异基因 HSCT 挽救治疗,Schmid 等^[9]的研究有力地支持这一观点。该研究中对 103 例难治 AML 患者,预处理方案先用氟达拉滨+高剂量阿糖胞苷+安吡啶 4 d 降白血病负荷,休息 3 d 后序贯用减低剂量全身照射+环磷酰胺,4 年 OS 率为 32%。多因素回归分析显示,最重要的预后因素是移植前的化疗次数,移植前接受 2 个疗程或少于 2 个疗程化疗的患者预后明显好,4 年 OS 率约 60%,而大于 2 个疗程的患者 4 年 OS 率约 10%($P=0.007$)。

对难治复发 AML 应该行再诱导治疗然后进行移植还是直接进行移植,目前存在争议。Feldman 等^[10]认为对预计再次缓解率较高的患者,应该再诱导化疗后移植,而对预计再次缓解率较低的患者,应该采用一些新的预处理方案直接移植治疗。

2.3 新药

近年来,免疫学、细胞遗传学及分子生物学在白血病的诊断治疗中广泛应用,研究者们也研发了许多针对细胞不同靶点及信号通路的新药,如单克隆抗体、去甲基化药物、FLT3 酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、BCL-2 反义寡核苷酸、雌激素、P-糖蛋白抑制剂、血管内皮生长因子抗体、热休克蛋白 90 抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂、细胞保护剂等用于治疗难治复发 AML。这些新药的疗效仍有待证实,目前这些新药与化疗药物联合的临床试验正在进行。

2.3.1 单克隆抗体 CD33 抗原在 90%的 AML 原始细胞上表达,是单克隆抗体治疗的主要靶点。吉妥珠单抗(GO)是一种重组的人源化抗 CD33 单

克隆抗体,是 CD33 单抗与细胞毒性药(calicheamicin)交联的产物^[11]。对首次复发的 CD33 阳性老年 AML 患者,单用 GO 的缓解率为 29.6%(CR 率:16.2%;CRp 率:13.4%)。据此,FDA 于 2000 年批准 GO 用于老年 AML 患者,其广泛用于白血病诱导、巩固及挽救治疗的研究。但 GO 联合化疗药物治疗白血病的疗效存在较多争议,在一项 GO 联合 DA(柔红霉素+阿糖胞苷)方案诱导治疗 AML 的前瞻性对照研究中发现,加 GO 并不增加患者 OS,并且早期死亡率明显增加。因此欧美国国家于 2010 年召回了该药,但日本仍在进行其临床应用和研究。

2.3.2 去甲基化药物 DNA 甲基化酶抑制剂单药治疗结果大多令人失望,法国一个大样本(184 例难治复发 AML 患者)显示,单用 5-氮杂胞苷治疗 CR 率仅 7%。但日本的一项小样本研究显示,5-氮杂胞苷治疗异基因 HSCT 后复发 AML 疗效较好,单用 5-氮杂胞苷的 10 例患者中 6 例达 CR。2 项研究地西他宾单药治疗难治复发 AML,CR 率分别为 0 和 8.5%^[12]。地西他宾联合 GO 的 CR 率为 16%。近年大量研究用地西他宾联合 CAG、DA 等方案治疗 AML 并获得较好疗效,但这些研究大多数为小样本单臂研究,缺乏对照,疗效尚值得进一步商榷。

2.3.3 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂 FLT3 酪氨酸激酶抑制剂主要是通过与其 FLT3 酪氨酸激酶竞争 ATP 结合位点而抑制其活性,包括 midostaurin、lestauritinib 等小分子药物。在 I 期及 II 期临床研究中,这些药物有一定的抗白血病作用,但很少获得 CR。索拉菲尼是一种多激酶抑制剂,对 FLT3 内部重复串联突变有拮抗作用。在进展的骨髓增生异常综合征和难治或复发的急性白血病患者中进行索拉菲尼的 II 期研究结果显示,5 例(10%)患者(全都伴有 FLT3 内部重复串联突变)获得 CR 或 CRp,另外的 17 例(34%)患者(全都伴有 FLT3 内部重复串联突变)治疗后,骨髓和(或)外周血的原始细胞显著减少^[13]。目前这些药物与其他药物的联合治疗正在临床研究中。

2.3.4 法尼基转移酶抑制剂 Ras 基因突变是 AML 发病的机制之一。法尼基转移酶抑制剂可抑制 Ras 信号蛋白的法尼基化及阻止其向浆膜的转移,从而抑制异常活化的 Ras 信号途径。目前在进行临床试验的法尼基转移酶有 tipifarnib、lonafarnib 等,在 tipifarnib 治疗难治复发 AML 的 I 期临床研究中,44 例患者中 3 例获得 CR。

2.3.5 蛋白酶体抑制剂 硼替佐米是第 1 代蛋白酶体抑制剂,体外试验表明其对大多数白血病细胞株有效。在一项硼替佐米单药治疗难治复发 AML 的 II 期临床研究中,13 例可评估患者,8 例(62%)

用硼替佐米有抗白血病效应,但无 CR 患者。Attar 等^[14]用硼替佐米+DA 方案治疗 95 例老年白血病患者,62 例 CR,4 例 CRp,CR+CRp 率约 70%。

2.3.6 BCL-2 反义寡核苷酸 由于 BCL-2 是 AML 预后不良的指标,因而抑制 BCL-2 的表达成为治疗 AML 的方法之一。BCL-2 反义寡核苷酸+FLAG 方案治疗 20 例难治和复发白血病患者,9 例出现不同程度的临床疗效,其中 6 例 CR。CALGB 目前正在进行评估 BCL-2 反义寡核苷酸疗效的Ⅲ期临床试验。

2.3.7 氯米芬 氯米芬是一种雌激素拮抗剂,体外实验发现其可通过诱导细胞凋亡抑制白血病细胞生长。在一项Ⅱ期临床研究中,11 例伴有难治或复发的 AML 患者,口服氯米芬 3 个疗程后给予口服化疗,结果 10 例显示部分缓解或疾病稳定,7 例在停止治疗后很快进展,4 例生存期为 6~18 个月^[15]。提示氯米芬在一部分难治或复发的 AML 患者中可延长其生存期,可能为一个新的治疗选择。

2.3.8 P-糖蛋白抑制剂 P-gp 高表达是耐药的重要原因,P-gp 调节剂 PSC-833 已进行几项联合不同药物的临床试验,但疗效存在争议。其他 P-gp 抑制药如环孢素、伐司扑达等在临床对照研究中,未增加化疗药物的疗效但增加了毒性。

2.3.9 其他新药 还有许多新药在进行临床或临床前研究,热休克蛋白 90 抑制剂 17-AAG、抗血管生存药雷那度胺、组蛋白酶去乙酰基抑制剂伏立诺他(vorinostat)、细胞保护剂氨磷汀、细胞周期蛋白抑制剂 flavopiridol 等,其疗效和毒性有待进一步研究^[16]。

尽管目前新药众多,但有效治疗难治复发 AML 的手段仍然有限。对多数难治复发 AML 患者选择合适的化疗方案,再次 CR 后尽早进行异基因 HSCT 仍是主要方法,对部分患者也可采用新的预处理方案直接移植。

参考文献

[1] CREUTZIG U, VAN DEN HEUVEL-EIBRINK M, GIBSON B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2012, 120: 3187-3205.

[2] OFRAN Y, ROWE J M. Treatment for relapsed acute myeloid leukemia; what is new? [J]. *Curr Opin Hematol*, 2012, 19: 89-94.

[3] MANGAN J K, LUGER S M. Salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2011, 2: 73-82.

[4] WEI G, NI W, CHIAO J W, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for

the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome[J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 4: 46.

[5] FADERL S, WETZLER M, RIZZIERI D, et al. Clofarabine plus cytarabine compared with cytarabine alone in older patients with relapsed or refractory acute myelogenous leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30: 2492-2499.

[6] HOROWITZ M M, ROWLINGS P A. An update from the International Bone Marrow Transplant Registry and the Autologous Blood and Bone Marrow Transplant Registry on current activity in hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Curr Opin Hematol*, 1997, 4: 395-400.

[7] KUROSAWA S, YAMAGUCHI T, MIYAWAKI S, et al. Prognostic factors and outcomes of adult patients with acute myeloid leukemia after first relapse [J]. *Haematologica*, 2010, 95: 1857-1864.

[8] DUVAL M, KLEIN J P, HE W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 3730-3738.

[9] SCHMID C, SCHLEUNING M, SCHWERDTFEGGER R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108: 1092-1099.

[10] FELDMAN E J, GERGIS U. Management of refractory acute myeloid leukemia: re-induction therapy or straight to transplantation? [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7: 74-77.

[11] COWAN A J, LASZLO G S, ESTEY E H, et al. Antibody-based therapy of acute myeloid leukemia with gemtuzumab ozogamicin[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2013, 18: 1311-1334.

[12] GANETSKY A. The role of decitabine for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46: 1511-1517.

[13] BORTHAKUR G, KANTARJIAN H, RAVANDI F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias[J]. *Haematologica*, 2011, 96: 62-68.

[14] ATTAR E C, JOHNSON J L, AMREIN P C, et al. Bortezomib added to daunorubicin and cytarabine during induction therapy and to intermediate-dose cytarabine for consolidation in patients with previously untreated acute myeloid leukemia age 60 to 75 years: CALGB (Alliance) study 10502[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 923-929.

[15] YOM-TOV G, NATHAN I, SHPILBERG O, et al. Clomiphene as a novel modality for the treatment of acute myeloid leukemia: A pilot phase II study[J]. *Leuk Res*, 2012, 36: 42-45.

[16] UNGEWICKELL A, MEDEIROS B C. Novel agents in acute myeloid leukemia[J]. *Int J Hematol*, 2012, 96: 178-185.

(收稿日期: 2013-07-19)