

· 述 评 ·

老年急性髓系白血病的治疗现状

朱宏丽*, 李宝玲

(解放军总医院南楼临床部血液科, 北京 100853)

【摘要】急性髓系白血病(AML)随着年龄的增长发病率逐渐升高。由于老年AML患者化疗完全缓解率低, 治疗相关死亡率高, 长期生存率低, 预后差, 尚缺乏统一有效的治疗策略。本文就目前老年AML治疗现状作简单综述, 探讨传统化疗、造血干细胞移植及新的靶向药物在老年AML治疗中的应用。

【关键词】白血病, 髓系, 急性; 老年人; 治疗

【中图分类号】 R733.71

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00141

On therapy of acute myelogenous leukemia therapy in the elderly

ZHU Hong-Li*, LI Bao-Ling

(Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 The incidence of acute myelogenous leukemia (AML) increases with aging. Due to the low complete remission rate and high treatment-related mortality and the poor prognosis, there is lack of unified and effective therapeutic strategies for elderly patients with AML. In this paper, we reviewed the current situation on treatment of AML in the elderly, including the roles of conventional chemotherapy, allogeneic stem cell transplantation and some novel targeted agents.

【Key words】 leukemia, myelogenous, acute; elderly; therapy

Corresponding author: ZHU Hong-Li, E-mail: bjzhuhl301@vip.sina.com

急性髓系白血病(acute myelogenous leukemia, AML), 亦称急性非淋巴细胞白血病, 是造血系统的髓系原始细胞克隆性恶性增殖性疾病。急性髓系白血病的中位发病年龄为65~70岁, 且随着年龄的增长发病率逐渐升高, 因此, AML是老年人较为多见的一种疾病。老年患者基础疾病多、脏器功能差、对药物毒副作用耐受性差, 治疗AML药物相关不良反应大, 常伴有预后不良的染色体核型^[1]存在及耐药基因(MDR1)的过度表达^[2]。老年患者细胞遗传学病变发生率高, 常伴有前驱血液系统疾病^[3], 白细胞、造血干细胞病变等特点决定老年人化疗相关病死率高, 重症感染及脏器衰竭等并发症多, 预后差。年龄是一个独立的危险预后因子, 与接受相同治疗的年轻患者相比, 老年患者具有更低的完全缓解(complete remission, CR)率、无病生存率(disease free survival, DFS)、总生存率(overall survival, OS)及更高的治疗相关死亡率(treatment-related mortality, TRM)、疾病的耐药和复发^[4]。因此, 个体化的治疗和强有力

的支持治疗是治疗成功、生存期延长的关键。

1 诱导缓解治疗

老年患者由于年龄偏高及合并慢性内科疾病, 并不适用于大剂量的化疗, 因此, 根据老年患者的不同情况实施个体化的治疗方案显得尤为重要。AML的诱导治疗有DA(柔红霉素联合阿糖胞苷)、MA(米托蒽醌联合阿糖胞苷)、IA(去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷), 其中DA方案是标准的诱导缓解方案, 缓解率40%~65%, 无病生存期小于12个月^[5], 3年DFS小于15%^[6]。对于诱导缓解化疗方案选择及其中最佳剂量选择、去甲氧柔红霉素及米托蒽醌是否比柔红霉素更有效等问题目前仍存在争议。Rowe等^[7]对350例老年AML患者分别接受阿糖胞苷联合蒽环类(去甲氧柔红霉素12mg/m²、柔红霉素45mg/m²、米托蒽醌12mg/m²)诱导化疗方案, 研究结果发现去甲氧柔红霉素在55~70岁患者有较高的CR率, 但是在大于70岁患者CR率无明显差

异,三种诱导化疗方案的DFS和OS无明显差异。有研究表明,对伴随预后较好的染色体异常及一般状态较好的老年患者,强化疗较减低剂量化疗能够带来高缓解率和高DFS。对于那些不能耐受强化疗诱导的老年患者采用较低强度的化疗[小剂量阿糖胞苷、CAG(阿克拉霉素联合小剂量阿糖胞苷和粒细胞集落刺激因子)等方案]。Burnett等^[8]研究小剂量阿糖胞苷作为不能耐受标准诱导方案选择,结果发现CR率及OS均明显优于羟基脲组。近年来,CAG治疗老年AML应用广泛,阿糖胞苷、阿克拉霉素和粒细胞集落刺激因子3种药物联合使用既有效促进白血病细胞的凋亡,又提高了白细胞对药物的敏感性,同时抑制了白血病细胞的克隆,疗效理想。该疗法具有良好的CR率和总有效率,且化疗毒副作用轻微,无严重的心、肝、肾等重要脏器毒性,尤其对于高龄、并发症多、对强化疗不能耐受的患者更为适用。

TRM是老年患者接受化疗的重要限制因素,足量化疗在保证有效率的同时也会带来TRM的增加而影响老年患者的长期生存率。10%~40%老年患者发生TRM,在年轻患者中TRM发生率<10%^[9]。因此,为了减少TRM,可选择低强度的化疗方案,在一个比较标准方案DA与米托蒽醌联合依托泊苷的Ⅲ期临床试验中,米托蒽醌联合依托泊苷组CR率和两年OS均低于DA组^[10]。

2 缓解后巩固治疗

尽管CR可以使部分患者获益,但是由于老年人机体各方面因素导致AML很容易复发及发展为难治性AML,所以老年AML患者缓解后的巩固治疗尤其重要。在过去的几十年中,老年AML患者有很多缓解后巩固的治疗方案,但目前还没有明确的资料显示如何进行缓解后的巩固治疗是有益的。CR1期老年AML患者缓解后的巩固治疗多采用1~2个周期的降低剂量后的改良大剂量阿糖胞苷或重复传统3+7方案。Gardin等^[11]报道416例新诊断AML、年龄≥65岁的患者的一项随机试验,研究标准诱导治疗后CR1缓解的治疗情况。缓解后治疗分两组进行,A组重复诱导治疗方案,B组采用柔红霉素45mg/(m²·d)d1或去甲氧柔红霉素9mg/(m²·d)d1联合阿糖胞苷60mg/(m²·12h)d1~5皮下注射,每月1个疗程,重复6个疗程治疗。结果表明小剂量的治疗(B组)2年OS为27%,4年OS为12%,明显高于标准治疗(A组),且具有缩短的再住院治疗时间、降低输血依赖性等优点。有研

究表明^[12],长疗程(6个疗程)和短疗程(3个疗程)的巩固化疗,两者DFS和OS无明显差别。美国医学调研委员会的癌症和白血病B组(CAL-GB)试验高剂量阿糖胞苷治疗老年患者没有显示整体效益,一部分有良好状态、肾功能正常、正常或低危核型的患者可考虑单一阿糖胞苷。

异基因造血干细胞移植是治疗AML较为有效的手段,与年轻患者相比,老年患者因年龄大、重要脏器功能异常、高TRM及发生移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)的概率更高,老年AML患者一般不强调造血干细胞移植。Bertz等^[13]对处于CR期的19例AML患者用氟达拉滨、美法仑、卡莫司汀进行减低强度的预处理,然后接受非亲缘或同胞供者的造血干细胞移植,显示了良好的疗效,研究表明采用非清髓造血干细胞移植,或减低预处理剂量的干细胞移植,通过植入后的移植物抗白血病效应清除白血病细胞,同样能获得移植物抗白血病作用,提高治疗老年血液恶性肿瘤的疗效。非清髓造血干细胞移植或减低预处理剂量的干细胞移植,为老年AML患者提供了根治的可能,但GVHD等移植相关并发症和复发仍是我们面临的难题,有待于进一步积累临床证据。

3 新的靶向药物

近年来,对AML的治疗研究集中于靶向治疗方面,有些药物已进入临床应用,并取得了较理想的效果,为提高老年AML疗效带来了希望。

3.1 抗CD33单克隆抗体吉姆单抗/奥佐米星

CD33是一种细胞表面的受体,在急性髓性白血病的幼稚细胞中广泛表达(>90%),而在正常造血多能干细胞和非造血细胞上却不存在这种抗原。因此,CD33可能成为AML免疫治疗最适宜的靶向。目前,针对CD33抗原开发的单克隆抗体(monoclonal antibody, mAb)有多种形式,并在临床上治疗AML已经取得很大进展。其中最具代表性的两种mAb为吉姆单抗加奥佐米星和林妥珠单抗(Lintuzumab, HUM195)。2000年奥佐米星被FDA批准上市,适用于60岁以上、CD33+、复发的AML患者^[14]。老年AML在首次复发应用奥佐米星治疗CR率达到26%,但有长期的骨髓抑制和患肝小静脉闭塞病的危险。

3.2 法尼基转移酶抑制剂

Ras蛋白是参与细胞信号转导、调节细胞增殖和分化的关键性分子。Ras基因突变后,Ras蛋白持续处于活化状态,信号转导紊乱,导致细胞持续增生而发

生肿瘤。法尼基转移酶抑制剂可抑制法尼基转移酶,使Ras蛋白不能被法尼基化修饰而不能结合于细胞膜并发挥作用,故有抗肿瘤作用。一个多中心Ⅱ期临床试验证实对那些不能耐受标准化疗方案的老年AML及骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)患者应用法尼基转移酶抑制剂CR率可达到17%,部分可达血液学缓解、无疾病进展^[15]。

3.3 抗血管新生药物

雷利度胺为第二代免疫调节剂药物,对MDS5q-综合征疗效显著,因而也被试验性地用于伴有5q-的AML患者的治疗。贝伐单抗是重组的人源化单克隆抗体,并于2004年被FDA批准上市的抑制肿瘤血管生成的药物,靶向作用于血管内皮生长因子受体,具有抗血管新生活性,目前已应用于实体瘤。

3.4 嘌呤核苷类似物

氯法拉滨(Clofarabine)是二代嘌呤核苷类似物,Burnett等^[16]报道了406例新诊断、老年AML和高危MDS患者的一项随机对照试验,A组采用阿糖胞苷20mg($m^2 \cdot 12h$)d1~10,每6周1个疗程,B组采用氯法他滨20mg/ m^2 d1~5,两组均重复4个疗程。结果表明B组CR率22%,总有效率38%,明显高于A组CR率12%,总有效率19%,但两者OS无明显差异,且氯法他滨有较强的骨髓抑制作用,需要更多的支持治疗。在氯法拉滨联合或不联合小剂量阿糖胞苷的研究中,联合组明显高于单药组(CR率分别为63%和31%),而两组的诱导病死率无明显差异^[17]。

3.5 FLT-3抑制剂

FLT-3是一种受体酪氨酸激酶,是AML中最常见的突变基因之一,有内部重复串联序列(FLT 3-ITD)和激活环点突变(FLT3-KDM)两种形式^[18]。有研究报道^[19],老年AML患者FLT-3基因突变的发生率为34%,其固有串联重复地出现导致了高白细胞计数、高外周原始细胞和CD34+细胞比例降低,这与CR率和存活率降低有关。分子FLT-3受体酪氨酸激酶抑制剂通过阻断细胞增殖信号的传导促使肿瘤细胞凋亡,从而对肿瘤疾病起到治疗作用。

3.6 去甲基化药物

DNA甲基化是表观遗传学中一种最为重要的修饰,即由DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)催化,将活性甲基转移至胞嘧啶的C5位上,形成5-甲基胞嘧啶的化学修饰过程。去甲基化药物在DNA复制的过程中,结合到DNA就替代胞嘧啶与DNMT形成不可逆的复合物,使其失活,导致DNMT

在体内消耗。当DNA合成缺乏DNMT时,子DNA中的胞嘧啶就不再被甲基化。因此,先前被甲基化的基因就能够在子细胞中被重新表达,促进正常细胞的分化、衰老和凋亡。氮杂胞苷(5-Azacitidine)^[20]是一种去甲基药物,具有抑制CPG岛甲基化,诱导染色体断裂,抑制RNA和DNA合成,抑制RNA转运及核糖体RNA的功能,此外还具有细胞毒性。高剂量的地西他滨能抑制DNA的合成,并产生细胞毒效应;低剂量的地西他滨导致基因表达的改变,包括促进分化、减少增殖以及促进凋亡。最近的Ⅰ期临床试验^[21]表明地西他滨对于复发AML、MDS患者总有效率达65%,且具有较小的毒副反应。

4 结 语

尽管近年来老年AML患者的治疗取得了一些进展,但老年AML患者的整体疗效仍较差,仍是临床上很棘手的问题。因此,老年AML患者的治疗必须强调个体化治疗,对伴随预后较好的染色体异常及一般状态较好的老年患者应该考虑侵袭性治疗方案。肿瘤生物学特点显示高危或一般状况差的患者应该考虑临床试验中的一些新方法或支持治疗,以获取生活质量的改善。各种造血干细胞移植技术日趋完善成熟,为老年AML治愈提供了可能,新一代药物联合化疗将进一步增加化疗药物的疗效,为老年AML患者带来新的希望。

【参考文献】

- [1] Grimwade D, Walker H, Harrison G, *et al.* The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myelogenous leukemia(AML): analysis of 1065 patients entered in to the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. Blood, 2001, 98(5): 1312-1320.
- [2] Leith CP, Kopecky KJ, Godwin J, *et al.* Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy. A Southwest Oncology Group study[J]. Blood, 1997, 89(9): 3323-3329.
- [3] Gajewski JL, Ho WG, Nimer SD, *et al.* Efficacy of intensive chemotherapy for acute myelogenous leukemia associated with a preleukemic syndrome[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(11): 1637-1645.
- [4] Dohner H, Estey EH, Amadori S, *et al.* Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. Blood, 2010,

- 115(3): 453–474.
- [5] Pinto A, Zagonel V, Ferrara F. Acute myeloid leukemia in the elderly: biology and therapeutic strategies[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2001, 39(3): 275–287.
- [6] Sekeres MA, Stone RM. The challenge of acute myeloid leukemia in older patients[J]. Curr Opin Oncol, 2002, 14(1): 24–30.
- [7] Rowe JM, Neuberg D, Friedenberg W, *et al.* A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Blood, 2004, 103(2): 479–485.
- [8] Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, *et al.* A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment[J]. Cancer, 2007, 109(6): 1114–1124.
- [9] Lancet JE, Giral S. Therapy for older AML patients: the role of novel agents and allogeneic stem cell transplant[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2008, 6(10): 1017–1025.
- [10] Anderson JE, Kopecky KJ, Willman CL, *et al.* Outcome after induction chemotherapy for older patients with acute myeloid leukemia is not improved with mitoxantrone and etoposide compared to cytarabine and daunorubicin: a Southwest Oncology Group study[J]. Blood, 2002, 100(12): 3869–3876.
- [11] Gardin C, Turlure P, Fagot T. Postremission treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia in first complete remission after intensive induction chemotherapy: results of the multicenter randomized Acute Leukemia French Association(ALFA) 9803 trial[J]. Blood, 2007, 109(12): 5129–5135.
- [12] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, *et al.* Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia(AML)in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. Blood, 2001, 98(5): 1302–1311.
- [13] Bertz H, Potthoff K, Finke J. Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(8): 1480–1484.
- [14] Burnett AK, Mohite U. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia—new agents[J]. Semin Hematol, 2006, 43(2): 96–106.
- [15] Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, *et al.* A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia[J]. Blood, 2007, 109(4): 1387–1394.
- [16] Burnett AK, Russell NH, Hunter AE, *et al.* Clofarabine doubles the response rate in older patients with acute myeloid leukemia but does not improve survival[J]. Blood, 2013 Jul 9. [Epub ahead of print]
- [17] Faderl S, Ravandl F, Huang X, *et al.* A randomized study of clofarabine *versus* clofarabine plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients aged 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Blood, 2008, 112(5): 1638–1645.
- [18] Lin WH, Jiaang WT, Chen CW, *et al.* BPR1J-097, a novel FLT3 kinase inhibitor, exerts potent inhibitory activity against AML[J]. Br J Cancer, 2012, 106(3): 475–481.
- [19] Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, *et al.* FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2001, 97(11): 3589–3595.
- [20] Christmant J. 5-Azacytidine and 5-aza-2-deoxycytidine as inhibitors of DNA methylation: mechanistic studies and their implications for cancer therapy[J]. Oncogene, 2002, 21(35): 5483–5495.
- [21] Issa JP, Garcia-Manero G, Giles FJ, *et al.* Phase 1 study of low-dose prolonged exposure schedules of the hypomethylating agent 5-aza-2-deoxycytidine (decitabine) in hematopoietic malignancies[J]. Blood, 2004, 103(5): 1635–1640.

(编辑: 周宇红)