

急性髓系白血病预后因素与治疗策略

金 洁

(浙江大学血液病研究所,浙江大学医学院附属第一医院血液科,
浙江省血液肿瘤(诊治)重点实验室,浙江 杭州 310003)

[摘 要] 急性髓系白血病可根据细胞遗传学、分子遗传学以及发病前的伴随疾病进行预后分层,并根据预后分层情况进行缓解后的治疗,预后良好者给予联合化疗,预后不良者给予异基因骨髓移植,预后中等者取决于基因表达情况。难治复发性白血病的治疗策略是联合未使用过的药物或加大阿糖胞苷的剂量,使用二联或三联药物。急性早幼粒白血病的预后主要决定于发病时白细胞的数量,高白细胞患者缓解后应给予中、大剂量的阿糖胞苷巩固治疗。

[关键词] 白血病,粒细胞,急性/诊断;预后;阿糖胞苷/投药和剂量;抗肿瘤联合化疗方案
[中图分类号] R 733.71 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2010)03-0221-05

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组具有不同生物学特性的恶性血液肿瘤。近年来,随着对其发病机制的认识深入以及靶向治疗的研究进展,AML的治疗策略也发生了一些变化,提出对不同预后患者缓解后进行分层治疗的概念。其中,细胞遗传学在AML中的预后提示作用已成为AML缓解后分层治疗最重要的依据。由于正常染色体核型约占AML患者的一半,近年来,利用分子生物学方法检测某些基因突变和/或基因表达异常,有利于这些患者的进一步分层。此外,目前针对这些基因突变、基因表达异常的靶向治疗药物正在进入临床试验,为根治AML提供了更多的手段。

1 AML的预后因素

1.1 治疗前的预后因素

1.1.1 细胞遗传学 约50%的AML患者化疗前细胞遗传学分析显示染色体核型异常,根据核型分析将AML患者分成预后良好、中等和不良3组,这可作为缓解后治疗方案选择的重

要依据。预后良好的染色体包括:t(15;17)(q22;q12-21)、t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)^[1];预后中等的染色体包括:-Y、正常核型,可能为预后中等染色体包括:t(9;11)(p22;q23)、del(7q)、del(9q)、del(11q)、del(20q)、+8、+11、+13、+21;预后不良的染色体包括:复杂核型(指>三种核型异常)、inv(3)(q21q26)/t(3;3)(q21;q26)、-7,可能为预后不良的染色体包括:t(6;9)(p23;q34)、t(6;11)(q27;q23)、t(11;19)(q23;p13.1)、del(5q)、-5。预后良好核型t(15;17)(q22;q12-21)异常核型的急性早幼粒细胞白细胞(APL)10年生存率达到80%,t(8;21)(q22;q22)异常核型的AML10年生存率达到61%,inv(16)(p13q22)/t(16;16)(p13;q22)异常核型的AML10年生存率达到55%。英国医学研究理事会(MRC)报道60岁以下的这类患者的总体10年生存率为69%。因此,对上述预后良好核型的患者第一次缓解(CR1)后不需要进行骨髓移植。中等预后的AML患者10年生存率为37%;而预后不

收稿日期:2010-04-19 修回日期:2010-04-22

基金项目:国家高技术研究发展计划(863计划)重大课题子课题(2006AA02A405)。

作者简介:金洁(1957-),女,教授,主任医师,博士生导师,从事血液病基础和临床研究;Email:jiejie@hzncnc.com

良者 10 年生存率仅为 11%, 这类患者缓解后应尽早进行异基因骨髓移植^[2]。

1.1.2 分子遗传学 在预后中等染色体核型的患者中, 最常见的染色体核型是正常核型。研究发现, 正常核型的 AML 患者常有以下分子遗传学异常: FLT3、NPM1、CEBPA、MLL、RAS、BAALC 或 EVI 突变。其中, FLT3-ITD 占 28% ~ 34%、FLT3-TKD 突变占 11% ~ 14%、NPM1 突变占 48% ~ 64%、CEBPA 突变占 15% ~ 18%、MLL1-PTD 占 8% ~ 11%、NRAS 突变占 14%。NPM1、CEBPA 和 BAALC 突变是预后良好的分子遗传学标志, 而 FLT3-ITD、MLL-PTD、EVI-1 是预后不良的标志, 预后不良的 AML 约占 34%^[2,3]。

1.1.3 其他 年龄 > 60 岁、体能状况差、有骨髓增生异常综合征(MDS)病史、骨髓增殖性疾病病史均是不利的预后因素^[4]。

总之, 将染色体核型及影响预后的基因突变和/或基因过度表达进行综合分析, 结合患者年龄、体能状态以及病史, 可更为准确地评判 AML 患者的预后, 也为治疗方案的选择提供更好的指导。

1.2 治疗后的预后判断 研究发现, 第一疗程化疗后骨髓原始细胞的残留量对预后提示作用。治疗 1 疗程后骨髓原始细胞 < 5% 者 5 年生存率预期可达到 53%; 5% ~ 15% 者 5 年生存率为 46%; > 15% 者则 5 年生存率为 21%。如果 1 疗程后原始细胞 > 15% 且存在不良染色体核型者, 5 年生存率仅为 4%^[5]。

2 AML 的治疗

2.1 诱导化疗方案 AML(除外 APL)的诱导缓解标准治疗方案为蒽环类药物加阿糖胞苷的“3+7”方案, 经典的方案为: 柔红霉素(DNR) 45 ~ 60 mg/(m² · d), 静脉注射, 第 1 ~ 3 天; 阿糖胞苷(Ara-C) 100 ~ 150 mg/(m² · d), 第 1 ~ 7 天, 静脉滴注。在 < 55 ~ 60 岁的 AML 患者中, DA 方案的完全缓解率为 60% 左右, 3 年总生存率为 30% 左右^[5]。新近, Hugo 在新英格兰杂志上报道一项多中心、随机化的 III 期临床试验结果, 比较了标准剂量的 DNR[45 mg/(m² · d) + Ara-C(“3+7”方案)]与高剂量[(90 mg/

(m² · d)]的 DNR + Ara-C 的疗效, 共 657 例年龄在 17 ~ 60 岁的初发 AML 患者入组。结果显示, 高剂量组 CR 率达到 70.6%, 比标准剂量的柔红霉素组(CR 率为 57.3%)明显提高, 中位生存期为 23.7 个月, 比标准剂量组的 15.7 个月明显延长^[6]。同样, 在 60 岁以上的老年组, 90 mg/(m² · d)的柔红霉素组 CR 率达到 64%, 比标准剂量组的 54% 明显提高^[7]。两种剂量组无论在早期死亡率、血液学副反应与非血液学副反应方面都相似。

此外, 为提高完全缓解率, 有将其他蒽环类抗肿瘤药物替代柔红霉素、提高阿糖胞苷的剂量或在 DA 方案中加入细胞因子或另外的化疗药物(如表鬼臼毒素(VP-16)、氟达拉滨或拓朴替康)^[8]等。大部分的研究结果表明, 改进的方案并不明显优于 DA 方案。但部分研究发现, 具有预后中等染色体核型患者的诱导缓解方案中加入细胞因子^[9], 预后不良染色体核型的患者给予大剂量的阿糖胞苷组成的诱导缓解方案有利于提高疗效。天津医科院血液研究所和我们医院以高三尖杉加阿糖胞苷组成的 HA 方案中加入蒽环类药物或依托泊苷, 使 AML 的 CR 率和 3 年 OS 得到明显提高^[10]。

2.2 缓解后治疗 AML 缓解后提倡分层治疗, 主要根据染色体核型来选择治疗方案。国外学者提出: 具有预后良好染色体核型的患者, 给予 3 ~ 4 个疗程的大剂量阿糖胞苷或 1 个大剂量阿糖胞苷再与以其他联合化疗; 具有预后中等染色体核型的患者, 给予 3 ~ 4 个疗程的大剂量阿糖胞苷或者 1 ~ 2 个疗程的大剂量阿糖胞苷结合自体骨髓移植或者部分表达不良预后基因的给予同胞供者异基因骨髓移植。伴有 FLT3 基因突变等具有不良预后分子异常的患者则要选择较为强烈的方案。具有预后不良染色体核型的患者, 给予同胞供者或其他供者的异基因骨髓移植^[11]。

大剂量 Ara-C, 一般定义为每个疗程 6 ~ 36 g/m², 该剂量 Ara-C 在 CR 期的 AML 患者中作为巩固治疗而广泛使用。美国癌症与白血病协作组 B(CALGB)临床试验对缓解后 AML 患者采取每疗程 Ara-C 18 g/m², 使用 4 个疗程的方法, 结果显示 DFS 和 OS 都有明显改善, 尤其是

CBF 白血病患者。CALGB 在 CR 的年轻患者中进行Ⅲ期试验,比较无交叉耐药的巩固化疗方案与3个序贯的大剂量 Ara-C 巩固方案的疗效。患者随机分为3疗程大剂量 Ara-C 组和1疗程大剂量 Ara-C,随后给予 VP-16 和环磷酰胺,再给予米托蒽醌和 Diaziquone。结果两组在 DFS 和 OS 上无明显差异^[12]。

对于 t(8;21) 和 inv(16) 白血病患者,缓解后给予3个疗程大剂量 Ara-C 还是1疗程仍有不同看法,但是有一点是肯定的,即3个疗程的大剂量 Ara-C 巩固治疗疗效优于或相当于1个疗程的大剂量 Ara-C。对于正常染色体核型患者,在第1次 CR 后,4个中剂量或大剂量 Ara-C 方案与自体移植相比,DFS 相似。

近,法国和德国2个研究小组同时证实,对于低危完全缓解的 AML 患者,无论是给予自身外周血造血干细胞移植还是异基因造血干细胞都没有任何超过联合化疗的优势^[13-15]。因此,大的研究中心对这类患者已经不再采取移植作为缓解后治疗。而对于中危 AML,自体造血干细胞移植或异基因造血干细胞移植获得与化疗相似的总体生存时间,但异基因造血干细胞移植患者的生活质量明显不及联合化疗患者。虽然移植抗宿主病的存在使移植后疾病的复发明显减少,但移植抗宿主病又导致 10%~25% 的患者死亡,两者相抵消,异基因移植并不存在优势。目前正在试图寻找一些新的非干细胞移植的方法来减少化疗后患者的复发。但是,对于那些准备进行常规剂量异基因造血干细胞移植的患者,则移植前无需进行大剂量 Ara-C 或其他缓解后化疗^[16-17]。

2.3 靶向治疗药物 随着 AML 发病机制的不断明确,为靶向治疗提供了很好的治疗思路。目前,许多药物正在不断开发并逐渐应用于临床。

2.4 单克隆抗体

2.4.1 吉妥单抗(gemtuzumab ozogamicin, GO)

GO 为重组人源化抗 CD33 单抗与细胞毒药物卡奇霉素的复合物。GO 最初单独应用于那些不适合强烈化疗的第一次复发的老年 AML 患者,后来又单独用于初治的老年患者。随后有研究者将吉妥单抗(3 mg/m^2)联合 DA 方案

作为诱导缓解方案应用于 60 岁以下 AML 患者,其完全缓解率达 91%^[18]。总的来说,单药 GO 疗效有限,将 GO 与联合化疗结合可能提高完全缓解率。

对复发患者进行的3个 GO Ⅱ期临床试验显示:277 例先前接受治疗的患者中 CR/CRp 率为 26%,缓解时间为 4.5 个月(CRp 者)~6.4 个月(CR 者)。初次 CR 时间 >1 年者与 <6 月者相比,前者疗效更好。目前正在进行 I/Ⅱ期临床试验,对老年 AML 和高危 MDS 患者进行柔红霉素和 clofarabine +/- GO 治疗,还包括相对温和的低剂量 Ara-c + GO。在微小残留病的治疗上,除了联合低剂量 GO 和化疗外,另一个有前景的研究领域是通过抑制 Pgp 增强 GO 作用,从而逆转 GO 的耐药性。

2.4.2 Lintuzumab 该抗体是人源化抗 CD33 单克隆抗体,目前正进行临床Ⅲ期试验,以米托蒽醌 + 足叶乙甙 + Ara-c 方案再加单抗,与不加单抗比较对复发和难治 AML 患者($n=196$)的疗效。抗体几乎不增加化疗毒性,但没有观察到明显反应或生存差异^[19]。Lintuzumab 联合纯 α 发射体 Bi-213 (pure α -emitter Bi-213) 进行 I 和 Ⅱ期试验,结果显示该方案安全可行,并具有抗白血病效应^[20]。

此外,DNA 甲基转移酶抑制剂和组蛋白去乙酰化酶抑制剂:如 LBH589、PDX101、Azacitidine 和 Decitabine 等,雷帕霉素靶向抑制剂如 RAD001 等,微管不稳定剂 ENMD-1198 和法尼基转移酶抑制剂(farnesyl transferase inhibitors, FTIs)都在进行临床试验。这些抑制剂与化疗联合使用或缓解后使用,或许能明显提高 AML 的缓解率及长期生存率。

2.5 AML 特殊类型的治疗

2.5.1 急性早幼粒白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的治疗 根据发病时白细胞计数与血小板计数 APL 被分成低危、中危、高危3种类型,低危是指白细胞计数 $<10 \times 10^9/\text{L}$,血小板数 $>40 \times 10^9/\text{L}$;中危是指白细胞计数 $<10 \times 10^9/\text{L}$,血小板数 $<40 \times 10^9/\text{L}$;高危是指白细胞计数 $>10 \times 10^9/\text{L}$ 。APL 作为 AML 中的一个独特类型,其治疗与其他类型 AML 明显不同。自从 20 世纪 80 年代全反式维甲酸(ATRA)的

问世,APL的CR率从以往的75%~80%上升至90%~95%,更重要的是,其6年无病生存率达到了68.5%~86%;而三氧化二砷的应用更加改善了APL的预后。上海血液学研究所采用ATRA-砷剂-化疗的联合方案治疗初发APL的长期临床观察发现,3药的一线联合方案对初治APL的CR率达到95%,长期无病生存和总生存率达到90%。APL已成为一个能够被治愈的白血病^[21-22]。

目前已经证明ATRA和砷剂联合治疗具有协同作用,降解白血病致病的关键融合蛋白PML-RAR α 能诱导白血病细胞的分化和凋亡^[23]。同时,砷剂降解融合蛋白PML-RAR α 是清除APL干细胞(leukemia stem cell)或白血病启动细胞(leukemia initiation cell, LIC)的关键^[24-25]。因此,ATRA和砷剂的联合作用被视为治愈APL的一线治疗策略^[26-27]。

APL起病急,病情进展迅速,临床上一旦怀疑患者为APL,应立即予以ATRA治疗,不必等待骨髓细胞学确诊。否则,部分患者可能因为1~2d的治疗延误而死亡。在ATRA诱导分化治疗过程中,当临床怀疑维甲酸综合征时ATRA可减量或暂时停用,并立即加用地塞米松(10mg,每12h,连用3d或更多时间,然后减量)可减少死亡率。APL缓解后应给予巩固治疗与维持治疗,一般建议3~4个疗程的以蒽环类药物为基础的巩固化疗,然后用ATRA与砷剂交替维持治疗1.5~2.0年。对发病时白细胞增高 >1 万/ μl 的患者,缓解后最好给予中大剂量的阿糖胞苷巩固治疗。

2.5.2 难治复发性AML的治疗策略 难治性AML诊断标准:①标准方案诱导化疗2个疗程未获完全缓解;②第1次完全缓解后6个月内复发者;③第1次完全缓解后6个月后复发、经原方案再诱导化疗失败者;④2次或2次以上复发者;⑤髓外白血病持续存在。

复发AML是指完全缓解后外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞 $>5\%$ (除外其他原因,如巩固化疗后骨髓重建等)或髓外出现白血病细胞浸润。难治复发性AML的治疗策略包括:①使用与原方案无交叉耐药的新药组成的化疗方案或加大药物剂量。如将柔红霉

素换为去甲氧柔红霉素(IDA)、阿克拉霉素或米托蒽醌(MTZ),或加用原治疗方案中未用过的药物如高三尖杉酯碱(HHT)、氟达拉滨(Flu)、足叶乙甙(VP-16)、 γ 脒类(AMSA)药物或联合3种化疗药物等。②中、大剂量的阿糖胞苷组成的联合方案:中、大剂量阿糖胞苷并联合一线药物或联合新药,利用其不同作用机制协同作用使化疗效果增强。③预激方案:改变治疗策略,利用粒细胞集落刺激因子使处于 G_0/G_1 期的细胞进入增殖期,有利于化疗药物将其杀灭。④造血干细胞移植(HSCT);⑤使用耐药逆转剂;⑥新的靶向治疗药物或生物治疗等。后3种方法由于疗效有限或尚处于试验阶段,暂均归为临床试验方法。

在选择化疗方案时应考虑患者的年龄、全身状况以及早、晚期($<$ 或 >6 个月)复发等因素。

References:

- [1] BENCH A J, ERBER W N, SCOTT M A. Molecular genetic analysis of haematological malignancies: acute leukemias and myeloproliferative disorders [J]. *Clinical and Laboratory Haematology*, 2005, 27: 148-171.
- [2] ESTEY E, DORNER H. Acute myeloid leukemia [J]. *Lancet*, 2006, 368: 1894-1907.
- [3] CAMMENGAL J. Gatekeeper pathways and cellular background in the pathogenesis and therapy of AML [J]. *Leukemia*, 2005, 19: 1719-1728.
- [4] APPELBAUM F R, GUNDACKER H, HEAD D R, et al. Age and acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2006, 107: 3481-3485.
- [5] WHEATLY K, BURNETT A K, GOLDSTONE A H, et al. A simple, robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukaemia derived from the MRC AML 10 trial [J]. *Br J Haematol*, 1999, 107: 69-79.
- [6] HUGO F, FERNANDEZ M, ZHUOXIN S, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1249-1259.
- [7] BOB L, GERT J, OSSENKOPPEL E, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1235-1248.
- [8] BRADSTOCK K, MATHEW J, LOWENTHAL R, et

- al. A randomized trial of high- versus conventional-dose cytarabine in consolidation chemotherapy for adult de novo acute myeloid leukemia in first remission after induction therapy containing high-dose cytarabine [J]. *Blood*, 2005, 105: 481 - 488.
- [9] LOWENBERG B, VAN P W, Theobald M, et al. Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 727 - 729.
- [10] JIN J, JIANG D Z, MA W Y, et al. Homoharringtonine in combination with cytarabine and aclarubicin resulted in high complete remission rate after the first induction therapy in patients with de novo acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2006, 20(8): 1361 - 1367.
- [11] JONATHAN E K. Current therapeutic strategies for acute myeloid leukaemia [J]. *British Journal of Haematology*, 2006, 134(6): 555 - 572.
- [12] MOORE J O, GEORGE S L, DODGE R K, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: cancer and leukemia group B study 9222 [J]. *Blood*, 2005, 105: 3420 - 3427.
- [13] SCHLENK R F, BENNER A, KRAUTER J, et al. Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 15: 3741 - 3750.
- [14] NGUYEN S, LEBLANC T, FENAUX P, et al. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8; 21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup [J]. *Blood*, 2002, 99: 3517 - 3523.
- [15] Delaunay J, Vey N, Leblanc T, et al. Prognosis of inv(16)/t(16; 16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup [J]. *Blood*, 2003, 102: 462 - 469.
- [16] TALLMAN M S, ROWLINGS P A, MILONE J, et al. Effect of post remission chemotherapy before HLA identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *Blood*, 2000, 96: 1254 - 1258.
- [17] CAHN J Y, LABOPIN M, SIERRA J, et al. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukaemia in first remission [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110: 308 - 314.
- [18] KELL W J, BURNETT A K, CHOPRA R, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2003, 102: 4277 - 4283.
- [19] FELDMAN E J, BRANDWEIN J, STONE R, et al. Phase III randomized multicenter study of a humanized anti-CD33 monoclonal antibody, lintuzumab, in combination with chemotherapy, versus chemotherapy alone in patients with refractory or first-relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2005, 23: 4110 - 4116.
- [20] JURCIC J G, LARSON S M, SCOUROS G, et al. Targeted alpha particle immunotherapy for myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100: 1233 - 1239.
- [21] SHEN Z X, SHI Z Z, FANG J, et al. All-trans retinoic acid/As2O3 combination yields a high quality remission and survival in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(15): 5328 - 5335.
- [22] HU J, LIU Y F, WU C F, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(9): 3342 - 3347.
- [23] HU J, FANG J, DONG Y, et al. Arsenic in cancer therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(2): 119 - 127.
- [24] NASR R, LALLEMAND-BREITENBACH V, ZHU J, et al. Therapy-induced PML/RARA proteolysis and acute promyelocytic leukemia cure [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(20): 6321 - 6326.
- [25] NASR R, GUILLEMIN M C, FERHI O, et al. Eradication of acute promyelocytic leukemia-initiating cells through PML-RARA degradation [J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1333 - 1342.
- [26] KOGAN S, CURING A P L. Differentiation or destruction? [J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(1): 7 - 8.
- [27] TALLMAN M S. What is the role of arsenic in newly diagnosed APL? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2008, 21(4): 659 - 666.