

Progress in the Treatment of Elderly Acute Myeloid Leukemia

Yali Zhang¹ Limei Li² Arong Jin^{2*}

1.Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2.Department of Hematology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot, Inner Mongolia, 010017, China

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a myeloid disease characterized by the uncontrolled clonal proliferation of poorly differentiated myeloid cells. It is the most common type of leukemia in the elderly. It is characterized by rapid onset, rapid progress, great impact and poor prognosis. The clinical manifestations include bleeding, infection, anemia, and metabolic abnormalities. Due to the poor physical fitness of elderly patients, compared with younger patients, the tolerance and therapeutic effects of conventional treatment programs for the elderly are not satisfactory. Fortunately, the treatment of AML has developed rapidly in recent years, and many new promising treatment options have emerged. This paper briefly summarizes the treatment decisions and classic treatment options for the elderly, focusing on several newly approved drugs, including gemtuzumab, midostaurin, CPX-351, HMA, venetoclax, glasdegib, enasidenib and ivosidenib and their specific indications.

Keywords

acute myeloid leukemia; elderly patients; treatment plan; new drugs

老年急性髓系白血病的治疗进展

张亚莉¹ 李丽梅² 金阿荣^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区人民医院血液科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010017

摘要

急性髓系白血病 (AML) 是一种以髓系低分化细胞不受控制的克隆增殖为特征的髓系疾病, 是老年人最常见的白血病类型。其特点为起病急, 病情进展迅速, 影响大且预后较差。临床表现为出血、感染、贫血、代谢异常等情况。由于老年患者各项身体素质较差, 与年轻患者相比, 常规治疗方案老年人在耐受性及治疗效果上都表现的差强人意。幸运的是, 近几年AML治疗进展发展迅速, 出现了有许多新的有前途的治疗方案。论文在此简要总结老年人的治疗决策及经典治疗方案, 重点讲述几个新获批准的药物, 包括gemtuzumab、midostaurin、CPX-351、HMA、venetoclax、glasdegib、enasidenib和ivosidenib以及它们的特定适应症。

关键词

急性髓系白血病; 老年患者; 治疗方案; 新型药物

1 引言

急性髓系白血病5年总生存期偏低, 为28.3%, 而不小于60岁患者的5年总生存期(OS)仅为3%~8%^[1,2]。对于所有AML患者来说, 治疗决策是一个复杂而关键的组成部分,

【基金项目】内蒙古自治区自然科学基金项目(项目编号: 2019MS08080)。

【作者简介】张亚莉(1992-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士在读, 医师, 从事白血病研究。

【通讯作者】金阿荣(1971-), 女, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 主任医师, 从事白血病研究。

而且对于老年患者来说更具有挑战性。治疗耐受性和疗效是患者和医生在治疗决策中考虑的重要因素。预测老年人的毒性和治疗成功是困难的, 不仅老年人在癌症相关临床试验中的代表性不足, 而且参与试验的患者可能不能代表实际中见到的患者, 因此限制了研究结果的普遍性。临床医生经常使用专业知识或经验以及证据来指导决策。然而, 许多目前批准的和NCCN推荐的治疗不小于60岁成人的方法是新颖的, 临床医生在这些方面可能经验有限。常规细胞遗传学分析和分子遗传学检测是诊断急性髓系白血病的重要手段。基因表达分析和下一代测序(NGS)进一步提高了我们对AML的

认识。最近有几种新的治疗方案已获得美国食品和药物管理局 (FDA) 批准, 如下所述。

2 经典治疗方案

传统的“7+3”诱导化疗方案是急性髓性白血病常规治疗方案, 包括7天阿糖胞苷和3天蒽环类药物, 该方案能够在不增加早期病死率的前提下, 延长无严重合并症的老年急性髓系白血病患者的总体生存期 (overall survival, OS)。对于适合强化诱导且无不良细胞遗传学风险、年龄不小于60岁的患者, 阿糖胞苷 100~200mg/m²/天联合柔红霉素 60~90mg/m²/天或去甲柔红霉素 12mg/m²/天的“7+3”诱导方案可以考虑被采用。对于被认为适合强化治疗的细胞遗传学风险较低或不适合强化治疗的老年人, 可以考虑低强度治疗方案。

3 吉妥珠单抗 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO)

吉妥珠单抗是一种抗 CD33 的抗体药物偶联物 (ADC), 已被作为新发 AML 患者一线强化治疗的补充药物。一项 III 期临床试验中, 比较接受了 GO+ 标准化疗 (既往未接受治疗) 或仅接受标准化疗单药的 AML 患者的治疗结果。分析该患者群体中 2 年无事件生存率 (EFS) 显示, 使用 GO+ 标准化疗的患者比单独使用标准化疗的患者 (40.8%vs17.1%) 显著更高; 风险比 (HR): 0.58 (95% CI: 0.43-0.78); $P=0.0003$ ^[3]。故添加吉妥珠单抗至标准化疗的好处在细胞遗传学良好或中等的亚组患者中明显可见。

4 FLT3 抑制剂

FLT 3 (Fms 样酪氨酸激酶) 是一种表达在造血干细胞的跨膜酪氨酸激酶特异性受体, 对造血功能的正常维持发挥着重要的作用。FLT3-ITD 和 FLT3-TKD 突变是 AML 中常见的突变。重要的是, 它们是不稳定突变, 在复发时经常丢失或获得。米多司妥林 (Midostaurin) 是 FLT3 突变抑制的代表药。将米多司妥林加入诱导强化治疗 (3+7) 和巩固化疗。虽然 midostaurin 组有相似的 CR (58.9%vs.53.5%, $P=0.15$), 但 OS 更长 (74.7 个月 vs 25.6 个月, $P=0.9$)^[4]。试验开始时患者的平均年龄小于 50 岁, 限制了这些结果适用于老年患者。尽管如此, 米多司妥林在没有年龄上限的情况下获得 FDA 的批准。NCCN 建议在 FLT3 突变的适合老年人的 7+3 诱导中

加入米多司妥林。

5 CPX-351

CPX-351 是一种脂质体, 包裹阿糖胞苷 100mg/m² 和柔红霉素 44mg/m², 协同比例为 5 : 1, 于 2017 年获得 FDA 批准用于新诊断 AML 的治疗。随后一项关于新诊断的 r/r AML 老年患者 (中位年龄 68 岁) 的 III 期临床试验在 2018 年展开研究, 比较了 CPX-351 与 7+3 诱导的疗效。CPX-351 导致 CR 率改善 (47.7%vs33.3%, $P=0.016$), 然而, 它与较长的治疗阶段和较长的细胞减少有关^[5]。总之, CPX-351 推荐用于那些有治疗相关疾病、既往血液病或 AML 伴有骨髓增生异常相关变化且年龄不大于 60 岁的患者。

6 低甲基化剂 (HMA)

DNA 甲基化一般发生在 CpG 二核苷酸部位, DNA 甲基化能引起 DNA 构象、DNA 稳定性、染色体结构、蛋白质与 DNA 相互作用方式的改变。所以它已经被宣布为癌症的标志, 也是髓系恶性肿瘤的高度特征。而去甲基化药物 (HMA) 就是通过抑制 DNA 甲基化进而促进白血病细胞分化与凋亡的, 常见的代表药物地西他滨和阿扎胞苷。常规“7+3”方案可使急性髓系白血病老年患者获得 CR, 但并未获得可喜的远期 OS, 而接受 HMA 治疗的患者不仅可以显著提高 OS, 并且与经典“7+3”治疗方案相关的不良反应也极少发生。目前, 去甲基化治疗已经成为不耐受高剂量化疗初治老年急性髓系白血病患者的一线用药。

7 维奈托克 (Venetoclax)

维奈托克 venetoclax, 是一种 B 细胞淋巴瘤 2 (BCL-2) 蛋白抑制剂, BCL-2 是肿瘤细胞赖以生存和繁殖的蛋白质, 维奈托克通过攻击 BCL-2 进一步破坏癌细胞。其单药治疗效果欠佳, 在不适合强化化疗的老年急性髓系患者中, 维奈托克联合小剂量的阿糖胞苷或去甲基化药物治疗方案于 2018 年获得 FDA 批准。使用以维奈托克为基础的方案存在几个挑战, 包括肿瘤溶解综合症的缓解, 严重骨髓抑制的管理, 以及使用其他 cyp34 抑制药物时维奈托克剂量的优化。

8 格拉吉布 (Glasdegib)

Glasdegib 是靶向 Smoothed (SMO) 蛋白质受体

hedgehog 信号通道抑制剂, hedgehog 信号通道的异常激活与 AML 的发病机制密切相关, 对该信号通道的修饰将产生高增殖状态。在一项 II 期随机试验中研究了不适合强化化疗的老年 AML 或高危 MDS 患者 (中位年龄 76 岁)。与单独使用 LDAC 相比, 格拉吉布联合小剂量的阿糖胞苷与更高的 CR (17%vs2.3%, $P < 0.05$) 和改善 OS (8.8 个月 vs4.9 个月, $P=0.0004$) 相关, 但没有显著毒性^[6]。

9 靶向 IDH 基因突变药物

IDH 突变是急性髓系白血病常见的基因突变之一。通过 R-2HG 的产生, 突变的 IDH 蛋白诱导代谢和表观遗传变化, 导致 DNA 和组蛋白甲基化异常, 细胞增殖增加, 基因表达改变和白血病发生。Enasidenib (恩西地平) 是一种口服小分子 IDH2 抑制剂, 最近获 FDA 批准用于复发性 AML。在一项共有 239 例 AML 患者入组的 I/II 期研究中^[7], 包括 176 例 (74%) 复发/难治性疾病, 所有复发/难治 (R/R) 患者的总有效率 (包括 CR、血液学恢复不完全的 CR、血小板恢复不完全的 CR、部分缓解或形态白血病消失状态) 为 40.3%, CR 率为 19.3%。Ivosidenib (艾伏尼布) 是一种口服 IDH1 突变抑制剂, 目前正在研究用于 IDH1 突变的晚期血液恶性肿瘤患者。在一项 I 期剂量递增研究中, 包括 78 例患者 (其中 78% 患有 R/R AML), 38.5% 的患者观察到客观缓解, 包括 17.9% 的 CRs, 中位缓解持续时间为 5.6 个月^[8]。FDA 已批准这两种药物分别用于 IDH1 和 IDH2 突变的 r/r AML 患者。目前的临床试验主要致力于研究在复发/难治急性髓系白血病中 ivosidenib 或 enasidenib 联合 HMA 或 CPX-351 的联合治疗以及新诊断患者诱导化疗。

10 结论

急性髓系白血病在老年人群中的患病率有上升趋势。老年人 AML 的治疗是复杂的。临床试验中尽可能多地将老年患者作为研究对象, 这将提高我们对老年 AML 的认识与治疗水平。多种新型药物的出现是有希望的, 但也对血液学专家提出了新的挑战。包括如何更好地评估患者的健康状况,

进行危险分层, 预测治疗的风险和益处。考虑到 AML 和老年患者的异质性, 个体化治疗将是今后疾病治疗发展中的一个热点方向。

参考文献

- [1] N Howlader, AM Noone, M Krapcho, et al. SEER Cancer Statistics Review[J]. Vintage Populations, 2012(7):1975-2009.
- [2] Oran B, Weisdorf DJ. Survival for older patients with acute myeloid leukemia: a population-based study[J]. Haematologica, 2012,97(12):1916-1924.
- [3] Castaigne S, Pautas C, T erre 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 III study[J]. Lancet, 2012(4):1508-1516.
- [4] Stone RM, Mandrekar SJ, Sanford BL, et al. Midostaurin plus chemotherapy for acute myeloid leukemia with a FLT3 mutation. N Engl[J]. Med, 2017(8):3342-3348.
- [5] Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) liposome for injection versus conventional cytarabine plus daunorubicin in older patients with newly diagnosed secondary acute myeloid leukemia. J Clin Oncol Off[J]. Am Soc ClinOncol, 2018,36(26):2684-2692.
- [6] Cortes JE, Heidel FH, Hellmann A, et al. Randomized comparison of low dose cytarabine with or without glasdegib in patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome[J]. Leukemia, 2019,33(2):379-389.
- [7] Stein EM, Dinardo CD, Pollyea DA, et al. Enasidenib in mutant IDH2 relapsed or refractory acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2017,130(6):722-731.
- [8] Fan B, Le K, Manyak E, et al. Longitudinal pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of AG-120, a potent inhibitor of the IDH1 mutant protein, in a Phase 1 study of IDH1-mutant advanced hematologic malignancies[J]. Blood, 2015(23):1310.