

老年急性髓系白血病治疗研究进展

李东楠

华北理工大学临床医学院, 河北 唐山

收稿日期: 2023年6月21日; 录用日期: 2023年7月16日; 发布日期: 2023年7月24日

摘要

急性髓系白血病是一种以髓系祖细胞克隆性增殖失调的恶性血液疾病, 具有高度异质性, 死亡率高的特征。AML可发生于任何年龄段, 随着老龄化发展的趋势, 发病率随着年龄增长而增加, 确诊时中位年龄约在70岁。AML自然病程短, 仅2~3个月, 预后较差, 因此, 早期的干预与合适的治疗对患者预后生存极其重要。单用常规化疗对于高龄、合并症、感染的患者疗效欠佳, 可联合靶向治疗、中医药, 增强化疗效应、提高药物敏感性、减轻骨髓抑制和降低出血、感染不良反应。此外, 微移植与常规诱导化疗方案相比, 可显著提高预后生存率及生活质量, 减少移植后出现的排异反应, 具有广阔的临床应用前景。本文就目前老年AML治疗进展进行综述。

关键词

急性髓系白血病, 靶向治疗, 中医药治疗, 微移植

Advances in the Treatment of Senile Acute Myeloid Leukemia

Dongnan Li

School of Clinical Medicine, North China University of Science and Technology, Tangshan Hebei

Received: Jun. 21st, 2023; accepted: Jul. 16th, 2023; published: Jul. 24th, 2023

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant blood disease characterized by dysclonal proliferation of myeloid cells. It is characterized by high heterogeneity and high mortality. AML can occur at any age, and with the trend of aging, the incidence increases with age, with the median age at diagnosis being about 70 years. The natural course of AML is short, only 2~3 months, and the prognosis is poor. Therefore, early intervention and appropriate treatment are extremely important for the prognosis and survival of patients. Conventional chemotherapy alone has poor efficacy

for elderly patients, patients with complications and infections, but it can be combined with targeted therapy and traditional Chinese medicine to enhance the effect of chemotherapy, improve drug sensitivity, reduce bone marrow suppression and reduce adverse reactions of bleeding and infection. In addition, compared with conventional induction chemotherapy, microtransplantation can significantly improve the prognostic survival rate and quality of life, and reduce the rejection reaction after transplantation, which has a broad clinical application prospect. This article reviews the progress in the treatment of AML in the elderly.

Keywords

Acute Myeloid Leukemia, Targeted Therapy, Traditional Chinese Medicine Treatment, Micromigration

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性髓系白血病(acute myelocytic leukemia, AML)是基因突变导致骨髓及外周血中造血干细胞的克隆性增殖失调的疾病。随着老龄化发展的趋势, AML 的发病率随着年龄增长而增加, 近一半患者年龄大于 65 岁[1] [2]。对于高龄、一般情况差, 基础疾病多, 不良染色体核型及不能耐受高强度化疗的患者, 即便使用相同的治疗方案, 预后生存率仅有 10%左右[3] [4] [5]。近些年, 因此为 AML 老年患者诊治寻找疗效好的临床治疗方法, 备受医护人员的关注。

2. 化学疗法

2.1. 标准化疗

标准的“7+3”(阿糖胞苷 7 d+ 蒽环类药物 3 d)治疗方案, 在新诊断的成年患者中, 缓解率可达 70% [6]。对于老年 AML 患者来说, 因体能状态差、分子生物学异常以及传统化疗耐受差等复杂因素, 其缓解率仅为 10%甚至更低[7]。研究证明, 标准化疗可以有效提高治疗效果, 显著延长预后生存期, 但需要对老年 AML 患者先评估后采用个性化治疗[8]。评估为能耐受强化疗的老年患者可行标准诱导缓解治疗方案, 其预后生存率及缓解率明显优于不耐受的患者。

2.2. 低强度化疗

难治复发 AML 患者及不适宜强化疗(unfit for intensive chemotherapy, unfit)的老年 AML 患者可选用减低强度的化疗来治疗。目前国内外临床研究尚未给出一致的最佳治疗方案。2017 版 NCCN 指南中, 小剂量阿糖胞苷、阿克拉霉素联合粒细胞集落刺激因子组成的 CAG 方案或小剂量阿糖胞苷、高三尖杉酯碱联合粒细胞集落刺激因子组成的 HAG 方案可有效提高患者生存率。阿糖胞苷(Ara-C)是一种嘧啶类抗代谢药物, 特异作用于细胞周期的 S 期, 可干扰细胞的增殖, 抑制脱氧核糖核酸的合成, 常与其他药物联合应用治疗白血病[9]。克拉霉素是一种蒽环类抗生素抗肿瘤药, 其以多种方式抑制肿瘤, 包括插入肿瘤细胞 DNA 中, 抑制拓扑异构酶 II 与自由基的形成, 从而抑制 DNA 复制和 DNA 修复[10]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)可通过诱导肿瘤细胞周期的改变, 进而增强药物的细胞毒作用, 提高完全缓解率(CR) [11]。G-CSF 在长期使用情况下, 可诱导 TF-1 细胞影响 JAK2 的磷酸化表达及下游信号分子的活化, 实现诱导

细胞凋亡或抑制细胞的自我更新,影响 AML 细胞分化[12]。CAG 方案在我国已广泛应用于治疗 AML 和骨髓增生异常综合征患者,尤其是高危和 unfit 老年患者[13],但对于一些基因突变和不良染色体核型的患者来说,此治疗方案效果仍欠佳[14]。

2.3. 强化治疗方案

老年 AML 患者是否适用强化治疗,目前尚缺乏统一的客观标准。一项针对 60~65 岁 AML 患者单中心回顾性研究结果示,使用高剂量阿糖胞苷组的患者总生存率(OS)低于低剂量阿糖胞苷组患者[15]。美国一学者研究发现,年龄大于 70 岁 AML 患者使用高剂量化疗后,死亡率升高,中位生存期缩短[15]。因此,对于老年 AML 患者能否应用强化治疗方案,需要根据患者年龄、身体情况等多方面综合评估,选择最适宜的治疗方案。

3. 靶向治疗

3.1. 去甲基化药物

去甲基化药物(HMA)是临床用于治疗老年及复发难治的 AML 患者的一线治疗用药[16]。去甲基药物通过抑制 DNA 甲基转移酶使抑癌基因启动子水平的去甲基状态降低,重新激活那些由于 DNA 过度甲基化而失活的基因,使细胞恢复正常终末分化、衰老或凋亡。常见的去甲基化药物有阿扎胞苷(AZA)、地西他滨(DAC)。随着去甲基化药物的广泛使用,地西他滨联合 CAG 方案成为众多学者研究对象。有研究报道,DAC 较传统治疗方案可显著提高难治复发和 unfit 老年 AML 患者的 CR 及 OS [17], Li 等前瞻性 II 期实验证实, D-CAG 方案可延长老年 AML 患者的中位 OS (16 个月 VS 7 个月, $P < 0.0001$),使治疗 1 周期后总缓解率达到 82.4% [18]。体外实验证实, HMA 与 Ara-C 等抗肿瘤药物联合应用可显著提高 AML 患者对化疗药物的敏感性及增强药物的细胞毒性反应,从而达到更有效地抑制 AML 细胞增殖,促进细胞凋亡[19]。阿扎胞苷与地西他滨不同,其单药应用对老年 AML 患者的疗效更为显著,在国际 III 期随机对照研究显示,患者使用阿扎胞苷后,中位 OS 时间延长,1 年生存率增加,表明阿扎胞苷在老年 AML 患者的有效性[20]。此外,在 unfit 老年 AML 患者, AZA 治疗的 CR/CRi 率为 17%,中位 OS 为 8.4 个月,能够显著提高 AML 患者预后,临床在强化治疗后,通常选用 AZA 作为老年 AML 患者的维持治疗方案[21]。

3.2. Bcl-2 抑制剂

Bcl-2 蛋白在细胞凋亡的调控中发挥重要作用,当被抑制时,它与 Bax 形成二聚体减少,导致细胞凋亡;当过度表达时,它与 Bax 形成的杂二聚体增多,细胞凋亡被抑制。因此抑制 Bcl-2 蛋白的表达可促进肿瘤细胞凋亡、抑制血管生成及改善肿瘤耐药。维奈克拉可诱导内源性凋亡途径导致 AML 细胞快速凋亡,并根除静止期的白血病干细胞。2021 版 NCCN 指南把维奈克拉联合去甲基化药物方案作为难治性及不耐受化疗的老年 AML 患者的 I 类推荐方案,两药联用可以协同诱导细胞凋亡,协同激活 AML 细胞中的线粒体凋亡,降低 MCL-1 水平,从而介导对 BCL-2 抑制剂的耐药性。Viale-A 研究结果表明[22],维奈克拉与阿扎胞苷联用这一方案与阿扎胞苷单药相比,对于不耐受 unfit 老年患者来说,微小残留病变缓解率(23.4% vs 7.6%)、CR/CRi 率(66.4% vs 28.3%)均显著提高,减轻细胞毒副作用,降低了死亡率,为难治性老年 AML 患者提供了安全的、有效的诊疗方案。较传统方案在有效性及安全性上均具有一定优势,可以在上述人群中进一步推广使用。

3.3. FLT3 抑制剂

AML 最常见的基因突变是 FMS 样酪氨酸激酶 3 (FLT3)突变。在第一代 FLT3 抑制剂中,米哚妥林

主要通过作用于蛋白激酶 C 等[23], 经 AMLSG 16-10 研究证实[24], 对于 18~70 岁患者均可提高生存率。索拉菲尼作为 Raf 激酶抑制剂, 一项德国 II 期 SORAML 研究证实[25], 由于老年 AML 患者耐药性和耐受性较差, 早期死亡率较高(17% vs 7%, $P = 0.052$)。近些年, 在新型 FLT3 抑制物中, 克若拉尼对 FLT3-ITD 和 FLT3-TKD2 个位点的突变都具有活性, 且在一项 II 期实验中证实[26], 老年 AML 患者联合标准化治疗后的 CR 率达 86%。另一 III 期临床实验显示[27], 吉瑞替尼单药治疗 FLT3 基因突变的复发及难治性患者, 总有效率(63% vs 26%)和中位生存率(9.3% vs 5.6%)均升高, 死亡率降低, 改善患者远期生存, 将有可能成为治疗复发及难治性患者的一线用药。

4. 中医药治疗

由于老年 AML 患者常合并各种基础慢性疾病, 机体功能差, 不耐受强化治疗方案, 导致预后效果差, 依从性不高。近年来, 大量临床研究证实, 联合中医药治疗可增强化疗药物的敏感性, 缓解骨髓抑制、减少化疗后不良反应等优势。中医认为, 老年 AML 患者病位在骨髓, 发病多为邪盛正衰、阴阳失调、气机失调, 需根据不同治疗阶段分期论治[28]。在化疗前期, 不可用于过于滋补的中医药, 此时邪实明显, 以益气固元、解毒去邪为主要目的; 在化疗期应多注重由于化疗药物带来的脾肾亏虚方面问题, 应用健脾补肾、增强药效的药物为主; 到缓解期时, 正气亏损最为严重, 脏腑功能失调, 骨髓受损, 以重养肾阴, 祛邪缓攻为主, 常用一些益气养阴的药物, 不可骤增滋补药物[29]。王荣华等[30]研究结果显示, 复方浙贝颗粒可延长难治性 AML 患者的生存期, 降低死亡率及复发率。吴迪炯等[31]实验证实, 对有基础病的老年 AML 患者来说, 小剂量化疗联合抗白延年汤可降低感染、恶心、呕吐等不良反应, 降低化疗早期的死亡率。郑丹丹[32]等的研究表明, 随着定清片浓度的增加, 抑制 HL-60 细胞增值的作用越强, G1 期细胞凋亡率越高。这些可能为联合中医药治疗老年 AML 患者提供理论基础。

5. 微移植

微移植(MST)是指将细胞免疫、化疗及造血干细胞移植治疗相结合的一种治疗技术, 其能有效的降低患者感染、抑制物抗宿主病等并发症发生。MST 对于 AML 患者具有独特优势, 其特征在于: 1) 移植前期预处理强度较低, 可尽可能保留患者免疫功能; 2) 在移植前后可不预防抑制物抗宿主病; 3) 对完全的供体嵌合状态没有要求; 4) 降低患者感染率。尤其对 unfit 老年患者来说, 微移植与常规诱导化疗方案相比, 可显著提高预后生存率及生活质量, 减少移植后出现的排异反应[33]。MST 的作用机制在于供体的 T 细胞、NK 细胞、CD4+细胞等肿瘤杀伤细胞及受体体内排异产生的细胞因子共同协抗作用。针对这一技术, 有动物实验研究显示, 移植植物既可以加强造血系统工作又可以促进骨髓细胞的恢复[34]。复发及难治性 AML 患者, 给予 Ara-C、阿柔比星、G-CSF、DAC 化疗方案联合微移植治疗, 患者的缓解率及总生存率并未有显著的改善[35]。目前临床上, 这一技术广泛应用于骨髓增生异常综合征、淋巴瘤等其他恶性血液系统疾病, 但需注意预防移植后复发情况。

6. 结语

老年 AML 患者常合并基础病、伴有不良染色体或基因、机体机能差不耐受药物、生活条件差(不能及时应用药物)等因素, 使绝大多数治疗方案不能达到预期治疗效果。随着技术的发展与新药物的研制, 微移植技术能否在 unfit 老年 AML 患者中全面推广治疗, 减少移植后复发情况是未来的研究方向。

参考文献

- [1] Klepin, H.D., Rao, A.V. and Pardee, T.S. (2014) Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndromes in Older Adults. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2541-2552. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.55.1564>

- [2] Pollyea, D.A., Bixby, D., Perl, A., *et al.* (2021) NCCN Guidelines Insights: Acute Myeloid Leukemia, Version 2.2021. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **19**, 16-27.
- [3] 白洁菲, 梅迪, 韩惠秀, 等. 综合老年学评估对老年急性髓系白血病患者预后价值的单中心研究[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 200-203.
- [4] 汪少飞, 赵会英, 黄静, 等. 老年急性髓系白血病治疗进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(4): 1271-1274.
- [5] 杨华, 牛建花, 朱成英, 等. 76例老年急性髓系AML(非APL)诱导化疗疗效及预后分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(4): 957-964.
- [6] Kantarjian, H. and O'Brien, S. (2010) Questions Regarding Frontline Therapy of Acute Myeloid Leukemia. *Cancer*, **116**, 4896-4901. <https://doi.org/10.1002/cncr.25281>
- [7] Podoltsev, N.A., Stahl, M., Zeidan, A.M., *et al.* (2017) Selecting Initial Treatment of Acute Myeloid Leukemia in Older Adults. *Blood Reviews*, **31**, 43-62. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2016.09.005>
- [8] Thomas, X. (2017) The Management and Treatment of Acute Leukemias in the Elderly Population. *Expert Review of Hematology*, **10**, 975-985. <https://doi.org/10.1080/17474086.2017.1382345>
- [9] 崔高安. 阿糖胞苷在成人急性髓细胞白血病巩固化疗中的临床应用[J]. 当代医学, 2020, 26(11): 164-165.
- [10] Hajji, N., Mateos, S., Pastor, N., *et al.* (2005) Induction of Genotoxic and Cytotoxic Damage by Aclarubicin, a Dual Topoisomerase Inhibitor. *Mutation Research: International Journal on Mutagenesis, Chromosome Breakage and Related Subjects*, **583**, 26-35. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2005.01.012>
- [11] Usuki, K., Urabe, A., Masaoka, T., *et al.* (2002) Efficacy of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Acute Myelogenous Leukaemia: A Multicentre Randomized Study. *British Journal of Haematology*, **116**, 103-112. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2002.03251.x>
- [12] Thomas, X., Raffoux, E., Renneville, A., *et al.* (2010) Which AML Subsets Benefit from Leukemic Cell Priming during Chemotherapy? Long-Term Analysis of the ALFA-9802 GM-CSF Study. *Cancer*, **116**, 1725-1732. <https://doi.org/10.1002/cncr.24943>
- [13] Wei, G., Ni, W., Chiao, J.W., *et al.* (2011) A Meta-Analysis of CAG (Cytarabine, Aclarubicin, G-CSF) Regimen for the Treatment of 1029 Patients with Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Journal of Hematology & Oncology*, **4**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/1756-8722-4-46>
- [14] 田婉露, 曾庆曙, 葛健, 等. CAG 方案治疗急性白血病和高危骨髓增生异常综合征临床疗效观察[J]. 安徽医学, 2014, 35(7): 865-869.
- [15] Boddur, P.C., Kantarjian, H.M., Ravandi, F., *et al.* (2017) Characteristics and Outcomes of Older Patients with Secondary Acute Myeloid Leukemia According to Treatment Approach. *Cancer*, **123**, 3050-3060. <https://doi.org/10.1002/cncr.30704>
- [16] 邓丽娟, 黎琰, 乔艳红, 等. 去甲基化药物在急性髓系白血病中的临床应用进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(6): 329-334.
- [17] Lübbert, M., Rüter, B.H., Claus, R., *et al.* (2012) A Multicenter Phase II Trial of Decitabine as First-Line Treatment for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia Judged Unfit for Induction Chemotherapy. *Haematologica*, **97**, 393-401. <https://doi.org/10.3324/haematol.2011.048231>
- [18] Li, J., Chen, Y., Zhu, Y., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Decitabine in Combination with G-CSF, Low-Dose Cytarabine and Aclarubicin in Newly Diagnosed Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia. *Oncotarget*, **6**, 6448-6458. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.3361>
- [19] Xu, Q.Y. and Yu, L. (2020) Epigenetic Therapies in Acute Myeloid Leukemia: The Role of Hypomethylating Agents, Histone Deacetylase Inhibitors and the Combination of Hypomethylating Agents with Histone Deacetylase Inhibitors. *Chinese Medical Journal (England)*, **133**, 699-715. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000685>
- [20] Dombret, H., Seymour, J.F., Butrym, A., *et al.* (2015) International Phase 3 Study of Azacitidine vs Conventional Care Regimens in Older Patients with Newly Diagnosed AML with > 30% Blasts. *Blood*, **126**, 291-299. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-01-621664>
- [21] Itzykson, R., Thépot, S., Berthon, C., *et al.* (2015) Azacitidine for the Treatment of Relapsed and Refractory AML in Older Patients. *Leukemia Research*, **39**, 124-130. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2014.11.009>
- [22] Dinardo, C.D., Jonas, B.A., Pullarkat, V., *et al.* (2020) Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *The New England Journal of Medicine*, **383**, 617-629. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2012971>
- [23] Yang, X. and Wang, J. (2018) Precision Therapy for Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, 3. <https://doi.org/10.1186/s13045-017-0543-7>
- [24] Schlenk, R.F., Weber, D., Fiedler, W., *et al.* (2019) Midostaurin Added to Chemotherapy and Continued Single-Agent Maintenance Therapy in Acute Myeloid Leukemia with FLT3-ITD. *Blood*, **133**, 840-851.

- <https://doi.org/10.1182/blood-2018-08-869453>
- [25] Serve, H., Krug, U., Wagner, R., *et al.* (2013) Sorafenib in Combination with Intensive Chemotherapy in Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia: Results from a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3110-3118. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.46.4990>
- [26] Zhao, J.C., Agarwal, S., Ahmad, H., *et al.* (2021) A Review of FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia. *Blood Reviews*, **2021**, Article ID: 100905. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2021.100905>
- [27] Perl, A.E., Martinelli, G., Cortes, J.E., *et al.* (2019) Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *The New England Journal of Medicine*, **381**, 1728-1740. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1902688>
- [28] 张瑜, 冶尕西, 陈卫川, 等. 陈卫川主任治疗老年急性白血病经验举隅[J]. 内蒙古中医药, 2018, 37(5): 20-21.
- [29] 李昌桂, 周永明. 周永明治疗老年急性白血病临床经验[J]. 上海中医药大学学报, 2017, 31(2): 1-3.
- [30] 王荣华, 陈信义, 李冬云, 等. 复方浙贝颗粒联合不同化疗方案对难治性急性白血病临床疗效的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(7): 458-462+475.
- [31] 吴迪炯, 叶宝东, 沈一平, 沈建平, 林圣云, 胡致平, 俞庆宏, 郑智茵, 罗赟飞, 温晓文, 曾玉晓, 邵科钉, 张宇, 周郁鸿. 抗白延年汤联合小剂量化疗治疗老年初发急性髓系白血病疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(9): 3012-3015.
- [32] 郑丹丹, 孙伟玲, 周永明. 定清片对人白血病 HL-60 细胞增殖及凋亡的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(8): 1037-1040.
- [33] Palmieri, R., Paterno, G., De Bellis, E., *et al.* (2020) Therapeutic Choice in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia: A Matter of Fitness. *Cancers (Basel)*, **12**, Article No. 120. <https://doi.org/10.3390/cancers12010120>
- [34] 徐天娇. 微移植促进 H-2 半相合小鼠造血恢复的实验研究[D]: [硕士学位论文]. 上海: 中国人民解放军军事医学科学院, 2013.
- [35] Hong, M., Zhu, H., Sun, Q., *et al.* (2020) Decitabine in Combination with Low-Dose Cytarabine, Aclarubicin and G-CSF Tends to Improve Prognosis in Elderly Patients with High-Risk AML. *Aging (Albany NY)*, **12**, 5792-5811. <https://doi.org/10.18632/aging.102973>