

综述

儿童急性髓系白血病靶向治疗进展

王妮娜 综述 叶启东 审校

(上海交通大学附属儿童医院 / 上海市儿童医院血液肿瘤科, 上海 200062)

[摘要] 急性髓系白血病(AML)约占儿童急性白血病的15%~20%,虽然在危险度分级、分层化疗以及支持治疗等手段下AML的总体生存率较前升高,但是传统治疗下的临床疗效仍然有限,且在提高初治缓解率及减少缓解后复发方面存在局限性。近年来,随着精准医疗的不断发展,靶向治疗机制即包括AML相关信号通路的异常激活以及表观遗传修饰等研究不断深入,分子靶向药物可针对特定的受体及目的基因等发挥作用,从而增加疗效和改善AML患者预后。 [中国当代儿科杂志, 2017, 19(7): 832-836]

[关键词] 急性髓系白血病; 靶向治疗; 儿童

Advances in targeted therapy for childhood acute myeloid leukemia

WANG Ni-Na, YE Qi-Dong. Department of Hematology, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China (Email: yeqidong@hotmail.com)

Abstract: At present, acute myeloid leukemia (AML) accounts for about 15%-20% of childhood acute leukemia. Although overall survival rate is increasing with the help of risk stratification, stratification of chemotherapy, and supportive treatment, conventional pharmacotherapy still has a limited clinical effect and certain limitations in improving remission rate in previously untreated patients and reducing recurrence after remission. With the development of precision medicine, the mechanisms of targeted therapy, including abnormal activation of AML-related signaling pathways and epigenetic modification, have been found in recent years. Molecular-targeted drugs can therefore act on specific receptors and target genes to improve clinical effect and the prognosis of AML patients.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(7): 832-836]

Key words: Acute myeloid leukemia; Targeted therapy; Child

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是由于造血干细胞分化障碍及增殖过度所致异常骨髓造血前体细胞聚集的恶性克隆性疾病,在传统治疗下,近年来大部分临床研究协作组的儿童AML总体生存率(overall survival, OS)可达60%,5年无事件生存率(event-free survival, EFS)超过50%^[1]。但常规化疗对于进一步提高初治完全缓解率(complete remission, CR)以及克服缓解后复发的作用有限,且治疗所引起相关合并症的发生率和死亡率较高^[2]。因此,了解AML细胞遗传学特征和相关基因突变对预后的影响,并靶向针对性地改进治疗方案,有助于增加疗效、减轻毒性,进而减少复发和改善长期生存率。本文就AML关

键信号靶点和表观遗传修饰等治疗机制及其靶向治疗药物作一综述。

1 信号靶点及靶向治疗

Fms样酪氨酸激酶3(Fms-like tyrosine kinase 3, FLT3)属于Ⅲ型受体酪氨酸激酶,高表达于造血干细胞,并通过与配体结合发生二聚体磷酸化,从而激活下游信号通路以调节细胞生长和凋亡。20%~25%的AML存在FLT3突变,约2/3的突变发生于跨膜区内部的串联重复序列(internal tandem duplication, ITD),使得FLT3可在无配体情况下异常激活^[3-4]。FLT3突变者化疗完全缓解率

[收稿日期] 2017-01-24; [接受日期] 2017-03-09

[作者简介] 王妮娜,女,硕士研究生。

低、复发率高,总体生存期短,且预后与等位基因突变比例相关^[5-6]。

酪氨酸激酶抑制剂 (tyrosine kinase inhibitor, TKI) 是临床应用较多的靶向治疗药物, I 代药物中包括索拉非尼、米哚妥林、来他替尼等,但其有效性和靶向性不如 II 代 FLT3-ITD 抑制剂奎扎替尼和喹诺酮苄脒衍生物 (crenolanib)^[7]。儿童白血病及淋巴瘤治疗进展协会 (therapeutic advances in childhood leukemia and lymphoma, TACL) 将奎扎替尼与阿糖胞苷及依托泊苷联合用于 1 个月以上 21 岁以下的复发 AML 患者,在化疗第 1~5 天静脉使用阿糖胞苷及依托泊苷,第 7~28 天口服奎扎替尼,结果存在 FLT3-ITD 突变的 AML 患者中有 42% 达到 CR 或部分缓解,其余患者病情也无明显进展^[8]。体外研究表明,crenolanib 作为 FLT3 抑制剂,对存在 FLT3/ITD D835 点突变的 AML 抑制作用优于奎扎替尼,且可降低骨髓抑制风险,关于 crenolanib 联合索拉非尼用于儿童复发/难治性 AML 治疗的安全剂量和毒性目前正在进行临床 I 期试验^[9]。临床 I / II 期试验显示 FLT3 抑制剂 ASP-2215 在 AML 的作用明显强于上述药物,还可减少骨髓抑制风险,但在儿童 AML 中的疗效还有待研究^[10]。

其他靶点及相关通路包括 KIT、RAS、JAK-STAT 的突变或异常激活与 AML 发生发展密切相关。KIT 突变常提示预后不良,其酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼和达沙替尼在成人 AML 中应用较多^[11-12]。有学者将 RAS-ERK 信号通路高选择性抑制剂曲马替尼治疗 57 例复发/难治性成人 AML 患者,结果显示 21% 的患者可达到 CR,其用于儿童 AML 的 I 期试验正在进行中^[13]。JAK2 突变对于 AML 的发病及预后有重要意义,相应抑制剂鲁索替尼对骨髓增殖性肿瘤继发的 AML 成人患者有着明显疗效,现已进入 IV 期临床试验,而对于儿童 AML 的疗效有待研究^[14]。此外,选择性较高的 JAK2 抑制剂 AZD1480 可作为 ATP 竞争性抑制剂靶向攻击 AML 细胞而不影响正常造血干细胞,还在动物实验研究阶段^[15]。

Polo 样激酶在细胞有丝分裂及凋亡中起着重要作用,且在 AML 细胞高表达,作为潜在治疗靶点,相应的小分子抑制剂 volasertib 单药或者与小剂量阿糖胞苷联合用于成人复发/难治性 AML 的

治疗均显示出一定疗效^[16-17]。近年来,Aurora 激酶抑制剂 alisertib 在联合传统化疗用于成人 AML 治疗的临床 I 期试验中显示出良好的耐受性,而其在儿童复发/难治性白血病的 II 期试验目前正在进行^[18-19]。

2 蛋白酶体抑制剂

蛋白酶体可调节胞内诸多调控细胞增殖、凋亡的蛋白质降解,其活性改变与肿瘤发生相关,其抑制剂可干扰细胞增殖信号通路,并且与传统化疗药物具有细胞毒性协同作用^[20]。蛋白酶体抑制剂中研究较多的是硼替佐米和卡非佐米。硼替佐米联合传统化疗用于儿童初诊 AML 患者的 III 期临床试验显示其并未明显改善患者的 EFS 或 OS,相反可能增加化疗药物的毒性^[21]。近来有研究显示,存在 FLT3-ITD 突变或奎扎替尼耐药的 AML 患者对硼替佐米较为敏感,可能与其诱导 FLT3 表达下调进而导致细胞死亡等机制相关^[22]。

卡非佐米属于第 2 代磷酸激酶抑制剂,抑制作用强于硼替佐米,与依托泊苷或环磷酰胺联合治疗儿童复发/难治性白血病及实体瘤的研究尚处于 I 期临床试验阶段^[23]。

3 表观遗传修饰

表观遗传修饰是在不改变 DNA 序列的情况下调节基因表达的过程,其调节异常如 DNA 过甲基化或组蛋白去乙酰化均可能加速癌变,因此可作为靶向治疗的发展方向^[24-25]。

甲基转移酶抑制剂阿扎胞苷和地西他滨已被 FDA 批准用于骨髓增生异常综合征和 AML 的治疗,单药常用于不宜进行强化疗的 AML 患者,在临床试验中多与化疗药物联用观察疗效。TACL 开展的阿扎胞苷联合传统化疗治疗儿童 AML 的临床试验显示其具有良好疗效,且作为维持治疗药物用于索拉非尼诱导缓解后的 FLT3-ITD 突变 AML 患者,可延长持续缓解时间,提示两者具有协同作用^[26]。目前正在开展关于阿扎胞苷联合沙莫司亭用于儿童 AML 维持治疗的 II 期试验。地西他滨已被批准用于 AML 治疗,临床试验显示其单药或者与传统化疗联合可使部分患者达到 CR,作为初治缓解儿

童 AML 维持治疗的 II 期临床试验正在进行^[27]。第二代去甲基化药物 SGI-110 正在进行 II 期试验, 评估其对成人复发 / 难治性 AML 的临床疗效^[28]。

组蛋白去乙酰化酶抑制剂的 II 期临床试验显示, 伏立诺他联合去甲氧基柔红霉素及阿糖胞苷可提高初诊儿童 AML 患者的缓解率^[29]; 联合去甲基化药物治疗 AML 的 II 期临床试验显示, 两者也可能存在协同作用^[28,30]。且组蛋白甲基化过程也参与基因表达和 AML 的发生发展, 其 I 代抑制剂 EPZ4777 和 II 代衍生物 EPZ5676 主要用于混合谱系白血病的治疗^[30-31]。

4 免疫治疗

单克隆抗体靶向药物可识别肿瘤细胞特定抗原, 直接作用于肿瘤细胞。CD33 抗原表达于 85%~90% 的 AML 细胞表面, 且低表达于正常造血细胞, 因此成为 AML 靶向治疗极具价值的研究目标^[32]。吉妥珠单抗 (gemtuzumab ozogamycin, GO) 是人源化抗 CD33 单抗与细胞毒药物刺孢霉素组成的免疫偶联毒素, 可切割 DNA 双链的特定序列而诱导细胞凋亡^[14]。COG 开展的 III 期临床试验将 GO 与传统化疗联合应用于 825 例儿童 AML 患者, 结果显示 CD33 高表达者的 EFS 为 53%, 而 CD33 低表达者为 41%; 并且以 183 例 FLT3-ITD 突变的 AML 儿童患者为研究对象, 其中接受传统化疗的复发率 59%, 联合 GO 治疗的复发率 37%, 显示 GO 可减少 FLT3-ITD 阳性患儿的复发风险^[33-35]。但 GO 易发生耐药, 且存在诸如肝静脉闭塞等药物不良反应, 而正在临床开展 I 期试验的 SGN-CD33A 对成人 AML 的治疗疗效是 GO 的 3 倍以上, 不良反应仅限于粒细胞减少, 可能作为 GO 的替代药物, 但其在儿童中的作用尚待进一步研究^[14]。去甲基化药物可增加 AML 细胞 CD33 表达, SGN-CD33A 联合阿扎胞苷或地西他滨用于成人 AML 治疗的 III 期临床试验也在开展中^[36]。此外, CD3 和 CD33 抗原的双特异性 T 细胞衔接抗体 AMG330 在 AML 体外试验中也显示出良好效应^[37-38]。

近年来嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法 (chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T) 成为

靶向治疗研究热点, CD123 作为 AML 相关抗原, 因其高表达于髓系白血病干细胞而作为 AML 潜在治疗靶点, CAR-T 123 可特异性杀伤 AML 细胞, 但存在骨髓抑制风险, 因此目前正在开展以 CD3 作为免疫效应细胞靶向抗原的 CD3*CD123 双亲和性多重靶向免疫治疗的 I 期临床试验^[39]。此外, Chien 等^[40]研究提示, 针对 FLT3 的新 CAR-T 疗法在体内外试验中均显示出良好的抗白血病效应, 但有诱发再生障碍性贫血的风险。目前 CAR-T 技术用于 AML 患者的治疗在疗效方面存在诸多不确定性, 特异性高表达于 AML 的抗原还有待进一步发掘。

程序性细胞凋亡 1 受体 (programmed death-1 receptor, PD-1) 及其配体 PD-L1 表达于肿瘤细胞表面, 其异常调控与肿瘤免疫逃逸、发生及发展相关, 免疫调节点抑制剂的 I/II 期临床试验目前正在成人 AML 患者开展^[41]。免疫药物来那度胺联合阿扎胞苷用于儿童 AML 患者缓解后维持治疗, 以及 WT1 基因和放射免疫疗法等也可作为 AML 靶向治疗的发展方向^[42]。

5 靶向治疗副作用

分子靶向药物在 AML 治疗中展现出良好的疗效和耐受性, 大部分靶向治疗药物的毒副作用可控且小于传统细胞毒类药物, 在应用过程中产生诸如皮肤毒性、胃肠道损害、高血压、骨髓抑制及肝静脉闭塞等不良反应, 但也有部分靶向药物在临床试验中产生致命性不良反应, 如高强度的免疫激活可引起细胞因子大量释放, 进而导致细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS), 对呼吸、心血管及中枢神经等系统造成不同程度的损害, 且有文献报道 CRS 的程度可能与患者肿瘤负荷相关^[43]。

6 结语

AML 治疗的最终目标是最大限度地提高生存率。靶向治疗对复发 / 难治性 AML 患者预后的改善提供了更多更好的选择。

[参 考 文 献]

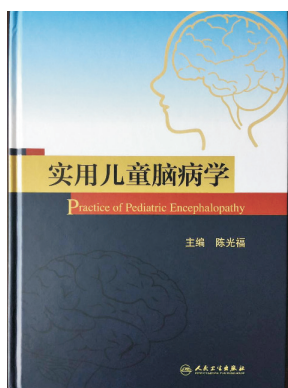
- [1] Sakamoto KM, Grant S, Saleiro D, et al. Targeting novel signaling pathways for resistant acute myeloid leukemia[J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(3): 397-402.
- [2] Annesley CE, Brown P. Novel agents for the treatment of childhood acute leukemia[J]. *Ther Adv Hematol*, 2015, 6(2): 61-79.
- [3] Wu H, Wang A, Qi Z, et al. Discovery of a highly potent FLT3 kinase inhibitor for FLT3-ITD-positive AML[J]. *Leukemia*, 2016, 30(10): 2112-2116.
- [4] Dany M, Gencer S, Nanga R, et al. Targeting FLT3-ITD signaling mediates ceramide-dependent mitophagy and attenuates drug resistance in AML[J]. *Blood*, 2016, 128(15): 1944-1958.
- [5] Bernasconi P, Boni M, Cavigliano PM, et al. Molecularly targeted therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1028(6): 409-422.
- [6] Dombret H, Gardin C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(1): 53-61.
- [7] Stein EM. Molecularly targeted therapies for acute myeloid leukemia[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015(1): 579-583.
- [8] Cooper TM, Cassar J, Eckroth E, et al. A phase I study of quizartinib combined with chemotherapy in relapsed childhood leukemia: a therapeutic advances in childhood leukemia & lymphoma (TACL) study[J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(16): 4014-4022.
- [9] Kadia TM, Ravandi F, Cortes J, et al. New drugs in acute myeloid leukemia[J]. *Ann Onco*, 2016, 27(5): 770-778.
- [10] Lee LY, Hernandez D, Rajkhowa T, et al. Preclinical studies of gilteritinib, a next-generation FLT3 inhibitor[J]. *Blood*, 2017, 129(2): 257-260.
- [11] Yamada A, Moritake H, Kinoshita M, et al. Relapsed childhood acute myeloid leukemia patient with inversion of chromosome 16 harboring a low FLT3 internal tandem duplication allelic burden and KIT mutations[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(9): 905-908.
- [12] Lin PH, Li HY, Fan SC, et al. A targeted next-generation sequencing in the molecular risk stratification of adult acute myeloid leukemia: implications for clinical practice[J]. *Cancer Med*, 2017, 6(2): 349-360.
- [13] Kolb EA, Meshinchi S. Acute myeloid leukemia in children and adolescents: identification of new molecular targets brings promise of new therapies[J]. *Hematol*, 2015, 2015(1): 507-513.
- [14] DiNardo CD, Cortes JE. New treatment for acute myelogenous leukemia[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16(1): 95-106.
- [15] Chen WC, Yuan JS, Xing Y, et al. An integrated analysis of heterogeneous drug responses in acute myeloid leukemia that enables the discovery of predictive biomarkers[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(5): 1214-1224.
- [16] Gjertsen BT, Schöffski P. Discovery and development of the Polo-like kinase inhibitor volasertib in cancer therapy[J]. *Leukemia*, 2015, 29(1): 11-19.
- [17] Helmke C, Becker S, Strebhardt K. The role of Plk3 in oncogenesis[J]. *Oncogene*, 2016, 35(2): 135-147.
- [18] Durlacher CT, Li ZL, Chen XW, et al. An update on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of alisertib, a selective Aurora kinase A inhibitor[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2016, 43(6): 585-601.
- [19] Fathi AT, Wander SA, Blonquist TM, et al. Phase I study of the aurora A kinase inhibitor alisertib with induction chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2017, 102(4): 719-727.
- [20] Csizmar CM, Kim D, Sachs Z. The role of the proteasome in AML[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(12): e503.
- [21] Aplenc R, Meshinchi S, Sung L, et al. The addition of bortezomib to standard chemotherapy for pediatric acute myeloid leukemia has increased toxicity without therapeutic benefit: a report from the Children's Oncology Group[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 899.
- [22] Larrue C, Saland E, Boutzen H, et al. Proteasome inhibitors induce FLT3-ITD degradation through autophagy in AML cells[J]. *Blood*, 2016, 127(7): 882-892.
- [23] Wartman LD, Fiala MA, Fletcher T, et al. A phase I study of carfilzomib for relapsed or refractory acute myeloid and acute lymphoblastic leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(3): 728-730.
- [24] Yen CY, Huang HW, Shu CW, et al. DNA methylation, histone acetylation and methylation of epigenetic modifications as a therapeutic approach for cancers[J]. *Cancer Lett*, 2016, 373(2): 185-192.
- [25] Falini B, Sportoletti P, Brunetti L, et al. Perspectives for therapeutic targeting of gene mutations in acute myeloid leukaemia with normal cytogenetics[J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(3): 305-322.
- [26] Gill H, Man C, Ip AH, et al. Azacitidine as post-remission consolidation for sorafenib-induced remission of Fms-like tyrosine kinase-3 internal tandem duplication positive acute myeloid leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(7): e250-e253.
- [27] Blum W, Sanford BL, Klisovic R, et al. Maintenance therapy with decitabine in younger adults with acute myeloid leukemia in first remission: a phase 2 Cancer and Leukemia Group B Study (CALGB 10503)[J]. *Leukemia*, 2017, 31(1): 34-39.
- [28] Nebbioso A, Benedetti R, Conte M, et al. Genetic mutations in epigenetic modifiers as therapeutic targets in acute myeloid leukemia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015, 19(9): 1187-1202.
- [29] Wouters BJ, Delwel R. Epigenetics and approaches to targeted epigenetic therapy in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(1): 42-52.
- [30] Tsai CT, So CW. Epigenetic therapies by targeting aberrant histone methylome in AML: molecular mechanisms, current preclinical and clinical development[J]. *Oncogene*, 2016, 36(13): 1753-1759.
- [31] Morera L, Lübbert M, Jung M. Targeting histone methyltransferases and demethylases in clinical trials for cancer therapy[J]. *Clin Epigenetics*, 2016, 8(1): 57.
- [32] Cheng Y, Jia M, Chen Y, et al. Re-evaluation of various molecular targets located on CD34⁺CD38⁻Lin⁻ leukemia stem cells and other cell subsets in pediatric acute myeloid leukemia[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(1): 891-897.
- [33] Tarlock K, Alonzo TA, Gerbing RB, et al. Gemtuzumab

- ozogamicin reduces relapse risk in FLT3/ITD acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(8): 1951-1957.
- [34] Olombel G, Guerin E, Guy J, et al. The level of blast CD33 expression positively impacts the effect of gemtuzumab ozogamicin in patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2016, 127(17): 2157-2160.
- [35] Pollard JA, Loken M, Gerbing RB, et al. CD33 expression and its association with gemtuzumab ozogamicin response: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(7): 747-755.
- [36] Rashidi A, Walter RB. Antigen-specific immunotherapy for acute myeloid leukemia: where are we now, and where do we go from here[J]. Exp Rev Hematol, 2016, 9(4): 335-350.
- [37] Reusch U, Harrington KH, Gudgeon CJ, et al. Characterization of CD33/CD3 tetraivalent bispecific tandem diabodies (TandAbs) for the treatment of acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(23): 5829-5838.
- [38] Harrington KH, Gudgeon CJ, Laszlo GS, et al. The broad anti-AML activity of the CD33/CD3 BiTE antibody construct, AMG 330, is impacted by disease stage and risk[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e135945.
- [39] Al-Hussaini M, Rettig MP, Ritchey JK, et al. Targeting CD123 in acute myeloid leukemia using a T-cell-directed dual-affinity retargeting platform[J]. Blood, 2016, 127(1): 122-131.
- [40] Chien CD, Sauter CT, Ishii K, et al. Preclinical development of FLT3-redirected chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2016, 128(22): 1072.
- [41] Krupka C, Kufer P, Kischel R, et al. Blockade of the PD-1/PD-L1 axis augments lysis of AML cells by the CD33/CD3 BiTE antibody construct AMG 330: reversing a T-cell-induced immune escape mechanism[J]. Leukemia, 2016, 30(2): 484-491.
- [42] Wei A, Tan P, Perruzza S, et al. Maintenance lenalidomide in combination with 5-azacitidine as post-remission therapy for acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2015, 169(2): 199-210.
- [43] Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺: CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients[J]. J Clin Invest, 2016, 126(6): 2123-2138.

(本文编辑: 俞燕)

· 消息 ·

《实用儿童脑病学》新书介绍



儿童脑损伤和脑病是危害儿童健康成长和人口素质的主要疾病,严重影响儿童社会交往能力、适应能力、注意力和学习能力,甚至导致癫痫、视听障碍、语言障碍、智力障碍、脑性瘫痪、植物状态等神经伤残。

由陈光福教授主编、人民卫生出版社出版的《实用儿童脑病学》,全书共30章,139万字,460多幅图(部分彩图),涉及儿童神经发育、神经解剖、神经影像学检查、脑功能检查、神经学检查评估、神经保护治疗、神经免疫治疗、神经修复治疗与康复治疗,以及各种儿童脑疾病的病因、发病机制、病理、临床表现、诊断方法与治疗进展等内容。

本书编委为从事儿童神经发育基础、神经影像、神经电生理、神经内科、神经外科、儿童康复和新生儿等专业的专家,专家们历时2年精心撰写,反复修改、补充,力求反映本领域近5年国内外的最新研究进展、诊治指南和专家共识,以及作者的临床经验与研究成果,并对新的探索性治疗应用前景进行了述评和展望。全书图文并茂、条理清晰、内容丰富、可读性强,是一部具有先进性、科学性和实用性的专业参考书。

有意购买者请联系王波医师,电话:13823108103,邮箱:66286432@qq.com。