

人源化 CD33 单克隆抗体联合化疗与单用化疗 在初次复发或难治性急性髓性白血病治疗中 比较的 期多中心随机研究的评价

评价者: 马 军¹

文献合成者: 陆泽生²

(1. 哈尔滨血液病肿瘤研究所, 哈尔滨 150010; 2. 广东省人民医院血液科, 广州 510080)



马 军, 1955 年出生, 现任哈尔滨血液病肿瘤研究所所长, 研究员。马军是我国著名的血液病肿瘤专家, 现任中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会 (CSCO) 主任委员, 中华医学会血液学专业委员会常委。1984 年在国内首先建立体外多能造血祖细胞培养体系, 填补了国内空白。1986 年应用维甲酸和三氧化二砷序贯疗法治疗急性早幼粒细胞白血病, 得到国内外血液界同行的高度评价。至今已治疗急性早幼粒细胞白血病患者 1 200 余例, 治愈率达 72%, 达到国际领先水平。1992 年开展造血干细胞异基因骨髓移植, 现在每年异基因骨髓移植达到 20 例, 是东北地区最大的骨髓移植中心。从 2004 年开始应用甲磺酸伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病加速期和急变期患者 130 例, 缓解率达到 50%。他从 1984 年开始, 指导和协助指导了硕士研究生 26 人, 博士研究生 4 人。完成和正在承担省级以上课题 4 项, 市级课题 4 项。发表学术论文 50 余篇, 专著 12 部。他领导的哈尔滨血液病肿瘤研究所是融临床、科

研、教学为一体, 门类齐全, 设备先进的黑龙江省重点学科和重点实验室。

[关键词] 急性髓性白血病; CD33 单克隆抗体; 药物治疗

[中图分类号] 733.71

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-5144(2007)04-0213-03

Assessment of the Phase 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 // Reviewer: MA Jun¹, Literature Co-worker: LU Ze-sheng²

Key words: acute myeloid leukemia; humanized anti-CD33 monoclonal; drug therapy

Reviewer's address: Harbin Institute of Hematology & Oncology, Harbin 150010, China

1 文献类型

治疗、预后。

2 证据水平

1b。

3 文献来源

Feldman EJ, Brandwein J, Stone R, et al. Phase 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]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4110-4116.

4 背景

CD33 是一种细胞表面的受体, 它只存在于粒单细胞表面。体外研究表明, 抗 CD33 抗体与受体

结合后导致了剂量依赖性的细胞凋亡,这与其他抗体如 CD22 在淋巴系统恶性肿瘤中的方式是相似的。由于 CD33 在急性髓性白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 的幼稚细胞中广泛表达 (> 90%), 而在大多数的非血液系统的组织则不表达, 故针对 CD33 的抗体类药物, 如联合了刺孢霉素的抗 CD33 抗体吉姆单抗奥佐米星 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO) 已用于治疗 AML 的病人。

林妥珠单抗 (Lintuzumab) 的 I 期评估表明: 作为一个单药, Lintuzumab 对晚期 AML 病人有明确的疗效。然而, 这种抗白血病的效果仅限于肿瘤负荷低的病人。II 期临床试验的评估提示该药的使用最好是与化疗药联用, 故 III 期临床试验选择观察治疗复发或难治 AML 病人单用化疗或化疗联合 Lintuzumab 的疗效。

5 目的

比较 Lintuzumab 联合化疗与单用化疗在成人初次复发或原发耐药的 AML 的疗效。

6 条件

研究机构: 美国、加拿大、英国的 13 家医疗中心。

入组时间: 1999 年 11 月 12 日到 2001 年 5 月 17 日。

7 方法

多中心前瞻性 III 期随机对照临床试验。

8 对象

入选条件: 18 岁以上, 诊断为急性髓性白血病 (排除急性早幼粒细胞白血病, M3), 对诱导治疗耐药, 或第一次缓解后 1 年内复发的病人。所有的病人都按照机构指引, 签署知情同意书。不排除治疗相关性和之前诊断为骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 的急性髓性白血病或之前有其他血液病的患者 (如慢性粒细胞白血病)。复发或难治的依据必须有一次骨髓幼稚细胞大于 10%。原发耐药的定义为经过一到两个疗程的标准的蒽环类+阿糖胞苷的诱导化疗白血病仍持续存在, 已接受了阿糖胞苷累积量达到 3 g/m² 以上的病人除外, 这种限制只限于原发耐药的病人。同时入组病人要求胆红素和肌酐少于 2 mg/dL, 左心室射血分数在正常范围, Karnofsky 能力状况不少

于 50%。

9 干预

所有入选病人均接受 MEC 方案的化疗 (每天用米托蒽醌 8 mg/m²、鬼臼乙甙 80 mg/m²、阿糖胞苷 1 g/m², 连用 6 天), 在第 5 天按 1:1 的比例随机把病人分成两组, 一组继续用 MEC 方案, 另一组同时加用 Lintuzumab。中心随机时按年龄 (> 50 岁或 < 50 岁), 第一次缓解的间歇期 (难治或 6 个月内复发者与 6~12 个月内复发者) 进行分层。加用 Lintuzumab 组的病人在第 6 天完成诱导化疗后接着连续 4 天每天用 12 mg/m² Lintuzumab, 第二疗程开始于第一疗程结束后 10~12 天。

第 29~36 天进行骨髓穿刺和/或活检评估疗效。

所有达到完全缓解 (complete remission, CR) 的病人再接受一个疗程减量 MEC 方案的巩固化疗。鬼臼乙甙、阿糖胞苷每日剂量同诱导方案, 时间减为 4 天; 米托蒽醌每日剂量同诱导方案, 时间减为 2 天, 如有心脏毒性表现的则不用米托蒽醌。对照组的病人只用化疗巩固, 而加用 Lintuzumab 组则在巩固化疗结束后再加用 2 个疗程的 Lintuzumab (第 3、第 4 疗程, 两者间隔 10~12 天)。

巩固治疗后 1 个月再评估一次。加用 Lintuzumab 组的病人如仍完全缓解则每个月连续使用 4 天的 Lintuzumab 作为一个疗程维持治疗, 最多 12 个疗程; 或直到疾病进展。对照组的则不加其他治疗。

总共有 191 例原发耐药或 12 个月内复发的 AML 病人入组, 其中 94 例分在 Lintuzumab 联合化疗组, 97 例分在化疗组 (对照组)。有 88 例病人年龄大于 60 岁, 90% 的病人 ECOG 状态评分为 0~1 分; 69% 的病病人是原发耐药 (n=86) 或 6 个月内复发 (n=46)。只有 6% 的病人在第一次缓解后进行了骨髓移植。

10 评价指标

诱导化疗后 70 天内及巩固化疗前最初的终点为完全缓解率。其次是无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 和总生存时间 (overall survival, OS)。

11 主要结果

MEC 联合 Lintuzumab 组的 CR 与血小板不完

全恢复的缓解 (CR with incomplete platelet recovery, CRp) 的合计百分率为 36%, 而单用 MEC 组则为 28%($P=0.28$), 见表 1。总的中位生存时间为 156 天, 两组没有区别, 见图 1 和图 2。MEC 联合 Lintuzumab 组除了轻度的抗体输注相关毒性 (发热、寒战和低血压) 外, 与化疗组相比没有其他更多的副作用 (包括肝脏、心脏等)。

表 1 巩固治疗前的反应

反应	Lintuzumab+化疗 (试验组)		单用化疗 (对照组)	
	病人数	百分比 (%)	病人数	百分比 (%)
病人数	94	49	97	51
CR	27	29	2	23
CRp	7	7	5	5
OR (CR+CRp)	34	36	27	28

OR: overall response, 总有效率。

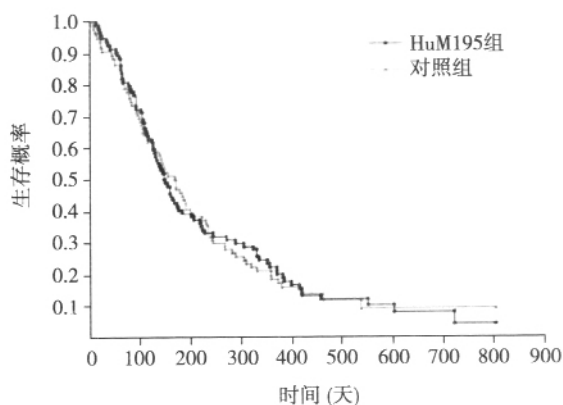


图 1 HuM-95 (Lintuzumab) 治疗组与对照组的总生存分析

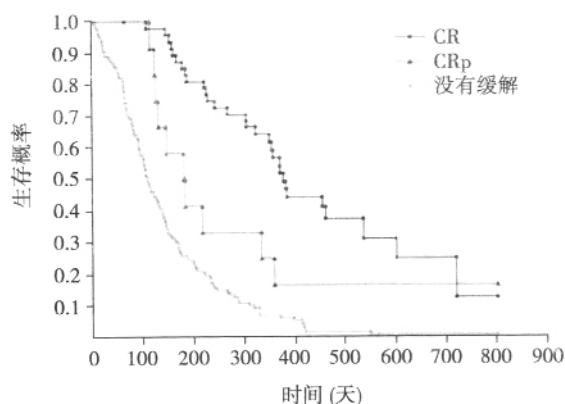


图 2 总生存分析

12 结 论

联合 Lintuzumab 用于难治复发的 AML 的病人挽救性化疗是安全的, 但对复发难治 AML 病人的治疗反应率或生存时间与单纯化疗组相比差异均无统计学意义。

13 注 释

统计学方面: 首先比较诱导治疗后巩固治疗前的 70 天内的完全缓解率。其次用 Kaplan-Meier 生存曲线和时序检验比较两组间的无进展生存时间和总生存率。用 Cox 比例风险回归模型进行两组的预后变量多因素分析。

通讯作者: Eric J.Feldman, MD, Weill Medical College of Cornell University, 525 E 68th St, New York, NY 10021; E-mail: ejf2001@med.cornell.edu.

14 评 价

尽管成人急性髓细胞白血病 (AML) 化疗的完全缓解率 (CR) 已经达到 70%, 但由于复发率高, 5 年生存率低, 使得 AML 仍然是目前预后最不好的白血病。近年来, 靶向治疗的研究进展为白血病的治疗开辟了新的手段, 特别是酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼治疗慢性粒细胞性白血病的巨大成功, 使得靶向治疗成为白血病治疗的主要发展方向^[1]。

研究发现, 大多数 AML 细胞表面均有 CD33 的表达, 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。其中最具有代表性的两种 mAb 为吉姆单抗加奥佐米星 (Gemtuzumab Ozogamicin, GO) 和本文介绍的林妥珠单抗 (Lintuzumab, HUM195)。两者都是人源化 mAb, 多中心参与的 I 期临床试验证明两者对于 AML 的治疗均有可靠的疗效^[2,3], 但两者在很多方面也有很大差别。正如文中介绍的那样, GO 由人源化抗 CD33 IgG4 抗体与抗生素-刺孢霉素相结合组成。吉姆单抗相当于导弹, 将刺孢霉素导入白血病细胞内, 后者造成 DNA 断裂和细胞凋亡。临床试验表明, GO 治疗复发/难治 AML 患者的缓解率和 1 年生存率均为 30% 左右^[3]。因此, 美国食品药品监督管理局于 2000 年 5 月正式批准 GO 用于 CD33 阳性的不直接接受化疗的 60 岁以上首次复发的 AML 患者。而林妥珠单抗是由人类恒定区和鼠类互补性决定区的人类 IgG1 结构组成, 属非结合抗体 IgG1, 它可通过补体/或抗体直接的细胞毒作用 (ADCC) 导致细胞死亡, 也可直接作用于 CD33 受体的结合区。因为在 I、II 期临床试验中, Lintuzumab 只对早期和低肿瘤细胞负荷的 AML (下转第 219 页)

于控制^[8,9];此外,高剂量甲磺酸伊马替尼治疗还可克服对标准剂量的抵抗^[10]。因此,尽管与联合治疗相比,400 mg/d 的标准剂量甲磺酸伊马替尼治疗大大改善了 CML 的疗效,提高了疾病缓解率、延迟了疾病进展、使患者体内 BCR-ABL 水平进一步降低,但体内 BCR-ABL 融合基因检测不到的患者极少。所以,400 mg/d 的甲磺酸伊马替尼作为新诊断 CML 患者的一线治疗其临床疗效似乎并不令人满意,初步的研究也已表明高剂量的疗效更好,但尚需要大规模的随机对照试验来证实。

[参 考 文 献]

- [1] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study [J]. *Blood*, 2002, 99: 1928-1937.
- [2] Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase study [J]. *Blood*, 2002, 99: 3530-3539.
- [3] Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(14): 1031-1037.
- [4] Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to Imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(9): 645-

652.

- [5] Mahon F, Delbrel X, Cony-Makhoul P, et al. Follow-up of complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia after cessation of interferon- α [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20: 214-220.
- [6] Hochhaus A, Reiter A, Saussele S, et al. Molecular heterogeneity in complete cytogenetic responders after interferon-alpha therapy for chronic myelogenous leukemia: Low levels of minimal residual disease are associated with continuing remission: German CML Study Group and the UK MRC CML Study Group [J]. *Blood*, 2000, 95: 62-66.
- [7] Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon- [J]. *Blood*, 2004, 104: 1979-1988.
- [8] Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia [J]. *Blood*, 2004, 103: 2873-2878.
- [9] Cortes J, Giles F, O'Brien S, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon- [J]. *Blood*, 2003, 102: 83-86
- [10] Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2003, 101: 473-475.

[收稿日期] 2005-09-29

(上接第 215 页) 患者有效,而对复发或难治和高肿瘤细胞负荷的 AML 患者无效。因此,本文试图通过多中心随机临床试验,研究 Lintuzumab 与化疗联合对 AML 患者治疗的有效性和安全性,显得尤为重要。

本项研究中,研究者对患者选择上的缺欠已经在讨论部分详细阐明。选择的化疗方案也是很常用的,结果的统计学分析也非常合理。从试验的结果来看,Lintuzumab 与 MEC 方案联合治疗复发/难治 AML 患者,总体反应率和生存时间与单独化疗组相比,差异没有统计学意义。这一结果可能与 CD33 表达的程度、年龄、第一次 CR 的持续时间、骨髓的核型及部分病例处于进展期的骨髓增生异常综合征有关。所以,入组前未检测 AML 患者的 CD33 表达,可能是一个重要的影响因素。令人欣慰的是联合用药组与单纯化疗组相比,Lintuzumab 并没有使肝脏和心脏的毒性增加,说明 Lintuzumab 的毒副作用可能比 GO 要小。这也提示 Lintuzuma 与

其他放射性同位素或毒素相结合治疗 AML 的可能性。GO 等单克隆抗体在中国还没有上市,而且由于价格昂贵,大多数国内的患者还无法受益。因此,我们在 AML 的治疗方面还有很长的路要走。

[参 考 文 献]

- [1] Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase study [J]. *Blood*, 2002, 99: 1928-1937.
- [2] Stevers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of Gemtuzumab Ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapsed [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 3244-3254.
- [3] Feldman E, Kalaycio M, Weiner G, et al. Treatment of relapsed or refractory acute myeloid leukemia with humanized anti-CD33 monoclonal antibody HuM195 [J]. *Leukemia*, 2003, 17: 314-318.

[收稿日期] 2007-06-25