

预处理方案含克拉屈滨自体造血干细胞移植巩固治疗急性白血病 31 例临床观察

施圆圆 张桂新 何祎 韩明哲 冯四洲 张荣莉 姜尔烈

中国医学科学院北京协和医学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 张荣莉, Email: zhangrongli@ihcams.ac.cn

基金项目: 国家自然科学基金(82070192)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.009

Clinical outcomes of 31 patients with acute leukemia receiving modified conditioning regimen incorporating cladribine for autologous hematopoietic stem cell transplantation

Shi Yuanyuan, Zhang Guixin, He Yi, Han Mingzhe, Feng Sizhou, Zhang Rongli, Jiang Erlie

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Rongli, Email: zhangrongli@ihcams.ac.cn

急性白血病(AL)患者完全缓解(CR)后的巩固治疗方案包括常规化疗、自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。高危组成人AL首选allo-HSCT,对于低/中危组AL的巩固治疗方案选择目前尚有争议。auto-HSCT并发症少、移植相关死亡率低、患者移植后生活质量较高,与常规化疗相比,可降低AL患者复发率、改善总生存(OS)率^[1-3],故对于缺乏异基因供者的AL患者可选用auto-HSCT进行巩固治疗。与allo-HSCT相比,auto-HSCT存在复发风险高的劣势,降低auto-HSCT后复发率是进一步提高auto-HSCT疗效的关键之一。auto-HSCT后复发的主要原因在于患者体内残存的白血病细胞未被完全清除,因此,优化预处理方案可能是降低auto-HSCT后复发的有效手段之一。克拉屈滨(CLAD)是一种嘌呤核苷类似物,对增殖期和非增殖期的细胞均具有杀伤作用并促进细胞凋亡^[4-6],与阿糖胞苷(Ara-C)合用可增强Ara-C的细胞毒性,达到抗肿瘤作用^[7]。在复发/难治急性髓系白血病(AML)患者中,CLAD显示了很好的抗白血病作用^[8]。我们采用含CLAD预处理方案auto-HSCT用于31例AL患者巩固治疗,取得较好疗效。

病例与方法

一、病例

对2016年9月至2020年4月在我院移植中心接受auto-HSCT且符合以下条件的成人AL患者进行回顾性分析:①除外高危组AML;②年龄≥15岁;③移植前疾病状态为CR期;④移植前骨髓及采集物微小残留病(MRD)均阴性;⑤预处理方案中含有CLAD。

移植前CR定义为骨髓白血病细胞<5%、血象基本恢复正常且无髓外白血病^[9]。MRD:①采用多色流式细胞术分析(检测灵敏度 10^{-4}),阴性定义为未检测到白血病细胞(<0.01%);②采用实时荧光定量聚合酶链反应(FQ-PCR)分析PML-RAR α 、BCR-ABL、AML1-ETO、CBF β -MYH11、E2A-PBX1、SIL-TAL1等融合基因(检测灵敏度 10^{-5} ~ 10^{-6}),阴性定义为FQ-PCR未检测到残留白血病(<0.0032%)。有下列情况之一定义为复发:MRD阳性,形态学复发(骨髓白血病细胞>5%),髓外复发。

二、诊断及危险度分层

所有患者根据细胞形态学、细胞遗传学、分子生物学及免疫表型等检查结果进行诊断,诊断分型标准参照FAB和WHO(2008版)标准^[9-10]。根据Gökbuğet等^[11]发表的危险度分组标准对急性淋巴细胞白血病(ALL)进行危险分层;根据2019年美国国家癌症综合网络(NCCN)标准对AML进行危险分层。

三、治疗方案

1. ALL患者的诱导及巩固化疗:所有初诊患者均给予标准VDC(L)P联合方案进行28d诱导治疗[长春地辛(VDS)4mg/d第1、8、15、22天;柔红霉素(DNR)45mg·m⁻²·d⁻¹第1~3、15~17天;环磷酰胺(Cy)750mg·m⁻²·d⁻¹第1、15天;泼尼松1mg·kg⁻¹·d⁻¹第1~14天,0.5mg·kg⁻¹·d⁻¹第15~28天;左旋门冬酰胺酶(L-Asp)6000U·m⁻²·d⁻¹第5、8、11、15、18、22天],Ph染色体阳性(Ph⁺)或BCR-ABL融合基因阳性ALL加用酪氨酸激酶抑制剂(TKI)伊马替尼400~600mg/d或达沙替尼100mg/d治疗。获CR后进行巩固化疗,方案包括大剂量甲氨蝶呤(MTX,2g/m²第1天)、VICP方案[VDS4mg/d,

第1、8天;伊达比星(IDA) $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天;Cy $750 \text{ mg}/\text{m}^2$,第1天;泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~14天]、CAM方案[Cy $750 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1、8天; Ara-C $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3、8~10天; 6-巯基嘌呤(6-MP) $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~7天]等。所有患者诱导缓解后予三联鞘注[MTX $10 \text{ mg} + \text{Ara-C } 50 \text{ mg} + \text{地塞米松(DEX) } 10 \text{ mg}$]预防或治疗中枢神经系统白血病,移植前鞘注6(3~7)次。

2. 除急性早幼粒细胞白血病(APL)外AML患者的诱导及巩固化疗:初诊患者采用蒽环类药物(DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天或IDA $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天)和Ara-C($100 \sim 200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天)方案诱导治疗。获CR后进行巩固化疗,方案包括中、大剂量Ara-C($2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天) \pm 蒽环类药物[DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天; IDA $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天;高三尖杉酯碱(HHT) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~7天;米托蒽醌(MTZ) $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天]、CAG方案[阿克拉霉素 $7 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~8天; Ara-C $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~14天;粒细胞集落刺激因子(G-CSF) $200 \mu\text{g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~14天]等。所有患者诱导缓解后予三联鞘注(MTX $10 \text{ mg} + \text{Ara-C } 50 \text{ mg} + \text{DEX } 10 \text{ mg}$)预防或治疗中枢神经系统白血病,移植前鞘注4(1~4)次。

3. APL患者的诱导及巩固化疗:2例初诊APL患者给予全反式维A酸(ATRA)($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)+亚砷酸(ATO $10 \text{ mg}/\text{d}$ 第1~28天)联合Ara-C($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天)或IDA($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$)诱导治疗,后续以ATO($10 \text{ mg}/\text{d} \times 21 \text{ d}$ 或28d)+ATRA($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$) \pm 蒽环类药物(DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天; IDA $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,1~4天; MTZ $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天)行巩固治疗,并予复方黄黛片、ATRA($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)等维持治疗。复发后予联合化疗,方案包括ATO($10 \text{ mg}/\text{d} \times 28 \text{ d}$) \pm IDA($8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$) \pm ATRA($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$)及多个疗程包含蒽环类药物(DNR $45 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天; IDA $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天; HHT $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~7天; MTZ $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,第1~3天)联合标准剂量/中剂量Ara-C($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~7天,或 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天)。

4. 造血干细胞的动员及采集:采用大剂量化疗联合G-CSF动员自体干细胞。ALL患者动员方案:DOAME方案[DEX $10 \text{ mg}/\text{d}$ 第1~5天;VDS $4 \text{ mg}/\text{d}$ 第1天;Ara-C $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天;MTZ $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第2~3天;依托泊苷 $100 \text{ mg}/\text{d}$,第3~5天],部分患者采用DOAIE动员方案(以IDA $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第2~3天代替MTZ,余同DOAME方案)。AML患者采用中、大剂量Ara-C($2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~3天)联合或不联合蒽环类药物方案动员造血干细胞。患者停化疗后1周开始接受G-CSF $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射动员造血干细胞, $\text{WBC} > 5 \times 10^9/\text{L}$ 时进行外周血造血干细胞采集。1例患者因外周血造血干细胞数量不足而加行骨髓采集,余30例均采集外周血造血干细胞。所有采集物均进行MRD检测,采集物MRD阴性方可进行auto-HSCT。

5. 预处理方案及回输干细胞数量:所有患者均接受清髓性预处理。12例AML患者的预处理方案:白消安(Bu)

$3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$ 、CLAD $10 \text{ mg}/\text{d} \times 3 \text{ d}$ 、Cy $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 、Ara-C $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \text{ d}$;6例AML患者的预处理未应用Cy,将CLAD和Ara-C疗程加至5d。13例ALL患者的预处理方案以TBI $3.33 \text{ Gy}/\text{d} \times 3 \text{ d}$ 或美法仑 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 或依托泊苷 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ 代替Bu,其他与AML方案相同。预处理后回输CD34⁺细胞数 $\geq 1.5 \times 10^6/\text{kg}$ 。

6. 造血重建及移植后维持化疗:粒系重建定义为中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3d;血小板重建定义为无血小板输注情况下连续7d血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 。移植后维持化疗: $\text{WBC} > 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 、 $\text{PLT} > 50 \times 10^9/\text{L}$ 时,开始1~1.5年的维持化疗,非Ph⁻-ALL患者每2个月1次MM方案(6-MP $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~14天;MTX $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1、8天)与每2个月1次VP/VCP方案(VDS $4 \text{ mg}/\text{d}$ 第1、8天;泼尼松 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 第1~14天;Cy $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ 第1天)交替;Ph⁻-ALL患者采用伊马替尼 $400 \text{ mg}/\text{d}$ 或达沙替尼 $100 \text{ mg}/\text{d}$ 维持治疗;16例非APL的AML患者中有7例接受维持治疗,包括白介素2(100 万U 隔日1次)、干扰素(300 万U 隔日1次)、阿扎胞苷($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,4周一疗程),1例伴FLT3/ITD突变的AML患者,移植后接受索拉非尼 $0.4 \text{ g}/\text{d}$ 维持治疗。

四、疗效评估及随访

按Bearman等^[12]提出的预处理相关毒性分级标准,在预处理开始至粒系重建进行评分。观察该预处理方案的不良反应,包括非血液学毒性(胃肠道反应、肝肾功能异常、出血性膀胱炎、肝静脉闭塞症、神经系统毒性、感染等)和血液学毒性。

患者于auto-HSCT后定期行骨髓形态、FQ-PCR、多色流式细胞术等评价MRD。所有患者通过门诊、住院病历查阅和电话随访。统计数据包括OS、无白血病生存(LFS)、复发、移植相关死亡、造血重建情况等。OS时间:造血干细胞回输日至死亡或未次随访的时间;LFS时间:造血干细胞回输日至复发、死亡或未次随访的时间;复发时间:造血干细胞回输日至MRD阳性和(或)出现髓外白血病的时间;移植相关死亡:与复发无关的其他死亡。

五、统计学处理

采用SPSS 17.0软件进行统计分析,采用Kaplan-Meier法计算OS率、复发率及LFS率并绘制生存曲线。

结 果

1. 病例特征:

共有31例AL患者纳入本研究(表1),男21例,女10例,中位年龄33(15~57)岁。起病时中位白细胞计数 $24.4 (1.6 \sim 208.0) \times 10^9/\text{L}$ 。AML患者18例,AML伴重现性细胞学异常5例,分别为AML伴t(15;17)2例、AML伴t(8;21)2例、AML伴inv(16)1例;非特指性AML13例,其中M₁1例、M_{2a}5例、M₄1例、M₅6例。14例检出FLT3-ITD、C-kit、NPM1、CEBPA、IDH2、TET-2、NRAS、NOTCH2等突变。非APL的AML按2019年NCCN指南细胞遗传学分组,预后中等组7例,预后良好组9例。ALL患者13例,其中Ph⁺B-ALL

5例, T-ALL 1例, B-ALL 7例; 染色体及分子生物学检测结果显示, 2例染色体核型正常, 5例t(9;22)或BCR-ABL阳性, 1例t(1;19)/E2A-PBX1阳性, 1例SIL-TAL1阳性, 4例不详。2例检出TET2、SETD2、CREBBP、KMT2D等突变。ALL预后分组: 高危组10例, 标危组3例。除2例APL为CR₂, 其余29患者均为CR₁, 所有患者移植前MRD检测均阴性, 诊断至移植的中位时间为8(5~12)个月, 移植前化疗中位疗程5(3~9)个。

表1 31例接受含克拉屈滨预处理自体造血干细胞移植巩固治疗急性白血病患者临床特征

项目	结果
中位年龄[岁, M(范围)]	33(15~57)
性别[例(%)]	
男	21(67.7)
女	10(32.3)
疾病诊断[例(%)]	
ALL	13(41.9)
高危组	10(32.3)
标危组	3(9.7)
APL	2(6.5)
AML(排除APL) ^a	16(51.6)
良好组	9(29.0)
中等组	7(22.6)
初诊染色体核型[例(%)]	
正常	13(41.9)
异常	9(29.0)
未见核分裂相	2(6.5)
不详	7(22.6)
移植前病程 ^b [月, M(范围)]	8(5~12)
单个核细胞回输量[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	9.01(2.06~20.97)
CD34 ⁺ 细胞回输量[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	2.10(1.59~10.44)
粒细胞植入时间[d, M(范围)]	12(9~34)
血小板植入时间[d, M(范围)]	19(10~113)

注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; APL: 急性早幼粒细胞白血病; AML: 急性髓系白血病。^a按NCCN遗传、分子生物学预后分组; ^b除2例APL患者(27、47个月)

2. 预处理相关毒性及移植相关并发症:

预处理期间, 发生轻度胃肠道反应26例、中度胃肠道反应1例及轻度肝损害9例, 予保肝、护胃等治疗后好转。粒系重建前发生血流感染5例、肺感染2例、肠道感染5例、肛周感染8例、口腔感染7例、甲沟炎2例, 予积极抗感染治疗后好转。未发生出血性膀胱炎、肝静脉闭塞症及神经系统毒性; 无肾功能异常病例及移植相关死亡病例。采用含CLAD的预处理方案均达到清髓效果。

3. 回输自体干细胞的数量及造血重建:

回输单个核细胞的中位数为9.01(2.06~20.97)×10⁸/kg, CD34⁺细胞的中位数为2.10(1.59~10.44)×10⁶/kg。所有患者均获得造血重建, 中性粒细胞重建的中位时间为12(9~34)d, 血小板重建的中位时间为19(10~113)d。

4. 生存分析:

随访至2020年11月, 中位随访时间为18.5(7.5~50.0)个月, 31例患者中30例存活, 1例因复发死亡。预期2年OS率为(94.7±5.1)%, LFS率为(80.1±7.3)%, 累积复发率为(19.9±7.3)%。

共有6例(19.4%)患者移植后复发, 复发中位时间为4.5(0.5~10)个月; 6例复发患者中, ALL、AML各3例; 3例为血液学复发, 其余3例为MRD阳性。1例血液学复发的AML患者予FLAG方案[氟达拉滨(Flu)30 mg·m⁻²·d⁻¹, 第1~5天; Ara-C 1 g·m⁻²·d⁻¹, 第1~5天; G-CSF 200 μg·m⁻²·d⁻¹, 第0~5天]联合化疗未缓解, 后予输注血制品、抗感染等支持治疗, 移植后18个月死亡; 2例血液学复发(ALL、AML各1例)患者接受allo-HSCT治疗, 获得完全血液学缓解及完全供者嵌合状态并获得长生存; 3例(ALL 2例, AML 1例)移植后MRD阳性患者予维持化疗后MRD转阴, 具体治疗: 1例AML患者采用白介素2、干扰素交替维持治疗, 1例Ph⁺-ALL患者采用达沙替尼100 mg/d维持治疗, 1例非Ph⁺-ALL患者采用VP(VDS+泼尼松)与MM(6-MP+MTX)方案交替维持治疗。

31例AL患者中, ≤2个疗程联合化疗后MRD转阴患者(27例)的预期2年LFS率优于>2个以上疗程MRD转阴性患者(4例)(84.7%对50.0%, P=0.057); 在非APL的16例AML患者中, ≤2个疗程联合化疗后白血病MRD转阴患者的LFS率显著优于>2个以上疗程后MRD转阴患者(3例)(92.3%对33.3%, P=0.005)。

讨 论

虽然auto-HSCT后复发率高, 但移植相关死亡率低、感染并发症低、移植后患者生活质量较高及不受供者来源限制, 故对于缺乏HLA相合供者的MRD阴性的AL患者来说, auto-HSCT仍是巩固治疗选择之一。近年的文献报道显示CR1期的AML、尤其是非高危组CR1期的AML及标危组ALL患者、获得首次完全分子学缓解的Ph⁺-ALL患者行auto-HSCT与allo-HSCT的疗效相当^[13-19]。Mizutani等^[14]回顾性研究1276例成人CR₁期AML患者, 其中375例行auto-HSCT、521例行异基因骨髓移植(allo-BMT)、380例行异基因外周血干细胞移植(allo-PBSCT)治疗, 5年OS率分别为65%、62%、55%, 5年LFS率分别为60%、59%、51%。auto-HSCT组5年OS率优于allo-PBSCT组(P=0.004), 与allo-BMT组差异无统计学意义(P=0.422); auto-HSCT组患者的5年LFS率与allo-BMT组、allo-PBSCT组差异无统计学意义(P值分别为0.759、0.145)。Giebel等^[16]回顾性分析569例获得首次完全分子学缓解的成人Ph⁺-ALL患者, 67例行auto-HSCT、255例行同胞供者allo-HSCT、247例行无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)治疗, auto-HSCT组2年OS率、LFS率与allo-HSCT组、URD-HSCT组差异均无统计学意义(P值分别为0.58、0.69)。另外Chakrabarty等^[20]多中心回顾性研究294例CR2期行造血干细胞移植APL患者, 发现

auto-HSCT 组疗效优于 allo-HSCT 组。而对于 ALL 患者而言,通过加强 auto-HSCT 后维持化疗可进一步降低复发率、改善预后^[21-22]。Powles 等^[21]通过前瞻性研究发现,auto-HSCT 后行维持化疗可提高疗效,10 年 OS 和无病生存 (DFS) 率分别达 53% 和 50%,10 年复发率为 42%;同时研究发现,auto-HSCT 后接受 2 或 3 种药物维持治疗的患者与未接受维持治疗或接受 1 种药物维持治疗的患者比较,复发率显著降低 ($P=0.004$),DFS 率 ($P=0.0005$) 和 OS 率 ($P=0.0008$) 显著提高。

需要注意的是,auto-HSCT 因缺乏移植抗白血病效应,移植后复发的风险增高。如何降低移植后复发,是改善 auto-HSCT 疗效的关键。研究显示,AL 患者 auto-HSCT 前 MRD 是影响移植后 OS、LFS 的独立预后因素,auto-HSCT 前 MRD 阴性患者的 OS、LFS 明显优于 MRD 阳性患者^[23-27]。另外,我们的研究也发现,31 例 AL 患者中,2 个疗程以内白血病 MRD 转阴性患者的 LFS 优于 3 个或 3 个以上疗程白血病 MRD 转阴的患者 ($P=0.057$);在非 APL 的 16 例 AML 患者中,2 个疗程以内白血病 MRD 转阴性患者的 LFS 显著优于 3 个或 3 个以上疗程白血病 MRD 转阴性的患者 ($P=0.005$)。因此,这些研究显示,化疗后 MRD 越快越早转阴性的患者,自体移植疗效越好。

改良预处理方案、加强预处理的抗肿瘤作用,进一步清除患者体内残存的白血病细胞,也是降低移植后复发的有效方法。CLAD 是一种嘌呤核苷类似物,对增殖期和非增殖期的细胞均具有杀伤作用;可通过间接抑制 DNA 甲基化转移酶,消耗甲基供体而发挥去甲基化作用,进而促进细胞凋亡^[4-6]。另外 CLAD 与 Ara-C 合用时可增加细胞对 Ara-C 摄取,使细胞内 Ara-C 含量增加,增强 Ara-C 的细胞毒性、提高抗肿瘤作用^[7]。CLAD 常见的不良反应主要是骨髓抑制、免疫抑制及感染,治疗后注意加强口腔、肛周护理以降低感染风险。Holowiecki 等^[8]前瞻性随机对照研究 652 例成人初治 AML 患者,患者中位年龄 47(17~60)岁,将患者随机分成三组,分别采用标准 DA 方案、标准 DA 方案+CLAD、标准 DA 方案+Flu 方案进行诱导治疗,三组患者的 CR 率分别为 51%、62%、55%;三组患者缓解后的治疗方案相同,中位随访 2.8 年,3 年 OS 率分别为 33%、45%、35%;此研究证实,CLAD 组患者的 CR 率和 OS 率得到显著改善。Bao 等^[28]研究发现,在 103 例难治复发 AML 患者中,分别选用 FLAG (Flu+Ara-C+G-CSF) 或 CLAG (CLAD+Ara-C+G-CSF) 方案化疗,CLAG 组患者的 CR 率(61.7%对 48.7%)与 3 年 OS 率(35.3%对 26.8%)优于 FLAG 组患者。

基于以上研究,对于无 HLA 相合供者的 31 例 MRD 阴性的 AL 患者,我们采用含 CLAD、Ara-C 的改良预处理方案行 auto-HSCT,作为患者获得 CR 后的巩固治疗方案。预处理期间非血液学毒性主要为轻中度胃肠道反应、肝功能损伤及感染,均在 3 级以下,予积极治疗后均好转,无移植相关死亡病例;血液学毒性方面,预处理后所有患者均为 IV 级骨髓抑制,达到骨髓的目的,移植后所有患者均获得造血重建,中性

粒细胞、血小板重建的中位时间分别为 12 d、19 d,与文献^[27,29-30]报道一致。随访至 2020 年 11 月,1 例 AML 自体移植后复发患者接受联合化疗后未缓解,于移植后 18 月死亡,其余 30 例患者均存活。存活患者中,有 25 例患者移植后 MRD 持续阴性,5 例移植后复发患者予维持化疗或 allo-HSCT 治疗后,MRD 转阴性;预期 2 年 OS 率为 (94.7±5.1)%、LFS 率为 (80.1±7.3)%、复发率为 (19.9±7.3)%、总体疗效优于文献^[27,29-31]报道。本组患者疗效较好可能与以下因素相关:①研究患者中,除 2 例 APL 患者为 CR2,其余患者均为 CR1,且所有患者移植前 MRD 均阴性;②我们在预处理方案中加入 CLAD,可进一步清除患者体内残存的白血病细胞,从而降低移植后复发的风险;③对于 ALL 患者,我们在移植后加用 TKI 类药物或 VP+MM 方案等维持治疗,降低了移植后复发率,从而提升了总体疗效。当然,本研究亦存在一些不足之处,如病例数较少、非随机对照研究、随访时间短等。另外,9 例预后良好组 AML 患者中,2 例患者移植后接受维持治疗,3 例患者移植后复发;而 7 例预后中等组 AML 患者中,5 例患者移植后接受维持治疗,2 例患者因血象恢复缓慢尚未接受维持治疗,所有患者无白血病复发。我们分析,AML 患者 auto-HSCT 后的维持治疗可能降低移植后复发风险。

综上,对 MRD 阴性、无 HLA 相合供者的 AL 患者,尤其是 2 个疗程以内白血病 MRD 转阴性的患者,使用含 CLAD 预处理方案,增强了预处理的抗白血病作用,同时未增加预处理相关毒性,移植后 OS 率、LFS 率较高,可作为 AL 患者 auto-HSCT 的有效预处理方案。

参考文献

- [1] Heini AD, Berger MD, Seipel K, et al. Consolidation with autologous stem cell transplantation in first remission is safe and effective in AML patients above 65 years[J]. *Leuk Res*, 2017, 53: 28-34. DOI: 10.1016/j.leukres.2016.12.001.
- [2] Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years[J]. *Leukemia*, 2015, 29(5): 1041-1050. DOI: 10.1038/leu.2014.332.
- [3] Doubek M, Folber F, Koristek Z, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion[J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(9): 881-887. DOI: 10.1007/s00277-009-0700-3.
- [4] Vahdat L, Wong ET, Wile MJ, et al. Therapeutic and neurotoxic effects of 2-chlorodeoxyadenosine in adults with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 1994, 84(10): 3429-3434.
- [5] Freyer CW, Gupta N, Wetzler M, et al. Revisiting the role of cladribine in acute myeloid leukemia: an improvement on past accomplishments or more old news?[J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(1): 62-72. DOI: 10.1002/ajh.23862.
- [6] Robak T, Wierzbowska A. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia[J]. *Leuk Res*, 2014, 38(4): 425-427. DOI: 10.1016/j.leukres.2014.01.005.
- [7] Ramos NR, Mo CC, Karp JE, et al. Current Approaches in the Treatment of Relapsed and Refractory Acute Myeloid Leukemia

- [J]. *J Clin Med*, 2015, 4 (4): 665- 695. DOI: 10.3390/jcm4040665.
- [8] Holowiecki J, Grosicki S, Giebel S, et al. Cladribine, but not fludarabine, added to daunorubicin and cytarabine during induction prolongs survival of patients with acute myeloid leukemia: a multicenter, randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2441-2448. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.1286.
- [9] 沈悌,赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4版. 北京: 科学出版社, 2018: 97-110.
- [10] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [11] Gökbuğten N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2009, 46 (1) :64- 75. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2008.09.003.
- [12] Bearman SI, Appelbaum FR, Buckner CD, et al. Regimen-related toxicity in patients undergoing bone marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6 (10): 1562- 1568. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.10.1562.
- [13] Keating A, DaSilva G, Pérez WS, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research [J]. *Haematologica*, 2013, 98(2): 185-192. DOI: 10.3324/haematol.2012.062059.
- [14] Mizutani M, Hara M, Fujita H, et al. Comparable outcomes between autologous and allogeneic transplant for adult acute myeloid leukemia in first CR [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(5): 645-653. DOI: 10.1038/bmt.2015.349.
- [15] Yao JF, Zhang GX, Liang C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission [J]. *Leuk Res*, 2017, 55: 97-104. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.026.
- [16] Giebel S, Labopin M, Potter M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia- positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: An analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 96: 73-81. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.03.018.
- [17] Wetzler M, Watson D, Stock W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance) [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (1): 111- 115. DOI: 10.3324/haematol.2013.085811.
- [18] 吕梦楠,姜尔烈,何祎,等. 自体与同胞全相合造血干细胞移植治疗 Ph⁺急性淋巴细胞白血病的疗效比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (5): 373-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.003.
- [19] 申昱妍,陈书连,杨栋林,等. 成人急性淋巴细胞白血病自体与异基因造血干细胞移植疗效对比分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36 (3): 210- 215. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727.2015.03.008.
- [20] Chakrabarty JLH, Rubinger M, Le-Rademacher J, et al. Autologous is superior to allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute promyelocytic leukemia in second complete remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (7): 1021- 1025. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.025.
- [21] Powles R, Sirohi B, Treleaven J, et al. The role of posttransplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 100(5): 1641-1647. DOI: 10.1182/blood-2002-03-0776.
- [22] Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 42 (2): 105- 112. DOI: 10.1038/bmt.2008.95.
- [23] Giebel S, Stella-Holowiecka B, Krawczyk-Kulis M, et al. Status of minimal residual disease determines outcome of autologous hematopoietic SCT in adult ALL [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(6): 1095-1101. DOI: 10.1038/bmt.2009.308.
- [24] Mulé MP, Mannis GN, Wood BL, et al. Multigene Measurable Residual Disease Assessment Improves Acute Myeloid Leukemia Relapse Risk Stratification in Autologous Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11):1974-1982. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.08.014.
- [25] Percival MM, Estey EH. Current treatment strategies for measurable residual disease in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2019, 125 (18): 3121- 3130. DOI: 10.1002/cncr.32354.
- [26] Buccisano F, Maurillo L, Schuurhuis GJ, et al. The emerging role of measurable residual disease detection in AML in morphologic remission [J]. *Semin Hematol*, 2019, 56 (2): 125- 130. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.09.001.
- [27] Ding Z, Han MZ, Chen SL, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous hematopoietic stem cell transplantation and the significance of pretransplantation minimal residual disease: analysis from a single center of China [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2015, 128 (15): 2065- 2071. DOI: 10.4103/0366-6999.161365.
- [28] Bao Y, Zhao J, Li ZZ. Comparison of clinical remission and survival between FLAG and CLAG induction chemotherapy in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia: a prospective cohort study [J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20 (7): 870-880. DOI: 10.1007/s12094-017-1798-8.
- [29] Helbig G, Koclega A, Woźniczka K, et al. Long-term outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for acute myeloid leukemia (AML)- single center retrospective analysis [J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24 (3): 469- 475. DOI: 10.1007/s12253-017-0266-7.
- [30] Simancikova I, Bojtarova E, Hrubisko M, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - single center experience [J]. *Neoplasma*, 2017, 64 (5): 738-744. DOI: 10.4149/neo_2017_512.
- [31] Saraceni F, Bruno B, Lemoli RM, et al. Autologous stem cell transplantation is still a valid option in good- and intermediate-risk AML: a GITMO survey on 809 patients autografted in first complete remission [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(1): 163-166. DOI: 10.1038/bmt.2016.233.

(收稿日期:2021-03-23)

(本文编辑:徐茂强)