

含克拉屈滨预处理方案异基因造血干细胞移植治疗 12 例难治/复发急性髓系白血病临床观察

艾昊 符粤文 王勇琪 魏旭东 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院血液科, 河南省肿瘤医院血液科, 郑州 450008

通信作者: 符粤文, Email: zhzhfyw@sina.com

【摘要】 目的 评估含克拉屈滨序预处理异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗难治/复发急性髓系白血病(AML)的疗效。方法 回顾性分析 12 例接受含克拉屈滨预处理 allo-HSCT 难治/复发 AML 患者的临床资料。结果 ①12 例患者中,男 9 例,女 3 例,中位年龄 36(27~50)岁。亲缘全相合供者移植 3 例,无关供者移植 1 例,单倍型移植 8 例。移植前部分缓解 9 例,未缓解 3 例,移植前化疗中位疗程 6(2~13)个。②预处理:司莫司汀 250 mg·m⁻²·d⁻¹, -7 d; 克拉屈滨 5 mg·m⁻²·d⁻¹, -6 d~-2 d; 阿糖胞苷 2 g·m⁻²·d⁻¹, -6 d~-2 d; 白消安 3.2 mg·m⁻²·d⁻¹, -6 d~-3 d; 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)1.5 mg·m⁻²·d⁻¹(无关供者移植)或 2.0~2.5 mg·m⁻²·d⁻¹(单倍型移植), -4 d~-1 d。③11 例患者获得造血重建,1 例发生原发植入失败。可评估患者中,中性粒细胞植入时间为 15(15~21)d,中位血小板植入时间为 19(17~30)d。④预处理过程中,12 例患者均未发生肝静脉闭塞病,2 例患者发生出血性膀胱炎。移植过程中 8 例出现发热,均经抗感染治疗后好转。3 例患者发生 II 度急性 GVHD。至随访截止 9 例存活患者中 8 例发生慢性局限型 GVHD。⑤中位随访时间为 8(4~12)个月,2 例患者分别在移植后 6、12 个月复发。预期 1 年总生存率为(71.1±1.8)%,无病生存率为(62.2±1.8)%。结论 含克拉屈滨预处理 allo-HSCT 可作为难治/复发 AML 患者的可选治疗方案。

【关键词】 克拉屈滨; 急性髓系白血病; 造血干细胞移植

基金项目:河南省科技攻关计划(182102310381)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.006

Clinical observation of 12 patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation containing cladribine regimen

Ai Hao, Fu Yuewen, Wang Yongqi, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Fu Yuewen, Email: zhzhfyw@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) containing cladribine sequential busulfan regimen for refractory/relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** The clinical data of 12 refractory/relapsed AML patients received allo-HSCT with cladribine sequential busulfan regimen. **Results** ① Of the 12 patients, 9 were males and 3 females, with a median age of 36 (27-50) years. The donors were identical sibling (3), matched unrelated (1) and haploidentical family member (9) respectively. Nine patients reached partial remission and other remained no remission after chemotherapy before allo-HSCT. The median previous chemotherapy courses before allo-HSCT were 6(2-13). ② Conditioning regimen: Smostine 250 mg·m⁻²·d⁻¹, d-7; Cladribine 5 mg·m⁻²·d⁻¹, d-6 to d-2; Cytarabine Arabinoside 2 g·m⁻²·d⁻¹, d-6 to d-2; Busulfan 3.2 mg·m⁻²·d⁻¹, d-6 to d-3; Rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin (ATG) 1.5 mg·m⁻²·d⁻¹ (unrelated donor transplantation) or 2.0-2.5 mg·m⁻²·d⁻¹ (haplo-HSCT), d-4 to d-1. ③ Of the 12 patients, 11 patients attained complete haploidentical engraftment, one case occurred primary graft failure. The median durations for neutrophils and platelet implantations were 15 (15-21) and 19 (17-30) days respectively. ④ After conditioning, no hepatic veno-occlusive diseases were observed, hemorrhagic cystitis occurred in 2 patients, 8 patients had fever, 3 cases experienced acute GVHD grade II, localized chronic GVHD occurred in 8 patients. ⑤ The median follow-up was 8(4-12) months. Leukemia relapse occurred

in 2 patients at time of 6, 12 months after allo-HSCT. The estimated 1-year OS and DFS were $(71.1 \pm 1.8)\%$ and $(62.2 \pm 1.8)\%$, respectively. **Conclusions** allo-HSCT with cladribine sequential busulfan regimen was a feasible choice with favorable outcome for refractory/relapsed AML.

【Key words】 Cladribine; Acute myeloid leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fund program: Program of Technologic of Henan Province (182102310381)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.006

目前,难治/复发急性髓系白血病(AML)患者预后极差,异基因造血干细胞(allo-HSCT)是其挽救性治疗的一种有效手段。单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)能够获得更好的移植抗白血病效应(GVL)^[1],但难治/复发AML患者allo-HSCT后复发率达44%,3年无病生存(DFS)率仅为10%左右^[2-3]。因此,难治/复发AML选择合适强度预处理方案及移植后免疫治疗至关重要^[4-5]。克拉屈滨联合阿糖胞苷及G-CSF组成的GLAG方案目前已被国内外指南推荐为难治/复发AML的标准挽救治疗方案^[6-7]。克拉屈滨、阿糖胞苷序贯白消安可增加残留异常细胞对化疗药物的敏感性、消耗DNA甲基转移酶供体诱导细胞凋亡,从而最大限度地清除残存白血病细胞,降低难治/复发AML患者的复发率^[8]。我们采用含克拉屈滨预处理方案allo-HSCT治疗12例难治/复发AML患者,取得较好疗效。

病例与方法

1. 病例资料:本研究纳入2017年8月至2018年10月在河南省肿瘤医院血液科接受含克拉屈滨预处理方案allo-HSCT治疗的12例难治/复发AML患者。难治/复发患者诊断标准^[9]:①初发时存在预后不佳的细胞遗传学、分子生物学特征;②两疗程诱导治疗未达完全缓解(CR);③第1次完全缓解(CR₁)后经巩固治疗,12个月内复发且常规化疗无效者;④移植前处于CR₂及以上、未缓解(NR)、微小残留病(MRD)未转阴。

2. 预处理方案:司莫司汀 $250 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -7 d; 克拉屈滨 $5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -6 d ~ -2 d; 阿糖胞苷 $2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -6 d ~ -2 d; 白消安 $3.2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -6 d ~ -3 d。:兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG) $1.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (无关供者移植)或 $2.0 \sim 2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ (haplo-HSCT), -4 d ~ -1 d。

3. GVHD的预防:同胞全相合移植采用环孢素A(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD;无关供者及haplo-HSCT采用霉酚酸酯(MMF)+CsA+短程MTX预防GVHD。同胞全相合移植自-2 d开始、无

关供者及haplo-HSCT自-6 d开始CsA $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 持续24 h静脉滴注,维持 $200 \sim 250 \mu\text{g/L}$ 并根据GVHD个体化调整。MTX $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +1 d; MTX $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +3 d, +6 d, +11 d。MMF -6 d开始 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,每12 h口服1次,至+30 d开始减量,未发生GVHD者至+60 d停用。发生Ⅱ度以上急性GVHD时予以甲泼尼龙,疗效欠佳时予以他克莫司、抗CD25单抗、ATG、间充质干细胞、芦可替尼等。

4. 病毒感染的预防:移植前供、患者均接受巨细胞病毒(CMV)及EB病毒(EBV)抗体检测。所有患者均从预处理开始至-2 d予以更昔洛韦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防性抗病毒治疗。+1 d开始予以口服阿昔洛韦抗病毒治疗。移植后6个月内每周检测1~2次CMV-DNA、EBV-DNA,CMV-DNA $> 1 \times 10^3$ 拷贝/ml者予以更昔洛韦 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或膦甲酸钠 $90 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 抢先治疗,EBV-DNA $> 1 \times 10^3$ 拷贝/ml者予以利妥昔单抗 100 mg/m^2 抢先治疗。

5. 移植相关并发症的预防及治疗:应用前列腺素E1预防肝静脉闭塞病。

6. 植入标准及MRD监测:ANC $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续3 d为粒细胞植入;PLT $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续7 d且脱离输注为血小板植入。+30 d行检测骨髓细胞形态学、MRD,短串联重复序列多态性(STR)检测植入状态。植活后每3~4周复查骨髓细胞形态学、MRD及STR检测。

7. 随访:采用门诊、住院复查、电话随访及检索病例的方式进行随访。随访截止日期为2018年12月30日。中位随访时间为8(4~12)个月。总生存时间(OS)为造血干细胞回输日至死亡或随访终点。DFS时间为移植后获得CR至疾病复发、死亡或随访终点。复发时间为移植后至疾病复发。

8. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行统计分析、采用Kaplan-Meier法计算GVHD累积发生率、生存率、复发率及移植相关死亡率并绘制生存曲线,采用Log-rank检验比较组间差异, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本资料:12 例患者中,男 9 例,女 3 例,中位年龄 36(27~50)岁,<40 岁 8 例,≥40 岁 4 例。AML 伴重现性细胞学异常 5 例[AML 伴 BCR/ABL 1 例,AML 伴 t(8;21)2 例,AML 伴 t(9;11)1 例,AML 伴 CEBPA 1 例],非特指性 AML 7 例(M₂ 2 例,M₅ 5 例)。细胞遗传学高危患者 6 例,中危患者 5 例。11 例检出 FLT3-ITD、C-kit、IDH2、TET-2、DNMT3A、RUNX1、ASXL1 等突变。移植前化疗中位疗程数为 6(2~13)个。移植前部分缓解(PR)9 例,未缓解(NR)3 例,原发耐药 6 例,复发 6 例。3 例 NR 患者中原发耐药 1 例,复发 2 例。移植前骨髓原始细胞≤20%、≥20%分别为 9、3 例。

2. 移植特征及造血重建情况:11 例患者移植后获得重建,1 例发生原发植入失败,中性粒细胞植入中位时间为 15(15~21)d,血小板植入中位时间为 19(17~30)d。回输单个核细胞、CD34⁺细胞中位数分别为 8.25(4.56~13.60)×10⁸/kg、5.65(2.10~8.65)×10⁶/kg。所有患者+30 d 复查骨髓象、MRD 均提示 CR 状态,其中 11 例患者为完全供者嵌合(STR 100%)。具体移植相关情况见表 1。

3. 移植后疗效:11 例患者的中位 OS 时间为 8(4~12)个月,12 例患者移植后均达 CR。2 例(16.6%)患者分别在移植后 6、12 个月出现复发,1 例未行挽救治疗,1 例 MRD 转阳后予以干扰素联合 IL-2 及供者淋巴细胞输注(DLI)治疗达 CR 后再次复发。

4. GVHD 及移植相关并发症:12 例患者中,3 例在移植后 3 个月内发生 II/III 度急性 GVHD,予以调整免疫抑制剂后均好转。移植 3 个月后 9 例患者发生慢性 GVHD,均为局限型,多累及皮肤、肝脏及口腔。所有患者预处理期间均发生呕吐及轻度腹泻等胃肠道反应,对症处理后缓解。粒细胞植入前发生肺感染 1 例、血流感染 3 例,抗细菌及抗真菌治疗后好转。2 例患者+40 d 发生出血性膀胱炎,予以抗病毒及水化、碱化、利尿对症治疗后好转。1 例患者于+60 d 发生 EBV 血症及 CMV 血症,予以小剂量利妥昔单抗及更昔洛韦联合 CMV 特异性静脉丙种球蛋白治疗后转阴,+180 d 因重症肺感染死亡。未发生肝静脉闭塞症。

5. 生存分析:截至随访结束,12 例患者中 9 例存活,预期移植后 1 年 OS 率为(71.1±1.8)%,DFS 率为(62.2±1.8)%。3 例患者死亡,移植相关死亡率

表 1 12 例难治/复发急性髓系白血病患者异基因造血干细胞移植相关情况

移植指标	结果
HLA 相合度(例)	
亲缘 10/10 全相合	3
无关供者 9/10 相合	1
单倍型 5/10 相合	8
供、患者性别组合(例)	
男供男	6
男供女	2
女供男	3
女供女	1
供、患者血型(例)	
相合	5
主要不合	2
次要不合	3
主次不合	2
造血干细胞来源(例)	
外周血	7
外周血+骨髓+脐血	5
预处理含 ATG(例)	
是	9
否	3
GVHD 预防(例)	
CsA+MTX	3
CsA+MMF+MTX	9
回输 MNC[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	8.25(4.56~13.60)
回输 CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	5.65(2.10~8.65)
粒细胞植入时间[d, M(范围)]	15(15~21)
血小板植入时间[d, M(范围)]	19(17~30)

注:ATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;CsA:环孢素 A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;MNC:单个核细胞

为 27.2%,死亡原因:原发病复发 2 例,重症肺感染 1 例。

讨 论

难治/复发 AML 患者预后较差,其 1、3 年 OS 率均低于 25%^[10]。有研究表明,移植前 CR 患者无白血病生存(LFS)率、复发率分别为 58%、42%,明显优于 NR 患者(22.5%、55%)^[11-12]。因此,足够强度的清髓性预处理方案及可耐受的预处理相关不良反应成为提高难治/复发 AML 患者疗效的关键平衡点。

对于难治/复发 AML 患者,单纯采用 Bu-Cy 预处理方案,移植后复发率仍较高^[13];而给予细胞毒药物序贯改良 Bu-Cy 方案,能够促进肿瘤细胞快速进入细胞周期,从而最大限度提高化疗敏感度,清除残存白血病细胞^[4-5]。去甲氧柔红霉素序贯改良 Bu-Cy 方案较改良 Bu-Cy 方案明显降低移植后复发率并改善生存^[14],FLAG 序贯改良 Bu-Cy 方案用于难治/复发 AML 也取得了较好的疗效^[15]。

FLAG 方案为难治/复发 AML 的标准治疗方

案,其CR率约为40%^[16]。CLAG方案作为难治/复发AML的另一种可选方案,被NCCN指南推荐为一线挽救性治疗^[17]。与氟达拉滨相比,克拉屈滨单药治疗AML有效^[17]。段明辉等^[7]应用GLAG方案治疗33例难治/复发AML,1疗程CR率达78.8%;Holowiecki等^[18]在标准柔红霉素联合阿糖胞苷基础上分别加用氟达拉滨及克拉屈滨,克拉屈滨组CR率及OS率明显提高。

基于以上研究,我们尝试采用含克拉屈滨、阿糖胞苷序贯白消安预处理方案allo-HSCT治疗12例难治/复发AML患者,11例移植后获得造血重建及完全供者嵌合,+30d骨髓象、MRD均提示达CR状态,移植后预期1年OS率为(71.1±1.8)%,DFS率为(62.2±1.8)%。预处理相关不良反应主要为呕吐及轻度腹泻等胃肠道反应。

综上,本组病例资料显示,含克拉屈滨预处理allo-HSCT治疗难治/复发AML患者具有良好的近期疗效,预处理相关不良反应、移植相关风险及移植后相关并发症发生率可接受。上述结论尚需大样本量临床研究加以验证。

参考文献

- [1] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Superior graft-versus-leukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high-risk acute leukemia: an historic comparison[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6): 821-830. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.023.
- [2] Michallet M, Thomas X, Vernant JP, et al. Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(11): 1157-1163. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702690.
- [3] Singhal S, Powles R, Henslee-Downey PJ, et al. Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(4): 291-295. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703373.
- [4] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅰ)——适应证、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [5] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅱ)——移植后白血病复发(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(10): 846-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.004.
- [6] Martin MG, Welch JS, Augustin K, et al. Cladribine in the treatment of acute myeloid leukemia: a single-institution experience [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2009, 9: 298-301. DOI: 10.3816/CLM.2009.n.058.
- [7] 段明辉,张岩,张梅,等. CLAG方案治疗33例难治复发急性髓

系白血病的疗效及安全性[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(7): 571-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.006.

- [8] Archimbaud E, Thomas X, Leblond V, et al. Timed sequential chemotherapy for previously treated patients with acute myeloid leukemia: long-term follow-up of the etoposide, mitoxantrone, and cytarabine-86 trial [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(1): 11-18. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.1.11.
- [9] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.
- [10] Walter RB, Kantarjian HM, Huang X, et al. Effect of complete remission and responses less than complete remission on survival in acute myeloid leukemia: a combined Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and M. D. Anderson Cancer Center Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(10): 1766-1771. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.1066.
- [11] Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(21): 2535-2552. DOI: 10.1089/scd.2014.0123.
- [12] Nemecek ER, Gooley TA, Woolfrey AE, et al. Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(9): 799-806. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704689.
- [13] van Assen S, Bootsma GP, Verweij PE, et al. Aspergillus tracheo-bronchitis after allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(10): 1131-1132. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702679.
- [14] Hong M, Wu Q, Hu C, et al. Idarubicin-intensified BUCY2 regimens may lower relapse rate and improve survival in patients undergoing allo-SCT for high-risk hematological malignancies: a retrospective analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(2): 196-202. DOI: 10.1038/bmt.2011.66.
- [15] 刘薇,李渊,邱志祥,等. FLAG序贯白消安/环磷酰胺预处理方案对异基因造血干细胞移植治疗难治/复发性急性髓系白血病疗效影响的临床观察[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 576-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.08.008.
- [16] 王涛,马梁明,朱秋娟,等. 改良FLAG与CAG方案对复发难治性急性髓系白血病的疗效对比研究[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(11): 966-969. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.11.003.
- [17] Wrzesień-Kuś A, Robak T, Lech-Marańda E, et al. A multicenter, open, non-comparative, phase II study of the combination of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), cytarabine, and G-CSF as induction therapy in refractory acute myeloid leukemia - a report of the Polish Adult Leukemia Group (PALG) [J]. *Eur J Haematol*, 2003, 71(3): 155-162. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2003.00122.x.
- [18] 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.

(收稿日期:2019-03-18)

(本文编辑:徐茂强)