

论著·临床研究

改良版预处理方案的自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病 3 例临床观察及文献复习^{*}

杨 媛,敬承旺,张 颖,罗 蓁,查 涵,周晓露,廖云娅,李云龙[△]
(重庆市綦江区人民医院血液内科,重庆 401420)

[摘 要] **目的** 分析克拉屈滨(CLAD)联合阿糖胞苷及白消安+环磷酰胺(BuCy)的预处理方案对急性髓系白血病患者进行自体造血干细胞移植的疗效及生存影响。**方法** 选取完全缓解且残留病灶阴性的急性髓系白血病患者,采用 CLAD 联合阿糖胞苷及 BuCy 的预处理方案进行自体造血干细胞移植,观察疗效、移植并发症及预后情况。**结果** 3 例患者移植并发症轻,造血重建时间早。3 例患者无疾病进展时间分别为 25、20、12 个月,目前仍无复发。**结论** 对于成人急性髓系白血病患者,采用 CLAD 联合阿糖胞苷的预处理方案,可促进植入,降低复发率,改善患者总体生存质量。

[关键词] 克拉屈滨; 急性髓系白血病; 自体造血干细胞移植; 病例报告
DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.23.012 **中图法分类号:**R733.71
文章编号:1009-5519(2023)23-4013-05 **文献标识码:**A

Clinical observation and literature review of three cases of acute myeloid leukemia treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation with modified preconditioning protocol^{*}
YANG Yuan, JING Chengwang, ZHANG Ying, LUO Qi, ZHA Han, ZHOU Xiaolu, LIAO Yunya, LI Yunlong[△]
(Department of Hematology, Chongqing Qijiang District People's Hospital, Chongqing 401420, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and survival effects of cladribine(CLAD) combined with cytarabine and BuCy pretreatment regimen on autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. **Methods** Patients with acute myeloid leukemia with complete remission and negative residual lesions were selected for autologous hematopoietic stem cell transplantation using CLAD combined with cytarabine and BuCy pretreatment regimen, and the therapeutic effect, transplantation complications and prognosis were observed. **Results** The transplantation complications of three patients were mild and the hematopoietic reconstruction time was early. The continuous remission time of three patients was 25, 20, 12 months, respectively, and there was still no recurrence. **Conclusion** For adult patients with acute myeloid leukemia, CLAD combined with cytarabine and BuCy pretreatment regimen can promote implantation, reduce recurrence rate, and improve the overall quality of life of patients.

[Key words] Cladribine; Acute myeloid leukemia; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Case report

急性髓系白血病(AML)是一种起病急、严重危及患者生命的血液恶性肿瘤。AML 患者完全缓解(CR)后的巩固治疗包括化疗、自体造血干细胞移植(auto-HSCT)、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)^[1-2]。1976 年,GORIN 教授第 1 次将 auto-HSCT 应用于 AML 患者,并取得了成功。随着 allo-HSCT 被广泛应用,auto-HSCT 治疗 AML 的临床应用逐渐减少,但《中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)》仍然推荐 auto-HSCT 是低、中危 AML 患者首次缓解后的重要治疗手段^[3-4]。与传统化疗相比,auto-HSCT 可提高 AML 患者总生存时间(OS);与 allo-HSCT 相比,auto-HSCT 移植相关死亡率和移植并发症发生率更低,但复发率更高。而许多研究发现,传统预处理方案也是导致 AML 患者 auto-HSCT 后复发率高的因素之一。因此,优化预处理方案可能有效降低 auto-HSCT

^{*} 基金项目:重庆市 2022 年度技术预见与制度创新项目(CSTB2022TFⅡ-OTX0072);重庆市綦江区科技局资助项目(2022035)。
作者简介:杨媛(1989—),硕士研究生,主治医师,主要从事血液学相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:962415597@qq.com。

后的复发率^[4-8]。本中心探索应用改良版预处理方案进行 auto-HSCT 巩固治疗 3 例 AML 患者,取得较好疗效,现报道如下。

1 临床资料

1.1 病例资料 对 2020 年 1 月至 2022 年 3 月在本科接受改良版预处理方案的 auto-HSCT 成人 AML 患者。3 例患者中男 1 例,女 2 例;年龄 43~59 岁。

诊断标准及危险度分层参照 FAB 分型和世界卫生组织 2016 造血和淋巴组织肿瘤分类标准^[9]。3 例患者中 2 例为初治患者,1 例为复发患者。所有患者均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。3 例患者移植前均为 CR 状态,骨髓微小残留病灶(MRD)均为阴性。具体病例特征见表 1。

表 1 3 例改良版预处理方案的 auto-HSCT 治疗 AML 患者临床特征

项目	病例 1	病例 2	病例 3
性别	女	女	男
年龄(岁)	48	43	59
分型	AML-M4	AML-M5	AML-M2
危险度分层	预后中等组	预后良好组	预后不良组
初治/复发	复发	初治	初治
移植前化疗疗程(d)	7	3	3
初诊时血常规			
WBC($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	7.16	3.40	78.54
Hb(g/L)	118	82	81
Plt($\times 10^9\text{ L}^{-1}$)	12	80	55
初诊染色体核型	46,XX ^[20]	46,XX,inv(16)(p13q22) ^[20]	46,XX ^[20]
合并其他基因突变	—	CBF β -MYH11(+)	FLT3-TID(+)
单个核细胞回输数量($\times 10^8/\text{kg}$)	8.1	10.6	9.5
CD34 ⁺ 细胞回输数量($\times 10^6/\text{kg}$)	3.7	3.9	4.4
粒系重建时间(d)	11	12	13
巨核系重建时间(d)	21	16	17

注:WBC 为白细胞;Hb 为血红蛋白;Plt 为血小板计数。

1.2 造血干细胞动员 采用大剂量化疗联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员自体干细胞。具体动员化疗方案为 EA 方案,即依托泊苷(100 mg/d,第 1~3 天)、阿糖胞苷[Ara-C,2~4 g/($\text{m}^2\cdot\text{d}$),第 1~3 天]。待患者白细胞开始回升时予以 G-CSF 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 皮下注射动员造血干细胞,WBC $>5\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 时进行外周血造血干细胞采集。3 例患者均采集外周血干细胞,采集干细胞送检流式 MRD 均为阴性。

1.3 预处理方案 3 例 AML 患者均采用克拉屈滨(CLAD)+Ara-C+白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)预处理方案,具体为 Bu 3.2 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$),第 1~3 天;Cy 60 mg/($\text{kg}\cdot\text{d}$),第 1~2 天;CLAD 10 mg/d,第 1~3 天;Ara-C 2 g/($\text{m}^2\cdot\text{d}$),第 1~3 天,静脉滴注。

1.4 造血重建及移植后维持治疗 粒系重建:中性粒细胞计数大于或等于 $0.5\times 10^9\text{ L}^{-1}$,连续 3 d;巨核系重建:定义为无血小板输注情况下连续 7 d Plt 大于或等于 $20\times 10^9\text{ L}^{-1}$ 。移植后维持治疗:(1)含 FLT3-ITD 突变患者,予以索拉非尼(400 mg,每天

3 次)+小剂量地西他滨(10 mg/d,第 1~5 天)+半量阿柔比星[CAG,10 mg/d,第 1~4 天;Ara-C 10 mg/($\text{m}^2\cdot\text{d}$),每 12 小时 1 次,第 1~7 天;G-CSF 200 $\mu\text{g}/(\text{m}^2\cdot\text{d})$,每 12 小时 1 次,第 0~7 天]方案化疗。(2)另 2 例患者予以小剂量地西他滨+半量 CAG 方案化疗。

1.5 疗效评估及随访 观察有无移植相关并发症,根据《血液病诊断及疗效标准》^[10] 判断移植后疗效。移植后定期完善骨髓涂片、骨髓活检、流式 MRD、聚合酶链反应(PCR)以评估患者疾病状态。随访患者的 OS、无疾病进展时间(PFS)。

1.6 结果

1.6.1 移植并发症情况 3 例患者预处理期间出现轻到中度胃肠道反应,肝功能损伤均为轻度,予以保肝、止吐、护胃等治疗后好转;3 例患者均出现发热,考虑中性粒细胞缺乏伴感染,予以抗感染治疗后好转,发热时间为 1~3 d;1 例患者移植过程中出现带状疱疹,经治疗后好转。1 例患者出现输血过敏反应 1 次,

经抗过敏治疗后好转。移植期间 3 例患者均无肾功能异常、肺部感染、肝静脉闭塞(VOD)、巨细胞病毒

(CMV)感染、出血、出血性膀胱炎、神经系统毒性等并发症。见表 2。

表 2 3 例患者移植相关并发症发生情况

移植并发症	发热	胃肠道反应	谷丙转氨酶(最高,U/L)	肌酐	过敏	WBC (最低,×10 ⁹ L ⁻¹)	Plt (最低,×10 ⁹ L ⁻¹)	VOD	带状疱疹	出血	CMV
病例 1	3 d	2 度	52	正常	无	0.02	10	无	有	无	阴性
病例 2	1 d	2 度	144	正常	有	0.06	7	无	无	无	阴性
病例 3	1 d	1 度	80	正常	无	0.04	9	无	无	无	阴性

1.6.2 造血重建 3 例患者骨髓抑制均为Ⅳ级,白细胞最低 $0.02\times10^9\sim0.06\times10^9\text{ L}^{-1}$,中性粒细胞最低 $0.01\times10^9\text{ L}^{-1}$,达到清髓效果。3 例患者粒系重建时间为 11~13 d,巨核系重建时间为 16~21 d,均植入较好。

1.6.3 疗效与生存分析 3 例患者移植后定期复查骨髓,形态学、流式 MRD、活检均为阴性,其中 FLT3-ITD 阳性患者已转阴。到目前随访为止,3 例患者的 OS 分别为 32、24、16 个月;PFS 分别为 25、20、12 个月,目前尚未复发。

2 讨 论

造血干细胞移植主要分为 allo-HSCT 和 auto-HSCT 2 种,是 AML 巩固治疗的重要手段,auto-HSCT 还是目前公认的许多血液肿瘤的治疗方法。虽然 auto-HSCT 后复发率高,但移植相关死亡率低、感染并发症发生率低、移植后患者生活质量较高及不受供者来源限制,故对于缺乏人类白细胞抗原(HLA)相合供者的 MRD 阴性的 AML 患者来说,auto-HSCT 仍是巩固治疗选择之一^[11-14]。国家卫生健康委员会组织修订的《成人急性髓系白血病诊疗规范(2018 版)》和《中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 版)》推荐:预后良好组予以 2~3 个疗程中大剂量 Ara-C 为基础方案巩固后行 auto-HSCT、预后中等组在 2~3 个疗程中大剂量 Ara-C 为基础的巩固治疗后行 auto-HSCT、预后不良组在 2~3 个疗程中大剂量 Ara-C 为基础的化疗,或标准量化疗巩固后可行 auto-HSCT^[3]。中国医学科学院血液病研究院移植中心^[15]对 172 例 CR1 期 AML 患者行 auto-HSCT(46 例)和 HLA 匹配同胞供者 allo-HSCT(126 例)的对比研究显示,2 组的 OS 率和无病生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[15]。MIZUTANI 等^[16]对 1 276 例 CR1 期成人 AML 患者进行回顾性研究,其中 375 例行 auto-HSCT 治疗,521 例行异基因骨髓干细胞移植(allo-BMT)治疗,380 例行异基因外周血干细胞移植(allo-PBSCT)治疗。auto-HSCT 组与另外 2 组相比,5 年

无病生存率比较,差异无统计学意义($P=0.16、0.40$),auto-HSCT 组 5 年 OS 率为 65%,allo-PBSCT 组 5 年 OS 率为 55%,两者相比差异有统计学意义($P=0.004$)。且多个研究发现 auto-HSCT 前 MRD 阴性患者的 OS、无病生存期明显优于 MRD 阳性患者^[12-16]。

然而,auto-HSCT 治疗后复发率高,仍然是临床关注的重点。SARACENI 等^[17]纳入了 1985—2008 年在 72 个 GITMO 中心接受 auto-ASCT 治疗的 809 例 CR1 期 AML 患者(除外 AML-M3 患者),其 2 年累计复发率为 $(41\pm3)\%$ 。有研究表明,auto-HSCT 治疗后仍存在无法彻底清除的白血病细胞,且缺乏移植物抗宿主反应,因此 auto-HSCT 治疗后复发率仍较高^[5,13]。而预处理方案也是影响 auto-HSCT 疗效的因素^[5],为进一步降低复发率,临床工作者对 AML 移植前的预处理方案做了改良和探索。欧洲血液与骨髓移植学会一项多中心回顾性研究^[18],纳入了 853 例 AML 患者,其中 596 例接受 BuCy 预处理 auto-HSCT,257 例接受的 Bu-美法仑(BuMel)预处理 auto-HSCT,结果发现 BuMel 预处理组复发率和 BuCy 预处理组复发率分别为 39.5%和 52.2%($P=0.003$)、无病生存率分别为 55.4%和 44.6%($P=0.005$)、OS 率分别为 73.8%和 63.0%($P=0.0007$)。该研究表明 BuMel 预处理方案优于 BuCy 预处理方案。桂瑞瑞等^[19]回顾性研究了 2013—2017 年 Bu+依托泊苷(VP16)预处理方案进行 auto-HSCT 治疗 27 例 AML 患者,中位随访时间为 23.5 个月,复发率为 18.5%,持续缓解率为 81%,1 例患者死亡。尽管改良版预处理方案有利于提高患者 OS 率和无病生存率,但复发率仍偏高,且蒽环类药物的心脏毒性及继发严重感染也明显增加^[14,20-21]。因此,auto-HSCT 治疗 AML 的预处理方案仍值得探索。CLAD 是一种抗腺苷脱氨酸酶的脱氧腺苷类似物,氯取代嘌呤环上的氢,对腺苷脱氨酶的脱氨有很大的抵抗力,从而延长其在细胞内停留的时间;同时 CLAD 对增殖期和非增殖期的细胞均具有杀伤作用,且可通

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^[22]。CLAD 联合其他药物预处理可降低血液学未缓解 AML 患者 allo-HSCT 后的复发率,改善患者总体生存质量。其中 CLAD 与 Ara-C 合用时可增加细胞对 Ara-C 的摄取,使细胞内的 Ara-C 含量增加,增强 Ara-C 的细胞毒性,提高其抗肿瘤作用^[13,23]。

本研究拟在评估含 CLAD 的改良版预处理方案行 auto-HSCT 治疗 AML(非 AML-M3 型)患者的安全性、耐受性及初步疗效,期待降低患者疾病复发率,延长 OS 及无病生存时间。本研究的 3 例患者移植预处理达到骨髓的效果,移植并发症轻,造血重建时间早,OS 及无病生存时间长。且 AML 患者 auto-HSCT 后的维持治疗可能进一步降低移植后复发风险。

然而,关于 CLAD 预处理对 AML 患者 auto-ASCT 的影响研究较少。目前仅中国医学科学院血液病研究院有 31 例患者的研究报道,但研究样本数量较少。现有研究显示,该项技术治疗后预期 2 年 OS 率为 (94.7±5.1)%、无病生存率为 (80.1±7.3)%、复发率为 (19.9±7.3)%,总体疗效优于其他文献报道。联合 CLAD 与经典预处理方案相比,无新增其他不良反应,均为可预见性,安全性有保障^[13]。综上所述,对 MRD 阴性、无 HLA 相合供者的 AML 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^[13,21-22],同时未增加预处理相关毒性,移植后 OS 率、无病生存率较高,可作为 AML 患者 auto-HSCT 的有效预处理方案。但该研究仍需大样本加以验证。

参考文献

[1] HEINI A D, BERGER M D, 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.

[2] PANG A, HUO Y, SHEN B, et al. Optimizing autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia[J]. Stem Cells Transl Med, 2021, 10(Suppl 2): S75-S84.

[3] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)诊疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志 2021, 42(8): 617-623.

[4] SHI Y Y, LIUZ Y, ZHANGG X, et al. Safety

and efficacy of a modified busulfan/cyclophosphamide conditioning regimen incorporating cladribine for autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia[J]. Front Pharmacol, 2023, 3(14): 1014306.

[5] 赵元萁, 冯四洲. 自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 247-251.

[6] MIYAMOTO T, NAGAFUJI K, FUJISAKI T, et al. Prospective randomization of post-remission therapy comparing autologous peripheral blood stem cell transplantation versus high-dose cytarabine consolidation for acute myelogenous leukemia in first remission[J]. Int J Hematol, 2018, 107(4): 468-477.

[7] NAGLER A, LABOPIN M, GORIN N C, et al. Intravenous busulfan for autologous stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia: A survey of 952 patients on behalf of the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation[J]. Haematologica, 2014, 99(8): 1380-1386.

[8] CHEN J, YANG L, FAN Y, et al. Comparison of autologous stem cell transplantation versus haploidentical donor stem cell transplantation for favorable- and intermediate-risk acute myeloid leukemia patients in first complete remission[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(4): 779-788.

[9] ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood, 2016, 127(20): 2391-2405.

[10] 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.

[11] CAPRIA S, TRISOLINI S M, DIVERIO D, et al. Autologous stem cell transplantation in favorable-risk acute myeloid leukemia: Single-center experience and current challenges[J]. Int J Hematol, 2022, 116(4): 586-593.

[12] TAKAMI A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. Int J Hematol, 2018, 107(5): 513-518.

[13] 施圆圆, 张桂新. 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[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 763-767.

[14] BHATIA S, DAI C, LANDIER W, et al. Trends in late mortality and life expectancy after autologous blood or marrow transplantation over three decades: A BMTSS report[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(18): 1991-2003.

[15] YAO J F, ZHANG G X, 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.

[16] 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.

[17] SARACENI F, BRUNO B, LEMOLI R M, 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.

[18] GORIN N C, LABOPIN M, CZERW T, et al. Autologous stem cell transplantation for adult acute myelocytic leukemia in first remission- Better outcomes after busulfan and melphalan compared with busulfan and cyclophosphamide: A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation(EBMT)[J]. Cancer, 2017, 123(5): 824-831.

[19] 桂瑞瑞, 周健, 韩利杰, 等. Bu+Vp16 预处理方案行自体造血干细胞移植治疗急性髓系白血病 27 例临床疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 39(5): 381-382.

[20] NEUENDORFF N R, LOH K P, MIMS A S, et al. Anthracycline-related cardiotoxicity in older patients with acute myeloid leukemia: A Young SIOG review paper[J]. Blood Adv, 2020, 4(4): 762-775.

[21] HELBIG G, KOCLEGA A, WOZNICZKA 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.

[22] HERMANN R, KRAJCSI P, FLUCK M, et al. Cladribine as a potential object of n-ucleoside transporter-based drug interactions [J]. Clin Pharmacokinet, 2022, 61(2): 167-187.

[23] MAYER K, HAHN-AST C, SCHWAB K, et al. Long-term follow-up of cladribine, high-dose cytarabine, and idarubicin as salvage treatment for relapsed acute myeloid leukemia and literature review [J]. Eur J Haematol, 2020, 104(6): 538-545.

(收稿日期: 2023-02-23 修回日期: 2023-08-23)

(上接第 4012 页)

[10] 王丽芳. 冰硼散联合思密达治疗复发性口腔溃疡近期疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(16): 189-190.

[11] 谢丹丹, 彭新, 张小丽, 等. 甘草泻心汤联合维生素 B₁₃ 对复发性口腔溃疡患儿 T 淋巴细胞亚群、溃疡面积及口腔菌群的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(20): 88-93.

[12] HASEGAWA K, OKUI T, IBARAGI S, et al. A case of acute hemorrhagic rectal ulcer in the treatment of mandibular actinomycosis[J]. Japan J Oral Maxillof Surg, 2019, 65(2): 105-109.

[13] 贾可盼, 王可, 江晶莹. 栀子金花丸辅助西药治疗复发性口腔溃疡临床研究[J]. 新中医, 2022, 54(13): 134-138.

[14] 俞婧, 田蓓文, 梁岩. 复发性口腔溃疡影响因素及证型临床调查研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2022, 45(6): 54-57.

[15] 马晓伟. 思密达治疗小儿口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 航空航天医学杂志, 2016, 27(8): 1017-1019.

[16] 董世波, 张辉, 盖平. 冰硼口腔糊剂的研究[J]. 中成药, 2003, 25(9): 703-704.

(收稿日期: 2023-03-22 修回日期: 2023-08-28)