

- leukemia: prospective real-time quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction study [J]. *Cancer*, 2003, 97: 105-113.
- [10] Kato M, Imamura T, Manabe A, et al. Prognostic impact of gained chromosomes in high-hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukaemia; a collaborative retrospective study of the Tokyo Children's Cancer Study Group and Japan Association of Childhood Leukaemia Study [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166: 295-298.
- [11] Wieser R. Rearrangements of chromosome band 3q21 in myeloid leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43: 59-65.
- [12] De Braekeleer E, Douet-Guilbert N, Basinko A, et al. Conventional cytogenetics and breakpoint distribution by fluorescent in situ hybridization in patients with malignant hemopathies associated with inv(3)(q21; q26) and t(3;3)(q21; q26) [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31: 3441-3448.
- [13] Treaba DO, Chaump M, Merriam P, et al. Unusual blasts with basophilic granules in 2 cases of de novo acute myeloid leukemia with inv3 (q21q26, 2) and monosomy 7 and coexpression of CD2 and CD31 [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2014, 18: 33-40.
- [14] Woo JS, Alberti MO, Tirado CA. Childhood B-acute lymphoblastic leukemia; a genetic update [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3: 1-16.
- [15] Iacobucci I, Papayannidis C, Lonetti A, et al. Cytogenetic and molecular predictors of outcome in acute lymphocytic leukemia: recent developments [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2012, 7: 133-143.
- (收稿日期: 2014-07-24)

IBU 预处理方案行自体造血干细胞移植治疗 急性髓系白血病 10 例的疗效*

Curative effect of IBU preconditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia

程英英¹ 王彪¹ 董伟民¹ 凌云¹ 王志林¹ 邱国强¹ 曹祥山¹

[关键词] 白血病, 髓系, 急性; 预后; 去甲氧柔红霉素; 白消安; 自体造血干细胞移植

Key words acute myeloid leukemia; prognosis; idarubicin; busulfan; autologous hematopoietic stem cell transplantation

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2015.03.017

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] B

急性髓系白血病(AML)是造血系统常见的恶性肿瘤,对获得完全缓解(CR)后患者的治疗选择主要为巩固化疗、异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)或自体造血干细胞移植(AHSCT)。NCCN指南及国内 AML 治疗的专家共识均推荐对于中高危组 AML 患者 CR 后治疗首选 allo-HSCT,但仍有部分患者由于未能找到合适供者,以及经济受限或个人意愿等原因,无法进行 allo-HSCT,我们对这类患者选择 AHSCT 术来改善预后。考虑到自体移植存在较高的复发率,我们在传统预处理方案的基础上进行了改良,选取了具有更强清髓作用的去甲氧柔红霉素(IDA)联合白消安(BU)组成的 IBU 方案,希望更好地清除体内残留的白血病细

胞,减少移植后白血病的复发率。现将我科近年来采用 IBU 预处理方案进行 AHSCT 的 10 例 AML 患者移植情况及随访结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

10 例 AML 患者中,男 6 例,女 4 例;中位年龄 32(16~56)岁;诊断均符合张之南等^[1]主编的血液病诊断及疗效标准。根据患者初诊血常规、免疫分型、是否骨髓浸润及细胞遗传学、分子生物学等情况,所有患者均属于临床预后不良组,其中 8 例为细胞遗传学及分子遗传学预后分层标准的中高危组。10 例患者均未找到合适的异基因供者,并同意行 AHSCT。根据患者的具体情况,一般在 CR 后巩固化疗 2~5 个疗程再行清髓移植。末次巩固化疗联合外周血干细胞采集进行。患者移植前的基本资料见表 1。其中例 1 患者初诊 WBC $62 \times 10^9/L$,免疫分型伴 T 淋系表达,细胞遗传学 2 种异

* 基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心资助项目(No:ZX201102)

¹常州市第一人民医院(苏州大学第三附属医院)血液科(江苏常州,213003)

通信作者:曹祥山, E-mail: czcao@medmail.com.cn

表 1 患者移植前的基本资料

序号	性别	年龄/岁	FAB 分型	染色体核型	融合基因	移植前疾病状态	预后分层
1	男	30	M ₂	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	AML1/ETO	CR1	低危
2	女	33	M ₂	46,XX	—	CR3	高危
3	女	56	M ₁	46,XX	FLT3-ITD/NPM1	CR2	高危
4	男	50	M ₁	46,XY	CEBPA 单位点突变	CR1	中危
5	男	55	M ₅	46,XY	FLT3-ITD/NPM1	CR1	高危
6	男	26	M ₂	45,X,-Y,t(8;21)(q22;q22)	AML1/ETO	CR2	中危
7	女	16	M ₅	46,XX/46,XX,t(8;21)	—	CR1	高危
8	女	26	M ₄	46,XX/47,XX,+6	—	CR1	中危
9	男	28	M ₂	46,XY	—	CR1	中危
10	男	24	M ₄	46,XY	—	CR1	中危

常;例 4 患者初诊时 WBC>50×10⁹/L,CD34 高表达,CEBPA 基因单位点突变(文献报道提示该基因单位点突变提示预后不良);例 7 患者发病时伴乳腺浸润。此 3 例均归为临床预后不良组。

1.2 干细胞采集、分离及保存

所有患者在 CR 后末次巩固化疗时联合粒细胞集落刺激因子动员自体外周血干细胞,患者化疗后 WBC 下降<1.0×10⁹/L 时给予粒细胞集落刺激因子 10 μg/(kg·d),动态监测血常规,一般在动员的第 5~10 天,WBC(3.0~10.0)×10⁹/L 时用血细胞分离机分离单个核细胞。采集的单个核细胞为(3.87±1.45)×10⁸/kg,CD34⁺ 细胞为(5.54±2.80)×10⁶/kg。采集后放置于-80℃ 冰箱中冻存,回输前复温。

1.3 预处理方案

采用大剂量 IDA 联合 BU 组成的 IBU 预处理方案,具体为:IDA 20 mg/(m²·d),1 次/d,回输前第 10~12 天应用,共 3 d,静脉滴注;BU 0.8 mg/(m²·d),1 次/6 h,回输前第 2~5 天应用,共 4 d,静脉滴注。

1.4 支持治疗与并发症的防治

所有患者均在层流无菌病房内接受严格的无菌护理,常规静脉置管护理。Hb<60 g/L,PLT<20×10⁹/L 者或有活动性出血时输注红细胞或血小板。预处理前请相关科室会诊,排除系统潜在疾病。复方新诺明、诺氟沙星、大扶康等清洁肠道准备。预处理期间,氨磷汀保护细胞、止吐、碱化、水化对症,前列地尔预防肝静脉闭塞病,保肝、护胃,奥诺先减轻心脏毒性,补充多种微量元素,进行肠外营养支持及漱口、坐浴等处理。骨髓抑制期给予广谱抗生素预防感染,更昔洛韦预防病毒感染等。

2 结果

2.1 造血重建时间

10 例患者均顺利获得造血重建,外周血常规监测示 WBC>1.0×10⁹/L 或中性粒细胞绝对值>0.5×10⁹/L 的中位时间为 12(10~14) d,完成白细胞重建。不输注血小板状态下,PLT>20×10⁹/L 的中位时间为 13(11~16) d,完成血小板重建。

2.2 移植后并发症

感染、黏膜炎和血液学毒性是移植相关最主要的并发症。10 例患者中,3 例移植后早期出现败血症,其中 2 例血培养为大肠埃希菌,1 例为嗜麦芽窄食单胞菌;其余 7 例为轻~重度的口腔黏膜炎、肠道功能紊乱、皮肤疱疹及呼吸道感染等。10 例患者经抗感染、肠外营养及对症支持治疗后,均顺利获得造血重建。无 1 例患者因感染而致移植失败。详见表 2。

表 2 患者移植相关不良反应

序号	粒系恢复 天数	口腔 黏膜炎	腹泻 程度	感染 程度	血液学毒性 (白细胞/血小板)
1	12	II 级	轻度	轻度	IV/IV 级
2	11	I 级	中度	重度	IV/IV 级
3	12	II 级	中度	轻度	IV/IV 级
4	10	II 级	轻度	轻度	IV/IV 级
5	14	III 级	中度	重度	IV/IV 级
6	11	II 级	轻度	重度	IV/IV 级
7	12	无	轻度	轻度	IV/IV 级
8	11	I 级	轻度	轻度	IV/IV 级
9	15	无	轻度	轻度	IV/IV 级
10	12	I 级	无	轻度	IV/IV 级

2.3 院外随访情况

所有移植患者均进行不间断随访,移植后每 3 个月检测微小残留病灶,同时给予白细胞介素-2 静脉注射 2 周,如出现复发趋势则给予化疗。3 例原发病复发,复发时间分别为移植后 3、5、6 个月,其中 2 例目前化疗中,1 例并发脑出血死亡。截至 2014 年 9 月,9 例存活患者中位随访时间为 14(4~32)个月,其中除 2 例复发外,其余 7 例均无需长期住院治疗。

3 讨论

有资料显示,欧洲每年要进行 15 000 多例 AHST,主要为自体外周血造血干细胞移植(APBSCT),其数量相当于 allo-HSCT 的 2 倍,表明目前 AHST 在治疗 AML 中的重要作用^[2]。Vellenga 等^[3]对比了单纯化疗与 BuCy 预处理的

APBSCT 的 2 组 AML 患者,发现 APBSCT 组较单纯化疗组有更低的复发率(58% : 70%)及更好的 5 年无复发生存率(38% : 29%)。而在中等预后组的患者中,APBSCT 较单纯化疗或 allo-HSCT 有更好的长期生存率(62% : 41% : 44%)^[4]。然而,目前对是否选择 AHSCT 有不同看法,原因在于相对于异基因移植而言,自体干细胞移植因缺乏抑制后的移植物抗白血病作用,白血病尤其是中高危预后组患者具有较高的复发风险。

对于减少 AHSCT 的复发率,预处理清髓作用显得尤为关键。目前 BuCy 方案仍是 AHSCT 的标准预处理方案,但该方案中的环磷酰胺主要起免疫抑制和促进植入的作用,对 AML 清除微小残留病灶作用有限。

IDA 为新型的葱环类药物,其主要的不良反应是骨髓抑制及心脏毒性,将大剂量的 IDA 作为 AHSCT 的预处理药物,会加强对 AML 患者白血病细胞的清除效果,从而减少移植后的复发率。Ferrara 等(2005 年)使用持续静脉滴注 IDA 和口服 BU(ibu 方案)作为 AML 患者 AHSCT 前的预处理方案治疗 40 例 AML 患者,平均随访 32 个月,30 例(75%)仍存活,26 例(65%)持续 CR,主要不良反应为 3~4 级黏膜炎。2009 年 Ferrara 等^[5]在 IBU 方案中将口服 BU 改为持续静脉滴注,黏膜炎发生率明显降低。Hong 等^[6]也报道了 32 例采用该方案行 AHSCT 的 AML 患者,所有患者均获得造血重建,1 例发生移植相关死亡;平均随访 30 个月,75%患者存活,其中有 62.5%患者持续 CR,34.5%患者复发,24 个月的累积复发率约为 40%。

本研究中进行移植的 10 例 AML 患者全部为临床预后不良组,其中高危 4 例,中低危 6 例,移植后随访至今 9 例存活。10 例患者中 3 例复发,其中 2 例为预后高危组,1 例为细胞及分子遗传学预后低危组。随访期间 1 例因脑出血死亡(例 1),2 例姑息化疗中(例 2、例 7)。这些患者均因未能找到合适的供者,而选择了加强清髓性预处理的 IBU 预处理方案,虽然病例数比较少,但从移植过程的安全性及初步随访结果看,还是令人满意的。目前临床上对预后不良 AML 患者 CR 后的治疗主要选择半相合骨髓造血干细胞移植或脐带血造血干细胞移植,我们采用 IBU 方案作预处理的 AHSCT 的治疗初步结果显示,IBU 作为预处理方案的 AHSCT 给该类患者带来了一种新选择。而且无论从治疗经济学,还是患者移植后的生活质量方面,其均优于半相合和脐带血造血干细胞移植,期待将来有更多中心的大样本病例随访来验证该方案临床疗效。

IDA 在加强清髓效果,减少移植后复发率的同时,预处理相关的严重黏膜炎,继发严重感染等预处理相关的毒性反应也大大增加^[5-6]。加强心脏

监测及骨髓抑制期的支持治疗是移植顺利进行的保证。我们的资料中,有 3 例患者在移植早期发生了严重败血症,经积极的抗感染、补液等处理后,均得到了控制。对此,我们在最初参照了国外同行的 IBU 预处理方案的移植资料中,发现该方案的预处理时间从移植前第 13 天开始,骨髓空虚期较长,感染的发生风险较传统的 BuCy 有明显增加,因此在原来的 IBU 方案的基础上进行了改良。基于 IDA 在肝肾功能正常的患者静脉给药后,终末血浆半衰期在 11~25 h,且大部分药物经代谢生成活性代谢产物伊达比星醇,而该代谢产物的血浆半衰期在 41~48 h。我们调整了预处理方案中的 IDA 及其代谢产物半衰期结束时即使用 BU,二者间隔时间缩短为 96 h,缩短了预处理时间,移植后患者骨髓造血重建的时间无明显延长。但其与国内外报道的移植前第 13 天开始预处理的 IBU 方案比较,预处理毒性、造血重建时间等指标是否存在统计学差异,尚有待更多的病例数检验,我们也正致力于该方面的探索。

IBU 方案作为 AHSCT 的新方案,目前仍处于探索中,在国内鲜见有大样本病例报道,对患者的长期无病生存率及总生存率评估方面,有待进一步的病例积累。我们的初步结果显示,该预处理方案清髓作用强,不良反应可控,总体生存与异基因移植相似,对于那些未能找到合适供者的 AML 患者不失为一种很好的选择。期望国内同行的加入,积累更多的临床病例,以探索出更佳的移植方案,使 AML 患者能获得更好的疗效。

参考文献

- [1] 张之南,沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:106-107.
- [2] Gratwohl A. Activity survey and historical perspective of autologous stem cell transplantation in Europe[J]. *Semin Hematol*,2007,44:220-226.
- [3] Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppelle GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. *Blood*,2011,118:6037-6042.
- [4] Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukaemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial[J]. *Lancet Oncol*,2012,13:207-214.
- [5] Ferrara F, Palmieri S, Pedata M, et al. Autologous stem cell transplantation for elderly patients with acute myeloid leukaemia conditioned with continuous infusion idarubicin and busulphan[J]. *Hematol Oncol*,2009,27:40-45.
- [6] Hong M, Miao KR, Zhang R, et al. High-dose idarubicin plus busulfan as conditioning regimen to autologous stem cell transplantation: Promising post-remission therapy for acute myeloid leukemia in first complete remission? [J]. *Med Oncol*,2014,31:980-984.

(收稿日期:2014-10-23)