

• 经验交流 •

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

Efficacy and safety of Bulsulphan and Etoposide conditioning regimen in autologous hematopoietic stem cell transplantation for 27 acute myeloid leukemia cases

桂瑞瑞¹ 周健¹ 韩利杰¹ 梁利杰¹ 祖璿玲¹ 张美莉¹ 符粤文¹
喻凤宽¹ 李玉富¹ 房佰俊¹ 魏旭东¹ 宋永平¹

【关键词】 自体造血干细胞移植;急性髓系白血病;预处理;白消安;依托泊苷

Key words autologous hematopoietic stem cell transplantation; acute myeloid leukemia; conditioning regimen; Bulsulphan; Etoposide

doi: 10.13201/j.issn.1004-2806.2019.05.013

【中图分类号】 R733.71 【文献标志码】 B

自体造血干细胞移植(autoalogous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)较常规化疗能更好地清除瘤细胞,对于预后分层为低、中危的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者,经过 auto-HSCT 治疗多可获得长期无病生存^[1],且适用年龄范围广、所需经费较少、安全性高、移植后的并发症少、生活质量高。因此,auto-HSCT 成为没有找到合适供者、经费困难患者的一种较好的选择。预处理是 AML 患者 auto-HSCT 成败的关键因素。平衡预处理过程中放化疗的毒性和有效性是重中之重。本中心 2013-11—2017-09 应用白消安(Bu)联合依托泊苷(Vp16)作为预处理方案进行 auto-HSCT 共治疗 27 例 AML 患者,现回顾其临床资料,分析其毒性和疗效,同时与传统预处理方案作比较,结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

27 例 AML 患者中男 16 例,女 11 例,中位年龄 38(8~62)岁;M1 1 例,M2 16 例(M2a 9 例,M2b 7 例),非典型 M3 1 例,M4Eo 1 例,M5 8 例。根据患者年龄、初诊时白细胞数目、染色体核型、分子生物学标志、既往有无骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤病史、是否为治疗相关性/继发性 AML、有无髓外浸润、诱导化疗是否达完全缓解(CR)等因素进行危险分层,其中低危组 2 例,中危组 17 例,高危组 8 例。8 例高危组患者中,1 例为伴复杂核型(≥ 3 种)的 M2b 患者,1 例为伴 MLL

基因表达,2 例为首次诱导患者(标准 3+7 方案)未达 CR,1 例为同时伴 FLT3/ITD 和淋系表达的 M5 患者,1 例为同时伴 FLT3/ITD 和复杂核型(≥ 3 种)的 M5 患者,1 例为髓外浸润和复杂核型(≥ 3 种)的 M5 患者,1 例为巩固化疗过程中复发的 M3 患者。所有患者均因疾病情况、经济因素或供者来源等因素,同意进行 auto-HSCT。

1.2 干细胞动员、采集与保存

所有患者 CR 后均行 4~5 次巩固化疗,末次巩固化疗同时行外周造血干细胞动员。选择在化疗后中性粒细胞计数降至最低并有回升趋势时,给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,分 2 次皮下注射。G-CSF 动员 5~7 d 后,白细胞 $> 4 \times 10^9/\text{L}$ 时用血细胞分离机分离单个核细胞。采集的外周血单个核细胞中位数为 6.57(2.54~19.7) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺ 细胞中位数为 1.70(0.25~7.95) $\times 10^6/\text{kg}$ 。采集后和冻存液混合后置于 -80°C 冰箱中保存,回输前在 37~42 $^\circ\text{C}$ 恒温水浴锅中复温。

1.3 预处理方案

均采用 Bu 联合 Vp16 组成的预处理方案。具体为 Bu 0.8 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,q 6 h,回输前第 2~5 天应用,4 d,静脉滴注。Vp16 200 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,1 次/d,回输前第 2~5 天应用,共 4 d,静脉滴注。

1.4 支持治疗与并发症防治

预处理前 1 周口服复方新诺明、诺氟沙星、制霉菌素片等清洁肠道准备。预处理前 1 天药浴后均入住无菌层流病房,常规中心静脉置管护理。预处理期间,给予止吐、碱化、水化及重要脏器保护治疗,行静脉高营养支持及漱口、坐浴等处理。给予阿昔洛韦滴眼液和氧氟沙星滴眼液预防病毒性或

¹ 郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院血液科 河南省血液病研究所(郑州,450003)
通信作者:宋永平, E-mail: songyongping@medmail.com.cn

细菌性角膜结膜炎。依据既往有无真菌感染病史,预处理开始即给予氟康唑或伏立康唑预防真菌感染。骨髓抑制期给予广谱抗生素预防感染。血红蛋白 $<60\text{ g/L}$ 、血小板计数 $<20\times 10^9/\text{L}$ 或有出血倾向时,输注辐照红细胞或血小板。

2 结果

2.1 造血重建

27 例患者均顺利获得粒系重建,中性粒细胞绝对值 $>0.5\times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 13(10~34) d。

25 例患者顺利获得巨系重建,不输注血小板状态下,血小板计数 $>20\times 10^9/\text{L}$ 的中位时间为 15(10~192) d。5 例患者巨系重建大于 30 d。2 例患者巨系未获得重建,中危组和高危组患者各 1 例,分别在移植后 3 个月和 6 个月时复发。

2.2 移植后并发症

所观察病例中,移植后并发症主要是血液学毒性、感染和黏膜炎。27 例患者中 5 例出现肺部感染(其中 3 例既往有肺部真菌感染病史),1 例出现肛周感染,1 例出现肠道感染,均通过经验性抗感染治疗控制。所有患者均合并黏膜炎。出现口腔黏膜炎患者中,Ⅰ级 16 例,Ⅱ级 9 例,Ⅲ级 2 例。出现腹泻症状患者中,轻度腹泻 24 例,中度腹泻 3 例。所有患者均出现Ⅳ度骨髓抑制。2 例女性患者出现停经症状。

2.3 移植后随访

27 例患者移植后均定期复查。移植后每 3 个月检测微小残留病灶,如有复发趋势,则给予干扰素、白细胞介素-2 甚至化疗。22 例(81%)获得持续缓解,截至随访日期,中位缓解期为 24(2~46)个月。5 例原发病复发,其中 4 例为血液学复发,1 例为分子生物学复发。复发的中位时间为 5(3~34)个月,其中低危组 1 例(移植后 34 个月分子生物学复发),中危组 3 例(复发时间分别为移植后 3、5、6 个月),高危组 1 例(复发时间为移植后 3 个月)。4 例血液学复发患者均放弃治疗,1 例分子生物学复发患者化疗后已获 CR2。1 例高危组患者于移植后第 9 个月死于肺部感染。截至随访日期,22 例存活患者中位随访时间为 23.5(2~46)个月,其中除 1 例复发需间断化疗外,其余均无需长期住院治疗。

3 讨论

AML 是造血系统常见的恶性肿瘤,尽管近年来传统的化疗方案不断改进,仍只能改善临床症状,反复化疗致患者耐受性差,复发率高,仅能使小部分患者维持长期生存^[2]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)通过移植前的清髓预处理和移植后的移植物抗白血病效应,降低了 AML 的复发率。但 allo-HSCT 存在植入失败率高、移植并发症(如移植物抗宿主病)发生率高、移植相关死亡率

高、生存质量差等缺陷。auto-HSCT 在治疗 AML 方面,疗效显著优于传统化疗, Vellenga 等^[1]将单纯化疗与 auto-HSCT 治疗的 AML 患者进行了比较,发现 auto-HSCT 较单纯化疗具有更低的复发率(58% vs 70%)及更高的 5 年无复发生存率(38% vs 29%)。尤其适用于中等预后组患者, auto-HSCT 较单纯化疗或 allo-HSCT 有更好的长期生存率(62% vs 41% vs 44%)^[3]。

移植前预处理是 auto-HSCT 的重要环节,有效的预处理方案是降低移植相关复发率、死亡率及提高患者无病生存率的关键。最佳的 auto-HSCT 预处理方案应具备有效清杀肿瘤细胞和较小毒性等特点。经典的白消安和环磷酰胺(Bu/Cy)方案目前仍是 HSCT 的标准预处理方案,该方案可用于 auto-HSCT 和 allo-HSCT 治疗中,但该方案中 Cy 更多是起到免疫抑制的作用,清除微小残留病灶作用有限,且其相关的心脏、消化道和膀胱毒性很强,心功能不全,出血性膀胱炎及黏膜炎发生率高,继发感染率亦高,尤其是老年患者难以耐受。auto-HSCT 不牵扯到移植排斥的问题,所以不必要进行强烈的免疫抑制。因此一些学者不断地对 auto-HSCT 的预处理方案进行改造。考虑蒽环类药物可增强对 AML 患者肿瘤细胞的清除效果,将蒽环类药物伊达比星替代环磷酰胺,与 Bu 组成 IBU 方案。Hong 等^[4]采用此方案预处理治疗 32 例 AML,所有患者均获得造血重建,1 例发生移植相关死亡。中位随访 30 个月,共有 75% 患者存活,其中 62.5% 患者持续 CR;34.5% 患者复发。程英英等^[5]也采用此方案治疗 10 例 AML 患者,其中高危组 4 例,中低危组 6 例,中位随访 14 个月,9 例存活,3 例复发,其中 2 例为预后高危组,1 例为低危组,1 例死于脑出血。但伊达比星虽能加强清髓效果、减少移植后复发率,但其相关的心脏毒性及严重黏膜炎、继发严重感染等概率也大大增加^[4]。

Vp16 为表鬼臼毒素衍生物,是细胞周期特异性药物,通过代谢产生自由基,杀伤肿瘤细胞,作用于细胞分裂 S 期和 G2 期(主要是 S 期),阻止细胞的有丝分裂;也可抑制 DNA 拓扑异构酶-II,引起 DNA 断裂,从而诱导白血病细胞凋亡。它是一种广谱抗肿瘤药,特别对造血系统恶性肿瘤有效。本中心宋永平教授等早在 1996 年采用马法兰、阿糖胞苷、环磷酰胺(MAC)预处理方案行 auto-HSCT 治疗 13 例 AML 患者(CR1 9 例,CR2 4 例),中位随访 18 个月,8 例(61%)获持续缓解 32(17~53)个月,其中 4 例 CR2 移植患者中,2 例分别持续缓解 48 和 28 个月,预计 5 年无病生存率为 61.2%。其预处理相关毒性主要表现在口腔黏膜(52.9%)和胃肠道(42.2%),且 Cy(60mg/kg)相关的心脏

(下转第 385 页)

参考文献

- [1] Sarangi S N, Golightly M, Weber J, et al. A family with bolzano-type Bernard-Soulier syndrome carries a benign A1939T MYH9 mutation[J]. Platelets, 2013, 24:81—84.
- [2] Lopez JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, et al. Bernard-Soulier syndrome[J]. Blood, 1998, 91:4397—4418.
- [3] Lanza F. Bernard-Soulier syndrome (hemorrhagic thrombocytic dystrophy) [J]. Orphanet J Rare Dis, 2006, 1:1—6.
- [4] Kunishima S, Imai T, Kobayashi R, et al. Bernard-Soulier syndrome caused by a hemizygous GPIIb β mutation and 22q11. 2 deletion[J]. Pediatr Int, 2013, 55: 434—437.
- [5] Savoia A, Kunishima S, De Rocco D, et al. Spectrum of the mutations in Bernard-Soulier syndrome[J]. Hum Mut, 2014, 35:1033—1045.
- [6] Okoli S, Madan B, Mwirigi A, et al. A diagnostic di-

lemma: variant Bernard-Soulier syndrome, a difficult clinical and genetic diagnosis[J]. Haemophilia, 2015, 21:510—513.

- [7] Mishima S, Nakao K, Ikeno M, et al. Hemostasis management of tooth extraction in a patient with Bernard-Soulier syndrome and a severe bleeding tendency: A case report[J]. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol, 2014, 27:525—528.
- [8] Balci YI, Gözkeser E, Polat A, et al. Perioperative management of tonsillectomy and circumcision of a patient with Bernard-Soulier syndrome: case report[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2014, 25:907—908.
- [9] Kanaji S, Fahs SA, Ware J, et al. Non-myeloablative conditioning with busulfan before hematopoietic stem cell transplantation leads to phenotypic correction of murine Bernard-Soulier syndrome[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12:1726—1732.

(收稿日期:2017-03-24)

(上接第382页)

毒性使此方案在临床应用中受到限制。近期本中心用 Vp16 替代 Cy, 与 Bu 联合组成预处理方案用于 AML 患者的 auto-HSCT。相关毒性主要表现在血液学毒性, 27 例患者虽均出现Ⅳ度骨髓抑制, 但均顺利获得粒系重建, 中位时间为 13 (10 ~ 34) d。中位随访至 23. 5 (2 ~ 46) 个月, 22 例 (81%) 获持续缓解, 较文献报道的 IBU 和 MAC 方案均有所提高 (81. 0% vs 62. 5% vs 61. 0%), 且黏膜炎和感染发生率及程度明显降低。5 例复发患者中, 4 例血液学复发, 1 例分子生物学复发, 其中低危组 1 例 (复发时间为移植后 34 个月), 中危组 3 例 (复发时间分别为移植后 3、5、6 个月), 高危组 1 例 (复发时间为移植后 3 个月)。复发患者中 4 例放弃治疗, 1 例分子生物学复发的患者化疗后已获 CR2。此外, 因 Bu 可致性功能减退或影响生育能力, 随访中有 2 例女性患者出现停经症状, 故移植前应做详细的风险告知, 对有生育需求的患者应避免应用此方案。

27 例患者中 5 例患者巨系重建延迟, 主要考虑以下因素: ①巨核细胞发育异常, 致血小板生成受损; ②既往多周期大剂量化疗致骨髓微环境受损, 其中包括血管微环境和内皮微环境; ③抗体因素导致血小板破坏增加。8 例高危患者中仅有 1 例复发, 提示 auto-HSCT 并非高危 AML 患者的绝对禁忌, 若无经济能力、无合适供体等, auto-HSCT 不失为一条理想选择。1 例低危患者移植后复发, 考虑存在目前未发现的不良预后因素等可能。当然这

些结论需要多中心、大样本量临床研究加以验证。

本研究表明 Bu + Vp16 作为一种新的 auto-HSCT 预处理方案对 AML 是安全和有效的, 且其毒副作用小, 治疗费用低。但由于病例数还不够多, 随访时间不够长, 其确切疗效还有待大样本数据进一步证实。

参考文献

- [1] Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2011, 118: 6037—6042.
- [2] Godder K, Eapen M, Laver JH, et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation for children with acute myeloid leukemia in first or second complete remission: a prognostic factor analysis[J]. J Clin Oncol, 2004, 22:3798—3804.
- [3] Pfirrmann M, Ehninger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukemia: a post-hoc analysis of the AML 96 trial[J]. Lancet Oncol, 2012, 13:207—214.
- [4] 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.
- [5] 程英英, 王彪, 曹香山, 等. 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 例的临床疗效[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(3): 241—243.

(收稿日期:2017-12-28)