

• 学术争鸣 •

[编者按]急性髓系白血病(AML)是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤。国内外指南中均推荐低危 AML 患者在 CR1 期首选中大剂量阿糖胞苷化疗作为巩固治疗,高危 AML 患者则应首选异基因造血干细胞移植,以期减少复发、改善预后;然而中危患者 CR1 期,中大剂量阿糖胞苷为基础的化疗、化疗联合自体造血干细胞移植、异基因造血干细胞移植均可作为巩固治疗的适宜选择,何者为优尚存争议。新的靶向药物、免疫治疗方案与传统治疗的联合也有助于提高此类患者的疗效及预后。为进一步提高大家对中危 AML 患者 CR1 期巩固治疗的认识,《临床血液学杂志》特别邀请在 AML 及造血干细胞移植的基础与临床研究中具有丰富经验的两位专家,郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院的魏旭东教授和解放军总医院第五医学中心的胡亮钉教授,在本期的学术争鸣中,对中危 AML 患者 CR1 期巩固治疗进行系统讨论,两篇文章各抒己见,对化疗、化疗联合自体造血干细胞移植、异基因造血干细胞移植的优缺点各有阐述,有助于血液科医生深化认识、对此类患者的巩固治疗方法进行恰当地选择。

中危 AML 患者 CR1 期是首选化疗 还是异基因造血干细胞移植?*

The first choice of consolidation therapies for intermediate-risk acute myeloid leukemia in first complete remission: Chemotherapy or allogeneic stem cell transplantation?

魏旭东¹ 米瑞华¹

[关键词] 急性髓系白血病;化疗;异基因造血干细胞移植

Key words acute myeloid leukemia; chemotherapy; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.004

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] A



专家简介:魏旭东,河南省肿瘤医院(郑州大学附属肿瘤医院)血液科主任,二级教授,博士生导师,国务院政府特殊津贴专家。担任中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组委员、《中华血液学杂志》编委,《白血病·淋巴瘤》杂志编委、中国免疫协会血液免疫专业委员会常委、中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委、中国临床肿瘤学会(CSCO)抗白血病联盟常委、河南省免疫学会血液免疫专业委员会主任委员。以通讯或第一作者在 SCI 期刊发表论文影响因子累计 40 分以上,在“传统”中华系列杂志发表论文 80 余篇。主要进行血液肿瘤的临床诊疗工作,对急性髓系白血病有较深入研究,首创“CHAG”,“干白沙”和“维阿砷”方案治疗急性髓系白血病。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种在细胞遗传学或分子生物学方面具有高度异质性的造血系统恶性肿瘤,无论是 2017 版的成人 AML 中国指南,还是 NCCN 指南(2019.v2)以及 ELN(2017 AML)指南均指出低危患者 CR1 期给予中大剂量阿糖胞苷(Ara-C)方案巩固治疗,高危患者给予异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗,而中危患者的 CR1 期巩固治疗方案

仍不确定。在“精准治疗”的时代,我们应该追求个体化治疗。Allo-HSCT 虽然与低复发率有关,但也与高治疗相关死亡率(TRM)、移植物抗宿主病(GVHD)及感染相关,移植后患者的生活质量下降,以及同样会面临复发。中危患者的预后不仅与患者的年龄、身体状况、基础疾病、细胞遗传学及分子生物学相关,还与 CR1 期的微小残留病(MRD)水平相关。随着新药的不断出现(如核苷类似物、甲基化转移酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂和靶向治疗药物等)以及治疗手段的不断更新(包括免疫治疗等),在巩固治疗的选择方面,我们应对中危 AML

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划省部共建项目(No: 201701027)

¹ 郑州大学附属肿瘤医院/河南省肿瘤医院(郑州,450008)
通信作者:魏旭东, E-mail: weixudong63@126.com

患者再进行亚组分析,不仅要提高疗效,更应该尽可能地减少不良反应、降低治疗成本并提高患者生活质量。总体而言,我认为中危 AML 患者 CR1 期应首选化疗[包括自体造血干细胞移植(auto-HSCT)],理由如下。

1 中危 AML 患者具有高度的异质性

1.1 异质性 1

依据 ELN 指南,1681 例中危组成人 AML 患者的核型分布结果显示^[1],正常核型占 84%,其余异常者依次为+8,t(9;22)(p22;q23),+21,+13,+11,-Y,del(20q),del(9q),del(7q)。中危 AML 患者的细胞遗传学具有高度异质性。

2013 年 5 月美国肿瘤基因组研究网络(TCGA)AML 检测发现:260 个基因突变 $\geq$ 突变,23 个基因属高再现性。而三大指南[2017 版的成人 AML 中国指南、NCCN 指南(2019.v2)以及 ELN (2017 AML)]的 AML 患者危险度分层,仅仅是基于传统的部分细胞遗传学和分子生物学。且指南上仅仅涉及部分基因变异,近两年发现的多个新的基因突变并未纳入 AML 危险分层,特别是共生突变。因此,指南对中危 AML 的界定不能反映个体化。

德国 AML 研究组对 485 例年轻正常核型 AML(CN-AML)患者基因突变分析数据显示,共生基因突变发生频率高,比如 NPM1 并 FLT3ITD,CEBPA 并 FLT3ITD,NPM1 并 CEBPA 等。另外 2012 年 Patel 等^[2]发现 AML 患者中共生突变的影响不容忽视,且中危组较低/高危组具有更高的共生突变发生率。因此,我们应对中危 AML 患者纳入更多的基因突变[如 NPM1^{mut} FLT3-ITD^{high},NPM1^{wt} FLT3-ITD^{low-wt},t(9;22)(p21.3;q23.3),MLLT3-,KMT2A,染色质修饰因子突变(STAG2,BCOR,MLLPTD,EZH2 和 PHF6 等),RNA 剪接因子突变(SRSF2,SF3B1,U2AF1 和 ZRSR2 等)],从而进行更精确的分层。依据更多的基因突变将 ELN 指南分别进行 4 分法(分为预后良好组、中危-I 组、中危-II 组及预后差组)和 5 分法(分为预后良好组、中危-I 组、中危-II 组、预后差组及预后极差组),从而得出更为精确的预后分层,各层之间的预后差异(总生存)分别具有统计学意义^[3]。

因此,我们应全面分析基因突变和共生基因突变在中危 AML 患者中的意义,从而选择有效的治疗手段。

1.2 异质性 2

AML 患者是一种老年性疾病,其发病时的中位年龄为 66 岁,且 69%的患者诊断时年龄 $\geq$ 55 岁,随着年龄增大,体能状态越差,常合并其他基础疾病,且其伴发的基因突变数目也逐渐增多^[4]。年

龄越大($\leq$ 60 岁和 $>$ 60 岁),患者的预后越差,其总生存(OS)差异有统计学意义^[5]。年龄越大也更难以承受 allo-HSCT。另外,患者白细胞计数越高,预后越差,发病时白细胞计数 $\geq 100 \times 10^9/L$ 和 $< 100 \times 10^9/L$ 的患者,其 10 年的 pEFS 和 pOS 差异分别具有统计学意义。

1.3 异质性 3

MRD 和患者的反应类型(CR vs CRp vs CRi)是 AML 患者重要的、独立的预后指标。MRD⁺患者的复发率、OS 和无复发生存(RFS)均显著差于 MRD⁻患者^[6]。

Buccisano 等^[7]对 143 例 AML 患者依据治疗后的 MRD 进行分析,治疗前为标危核型和中危核型患者且治疗后 MRD⁻患者的 4 年 RFS 和 OS 分别为 70%和 63%,84%和 67%;治疗前为标危核型和中危核型患者且治疗后 MRD⁺患者的 4 年 RFS 和 OS 分别为 15 和 17%,38%和 23%,差异有统计学意义。MRD⁻和 MRD⁺的 FLT3 野生型患者 4 年 RFS 和 OS 分别为 54%和 17%,60%和 23%,差异仍有统计学意义。

GIMEMA 和 HOVON-SAKK 工作委员会已经将 MRD 作为中危 AML 患者缓解后 CR1 期治疗选择的一个重要参数;2017 版的 ELN 指南也已经将 MRD 作为临床参数写入其预后指标中。

诱导缓解后的 MRD 水平很大程度上决定患者的最终预后疗效,应包括治疗后 MRD 作为预后评估参数,因此我们应对中危 AML 患者再进行亚组分析,从而选择合适的治疗方法。

2 指南推荐中危 AML 患者化疗和 auto-HSCT

2019 年 NCCN 指南^[8]对小于 60 岁的中危 AML 患者推荐可选择 HD-Ara-C 或 ID-Ara-C+DNR 或 ID-Ara-C+CD33 单抗(GO)等;2017 版的中国诊疗指南^[9]指出中危 AML 患者可选择多疗程的大剂量 Ara-C;2~3 个疗程中大剂量 Ara-C 为基础的巩固治疗后行 auto-HSCT;或其他的巩固化疗方案等。

3 化疗治疗中危 AML 患者的疗效

Vydra 等^[10]共纳入 4 个研究中心参与的 310 例经过 1 个或 2 个诱导缓解化疗达 CR1 的细胞遗传学中危的 AML 患者,其中仅有 77.2%的患者完成缓解后治疗,包括 43.6%患者 CR1 接受 allo-HSCT,20.4%患者接受 3 个周期的大剂量阿糖胞苷(HIDAC)化疗,13.3%患者接受 2 个周期的中剂量阿糖胞苷(IDAC)化疗(主要是年龄大于 60 岁患者)。3 年无复发相关死亡率在 HIDAC 和 allo-HSCT 分别为 0 vs 21.9%($P<0.00001$);3 年复发率在 HIDAC 和 allo-HSCT 分别为 58.9% vs 29.3%($P<0.00001$);3 年 OS 在 HIDAC 和 allo-HSCT 分别为 67.5% vs 63.4%,差异无统计学意

义($P=0.5876$)。

4 auto-HSCT 治疗 AML 的疗效

4.1 在以中危 AML 患者为主的大样本研究中,auto-HSCT 与同胞全合供者移植相比,两者有同样疗效

2016 年一项日本的研究^[11]回顾性分析成人 AML 患者 CR1 期 auto-HSCT 与同胞匹配的 allo-HSCT 的疗效。其中自体外周血造血干细胞移植 375 例,异基因骨髓移植 521 例,异基因外周血造血干细胞移植 380 例。结果显示,auto-HSCT 组复发率略高于 allo-HSCT 组患者(33% vs 26% vs 28%, $P=0.076$);移植相关死亡率显著低于 allo-HSCT 组患者(8% vs 15% vs 21%, $P<0.001$)。多因素分析显示,3 组患者的无白血病生存(LFS)率、OS 率均差异无统计学意义。

国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)的研究^[12]比较了 AML 患者 CR1 期进行 auto-HSCT 与同胞匹配 allo-HSCT 的疗效。其中自体移植、异基因骨髓移植、异基因外周血干细胞移植组 5 年累计复发率分别为 45%、20%、26%,5 年治疗相关死亡率分别为 8%、19%、20%。结果表明同胞供者 allo-HSCT 和 auto-HSCT 治疗的 5 年 LFS 率和 OS 率均差异无统计学意义。

4.2 在中危 AML CR1 期的患者中,与无关供者和单倍型移植相比,auto-HSCT 优于或等于它们的疗效

2017 年一项日本的研究^[13]比较正常核型 AML 患者 CR1 期 auto-HSCT 与 MUD-HSCT 的疗效。分析 CR1 期正常核型 AML 患者行 APB-SCT(177 例)与 HLA 相合无关供者骨髓移植(173 例)的疗效对比。结果显示,2 组 LFS 率(64% vs 58%, $P=0.16$)、OS 率(66% vs 64%, $P=0.83$)均差异无统计学意义。

2016 年来自 EBMT 的 ALWP 的一项前瞻性、倾向评分的加权分析法^[14]比较 AML 患者 CR1 期进行 auto-HSCT 与匹配 MUD-HSCT 和不匹配的 MUD-HSCT 的疗效,结果发现中危 AML 患者全相合 URD allo-HSCT 组和 auto-HSCT 组患者 OS 差异无统计学意义[(60±5)% vs (60±4)%, $P=0.9$];部分相合 URD allo-HSCT 组 OS 率低于 auto-HSCT 组[(48±4)% vs (60±4)%, $P=0.049$]。

4.3 非去 T 细胞单倍体移植 vs 自体移植的疗效

一项来自 EBMT 的配对分析^[15]纳入了 2 259 例 ASCT 及 234 例非去 T 单倍体移植急性白血病患者,配对因素包括年龄、诊断(AML, ALL)、移植状态(CR1, CR2)、诊断至移植时间、遗传学分层。共成功筛选 356 例 ASCT 及 188 例 haplo-HSCT 患者。结果显示,AML 患者中自体移植组及单倍

体移植组 LFS 率及 OS 率无显著差异;中危遗传学风险组 AML 患者 CR1 期自体移植组 OS 率优于单倍体移植组(71% vs 58%, $P=0.03$)。

4.4 Meta 分析显示的中危 AML CR1 期 auto-HSCT 和异基因移植的疗效比较

2019 年 Li 等^[16]进行的一项 Meta 分析显示,与 auto-HSCT 相比,allo-HSCT 带来了减少复发率的获益,但具有高的 TRM。与 auto-HSCT 相比,对伴有 FLT3 突变的患者,同胞相合的 allo-HSCT 可以带来生存获益,而 FLT3 野生型患者并无获益。与 auto-HSCT 相比,同胞相合异基因移植会获益,但非血缘相合异基因移植 OS 无差异。

5 靶向药物治疗中危 AML 患者

2017 年,AML 的药物治疗出现了重大变革,美国 FDA 连续批准了 4 个新药,其中 2 个为小分子靶向药物(米哚妥林和 enasidenib)。到目前为止,已经获批用于治疗 AML 的小分子靶向药物包括 Bcl-2 抑制剂 ABT-199, IDH1 抑制剂 Ivosidenib, FLT3 抑制剂吉列替尼, SMO 抑制剂 Glasdegib。新的靶向药物的出现带来了 AML 临床治疗模式的改变,特别是对于复发难治和老年 AML 患者。

中危患者的基因突变可为靶向治疗提供靶点,含靶向药物的治疗方案可提高中危 AML 患者的疗效。

6 免疫治疗可作为中危 AML 患者的维持治疗

我们团队前期应用干扰素 α -1b、白细胞介素-2 联合沙利度胺(简称“干白沙”方案)治疗方案难治复发 AML^[17]取得一定效果,在 AML 维持治疗特别是干预治疗微小残留病阳性的 AML^[18],均得到了明显效果。

目前国外多个临床试验正在进行 AML 的细胞免疫和药物免疫治疗,有望进一步提高中危 AML 患者的疗效。

7 allo-HSCT 的弊端

2017 年 Preussler 等^[19]比较了 AML 患者 2 年内不同时间点进行异基因移植与单独化疗的平均费用,结果显示,AML 诊断 3 个月后移植组患者治疗平均费用显著高于化疗组。

2015 年 Kurosawa 等^[20]比较了异基因移植与化疗的长期生活质量,入组 524 例患者,186 例接受化疗(19 例自体移植),338 例接受异基因移植,采用 SF-36、FACT-Leukemia 及 EuroQOL5D (EQ-5D)评价 QOL,结果显示,不管是身体方面、精神方面还是从社会角色方面进行比较,二者均差异有统计学意义,即化疗患者生活质量明显优于移植患者。

2011 年 Armenian 等^[21]提示,与常规治疗肿瘤儿童和非肿瘤儿童相比,接受造血干细胞移植的

患儿的慢性健康状况和不良健康状况发生率及严重程度更高。

2015 年 Adhikari 等^[22]提示,异基因移植后继发实体肿瘤发生率高,而主要的危险因素为 cGVHD 和 TBI,异基因移植后继发实体肿瘤 10 年的发生率为 2.0%~6.2%。

因此,allo-HSCT 治疗 AML 花费高、移植后患者生活质量差以及易继发第二肿瘤。

综上所述,中危 AML 患者应依据全面的细胞分子生物学特征和治疗后的 MRD 水平进行危险度再分层,同时也要考虑患者年龄和白细胞数等参数;中外指南推荐化疗和自体移植为中危 AML 患者 CR1 后有效的治疗方法;与异基因移植相比,自体移植和化疗治疗 AML 患者同样有效;新的靶向治疗药物以及新的免疫治疗方案能进一步提高中危 AML 患者的疗效;allo-HSCT 治疗 AML 成本高、移植后患者生活质量差以及易继发第二肿瘤。

参考文献

- [1] Döhner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults; recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet[J]. *Blood*, 2010, 115:453—474.
- [2] Patel JP, Gönen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1079—1089.
- [3] Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients[J]. *Leukemia*, 2014, 28:1586—1595.
- [4] SEER Cancer Statistics, National Cancer Institute, USA 2002-2006. Available at <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/amyl.html>.
- [5] Döhner K, Paschka P. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2014, 2014:34—43.
- [6] Chen X, Xie H, Wood BL, et al. Relation of clinical response and minimal residual disease and their prognostic impact on outcome in acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33:1258—1264.
- [7] Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119:332—341.
- [8] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Acute myeloid Leukemia (Version 2.2019).
- [9] 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3):177—182.
- [10] Vydra J, Sálek C, Schwarz J, et al. Analysis of Real-world Data on Postremission Therapy for Acute Myeloid Leukemia With Intermediate Risk Cytogenetics in First Complete Remission[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18:106—113.
- [11] 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, 51:645—653.
- [12] 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, 98:185—192.
- [13] Mizutani M, Takami A, Hara M, et al. Comparison of Autologous and Unrelated Transplants for Cytogenetically Normal Acute Myelogenous Leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23: 1447—1454.
- [14] Saraceni F, Labopin M, Gorin NC, et al. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission; a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9:79.
- [15] Gorin NC, Labopin M, Piemontese S, et al. T-cell-replete haploidentical transplantation versus autologous stem cell transplantation in adult acute leukemia: a matched pair analysis[J]. *Haematologica*, 2015, 100: 558—564.
- [16] Li Z, Liu Y, Wang Q, et al. Autologous Stem Cell Transplantation Is a Viable Postremission Therapy for Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission in the Absence of a Matched Identical Sibling: A Meta-Analysis[J]. *Acta Haematol*, 2019, 141:164—175.
- [17] 魏旭东, 艾昊, 米瑞华, 等. 沙利度胺联合干扰素、白细胞介素-2 治疗复发难治性急性髓系白血病[J]. *中华内科杂志*, 2016, 55(11):875—877.
- [18] 米瑞华, 陈琳, 魏旭东, 等. 干扰素 α -1b、白细胞介素-2 联合沙利度胺方案干预治疗微小残留病阳性急性髓系白血病的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2):118—123.
- [19] Preussler JM, Meyer CL, Mau LW, et al. Healthcare Costs and Utilization for Patients Age 50 to 64 Years with Acute Myeloid Leukemia Treated with Chemotherapy or with Chemotherapy and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23:1021—1028.
- [20] Kurosawa S, Yamaguchi T, Mori T, et al. Patient-reported quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation or chemotherapy for acute leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50:1241—1249.
- [21] Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS)[J]. *Blood*, 2011, 118:1413—1420.
- [22] Adhikari J, Sharma P, Bhatt VR. Risk of secondary solid malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and preventive strategies[J]. *Future Oncol*, 2015, 11:3175—3185.