

中危急性髓系白血病患者缓解后移植的策略选择*

Transplantation strategies for patients with intermediate risk acute myeloid leukemia after remission

胡亮钉¹ 牛婧文¹

【关键词】 急性髓系白血病;中危患者;造血干细胞移植

Key words acute myeloid leukemia;intermediate risk patient;hematopoietic stem cell transplantation

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2019.09.005

【中图分类号】 R733.71 【文献标志码】 A



专家简介:胡亮钉,教授,主任医师,解放军总医院第五医学中心造血干细胞移植科主任。兼任中国免疫协会肿瘤生物治疗专业委员会副主任委员,国家卫生部血液科医师定期考核专家委员会委员,中国医师协会肿瘤规范化培训专业委员会常委,中国医师协会血液科医师分会常委,全军器官移植专业委员会委员,全军血液专业委员会委员。承担国家 863 课题及省部级课题 6 项。获国家科技进步一等奖 1 项,全军科技进步一等奖 1 项,全军科技进步二等奖 3 项。专注疑难血液病的诊断、治疗及造血干细胞移植。

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一组起源于髓系干、祖细胞的高度异质性疾病。60 岁以下的成人 AML 患者经联合诱导化疗后 80% 都可以达到完全缓解(complete remission, CR)^[1-2],但对于中危 AML,化疗或自体造血干细胞移植后复发率高达 55%~60%,5 年生存率低于 30%。因此,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是主要的选择。但化疗和自体造血干细胞移植具有并发症少、非复发死亡率(non-relapse mortality, NRM)低及生存质量高等特点,特别是随着免疫治疗的进展,后续维持治疗大大降低了化疗和自体移植的复发率,目前仍不失为治疗中危 AML 的方法。Koreth 等^[3]研究表明造血干细胞移植是预防复发最有效的方法,allo-HSCT 主要是依赖移植抗白血病(graft-versus-leukemia, GVL)效应降低白血病的复发率,但 GVL 作用的效果和强度在不同患者和白血病类型有很大差异,移植后移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)和感染等原因也不可避免地增加了移植相关 NRM,同时部分复发患者再次缓解后移植也能获得长期生存的机会。因此,HSCT 是否作为第

1 次缓解巩固治疗的标准方案仍未达成一致,如何平衡 allo-HSCT 风险/收益比对 AML 患者缓解后的治疗决策选择至为重要,成为改善 allo-HSCT 预后的关键。

过去 25~30 年发布的数据表明,在 CR1 期行 allo-HSCT 的患者复发率为 20%(±5%),明显优于用化疗作为巩固治疗的患者^[4-5]。然而,移植也不可避免的与 20%~25% 的非白血病死亡率有关,预期生存率为 50%~60%。2008 年在 JAMA 上发表了比较 allo-HSCT 和非 allo-HSCT 作为 CR1 期 AML 患者缓解后治疗方法的荟萃研究,该研究包括 24 个前瞻性临床研究,涉及 6000 多例患者,结果显示对于中危 AML 患者,allo-HSCT 在无病生存(disease-free survival, DFS)率和总生存(overall survival, OS)率方面均明显优于非 allo-HSCT。Cornelissen 等^[6]研究报告中危 AML 化疗和自体造血干细胞移植复发率为 50%~55%,allo-HSCT 后复发率为 20%~25%,显示 allo-HSCT 在中危 AML 中有明显优势;但进一步亚组分析显示,中危 AML 患者缓解后微小残留病(minimal residual disease, MRD)阴性的患者,化疗和自体移植组与 allo-HSCT 组并无明显差别。IBMTR 的研究也表明,对原来认为预后中等的正常核型 AML,如果具有 NPM1 分子突变而 FLT3-ITD 为阴性,是否行 allo-HSCT 的 DFS 无差别^[7]。然而,即使是 CBF 阳性的 AML 患者,其总的 5 年

* 基金项目:首都临床特色应用研究与成果推广(No: Z171100001017188)

¹ 解放军总医院第五医学中心(北京,100071)

通信作者:胡亮钉, E-mail: huliangding@sohu.com

DFS 也只有 50% 左右。因此,对此类患者 CR 后 MRD 监测至关重要,缓解后 2 个疗程 MRD 阳性患者化疗和自体移植后复发率高达 60%~80%,而 allo-HSCT 患者仅为 20%~25%。上述结果证实,中危 AML 缓解后定期监测和随访 MRD 对指导和决定是否做化疗或 allo-HSCT 有重要的意义。

CR 期中危 AML 患者行 allo-HSCT 的指征取决于供者的类型。研究显示这类患者行亲缘全相合 allo-HSCT 有较高的 DFS 和总 OS^[8]。对预后影响因素的探讨有利于指导诱导后的治疗,根据我中心的经验,能够预测复发的独立因素有:①危险分层;②治疗反应及 MRD;③NRM 评估。

危险分层(risk classification):随着近 10 年对白血病生物学认识的提高,越来越多的细胞遗传学和分子遗传学标志以及 MRD 的检测被应用到 AML 的诊断及预后的判断。除公认的 FLT3、c-kit、CEBP α 和 NPM1 外^[9],越来越多的新的分子突变如 DNMT3A、IDH1 和 IDH2 等被研究证实具有判断预后作用^[10-11];2017 年 ELN 基于 AML 的分子遗传学和基因对 AML 分层做了明确的定义,根据分层对指导 AML 的治疗,特别是缓解后治疗和是否行造血干细胞移植至关重要。细胞遗传学:很多年以前人们就意识到白血病原始细胞细胞遗传学上的病变表现与治疗效果之间存在密切的关系。例如,对于存在 5 号或 7 号染色体异常,3q-,t(9;22)和 3 个以上异常核型的患者,单纯化疗的复发率高达 80%。除了上述异常核型和 60% 的年轻患者携带的正常核型外,其他所有的异常核型都归为中危组,其复发率约为 50%~55%。分子学病变:FLT3 是近年来发现被认为具有预测预后的分子。30% 的患者出现 2 种形式的 FLT3 突变^[12-15]。多数(25%~30%)为受体近膜结构域的内部串联重复序列(ITD)突变,约 7% 为活化环的点突变。有研究提出 ITD 突变能够高度预测复发,重复序列的数目与预后可能也存在一定联系。相反 TKD 突变可能是暗示预后良好的因素。MRC 的一项大型试验研究表明^[13],携带中危异常核型的患者,同时存在一种基因突变的复发率是 74%,不存在基因突变的复发率为 48%。最近研究发现核型正常的患者中,50% 存在 NPM1 基因突变^[16]。如果只存在这一种突变,则是提示预后良好的因素。它常与 FLT3 突变共同存在,增加了其不良预后的风险^[17-18]。约 15% 核型正常的患者存在 CEBP α 基因突变,提示预后良好^[19]。随着病例分析数不断增加,其他突变和异常表达可能会随之被人们发现,详见 2017 ELN 危险分级^[20]。

治疗反应及 MRD:治疗失败:患者一旦复发,其二次缓解的可能性和持续时间则取决于年龄、第 1 次缓解的持续时间以及最初的细胞遗传学风险

分层,与再次诱导治疗相关性较小^[21]。MRD:经过几十年的长期发展,通过多参数流式细胞仪或 PCR 技术对 AML 治疗后 MRD 的评估可以很好地预测患者预后^[22-24]。目前国际已有多个中心将 MRD 作为中危 AML 患者缓解后治疗类型选择的参考因素之一。达到 CR1 后,MRD 阴性的患者可通过自体造血干细胞移植巩固,MRD 阳性患者可进行 allo-HSCT。

NRM 评估(non-relapse mortality risk scores):女性供者男性受者移植:Y 染色体上的基因能编码 mHAs(minor H antigens),在女性供者男性受者配对移植中,针对 Y 染色体上 mHAs 的供者 T 淋巴细胞能引起 GVHD 和 GVL 效应^[25],研究证实女性供者男性受者配对移植比其他类型移植有更高的移植相关 NRM、更强的 GVL 效应和较低的复发率^[3,26]。年龄是决定预后的重要因素,也是选择 allo-HSCT 的主要限制因素。成年患者在 CR 期行 allo-HSCT 比单纯化疗有更长的总 OS^[27]。年老的患者比年轻的患者有更高的移植相关 NRM。减低剂量预处理造血干细胞移植(RIC-HSCT)的应用扩大了造血干细胞移植应用的范围,过去由于年龄或同时患有其他疾病的因素不能进行移植的 AML 患者现在也可以考虑移植。这种方法的目的在于利用供者淋巴细胞介导的 GVL 效应,而不是依赖高剂量的细胞毒性药物来根除残留病灶,从而降低了毒性而未减少 GVL 效应^[28]。此种方法更适用于老年患者,特别是中危组的老年患者。然而 GVL 效应的产生需要时间,由于这种方案细胞毒性较低,而且要达到完全供者嵌合的时间也常延迟,因此早期复发是一个潜在问题,尤其对于进展快速的 AML,GVL 的发生可能要落后于潜在疾病的快速进展,目前策略是通过特殊药物或免疫调节剂使 GVL 作用提前发生,即预防 AML 复发。

综上,CR 期中危 AML 患者行 allo-HSCT 可以获得长期生存,但在实际操作中,应综合考虑患者年龄、危险分层、诱导化疗的治疗反应及 MRD、供者类型,充分评估患者进行 allo-HSCT 的获益与风险,选择最佳的缓解后治疗策略。

参考文献

- [1] Lowenberg B. Acute myeloid leukemia[J]. N Engl J Med, 1999, 341: 1051-1062.
- [2] Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, et al. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial[J]. Blood, 2001, 98: 1302-1311.
- [3] Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and me-

- ta-analysis of prospective clinical trials[J]. JAMA, 2009,301:2349—2361.
- [4] Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation[J]. Bone Marrow Transplantation, 1987,2:243—258.
- [5] Gale RP, Büchner T, Zhang MJ, et al. HLA-identical sibling bone marrow transplants vs chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission[J]. Leukemia, 1996,10:1687—1691.
- [6] Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2012,9:579—590.
- [7] Gale RE, Green C, Allen C et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia[J]. Blood, 2008,111:2776—2784.
- [8] Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? [J]. Blood, 2007,109:3658—3666.
- [9] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. Blood, 2009, 114:937—951.
- [10] Ley TJ, Li D, Walter MJ, et al. DNMT3A mutations in acute myeloid leukemia[J]. Nat Genet, 2011, 43: 289—290.
- [11] Peter P, Schlenk RF, Gaidzik VI, et al. IDH1 and IDH2 mutations are frequent genetic alterations in acute myeloid leukemia and confer adverse prognosis in cytogenetically normal acute myeloid leukemia with NPM1 mutation without FLT3 internal tandem duplication[J]. J Clin Oncol, 2010,28:3636—3643.
- [12] Nakao M, Yokota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the flt3 gene found in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 1996,10:1911—1918.
- [13] Kottaridis P, Gale R, Frew M, et al. The presence of a FLT3 mutation in AML adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: Analysis of 854 patients from the MRC AML 10 and 12 trials[J]. Blood, 2000,96:825A.
- [14] Meshinchi S, Woods WG, Stirewalt DL, et al. Prevalence and prognostic significance of Flt3 internal tandem duplication in pediatric acute myeloid leukemia[J]. Blood, 1995,64:89—94.
- [15] Levis M, Small D. FLT3: ITD does matter in leukemia[J]. Leukemia, 2003,17:1738—1752.
- [16] Döhner K, Schlenk RF, Habdank M, et al. Mutant nucleophosmin (NPM1) predicts favorable prognosis in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: interaction with other gene mutations[J]. Blood, 2005,106:3740—3746.
- [17] Verhaak RG, Goudswaard CS, van Putten W, et al. Mutations in nucleophosmin (NPM1) in acute myeloid leukemia (AML): association with other gene abnormalities and previously established gene expression signatures and their favorable prognostic significance[J]. Blood, 2015,106:3747—3754.
- [18] Thiede C, Koch S, Creutzig E, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1 485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML) [J]. Blood, 2006,107:4011—4020.
- [19] Liang DC, Shih LY, Huang CF, et al. CEBPalpha mutations in childhood acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2005,19:410—414.
- [20] Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel[J]. Blood, 2017,129:424—447.
- [21] Breems DA, Van Putten WL, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse[J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 1969—1978.
- [22] Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, et al. Curability of patients with acute myeloid leukemia who did not undergo transplantation in first remission[J]. J Clin Oncol, 2013,31:1293—1301.
- [23] Terwijn M, van Putten WL, Kelder A, et al. High prognostic impact of flow cytometric minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia: data from the HOVON/SAKK AML 42A study[J]. J Clin Oncol, 2013,31:3889—3897.
- [24] Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pretransplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. J Clin Oncol, 2011, 29: 1190—1197.
- [25] Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13: 601—607.
- [26] Spierings E, Kim YH, Hendriks M, et al. Multicenter analyses demonstrate significant clinical effects of minor histocompatibility antigens on GvHD and GvL after HLA-matched related and unrelated hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013,19:1244—1253.
- [27] Kollman C, Spellman SR, Zhang MJ, et al. The effect of donor characteristics on survival after unrelated donor transplantation for hematologic malignancy[J]. Blood, 2016,127:260—267.
- [28] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of Patients with Acute Myeloid Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research Study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015,21:454—459.