

异基因造血干细胞移植治疗难治复发 急性髓系白血病热点问题

冯四洲¹ 姜尔烈¹

[关键词] 难治复发;白血病,髓系,急性;治疗

[中图分类号] R733.71 [文献标志码] C [文章编号] 1004-2806(2013)09-0597-03



专家介绍:冯四洲,中国协和医科大学医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。现任中国医学科学院血液学研究所血液病医院造血干细胞移植中心副主任,中国药物临床试验机构联盟血液专业药物临床研究协作组伦理委员会委员、天津市生物医学工程学会理事,天津市医学会血液学分会委员、天津市医学会输血分会委员。《临床血液学杂志》、《生物医学工程与临床杂志》、《内科急危重症杂志》编委,《中华血液学杂志》、《中华放射医学与防护杂志》、《中华造血干细胞与细胞杂志》通信编委。1999年7月至2001年7月在日本东京大学做博士后研究,长期从事造血干细胞移植基础与临床研究,发表学术论文160余篇,参加12部血液病专著的编写,获得省部级科技进步奖5项。2010年天津市五一劳动奖章获得者。

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈急性髓系白血病(AML)的重要手段,而移植前患者获得完全缓解(CR)是提高疗效,减少复发的关键。但AML即使采用了足够强度的诱导治疗,仍有20%~30%的年轻患者和40%~50%的老年患者不能取得CR,且近半数取得CR的患者最终会复发。对于这些难治复发AML患者,常规化疗效果不佳,allo-HSCT是挽救治疗的最佳方法^[1]。对这一观点学者们已毫无争议,而目前争论最多的热点问题包括:移植前的再诱导治疗是否必要,哪些患者适合再诱导治疗抑或应该直接进行allo-HSCT,最佳预处理方案的选择等,本文重点讨论这些热点问题。

1 移植前的再诱导治疗能否使患者获益?

CR AML患者接受allo-HSCT的生存率显著高于非CR患者,因此大多数学者都会尝试在移植前对难治复发患者进行再诱导化疗,力求使患者在血液学缓解的状态下进行allo-HSCT。但是问题在于,多数复发患者对再诱导治疗疗效不佳,甚至会因化疗导致患者一般状况更差,发生严重感染如肺侵袭性真菌感染等,因而丧失移植机会。对于预期缓解可能性较小的AML患者,再诱导治疗可能导致患者脏器损伤并可能增加肿瘤细胞耐药的风险,因此弊大于利。那么对具体的某例患者如何决定进行再诱导化疗,还是直接进行移植,有几项回

顾性研究的结果显示,再诱导前患者的一些预后指标可以预测化疗的缓解率,这些预后指标有助于确认哪些难治复发患者可能对再诱导化疗疗效较好。Estey等(1997)研究显示,对于复发的AML患者,再诱导化疗的缓解率取决于复发前第1次完全缓解期(CR1)的长短。对于CR1<12个月的患者,再诱导的缓解率只有14%;对于CR1<12个月而经再诱导仍未取得缓解的患者,即使再接受进一步化疗,缓解的可能性也极小。Breems等^[1]研究显示,除缓解期的长短以外,患者年龄较大、具有预后不良的染色体核型以及先前有造血干细胞移植病史(包括自体或异体)都是患者再诱导缓解率较低、预后较差的重要参数。作者根据这些参数设计了一个积分系统,根据积分将第1次复发的AML患者分为预后较好(积分1~6分)、中等(积分7~9分)和较差(积分10~14分)三组。其中CR1持续时间>18个月积0分,7~18个月积3分,≤6个月积5分;AML确诊时染色体核型为t(16;16)或inv(16)积0分,t(8;21)积3分,其他积5分;复发时年龄≤35岁积0分,36~45岁积1分,>45岁积2分;非HSCT复发者积0分,HSCT复发者积2分。结果发现,预后较差患者中,再诱导的CR率及5年总生存(OS)率分别仅为33%和4%,而预后较好组和中等组患者的5年OS率分别为46%和18%。此积分系统可以较准确地预测复发AML患者再诱导的缓解率和预后。Chevallier等^[2]的一项最近研究显示,除缓解期长短和细胞遗传学特征外,FLT-3-ITD也是判断再诱导缓解率

¹中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院(天津,300020)

通信作者:冯四洲,E-mail:sizhoufeng@medmail.com.cn

的独立预后因素。该研究中包括 138 例难治复发 AML 患者,再诱导采用了强烈化疗加抗 CD33 单抗的方案,总体 2 年无事件生存(EFS)率和 OS 率分别为 29%和 36%,占总体近 1/3 的预后不良组患者的再诱导缓解率和 2 年 OS 率分别为 42%和 12%,而预后良好组的 OS 率可达 58%。

以上研究的结论多建立在初次诱导化疗使用蒽环类药物加常规剂量阿糖胞苷的基础上,但近年来,越来越多的研究者在 AML 的诱导治疗中采用大剂量阿糖胞苷。对于这类患者如果初次诱导未缓解,再诱导的疗效如何?来自 M. D. Anderson 肿瘤中心的一项回顾性研究显示,在 285 例初次诱导化疗使用大剂量阿糖胞苷未缓解的患者中,再诱导的缓解率仅为 22%,具有不良预后核型、严重血小板减少和骨髓中原始细胞比例高者对再诱导 CR 率和生存期都是不良预后因素,而第 2 次挽救化疗的效果会更差^[3]。Giles 等(2005)报道了 594 例 AML 第 2 次再诱导化疗的结果,CR 率只有 13%,中位生存时间仅为 1.5 个月,尤其是第 1 次或第 2 次缓解期 < 6 个月以及伴有预后不良染色体核型的患者,CR 率低于 5%,1 年生存率为 0。

由此可见,使用目前的这些预后指标和评估系统可以在一定程度上预测难治复发 AML 患者再诱导的缓解率,同时得出一个显而易见的结论,即尽管不断有新药增加到挽救治疗方案中,目前所采用的再诱导方案疗效普遍较差。例如 CPX-351(一种包含阿糖胞苷和柔红霉素的脂质体复合物),在一期临床试验中用于治疗难治复发 AML 的 CR 率约为 20%,较传统的化疗方案并未显示出明显优势^[4]。

2 不经再诱导,直接进行 allo-HSCT 是否可行?

高危的难治或复发 AML 患者再诱导化疗缓解率很低,对这些患者直接将 allo-HSCT 作为挽救治疗是否能使患者获益?一些较小系列(病例数 < 100 例)的回顾性研究分析结果显示,处于未缓解状态直接进行 allo-HSCT 的 AML 患者的长期生存率为 20%~30%^[5]。较早的大系列报道来自法国的协作组 SFGM,由 Michallet 等(2000)报道。该研究在 379 例接受 allo-HSCT 的难治复发 AML 患者中,230 例在未缓解情况下直接接受移植。结果发现,接受再诱导治疗并获得 CR 的患者移植后 OS 率为 32%,部分缓解(PR)者和未缓解(NR)者的 OS 率分别仅为 13%和 11%,未行再诱导化疗直接移植者 OS 率为 9%。患者年龄 < 15 岁、CR1 期较长、HLA 全相合同胞供者以及男性供者移植后预后相对较好。allo-HSCT 作为难治复发 AML 挽救治疗的最新、最大系列的报道来自国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)2010 年的数据^[6],其病例数超过 2 000 例,3 年 OS 率为

19%。多因素分析结果显示,CR1 持续时间、外周血中原始细胞比例、患者一般状况、染色体核型以及供者类型都是影响疗效的预后因素。根据这些预后因素划分出的高危组患者的 OS 率不足 10%,与之相比,预后较好组患者 allo-HSCT 后 3 年 OS 率达 42%。初次诱导化疗失败后直接进行 allo-HSCT 者预后最好,提示难治患者应尽早接受 allo-HSCT,而不是尝试反复化疗。

从以上数据可以看出,难治复发 AML 患者经过再诱导获得 CR 者接受 allo-HSCT 的疗效明显好于 PR 和 NR 者。随之而产生的问题是,是否有必要对所有难治复发 AML 患者在移植前接受再诱导化疗。Schmid 等^[7]的研究认为,以下难治复发 AML 移植前不必要进行再诱导化疗:经 2 个疗程诱导治疗 NR 的原发耐药 AML 患者,CR1 后半年内复发者,复发后经大剂量阿糖胞苷包含方案再诱导未缓解者以及 2 次以上复发者。虽然此研究中缺乏细胞遗传学和 FLT-3 突变的数据,但多数患者符合 Breems 等^[1]、Estey 等(1997)和 Chevalier 等^[2]的研究中高危患者的特点。他们在患者减低剂量预处理(RIC)中加用了氟达拉滨、安吡啶和阿糖胞苷等药物,allo-HSCT 后 4 年 OS 率达 32%。移植前的化疗次数是决定移植预后的重要因素,预后与化疗疗程数呈负相关,接受 2 个疗程以下化疗的患者预后较好,OS 率接近 60%。综合以上研究可以得出初步结论,临床医生决定 1 例 NR 的 AML 患者移植前是否进行再诱导应该进行必要的风险评估,一般状况较好、复发较晚、无不良细胞遗传学和分子学特征以及原始细胞比例较低的 AML 患者再诱导治疗预期缓解率超过 50%^[8-9]。对于此类患者可以在移植前尝试再诱导化疗;而对于耐药风险较高的高危患者,如早期复发、有不良细胞遗传学改变或 FLT-3 突变者,再诱导化疗的缓解率不足 20%^[2-3,10]。这类患者直接接受 allo-HSCT 作为挽救治疗更为合理,因为这类患者再诱导化疗获益极少,反而可能由于化疗导致脏器损伤和继发感染,从而增加移植的风险。

3 对于未取得缓解的 AML 患者,如何选择合适的预处理方案?

如前所述,接受再诱导治疗并获得 CR 的难治复发 AML 患者移植后预后最好,PR 和 NR 患者的 OS 依次递减。这主要是由于 NR 患者接受 allo-HSCT 时体内白血病负荷较大,对于这些患者是否适合使用传统的预处理方案,是否能够通过改良预处理最大限度清除残留的白血病细胞是近年来研究的热点。Schmid 等^[7]对传统的预处理方案进行了改良,他们的 FLAMSA-RIC 方案首先使用氟达拉滨(30 mg/m² × 4 d)、阿糖胞苷(2 g/m² × 4 d)和安吡啶(100 mg/m² × 4 d)以减少白血病

负荷,随后采用减低剂量的全身放疗(TBI)、环磷酰胺以及抗胸腺球蛋白以促进植入,90%以上患者在预处理前处于未缓解状态,移植结果令人鼓舞,allo-HSCT后1年和4年OS率分别达54%和32%,无白血病生存(LFS)率分别达47%和30%。Schneidawind等^[11]的研究进一步证实了FLAMSA-RIC方案的疗效,62例复发和难治AML患者移植后2年EFS率和OS率分别为26%和39%,根据细胞遗传学和分子学划分的预后中危-1、中危-2和高危组的allo-HSCT后2年OS率分别为70%、34%和38%,60岁以上和以下患者的2年OS率分别为31%和46%。Chemnitz等^[12]对FLAMSA-RIC方案进行了进一步改良,考虑到TBI的毒副作用,尤其是远期并发症较多,而且在老年患者中应用受限,该研究使用苏消安(Treosulfan)取代了预处理方案中的TBI,allo-HSCT后1年OS率达62%。上述研究为难治愈复发患者的移植预处理方案改良提供了新的思路,其疗效还有待于更多的前瞻性对照临床试验结果加以证实。

CPX-351由于髓外毒性较低、骨髓中的药物浓度显著高于其他器官,成为造血干细胞移植预处理的理想药物,将其整合到RIC预处理方案治疗难治愈复发AML的一期临床试验正在进行中。初步结果显示,移植后100天OS率和LFS率分别为85%和78%,但病例数较少,其有效性还有待进一步证实^[13]。其他新药,包括Vosaroxin等也有望进一步提高allo-HSCT治疗难治愈复发AML的疗效^[14]。由于新药的不断出现、造血干细胞移植技术的不断改进以及疗效的不断提高,allo-HSCT会为更多难治愈复发白血病患者提供越来越多的生存机会,将成为此类患者的一线治疗选择。

参考文献

- [1] BREEMS D A, VAN PUTTEN W L, HUIJGENS P C, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:1969-1678.
- [2] CHEVALLIER P, LABOPIN M, TURLURE P, et al. A new Leukemia Prognostic Scoring System for refractory/relapsed adult acute myelogenous leukaemia patients: a GOELAMS study [J]. *Leukemia*, 2011, 25:939-944.
- [3] RAVANDI F, CORTES J, FADERL S, et al. Characteristics and outcome of patients with acute myeloid leukemia refractory to 1 cycle of high-dose cytarabine-based induction chemotherapy[J]. *Blood*, 2010, 116: 5818-5823.
- [4] FELDMAN E J, LANCET J E, KOLITZ J E, et al. First-in-man study of CPX-351; a liposomal carrier containing cytarabine and daunoru-bicin in a fixed 5:1 molar ratio for the treatment of relapsed and refracto-

ry acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29: 979-985.

- [5] OYEKUNLE A A, KRÖGER N, ZABELINA T, et al. Allogeneic stem-cell transplantation in patients with refractory acute leukemia: a long-term follow-up [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37:45-50.
- [6] DUVAL M, KLEIN J P, HE W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28:3730-3738.
- [7] SCHMID C, SCHLEUNING M, SCHWERDTFEGGER R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2006, 108:1092-1099.
- [8] ROWE J M, TALLMAN M S. How I treat acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2010, 116:3147-3156.
- [9] FERRARA F, FAZI P, VENDITTI A, et al. Heterogeneity in the therapeutic approach to relapsed elderly patients with acute myeloid leukaemia; a survey from the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto (GIMEMA) Acute Leukaemia Working Party[J]. *Hematol Oncol*, 2008, 26:104-107.
- [10] LITZOW M R, OTHUS M, CRIPE L D, et al. Failure of three novel regimens to improve outcome for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukaemia; a report from the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148:217-225.
- [11] SCHNEIDAWIND D, FEDERMANN B, FAUL C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning following FLAMSA for primary refractory or relapsed acute myeloid leukemia [J]. *Ann Hematol*, 2013. [Epub ahead of print].
- [12] CHEMNITZ J M, VON LILIENFELD-TOAL M, HOLTICK U, et al. Intermediate intensity conditioning regimen containing FLAMSA, treosulfan, cyclophosphamide, and ATG for allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with relapsed or high-risk acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91:47-55.
- [13] GERGIS U, MCKENNA M, RITCHIE E, et al. A novel sequential treatment utilizing CPX-351 as salvage chemotherapy followed by a reduced intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation for patients with refractory leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant (Suppl)*, 2011, 17:S305-S306.
- [14] SCATENA C D, KUMER J L, ARBITRARIO J P, et al. Voreloxin, a first-in-class anticancer quinolone derivative, acts synergistically with cytarabine in vitro and induces bone marrow aplasia in vivo[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2010, 66:881-888.