DOI:10.16016/j.1000-5404.201601161

# 化疗联合微移植诱导治疗难治及复发急性髓系白血病疗效观察

王 颖,陈任安,李国辉,尹郸丹,赵 辉,及月茹,亓 晖,陈 怡,付 伟,刘 利 (710038 西安,第四军医大学唐都医院血液内科)

[摘要] **目的** 研究化疗联合微移植方案治疗难治及复发急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)的疗效。**方法** 收集2014年2-8月在唐都医院血液内科采用化疗联合微移植方案诱导治疗的12例难治及复发急性髓系白血病患者,对治疗效果进行分析。**结果** 12例患者均完成1个疗程的化疗联合微移植,其中获得完全缓解3例,部分缓解3例,未缓解6例,有效率50%。达到完全缓解的3例中2例随后分别行二次微移植、异基因骨髓移植治疗,1例患者在第1次微移植后1个月时出现移植物抗宿主病(GVHD)导致死亡。部分缓解3例中2例行二次微移植治疗,仍未缓解,1例放弃治疗。6例未缓解中2例分别行二次微移植、异基因骨髓移植结果均未缓解,2例因并发症于院外死亡,2例放弃治疗。**结论** 化疗联合微移植提高了难治、复发ANLL的缓解率,并且降低单纯化疗的毒性作用,是难治复发ANLL的较好的治疗手段。

[关键词] 急性髓系白血病,难治,复发;微移植
[中图法分类号] R617;R730.53;R733.71 [文献标志码] A

# Efficacy of micro transplantation induction combined with chemotherapy for refractory and relapsed acute myeloid leukemia

Wang Ying, Chen Ren'an, Li Guohui, Yin Dandan, Zhao Hui, Ji Yueru, Qi Hui, Chen Yi, Fu Wei, Liu Li (Department of Hematology, Tangdu Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi Province, 710038, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the efficacy of micro transplantation induction combined with chemotherapy for refractory and relapsed acute myeloid leukemia (AML). **Methods** Totally 12 refractory and relapsed AML patients who were treated with chemotherapy and micro transplantation in our department from February to August 2014 were enrolled in this study, and their outcomes were analyzed. **Results** All the patients had finished 1 course of treatment, and among them, 3 patients achieved complete remission (CR), 3 partial remission (PR), while the other 6 patients non-remission (NR) to our treatment. Two CR patients then received a second micro transplantation and allogeneic bone marrow transplantation (allo-BMT), and the other 1 died of GVHD in 1 month after first micro transplantation. The 2 PR patients also experienced a second micro transplantation, but both had no effect, and the other gave up the treatment at last. Of the 6 NR patients, 1 patient received a second course of micro transplantation and 1 patient received allo-BMT, but the results remained the same, still NR. The other 2 patients died of complications, and the left 2 patients gave up the treatment. **Conclusion** Micro transplantation and chemotherapy elevates the remission rate in the treatment of refractory and relapsed AML and reduces the toxicity of chemotherapy, and is a good treatment for AML.

[**Key words**] acute myeloid leukemia, refractory, relapsed; micro transplantation

Corresponding author: Liu Li, E-mail: liuli1@medmail.com.cn

[通信作者] 刘 利,E-mail:liuli1@medmail.com.cn

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160425.1427.001.html(2016-04-25)

难治及复发的急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)预后极差[1-2],如何提高此类患者缓解率,延长生存期,仍然是广大血液工作者的难题。目前治疗主要为联合化疗、中大剂量化疗,以及异基因造血干细胞移植,但缓解率、5年生存率均未得到有效提高。因此,广大医务工作者急于寻求新型有效的方法治疗难治复发的急性髓系白血病。2014年2-8月我们采用常规化疗联合微移植治疗12例难治、复发急性非淋巴细胞白血病患者,取得较好的疗效,报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例

2014年2-8月诊断为难治性或复发性AML的患者,共12例。其中男性8例,女性4例,中位年龄55(28~65)岁。AML M1 3例,M2 4例,MPN转化1例,M4 1例,MDS转化2例,M5 1例。所有患者均按照MICM分型完善了形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学检查。均在微移植前接受了2周期化疗。见表1。

### 1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方案 本组患者中应用IDA+MD-Ara-C共4例,具体方案为IDA 10~12 mg/m$^2$,静脉滴注,第1~3天;Ara-C 0.8~1.5 g·mg/m$^2$,每12小时1次,静脉滴注,第1~3天;应用DAC+CAG方案共6例,具体方案为DAC 15 mg·g/m$^2$,静脉滴注,第1~5天;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,第0~9天;Acla 10 mg/d,静脉滴注,第3~6天;Ara-C 10 mg/m$^2$,每12小时1次,皮下注射,第3~9天;单纯应用中剂量Ara-C 1例,为1 g/m$^2$,每12小时1次;另外1例患者因一般状况差,未行化疗,具体见表1。

1.2.2 微移植方案 以健康、亲缘HLA单倍体相合供者为选择对象,使用5~10 μg粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)皮下注射动员外周血干细胞(peripheral blood stem cell,PBSC),共3~4 d,第4天用血细胞分离机采集外周血干细胞。供者G-PBSC输注时间为化疗方案结束后48 h内,每次输注单个核细胞(mononuclear cells,MNC),剂量为(2~4)×10$^8$/kg。输注细胞的同一天开始给予白细胞介素-2,100万U/d,体内激活供者淋巴细胞。

1.2.3 供者情况 4例女性患者均为男性供者,8例男性患者4例为男性供者,4例为女性供者,年龄均在20~60岁,血型及HLA配型均未要求相合。

### 1.3 诊断标准及疗效标准[1]

复发定义为首次CR 6个月内复发或6个月后复发经正规诱导化疗无效者。难治性定义为经2个疗程的标准剂量的化疗无效。疗效分为完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission,PR),未缓解(non remission,NR),CR+PR视为有效。

### 1.4 不良反应监测

所有患者在化疗期间每周行血常规分析3~4次,肝肾功能检测每周1次,化疗后1周复查心电图,用于评价疗效及毒性作用监测。不良反应根据CTCAE v4.0标准[2]。

## 2 结果

### 2.1 疗效

12例患者完成1个疗程的化疗联合微移植,其中3例CR,3例PR,6例NR,有效率50%。达到CR的3例中2例随后分别行二次微移植、异基因骨髓移植治疗,1例出现GVHD死亡。达到PR的3例中2例行二次微移植治疗,仍未缓解,1例放弃治疗。6例未缓解中2例分别行二次微移植、异基因骨髓移植结果均未缓解,2例因并发症于院外死亡,2例放弃治疗。具体见表1。

### 2.2 不良反应

2.2.1 血液学不良反应 Ⅳ度骨髓抑制发生率为50%,中性粒细胞<0.5×10$^9$/L的中位时间为7 d(5~10 d),感染发生率为20%,多为Ⅰ~Ⅱ度;BPC<20×10$^9$/L的中位时间为11 d(9~13 d)。

**表1 12例难治性或复发性AML患者一般情况、治疗方案和效果**

| 编号 | 年龄 | 性别 | 诊断 | 初诊分层 | 化疗周期 | 化疗方案 | 供者来源 | 输注细胞数量 | | | 效果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | 总数(10$^8$/kg) | CD3+(%) | CD34(%) | |
| 1 | 60 | 女 | M1 | 低危 | 6 | MD-Ara-C | 儿子 | 3.1 | | 0.69 | NR |
| 2 | 28 | 男 | M5 | 中危 | 2 | DAC+CAG | 姐姐 | 3.6 | 72.9 | 0.47 | CR |
| 3 | 59 | 男 | M2a | 高危 | 1 | DAC+CAG | 女儿 | 2.9 | 67.4 | 0.48 | PR |
| 4 | 49 | 女 | MPN转化 | 中危 | 5 | DAC+CAG | 儿子 | 3.2 | 71.4 | 0.76 | NR |
| 5 | 49 | 男 | M2 | 中危 | 10 | DAC+CAG | 女儿 | 3.5 | 72 | 0.61 | PR |
| 6 | 62 | 男 | M2 | 高危 | 3 | IDA+MD-Ara-C | 儿子 | 3.8 | | 0.16 | PR |
| 7 | 54 | 男 | MDS转化 | 高危 | 3 | IDA+MD-Ara-C | 女儿 | 3.4 | 68.6 | 0.44 | NR |
| 8 | 64 | 男 | M2 | 中危 | 4 | DAC+CAG | 儿子 | 3.5 | 70.3 | 1.2 | CR |
| 9 | 65 | 女 | MDS转化 | 低危 | 1 | 未化疗 | 儿子 | 3 | 66.5 | 0.44 | NR |
| 10 | 43 | 女 | M4c | 中危 | 2 | IDA+MD-Ara-C | 弟弟 | 2.8 | 70.3 | 1.2 | CR |
| 11 | 63 | 男 | M2 | 中危 | 8 | IDA+MD-Ara-C | 儿子 | 3.7 | 73.5 | 1.11 | NR |
| 12 | 61 | 男 | M1 | 高危 | 4 | DAC+CAG | 无关供者 | 3.3 | 76.3 | 0.24 | NR |

2.2.2 非血液系统不良反应 黏膜炎的发生率为0,肝不良反应发生率为0,肾不良反应发生率为0,胃肠道不良反应发生率为30%。

2.2.3 GVHD微嵌合 因技术因素未行微嵌合检测,但根据临床表现,完全缓解患者中1例于回输细胞后10 d出现皮疹、腹泻、肝功能损害、口唇疱疹等移植物抗宿主病表现,并继发肺部感染,予以免疫抑制及抗感染治疗无效,于输细胞后45 d死亡。

## 3 讨论

目前AML的治疗已经有了长足的进步,但首次诱导治疗仍有20%~30%的青年人及40%~50%的老年人难以缓解,即使获得缓解,复发率仍高达50%[3]。难治与复发的急性髓系白血病常用的治疗方案为HD-Ara-C、FLAG、CAG方案及预激方案,但缓解率往往不高,中位生存时间不到1年,长期生存率仅10%[3-7]。如何提高难治及复发性AML的缓解率,降低死亡率并提高其生活质量亟待解决。

"微移植"是在适度强烈化疗的基础上,联合重组G-CSF动员的HLA不相合健康亲缘供者G-PBSC输注治疗急性白血病[3]。微移植不需要对受者进行致死性或亚致死性免疫抑制预处理,也不要求形成供体细胞完全或混合植入,而仅通过极微量的免疫抑制预处理、形成微量供体嵌合体,达到快速恢复受者造血功能、增强移植物抗白血病作用(graft versus leukemia, GVL)、提高疗效并避免移植物抗宿主病(GVHD)的目的。Guo等[8]发现,超过70例老年AML受试者接受微移植治疗后,CR率可达80%,2年无病生存期(disease-free survival,DFS)达39%,早期死亡率仅为6.7%,中性粒细胞和血小板恢复时间中位数分别为11 d及14.5 d,与单纯化疗对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),供者细胞可形成微量嵌合(<1%的供体细胞),所有受试者均未发生急性或慢性GVHD,第1次诱导化疗后严重感染的比例较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。此临床结果已在中国、美国、澳大利亚及西班牙等多个中心获得临床验证。本研究中患者大多前期按照相关指南已给予多次化疗,对多种化疗方案均无效,且一般情况均较差,在此情况下,我们选择了微移植治疗。结果我们也发现,虽然该组患者的完全缓解率并不高,但有效率达50%,有利于患者在一般情况好转后行更强烈的化疗。

本组患者一般情况不佳,如何降低不良反应的发生率也是需要特别关注的。本研究发现,大部分患者仍会出现明显的骨髓抑制,但中性粒细胞的中位恢复时间为7 d,血小板的中位恢复时间为11 d,均较历史对照明显缩短,提示微移植促进了受者化疗后的造血恢复,这也可能是该组患者感染发生率较低的主要原因。1例患者于回输细胞后10 d出现皮疹、腹泻、肝功能损害、口唇疱疹等移植物抗宿主病表现,予以免疫抑制及抗感染治疗无效,于输细胞后45 d死亡。这也提示微移植存在植入风险,如果近期给予强效的免疫抑制剂,则应尽量避免行微移植治疗。一旦患者出现移植物抗宿主病的临床表现,需要尽快干预。

总之,微移植能提高化疗的成功率,可缩短受者血小板、中性粒细胞的恢复时间,同时促进造血恢复,对于无有效治疗方案的难治及复发性AML患者不失为一种好的选择。但是未行清髓性处理,其复发的可能性明显增加,同时由于微移植治疗需要进行干细胞采集、冻存,部分医院条件欠缺无法实施该治疗,所以该方法仍需进一步改进,加强预防措施,提高治疗效果。

## 参考文献:


[1] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 107-108, 131-132.

[2] CTCAE v4.0, Common Termonology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. [2011/09/01] http://www.calgb.org/public/ meetings/presentations/2009/summer _ group/cra _ cont_ed/06a _CTCAE-Setser_062009.pdf.

[3] Chang Y J, Wang Y, Huang X J. Haploidentical stem cell transplantation for the treatment of leukemia: current status [J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(5): 635-647. DOI: 10.1586/ 17474086.2014.954543

[4] Keating M J, Kantarjian H, Smith T L, *et al*. Response to salvage therapy and survival after relapse in acute myelogenous leukemia [J]. J Clin Oncol, 1989, 7(8): 1071-1080.

[5] Guo M, Hu K X, Yu C L, *et al*. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in elderly patients [J]. Blood, 2011, 117(3): 936-941. DOI: 10.1182/blood-2010-06-288506

[6] Lowenberg B, Downing J R, Burnett A. Acute myeloid leukemia [J]. N Engl J Med, 1999, 341(14): 1051-1062. DOI: 10.1056/nejm199909303411407

[7] Lee S, Tallman M S, Oken M M, *et al*. Duration of second complete remission compared with first complete remission in patients with acute myeloid leukemia. Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Leukemia, 2000, 14(8): 1345-1348.

[8] Guo M, Hu K X, Liu G X, *et al*. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia: long-term follow-up[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(33): 4084-4090. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.0281


(收稿:2016-01-28;修回:2016-04-08)

(编辑 郭建秀)