

DCAG 联合 HLA 不相合的干细胞输注治疗老年初发急性髓系白血病的疗效观察

许 戟,朱 雨,潘良琴,段丽敏,朱华渊,陆 化,陈丽娟,李建勇,钱思轩*

(南京医科大学第一附属医院血液科,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:观察地西他滨联合 CAG(DCAG)加 HLA 不相合供者外周干细胞输注治疗老年初发急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)的疗效和安全性。方法:6 例老年初诊 AML 患者接受 HLA 不相合的干细胞输注联合 DCAG 方案:地西他滨 15 mg/(m²·d),d1~5;阿克拉霉素 10 mg/d,d3~6;阿糖胞苷 10 mg/m²,q12 h,d3~9;G-CSF 200 μg/m²,qd,d0~9。在化疗后第 11 天回输 HLA 不相合供者的外周造血干细胞,观察患者疗效和耐受性。结果:6 例患者,男 4 例,女 2 例,年龄 62~82 岁,一个疗程后 6 例均达到完全缓解,中性粒细胞恢复至 0.5×10⁹ 个/L 的中位时间为化疗后 11.1 d,血小板恢复至 20×10⁹ 个/L 的中位时间为化疗后 12.5 d。无急性和慢性移植物抗宿主病,耐受性良好。中位随访时间 97 d(42~240 d),6 例均存活。结论:HLA 不相合供者外周干细胞输注联合 DCAG 治疗老年(包括 70 岁以上)AML 患者,效果良好,耐受性好。

[关键词] HLA 不相合;地西他滨;CAG;老年;髓系白血病

[中图分类号] R733.71

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)03-404-03

doi:10.7655/NYDXBNS20150322

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML)是成人常见的白血病之一,是一组在临床及遗传学上均具有异质性的疾病。标准剂量蒽环类抗生素和阿糖胞苷(Ara-C)联合的诱导方案和大剂量化疗已使<60 岁的 AML 患者预后明显改善,但老年 AML 患者预后无显著改善。国内外对老年 AML 无明确优化方案推荐,多采用姑息性支持治疗,预后极差,急需探索新的有效治疗方法。减低剂量的化疗方案治疗老年 AML,如 CAG 方案(G-CSF、小剂量阿糖胞苷联合小剂量阿克拉霉素的 14 d 方案)已在我国和日本的老年 AML 中广泛使用,疗效和耐受性均良好^[1-2],但 70 岁以上的老年 AML 生存期却并未延长,南京医科大学第一附属医院自 2013 年 8 月以来采用地西他滨联合 CAG (DCAG)加 HLA 不合的干细胞输注治疗 6 例初诊老年 AML,取得较好的疗效,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

[基金项目] 国家自然科学基金(81070437,81270614,81300379)

*通信作者 (Corresponding author),E-mail:qiansx@medmail.com.cn

2013 年 8 月~2014 年 4 月在本院血液科住院的 6 例老年患者,男 4 例,女 2 例,中位年龄 74 岁(62~82 岁),AML 诊断标准参照 FAB 分型和 WHO 分型标准(非急性早幼粒细胞白血病)^[3]。其中 M2 3 例,M4 1 例,M5 2 例。有 4 例合并高血压,1 例合并糖尿病,1 例既往有鼻咽癌病史。4 例 ECOG 2 级,2 例 ECOG 3 级。核型描述按人类遗传学命名 ISCN2005,同时参照美国国立综合癌症网络(NCCN)2013 V.1 指南,AML 分子预后标记常规检测突变的基因有 FLT-3、C-Kit、NPM1 及 CEBPα,对染色体核型分析或荧光原位杂交(FISH)有疑问的可进一步加做相应基因分子指标。详细资料见表 1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

诱导治疗:DCAG^[4]联合 HLA 不合的干细胞输注,阿克拉霉素 10 mg/d,d3~6;阿糖胞苷 10 mg/m²,皮下注射,每 12 h 1 次,d3~9;G-CSF 300 μg/d,皮下注射,d0 开始,首次于地西他滨前 12 h 使用,WBC>20×10⁹ 个/L 停用,地西他滨 15 mg/(m²·d),d1~5。初诊时 WBC>15×10⁹ 个/L,给予羟基脲降白细胞,停用羟基脲 24 h 以上用地西他滨。d11 回输制备的供者外周血干细胞。在骨髓抑制期,如果 Hb<70 g/L,血小板<20×10⁹ 个/L,予成分输血支持。当体温>38.5℃进行病原学检测,包括血培养及

表 1 6 例老年 AML 的临床资料

病例号	性别	年龄(岁)	FAB 分型	染色体核型	分子标志(FLT-3、C-Kit、NPM1、CEBPα)	初诊 WBC (×10 ⁹ 个/L)	HLA 匹配
1	男	76	M2	正常	-	204.20	半相合
2	男	70	M5	未见分裂相	-	48.20	半相合
3	男	70	M4	正常	NPM1(+)	77.41	半相合
4	男	62	M5	正常	-	117.40	无关
5	女	81	M2	46XX,del(5)(q13),-7,+11,t(13;17)(q10;q10),der(16)[10]	NPM1(+)	4.13	无关
6	女	82	M2	47XX,+mar [2]/50XX,+5,+6,+14,+2[1]/46,XX[17]	-	4.07	无关

分泌物培养,同时应用广谱抗生素,加强支持治疗。

巩固治疗:同以上方案。

供者选择:健康供者 HLA 高分辨检测为 HLA 不相合者,体检符合供者要求。供者动员采用 rhG-CSF 5~10 μg/(kg·d),分早晚 2 次皮下注射,连续 6 d,每日复查血常规,动员后的第 5 天和第 6 天采集外周血干细胞(peripheral blood hematopoietic stem cell,PBSC)。PBSC 采集采用 COBE[®] Spectra[™] 血细胞分离机(GAMBRO BCT Inc 公司,美国),Auto-PBSC 采集程序(软件版本 6.1)进行单采。取外周浅静脉或锁骨下静脉留置导管为血液采集通路,保留至采集结束。处理血量为总血容量的 2 倍(7.5~12.0 L),流速为 35~50 ml/min,以 ACD-A 液为抗凝剂,流速与血流比为 10:1~12:1。单次采集时间 200~300 min,采集物容积在 40~100 ml 之间。术中予钙剂口服或静脉补充,预防 ACD-A 液引起的低钙血症。PBSC 采集物立即或在 4℃ 环境下保存,12 h 内采用血细胞分析仪进行单个核细胞计数,流式细胞仪进行 CD34⁺ 细胞和 T 细胞计数。

化疗结束后 36 h 回输供者干细胞^[5-6],分别输入中位单个核细胞数为 3.4×10⁸ 个/kg [1.37×10⁸~4.12×10⁸ 个/kg],CD34⁺ 2.5×10⁶ 个/kg [0.72×10⁶~5.30×10⁶ 个/kg],CD3⁺ 0.73×10⁶ 个/kg [0.36×10⁶~0.99×10⁶ 个/kg],CD3⁻CD16⁺CD56⁺ 0.16×10⁶ 个/kg [0.04×10⁶~0.27×10⁶ 个/kg],CD3⁺CD16⁺CD56⁺ 0.11×10⁶ 个/kg [0.07×10⁶~0.54×10⁶ 个/kg]。

1.2.2 疗效判断

完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial remission,PR)标准参照文献[3],持续 CR 时间为从 CR 时起至复发为止。总生存(overall survival,OS)时间为从诱导化疗开始至末次随访或死亡的时间,随访至 2014 年 5 月底。同时记录药物不良反应,毒性评定按 WHO 毒性分级标准。移植物抗

宿主病的判断标准参照文献[7]。

2 结果

2.1 临床疗效

所有 6 例患者,1 个疗程后均达 CR,缓解后继续采用同样的方案巩固治疗,其中完成治疗的疗程数为:1 个疗程 2 例,2 个疗程 2 例,3 个疗程 1 例,4 个疗程 1 例。例 1 完成 2 个疗程的治疗,5 个月后复发,其余均持续 CR 中,中位持续 CR 时间为 3.7 个月(1~7 个月)。中位随访时间 97 d(42~240 d),6 例患者均存活,中位 OS 时间 5 个月(2~8 个月)。

2.2 不良反应

6 例患者化疗后均出现 IV 度骨髓抑制,中性粒细胞恢复至 0.5×10⁹ 个/L 的中位时间 11.1 d,血小板恢复至 20×10⁹ 个/L 的中位时间为 12.5 d。4 例出现粒细胞缺乏性发热,发生肺部感染 5 例(2 例入院时就已有肺部感染),血相恢复后均感染控制。没有发现明显的心脏毒性,2 例出现 I 度胃肠道反应。未发现急性和慢性移植物抗宿主病,发生 I 度皮疹 2 例,第 2 次回输时 1 例发生发热,经处理后好转。

3 讨论

AML 在老年中更常见,在美国每年新增 60 岁以上 AML 约 14 500 例,其中 1/3 超过 75 岁。老年 AML 的发病率呈逐年上升趋势,因此老年 AML 的基本疾病特点和治疗也越来越受到关注^[8]。最新美国数据分析显示,2000~2007 年间 5 480 例年龄 65 岁以上初诊患者中,仅 38% 患者接受化疗。随着人口的老龄化,60 年代以来老年 AML(≥60 岁)的发病率由 2/10 万上升至 18/10 万,占 AML 的 50% 左右。老年 AML 的最佳治疗尚不清楚,高龄是 AML 预后不佳的最常见因素之一,40 岁以上每跨度 10 岁生存期

逐次递减,老年 AML 2 年以上存活率仅 10%^[9]。

年龄是影响治疗方案选择的关键因素之一,对于 60~69 岁老年 AML,研究者普遍认为绝大多数患者能承受标准治疗,对于 70 岁以上的老年 AML, Kantarjian 等^[10]认为 ≥ 70 岁的老年 AML 强烈化疗预后差,8 周病死率达 ≥ 30%,中位生存期 < 6 个月,所以这群 AML 不能从强烈化疗中受益。Löwenberg 等^[11]报道给予 2 倍传统剂量的柔红霉素 [90 mg/(m²·d)代替了 45 mg/(m²·d)]可达到较高的反应率(CR 率从 54%上升至 64%),但整体存活并没有改善。在国内,考虑患者体能、并发症、营养等因素,接受强烈化疗的老年 AML 患者为数不多。本院之前也曾报道老年 AML 患者受益于 CAG 方案^[1],对年龄分层分析发现 70 岁以上的老年 AML 患者生存期却并未延长,受益者主要为 60~69 岁患者。而 DCAG 在老年 AML 的应用显然提高了 70 岁以上患者的 CR 率和 OS,本课题组 50 例老年 AML 和高危 MDS 患者接受了 DCAG 诱导治疗,中位年龄 65 (60~80)岁,70 岁患者 15 例,可评估的患者 48 例,CR 77.1%,4 周早期病死率 5.7%,13 例伴异常细胞遗传学患者中,7 例达到了完全细胞遗传学缓解。中性粒细胞恢复至 0.5×10⁹ 个/L 的中位时间 12 d,血小板恢复至 20×10⁹ 个/L 的中位时间 11 d^[4]。

由于老年 AML 体能差、多伴发各种脏器功能不全,代偿功能减退,所以不是异基因干细胞移植 (allo-HSCT) 的最佳对象,回顾性分析显示减低处理强度的移植似乎优于单纯化疗^[12],但这移植的优势主要局限在 <70 岁的老年 AML 患者中。最近艾辉胜教授^[5-6]采用输注 G-CSF 动员的供者外周血干细胞联合常规化疗(米托蒽醌+阿糖胞苷)治疗 30 例老年 AML,中位年龄 68 (60~88)岁,CR 率和中位 OS 明显高于单纯化疗者,无移植抗宿主病发生,2 年总生存率达 38.9%,中性粒细胞和血小板恢复较常规化疗组快,是一个安全、有效的治疗方法。本研究采用地西他滨预激,减低剂量 CAG 联合输注 HLA 不相合的供者外周血干细胞,取得满意疗效,6 例患者 1 个疗程后均达到 CR,其中 5 例 70 岁以上、2 例 80 岁以上患者均能耐受。

认为 HLA 不相合的供者外周干细胞能促进造血细胞的恢复,我们发现中性粒细胞恢复时间 11.1 d,血小板的恢复时间 12.5 d。

已知供者淋巴细胞输注的抗白血病作用依赖于全部或混合供者淋巴细胞的植入。与异基因的供者淋巴细胞输注和供者干细胞输注 (DSI) 不同的

是,Guo 等^[5-6]认为经制备后的 HLA 不合的供者外周造血干细胞含有较多的 NK 细胞。且所有患者-供者的 HLA-C 位点不匹配,HLA-C2 供者具有显著的高 OS 率。这说明 NK 细胞能促进抗白血病效果并且提高临床疗效。而大量 HLA 半相合供者 T 细胞和其他免疫细胞的输注通过间接激活受者的免疫系统达到加强抗白血病作用^[2]。本研究输入 HLA 不相合的 NK 细胞数 0.16×10⁶ 个/kg。与文献所报道的一致^[5-6],故本研究认为本组 6 例患者高 CR 率与 HLA 不合的供者外周干细胞输注密切相关,与单纯 DCAG 相比,CR 率似乎有提高(因病例数太少,无法进行统计学研究)。不良反应主要为 IV 度的血液学毒性,4 例发生粒细胞缺乏所致的感染,但均在中性粒细胞恢复后经抗感染治疗好转。本组 5 例 70 岁以上 AML 患者均能耐受,结果与 DCAG 相似^[4]。

本研究初步探索了 HLA 不相合供者外周干细胞输注联合 DCAG 在初发老年 AML 治疗中的应用,疗效明确,缓解率高,值得进一步探索、推广。

[参考文献]

- [1] Qian SX, Li JY, Tian T, et al. Effect of low-dose cytarabine and aclarubicin in combination with granulocyte colony-stimulating factor priming (CAG regimen) on the outcome of elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. *Leuk Res*, 2007, 31 (10): 1383-1388
- [2] Wei G1, Ni W, Chiao JW, et al. A meta-analysis of CAG (cytarabine, aclarubicin, G-CSF) regimen for the treatment of 1029 patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *J Hematol Oncol*, 2011, 14 (4): 46
- [3] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (24): 4642-4649
- [4] Qian SX, Zhang R, Zhu Y, et al. Decitabine, low-dose cytarabine and aclarubicin combination with granulocyte colony-stimulating factor priming for the induction chemotherapy of older patients with myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012, 120: 1520
- [5] Guo M, Hu KX, Yu CL, et al. Infusion of HLA-mismatched peripheral blood stem cells improves the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia in el-