

# 含克拉屈滨强化预处理方案异基因造血干细胞移植治疗第一次完全缓解期急性白血病的疗效和安全性观察

汤杨明, 陆晓晨, 谢艳梅, 王八连, 彭政棉, 韦琼, 石仁州, 李含, 李学军, 蓝梅

基金项目: 广西卫生健康委自筹经费科研课题(编号:Z-A20220096)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)血液内科

作者简介: 汤杨明, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 造血干细胞移植。E-mail: 153376860@qq.com

通信作者: 蓝梅, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 造血干细胞移植。E-mail: 2750478267@qq.com



蓝梅, 医学硕士, 主任医师, 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)血液内科主任。对造血干细胞移植有深入研究, 率先在广西开展深低温保存自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤、淋巴瘤、自身免疫性疾病; 率先在院内开展异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病; 成功完成国内外罕见的单个供者同时给两个患者行异基因造血干细胞移植。现兼任海峡两岸医药卫生交流协会血液病学专业委员会委员, 广西医学会血液病学分会第一届造血干细胞移植学组副组长, 广西医师协会血液科医师分会副主任委员, 广西抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员, 广西医学会血液病学分会常委, 广西医学会精准医学分会常委。主持广

西卫生健康委课题4项, 参与广西科技厅课题、广西卫生健康委课题多项。获得广西科学技术进步奖三等奖1项, 广西卫生适宜技术推广奖2项。以第一作者或通信作者发表学术论文20余篇。

**[摘要]** **目的** 观察含克拉屈滨强化预处理方案异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗第一次完全缓解期(CR<sub>1</sub>)急性白血病(AL)的疗效和安全性。**方法** 回顾性分析2021年6月至2023年8月在广西壮族自治区人民医院血液内科移植中心接受含克拉屈滨强化预处理方案allo-HSCT治疗的11例CR<sub>1</sub>高危和微小残留病(MRD)阳性的低中危AL患者的临床资料, 分析其一般资料、移植特征、造血重建情况以及生存情况。**结果** 11例患者移植后均获得造血重建, 中性粒细胞中位植入时间为12(11~13)d, 血小板中位植入时间为13(11~14)d。粒细胞植入前发生肺部感染2例, 血流感染1例, 抗感染治疗后均好转。4例发生I~II度急性移植物抗宿主病, 4例发生慢性移植物抗宿主病, 均为轻中度。中位随访时间为280(87~667)d, 生存10例, 死亡1例, 预期1年的总生存率为90.00%, 无病生存率为78.80%。**结论** 对处于CR<sub>1</sub>的高危和移植前MRD阳性的低中危AL, 采用含克拉屈滨强化预处理方案能够降低复发率, 改善总体生存, 未增加预处理的相关毒性, 具有较好的安全性。

**[关键词]** 异基因造血干细胞移植; 急性白血病; 克拉屈滨; 强化预处理方案

**[中图分类号]** R 733.71 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)11-1136-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.11.07

**Observation on the efficacy and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with the intensified conditioning regimen containing cladribine in treatment of acute leukemia in the first complete remission phase**

TANG Yang-ming, LU Xiao-chen, XIE Yan-mei, et al. Department of Hematology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region(Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

**[Abstract]** **Objective** To observe the efficacy and safety of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) with the intensified conditioning regimen containing cladribine in treatment of acute leukemia(AL) in the first complete remission phase(CR<sub>1</sub>). **Methods** The clinical data of 11 AL patients with high risk and measurable residual

disease(MRD)-positive low/intermediate risk in CR<sub>1</sub> who received allo-HSCT with the intensified conditioning regimen containing cladribine in the Transplantation Center of the Department of Hematology of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from June 2021 to August 2023 were retrospectively analyzed. The general data, transplantation characteristics, hematopoietic reconstruction and survival of the patients were analyzed. **Results** After allo-HSCT, all the 11 patients attained hematopoietic reconstruction. The median time of neutrophil engraftment was 12(11-13) days, and the median time of platelet engraftment was 13(11-14) days. Pulmonary infection occurred in 2 cases and bloodstream infection in 1 case before granulocyte implantation, all of whom improved after anti-infection treatment. Grade I-II acute graft-versus-host disease(GVHD) occurred in 4 patients, and 4 cases developed mild to moderate chronic GVHD. The median follow-up time was 280(87-667) days, and 10 cases survived and 1 case died. The expected 1-year overall survival(OS) rate and the disease-free survival(DFS) rate were 90.00% and 78.80% respectively. **Conclusion** For the AL patients with high risk and MRD-positive low/intermediate risk in CR<sub>1</sub> before transplantation, allo-HSCT with the intensified conditioning regimen containing cladribine can reduce the relapse rate and improve the OS, and has good safety without increasing the pretreatment-associated toxicity.

[**Key words**] Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT); Acute leukemia(AL); Cladribine; Intensified conditioning regimen

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是治疗急性白血病(acute leukemia,AL)的重要方法,甚至是目前治愈某些类型 AL 的唯一方法,尤其是对于高危 AL 和巩固治疗后微小残留病(measurable residual disease,MRD)阳性的低中危 AL,但是 allo-HSCT 后复发仍是影响患者生存的最主要因素。欧洲血液与骨髓移植学会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)的资料显示,AL allo-HSCT 后复发率高达 20%<sup>[1]</sup>,而混合表型急性白血病(mixed phenotype acute leukemia,MPAL)allo-HSCT 后复发率高达 31%<sup>[2]</sup>。如何降低移植后复发是提高 AL 移植疗效的关键,而强化预处理方案具有更强的抗白血病作用,可清除更多的残存的白血病细胞,从而降低 AL 移植后复发率。近年来多项临床研究证实,含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT 可以降低复发/难治急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)移植后的复发率,改善生存,且其安全性良好<sup>[3-7]</sup>。但是目前关于含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT 在高危 AL 和移植前 MRD 阳性的低中危 AL 第一次缓解期(the first complete remission phase,CR<sub>1</sub>),尤其是在急性淋巴白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)和 MPAL 中应用的文献报道较少<sup>[8]</sup>。本中心近年来探索在高危和移植前 MRD 阳性低中危 AL CR<sub>1</sub> 进行含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT,取得了较好的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 回顾性分析 2021 年 6 月至 2023 年 8 月在广西壮族自治区人民医院血液内科移植中心接受含克拉屈滨强化预处理方案 allo-HSCT 治疗的

11 例 CR<sub>1</sub> 高危和 MRD 阳性的低中危 AL 患者的临床资料。所有患者符合世界卫生组织(World Health Organization,WHO)2016 诊断标准<sup>[9]</sup>。AML 和 MPAL 的危险分层参照 2017 年欧洲白血病网(European Leukemia Network,ELN)的标准<sup>[10]</sup>,ALL 的危险分层参照 Gökbuget 和 Hoelzer<sup>[11]</sup>发表的 ALL 的危险分层标准。11 例患者中,男性 6 例,女性 5 例;中位年龄 25(16~47)岁;低危 2 例,中危 2 例,高危 7 例。AML 4 例,其中 AML1-ETO 阳性 2 例,MLL-AF9 阳性 1 例,MLL-PTD 阳性 1 例;二代测序(next-generation sequencing,NGS)检出 FLT3-ITD、DNMT3A、PTPN11、KRAS、C-kit、TET-2 等突变,危险程度低危 2 例,中危 1 例,高危 1 例。ALL 患者 5 例,其中急性 B 淋巴细胞白血病(B-cell acute lymphoblastic leukemia,B-ALL)4 例,急性 T 淋巴细胞白血病(T-cell acute lymphoblastic leukemia,T-ALL)1 例;Ph<sup>+</sup> B-ALL 3 例,染色体及分子生物学检测结果显示 3 例 t(9;22)或 BCR-ABL 阳性;NGS 检出 JAK1、TPMT、CDKN2A、KRAS、NRAS 等突变,危险程度均为高危。MPAL 2 例,免疫分型上 B/M 型 1 例,T/M 型 1 例,其中 1 例为 MLL-AF6 阳性;NGS 检出 JAK1、NRAS、TET2、ASXL1、NOTCH1、PTPN11 等突变,危险程度中危 1 例,高危 1 例。11 例患者移植前疾病都处于 CR<sub>1</sub>。6 例患者移植前 MRD 阳性,其中低中危 3 例患者移植前 MRD 阳性。2 例 AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 患者移植前 AML1-ETO 融合基因均为阳性,其中病例 5 移植前 AML1-ETO/ABL1 0.74%,病例 6 AML1-ETO/ABL1 5.51%。11 例患者中同胞 HLA 全相合移植(allo-HSCT with HLA-matched sibling donors, MSD-HSCT)2 例,单倍型移植(haploidentical hematopoietic stem cell transplantation,haplo-HSCT)9 例。患

者的临床特征见表1。本研究经广西壮族自治区人民医院伦理委员会审批(编号:伦理-KY-IIT-2023-68)。

**1.2 预处理方案** 克拉屈滨 5 mg/(m<sup>2</sup>·d), -11 ~ -7 d;阿糖胞苷 2 g/(m<sup>2</sup>·d), -11 ~ -7 d;白消安 3.2 mg/(kg·d), -6 ~ -4 d;环磷酰胺 1.8 g/(m<sup>2</sup>·d), -3 ~ -2 d。

**1.3 移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD) 预防方案** MSD-HSCT 采用环孢素 A + 短疗程甲氨蝶呤 + 吗替麦考酚脂分散片预防 GVHD;haplo-HSCT 采用环孢素 A + 短疗程甲氨蝶呤 + 吗替麦考酚脂分散片 + 兔抗人抗胸腺细胞球蛋白方案。具体方案:环孢素 A 3 mg/(kg·d), MSD-HSCT 自 -1 d 开始, haplo-HSCT 自 -3 d 开始,持续静脉滴注,肠道功能恢复正常时改为口服,维持谷浓度 150 ~ 250 ng/ml。甲氨蝶呤 15 mg/(m<sup>2</sup>·d), +1 d, 静脉滴注;甲氨蝶呤 10 mg/(m<sup>2</sup>·d), +3 d、+6 d、+11 d, 静脉滴注。吗替麦考酚脂分散片 500 mg, 2 次/d, +1 d 开始口服,至 +30 d 开始减量至停用。兔抗人抗胸腺细胞球蛋白 2.5 mg/(kg·d), -4 ~ -2 d, 静脉滴注。根据患者原发疾病情况、GVHD 的发生及分度调整免疫抑制剂的用法、用量及疗程。发生 II 度及以上急性 GVHD 时加用甲泼尼龙 1 ~ 2 mg/(kg·d), 疗效欠佳时应用巴利昔单抗、芦可替尼、间充质干细胞等治疗。

**1.4 感染预防** 从预处理开始至 -2 d 予以更昔洛韦 10 mg/(kg·d) 预防性抗病毒治疗。+1 d 开始口服阿昔洛韦片剂 200 mg 3 次/d 预防病毒感染至移植后 1 年。4 例患者采用来特莫韦预防巨细胞病毒感染。采用伏立康唑片剂 200 mg 每 12 h 一次或者泊沙康唑口服液 5 ml 3 次/d 预防真菌感染,若有侵袭性真菌感染的病史,根据初始抗真菌治疗有效

的药物预防真菌感染。采用复方磺胺甲噁唑预防肺孢子菌感染。

**1.5 植入标准及 MRD 监测** 连续 3 d 中性粒细胞计数 >0.5 × 10<sup>9</sup>/L 的第 1 天定义为中性粒细胞植入;无输注机采血小板支持下,连续 7 d 血小板计数 >20 × 10<sup>9</sup>/L 的第 1 天定义为血小板植入。移植后第 1、2、3、4、5、6、9、12 个月行骨髓细胞形态学、MRD 及嵌合状态等检测,移植后第 2 年每 3 个月复查 1 次,此后每半年复查 1 次,直到移植后 5 年。

**1.6 随访** 所有入选患者接受随访。随访截止时间为 2023 年 8 月 31 日,通过门诊、住院复查及电话进行随访。总生存(overall survival, OS)时间定义为造血干细胞回输后至因任何原因引起死亡或随访截止时间。无病生存(disease-free survival, DFS)时间定义为造血干细胞回输至疾病进展或死亡或随访截止时间。复发时间为造血干细胞回输后至疾病复发时间。移植相关死亡指与复发无关的其他死亡。

**1.7 统计学方法** 应用 SPSS25.0 统计软件进行数据分析。计数资料以例数表示,计量资料采用中位数(范围)表示。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

**2 结果**

**2.1 11 例 AL 患者的临床资料、移植特征及造血重建情况** 11 例患者中 8 例干细胞来源为外周血,3 例干细胞来源为骨髓联合外周血,输注的单个核细胞中位数为 12.95 (6.27 ~ 22.94) × 10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup> 细胞中位数为 5.16 (3.14 ~ 10.19) × 10<sup>6</sup>/kg。11 例患者移植后均获得造血重建,中性粒细胞中位植入时间为 12 (11 ~ 13) d,血小板中位植入时间为 13 (11 ~ 14) d。患者的临床资料、移植特征及造血重建情况见表 1。

表 1 11 例 AL 患者的临床资料、移植特征及造血重建情况

病例编号	性别	年龄(岁)	诊断	细胞遗传学	分子生物学	HLA 相合度	造血干细胞来源	回输单个核细胞数(×10 <sup>8</sup> /kg)	回输 CD34 <sup>+</sup> 细胞(×10 <sup>6</sup> /kg)	中性粒细胞植入时间(d)	血小板植入时间(d)
1	女	47	B-ALL	50, XX, +5, +6, +13, +21[3]/46, XX[17]	CDKN2A 突变、BCR-ABL P190 阳性	7/12	外周血	13.19	10.19	13	12
2	女	22	B-ALL	46, XX, t(9;22)(q34;q11.2)[10]	BCR-ABL P210 阳性	12/12	外周血	11.19	3.14	13	14
3	男	31	AML	46, XY[20]	MLL-PTD 阳性, FLT3-ITD、DNMT3A、PTPN11、KRAS 突变	6/12	外周血	12.34	5.16	12	13
4	男	29	B-ALL	52, XY, +X, +6, t(9;22)(q34.1;q11.2), +11, +14, +21, +der(22)t(9;22)[17]/46, XY[3]	BCR-ABL P190 阳性	8/12	外周血	17.13	5.09	13	13
5	男	16	AML	45, X, -Y, t(8;21)(q22;q22)[14]/46, XY[6]	AML1-ETO 阳性, KIT 突变	7/10	外周血	11.14	3.28	13	13
6	男	19	AML	46, XY, t(8;21)(q22;q22)[20]	AML1-ETO 阳性、TET2 突变	9/10	骨髓 + 外周血	13.73	4.48	12	14

续表 1

病例编号	性别	年龄(岁)	诊断	细胞遗传学	分子生物学	HLA 相合度	造血干细胞来源	回输单个核细胞数 (×10 <sup>8</sup> /kg)	回输 CD34 <sup>+</sup> 细胞 (×10 <sup>6</sup> /kg)	中性粒细胞植入时间 (d)	血小板植入时间 (d)
7	女	25	MPAL	46,XX[16]	JAK1、NRAS、TET2 突变	12/12	外周血	14.99	7.64	12	13
8	女	36	MPAL	46,XX, 1(6;11)(q27;q23)[2]/ 46,XX[1]	MLL-AF6 阳性,ASXL1、 NOTCH1、PTPN11、FBXW7、 JAK3、NOTCH1 突变	6/10	骨髓 + 外周血	6.27	4.58	12	14
9	女	27	AML	47,XX,+9[12]/46,XX[8]	MLL-AF9 阳性	6/12	骨髓 + 外周血	12.95	8.18	11	12
10	男	21	B-ALL	46,XY,add(13)(q14)[2]/ 47,idem,+5[10]/46,XY[8]	KRAS,NRAS 阳性	5/10	外周血	22.94	5.94	11	11
11	男	24	T-ALL	46,XY,-13,-14, +del(16)(q23),+mar[20]	JAK1、NOTCH1、 TPMT 阳性,CDKN2A、 CDKN2B、RB1 杂合缺失	5/10	外周血	10.21	8.01	12	13

**2.2 GVHD 及移植相关并发症** 11 例患者中,4 例患者发生 I ~ II 度急性 GVHD,主要表现为皮疹、恶心和呕吐,予以激素治疗后好转,无患者发生 III ~ IV 度的急性 GVHD。4 例患者发生慢性 GVHD,均为轻中度,表现为口干、眼干、皮疹和肝功能异常等,给予激素等治疗后好转。11 例患者均出现恶心、呕吐等胃肠道反应,对症处理后症状改善。口腔黏膜炎 4 例,其中 III/IV 度口腔黏膜炎 1 例。中性粒细胞植入前发生肺部感染 2 例,血流感染(大肠埃希菌)1 例,抗感染治疗后均好转。5 例患者在移植后发生巨细胞病毒血症,予以更昔洛韦抗巨细胞病毒后转阴,无病例发生巨细胞病毒病。2 例患者出现 III 度出血性膀胱炎,予以水化、碱化尿液及抗病毒等治疗后好转。1 例患者 +107 d 因重症肺部感染死亡。无患者发生肝静脉闭塞病。

**2.3 移植后的疗效** 2 例 AML1-ETO 阳性患者中,1 例(病例 5)移植后 1 个月 AML1-ETO 融合基因转为阴性,另 1 例(病例 6)在移植后 1 个月 AML1-ETO/ABL1 下降至 0.02%,在移植后 3 个月转为阴性,截至随访结束,2 例患者分别存活 409 d 和 632 d。1 例 MPAL 患者于 MSD-HSCT 后 5 个月复发,予 HVA 方案(高三尖杉酯碱 + 维奈克拉 + 阿扎胞苷)诱导化疗缓解后行二次 allo-HSCT 后达到 CR 和 MRD 阴性。

**2.4 生存情况** 中位随访时间为 280 (87 ~ 667) d,10 例患者存活,预期移植后 1 年的 OS 率为 90.00%,DFS 率为 78.80%。1 例患者死亡,原因为肺部感染。生存曲线图见图 1。

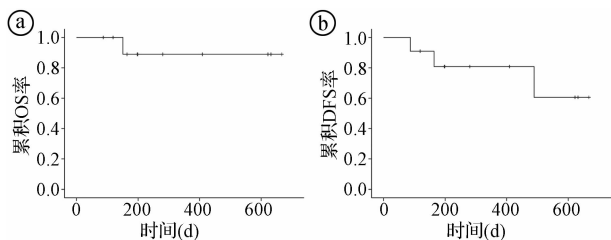


图 1 生存曲线图

**3 讨论**

**3.1** 多种因素可以影响 AL 患者 allo-HSCT 后的生存,其中移植后的复发仍是影响患者移植后生存的最主要因素。AL 患者移植后一旦复发,预后较差,因复发导致的死亡在移植后所有死亡病例中的占比为 37% ~ 57% [12]。Scott 等 [13] 比较了 AML 和骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndrome, MDS) 患者行减低毒性预处理 (reduced-intensity conditioning, RIC) 与清髓性预处理 (myeloablative conditioning, MAC) allo-HSCT 的疗效,RIC 组移植相关死亡率更低,但是复发率更高,无复发生存率劣于 MAC 组。这提示对于体能状态佳的 AML 和 MDS 患者,应首先考虑 MAC 方案的 allo-HSCT。而对于 ALL 和 MPAL 患者,采用 MAC 方案的 allo-HSCT 同样能降低移植后复发发生率 [14-15]。但是 MAC 方案的 allo-HSCT 在高危和移植前 MRD 阳性的 AL 中疗效仍不满意 [16-18]。

**3.2** allo-HSCT 的预处理方案需病种化、个体化。克拉屈滨是一种嘌呤核苷类似物,对于淋巴细胞清除作用显著,且对静止期和增殖期细胞都有杀伤作用,比氟达拉滨具有更强的抗白血病作用,且克拉屈滨还可以抑制 DNA 甲基化转移酶发挥去甲基化作用,进而促进细胞凋亡 [19]。Xiao 等 [5] 采用 CLAM 方案(克拉屈滨、阿糖胞苷和米托蒽醌)序贯 BU-CY 方案的 allo-HSCT 治疗 24 例原发诱导化疗失败/复发 AML 患者,1 年和 2 年的 OS 率分别为 74.5% 和 56.5%,2 年的累积复发率为 29.8%。盘婉盈等 [8] 应用含克拉屈滨强化预处理方案治疗 28 例高危 AML 患者,其中移植前复发患者 8 例,16 例患者移植前 MRD 阳性,移植后 1 年的预期累积 OS 率和 PFS 率分别为 (78.8 ± 8.6)% 和 (79.8 ± 8.1)%,1 年累积复发率为 9.3%。因此,含克拉屈滨的强化预处理方案 allo-HSCT 对于 AL,尤其是复发/难治、高危和移植前 MRD 阳性的 AL 具有一定的应用前景,但是尚缺乏足够数量临床样本进行分

析验证,且之前的临床研究大多是针对复发/难治的 AL 患者,其中有些是处于未缓解状态,有些是处于 CR<sub>2</sub> 状态,在 AL CR<sub>1</sub> 的患者中应用报道较少。基于此,本研究尝试在高危和 MRD 阳性低中危 AL 患者 CR<sub>1</sub> 行含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT,11 例患者(AML 4 例,ALL 5 例,MPAL 2 例)中低危 2 例(均为 AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 且在移植前 MRD 阳性),中危 2 例(移植前 MRD 阳性 1 例),高危 7 例。11 例患者移植后均获得造血重建,嵌合状态检测提示为完全供者嵌合,1 年 OS 率为 90.00%,DFS 率为 78.80%。预处理相关的不良反应主要为恶心、呕吐等胃肠道反应,发生 III/IV 度口腔黏膜炎 1 例,植入前发生感染 3 例,且都在抗感染治疗后好转。本研究中发生急性 GVHD 4 例,主要以 I ~ II 度为主;发生 cGVHD 4 例,多为轻中度;发生出血性膀胱炎 2 例,均为 III 度,在水化、碱化尿液等治疗后好转。巨细胞病毒激活率较高,考虑与本研究中以 haplo-HSCT 为主有关。虽然本研究样本量较少,且为单中心的回顾性研究,但是可以证实含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT 在 AL 患者 CR<sub>1</sub>,尤其是在高危和移植前 MRD 阳性的低中危 AL 患者中应用,能够降低复发率,改善该部分患者的生存,且不增加移植早期的毒性,具有较好的疗效和安全性。

**3.3 AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 异质性较大,一般预后良好,但是若合并不良预后因素如 C-kit 基因突变、ASXL1 基因突变则预后差,生存率下降<sup>[20-21]</sup>。**对于高危的 AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 患者,Zhu 等<sup>[22]</sup>报道 allo-HSCT 治疗,5 年累积复发率和 5 年 DFS 率分别为 22.1% 和 61.7%,而化疗组为 78.9% 和 19.6%。这提示对于高危的 AML1-ETO 融合基因阳性的患者,allo-HSCT 能够带来获益,但是 5 年的累积复发率仍然有 22.1%,说明有一部分患者即使 allo-HSCT 仍然出现复发。Zhou 等<sup>[23]</sup>分析了 142 例接受 allo-HSCT 治疗的 AML1-ETO 融合基因阳性的 AML 患者,结果显示 3 年的累积复发率为 21%,且发现移植后的复发与移植前的 MRD 相关。本研究中,病例 5 合并 KIT Y832D 突变,病例 6 合并 TET2 突变,在移植前 MRD 均为阳性。病例 5 AML1-ETO/ABL1 0.74%,病例 6 AML1-ETO/ABL1 5.51%。在含克拉屈滨强化预处理方案 allo-HSCT 后 1 个月复查时病例 5 AML1-ETO 融合基因转为阴性,病例 6 AML1-ETO/ABL1 下降至 0.02%,并在移植后 3 个月转为阴性。截至随访结束,2 例分别存活 409 d 和 632 d,且均未出现疾病复发。这提示巩固治疗结束后 MRD 阳性的 AML1-ETO 融合

基因阳性的 AML 可能从含克拉屈滨强化预处理方案中获益,但是本研究中 AML1/ETO 融合基因阳性的患者例数少,结论尚需更多的临床研究证实。

**3.4 ALL 是成人最常见的 AL 之一,按照细胞遗传学预后分组可以分为预后良好组和预后不良组。allo-HSCT 是成人 ALL 患者 CR<sub>1</sub> 巩固治疗的重要手段,尤其是对于诊断时高白细胞计数、伴预后不良细胞遗传学异常或者 MRD 持续阳性的患者<sup>[24]</sup>。**对于 CR<sub>1</sub> 的标危 ALL 患者,Zhang 等<sup>[25]</sup>报道 allo-HSCT 治疗,预处理方案 BU/CY 组和 TBI-CY 组 2 年累积复发率分别为 20.2% 和 18.4%,2 年 OS 率分别为 76.6% 和 79.4%。欧洲血液与骨髓移植协会 AL 工作组回顾性分析了 2 304 例接受 allo-HSCT 的 ALL 患者,其中 haplo-HSCT 413 例,MSD-HSCT 1 891 例,2 年累积复发率 haplo-HSCT 组和 MSD-HSCT 组分别为 26% 和 31.6%<sup>[26]</sup>。可见,ALL 移植后仍然有一部分患者最终出现复发,因此成人 ALL allo-HSCT 的疗效的提升还有较大空间,而如何优化预处理方案则是改进移植体系、降低复发率的一个重要方面。本研究中,ALL 患者 5 例,其中 T-ALL 1 例,B-ALL 4 例,Ph<sup>+</sup> B-ALL 3 例,危险程度均为高危,且其中有 2 例移植前 MRD 阳性,在含克拉屈滨强化预处理方案移植后持续 MRD 阴性,5 例患者均存活,无一例出现复发。含克拉屈滨强化预处理方案的 allo-HSCT 可能降低 ALL 患者移植后的复发率,从而提高移植的疗效,而这可能与含克拉屈滨强化预处理方案的抗肿瘤作用更强相关。

综上所述,基于本研究单中心小样本的研究结果,对处于 CR<sub>1</sub> 的高危和移植前 MRD 阳性的低中危 AL,采用含克拉屈滨强化预处理方案增强了抗肿瘤作用,但是未增加预处理的相关毒性,具有较好的疗效和安全性。因此,对于较年轻的处于 CR<sub>1</sub> 的高危和移植前 MRD 阳性的低中危 AL 患者,可以考虑含克拉屈滨强化预处理方案。但是由于本研究为单中心的回顾性研究,样本量较少,且随访时间较短,上述结论尚需更大样本量的前瞻性多中心研究证实。

#### 参考文献

- [1] Sestili S, Labopin M, Ruggeri A, et al. T-cell-depleted haploidentical stem cell transplantation results improve with time in adults with acute leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation(EBMT)[J]. *Cancer*, 2018,124(10):2142-2150.
- [2] Munker R, Labopin M, Esteve J, et al. Mixed phenotype acute leukemia: outcomes with allogeneic stem cell transplantation. A retrospective study from the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. *Haematologica*, 2017,102(12):2134-2140.

- [3] 艾 昊,符粤文,王勇琪,等. 含克拉屈滨预处理方案异基因造血干细胞移植治疗 12 例难治/复发急性髓系白血病临床观察[J]. 中华血液学杂志,2019,40(10):827-830.
- [4] Wang J, Zhao J, Fei X, et al. A new intensive conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(17):e0228.
- [5] Xiao H, Li L, Pang Y, et al. Sequential treatment combining cladribine-based re-induction, myeloablative allogeneic HSCT, and prophylactic donor lymphocyte infusion: a promising treatment for refractory acute myeloid leukemia[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(12):2479-2490.
- [6] Wang L, Gao W, Wang L, et al. Cladribine-based debulking chemotherapy sequential with reduced intensity regimen and post-transplantation maintenance for refractory myeloid leukemia: a prospective phase II clinical trial[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(6):1004-1006.
- [7] Sun Y, Zhang J, Long B, et al. A novel intensive conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukemia[J]. *Neoplasma*, 2021, 68(6):1351-1358.
- [8] 盘婉盈,李可昕,吴惠阳,等. 含克拉屈滨的强化预处理方案在异基因造血干细胞移植治疗高危急性髓系白血病患者中的疗效和安全性分析[J]. 中国实验血液学杂志,2022,30(1):65-71.
- [9] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. *Blood*, 2016, 127(20):2391-2405.
- [10] Döhner 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(4):424-447.
- [11] Gökbuğet N, Hoelzer D. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia[J]. *Semin Hematol*, 2009, 46(1):64-75.
- [12] Horowitz M, Schreiber H, Elder A, et al. Epidemiology and biology of relapse after stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11):1379-1389.
- [13] Scott BL, Pasquini MC, Logan BR, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(11):1154-1161.
- [14] Getta BM, Roshal M, Zheng J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning is associated with favorable outcomes in mixed phenotype acute leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(11):1879-1886.
- [15] Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR, et al. Comparison of reduced-intensity and myeloablative conditioning regimens for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(21):2535-2552.
- [16] Jimenez Jimenez AM, De Lima M, Komanduri KV, et al. An adapted European LeukemiaNet genetic risk stratification for acute myeloid leukemia patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplant. A CIBMTR analysis[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(12):3068-3077.
- [17] Gillece MH, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Measurable residual disease, conditioning regimen intensity, and age predict outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a registry analysis of 2292 patients by the Acute Leukemia Working Party European Society of Blood and Marrow Transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(9):1142-1152.
- [18] Srour SA, Milton DR, Bashey A, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for high-risk acute lymphoblastic leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(2):318-324.
- [19] Molica M, Breccia M, Capria S, et al. The role of cladribine in acute myeloid leukemia: an old drug up to new tricks[J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(3):536-545.
- [20] Yang M, Zhao B, Wang J, et al. A predictor combining clinical and genetic factors for AML1-ETO leukemia patients[J]. *Front Oncol*, 2022, 11:783114.
- [21] Yu G, Yin C, Wu F, et al. Gene mutation profile and risk stratification in AML1 ETO positive acute myeloid leukemia based on next generation sequencing[J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6):2333-2344.
- [22] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission; results from the AML05 multicenter trial[J]. *Blood*, 2013, 121(20):4056-4062.
- [23] Zhou W, Chen G, Gong D, et al. Risk factors for post-transplant relapse and survival in younger adult patients with t(8;21)(q22;q22) acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a multicenter retrospective study[J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1138853.
- [24] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志,2021,42(9):705-716.
- [25] Zhang H, Fan Z, Huang F, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus total body irradiation plus cyclophosphamide for adults acute B lymphoblastic leukemia: an open-label, multicenter, phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(2):343-353.
- [26] Nagler A, Labopin M, Houhou M, et al. Outcome of haploidentical versus matched sibling donors in hematopoietic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):53.
- [收稿日期 2023-10-20][本文编辑 吕文娟 余 军]

#### 本文引用格式

汤杨明,陆晓晨,谢艳梅,等. 含克拉屈滨强化预处理方案异基因造血干细胞移植治疗第一次完全缓解期急性白血病的疗效和安全性观察[J]. 中国临床新医学,2023,16(11):1136-1141.