

解读美国移植与细胞治疗协会 关于造血干细胞移植治疗儿童急性髓系白血病的指南

胡绍燕

【摘要】 造血干细胞移植(HSCT)是治疗高危和复发急性髓系白血病(AML)的有效手段,随着支持治疗的加强和移植物抗宿主病(GVHD)的可控,HSCT的成功率已经达到80%左右。但是造血干细胞移植存在很多并发症,特别是远期并发症,影响儿童生存质量。而HSCT后的复发仍然是儿童AML治疗失败的一个主要原因。因此,严格儿童AML的HSCT适应证,选择合适的供体及预处理方案,及时开始移植后复发的预防治疗和复发后的挽救性治疗,对于提高儿童AML的治疗成功率和生活质量至关重要。本文对美国移植与细胞治疗协会(ASTCT)关于造血干细胞移植治疗儿童AML的指南进行深度解读。

【关键词】 急性髓系白血病; 儿童; 造血干细胞移植; 预处理方案; 复发

儿童AML的治疗包括诱导缓解治疗和巩固治疗,而HSCT是高危及难治、复发AML的主要治疗手段。在成人中,与单纯化疗相比,同种异体-HSCT(allo-HSCT)显著提高了第一次缓解后(CR1)中危和高危AML患者的无复发生存期(RFS)和总生存期(OS),HSCT作为成人AML巩固治疗得到推荐。但在儿童中,CR1期是否行allo-HSCT仍存在争议。Masetti等^[1]最新发表的临床荟萃显示,allo-HSCT能够显著提高CR1儿童AML患者OS和无病生存(DFS),而单纯化疗组复发率明显增加。

造血干细胞移植包括异体干细胞移植(allo-SCT)和自体干细胞移植(auto-SCT)。根据移植物来源,又分为脐带血移植(CBT)、骨髓移植(BMT)和外周血干细胞移植(PBSCT)。未来allo-HSCT的研究将聚焦在基于分子分层和微小残留病灶(MRD)监测基础上对儿童AML患者实施个体化的allo-HSCT治疗。本文深度解读了ASTCT对儿童AML患者行造血干细胞移植治疗的指南^[2]。

一、儿童造血干细胞移植的适应证

HSCT作为高危AML和难治、复发AML的巩固治疗手段能够有效提高病人的治疗成功率和长期生存率,但是造血干细胞移植存在很多并发症,特别是预处理方案中超大剂量化疗药物的毒副反应及严重

的移植物抗宿主病均可以造成远期并发症,影响生存质量。对于儿童而言,不仅要获得长期生存,更要获得高质量的生存,因此,严格HSCT的适应证至关重要。

(一) CR1期移植的适应证:

基因组特征和治疗反应是决定儿童AML风险分层和治疗计划的关键因素,儿童和成人在AML的基因组学上和治疗耐受性上存在显著差异,欧洲白血病网(ELN)的适用性分类不适合儿童^[3]。对于细胞分子特征属于高危和对诱导治疗反应不佳的儿童AML患者,单纯化疗效果差,推荐HSCT作为强化巩固治疗。

1、不良预后风险的分子异常 <21岁的AML患者中 $FLT3/ITD$ 突变的发生率约10%,多个协作组的数据已经证明了 $FLT3/ITD$ 突变影响预后。儿童肿瘤组(COG)显示,高等位基因比率(HAR; >0.4) $FLT3/ITD$ 4年无进展生存期(PFS)仅为16%,复发风险(RR)达到83%,这明显低于 $FLT3$ 野生型者($FLT3/WT$)^[4]。另一项儿童 $FLT3/ITD$ 回顾性研究发现,无论等位基因比率(AR)如何,与单纯化疗的历史对照比较,HSCT能够改善预后。同时也发现,高AR患者即使接受HSCT者,预后仍然差^[5]。鉴此,ASTCT推荐 $FLT3/ITD$ 患者在首次完全缓解

(CR1) 行 HCT 治疗(B 级 2 级++)。

2、不良预后风险的细胞遗传学异常

25% 以上的儿童 AML 存在不良预后风险的细胞遗传学异常。一项回顾性分析发现,携带不良预后风险的细胞遗传学异常的儿童 AML 患者 CR1 期接受 HSCT,OS 可以达到 70%,相当于非高危 AML 患者的 OS^[6]。基于 HSCT 提供潜在的移植物抗白血病(GVL)效应,GVHD 和支持性治疗的明显改善,ASTCT 专家建议携带不良预后风险的细胞遗传学异常的儿童 AML 患者 CR1 期行 HSCT 作为巩固治疗。

(1) 约 15% 的儿童 AML 病例有 *KMT2A*(又称 MLL) 重排(*KMT2A-R*),特别是 < 2 岁的儿童,*KMT2A-R* 的累计发生率更高。AML-BFM 98 临床试验方案中 将病人随机分组为接受化疗或者同胞全相合移植(MSD) 结果显示,接受 MSD 的患者 5 年 OS 更好(94% vs 52%; $P = 0.01$)^[7]。COG 协作组分析 *KMT2A-R* 的 AML 在使用 GO(CD33 单抗) 的基础上,CR1 期行 HSCT,DFS 达到 72%,RR 仅为 28%,明显优于单纯化疗^[8]。因此,ASTCT 专家对于高危 *KMT2-R* 者推荐 CR1 期行 HSCT(B 级 2 级++)。

(2) 2% ~ 3% 的儿童 AML 病例中发生 t(6;9)(p23;q34) 染色体重排,形成 *DEK::NUP214* 融合,是一种预后不良的细胞遗传学特征,通常伴有 *FLT3/ITD* 突变,在 CR1 期行 HSCT,有一半以上的病人获得长期生存^[9],因此建议该亚型在 CR1 期行 HSCT 巩固治疗(B 级 2 级++)。

(3) 儿童 AML-7 和-5(或 del 5q) 发生率 < 5%,化疗的 OS 约 20% 至 40%,也被认为是预后不良的细胞遗传学特征,推荐在 CR1 期行 HSCT 巩固治疗(B 级 1 级-)。

(4) 儿童 AML 病例 3q 和 12q 受累的发生率分别为 3% 和 5%,预后不良。其中 3q 受累的 AML,包括 inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26)、t(3q26) 平衡易位、t(3q21) 平衡易位和其他变体,儿童 AML 患者 EFS < 10%,而 12p 受累,EFS 10% ~ 20%。ASTCT 专家推荐 CR1 期行 HSCT,3q(C 级 2 级+)、12p(B 级 1 级-)。

(5) 复杂核型(> 3 条或 5 条染色体畸变,没有预后良好的遗传特征) 被认为是高风险的,EFS 仅为 30% ~ 40%,但复杂核型经常与其他不良预后的遗传学特征相关联。

(6) 5% 的儿童 AML 病例存在 t(5;11)(q35;p15.5)/*NUP98::NSD1* 融合,常合并 *FLT3/ITD* 突变,EFS 仅为 10% ~ 30%。而 *NUP98::KDM5A* 占非唐氏急性巨核细胞白血病(non-DS AMKL) 的 10%,5 年 EFS 约 30% ~ 40%^[10]。因此,对于任何 *NUP98* 融合的病人,建议 CR1 期行 HSCT(C 级 2 级+)。

(7) 16 号染色体隐性异位,inv(16)(p13.3q24.3) 形成 *CBFA2T3::GLIS2* 融合基因,在 < 2 岁儿童中患病率最高,在 non-DS AMKL 患者中高达 15%,5 年的 EFS 不足 30%。即使在 CR1 期行 allo-HSCT,也不能提高生存率。鉴于这个亚型的 AMKL 截止到目前没有更好的治疗方法,所以 ASTCT 小组还是建议在 CR1 期行 HSCT(D 级 2 级+)。

3、诱导缓解治疗后(EOI) 微小残留病灶(MRD) 阳性

儿童 AMLEOI 评估 MRD(通过流式细胞术或 PCR 方法) 与骨髓形态相比,可以提高疾病检测的灵敏度,发现高复发风险的患者。COG AAML03P1 的结果显示,在首次 EOI 时形态学达到缓解,但 MRD ≥ 0.1% 的患者,其 RR 是 MRD < 0.1% 的两倍,且 RFS 降低,OS 更低。MRD ≥ 0.1% 的患者,3 年 RFS 为 29%,而 MRD < 0.1% 的患者 3 年 RFS 为 65%,因此,EOI MRD 非常重要^[11]。欧洲协作组也发现 EOI MRD ≥ 0.1% 是 OS 和 RFS 的独立危险因素。在 DCOG/MRC 方案中,EOI MRD ≥ 0.1% 的患者 3 年 RFS 为 44%,OS 为 58%,而 MRD < 0.1% 患者,两者分别为 85% 和 95%^[12]。St. Jude AML02 方案高危患者 EOI MRD > 1% 的 AML 患者接受 HSCT 做巩固治疗,有生存率较单纯化疗提高,OS 分别为 44% 和 23%^[13]。值得注意的是细胞遗传学和分子特征属于低危的 AML [*NPM1*, *CEBPA*, t(8;21), inv(16)/t(16;16)] 患者,即使第一个 EOI MRD 阳性,CR1 期也不推荐 HSCT 作为巩固治疗^[13]。因此,ASTCT 小组建议 EOI MRD 阳性的患者在 CR1 中行 HSCT 作为巩固治疗(A 级 1 级+)(除了细胞遗传学和分子特征属于预后较好的 AML)。

4、原发性诱导治疗失败(PIF)

PIF 定义为第一次或第二次诱导后形态学上白血病细胞 ≥ 5%,这类患者单独化疗 OS 约为 5%,HSCT 通常是唯一治愈的手段。一项 417 名难治性儿童 AML 患者的大型研究发现,3 年生存期为 23%^[14];HSCT 时“M3 骨髓”(> 25% AML 细胞) 和外周血仍有白血病细胞,HSCT 的预后较差。对于

PIF 患者,移植前强化治疗,尽量在 HSCT 前达到 CR。但如果第二个诱导治疗后 EOI 仍符合 PIF,建议第三疗程强化化疗,序贯 HSCT(B 级 2 级++)。

5、治疗相关的 AML(tAML)

儿童 tAML 患者在化疗 1 或 2 个疗程后尽早行 HSCT。但移植的最佳预处理方案仍有待明确。清髓预处理方案(MAC)其治疗相关性死亡(TRM)的风险较高,而减低强度的预处理方案(RIC)复发风险较高。

6、AML 复发后移植(\geq CR2)

HSCT 是复发儿童的最佳治疗方案,OS 达到 30%~50%(B 级 2 级+)。有条件的尽量化疗,使移植前达到 CR 状态,研究显示移植前取得 CR2,OS 为 60%,而不能获得 CR2 的病人,OS <20%^[15]。影响 AML 复发后移植治疗效果的不良预后因素包括:CR1 持续时间 <1 年和 CR1 期 HSCT 后复发者。值得注意的是具有预后良好的细胞遗传学及分子学特征的 AML(如 CBF 亚型)的患者 CR2 期再行 HSCT 仍可以成功挽救。

二、AML 患者 HSCT 预处理方案的选择

儿童 AML 患者最佳预处理方案尚无定论,应该根据病人的疾病特征、供体来源、本单位的移植经验,甚至包括家长的选择建议等制定合理的预处理方案。

1、对于患有遗传性骨髓衰竭综合征(IBMFS)和其他白血病易感综合症的儿童,MAC 引起的 TRM 风险较高。例如施瓦克曼-戴蒙德综合征(SDS)中潜在的心、肺功能障碍与 MAC 后 TRM 的高发生率相关。一项 HSCT 研究报道在 2005 年之前 HSCT 的儿童 AML 患者,中位随访 1.1 年,全身照射(TBI)为骨架的 MAC 方案非复发死亡率(NRM)高达 67%,而非 TBI 的 MAC 方案 NRM 仅为 20%^[16]。另有一项试验,中位随访 1.5 年,接受 RIC(阿仑单抗、氟达拉滨、美法伦(MEL))预处理方案,病人的植入和生存都比较理想^[17]。范可尼贫血(FA)的儿童发生肿瘤的风险很高,不能耐受 MAC。福达拉滨为骨架的预处理方案,HSCT 后 1 年 TRM 为 25%,OS 明显改善^[18]。先天性角化不良的儿童福达拉滨为骨架的 RIC 方案也使早期 TRM 降低^[19]。此外以苏消胺为骨架的预处理方案在 IBMFS 儿童中显示出应用前景,毒副作用小。总之,对于遗传性白血病易感综合症和存在较高风险的 TRM 或晚期并发症的患者,ASTCT 专家推荐去 TBI 的 RIC 方案预处理方案

(C 级 2 级+)。当然预处理方案还要考虑病人移植时的状态,若已经发展为 MDS/AML,预处理方案不能仅关注 TRM 的风险,还要考虑移植后复发的风险。

2、对于没有 TRM 高风险的儿童 AML 患者,第一次 HSCT 的预处理方案推荐 MAC,而 RIC 作为替代方案用于不耐受 MAC 或者二次 HSCT 的患者。一项回顾性研究,对 141 名儿童接受 MAC(半数 TBI 为骨架)与 39 名以福达拉滨为骨架的 RIC 移植比较,5 年 OS 基本一致(48% MAC 和 45% RIC),复发(39%)和 TRM(16%)^[20]。另一项回顾性研究比较 34 名接受 RIC(FLU-MEL ± <4 Gy TBI)和 102 名接受 MAC(TBI 或 BU 为骨架)移植后的生存,发现 3 年非复发性死亡(NRM,13% vs 11%; $P=0.82$)和累积复发率(CIR 24% vs 25%; $P=0.73$)和无复发生存(LFS 63% vs 64%; $P=0.83$)都非常相似^[21]。因此,ASTCT 专家推荐儿童 AML 首次移植用 MAC 方案,但也保留了 RIC 方案作为备选方案(B 级,1 级+)。

3、BI 或 BU 的 MAC 预处理方案对儿童 AML 移植后复发的影响。欧洲血液和骨髓移植协会(EBMT)公布的最大研究报告显示,CR1 期使用 TBI-环磷酰胺预处理方案移植后的复发率 30%,BU-CY 预处理方案移植后的复发率 31.5%,均高于 BU-CY-MEL 预处理方案移植后的复发率 14.7%($P=0.01$)方案,但 NRM 无差异,相应地 BU-CY-MEL 的 5 年 LFS 最高(74.5%),其次是 TBI-CY(61.9%),最后是 BU-CY(58%)^[22]。另外一项回顾性研究也发现,与接受 BU-CY 方案的儿童相比,接受 BU-CY-MEL 或氟达拉滨-FLU-BU 方案的儿童 LFS 更高,复发率更低^[23]。国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)一项大型回顾性研究发现,在基于 TBI 和没有 TBI 的方案之间 OS 和 LFS 没有差异;没有 TBI 的 HSCT 病人 RR 更高(37% vs 23%; $P<0.001$),而有 TBI 的 HSCT 发生 NRM 更高,最终导致 OS 无差异^[24]。法国的研究显示,BU-CY 后 5 年 DFS 为 62.4%,TBI-CY 后为 43.4%($P=0.005$),复发率均为 30%左右;TBI-CY 后 TRM 和 GVHD 更高,可能与接受 TBI-CY 治疗的儿童年龄较大,供体匹配差有关^[25]。日本的一项研究包括了 CR1 或 CR2 的儿童,发现 TBI 骨架的 MAC 方案与 BU-CY/BU-MEL 方案移植后的 2 年 RFS 没有差异(67% vs 71%; $P=0.36$)。各治疗组 2 年 CIR 为 24%,NRM 无显著性差异^[26]。

成人研究也未能证明基于 TBI 的 MAC 优于基于 BU 的 MAC,但对于高危细胞遗传学异常的患者基于 TBI 的 MAC 方案移植后复发率降低^[27]。由于 TBI 为骨架的 MAC 方案缺乏生存优势,该小组建议将 CR1/2 期儿童 AML 患者采用基于 BU 的 MAC 清髓方案 (B 级 2 级 + +)。

4、对于移植前未取得 CR 和 tAML 的儿童,MAC 和 RIC 的选择被亚组分析和第二次或第三次 HSCT 的数据干扰,很难确定哪个更好。对于儿童耐受性较好者推荐 MAC 方案;对于那些不适合 MAC 或者是二次移植的儿童,推荐 RIC 方案。移植前 MRD 阳性儿童 AML 患者可以考虑 RIC 方案,因为 MAC 方案没有显示出生存优势,且出现神经认知改变、白内障、生长迟缓、内分泌疾病和继发性恶性肿瘤等并发症^[28]。

三、供体选择

1、干细胞来源:与匹配或不匹配的无关供体(URD, MUD/MMUD) HSCT 相比,MSD HSCT 的 GVHD 率更低,生存率更高,因此,HLA MSD 一直是的首选。但一项儿童 AML 的回顾性研究中并没有发现 MSD、MUD 和脐带血(CB)做供体的 HSCT 存在生存率或晚期并发症的差异。与骨髓(BM)和外周血(PB)供体来源的移植儿童 AML 患者相比,接受 CB 的患者,早期 TRM 发生率更高、血小板和中性粒细胞的植入会延迟,免疫重建较为缓慢,但发生 cGVHD 的风险降低,且严重 cGVHD 可控。对于 AML 复发风险特别高的儿童(如 HSCT 时的 MRD +, \geq CR2), CBT 有降低 RR 和提高 LFS 的趋势。

一项针对 15 岁 AML 患者的前瞻性研究发现,在 CR1 期,中危和高危 AML 行单倍体移植和 MSD 移植,其 DFS 相当,OS 约为 75%^[29]。另一项儿童 AML 患者回顾性研究也显示 CR1 期单倍体移植的 OS 达到 75%^[30]。

来源于 PB 的干细胞植入更快,但 cGVHD 发生率较高,整体预后逊于 BM 来源的干细胞移植。ASTCT 推荐 MUD 的供体来自于 BM (B 级 2 级 + +)。但是鉴于我国的具体情况,MUD 的 HSCT 供体基本上是 G-CSF 动员后的 PB 来源的干细胞,其治疗效果也不逊于国外 BM 的治疗效果。PB 来源的干细胞经过体外去 T 细胞和去 B 细胞后,GVHD 风险显著降低。此外,PTCY 也能够有效降低 PB 来源的 HSCT 可能产生的 cGVHD 的风险。

2、基于 KIR 的供体选择

自然杀伤细胞(NK)是 HSCT 后最早重建的淋巴细胞群,杀伤免疫球蛋白受体(KIR)不匹配的移植有利于活化 NK 细胞,达到根除 MRD 的目的。这种方法需要完整的 KIR 和 HLA 基因分型,包括激活受体,以及在受体细胞上缺乏抑制性 HLA 配体。尽管基于 KIR/KIR 配体的供体选择策略具有潜力,但还需要更多的研究来支持将 KIR 不匹配纳入供体选择的建议。

四、特殊人群的 AML 移植

(一) 唐氏综合症(DS)

DS 患 AML 是正常人的 150 倍,4 岁前 DS 发生 AML 通常为急性巨核细胞白血病(AMKL),常伴随 GATA1 突变,对阿糖胞苷和柔红霉素非常敏感,EFS 可以达到 85% ~ 95%。即使诱导缓解治疗后 MRD 不能转阴者,单纯化疗仍然可以使 75% 的患者达到 DFS。因此移植的疗效在 4 岁以前 DS-AML 中作用有限。而这些患者接受常规剂量的化疗或者移植预处理方案会导致比较高的治疗相关性死亡,因此需要格外注意。如果患者年龄超过 4-5 岁,且没有 GATA1 突变,OS 只有 33%,应该按照非-DS-AML 患者的方案治疗。难治愈复发 DS-AML 可以考虑 HSCT,但 OS 仅为 35%,甚至更低,因此 HSCT 推荐级别为 C 级 2 级 + +。

(二) 髓外 AML(EMD)

相较于粒细胞肉瘤(MS)和白血病侵犯皮肤(LC),神经系统白血病(CNSL)在 AML 中较为常见,通过大剂量阿糖胞苷和鞘内注射给药,其预后与 CNSL 阴性的 AML 相当,因此合并 CNSL 的 AML 不是 CR1 期移植的适应证。EMD 经常与不同危险度的细胞遗传学改变(CBF 和 KMT2A-RAML)重叠。成人粒细胞肉瘤(MS)与不良预后相关,有 2 项回顾性分析表明 MS 患者可能从 HSCT 治疗中获益,特别是 CR 期行 HSCT,但关于 MS 和 LC 的最佳治疗的数据有限。一项儿童研究报告,LC 的 EFS 为 26%,明显低于无 EMD 的 AML 或有 EMD 但皮肤没有侵犯的 AML 儿童^[31]。LC 的治疗面临巨大挑战。据报道,全皮肤电子束治疗 LC 对控制疾病是有效的,可以在 HSCT 之前完成,但目前尚不能确定是否是正确的治疗方法。

不管骨髓是否受累,EMD 全身化疗非常重要。对于难治性 MS,应考虑 HSCT,对于化疗后 EMD 病灶仍不能消失者,应该在预处理开始前对该 EMD 部位进行强化放疗,再序贯预处理方案后行 HSCT

(D 级 A 级)。

(三) MDS 易感综合症

1、在儿童和年轻人中,遗传性易感综合症和 IBMFS 是儿童 MDS 最常见的病因,都适合行 HSCT。MDS 不同阶段移植后的预后不同。MDS 难治性贫血 (MDS-RCC) 阶段行 HSCT,5 年 OS 为 80%,MDS-RAEB 的 5 年 OS 为 63%,而 MDS-AML 仅为 32%,总复发率和 TRM 率为 21%^[32-33]。另一项回顾性临床试验发现,MDS-RCC 的 5 年生存率为 68%,而晚期 MDS-RAEB 为 33%^[34]。此外,自诊断后 4 个月内行 HSCT,预后明显改善。HSCT 前是否需要行诱导缓解仍存在争议,但对于 MDS-AML 儿童,应考虑使用 AML 样化疗方案以减少白血病细胞,而 MDS-RAEB 移植前也可以给予较低强度的治疗。

2、FA、SDS、先天性巨核细胞血小板减少症、先天性角化不良和严重的先天性中性粒细胞减少症是最常见的有发展为 MDS/AML 风险的 IBMFSs。对于 FA 在没有发生 MDS 或细胞遗传学异常前,即早期行 HSCT,能够取得较高的 OS;对于 FA 晚期,即出现了 MDS/AML,HSCT 后 OS 仅为 35%~45%^[35]。对于 SDS 也是如此。病人进展成为 MDS/AML,HSCT 后的生存明显差于 SDS 合并单纯骨髓衰竭者。IBMFS 发展成为 MDS-AML,HSCT 前是否诱导化疗仍具有挑战性和争议。虽然 HSCT 前疾病缓解可能改善 HSCT 的预后,但 IBMFS 患者的 AML 往往对化疗无反应,而且这些患者往往对化疗诱导的毒性特别敏感,从而发病率和死亡率显著增加。因此,移植选择何种供体,何种预处理方案取决于 IBMFS 相应的疾病进程。

3、MDS/AML 易感综合症包括但不限于 *RUNX1*、*CEBPA*、*GATA2*、*EVT6*、*SRP72*、*AKN2D26*、*SAMD9*、*SAMD9L* 的胚系突变。移植供体的选择要筛查家庭成员是否存在同样的突变,确保潜在家庭捐赠者不具有相同的遗传倾向。*GATA2* 缺乏,通常与单体 7 相关,可影响造血、免疫和淋巴系统;在 MDS 进展甚至发展成为 AML 之前行 HSCT,预后会明显改善。家族性 *CEBPA* 突变具有高度致病性,导致大多数携带者发生 AML。虽然 AML 通常可以通过化疗(无 HSCT)治愈,但复发率高达 50%,且潜伏期相对较长。因此,对于这类病人,若初诊时有高危的特征,可以尽早行 HSCT。

4、继发性或 tMDS/tAML,单独化疗生存率低,HSCT 是唯一的治疗选择。CIBMTR 和 EBMT 儿童的回顾

性研究数据显示,HSCT 后的生存率也只有 30%^[36]。对于 tAML,HSCT 时疾病完全缓解与改善生存率相关,因此推荐移植前行诱导化疗(B 级,2 级++)。

(四) 急性早幼粒细胞白血病 (APL)

标危和高危 APL 联合砷剂和全反式维甲酸治疗,OS 可以达到 95%,因此 APL CR1 期不推荐使用 HSCT(A 级,1 级+)。对于复发的 APL,应采用基于砷剂的治疗达到 CR2。如果 PCR 检测 PML-RARa 分子缓解,则推荐自体(auto-)HSCT,auto-HSCT 的 OS 优于单纯化疗者(B 级 2 级++)。一项基于注册的研究报告 207 名 CR2 期的 APL 儿童和成人,auto-HCT 后 5 年 OS 为 78%,而单独 ATO 治疗后为 42%($P < 0.001$)。与异体(allo-)HSCT 相比,auto-HCT 后 TRM 较低,最终提高了 OS^[37]。而另一项病例数较小的儿童 APL 研究显示,auto-HSCT 后的 TRM 较低,但复发率较高;而 allo-HSCT 后 TRM 较高,但复发率较低。auto-HCT 和 allo-HCT 都适合复发的 APL 儿童 AML 患者。如果化疗后 APL 不能获得分子水平的深度缓解,可以考虑行 HSCT,甚至 allo-HSCT,以降低疾病复发的风险。

五、AML 移植后复发的预防和干预

在 CR1/CR2 期行 HSCT,大部分病人在移植后的第 1 年内复发。由于危险度的风险因素存在着异质性,移植后复发的风险约为 25%~60%^[38]。移植后的综合管理,包括维持化疗预防复发,靶向小分子抑制剂,停用免疫抑制(WIS)和过继免疫治疗等手段。

(一) 免疫调节和免疫治疗

1、减停免疫抑制(WIS):HSCT 后 MRD 转阳且低水平时或供体嵌合度(STR)下降时,第一步是 WIS,能够有效控制 HSCT 后复发;但如果儿童 AML 患者出现血液学复发,WIS 效果较差。高危病人和 STR 下降,但是 MRD 阴性,WIS 也有预防复发的作用。

2、DLI:直接用于 HSCT 后 MRD 阳性或者化疗后序贯 DLI 巩固治疗。DLI 对于慢性粒细胞白血病具有预防复发的作用,但对于 AML,特别是肿瘤负荷较高时,DLI 作用有限。

EBMT 回顾性研究显示 AML 移植后形态学复发(幼稚细胞 > 5%),DLI 使 2 年 OS 提高(21% vs 9%)^[39]。肿瘤负荷较高时,先化疗获得缓解(CR),再进行 DLI 效果较好。EBMT 一项针对成人 AML 患者的回顾性研究显示,高危细胞遗传学异常的

AML 患者和/或 CR2 期的 AML 患者,预防性 DLI 能够提高 OS (69.8% vs 40.2%),复发减少 (30.5% vs 46%)^[40]。但是标危 AML 病人 DLI 没有获益,并且出现了更多的 cGVHD 趋势。

混合供体嵌合体 (MC) 增加复发风险。两项儿童研究发现, WIS 和/或 DLI 可以使 36% ~ 40% 的儿童 AML 患者获得持久缓解和长期生存,而未接受免疫干预的 MC 患者无一人长期生存^[41]。成人高危 AML 患者的研究发现,对于 STR 下降, HSCT 后 >120 天开始抢先 DLI 能够显著提高 DFS (68% vs 38%)^[42]。

DLI 后 aGVHD 的发生率约 50% ~ 80% 不等。为降低或者避免 aGVHD 的发生, DLI 前应考虑 GVHD 状态、HSCT 后时间和 DLI 细胞剂量。HSCT 后 100 天内进行 DLI, GVHD 风险更高,而 HSCT >120 天,特别是没有明显的 aGVHD,甚至已经停用了免疫抑制剂的状态下,再行 DLI, GVHD 风险往往会降低和减轻。一项针对血液系统恶性肿瘤复发的儿童和成人的大型回顾性研究发现,根据 DLI 细胞剂量的不同, GVHD 发生率 21% ~ 55%,而 CD3 剂量 $>1 \times 10^8$ 个细胞/kg 时, GVHD 的发生率更高,而 DLI 输注细胞的剂量与 HSCT 后复发风险没有相关性^[43]。

总的来说,在 DLI 前建议通过诱导治疗使疾病获得 CR 或 MRD 阴性 (B 级 2 级 + +)。基于已知的风险和有限的疗效数据,最好在 HSCT 120 天后给予 DLI; DLI 前需要进行 GVHD 筛查和风险评估。

3、过继 T 细胞或 NK 细胞免疫治疗比 DLI 更有针对性。

(1) TCR T 细胞的输注 一项研究显示预防性输注 WT1 特异性 TCR T 细胞能够改善高危 AML 人群的预后。目前,识别靶组织限制性抗原 PRAME 或造血限制性次要组织相容性抗原 HA-1 的 TCR T 细胞也在研究中。

(2) NK 细胞输注 NK 细胞不诱导 GVHD,在 HSCT 后使用相对安全,但因其寿命相对较短,输注后持续时间也较短,因此限制了疗效。Bednarski 等^[44]报道了 9 例儿童青少年 AML 移植后复发, FLAG 化疗后,给予供体淋巴细胞输注,联合供体记忆样的 NK 细胞治疗, 8 例可以评估的患者中, 4 例治疗后 28 天达到完全缓解, 2 例缓解了 3 月以上, 1 例缓解了 2 年以上,且没有明显的毒副作用。这种 NK 细胞可以在病人体内持续 3 月以上,通过不

断产生干扰素-gama (IFN- γ) 达到抗白血病的效果。

(3) CAR T 细胞 AML CAR-T 临床试验的靶点包括 CD33、CD123、AML 限制性抗原 CLL-1、NKG2D、FLT3 和 CD7。AML CART 面临的挑战是找到的靶点能够识别 AML 细胞而不会引起骨髓造血不良。目前 AMLCAR-T 治疗还不是管理 AML HSCT 后复发的理想方案。

4、干扰素 α (IFN- α) 的应用

Allo-HSCT 预防性应用 IFN- α 具有清除 MRD 的作用。使用方法和剂量: IFN- α -2b 皮下注射 6 个周期 (每 4 周为一个周期,每周 2 次或 3 次)。对于 16 岁以上的患者, IFN- α 注射的剂量为 300 万单位,对于 16 岁以下的患者,注射的剂量为 300 万单位/m² (最大量为 300 万单位)。根据患者的需要,可以允许延长 IFN- α 治疗。文献报道,高危 AML 患者移植后预防性使用 IFN- α 6 年的累计复发发生率和非复发死亡率分别为 13.0% 和 3.9%, 6 年 DFS 为 83.1%, 6 年 OS 为 88.3% 6 年总 cGVHD 和严重 cGVHD 的累计发生率为 66.2% 和 10.4%,因此移植后使用 IFN- α -2b 具有预防复发的作用^[45]。移植后 MRD 阳性甚至复发的 AML 患者使用 IFN- α -2b 仍然有一定的效果。

(二) 靶向小分子药物的应用

1、FLT3 抑制剂的维持治疗

索拉非尼可诱导复发的 FLT3/ITD + AML 的儿童和成人获得缓解,长期索拉非尼维持治疗与 5 年以上的 CR 相关。美国 COG 的一项临床试验显示移植后维持索拉非尼治疗,能够获得更好的生存率和更低的复发率^[46]。其作用机制可能与 HSCT 后使用 FLT3 抑制剂诱导了同种免疫效应,除了直接抗白血病作用外,还增强 GVL 作用。因为大多数 FLT3/ITD 突变患者的复发往往发生在 HSCT 后的 12-24 个月内,因此,索拉非尼建议 HSCT 后维持两年,移植后索拉非尼从较低剂量 (低于移植前联合化疗时的剂量) 开始,随着移植时间的延长,再逐渐增加剂量 (B 级 2 级 + +)。

2、去甲基化药物

一些研究表明,阿扎胞苷通过增加肿瘤抗原 (如 WT1, MAGE) 的表达,增强 CD8 + T 细胞对这些抗原的反应,以及调节性 T 细胞的扩增,具有免疫调节活性。在 HSCT 后复发的成人中首次使用阿扎胞苷使许多患者和一些持久 CR 的患者表现出治疗效果。毒副反应表现为可耐受的血液学毒性,对 GVHD 没有显著影响。与 DLI 连用也比较安全。高

危成人和儿童随机对照试验测试非格司亭(粒细胞集落刺激因子)联合低剂量地西他滨($5\text{mg}/\text{m}^2$)预防 HSCT 后复发,随机接受此组合的患者复发率显著降低($15.0\% \text{ vs } 38.2\%$; $P < 0.01$)^[47]。特别是 HSCT 时 MRD- 的患者更加明显。重要的是,非格司亭+地西他滨耐受性良好,不会诱导更高的 cGVHD 的发生率;治疗后也检测到更高的 CD8+ T、NK 和 T 调节细胞计数。小规模儿童病例系列研究表明,HSCT 后低剂量的阿扎胞苷作为 AML 移植后复发的预防是可行的^[47]。

3、其他小分子药物的应用

目前维奈克拉和阿伐替尼在 AML 移植后复发的病人中的应用也显示出良好的前景,能够降低或者阴转 MRD^[48-49]。此外多种小分子药物的联合应用也在进行中。

(三) 二次移植

对第一次 HSCT 后复发接受第二次 HSCT 的儿童进行的回顾性研究,发现长期 DFS 为 $10\% \sim 50\%$ 。一项最大规模的研究显示,159 名儿童在 2003 年—2014 年期间进行了第二次 HSCT;5 年的 DFS 为 17% ,OS 为 24% ,累积 RR 达到 64% ,NRM 为 20% 。资料进一步显示,距离第一次 HSCT 间隔 6 个月以上行第二次 HSCT,能够改善预后,间隔 12 个月以上,能够显著改善 OS 和降低 NRM。二次移植前 MRD 阴性的患者其预后优于 MRD 阳性者^[50]。一项对 46 名接受第二次 HSCT 的儿童进行的回顾性研究,发现在第二次 HSCT 时 CR 的病人,5 年 OS 为 42% ^[51]。如果选择第二个 HSCT,要关注第一次和第二次 HSCT 的间隔,并根据以前的病史和是否合并其他并发症仔细选择预处理方案。

总之,高危 AML 于 CR1 期行 allo-HSCT 可以获得长期的生存。患者疾病特征对于选择 HSCT 预处理方案至关重要,患有 IBMFS、唐氏综合症或合并其他器官疾病的患者发生 TRM 的风险更高。虽然 HSCT 的重点是根除疾病和减少复发,但也要考虑减少 GVHD 和减少晚期并发症,使儿童 AML 患者获得治愈的同时,预期寿命延长,生存质量提高。

参 考 文 献

- [1] Masetti R, Muratore E, Gori D, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute myeloid leukemia in first complete remission: A meta-analysis. *Ann Hematol*, 2022, 101: 2497-2506.
- [2] Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes: Guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 530-545.
- [3] Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017; 129: 424-447.
- [4] Meshinchi S, Alonzo TA, Stirewalt DL, et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006; 108: 3654-3661.
- [5] Schechter T, Gassas A, Chen H, et al. The outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for children with FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication-positive acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 172-175.
- [6] Burke MJ, Wagner JE, Cao Q, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission abrogates poor outcomes associated with high-risk pediatric acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19: 1021-1025.
- [7] Klusmann JH, Reinhardt D, Zimmermann M, et al. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: Results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012; 97: 21-29.
- [8] Pollard JA, Guest E, Alonzo TA, et al. Gemtuzumab ozogamicin improves event-free survival and reduces relapse in pediatric KMT2A-rearranged AML: Results from the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol*, 2021; 39: 3149-3160.
- [9] Diaz-Beya M, Labopin M, Maertens J, et al. Allogeneic stem cell transplantation in AML with t(6;9) (p23; q34); DEK-NUP214 shows a favourable outcome when performed in first complete remission. *Br J Haematol* 2020; 189: 920-925.
- [10] Hara Y, Shiba N, Ohki K, et al. Prognostic impact of specific molecular profiles in pediatric acute megakaryoblastic leukemia in non-Down syndrome. *Genes Chromosomes Cancer*, 2017; 56: 394-404.
- [11] Loken MR, Alonzo TA, Pardo L, et al. Residual disease detected by multidimensional flow cytometry signifies high relapse risk in patients with de novo acute myeloid leukemia: A report from Children's Oncology Group. *Blood* 2012; 120: 1581-1588.
- [12] van der Velden VH, van der Sluijs-Geling A, Gibson BE, et al. Clinical significance of flowcytometric minimal residual disease detection in pediatric acute myeloid leukemia patients treated according to the DCOG ANLL97/MRC AML12 protocol. *Leukemia* 2010; 24: 1599-1606.
- [13] Rubnitz JE, Inaba H, Dahl G, et al. Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: Results of the AML02 multicentre trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 543-552.
- [14] Okamoto Y, Kudo K, Tabuchi K, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation in children with refractory acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 1489-1498.

- [15] Karlsson L ,Forestier E ,Hasle H ,*et al.* Outcome after intensive reinduction therapy and allogeneic stem cell transplant in paediatric relapsed acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* , 2017 ,178: 592-602.
- [16] Cesaro S ,Oneto R ,Messina C , *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: A study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol* 2005 ,131: 231-236.
- [17] Bhatla D , Davies SM , Shenoy S , *et al.* Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant* , 2008 ,42: 159-165.
- [18] Mehta PA ,Davies SM ,Leemhuis T *et al.* Radiation-free alternative-donor HCT for Fanconi anemia patients: Results from a prospective multi-institutional study. *Blood* ,2017 ,129: 2308-2315.
- [19] Fioredda F ,Jacobelli S ,Korthof ET *et al.* Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in dyskeratosis congenita. *Br J Haematol* , 2018 ,183: 110-118.
- [20] Bitan M ,He W ,Zhang MJ *et al.* Transplantation for children with acute myeloid leukemia: A comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Blood* , 2014 , 123: 1615-1620.
- [21] Ishida H , Adachi S , Hasegawa D , *et al.* Comparison of a fludarabine and melphalan combination-based reduced toxicity conditioning with myeloablative conditioning by radiation and/or busulfan in acute myeloid leukemia in Japanese children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2015 ,62: 883-889.
- [22] Lucchini G ,Labopin M ,Beohou E *et al.* Impact of conditioning regimen on outcomes for children with acute myeloid leukemia undergoing transplantation in first complete remission. An analysis on behalf of the Pediatric Disease Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017 ,23: 467-474.
- [23] Versluys AB ,Boelens JJ ,Pronk C ,*et al.* Hematopoietic cell transplant in pediatric acute myeloid leukemia after similar upfront therapy; A comparison of conditioning regimens. *Bone Marrow Transplant* 2021 ,56: 1426-1432.
- [24] Dandoy CE ,Davies SM ,Ahn KW *et al.* Comparison of total body irradiation versus non-total body irradiation containing regimens for de novo acute myeloid leukemia in children. *Haematologica* , 2021 ,106: 1839-1845.
- [25] de Berranger E ,Cousin A ,Petit A ,*et al.* Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR: TBI + CY versus BU + CY: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelleet de Therapie Cellulaire. *Bone Marrow Transplant* 2014 ,49: 382-388.
- [26] Ishida H ,Kato M ,Kudo K ,*et al.* Comparison of outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia in remission and undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens based on either intravenous busulfan or total body irradiation: A report from the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015 ,21: 2141-2147.
- [27] Nagler A ,Rocha V ,Labopin M ,*et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: Comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen a report from the acute leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 2013 , 31: 3549-3556.
- [28] Willard VW ,Leung W ,Huang Q *et al.* Cognitive outcome after pediatric stem-cell transplantation: Impact of age and total-body irradiation. *J Clin Oncol* 2014 ,32: 3982-3988.
- [29] Wang Y ,Liu QF ,Xu LP *et al.* Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: A multicenter , prospective study. *Blood* 2015 ,125: 3956-3962.
- [30] Mo XD ,Zhang XH ,Xu LP ,*et al.* Unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission can abrogate the poor outcomes of children with acute myeloid leukemia resistant to the first course of induction chemotherapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016 ,22: 2235-2242.
- [31] Dusenbery KE ,Howells WB ,Arthur DC ,*et al.* Extramedullary leukemia in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia: A report from the Children's Cancer Group. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003 ,25: 760-768.
- [32] Inagaki J ,Fukano R ,Kurauchi K *et al.* Hematopoietic stem cell transplantation in children with refractory cytopenia of childhood: Single-center experience using high-dose cytarabine containing myeloablative and aplastic anemia oriented reduced-intensity conditioning regimens. *Biol Blood Marrow Transplant* ,2015 ,21: 565-569.
- [33] Arber DA ,Orazi A ,Hasserjian R ,*et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016 ,127: 2391-2405.
- [34] Basquiera AL ,Pizzi S ,Correas AG *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndromes: A multicenter experience from Argentina. *Pediatr Blood Cancer* 2015 , 62: 153-157.
- [35] Mitchell R ,Wagner JE ,Hirsch B ,*et al.* Haematopoietic cell transplantation for acute leukaemia and advanced myelodysplastic syndrome in Fanconi anaemia. *Br J Haematol* ,2014 , 164: 384-395.
- [36] Litzow MR ,Tarima S ,Perez WS *et al.* Allogeneic transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia. *Blood* 2010 ,115: 1850-1857.
- [37] Ganzel C ,Mathews V ,Alimoghaddam K *et al.* Autologous transplant remains the preferred therapy for relapsed APL in CR2. *Bone Marrow Transplant* 2016 ,51: 1180-1183.
- [38] Dahlberg A ,Leisenring W ,Bleakley M *et al.* Prognosis of relapse after hematopoietic cell transplant (HCT) for treatment of leukemia or myelodysplastic syndrome (MDS) in children. *Bone Marrow Transplant* 2019 ,54: 1337-1345.

- [39] Schmid C, Labopin M, Nagler A *et al.* Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: A retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukemia working party. *J Clin Oncol* 2007 25:4938-4945.
- [40] Schmid C, Labopin M, Schaap N, *et al.* Prophylactic donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation in acute leukaemia-A matched pair analysis by the acute leukaemia working party of EBMT. *Br J Haematol* 2019 18:782-787.
- [41] Rettinger E, Willasch AM, Kreyenberg H, *et al.* Preemptive immunotherapy in childhood acute myeloid leukemia for patients showing evidence of mixed chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2011 118:5681-5688.
- [42] Jedlickova Z, Schmid C, Koenecke C *et al.* Long-term results of adjuvant donor lymphocyte transfusion in AML after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016 51:663-667.
- [43] Bar M, Sandmaier BM, Inamoto Y, *et al.* Donor lymphocyte infusion for relapsed hematological malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation: Prognostic relevance of the initial CD3 + T cell dose. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013, 19:949-957.
- [44] Bednarski JJ, Zimmerman C, Berrien-Elliott MM, *et al.* Donor memory-like NK cells persist and induce remissions in pediatric patients with relapsed AML after transplant. *Blood* 2022, 139:1670-1683.
- [45] Shen MZ, Zhang XH, Xu LP, *et al.* Preemptive interferon- α therapy could protect against relapse and improve survival of acute myeloid leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Long-term results of two registry studies. *Front Immunol* 2022 13:757002. doi: 10.3389/fimmu.2022.757002.
- [46] Pollard JA, Alonzo TA, Gerbing R, *et al.* Sorafenib in combination with standard chemotherapy for children with high allelic ratio FLT3/ITD + acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *J Clin Oncol* 2022 40:2023-2035.
- [47] Gao L, Zhang Y, Wang S *et al.* Effect of rhG-CSF combined with decitabine prophylaxis on relapse of patients with high-risk MRD-negative AML after HSCT: An open-label, multicenter, randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020 38:4249-4259.
- [48] Liberatore C, Di Ianni M. Novel approaches to treatment of acute myeloid leukemia relapse post allogeneic stem cell transplantation. *Int J Mol Sci* 2023 24:15019.
- [49] Xue S, Huang W, Liu F *et al.* Rapid response to avapritinib of acute myeloid leukemia with t(8;21) and KIT mutation relapse post allo-HSCT. *Leuk Lymphoma* 2022 63:p. 2247-2250.
- [50] Yaniv I, Krauss AC, Beohou E *et al.* Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukemia in children: A retrospective EBMT-PDWP study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018 24:1629-1642.
- [51] Taga T, Murakami Y, Tabuchi K *et al.* Role of second transplantation for children with acute myeloid leukemia following post transplantation relapse. *Pediatr Blood Cancer* 2016 63:701-705.

(收稿日期: 2024-01-24; 修回日期: 2024-03-04)

(本文编辑: 司英健)

(上接第 118 页)

- [10] Pieters R, De Lorenzo P, Ancliffe P, *et al.* Outcome of infants younger than 1 year with acute lymphoblastic leukemia treated with the Interfant-06 protocol: results from an international phase III randomized study. *J Clin Oncol* 2019 37:2246-2256.
- [11] Rishi S, Kotecha. Updates in infant acute lymphoblastic leukemia and the potential for targeted therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2022 2022:611-617.
- [12] Inge M van der Sluis, Paola de Lorenzo, Rishi S Kotecha *et al.* Blinatumomab added to chemotherapy in infant lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2023 388:1572-1581.
- [13] Issa GC, Ravandi F, DiNardo CD *et al.* Therapeutic implications of menin inhibition in acute leukemias. *Leukemia* 2021 35:2482-2495.

(收稿日期: 2023-09-18; 修回日期: 2024-02-18)

(本文编辑: 刘英)