

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.12.016

外周血异基因造血干细胞移植治疗急性白血病的疗效分析*

岑雪波, 肖 函, 罗小华, 王 欣, 肖 青, 张红宾, 唐晓琼, 刘 林, 王 利[△]

(重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016)

摘要:目的 评估外周血异基因造血干细胞移植治疗急性白血病的疗效。方法 回顾性分析医院2014年12月至2018年12月收治的拟行异基因造血干细胞移植的97例急性白血病患者,计算3年总生存率(OS)及3年无病生存率(DFS),并对可能影响疗效的因素进行统计与分析。结果 移植后的死亡原因主要有颅内出血、急性移植物抗宿主病(aGVHD)及感染性休克;移植100d后的死亡原因主要为复发;3年OS及DFS分别为63.5%和58.5%;多因素分析示,预后不良的独立危险因素有重度aGVHD[RR=5.466,95%CI(1.556,19.196),P=0.008]及造血重建期间血小板输注量 ≥ 5 U[RR=2.34,95%CI(1.078,5.082),P=0.032]。结论 外周血异基因造血干细胞移植是治疗急性白血病的有效方法,植入不良、aGVHD、感染性休克及复发是移植治疗失败的主要原因。重度aGVHD及造血重建期间血小板输注量 ≥ 5 U是导致患者预后不良的独立危险因素。

关键词:异基因造血干细胞移植;急性白血病;疗效分析;预后;生存率

中图分类号:R969.4;R973

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)12-0060-05

Peripheral Blood Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Leukemia

CEN Xuebo, XIAO Han, LUO Xiaohua, WANG Xin, XIAO Qing, ZHANG Hongbin, TANG Xiaojiong, LIU Lin, WANG Li

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400016)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia.

Methods A total of 97 patients with acute leukemia who received peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from December 2014 to December 2018 in the hospital were collected; their early (within 100 d after the transplantation) and long-term efficacy were retrospectively analyzed, the 3-year overall survival(OS) and disease free survival(DFS) were calculated, and the potential risk factors that might affect the efficacy were statistically analyzed. **Results** The major causes of death after transplantation were intracranial hemorrhage, acute graft versus host disease(aGVHD), and infectious shock. The 3-year OS and DFS were 63.5% and 58.5%, respectively; multivariate analysis revealed severe aGVHD[RR=5.466,95%CI(1.556,19.196),P=0.008] and platelet transfusion ≥ 5 U[RR=2.34,95%CI(1.078,5.082),P=0.032] were the poor prognostic factors for these patients. **Conclusion** Peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is an effective choice for patients with acute leukemia. The major causes of death after transplantation are poor implant, aGVHD, infectious shock and relapse. Severe aGVHD and platelet transfusion ≥ 5 U are poor prognostic factors for acute leukemia patients received Peripheral blood allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; acute leukemia; efficacy analysis; prognosis; survival rate

白血病是造血干细胞的恶性克隆性病变,若骨髓白血病细胞停滞并累积在原始及早期阶段至一定数量,则称为急性白血病。目前,针对急性白血病的治疗手段中,异基因造血干细胞移植除药物杀伤作用外,亦具有移植抗白血病效应,可降低其复发率,但移植后可能出现移植物抗宿主病(GVHD)或感染等并发症,导致移植相关死亡率上升,影响预后。为评价异基因造血干细胞移植治疗急性白血病的效果,对2014年12月至2018年12月在我院予异基因造血干细胞移植的97例急性白血病患者的临床资料进行回顾性研究,同时对影响其预后的相关因素进行分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2014年12月至2018年12月于我科行外周

血异基因造血干细胞移植的急性白血病患者97例。其中男47例,女50例;年龄12~58岁,平均28岁;急性髓系白血病(AML)63例,急性淋巴细胞白血病(ALL)33例,急性混合型白血病1例;高危58例,标危39例。对于AML患者,有以下不良因素为高危:年龄 > 60 岁;初诊时外周血白细胞计数 $\geq 30 \times 10^9/L$;形态学亚型不佳(M0, M5, M6, M7);不良核型[5q-; -7; 11q23; inv(3); t(6;9)];继发于骨髓增生异常综合征(MDS)或治疗相关AML;移植前未达完全缓解;二次以上完全缓解。对于ALL患者,有以下不良因素为高危:年龄 > 10 岁;初诊时外周血白细胞计数 $\geq 50 \times 10^9/L$;不良核型[t(9;22), t(4;11), t(1;19)];免疫分型不佳(CD34⁺ALL);移植前未达完全缓解程度;2次以上完全缓解。

*基金项目:重庆市教育委员会科学技术研究项目[KJ1702017];重庆市科卫联合医学科研项目[2018ZDXM001];重庆市基础研究与前沿探索项目[cstc2018jcyjAX0688]。

第一作者:岑雪波,女,硕士研究生,医师,主要从事血液内科临床工作,(电子信箱)357678657@qq.com。

[△]通信作者:王利,女,硕士研究生导师,主任医师,研究方向为血液肿瘤,(电子信箱)liwangls@yahoo.com。

1.2 方法

1.2.1 健康供者干细胞采集

健康供者均采用重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射,连续使用4~5 d之后采用血液成分分离机采集外周血造血干细胞,循环血量每次10 000~12 000 mL,每日1次,共采集2次,采集前2 h皮下注射5~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 。

1.2.2 预处理方案

97例患者均采用清髓性预处理方案。供受者亲缘人类白细胞抗原(HLA)配型全相合移植预处理多数采用BuCy方案:白消安(Bu),-7~-4 d,0.8 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot 6\text{h})$;环磷酰胺(CY),-3~-2 d,60 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。供受者HLA不全相合或非亲缘全相合则多采用FLAG+BuCy+ATG方案:氟达拉滨(Flu),-10~-7 d,30 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;阿糖胞苷(Ara-C),-10~-7 d,2 $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;白消安(Bu),-6~-4 d,3.2 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot 6\text{h})$;环磷酰胺(CY),-3~-2 d,1.8 $\text{g}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$;抗胸腺免疫球蛋白(ATG),-3~-1 d,2.5~3.5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 。部分患者增加卡莫司汀、阿糖胞苷、去甲氧柔红霉素、依托泊苷或地西他滨等化疗药物,方案有所调整。

1.2.3 干细胞移植

97例患者均采用G-CSF动员的外周血干细胞为回输物,中位回输单个核细胞数为 $(7.15 \sim 33.52) \times 10^8/(\text{L} \cdot \text{kg})$,平均 $15.42 \times 10^8/(\text{L} \cdot \text{kg})$;CD34⁺细胞数为 $(1.66 \sim 11.84) \times 10^6/(\text{L} \cdot \text{kg})$,平均 $6.84 \times 10^6/(\text{L} \cdot \text{kg})$ 。

1.2.4 GVHD的诊断及预防

采用西雅图Glucksberg标准^[1-3],Ⅲ~Ⅳ度急性移植植物抗宿主病(aGVHD)视为重度aGVHD。所有接受异基因造血干细胞移植的患者均予经典环孢素A(CsA)+短疗程甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)方案预防GVHD的发生。具体方法:1)移植前1天开始予环孢素2.5 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 静脉滴注,血药浓度每周监测2次并维持在150~250 $\mu\text{g}/\text{L}$,根据血药浓度调整用量,移植结束30 d后逐渐过渡至口服给药;2)移植后第1天予15 mg/m^2 MTX静脉滴注,移植后第3,6,11天调整剂量为10 mg/m^2 静脉滴注;3)移植后第1~40天均予MMF口服,每次0.5 mg,每日2次。部分患者输注间充质干细胞预防GVHD。

1.2.5 肝静脉阻塞病(VOD)的诊断与预防

采用西雅图标准^[4-5],移植后的前20 d内至少满足以下2项,1)胆红素 $>2 \text{ mg}/\text{dL}$;2)右上腹疼痛或肝大;3)不能解释的体质量增加($>2\%$ 基础体质量)。所有移植患者均予复方丹参注射液20 mL/d、低分子量右旋糖酐500 mL/d静脉滴注,血小板低于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 时停用;皮下注射低分子肝素0.2 mL,每12 h给药1次,移植后第20天停用,静脉滴注前列地尔10 μg ,每12 h给

药1次,移植后第30天停用。

1.2.6 预防感染

所有移植患者均药浴后入层流病房,并使用呋喃西林滴鼻和左氧氟沙星滴眼预防感染,在移植前1周左右开始口服左氧氟沙星200 mg,每日2次,预防细菌感染;复方磺胺甲噁唑2片,每日2次,每周用药2 d,预防卡氏肺孢子虫感染;口服制霉菌素片1 MIU,每日3次,预防真菌感染;预处理第1天至移植当天予更昔洛韦250 mg/d ,之后继续在造血重建早期予膦甲酸钠2.5 g静脉滴注,每12 h给药1次;在移植后第1,11,21天(或移植后第1,8,15,22天)分别静脉滴注人免疫球蛋白20 g。所有患者于移植后第1天给予G-CSF皮下注射激活造血功能。

1.2.7 细胞植入指标检测

连续3 d中性粒细胞绝对值(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为中性粒细胞植活,其中第1天为达到临床植活时间。脱离血小板输注连续7 d,血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板植活,其中第1天为达到临床植活时间。移植后第21天行骨髓穿刺,用短串联重复序列聚合酶链反应(STR-PCR)法鉴定植活。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0统计学软件分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,进行Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。危险因素分析应用COX比例风险回归,单因素分析P值小于0.2的危险因素纳入多因素分析。移植0 d定义为造血干细胞输注当天,移植后累计生存时间以该天为起点,以患者的复发、死亡或随访结束为终点,随访时间截至2019年10月1日。

2 结果

2.1 造血重建

异基因造血干细胞移植患者中性粒细胞计数恢复至 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的中位天数为13 d(9~30 d);1例未植入;血小板稳定恢复至 $20 \times 10^9/\text{L}$ 的中位天数为14 d(9~40 d),3例未植入。由于STR-PCR结果外送检验,结果保存不完善,故不纳入统计分析。

2.2 疗效分析

早期疗效分析(移植后100 d内):97例异基因移植患者中存活90例(92.78%),死亡7例(其中2例死于颅内出血,2例死于aGVHD,3例死于感染性休克);共出现黏膜炎87例(发生率89.69%),出血性膀胱炎32例(发生率32.99%);临床诊断粒细胞缺乏伴感染75例,其中40例合并真菌感染,9例合并病毒感染;肝静脉阻塞综合征2例(发生率2.06%);aGVHD 10例(发生率10.31%),其中重度aGVHD 4例;血栓性微血管病2例(发生率2.06%)。

长期疗效分析:90例异体移植患者中位随访时间

12个月(3~54个月),随访时间至2019年10月1日有74例存活,其中65例为无病存活。复发16例(17.78%),中位复发时间为7个月(2~19个月)。2例复发病例治疗后取得再次缓解,8例复发病例带病存活。死亡16例,其中死于多脏器功能损害5例,呼吸衰竭6例,肝衰竭、中枢性白血病、消化道出血、颅内出血各1例。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)17例,其中广泛的有6例。本组随访时间1年以上48例,3年以上12例;随访期末3年总体生存率(OS)及无病生存率(DFS)分别为63.5%和58.5%。详见图1。

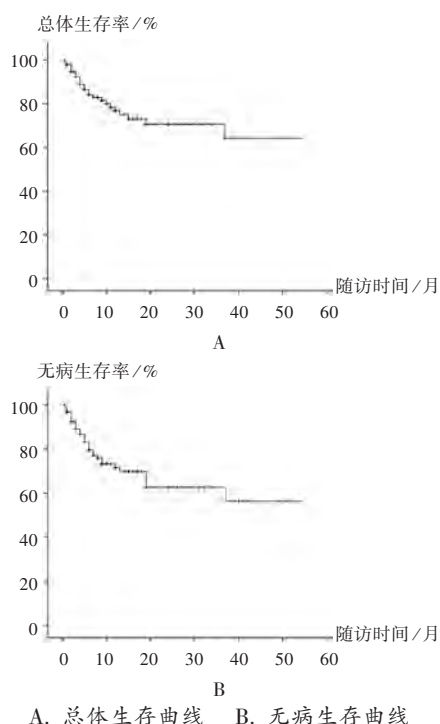


图1 97例急性白血病患者移植后的总体生存率及无病生存率曲线

2.3 预后因素分析

本研究分析了疾病种类、疾病危险程度、aGVHD发生程度、HLA相合程度、供受者血型是否相符、供受者性别是否相同、供者年龄、确诊急性白血病至移植时间、血小板输注量等。单因素分析发现,重度aGVHD,确诊急性白血病至移植时间 ≥ 6 个月,造血期间血小板输注量 ≥ 5 U是不良预后指标。多因素分析结果显示,重度aGVHD、造血重建期间血小板输注量 ≥ 5 U为独立危险因素,其相对危险度(RR)分别为5.466[95%CI(1.556, 19.196), $P=0.008$], 2.340[95%CI(1.078, 5.082), $P=0.032$]。详见表1。

3 讨论

根据MICM分型技术,急性白血病可分为AML和ALL,其中AML约占80%,AML的治疗包括诱导治疗及缓解后巩固治疗。常用诱导方案为阿糖胞苷联合蒽环类药物,60%~80%的成年AML患者在接受高强度的诱导化疗后能获得完全缓解^[6]。如不进一步巩固治疗,绝大多数患

表1 急性白血病患者移植后3年DFS预后危险因素分析

危险因素	例数	DFS(95% CI)	P值	RR(95% CI)	P'值
疾病种类 髓系	62	0.586(0.415, 0.757)			
淋系	34	0.672(0.486, 0.854)	0.477		
混合	1				
aGVHD发生 轻中度或无	93	0.604(0.457, 0.750)	0.004	5.466(1.566, 19.196)	0.008
程度 重度	4				
HLA相合程度 全相合	44	0.586(0.366, 0.838)	0.554		
半相合	53	0.604(0.437, 0.771)			
血型是否相符 是	57	0.647(0.461, 0.833)	0.777		
否	40	0.564(0.380, 0.748)			
供受者性别相符 是	53	0.578(0.333, 0.823)	0.263		
否	44	0.559(0.377, 0.741)			
供者年龄 ≥ 40 岁	66	0.593(0.419, 0.767)	0.694		
< 40 岁	31	0.572(0.320, 0.830)			
确诊至移植时间 < 6 个月	74	0.621(0.441, 0.801)	0.186	1.275(0.554, 2.932)	0.568
≥ 6 个月	23	0.466(0.203, 0.729)			
血小板输注量 < 5 U	61	0.751(0.618, 0.884)	0.016	2.340(1.078, 5.082)	0.032
≥ 5 U	36	0.337(0.092, 0.582)			
疾病危险程度 高危	58	0.691(0.524, 0.858)	0.678		
标危	39	0.545(0.366, 0.727)			

注: P为单因素分析, P'为多因素分析; DFS为无病生存率。

者会在4~8个月内复发^[7]。ALL主要治疗方式是联合化疗,绝大多数方案包括长春新碱、糖皮质激素和蒽环类药物,如果BCR-ABL基因阳性,还可使用酪氨酸酶抑制剂治疗^[8]。近些年由于化疗方案的改进,成年ALL患者缓解率不断上升,75%~90%的患者可获得完全缓解,但相对于儿童患者,成人ALL患者的复发率高,长期生存率由于患者年龄及疾病特征的不同波动于25%~50%^[9-12]。因此,缓解后巩固治疗至关重要。

急性白血病缓解后的巩固治疗主要包括强化化疗、自体造血干细胞移植及异体造血干细胞移植。异体造血干细胞移植同时具有化疗杀伤及免疫调节(移植物抗白血病细胞效应)的作用,故能有效降低急性白血病的复发率,但移植相关并发症也限制了总体预后水平。本研究表明,患者3年OS和DFS与文献[13-15]报道结果相似。异基因造血干细胞移植后的早期死亡原因主要是植入不良及早期并发症。移植早期严重的并发症包括与预处理毒性相关的器官衰竭、肝静脉阻塞综合征、aGVHD、感染(细菌、真菌、病毒)、血栓性微血管病。分析本研究中7例早期死亡患者的死因,发现早期的输血支持、控制重度aGVHD及控制感染尤为重要。文献报道异基因造血干细胞移植后的长期死亡原因有疾病复发、cGVHD、长期免疫缺陷所继发的感染、大量放化疗所致脏器功能损伤、继发性肿瘤等^[16-20],其中疾病复发、cGVHD、感染是主要原因^[19]。从本研究结果来看,复发也许是威胁急性白血病患者长期生存的首要因素。预

后分析显示,重度 aGVHD 为预后不良的独立危险因素。异基因造血干细胞移植在产生移植物抗白血病细胞效应的同时,也带来了 GVHD,因此如何平衡二者的关系,是改善急性白血病移植患者预后的关键。

除了重度 aGVHD 外,本研究中还发现,造血重建期间血小板输注量 $\geq 5\text{ U}$ 也为预后不良的独立危险因素,这在其他文献中罕有报道。有研究报道,不同化疗方案可导致急性淋巴细胞白血病患者对血小板依赖的差异^[21]。造血期间血小板输注量实际反映的是造血期间血小板重建情况,血小板输注量越大表明重建速率越慢,由此推测,早期应用升血小板的细胞因子(如血小板生成素、白细胞介素 11 等)加快血小板重建或能改善移植患者的预后,但有待进一步研究。其他因素可能因为样本量较小及随访时间较短的限制而无统计学意义。

目前已有不同的危险评分模型用于评价异体造血干细胞移植患者早期病死率。其中,较常用的是 EBMT, PAM, HCT - CI 3 种评分系统^[22-24]。EBMT 评分系统根据供受者 HLA 匹配程度、疾病所处阶段、供受者的年龄和性别、诊断至移植时间来评分,起初是预测异基因移植后慢性髓系白血病(CML)患者的治疗相关死亡率及 5 年生存率,后来逐渐用于血液系统其他疾病,包括 ALL、AML、MDS、多发性骨髓瘤(MM)等。PAM 评分系统包含 8 个预测因素(患者年龄、供者类型、疾病危险程度、预处理方案、血清肌酐、血清转氨酶、第 1 秒用力呼气容积、肺功能),适用于 CML, AML, MDS 的患者。HCT - CI 评分系统通过对 17 种可能的合并症进行评分,预测异基因移植后的非复发死亡率。这些评分系统有助于预测患者的预后,以便调整相应治疗方案。而目前仍缺乏有针对性、多方面评估急性白血病疗效的评分系统,且建立这样的系统难度较大。

综上所述,急性白血病患者经异基因造血干细胞移植后可获得较高的 3 年 OS 及 DFS。重度 aGVHD、造血期间血小板输注量 $\geq 5\text{ U}$ 为预后的独立危险因素。后续期待有针对性的、多方面评估急性白血病患者的评分系统的出现,以及更多相应患者参与研究,以更好地评估患者的预后,优化急性白血病的治疗方案。

参考文献:

- [1] GLUCKSBERG H, STORB R, FEFER A, et al. Clinical manifestations of graft - versus - host disease in human recipients of marrow from HL - A - matched sibling donors[J]. Transplantation, 1974, 18(4): 295 - 304.
- [2] PRZEPIORKA D, WEISDORF D, MARTIN P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825 - 828.
- [3] CAHN JY, KLEIN JP, LEE SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft - versus - host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM - TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study[J]. Blood, 2005, 106(4): 1495 - 1500.
- [4] MCDONALD GB, SHARMA P, MATTHEWS DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors[J]. Hepatology, 1984, 4(1): 116 - 122.
- [5] MCDONALD GB, HINDS MS, FISHER LD, et al. Veno - occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients[J]. Ann Intern Med, 1993, 118(4): 255 - 267.
- [6] DE KOUCHKOVSKY I, ABDUL - HAY M. Acute myeloid leukemia: a comprehensive review and 2016 update[J]. Blood Cancer Journal, 2016, 6(7): e441.
- [7] CASSILETH PA, HARRINGTON DP, HINES JD, et al. Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute nonlymphocytic leukemia[J]. J Clin Oncol, 1988, 6(4): 583 - 587.
- [8] TERWILLIGER T, ABDUL - HAY M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update[J]. Blood Cancer Journal, 2017, 7(6): e577.
- [9] JULIUSSEN G, KARLSSON K, LAZAREVIC V, et al. Hematopoietic stem cell transplantation rates and long - term survival in acute myeloid and lymphoblastic leukemia: real - world population - based data from the Swedish Acute Leukemia Registry 1997 - 2006[J]. Cancer, 2011, 117(18): 4238 - 4246.
- [10] OLIANSKY DM, LARSON RA, WEISDORF D, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: update of the 2006 evidence - based review[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(1): 16 - 17.
- [11] GOTTLIEB AJ, WEINBERG V, ELLISON RR, et al. Efficacy of daunorubicin in the therapy of adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized trial by cancer and leukemia group B[J]. Blood, 1984, 64(1): 267 - 274.
- [12] ANNINO L, VEGNA ML, CAMERA A, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): long - term follow - up of the GIMEMA ALL 0288 randomized study[J]. Blood, 2002, 99(3): 863 - 871.
- [13] 张颖, 宋朝阳, 李玉华, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 300 例恶性血液病的疗效及患者预后的临床分析[J]. 中华实验血液学杂志, 2019, 27(6): 1979 - 1985.
- [14] 章忠明, 李桥川, 刘练金, 等. 同胞异基因造血干细胞移植治疗急性髓细胞白血病 121 例临床分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(4): 573 - 576.
- [15] 黄清昕, 涂三芳, 黄睿, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 100 例白血病的临床总结[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 556 - 561.
- [16] SOCIE G, SALOOJA N, COHEN A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation[J]. Blood, 2003, 101(9): 3373 - 3385.
- [17] BHATIA S, ROBISON LL, FRANCISCO L, et al. Late mortality