

## 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\*

章志明,李桥川,刘练金,罗琳,施玲玲,吴梅青,赖永榕<sup>△</sup>

(广西医科大学第一附属医院血液科,南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 分析急性髓细胞白血病患者接受同胞全相合异基因造血干细胞移植的疗效。**方法** 回顾性分析 2008 年 1 月至 2017 年 12 月在该院接受同胞异基因造血干细胞移植的 121 例急性髓细胞白血病患者临床资料。采用白消安+环磷酰胺(BU/CY)、改良 BU/CY+阿糖胞苷或去甲氧柔红霉素+BU/CY 预处理方案,移植物抗宿主病治疗方案采用环孢素+甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯,所有患者输注外周血干细胞或骨髓联合外周血干细胞。**结果** 121 例患者中 120 例植入,中性粒细胞植入中位时间为 11 d,血小板植入中位时间为 14 d。Ⅱ~Ⅳ度急性移植物抗宿主病发生率为 8.3%,慢性移植物抗宿主病发生率为 23.0%。3 年复发率为 24.0%,移植前缓解组和未缓解组移植后复发率分别为 15.9%和 51.8%,移植前未缓解组复发率明显高于移植前缓解组( $P<0.01$ )。所有患者 3 年预期总生存率和无病生存率分别为  $63.0\% \pm 3.4\%$  和  $62.0\% \pm 1.8\%$ ,移植前缓解组和未缓解组患者 3 年预期总生存率为  $72.3\% \pm 13.1\%$  和  $33.3\% \pm 11.4\%$ ,3 年预期无病生存率分别为  $71.3\% \pm 10.7\%$  和  $29.6\% \pm 3.3\%$ ;无论总生存率还是无病生存率,移植前缓解组均高于未缓解组( $P<0.01$ )。**结论** 同胞异基因造血干细胞移植是治疗急性髓细胞白血病的一种有效方法,应尽量争取在白血病缓解期行异基因造血干细胞移植。

**[关键词]** 白血病,髓样,急性;异基因造血干细胞移植;同胞供者**[中图分类号]** R733.71**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)04-0573-04

**Clinical analysis on sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
for treating acute myelogenous leukemia in 121 cases \***

ZHANG Zhongming, LI Qiaochuan, LIU Lianjin, LUO Lin, SHI Lingling, WU Meiqing, LAI Yongrong<sup>△</sup>  
(Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University,  
Nanning, Guangxi Zhuang Autonomous Region 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the efficacy of siblings totally compatible allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) for treating acute myelogenous leukemia. **Methods** The clinical data in 121 cases of acute myelogenous leukemia in this hospital from January 2008 to December 2017 receiving siblings Allo-HSCT were retrospectively analyzed. The preprocessing regimens including busulfan + cyclophosphamide (BU/CY), modified BU/CY + cytarabine or idarubicin + BU/CY were adopted. The graft-versus-host disease scheme adopted cyclosporine + methotrexate + mycophenolate mofetil. All patients received transfusion of peripheral blood stem cells (PBSC) or bone marrow combined PBSC. **Results** Among 121 cases, there were 120 cases of engraftment. The median time of neutrophil engraftment and platelet engraftment were 11 d and 14 d respectively. The incidence rate of grade Ⅱ-Ⅳ acute graft versus host disease was 8.3%. The incidence rate of chronic graft versus host disease was 23.0%. The 3-year relapse rate was 24.0%. The relapse incidence rates in the patients with complete remission and non-complete remission before transplantation were 15.9% and 51.8% respectively. The relapse incidence rate in the complete remission group was higher than that in the non-complete remission group ( $P<0.01$ ). The 3-year estimated overall survival (OS) rate and disease-free survival (DFS) rate were  $63.0\% \pm 3.4\%$  and  $62.0\% \pm 1.8\%$  respectively. The 3-year estimated overall survival rates before transplantation were  $72.3\% \pm 13.1\%$  and  $33.3\% \pm 11.4\%$  in the complete remission group and non-complete remission group respectively. The 3-year estimated disease-free survival rates were  $71.3\% \pm 10.7\%$  and  $29.6\% \pm 3.3\%$ . The OS and DFS before transplantation in the complete remission group were higher than those in the non-complete remission group ( $P<0.01$ ). **Conclusion** Siblings Allo-HSCT is an effective method for treating acute myelogenous leukemia. Try to conduct Allo-HSCT in leukemia remission stage.

[Key words] leukemia, myeloid, acute; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; sibling donor

急性髓细胞白血病(acute myelogenous leukemia, AML)是成人常见的一种恶性血液系统肿瘤<sup>[1]</sup>,其主要治疗方法有化疗、造血干细胞移植、靶向治疗及免疫治疗等<sup>[2]</sup>。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)是目前治愈 AML 的唯一方法<sup>[3-4]</sup>。人类白细胞抗原(HLA)相合同胞供者 Allo-HSCT 用于 AML 治疗将近 50 年,是目前 Allo-HSCT 治疗 AML 的主要供者来源<sup>[5]</sup>。本研究回顾性分析本院近 10 年来 121 例 HLA 相合同胞供者 Allo-HSCT 治疗 AML 的临床资料和疗效,为今后提高 AML 患者同胞移植疗效提供一定的依据。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究纳入 2008 年 1 月 1 日至 2017 年 12 月 31 日在本科行 HLA 相合同胞 Allo-HSCT 患者共计 121 例。其中 AML-M0 1 例,AML-M1 6 例,AML-M2 38 例,AML-M3 3 例,AML-M4 38 例,AML-M5 23 例,AML-M6 7 例,未能分型 AML 5 例;本研究获得本院伦理委员会审核通过,所有患者移植前均签署移植知情同意书。

**1.2 预处理方案** 77 例患者采用白消安(Busulfan, BU)+环磷酰胺(Cyclophosphamide, CTX)或者改良 BU+CTX+阿糖胞苷(Cytarabine, Ara-c)预处理方案;44 例患者采用去甲基氧柔红霉素(Idarubicin, IDA)+BU/CY 预处理方案。

**1.3 造血干细胞动员、采集和移植方式** (1)外周血干细胞移植:供者经重组人粒细胞集落刺激因子动员,于动员第 5~6 天采集外周血造血干细胞输注。(2)骨髓联合外周血干细胞移植:供者经重组人粒细胞集落刺激因子动员,第 4 天采集骨髓后输注,第 5 天采集外周血造血干细胞回输。

**1.4 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)预防方案** HLA 相合同胞移植采用本科常用的环孢素+吗替麦考酚酯+甲氨蝶呤的三联 GVHD 预防方案<sup>[6]</sup>,环孢素( $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ )于移植前 1 天开始 24 h 静脉滴注,当患者胃肠道功能恢复时改为环孢素口服,维持环孢素血药谷浓度为 200~400 ng/mL,甲氨蝶呤(移植后第 1 天  $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,移植后第 3、6、11 天  $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ ),吗替麦考酚酯 250 mg(每天 2 次,从干细胞回输前 1 d 用至移植后 30 d)。其中 29 例患者在此方案基础上加用抗人胸腺细胞球蛋白(Anti-thymocyte globulin, ATG)  $4.5 \text{ mg}/\text{kg}$  预防 GVHD。GVHD 诊断标准及分型、分度标准参照文献<sup>[7-8]</sup>。

**1.5 植活标准及植入证据** 移植后中性粒细胞绝对值连续 3 d 超过  $0.5 \times 10^9/\text{L}$  的首日为中性粒细胞植活时间,血小板连续 7 d 超过  $20 \times 10^9/\text{L}$  的首日为血

小板植活时间。以性别染色体、DNA 指纹图作为供者植入证据的判定指标。

**1.6 随访** 随访至 2018 年 3 月 31 日,采用电话、门诊及住院记录等随访方式。评价患者植活情况、急慢性 GVHD 发生情况、总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、复发率并对影响患者生存的因素进行分析。

**1.7 统计学处理** 采用 SPSS 23.0 统计学软件进行分析,计数资料用百分率表示,采用  $\chi^2$  检验,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用  $t$  检验,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 移植患者的临床特征** 根据移植患者的移植前疾病缓解状态分为移植前缓解组和移植前未缓解组,其临床特征见表 1。

表 1 两组患者临床特征比较

项目	移植前缓解组	移植前未缓解组	P
性别(n)			
男	41	13	>0.05
女	53	14	
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	36.74 ± 10.35	31.81 ± 11.14	>0.05
预处理(n)			
BU/CY 或改良 BU/CY	67	11	<0.05
IDA+BU/CY	27	16	
GVHD 预防(n)			
CSA+MMF+MTX	65	27	<0.05
CSA+MMF+MTX+ATG	29	0	
干细胞来源(n)			
PBSC	68	23	>0.05
PBSC+BM	26	4	
供者、受者血型(n)			
相合	55	17	>0.05
不合	39	10	
MNC( $\bar{x} \pm s, \times 10^8/\text{kg}$ )	12.39 ± 4.01	13.57 ± 4.74	>0.05
CD34 <sup>+</sup> ( $\bar{x} \pm s, \times 10^6/\text{kg}$ )	7.31 ± 4.45	7.19 ± 4.89	>0.05

**2.2 造血重建和植入情况** 121 例患者输注的造血干细胞单个核细胞中位数为  $13.7 \times 10^8/\text{kg}$ [(5.27~24.47)  $\times 10^8/\text{kg}$ ], CD34<sup>+</sup> 细胞中位数为  $6.23 \times 10^6/\text{kg}$ [(1.31~29.60)  $\times 10^6/\text{kg}$ ]。120 例患者均植活,120 例患者中性粒细胞植入中位时间为 11 d(8~21 d),血小板植入中位时间为 14 d(8~32 d),其中 1 例患者因移植后 11 d 出现神志改变自动出院。

**2.3 GVHD 分析** 120 例植入患者中有 11 例患者发生急性 GVHD,急性 GVHD 发生率为 9.2%(11/120),I 度急性 GVHD 1 例,II~IV 度急性 GVHD 10 例,II~IV 度急性 GVHD 发生率为 8.3%(10/120);

113 例患者存活 3 个月以上,其中有 26 例患者发生慢性 GVHD,慢性 GVHD 累积发生率为 23.0%(26/113),其中局限型慢性 GVHD 15 例,广泛型慢性 GVHD 11 例,慢性 GVHD 累及脏器主要为皮肤、口腔、肝脏、眼睛、关节及肺等。

**2.4 复发及死亡原因分析** 121 例患者中有 29 例复发,3 年累积复发率为 24.0%(29/121),复发中位时间为移植后 120 d(30~780 d),2 例为中枢神经系统复发,27 例为髓内复发。移植前缓解组与未缓解组复发情况比较见表 2。本组患者共计 44 例患者死亡,死亡原因分别为复发 28 例,急性 GVHD 2 例,广泛型慢性 GVHD 1 例,重症肺炎 8 例,重型肝炎 1 例,单纯红细胞再生障碍性贫血 1 例,预处理毒性 1 例,脑出血 1 例,死因不明 1 例;移植相关死亡率为 13.2%。

表 2 两组患者复发情况比较(n)

组别	n	未复发	复发
移植前缓解组	94	79	15
移植前未缓解组	27	13	14

**2.5 生存分析** 患者中位随访时间 23 个月(1~122 个月),121 例患者中有 77 例存活,44 例死亡,所有患者预期 3 年 OS 率为 63.6%±3.4%,预期 3 年 DFS 率为 62.0%±1.8%,见图 1、2。

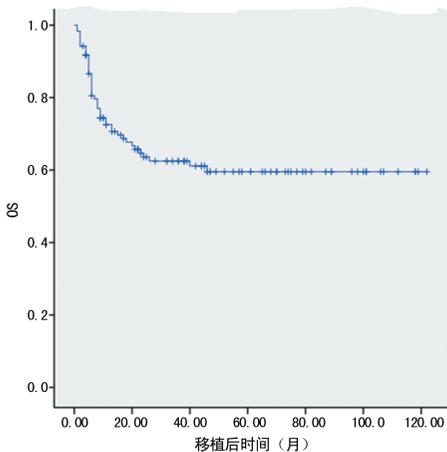


图 1 患者 OS

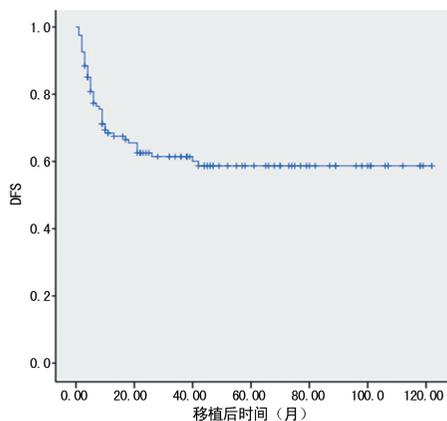
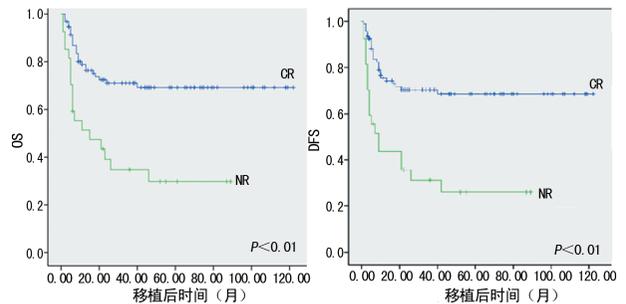


图 2 患者 DFS

**2.6 移植前疾病状态对生存的影响** 移植前缓解组

和未缓解组 3 年预期 OS 率分别为 72.3%±13.1% 和 33.3%±11.4%,3 年预期 DFS 率分别为 71.3%±10.7% 和 29.6%±3.3%。无论 3 年 OS 率还是 DFS 率,移植前缓解组均高于未缓解组( $P<0.01$ ),见图 3。



CR: 移植前缓解组;NR: 移植前未缓解组

图 3 两组患者 OS 与 DFS 比较

**3 讨论**

AML 是一种成人常见的血液系统恶性肿瘤,Allo-HSCT 是目前唯一能治愈 AML 的方法<sup>[9]</sup>。BER-RANGER 等<sup>[10]</sup> 回顾性分析 226 例 AML-CR1 患者接受 HLA 全相合同胞 Allo-HSCT 治疗结果,采用 BU/CY 与 TBI/CY 预处理方案,80 例(35.4%)患者合并有 II 度以上急性 GVHD,30 例(13.3%)患者合并有局限型或广泛型慢性 GVHD,5 年和 10 年 OS 率分别为 62.5% 和 61.8%,5 年和 10 年 DFS 率分别为 55.3% 和 54.6%,复发率 30.4%,移植相关死亡率为 18%<sup>[10]</sup>。本研究结果显示 121 例 AML 患者接受 HLA 相合同胞 Allo-HSCT 治疗,3 年 OS 率为 63.6%±3.4%,3 年 DFS 率为 62.0%±1.8%,3 年累积复发率为 24.0%,移植相关死亡率为 13.2%,死亡原因主要为原发病复发和重症肺部感染,说明 HLA 相合同胞 Allo-HSCT 可以治愈 AML 患者,应当考虑改进预处理方案和加强对肺部感染的控制,进一步提高移植疗效。

GVHD 是 Allo-HSCT 的主要并发症,不但影响患者生存而且影响患者生活质量<sup>[11]</sup>。近年来由于 GVHD 预防方案的改进,GVHD 发生率较以前降低。一项来自国内的多中心临床研究报道了 2010—2013 年 219 例 AML 患者接受 HLA 相合同胞移植治疗的疗效,II~IV 度急性 GVHD 发生率为 13.0%,慢性 GVHD 发生率为 15.0%<sup>[12]</sup>。本研究中 II~IV 度急性 GVHD 发生率为 8.3%;慢性 GVHD 发生率为 23.0%,相比之下本研究急性 GVHD 和慢性 GVHD 发生率都不高,可能与部分患者在常规 GVHD 的预防基础上,加用 ATG 能有效清除随着干细胞输入体内的大部分供者淋巴细胞有关。

随着白血病分层优化、预处理方案的加强、支持治疗的改善,移植效果总体提高,但白血病复发、严重感染和 GVHD 仍是当前 Allo-HSCT 治疗的主要致死原因<sup>[13]</sup>。黄清昕等<sup>[14]</sup> 研究显示白血病 Allo-HSCT

术后复发率为 28.0%，复发中位时间 217 d，Allo-HSCT 患者死亡主要原因是疾病复发、感染和 GVHD。本组患者复发率为 24.0%，主要为髓内复发，有 2 例为中枢神经系统复发，移植前未缓解患者复发率明显高于移植前缓解患者，44 例患者死亡主要原因为原发病复发及重症肺炎，提示移植后出现中枢神经系统并发症要注意疾病复发的可能。移植前应当规范治疗，加强原发病控制，尽量在缓解状态下行 Allo-HSCT，从而减少疾病复发，提高疗效。移植后患者由于免疫缺陷容易合并感染，应当在移植前清理感染灶，移植过程中加强感染预防，发生感染以后积极控制感染，从而进一步提高 Allo-HSCT 疗效。

移植前疾病状态无论对于疾病复发还是总生存率都有显著影响，目前一致认为应当在白血病缓解状态，甚至微小残留病变阴性状态下移植，从而减少白血病复发，提高 Allo-HSCT 疗效<sup>[15]</sup>。移植前未缓解患者复发率高，长期生存率低。舒晓艳等<sup>[16]</sup>发现移植前未缓解白血病患者复发率明显高于缓解患者，移植前未缓解患者 1 年生存率为 32.8%。本组患者中移植前缓解组和未缓解组 3 年预期 OS 率分别为 72.3%±13.1% 和 33.3%±11.4%，3 年预期 DFS 率分别为 71.3%±10.7% 和 29.6%±3.3%。无论 3 年 OS 率还是 DFS 率，移植前完全缓解组均高于未缓解组，与上述结果相似。提示 AML 患者应在获得白血病完全缓解后行 Allo-HSCT，复发患者的移植也应争取尝试重新诱导缓解后再行移植。本研究由于没有做微小残留病变监测，无法评估微小残留病变在异基因移植中疗效判断价值。

总之，HLA 相合同胞 Allo-HSCT 是治愈 AML 的一种有效手段。移植前疾病状态是影响疾病复发和疗效的主要原因，应当尽量争取在疾病缓解状态下行异基因造血干细胞移植，定期随访，加强对各种移植并发症的处理。

## 参考文献

[1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(3): 177-182.

[2] MICHAEL M, CLAUDIA L, JAKOB P. Novel therapeutic options in acute myeloid leukemia[J]. Leuk Res Rep, 2016(40): 39-49.

[3] 杨贞, 田骅, 徐杨, 等. 异基因造血干细胞移植治疗 Fms 样酪氨酸激酶 3 基因内部串联重复 (FLT3-ITD) 阳性的急性髓性白血病的疗效分析[J]. 中华内科杂志, 2005, 53(2): 94-98.

[4] HASSAN S, UMBERTO F, UDAY D, et al. myeloablative versus reduced-intensity conditioning in patients with myeloid malignancies: a propensity score-matched analysis [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016 (22): 2270-2275.

[5] GIOVANNA L, MYRIAM L, ERIC B, 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 [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017(23): 467-474.

[6] LAI Y, MA J, SCHWARZENBERGER P, et al. Combination of CsA, MTX and low-dose, short-course mycophenolate mofetil for GVHD prophylaxis [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(1): 61-67.

[7] FIONAL D, ANDREW C, PERSIS A, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease [J]. Br J Haematol, 2012, 158(1): 30-45.

[8] MADANH J, HILDEGARD T G, MUKTA A, et al. National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. the 2014 diagnosis and staging working group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(3): 389-401.

[9] SHIMONI A, LABOPIN M, SAVANI B, et al. Long-term survival and late events after allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched siblings for acute myeloid leukemia with myeloablative compared to reduced-intensity conditioning: a report on behalf of the acute leukemia working party of European group for blood and marrow transplantation [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1): 118.

[10] BERRANGER A, COUSIEN A, PETIT, et al. Impact on long-term OS of conditioning regimen in allogeneic BMT for children with AML in first CR [J]. Bone Marrow Transplant, 2014(47): 382-388.

[11] 雷美清, 刘立民, 吴德沛. 慢性移植抗宿主病研究进展 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(1): 79-82.

[12] WANG Y, LIU Q F, XU L P, et al. haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. Blood, 2015, 125(25): 3956-3962.

[13] 章忠明, 赖永榕, 李桥川, 等. 非血缘异基因造血干细胞移植的死因分析 [J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(28): 3581-3583.

[14] 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.

[15] ORAN B, JORGENSEN J L, MARIN D, et al. Pre-transplantation minimal residual disease with cytogenetic and molecular diagnostic features improves risk stratification in acute myeloid leukemia [J]. Haematologica, 2017, 102(1): 110-117.

[16] 舒晓艳, 闫侠芳, 董磊, 等. 异基因造血干细胞移植后白血病复发的危险因素分析和治疗 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(4): 1137-1142.