

慢性移植物抗宿主病对急性髓系白血病 患者复发及生存的影响

赵小利 魏华萍 赵莎莎 李红华 靖彧 黄文荣 赵瑜 王全顺 于力 高春记

【摘要】 目的 探讨慢性移植物抗宿主病(cGVHD)对造血干细胞移植(HSCT)后急性髓系白血病(AML)患者复发及生存的影响。方法 回顾性分析接受异基因外周血 HSCT 的 55 例发生 cGVHD 及未发生 cGVHD 的 AML 患者复发及生存情况。结果 cGVHD 组移植后 2 年内的 AML 复发率显著低于未发生 cGVHD 组(8.7%对 38.6%, $P=0.019$), 而 2 年后远期复发率与对照组比较差异无统计学意义(22.8%对 5.9%, $P=0.217$); 移植后 2 年内的生存率差异无统计学意义(78.3%、61.0%, $P=0.155$), 远期生存率 cGVHD 组明显降低(63.7%对 100%, $P=0.011$)。在难治复发的高危 AML 患者中, cGVHD 组与未发生 cGVHD 组比较, 移植后 2 年内 AML 复发率低(8.3%对 46.2%, $P=0.044$), 生存率高(83.3%对 47.2%, $P=0.045$); 在中低危 AML 患者中, 有或无 cGVHD 其复发率及生存率均无显著变化($P=0.266$, $P=0.289$)。局限型及广泛型 cGVHD 患者中, 移植后复发率分别为 27.3%和 31.3%, 较未发生 cGVHD 患者复发率(42.2%)均下降; 但广泛型 cGVHD 患者远期生存率降低(53.3%, $P=0.001$)。结论 cGVHD 降低 AML 复发的保护作用主要发生在移植后早期(2 年), 尤其使得难治复发的高危 AML 患者受益; 而在移植晚期, cGVHD 尤其广泛型 cGVHD 与移植相关死亡率相关, 明显降低远期生存率。

【关键词】 移植物抗宿主病, 慢性; 白血病, 髓样, 急性; 复发; 生存

Effect of chronic graft versus host disease on relapse and survival in patients with acute myeloid leukemia Zhao Xiaoli, Wei Huaping, Zhao Shasha, Li Honghua, Jing Yu, Huang Wenrong, Zhao Yu, Wang Quanshun, Yu Li, Gao Chunji. Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Gao Chunji, Email: gaochunji@hotmail.com

【Abstract】 Objective To explore the influence of relapse and survival by chronic graft versus host disease (cGVHD) in patients with acute myeloid leukemia (AML) after allogeneic hematopoietics stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Fifty-five AML patients received allo-HSCT were retrospectively reviewed. Relapse rate and overall survival (OS) were analyzed according to cGVHD. **Results** cGVHD significantly decreased the relapse rate of AML patients after transplantation within 2 years when compared with those without cGVHD (8.7% vs 38.6%, $P=0.019$), however, cGVHD had no effect on the long-term relapse rate (22.8% vs 5.9%, $P=0.217$). cGVHD had no effect on OS within 2 years (78.3% vs 61.0%, $P=0.155$) but could decrease the rate of long-term survival (63.7% vs 100%, $P=0.01$). cGVHD also could reduce the rate of relapse (8.3% vs 46.2%, $P=0.044$) and enhanced the rate of survival (83.3% vs 47.2%, $P=0.045$) in patients with high risk AML after allo-HSCT in 2 years, while it had no effect on the relapse rate and OS in patients with low and intermediated risk AML in early and late phase. Moreover, compared with the rate of relapse (38.6%) in patients without cGVHD, the rate of relapse were lower in patients with limited cGVHD and intensive cGVHD (27.3% and 31.3%, respectively) but the long-term survival was significantly lower (53.3%, $P=0.001$) in those patients with intensive cGVHD after all-HSCT. **Conclusion** The benefit effect of cGVHD mainly took place within 2 years after allo-HSCT in AML patients especially in those with high risk, while in late phase after allo-HSCT, cGVHD especially intensive cGVHD had an effect on reducing long-term survival.

【Key words】 Graft versus host disease, chronic; Leukemia, myeloid, acute; Relapse; Survival

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.02.007

基金项目: 国家自然科学基金(81270642)

作者单位: 100853 北京, 解放军总医院、解放军医学院血液科

通信作者: 高春记, Email: gaochunji@hotmail.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治愈血液系统恶性疾病的唯一方法。慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是allo-HSCT后常见并发症。多个研究认为cGVHD能够降低移植后原发疾病复发率^[1-5]。但是,降低复发率的同时cGVHD不仅能够危害患者机体,而且影响患者心理健康,是导致移植后非复发死亡的重要原因^[6-7]。近来cGVHD对移植后患者长期生存及生活质量的影响成为人们关注的焦点。本研究我们选择2002至2008年在我中心治疗的急性髓系白血病(AML)患者,通过长期随访,观察发生及未发生cGVHD两组患者中复发及生存的差异,进一步明确cGVHD在移植后AML患者中的临床价值,从而为移植后患者治疗策略的选择提供依据。

对象和方法

1. 研究对象:选取我院自2002年1月至2008年12月行allo-HSCT且移植后存活100 d以上的AML患者。为评估cGVHD对复发的影响,除外移植后复发应用免疫抑制剂治疗诱发的cGVHD患者。共纳入55例,分析是否发生cGVHD及不同严重程度cGVHD对AML患者复发及长期生存的影响。中位随访时间为75.0(12.0~108.0)个月,其中2例(3.6%)患者失访。另外,将符合AMLCOG协作组提出标准^[8]或细胞遗传学高危标准^[9]的患者定义为难治复发的高危AML。

2. 移植方式:所有入组患者均行G-CSF动员后的allo-HSCT。造血干细胞来源包括亲缘HLA全相合供者(36例)、无关HLA全相合供者(11例)及HLA不相合供者(8例)。HLA不相合供者中,无关供者6例,单倍体供者2例。

3. 预处理方案:所有患者均采用清髓性预处理方案,其中35例采用改良白消安+环磷酰胺(Bu/Cy)方案:Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -10~-8 d;司莫司汀 250 mg/m², -7 d;阿糖胞苷(Ara-C)4 g·m⁻²·d⁻¹, -6~-5 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -4~-3 d。17例采用改良全身照射+环磷酰胺(TBI/Cy)方案:TBI 4~5 Gy/d, -8~-7 d;Ara-C 4 g/m², -6 d;替尼泊苷 250 mg/m², -5 d;Cy 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -4~-3 d。余3例患者采取改良氟达拉滨+白消安(FB)方案:氟达拉滨 30 g·m⁻²·d⁻¹, -10~-6 d;Ara-C 1.5 g·m⁻²·d⁻¹, -10~-6 d;Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5~-3 d。

4. GVHD的预防及诊断:所有患者均接受环孢

素(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。具体为:CsA于预处理期间(亲缘全相合自-3 d,无关供者及HLA不全相合亲缘供者移植自-7 d)加用,血药浓度维持在150~400 μg/L;-1 d开始用MMF治疗,0.5 g口服,每12 h 1次,至+28 d(亲缘全相合移植)或+45 d(无关供者及HLA不全相合亲缘供者移植);+1 d予MTX 15 mg/m²,后分别于+3、+6、+11 d予10 mg。无关供者及HLA不全相合亲缘供者加用抗胸腺细胞球蛋白[ATG,即复宁(法国赛诺菲公司产品)2.5 mg/kg或费森尤斯(德国费森尤斯公司产品)5.0 mg/kg]。急性移植物抗宿主病(aGVHD)及cGVHD的诊断及分级参见文献^[10-11]。

5. 统计学处理:应用SPSS 19.0统计软件分析数据。计量资料以中位数(四分位距)表示,采用Mann-Whitney检验进行比较;计数资料以人数(构成比)表示,采用χ²检验进行比较;复发率及生存率以Kaplan-Meier曲线进行描述,采用Log-rank检验比较。P<0.05为差异有统计学意义。

结果

1. 患者特征:根据FAB分型,55例AML患者中M₁ 3例,M₂ 20例,M₃ 1例,M₄ 9例,M₅ 13例,M₆ 8例,M₇ 1例。难治复发的高危患者30例,中低危患者25例。移植过程中回输单个核细胞数(MNC)6.7(5.9~8.1)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞4.1(2.6~6.3)×10⁶/kg。移植后所有患者均顺利植入,粒系植入时间为14.0(12.0~16.0)d;血小板植入时间为18.0(15.0~23.0)d。移植后20例(36.4%)发生aGVHD,其中Ⅱ~Ⅳ度6例(10.9%)。根据是否发生cGVHD分组,患者临床特征见表1,组间比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

2. cGVHD的发生:55例患者中23例(41.8%)发生cGVHD,中位发生时间为移植后7(5~8)个月。其中局限型cGVHD 11例(20.0%),广泛型cGVHD 12例(21.9%)。在难治复发的高危患者中12例(40.0%)发生cGVHD;在中低危患者中11例(44.0%)发生cGVHD。

3. cGVHD与AML复发:以移植后2年为界,分析55例患者复发情况。移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年复发率分别为8.7%、38.6%(χ²=5.532,P=0.019);移植后无病生存(DFS)超过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者复发率分别为

表1 55例急性髓系白血病患者临床特征

临床特征	发生cGVHD (23例)	未发生cGVHD (32例)	P值
性别 [例(%)]			0.867
女	6 (26.1)	9 (28.1)	
男	17 (73.9)	23 (71.9)	
年龄[岁, M(范围)]	37.0 (31.0~41.0)	34.0 (24.3~41.0)	0.585
诊断到移植时间[月, M(范围)]	5.0 (4.0~8.0)	8.0 (5.0~10.0)	0.082
移植前AML疗效评估[例(%)]			0.182
CR	20 (87.0)	23 (71.9)	
NR/PR	3 (13.0)	9 (28.1)	
移植类型[例(%)]			0.941
亲缘HLA全相合	15 (65.2)	21 (65.6)	
无关HLA全相合	5 (21.7)	6 (18.8)	
HLA不相合	3 (13.0)	5 (15.6)	
预处理方案[例(%)]			0.142
TBI/Cy	4 (17.4)	13 (40.6)	
Bu/Cy	17 (73.9)	18 (56.3)	
FB	2 (8.7)	1 (3.1)	
回输单个核细胞数[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	6.7 (5.9~7.9)	6.7 (5.8~8.6)	0.818
回输CD34 ⁺ 细胞数[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	4.0 (2.8~6.3)	4.1 (2.4~7.1)	0.837
加用ATG治疗[例(%)]	8 (34.8)	9 (28.1)	0.598
粒系植入时间(d, M(范围))	14.0 (11.0~16.0)	14.0 (12.0~16.0)	0.993
血小板植入时间(d, M(范围))	20.0 (14.0~28.0)	17.5 (15.0~23.0)	0.844
aGVHD发生[例(%)]	10 (43.5)	10 (31.3)	0.352

注: cGVHD: 慢性移植物抗宿主病; aGVHD: 急性移植物抗宿主病; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; NR: 未缓解; HLA: 人白细胞抗原; TBI/Cy: 全身照射+环磷酰胺; Bu/Cy: 白消安+环磷酰胺; FB: 氟达拉滨+白消安; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白

22.8%、5.9% ($\chi^2=1.523, P=0.217$)。

进一步分析不同危险分层AML患者中cGVHD与复发的关系。在30例难治愈发高危患者中,移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年复发率分别为8.3%、46.2% ($\chi^2=4.065, P=0.044$);移植后DFS超过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者复发率分别为33.3%、12.5% ($\chi^2=0.562, P=0.454$)。在25例中低危患者中,移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年复发率分别为9.1%、29.9% ($\chi^2=1.235, P=0.266$);移植后DFS超过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者的复发率分别为12.5%、0 ($\chi^2=1.125, P=0.289$)。

未发生cGVHD、局限型及广泛型cGVHD患者中,移植后复发率分别为42.2%、27.3%、31.3% ($\chi^2=2.328, P=0.312$)。

4. cGVHD与AML的生存:以移植后2年为界,分析55例AML患者的生存情况。移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年总生存(OS)率分别为78.3%、61.0% ($\chi^2=2.021, P=0.155$);移植后存活超

过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者的OS率分别为63.7%、100% ($\chi^2=6.477, P=0.011$)。发生cGVHD组晚期死亡患者共5例,其中3例死于原发疾病复发,2例死于广泛型cGVHD(口腔角化、恶液质、闭塞性细支气管炎及肺部感染)诱发的多脏器功能衰竭。

进一步分析不同危险分层AML患者中cGVHD与生存的关系。在30例难治愈发高危患者中,移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年OS率分别为83.3%、47.2% ($\chi^2=4.026, P=0.045$)。其中发生cGVHD的2例死亡患者中,1例死于复发,1例死于感染;而未发生cGVHD的9例死亡患者中,7例死于复发,2例死于感染。对于移植后存活超过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者OS率分别为53.3%、100.0% ($\chi^2=3.694, P=0.055$),死亡患者中2例死于复发,1例死于cGVHD。在25例中低危患者中,移植后2年内,发生与未发生cGVHD患者2年OS率分别为72.7%、77.9% ($\chi^2=0.078, P=0.780$);发生cGVHD的3例死亡患者均死于cGVHD;而未发

生cGVHD的3例死亡患者中,2例死于复发,1例死于感染。对于移植后存活超过2年的患者,发生与未发生cGVHD患者的OS率分别为75.0%、100.0% ($\chi^2=2.391, P=0.122$),死亡患者中1例死于复发,1例死于感染。

移植后2年内,未发生cGVHD、局限型及广泛型cGVHD患者中,移植后OS率分别为61.0%、81.8%、75.0% ($\chi^2=2.138, P=0.343$)。移植后存活超过2年的患者中,未发生cGVHD、局限型及广泛型cGVHD患者的移植后OS率分别为100.0%、80.0%、53.3% ($\chi^2=13.721, P=0.001$)。所有广泛型cGVHD患者中,死亡7例,5例因cGVHD相关并发症死亡,2例死于复发。

讨 论

随着allo-HSCT成功率提高,人们越来越关注移植后患者的长期生存及生活质量。cGVHD是影响2年移植后患者生存及生活质量的重要并发症^[12]。cGVHD的持续不仅导致移植后数年治疗费用增高,同时增加了皮肤癌、骨质疏松、感染等相关疾病的发生风险^[12]。本研究我们选取了2002至2008年在我们中心行allo-HSCT的AML患者,通过长期随访(中位随访时间75个月)评估cGVHD在AML患者中的临床价值。共选取55例AML患者,cGVHD发生率为41.8%,其中局限型11例(20.0%),广泛型12例(21.9%),与同时国内其他移植中心的发生率^[5,13]类似。

前期多项研究探讨了移植后cGVHD和原发病复发及患者生存情况。不论是清髓或非清髓HSCT,西雅图及CIBMTR研究中心均发现(随访时间分别为5年、4年),在AML及骨髓增生异常综合征移植后患者中,cGVHD虽然能够降低原发病的复发率,但OS率不能得到改善^[1,14]。在本研究中,我们单独选取了AML患者,中位随访时间75个月,探讨cGVHD与复发及生存的关系。统计分析发现移植后时间是影响统计结果的混杂因素,所以选择以时间进行分层。我们的结果显示,以移植后2年为界,cGVHD可以明显降低移植后2年内AML复发率(8.7%、38.6%, $P=0.019$),与欧洲EBMT研究中心结论一致,该研究也单独选择了AML患者,随访时间28个月^[15]。但是并未发现cGVHD对远期复发率有显著作用(22.8%、5.9%, $P=0.217$)。其远期结果似与西雅图及CIBMTR研究中心结论矛盾。考虑不同研究间的差异可能缘于原发疾病的异质性、移

植过程中治疗方案的不同、随访时间的长短,这些因素均影响cGVHD临床价值的判定^[16]。另外以移植后2年作为分层因素进一步探讨cGVHD与生存的关系:cGVHD对移植后2年内生存无显著影响(78.3%、61.0%, $P=0.155$);但明显降低了长期生存率(63.7%、100%, $P=0.011$),而且致使患者远期死亡的主要原因是复发及cGVHD。所以在移植后早期,cGVHD可以通过降低复发率起到保护作用;但是随着移植后存活超过2年的患者复发风险较前下降^[1],cGVHD的危害作用逐渐显现,对于这些患者需更积极控制cGVHD进展。

难治复发的高危AML即使行HSCT治疗,其复发率仍高于那些中低危AML患者^[1]。周倩兰等^[3]选择难治复发性AML为研究对象,随访13个月,发现cGVHD可以提高延长移植后患者生存。在本研究中进一步探讨不同AML危险分层患者间cGVHD的临床特征。我们同样发现cGVHD能够明显降低移植后2年内难治复发的高危AML复发率(8.3%、46.2%, $P=0.044$),提高患者2年生存率(83.3%、47.2%, $P=0.045$)。但对于移植后存活超过2年的高危患者,cGVHD不仅未能降低复发率,而且增加患者死亡趋势(53.3%、100.0%, $P=0.055$)。而在中低危AML患者中,cGVHD对降低早期及晚期AML的复发过程中均无明显影响,反而有增加移植相关死亡的趋势:早期发生cGVHD组的3例患者均死于cGVHD;晚期1例死于感染。可见cGVHD降低复发率,主要使得移植后早期难治复发的高危患者受益,而后期反而增加患者移植相关死亡。

另外,欧洲EBMT研究中心以cGVHD的严重程度分层研究发现,局限型cGVHD在降低复发率同时可以明显改善移植后AML患者生存,而广泛型cGVHD生存率和未发生cGVHD的患者相似^[15]。我们也分析了不同严重程度的cGVHD对移植后复发及生存的影响,发现局限型及广泛型cGVHD患者较未发生cGVHD患者的复发率均有所下降。移植早期,广泛型cGVHD对生存较未发生及局限型cGVHD患者无明显影响,但是移植晚期其相关死亡率增加,OS率明显降低($P=0.001$)。因此,局限型cGVHD或许是我们要求其降低复发同时又不增加相关死亡的理想状态。

通过本研究我们对cGVHD与后续AML的复发及生存的探讨,cGVHD降低AML复发的保护作用主要发生在移植后早期(2年),尤其使得难治复发的高危AML患者受益,而且局限型cGVHD即可

达到获得较低复发率的效果。而在移植晚期, cGVHD 尤其广泛型 cGVHD 与移植相关死亡率相关, 明显降低远期生存率。

参考文献

- [1] Storb R, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Graft-versus-host disease and graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(12): 1530-1538.
- [2] Pidala J, Kim J, Anasetti C, et al. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality [J]. *Haematologica*, 2011, 96(11): 1678-1684.
- [3] 周倩兰, 唐晓文, 孙爱宁, 等. 难治复发性急性髓系白血病患者缓解状态对异基因造血干细胞移植预后影响的分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(4): 954-958.
- [4] 黎美章, 章卫平, 王健民, 等. 移植抗宿主病对白血病异基因外周血干细胞移植预后的影响[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(5): 428-433.
- [5] 王昱, 刘代红, 刘开彦, 等. 单倍型异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性白血病患者疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2012, 33(11): 917-921.
- [6] Tichelli A, Labopin M, Rovó A, et al. Increase of suicide and accidental death after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Cancer*, 2013, 119(11): 2012-2021.
- [7] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(16): 2230-2239.
- [8] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1055-1056.
- [9] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute myeloid leukemia, version 2.2013 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(9): 1047-1055.
- [10] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [11] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients [J]. *Am J Med*, 1980, 69(2): 204-217.
- [12] van Besien K. Allogeneic transplantation for AML and MDS: GVL versus GVHD and disease recurrence [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013(1): 56-62.
- [13] 邓雪蓉, 任汉云, 岑溪南, 等. 100例异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病的发生及其对患者复发和生存的影响[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(4): 994-998.
- [14] Weisdorf D, Zhang MJ, Arora M, et al. Graft-versus-host disease induced graft-versus-leukemia effect: greater impact on relapse and disease-free survival after reduced intensity conditioning [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(11): 1727-1733.
- [15] Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12): 2462-2468.
- [16] Bhatia S, Francisco L, Carter A, et al. Late mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation and functional status of long-term survivors: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study [J]. *Blood*, 2007, 110(10): 3784-3792.

(收稿日期: 2014-09-11)

(本文编辑: 董文革)

·读者·作者·编者·

本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语, 在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等, 人名可以用中译文, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。

本刊编辑部