

HLA-10/10相合无关供者与同胞供者造血干细胞移植治疗成人急性髓系白血病疗效比较

姚剑峰 张桂新 申昱妍 张荣莉 何祎 魏嘉璘 姜尔烈 杨栋林
冯四洲 韩明哲

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(血液学研究所),天津 300020

通信作者:杨栋林,Email:yangdonglin@ihmas.ac.cn

【摘要】 目的 观察人类白细胞抗原(HLA)匹配的无关供者造血干细胞移植(MUD-HSCT)治疗成人急性髓系白血病(AML)的疗效。方法 回顾性分析2008年1月至2017年4月接受MUD-HSCT的成人AML病例资料,并以同期同胞全相合供者移植(MSD-HSCT)病例为对照,分析两组患者总生存(OS)率、无病生存(DFS)率、复发率、非复发死亡率(NRM)、植活率及急慢性移植物抗宿主病(aGVHD、cGVHD)发生率的差异。结果 共247例连续性病例入组,MUD组46例,MSD组201例。除1例MSD组患者早期死亡外,两组患者均获粒细胞植活,但MUD组中位植活时间长于MSD组(15 d对14 d, $P=0.017$),血小板累积植活率差异无统计学意义(93.5%对98.0%, $P=0.128$)。两组患者aGVHD、cGVHD累积发生率差异无统计学意义(50.0%对46.3%, $P=0.421$; 37.8%对43.0%, $P=0.581$)。与MSD组相比,MUD组患者3年累积NRM显著升高(22.0%对10.4%, $P=0.049$),但累积复发率差异无统计学意义(20.5%对28.3%, $P=0.189$)。两组患者3年OS率和DFS率差异均无统计学意义(61.6%对63.3%, $P=0.867$; 57.5%对61.6%, $P=0.760$)。经多因素分析发现,患者年龄 ≥ 45 岁、移植前第2次完全缓解(CR_2)及以上或未缓解状态、有髓外浸润病史及III~IV度aGVHD是影响生存的独立危险因素。结论 与MSD-HSCT相比,MUD-HSCT治疗成人AML的NRM较高,粒细胞植活中位时间较长,但GVHD发生率、复发率、OS率及DFS率并无显著差异,是缺乏MSD的成人AML患者的理想替代移植方案。

【关键词】 急性髓系白血病; 造血干细胞移植; 无血缘关系供者; 同胞供者

基金项目:国家自然科学基金(81670171、81700166);天津市自然科学基金(18JCZDJC34400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.003

HLA-10/10 matched unrelated donor versus sibling donor hematopoietic stem cell transplantation for adult acute myeloid leukemia

Yao Jianfeng, Zhang Guixin, Shen Yuyan, Zhang Rongli, He Yi, Wei Jialin, Jiang Erlie, Yang Donglin, Feng Sizhou, Han Mingzhe

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Yang Donglin, Email: yangdonglin@ihmas.ac.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the outcomes of human leukocyte antigen (HLA) matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation (MUD-HSCT) for adult acute myeloid leukemia (AML) in a single center. **Methods** Consecutive adult AML who received MUD-HSCT in our center from January 2008 to April 2017 were studied retrospectively, comparing with patients undergoing matched sibling donor (MSD) - HSCT in the same period. The rates of overall survival (OS), disease free survival (DFS), relapse, non-relapse mortality (NRM), engraftment, acute and chronic graft-versus-host disease (aGVHD and cGVHD) were analyzed. **Results** A total of 247 consecutive cases were enrolled, including 46 patients with MUD-HSCT and 201 with MSD-HSCT. All the patients experienced neutrophil engraftment except for one patient who died early in the MSD group, but the median day of engraftment was longer in the MUD group (15.0 vs 14.0, $P=0.017$). The accumulative engraftment rate of platelet was

comparable between the two groups (93.5% vs 98.0%, $P=0.128$). The accumulative incidences of aGVHD (50.0% vs 46.3%, $P=0.421$) and cGVHD (37.8% vs 43.0%, $P=0.581$) were not statistically different between the two groups. Compared with the MSD group, the accumulative NRM rate at +36 months after transplantation was significantly higher in the MUD group (22.0% vs 10.4%, $P=0.049$), while the relapse rate was not statistical difference (20.5 vs 28.3%, $P=0.189$). Both the 3-year OS (61.6% vs 63.3%, $P=0.867$) and DFS (57.5% vs 61.6%, $P=0.760$) were comparable between the two groups. Four independent risk factors were confirmed by the multivariate analysis: patient age ≥ 45 years old, CR2 or NR before transplantation, a history of extramedullary infiltration and the occurrence of grade III – IV aGVHD. No statistical differences were demonstrated in the survival rate between MUD- and MSD-HSCT in different subgroups. **Conclusions** The outcomes, such as GVHD, relapse, OS and DFS, were comparable between MUD- and MSD-HSCT for adult AML, but higher incidence of NRM and longer time to neutrophil engraftment in the MUD group. MUD-HSCT is practical and feasible for adult AML who are lack of MSD.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Hematopoietic stem cell transplantation; Unrelated donor; Sibling donor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670171, 81700166); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (18JCZDJC34400); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences(2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.003

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是急性髓系白血病(AML)缓解后巩固治疗的手段之一;对难治/复发AML(r/rAML)及继发性AML(sAML)患者而言,allo-HSCT是唯一能获得无病生存的途径^[1-3]。遗憾的是,70%~80%的患者缺乏人类白细胞抗原(HLA)相合的同胞供者(MSD)。自1980年首例无关供者(URD)骨髓移植^[4]报道以来,接受URD-HSCT的病例数逐年上升;近年来欧洲每年接受URD-HSCT的病例数已超过MSD-HSCT^[5],HLA相合的URD(MUD)-HSCT可以取得与MSD-HSCT相近的生存率^[6-7];但移植抗宿主病(GVHD)及非复发死亡率(NRM)较高仍然是待解决的难题。本研究中,我们回顾性分析了2008年1月至2017年4月在我中心接受MUD-HSCT的病例资料,并与同期行MSD-HSCT病例进行比较,探讨MUD-HSCT治疗成人AML的疗效及安全性。

病例与方法

1. 病例:回顾性总结分析2008年1月至2017年4月在中国医学科学院血液病医院移植中心接受MUD或MSD-HSCT的成人AML病例资料,入组患者为连续病例,年龄16~59岁。诊断及分型标准参照FAB和2008版WHO标准^[8-9]。r/rAML的定义参照2017版中国诊疗指南^[10]。遗传学预后分组参照2015版NCCN指南。完全缓解(CR)参照国内诊疗标准^[8],未达CR者定义为未缓解(NR)。

2. 移植:所有患者均为首次接受高分辨HLA(包括HLA-A、B、C、DRB1和DQB1位点)全相合的

MUD或MSD来源的外周血造血干细胞移植(PBSCT)。预处理均为清髓性,主要有BCFA和BFA两种方案,干细胞回输日定义为0d。BCFA方案:静脉白消安(Bu)0.8 mg/kg每6h1次,-9~-7d;环磷酰胺(Cy)40~50 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -6,-5d;氟达拉滨(Flu)30 mg·m⁻²·d⁻¹, -4~-2d;阿糖胞苷(Ara-C)1.0~2.0 g·m⁻²·d⁻¹, -4~-2d。BFA方案:静脉Bu 0.8 mg/kg每6h1次,-9~-7d;Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹, -6~-2d;Ara-C 1.0~2.0 g·m⁻²·d⁻¹, -6~-2d。+7d起使用G-CSF至粒细胞植活。

3. GVHD防治:GVHD预防采用环孢素A(CsA)(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5d起)或他克莫司(FK506)(0.03 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5d起)联合短疗程甲氨蝶呤(MTX)(15 mg/m², +1d; 10 mg·m⁻²·d⁻¹, +3,+6,+11d)为主的方案;MUD-HSCT患者在上述方案的基础上联合霉酚酸酯(MMF)(1.0 g/d,分两次口服)和兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)(10.0~12.5 mg/kg,预处理期间分4~5d静脉给药)预防GVHD。GVHD诊断参照西雅图标准^[11-12],甲泼尼龙为一线治疗方案。

4. 随访和定义:自回输之日起随访,主要观察指标为总生存(OS)、无病生存(DFS)、复发和非复发死亡。OS定义为回输之日起至任何原因引起的死亡或末次随访;DFS定义为回输之日起至AML复发或末次随访;复发定义为骨髓/外周血白血病细胞 $\geq 5\%$ 或髓外白血病;非复发死亡定义为与复发无关的死亡。次要观察指标为粒细胞植活、血小板植活、急性GVHD(aGVHD)和慢性GVHD

(cGVHD)。粒细胞植活定义为中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d;血小板植活定义为脱离血小板输注的情况下 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 连续7 d。

5. 统计学处理:采用SPSS 23.0和R 3.2.2软件进行数据分析。病例基本特征采用 χ^2 检验或Mann-Whitney *U*检验进行比较;OS、DFS、造血重建采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,Log-rank法进行组间比较;累积复发率、非复发死亡率(NRM)及GVHD发生率采用竞争风险模型,Gray's检验进行组间比较。影响生存的危险因素分析:将单因素 P 值 < 0.1 的因素纳入Cox回归模型。双侧 $P \leq 0.05$ 定义为有统计学意义。

结 果

1. 病例基本特征:共46例患者接受MUD-HSCT,201例接受MSD-HSCT;两组患者基本资料及移植相关信息见表1。与MSD组相比,MUD组患者年龄较低,诊断距移植的时间较长,输注单个核细胞(MNC)数较少,但 $CD34^+$ 细胞数较多(P 值均 < 0.001)。共27例sAML(MUD组5例、MSD组22例),移植前13例达CR(MUD组4例,MSD组9例),14例NR(MUD组1例,MSD组13例)。共70例r/rAML,其中MUD组11例,MSD组59例。

2. 造血重建:除MSD组1例患者+7 d死亡外,其余患者均获粒细胞植活,MUD组+30 d粒细胞累积植活率低于MSD组[97.4% (95% CI 92.5% ~ 100.0%)对100.0%, $P = 0.001$],中位植活时间长于MSD组[15(9~39)d对14(7~24)d, $P = 0.017$]。MUD组与MSD组+60 d血小板累积植活率分别为93.5% (95% CI 86.4% ~ 100.0%)、98.0% (95% CI 96.0% ~ 100.0%) ($P = 0.128$)。

3. GVHD:至+150 d,MUD组共23例患者发生aGVHD,其中I度16例,II~IV度7例,中位发生时间30(14~83)d;MSD组共93例发生aGVHD,其中I度52例,II~IV度41例,中位发生时间33(13~127)d。两组aGVHD累积发生率差异无统计学意义[50.0% (95% CI 34.7% ~ 63.5%)对46.3% (95% CI 39.2% ~ 53.0%)], $P = 0.421$];II~IV度aGVHD累积发生率差异亦无统计学意义[15.2% (95% CI 6.6% ~ 27.1%)对20.4% (95% CI 15.1% ~ 26.2%)], $P = 0.515$]。

共238例患者存活时间超过100 d,43例MUD组患者中16例发生cGVHD,其中局限型6例,弥漫型10例,中位发生时间155.5(81~364)d;195例

MSD组患者中共83例发生cGVHD,其中局限型29例,弥漫型54例,中位发生时间181(69~706)d。两组患者2年累积cGVHD发生率差异无统计学意义[37.8% (95% CI 23.3% ~ 52.3%)对43.0% (95% CI 35.9% ~ 48.9%)], $P = 0.581$];弥漫型cGVHD累积发生率差异亦无统计学意义[23.6% (95% CI 12.1% ~ 37.3%)对28.6% (95% CI 22.3% ~ 35.1%)], $P = 0.556$]。

4. 生存情况:自回输之日起,中位随访时间31.7(0.2~118.5)个月,共157例患者存活,其中151例无病存活。MUD组、MSD组患者3年OS率分别为61.6% (95% CI 47.1% ~ 76.1%)、63.3% (95% CI 56.2% ~ 70.4%) ($P = 0.867$),3年DFS率分别为57.5% (95% CI 43.0% ~ 72.0%)、61.6% (95% CI 54.5% ~ 68.7%) ($P = 0.760$)。根据NCCN指南推荐,将原发性非r/rAML患者分为低危组、中危组、高危组。三组患者接受MUD或MSD-HSCT的3年DFS率分别为80.0%对96.0% ($P = 0.213$)、58.3%对69.5% ($P = 0.518$)、60.0%对66.9% ($P = 0.498$)。r/rAML患者接受MUD及MSD-HSCT的3年DFS率分别为45.5%、41.9% ($P = 0.720$)。接受MUD及MSD-HSCT的sAML患者3年DFS率分别为60.0%、44.1% ($P = 0.606$)。

5. 复发及非复发死亡:移植后共65例患者发生血液学和(或)髓外复发,其中MUD组9例,MSD组56例,两组3年累积复发率分别为20.5% (95% CI 10.0% ~ 33.7%)、28.3% (95% CI 22.0% ~ 34.9%) ($P = 0.189$);中位复发时间分别为18.3(3.7~32.7)个月、12.3(2.0~59.8)个月($P = 0.556$)。共49例患者接受治疗,化疗+供者淋巴细胞输注(DLI)28例,单纯DLI 8例,单纯化疗8例,局部放疗3例,二次移植2例。结局:23例无效,3例死于化疗后骨髓抑制期,13例缓解后再次复发,5例患者获得再次缓解但死于相关并发症。截止末次随访,仅6例患者处于无病生存状态。

共32例患者(MUD组10例,MSD组22例)死于移植相关并发症,MUD组3年累积NRM显著高于MSD组[22.0% (95% CI 11.2% ~ 35.0%)对10.4% (95% CI 6.6% ~ 15.2%)], $P = 0.049$];中位死亡时间分别为5.4(1.9~13.7)个月、9.3(0.2~58.0)个月($P = 0.122$)。感染是最常见的直接死亡原因,其中MUD组5例,MSD组12例。移植后早期(+100 d内)死亡6例,MUD组和MSD组各3例。

单因素分析结果显示,影响OS、DFS的危险因

表1 无关全相合供者移植(MUD-HSCT)与同胞全相合供者移植(MSD-HSCT)组成人急性髓系白血病(AML)患者基本临床特征比较

临床特征	MUD-HSCT组(46例)	MSD-HSCT组(201例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	30/16	110/91	1.678	0.195
患者年龄[岁, M(范围)]	28.5(16~54)	41(16~59)	-4.363	<0.001
FAB分型[例(%)]			7.898	0.162
M ₀	1(2.2)	1(0.5)		
M ₁	0(0.0)	3(1.5)		
M ₂	14(30.4)	65(32.3)		
M ₄	2(4.3)	35(17.4)		
M ₅	26(56.5)	87(43.3)		
M ₆	3(6.5)	10(5.0)		
WHO 2008分型[例(%)]			1.887	0.596
伴重现性遗传学异常	6(13.0)	44(21.9)		
伴多系病态造血	5(10.9)	20(10.0)		
非特指型	30(65.2)	115(57.2)		
继发性AML	5(10.9)	22(10.9)		
初诊WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	15.74(0.68~330.97)	12.82(0.63~311.87)	-0.676	0.499
初诊LDH[U/L, M(范围)]	421(97~2 232)	326(66~2 978)	-1.718	0.086
髓外浸润[例(%)]	3(6.5)	22(10.9)	0.805	0.370
移植前疾病状态[例(%)]			4.577	0.101
CR ₁	40(87.0)	145(72.1)		
CR ₂ 及以上	3(6.5)	21(10.5)		
未缓解	3(6.5)	35(17.4)		
AML类别[例(%)]			0.579	0.749
原发性非复发难治AML	30(65.2)	120(59.7)		
复发难治AML	11(23.9)	59(29.3)		
继发性AML	5(10.9)	22(11.0)		
遗传学分组 ^a [例(%)]			3.175	0.204
低危组	5(16.7)	26(21.7)		
中危组	12(40.0)	62(51.7)		
高危组	13(43.3)	32(26.6)		
诊断距移植时间[d, M(范围)]	241(136~1 589)	188(28~2 519)	-3.970	<0.001
供受者性别[例(%)]			26.334	<0.001
男供男	26(56.5)	42(20.9)		
男供女	8(17.4)	47(23.4)		
女供男	4(8.7)	68(33.8)		
女供女	8(17.4)	44(21.9)		
供者年龄[岁, M(范围)]	30(21~47)	40(9~67)	-5.257	<0.001
供受者ABO血型[例(%)]			18.499	<0.001
相合	14(30.4)	127(63.2)		
主要不合	13(28.3)	34(16.9)		
次要不合	10(21.7)	27(13.4)		
主次均不合	9(19.6)	13(6.5)		
预处理方案[例(%)]			1.172	0.556
BCFA	30(65.2)	120(59.7)		
BFA	8(17.4)	50(24.9)		
其他	8(17.4)	31(15.4)		
GVHD预防[例(%)]			0.276	0.600
环孢素A	20(43.5)	96(47.8)		
他克莫司	26(56.5)	105(52.2)		
回输MNC[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	7.02(4.16~13.64)	8.00(2.40~16.65)	-4.028	<0.001
回输CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	3.11(1.05~9.04)	2.55(0.78~6.73)	-3.524	<0.001

注:CR₁:第一次完全缓解;CR₂:第二次完全缓解;BCFA方案:白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷;BFA方案:白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷;MNC:单个核细胞。^a:仅限于原发性非复发难治AML患者

素有:患者年龄($P=0.006, P=0.001$)、AML类别($P<0.001, P<0.001$)、髓外浸润($P=0.002, P<0.001$)、移植前缓解状态($P<0.001, P<0.001$)、供者年龄($P=0.010, P=0.010$)、预处理方案($P=0.030, P=0.045$)和aGVHD($P=0.001, P<0.001$)。Cox回归分析显示患者年龄 ≥ 45 岁、移植前CR₂及以上或未缓解状态、有髓外浸润病史及Ⅲ~Ⅳ度aGVHD是影响生存的独立危险因素(表2)。

6. 亚组分析:根据上述结果,我们按照患者年龄、有无髓外浸润及缓解状态进行亚组分析并比较不同亚组中两种移植方式间生存、复发及非复发死亡的差异,除部分亚组因病例数较少无法统计外,共3个亚组分析显示MUD-HSCT组3年累积NRM高于MSD-HSCT组:患者年龄 <45 岁[21.2%(95% CI 9.8%~35.5%)对6.1%(95% CI 2.9%~11.2%), $P=0.018$],无髓外浸润病史[23.5%(95% CI 12.1%~37.2%)对8.2%(95% CI 4.7%~

13.0%), $P=0.018$]及移植前CR₁状态[22.9%(95% CI 11.2%~37.0%)对8.7%(95% CI 4.7%~14.2%), $P=0.018$];而其他亚组在NRM方面差异无统计学意义。

讨 论

我们的单中心、回顾性病例分析结果显示:与MSD-HSCT相比,成人AML患者接受MUD-HSCT在OS率、DFS率和复发率方面差异无统计学意义,但累积NRM较高。不同类型的AML包括原发性AML、r/rAML、sAML及不同亚组中患者接受两种方式移植的生存率差异无统计学意义。

近年来,随着移植相关技术和并发症处理能力的提高,MUD-HSCT的疗效已经基本和MSD-HSCT相当。欧洲血液和骨髓移植学会(EBMT)的大宗病例(MUD组1959例,MSD组3511例)分析显示,MUD-HSCT和MSD-HSCT的2年DFS率差

表2 影响同胞及无关全相合供者移植治疗成人AML患者总生存及无病生存的多因素分析

影响因素	例数	总生存		无病生存	
		HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
患者年龄					
<45岁	171	1		1	
≥ 45 岁	76	1.576(1.023~2.429)	0.039	1.807(1.196~2.729)	0.005
AML类别					
原发性非r/rAML	150	1		1	
r/rAML	70	1.761(0.849~3.650)	0.128	1.732(0.869~3.455)	0.119
继发性AML	27	1.560(0.695~3.500)	0.281	1.712(0.786~3.729)	0.176
髓外浸润					
无	222	1		1	
有	25	2.066(1.189~3.590)	0.010	2.491(1.462~4.245)	0.001
移植前缓解状态					
CR ₁	185	1		1	
CR ₂ 及以上	24	1.990(1.065~3.717)	0.031	1.932(1.061~3.517)	0.031
未缓解	38	4.068(2.517~6.576)	0.000	4.586(2.858~7.359)	0.000
供者年龄					
<35岁	100	1		1	
≥ 35 岁	147	1.237(0.734~2.087)	0.425	1.209(0.737~1.981)	0.452
预处理方案					
BCFA	150	1		1	
BFA	58	1.183(0.686~2.039)	0.545	1.007(0.600~1.690)	0.978
其他	39	1.449(0.775~2.709)	0.245	1.222(0.677~2.204)	0.506
急性GVHD					
0度	131	1		1	
I~II度	103	1.388(0.894~2.153)	0.144	1.383(0.904~2.116)	0.135
III~IV度	13	2.803(1.272~6.175)	0.011	3.569(1.692~7.350)	0.001

注:AML:急性髓系白血病;GVHD:移植抗宿主病;r/r:复发难治;CR₁:第一次完全缓解;CR₂:第二次完全缓解;BCFA方案:白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷;BFA方案:白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷

异并无统计学意义(53%对53%, $P=0.11$)^[6]。儿童/青少年和老年AML患者MUD-HSCT也可以取得和MSD-HSCT相当的疗效^[13-14]。经Cox回归分析,我们发现患者年龄、移植前缓解状态、髓外浸润及aGVHD是影响生存的独立危险因素,而供者来源并不影响预后,与文献[15-19]报道相似。遗憾的是,本研究未将微小残留病(MRD)纳入观察,故缺乏MRD与预后的相关性分析^[20]。

移植后复发仍然是影响生存的关键因素,尤其是移植前 $\geq CR_2$ 及未缓解患者^[16]。有文献报道r/trAML患者接受URD-HSCT后有较高的DFS率(26%对21%, $P=0.01$)和较低的复发率(49%对57%, $P<0.01$),提示URD-HSCT有更强的移植抗白血病(GVL)效应^[21]。Avni等^[22]的报道也有相似结果。但我们的结果显示r/trAML患者接受两种移植的疗效差异无统计学意义,3年DFS率为45.5%对41.9%($P=0.720$),3年累积复发率45.5%对46.6%($P=0.835$),与国内其他报道^[23]一致。亚组分析结果也显示MUD-HSCT在复发方面和MSD-HSCT无显著差异,提示两种移植方式在GVL效应方面相当。移植后复发患者长生存的概率仅10%~20%^[24-25],我们的数据显示仅6例(12.2%)复发患者获得无病生存,与文献报道相似。

一般认为URD-HSCT的NRM较高,与移植过程中采用较强的免疫抑制治疗从而带来较高的并发症发生率相关^[26-27]。EBMT的数据显示MUD-HSCT的NRM显著高于MSD-HSCT(20%对15%, $P<0.001$)^[6],与我们的数据相似。我们发现感染占非复发死亡的53.1%(17/32),是NRM的最主要原因,这提示在MUD-HSCT过程中及移植后应采取更积极的手段防治感染。此外,有学者发现URD-HSCT的粒细胞植活时间较长^[18]。我们的数据也提示,虽然MUD组患者回输CD34⁺细胞较多,但粒细胞中位植活时间仍长于MSD组,这也可能是感染发生率高的潜在因素之一。

由于较强的免疫识别,既往文献报道URD-HSCT具有较高的GVHD发生率,致NRM增高^[28-29]。近年来,GVHD的防治取得了较大进展,很大程度上得益于ATG的使用^[7]。一项前瞻性、多中心、Ⅲ期随机对照实验^[30]证实ATG可以显著降低cGVHD发生率(32.2%对68.7%, $P<0.001$)。Sakellari等^[31]的研究也发现小剂量ATG(5 mg/kg)能有效预防GVHD。我们对MUD-HSCT患者采用联合ATG的方案预防GVHD, aGVHD、cGVHD发

生率与MSD组无显著差异,提示我们的预防方案是有效、可行的。但我们使用的ATG剂量较大,将来可以尝试减低ATG剂量以减少相关并发症。

我们的单中心病例分析存在一些不足之处,如病例数较少,随访时间不够长等;根据患者是否具有MSD进行的“生物学随机”研究,不能保证入组患者的基线特征一致。此外,我们未将HLA不全相合的URD及单倍体供者纳入研究,故无法比较不同替代供者间的优劣。

综上所述,本组病例显示:虽然MUD-HSCT治疗AML可能会带来较高的NRM, MUD与MSD生存方面并无显著差异。采用含ATG的GVHD预防方案可以有效地降低GVHD发生率。如何降低移植后复发率及NRM是今后的主要研究方向。

参考文献

- [1] Kanate AS, Pasquini MC, Hari PN, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia: Current state in 2013 and future directions[J]. World J Stem Cells, 2014, 6(2): 69-81. DOI: 10.4252/wjsc.v6.i2.69.
- [2] Hemmati PG, Pfeifer K, Vuong LG, et al. Allogeneic stem cell transplantation for non-de novo AML or advanced myelodysplastic syndromes: influence of GvHD and donor lymphocyte infusions on long-term outcome[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(1):101-103. DOI: 10.1038/bmt.2017.215.
- [3] Bertoli S, Tavitian S, Huynh A, et al. Improved outcome for AML patients over the years 2000-2014[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(12):635. DOI: 10.1038/s41408-017-0011-1.
- [4] Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia[J]. N Engl J Med, 1980, 303(10):565-567. DOI: 10.1056/NEJM198009043031007.
- [5] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(6):786-792. DOI: 10.1038/bmt.2016.20.
- [6] Versluis J, Labopin M, Ruggeri A, et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1[J]. Blood Adv, 2017, 1(7):477-485. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016002386.
- [7] Yakoub-Agha I. Transplantations from HLA-identical siblings versus 10/10 HLA-matched unrelated donors[J]. Semin Hematol, 2016, 53(2): 74-76. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.013.
- [8] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-116.
- [9] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important

- changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [10] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 复发难治性急性髓系白血病中国诊疗指南(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 183-184. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.002.
- [11] Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects[J]. *Annu Rev Med*, 1984, 35:11-24. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.000303.
- [12] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9(4):215-233. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.
- [13] Tang X, Chen J, Fang J, et al. Similar outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation from unrelated donor and umbilical cord blood vs. sibling donor for pediatric acute myeloid leukemia: Multicenter experience in China[J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(4):413-421. DOI: 10.1111/ptr.12475.
- [14] Peffault de Latour R, Labopin M, Cornelissen J, et al. In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available?[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(11):1411-1415. DOI: 10.1038/bmt.2015.180.
- [15] 苏秀华, 姚剑峰, 张桂新, 等. 异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性髓系白血病的疗效及预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(12):1024-1030. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.12.004.
- [16] Eder S, Labopin M, Finke J, et al. Safety and efficacy of thiopeta-based conditioning for allogeneic transplantation in AML: a survey from the ALWP of the EBMT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(2):238-244. DOI: 10.1038/bmt.2016.239.
- [17] Saraceni F, Labopin M, Hamladji RM, et al. Thiopeta-busulfan-fludarabine compared to busulfan-fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(3):3379-3393. DOI: 10.18632/oncotarget.23273.
- [18] Yu S, Fan Q, Sun J, et al. Haploidentical transplantation without in vitro T-cell depletion results in outcomes equivalent to those of contemporaneous matched sibling and unrelated donor transplantation for acute leukemia[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(11):e2973. DOI: 10.1097/MD.0000000000002973.
- [19] Ikegawa S, Doki N, Kaito S, et al. Central nervous system involvement at the time of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with a poor outcome in patients with acute myeloid leukemia[J]. *Pathol Oncol Res*, 2017, 23(2):433-437. DOI: 10.1007/s12253-016-0162-6.
- [20] Yao J, Zhang G, Liang C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission[J]. *Leuk Res*, 2017, 55:97-104. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.026.
- [21] Ruggeri A, Battipaglia G, Labopin M, et al. Unrelated donor versus matched sibling donor in adults with acute myeloid leukemia in first relapse: an ALWP-EBMT study[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1):89. DOI: 10.1186/s13045-016-0321-y.
- [22] Avni B, Shapira MY, Resnick IB, et al. Active acute leukaemia: should transplant be offered to all patients?[J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4):797-803. DOI: 10.1002/hon.2308.
- [23] Liu N, Ning HM, Hu LD, et al. Outcome of myeloablative allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for refractory/relapsed AML patients in NR status[J]. *Leuk Res*, 2015, 39(12):1375-1381. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.10.011.
- [24] Schroeder T, Rautenberg C, Krüger W, et al. Treatment of relapsed AML and MDS after allogeneic stem cell transplantation with decitabine and DLI- a retrospective multicenter analysis on behalf of the German Cooperative Transplant Study Group[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2):335-342. DOI: 10.1007/s00277-017-3185-5.
- [25] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3):454-459. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.007.
- [26] Brissot E, Labopin M, Stelljes M, et al. Comparison of matched sibling donors versus unrelated donors in allogeneic stem cell transplantation for primary refractory acute myeloid leukemia: a study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):130. DOI: 10.1186/s13045-017-0498-8.
- [27] Kindwall-Keller TL, Ballen KK. Alternative donor graft sources for adults with hematologic malignancies: a donor for all patients in 2017![J]. *Oncologist*, 2017, 22(9):1125-1134. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0009.
- [28] Solh M, Zhang X, Connor K, et al. Donor type and disease risk predict the success of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a single-center analysis of 613 adult hematopoietic cell transplantation recipients using a modified composite endpoint[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(12):2192-2198. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.030.
- [29] Ringdén O, Labopin M, Solders M, et al. Who is the best hematopoietic stem-cell donor for a male patient with acute leukemia?[J]. *Transplantation*, 2014, 98(5):569-577. DOI: 10.1097/TP.000000000000102.
- [30] Kröger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1):43-53. DOI: 10.1056/NEJMoa1506002.
- [31] Sakellari I, Batsis I, Bousiou Z, et al. The role of low-dose anti-thymocyte globulin as standard prophylaxis in mismatched and matched unrelated hematopoietic peripheral stem cell transplantation for hematologic malignancies[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(10):658-666. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.008.

(收稿日期:2019-03-06)

(本文编辑:刘爽)