

血液病患者异基因造血干细胞移植后生育情况分析

宋晓晨 宋宁霞 刘希民 余喆 张红 李欣 贺强 周芳

解放军第960医院血液科, 济南 250031

通信作者: 周芳, Email: zhoufang1@medmail.com.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.014

Fertility analyses of patients with hematologic diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Song Xiaochen, Song Ningxia, Liu Ximin, Yu Zhe, Zhang Hong, Li Xin, He Qiang, Zhou Fang

Departement of Hematology, The 960 Hospital of PLA, Jinan 250031, China

Corresponding author: Zhou Fang, Email: zhoufang1@medmail.com.cn

目前,造血干细胞移植(HSCT)被认为是治疗多种严重血液病的有效方法^[1]。移植后2~5年内病情仍处于缓解状态患者的10年生存率可达80%~90%^[2]。因此,HSCT后的生活质量更令人关注。现将我院2004年1月至2015年1月39例allo-HSCT后生育的患者进行回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:我科2004年1月至2015年1月进行allo-HSCT的年龄小于40岁的血液病患者98例,中位年龄23(15~38)岁,移植后均存活3年以上。98例患者中,39例(39.8%)移植后生育,其中男性23例,女性16例;重型再生障碍性贫血(SAA)20例,慢性髓性白血病(CML)12例(3例接受伊马替尼治疗,1例接受达沙替尼治疗,8例接受1~2疗程化疗及羟基脲治疗),急性白血病5例[移植前接受4~9个疗程化疗,包括急性髓系白血病(AML)3例、急性淋巴细胞白血病(ALL)2例],阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)1例,骨髓增生异常综合征(MDS)1例。39例移植后生育血液病患者的具体资料见表1。

2. 预处理方案:39例患者中,13例SAA及1例PNH患者采用清髓性预处理方案:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)+环磷酰胺(Cy)±氟达拉滨(Flu),7例SAA患者接受ATG+Cy联合异基因脐血干细胞输注,CML(12例)、急性白血病(5例)及MDS(1例)患者均采用清髓性预处理方案(改良Bu/Cy)。

3. 移植抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A(CsA)+霉酚酸酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。

4. 植活标准:移植后连续3 d中性粒细胞绝对计数(ANC) > 0.5×10⁹/L为粒细胞植活;PLT > 20×10⁹/L连续7 d且脱离血小板输注为血小板植活。

5. 随访:所有患者均纳入随访,采用门诊复查、电话随访等方式,随访截止日期为2018年10月31日。

表1 造血干细胞移植后生育患者的临床资料

临床特征	结果
患者性别[例(%)]	
男	23(59.0)
女	16(41.0)
移植年龄[岁,M(范围)]	22(15~30)
生育年龄[岁,M(范围)]	27(21~35)
妊娠距移植时间[月,M(范围)]	56(25~118)
原发病[例(%)]	
SAA	20(51.3)
CML	12(30.7)
AML	3(7.7)
ALL	2(5.1)
PNH	1(2.6)
MDS	1(2.6)
移植类型[例(%)]	
同胞全相合	13(33.3)
无关供者	14(35.9)
单倍型	5(12.9)
IST+无关脐血	7(17.9)
预处理方案[例(%)]	
Bu/Cy	14(35.9)
Bu/Cy+Ara-C+Meccnu+ATG	5(12.8)
Cy+Flu+ATG	8(20.5)
Cy+ATG	12(30.8)
急性GVHD[例(%)]	11(28.2)
慢性GVHD[例(%)]	9(23.1)

注:SAA:重型再生障碍性贫血;CML:慢性髓性白血病;AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;MDS:骨髓增生异常综合征;IST:免疫抑制治疗;Bu:白消安;Cy:环磷酰胺;Ara-C:阿糖胞苷;Meccnu:司莫司汀;ATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;Flu:氟达拉滨

结 果

1. 造血重建:39例移植后生育患者均获得造血重建,粒细胞植活中位时间为12(8~15)d,血小板植活中位时间为15(9~18)d。

2. GVHD及生存:39例患者中,11例(28.2%)患者发生急性GVHD,均为I~II度;9例(23.1%)发生慢性GVHD,均为局限性,予局部治疗后好转。截止随访结束,所有患者均无病存活。

3. 移植后生育及婴儿情况:39例患者或配偶发生42次妊娠,其中16例女性患者发生17次妊娠,23例男性患者的配偶发生25次妊娠。本组患者中非恶性血液病21例,妊娠率为21.4%,恶性血液病18例,妊娠率为18.4%。初次生育时患者的中位年龄为27(21~35)岁,患者或配偶妊娠距移植的中位时间是56(25~118)个月。5例男性患者生育前行精子常规检查,结果正常。16例女性患者移植后月经均恢复正常,其中4例患者妊娠前行性激素检查,结果正常,其余18例患者未行生育能力评估。16例妊娠女性患者中自然受孕15次,人工受孕2次(ALL、AML患者各1例)。23例男性患者配偶发生25次妊娠,均为自然受孕。42次妊娠中40次婴儿安全出生(自然分娩34例,剖宫产6例),人工流产1次(自主选择流产,术前胎儿发育无异常),自然流产1次。自然流产发生于妊娠14周,流产无明确诱因。所有产妇均未发生围产期并发症,所有婴儿出生体重正常,无先天畸形,无围生期并发症。38例婴儿随访61(7~96)个月,生长发育情况均正常,与同龄同性别婴儿无差别。

讨 论

随着HSCT后长期生存人数的增加,人们越来越关注移植后长期生存者在生理、心理和社会领域的晚期并发症。虽然HSCT后大多数晚期并发症对生命没有威胁,但显著影响患者的生活质量^[3]。调查表明,癌症治疗对生育的影响是许多癌症患者相当关注的问题。特别对于育龄患者,生育能力的丧失与癌症本身所面临的痛苦几乎一样^[4]。

HSCT后生育能力明显受损,妊娠率为0.6%~7.0%^[5-7],这是由于移植前预处理对性腺的毒性所致。移植后生育能力的恢复与移植前预处理方案密切相关。移植后卵巢衰竭所致不孕症的风险取决于预处理方案^[8-10]。已往研究显示,接受以全身照射(TBI)和Bu为基础预处理方案患者面临较高的卵巢功能衰竭风险^[8,11]。研究显示,TBI/Cy或Bu/Cy预处理后,患者永久性闭经的风险高于80%^[5,12-14]。TBI对男性生殖功能也可造成严重损伤。Mohty等^[15]研究表明,接受TBI预处理的男性患者中约85%发展为无精子症,而在无TBI组中为51%。还有研究表明,TBI分次照射比同等剂量单次照射对生育功能的影响小,12 Gy分次TBI(FTBI)治疗的患者自发恢复卵巢功能的可能性是接受同等剂量单次TBI患者的5倍^[16]。预处理方案不含TBI的HSCT可以挽救近三分之一移植后患者的生育能力^[17]。Cy比TBI和Bu对生

育能力损伤小。Cy作为预处理方案的一部分,如果患者移植前没有接受过任何烷化剂、放射治疗及其他治疗,其性腺毒性可能相对较小,单纯Cy预处理的SAA患者移植后妊娠率可达12%~27%^[10,18]。本研究移植后患者妊娠率为39.8%,高于以往报道,考虑可能是非恶性疾病的移植占了很大比例,特别是SAA,在妊娠病例中占51.3%。SAA患者在HSCT前一般没有接受过细胞毒性药物或放射治疗,而SAA的预处理方案通常使用低剂量的环磷酰胺,其性腺毒性相对较小。本组病例中SAA 20例,妊娠率为20.4%,与既往文献^[10,18]报道相近。恶性血液病18例,妊娠率为18.4%,高于以往文献^[5-7]报道,考虑可能与本组病例均为首次缓解期间移植,均采用非TBI预处理方案,且移植后无重度GVHD发生有关。

allo-HSCT还可伴有急、慢性GVHD和长期免疫抑制剂的应用,从而进一步加重生育能力的损害^[19]。GVHD对allo-HSCT后卵巢功能的直接不良影响在人类中还没有得到很好的证实。这在很大程度上是因为预处理方案对卵巢功能的破坏性影响掩盖了其他潜在的危险因素。Sonoko等^[20]首次证明,卵巢是GVHD的靶器官,GVHD介导供体T细胞浸润和凋亡,使卵泡颗粒细胞损伤,从而导致抗苗勒管激素(AMH)产生减少,引起卵巢功能不全和不孕,且发现卵巢微环境损伤与不孕症有因果关系。供者来源的细胞毒性T细胞介导的性腺微环境损伤可能也是GVHD男性和女性不孕症的常见原因。Nakano等^[21]评估了6例年轻女性长期存活者allo-HSCT后的AMH水平。结果表明,5例无或轻度急性GVHD患者血清AMH水平恢复正常,1例重度急性和慢性GVHD患者血清AMH水平未恢复。还有研究报道慢性GVHD患者卵巢体积明显缩小^[22],因此慢性GVHD也可能与卵巢损伤有关。GVHD与男性不孕症之间也存在联系:GVHD患者的精子数低于没有GVHD的患者^[23],慢性GVHD和急性GVHD病史是精子发育受损的危险因素。

此外,患者移植年龄、性别,移植时机及疾病种类也与allo-HSCT后生育能力的恢复有关。移植年龄至关重要。成年女性患者移植后卵巢衰竭通常是不可逆转的,而在青春前女孩,随后恢复和实现自发月经初潮的机会更大^[24]。男性患者移植后比女性患者生育能力恢复的可能性大。本研究也得出同样结论,移植后生育的39例患者中男性23例,女性16例;18例恶性血液病患者中男性14例,女性仅4例,男性患者生育人数明显多于女性,但在21例非恶性血液病患者中,男性11例,女性10例,没有明显的性别差异。首次缓解期间移植后生育能力的恢复优于晚期缓解期间移植;HSCT前强化抗白血病治疗(包括头颅照射)可进一步降低移植后生育能力恢复的可能性。总的来说,在低年龄时接受移植、非TBI预处理及非白血病诊断的患者中,生育能力最有可能被保留。

研究表明,与普通人群或年龄、性别分布相当的兄弟姐妹相比,HSCT后长期生存者的妊娠率明显降低,但出生存活率大致相同,流产、早产、低出生体重婴儿及先天畸形的风

险并未增加^[7]。本研究中,移植后患者生育率为39.8%,流产率为5%,无早产儿、低出生体重儿及先天畸形儿出现,提示恶性及非恶性血液病患者在清髓allo-HSCT后,部分患者仍能恢复生育能力,妊娠并成功分娩健康婴儿。但本研究病例数较少,妊娠率及流产率不具有流行病学意义,仍需大量病例进一步研究。

参考文献

- [1] Felfly H, Haddad GG. Hematopoietic stem cells: potential new applications for translational medicine[J]. *J Stem Cells*, 2014, 9(3): 163-197.
- [2] Majhail NS. Long-term complications after hematopoietic cell transplantation [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(4): 220-227. DOI: 10.1016/j.hemonc.2017.05.009.
- [3] Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2003, 101(9): 3373-3385. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231.
- [4] Surbone A, Petrek JA. Childbearing issues in breast carcinoma survivors [J]. *Cancer*, 1997, 79(7):1271-1278.
- [5] Frey Tirri B, Häusermann P, Bertz H, et al. Clinical guidelines for gynecologic care after hematopoietic SCT. Report from the international consensus project on clinical practice in chronic GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(1): 3-9. DOI: 10.1038/bmt.2014.242.
- [6] Pfitzer C, Orawa H, Balcerek M, et al. Dynamics of fertility impairment and recovery after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence: results from a longitudinal study [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2015, 141(1): 135-142. DOI: 10.1007/s00432-014-1781-5.
- [7] Salooja N, M David, Tichelli A, et al. Conception and pregnancy outcomes after haematopoietic stem cell transplant: a retrospective study from the Transplant Complications Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Blood*, 2018, 132: 2139. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113643.
- [8] Parsons SK, Phipps S, Sung L, et al. NCI, NHLBI/PBMTTC First International Conference on Late Effects after Pediatric Hematopoietic Cell Transplantation: health-related quality of life, functional, and neurocognitive outcomes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(2): 162-171. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.12.501.
- [9] Borgmann-Staudt A, Rendtorff R, Reinmuth S, et al. Fertility after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(2): 271-276. DOI: 10.1038/bmt.2011.78.
- [10] Sanders JE, Woolfrey AE, Carpenter PA, et al. Late effects among pediatric patients followed for nearly 4 decades after transplantation for severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2011, 118(5):1421-1428. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334953.
- [11] Bakker B, Massa GG, Oostdijk W, et al. Pubertal development and growth after total-body irradiation and bone marrow transplantation for haematological malignancies [J]. *Eur J Pediatr*, 2000, 159(1-2): 31-37.
- [12] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19): 2500-2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
- [13] Küçük M, Bolaman AZ, Yavaşoğlu I, et al. Fertility-preserving treatment options in patients with malignant hematological diseases [J]. *Turk J Haematol*, 2012, 29(3):207-216. DOI: 10.5505/tjh.2012.72681.
- [14] Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting [J]. *BMC Med*, 2016, 14:1. DOI: 10.1186/s12916-015-0545-7.
- [15] Mohty B, Mohty M. Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update [J]. *Blood Cancer J*, 2011, 1(4):e16. DOI: 10.1038/bcj.2011.14.
- [16] Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence [J]. *Eur J Endocrinol*, 2013, 170(2): 211-218. DOI: 10.1530/EJE-13-0694.
- [17] Vaezi M, Gharib C, Souri M, et al. Late Complications in acute Leukemia patients following HSCT: A single center experience [J]. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res*, 2016, 10(1):1-6.
- [18] Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2003, 101(9): 3373-3385. DOI: 10.1182/blood-2002-07-2231.
- [19] Orio F, Muscogiuri G, Palomba S, et al. Endocrinopathies after allogeneic and autologous transplantation of hematopoietic stem cells [J]. *ScientificWorldJournal*, 2014, 2014: 282147. DOI: 10.1155/2014/282147.
- [20] Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, et al. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice [J]. *Blood*, 2017, 129(9): 1216-1225. DOI: 10.1182/blood-2016-07-728337.
- [21] Nakano H, Ashizawa M, Akahoshi Y, et al. Assessment of the ovarian reserve with anti-Müllerian hormone in women who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens or myeloablative regimens with ovarian shielding [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104(1):110-116. DOI: 10.1007/s12185-016-1998-y.
- [22] Tauchmanová L, Selleri C, De Rosa G, et al. Gonadal status in reproductive age women after haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18(7):1410-1416.
- [23] Grigg AP, McLachlan R, Zaja J, et al. Reproductive status in long-term bone marrow transplant survivors receiving busulfan-cyclophosphamide (120 mg/kg) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26(10): 1089-1095. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702695.
- [24] Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5):759-774. DOI: 10.1093/humupd/dmu019.

(收稿日期:2018-12-02)

(本文编辑:徐茂强)