

移植前病程对急性髓系白血病患者 异基因造血干细胞移植预后的影响

刘秀娟 黄晓军 许兰平 刘开彦 张晓辉 闫晨华 王昱

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所,造血干细胞移植治疗血液病北京市重点实验室 100044

通信作者:王昱,Email:ywyw3172@sina.com

【摘要】 目的 探讨移植前病程对急性髓系白血病(AML)患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)预后的影响。**方法** 对2012年1月至2014年6月期间接受allo-HSCT的107例第1次完全缓解(CR₁)期AML患者进行回顾性分析。**结果** ①移植前病程<6个月组46例,男25例,女21例,中位年龄26(12~60)岁;移植前病程≥6个月组61例,男34例,女27例,中位年龄31(14~58)岁。年龄、性别分布、NCCN危险分层、移植前达CR₁疗程数、移植前MRD状态、移植类型及移植前感染发生率比较,两组差异均无统计学意义($P>0.05$)。移植前病程<6个月、≥6个月组移植前中位化疗疗程数分别为4(3~5)、5(4~10)个($P=0.015$)。②移植前病程<6个月、≥6个月组Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD发生率分别为26.09%(12/46)、24.59%(15/61)($P=0.860$),Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率分别为2.17%(1/46)、14.75%(9/61)($P=0.027$)。③移植前病程<6个月组移植后2年总生存率、无病生存率均高于移植前病程≥6个月组[(90.3±4.6)%对(75.7±5.7)%, $P=0.042$;(90.7±4.4)%对(76.3±5.5)%, $P=0.038$]。④中位随访时间863(26~2026)d,移植前病程<6个月组非复发死亡率低于移植前病程≥6个月组[(4.4±3.1)%对(18.2±5.0)%, $P=0.047$]。⑤单因素分析结果显示,移植年龄、NCCN危险分层、移植前MRD状态及移植前感染情况对预后均无影响。移植前化疗疗程(≤4个/ >4个)对总生存率、无病生存率均有影响($P=0.044$, $P=0.039$),对非复发死亡率无影响($P=0.079$)。**结论** 移植前病程<6个月的CR₁期AML患者可获得较好的allo-HSCT预后。

【关键词】 造血干细胞移植; 急性髓系白血病; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81770189、81530046、81621001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.003

Effects of pre-transplant course on prognosis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia

Liu Xiujuan, Huang Xiaojun, Xu Lanping, Liu Kaiyan, Zhang Xiaohui, Yan Chenhua, Wang Yu

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: ywyw3172@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the impact of pre-transplant course on transplant outcomes in patients with acute myeloid leukemia (AML). **Methods** A retrospective analysis was conducted in 107 patients with AML who received allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT) in the first complete remission stage (CR₁) from January 2012 to June 2014. **Results** ①46 cases received allo-HSCT within 6 months upon diagnosis, including 25 males and 21 females, with a median age of 26 (12-60) y. 61 cases received allo-HSCT after 6 months upon diagnosis, including 34 males and 27 females, with a median age of 31 (14-58) years. There is no statistical significance in patients' age, gender, NCCN risk stratification, courses for induction, minimal residual disease (MRD) status, transplantation type and infection rates prior to transplantation. Total courses of chemotherapy before allo-HSCT were 4(3-5) and 5(4-10) for the two groups, respectively. ②Incidences of Grade II-IV aGVHD were 26.09% (12/46) for the < 6-month group and 24.59% (15/61) for the ≥6 months group ($P=0.860$). Incidences of Grade III/IV aGVHD were 2.17% (1/46) for the <6-month group and 14.75% (9/61) for the ≥6 months group ($P=0.027$). ③ Probabilities of 2-year overall survival (OS) were (90.3±4.6) % for the <6 months group and

(75.7±5.7) % for the ≥6 months group ($P=0.042$). Probabilities of 2-year disease-free survival (DFS) were (90.7±4.4) % for the <6 months group and (76.3±5.5) % for the ≥6 months group ($P=0.038$).

④ During the median follow-up of 863 (26–2 026) days, cumulative incidences of non-relapse mortality were (4.4±3.1) % for the <6 months group and (18.2±5.0) % for the ≥6 months group ($P=0.047$).

⑤ Univariate analysis showed that age, NCCN risk stratification, MRD status before transplantation and rates of infection was not related to transplantation outcomes. Chemotherapy courses before allo-HSCT (≤ 4 or >4) was related to OS and DFS ($P=0.044$, $P=0.039$), but not to NRM ($P=0.079$).

Conclusion AML patients who obtained CR₁ could achieve better long-term survival by receiving allo-HSCT within 6 months after diagnosis.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Acute myeloid leukemia; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81770189, 81530046, 81621001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.003

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是移植前达到第1次完全缓解(CR₁)中、高危急性髓系白血病(AML)患者的一线治疗选择^[1-2],但如何进一步改善远期生存、降低非复发死亡率(NRM)仍值得研究。目前已知多种因素如急性白血病的危险分层、移植前缓解状态、移植前后微小残留病(MRD)水平等均影响移植的总体预后^[3-4],而身体状况、合并症指数、移植前病程、供者的选择、预处理方案等通过影响非复发死亡进而影响生存。以往研究显示,AML患者缓解后早期行allo-HSCT可提高生存、减少非复发死亡^[5]。本研究中我们对2012年1月至2014年6月期间107例CR₁期接受allo-HSCT的AML患者进行回顾性分析,比较移植前病程<6个月与≥6个月两组患者的预后。

病例与方法

1. 病例:纳入2012年1月至2014年6月在北京大学人民医院血液病研究所进行allo-HSCT的107例AML患者。按照2008年WHO造血及淋巴组织肿瘤分类标准进行AML诊断,细胞遗传学分层参照文献^[6],危险分层按照2015年美国国立综合癌症网络(NCCN)标准,移植时机和供者选择参照文献^[7-8]标准。107例患者中单倍型移植100例,全相合移植7例,均为骨髓联合外周血造血干细胞移植。

2. 预处理方案:单倍型移植预处理均采用改良Bu/Cy+ATG方案:阿糖胞苷(Ara-C)4 g·m⁻²·d⁻¹, -10 d、-9 d;白消安(Bu)0.8 mg/kg,每6 h 1次, -8 d~ -6 d静脉滴注;环磷酰胺(Cy)1.8 g·m⁻²·d⁻¹, -5 d、-4 d;兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)总量10 mg/kg(-5~-2 d)。全相合移植预处理采用改良Bu/Cy+ATG方案:羟基脲80 mg/kg(分2次给药), -10 d;Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹, -9 d;Bu 0.8 mg/kg,每6 h 1次, -8 d~ -6 d静脉滴注;Cy 1.8 g·m⁻²·d⁻¹,

-5 d、-4 d。

3. 造血干细胞采集:采用G-CSF(7.5~10.0 μg·kg⁻¹·d⁻¹×5 d)动员供者干细胞,动员第4天采集供者骨髓,第5天采集外周血干细胞。单个核细胞(MNC)采集未达到预期目标($>5.0\times 10^8/\text{kg}$)者,第6天再次采集。

4. 植活标准:中性粒细胞绝对计数(ANC)≥0.5×10⁹/L连续3 d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。供受者性别不同者以FISH方法进行性染色体检查鉴定供者细胞植入情况,性别相同者采用DNA指纹图鉴定供者细胞植入情况。

5. 移植物抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤进行GVHD预防。

6. 随访:采用查阅门诊、住院病例和电话联系方式进行随访,随访截至2017年9月30日,中位随访时间为863(26~2 026)d。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至随访截止或患者死亡日期;无病生存(DFS)时间:造血干细胞回输至复发、随访截止或患者死亡的时间。复发:移植后完全缓解的患者外周血中再次出现白血病细胞或骨髓原始细胞≥5%或出现新的病态造血或髓外白血病细胞浸润^[9]。

7. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行统计学分析,分类变量采用卡方检验,采用Kaplan-Meier法计算OS、DFS及非复发死亡率(NRM)。单因素分析采用Log-rank检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征及移植情况:107例AML患者中,移植前病程(诊断至移植时间)<6个月、≥6个月分别为46、61例;两组患者的移植年龄、移植前MRD及主要临床特征差异均无统计学意义($P>0.05$)。

移植前感染发生率分别为15.22% (7/46)、22.95% (14/61) ($P=0.319$)。移植前中位化疗疗程数分别为4(3~5)、5(4~10)个($P=0.015$)。两组患者一般资料详见表1。

2. 造血重建:中性粒细胞植入中位时间为13(9~32)d,血小板植入中位时间为20(7~88)d。11例患者移植后持续性血小板减少(>100d)、移植前病程<6个月、≥6个月组分别为6、5例。

3. 急性GVHD发生情况:移植前病程<6个月、≥6个月组的Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD发生率分别为26.09% (12/46)、24.59% (15/61) ($P=0.860$),Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD的发生率分别为2.17% (1/46)、14.75% (9/61) ($P=0.027$)。7例Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD患者均有腹泻(5例为重度腹泻)。移植前感染情况、血型不合、女性供者因素对Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD的发生无影响(P 值分别为0.800、0.889、0.759)。

4. 生存情况:所有患者中位随访时间为863(26~2 026)d,移植前病程<6个月、≥6个月组的中位OS时间分别为897(79~1 925)d、817(26~2 026)d,移植后2年OS率分别为(90.3±4.6)%、(75.7±5.7)% ($P=0.042$),2年DFS率分别为(90.7±4.4)%、(76.3±5.5)% ($P=0.038$)。两组患者移植后生存曲线见图1。

5. 非复发死亡及复发:移植前病程<6个月、≥6个月组非复发死亡率分别为(4.4±3.1)%、(18.2±

5.0)% ($P=0.047$),非复发死亡例数分别为3、12例,死亡原因包括感染、急性GVHD(表2)。移植前病程<6个月、≥6个月组复发率差异无统计学意义[4.35% (2/46)对6.56% (4/61), $P=0.623$]。两组患

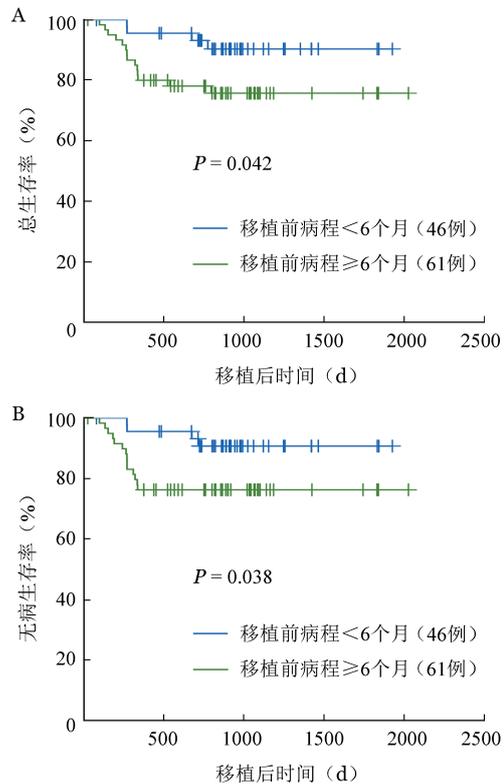


图1 移植前病程<6个月、≥6个月组急性髓系白血病患者移植后总生存(A)和无病生存(B)曲线

表1 107例移植前获得第一次完全缓解(CR₁)急性髓系白血病患者的一般资料

临床特征	移植前病程<6个月(46例)	移植前病程≥6个月(61例)	统计量	P值
年龄[岁, M(范围)]	26(12~60)	31(14~58)	0.109	0.741
性别[例(男/女)]	25/21	34/27	0.200	0.886
NCCN危险分层[例(%)]			1.162	0.559
低危	1(2.17)	4(6.56)		
中危	34(73.91)	46(75.41)		
高危	11(23.91)	11(18.03)		
达CR ₁ 疗程数[例(%)]			5.310	0.150
1个	40(86.96)	43(70.49)		
2个	6(13.04)	14(22.95)		
≥3个	0	4(6.56)		
移植前MRD[例(%)]			0.980	0.322
阳性	16(34.78)	27(44.26)		
阴性	30(65.22)	34(55.74)		
移植类型[例(%)]			0.612	0.434
同胞全相合移植	4(8.70)	3(4.92)		
单倍型移植	42(91.30)	58(95.08)		
移植前感染[例(%)]	7(15.22)	14(22.95)	0.994	0.319
移植前化疗疗程[个, M(范围)]	4(3~5)	5(4~10)	6.137	0.015

注:NCCN:美国国立综合癌症网络;MRD:微小残留病

者移植后非复发死亡曲线见图2。

6. 预后因素分析:单因素分析结果显示,移植前病程(<6个月/≥6个月)对OS、DFS、NRM有影响($P=0.042, P=0.038, P=0.047$),移植前化疗次数(≤4个/>4个)对OS、DFS有影响($P=0.044, P=0.047$),对NRM无影响($P>0.05$),对复发无影响

($P>0.05$)。年龄(<30岁/≥30岁)、NCCN危险分层(低危/中危/高危)、移植前MRD(阳性/阴性)、移植前感染(有/无)对OS、DFS、NRM均无影响($P<0.05$)。详见表3。

讨 论

本研究对CR₁期行allo-HSCT的AML患者进行回顾性研究,移植前病程<6个月组的移植后2年OS率、DFS率均优于移植前病程≥6个月组($P=0.042, P=0.038$),非复发死亡率也低于移植前病程≥6个月组($P=0.047$),与文献[5,10]结果基本一致。

近年来,随着AML分子遗传学方面的研究进展,已根据危险分层^[11]调整化疗方案,但中、高危患者的长期疗效仍未取得实质性进展,allo-HSCT仍是治愈中高危AML的有效治疗手段^[1]。移植前综合评估(包括移植前疾病缓解状况、移植前病程、供者的选择、移植的预处理方案等)是降低allo-HSCT风险和改善长期生存的重要环节。

移植前CR₁期AML患者的移植预后较好,早期获得缓解可以改善长期生存已得到公认^[12]。以往研究^[5]和本组病例结果均显示,AML患者缓解后早期接受allo-HSCT可改善生存、减少复发死亡。晚期移植其化疗次数增多,增加了疾病进展的风险,

表2 移植前病程<6个月、≥6个月组急性髓系白血病患者移植后非复发死亡情况(例)

组别	例数	急性GVHD	感染	GVHD+感染
移植前病程<6个月	46	1	1	1
移植前病程≥6个月	61	2	8	2

注:GVHD:移植物抗宿主病

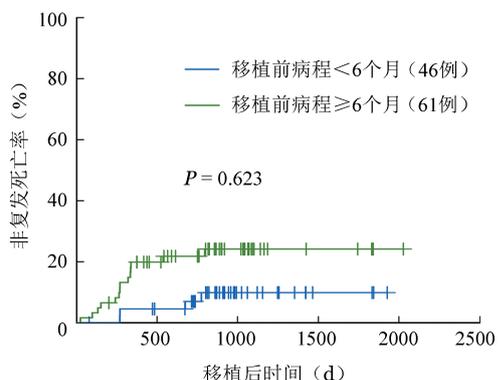


图2 移植前病程<6个月、≥6个月组急性髓系白血病患者移植后非复发死亡曲线

表3 107例急性髓系白血病异基因造血干细胞移植预后影响因素的单因素分析

影响因素	2年总生存			2年无病生存			2年非复发死亡		
	率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值
移植前病程		4.147	0.042	4.309	0.038		3.931	0.047	
<6个月	90.3±4.6			90.7±4.4			90.1±4.7		
≥6个月	75.7±5.7			76.3±5.5			75.8±5.7		
年龄		0.025	0.874	0.013	0.910		0.314	0.575	
<30岁	82.7±5.3			83.0±5.2			84.0±5.2		
≥30岁	81.1±5.8			81.4±5.6			79.5±5.9		
NCCN危险分层		1.907	0.385	1.946	0.378		2.703	0.259	
低危	—			—			—		
中危	81.1±4.6			81.3±4.5			81.0±4.8		
高危	76.9±10.3			78.6±9.5			71.5±11.0		
移植前化疗次数		4.063	0.044	4.273	0.039		3.083	0.079	
≤4个	88.7±4.4			89.0±4.2			91.0±3.9		
>4个	74.1±6.6			75.0±6.2			79.7±5.7		
移植前MRD		0.314	0.575	0.239	0.625		0.464	0.496	
阳性	80.0±6.4			80.6±6.2			83.5±5.7		
阴性	83.1±4.9			83.6±4.8			87.0±4.3		
移植前感染		0.063	0.802	0.083	0.773		0.461	0.497	
是	81.0±8.6			81.0±8.6			81.0±8.6		
否	82.1±4.4			82.7±4.2			86.7±3.7		

注:NCCN:美国国立综合癌症网络;MRD:微小残留病

且化疗次数增多导致频繁输血都会对长期生存有影响;其次化疗药物可诱导白血病细胞凋亡,但同时也降低了对外界及自身刺激的反应能力,从而引起了细胞结构的崩解与坏死。化疗药物在对白血病细胞产生损伤而致凋亡的同时对正常细胞也有损伤作用,化疗次数越多对正常细胞损害越大^[13],故而巩固化疗的次数增多无助于改善患者预后。本研究提示,移植前化疗>4个疗程者预后较差;同时长期化疗可导致造血干细胞移植合并症评分(HCT-CI)增高^[14]。长期化疗还可导致对大剂量化疗的耐受性降低、毒性反应可增强,多次化疗后导致黏膜损伤、肠道菌群失调、上皮细胞凋亡,甚至阻碍黏膜修复^[15],导致重度急性GVHD发生率增高和远期并发症增多。

目前,对于不具备同胞供者又需要接受allo-HSCT的患者而言,单倍型相合供者已成为造血干细胞的一个重要来源,同时近年来资料显示,随着移植技术进步,两种移植方式患者的生存已趋于一致^[16-18],且单倍型移植有更高的移植物抗宿主病效应,目前对于CR₁期中高危AML患者可以选择单倍型移植作为一线治疗。国内外学者致力单倍型移植减少复发、提高生存的研究,既往研究示早期移植对预后具有重要意义。部分患者因MRD转阳、化疗期间感染、造血恢复慢等因素,会导致移植前病程更加延长。

综上所述,本组病例结果显示,移植前病程<6个月的CR₁期AML患者可获得较好的allo-HSCT预后。上述结论尚需多中心、前瞻性临床研究加以证实。

参考文献

- [1] 王昱,黄晓军.单倍型移植治疗中高危及髓系白血病第一次缓解期:指南与实践[J].中华血液学杂志,2016,37(8):721-724. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.020.
- [2] Zhu HH, Zhang XH, Qin YZ, et al. MRD-directed risk stratification treatment may improve outcomes of t(8;21) AML in the first complete remission: results from the AML05 multicenter trial[J]. Blood, 2013, 121(20):4056-4062. DOI: 10.1182/blood-2012-11-468348.
- [3] 王志东,秦亚溱,刘艳荣,等.实时定量RT-PCR方法监测急性髓系白血病患者造血干细胞移植后AML1-ETO融合基因mRNA水平的临床意义[J].中华血液学杂志,2008,29(10):672-675. DOI: 10.3321/j.issn.0253-2727.2008.10.006.
- [4] 王立娜,秦亚溱,贾晋松,等.MLL-AF10阳性急性白血病的临床特征及预后分析[J].中华血液学杂志,2015,36(10):840-843. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.007.
- [5] 唐睥,王苓,赵维莅,等.100例异体造血干细胞移植治疗恶性血液病移植前临床特征与预后相关性研究[J].内科理论与实践,2010,5(1):57-61.
- [6] Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. Cytogenetics in acute leukemia[J]. Blood Rev, 2004, 18(2):115-136. DOI: 10.1016/S0268-960X(03)00040-7.
- [7] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. Blood, 2015, 125(25):3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [8] 常英军.我如何选择异基因造血干细胞移植供者[J].中华血液学杂志,2016,37(8):643-649. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.08.003.
- [9] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组.中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(II)——移植后白血病复发(2016年版)[J].中华血液学杂志,2016,37(10):846-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.004.
- [10] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. Leukemia, 2016, 30(10):2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [11] 卢岳,吴彤,赵艳丽,等.NCCN危险分层对异基因造血干细胞移植治疗的急性髓系白血病患者预后的影响[J].中华血液学杂志,2017,38(1):44-49. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.010.
- [12] Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials [J]. JAMA, 2009, 301(22):2349-2361. DOI: 10.1001/jama.2009.813.
- [13] 陈敏,冯文莉,黄宗干.化疗药物诱导急性白血病细胞凋亡及机制[J].国外医学(输血及血液学分册),2001,24(5):406-408. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2001.05.010.
- [14] Mo XD, Xu LP, Liu DH, et al. The hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) is an outcome predictor for partially matched related donor transplantation [J]. Am J Hematol, 2013, 88(6):497-502. DOI: 10.1002/ajh.23443.
- [15] 蒙焯.化疗药物对肠黏膜屏障的损伤及其防治[J].医学综述,2012,18(9):1325-1327. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2012.09.017.
- [16] 王莉红,任汉云,李渊,等.同胞HLA相合和亲属HLA不全相合供者造血干细胞移植治疗血液系统疾病的临床对比研究[C].中华医学会北京分会2007年血液学年会论文集,2007:46-48.
- [17] Xiao-Jun H, Lan-Ping X, Kai-Yan L, et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(14):4777-4783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0691.
- [18] 于嗣俭,戴敏,孙竞,等.亲缘HLA不相合与无关HLA全相合供者造血干细胞移植治疗血液肿瘤疗效比较[J].中华血液学杂志,2014,35(9):826-830. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.09.009.

(收稿日期:2018-07-19)

(本文编辑:徐茂强)