

非血缘脐血干细胞移植与同胞造血干细胞移植治疗MDS-EB和AML-MRC的对比观察

朱江 汤宝林 宋闯迪 张旭晗 朱小玉 姚雯 皖湘 刘会兰 孙自敏

安徽医科大学安徽省立医院血液科,合肥 230001

通信作者:孙自敏,Email:zmsun_vip@163.com

【摘要】 目的 比较非血缘脐血干细胞移植(UCBT)与同胞HLA全相合供者造血干细胞移植(MSD-HSCT)治疗骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变(AML-MRC)的临床疗效。**方法** 回顾性分析2011年2月至2017年12月接受UCBT/MSD-HSCT的MDS-EB/AML-MRC患者64例,其中MDS-EB 38例,AML-MRC 26例。**结果** ①与MSD-HSCT组比较,UCBT组AML-MRC患者比例较高[52.8%(19/36)对25.0%(7/28), $P=0.025$],中位年龄较低[13(1.5~52)岁对32(10~57)岁, $P=0.001$]。②UCBT组与MSD-HSCT组+42 d粒细胞植入率均为100%,中位植入时间分别为17.5(11~31)d、11.5(10~20)d;UCBT组+100 d血小板植入率为91.4%,中位植入时间为40(15~96)d,MSD-HSCT组+100 d血小板植入率为100.0%,中位植入时间为15(11~43)d。③UCBT组和MSD-HSCT组比较,+100 d II~IV度、III/IV度急性GVHD累积发生率、180 d移植相关死亡率、3年累积复发率、3年总生存率和3年无病生存率差异均无统计学意义($P>0.05$)。④UCBT组3年慢性GVHD、重度慢性GVHD的累积发生率均低于MSD-HSCT组[28.3%(95% CI 13.4%~45.3%)对67.9%(95% CI 46.1%~82.4%), $P=0.002$;10.3%(95% CI 2.5%~24.8%)对50.0%(95% CI 30.0%~67.1%), $P<0.001$];UCBT组3年无严重慢性GVHD及无复发生存(GRFS)率明显高于MSD-HSCT组[55.0%(95% CI 36.0%~70.6%)对28.6%(95% CI 13.5%~45.6%), $P=0.038$]。**结论** UCBT治疗MDS-EB/AML-MRC患者可获得比MSD-HSCT更好的移植后生存质量。

【关键词】 脐血干细胞移植; 造血干细胞移植; 骨髓增生异常综合征; 白血病,髓样,急性; 存活率分析

基金项目:国际自然科学基金(9401067201)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.006

Comparison of umbilical cord blood transplantation and hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched sibling donors in the treatment of myelodysplastic syndrome-EB or acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes

Zhu Jiang, Tang Baolin, Song Kaidi, Zhang Xuhan, Zhu Xiaoyu, Yao Wen, Wan Xiang, Liu Huilan, Sun Zimin

Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Sun Zimin, Email: zmsun_vip@163.com

【Abstract】 Objective To compare the clinical efficacy of umbilical cord blood transplantation (UCBT) and hematopoietic stem cell transplantation from HLA-matched sibling donors (MSD-HSCT) in the treatment of myelodysplastic syndrome-EB (MDS-EB) or acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). **Methods** A cohort of 64 patients (including 38 cases of MDS-EB and 26 cases of AML-MRC) who received UCBT/MSD-HSCT from February 2011 to December 2017 were retrospectively analyzed. **Results** ① Compared with MSD-HSCT group, UCBT group had a higher proportion of AML-MRC patients [52.8% (19/36) vs 25.0% (7/28), $P=0.025$], and a lower median age [13 (1.5-52) years vs 32 (10-57) years, $P=0.001$]. ② The engraftment of neutrophils both in UCBT and MSD-HSCT groups on +42 d was 100%, and the median engraftment time was 17.5 (11-31) d and 11.5 (10-20) d, respectively. The engraftment of platelet at +100 d in UCBT group was 91.4%, the median engraftment time was 40 (15-96) d; The engraftment of platelet at +100 d in MSD-HSCT group was 100%, and the median engraftment time was 15 (11-43) d. ③ There were no statistically significant

differences in terms of the cumulative incidence of II-IV and III/IV aGVHD of 100 d and transplant related mortality (TRM) of 180 d, relapse rate, overall survival (OS), disease-free survival (DFS) between UCBT and MSD-HSCT groups ($P > 0.05$). ④The 3-year cumulative incidence of chronic GVHD (cGVHD) and severe chronic GVHD in UCBT group were lower than of MSD-HSCT group [28.3% (95% CI 13.4%-45.3%) vs 67.9% (95% CI 46.1%-82.4%), $P = 0.002$; 10.3% (95% CI 2.5%-24.8%) vs 50.0% (95% CI 30.0%-67.1%), respectively, $P < 0.001$]. The cumulative 3-year incidence of GVHD-free and relapse-free survival (GRFS) of UCBT group was significantly higher than of MSD-HSCT group [55.0% (95% CI 36.0%-70.6%) vs 28.6% (95% CI 13.5%-45.6%), $P = 0.038$]. **Conclusion** UCBT could obtain better quality of life after transplantation than MSD-HSCT in treatment of MDS-EB/AML-MRC.

【Key words】 Cord blood stem cell transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Myelodysplastic syndrome; Leukemia, myeloid, acute; Survival analysis

Fund program: National Natural Science foundation of China(9401067201)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.006

骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多(MDS-EB)和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变(AML-MRC)的患者对常规化疗不敏感且预后差,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈该疾病唯一的方法^[1-2]。非血缘脐血干细胞移植(UCBT)因对HLA相容性要求低、供者容易获得、脐血易于保存且移植后急慢性GVHD发生率低等优势在国内外被广泛应用^[3-4]。UCBT和同胞HLA全相合供者造血干细胞移植(MSD-HSCT)治疗MDS-EB和AML-MRC在国内外报道较少。本文将MDS-EB和AML-MRC合并讨论,回顾性分析UCBT和MSD-HSCT治疗MDS-EB/AML-MRC患者的临床疗效与安全性。

病例与方法

1. 病例资料:本研究纳入2011年2月至2017年12月在我院进行UCBT和MSD-HSCT的MDS-EB和AML-MRC患者64例,其中男38例,女26例,中位年龄25.5(1.5~57)岁,IPSS评分中危-1 27例,中危-2 11例。AML-MRC患者、中危-2/高危MDS-EB及初诊时伴高危染色体核型的中危-1 MDS-EB患者在明确诊断后即行allo-HSCT,其余患者allo-HSCT的指征为输血依赖。有同胞全相合供者的患者优先考虑行MSD-HSCT。AML-MRC患者均由MDS进展而来。与MSD-HSCT组比较,UCBT组AML-MRC患者比例较高[52.8% (19/36)对25.0% (7/28), $\chi^2 = 5.038$, $P = 0.025$],中位年龄较低[13 (1.5~52)岁对32 (10~57)岁, $z = 3.190$, $P = 0.001$]。两组患者基线资料详见表1。

2. 供者:非血缘脐血均来源于中国公共脐血库,供、患者均进行HLA-A、-B和-DRB1位点高分辨

配型。脐血与患者HLA 6/6位点相合4例,5/6位点相合15例,4/6位点相合17例,均为单份脐血。UCBT患者均进行HLA抗体筛查,排除供者特异性HLA抗体(DSA);同胞供者均为HLA-A、HLA-B、HLA-Cw、HLA-DRB1、HLA-DQB1 10个位点相合。需采集外周血干细胞的供者,使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 动员,第5天采集外周血干细胞,根据CD34⁺细胞计数决定采集1~2 d。骨髓采集于动员第7天进行。

3. 预处理方案:所有患者均接受清髓预处理。①UCBT组:化疗组(白消安为基础)29例(9例移植前未缓解患者加用地西他滨25 mg/d×3 d),放疗(全身照射为基础)组7例。②MSD-HSCT组:白消安+环磷酰胺方案14例,氟达拉滨+白消安+环磷酰胺方案14例(3例移植前未缓解患者加用地西他滨25 mg/d×3 d)^[5]。

4. GVHD的预防:两组均采用环孢素A(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)预防GVHD。CsA 2.5~3.0 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,-1 d开始持续静脉滴注24 h,维持谷浓度250~300 mmol/L;UCBT组+20 d、MSD-HSCT组+14 d肠道功能恢复后改为口服,维持CsA谷浓度150~200 mmol/L;MSD-HSCT组根据是否发生GVHD、感染、复发等情况于+60 d开始逐渐减量,至移植后6个月停用。MMF 20~30 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ (分次口服),+1 d开始给药,+20 d开始减量,未发生GVHD的患者于+60 d停用^[6]。MSD-HSCT组供患者性别组合为女供男的患者,分别于+1、+3、+6 d予甲氨蝶呤(MTX) 10 mg/m^2 预防GVHD。慢性GVHD分度参考2015年NIH指南^[7]。

5. 支持及对症治疗:所有患者药浴后入住层流病房,予抗生素、肝素钠等药物预防肠道感染、口腔

表1 UCBT组和MSD-HSCT组MDS-EB/AML-MRC患者基线及移植相关资料

指标	UCBT组(36例)	MSD-HSCT组(28例)	z/χ^2 值	P 值
移植年龄[岁, M (范围)]	13(1.5~52)	32(10~57)	3.190	0.001
体重[kg, M (范围)]	44(10~82)	61.5(16~90)	3.300	0.001
性别(例,男/女)	21/15	11/17	0.037	0.847
疾病类型[例(%)]			5.038	0.025
MDS-EB	17(47.2)	21(75.0)		
AML-MRC	19(52.8)	7(25.0)		
诊断至移植时间[月, M (范围)]	6(2~99)	7.5(1~100)	0.701	0.483
染色体核型[例(%)]			1.848	0.397
正常核型	21(58.3)	20(71.4)		
-7/7q-染色体	5(13.9)	3(10.7)		
其他高危核型	10(27.8)	5(17.9)		
IPSS预后分组 ^a [例(%)]				1.000
中危-1	12(33.3)	15(53.6)		
中危-2	5(13.9)	6(21.4)		
IPSS-R预后分组 ^a [例(%)]			0.326	0.210
中危	5(13.9)	10(35.7)		
高危+极高危	12(33.3)	11(39.3)		
供受者HLA相合度[例(%)]			49.778	<0.001
6/6	4(11.1)	28(100.0)		
5/6	15(41.7)	0		
4/6	17(47.2)	0		
供受者ABO血型相合度[例(%)]			2.490	0.477
相合	18(50)	16(57.1)		
主要不合	10(27.8)	8(28.6)		
次要不合	5(13.9)	4(14.2)		
主次均不合	3(8.3)	0		
回输有核细胞[$\times 10^7/\text{kg}$, M (范围)]	3.9(1.2~12.6)	80.0(38.9~177.6)	6.821	<0.001
回输CD34 ⁺ 细胞[$\times 10^6/\text{kg}$, M (范围)]	1.9(0.5~6.4)	42.0(19.2~109.3)	6.821	<0.001

注:UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;MDS-EB:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多;AML-MRC:急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变;IPSS:国际预后积分系统;IPSS-R:修订版国际预后积分系统。^aAML-MRC患者不参与IPSS评分与IPSS-R评分

感染、出血性膀胱炎(HC)和肝窦阻塞综合征(SOS),+6 d常规予G-CSF促进造血重建,输注的血制品均经过辐照处理。

6. 随访:采用电话联系和门诊随访,随访截止日期为2018年7月31日。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至死亡(任何原因)或随访截止的时间。无病生存(DFS)时间:造血干细胞回输至疾病复发/死亡(任何原因)或随访截止的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS19.0软件及R软件完成数据分析。两组样本分类变量的比较采用卡方检验或Fisher确切概率法,连续型变量的比较采用Mann-Whitney U 检验。两组粒细胞植入率、血小板植入率、GVHD发生率、移植相关死亡率(TRM)、复发率等采用累积曲线及Gray检验进行分析,并考虑竞争风险的因素。两组总生存(OS)、无病生存

(DFS)、无严重急慢性GVHD及无复发生存(GRFS)率比较采用Kaplan-Meier生存曲线分析及Log-rank检验。Kaplan-Meier法进行单因素分析,Cox回归模型进行多因素分析,边界性显著($P < 0.2$)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 造血重建:①粒细胞植入:UCBT组与MSD-HSCT组+42 d粒细胞植入率均为100.0%,中位植入时间分别为17.5(11~31)d、11.5(10~20)d($z = 5.672, P < 0.001$)。②血小板植入:UCBT组有1例患者于+62 d死亡,实际可评估例数为35例,+100 d血小板植入率为91.4%(32/35),中位植入时间为39(15~96)d,未植入患者中2例于+100 d后死亡,另1例于+167 d植入。MSD-HSCT组有1例

患者于+67 d死于疾病复发,实际可评估例数为27例,+100 d血小板植入率为100.0%(27/27),中位植入时间为15(11~43)d。

2. GVHD发生情况:UCBT组、MSD-HSCT组+100 d内Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD的累积发生率分别为30.6%(95%CI 16.4%~46.0%)、32.1%(95%CI 15.8%~49.7%)($P=0.904$),Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD的累积发生率分别为19.4%(95%CI 8.4%~33.8%)、25.0%(95%CI 10.8%~42.1%)($P=0.694$)。UCBT组3年慢性GVHD发生率、重度慢性GVHD的累积发生率均低于MSD-HSCT组[慢性GVHD:28.3%(95%CI 13.4%~45.3%)对67.9%(95%CI 46.1%~82.4%), $P=0.002$;重度慢性GVHD:10.3%(95%CI 2.5%~24.8%)对50.0%(95%CI 30.0%~67.1%), $P<0.001$]。

3. 慢性GVHD的影响因素:单因素分析患者年龄、移植类型、供患者性别、患者性别、ABO血型、预处理方案、疾病类型等因素对慢性GVHD与重度慢性GVHD的影响。对慢性GVHD有显著影响的是患者年龄、移植类型[$HR=2.403$ (95%CI 1.105~5.224), $P=0.027$; $HR=3.305$ (95%CI 1.489~7.336), $P=0.003$];对重度慢性GVHD有显著影响的仅有移植类型[$HR=7.463$ (95%CI 2.138~26.040), $P=0.002$],患者年龄对重度慢性GVHD的

发生没有显著影响[$HR=2.721$ (95%CI 0.998~7.422), $P=0.051$],详见表2。多因素分析结果显示,移植方式是影响患者慢性GVHD、重度慢性GVHD的独立危险因素[$HR=2.644$ (95%CI 1.132~6.173), $P=0.025$; $HR=6.446$ (95%CI 1.762~23.58), $P=0.005$],患者年龄对慢性GVHD和重度慢性GVHD的发生均无显著影响[$HR=1.693$ (95%CI 0.736~3.894), $P=0.215$; $HR=1.558$ (95%CI 0.547~4.440), $P=0.407$],详见表3。

4. 并发症发生情况:与MSD-HSCT组比较,UCBT组CMV血症发生率较高[72.2%(26/36)对39.3%(11/28), $\chi^2=7.005$, $P=0.008$],出血性膀胱炎发生率较低[30.6%(11/36)对42.9%(12/28), $\chi^2=1.035$, $P=0.309$];UCBT组移植后发生大肠埃希菌血流感染8例、肺炎克雷伯杆菌血流感染3例、链球菌血流感染3例、乏氧菌属血流感染1例、带状疱疹1例。MSD-HSCT组移植后肺部真菌感染2例、肺部曲霉菌感染1例,肺炎克雷伯杆菌血流感染1例、带状疱疹1例。

5. 生存分析:UCBT组、MSD-HSCT组中位随访时间分别为30(8~85)、33(7~91)个月,180 d移植相关死亡率(TRM)分别为19.4%(95%CI 8.4%~33.8%)、10.7%(95%CI 2.6%~25.4%)($P=0.331$)(图1A),3年复发率分别为5.6%(95%

表2 影响MDS-EB/AML-MRC患者UCBT/MSD-HSCT后慢性GVHD发生的单因素分析结果

指标	慢性GVHD		重度慢性GVHD	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
患者年龄(>25.5岁/≤25.5岁)	2.403(1.105~5.224)	0.027	2.721(0.998~7.422)	0.051
移植类型(UCBT/MSD-HSCT)	3.305(1.489~7.336)	0.003	7.463(2.138~26.040)	0.002
供、患者性别组合(女供男/其他)	2.323(0.805~6.707)	0.119	0.982(0.320~3.019)	0.975
患者性别(男/女)	1.192(0.562~2.525)	0.647	1.042(0.397~2.738)	0.933
供、患者ABO血型(相合/不相合)	0.608(0.285~1.300)	0.200	0.765(0.291~2.009)	0.586
预处理方案(全身照射为主/白消安为主)	1.819(0.430~7.706)	0.416	0.811(0.184~3.577)	0.782
疾病类型(MDS-EB/AML-MRC)	0.600(0.264~1.363)	0.223	0.668(0.235~1.902)	0.450

注:UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;MDS-EB:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多;AML-MRC:急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变

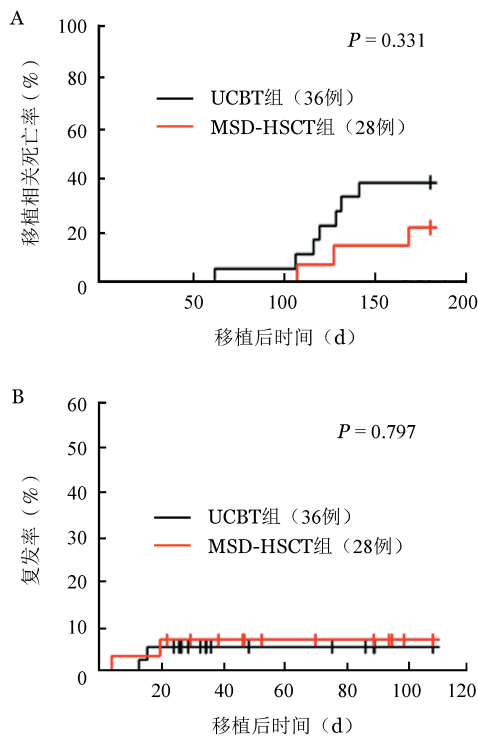
表3 影响MDS-EB/AML-MRC患者UCBT/MSD-HSCT后慢性GVHD发生的多因素分析结果

指标	慢性GVHD		重度慢性GVHD	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
患者年龄(>25.5岁/≤25.5岁)	1.693(0.736~3.894)	0.215	1.558(0.547~4.44)	0.407
移植类型(UCBT/MSD-HSCT)	2.644(1.132~6.173)	0.025	6.446(1.762~23.58)	0.005
供患者性别(女供男/其他)	2.012(0.692~5.851)	0.200	-	-

注:UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;MDS-EB:骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多;AML-MRC:急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变

CI 1.0% ~ 16.5%)、7.1% (95% CI 1.2% ~ 20.7%) ($P=0.797$)(图1B)。

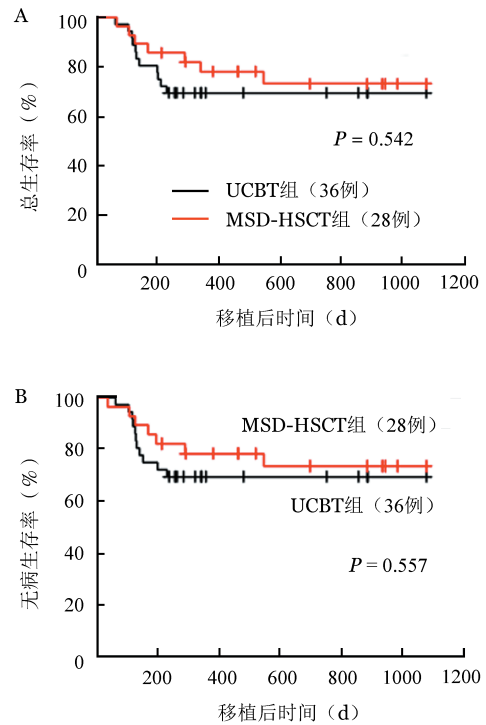
UCBT组、MSD-HSCT组3年OS率分别为69.4% (95% CI 51.7% ~ 81.8%)、73.2% (95% CI 51.2% ~ 86.3%) ($P=0.542$)(图2A), DFS率分别为69.4% (95% CI 51.7% ~ 81.8%)、73.5% (95% CI 51.2% ~ 86.3%) ($P=0.557$)(图2B);UCBT组3年GRFS率明显高于MSD-HSCT组 [55.0% (95% CI 36.0% ~ 70.6%) 对 28.6% (95% CI 13.5% ~ 45.6%)], $P=0.038$](图3)。至随访截止,UCBT组共有11例患者死亡,中位生存期131(62~231)d,死亡原因:IV度GVHD 1例,肺感染5例,多脏器功能衰竭3例,原发病复发2例。MSD-HSCT组有7例患者死亡,中位生存期168(67~547)d,死亡原因:IV度急性GVHD 1例,肺感染2例,多脏器功能衰竭1例,原发病复发2例,血栓性微血管病(TMA) 1例。



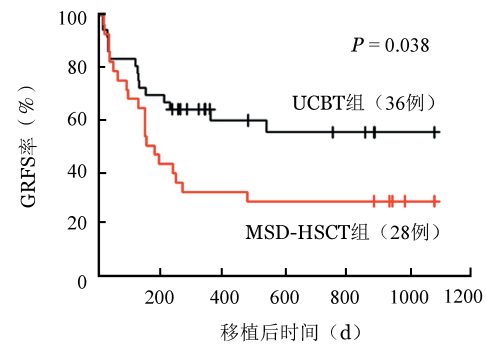
UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植
图1 UCBT组与MSD-HSCT组+180 d移植相关死亡率(A)、复发率(B)比较

讨论

MDS-EB是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病,2016年WHO血液肿瘤分型按骨髓原始细胞占有核细胞比例将其分为MDS-EB-1、MDS-EB-2。以往研究表明,25%的MDS-EB-1患者和55%的



UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植
图2 UCBT组与MSD-HSCT组3年总生存(A)、无病生存率(B)比较



UCBT:脐血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞全相合造血干细胞移植;
GRFS:无严重慢性GVHD及无复发生存
图3 UCBT组与MSD-HSCT组3年GRFS率比较

MDS-EB-2患者在治疗第1年进展为AML^[2]。AML-MRC是一种原始细胞增多且在形态学上表现为骨髓增生异常的白血病类型,可由骨髓增生异常综合征(MDS)或骨髓增殖性肿瘤(MPN)进展而来,也可以是一种MDS相关的细胞遗传学异常^[8]。本研究AML-MRC患者均由MDS患者进展而来。MDS-EB和AML-MRC患者对常规化疗不敏感且因病程较长难以耐受增加剂量的化疗方案;同时,AML-MRC患者普遍年龄较大且具有不良的细胞遗传学表现,导致患者预后较差。allo-HSCT是治愈MDS-EB和AML-MRC的唯一方法^[1-2]。

目前国内外对AML-MRC治疗方式的报道较

少。Ikegawa等^[9]分析了以allo-HSCT治疗60例AML-MRC患者和79例非特指型AML(AML-NOS)患者,其中亲缘全相合(MRD)37例、亲缘不全相合(MMRD)2例、无关全相合(MUD)77例、无关不全相合(MMUD)23例,发现AML-MRC患者移植前未完全缓解(non-CR)率与不良细胞遗传学发生率均较高(48%对27%, $P=0.01$;40%对9%, $P<0.001$),但AML-MRC组与AML-NOS组2年OS率、DFS率、复发率差异均无统计学意义(47%对58%, $P=0.2$;43%对53%, $P=0.4$;39%对34%, $P=0.5$)。北京大学人民医院黄晓军团队回顾性分析了102例于第一次完全缓解期(CR₁)行单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)的高危AML患者,AML-MRC组(17例)、对照组(85例)移植后2年OS率(80.8%对72.5%, $P=0.650$)、DFS率(79.4%对65.9%, $P=0.573$)、累积复发率(13.0%对13.3%, $P=0.623$)和非复发死亡率(6.7%对20.0%, $P=0.436$)差异均无统计学意义^[10]。

GRFS率从移植后重度急性GVHD发生率、重度慢性GVHD发生率、TRM及复发率等方面对患者的生存状态作出综合性评估,能够真正反映移植后患者的生存质量^[11-12],其中慢性GVHD尤其是重度慢性GVHD是移植后GRFS非常重要的评估因素。本研究中,UCBT组具有较高的GRFS率,可从以下几个方面解释:①脐血中T淋巴细胞数量较少且较原始,产生减少的炎症细胞因子与较多的免疫抑制因子。与成人外周血T细胞相比,脐血中T细胞间接增强了抗肿瘤效应,脐血移植后GVHD发生率低且易于控制^[13],患者可获得较高的生活质量。以往的研究也显示UCBT患者慢性GVHD发生率明显低于allo-PBSCT^[14-15]。②本移植中心UCBT预处理主要采用不含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的改良方案(MMAC),在MAC(TBI/Cy或Bu/Cy)预处理方案的基础上,联合高剂量阿糖胞苷(HDAC)或氟达拉滨,能够进一步杀灭患者体内残存的白血病细胞(特别对于髓外病变),从而减少疾病复发,并且能够逆转高水平MRD的不良预后^[5,16-17]。我们先前的研究表明,采用MMAC预处理方案进行UCBT可获得较MAC预处理更好的预后,而且MMAC组移植后1个月淋巴细胞中CD4⁺T细胞和NK细胞比例明显升高,提示UCBT具有较好的免疫重建^[5]。③本组患者年龄较低。

为促进UCBT的造血重建和减少TRM,应保证足够的有核细胞数输注^[18-20]。与成人患者相比,儿

童因体重较低可获得相对较多的脐血干细胞输注。一项国内多中心临床研究回顾性分析了184例小于14周岁的恶性和非恶性血液病患者,发现UCBT可取得令人满意的临床疗效,5年OS率、DFS率分别为61.7%、48.8%,恶性血液病组与非恶性血液病组Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD和慢性GVHD发生率均较低且组间比较差异无统计学意义(25.6%对19.7%, $P=0.133$;13.5%对11.1%, $P=0.623$)^[21]。本研究UCBT组年龄低于MSD-HSCT组[13(1.5~52)岁对32(10~57)岁, $P=0.001$],单因素分析显示患者年龄对慢性GVHD的发生具有显著影响($P=0.027$),但多因素分析提示患者年龄对慢性GVHD的发生无显著影响($P=0.215$);另外,单因素分析和多因素分析均表明:患者年龄对重度慢性GVHD的发生没有显著影响($P=0.051$, $P=0.407$)。以上结果显示患者年龄差异并不是UCBT组、MSD-HSCT组慢性GVHD与重度慢性GVHD发生的独立影响因素。Yang等^[22]报告了一项纳入1824例allo-HSCT患者的多中心回顾性研究结果,慢性GVHD发生率为27.3%,急性GVHD发生和TBI为主预处理方案均为慢性GVHD发生的高危因素,如果供患者HLA错配存在A0201-A0206或A0201-A0207,慢性GVHD的发生率也明显升高($P=0.022$),患者年龄不是慢性GVHD发生的高危因素($P=0.975$)。

本研究结果显示,尽管UCBT组MDS-EB/AML-MRC患者造血重建较MSD-HSCT组迟缓,但具有较低的慢性GVHD和重度慢性GVHD发生率,且移植后GRFS率明显高于MSD-HSCT组,提示UCBT患者可获得更好的生存质量。上述结论有待多中心前瞻性临床研究结果加以验证。

参考文献

- [1] Weinberg OK, Seetharam M, Ren L, et al. Clinical characterization of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes as defined by the 2008 WHO classification system[J]. Blood, 2009, 113(9):1906-1908. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182782.
- [2] Greenberg PL, Stone RM, Al-Kali A, et al. Myelodysplastic Syndromes, Version 2.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(1):60-87.
- [3] Ballen KK, Gluckman E, Broxmeyer HE. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond[J]. Blood, 2013, 122(4):491-498. DOI: 10.1182/blood-2013-02-453175.
- [4] Terakura S, Atsuta Y, Tsukada N, et al. Comparison of outcomes of 8/8 and 7/8 allele-matched unrelated bone marrow transplan-

- tation and single-unit cord blood transplantation in adults with acute leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(2): 330-338. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.10.006.
- [5] Sun Z, Liu H, Luo C, et al. Better outcomes of modified myeloablative conditioning without antithymocyte globulin versus myeloablative conditioning in cord blood transplantation for hematological malignancies: A retrospective (development) and a prospective (validation) study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(3):699-708. DOI: 10.1002/ijc.31339.
- [6] 郑昌成, 朱小玉, 汤宝林, 等. 非血缘脐血移植与HLA相合同胞外周血干细胞移植治疗成人恶性血液病的对比研究[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(8): 673-679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.005
- [7] Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report. [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1343-1359. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.004.
- [8] Wandt H, Haferlach T, Thiede C, et al. WHO classification of myeloid neoplasms and leukemia[J]. *Blood*, 2010, 115(3):748-749. DOI: 10.1182/blood-2009-10-249664.
- [9] Ikegawa S, Doki N, Kurosawa S, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplant overcomes poor prognosis of acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(1): 76-80. DOI: 10.3109/10428194.2015.1063148.
- [10] 费倩, 黄晓军, 刘扬, 等. 单倍型造血干细胞移植治疗伴骨髓增生异常综合征相关特征急性髓系白血病临床分析[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(7): 546-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.004.
- [11] Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*, 2015, 125(8): 1333-1338. DOI: 10.1182/blood-2014-10-609032.
- [12] Zheng CC, Zhu XY, Tang BL, et al. Clinical separation of cGvHD and GvL and better GvHD-free/relapse-free survival (GRFS) after unrelated cord blood transplantation for AML[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(1):88-94. DOI: 10.1038/bmt.2016.182.
- [13] Hiwarkar P, Qasim W, Ricciardelli I, et al. Cord blood T cells mediate enhanced antitumor effects compared with adult peripheral blood T cells[J]. *Blood*, 2015, 126(26):2882-2891. DOI: 10.1182/blood-2015-06-654780.
- [14] Ruggeri A, Labopin M, Sanz G, et al. Comparison of outcomes after unrelated cord blood and unmanipulated haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(9):1891-1900. DOI: 10.1038/leu.2015.98.
- [15] Bachanova V, Burns LJ, Wang T, et al. Alternative donors extend transplantation for patients with lymphoma who lack an HLA matched donor[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2):197-203. DOI: 10.1038/bmt.2014.259.
- [16] 孙自敏, 刘会兰, 吴月, 等. 强化清髓不含ATG方案与清髓方案单份非血缘脐血移植治疗恶性血液病的对比观察[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(28): 2214-2219. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.28.003.
- [17] Zheng C, Zhu X, Tang B, et al. The impact of pre-transplant minimal residual disease on outcome of intensified myeloablative cord blood transplant for acute myeloid leukemia in first or second complete remission [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6):1398-1405. DOI: 10.3109/10428194.2015.1102241.
- [18] Arakawa Y, Kato M, Koh K, et al. Unrelated cord blood and bone marrow transplantation in pediatric leukemia [J]. *Pediatr Int*, 2014, 56(4):647-650. DOI: 10.1111/ped.12424.
- [19] Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single-unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98(5):814-822. DOI: 10.3324/haematol.2012.076042.
- [20] Rocha V, Cornish J, Sievers EL, et al. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia[J]. *Blood*, 2001, 97(10):2962-2971. DOI: 10.1182/blood.V97.10.2962.
- [21] Tang X, Fang J, Yu J, et al. Clinical outcomes of unrelated cord blood transplantation in children with malignant and non-malignant diseases: multicenter experience in China[J]. *Pediatr Transplant*, 2018, 22(1). DOI: 10.1111/ptr.13090.
- [22] Yang F, Lu D, Hu Y, et al. Risk factors for graft-versus-host disease after transplantation of hematopoietic stem cells from unrelated donors in the China marrow donor program[J]. *Ann Transplant*, 2017, 22:384-401. DOI: 10.12659/AOT.902805.

(收稿日期:2018-09-08)

(本文编辑:徐茂强)