

酪氨酸激酶抑制剂时代完全缓解状态下 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病 异基因造血干细胞移植预后分析

曹星玉 马薇 张薇 刘德琰 赵艳丽 卢岳 张建平 周葭蕤 熊敏 魏志杰
孙瑞娟

河北燕达陆道培医院造血干细胞移植科,廊坊 065201

通信作者:曹星玉, Email:caoxingyu2020@sina.com

【摘要】 目的 探讨在酪氨酸激酶抑制剂(TKI)时代 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)在完全缓解(CR)状态下行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的预后和影响因素。**方法** 回顾性分析 2012 年 5 月至 2017 年 5 月河北燕达陆道培医院收治的 116 例在 CR 状态下行 allo-HSCT 的 Ph⁺ALL 患者的预后及其影响因素。**结果** 116 例患者中男 72 例,女 44 例。中位年龄 20(4~64)岁。同胞全相合移植 21 例,亲缘单倍型移植 77 例,非血缘移植 18 例。5 年总生存(OS)率为 73.2%(95%CI 63.8%~80.5%),其中诊断至移植间隔时间<180 d 的亚组 5 年 OS 率为 87.5%。5 年无病生存(DFS)率为 61.4%(95%CI 51.8%~69.7%)。5 年细胞形态及分子学水平复发累积发生率为 18.5%(95%CI 12.6%~27.3%)。5 年移植相关死亡率(TRM)为 19.9%(95%CI 13.8%~28.7%)。多因素分析显示,15~39 岁($HR=2.730, P=0.044$)、诊断至移植间隔时间 ≥ 180 d($HR=4.534, P=0.010$)、发生 III~IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)($HR=7.558, P=0.000$)是影响患者 OS 的不利因素;发生局限型慢性移植物抗宿主病(cGVHD)是影响患者 OS 的有利因素($HR=0.300, P=0.034$)。而性别、起病时 WBC($<30\times 10^9/L, \geq 30\times 10^9/L$)、BCR-ABL 融合基因类型、体细胞突变类型、移植前状态(CR₁, >CR₁)、移植前微小残留病(MRD)水平(MRD 阴性,MRD 阳性)、预处理方案(全身照射方案,白消安为基础方案)、预处理方案强度、移植类型、GVHD 预防方案(环孢素 A,他克莫司)、抗胸腺细胞免疫球蛋白的种类、巨细胞病毒和 EB 病毒血症的有无对 OS 的影响无统计学意义。**结论** TKI 时代 Ph⁺ALL 在 CR 状态下行 allo-HSCT 时,影响生存的因素有年龄、诊断至移植间隔时间和发生重度 aGVHD。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,急性; 费城染色体; 异基因造血干细胞移植; 完全缓解; 酪氨酸激酶抑制剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.006

Prognostic analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete remission in the era of tyrosine kinase inhibitors

Cao Xingyu, Ma Wei, Zhang Wei, Liu Deyan, Zhao Yanli, Lu Yue, Zhang Jianping, Zhou Jiarui, Xiong Min, Wei Zhijie, Sun Ruijuan

Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China

Corresponding author: Cao Xingyu, Email: caoxingyu@hotmail.com

【Abstract】 Objective To study the clinical results and prognostic factors for allo-HSCT of Philadelphia chromosome-positive(Ph⁺) acute lymphoblastic leukemia(ALL) in complete remission(CR) in the era of tyrosine kinase inhibitors(TKI). **Methods** We performed a retrospective analysis of the clinical characteristics of 116 patients with Ph⁺ALL who underwent allo-HSCT while in CR. **Results** The study population included 72 men and 44 women. The median patient age was 20 years (4 - 64 years). The patients received sibling-identical donor ($n=21$), haplo ($n=77$), and unrelated donor ($n=18$) HSCT. The overall survival(OS) rate at 5 years was 73.2% (95%CI 63.8% - 80.5%). In particular, the 5-year OS can reach 87.5% when the time from diagnosis to transplant is <180 days. The 5-years DFS was 61.4% (95%CI 51.8% - 69.7%), the 5-year molecular and morphology cumulative relapse incidence was

18.5% (95% CI 12.6% - 27.3%), and the 5-year TRM was 19.9% (95% CI 13.8% - 28.7%). A multivariate analysis showed that an age range of 15 - 39 years ($HR=2.730$, $P=0.044$), time from diagnosis to HSCT ≥ 180 days ($HR=4.534$, $P=0.010$), and III-IV grade aGVHD ($HR=7.558$, $P=0.000$) were significantly associated with an inferior overall survival. Limited cGVHD subgroup had better OS ($HR=0.300$, $P=0.034$). Sex, WBC count at diagnosis, type of BCR-ABL fusion genes, somatic gene mutations, CR_i or >CR_i, MRD negative or positive, conditioning regimen based on TBI or Bu, conditioning intensity, donor source, GVHD prophylactic proposal using cyclosporine or tacrolimus, presence/absence of CMV viremia, and presence/absence of EBV viremia were not significantly different in terms of the OS and DFS. **Conclusion** Factors influencing the overall survival of Ph⁺ ALL patients who underwent allo-HSCT in CR in the TKI era include age, time from diagnosis to HSCT, and aGVHD severity.

【Key words】 Leukemia, lymphoblastic, acute; Philadelphia chromosome; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Complete remission; Tyrosine kinase inhibitor

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.006

在化疗方案中加入酪氨酸激酶抑制剂(TKI)后 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ALL)的预后明显改善^[1],但是对于化疗联合TKI治疗效果不佳的儿童及成人,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)仍然是目前重要的一种治疗手段。Ph⁺ALL的 allo-HSCT 治疗模式是移植前采用化疗联合TKI,在移植后仍然予以TKI维持治疗以降低复发率。本研究采用回顾性分析的方法,对单中心在完全缓解(CR)状态下行allo-HSCT的Ph⁺ALL的预后及其影响因素进行分析。

对象与方法

1. 研究对象:2012年5月至2017年5月在CR状态下在本院进行allo-HSCT的116例Ph⁺ALL患者纳入研究。患者在移植前均接受了TKI的治疗。排除二次移植患者。相关诊断标准参照文献[2]。

2. 相关实验室检测方法:染色体核型分析采用G显带。巢式PCR方法检测BCR-ABL融合基因。用荧光定量PCR法对BCR-ABL融合基因进行定量检测。使用DNA测序方法测定ABL正反向激酶区的基因突变,检测范围包括ABL基因激酶区全长(第242~493位氨基酸的编码序列)范围内的点突变、短片段插入和缺失突变。采用DNA测序的方法进行血液肿瘤突变分析。巨细胞病毒(CMV)和EB病毒(EBV)的监测采用实时荧光定量PCR法。

3. allo-HSCT 预处理方案:HLA配型采用高分辨配型10个基因位点。预处理方案采用以全身放疗(TBI)或白消安(BU)为基础的方案。其中TBI为基础的方案为TBI 2 Gy 每日2次×3 d,环磷酰胺(Cy)1.8 g/m²×2 d。BU为基础的方案为BU 0.8 mg/kg, 每6 h 1次×4 d, Cy1.8 g/m²×2 d。加强方案为在标准预处理方案基础上加用塞替派或依托泊苷或FLAG

方案。塞替派用法为5 mg/kg×2 d;依托泊苷用法为15 mg/kg×2 d或30 mg/kg×1 d。FLAG方案具体为氟达拉滨 30 mg/m²×5 d,阿糖胞苷 2 g/m²×5 d, G-CSF 5 μ g·kg⁻¹·d⁻¹×5 d。脏器功能不全的患者,以氟达拉滨替代Cy。

4. 移植抗宿主病(GVHD)预防方案:亲缘单倍型和非血缘移植给予ATG[兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(商品名即复宁)或兔抗人T细胞免疫球蛋白(商品名费森尤斯)]。兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白剂量为1.25~2 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d,兔抗人T细胞免疫球蛋白剂量为5 mg·kg⁻¹·d⁻¹×4 d。同胞全相合allo-HSCT患者不给予ATG或给予半量ATG。从-9天开始给予环孢素A(CsA)或他克莫司,初始剂量分别为1.25 mg/kg 每12 h 1次和0.015 mg/kg 24 h静脉维持,根据谷浓度调节剂量。吗替麦考酚酯0.5 g 每12 h 1次(儿童单次剂量不超过15 mg/kg)。小剂量甲氨蝶呤,具体为15 mg/m²+1 d,10 mg/m²+6、+11 d。

5. 相关标准和定义:中性粒细胞绝对计数连续3 d $>0.5\times10^9/L$ 的第1天定义为粒细胞植活时间。脱离血小板输注PLT连续7 d $>20\times10^9/L$ 的第1天定义为血小板植活。急性GVHD(aGVHD)按照modified Glucksberg grade标准分度。慢性GVHD(cGVHD)按照传统分为局限型(50%以下的皮肤受累或仅有肝脏受累)和广泛型cGVHD(累积任何其他器官,50%以上皮肤受累,或肝硬化)。复发包括形态学复发和分子学复发,形态学复发指获得MRD阴性CR或CR或CR伴血细胞不完全恢复(CR_i)后骨髓中原始细胞 $\geq 5\%$;或者外周血中出现原始细胞;或者出现髓外白血病。分子学复发指获得MRD阴性CR后,通过荧光定量PCR或者流式细胞术检出MRD阳性。

6. 随访:随访截止日期为 2019 年 5 月 27 日。随访资料来自门诊、住院病历及电话随访。总生存(OS)时间指造血干细胞回输结束至末次随访或死亡的时间。无病生存(DFS)时间指造血干细胞回输结束至疾病复发、死亡或末次随访的时间。

7. 统计学处理:采用 NCSS12 和 R3.4.4 统计学软件进行统计学分析。OS 和 DFS 采用 Kaplan-Meier 分析方法,进行 Log-rank 检验。复发、移植相关死亡率(TRM)、GVHD 采用 NCSS 软件进行累积发生率的竞争风险,采用 Gray's 检验。将性别、年龄(≤ 14 岁, $15 \sim 39$ 岁, ≥ 40 岁)、起病时 WBC ($< 30 \times 10^9/L$, $\geq 30 \times 10^9/L$)、诊断至移植间隔时间、BCR-ABL 融合基因类型、体细胞突变类型、CR 状态、移植前 MRD 水平、预处理方案、预处理方案强度、移植类型、GVHD 预防方案、ATG 种类、aGVHD 分度、cGVHD 分度、CMV 血症的有无、EBV 血症的有无等因素,纳入影响 DFS、OS、累积复发率、TRM 的单因素分析。单因素分析中 $P < 0.200$ 的因素进入多因素分析,采用 Cox 回归分析法对影响患者 OS 和 DFS 的因素进行统计分析。用 R 统计软件,采用有竞争风险的回归模型对影响累积复发率和 TRM 的因素进行多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:共 116 例 Ph⁺ALL-CR 患者在本院接受了第 1 次 allo-HSCT。其中男 72 例(62.1%)、女 44 例(37.9%)。中位年龄 20(4~64)岁。按照 BCR-ABL 融合基因类型分类:P190 82 例、P210 21 例、P200(e8a2) 1 例、资料缺失 12 例。共 71 例进行了体细胞突变检测,37 例阴性,34 例阳性,体细胞突变最多见为 IKZF1 突变(20 例次),其次为 PAX5 突变(5 例次)、RUNX1 突变(3 例次)和 TP53 突变(3 例次)。起病时中位 WBC $45.9(1.3 \sim 652.6) \times 10^9/L$ 。在 allo-HSCT 前共 2 例患者接受了 CD19 CAR-T 细胞治疗。移植前状态:第 1 次 CR(CR₁) 82 例、CR₂ 25 例、CR₃ 7 例、CR₄ 2 例。诊断至移植的中位时间为 247(99~2 686)d。

2. 造血重建情况:患者输注的单个核细胞(MNC)为 $(8.73 \pm 2.30) \times 10^8/kg$, CD34⁺细胞 $(4.49 \pm 1.92) \times 10^6/kg$, CD3⁺细胞 $(2.13 \pm 3.52) \times 10^8/kg$ 。1 例患者血小板未植活。1 例患者因早期死亡,白细胞及血小板植活时间无法评估。其余患者粒细胞中位植入时间为 14(8~29)d;血小板中位植入时间为

13(5~70)d。

3. GVHD 发生情况:100 d aGVHD 累积发生率为 44.0%(95% CI 35.8%~54.0%),其中 III~IV 度 aGVHD 100 d 的累积发生率为 9.5%(95% CI 5.4%~16.6%)。

1 年 cGVHD 发生率为 62.3%(95% CI 54.0%~71.8%),5 年 cGVHD 发生率为 67.6%(95% CI 59.5%~76.8%);其中广泛型 cGVHD 累积发生率 1 年为 37.1%(95% CI 29.4%~47.0%),5 年为 41.5%(95% CI 33.4%~51.5%)。

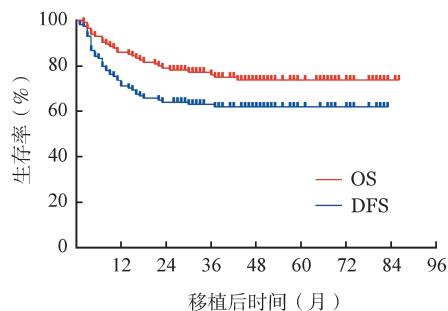
4. 复发率:5 年任何水平累积复发率(形态学+分子学水平)为 18.5%(95% CI 12.6%~27.3%),中位复发时间为移植后 179(30~1121)d。移植后持续缓解 95 例,分子学水平复发 10 例,形态学复发 11 例,三组 5 年 OS 率分别为 75.6%、90.0%和 41.6%($P = 0.143$)。

移植后形态学复发的 11 例患者中 3 例为髓外复发。分子及细胞形态学复发患者治疗干预措施包括给予 TKI 13 例、供者干细胞输注或供者淋巴细胞输注 12 例、CAR-T 细胞治疗 5 例、NK 等细胞免疫治疗 4 例、放疗 1 例、化疗 9 例、干扰素等细胞因子治疗 3 例。复发患者中死亡 7 例,其中死于复发 5 例,另 2 例分别死于感染和 GVHD。

5. 死亡相关情况:30 例患者死亡。死因分别为 GVHD 12 例、感染 9 例、复发 5 例、血栓性微血管病 4 例。100 d TRM 为 3.5%(95% CI 1.3%~9.0%)。5 年 TRM 为 19.9%(95% CI 13.8%~28.7%)。

6. 患者生存相关分析:116 例患者 5 年 OS 率为 73.2%(95% CI 63.8%~80.5%)。5 年 DFS 率为 61.4%(95% CI 51.8%~69.7%)(图 1)。

7. 预后影响因素分析:DFS 影响因素的单因素分析结果见表 1,纳入 Cox 多因素分析的因素有移



OS:总生存;DFS:无病生存

图 1 116 例完全缓解状态下行异基因造血干细胞移植的 Ph⁺急性淋巴细胞白血病生存情况

表 1 影响 CR 状态下行异基因造血干细胞移植的 Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者 DFS、OS、累积复发率和 TRM 的单因素分析

影响因素	例数	5 年 DFS 率(%)	P 值	5 年 OS 率(%)	P 值	5 年累积复发率(%)	P 值	5 年 TRM(%)	P 值
性别			0.234		0.630		0.104		0.774
男	72	65.2		71.4		13.9		20.9	
女	44	54.7		76.2		26.7		18.2	
年龄			0.204		0.035		0.855		0.075
≤14 岁	37	73.0		82.6		16.2		10.8	
15~39 岁	61	52.9		63.0		18.6		28.0	
≥40 岁	18	66.7		88.9		22.2		11.1	
起病时 WBC			0.902		0.967		0.769		0.877
<30×10 ⁹ /L	42	61.0		73.8		17.1		21.4	
≥30×10 ⁹ /L	67	62.1		73.3		18.4		19.7	
资料缺失	7	57.1		64.3		28.6		14.3	
诊断至移植间隔时间			0.928		0.060		0.399		0.250
<180 d	32	64.5		87.5		22.7		12.5	
≥180 d	84	60.3		67.7		17.0		22.7	
融合基因类型			0.471		0.192		0.961		0.218
P190	82	64.0		76.1		18.5		17.2	
P210	21	61.1		74.7		19.1		19.1	
未分型	12	41.7		50.0		16.7		41.7	
体细胞突变			0.358		0.469		0.682		0.726
未检测或资料缺失	45	57.8		70.8		20.0		22.2	
阳性	34	56.3		69.2		22.5		20.6	
阴性	37	69.7		80.6		13.5		16.7	
CR 状态			0.340		0.260		0.325		0.869
CR _i	82	64.0		76.2		16.3		19.5	
>CR _i	34	54.9		64.9		23.5		21.3	
移植前 MRD			0.221		0.266		0.348		0.427
阴性	44	67.9		79.1		16.2		15.9	
阳性	72	57.5		69.7		19.7		22.4	
预处理方案			0.386		0.566		0.830		0.324
TBI 为基础的方	104	59.9		72.2		18.7		21.2	
案 BU 为基础的方	12	75.0		83.3		16.7		8.3	
案									
预处理方案强度			0.700		0.287		0.396		0.622
标准方案	56	59.8		77.9		22.1		17.9	
加强方案	60	63.0		68.7		15.0		22.0	
移植类型			0.073		0.270		0.376		0.083
同胞全相合	21	50.0		70.8		30.0		19.1	
亲缘单倍型	77	68.6		76.7		15.6		15.8	
非血缘	18	44.4		61.1		16.7		38.9	
GVHD 预防			0.210		0.521		0.207		0.693
环孢素 A	109	59.9		72.5		19.7		20.3	
他克莫司	7	85.7		85.7		0		14.3	
ATG 种类			0.144		0.201		0.466		0.526
费森尤斯	72	63.8		77.4		16.7		19.5	
即复宁	31	67.7		71.5		16.1		16.1	
无 ATG	13	33.3		52.8		33.3		30.8	
急性 GVHD 分度			0.042		0.000		0.599		0.001
无	63	61.3		74.1		17.8		20.6	
I~II 度	42	67.0		81.2		22.8		10.1	
III~IV 度	11	36.4		34.1		9.1		54.6	
慢性 GVHD 分度			0.008		0.120		0.617		0.030
无	37	45.2		64.2		22.4		32.4	
广泛型	49	68.5		74.7		14.6		16.6	
局限型	30	70.0		82.1		20.0		10.0	
CMV 血症			0.688		0.294		0.926		0.517
无	55	64.8		79.3		18.8		16.4	
有	60	59.2		69.0		18.6		21.8	
EBV 血症			0.832		0.316		0.043		0.059
无	91	61.8		75.6		22.7		15.4	
有	24	62.5		66.4		4.2		33.3	

注:因早期死亡,在 CMV 和 EBV 血症分析组中各有 1 例未纳入统计分析,融合基因类型 e8a2 仅有 1 例患者,未纳入统计分析。DFS:无病生存;OS:总生存;TRM:移植相关死亡率;CR:完全缓解;CR₁:第 1 次 CR;MRD:微小残留病;TBI:全身照射;BU:白消安;GVHD:移植物抗宿主病;CMV:巨细胞病毒;EBV:EB 病毒

植类型、ATG 种类、aGVHD 分度和 cGVHD 分度。Ⅲ~Ⅳ度的 aGVHD 是影响患者 DFS 的不利因素 ($HR=2.724, P=0.036$)。其他因素对 DFS 的影响无统计学意义(表 2)。

对 OS 影响因素的单因素分析结果见表 1, 纳入 Cox 多因素分析的因素有年龄、诊断至移植间隔时间、融合基因类型、aGVHD 分度和 cGVHD 分度。结果显示, 年龄 15~39 岁 ($HR=2.730, P=0.044$)、诊断至移植间隔时间 ≥ 180 d ($HR=4.534, P=0.010$) 和发生 Ⅲ~Ⅳ度的 aGVHD ($HR=7.558, P=0.000$) 是影响患者 OS 的不利因素。而发生局限型 cGVHD 是影响患者 OS 的有利因素 ($HR=0.300, P=0.034$)(表 3)。

进入累积复发率影响因素竞争风险模型的因素只有性别和 EBV 血症。性别或者移植后是否发生 EBV 血症对累积复发率的影响无统计学意义。进入 TRM 影响因素的竞争风险模型的因素有年龄、移植类型、aGVHD 分度、cGVHD 分度和 EBV 血症的有无, 分析显示增加 TRM 风险的因素为发生 EBV 血症 ($HR=3.909, 95\% CI 1.500 \sim 10.184, P=0.005$), 而 cGVHD 可以降低 TRM 风险 ($HR=0.451, 95\% CI 0.252 \sim 0.807, P=0.007$)。

讨 论

采用 stjudeXV 化疗方案, 儿童 ALL 10 年 OS 率为 $(91.1 \pm 2.8)\%$, 但 Ph⁺ALL 5 年 OS 率只有 $(48.0 \pm 20.0)\%$ [3]。加入 TKI 后儿童 Ph⁺ALL 预后明显改善, 在 COG 研究中, 化疗联合伊马替尼患者 3 年 EFS 率为 $(80 \pm 11)\%$ [1], 即使如此, 治疗效果不佳的儿童 Ph⁺ALL 仍需积极行 allo-HSCT。对于成人 Ph⁺ALL, 根据治疗反应分为低危组、中危组和高危组。北京大学人民医院的数据把起病时 WBC $< 30 \times 10^9/L$ 、2 个疗程巩固治疗后 BCR-ABL 基因水平下降 3 个数量级的患者定为低危组, 研究显示中高危组仍可以从 allo-HSCT 获益 [4]。除此之外, 成人 Ph⁺ALL 接受 TKI 单药治疗者, 88% 可检出 BCR-ABL 点突变, 接受 hyper-CVAD+TKI 治疗者, 60% 可检出突变。而儿童 Ph⁺ALL 患者在复发时仅有 12% (2/16) 发生点突变 [5], 成人 Ph 克隆较儿童 Ph 克隆更不稳定。因此对于成人 Ph⁺ALL, allo-HSCT 仍然作为一个重要的治疗方法。

本研究结果显示性别、起病时 WBC、BCR-ABL 融合基因类型、体细胞突变类型、CR 状态、移植前

表 2 完全缓解状态下行异基因造血干细胞移植的 Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者无病生存影响因素的多因素分析

影响因素	HR(95% CI)	P 值
移植类型		
亲缘单倍型	1	
非血缘	1.905(0.824 ~ 4.405)	0.132
同胞相合	1.798(0.632 ~ 5.116)	0.272
ATG 种类		
费森尤斯	1	
即复宁	0.890(0.406 ~ 1.954)	0.772
无 ATG	1.074(0.360 ~ 3.209)	0.898
急性 GVHD 分度		
无	1	
Ⅰ~Ⅱ度	0.861(0.428 ~ 1.734)	0.675
Ⅲ~Ⅳ度	2.724(1.067 ~ 6.954)	0.036
慢性 GVHD 分度		
无	1	
广泛型	0.530(0.254 ~ 1.105)	0.090
局限型	0.491(0.215 ~ 1.120)	0.091

注: GVHD: 移植植物抗宿主病

表 3 完全缓解状态下行异基因造血干细胞移植的 Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者总生存影响因素的多因素分析

影响因素	HR(95% CI)	P 值
年龄		
≤ 14 岁	1	
15~39 岁	2.730(1.027 ~ 7.253)	0.044
≥ 40 岁	0.488(0.093 ~ 2.570)	0.398
诊断至移植间隔时间		
< 180 d	1	
≥ 180 d	4.534(1.439 ~ 14.284)	0.010
融合基因类型		
P190	1	
P210	0.458(0.141 ~ 1.491)	0.195
未分型	2.001(0.742 ~ 5.402)	0.171
急性 GVHD 分度		
无	1	
Ⅰ~Ⅱ度	0.548(0.215 ~ 1.402)	0.210
Ⅲ~Ⅳ度	7.558(2.503 ~ 22.822)	0.000
慢性 GVHD 分度		
无	1	
广泛型	0.499(0.209 ~ 1.192)	0.118
局限型	0.300(0.098 ~ 0.913)	0.034

注: GVHD: 移植植物抗宿主病

MRD 水平、预处理方案、预处理方案强度、移植类型、GVHD 预防方案、ATG 的种类、CMV 和 EBV 血症的有无对 OS 和 DFS 无明显影响。CR₁ 和 $> CR_1$ 组的 5 年 OS 率分别为 76.2% 和 64.9% ($P=0.260$), 而

在文献中报道,CR₁和>CR₁组的10年OS率分别为54%和29%($P=0.01$)^[6]。以上可能反映了目前Ph⁺ALL移植模式的改变,如移植后血象能耐受的情况下即给予TKI维持治疗,通过监测MRD水平,早期给予供者细胞输注等干预措施预防复发,从而改善了预后。另外一些化疗的不良因素如附加的体细胞突变对移植的结果并未造成影响,说明allo-HSCT预处理、供者细胞的抗白血病效应和移植后TKI的维持治疗等可以消除这些化疗不良预后因素对移植的影响。在本研究中,移植前无论MRD是否阳性,移植结果相似。采用标准预处理方案和加强预处理方案预后也相似,提示对于Ph⁺ALL,即使MRD阳性也可以采用标准预处理方案,有可能进一步降低TRM。本研究中同胞全相合移植、非血缘移植和亲缘单倍型移植组OS率差异无统计学意义,并且亲缘单倍型移植组复发率有降低的趋势。另外本研究显示无论是DFS、OS、累积复发率和TRM,预处理采用TBI方案和Bu方案,差异均无统计学意义,因此,Ph⁺ALL完全可以以BU方案替代TBI方案。本组患者具有和国外类似研究不同的特点,如亲缘单倍型移植占比为66.3%,远高于欧洲的研究(亲缘单倍型移植病例占15%),患者中位年龄为20(4~64)岁,而欧洲的研究中位年龄为44(18~70)岁^[7]。

在多因素分析中,诊断至移植间隔时间 ≥ 180 d($HR=4.534$, $P=0.010$)是影响OS的不利因素,提示对于有移植指征的Ph⁺ALL患者应尽早进行HSCT。发生Ⅲ~Ⅳ度aGVHD者生存率下降,与大多数研究结论一致。但是在年龄分组中,15~39岁年龄组OS率低于 ≤ 14 岁和 ≥ 40 岁年龄组,可能的原因为本年龄段患者在研究中具有较其他两组TRM升高的趋势,另外还可能与样本量不均衡有关。

研究显示,移植后采用伊马替尼维持治疗可以明显改善Ph⁺ALL预后,5年累积复发率从33.05%降至10.18%;5年DFS率从33.5%提高到了81.5%^[8]。因本研究为非前瞻性研究,对于移植后TKI的干预这一重要因素没有统一方案,因此未作为影响因素分析。

本研究为单中心回顾性分析,其中的结论需要

进一步的多中心前瞻性研究来验证。

参考文献

- [1] Schultz KR, Bowman WP, Aledo A, et al. Improved early event-free survival with imatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a children's oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27 (31):5175-5181. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.2514.
- [2] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2016年版)[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(10):837-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.10.002.
- [3] Pui CH, Evans WE. A 50-year journey to cure childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Semin Hematol, 2013, 50 (3):185-196. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.06.007.
- [4] Wang J, Jiang Q, Xu LP, et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation versus Tyrosine Kinase Inhibitors Combined with Chemotherapy in Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(4):741-750. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.777.
- [5] Slayton WB, Schultz KR, Kairalla JA, et al. Dasatinib Plus Intensive Chemotherapy in Children, Adolescents, and Young Adults With Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of Children's Oncology Group Trial AALL0622 [J]. J Clin Oncol, 2018, 36 (22):2306-2314. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.7228.
- [6] Laport GG, Alvarnas JC, Palmer JM, et al. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen [J]. Blood, 2008, 112 (3):903-909. DOI: 10.1182/blood-2008-03-143115.
- [7] Candoni A, Rambaldi A, Fanin R, et al. Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Adult Patients with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: A Registry-Based Study of the Italian Blood and Marrow Transplantation Society (GITMO) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25 (12):2388-2397. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.037.
- [8] Chen H, Liu KY, Xu LP, et al. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5:29. DOI: 10.1186/1756-8722-5-29.

(收稿日期:2020-02-04)

(本文编辑:王叶青)