

异基因造血干细胞移植治疗儿童骨髓增生异常综合征/ 骨髓增殖性肿瘤 10 例疗效分析

孙伊娜 胡绍燕 何海龙 王易 李捷 卢俊 肖佩芳
姚艳华 范俊杰 吕慧 凌婧 胡映歆 吴德沛

Clinical analysis of the therapeutic effect of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in 10 cases of childhood myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm Sun Yi'na, Hu Shaoyan, He Hailong, Wang Yi, Li Jie, Lu Jun, Xiao Peifang, Yao Yanhua, Fan Junjie, Lyu Hui, Ling Jing, Hu Yixin, Wu Depei
Corresponding author: Hu Shaoyan, Department of Hematology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou 215025, China. Email: hsy139@126.com

骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤(MDS/MPN)是起源于造血干细胞的异质性疾病,其特点是克隆性造血干细胞和(或)祖细胞发育异常,易进展为急性髓系白血病(AML)^[1]。儿童MDS/MPN少见,仅占儿童血液系统恶性肿瘤的4%~5%^[2],相对于成人MDS/MPN具有不同的形态学特点、细胞遗传学特征、预后及治疗目标^[3]。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前可以治愈MDS的唯一手段^[3-4]。目前国内allo-HSCT治疗儿童MDS/MPN相关文献不多。2014年11月至2016年11月我院共有10例MDS/MPN

患儿接受allo-HSCT治疗,现将疗效报道如下。

病例与方法

1. 病例:2014年11月至2016年11月苏州大学附属儿童医院血液科接受allo-HSCT治疗的MDS/MPN患儿共10例,男6例,女4例,中位年龄9(4~12)岁。根据WHO 2008版儿童MDS/MPN分类标准进行分类^[5-6]:MDS 7例,其中儿童难治性血细胞减少症(RCC)5例,难治性贫血伴原始细胞增多(RAEB)2例;MPN 3例(1例骨髓和淋巴肿瘤,伴FGFR1异常;2例不能分类的骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤)。全部10例患者均行FISH和(或)染色体核型检测,5例核型异常。7例行基因突变检测,其中TET2突变2例,ASXL1突变1例,RUNX1、CBLB、WASP突变各1例;例5同时存在ASXL1、TET2、NF1突变。移植前均输血依赖,例5及例7于外院接受过1个疗程化疗,其他患儿未接受化疗或免疫抑制剂治疗。诊断至移植的中位时间为2(2~7)个月。患者一般情况见表1。

表1 10例骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤患儿移植前一般情况

例号	诊断	性别	年龄(岁)	移植前血常规			FISH	染色体核型	基因突变
				WBC ($\times 10^9/L$)	PLT ($\times 10^9/L$)	HGB (g/L)			
1	RCC	女	6	18.12	57	101	-7	45,XX,-7[2]/46,XX[13]	未测
2	RAEB	男	11	12.46	311	115	+8	47,XY,+8[3]/46,XY[7]	TET2
3	RAEB	女	4	1.46	25	80	阴性	46,XX	TET2
4	RCC	女	9	2.53	14	49	未测	48,XX,+8,+16[10]/46,XX[5]	未测
5	MDS/MPN,U	男	5	164.27	72	108	阴性	46,XY	ASXL1、TET2、NF1
6	8p11 EMS	男	9	0.41	45	66	阴性	46,XY,t(8;9)(p11;q33)[6]/46,XY[14]	RUNX1
7	MDS/MPN,U	男	12	102.31	101	134	阴性	46,XY	未测
8	RCC	女	11	10.44	12	66	-7	45,XX,del(12)(p12),-7[7]/46,XX[5]	ASXL1
9	RCC	男	10	0.19	14	85	阴性	未测	CBLB
10	RCC	男	7	1.71	60	82	阴性	未测	WASP

注:RCC:儿童难治性血细胞减少症;RAEB:难治性贫血伴原始细胞增多,8p11 EMS:骨髓和淋巴肿瘤,伴FGFR1异常;MDS/MPN,U:不能分类的骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.02.018

基金项目:国家自然科学基金(8170193);江苏省创新团队(CXTDA2017014)

作者单位:215025 苏州大学附属儿童医院血液科(孙伊娜、胡绍燕、何海龙、王易、李捷、卢俊、肖佩芳、姚艳华、范俊杰、吕慧、凌婧、胡映歆);苏州大学附属第一医院,江苏省血液研究所(吴德沛)

通信作者:胡绍燕,Email:hsy139@126.com

2. 供者来源:9例为亲缘供者,其中同胞全相合供者2例,单倍体相合供者7例,男6例,女3例,中位年龄28(5~36)岁。例1为先行5/6相合脐血移植,植入失败后再次行单倍体相合移植,供者为其母亲。1例(例2)行5/6相合+4/6相合脐血移植。

3. 造血干细胞的动员及输注:9例供者接受G-CSF 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹连续动员5 d,分1~2 d采集骨髓和(或)外周造血干细胞。受者回输骨髓和(或)外周血单个核细胞中位数10.62(6.05~34.30)×10⁸/kg,回输CD34⁺细胞中位数5.15(1.62~16.53)×10⁶/kg。例2脐血移植受者,回输5/6脐血:单个核细胞0.784×10⁸/kg,CD34⁺细胞3.69×10⁵/kg;回输4/6脐血:单个核细胞0.894×10⁸/kg,CD34⁺细胞2.5×10⁵/kg。

4. 预处理方案:单倍体相合移植:白消安(BU)0.9~1.1 mg/kg,每6 h 1次,-6~-4 d;环磷酰胺(CY)1 800 mg·m⁻²·d⁻¹, -3~-2 d;司莫司汀250 mg/m², -9 d;阿糖胞苷(Ara-C)2 g·m⁻²·d⁻¹, -8~-7 d;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -8~-5 d;利妥昔单抗375 mg/m², -9 d。同胞全相合移植:BU 0.95 mg/kg,每6 h 1次,-5~-2 d;CY 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3~-2 d。脐血移植:BU 1.1 mg/kg,每6 h 1次,-7~-4 d;CY 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -3~-2 d;氟达拉滨30 mg·m⁻²·d⁻¹, -9~-6 d;Ara-C 2 g·m⁻²·d⁻¹, -5~-4 d。

5. GVHD的预防和治疗:9例亲缘供者移植患者采用环孢素A(CsA)/他克莫司(FK506)+甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)方案预防GVHD,1例脐血移植患者采用CsA+MMF方案预防GVHD。若出现GVHD则在CsA或FK506的基础上加用甲泼尼龙治疗,激素耐药者给予CY 300 mg/m²隔周1次,MTX 10 mg/m²隔周1次。

6. 支持治疗:预处理前药浴后进入百级层流病房,阿昔洛韦或更昔洛韦预防病毒感染,氟康唑预防真菌感染,复方磺胺甲恶唑预防卡氏肺孢子菌感染,前列地尔预防肝静脉闭塞病(VOD)。+6 d或+7 d开始予G-CSF 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹。

PLT < 20×10⁹/L或有活动性出血时输注辐照单采血小板;HGB < 80 g/L时输注辐照去白红细胞。

7. 随访及相关定义:对所有患者进行定期随访,随访截止时间为2017年5月31日。无一例患者失访,中位随访14(2~26)个月。主要观察患者造血重建、GVHD、其他并发症发生情况及转归。ANC连续3 d > 0.5×10⁹/L的首日为粒细胞植入时间。连续7 d PLT > 20×10⁹/L且脱离血小板输注的首日为血小板植入时间。采用短串联重复序列PCR(STR-PCR)监测患者移植后供者细胞的嵌合状态。总生存(OS)期定义为移植当天至患者死亡或随访截止时间,无病生存(DFS)期定义为移植当天至患者死亡、复发或随访截止时间。

结 果

1. 造血重建情况:10例MDS/MPN患儿中,9例移植后获得造血重建,1例仅脐血移植患儿短暂植入后失败。10例患儿粒细胞植入中位时间为13(11~20)d;血小板植入中位时间为13(0~36)d。移植后1个月骨髓原始细胞比例小于5%,移植后28 d STR-PCR证实9例受者均为完全供者型,移植后3个月内血型不合者血型转为供者型。移植情况见表2。

2. GVHD与其他并发症:6例患者发生急性GVHD(aGVHD),中位发生时间为17(11~56)d。I~III度皮肤aGVHD 4例,I度肠道aGVHD 1例,IV度肠道aGVHD 1例。1例(例4)先出现皮肤II度aGVHD,免疫抑制剂减量过程中,移植后116 d出现IV度肠道cGVHD。所有患儿经甲泼尼龙、CsA或FK506等治疗后症状控制。骨髓抑制期发生脓毒血症8例,严重肺部感染2例,严重肠道感染1例,经抗感染治疗治愈。5例移植后发生II~III度出血性膀胱炎,中位时间为移植后32(29~34)d,1例预处理期间发生III度出血性膀胱炎,经对症治疗痊愈。1例移植后4.5个月发生变

表2 10例骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤患儿移植情况及转归

例号	移植方式	移植植物类型	供受者性别	HLA配型	供受者血型	回输MNC(×10 ⁶ /kg)	回输CD34 ⁺ 细胞数(×10 ⁶ /kg)	粒细胞植入时间(d)	血小板植入时间(d)	移植物抗宿主病	随访时间(月)	转归
1 ^a	单倍体相合	骨髓+外周血	女供女	5/10	A→A	10.55	6.87	15	14	皮肤III度aGVHD	26	存活
2	脐血移植	脐血		5/6+4/6	A→O	0.78+0.89	0.37+0.25	14	16	无	2	死亡
3	单倍体相合	骨髓+外周血	女供女	5/10	A→O	6.22	3.18	15	9	肠道IV度aGVHD	16	存活
4	单倍体相合	骨髓+外周血	男供女	6/10	O→B	32.35	16.53	11	8	皮肤II度aGVHD、 肠道IV度cGVHD	18	存活
5	单倍体相合	骨髓+外周血	男供男	5/10	O→O	19.96	6.17	12	0 ^b	肠道I度aGVHD	17	存活
6	单倍体相合	骨髓+外周血	男供男	5/10	B→B	6.05	4.25	12	13	无	14	存活
7	同胞全相合	外周血	男供男	10/10	A→A	14.56	7.35	14	13	无	13	存活
8	同胞全相合	外周血	男供女	10/10	AB→AB	10.62	5.15	12	12	皮肤I度aGVHD	7	存活
9	单倍体相合	骨髓+外周血	女供男	8/10	A→A	34.20	1.62	20	36	无	8	存活
10	单倍体相合	骨髓+外周血	男供男	5/10	B→AB	10.37	4.85	11	13	皮肤II度aGVHD	6	存活

注:^a例1单倍体移植前曾接受脐血移植,未植入;^b该例PLT始终>20×10⁹/L。MNC:单个核细胞;aGVHD:急性移植物抗宿主病;cGVHD:慢性移植物抗宿主病

态反应性脑炎,经激素等治疗痊愈。4例移植后48 d、3个月、7个月、8个月出现血EBV-DNA拷贝数升高,经阿昔洛韦联合静脉丙种球蛋白治疗后恢复。8例患儿移植后出现血CMV-DNA拷贝数升高,中位时间为移植后26(14~51)d,经膦甲酸钠或更昔洛韦联合静脉丙种球蛋白治疗后恢复。10例患儿移植后均未发生间质性肺炎及VOD等并发症。

3. 转归:中位随访14(2~26)个月,其中例2脐血移植植入失败患者于移植后2个月死亡,其余9例患者目前均存活,其中8例无病存活,例7于移植后6个月出现髓外复发,目前带病存活,骨髓及外周血STR-PCR为98.8%。2年OS和DFS率分别为(90.0±9.5)%和(75.0±15.8)%。

讨 论

allo-HSCT是目前治愈MDS唯一有效手段,OS率可达50%以上^[4]。本组10例MDS/MPN患儿接受allo-HSCT治疗,2年OS和DFS率分别为(90.0±9.5)%和(75±15.8)%。Smith等^[1]采用HSCT治疗37例MDS患儿1年和3年OS率分别为70%和53%,1年和3年DFS率分别为62%和48%。我们的结果与之相似,但我们观察时间尚短,今后还将进一步观察远期疗效及并发症。

MD Anderson癌症中心的研究结果显示儿童、青少年和年轻人继发性AML和MDS诊断后6个月内进行移植,OS率更高^[7]。早期移植可以避免反复输血、长期耐受血细胞减少及疾病进展对晚期移植带来的负面影响。本组病例诊断到移植的中位时间为2个月,9例患儿移植后成功获得造血重建,显示出较好效果。

干细胞供者对预后可能有影响。HSCT治疗MDS首选同胞HLA全相合供者已无可争议。在没有同胞全相合供者情况下,非血缘供者亦可成为选择。Saber等^[8]研究701例接受HSCT的成人MDS患者,接受HLA 8/8相合的非血缘移植与同胞全相合移植生存率相似。我国HSCT登记组资料与国外登记组资料均显示,没有同胞全相合供者时,单倍体相合供者是一个非常理想的替代性选择,尤其对于进展期MDS更是取得了与同胞全相合HSCT相同的疗效^[9]。单倍体相合移植可以达到同胞相合或非血缘相合移植同样的效果,而GVHD发生率与复发率无明显增加^[10-11]。Robin等^[12]比较了631例接受非亲缘相合外周血和脐血移植的MDS患者时发现非亲缘相合移植患者的OS率高,非复发死亡率低。但Milano等^[13]报道当移植前存在微小残留病时,脐血移植组移植后死亡风险及复发较非血缘供者移植低。我们观察的10例患者中,2例同胞全相合移植病例及7例单倍体相合移植病例均成功植入,仅1例脐血移植患儿植入失败。

参 考 文 献

[1] Smith AR, Christiansen EC, Wagner JE, et al. Early hematopoietic stem cell transplant is associated with favorable outcomes in children with MDS[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(4):705-710. DOI: 10.1002/pbc.24390.

- [2] Hasle H, Niemeyer CM, Chessells JM, et al. A pediatric approach to the WHO classification of myelodysplastic and myeloproliferative diseases [J]. *Leukemia*, 2003, 17(2):277-282. DOI: 10.1038/sj.leu.2402765.
- [3] Hasle H. Myelodysplastic and myeloproliferative disorders of childhood [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2016, 2016(1):598-604.
- [4] Basquiera AL, Pizzi S, Correas AG, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric myelodysplastic syndromes: a multicenter experience from Argentina [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2015, 62(1):153-157. DOI: 10.1002/pbc.25238.
- [5] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童骨髓增生异常综合征诊断与治疗中国专家共识(2015年版) [J]. *中华儿科杂志*, 2015, 53(11): 804-809. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2015.11.002.
- [6] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. Lyon France: IARC Press, 2008: 75-107.
- [7] Maher OM, Silva JG, Wu J, et al. Outcomes of children, adolescents, and young adults following allogeneic stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes-The MD Anderson Cancer Center experience [J]. *Pediatr Transplant*, 2017, 21(3)DOI: 10.1111/ptr.12890.
- [8] Saber W, Cutler CS, Nakamura R, et al. Impact of donor source on hematopoietic cell transplantation outcomes for patients with myelodysplastic syndromes (MDS) [J]. *Blood*, 2013, 122(11): 1974-1982. DOI: 10.1182/blood-2013-04-496778.
- [9] 王昱, 黄晓军. 单倍型造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4):348-351. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.019.
- [10] Tamari R, Castro-Malaspina H. Transplant for MDS: challenges and emerging strategies [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2015, 28(1):43-54. DOI: 10.1016/j.beha.2014.11.006.
- [11] Di SA, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen- matched unrelated and related donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12):1975-1981. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.
- [12] Robin M, Ruggeri A, Labopin M, et al. Comparison of unrelated cord blood and peripheral blood stem cell transplantation in adults with myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning regimen: a collaborative study from Eurocord (Cord blood Committee of Cellular Therapy & Immunobiology Working Party of EBMT) and Chronic Malignancies Working Party [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3):489-495. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.675.
- [13] Milano F, Gooley T, Wood B, et al. Cord-Blood Transplantation in Patients with Minimal Residual Disease [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(10):944-953. DOI: 10.1056/NEJMoa1602074.

(收稿日期:2017-07-06)

(本文编辑:刘爽)