

自体与无关供者造血干细胞移植 治疗首次缓解期成人原发性 急性髓系白血病的疗效比较

姚剑峰 张桂新 杨栋林 何祎 魏嘉璘 翟卫华 姜尔烈 张荣莉
冯四洲 韩明哲

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:张荣莉,Email:zhangrongli@ihcams.ac.cn

【摘要】 目的 分析自体造血干细胞移植(auto-HSCT)与无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)治疗首次完全缓解期(CR₁)成人原发性急性髓系白血病(AML)的疗效,比较并探讨两种移植方式的差异及适应人群。方法 对2008年3月至2018年11月在中国医学科学院血液病医院接受auto-HSCT及URD-HSCT的成人原发性AML患者进行回顾性分析。结果 共纳入147例患者,其中auto-HSCT组87例,URD-HSCT组60例,两组病例基线特征基本一致。auto-HSCT组、URD-HSCT组+30 d粒细胞植活率差异无统计学意义[92.6%(95% CI 86.9%~98.3%)对98.3%(95% CI 95.0%~100.0%)], $P=0.270$],auto-HSCT组+60 d血小板累积植活率低于URD-HSCT组[83.6%(95% CI 75.8%~91.4%)对93.3%(95% CI 87.0%~99.6%)], $P<0.001$]。URD-HSCT组急性GVHD累积发生率为56.7%(95% CI 43.0%~68.2%),Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD累积发生率为16.7%(95% CI 8.5%~27.2%),慢性GVHD累积发生率为33.3%(95% CI 21.7%~45.4%),广泛型慢性GVHD累积发生率为15.0%(95% CI 7.3%~25.2%)。中位随访53.8(0.8~127.8)个月,auto-HSCT组、URD-HSCT组5年总生存(OS)率分别为71.7%(95% CI 61.7%~81.7%)、67.8%(95% CI 55.8%~79.8%)($P=0.556$),无白血病生存(LFS)率分别为64.6%(95% CI 54.4%~74.8%)、68.1%(95% CI 56.3%~79.9%)($P=0.642$)。auto-HSCT组5年累积复发率高于URD-HSCT组[31.9%(95% CI 22.2%~42.1%)对15.1%(95% CI 7.4%~25.6%)], $P=0.015$],移植相关死亡率(TRM)低于URD-HSCT组[3.4%(95% CI 0.9%~8.9%)对16.7%(95% CI 8.5%~27.2%)], $P=0.006$]。HLA相合及不全相合的无关供者移植在造血重建、GVHD、OS、LFS、复发及TRM方面差异均无统计学意义。遗传学低、中危患者auto-HSCT、URD-HSCT组移植后OS率、LFS率差异均无统计学意义,高危患者auto-HSCT后累积复发率高于URD-HSCT,LFS率低于URD-HSCT。**结论** 对于成人原发性AML-CR₁患者,auto-HSCT与URD-HSCT具有相似的OS率和LFS率,auto-HSCT组复发率较高而TRM较低。缺乏同胞供者的遗传学高危组患者应选择URD-HSCT以减少移植后复发,提高生存率。

【关键词】 急性髓系白血病; 自体造血干细胞移植; 无关供者造血干细胞移植; 细胞遗传学

基金项目:国家自然科学基金(81670171、81700166、81700115);国家自然科学基金青年科学基金(81900182);天津市自然科学基金(18JCZDJ34400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.002

Autologous versus unrelated donor stem cell transplantation for adults with primary acute myeloid leukemia in first remission

Yao Jianfeng, Zhang Guixin, Yang Donglin, He Yi, Wei Jialin, Zhai Weihua, Jiang Erlie, Zhang Rongli, Feng Sizhou, Han Mingzhe

National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhang Rongli, Email: zhangrongli@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To compare differences of autologous and unrelated donor stem cell transplantation (auto-HSCT and URD-HSCT) for adults with primary acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR₁) from a single center and to investigate the appropriate patients for the 2 types of transplant. **Methods** In this retrospective investigation, we studied adults with primary AML who received auto-HSCT and URD-HSCT from March 2008 to November 2018. Overall survival (OS), leukemia-free survival (LFS), relapse, transplant-related mortality (TRM), and hematopoietic reconstitution were compared along with the prognostic value of cytogenetics. **Results** A total of 147 adult patients were enrolled in this study ($n=87$ for auto-HSCT and $n=60$ for URD-HSCT). Baseline characteristics were comparable between the 2 groups. The accumulative neutrophil engraftment rate at +30 days was not statistically different between the 2 groups [92.6% (95% CI 86.9%–98.3%) vs 98.3% (95% CI 95.0%–100.0%), $P=0.270$], whereas the accumulative platelet engraftment rate at +60 days was significantly lower in the auto-HSCT group [83.6% (95% CI 75.8%–91.4%) vs 93.3% (95% CI 87.0%–99.6%), $P<0.001$]. In patients undergoing URD-HSCT, the accumulative incidences of acute GVHD (aGVHD) and grade II–IV aGVHD were 56.7% (95% CI 43.0%–68.2%) and 16.7% (95% CI 8.5%–27.2%), and the incidences of chronic GVHD (cGVHD) and extensive cGVHD were 33.3% (95% CI 21.7%–45.4%) and 15.0% (95% CI 7.3%–25.2%), respectively. After a median follow-up of 53.8 (0.8–127.8) months, patients in the 2 groups demonstrated comparable OS and LFS at 5 years after transplant [71.7% (95% CI 61.7%–81.7%) vs 67.8% (95% CI 55.8%–79.8%), $P=0.556$; 64.6% (95% CI 54.4%–74.8%) vs 68.1% (95% CI 56.3%–79.9%), $P=0.642$]. Patients in the auto-HSCT group showed significantly higher incidence of relapse at 5 years after transplant [31.9% (95% CI 22.2%–42.1%) vs 15.1% (95% CI 7.4%–25.6%), $P=0.015$] and significantly lower incidence of TRM [3.4% (95% CI 0.9%–8.9%) vs 16.7% (95% CI 8.5%–27.2%), $P=0.006$] compared with the URD group. HLA mismatching had no effects on the incidences of hematopoietic reconstitution, GVHD, OS, LFS, relapse, and TRM. Patients of cytogenetically favorable and intermediate risk demonstrated comparable OS and LFS after auto-HSCT and URD-HSCT, while patients of poor risk had significantly higher relapse and lower LFS after auto-HSCT. **Conclusions** In this study, adults with primary AML in CR₁ demonstrated relatively higher relapse but lower TRM after auto-HSCT, resulting in comparable survival to that of URD-HSCT. In the absence of matched sibling donors, patients of cytogenetically poor risk should receive URD-HSCT in order to achieve lower relapse and better survival.

【Key words】 Acute myeloid leukemia; Autologous stem cell transplantation; Unrelated donor stem cell transplantation; Cytogenetics

Fund Programs: National Natural Science Foundation of China (81670171, 81700166, 81700115); National Science Foundation for Young Scientists of China (81900182); Tianjin Research Program of Application Foundation and Advanced Technology (18JCZDJC34400); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2016-I2M-3-023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.05.002

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是成人急性髓系白血病(AML)缓解后巩固治疗的重要手段。HLA匹配的同胞供者(MSD)是供者选择的“金标准”,但遗憾的是多数患者没有机会接受MSD-HSCT。无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)于上世纪80年代首次报道^[1]。在治疗AML方面,URD-HSCT的总生存(OS)率、无白血病生存(LFS)率与MSD-HSCT相当,并已经作为首选的替代方案^[2-5]。虽然有较强的移植抗白血病(GVL)效应,但GVHD及移植相关死亡率(TRM)较高,尤其是HLA不全相合供者造血干细胞移植(MMUD-HSCT),仍是目前尚待解决的难题^[6-7]。此外,等待时间长、再次获得供者干细胞或淋巴细胞的难度大、造血干细胞来源存在不确定性等相关

风险,也限制了URD-HSCT的临床应用^[8]。

自体造血干细胞移植(auto-HSCT)缺乏GVL效应、移植后复发率高,但该移植方式不受供者来源限制、治疗并发症少、移植后生活质量较高,对于缺乏合适供者的AML患者而言,auto-HSCT仍然是治疗选择之一。此外,一些文献资料显示auto-HSCT治疗AML尤其是非高危组患者的生存率并不劣于MSD-HSCT,因而近年重新获得重视,并再度纳入相关指南^[9-12]。但auto-HSCT与URD-HSCT两种移植方式的优劣及适用人群尚缺乏充足的临床资料证实。因此,我们回顾性分析了我中心近年来接受auto-HSCT及URD-HSCT的成人AML患者临床资料,旨在比较两种移植方式对于首次完全缓解(CR₁)期成人原发AML患者的疗效和安全性。

病例与方法

1. 病例: 回顾性分析 2008 年 3 月至 2018 年 11 月在中国医学科学院血液病医院移植中心接受 auto-HSCT 及 URD-HSCT 的成人原发性 AML 病例资料(不包括急性早幼粒细胞白血病)。入组患者为连续性病例, 年龄 16~59 岁, 移植前疾病状态均为 CR₁ 期, 并排除继发性 AML 及治疗相关性 AML。白血病诊断及分型标准参照 FAB 和 WHO (2008 版) 标准^[13-14]。完全缓解(CR)定义为骨髓白血病细胞 < 5%、血象恢复基本正常且无髓外白血病^[13]。遗传学分组参照 NCCN 指南(2015 版)。

2. 造血干细胞来源: 拟行 auto-HSCT 的患者在中/大剂量阿糖胞苷(Ara-C)化疗后使用 G-CSF 5.0~10.0 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 动员后采集自体外周血/骨髓造血干细胞(PBSC/BMSC), 液氮冻存。URD-HSCT 的供者均为中国造血干细胞捐献者资料库(CMDP) 或中国台湾慈济骨髓干细胞中心(BTCSCC) 的志愿者。HLA 基因位点采用高分辨检测, 包括 A、B、C、DR 及 DQ, 供受者匹配度 ≥ 8/10。URD-HSCT 组造血干细胞来源均为 G-CSF 动员后的 PBSC。

3. 移植过程: 所有患者移植前均处于 CR₁ 期并接受至少 1 次巩固化疗。预处理方案均为清髓性, 主要有 BCFA 和 BFA 两种。BCFA 方案: 白消安(Bu) 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 3 d; 环磷酰胺(Cy) 40 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 2 d; 氟达拉滨(Flu) 30 mg·m⁻²·d⁻¹ × 3 d; Ara-C 1.0~2.0 g·m⁻²·d⁻¹ × 3 d。BFA 方案: Bu 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 3 d; Flu 30 mg·m⁻²·d⁻¹ × 5 d; Ara-C 1.0~2.0 g·m⁻²·d⁻¹ × 5 d。URD-HSCT 患者在上述方案的基础上联合使用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)(2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ × 4 d 静脉给药)。预处理期间予以小剂量低分子肝素预防肝静脉闭塞病。造血干细胞回输日定义为 0 d。+7 d 起注射 G-CSF 至粒细胞植活。所有患者均在百级层流病房接受移植, 期间给予积极的对症支持治疗; 移植后进入临床随访阶段, 不再进行巩固或维持化疗。

4. GVHD 防治: URD-HSCT 患者采用静脉环孢素 A(CsA)(2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d 起) 或静脉他克莫司(FK506)(0.03 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -5 d 起) 联合霉酚酸酯(MMF)(1.0 g/d, -9 d 起) 及短疗程甲氨蝶呤(MTX)(15 mg/m², +1 d; 10 mg·m⁻²·d⁻¹, +3、+6、+11 d) 预防 GVHD。GVHD 的诊断采用西雅图标准^[15-16]。以甲泼尼龙作为一线治疗选择。

5. 监测指标: 所有患者均监测血常规并定期检

查骨髓。粒细胞植活定义为中性粒细胞绝对计数(ANC) ≥ 0.5 × 10⁹/L 连续 3 d; 血小板植活定义为 PLT ≥ 20 × 10⁹/L 连续 7 d 且脱离血小板输注。URD-HSCT 患者以短串联重复序列(STR)/性染色体判断干细胞来源及植入比例。

6. 随访和定义: 采用查阅门诊/住院病历和电话随访方式进行随访。主要观察指标为 OS、LFS、复发和 TRM。OS 时间: 造血干细胞回输至死亡(任何原因) 或末次随访的时间; LFS 时间: 造血干细胞回输至至白血病复发或末次随访的时间; 复发: 骨髓白血病细胞 ≥ 5% 或白血病髓外复发; 移植相关死亡: 与复发无关的其他死亡。次要观察指标包括粒细胞植活、血小板植活、急性 GVHD(aGVHD)、慢性 GVHD(cGVHD)。移植前采用八色流式细胞术检测骨髓微小残留病(MRD), 异常髓系原始细胞 > 0.03% 定义为 MRD 阳性^[11]。

5. 统计学处理: 应用 SPSS 23.0 和 R 3.2.2 软件分析数据。病例基本特征采用 χ² 检验或 Mann-Whitney U 检验进行比较; OS、LFS、造血重建采用 Kaplan-Meier 法绘制曲线, Log-rank 法进行组间比较; GVHD、复发和 TRM 发生率采用竞争风险模型, Gray 检验进行组间比较。双侧 P ≤ 0.05 定义为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例基本特征: 共 147 例患者入组, 其中 auto-HSCT 组 87 例, URD-HSCT 组 60 例, 两组病例基本特征见表 1。与 URD-HSCT 组相比, auto-HSCT 组 1 个疗程达 CR 患者比例较高并且接受的巩固化疗及中大剂量 Ara-C 次数较多。auto-HSCT 组 CD34⁺ 细胞输注量较低 (P < 0.001), 部分患者干细胞来源为骨髓或骨髓+外周血, 而 URD-HSCT 组则均为外周血 (P < 0.001), 其余特征两组间差异均无统计学意义。URD-HSCT 组患者中 46 例为 HLA 全相合(MUD), 14 例为不全相合(MMUD), 其中 2 例为 8/10 相合, 12 例为 9/10 相合。URD-HSCT 组移植相关信息见表 2。

2. 造血重建: 至 +30 d, auto-HSCT 组、URD-HSCT 组分别有 80、59 例患者粒细胞植活, 累积植活率分别为 92.6% (95% CI 86.9%~98.3%)、98.3% (95% CI 95.0%~100.0%) (P = 0.270) (图 1A)。至 +60 d, auto-HSCT 组、URD-HSCT 组分别有 72、57 例患者血小板植活, 累积植活率分别为 83.6% (95% CI

表1 自体造血干细胞移植(auto-HSCT)组与无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)组的基本临床特征

临床特征	auto-HSCT组(87例)	URD-HSCT组(60例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	60/27	42/18	0.018	0.894
年龄[岁,M(范围)]	32(16~56)	27.5(16~54)	-1.181	0.237
FAB分型[例(%)]			10.599	0.102
M ₀	1(1.1)	2(3.3)		
M ₁	2(2.3)	1(1.7)		
M ₂	35(40.2)	16(26.7)		
M ₄	16(18.4)	7(11.7)		
M ₅	32(36.8)	28(46.7)		
M ₆	1(1.1)	5(8.3)		
M ₇	0(0.0)	1(1.7)		
WHO分型[例(%)]			4.764	0.092
伴重现性遗传学异常	21(24.1)	6(10.0)		
伴多系病态造血	8(9.2)	6(10.0)		
非特指型	58(66.7)	48(80.0)		
初诊WBC[×10 ⁹ /L,M(范围)]	19.2(0.8~216.2)	22.8(1.3~331.0)	-0.851	0.395
初诊LDH[U/L,M(范围)]	411(94~2407)	403(125~6722)	-1.017	0.309
髓外浸润[例(%)]	7(8.0)	8(13.3)	1.083	0.298
遗传学分组[例(%)]			1.723	0.423
低危组	29(33.3)	14(23.3)		
中危组	32(36.8)	25(41.7)		
高危组	26(29.9)	21(35.0)		
达CR,疗程数[例(%)]			13.305	<0.001
1个疗程	73(83.9)	34(56.7)		
≥2个疗程	14(16.1)	26(43.3)		
巩固疗程[个,M(范围)]	4(2~7)	3(1~7)	-2.468	0.014
Ara-C疗程[个,M(范围)]	2(0~4)	1(0~4)	-5.867	<0.001
诊断距移植时间[d,M(范围)]	244(138~401)	228(136~539)	-1.165	0.244
预处理方案[例(%)]			1.396	0.498
BCFA	62(71.3)	43(71.7)		
BFA	19(21.8)	10(16.7)		
其他	6(6.9)	7(11.7)		
造血干细胞来源[例(%)]			18.804	<0.001
骨髓	12(13.8)	0(0.0)		
外周血	64(73.6)	60(100.0)		
骨髓+外周血	11(12.6)	0(0.0)		
回输MNC[×10 ⁸ /kg,M(范围)]	6.82(1.10~16.06)	7.01(3.66~13.04)	-0.422	0.673
回输CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg,M(范围)]	2.08(0.54~8.70)	3.13(1.05~9.04)	-5.939	<0.001

注:Ara-C:阿糖胞苷;BCFA方案:白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+阿糖胞苷;BFA方案:白消安+氟达拉滨+阿糖胞苷;MNC:单个核细胞

75.8%~91.4%)、93.3%(95%CI 87.0%~99.6%)(*P*<0.001)(图1B)。MUD-HSCT、MMUD-HSCT组+30d粒细胞植活率分别为97.8%(95%CI 93.5%~100.0%)、100.0%(*P*=0.906),+60d血小板累积植活率分别为93.5%(95%CI 86.4%~100.0%)、92.9%(95%CI 79.4%~100.0%)(*P*=0.981)。

3. GVHD发生情况:至+100d,共34例患者发生aGVHD,中位发生时间为移植后34(14~83)d,其中I度24例,II~IV度10例;aGVHD累积发生率为56.7%(95%CI 43.0%~68.2%),II~IV度aGVHD累积发生率为16.7%(95%CI 8.5%~27.2%)。URD-HSCT组共58例患者存活超过

100d,其中20例发生cGVHD,中位发生时间为移植后5.7(2.7~13.8)个月,其中局限型11例,广泛型9例;2年cGVHD累积发生率为33.3%(95%CI 21.7%~45.4%),广泛型cGVHD累积发生率为15.0%(95%CI 7.3%~25.2%)。MUD-HSCT、MMUD-HSCT组aGVHD累积发生率分别为58.7%(95%CI 42.9%~71.5%)、50.0%(95%CI 21.4%~73.3%)(*P*=0.597),cGVHD累积发生率分别为37.0%(95%CI 23.2%~50.8%)、27.4(95%CI 10.7%~52.0%)(*P*=0.328)。

4. 生存分析:中位随访时间53.8(0.8~127.8)个月,共104例患者存活,其中97例处于LFS状态,auto-HSCT组、URD-HSCT组5年OS率分别为

表 2 无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)组移植相关临床特征

临床特征	结果
HLA 匹配[例(%)]	
8/10 相合	2(3.3)
9/10 相合	12(20.0)
10/10 相合	46(76.7)
供者年龄[岁, M(范围)]	29(21 ~ 47)
供、患者性别[例(%)]	
男供男	35(58.3)
男供女	11(18.3)
女供男	7(11.7)
女供女	7(11.7)
供、患者 ABO 血型[例(%)]	
相合	19(31.7)
主要不合	16(26.7)
次要不合	18(30.0)
主次均不合	7(11.7)
GVHD 预防[例(%)]	
环孢素 A	22(36.7)
他克莫司	38(63.3)

71.7% (95% CI 61.7% ~ 81.7%)、67.8% (95% CI 55.8% ~ 79.8%) ($\chi^2 = 0.346, P = 0.556$), 5年 LFS 率分别为 64.6% (95% CI 54.4% ~ 74.8%)、68.1% (95% CI 56.3% ~ 79.9%) ($\chi^2 = 0.217, P = 0.642$)。auto-HSCT 组、URD-HSCT 组生存曲线见图 2。MUD-HSCT 组、MMUD-HSCT 组 5年 OS 率分别为 71.1% (95% CI 57.8% ~ 84.4%)、57.1% (95% CI 31.2% ~ 83.0%) ($\chi^2 = 1.391, P = 0.238$), 5年 LFS 率分别为 71.5% (95% CI 58.4% ~ 84.6%)、57.1% (95% CI 31.2% ~ 83.0%) ($\chi^2 = 1.189, P = 0.276$)。

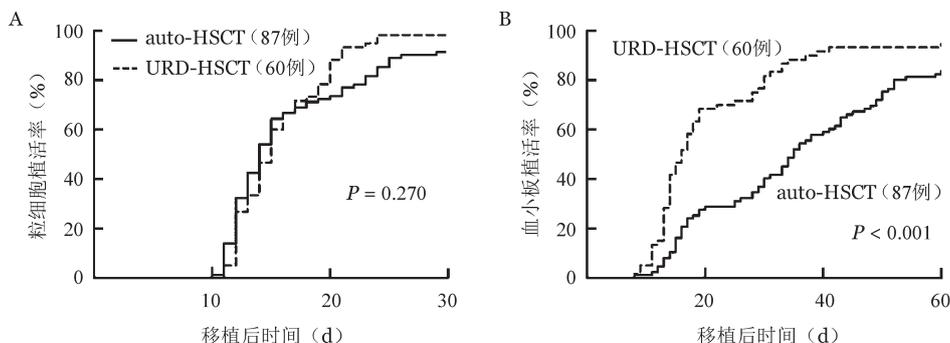
5. 复发: 截止末次随访, auto-HSCT 组、URD-HSCT 组分别有 28、9 例患者复发, 5年累积复发率分别为 31.9% (95% CI 22.2% ~ 42.1%)、15.1% (95% CI 7.4% ~ 25.6%) ($P = 0.015$) (图 3A), 两组中位复发时间分别为 10.9(3.0 ~ 61.2) 个月、13.7

(0.9 ~ 26.6) 个月 ($P = 0.944$)。MUD-HSCT 组、MMUD-HSCT 组累积复发率分别为 15.5% (95% CI 6.7% ~ 27.6%)、14.3% (95% CI 2.0% ~ 37.8%) ($P = 0.929$)。

复发后治疗: 单纯化疗 20 例 (auto-HSCT 组 16 例, URD-HSCT 组 4 例), 化疗+供者淋巴细胞输注 (DLI) 3 例 (均为 URD-HSCT 组), 二次移植 7 例 (auto-HSCT 组 6 例, URD-HSCT 组 1 例); 另有 7 例患者未接受治疗 (auto-HSCT 组 6 例, URD-HSCT 组 1 例)。结局: 12 例治疗后未缓解, 8 例获 CR 后再次复发, 4 例死于治疗相关并发症; 7 例未治疗患者均死亡。截止末次随访, 仅 6 例患者处于 LFS 状态 (均为 auto-HSCT 组, 其中 4 例接受挽救性 allo-HSCT, 2 例接受化疗)。

6. 移植相关死亡: 截止末次随访, auto-HSCT 组、URD-HSCT 组分别有 3、10 例患者死于治疗相关并发症, 5年 TRM 分别为 3.4% (95% CI 0.9% ~ 8.9%)、16.7% (95% CI 8.5% ~ 27.2%) ($P = 0.006$) (图 3B)。auto-HSCT 组、URD-HSCT 组移植相关死亡中位发生时间分别为 5.3 (0.8 ~ 6.8)、5.9 (1.6 ~ 14.0) 个月 ($P = 0.499$)。MUD-HSCT 组、MMUD-HSCT 组 TRM 分别为 13.0% (95% CI 5.2% ~ 24.5%)、28.6% (95% CI 8.2% ~ 53.4%) ($P = 0.167$)。死亡原因: 脑出血 2 例 (auto-HSCT 组和 URD-HSCT 组各 1 例), 血流感染 2 例 (auto-HSCT 组和 URD-HSCT 组各 1 例), 心功能衰竭 1 例 (auto-HSCT 组), 肺感染 5 例 (均为 URD-HSCT 组), aGVHD 2 例 (均为 URD-HSCT 组), 移植相关微血管病 1 例 (URD-HSCT 组)。移植后早期 (+100 d 内) 死亡 3 例 (auto-HSCT 组 1 例, URD-HSCT 组 2 例)。

7. 不同遗传学分组患者 auto-HSCT、URD-



A: 粒细胞植活曲线; B: 血小板植活曲线

图 1 首次完全缓解期成人原发性急性髓系白血病患者自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)后造血重建比较

HSCT后生存比较:遗传学低危患者中,两种移植方式的OS率、LFS率、复发率及TRM差异均无统计学意义($P > 0.05$,表3)。与URD-HSCT相比,遗传学中危患者中,auto-HSCT组复发率较高($P = 0.086$),TRM较低($P = 0.042$),但两种移植方式的OS率、LFS率差异无统计学意义($P > 0.05$,表4)。遗传学高危患者中,auto-HSCT组复发率高于URD-HSCT

组($P = 0.013$),OS率、LFS率、TRM差异均无统计学意义($P > 0.05$,表5)。

讨 论

本研究数据显示:与URD-HSCT相比,成人原发性AML-CR₁患者接受auto-HSCT的复发率较高,但TRM较低,最终两组患者5年OS率及LFS率相

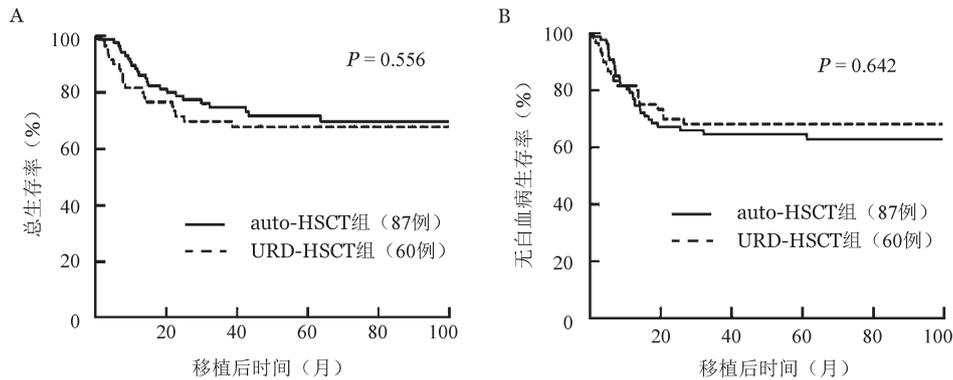


图2 首次缓解期成人原发性急性髓系白血病患者自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)后总生存曲线(A)和无白血病生存曲线(B)

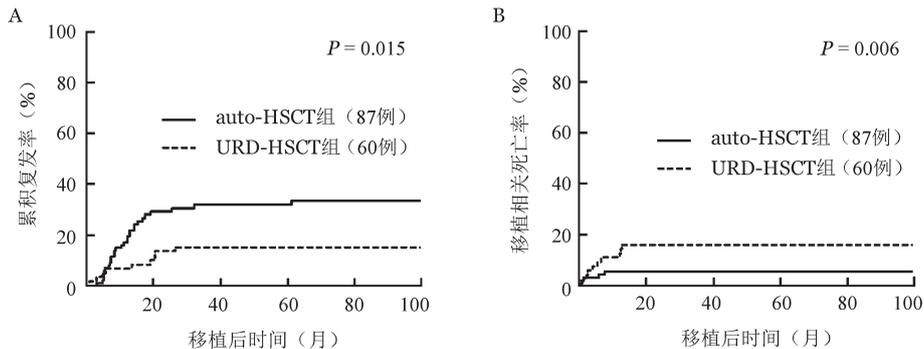


图3 首次缓解期成人原发性急性髓系白血病患者自体造血干细胞移植(auto-HSCT)和无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)后复发(A)和移植相关死亡(B)比较

表3 遗传学低危成人原发AML患者移植后5年OS率、LFS率、复发率及TRM比较[% (95% CI)]

组别	例数	OS率	LFS率	复发率	TRM
auto-HSCT	29	93.1(83.9~100.0)	89.4(78.0~100.0)	5.0(1.2~20.8)	3.4(0.2~15.2)
URD-HSCT	14	78.6(57.0~100.0)	78.6(57.0~100.0)	7.2(0.4~28.7)	14.3(2.1~37.5)
P值		0.184	0.352	0.965	0.196

注:AML:急性髓系白血病;auto-HSCT:自体造血干细胞移植;URD-HSCT:无关供者造血干细胞移植;OS:总生存;LFS:无白血病生存;TRM:移植相关死亡率

表4 遗传学中危成人原发AML患者移植后5年OS率、LFS率、复发率及TRM比较[% (95% CI)]

组别	例数	OS率	LFS率	复发率	TRM
auto-HSCT	32	71.5(54.4~88.6)	63.8(46.6~81.0)	33.1(17.1~50.1)	3.1(0.2~14.0)
URD-HSCT	25	68.0(49.8~86.2)	68.0(49.8~86.2)	12.0(2.9~28.1)	20.0(7.1~37.7)
P值		0.510	0.938	0.086	0.042

注:AML:急性髓系白血病;auto-HSCT:自体造血干细胞移植;URD-HSCT:无关供者造血干细胞移植;OS:总生存;LFS:无白血病生存;TRM:移植相关死亡率

表 5 遗传学高危成人原发 AML 患者移植后 5 年 OS 率、LFS 率、复发率及 TRM 比较 [% (95% CI)]

组别	例数	OS 率	LFS 率	复发率	TRM
auto-HSCT	26	48.9(29.3~68.5)	38.5(19.9~57.1)	57.7(36.0~74.4)	3.8(0.3~16.8)
URD-HSCT	21	60.0(38.2~81.8)	61.0(39.8~82.2)	24.8(8.6~45.2)	14.3(3.4~32.7)
P 值		0.391	0.090	0.013	0.220

注:AML:急性髓系白血病;auto-HSCT:自体造血干细胞移植;URD-HSCT:无关供者造血干细胞移植;OS:总生存;LFS:无白血病生存;TRM:移植相关死亡率

当。亚组分析显示,遗传学低、中危患者接受两种移植方式的 LFS 率相近,而高危患者 auto-HSCT 后复发率较高,最终 LFS 率低于 URD-HSCT 患者。

目前,虽然诸多文献提示 auto-HSCT 及 URD-HSCT 均与 MSD-HSCT 整体疗效相似^[5,11,16-17],但对于缺乏 MSD 的成人 AML-CR₁ 患者,选择 auto-HSCT 或 URD-HSCT 尚无定论;此外,如何权衡两种移植方式的利弊使患者可能获得的 LFS 率最大化也有待商榷。欧洲血液和骨髓移植协作组(EBMT)的大宗病例(auto-HSCT 组 1 202 例,MUD-HSCT 组 1 302 例,MMUD-HSCT 组 375 例)报道^[18]显示:auto-HSCT 组患者 3 年 LFS 率与 MMUD-HSCT 组(48% 对 55%)接近,但均低于 MUD-HSCT 组(58%);三组患者 3 年 OS 率并无显著差异(auto-HSCT 组 64%、MUD-HSCT 组 63%、MMUD-HSCT 组 58%)。遗传学低、中危患者接受 auto-HSCT 及 URD-HSCT 的 OS 率、LFS 率差异无统计学意义;遗传学高危患者接受 auto-HSCT 后复发率高达 64%,最终导致 LFS 率显著低于 MUD-HSCT 组(34% 对 52%),但 OS 率相当(50% 对 54%)。上述结果与本研究相似。

Beyar-Katz 等^[19]报道遗传学低危患者 auto-HSCT 后 1 年 LFS 率、OS 率分别为 88%、96%,提示低危 AML 似乎更适合行 auto-HSCT,但目前尚无前瞻性临床试验证实。高危患者远期复发率较高,Yoon 等^[20]报道高危 AML-CR₁ 患者 auto-HSCT 后 5 年 LFS 率为 0,显著低于 MUD-HSCT(48.4%),而导致 auto-HSCT 患者 LFS 率极低的主要原因是移植后复发率极高(87.1%)。本组病例数据与此类似,提示高危 AML 患者因移植后较高的复发率并不适合 auto-HSCT,如果缺乏 MSD 及 URD 则应考虑单倍型移植或脐血干细胞移植。

中危 AML 患者 CR₁ 期的巩固治疗选择目前争议颇多,焦点主要集中于选择化疗还是移植,以及移植方式的选择。Limvorapitak 等^[21]研究结果显示中危组患者接受 MSD-HSCT 的生存率最高,

auto-HSCT 和 URD-HSCT 的疗效相当,化疗组生存率最低。日本学者 Mizutani 等^[22]研究数据显示:auto-HSCT 组复发率较高,但与较低的 TRM 相抵消,5 年 OS 率、LFS 率与 MUD-HSCT 组相当,这与我们的结果相似。遗憾的是我们的病例来自于 auto-HSCT 和 URD-HSCT 患者,无法比较这两种移植方式与 MSD-HSCT 以及化疗间的利弊。目前尚待解决的难题在于如何在异质性较强的中危组患者中遴选出相对高危的患者。近期有文献报道,化疗后 MRD 能很好地预测复发^[11,23],因此,根据化疗过程中 MRD 情况来选择 CR₁ 期的治疗策略可能是比较理想的模式^[12]。本组患者 MRD 数据不完整,无法分析不同移植方式的预后与 MRD 间的关系。

近年来,随着移植理论和技术的提高,MUD-HSCT 的整体疗效已经和 MSD-HSCT 相当,但 MMUD-HSCT 后的 GVHD、感染等并发症发生率仍较高,由此带来 TRM 较高等风险,仍是尚需解决的“绊脚石”。近期一篇 Meta 分析显示,与 MUD-HSCT 相比,MMUD-HSCT 后 II~IV 度 aGVHD 的发生率增高,OS 率显著降低^[6]。来自国际血液与骨髓移植研究中心(CIBMTR)的大宗病例研究亦有类似报道^[24]。我们的小规模数据显示:MMUD-HSCT 与 MUD-HSCT 的植活率、GVHD 发生率相当,前者 TRM 发生率较高,OS 率较低,但差异并无统计学意义,还需要更多病例资料来进一步证实。

本研究存在病例数较少、研究数据为回顾性、存在选择偏倚等缺陷。另外,本研究没有将其他替代供者移植(如单倍型移植)纳入分析,故无法比较不同替代供者与 auto-HSCT 间的优缺点。此外,部分患者缺失 MRD 资料,无法分析其与预后的关系。

综上所述,auto-HSCT 和 URD-HSCT 在复发和 TRM 方面各有优缺点,但对缺乏 MSD 的成人原发性 AML-CR₁ 患者,两种移植方式可获得相似的生存率;如何依据遗传学分组及两种移植方式的利弊来制定 AML-CR₁ 的治疗策略尚需积累更多的病例资料及前瞻性临床试验来进一步阐明。

参考文献

- [1] Hansen JA, Clift RA, Thomas ED, et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia [J]. *N Engl J Med*, 1980, 303 (10): 565-567. DOI: 10.1056/NEJM198009043031007.
- [2] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? The 2016 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53 (9): 1139-1148. DOI: 10.1038/s41409-018-0153-1.
- [3] Elmariah H, Pratz KW. Role of alternative donor allogeneic transplants in the therapy of acute myeloid leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15 (7): 959-966. DOI: 10.6004/jncn.2017.0119.
- [4] Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission [J]. *Blood*, 2016, 127 (1): 62-70. DOI: 10.1182/blood-2015-07-604546.
- [5] 姚剑峰, 张桂新, 申昱妍, 等. HLA-10/10相合无关供者与同胞供者造血干细胞移植治疗成人急性髓系白血病疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(6): 460-466. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.007.
- [6] Kekre N, Mak KS, Stopsack KH, et al. Impact of HLA-mismatch in unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a Meta-analysis [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (6): 551-555. DOI: 10.1002/ajh.24342.
- [7] Sebastian Schäfer H, Finke J. Mismatched unrelated alternative donors for hematological malignancies [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53(2): 77-81. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.009.
- [8] 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(1)--适应症、预处理方案及供者选择(2014年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775-780. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.029.
- [9] Ganzel C, Rowe JM. Revisiting autologous transplantation in acute myeloid leukemia [J]. *Curr Opin Hematol*, 2018, 25 (2): 95-102. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000408.
- [10] Lazarus HM, El Jurdi N. Autologous hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: An obsolete or re-surfacing concept? [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2017, 30 (4): 327-332. DOI: 10.1016/j.beha.2017.09.005.
- [11] Yao J, Zhang G, Liang C, et al. Combination of cytogenetic classification and MRD status correlates with outcome of autologous versus allogeneic stem cell transplantation in adults with primary acute myeloid leukemia in first remission [J]. *Leuk Res*, 2017, 55: 97-104. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.026.
- [12] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129 (4): 424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [13] 沈梯, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准[M]. 4版. 北京: 科学出版社, 2018: 97-110.
- [14] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes [J]. *Blood*, 2009, 114 (5): 937-951. DOI: 10.1182/blood-2009-03-209262.
- [15] Deeg HJ, Storb R. Graft-versus-host disease: pathophysiological and clinical aspects [J]. *Annu Rev Med*, 1984, 35: 11-24. DOI: 10.1146/annurev.me.35.020184.000303.
- [16] Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003, 9 (4): 215-233. DOI: 10.1053/bbmt.2003.50026.
- [17] Zhao Y, Chen X, Feng S. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (9): e285-e292. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.04.027.
- [18] Saraceni F, Labopin M, Gorin NC, et al. Matched and mismatched unrelated donor compared to autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a retrospective, propensity score-weighted analysis from the ALWP of the EBMT [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 79. DOI: 10.1186/s13045-016-0314-x.
- [19] Beyar-Katz O, Lavi N, Ringelstein-Harlev S, et al. Superior outcome of patients with favorable-risk acute myeloid leukemia using consolidation with autologous stem cell transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(10): 2449-2456. DOI: 10.1080/10428194.2019.1594214.
- [20] Yoon JH, Kim HJ, Park SS, et al. Long-term clinical outcomes of hematopoietic cell transplantation for intermediate-to-poor-risk acute myeloid leukemia during first remission according to available donor types [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (25): 41590-41604. DOI: 10.18632/oncotarget.15295.
- [21] Limvorapitak W, Barnett MJ, Hogge DE, et al. Outcomes of intermediate risk karyotype acute myeloid leukemia in first remission undergoing autologous stem cell transplantation compared with allogeneic stem cell transplantation and chemotherapy consolidation: a retrospective, propensity-score adjusted analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (11): e481-e491. DOI: 10.1016/j.clml.2018.07.290.
- [22] Mizutani M, Takami A, Hara M, et al. Comparison of autologous and unrelated transplants for cytogenetically normal acute myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(9): 1447-1454. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.008.
- [23] Balsat M, Renneville A, Thomas X, et al. Postinduction minimal residual disease predicts outcome and benefit from allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia with NPM1 mutation: A Study by the Acute Leukemia French Association Group [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (2): 185-193. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1875.
- [24] Saber W, Opie S, Rizzo JD, et al. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia [J]. *Blood*, 2012, 119 (17): 3908-3916. DOI: 10.1182/blood-2011-09-381699.

(收稿日期:2019-11-25)

(本文编辑:徐茂强)