

非血缘脐血移植挽救治疗难治复发成人急性白血病的疗效分析

褚先登 陈二玲 朱小玉 汤宝林 郑昌成 宋闯迪
张旭晗 童娟 皖湘 张磊 刘会兰 孙自敏

【摘要】 目的 探讨非血缘脐血移植(UCBT)挽救治疗难治复发急性白血病(AL)患者的临床疗效和安全性。方法 回顾性分析2009年11月至2017年5月22例行UCBT挽救治疗的难治复发成人AL患者的临床资料,全部患者采用清髓性预处理方案,均采用环孢素A/短程霉酚酸酯方案预防GVHD。结果 ①22例患者中男9例,女13例,中位年龄23(15~44)岁;中位体重52.5(43~82)kg。所有患者回输脐血有核细胞中位数为 $3.07(1.71\sim 5.30)\times 10^7/\text{kg}$ (受者体重),CD34⁺细胞中位数为 $1.60(0.63\sim 3.04)\times 10^5/\text{kg}$ (受者体重)。②移植后42 d髓系累积植入率为95.5%(95%CI 45.2%~99.7%),中位植入时间为19(13~27)d;移植后120 d血小板累积植入率为81.8%(95%CI 54.2%~93.6%),中位植入时间为42(20~164)d。③II~IV度、III~IV度急性GVHD发生率以及慢性GVHD 2年累积发生率分别为36.4%、13.6%和40.3%。④移植后180 d移植相关死亡率为22.7%;2年累积复发率为18.7%(95%CI 3.6%~42.5%),2年累积无病生存率及累积总生存率分别为53.7%和58.1%。结论 对于常规化疗无效的难治复发成人AL患者,初步结果显示采用UCBT安全、有效。

【关键词】 造血干细胞移植; 白血病,急性; 抗药性,肿瘤; 复发; 生存
基金项目:国家自然科学基金(81470350)

Efficacy analysis of unrelated cord blood transplantation in the treatment of refractory and relapsed adult acute leukemia Chu Xiandeng, Chen Erling, Zhu Xiaoyu, Tang Baolin, Zheng Changcheng, Song Kaidi, Zhang Xuhan, Tong Juan, Wan Xiang, Zhang Lei, Liu Huilan, Sun Zimin. Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

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

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and safety of unrelated umbilical cord blood transplantation (UCBT) in the treatment of refractory and relapsed acute leukemia (AL) patients. **Methods** The clinical data of 22 refractory and relapsed AL patients who were treated with UCBT as salvage therapy from November 2009 to May 2017 were retrospectively analyzed. All patients received a myeloablative conditioning regimen for prevention of graft-versus-host disease (GVHD) with cyclosporine A (CSA)/short course of mycophenolate mofetil (MMF). **Results** ①Of 22 patients, 9 cases were male and 13 female. The median age was 23 (15–44) years and median weight of 52.5 (43–82) kg. All patients were transplanted with a median umbilical cord blood nucleated cells of $3.07(1.71\sim 5.30)\times 10^7/\text{kg}$ (by weight), the median CD34⁺ cells was $1.60(0.63\sim 3.04)\times 10^5/\text{kg}$ (by weight). ②The myeloid cumulative implantation rate was 95.5% (95%CI 45.2–99.7%) after transplantation of 42 d, with the median implantation time of 19 (13–27) d. The platelet cumulative implantation rate after transplantation of 120 d was 81.8% (95%CI 54.2–93.6%), the median implantation time of 42 (20–164) d. ③The incidence of II–IV, III–IV aGVHD and the 2 year cumulative incidence of cGVHD were 36.4%, 13.6% and 40.3% respectively. ④The transplant related mortality (TRM) after transplantation of 180d was 22.7%, 2 year cumulative rate of relapse was 18.7% (95%CI 3.6–42.5%), 2 year disease-free survival rate (DFS) and overall survival rate (OS) were 53.7% and 58.1%, respectively. **Conclusion** The preliminary results show that the use of UCBT is safe and effective for refractory and relapsed AL patients who fail to respond to conventional chemotherapy.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, acute; Drug resistance, neoplasm; Relapse; Survival

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81470350)

对于难治复发(包括原发耐药)成人急性白血病(AL),造血干细胞移植是目前唯一有效的挽救方法^[1]。HLA全相合同胞供者的allo-HSCT因其植入快、植入率高和重度GVHD发生率低等优点作为造血干细胞移植的首选移植类型,而非血缘脐血移植(unrelated cord blood transplantation, UCBT)因非血缘脐血查询便捷、获得及时是一种很好的替代方法^[2-5]。在本研究中我们就本中心行UCBT治疗难治复发成人AL患者进行临床疗效分析。

病例及方法

1. 病例:收集2009年11月30日至2017年5月31日未缓解状态下行UCBT的22例AL患者(>14岁)资料,急性淋巴细胞白血病及急性髓系白血病各11例,其中7例患者存在髓外浸润。22例患者中男9例,女13例,中位年龄23(15~44)岁;中位体重52.5(43~82)kg。所有患者均经骨髓细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学(MICM)确诊。复发后未缓解患者14例,难治患者8例(其中原发耐药3例)。3例患者检出费城染色体(2例p190,1例p210),染色体复杂核型1例,融合基因AML1-ETO及CEBPA双突变各1例,MLL-AF6伴EVII突变1例。

2. 预处理及GVHD的预防:22例患者均采用清髓性预处理方案,其中全身照射+阿糖胞苷+环磷酰胺(TBI+Ara-C+CY)13例、氟达拉滨+白消安+环磷酰胺(Flu+BU+CY)9例^[6-7]。对于曾发生中枢神经系统白血病(CNSL)或发生风险较高的3例患者加用卡氮芥(BCNU 250 mg/m²)。22例患者均采用环孢素A+短程霉酚酸酯方案预防GVHD^[6-7]。

3. 移植后微小残留病(MRD)的检测和干预:移植后1、2、3、4、6、9、12、15、18、21、24、30和36个月行骨髓象、MRD(流式细胞术)、染色体、移植前伴有的特异性肿瘤基因、WTI定量和(或)嵌合状态[短串联重复序列PCR(STR-PCR)]等检测,如果出现MRD阳性、分子生物学和血液学复发,立即减停免疫抑制剂、加用靶向治疗药和干扰素20~50 μg/d,皮下注射7~14 d,或加用乌苯美司治疗。

4. 植入评定及检测:连续3 d ANC≥0.5×10⁹/L的第1天为髓系植入时间;连续7 d不输注外源血小

板且PLT≥20×10⁹/L时计为血小板植入时间。以STR-PCR检测患者移植后7、14、21 d外周血及28 d骨髓,监测供受者嵌合体变化。移植后42 d ANC<0.5×10⁹/L同时STR-PCR检测供者细胞比例<5%定义为原发性植入失败。急性GVHD(aGVHD)及慢性GVHD(cGVHD)的诊断和分级采用文献[8]标准。

5. 支持及对症处理:真菌感染、肝静脉闭塞症、疱疹病毒感染、肺孢子虫病的预防及血制品应用见文献[6-7]。

6. 随访:随访方式为门诊及电话随访。随访截止日期为2017年11月30日。累积无病生存时间:自干细胞回输当天至疾病复发或由于疾病进展导致患者死亡的时间;总生存时间:自干细胞回输当天至因任何原因导致患者死亡的时间。

7. 统计学处理:应用SPSS 17.0及R 3.2.2软件进行统计学分析。以t检验分析满足正态计量资料,以秩和检验分析偏态计量资料。以χ²检验分析分类资料,以Kaplan-Meier进行生存曲线分析,Log-rank检验进行组间生存比较。以R软件竞争风险模型计算累积复发率、移植相关死亡率(TRM)、血小板及髓系植入率、GVHD累积发生率。P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 移植特征:所有移植用脐血均来自中国公共脐血库,脐血与受者HLA 6/6、5/6和4/6相合分别为2例、7例和13例(表1)。回输总有核细胞中位数为3.07(1.71~5.30)×10⁷/kg(受者体重),回输CD34⁺细胞中位数1.60(0.63~3.04)×10⁵/kg(受者体重)。脐血均通过受者中心静脉导管输注。

2. 植入情况:22例患者中21例在移植后42 d内获得髓系植入,累积植入率为95.5%(95%CI 45.2%~99.7%),中位髓系植入时间为19(13~27)d;18例在移植后120 d内获得血小板植入,累积植入率为81.8%(95%CI 54.2%~93.6%),中位血小板植入时间为42(20~164)d(表1)。

3. 植入前综合征(PES)及GVHD情况:16例患者在移植后5~15 d诊断PES,累积发生率73.5%(95%CI 46.1%~82.9%),14例患者经甲泼尼龙

0.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹治疗后症状得到控制,2例患者激素治疗无效后以CD25单抗治疗,其中1例好转,1例迁延为IV度肠道aGVHD。脐血植入后发生II~IV度aGVHD的患者8例,累积发生率36.4%(95%CI 16.9%~56.2%),III~IV度aGVHD的患者3例,累积发生率13.6%(95%CI 3.3%~31.4%)。移植后存活时间>100 d的19例患者中有6例发生cGVHD,2年累积发生率40.3%(95%CI 12.1%~67.6%),其中4例为局限型,2例为广泛型(1例经治疗后控制,1例因肺部感染死亡)(表1)。

4. 其他并发症:6例患者在粒细胞缺乏期发生

血流感染,其中4例为革兰阴性杆菌感染(1例死于感染进展),2例为革兰阳性球菌感染。4例患者在移植过程中确诊肺部感染,其中3例死于感染进展。14例患者在移植后30~180 d发生巨细胞病毒血症,其中1例移植后6个月发生带状疱疹。发生出血性膀胱炎5例,脑出血并死亡1例(表1)。全部患者均未发生血栓性微血管病变、间质性肺炎及肝静脉闭塞症。

5. 转归:22例移植患者180 d TRM为22.7%(图1),2年累积复发率为18.7%(95%CI 3.6%~42.5%)(图2)。22例患者中现存活14例,2年累积

表1 行非血缘脐血移植挽救治疗的22例难治复发急性白血病患者的主要临床特征

例号	年龄(岁)	性别	移植前状态	HLA相合位点	回输有核细胞数($\times 10^7/\text{kg}$)	回输CD34 ⁺ 细胞数($\times 10^5/\text{kg}$)	髓系植入时间(d)	血小板植入时间(d)	PES	GVHD	其他并发症	转归
1	31	男	复发	4/6	5.30	2.20	22	42	未发生	无	无	死亡
2	30	男	复发	4/6	3.30	1.78	19	42	发生	无	无	生存
3	18	女	未缓解	6/6	3.03	2.91	16	29	发生	无	CMV血症、带状疱疹	生存
4	23	男	复发	4/6	3.99	1.60	21	43	发生	I度aGVHD	CMV血症	生存
5	37	女	复发	4/6	2.08	0.83	20	62	发生	I度aGVHD	血流感染	生存
6	16	女	复发	5/6	4.39	2.63	13	20	发生	II度aGVHD	CMV血症、出血性膀胱炎	死亡
7	23	女	复发	4/6	4.60	1.84	16	43	发生	III度aGVHD、局限cGVHD	CMV血症、肺部感染	生存
8	31	女	复发	5/6	4.17	1.54	17	42	发生	局限cGVHD	CMV血症、血流感染	生存
9	20	男	复发	6/6	3.10	3.04	19	39	发生	II度aGVHD	CMV血症	生存
10	44	男	未缓解	5/6	2.55	0.64	23	—	未发生	无	肺部感染	死亡
11	16	男	未缓解	4/6	4.04	2.85	17	36	未发生	无	CMV血症、出血性膀胱炎、血流感染	生存
12	18	女	复发	4/6	3.74	1.68	18	38	未发生	II度aGVHD	CMV血症、出血性膀胱炎	生存
13	36	女	未缓解	4/6	2.17	0.63	27	66	发生	无	CMV血症	生存
14	17	女	未缓解	5/6	2.52	1.51	—	—	未发生	无	血流感染	死亡
15	43	女	复发	4/6	1.71	0.99	19	58	发生	无	CMV血症	生存
16	15	女	未缓解	5/6	3.10	1.60	24	120	发生	无	CMV血症、血流感染	生存
17	26	女	复发	4/6	3.56	1.50	16	26	发生	广泛cGVHD	CMV血症、出血性膀胱炎	生存
18	21	女	未缓解	5/6	2.38	1.17	20	—	未发生	II度aGVHD	脑出血	死亡
19	18	男	未缓解	4/6	2.25	1.80	17	164	发生	III度aGVHD、局限cGVHD	CMV血症、肺部感染	死亡
20	32	男	复发	4/6	2.45	1.79	17	36	发生	IV度aGVHD、局限cGVHD	无	死亡
21	19	男	复发	5/6	2.76	1.41	21	96	发生	II度aGVHD、广泛cGVHD	血流感染、肺部感染	死亡
22	29	女	复发	4/6	2.43	0.70	22	46	发生	无	CMV血症、出血性膀胱炎	生存

注:PES:植入前综合征;CMV:巨细胞病毒;—:无数据

无病生存、总生存率分别为 53.7%和 58.1%(图 3)。

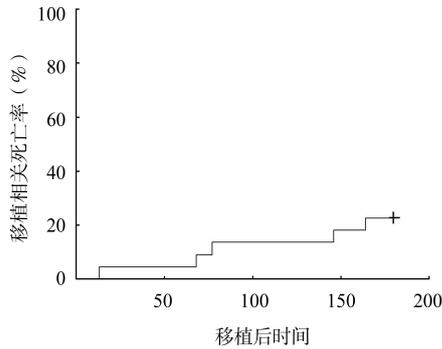


图 1 行非血缘脐血移植挽救治疗的 22 例难治复发急性白血病患者移植后 180 d 移植相关死亡统计曲线

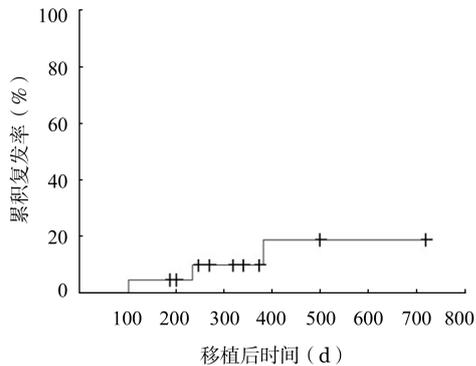


图 2 行非血缘脐血移植挽救治疗的 22 例难治复发急性白血病患者移植后 2 年累积复发统计曲线

讨 论

难治复发 AL 如何治疗一直是困扰血液科医师的一大难题。以往的经验表明,单纯的化疗效果极其有限,即使不断改进化疗方案,再诱导的完全缓解率仍很低^[1,9],CAR-T 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞、NK 细胞等免疫细胞治疗也难以使患者长期生存。allo-HSCT 挽救治疗目前仍是给予此类患者

长期生存机会的唯一治疗方法。对于这些急需尽早进行 allo-HSCT 的患者,如没有 HLA 全相合同胞供者,非血缘脐血以查询便捷、获得及时、HLA 配型相合程度要求低等优点,可以作为该类患者的选择。

难治复发 AL 患者 allo-HSCT 后影响疗效的三大问题:①植入:移植时患者白血病细胞负荷量大和患者经过多次化疗骨髓基质细胞损伤等,导致造血干细胞不能植活。本组患者均采用清髓性预处理,根据患者既往治疗用药情况选择 TBI 或化疗的预处理方案,未使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG),采用环孢素 A+短程霉酚酸酯方案预防 GVHD,这样可最大限度地清除肿瘤细胞、摧毁受者的免疫系统,同时尽量保护脐血中有限的 T 淋巴细胞,从而使移植后髓系植入率达 95.5%。但与国内报道的其他移植类型相比,UCBT 髓系及血小板植入中位时间仍慢于接受 HLA 全相合同胞供者 allo-HSCT 患者(19 d 对 12 d,42 d 对 13 d)^[10]和亲缘单倍型 allo-HSCT(19 d 对 12 d,42 d 对 15 d)^[11],而这对患者而言意味着更长的危险期。②UCBT 后移植相关并发症及死亡:本组 22 例患者 UCBT 后 180 d 内移植相关死亡 5 例,其中感染死亡 4 例(原发耐药伴诱导治疗 5 个疗程以上 3 例,早期复发未诱导 1 例)、脑出血 1 例(该例患者移植前伴有髓外多处浸润),TRM 22.7%,高于本中心成人 AL 缓解期接受 UCBT 的患者。1 年内移植相关死亡 6 例(病死率 27.3%),占本组死亡患者的 66.7%。难治复发 AL 患者移植时常处于粒细胞减低或缺乏状态,同时伴有白血病细胞的全身浸润,对确诊难治的 AL 患者应该尽快进行移植挽救治疗,多次的诱导治疗将增加移植过程中感染和脏器功能衰竭的机会,直接影响移植疗效。③复发:本组 22 例患者 2 年累积复发率为

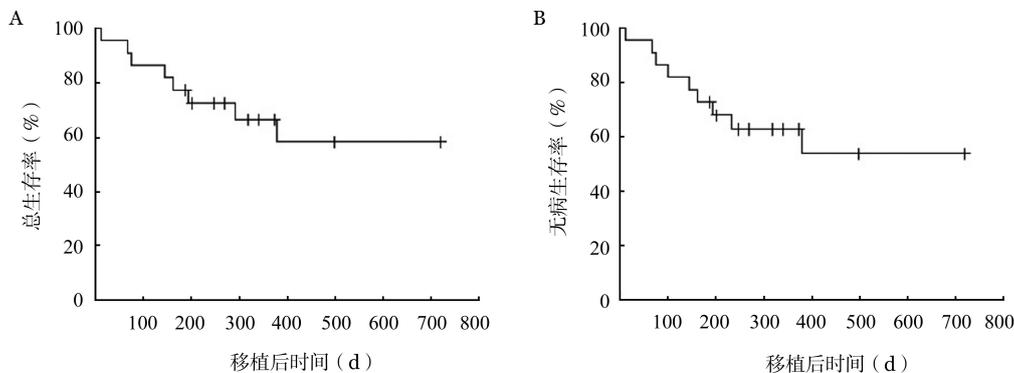


图 3 行非血缘脐血移植挽救治疗的 22 例难治复发急性白血病患者移植后 2 年总生存(A)和无病生存(B)曲线

18.7%,明显低于Luo等^[10]报道的接受HLA全相合同胞供者allo-HSCT治疗的难治复发白血病患者(49.9%),同时也低于接受单倍型allo-HSCT的患者(36.6%)^[12]。UCBT后可以产生较强的移植物抗白血病效应(GVL),2016年美国西雅图骨髓移植中心回顾性分析584例AL患者资料,将患者分为UCBT、非血缘HLA相合和非血缘HLA 9/10位点相合三组,结果显示UCBT组患者的无病生存率和总生存率均明显高于后两组,而复发率则明显低于后两组,可见UCBT后产生的GVL作用可以清除患者体内的MRD,以降低移植后的复发率^[13]。

分析本组UCBT后复发率低的可能原因为:

①清髓性预处理和不含ATG的弱化预防GVHD方案,可最大限度地清除肿瘤细胞,在利于植入的同时加快免疫重建,使移植后早期复发率下降;②本组脐血与受者HLA(A、B、DR)6个位点相合仅2例,20例不全相合,HLA不全相合移植后增强了GVL效应;③本组22例患者中16例(73.5%)发生PES,PES可能具有GVL作用。

综上,对于常规化疗无效的成人难治复发AL患者尽快采用造血干细胞移植挽救治疗是一种有效的方法,如没有HLA全相合同胞供者,UCBT是该类患者较好的选择,本组UCBT的初步结果显示其安全、有效。

参考文献

- [1] 段明辉,张岩,张梅,等. CLAG方案治疗33例难治复发急性髓系白血病的疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 571-575. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.006.
- [2] Ooi J. Cord blood transplantation in adults [J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 44(10):661-666. DOI: 10.1038/bmt.2009.282.
- [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] Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2010, 11(7): 653-660. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70127-3.
- [5] Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study [J]. Lancet, 2007, 369 (9577): 1947- 1954. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60915-5.
- [6] 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.
- [7] 孙自敏,刘会兰,耿良权,等. TBI为主的不含ATG的清髓性预处理方案在非血缘脐血移植治疗成人恶性血液病中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2012, 92(24): 1660-1664. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012. 24.002.
- [8] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus conference on acute GVHD grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.
- [9] Thol F, Schlenk RF, Heuser M, et al. How I treat refractory and early relapsed acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2015, 126 (3): 319-327. DOI: 10.1182/blood-2014-10-551911.
- [10] Luo Y, Xiao H, Lai X, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low- dose anti- T- lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT [J]. Blood, 2014, 124(17): 2735-2743. DOI: 10.1182/blood-2014-04-571570.
- [11] Mo XD, Tang BL, Zhang XH, et al. Comparison of outcomes after umbilical cord blood and unmanipulated haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with high-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Cancer, 2016, 139 (9): 2106-2115. DOI: 10.1002/ijc.30249.
- [12] 王昱,刘代红,刘开彦,等. 单倍型异基因造血干细胞移植治疗难治/复发急性白血病患者疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (11): 917- 921. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.11.007.
- [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:2017-10-13)

(本文编辑:刘志红)