

异基因造血干细胞移植治疗无原始细胞过多骨髓增生异常综合征91例临床分析

俞瑜 张晓辉 王昱 陈欢 韩伟 陈瑶 张圆圆 陈育红 莫晓冬 付海霞

闫晨华 孙于谦 王峰蓉 王景枝 刘开彦 黄晓军 许兰平

北京大学人民医院血液科,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,北京 100044

通信作者:许兰平,Email:lpxu_0415@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81670167、81530046、81621001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.013

Outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome without excess blasts

Yu Yu, Zhang Xiaohui, Wang Yu, Chen Huan, Han Wei, Chen Yao, Zhang Yuanyuan, Chen Yuhong, Mo Xiaodong, Fu Haixia, Yan Chenhua, Sun Yuqian, Wang Fengrong, Wang Jingzhi, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun, Xu Lanping

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hematological Diseases, Beijing 100044, China

Corresponding author: Xu Lanping, Email: lpxu_0415@sina.com

骨髓增生异常综合征(MDS)是以病态造血、外周血细胞减少为主要特征的克隆性血液系统疾病^[1]。较低危组MDS患者的主要治疗目标是纠正血细胞减低、减轻输血依赖、延缓疾病进展以及改善生活质量^[2]。这部分患者主要接受促红细胞生成素(EPO)、来那度胺(LFN)、去甲基化药物(HMA)、免疫抑制剂等药物治疗,合并严重血细胞减少、经其他治疗无效的患者推荐异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),但针对血细胞减低、较低危组MDS患者移植治疗的报道不多,allo-HSCT后的疗效及预后影响因素尚不明确^[3]。亲缘全相造血干细胞移植(MRD-HSCT)、非亲缘全相造血干细胞移植(MUD-HSCT)、单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗较高危组MDS的疗效接近^[4-6],国内暂时缺乏较低危组MDS患者相关报道。本研究对91例接受allo-HSCT的无原始细胞过多MDS患者进行回顾性分析。

病例与方法

1. 病例资料:本研究纳入2005年4月至2018年11月于我院造血干细胞移植中心接受allo-HSCT的91例MDS患者。纳入标准:①诊断符合《骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)》^[3];②移植前骨髓原始细胞低于5%;③合并2/3系严重血细胞减低或单系严重血细胞减低伴不良预后特征的细胞遗传学异常;④排除合并严重肺、心、肝、肾疾病或任何活动性感染的患者。严重血细胞减低定义如下:PLT < 20×10⁹/L,ANC < 0.5×10⁹/L,HGB < 60 g/L或红细

胞输注依赖。MRD-HSCT 20例,haplo-HSCT 61例,MUD-HSCT 10例(HLA 10/10相合6例,HLA 9/10相合4例)。患者一般资料见表1。

2. 预处理方案:17例MRD-HSCT患者采用改良白消安+环磷酰胺方案,60例haplo-HSCT、1例MRD-HSCT及全部10例MUD-HSCT患者均采用白消安+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)方案^[7],2例MRD-HSCT患者采用改良白消安+氟达拉滨方案^[8],1例haplo-HSCT患者采用全身照射(TBI)+环磷酰胺+ATG方案^[9]。

3. 造血干细胞采集和回输:①骨髓联合外周血干细胞移植80例:供者经G-CSF动员,用药第4天采集、回输骨髓,第5天采集、回输外周血造血干细胞。②外周血干细胞移植11例:供者经G-CSF动员,用药第4~5天采集外周血造血干细胞输注。回输外周血单个核细胞(PBMNC)中位数为8.18(4.80~13.32)×10⁸/kg,CD34⁺细胞中位数为2.53(0.41~9.20)×10⁶/kg。

4. 移植抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A+短程甲氨蝶呤+霉酚酸酯方案^[10]。

5. 评估标准和评价指标:植活标准:移植后ANC > 0.5×10⁹/L连续3d为粒细胞植活,PLT > 20×10⁹/L连续7d且脱离血小板输注为血小板植活。以性别染色体、DNA指纹图、ABO血型检查作为植入判定的指标。GVHD的诊断标准参照文献^[11-12]。

6. 随访:随访截止时间为2019年2月20日,采用电话随

表1 91例无原始细胞过多骨髓增生异常综合征患者造血干细胞移植前基线资料[例(%)]

指标	MRD-HSCT 组(20例)	haplo-HSCT 组(61例)	MUD-HSCT 组(10例)	χ^2 值	P值
性别				4.213	0.122
男	15(75.0)	31(50.8)	7(70.0)		
女	5(25.0)	30(49.2)	3(30.0)		
年龄				5.881	0.053
≤30岁	5(25.0)	34(55.7)	4(40.0)		
>30岁	15(75.0)	27(44.3)	6(60.0)		
IPSS分组				0.664	0.718
中危1	15(75.0)	49(80.3)	7(70.0)		
中危2	5(25.0)	12(19.7)	3(30.0)		
染色体核型				0.837	0.658
非常好/好	9(45.0)	34(55.7)	5(50.0)		
中	6(30.0)	14(23.0)	2(20.0)		
差	3(15.0)	11(18.0)	2(20.0)		
极差	2(10.0)	2(3.3)	1(10.0)		
HGB				2.918	0.232
≥80 g/L	8(40.0)	13(21.3)	2(20.0)		
<80 g/L	12(60.0)	48(78.7)	8(80.0)		
PLT				0.450	0.799
≥20×10 ⁹ /L	6(30.0)	23(37.7)	4(40.0)		
<20×10 ⁹ /L	14(70.0)	38(62.3)	6(60.0)		
ANC				4.289	0.117
≥0.8×10 ⁹ /L	6(30.0)	27(44.3)	7(70.0)		
<0.8×10 ⁹ /L	14(70.0)	34(55.7)	3(30.0)		
移植前病程				0.401	0.818
≤2年	10(50.0)	31(50.8)	4(40.0)		
>2年	10(50.0)	30(49.2)	6(60.0)		
移植年份				7.318	0.026
≤2013年	5(25.0)	12(19.7)	6(60.0)		
>2013年	15(75.0)	49(80.3)	4(40.0)		

注:MRD-HSCT:亲缘全相合移植;MUD-HSCT:非亲缘全相合移植;haplo-HSCT:单倍型移植

访及查阅门诊/住院病历方式获得患者生存信息。总生存(OS)及无病生存(DFS)均从造血干细胞回输之日计算。

7. 统计学处理:采用SPSS 24.0及R 3.3.3软件进行数据分析,Kaplan-Meier生存曲线计算OS率、DFS率、非复发死亡率(NRM),率的比较应用Log-rank检验。植活率、GVHD发生率、复发率(RR)采用竞争风险模型进行分析,率的比较采用Gray检验。采用Cox回归探究影响OS相关危险因素。单因素Cox回归取 $P < 0.1$ 为差异有统计学意义。将有意义的变量纳入多因素Cox回归分析,多因素Cox回归取 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 植入情况:竞争风险模型计算显示,移植后30 d粒细胞累积植活率为(97.80±0.03)%,中位植活时间为13(9~24)d;移植后100 d血小板累积植活率为(92.31±0.08)%,中

位植活时间为16(8~299)d。至随访截止,粒细胞、血小板植活率分别为97.8%(89/91)、93.4%(85/91)。2例粒细胞未植活患者均于移植后早期死亡;6例血小板未植活患者中,2例移植后早期死亡,1例移植后299 d延迟植活,3例再次回输外周血干细胞(均未获得血小板植活,其中2例早期死亡)。

2. 移植相关主要并发症:移植后100 d内Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD累积发生率为(18.68±0.17)%,Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD累积发生率为(7.69±0.08)%。移植后3年慢性GVHD累积发生率为(34.57±0.30)%,其中广泛型慢性GVHD累积发生率为(17.56±0.21)%。

3. 预后及随访情况:移植后3年OS率、DFS率分别为(82.7±4.1)%、(81.5±4.2)%,3年累积复发率为(1.15±0.01)%,NRM为(17.3±4.1)%。移植后早期死亡2例,死因分别为颅内出血、严重感染。MRD-HSCT组、haplo-HSCT组、MUD-HSCT组移植后3年OS率分别为(84.7±8.1)%、(86.1±4.6)%、(53.3±17.6)%($\chi^2 = 6.851, P = 0.033$),3年DFS率分别为(84.7±8.1)%、(84.4±4.8)%、(53.3±17.6)%($\chi^2 = 6.221, P = 0.045$)。

外周血干细胞联合骨髓输注组(80例)、外周血干细胞输注组(11例)移植后3年累积复发率分别为(1.30±0.02)%、0%,差异无统计学意义($P = 0.762$)。

4. 移植后OS影响因素的单因素分析:单因素Cox回归分析结果显示,对移植后OS有显著影响因素包括供者类型、移植年份($P = 0.054, P = 0.001$),移植年份较早、接受MUD-HSCT的患者OS较差(表2)。

haplo-HSCT组中,HLA配型3/6、4/6~5/6、6/6相合患者分别为42、16、3例,HLA配型3/6相合、4/6~5/6相合haplo-HSCT患者移植后3年OS率分别为(82.1±6.2)%、(93.3±6.4)%($P = 0.300$)。

5. 移植后OS影响因素的多因素分析:将供者类型、移植年份纳入多因素分析,结果显示移植年份是影响OS的独立危险因素($HR = 4.843, 95\% CI 1.585 \sim 14.800, P = 0.006$),即移植年份较早的患者移植后OS较差(表3)。供者类型并非OS的独立危险因素。

讨 论

本组91例无原始细胞过多、严重血细胞减低MDS患者allo-HSCT后3年OS率为(82.7±4.1)%,NRM为(17.3±4.1)%。欧洲血液病骨髓移植协会(EBMT)一项研究回顾了246例2000年至2011年期间接受移植的较低危组MDS患者,移植后3年OS率为58%,NRM为30%,移植前原始细胞不高的患者3年OS率、NRM分别为62%、29%^[13]。赵婷等^[14]回顾了95例2003年至2012年期间接受MRD移植治疗的MDS患者,11例FAB分型为RA/RAS的患者的移植后3年OS率为90%。因此,较低危组MDS患者移植后疗效肯定,尤其是无原始细胞过多患者远期生存较理想。

本研究91例MDS患者移植后3年累积复发率仅为(1.15±0.01)%,明显低于其他研究报道的结果。首先,本研

表2 91例无原始细胞过多骨髓增生异常综合征患者allo-HSCT后总生存影响因素的单因素分析结果

变量	例数(%)	3年总生存率(%)	HR(95% CI)	P值
年龄				0.217
≤30岁	43(47.2)	88.1±5.0	1	
>30岁	48(52.8)	77.7±6.3	1.966(0.672~5.755)	
IPSS分组				0.233
中危1	71(78.0)	85.4±4.3	1	
中危2	20(22.0)	72.8±10.5	1.924(0.657~5.630)	
染色体核型				0.652
非常好/好	48(52.7)	82.4±5.7	1	
中等	22(24.2)	86.4±7.3	0.764(0.203~2.882)	
差	16(17.6)	87.1±8.6	0.769(0.163~3.624)	
非常差	5(5.5)	60.0±21.9	2.229(0.473~10.502)	
HGB				0.471
≥80 g/L	23(25.3)	76.3±9.4	1	
<80 g/L	68(74.7)	84.9±4.4	0.674(0.230~1.972)	
PLT				0.431
≥20×10 ⁹ /L	33(36.3)	76.4±7.9	1	
<20×10 ⁹ /L	58(63.7)	86.0±4.6	0.665(0.241~1.835)	
ANC				0.460
≥0.8×10 ⁹ /L	40(44.0)	79.5±6.5	1	
<0.8×10 ⁹ /L	51(56.0)	85.4±5.2	0.682(0.247~1.882)	
供者类型				0.054
MRD-HSCT	20(22.0)	84.7±8.1	1	
haplo-HSCT	61(67.0)	86.1±4.6	0.803(0.213~3.028)	
MUD-HSCT	10(11.0)	53.3±17.6	3.493(0.776~15.717)	
移植前病程				0.181
≤2年	45(49.5)	77.1±6.4	1	
>2年	46(50.5)	88.5±4.9	0.481(0.164~1.407)	
移植时间				0.001
2013年及以前	23(25.3)	57.4±10.9	1	
2013年后	68(74.7)	90.6±3.7	0.178(0.063~0.502)	

注:allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;MRD-HSCT:亲缘全相合移植;haplo-HSCT:单倍型移植;MUD-HSCT:非亲缘全相合移植

表3 91例无原始细胞过多骨髓增生异常综合征患者allo-HSCT后总生存影响因素的多因素分析结果

变量	HR(95% CI)	P值
供者类型		0.552
MRD-HSCT	1	
haplo-HSCT	0.762(0.202~2.878)	0.689
MUD-HSCT	1.554(0.320~7.543)	0.584
移植年份		0.006
2013年后	1	
2013年及以前	4.843(1.585~14.800)	

注:allo-HSCT:异基因造血干细胞移植;MRD-HSCT:亲缘全相合移植;haplo-HSCT:单倍型移植;MUD-HSCT:非亲缘全相合移植

究全部患者移植前骨髓原始细胞均<5%,肿瘤负荷低,可以解释此部分患者移植后复发率明显减低。明尼苏达大学总结的84例移植资料显示,移植前达到完全缓解或骨髓原始细胞<5%的MDS患者移植后1年复发率明显低于移植前骨髓原始细胞5%~20%的患者(18%对35%, $P=0.07$)^[15]。其次,本研究多为年轻患者,基础情况较好,绝大部分患者可以耐受清髓预处理,较强的抗肿瘤作用可能有助于移植后复发率。EBMT的一项研究回顾了374例无骨髓原始细胞过

多MDS患者的资料,清髓和减低强度预处理方案组移植后4年OS率分别为53%、11%,复发率分别为43%、37%^[16]。最后,本研究大部分患者接受骨髓+外周血作为干细胞来源可能与复发率较低有关,赵晓甦等报道了98例急性白血病患者临床资料,以骨髓+外周血、外周血作为干细胞来源患者的移植后5年累积复发率分别为13.9%、26.8%^[17]。

供者方面,MDS患者移植时优先选择MRD或MUD,近年来,haplo-HSCT的进展为患者提供了更多的选择^[18]。本中心基于G-CSF和ATG的haplo-HSCT方案取得了与MRD-HSCT相似的疗效,36例高危组MDS患者移植后2年无复发生存(RFS)率为65%,NRM为25%^[19]。王昱等^[20]研究表明,MDS患者接受4/6~5/6相合haplo-HSCT、MRD-HSCT后4年OS率接近(分别为63%、73%)。与上述研究不同,本研究主要针对无原始细胞过多、IPSS较低危组MDS患者,haplo-HSCT同样取得了与MRD-HSCT相同的疗效,且haplo-HSCT后OS至少等同于MUD-HSCT。综合以上,不同危险分层MDS患者接受haplo-HSCT后均取得了较好的疗效,haplo-HSCT是缺乏MRD时的理想替代选择。本中心前期研究探讨了haplo-HSCT治疗血液系统肿瘤患者预后及

影响因素,结果显示不同HLA配型相合程度haplo-HSCT在OS、复发、非复发死亡等方面无显著差异^[6,20]。与上述研究一致,本研究haplo-HSCT组中HLA配型3/6相合、4/6~5/6相合患者的OS率接近。

本研究中,不同移植年份(2013年及以前/2013年后)MDS患者在年龄、疾病严重程度、移植前病程等方面无明显差异,多因素分析结果提示移植年份较早OS较差,可能与移植年份较晚MDS患者围移植期间支持治疗改善,TRM率降低有关^[6]。本研究中,外周血干细胞联合骨髓输注组(80例)、外周血干细胞输注组(11例)移植后3年累积复发率差异无统计学意义($P=0.762$),可能与本研究中仅1例患者移植后复发,未能验证移植选择对MDS患者移植后复发的影响,期待后续有临床试验可以进一步探究这一问题。本研究中部分患者移植前具体输血量、铁蛋白水平等数据缺失,未能评估上述指标对严重血细胞减低患者移植预后的影响。

综上,本组病例资料显示,allo-HSCT治疗无原始细胞过多MDS患者疗效较好、复发率低,在缺乏MRD时,haplo-HSCT可作为替代选择。

参考文献

- [1] Tefferi A, Vardiman J W. Myelodysplastic syndromes [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(19):1872-1885.
- [2] Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6): 1016-1027. DOI: 10.1111/bjh.16206.
- [3] 中华医学会血液学分会. 骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 89-97. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.001
- [4] 卢岳, 吴彤, 赵艳丽, 等. 不同异基因造血干细胞移植方式治疗167例中高危骨髓增生异常综合征疗效比较[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(4): 301-306. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.008.
- [5] Stasi AD, 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.
- [6] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant [J]. *Leukemia*, 2016, 30(10): 2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [7] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(12): 1507-1512. DOI: 10.1038/bmt.2012.79.
- [8] Sun YQ, Xu LP, Zhang XH, et al. A retrospective comparison of BU-fludarabine and BU-CY regimens in elderly patients or in patients with comorbidities who received unmanipulated haploidentical hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(4): 601-603. DOI: 10.1038/bmt.2014.303.
- [9] Fu H, Xu L, Liu D, et al. Total body irradiation and cyclophosphamide plus antithymocyte globulin regimen is well tolerated and promotes stable engraftment as a preparative regimen before T cell-replete haploidentical transplantation for acute leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8): 1176-1182. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.012.
- [10] Wang Y, Xu LP, Liu KY, et al. Low-dose MTX combined with low-dose methylprednisolone as a first-line therapy for the treatment of acute GVHD: safety and feasibility [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(6): 892-898. DOI: 10.1038/bmt.2010.197.
- [11] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara J L, et al. EBMT-NIH-CIBM-TR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1401-1415. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.
- [12] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [13] Robin M, Porcher R, Zinke-Cerwenka W, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in patients with lower risk myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis on behalf of the Chronic Malignancy Working Party of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(2): 209-215. DOI: 10.1038/bmt.2016.266.
- [14] 赵婷, 黄晓军, 刘代红, 等. 同胞全相异基因造血干细胞移植治疗95例骨髓增生异常综合征患者的临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(2): 89-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.02.004.
- [15] Warlick ED, Cioc A, Defor T, et al. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(1): 30-38. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.10.012.
- [16] de Witte T, Brand R, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival [J]. *Br J Haematol*, 2009, 146(6): 627-636. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07809.x.
- [17] Zhao XS, Chen Y, Zhao XY, et al. Improved outcomes using G-CSF-mobilized blood and bone marrow grafts as the source of stem cells compared with G-PB after HLA-identical sibling transplantation in patients with acute leukemia [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(6): 844-851. DOI: 10.1111/ctr.12225.
- [18] Xu LP, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [19] Chen Y, Liu K, Xu L, et al. HLA-mismatched hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for myelodysplastic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(8): 1333-1339. DOI: 10.1038/bmt.2009.351.
- [20] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6): 843-850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.

(收稿日期:2020-03-25)

(本文编辑:徐茂强)