

非血缘脐血移植与 HLA 相合同胞外周血干细胞移植治疗成人恶性血液病的对比研究

郑昌成 朱小玉 汤宝林 童娟 张旭晗 张磊 宋闯迪 耿良权 刘会兰 孙自敏

【摘要】 目的 比较单份清髓非血缘脐血移植(UCBT)与 HLA 相合同胞外周血干细胞移植(PBSCT)治疗成人恶性血液病的疗效。方法 自 2011 年 4 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日,共 81 例单份清髓 UCBT 与 57 例 HLA 相合同胞 PBSCT 患者入组进行比较。所有患者均采用清髓性预处理方案,环孢素 A 联合霉酚酸酯预防移植物抗宿主病(GVHD)。结果 移植后 42 d(+42 d)UCBT 组中性粒细胞累积植入率为 95.0% (95% CI 87.0%~98.1%),同胞 PBSCT 组为 100% ($P=0.863$)。+100 d UCBT 组血小板累积植入率低于同胞 PBSCT 组 [87.3% (95% CI 76.8%~93.1%) 对 98.2% (95% CI 87.3%~99.7%) , $P=0.005$]。+100 d UCBT 组 II~IV 度急性 GVHD、III/IV 度急性 GVHD 的累积发生率分别为 18.2% (95% CI 9.1%~26.4%)、10.4% (95% CI 3.3%~16.9%) ,同胞 PBSCT 组分别为 8.9% (95% CI 1.1%~16.1%)、7.1% (95% CI 1.4%~13.7%) ,差异均无统计学意义 ($P=0.142$, $P=0.521$)。UCBT 组 3 年慢性 GVHD、广泛型慢性 GVHD 累积发生率均低于同胞 PBSCT 组 [14.9% (95% CI 5.2%~23.5%) 对 35.2% (95% CI 19.4%~47.8%) , $P=0.008$; 11.2% (95% CI 2.9%~18.7%) 对 31.4% (95% CI 16.2%~43.9%) , $P=0.009$]。UCBT 组、同胞 PBSCT 组 3 年移植相关死亡率(TRM)差异无统计学意义 [30.1% (95% CI 19.2%~41.7%) 对 23.2% (95% CI 13.1%~35.0%) , $P=0.464$]。UCBT 组 3 年疾病复发率低于同胞 PBSCT 组 [12.9% (95% CI 6.6%~21.5%) 对 24.3% (95% CI 13.5%~36.8%) , $P=0.039$]。UCBT、同胞 PBSCT 组 3 年总生存率、无病生存率差异均无统计学意义 [58.6% (95% CI 45.4%~69.7%) 对 54.8% (95% CI 39.9%~67.4%) , $P=0.634$; 57.0% (95% CI 44.0%~68.0%) 对 52.4% (95% CI 38.2%~64.9%) , $P=0.563$]。UCBT 组 3 年无 GVHD 及复发生存(GRFS)率高于同胞 PBSCT 组 [55.7% (95% CI 44.1%~65.8%) 对 42.9% (95% CI 29.8%~55.3%) , $P=0.047$]。结论 对于成人恶性血液病,UCBT 与 HLA 相合同胞 PBSCT 具有相似的急性 GVHD 发生率、TRM、总生存率和无病生存率,但 UCBT 组具有较低的慢性 GVHD 发生率及疾病复发率。

【关键词】 脐血干细胞移植; 外周血干细胞移植; 血液肿瘤; 成年人

基金项目: 国家自然科学基金(81570159,81470350);安徽省自然科学基金(1608085MH181);安徽省 2015 年公益性技术应用研究联动计划(15011d04020)

Comparison of unrelated cord blood transplantation and HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of adult hematological malignancies Zheng Changcheng, Zhu Xiaoyu, Tang Baolin, Tong Juan, Zhang Xuhan, Zhang Lei, Song Kaidi, Geng Liangquan, Liu Huilan, Sun Zimin. Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China

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

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of unrelated cord blood transplantation (UCBT) and HLA-identical sibling peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) for the treatment of adult hematological malignancies. **Methods** From April 2011 to December 2015, a total of 81 patients receiving single-unit UCBT and 57 patients receiving HLA-identical sibling PBSCT were enrolled in this

study. All of the patients received myelablative conditioning. Cyclosporine combined with mycophenolate mofetil was adopted for GVHD prophylaxis. **Results** The cumulative incidence of neutropil engraftment at day-42 was 95.0% and 100% in UCBT and sibling PBSCT groups, respectively ($P=0.863$). Platelet engraftment at day 100 was 87.3% (95% CI 76.8%–93.1%) in UCBT group, which was significantly lower than that of sibling PBSCT group [98.2% (95% CI 87.3%–99.7%)] ($P=0.005$). There were no significant differences in terms of II–IV acute GVHD or III–IV acute GVHD in two groups ($P=0.142, 0.521$). The 3-year chronic GVHD and extensive chronic GVHD were 14.9% (95% CI 5.2%–23.5%) and 11.2% (95% CI 2.9%–18.7%), respectively in UCBT group, which was significantly lower than that of sibling PBSCT group [35.2% (95% CI 19.4%–47.8%), 31.4% (95% CI 16.2%–43.9%)] ($P=0.008, 0.009$). The 3-year transplant-related mortality (TRM) was similar between two groups (30.1% vs 23.2%, $P=0.464$). The relapse rate at 3-year in UCBT group [12.9% (95% CI 6.6%–21.5%)] was significantly lower than that in sibling PBSCT group [24.3% (95% CI 13.5%–36.8%)] ($P=0.039$). There were no significant differences in terms of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) between two groups (58.6% vs 54.8%, $P=0.634$; 57.0% vs 52.4%, $P=0.563$). But GVHD-free and relapse-free survival (GRFS) in UCBT group [55.7% (95% CI 44.1%–65.8%)] was significantly higher than that of sibling PBSCT group [42.9% (95% CI 29.8%–55.3%)] ($P=0.047$). **Conclusions** For adult hematological malignancies, the incidences of acute GVHD and TRM were similar between UCBT and sibling PBSCT recipients, and the incidences of chronic GVHD and relapse were lower in UCBT recipients. UCBT recipients had higher GRFS rate although OS and DFS were similar between two groups, which may reflect the real recovery and better quality of life following UCBT.

【Key words】 Cord blood stem cell transplantation; Peripheral blood stem cell transplantation; Hematologic malignancies; Adult

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570159, 81470350); Anhui Provincial Natural Science Foundation of China (1608085MH181); Anhui Provincial Public Welfare Technology Application Research Linkage Project in 2015 (15011d04020)

对缺乏HLA相合同胞供者的患者,非血缘脐血移植(UCBT)是有效的造血干细胞移植(HSCT)方式之一。脐血具有易于获得、对HLA相容性要求低、免疫原性弱等特点,故UCBT在欧美与日本开展较为广泛,对儿童恶性血液病的疗效尤为显著^[1]。本中心自2011年注册单份清髓非血缘UCBT治疗恶性血液病的临床试验(ChiCTR-ONRC-11001430)。在本研究中,我们对单份清髓非血缘UCBT与HLA相合同胞外周血干细胞移植(PBSCT)治疗成人恶性血液病的疗效、安全性进行比较。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2011年4月至2015年12月期间在安徽省立医院血液科接受异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)的138例恶性血液病患者,其中单份清髓UCBT 81例(UCBT组),HLA相合同胞PBSCT 57例(PBSCT组)。两组患者的临床特征见表1。UCBT组与同胞PBSCT组比较中位年龄较低[27(18~47)岁对39(19~61)岁, $t=6.395, P<0.001$],高危患者比例较高[86.4%(70/81)对70.2%(40/57), $\chi^2=4.432, P=0.035$]。

2. 移植物选择:HLA相合同胞HSCT为首选移

植方式。选择PBSCT者采用重组粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 进行供者造血干细胞动员,在第5天采集外周血干细胞。无HLA相合同胞供者的患者,采用UCBT为主要移植方式。脐血主要来源于国内7家脐血库。主要根据脐血的HLA配型、冻存前有核细胞(TNC)和CD34⁺细胞计数选择脐血,其次参考脐血CFU-GM、小管复苏后活力、ABO血型以及HLA抗体(特别是供者特异性抗体)等。要求脐血与患者的HLA血清学配型4/6或以上相合(A、B位点低分辨、DR高分辨),且单份脐血TNC $\geq 3\times 10^7/\text{kg}$ 或CD34⁺细胞 $\geq 1.2\times 10^5/\text{kg}$ 。两组之间的移植物特征见表1。

3. 预处理:UCBT组主要采用强化清髓的预处理方案,包括:①TBICy+HDAC方案(73例):全身照射(TBI) 3 Gy,每日2次,-7、-6 d;环磷酰胺(Cy) 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -3、-2 d;大剂量阿糖胞苷(HDAC) 2.0 g/m^2 ,每12 h 1次,-5、-4 d。②BuCy2+Flu方案(5例):白消安(Bu) 0.8 mg/kg ,每6 h 1次,-7~-4 d; Cy 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -3、-2 d;氟达拉滨(Flu) 30 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, -8~-5 d。③BuCy2+HDAC(3例): Bu 0.8 mg/kg ,每6 h 1次,-7~-4 d; Cy 60 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -3、-2 d; HDAC 2.0 g/m^2 ,每12 h 1次,-9、-8 d。同胞PBSCT组采用的清髓性预处理方案包括 BuCy2

表1 138例接受异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病患者临床资料

指标	非血缘脐血移植组(81例)	同胞外周血干细胞移植组(57例)	<i>t</i> 值/ χ^2 值	<i>P</i> 值
移植时中位年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	27(18~47)	39(19~61)	6.395	<0.001
性别(例,男/女)	45/36	37/20	0.459	0.494
疾病类型[例(%)]			0.576	0.472
急性淋巴细胞白血病	33(40.7)	19(33.3)		
急性髓系白血病	27(33.3)	27(47.4)		
慢性髓性白血病	9(11.1)	5(8.8)		
骨髓增生异常综合征	6(7.4)	5(8.8)		
淋巴瘤	5(6.2)	1(1.8)		
浆细胞白血病	1(1.2)	0(0)		
初诊时疾病危险度[例(%)]			4.432	0.035
高危	70(86.4)	40(70.2)		
标危+中危	11(13.6)	17(29.8)		
移植时疾病状态[例(%)]			0.491	0.781
CR ₁	49(60.5)	39(68.4)		
\geq CR ₂	13(16.0)	8(14.0)		
未缓解	19(23.5)	10(17.5)		
中枢神经系统侵犯[例(%)]	6(7.4)	3(5.3)	0.026	0.874
移植前巨细胞病毒血清学阳性[例(%)]	64(79.0)	47(82.4)	0.984	0.829
HLA相合度[例(%)]			10.062	<0.001
6/6	9(11.1)	57(100)		
5/6	37(45.7)	0		
4/6	35(43.2)	0		
ABO血型[例(%)]			8.196	0.017
相合	34(42.0)	38(66.7)		
次要不合	24(29.6)	8(14.0)		
主要不合	23(28.4)	11(19.3)		
预处理方案[例(%)]			11.012	<0.001
BuCy2	8(9.9)	37(64.9)		
TBICy	73(90.1)	20(35.1)		
有核细胞输注量[$\times 10^7$ /kg, <i>M</i> (范围)]	3.13(1.94~6.76)	67.0(26.1~160.0)	11.585	<0.001
CD34 ⁺ 细胞输注量[$\times 10^5$ /kg, <i>M</i> (范围)]	1.84(0.68~6.65)	39.2(8.2~94.2)	8.793	<0.001
粒细胞植活时间[d, <i>M</i> (范围)]	19(12~42)	11(10~18)	11.363	<0.001
血小板植活时间[d, <i>M</i> (范围)]	41(18~105)	15(11~85)	9.414	<0.001
+42 d中性粒细胞累积植入率(%)	95.0(95%CI 87.0~98.1)	100	0.945	0.863
+100 d血小板累积植入率(%)	87.3(95%CI 76.8~93.1)	98.2(95%CI 87.3~99.7)	4.236	0.005

注:CR₁:第1次完全缓解;CR₂:第2次完全缓解;BuCy:白消安+环磷酰胺;TBICy:全身照射+环磷酰胺

(27例)、BuCy2+HDAC(6例)、BuCy2+Flu(4例)、TBICy(18例)、TBICy+HDAC(2例)。

UCBT组34例高危患者、同胞PBSCT组23例高危患者接受了卡莫司汀250 mg/m²预防中枢神经系统白血病。

4. 移植物抗宿主病(GVHD)预防方案:UCBT组和同胞PBSCT组均采用环孢素A(CsA)联合霉酚酸酯(MMF)预防移植物抗宿主病(GVHD)。CsA从-1 d开始使用,2.5~3.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹持续静脉滴注

24 h,保持CsA谷浓度250~300 mmol/L。UCBT组+30 d改为口服,同胞PBSCT组移植后2~3周改为口服,保持CsA谷浓度150~200 mmol/L,之后根据是否有GVHD、感染、复发等情况逐渐减量。MMF 20~30 mg·kg⁻¹·d⁻¹(分次口服),+1 d开始使用,移植后3~4周开始减量,未发生GVHD的患者于+60 d停用。

5. 定义及随访:采用门诊、电话疗效方式进行随访。中性粒细胞及血小板植入、GVHD、移植相关

死亡率(TRM)、复发、总生存(OS)、无病生存(DFS)等定义均参照文献[2]。无GVHD及复发生存(GRFS):无Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD、无广泛型慢性GVHD、无复发患者的生存^[3]。任何原因引起的死亡均为OS观察终点,死亡及疾病复发为DFS观察终点,Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD、广泛型慢性GVHD、死亡及复发均为GRFS观察终点。

6. 统计学处理:采用R软件进行数据分析。两组之间性别、疾病类型、初诊时疾病危险度、移植时的疾病状态、是否中枢神经系统侵犯、移植前巨细胞病毒血清学、HLA相合度、ABO血型、预处理方案等资料采用 χ^2 检验进行比较,年龄、输注TNC数、CD34⁺细胞数、中性粒细胞及血小板植活天数等连续性资料采用t检验或Mann-Whitney U检验进行比较。两组中性粒细胞植入率、血小板植入率、GVHD发生率、TRM、复发率等采用累积曲线及Gray检验进行分析,并考虑竞争风险的因素(例如TRM与复发)。两组OS、DFS、GRFS比较采用Kaplan-Meier生存曲线分析及Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 中性粒细胞及血小板植入情况:UCBT组中性粒细胞植活率为95.1%(77/81),4例(4.9%)发生原发性植入失败,+42 d中性粒细胞累积植活率为95.0%(95% CI 87.0%~98.1%);同胞PBSCT组中性粒细胞植活率为100%(57/57),两组中性粒细胞植活率差异无统计学意义($\chi^2=0.945, P=0.863$)。UCBT组中性粒细胞中位植入时间长于同胞PBSCT组[19(12~42)d对11(10~18)d, $t=11.363, P < 0.001$]。+100 d UCBT组血小板累积植活率低于同胞PBSCT组[87.3%(95% CI 76.8%~93.1%)对98.2%(95% CI 87.3%~99.7%)], $\chi^2=4.236, P=0.005$]。UCBT组中位血小板植入时间长于同胞PBSCT组[41(18~105)d对15(11~85)d, $t=9.414, P < 0.001$]。

2. GVHD发生情况:UCBT组有14例患者发生Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,8例患者发生Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD,+100 d Ⅱ~Ⅳ度、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD的累积发生率分别为18.2%(95% CI 9.1%~26.4%)、10.4%(95% CI 3.3%~16.9%);同胞PBSCT组有5例患者发生Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD,4例患者发生Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD,+100 d Ⅱ~Ⅳ度、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD的累积

发生率分别为8.9%(95% CI 1.1%~16.1%)、7.1%(95% CI 1.4%~13.7%)。UCBT组与同胞PBSCT组Ⅱ~Ⅳ度、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率差异均无统计学意义($P=0.142, P=0.521$)(图1A、B)。

UCBT组9例患者发生慢性GVHD,其中7例为广泛型慢性GVHD;同胞PBSCT组16例患者发生慢性GVHD,其中14例为广泛型慢性GVHD。UCBT组3年慢性GVHD、广泛型慢性GVHD的累积发生率均低于同胞PBSCT组[14.9%(95% CI 5.2%~23.5%)对35.2%(95% CI 19.4%~47.8%)], $P=0.008$;11.2%(95% CI 2.9%~18.7%)对31.4%(95% CI 16.2%~43.9%)], $P=0.009$](图2)。

3. 移植相关并发症:在移植仓阶段,UCBT组中位红细胞输注量高于同胞PBSCT组[5.9(2.0~18.0)U对3.3(1.5~16.0)U, $t=6.625, P < 0.001$] ,单采血小板输注量亦高于同胞PBSCT组[6.9(1.0~33.0)U对2.2(1.0~8.0)U, $t=7.694, P < 0.001$]。UCBT组CMV血症发生率高于同胞PBSCT组[49.4%(38/77)对8.8%(5/57)], $P < 0.001$]。UCBT组与同胞PBSCT组3年TRM差异无统计学意义[30.1%(95% CI 19.2%~

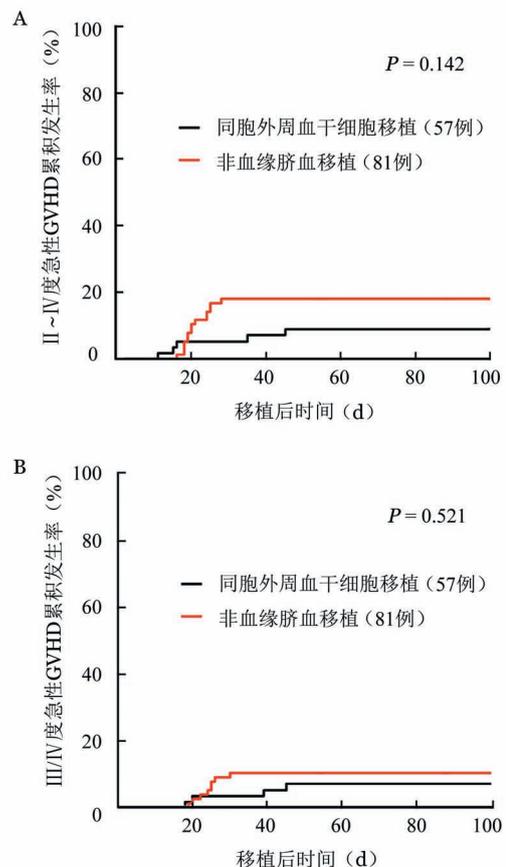


图1 非血缘脐血移植和同胞外周血干细胞移植组急性移植物抗宿主病(GVHD)发生率比较

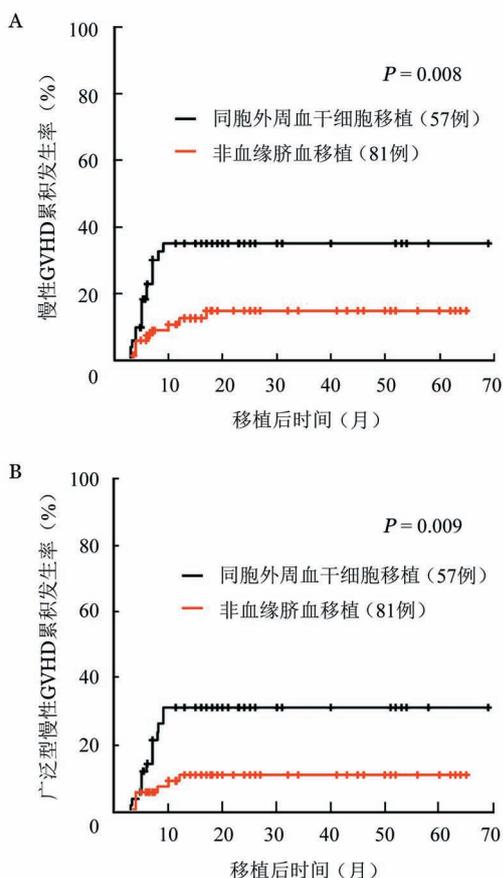


图2 非血缘脐血移植和同胞外周血干细胞移植组慢性移植物抗宿主病(GVHD)发生率比较

41.7%)对23.2%(95%CI 13.1%~35.0%), $P=0.464$](图3)。UCBT组有22例患者因移植相关并发症死亡,其中15例(68.2%)患者死亡发生在+180 d内,死亡原因包括:难治性肺感染8例,广泛型慢性GVHD伴感染或脏器功能损害(肝脏损害、闭塞性毛细支气管炎等)5例,难治性IV度急性GVHD 3例,多脏器功能衰竭3例,血栓性微血管病(TMA)2例,脑出血1例。同胞PBSCT组有13例患者因移植相关并发症死亡,其中7例(53.8%)发生于+180 d后,死亡原因:广泛型慢性GVHD伴感染或脏器功能损害6例,肺感染3例,难治性IV度急性GVHD 2例,多脏器功能衰竭2例。

4. 复发:UCBT组移植后3年疾病复发率低于同胞PBSCT组[12.9%(95%CI 6.6%~21.5%)对24.3%(95%CI 13.5%~36.8%), $P=0.039$](图4)。UCBT组有10例患者复发:急性淋巴细胞白血病6例(移植前疗效 \geq CR₂ 3例,未缓解2例,CR₁ 1例),淋巴瘤细胞淋巴瘤2例(移植前未缓解),慢性髓性白血病急髓变1例(移植前CR₂),急性髓系白血病1例

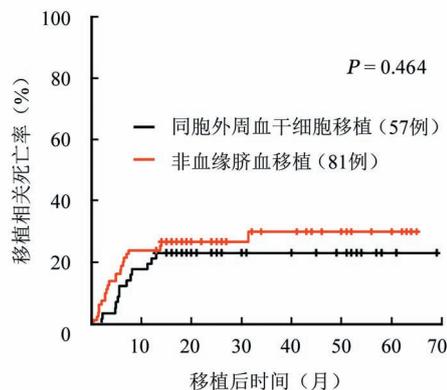


图3 非血缘脐血移植和同胞外周血干细胞移植组移植相关死亡率比较

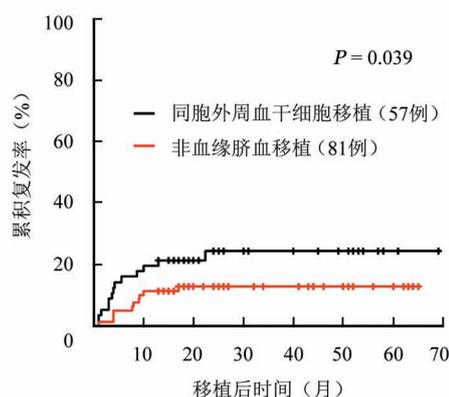


图4 非血缘脐血移植和同胞外周血干细胞移植组复发率比较

(移植前CR₁);其中7例患者最终死亡,3例患者经化疗、局部放疗(颈部粒细胞肉瘤)等治疗目前存活。同胞PBSCT组有13例患者复发:急性髓系白血病8例(移植前CR₁ 6例,未缓解2例),急性淋巴细胞白血病4例(移植前CR₁ 3例,未缓解1例),骨髓增生异常综合征(RAEB)1例(移植前未缓解);其中10例患者最终死亡,3例患者经化疗、供者淋巴细胞输注等治疗目前存活。

5. 生存分析:UCBT组中位随访20(13~65)个月,同胞PBSCT组中位随访25(13~69)个月($P=0.242$)。UCBT组3年OS率与同胞PBSCT组之间差异无统计学意义[58.6%(95%CI 45.4%~69.7%)对54.8%(95%CI 39.9%~67.4%), $P=0.634$](图5A)。UCBT组3年DFS率与同胞PBSCT组间差异亦无统计学意义[57.0%(95%CI 44.0%~68.0%)对52.4%(95%CI 38.2%~64.9%), $P=0.563$](图5B)。综合考虑重度III/IV度急性GVHD、广泛型慢性GVHD、TRM及复发,UCBT组3年GRFS率高于同胞PBSCT组[55.7%(95%CI 44.1%~65.8%)对42.9%(95%CI 29.8%~55.3%), $P=0.047$](图5C)。

讨 论

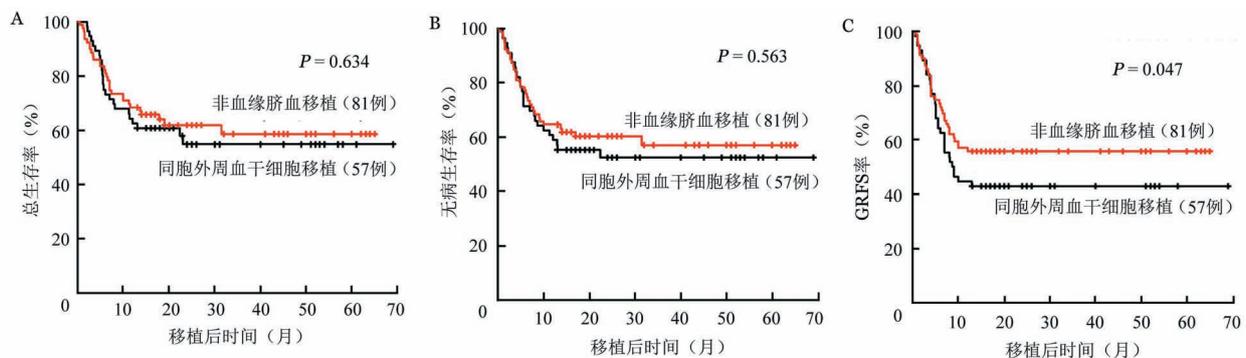
本组病例资料结果显示,对于18岁以上的成人恶性血液病患者,UCBT与HLA相合同胞PBSCT具有相似的急性GVHD发生率与TRM,且UCBT组具有较低的慢性GVHD发生率及疾病复发率。虽然两组之间具有相似的OS与DFS,但是UCBT组具有较高的GRFS率。

UCBT在国内未能广泛开展,主要是因为UCBT可能会出现原发性植入失败以及移植早期较高的TRM^[4]。近年来,随着UCBT技术的改进以及感染预防等支持手段的不断完善,UCBT的死亡率逐渐下降^[5-6]。本研究中,UCBT组与同胞PBSCT组具有相似的TRM,但UCBT组死亡多发生于+180 d内(68.2%),感染是最主要的死亡原因。既往研究显示UCBT后TRM与HLA配型及输注的细胞数有关。Eapen等^[7]研究发现UCBT后80%的死亡发生于移植后3个月内,相对于HLA相合骨髓移植,伴有2个抗原不合、或1个抗原不合伴有较低TNC数($\leq 3 \times 10^7/\text{kg}$)的UCBT患者具有较高的TRM。Wagner等^[8]报道UCBT后TRM的发生率与输注的CD34⁺细胞数呈负相关,输注CD34⁺细胞数 $>2.7 \times 10^5/\text{kg}$ 者移植后1年TRM仅15%,而输注CD34⁺细胞数 $(1.7\sim 2.7) \times 10^5/\text{kg}$ 、 $<1.7 \times 10^5/\text{kg}$ 者死亡率分别为29%、68%。这可能与TNC或CD34⁺细胞数较低者中性粒细胞恢复缓慢、免疫重建延迟有关。

本研究中,UCBT组疾病复发率低于HLA相合同胞PBSCT组,可能与以下几种情况有关:①本中心UCBT主要采用强化清髓的预处理方案,在TBICy或BuCy2的基础上,联合HDAC或氟达拉滨,能够进一步杀灭患者体内残存的白血病细胞(特别对于髓外病变),从而减少疾病复发。我们先

前研究表明UCBT患者采用强化清髓的预处理方案不仅能够降低疾病的复发率^[9-10],而且能够逆转高水平MRD的不良预后^[11]。②预处理或GVHD预防方案中不含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。我们曾对国内8家儿童血液病中心207例接受UCBT的高危或进展期儿童恶性血液病患者进行回顾性临床研究^[12],发现采用含ATG的预处理方案组(98例)比不含ATG方案组(109例)具有更高的疾病复发率(30.7%对15.4%, $P=0.009$)。Du等^[13]对10个临床研究1859例HSCT患者进行荟萃分析,结果显示ATG为预处理方案的患者复发率明显升高。ATG过多清除体内的T细胞,削弱了脐血的移植物抗白血病(GVL)效应,从而导致疾病复发。③UCBT绝大多数为供受者HLA不合(88.9%为1~2个抗原不合)。Atsuta等^[14]研究显示UCBT患者HLA 4/6相合比HLA 6/6全合具有更低的复发率,Eapen等^[7]研究表明具有2个抗原不合的UCBT比HLA全合骨髓移植复发率明显降低。以上研究结果均表明HLA不合可能会增加脐血的GVL效应。

本研究采用GRFS来评价HSCT后患者的生存,在国内文献尚未见报道。由于GRFS是从移植后GVHD(重度急性GVHD、广泛型慢性GVHD)、TRM及复发的角度考虑,故GRFS能够真正反映移植后患者的生存质量^[3,15]。多项研究表明,相对于同胞或非血缘HSCT,UCBT均具有良好的GRFS。广泛型慢性GVHD是移植后生存质量及GRFS的非常重要的评估因素。本研究中UCBT组慢性GVHD(特别是广泛型慢性GVHD)发生率明显低于HLA相合同胞PBSCT组。我们前期研究显示UCBT后停用免疫抑制剂治疗以及回归社会或学校的患者比例明显高于同胞移植患者^[16],可能与UCBT具有较低的慢性GVHD发生率和较高的GRFS率有关。



GRFS: 无III/IV度急性GVHD、广泛型慢性GVHD及复发的生存

图5 非血缘脐血移植和同胞外周血干细胞移植组生存曲线

总之,本研究对成人恶性血液病患者接受 UCBT 或 HLA 相合同胞 PBSCT 进行了对比,UCBT 虽然植入较缓慢,但 TRM 没有增加,OS 与 DFS 相似。更为重要的是,UCBT 组具有较低的疾病复发率和慢性 GVHD 发生率,且移植后 GRFS 率明显高于同胞 PBSCT 组,表明 UCBT 患者具有更好的移植后生存质量。

参考文献

- [1] Díaz de Heredia C, González M, Verdeguer A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of unrelated cord blood transplantation in children with haematological malignancies: a retrospective study using the Spanish Working Party for BMT in Children (GETMON) database [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(6):767-772. DOI: 10.1038/bmt.2014.30.
- [2] Iacobelli S; EBMT Statistical Committee. Suggestions on the use of statistical methodologies in studies of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48 Suppl 1: S1- 37. DOI: 10.1038/bmt.2012.282.
- [3] Holtan SG, DeFor TE, Lazaryan A, et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2015, 125 (8):1333-1338. DOI: 10.1182/blood-2014-10-609032.
- [4] 刘会兰, 孙自敏, 耿良权, 等. 非血缘脐血移植治疗成人恶性血液病患者的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(8): 519-522. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.08.005.
- [5] 汪丽钰, 刘会兰, 耿良权, 等. 非血缘脐血移植治疗急性髓系白血病 58 例疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 637-641. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.002.
- [6] 路幼佳, 孙自敏, 刘会兰, 等. 异基因造血干细胞移植治疗进展期慢性髓性白血病——非血缘脐血与同胞供者移植的疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(3): 253-255. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.019.
- [7] 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.
- [8] Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival [J]. *Blood*, 2002, 100 (5):1611- 1618. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0294.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Zheng C, Zhu X, Tang B, et al. The impact of pre-transplant minimal residual disease on outcome of intensified myeloablative cord blood transplant for acute myeloid leukemia in first or second complete remission [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6):1398-1405. DOI: 10.3109/10428194.2015.1102241.
- [12] Zheng C, Luan Z, Fang J, et al. Comparison of conditioning regimens with or without antithymocyte globulin for unrelated cord blood transplantation in children with high- risk or advanced hematological malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (4):707- 712. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.023.
- [13] Du K, Hu Y, Wu K, et al. Long-term outcomes of antithymocyte globulin in patients with hematological malignancies undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation: a systematic review and meta- analysis [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27(2):E91-E100. DOI: 10.1111/ctr.12091.
- [14] Atsuta Y, Kanda J, Takanashi M, et al. Different effects of HLA disparity on transplant outcomes after single- unit cord blood transplantation between pediatric and adult patients with leukemia [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (5):814- 822. DOI: 10.3324/haematol.2012.076042.
- [15] Zheng CC, Zhu XY1, Tang BL, et al. Clinical separation of cGVHD and GvL and better GvHD- free/relapse- free survival (GRFS) after unrelated cord blood transplantation for AML [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52 (1):88- 94. DOI: 10.1038/bmt.2016.182.
- [16] Liu HL, Sun ZM, Geng LQ, et al. Similar survival, but better quality of life after myeloablative transplantation using unrelated cord blood vs matched sibling donors in adults with hematologic malignancies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(8): 1063-1069. DOI: 10.1038/bmt.2014.102.

(收稿日期:2017-01-15)

(本文编辑:徐茂强)