

造血干细胞移植治疗慢性髓系白血病的疗效分析

刘启发, 孙 竞, 张 钰, 刘晓力, 徐 丹,
徐 兵, 冯 茹, 孟凡义, 周淑芸

Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients with Chronic Myelogenous Leukemia

Liu Qi-Fa, Sun Jing, Zhang Yu, Liu Xiao-Li, Xu Dan, Xu Bing,
Feng Ru, Meng Fan-Yi, Zhou Shu-Yun

第一军医大学南方医院血液科,
广东 广州 510515

Department of Hematology, Nanfang
Hospital, First Military Medical
University,
Guangzhou, Guangdong, 510515,
P. R. China

通讯作者: 刘启发

Correspondence to: Liu Qi-Fa

Tel: 86 - 20 - 61641616

E-mail: liuqifa@fimmun.com

基金项目: 国家自然科学基金 (No. 399070706); 广东省社会发展攻关基金 (No. 2002C30308)

Fund: National Scientific Foundation of China (No. 399070706); Guangdong Development Foundation (No. 2002C30308)

收稿日期: 2003-09-09

修回日期: 2004-02-11

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: Chronic myelogenous leukemia (CML) is a malignant hematological disease. CML patients are commonly treated with hematopoietic stem cells transplantation (HSCT). This study was designed to evaluate the effect of HSCT on the patients with CML. METHODS: Forty-four patients with CML were treated by HSCT, including 8 cases treated with purging autologous transplantation, 30 cases with related donor allogeneic HSCT (allo-HSCT), and 6 cases with unrelated donor allo-HSCT. The conditioning regimen was TBI (total-body irradiation) + CY (CTX) protocol in 31 patients and modified BuCY (hydroxyurea, busulfan, Ara-C, CTX) protocol in 12 patients, and MACC (Melphalan, Ara-C, CTX and CCNU) protocol in one patient. CsA (cyclosporine) and MTX were used in the patients with related donor allo-HSCT, and CsA and MTX added to mycophenolate mofetil (MMF) and antithymocyte globulin (ATG) were used in the patients with unrelated donor all-HSCT for graft versus host disease (GVHD) prophylaxis. Otherwise, CsA was only used in the patients with accelerated phase (AP) and blast crisis (BC) for GVHD prophylaxis. Kaplan-Meier survival analysis model was used to estimate the overall survival (OS) and the disease-free survival (DSF) at 5 years after transplantation. RESULTS: Eight patients with autologous transplantation, except one case died of transplantation-related-complication, obtained part or complete cytogenetic remission within 3 months after transplantation. One patient, who was BC and obtained complete remission (CR) in hematology before transplantation, obtained complete molecular remission for 81 months after autologous transplantation. All patients obtained CR, except one patient died of hepatic veno-occlusive disease (VOD) and one case did not obtained CR, in 36 patients with allo-HSCT after transplantation. The incidence of infection and VOD during transplantation were 38.6% and 9.1%, respectively. The incidences of hemorrhagic cystitis (HC) and cytomegalovirus (CMV) pneumonia after transplantation were 15.9% and 11.4%, respectively. VOD, HC, and CMV pneumonia did not occur in the patients with autologous transplantation. The incidence of acute GVHD in the patients with related and unrelated donor transplantation were 40.0% and 33.3%, respectively. The incidence of chronic GVHD was 43.4% in the patients with related donor transplantation. The rates of transplant-related mortality (TRM) in the patients with autologous and allogeneic transplantation were 12.5% and 16.7%, respectively. The rates of relapse in patients with autologous and related donor transplantation were 37.5% and 13.3%, respectively. The DFSs at 5 years in patients with autologous and related donor transplantation after transplantation were 18.7% and 53.7%, respectively. The DFS at 5 years in patients with CP (chronic phase) or AP and BC before transplantation were 66.4% and 26.7%, respectively. CONCLUSION: all-HSCT shows higher clinical cure rate to CML patients with CP. CsA + MTX + MMF + ATG protocol is more effective for acute GVHD prophylaxis and can decrease the incidence and

severity of acute GVHD in patients with unrelated donor transplantation. Autologous transplantation with bone marrow purged can prolong the survival time and a few patients may be cured with autologous transplantation in CML.

KEYWORDS: Chronic myelogenous leukemia; Hematopoietic stem cell transplantation

【摘要】 背景与目的:慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是一种常见的恶性血液疾病,造血干细胞移植(hematopoietic stem cells transplantation, HSCT)是治疗 CML 最主要的手段。本研究评价自体(auto-)或异体(allo-)HSCT 治疗 CML 的临床疗效。方法:44 例 CML 患者接受 HSCT 治疗,其中 8 例采用净化 auto-HSCT,30 例采用相关 allo-HSCT,6 例采用无关 allo-HSCT;预处理方案:31 例接受 TBI + CY(全身放疗 + 环磷酰胺)方案,12 例采用改良 BuCY(羟基脲、马利兰、阿糖胞苷、环磷酰胺)方案,1 例采用 MACC(马法兰、阿糖胞苷、环磷酰胺、环己亚硝脲)方案;移植抗宿主病(GVHD)预防:相关移植采用 CsA + MTX(环孢素 A + 甲氨蝶呤)方案,无关移植采用 CsA + MTX + MMF(霉酚酸酯) + ATG(抗胸腺细胞球蛋白)方案。此外,移植前加速期和急变期患者单用 CsA。Kaplan-Meier 生存模型评估移植后无病生存。结果:8 例接受激活骨髓(ABM)联合反义寡核苷酸或联合 STI571 体内净化 auto-HSCT 后,除 1 例死于移植中相关并发症外,其余均获得部分或完全细胞或分子遗传学缓解,其中 1 例急变期患者血液学完全缓解(CR)后移植获分子遗传学 CR 达 81 个月。36 例 allo-HSCT 患者除 1 例死于肝静脉闭塞综合征(hepatic veno-occlusive disease, VOD)和 1 例移植前急变患者移植后无效以外,其余患者均获 CR。移植中感染发生率为 38.6%, VOD 发生率为 9.1%, 出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC)发生率为 15.9%, 巨细胞病毒(CMV)性肺炎为 11.4%, VOD、HC 和 CMV 肺炎均发生在 allo-HSCT 患者。急性 GVHD 发生率在相关与无关移植中分别为 40.0% 与 33.3%,在相关移植中慢性 GVHD 发生率为 43.4%。移植相关死亡率在自体与异体 HSCT 中分别为 12.5% 与 16.7%, auto-HSCT 复发率为 37.5%,相关 allo-HSCT 复发率为 13.3%。移植后 5 年无病生存率在自体与相关异体移植中分别为 18.7% 与 53.7%。移植前慢性期与加速期和急变期患者相关 allo-HSCT 后 5 年无病生存率分别为 66.4% 与 26.7%。结论:allo-HSCT 对 CML 患者,尤其是慢性期患者具有较高的临床治愈率;CsA + MTX + MMF + ATG 四联方案在无关 allo-HSCT 中应用能降低移植后急性 GVHD 的发生率及程度;采用净化骨髓自体移植能延长 CML 患者生存期,甚至部分患者可获得临床治愈。

关键词:慢性髓系白血病;造血干细胞移植;疗效

中图分类号:R733 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2004)04-0426-04

慢性髓系白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)是由第 9 号与 22 号染色体易位形成 Ph 染色体而引起的一种克隆性骨髓增殖性疾病,其特征是 bcr/abl 融合基因形成的 P210 蛋白具有高酪氨酸激酶活性,它是 CML 发病的病理基础。当前造血干细

胞移植(hematopoietic stem cells transplantation, HSCT)是治疗 CML 的最有效方法,尤其异体造血干细胞移植(allogeneic HSCT, allo-HSCT)被认为是治愈 CML 的惟一方法^[1]。本文报告我院 1993 年 12 月以来接受 HSCT 治疗的 44 例 CML 患者情况。

1 对象与方法

1.1 病例资料

44 例患者均为我院 1993 年 12 月~2003 年 4 月住院接受移植的 CML 患者,统计时间至 2003 年 6 月。男性 22 例,女性 12 例。年龄 15~55 岁,中位年龄 37 岁。均经血液形态学和细胞遗传学确诊。

1.2 移植前状态

44 例患者中慢性期(chronic phase, CP)31 例,加速期(accelerated phase, AP)6 例,急变期(blast crisis, BC)7 例。8 例自体移植:慢性期 5 例,加速期 1 例,急变期获血液学完全缓解(complete response, CR)2 例;30 例相关移植:慢性期 20 例,加速期和急变期各 5 例,其中急变期患者移植前 CR 2 例,未缓解(no response, NR)3 例;6 例无关移植患者均为慢性期。

1.3 移植方式与预处理方案

自体(auto-)HSCT 8 例,相关 allo-HSCT 30 例,无关 allo-HSCT 6 例。骨髓移植和外周血干细胞移植各 22 例,其中自体与无关异体移植患者均接受骨髓移植。31 例接受 TBI + CY(全身放疗 + 环磷酰胺)方案,12 例接受改良 BuCY(羟基脲、马利兰、阿糖胞苷、环磷酰胺)方案,1 例接受 MACC(马法兰、阿糖胞苷、环磷酰胺、环己亚硝脲)方案^[2,3]。

1.4 HLA 配型

30 例相关 allo-HSCT 患者中,29 例血清学 HLA 配型全相合,1 例血清学配型 1 个位点不相合;6 例无关 allo-HSCT 中,血清学配型全相合,4 例基因学 HLA 配型全相合,2 例 1 个基因位点不相合。此外,8 例患者 ABO 血型不合。

1.5 移植抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)预防

相关移植采用 CsA + MTX(环孢素 A + 甲氨蝶呤)方案、无关移植采用 CsA + MTX + MMF(霉酚酸酯) + ATG(抗胸腺细胞球蛋白)方案。此外,移植前 AP 和 BC 患者 GVHD 预防单用 CsA。

1.6 自体移植残留白血病(minimal residual disease, MRD)体内净化

5 例患者采用激活骨髓(interleukine-2 activated bone marrow, ABM)联合 bcr/abl 反义寡核苷酸体内

外净化 MRD^[2,4]。3 例患者 ABM 联合 STI571 体内外净化 MRD,其方案为:移植前用 STI571 治疗,获分子学 CR 后采集骨髓,按文献[1]进行 ABM 体内外净化 MRD,移植造血重建后继续用 STI571 治疗 3 个月。

1.7 支持治疗

移植后 3 天开始皮下注射粒细胞集落刺激因子 250 ~ 300 mg/d,至白细胞 $> 1.0 \times 10^9/L$ 和中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 时停用。其它支持治疗包括感染防治,水化与碱化尿液,成分输血等。

1.8 统计处理

采用 SPSS10.0 软件进行独立 t 检验、Kaplan-Meier 生存模型评估移植后长期生存。

2 结果

2.1 移植后缓解情况

8 例 auto-HSCT 患者中有 3 例 ABM 联合 STI571 净化移植患者,移植前采用 PCR 方法检测 bcr/abl 均为阴性,移植至今已分别存活 11、6 和 4 个月,其中 1 例在移植后 8 个月细胞遗传学复发,另外 2 例 bcr/abl 仍持续阴性。5 例 ABM 联合反义寡核苷酸净化自体移植患者移植前 bcr/abl 阳性,Ph⁺细胞 100%,移植后除 1 例患者因移植后造血延迟致感染死亡外,其余 4 例在移植后 3 个月内复查骨髓 Ph⁺细胞百分率分别为 15%、0%、45% 和 19%;其中 1 例移植前 BC 患者,移植后至今已持续分子遗传学 CR 81 个月。30 例相关 allo-HSCT 患者:移植前 2 例 BC 未获缓解患者,1 例死于移植中相关并发症,1 例无效,其中无效患者接受供体淋巴细胞输注(DLI)治疗仍无效;其余 28 例患者移植后均为血液学 CR,在移植后 3 个月对 26 例患者进行 Ph⁺细胞和 bcr/abl 测定,Ph⁺细胞降低到 23.0% ~ 0.0%,其中 21 例 Ph⁺细胞为阴性,18 例 bcr/abl mRNA 阴性。6 例无关 allo-HSCT 患者移植后全部获血液学 CR,在移植后 3 个月查 Ph⁺细胞均为阴性,5 例 bcr/abl mRNA 呈阴性,1 例为阳性。

2.2 GVHD

相关与无关 allo-HSCT 移植急性 GVHD 发生率分别为 40.0% 与 33.3%。相关移植 III ~ IV 度急性 GVHD 发生率为 10.0%,其中 1 例因 IV 度急性 GVHD 死亡;在无关移植患者中未见到 III ~ IV 度急性 GVHD 患者。慢性 GVHD 在相关移植中发生率为 43.4%,其中 2 例出现皮肤广泛性慢性 GVHD;在可供统计的 3 例无关移植患者中,2 例存在皮肤和口腔局灶性慢性 GVHD。

2.3 移植后其它相关并发症与死亡

移植中感染发生率为 38.6%,其中 1 例 auto-HSCT 患者因感染而死亡。肝静脉闭塞综合征(hepatic veno-occlusive disease, VOD)发生率为 9.1%,1 例因 VOD 而死亡。出血性膀胱炎(hemorrhagic cystitis, HC)发生率为 15.9%,1 例无关移植患者因 HC 死亡,HC 均发生于 allo-HSCT 采用改良 BuCY 预处理方案的患者。巨细胞病毒(CMV)性肺炎 5 例,其中 3 例因 CMV 肺炎死亡。VOD、HC 和 CMV 肺炎均发生在接受 allo-HSCT 的患者。1 例患者因移植无效死亡,1 例 auto-HSCT 患者在移植后 31 个月死于病毒性心肌炎。

2.4 移植后白血病复发与长期生存

移植至今 7 例复发,其中 3 例因复发而死亡,3 例相关移植复发患者接受 DLI 治疗获再次分子学 CR,1 例自体移植复发患者现存活,复发率在自体与相关移植中分别为 37.5% 和 13.3%。Kaplan-Meier 生存模型评估移植后长期生存情况,移植后 5 年总生存率和无病生存率分别为 60.4% 和 45.3%,其中 auto-HSCT 与相关 allo-HSCT 后 5 年无病生存率分别为 18.7% 和 53.7%,二者比较存在显著性差异 ($P < 0.01$)(见图 1、2)。由于无关 allo-HSCT 移植后时间较短,未进行生存分析。比较 30 例相关 allo-HSCT 中移植前 CP 与 AP 和 BC 患者移植后无病生存情况二者存在显著性差异 ($P < 0.01$),移植前 CP 患者 5 年无病生存率为 66.4%,AP 和 BC 患者为 26.7%。

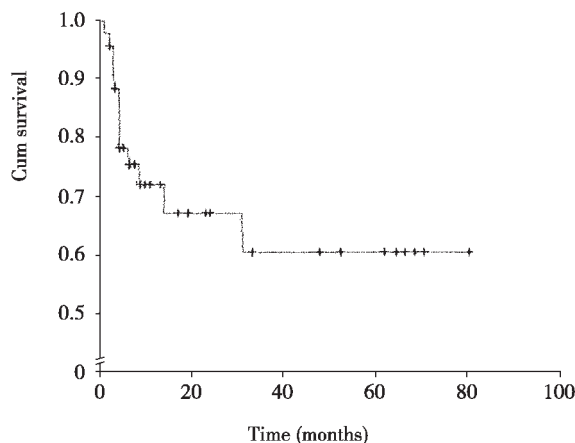


图 1 44 例 CML 患者移植后总生存期曲线

Figure 1 Overall survival of 44 patients after transplantation

3 讨论

CML 是一种恶性克隆性疾病。HSCT 是当今治

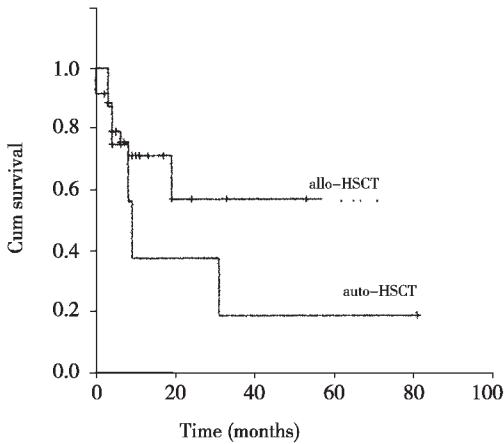


图2 异体与自体移植患者无病生存期比较

Figure 2 The disease-free survival of patients after allo- or auto- transplantation

疗 CML 最有效的方法,尤其是 allo-HSCT 被认为是治愈 CML 的惟一方法。但是,由于 allo-HSCT 中的 GVHD、间质性肺炎等致死性并发症目前尚未完全解决和移植后仍存在白血病复发等原因,CML 患者 allo-HSCT 后其 5 年无病生存率约为 50% ~ 70%。多种因素可影响 CML 患者 allo-HSCT 后的长期生存,其中移植前病期和疾病阶段是影响 CML allo-HSCT 后长期生存的最主要因素,病期越长疗效越差,CP 患者疗效优于 AP 和 BC 患者^[5]。对本组 30 例相关 allo-HSCT 患者进行分析,AP 和 BC 移植患者 5 年无病生存率明显低于 AP 患者,这个结果与相关文献报道一致^[6,7]。此外,我们还观察到移植后 CMV 肺炎在 AP 与 BC 患者中发生率高,本组 5 例并发 CMV 肺炎均发生在 AP 和 BC 患者,其原因是否与该类患者在移植前接受更大剂量的化疗药物对肺损伤有关有待进一步探讨。相关 allo-HSCT 与无关 allo-HSCT 治疗 CML 比较,前者具有低 GVHD 发生率和低白血病复发率,后者则有高 GVHD 发生率和低白血病复发率,生存期前者长于后者。提高 CML 患者无关 allo-HSCT 后的长期生存率,降低移植后 GVHD 的发生率和致死率是关键。本组对 6 例 allo-HSCT 患者采用 CsA + MTX + MMF + ATG 四联预防 GVHD,结果发现急性 GVHD 发生率与相关 allo-HSCT 无差异,而且无 1 例患者发生 III ~ IV 度急性 GVHD,6 例无关 allo-HSCT 患者移植至今,除 1 例患者死于 HC 外,其余患者获持续分子学 CR 2 ~ 11 个月。小样本资料表明我们采用的四联预防 GVHD 的方案能明显降低急性 GVHD 的发生率和程度,其对慢性 GVHD 和

长期生存的影响有待于更多的病例资料积累和进一步观察。

auto-HSCT 在治疗 CML 中的临床价值尚存在争论,多数文献肯定 auto-HSCT 能延长 CML 患者的生存期,单纯的 auto-HSCT 不能治愈 CML^[8]。我们对 8 例 CML 患者采用 ABM 联合反义寡核苷酸或 STI571 体内外净化白血病细胞自体移植结果表明:5 例 CML 患者接受 ABM 联合反义寡核苷酸净化自体移植治疗,除 1 例患者死于移植中并发症外,其余 4 例患者均获得部分或完全遗传学缓解,其中 1 例 BC 获血液学 CR 后进行移植患者,分子学 CR 已达 81 个月;另外 3 例 CML 患者采用 ABM 联合 STI571 净化自体移植,移植后持续分子学 CR 2 ~ 8 个月。这些结果提示:对于无供体来源或不宜行 allo-HSCT 的 CML 患者,采用净化骨髓自体移植可延长 CML 患者的生存期,少部分患者可望达到临床治愈。

[参 考 文 献]

- [1] Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia [J]. *Semin Hematol*, 2003, 40(1): 59 - 71.
- [2] 刘启发,周淑芸,伍柏松,等. 激活骨髓自体移植治疗白血病和淋巴瘤的疗效分析[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39: 524 - 527.
- [3] 刘启发,孙 竞,张 钰,等. 环孢素 A + 甲氨蝶呤 + 霉酚酸酯 + 抗胸腺细胞球蛋白四联方案预防无关供体造血干细胞移植中的移植物抗宿主病 [J]. *第一军医大学学报*, 2003, 23: 1143 - 1145.
- [4] 孙 竞,伍柏松,刘启发,等. ber/abl 反义寡核苷酸净化后自体骨髓移植治疗慢性粒细胞白血病 [J]. *中华血液学杂志*, 2000, 8: 400 - 440.
- [5] Qazilbash MH, Devetten MP, Abraham J, et al. Utility of a prognostic scoring system for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia [J]. *Acta Haematol*, 2003, 109(3): 119 - 123.
- [6] Weisdorf DJ, Anasetti C, Antin JH, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation [J]. *Blood*, 2002, 99(6): 1971 - 1977.
- [7] Vela-Ojeda J, Tripp-Villanueva F, Sanchez-Cortes E, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a single center experience [J]. *Arch Med Res*, 2000, 31(2): 206 - 209.
- [8] Reiffers J, Goldman J, Meloni G, et al. Autologous stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: analysis of the European Group for Bone Marrow Transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 14: 407 - 410.

[编辑:张 菊;校对:庄爱华]