论著

文章编号:1000-5404(2012)24-2446-03

异基因造血干细胞移植治疗年轻慢性淋巴细胞白血病患者3例

李杰平,曾东风,孔祥敬,孔佩艳,高 蕾,张 曦,陈幸华,刘 红,王庆余,彭贤贵 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科,全军血液病中心)

[摘要] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)的安全性和有效性。**方法** 总结分析3例行HLA全相合allo-HSCT治疗的年轻CLL患者的临床特征、实验室检查指标、移植经过及转归,并进行相关文献复习和讨论。**结果** 3例患者年龄均在50岁以下,Rai分期属于高危组,给予allo-HSCT治疗,白细胞植活中位时间为12(11~13)d,血小板植活中位时间为13(12~14)d。移植后出现慢性局限皮肤型移植物抗宿主病(GVHD)1例。随访至2012年4月,平均随访时间25(10~53)个月,3例均无病生存。**结论** allo-HSCT是CLL唯一具有治愈可能的手段,有合适供者的年轻高危CLL患者可考虑行造血干细胞移植。

[关键词] 造血干细胞移植;慢性淋巴细胞白血病
[中图法分类号] R617;R733.72 [文献标志码] A

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of young chronic lymphocytic leukemia: report of 3 cases

Li Jieping, Zeng Dongfeng, Kong Xiangjing, Kong Peiyan, Gao Lei, Zhang Xi, Chen Xinghua, Liu Hong, Wang Qingyu, Peng Xiangui (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the reliability and efficiency of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) in the treatment of chronic lymphocytic leukemia (CLL) in young patients. **Methods** The clinical features, laboratory manifestations, transplantation options and prognosis of 3 young male patients (35 to 44 years old) who received HLA-matched allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in our department during October 2010 to June 2011 were collected and analyzed. The related literature was also reviewed. **Results** The 3 patients were all younger than 50 years old, and belonged to high risk group in Rai stage. The mean time of leukocytes engraftment was 12 d (ranging from 11 to 13 d), and the mean time of platelets engraftment was 13 d (ranging from 12 to 14 d). Chronic localized graft-versus-host disease (cGVHD) of the skin was found in 1 patient. Three patients were followed up till April 2012 (mean 25 months). All of three patients had a disease-free-survival. **Conclusion** Allo-HSCT is the only method having a possibility to cure CLL. We suggest that Allo-HSCT should be used for young high-risk CLL patients with suitable donors.

[**Key words**] hematopoietic stem cell transplantation; chronic lymphocytic leukemia

Corresponding author: Kong Peiyan, E-mail: peiyankong@yahoo.com.cn

在初次诊断为慢性淋巴细胞白血病的患者中,年轻患者(即年龄小于50岁的患者)仅占10%~20%,但一旦这些患者出现症状并需要治疗时,他们的预期生存期将明显缩短,因此,对年轻患者的治疗应该以达到完全缓解和尽可能消灭残留病灶为目标,改善其生存[1]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hemapoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前可能治愈慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)的方法。2007年10月至2011年6月我科对3例CLL高危年轻患者施行了HLA全相合allo-HSCT,取得良好疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析2007年10月至2011年6月我科行HLA全相合allo-HSCT的3例高危CLL年轻患者资料(表1),均为男性,中位年龄39(35~44)岁,均符合诊断标准[2],其中2例行同胞间HLA全相合allo-HSCT,1例行无血缘关系HLA全相合allo-HSCT。纳入标准:年龄小于45岁,Rai分期Ⅲ期以上,无重要器官功能损伤,能找到HLA全相合供者,并且有强烈移植意愿者。患者均签署异基因造血干细胞移植知情同意书,研究获得医院伦理委员会批准。

[通信作者] 孔佩艳,E-mail: peiyankong@yahoo.com.cn

表 1 造血干细胞移植患者一般资料

病例	Rai 分期	供者年龄	性别(供/受)	HLA 配型	移植前化疗	$CD34^+$细胞($\times10^6$/L)	MNC($\times10^8$/L)	血型(供/受)	del(17p)、del(13p)、del(11p)、ZAP70、CD38	移植后血型	GVHD	随访时间(月)
例 1	Ⅳ期	35 岁	女/男	完全相合	VEID 1 次	8.60	6.53	A/A	无	A	cGVHD	53
例 2	Ⅳ期	44 岁	男/男	完全相合	FC 1 次,瘤可燃	3.66	6.90	AB/B	无	AB	无	12
例 3	Ⅲ期	39 岁	女/女	完全相合	FC 5 疗程	3.66	5.50	A/B	无	A	无	10

1.2 移植方案

1.2.1 预处理方案 氟达拉滨 30 mg/(m^2 · d)共 5 d;白消安 0.8 mg/kg 每 6 小时 1 次,共 3 d;CTX 50 mg/(kg · d),共 2 d。例 3 加用 ATG 5 mg/(kg · d),共 4 d。

1.2.2 外周血干细胞采集及输注 外周血干细胞动员均采用 G-CSF 5 ~ 10 μg/(kg · d)[麒麟鲲鹏(中国)医药有限公司],皮下注射。动员第 5 天用 CS 3 000 plus 血细胞分离机(Baxter 公司)采集外周血干细胞,每次循环血量 1 ~ 1.2 L。采集后使用流式细胞仪计数 $CD34^+$细胞及单个核细胞,采集的外周血造血干细胞直接深部静脉输注。

1.2.3 移植物抗宿主病(GVHD)的预防 3 例均采用环孢素(CsA) + 短程甲氨蝶呤(MTX) + 骁悉:移植前 1 d 开始使用 CsA 2.5 mg/kg,持续静脉滴注,维持血药浓度为 200 ~ 300 ng/dl;MTX 15 mg/m^2,移植后第 1 天,10 mg/m^2,移植后第 3、6 天;霉酚酸酯(MMF)500 mg,每天 2 次。

1.2.4 移植后并发症的防治 肝静脉闭塞性病(HVOD)的防治使用低分子肝素钙 100 IU/kg 皮下注射 1/d,前列地尔注射液 20 ~ 40 μg 静滴 1 次/d,复方丹参注射液 30 ml 静滴 1 次/d;低分子右旋糖酐 250 ml 静滴 1 次/d 四联用药;巨细胞病毒感染的防治:移植前 8 ~ 1 d 使用更昔洛韦[5 mg/(kg · d)],移植后换用阿昔洛韦(0.25 g 每 12 小时 1 次,用 5 d,停 2 d),丙种球蛋白[0.4 g/(kg · 周)]预防感染。移植后定期(1 次/周)监测 CMV 病原学证据。

1.2.5 植入证据或嵌合体检测 移植后应用 STR-PCR 检查供受者 16 个 STR 基因,性别不一者利用荧光原位杂交技术检查性染色体,血型不合者检测血型转变情况。

1.2.6 随访 3 例患者移植后 2 ~ 3 个月病情稳定出院,每 1 ~ 3 个月门诊随访骨髓、染色体、血型及 STR,目前仍在随访中。

2 结果

2.1 早期并发症

例 1 移植后第 26 天行 STR 检测提示未植入,予以快速减停环孢素及骁悉等药物预防 GVHD,移植后第 56 天出现肝功异常,第 120 天出现全身皮疹、口腔黏膜溃疡糜烂、口唇部肿胀干裂,行皮疹活检冰冻切片考虑慢性移植物抗宿主病(cGVHD)。予以护肝降酶,同时予以甲强龙冲击,后行脐带间充质干细胞输注治疗,cGVHD 得到控制,皮疹及肝功能完全好转。例 2、例 3 均无明显异常。

2.2 移植后血象植入及血型变化

3 例患者移植后 WBC > 1.0×10^9/L、中性粒细胞 > 0.5×10^9/L 的时间分别为移植后第 12、11、13 天;血小板 > 20×10^9/L 的时间分别为移植后第 13、12、14 天。例 3 供受者间 ABO 血型主次侧均不合,例 2 次侧不合。例 2 于移植后第 100 天血型由 B 型完全转变为 AB 型(供者型),例 3 于移植后第 120 天血型由 B 型完全转变为 A 型(供者型)。

2.3 供者嵌合体的形成

例 1 行 STR-PCR 检测,移植后第 26 天为完全受者型,未植入。予以快速减停环孢素及骁悉等药物预防 GVHD,第 56 天出现肝功异常,STR-PCR 检测为混合嵌合体。第 120 天出现 cGVHD 反应,STR-PCR 检测为完全供者型。例 2、例 3 STR-PCR 检测,第 30 天为完全受者型。现 3 例患者随访 10 ~ 53 个月,多次复查均为完全受者型。

3 讨论

最近 20 年,对 CLL 的治疗有了重要进展,对该类型白血病使用嘌呤类似物以及单克隆抗体治疗会增加 CR 的比例以及无进展存活率(PFS),使用氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗(FCR)方案的化疗免疫治疗能够延长该类患者的总生存数(OS),故 2012 年 NCCN 指南及中国最新治疗指南均将 FCR 定义为治疗 CLL 的金标准。但是,国外众多案例中有 10% ~ 20% 的 CLL 患者对初始化疗无效,30% ~ 50% 的 CLL 患者在联合治疗中发生耐药[3-5],并且,化疗免疫治疗高 CR 率并不能治愈这种疾病,患有 CLL 或者相关治疗并发症的患者会因疾病进展而死亡,并且 CLL 预后的可变性非常高,当前的治疗手段只能暂时地控制疾病,因此,使用干细胞移植特别是异基因造血干细胞移植用于治疗 CLL 的数量迅速增加,这对于我们制定的最新指南也提出了挑战。

异基因造血干细胞移植是 CLL 的唯一治愈手段,但由于 CLL 主要为老年患者,仅少数年轻高危且有 HLA 相合供者的患者适合移植[6]。EMBT 2007 年的诊断标准将移植作为 CLL,尤其是年轻 CLL 患者的治疗手段之一。近来,国外采用移植治疗的患者量,特别是采用非清髓移植的患者病例数增多[7]。但 CLL 患者行 allo-HSCT 有较高治疗相关病死率,包括治疗相关毒性、GVHD 及感染。IBMTR 的资料显示:CLL 传统的清髓性预处理方案的移植相关死亡率达到 46%,GVHD 导致的死亡占 20%[8]。如果使用减低强度的

预处理方案,则具有移植相关死亡率降低、移植并发症轻、危险性小等优点,因此备受关注。最近报道的德国CLL3X试验[9]是目前最大系列的关于CLL减低剂量预处理方案异基因移植的前瞻性临床研究,旨在研究高危CLL患者接受低强度预处理异基因干细胞移植的长期预后。100例符合标准的患者中共有90例患者施行了allo-HSCT。预处理采用FC±ATG方案,中位随访46(7~102)个月,4年无复发死亡率(NRM)、无事件生存率(EFS)、OS分别为23%、42%和65%。移植后12个月MRD检测阴性的27例患者,4年EFS达89%。该研究认为对于预后不良的CLL患者进行异基因移植可以获得长期疾病控制,不受细胞遗传学的影响。Schetelig等[10]回顾性分析了1995年3月至2006年6月在EBMT登记的44例17p-患者资料,得到了上述同样的结论。德国Dreger等[11]从EBMT中选择了73例RIC预处理和同期82例常规预处理的患者进行分析,两组患者预后因素、性别、年龄、移植时疾病状态、供者类型等无统计学差异。分析发现,RIC可明显降低移植相关死亡率,但RIC组复发率有一定上升,两组间EFS无明显差别。因此认为,由于清髓性预处理移植相关死亡率高,而非清髓性造血干细胞移植减轻了预处理剂量,降低了预处理带来的副作用和移植相关死亡率,是目前CLL异基因移植的主要方式。

然而,减低剂量预处理方案术后复发率相对较高,预处理方案有待进一步完善[1,12]。选择好预处理方案是提高患者长期生存率的关键,目前国内还少见异基因造血干细胞移植治疗CLL的相关报道。我们参考国外相关移植方案,结合国内及我院移植经验,从2007年开始陆续进行了3例高危年轻CLL患者的异基因造血干细胞移植。考虑到清髓性与非清髓性移植各有优缺点,我们设计了氟达拉滨联合白消安、环磷酰胺组成的减低剂量预处理方案,其中氟达拉滨剂量为150 mg/m^2,白消安剂量为12 mg/kg,环磷酰胺剂量为100 mg/kg;本方案总体上达到中等强度预处理剂量,从而达到减轻术后复发率的目的。本组3例CLL患者均采用FBC减低剂量预处理方案,造血重建较快,移植相关并发症较少,随访至今无复发。例1因为早期未植入,在快速减停免疫抑制剂后出现肝功及皮肤的局限性移植物抗宿主病,但很快得到控制。说明采用FBC减低剂量预处理方案治疗高危CLL是安全有效的。

由于本组病例数少、观察时间短,其长期疗效仍需进一步作大宗病例和长时间的随访观察。结合目前国内外文献报道和本组3例患者临床移植经验,allo-HSCT是CLL唯一具有治愈可能的手段,对于年轻的、有合适供者的CLL患者可考虑行造血干细胞移植,移植适应证可以适当放宽。

参考文献:

[1] Ferrajoli A. Treatment of younger patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010(2010): 82-89.

[2] Toze C L, Dalal C B, Nevill T J, *et al*. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukaemia: outcome in a 20-year cohort[J]. Br J Haematol, 2012, 158(2): 174-185

[3] Tam C S, O'Brien S, Wierda W, *et al*. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2008, 112(4): 975-980.

[4] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, *et al*. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2010, 376(9747): 1164-1174.

[5] Stilgenbauer S, Zenz T. Understanding and managing ultra high-risk chronic lymphocytic leukemia[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010(2010): 481-488

[6] 中华医学会血液学分会. 中国慢性淋巴细胞白血病的诊断与治疗指南(2011年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(7): 498-501.

[7] Jaglowski S M, Byrd J C. Novel therapies and their integration into allogeneic stem cell transplant for chronic lymphocytic leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(1 Suppl): S132-S138.

[8] Michallet M, Dreger P, Sutton L, *et al*. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation[J]. Blood, 2011, 117(5): 1516-1521.

[9] Dreger P, Dohner H, Ritgen M, *et al*. Allogeneic stem cell transplantation provides durable disease control in poor-risk chronic lymphocytic leukemia: long-term clinical and MRD results of the German CLL Study Group CLL3X trial[J]. Blood, 2010, 116(14): 2438-2447.

[10] Schetelig J, van-Biezen A, Brand R, *et al*. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(31): 5094-5100.

[11] Dreger P, Brand R, Milligan D, *et al*. Reduced-intensity conditioning lowers treatment-related mortality of allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a population-matched analysis[J]. Leukemia, 2005, 19(6): 1029-1033.

[12] Lu K, Wang X. Therapeutic advancement of chronic lymphocytic leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2012(5): 55.

(**收稿**:2012-06-09;**修回**:2012-11-14)

(编辑 王 红)