文章编号:1000-5404(2012)24-2453-03

论著

异基因造血干细胞移植联合伊马替尼治疗成人 Ph + 急性淋巴细胞白血病临床观察

刘 嘉*,高 蕾*,张 曦,陈幸华,高 力,李云龙,文 钦 (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** 观察异基因造血干细胞移植(allogenic hematopoietic stem- cell transplantation,allo-HSCT)联合伊马替尼治疗成人 Ph + 急性淋巴细胞白血病的效果。**方法** 2008 年 3 月至 2010 年 3 月,我科对 20 例成人 Ph + 急性淋巴细胞白血病患者采用异基因造血干细胞移植联合伊马替尼方案,其中 9 例接受同胞间 HLA 全相合移植,6 例接受同胞间 HLA 单倍型移植,3 例接受非血缘关系 HLA 全相合移植,2 例接受非血缘关系 HLA 半全相合移植。20 例患者在明确诊断后开始予化疗联合伊马替尼治疗,移植前 2 周至移植造血重建前停用伊马替尼,造血功能稳定后继续予伊马替尼维持治疗,移植后应用 RT-PCR 和 FISH 方法监测 BCR/ABL 表达水平。**结果** 20 例患者均成功植入,均未出现严重的移植相关并发症。移植前 20 例患者接受伊马替尼联合化疗均达到完全缓解(complete remission,CR),BCR/ABL 均转为阴性。随访至 2012 年 3 月,20 例患者中 15 例骨髓持续 CR,BCR/ABL 持续阴性,5 例复发。**结论** 异基因造血干细胞移植联合伊马替尼是治疗 Ph + 急性淋巴细胞白血病的有效方法。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;伊马替尼;Ph + 急性淋巴细胞白血病
[中图法分类号] R617;R733.71;R979.1 [文献标志码] A

Clinical efficiency of allogenic hematopoietic stem cell transplantation combined with imatinib in treatment of Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

Liu Jia*, Gao Lei*, Zhang Xi, Chen Xinghua, Gao Li, Li Yunlong, Wen Qin (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of allogenic hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT) combined with imatinib on Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Twenty Philadelphia positive ALL patients received Allo-HSCT combined with imatinib in our department from March 2008 to March 2010. There were HLA-identical sibling HSCT in 9 cases, HLA-haplotype sibling HSCT in 6 cases, HLA-identical unrelated HSCT in 3 cases, and HLA-mismatched unrelated HSCT in 2 cases. All patients were given the treatment of chemotherapy combined with imatinib after diagnosis. In 2 weeks before transplantation to hematopoietic reconstitution, imatinib was stopped to administer. After hematopoietic function was stabilized, treatment of imatinib was continued. The level of BCR/ABL mRNA was monitored using real-time PCR and fluorescence *in situ* hybridization (FISH). The last follow-up was carried out in March 2012. **Results** Chemotherapy combined with imatinib treatment resulted in complete response in all 20 patients before HSCT. The level of BCR/ABL mRNA was declined and reached to zero level. All 20 patients achieved stable engraftments without severe transplantation related complications. Until March 2012, 15 of the 20 patients' bone marrow continued CR, and BCR/ABL fusion gene continued negative, and 5 of the 20 patients relapsed. **Conclusion** Allo-HSCT combined with imatinib is an effective regimen for Philadelphia positive ALL.

[**Key words**] hematopoietic stem cell transplantation; imatinib; Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia

Liu Jia and Gao Lei are first authors who contributed equally to the article. Corresponding author: Zhang Xi, E-mail: zhangxxi@sina.com

急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)是血液系统常见的恶性肿瘤,儿童发病率高,成人发病率相对儿童低,但治疗效果较差,常规化疗治愈率不到 20%,异基因造血干细胞移植的治愈率也仅为 30% ~40%。其中,t(9;22)(q34;q11)易位见于 25% ~30% 的成人 ALL,称为 Ph + ALL,为急性淋巴细胞白血病独立预后不良因素,常规化疗效果差,完全缓解(complete remission,CR)率低,5 年无病生存率

*: 同等贡献者
[通信作者] 张 曦,E-mail:zhangxxi@sina.com

≤10%,异基因造血干细胞移植(allogenic hematopoietic stem- cell transplantation,allo-HSCT)是唯一的根治办法,但allo-HSCT后仍有一半以上患者复发[1-4]。如何提高成人Ph+ALL治疗效果值得临床研究。伊马替尼是强效选择性酪氨酸激酶抑制剂,用于治疗Ph+ALL效果较好[5],但单用伊马替尼治疗并未明显减缓疾病的进展。能否将allo-HSCT与伊马替尼联合应用,以提高Ph+ALL治疗效果?目前国内外有allo-HSCT联合伊马替尼治疗Ph+ALL的报道,取得较好的疗效。我院2008年3月至2010年3月对20例成人Ph+ALL采用allo-HSCT联合伊马替尼治疗,取得了较好的疗效,报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2008年3月至2010年3月我科20例成人Ph+ALL患者资料,包括男性6例,女性14例,中位年龄29(20~47)岁,移植前均采用化疗联合伊马替尼治疗,其中9例行同胞间HLA全相合造血干细胞移植,6例行同胞间HLA单倍型相合移植,3例行非血缘关系HLA全相合移植,2例行非血缘关系HLA半相合移植;HLA单倍型相合造血干细胞移植的干细胞来源于G-CSF动员的外周血混合骨髓造血干细胞,其他移植方式采用G-CSF动员的外周血造血干细胞。本临床研究经第三军医大学新桥医院伦理委员会批准,所有患者在研究入组前签署知情同意书。

1.2 预处理方案

20例患者中12例采用Bu+Cy方案(白消安:3.2 mg/kg×4 d;环磷酰胺:60 mg/kg×2 d),8例采用Cy+TBI方案(环磷酰胺:60 mg/kg×2 d;TBI×2 d)。

1.3 移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)的预防

20例患者均采用环孢素+吗替麦考酚酸酯(MMF)+短程小剂量甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD,单倍型相合及非血缘关系移植加用抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)预防GVHD。

1.4 造血重建监测

血常规提示中性粒细胞绝对值>0.5×10^9/L,血小板计数>20×10^9/L,持续3 d以上。

1.5 疗效监测

定期复查血常规、骨髓形态学、BCR/ABL融合基因、植入相关指标(包括血型转换、性染色体检查、供受者DNA短重复序列)。

2 结果

2.1 植入情况及疗效

20例患者均成功植入,中性粒细胞绝对值>0.5×10^9/L的中位时间为14 d,血小板>20×10^9/L的中位时间为20 d,移植后1个月复查骨髓均为CR,植入相关检查均提示100%转为供者型;随访至2012年3月,15例患者无复发存活,5例患者分别在移植后3、5、9、10、13个月复发,移植后4、7、10、14、15个月死亡。

2.2 移植相关并发症

20例患者均未出现急性移植物抗宿主病(aGVHD),5例患者出现了Ⅰ~Ⅱ度的慢性移植物抗宿主病(cGVHD),经治疗后均得到控制。20例患者移植期间及移植后均出现了不同程度的感染,经抗感染治疗后均能控制。3例患者出现了出血性膀胱炎,经治疗后好转。

2.3 伊马替尼不良反应

20例患者中有5例出现恶心、食欲下降副反应,5例出现不同程度的骨髓抑制,经对症处理后症状均可缓解,无一例患者因为严重不良反应而停止伊马替尼治疗。

3 讨论

成人Ph+ALL治疗效果差,完全缓解率低,复发率高,缓解期短,是临床治疗中的一大难题。目前,异基因造血干细胞移植是公认的Ph+ALL最佳治疗方法。分子学研究提示大多数Ph+ALL的易位断裂点位于m-BCR外显子1和2之间和ABL基因外显子1和2之间,导致7 kb的mRNA,表达P190蛋白;小部分患者其断裂点位于ABL基因的外显子1和2之间和BCR基因5.8 kb的m-BCR区域外显子13和14之间,导致8.5 kb的mRNA,表达P210蛋白;2种BCR/ABL融合蛋白均具有增高酪氨酸激酶活性,通过激活包括RAS在内的信号传导通路,最终导致细胞的恶性转化[6-9]。伊马替尼是一种低分子量2-苯胺嘧啶复合物,可通过阻断ATP结合位点选择性抑制BCR/ABL蛋白的酪氨酸激酶活性,从而抑制包含BCR/ABL蛋白的白血病细胞增殖。但是伊马替尼单药治疗Ph+ALL并未取得很好的效果,文献[10]报道伊马替尼联合化疗取得了良好的临床效果。多个研究表明,伊马替尼联合化疗显著提高了疾病完全缓解率,大大减轻肿瘤负荷,为患者长期生存及随后的造血干细胞移植创造了条件[11-12];国内有文献报道采用伊马替尼联合化疗治疗成人Ph+ALL,其总生存率在40%~50%,而在本研究中生存率为75%,大大提高了总生存率。本组在移植前后均使用了伊马替尼治疗,在移植前使用伊马替尼使患者体内白血病细胞得到更好的清除,从而获得最佳的移植时机;移植后继续使用伊马替尼1~2年,可以进一步清除患者体内白血病细胞,而在移植2年后患者免疫功能重建,靠自身免疫功能清除体内残留白血病细胞,可以进一步改善预后。国外有异基因造血干细胞移植前患者对伊马替尼的反应与预后相关性的研究,发现最初4周伊马替尼治疗后BCR/ABL转录水平下降3个对数级的患者复发率明显降低,无病生存率(DFS)明显升高[13]。本组20例患者在移植前后接受了伊马替尼治疗,其中15例获得

了长期无病生存,2 年 DFS 达到 75%,allo-HSCT 联合伊马替尼治疗 Ph + ALL 取得了良好的效果,明显降低了复发率,提高了长期生存率,值得临床进一步推广。

参考文献:

[1] Yanada M, Naoe T, Iida H, *et al*. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease[J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36(10): 867 - 872.

[2] Laport G G, Alvarnas J C, Palmer J M, *et al*. Long-term remission of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched sibling donors: a 20-year experience with the fractionated total body irradiation-etoposide regimen[J]. Blood, 2008, 112(3): 903 - 909.

[3] Bassan R, Rossi G, Pogliani E M, *et al*. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group Protocol 09/00[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(22): 3644 - 3652.

[4] Mohty M, Labopin M, Volin L, *et al*. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Blood, 2010, 116(22): 4439 - 4443.

[5] Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N, *et al*. Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL)[J]. Blood, 2006, 108(5): 1469 - 1477.

[6] 阮长耿, 吴德沛, 李建勇, 等. 现代血液病诊断治疗学[M]. 合肥: 安徽科学技术出版社, 2007: 56.

[7] Mizuta S, Matsuo K, Maeda T, *et al*. Prognostic factors influencing clinical outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation followingimatinib-based therapy in BCR-ABL-positive ALL[J]. Blood Cancer J, 2012, 2(5): e72.

[8] Ohno R. Changing paradigm of the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2010, 5(4): 213 - 221.

[9] Mizuta S, Matsuo K, Yagasaki F, *et al*. Pre-transplant imatinib-based therapy improves the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2011, 25(1): 41 - 47.

[10] 徐玉秀. 伊马替尼联合化疗治疗 ph + 成人急性淋巴细胞白血病 20 例治疗分析[J]. 中国实用医药, 2011, 6(18): 175 - 176.

[11] Thomas D A, Faderl S, Cortes J, *et al*. Treatment of Philadelphia Chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate[J]. Blood, 2004, 103(12): 4396 - 4407.

[12] Lee K H, Lee J H, Choi S J, *et al*. Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1509 - 1516.

[13] Lee S, Kim Y J, Chung N G, *et al*. The extent of minimal residual disease reduction after the first 4-week imatinib therapy determines outcome of allogeneic stem cell transplantation in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer, 2009, 115(3): 561 - 570.

(**收稿**:2012-06-09;**修回**:2012-11-14)
(编辑 王 红)

(上接 2452 页)

2 结果

本组 56 例患者,53 例(94.6%)均给予静脉用药,51 例(91.1%)需辅以对症治疗;治疗有效 50 例(89.3%),治疗无效 6 例(10.7%),临床用药安全(表 1)。6 例治疗无效患者中,3 例(5.4%)死亡,另 3 例收入院继续治疗。

表 1 53 例患者用药前后白细胞、血钾、尿素氮、转氨酶、血糖变化的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	白细胞 ($\times 10^9$/L)	血钾 (mmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	谷丙转氨酶 (U/L)	血糖 (mmol/L)
治疗前	6.8 ± 4.1	4.0 ± 1.0	5.3 ± 2.6	45.8 ± 12.5	9.3 ± 3.1
治疗后	7.1 ± 5.0	3.9 ± 0.9	5.5 ± 3.4	46.0 ± 14.8	8.9 ± 2.8
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

老老年高血压患者常合并 1 种或多种疾病,其靶器官损害常常已不可逆,心血管死亡率及总死亡率显著高于同龄正常人[7]。研究证实,降压治疗可显著减少老老年高血压患者脑卒中、冠心病、心力衰竭等风险[8]。然而,盲目地把血压降得过快、过低,反而会引起缺血及血栓形成。本组患者用药均从小剂量开始,根据血压下降情况调节用量,不同的靶器官损害,有不同的血压控制标准和用药选择。本组 39 例单纯高血压危象患者用硝普钠治疗 19 例,其中 10 例出现不同程度头昏、恶心、心悸,3 例无效,4 例改用硝酸甘油继续治疗达到治疗效果;另外 20 例使用硝酸甘油治疗,仅 2 例出现面部潮红、头痛,临床可以耐受,不影响继续用药而最终达到治疗目的。虽然临床观察例数较少,但笔者认为硝酸甘油临床使用较硝普钠更方便。因此在救治老老年高血压危象患者时,应充分考虑患者的特点,把握好降压的速率和时间,将血压控制在合理范围,降低病死率。

参考文献:

[1] 林仲秋, 谢志泉. 老老年高血压的临床特点及研究现状[J]. 广东医学, 2010, 31(23): 3147 - 3150.

[2] 贾隽怡, 曹同瓦. 高血压危象患者的急救和治疗[J]. 中国医药指南, 2011, 9(15): 15 - 16.

[3] 张文, 罗震. 高血压危象患者的临床救治与护理体会[J]. 中外医疗, 2010, 29(30): 143, 145.

[4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志, 2005, 13(增刊): 2 - 41.

[5] 陆惠华. 关注《中国高血压防治指南 2010》的新进展、新理念[J]. 中国老年保健医学, 2011, 9(5): 5 - 6.

[6] 许照权. 浅谈几种常见高血压急症的处理[J]. 医学信息, 2001, 24(9): 4769.

[7] 苗懿德. 老老年高血压患者的风险评估及治疗对策[J]. 中国心血管杂志, 2010, 15(4): 262 - 263.

[8] Backett N S, Peters R, Fletcher A E, *et al*. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older[J]. N Engl J Med, 2008, 358(18): 1887 - 1898.

(**收稿**:2012-08-05;**修回**:2012-09-11)
(编辑 龙 亮)