DOI:10.16016/j.1000-5404.201601158

单倍体与同胞全相合造血干细胞移植治疗高危急性淋巴细胞白血病疗效观察

颜红菊,唐 伦,高 蕾,张 诚,刘 耀,高 力,孔佩艳,刘 红,张 曦 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军血液病中心)

[摘要] **目的** 分析异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,Allo-HSCT)治疗高危急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)的疗效,并探讨临床预后因素。**方法** 对我院2007年7月至2013年8月进行Allo-HSCT治疗并随访2年以上的69例ALL患者进行临床分析。按移植方式分为单倍体组($n=42$)和全相合组($n=27$),对各组患者的临床特征及治疗转归进行回顾性分析,应用Kaplan-Meier法进行生存分析,COX回归模型进行多因素预后分析。**结果** 单倍体组2年总体生存率(overall survival,OS)及2年无白血病生存率(leukemia-free survival,LFS)分别是63.4%、59.4%,而全相合组分别是53.9%、53.7%,两组间差异均无统计学意义($P>0.05$);两组间2年累积非复发死亡率(cumulative non-relapse mortality,NRM)差异也无统计学意义($P>0.05$);但2年累积复发率(cumulative relapse rate,RR)单倍体组明显高于全相合组(39.5% *vs* 19.5%,$P=0.014$)。造血重建方面,单倍体组中性粒细胞植入时间明显晚于全相合移植组($P=0.002$),两组血小板植入时间无明显差异($P=0.072$)。单倍体组Ⅰ~Ⅱ度急性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)发生率明显高于全相合组($P=0.008$),两组间Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD及慢性GVHD发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。单倍体组半年内的感染率明显高于全相合组($P=0.02$)。COX多因素分析显示患者移植前的疾病状态(非CR1)为异基因移植患者的危险因素($P=0.001$),其危险度为7.581;而发生局限性慢性GVHD和初诊距离移植时间较短者为预后保护因素($P=0.013$和$P=0.012$),危险度分别为0.178和0.688。**结论** 在高危组ALL患者的治疗中,单倍体Allo-HSCT与全相合Allo-HSCT的整体疗效相当,因此,单倍体供者可以作为合适的造血干细胞来源。

[关键词] 急性淋巴细胞白血病;异基因造血干细胞移植;移植物抗宿主病

[中图法分类号] R329.24; R617; R733.71 [文献标志码] A

Efficacy of haploid-matched *vs* sibling-matched allogeneic stem cell transplantation for high risk acute lymphoblastic leukemia

Yan Hongju, Tang Lun, Gao Lei, Zhang Cheng, Liu Yao, Gao Li, Kong Peiyan, Liu Hong, Zhang Xi (Center of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the efficacy and prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of high risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** A total of 69 ALL patients treated with allo-HSCT in our center from July 2007 to August 2013 and followed up for more than 2 years after transplantation were enrolled in this study. According to transplantation types, they were divided into haploid-matched group ($n=42$) and sibling-matched group ($n=27$). Clinical characteristics and efficacy of 2 groups were retrospectively analyzed. Their survival was analyzed by the Kaplan-Meier method and the prognostic factors were analyzed with COX regression model. **Results** The 2-years overall survival (OS) and 2-year leukemia-free survival (LFS) were 63.4% and 59.4%, in the

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81570097);全军后勤科研"十二五"重大子项目(AWS14C0143)

[通信作者] 张 曦,E-mail:zhangxxi@sina.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160422.1533.018.html(2016-04-22)

haploid-matched group, and 53.9% and 53.7%, in the sibling-matched group ($P>0.05$). There was no significant difference in 2-year non-relapse mortality (NRM) between the 2 group ($P>0.05$), but was in 2-year cumulative relapse rate (RR), with that of haploid-matched group obviously higher than that of sibling-matched group (39.5% *vs* 19.5%, $P=0.014$). In hematopoietic reconstruction, neutrophils reconstruction was remarkably slower in the haploid-matched group than the sibling-matched group ($P=0.002$), but platelet reconstruction was similar ($P=0.072$). The incidence of grade Ⅰ ~ Ⅱ acute graft-versus-host disease (aGVHD) was obviously higher in haploid-matched group than sibling-matched group ($P=0.008$), but those of grade Ⅲ ~ Ⅳ aGVHD and cGVHD were similar in the 2 groups ($P>0.05$). The early infection incidents after HSCT (within 6 months) was obviously higher in the haploid-matched group than sibling-matched group ($P=0.02$). Cox regression analysis showed that disease status before transplantation (not CR1) was a main risk factor for allo-HSCT ($P=0.001$), with a relative risk of 7.581. The limited chronic GVHD ($P=0.013$) and duration from first diagnosis to transplantation ($P=0.012$) were protective factors, with their relative risks of 0.178 and 0.688 respectively. **Conclusion** For high-risk ALL patients, haploid-matched and sibling-matched HSCT are similar in overall outcome, so haploid-matched donor can be suitable source for allogeneic stem cell transplantation.

[**Key words**] acute lymphoblastic leukemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; graft-versus-host disease

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81570097) and the Major Project of Logistic Scientific Research of PLA (AWS14C0143). Corresponding author: Zhang Xi, E-mail: zhangxxi@sina.com

近年来,急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的治疗有所进展,尤其对于儿童患者,联合化疗的完全缓解(complete remission,CR)率已经达90%以上,长期无病生存率(leukemia-free survival, LFS)达到80%,被认为是可以治愈的恶性疾病之一,但成人ALL化疗获得CR率较低,容易复发并产生耐药,再次缓解率低[1]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)目前仍是治愈高危组ALL患者的主要途径之一,然而,如何找到合适的干细胞供者以及移植相关并发症和复发等相关因素仍然是决定移植成败的主要限制性因素。为此,本研究对我院2007年7月至2013年8月接受Allo-HSCT治疗随访时间2年以上的69例ALL患者进行回顾性分析,以了解单倍体与全相合Allo-HSCT的疗效和生存情况及相应的临床预后因素。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2007年7月至2013年8月在我院行Allo-HSCT治疗的69例ALL患者,其中男性36例,女性33例,移植时中位年龄19.7(6.5~45.2)岁。患者随访至2015年10月,按照移植方式分为单倍体组以及全相合组,其中单倍体组42例,男性21例,女性21例,中位年龄19.5(6.5~39.3)岁;全相合组27例,男性15例,女性12例,移植时中位年龄22.5(7.4~45.2)岁。

1.2 诊断及治疗

我院初治患者按外周血及骨髓形态学、免疫学、细胞遗传学及分子生物学分型诊断,外院首诊患者多数仅有形态学和免疫学诊断,其中细胞形态学检查按急性白血病法美英(French American British, FAB)标准诊断分型。本院初治成人患者采用标准VT(C)LP[即:长春新碱(vincristine, VCR)+吡柔比星(pirarubicin, THP)+环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)+左旋门冬酰胺酶(L-asparaginase, L-Asp)+泼尼松(prednisone, Pred)]或VM(C)LP[即:VCR+米托蒽醌(mitoxantrone, MTZ)+CY+L-Asp+Pred]四药或五药联合方案诱导治疗;儿童患者一般采用VTLP(VCR+THP+L-Asp+Pred)四药联合诱导治疗。获得CR后早期进行大剂量甲氨蝶呤、中大剂量阿糖胞苷等强化治疗,高危患者行1~3次强化治疗后随即行Allo-HSCT。外院初治后转至本院复治患者,依据外院治疗情况及入本院时疾病状态给予重新诱导治疗或系统强化巩固治疗。中枢神经系统白血病的预防:常规定期给予甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、阿糖胞苷、地塞米松三联鞘内注射,部分患者给予颅脑照射预防中枢神经系统白血病。

1.2.1 预处理 单倍体组中23例患者采用TBI/CY方案,全身放疗(total body irradiation, TBI)照射剂

量为9.0~9.5 Gy,分2 d,CY 60 mg/kg×2 d,其余19例患者采用BU(马利兰)/CY为基础的方案。全相合组采用的预处理方案与单倍体组相似:13例患者采用TBI/CY为基础的预处理方案;14例患者采用BU/CY为基础的预处理方案。

1.2.2 移植前疾病状态 单倍体组移植前34例患者为CR1、3例为CR2、1例为CR3、1例为CR4、3例为部分缓解/未缓解,初诊至移植的中位时间为5(2~34)个月,移植前化疗疗程中位数为4(2~14)个疗程;全相合组移植前18例患者为CR1、5例为CR2、2例为CR3、2例为部分缓解/未缓解,初诊至移植的中位时间为6(2~47)个月,移植前化疗疗程中位数为5(2~11)个疗程。

1.2.3 支持治疗 移植前1 d所有患者均经药浴后入住层流病房,予以诺氟沙星胶囊预防肠道感染,予以氟康唑胶囊预防真菌感染,予以复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺孢子虫肺炎,予以5%碳酸氢钠溶液和0.02%呋喃西林溶液预防口腔感染,予以眼耳鼻滴剂预防相应部位感染,予以前列腺素E、复发丹参、低分子肝素钙、低分子右旋糖酐等单药或联合预防肝静脉闭塞病,予以美司钠预防出血性膀胱炎,予以更昔洛韦或阿昔洛韦或膦甲酸钠预防巨细胞病毒感染。骨髓抑制期如血小板低于$<20\times10^9$/L,或有明显出血倾向,予以输注照射后的机采血小板,血红蛋白低于<70 g/L或有贫血症状时,则输注照射后的红细胞。粒细胞缺乏时如发热,则予以广谱抗生素治疗。

1.3 植活标准

连续3 d中性粒细胞$>0.5\times10^9$/L,在连续1周不输血小板的情况下,血小板$>20\times10^9$/L,为达到植入指标。供受者有性别差异者可测定骨髓造血细胞中含X、Y染色体的细胞比例证实造血重建;供受者无性别差异者,移植后以外周血或骨髓标本检测短小片段重复序列(STR)的DNA嵌合状态证实造血重建。

1.4 移植物抗宿主病的预防

单倍体组患者采用环孢素(cyclosporine A,CsA)、短程MTX、吗替麦考酚酯(mycophenolatemofetil,MMF)方案预防GVHD:移植前7 d开始予以CsA 1.5 mg/(kg·d),24 h持续滴注,移植前1 d,CsA增量至2.5 mg/(kg·d),造血重建后按照静脉剂量加倍至口服5 mg/kg,每12小时1次,牛奶送服,每周检测浓度,移植后CsA浓度维持在200~400 ng/mL,根据CsA浓度调整环孢素用量,根据肝功能及血肌酐水平调整CsA浓度,至移植后1年左右停药,部分患者应用他克莫司替换CsA预防急性GVHD。移植后1 d静脉注射MTX 15 mg/m^2,移植后第3、6及11天静脉注射MTX 10 mg/m^2。MMF于移植前7 d开始用药,0.5 g,每12小时1次,移植后100 d停药。单倍体移植组39例患者在上述预防方案的基础上加用了兔抗人胸腺球蛋白(ATG)。全相合移植组仍采用CsA、短程MTX、MMF方案预防GVHD,但药物使用时间短于全相合组,其中11例患者加用了兔ATG。

1.5 疗效判断

疗效判断参照《血液病诊断及疗效标准》第3版[2]。急性移植物宿主病和慢性移植物抗宿主病主要参照美国西雅图标准[3]。

1.6 统计学方法

基线资料如性别、年龄、初诊时白细胞数、初诊到移植时的时间、移植前化疗疗程数、疾病缓解情况、预处理方案,计数资料采用卡方检验,计量资料采用t检验。总体生存率(OS)、无白血病生存率(LFS)、累积复发率(RR)、累积非复发死亡率(NRM)采用Kaplan-Meier法分析,生存率的比较采用Log-rank检验,组间率比较采用卡方检验,采用COX回归模型进行多因素分析。$P<0.05$为差异有统计学意义,全部统计分析使用SPSS 19.0统计软件完成。

2 结果

2.1 病例一般资料和结局

我们统计的69例患者中,均为高危ALL患者,患者的基线资料见表1。单倍体组中位随访时间750(15~2 970)d,全相合组中位随访时间602(8~2 670)d。两组间基线资料如性别、年龄、初诊时白细胞数、初诊到移植时的时间、移植前化疗疗程数、疾病缓解情况、预处理方案差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 植入情况

单倍体组42例患者,除1例患者中性粒细胞未植入外,其余41例患者均达到稳定植活,中性粒细胞$>0.5\times10^9$/L的中位时间为移植后13(9~23)d,未植

表1 拟采用全相合和半相合Allo-HSCT治疗ALL患者基线资料

组别	总例数(性别,例)	移植时中位年龄(岁)	初诊至移植的时间(月)	移植时基本状态(例)		白细胞计数(个/L)		移植前化疗疗程数(个)	预处理类型(例)	
				CR1	非CR1	$>30\times10^9$	$<30\times10^9$		含TBI	不含TBI
单倍体组	42(男21,女21)	19(7~39)	5(2~34)	34	8	16	26	4(2~14)	23	19
全相合组	27(男15,女12)	22(7~32)	6(2~47)	18	9	9	18	5(2~11)	13	14

入患者死于感染;血小板40例患者植活,血小板>20×10^9/L的中位时间为移植后14(11~32)d,2例血小板未植入患者分别死于感染和消化道出血。全相合组25例患者达到稳定植活,中性粒细胞>0.5×10^9/L的中位时间为移植后11(7~16)d,血小板>20×10^9/L的中位时间为移植后13(7~34)d,2例患者于造血干细胞重建之前死于感染。两组间通过t检验比较中性粒细胞植入时间,差异有统计学意义(P=0.002),全相合组中性粒细胞植入时间明显早于单倍体组,两组间血小板植入时间(P=0.072)差异无统计学意义。

2.3 复发率和生存率

截至2015年10月,通过K-M生存分析显示,两组OS(图1)比较差异无统计学意义(χ^2=1.667,P=0.197),2年OS分别为63.4%(单倍体)、53.9%(全相合);两组间LFS比较(图2),差异无统计学意义(χ^2=1.886,P=0.17),2年LFS分别为59.4%(单倍体)、53.7%(全相合)。单倍体组中6例患者在移植后复发,6例均为骨髓复发;全相合组11例患者复发,其中3例为髓外复发(2例胰腺,1例牙龈),其余8例为骨髓复发。两组RR(图3)比较,全相合组复发率高于单倍体组,差异有统计学意义(χ^2=5.982,P=0.014),单倍体组和全相合组2年RR分别为19.5%、39.5%。两组患者的2年NRM(图4)分别是26.2%(单倍体)、11.1%(全相合),单倍体组10例患者非复发死亡,其中3例死于急性GVHD引起的相关并发症,1例患者死于慢性GVHD引起的相关并发症,1例死于消化道出血,1例死于第二肿瘤肝癌,其余4例死于感染;全相合组非复发死亡4例,其中2例死于肺部感染,1例死于肺栓塞,1例死于大咯血,两组间NRM比较差异无统计学意义(χ^2=0.415,P=0.519)。

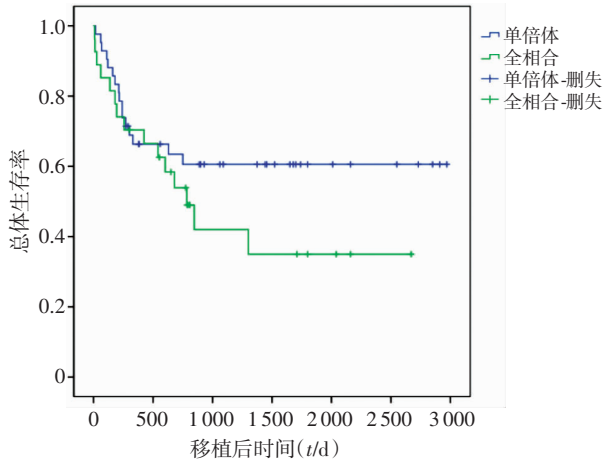


图1 ALL患者全相合和半相合Allo-HSCT治疗后总体生存率比较(P=0.197)

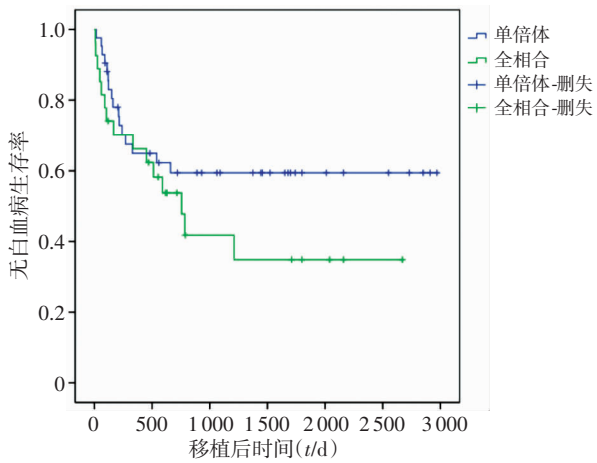


图2 ALL患者全相合和半相合Allo-HSCT治疗后无白血病生存率比较(P=0.170)

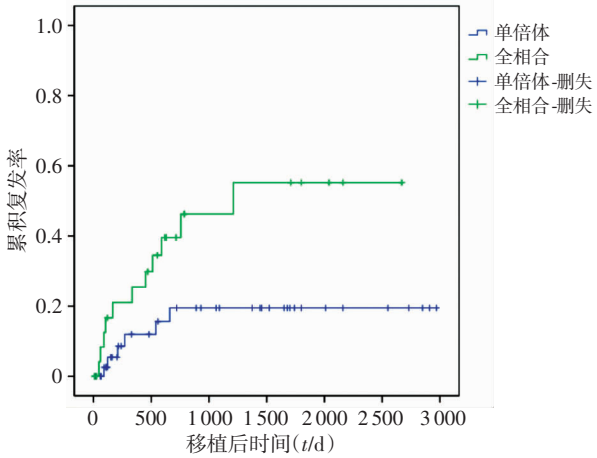


图3 ALL患者全相合和半相合Allo-HSCT治疗后累积复发率比较(P=0.014)

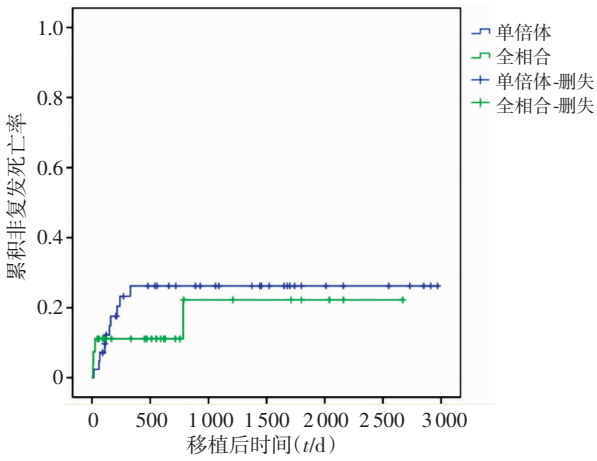


图4 ALL患者全相合和半相合Allo-HSCT治疗后非复发死亡率比较(P=0.519)

2.4 移植物抗宿主病

单倍体组42例移植患者,26例患者发生急性

GVHD,发生率为61.90%,其中Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD21例,发生率50%,Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD 5例,发生率11.90%。全相合组27例患者9例发生急性GVHD,发生率33%,其中Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD 5例,发生率18.52%,Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD 4例,发生率14.81%。两组间Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD比较,单倍体组Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD发生率明显高于全相合组,差异有统计学意义($P=0.008$);两组间Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD发生率比较差异无统计学意义($P=0.726$)。单倍体组发生慢性GVHD 12例,28.57%,其中4例为广泛性,发生率9.52%,8例为局限性,发生率19.05%。全相合组发生慢性GVHD 7例,发生率为25%,其中3例为广泛性,11.11%,4例为局限性,发生率为14.81%。两组间局限性及广泛性GVHD比较,差异均无统计学意义($P=0.899$, $P=1$)。单倍体组中有3例患者死于GVHD相关并发症,而全相合组无1例患者死于急性GVHD引起的并发症。

2.5 感染

我们随访了患者移植后半年感染情况,单倍体组14例患者巨细胞病毒感染,全相合组6例患者巨细胞病毒感染,两组间巨细胞感染率差异无统计学意义($P=0.179$),经膦甲酸钠、静注人免疫球蛋白、更昔洛韦等抗病毒治疗后均转阴,无患者死于巨细胞感染相关并发症。

其他感染主要为呼吸道、肠道、口腔、尿路等部位的感染,单倍体组22例患者发生感染,感染率为52.38%,其中3例为曲霉菌感染,带状疱疹病毒感染7例,其余感染患者均通过患者临床症状体征、影像学、实验室检测判断,主要发生部位为呼吸道13例,消化道3例,尿道及肺部感染2例,皮肤1例。全相合组6例患者发生感染,感染率22.22%,2例真菌感染,2例尿路感染,1例肠道感染,1例带状疱疹病毒感染。两组间发生感染例数相比,单倍体组感染明显高于全相合组($P=0.02$),差异有统计学意义。

2.6 预后危险因素分析

对69例患者应用COX回归模型进行预后因素分析,应变量为移植后无白血病生存时间,自变量包括:年龄、初诊时的白细胞计数、移植前化疗疗程数、初诊距离移植的时间、移植前缓解状态、预处理、急性GVHD、慢性GVHD等。通过COX多因素回归模型分析,结果显示:患者移植前的疾病状态($P=0.001$)、移植后局限性慢性GVHD($P=0.013$)、初诊距离移植的时间($P=0.012$)为异基因HSCT患者预后影响因素。综合分析,移植前非CR1患者为预后危险因素,危险度分别为7.581,而发生局限性慢性GVHD和初诊距离移植时间较短者为预后保护因素,危险度分别为0.178和0.688。而Ⅰ~Ⅱ度急性GVHD、Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD、广泛性慢性GVHD、移植时年龄、移植前化疗疗程数、预处理类型、初诊时白细胞计数等不是预后的影响因素($P>0.05$)。

3 讨论

目前,ALL发病率较高,初诊时高危组患者及低危组转化的高危组患者,联合化疗获得完全缓解后容易复发,异基因HSCT是治愈ALL的主要途径之一。在我国,单子女家庭较多,缺乏同胞全相合供者,寻找无关供者全相合造血干细胞机率低,费力费时,容易因此耽误病情。近年来,单倍体HSCT技术发展较快,其有效解决了供者来源问题,但是由于担心其移植风险有所增加,临床应用还是比较谨慎,和全相合HSCT患者相比,其临床疗效和患者生存质量如何也缺乏大宗病例的报道[4-5]。我们自2006年以来开展单倍体HSCT,本研究对在我科行单倍体相合及全相合移植的高危组ALL患者进行了比较。通过生存曲线我们发现,全相合组在2年OS及LFS数据上低于单倍体组,但通过Log-rank检验比较两组生存率发现,差异无统计学意义。说明从整体效果来看,单倍体HSCT用于高危ALL的治疗有着与全相合HSCT相同的效果。

在分析生存相关的具体指标中,我们发现单倍体组患者复发率明显低于全相合组($P=0.014$),而另一方面,全相合组患者非复发死亡率低于单倍体组($P=0.519$)。因此,两组患者整体疗效差异不大的原因可能也在于复发和非复发死亡率之间的平衡。单倍体组患者低的复发率可能与较强的GVL效应和较强的预处理相关,Bredeson等[6]比较了氟达拉滨为基础的预处理方案和BU/CY为基础的预处理方案,发现氟达拉滨组的复发率明显高于BU/CY组,Bachanova等[7]也证实了预处理强度较低者不利于残留白血病的消除,他们进一步分析发现,两组患者总死亡率差异无统计学意义($P=0.354$)。由于全相合组患者复发率高,单倍体组患者,移植相关非复发死亡率高,中性粒细胞重建时间晚于全相合组,早期感染率高。通过K-M曲线分析比较发现,两组患者LFS差异无统计学意义($P=0.17$)。研究表明,GVHD与GVL效应密切相关,产生适度的GVHD有利于发挥GVL效应,降低复发率,延长患者的LFS[8-10]。由于单倍体组较高的NRM削弱

了低复发率的优势,这可能是我们的研究中单倍体组的 LFS 与全相合组比较无优势的主要原因之一,因此应充分发挥单倍体 HSCT 的 GVL 效应,以降低 NRM 为前提,使患者获得更好的 LFS。

本临床研究中,我们对两组间急、慢性 GVHD、感染、植入、巨细胞病毒感染、复发率、非复发死亡率进行了比较,发现单倍体组中性粒细胞重建时间晚于全相合组($P=0.002$),血小板重建时间差异无统计学意义($P=0.072$)。有同行研究也显示单倍体组患者中性粒细胞和血小板重建较全相合移植患者延迟[4,11],与我们结果相似。Wang 等[12]研究发现单倍体移植患者巨细胞病毒感染率达 64%,我们的研究也发现单倍体组患者巨细胞发生率较全相合组增高,但差异无统计学意义。单倍体组患者的感染、Ⅰ~Ⅱ度急性 GVHD 发生率高于全相合组,差异均有统计学意义($P<0.05$),两组间Ⅲ~Ⅳ度急性 GVHD 及慢性 GVHD 发生率差异均无统计学意义($P>0.05$)。单倍体组 2 年 NRM(26.2%)高于全相合组(11.1%),主要是单倍体组患者多数死于感染及移植相关并发症,一方面可能是单倍体组患者移植后,为促进植入,减少排除反应,移植前预处理强度高于全相合移植患者,移植后往往免疫抑制药物也强于全相合组,这就造成患者免疫力低下,造血干细胞植入较全相合延迟,更容易暴露于危险因素中,因此,单倍体组患者的并发症及相关的死亡率相对较高;另一方面,单倍体组患者由于 HLA 不全相合,排异反应也较全相合组患者重,更容易死于 GVHD。但两组 NRM 比较,差异无统计学意义($P=0.519$),估计也需要继续增加病例数以客观地评价这一问题。

在危险因素的研究中,我们通过多因素分析发现年龄、初诊时白细胞计数、初诊距离移植的时间、移植前化疗疗程数、预处理类型、急性 GVHD 均对患者生存无明显影响,患者移植前的疾病状态是影响预后的主要危险因素。我们进一步分析发现,51 例 CR1 患者 2 年 LFS 约 59.4%,而非 CR1 患者 2 年 LFS 为 30.8%,Chao 等[13]报道 38 例 ALL 患者中,17 例 CR1 2 年 DFS 46%,余非 CR1 患者 DFS 只有 28%,这与我们的结果相似。Chen 等[14]研究也发现疾病的状态与 OS、LFS 密切相关。在 CR1 期行 Allo-HSCT 仍是许多研究中心的标准治疗[15],另有国外文献[16]也报道了类似结果。这说明,移植应该在疾病的早期进行,即应在患者有一个好的基础状况和低肿瘤负荷的状态下进行。另外,还有两个研究中心也分别报道了急性髓系白血病[17]和 ALL 患者[18]在 CR1 行 Allo-HSCT,病情的预后有很大改善,2 年的总生存率分别为 60% 和 50%。这些资料均充分表明,改善预后的关键在于移植时机的选择。另外,我们还发现,发生局限性慢性 GVHD 是患者预后保护因素,与先前的研究相似[19-21]。慢性 GVHD 包含了一定的 GVL 效应,有助于消除残留白血病减少复发[19-21]。

本研究结果显示,单倍体 HSCT 与全相合 HSCT 疗效相当,单倍体组患者非复发死亡率、感染、GVHD 发生率均高于全相合组,但全相合组复发率较高。多因素分析显示移植前疾病状态(非 CR1)为影响预后的主要危险因素,移植后发生局限性慢性 GVHD 和初诊距离移植时间较短者为预后保护因素。在我国,多数子女为单生子女,缺乏同胞供者,单倍体造血干细胞可作为高危组 ALL 的治疗选择,但因我们收集的资料有限,仅得出初步结果,尚待更大样本、更加严密的前瞻性研究予以证实。总之,随着 HLA 配型技术的进步,新型免疫抑制剂的采用,GVHD 发病机制及防治方法研究的进步,以及对各类感染等并发症防治手段的增加,单倍体组安全性与疗效将不断接近全相合组,在缺乏 HLA 全相合供者时代,单倍体 HSCT 是治疗高危组 ALL 的重要方法。

参考文献:

[1] Pui C H, Robison L L, Look A T. Acute lymphoblastic leukaemia[J]. Lancet, 2008, 371(9617): 1030-1043.

[2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008.

[3] Shulman H M, Sullivan K M, Weiden P L, *et al*. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients[J]. Am J Med, 1980, 69(2):204-217.

[4] Luo Y, Xiao H, Lai X, *et al*. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT[J]. Blood, 2014, 124(17):2735-2743. DOI:10.1182/blood-2014-04-571570

[5] Mo X D, Xu L P, Liu D H, *et al*. Patients receiving HLA-haploidentical/partially matched related allo-HSCT can achieve desirable health-related QoL that is comparable to that of patients receiving HLA-identical sibling allo-HSCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2012, 47(9):1201-1205. DOI: 10.1038/bmt.2011.250

[6] Bredeson C N, Zhang M J, Agovi M A, *et al*. Outcomes following HSCT using fludarabine, busulfan, and thymoglobu-

lin: a matched comparison to allogeneic transplants conditioned with busulfan and cyclophosphamide[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(9): 993 - 1003. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.06.009

[7] Bachanova V, Marks D I, Zhang M J, *et al*. Ph^+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease[J]. Leukemia, 2014, 28(3): 658 - 665. DOI: 10.1038/leu.2013.253

[8] Nordlander A, Mattsson J, Ringden O, *et al*. Graft-versus-host disease is associated with a lower relapse incidence after hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2004, 10(3): 195 - 203. DOI: 10.1016/j.bbmt.2003.11.002

[9] Passweg J R, Tiberghien P, Cahn J Y, *et al*. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 1998, 21(2): 153 - 158. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701064

[10] Esperou H, Boiron J M, Cayuela J M, *et al*. A potential graft-versus-leukemia effect after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results from the French Bone Marrow Transplantation Society[J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31(10): 909 - 918. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703951

[11] Di-Stasi A, Milton D R, Poon L M, *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

[12] Wang Y, Liu D H, Liu K Y, *et al*. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without *in vitro* T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center[J]. Cancer, 2013, 119(5): 978 - 985. DOI: 10.1002/cncr.27761

[13] Chao N J, Blume K G, Forman S J, *et al*. Long-term follow-up of allogeneic bone marrow recipients for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Blood, 1995, 85(11): 3353 - 3354.

[14] Chen H, Liu K Y, Xu L P, *et al*. Administration of imatinib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may improve disease-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 29. DOI: 10.1186/1756-8722-5-29

[15] Thyagu S, Minden M D, Gupta V, *et al*. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia with imatinib combined with a paediatric-based protocol[J]. Br J Haematol, 2012, 158(4): 506 - 514. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09182.x

[16] Kiehl M G, Kraut L, Schwerdtfeger R, *et al*. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission[J]. J ClinOncol, 2004, 22(14): 2816 - 2825. DOI: 10.1200/JCO.2004.07.130

[17] Thomas E D, Buckner C D, Clift R A, *et al*. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission[J]. N Engl J Med, 1979, 301(11): 597 - 599.

[18] Thomas E D, Sanders J E, FlournoyN, *et al*. Marrow transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia in remission[J]. Blood, 1979, 54(2): 468 - 476.

[19] Mo X D, Xu L P, Zhang X H, *et al*. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia: no difference in the high- and low-risk groups[J]. Int J Cancer, 2015, 136(7): 1697 - 1707. DOI: 10.1002/ijc.29146

[20] Chim C S, Lie A K, Liang R, *et al*. Long-term results of allogeneic bone marrow transplantation for 108 adult patients with acute lymphoblastic leukemia: favorable outcome with BMT at first remission and HLA-matched unrelated donor[J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(4): 339 - 347. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705734

[21] Lee S, Chung N G, Cho B S, *et al*. Donor-specific differences in long-term outcomes of myeloablative transplantation in adults with Philadelphia-negative acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2010, 24(12): 2110 - 2119. DOI: 10.1038/leu.2010.217

(**收稿**:2016-01-28;**修回**:2016-04-08)

(编辑 郭建秀)