

干细胞研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.000295

自体造血干细胞移植治疗恶性血液病患者 118 例生存分析

文 静, 刘 林

(重庆医科大学附属第一医院血液内科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评价自体造血干细胞移植(autoalogous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)治疗血液系统恶性肿瘤的疗效。**方法:**回顾性分析 2007 年 3 月至 2013 年 7 月接受 auto-HSCT 的 118 例血液病患者的临床资料,急性髓系白血病 23 例,恶性淋巴瘤 69 例,多发性骨髓瘤 26 例。对患者总生存率(overall survival, OS)、无病生存率(disease free survival, DFS)、复发率等进行统计。**结果:**除 1 例因感染未成功植入外,余 117 例患者均获得造血重建,中性粒细胞 $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L 平均时间为 9.8 d,血小板 $\geq 20 \times 10^9$ 个/L 平均时间为 12.3 d,中位生存时间为 47.6 月(1~80)月,3 年 OS 及 DFS 分别为 62.3%、54.3%,5 年 OS 及 DFS 分别为 49.0%、42.8%,累积复发率为 28.0%,其中淋巴瘤预后较白血病、骨髓瘤较好($P < 0.05$)。**结论:**auto-HSCT 治疗急性白血病有效,能明显提高淋巴瘤及多发性骨髓瘤患者生存期。多发性骨髓瘤应个体化综合治疗。

【关键词】自体造血干细胞移植;总生存率;无病生存率

【中图分类号】R617

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-28

Survival of 118 patients with malignant hematological disease treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation

Wen Jing, Liu Lin

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in the treatment of malignant hematological diseases. **Methods:** The clinical data of 118 patients with hematological diseases who received auto-HSCT were collected. Of the 118 patients, 23 were acute leukemia (AL), 69 were malignant lymphoma (ML) and 26 were multiple myeloma (MM). The overall survival (OS), disease free survival (DFS), and the relapse rate were analyzed. **Results:** Totally 117 patients engrafted successfully, except one patient died because of infection. The average time was 9.8 d for neutrophil reconstruction ($\geq 0.5 \times 10^9/L$), and 12.3 d for platelet reconstruction ($\geq 20 \times 10^9/L$). Median survival time was 47.6 (1~80) months. The 3-year OS and DFS were 62.3% and 54.3%, the 5-year OS and DFS were 49.0% and 42.8%, and the cumulative relapse frequency was 28.0%. The prognosis of ML was better than that of AL and MM ($P < 0.05$). **Conclusion:** Auto-HSCT is effective for AL. Auto-HSCT can obviously prolong the survival time of ML and MM patients, and the MM should get individualized treatment.

【Key words】 autologous hematopoietic stem cell transplantation; overall survival; disease free survival

自体造血干细胞移植(autoalogous hema-topoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)因其费用相对较低,不受供者来源及年龄限制,且移植相关死亡率低、造血恢复快,移植后患者生存质量提高,已成为治疗血液系统恶性肿瘤的一种重要手段。本研究总结分析本院 2007 年 3 月至 2013 年 7 月接受 auto-HSCT 的 118 例住院患者的临床资料,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

118 例患者均为本院 2007 年 3 月至 2013 年 7 月接受 auto-HSCT 的住院患者,男 76 例,女 42 例,中位年龄 47 (16~70) 岁。其中急性白血病(acute leukemia, AL) 23 例(M2 11 例, M5 3 例, M0、M1、M3、M4、M6 各 1 例, L1 1 例, L2 3 例), 恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML) 69 例(其中霍奇金淋巴瘤 9 例), 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM) 26 例, 患者诊断及疗效按文献标准判定^[1]。随访自造血干细胞回输后开始, 研究时间截止至死亡或者 2013 年 11 月。

1.2 造血干细胞的动员和采集

拟行 auto-HSCT 患者采用化疗联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)动员外周造

作者简介:文 静, Email: 549721929@qq.com,

研究方向:造血干细胞移植。

通信作者:刘 林, Email: liul7776@aliyun.com。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyx.000295.html>

血干细胞,化疗后白细胞降至最低时皮下注射 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,直至白细胞 $>5.0 \times 10^9$ 个/L 时用 COM.TEC 血细胞分离机分离单个核细胞(mononuclear cell,MNC)2~3 d,每次采集循环血量 800~1 200 ml。

1.3 预处理方案

23 例 AL 患者中 12 例采用 MAC 方案(马法兰、阿糖胞苷、环磷酰胺),6 例采用 IBU 方案(伊达比星、白消安),2 例采用 TBI/CY 方案(全身照射、环磷酰胺),2 例采用改良 BU/CY 方案。69 例 ML 患者中 64 例采用 CEAC 方案(洛莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、环磷酰胺),3 例采用 EAC 方案(依托泊苷、阿糖胞苷、环磷酰胺),EAM(依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰)、ICEAC(伊达比星、洛莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、环磷酰胺)各 1 例。26 例 MM 患者中 22 例采用马法兰方案,4 例采用马法兰+硼替佐米方案。

1.4 并发症的预防及对症支持治疗

所有患者均药浴后进入百级无菌层流室,予以常规止吐、水化、碱化尿液及营养支持等治疗。积极控制感染,于+1 d 开始应用 G-CSF $5 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 至白细胞 $>1.0 \times 10^9$ 个/L,必要时予以输注红细胞悬液、单采血小板以纠正贫血、预防出血治疗。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件完成各组患者总生存率(overall survival,OS)、无病生存率(disease free survival,DFS)等的统计,采用 Kaplan-Meier 过程绘制各组生存曲线,并根据生存曲线求得中位生存时间,采用 Log-Rank 检验方法检验生存曲线,如组间生存曲线有交叉,则采用 Tarone-Ware 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 回输干细胞数

AL 组植入 MNC 数为 $11.42 \pm 4.52(3.26 \sim 22.20) \times 10^8$ 个/L。ML 组植入 MNC 数为 $11.21 \pm 3.48(4.48 \sim 22.20) \times 10^8$ 个/L。MM 组植入 MNC 数为 $8.73 \pm 3.73(4.26 \sim 16.90) \times 10^8$ 个/L。

2.2 植入情况

除 1 例 M2 患者因肺部感染、感染性休克未成功植入外,其余 117 例患者均获得造血重建,绝对中性粒细胞计数(absolute neutrophil count,ANC) $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 9(4~22) d,连续 3 d 不输血小板且血小板(platelet,PLT) $\geq 20 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 11(0~44) d,骨髓抑制期平均输注红细胞悬液 279(0~2 000) ml,平均输注单采 PLT 3.24(0~16)单位。其中 AL 组 ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 10(7~18) d,PLT $\geq 20 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 12(0~44) d,骨髓抑制期平均输注红细胞悬液 482(0~1 800) ml,平均输注单采 PLT 4.91(0~16)单位。ML 组 ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 9(7~22) d,PLT $\geq 20 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 11(6~32) d,骨髓抑制期平均输注红细胞悬液 273(0~2 000) ml,平均输注单采 PLT 3.16(0~13)单位。MM 组 ANC $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 10(4~12) d,PLT $\geq 20 \times 10^9$ 个/L 所需中位时间为 11(5~19) d,骨髓抑制期平均输注红细胞悬液

115(0~800) ml,平均输注单采 PLT 1.97(0~4)单位。

2.3 移植相关并发症

全部患者均出现骨髓抑制,并出现不同程度的恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎等消化道反应。有 24.6%(29/118)出现不同程度发热,有 8.5%(10/118)找到细菌感染证据(8 例肺部感染,1 例尿路感染,1 例面部感染),有 5.1%(6/118)找到真菌感染证据,2 例出现带状疱疹,1 例出现腮腺炎;在骨髓抑制期内除 1 例因植入综合症及感染性休克死亡外,以上患者经积极抗感染治疗均好转。有 5.9%(7/118)的患者出现肝功能损害,2.5%(3/118)的患者出现肾功能损害,以上患者经积极治疗后肝肾功均好转。1 例出现间质性肺炎,现同时随访于血液内科及呼吸内科。

2.4 生存分析

118 例患者截止末次随访时间共 68 例存活 58 例仍处于完全缓解(complete remission,CR),死亡 32 例,失访 18 例。中位生存时间为 47.6(1~80)月,3 年 OS 及 DFS 分别为 62.3%、54.3%,5 年 OS 及 DFS 分别为 49.0%、42.8%,累积复发率为 28.0%(33/118,其中 19 例死亡)。118 例患者 OS 曲线及 DFS 曲线见图 1、图 2。

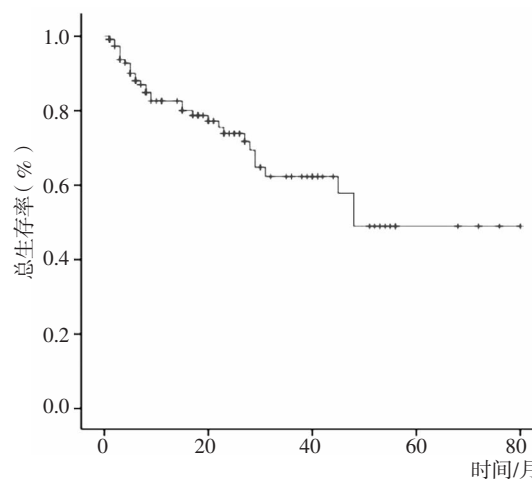


图 1 118 例患者 OS 曲线

Fig.1 Overall survival curve of 118 patients

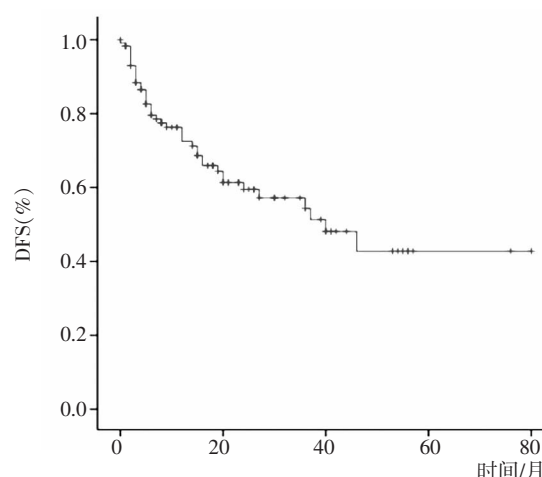


图 2 118 例患者 DFS 曲线

Fig.2 Disease free survival curve of 118 patients

2.4.1 AL 组生存分析 23 例 AL 患者观察期内有 1 例继发再生障碍性贫血,共存活 12 例(10 例仍处于 CR),累积复发率为 30.4%(7/23),死亡 10 例,其中 5 例死于疾病复发,1 例死于再障及感染,1 例因未成功植入死亡,3 例死于肺部感染或颅内感染。AL 组中位生存时间为 19.1(1~80)月,3 年及 5 年 OS 均为 46.2%,3 年及 5 年 DFS 均为 37.3%(可能与研究对象太少有关)。AL 组 OS 曲线及 DFS 曲线分别见图 3、图 4。

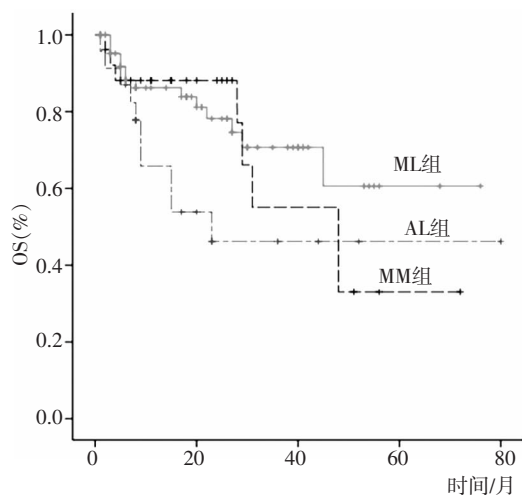


图 3 3 组患者 OS 曲线

Fig.3 Overall survival curve of 3 groups

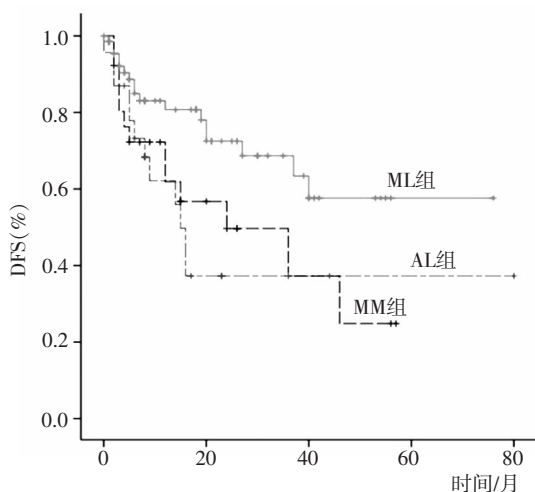


图 4 3 组患者 DFS 曲线

Fig.4 Disease free survival curve of 3 groups

2.4.2 ML 组生存分析 69 例 ML 患者观察期内有 1 例继发自身性免疫性溶血性贫血、1 例再发急性粒单核细胞型白血病、1 例继发 Evans 综合征,共存活 41 例(38 例仍处于 CR),累积复发率为 21.7%(15/69),死亡 14 例,其中 10 例死于疾病复发,1 例死于 M5,1 例死于 Evans 综合征,1 例死于重症感染,1 例死亡原因不明。ML 组中位生存时间为 61.8(1~76)月,3 年 OS 及 DFS 分别为 70.7%、68.7%,5 年 OS 及 DFS 分别为 60.6%、57.6%。ML 组 OS 曲线及 DFS 曲线分别见图 3、图 4。

2.4.3 MM 组生存分析 26 例 MM 患者观察期内有 2 例行

计划性双次自体移植,2 例因复发后再次移植,1 例复发后 3 次自体移植,共存活 15 例(10 例仍处于 CR),累积复发率为 42.3%(11/26),死亡 8 例,6 例死于疾病复发,2 例死于肺部感染。MM 组中位生存时间为 34.9(2~72)月,3 年 OS 及 DFS 分别为 55.1%、37.2%,5 年 OS 及 DFS 分别为 33.1%、24.8%。ML 组 OS 曲线及 DFS 曲线分别见图 3、图 4。

2.4.4 对生存曲线的检验 对 3 组的总生存曲线及无病生存曲线分别进行组间两两比较,采用 Log-Rank 检验方法。3 组总生存曲线中, $P_{AL-MM}=0.045$, $P_{ML-MM}=0.807$, $P_{AL-MM}=0.098$;无病生存曲线中, $P_{AL-MM}=0.014$, $P_{ML-MM}=0.037$, $P_{AL-MM}=0.689$ 。可看出,AL 组与 ML 组的总生存曲线之间差异有统计学意义,AL 组与 ML 组、ML 组及 MM 组的无病生存曲线之间差异有统计学意义。

3 讨论

本研究组 118 例患者除 1 例因植入综合征未成功植入外其余均获得造血重建,MNC 输入量均 $> 3 \times 10^8$ 个/kg,输入足够量的 MNC 数才能保证移植的成功。Fricker^[2]指出一种新的干细胞动员剂,普乐沙福(Plerixafor),可通过抑制 CXCL12 与 CXCR4 结合及下游的趋化作用而释放干细胞致外周血中,可更快动员到足够量的干细胞,有望进一步提高移植疗效。

在临床中,淋巴瘤相对于急性白血病、多发性骨髓瘤预后较好,本研究中 ML 组的 OS 明显高于 AL 组,其 DFS 明显高于 AL 组及 MM 组,与临床基本相符,原因可能系淋巴瘤一般未侵犯骨髓。但因其发病机制、临床表现等疾病本质的区别,3 种疾病间的差异无太大实际临床意义。

然而,同种疾病不同治疗方法可明显改善预后。在冯四洲等的研究^[3]中急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)患者在第一次完全缓解(the first complete remission,CR1)期行 auto-HSCT 者 5 年 OS 及 5 年 DFS 分别为 $(53.7 \pm 6.3)\%$ 、 $(51.8 \pm 4.6)\%$, $\geq$ CR2 期 auto-HSCT 者 5 年 DFS 为 $(26.3 \pm 10.1)\%$ 。本研究中 AL 组 5 年 OS 及 DFS 分别为 46.2%、37.3%,略低于类似研究,但该结果为标危组及高危组总体结果,因病例数相对较少未做危险分层研究。Wang 等^[4]荟萃分析认为成人 AML 在达到 CR1 后行 auto-HSCT,比化疗组有更低的复发率并延长了无病生存时间,但有相对较高的移植相关死亡率,且在总生存期上无明显差别,Dhédin 等^[5]在急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)患者的临床研究中也得到类似结果。而另一项临床研究中无适合供者的 ALL 患者缓解后化疗组 5 年 OS 甚至高于 auto-HSCT 组^[6]。缓解后化疗或行 auto-HSCT 主要是由化疗药

物起到杀灭肿瘤作用,且治疗过程中可能诱导产生耐药,而异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)在预处理阶段尽量降低肿瘤负荷,移植后 GVL 进一步清除体内残余病灶。但相较于 auto-HSCT, allo-HSCT 有较高的移植相关死亡率(transplant related mortality, TRM),故 AL 患者应根据危险分层判断行 allo-HSCT 的潜在收益是否超过 TRM 风险而选择合适的缓解后治疗。

淋巴瘤患者在缓解后行 auto-HSCT 治疗比常规化疗明显延长生存期, SWOG S9704 前瞻性随机试验^[7]中,将 ML 患者分为 6 周期 CHOP ± R (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、利妥昔单抗)序贯 auto-HSCT 及 8 周期 CHOP ± R 2 组,前者的 2 年 DFS 明显高于后者(69%比 56%)。在陆晓林等的研究^[8]中,行 autot-HSCT 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 3 年 OS 及 DFS 分别为 70.6%、66.4%, 5 年 OS 及 DFS 分别为 70.6%、63.8%,与本研究结果相似, auto-HSCT 治疗 ML 有效。

美国国立综合癌症网络指南已将 auto-HSCT 作为年龄 <65 岁 MM 患者的缓解后一线治疗方案。Kumar 等^[9]的系统分析中,大剂量化疗联合自体骨髓移植的 MM 患者 5 年 OS 及 DFS 分别为 52%、28%,明显高于常规化疗组(12%、10%)。本研究中 MM 组 3 年 OS 及 DFS 分别为 55.1%、37.2%, 5 年 OS 及 DFS 分别为 33.1%、24.8%,延长了总生存期及无病生存期。但 MM 复发率高,本研究中达 42.3%,可个体化选择行多次 auto-HSCT、auto-HSCT 后序贯减低剂量 allo-HSCT^[10]。

选择合适的移植时机也至关重要。本组研究中达 CR1 移植的 84 例患者 5 年 OS 为 54.6%,明显高于 34 例非 CR1 移植患者的 38.2%,与相关文献报道一致^[11]。但 auto-HSCT 仍存在复发的风险,本研究资料截止至末次随访时间共有 33 例复发(28.0%),主要因回输的造血干细胞中含有一定量的肿瘤细胞及预处理后患者体内仍有残留的肿瘤细胞。因 auto-HSCT 无 GVL 效应,故移植前巩固治疗及移植后的维持治疗显得尤为重要。Tallman 等^[12]指出 auto-HSCT 前行巩固治疗可减少复发,达 CR1 的 AML 患者中未接受巩固化疗(146 例)及接受标准剂量阿糖胞苷巩固化疗(244 例)的 5 年 DFS 分别为 39%、53%。Sirohi 等^[13]对 100 例成人 ALL 行 auto-HSCT 后采取 6-巯基嘌呤、甲氨蝶呤、长春新碱、泼尼松维持化疗 2 年,发现使用 0、1、2、3 个药物维持化疗的 7 年 DFS 分别为 15%、29%、58%、61%,得出自体

移植后维持治疗可明显提高移植疗效, Barlogie 等^[14]在 MM 患者中也得到类似结果。

参 考 文 献

- [1] 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,2007:103-234.
- [2] Fricker SP. Physiology and pharmacology of plerixafor[J]. Transfus Med Hemother, 2013, 40(4): 237-245.
- [3] 冯四洲,魏嘉璘,邹德惠,等.自体造血干细胞移植治疗急性白血病患者 143 例疗效分析[J].内科急危重症杂志, 2005, 11(3): 112-115.
- [4] Wang J, Ouyang J, Zhou R, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials[J]. Acta Haematol, 2010, 124(2): 61-71.
- [5] Dhédin N, Dombret H, Thomas X, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials[J]. Leukemia, 2006, 20(2): 336-344.
- [6] Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993)[J]. Blood, 2008, 111(4): 1827-1833.
- [7] Stiff PJ, Unger JM, Cook J, et al. Randomized phase III US/Canadian intergroup trial (SWOG S9704) comparing CHOP ± R for eight cycles to CHOP ± R for six cycles followed by autotransplant for patients with high intermediate (H-Int) or high IPI grade diffuse aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL)[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(s1): 8001.
- [8] 陆晓林,李 艳,黄文荣,等.自体造血干细胞移植治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床分析[J].中国实验血液学杂志, 2013, 21(3): 617-622.
- [9] Kumar A, Loughran T, Alsina M, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies[J]. Lancet Oncol, 2003, 4(5): 293-304.
- [10] 邹外一,李 娟.造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤[J].临床血液学杂志, 2012, 25(7): 410-413.
- [11] Gorin NC. Autologous stem cell transplantation for adult acute leukemia[J]. Current Opinion in Oncology, 2002, 14(2): 152-159.
- [12] Tallman MS, Pérez WS, Lazarus HM, et al. Pretransplantation consolidation chemotherapy decreases leukemia relapse after autologous blood and bone marrow transplants for acute myelogenous leukemia in first remission[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(2): 204-216.
- [13] Sirohi B, Powles R, Treleaven J, et al. The role of maintenance chemotherapy after autotransplantation for acute lymphoblastic leukemia in first remission: single-center experience of 100 patients[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42(2): 105-112.
- [14] Barlogie B, Pineda-Roman M, Van Rhee F, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities[J]. Blood, 2008, 112(8): 3115-3121.

(责任编辑:冉明会)