

# 慢性粒细胞白血病异基因造血干细胞移植 术后分层干预治疗疗效观察\*

冯术青<sup>1</sup> 刘志彬<sup>1</sup> 姚艳红<sup>1</sup> 李晓宇<sup>1</sup> 薛慧<sup>1</sup> 胡永超<sup>1</sup> 王娜<sup>1</sup> 史月<sup>1</sup> 高峰<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨慢性粒细胞白血病(CML)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)术后分层干预治疗的临床疗效。方法:回顾性分析我院实施 allo-HSCT 的 19 例 CML 患者的临床资料,其中慢性期 9 例,加速期 3 例,急变期 7 例;同胞全相合造血干细胞移植 7 例,亲缘间单倍体相合造血干细胞移植 12 例;均采用经重组人粒细胞刺激因子动员采集的单纯外周血造血干细胞;亲缘间单倍体相合预处理方案采用改良白消安(BU)/环磷酰胺(CY)+抗胸腺细胞球蛋白、同胞全相合采用改良 BU/CY;均采用短程甲氨蝶呤+环孢 A+吗替麦考酚酯预防移植物抗宿主病;依据患者移植前疾病状态及移植后不同时间点 BCR/ABL 融合基因检测结果动态变化决定给予干预治疗措施,包括早期停用免疫抑制剂、口服敏感酪氨酸激酶抑制剂等。结果:全组 19 例 CML 患者中,3 例慢性期、9 例进展期(加速期+急变期)分别给予不同干预治疗措施,3 例有复发倾向的慢性期患者经干预治疗均有效、9 例进展期患者中 2 例经干预治疗无效死于疾病复发。全组患者预计 2 年总生存率 78.9%(15/19),其中慢性期 8/9 例(88.9%),进展期 7/10 例(70.0%)。结论:对 CML 进行 allo-HSCT 术后患者,依据其移植前疾病状态不同及移植术后 BCR/ABL 融合基因结果的动态变化制定不同的合理分层干预治疗措施,可减少患者移植术后疾病复发率,提高患者的长期生存率及生存质量。

**[关键词]** 慢性粒细胞白血病;异基因造血干细胞移植;干预治疗

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.011

**[中图分类号]** R733.72 **[文献标志码]** A

## Stratified interventional therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of chronic myeloid leukemia

FENG Shuqing LIU Zhibin YAO Yanhong LI Xiaoyu XUE Hui  
HU Yongchao WANG Na SHI Yue GAO Feng

(North China University of Science and Technology Affiliated Hospital, Tangshan, 063000, China)

Corresponding author: GAO Feng, E-mail: tgxueye@163.com

**Abstract Objective:** To explore the clinical effect of stratified interventional therapy for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML). **Method:** We retrospective analyzed clinical data of 19 patients with CML who received allo-HSCT, including 9 cases of chronic phase (CP), 3 cases of accelerated phase (AP), 7 cases of blastic phase (BP); 12 cases of haploid-matched transplantation 7 cases of sibling-matched transplantation. We adopted G-CSF mobilization of peripheral blood hematopoietic stem cells for all the patients. The pretreatment scheme was that relative haploid patients used modified BU/CY+ATG, and sibling-matched patients used modified BU/CY. The prevention of GVHD was short period of MTX+CSA+MMF. After transplantation, we tested BCR/ABL fusion gene at different time points and measure the dynamic change of test results. According to the patients' disease state before transplantation and the dynamic change of BCR/ABL fusion gene, we give patients intervention, including the early discontinuation immunosuppressants, and taking sensitive TKI, etc. **Result:** For all the 19 CML patients, 3 cases of CP and 9 cases of AP+BP patients were given different intervention treatment. The 3 cases of CP were effective after intervention treatment, and 2 cases of AP+BP died of disease recurrence because of ineffective intervention treatment. The 2-years overall survival for all the patients was 78.9%(15/19), with CP 88.9%(8/9) and AP+BP 70.0%(7/10). **Conclusion:** For the CML patients after allo-HSCT, according to patients disease state before transplantation and the dynamic change of BCR/ABL fusion gene to give different intervention treatment, can reduce the postoperative disease recurrence rate and improve the long-term survival rate and life quality of patients.

**Key words** chronic myeloid leukemia; allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; interventional therapy

\* 基金项目:河北省医学适用技术跟踪项目(No:GL201648)

<sup>1</sup> 华北理工大学附属医院血液科(河北唐山,063000)

通信作者:高峰, E-mail: tgxueye@163.com

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前公认的唯一根治慢性粒细胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)的方法。但移植术后疾病复发是导致移植失败的主要原因之一。慢性期患者移植术后复发率为 10%~20%,而在加速期或急变期接受移植的患者复发率超过 50%。目前,解决移植术后复发的措施有早期口服敏感的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)或免疫调节治疗(包括供者淋巴细胞输注或早期减停免疫抑制剂以诱发移植抗白血病效应),但上述方法均在血液学复发前使用效果最好。提示应该尽可能早期发现和预测复发,CML患者移植后微小残留病(MRD)监测是预测复发的重要手段。本研究对我院自 2005-10—2016-03 进行 allo-HSCT 的 19 例 CML 患者的临床资料进行回顾性分析,依据患者移植前疾病状态、移植术后不同时间点检测的 BCR/ABL 动态性变化并依据其血常规水平,给予不同的干预治疗措施,取得较好疗效,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

19 例 CML 患者中,男 16 例,女 3 例,中位年龄 33(10~46)岁;慢性期 9 例,加速期 3 例,急变期 7 例;同胞全相合造血干细胞移植(MSDT)7 例,预处理方案采用改良白消安(BU)/环磷酰胺(CY),亲缘间单倍体相合造血干细胞移植(Haplo-SCT)12 例,采用改良 BU/CY+抗胸腺细胞球蛋白;慢性期患者中 MSDT 5 例,Haplo-SCT 4 例,进展期(加速期+急变期)患者中 MSDT 2 例,Haplo-SCT 8 例。移植方式均采用经重组人粒细胞刺激因子动员采集的单纯外周血造血干细胞。所有患者均采用短程甲氨蝶呤+环孢 A(CSA)+吗替麦考酚酯预防移植抗宿主病(GVHD)。aGVHD 分度按照美国 Fred Hutchinson 癌症研究所标准分为 I~IV 级;cGVHD 按照 Sullivan 等(1981)标准分成局限型与广泛型。

### 1.2 方法

**1.2.1 移植前治疗** 慢性期患者在疾病确诊后经羟基脲、干扰素、甲磺酸伊马替尼等多种方法治疗,达到完全血液学缓解后进行移植,移植前接受甲磺酸伊马替尼治疗的患者均达到分子生物学缓解,但移植前采用羟基脲、干扰素的患者多为早期无经济条件服用甲磺酸伊马替尼,均未达到分子生物学缓解,从初诊至移植的中位时间为 23(10~52)个月。进展期患者采用口服敏感 TKI 或经化疗联合 TKI 治疗,至疾病回到慢性期 2 进行移植。

**1.2.2 移植后植入证据监测** 采用外周血常规、供受者血型和性染色体变化以及 DNA 嵌合状态检测结果等,作为移植植入证据。

**1.2.3 移植后 MRD 监测** 采用 RQ-PCR 方法定量检测 BCR/ABL mRNA(%),移植术后 1、2、3、6、12 个月按时检测,1 年后每 6 个月检测 1 次,监测到移植术后 3 年停止。

**1.2.4 移植后血常规监测** 移植后以血细胞分析仪至少每周检测 2 次血常规。

**1.2.5 移植后干预治疗实施** 对慢性期患者依据 BCR/ABL 融合基因检测结果动态变化,如定量检测在前 3 个月呈进行性升高者,对外周血常规可耐受口服敏感 TKI 治疗,可在前 3 个月采用 TKI 治疗方式控制疾病复发;对移植术后超过 3 个月患者,则采用早期减停免疫抑制剂以诱导 GVHD 产生移植抗白血病效应;对检测持续阴性患者,则不做干预治疗。对进展期 CML 移植患者前 3 个月 BCR/ABL 融合基因检测呈进行性升高者,处理同慢性期患者;如前 3 个月检测持续阴性,且血常规可耐受敏感 TKI 药物治疗者,在 3 个月后再加用 TKI 治疗以预防疾病复发至 1 年后停用,同时在患者疾病稳定时,将免疫抑制剂减停时间提前,以减少此类患者移植术后疾病复发。

**1.2.6 移植后随访** 随访至 2017 年 3 月,中位随访时间 50(12~137)个月。随访内容包括血常规、骨髓细胞学、供受者嵌合率、染色体、BCR/ABL 基因定量检测等。对移植后出现并发症者及早期有复发倾向的患者,进行及时治疗 and 干预并记录患者的生存时间及生存情况。

## 2 结果

### 2.1 慢性期患者移植后干预治疗情况

9 例慢性期患者中,3 例(33.3%)在移植术后 1~3 个月不同时间点发现 BCR/ABL mRNA 定量结果升高,或者下降缓慢,划归为移植术后高复发风险组。其中例 1 患者因经济困难不能购买 TKI 药物,故在术后 3 个月采用早期减停免疫抑制剂,诱发出皮肤型 GVHD,之后疾病得到完全缓解;其余 2 例均采用口服 TKI 联合早期减停免疫抑制剂治疗,疾病得到完全缓解,且口服 TKI 药物至少维持 1 年。本组干预治疗的 3 例患者均于移植术后 12 个月 BCR/ABL 降至为零,且持续保持为零,未出现严重的血细胞减少及 GVHD 等并发症,至今均无病存活。详见表 1。

### 2.2 进展期患者移植后干预治疗情况

10 例进展期患者中,除 1 例在移植术后 2 个月死于 GVHD 未予以干预治疗外,另外 9 例患者均根据 BCR/ABL 定量结果、血常规及经济承受能力,给予早期减停免疫抑制剂和(或)联合 TKI 药物以减少疾病复发的早期干预治疗。其中 2 例急变期患者(例 4、例 7)经过有效 TKI 药物联合早期减停 CSA 治疗无效,最终死于疾病复发。3 例患者(例 1、例 2、例 6)给予有效 TKI 联合早期减停免疫

抑制剂后均于 12 个月时 BCR/ABL 降至为零,且持续保持为零,至今无病存活。2 例患者(例 5、例 8)因经济原因不能承受 TKI 药物,故予以早期减停免疫抑制剂后诱发出 GVHD,疾病得到缓解,至今无病生存。2 例急变期患者(例 3、例 9)移植术后多次 BCR/ABL 定量均为零,但为预防复发于移植

术后 3 个月予以有效 TKI 药物口服至少 1 年,至今均无病存活。予以早期干预治疗的 9 例患者均未出现严重 GVHD、重度骨髓抑制等不良反应,最长随访 115 个月,除 2 例急变期患者干预治疗无效,死于疾病复发,另外 7 例至今无病存活。详见表 2。

表 1 慢性期患者移植术后干预治疗情况

编号	疾病状态	移植术后不同时间点 BCR-ABL mRNA/%					干预治疗	预后
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月		
例 1	慢性期	0.0078	0.0270	7.5000	0.0000	0	3 个月时减停用 CSA	存活
例 2	慢性期	0.0810	1.0860	0.0097	0.0120	0	2 个月加用伊马替尼,6 个月减停用 CSA	存活
例 3	慢性期	0.9100	2.0000	0.7900	0.0035	0	2 个月加用伊马替尼,3 个月减停用 CSA	存活

表 2 进展期患者移植术后干预治疗情况

编号	疾病状态	移植术后不同时间点 BCR-ABL mRNA/%					干预治疗情况	预后
		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月	12 个月		
例 1	加速期	4.400	11.900	0.038	0.003	0	2 个月加用伊马替尼,3 个月减停用 CSA	存活
例 2	加速期	0.900	2.210	2.800	0.034	0	2 个月加用伊马替尼,3 个月减停用 CSA	存活
例 3	急变期	0	0	0	0	0	3 个月起口服达沙替尼 1 年	存活
例 4	急变期	0	0.440	0	0	74.900	2 个月加用伊马替尼,3 个月减停用 CSA	死亡
例 5	急变期	0	0.019	0.031	0	0	3 个月减停用 CSA,出现 GVHD(皮肤+肝脏)	存活
例 6	急变期	8.400	6.500	10.169	0.016	0	2 个月加用伊马替尼,3 个月减停用 CSA	存活
例 7	急变期	0	0	0.025	0	8 个月时 0.790	2 个月减停用 CSA,出现皮肤排斥,3 个月加达沙替尼,8 个月再次减免疫抑制剂无效	死亡
例 8	加速期	0.021	0	0	0	0	3 个月减停用免疫抑制剂,出现皮肤型 GVHD	存活
例 9	急变期	0	0	0	0	0	3 个月给予伊马替尼至今	存活

2.3 患者移植后未干预治疗情况

9 例慢性期患者中,6 例在移植术后 BCR/ABL 定量结果持续下降,于移植术后 3 个月时均降至为零,未行干预治疗;除 1 例于移植术后 14 个月因肺部真菌感染死亡外,其余 8 例均无病存活至今。10 例进展期患者中,1 例急变期患者在移植术后 2 个月死于 IV 度 aGVHD(胃肠道),未行干预治疗。

2.4 生存情况

9 例慢性期患者中,1 例死亡,其余 8 例无病存活至今,总生存率为 88.9%(8/9)。10 例进展期患者中,3 例死亡,其余 7 例无病存活至今,总生存率为 70.0%(7/10)。全组患者预计 2 年总生存率为 78.9%(15/19)。

3 讨论

CML 是累及造血干细胞的一种恶性骨髓增殖性疾病,其细胞遗传学特征是具有 Ph 染色体,分子生物学特点是具有 BCR/ABL 融合基因<sup>[1]</sup>。BCR/ABL 融合基因的表达水平反映了患者体内白血病细胞的负荷量。因此,精确检测 BCR/ABL 融合基

因的表达水平,对干细胞移植后是否进行早期干预治疗有重要的指导作用。RQ-PCR 技术是目前能够连续、动态监测低水平 BCR/ABL 融合基因变化的有效方法,其具有敏感度高,可达  $10^{-7} \sim 10^{-5}$ ,特异性强,操作简便、快速,污染小等优点,成为监测 MRD 的标准方法。本组移植后患者我们采用 RQ-PCR 方法进行连续、动态监测其 BCR/ABL 基因定量变化,为早期发现疾病复发并进行有效、及时、合理的干预治疗提供依据。

伊马替尼是酪氨酸激酶特异性抑制剂,它能够结合于 ABL 激酶域的非活化构象,从而阻断 BCR/ABL 激酶的活化,抑制白血病细胞的增殖,对 CML 具有靶向治疗作用<sup>[2]</sup>。自从 2001 年美国 FDA 批准伊马替尼用于治疗 CML 以来,TKI 已成为新诊断 CML 的一线治疗药物,而 allo-HSCT 则作为伊马替尼治疗失败后、对药物不敏感、发生基因突变(T315I 突变)、疾病进展的二线治疗。CML 诊治指南中国专家共识依据在中国 CML 的发病年龄较西方国家显著偏低,年轻患者对疾病的治愈有更高

的要求等特点,制定了符合我国国情给予个体化分层治疗措施:对初治的年轻慢性期患者,如果有同胞相合供者时可首选移植,如无则可进行 TKI 治疗 6 个月,评估疗效决定是否行单倍体或无关供体的移植;对小于 55 岁的进展期 CML 患者,则首选移植(包括非血缘和同胞间 HLA 不合)<sup>[3]</sup>。因此在 TKI 时代,应充分考虑 TKI 与 allo-HSCT 治疗对患者的风险与生存获益,结合患者的治疗意愿进行治疗方案的选择<sup>[4]</sup>。CML 慢性期患者的移植效果明显好于进展期患者,有研究报道血缘相关的 allo-HSCT 治疗 CML 慢性期患者,5 年无白血病生存率为 60%~80%,但在加速期和急变期患者中分别只有 40%和 10%~20%<sup>[5-6]</sup>。CML 急变期达到慢性期 2 的患者移植后 2 年生存率为 40%~59%<sup>[7]</sup>。因此移植前应用 TKI 药物或者联合化疗尽量使患者重新回到慢性期,为移植提供治疗平台,可以提高移植成功率。因此,以 TKI 桥接的移植已成为国内外推荐的标准疗法<sup>[8]</sup>。本组 10 例进展期患者移植前均经过有效的 TKI 药物或者联合化疗,使其达到慢性期 2 后进行。这应该是本组患者移植后生存率较高的原因之一。

移植后复发是移植失败的主要原因之一。对 CML 移植后如何选择有效的干预治疗措施以减少移植后疾病复发,一直为造血干细胞移植工作者研究的课题。干预治疗过早、过度(不合适的干预治疗),都有可能造成患者移植并发症的发生而影响患者的生存率及生存质量。CML 慢性期患者移植术后复发率为 10%~20%,而大约 50%在加速期或急变期接受移植的患者最终会复发。移植后复发可分别表现在血液学水平、细胞遗传学水平和分子生物学水平。对于复发的患者,常用的治疗措施有免疫调节,如减停免疫抑制剂或供者淋巴细胞输注诱发移植抗白血病效应,或采用伊马替尼为代表的 TKI。上述治疗均在血液学复发以前使用效果最佳。因此,移植后密切监测 BCR/ABL 水平,早发现、早干预非常重要<sup>[9]</sup>。Olavarria 等(2001)报道移植后 3~5 个月的 RQ-PCR 结果对复发有影响,累积复发率在 BCR/ABL 阴性者中为 17%,BCR/ABL 低转录水平者为 43%,高转录水平者为 86%。Huang 等<sup>[9]</sup>报道通过对于移植后 BCR/ABL 下降缓慢、升高至少 1-log 或移植 6 个月由阴转阳的患者进行个体化干预,降低了复发率。CML 患者移植后复发进展的速度差别很大,慢性期患者在血液学复发之前可能有很长时间的分子生物学或细胞遗传学复发,为 BCR/ABL 指导下的干预性治疗提供了充足的时间,而进展期患者的这个时间窗口可能很窄,难以捕捉到这个干预时机,如果将这部分患者的预防复发措施前移,或许可以降低复发率。NCCN 指南建议,进展期 CML 移植

后预防性应用 TKI 1 年而不是根据 BCR/ABL 的结果选择患者应用 TKI<sup>[10]</sup>。

本组以移植后各个时期的 BCR/ABL 水平为基准,结合移植前疾病分期、血常规水平予以不同的干预措施。对 CML 慢性期患者 3 个月内 BCR/ABL 下降缓慢或者升高者,给予口服 TKI 或者联合早期减停免疫抑制剂治疗,结果 9 例患者中干预治疗 3 例,均获得持续的分子生物学缓解;6 例未干预患者中死亡 1 例,于移植后 14 个月因肺部真菌感染死亡,其余均无病存活至今。对 CML 进展期患者,给予更为积极的预防干预措施:对持续 BCR/ABL 监测为 0 的患者,仍要求口服 TKI 药物 1 年;对 3 个月内 BCR/ABL 下降缓慢或升高的患者,处理措施同慢性期患者一样。结果 10 例进展期患者中,除 1 例急变期患者移植术后 2 个月时死于 IV 度 aGVHD(胃肠道)未予以干预治疗外,其余 9 例均给予早期预防干预治疗。其中 2 例急变期患者干预治疗无效,最终死于疾病复发;2 例急变期患者移植术后多次 BCR/ABL 定量均为 0,为预防复发于移植术后 3 个月予以达沙替尼口服 1 年,最长随访至今 40 个月余,均无病生存;3 例患者予以口服 TKI+早期减停免疫抑制剂联合干预治疗有效,持续处于分子生物学缓解;2 例患者因经济困难不能服用 TKI 药物,采用早期减停免疫抑制剂后诱发出 GVHD,患者均得到分子生物学缓解,至今仍无病存活。

本组患者预计 2 年总生存率为 78.9%,其中慢性期 88.9%,进展期 70.0%。明显高于文献报道,考虑与我们制定的移植后依据患者移植前疾病状态及动态 BCR/ABL 定量检测结果,进行及时、合理、有效的分层干预治疗体系有关。目前,对进展期 CML 移植患者,TKI 药物应用的最佳时间和疗程,以及单独应用 TKI 是否足够?是否需要联合免疫调节治疗?仍需进一步扩大样本量观察,以期更好地完善 CML 移植术后分层干预治疗体系,进一步提高疗效。

#### 参考文献

- [1] Gallipoli P, Abraham SA, Holyke TL. Hurdles toward a cure for CML: the CML stem cell[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2011, 259: 951-966.
- [2] Breccia M, Efficace F, Alimena G. Imatinib treatment in chronic myelogenous leukemia: what have we learned so far? [J]. Cancer Lett, 2011, 300: 115-121.
- [3] 江浩, 黄晓军. 慢性髓性白血病临床诊疗指南与中国实践[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(1): 32-34.
- [4] 刘启发, 许娜. TKI 时代异基因造血干细胞移植在慢性髓系白血病中的地位[J]. 临床血液学杂志, 2015, 28(9): 741-748.
- [5] Velev N, Cortes J, Champlin R, et al. Stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia

- resistant to tyrosine kinase inhibitors with BCR-ABL kinase domain mutation T315I [J]. *Cancer*, 2010, 116: 3631-3637.
- [6] 魏慧. 慢性粒细胞白血病的诊断与治疗进展[J]. *长江大学学报(自然科学版)*, 2011, 8(8): 225-228.
- [7] Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias [J]. *Blood*, 2011, 118: 5697-5700.
- [8] Barrett AJ, Ito SS. The role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21st century[J]. *Blood*, 2015, 125: 3230-3235.
- [9] Huang XJ, Xu LP, Liu KY, et al. Individualized intervention guided by BCR-ABL transcript levels after HLA-identical sibling donor transplantation improves HSCT outcomes for patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17: 649-656.
- [10] O'Brien S, Abboud CN, Akhtari M, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia[J]. *J Nat Compr Canc Netw*, 2012, 10: 64-110.

(收稿日期: 2017-09-25)

## 更 正

本刊 2017 年第 11 期第 867 页文章:《地西他滨联合半量 CAG 方案治疗初治老年急性髓系白血病的临床研究》,正文 1.2 诱导治疗中第三行“阿扎胞苷”改为“阿糖胞苷”。

本刊 2017 年第 11 期第 895 页文章:《2015 年美国 AABB 血小板输注指南解析》,由于作者原因,现将第一作者任思娅、通信作者金晶纯的单位改为中国医科大学附属第一医院。

特此更正。给读者带来不便,深感抱歉。

《临床血液学杂志》编辑部