

# 格列卫联合异基因造血干细胞移植 治疗慢性粒细胞白血病

张鹏<sup>1</sup> 鹿全意<sup>1</sup> 牛小青<sup>1</sup> 郭勇<sup>1</sup> 蔡玉贤<sup>1</sup> 陈小燕<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的: 为了考察格列卫联合异基因造血干细胞移植治疗慢性粒细胞白血病(CML)对移植及造血重建的影响。方法: 对6例CML患者于移植前6周开始口服格列卫600~800 mg/d至移植当日, 预处理方案是福达拉滨、白消安、环磷酰胺, 人类白细胞抗原(HLA)不相合者加用抗胸腺细胞球蛋白。移植物抗宿主病防治采用环孢素A加短程甲氨喋呤加霉酚酸酯。结果: 6例全部成功植入, WBC >  $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  平均为14.2 d, PLT >  $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$  平均为15.6 d。结论: CML患者移植前给予大剂量格列卫治疗不影响干细胞植入和骨髓造血的恢复。

**[关键词]** 白血病, 粒细胞, 慢性; 造血干细胞; 异基因

**[中图分类号]** R733.72 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2006)01-0007-03

## The observation of Gleevec administration in patients with CML undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

ZHANG Peng LU Quanyi NIU Xiaoqing GUO Yong CAI Yuxian

(Department of Hematology, Xiamen Zhongshan Hospital, Xiamen, 361004, China)

**Abstract Objective** To observe the influence of Gleevec administration on transplantation and hemopoietic reconstruction in patients with CML undergone allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AlloHSCT). **Method** Six patients with chronic myeloid leukemia were given Gleevec 600~800 mg/d 6~8 weeks before transplantation until the transplantation day. The conditioning regimen included Flu, busulfan and CTX, ATG was added in HLA mismatched patients. A combination of CsA, MMF and short-term MTX were given for GVHD prophylaxis. **Result** Six patients were all successfully engrafted. Hematopoiesis reconstruction time was average 14.2 (9~22) days for WBC >  $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ , 15.6 (9~21) days for PLT >  $20 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ . **Conclusion** Administration of high dosage Gleevec before transplantation has no effect on hemopoietic reconstruction in patients with CML.

**Key words** CML; HSCT; Allogeneic

异基因造血干细胞移植是治疗慢性粒细胞白血病(CML)的有效方法, 在CML慢性期移植可以获得理想的疗效, 但进入加速期及急变期行干细胞移植, 相关死亡率和移植后复发率明显升高。BCR-ABL融合基因编码的P210融合蛋白具有活跃的酪氨酸激酶活性, 被认为是导致CML发生的主要原因, 格列卫能够抑制酪氨酸酶活性, 从而阻断了CML的恶性增殖<sup>[1]</sup>, 临床试验表明, 格列卫不仅对慢性期而且对加速期、急变期的CML均具有较高的血液学缓解率和遗传学反应率<sup>[2]</sup>, 还能使部分移植后的病例再次缓解<sup>[3]</sup>, 为提高CML的移植成功率, 减少移植后复发, 我们应用格列卫联合异基因造血干细胞移植的疗法治疗CML, 现对6例CML患者的治疗结果报告如下。

### 1 对象与方法

#### 1.1 对象

选择我科住院的6例CML患者, 其中男3例, 女3例, 年龄18~33岁, 患病时间3个月~7年6个月, CML期2例, 加速期2例, 急变期2例。HLA配型全相合2例, 半相合3例, 一个位点不合

的非血缘供者1例, 供受者ABO血型均一致。

#### 1.2 方法

**1.2.1 预处理方案** 福达拉滨  $50 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  (-9 - 8 - 7 - 6 - 5 d), 白消安  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (-6 - 5 - 4 d), 环磷酰胺  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (-2 - 1 d), HLA不相合者加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  (-4 - 3 - 2 - 1 d)。

**1.2.2 格列卫应用** 全部患者确诊后经RT-PCR法检测BCR/ABL融合基因阳性。慢性期2例于移植前6周开始服格列卫  $400 \sim 600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  至移植当日; 加速期2例, 移植前8~12周服用格列卫  $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 移植前3周  $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  至移植当日; 急变期2例, 移植前6周开始服格列卫  $600 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ , 移植前2周改为服格列卫  $800 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$  至移植当日; 6例移植前BCR-ABL融合基因未复查。

**1.2.3 移植物抗宿主病** 移植前1周, 环孢素A  $6 \sim 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  口服, +1 d开始改为  $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  24 h静脉注射维持, 造血恢复后改口服, 短程甲氨喋呤  $15 \text{ mg}/\text{m}^2 + 1 \text{ d}$   $10 \text{ mg}/\text{m}^2 + 3 + 6 + 11 \text{ d}$  霉酚酸酯  $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$ , +1~+28 d 2例HLA半相合者+1 d预防性应用CD25 ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 单抗1次。

<sup>1</sup>厦门大学医学院附属中山医院血液科(福建厦门, 361004)

通讯作者: 鹿全意, E-mail: Luquany@hotmail.com

**1.2.4 供者动员和干细胞采集** 采用重组粒细胞刺激因子加粒-巨噬细胞集落刺激因子进行干细胞动员,总剂量  $10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续 5 d 于动员第 4、5 天(移植 0 + 1 d)连续 2 次采集外周血干细胞,机器类型 Cobe Spectra 血细胞分离机,每次循环血量  $1 \times 10^4 \sim 1.2 \times 10^4 \text{ml}$  第 6 天(+ 2 d)手术室腰麻下采集供者骨髓( $6 \text{ml} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),不经特别处理,直接输注,非血缘者未输注骨髓。6 例患者输注  $\text{CD}34^+$  细胞数  $(2.6 \sim 8.6) \times 10^6 \cdot \text{kg}^{-1}$ ,单个核细胞数  $(2.8 \sim 3.9) \times 10^8 \cdot \text{kg}^{-1}$ 。

## 2 结果

### 2.1 移植后一般情况和并发症

移植后全部患者一般状况良好,未发生严重感染,1 例非血缘移植受者 + 40 d 出现出血性膀胱炎,1 例 HLA 不相合移植受者,移植前系慢粒急淋变经格列卫治疗后转入慢性期,移植后 + 32 d 出现出血性膀胱炎,均给予抗病毒、抗感染、前列腺  $\text{E}_1$  制剂、碱化尿液、美斯钠及水化治愈。

### 2.2 造血重建

6 例全部成功植入,移植后 + 5 ~ + 7 d 白细胞降至最低为  $(0.1 \sim 0.2) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ,造血恢复时间是  $\text{WBC} > 1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  为 14.2 (9 ~ 22) d  $\text{PLT} > 20 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  为 15.6 (9 ~ 21) d。

### 2.3 移植物抗宿主病发生情况

1 例加速期非血缘移植受者 + 28 d 出现全身红色斑丘疹,大部分融合成片,伴皮肤水泡、脱屑,眼干、眼涩、眼分泌物增多、视物模糊,诊断 III 急性移植物抗宿主病(aGVHD)(皮肤型),给予大剂量甲泼尼龙治疗效果不佳,再予 CD25 抗体(赛尼派)治疗后缓解。1 例急变期半相合移植受者,移植后 + 18 d 出现全身红色斑丘疹,胸腹部部分融合成片,无发热及腹泻,诊断 II aGVHD,给予大剂量丙种球蛋白,甲泼尼龙,加 CD25 抗体治疗后缓解, + 40 d 再次出现,给予甲泼尼龙联合抗淋巴细胞球蛋白(ALG)治疗后缓解;其余病例均未出现发热,皮疹、腹痛、腹泻,未出现严重口腔粘膜溃疡,肝肾功能异常。

### 2.4 移植物植活

全部患者于第 21 天经 STR 鉴定为 100% 供者型。

### 2.5 BCR/ABL 融合基因检测

6 例患者移植后 6Q、10Q、18Q d 复查 BCR-ABL 融合基因均阴性,1 例患者移植后 180 d 未复查。

### 2.6 随访

6 例随访时间为 6 ~ 17 个月,2 例急变期移植患者 1 例 9 月时血液学复发,仍在治疗中,1 例 17 个月死于肺部感染;2 例加速期移植患者 1 例 4 月时死于带状疱疹感染,1 例生存至今 17 个月;2 例慢性期患者 1 例为 HLA 半相合已健康生存 14 个

月,1 例 HLA 相合无事件存活 6 个月。

## 3 讨论

体外试验证明格列卫与马利兰联合应用不会产生拮抗作用,也不会增加预处理中细胞毒类药物对 BCR-ABL 阴性细胞的细胞毒作用<sup>[4]</sup>,故不会延迟造血重建,增加移植并发症,我们的结果也证实 6 例患者移植后平均造血恢复时间是  $\text{WBC} > 1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  为 14.2 d  $\text{PLT} > 20 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$  为 15.6 d 与文献报道的不含格列卫的 CML 异基因造血干细胞移植的造血恢复时间无明显差异<sup>[5]</sup>。我们认为对 BCR-ABL 融合基因阳性的 CML 于异基因造血干细胞移植前应用格列卫可减少 BCR-ABL 阳性细胞克隆,有利于干细胞植入,减少预处理药物剂量。

移植前 CML 的阶段及患病时间与移植能否成功、移植相关死亡和并发症、及移植后的长期存活密切相关,临床资料显示 CML 慢性期移植患者移植后的复发率在 5% ~ 20%,加速期和急变期移植的复发率达到 30% ~ 60%<sup>[6]</sup>,上述 6 例患者有 4 例分别处于加速期和急变期,并且对化疗不敏感,经过格列卫治疗 6 周后,1 例加速期和 1 例急变期患者分别转入到慢性期,达到血液学缓解,另 2 例加速期和急变期患者虽未达到血液学缓解,但血常规均有所改善,为避免格列卫抵抗<sup>[7]</sup>,4 例患者很快进行了干细胞移植,移植过程顺利,未出现严重出血、感染等并发症。随访 2 例移植前未达血液学缓解患者均死亡,1 例急变期达血液学缓解患者移植后 9 个月时血液学复发,与文献报道的预后相关因素符合<sup>[6]</sup>,我们的经验表明对加速期和急变期患者移植前服用格列卫能为患者获得移植机会,提高移植成功率,但不改善预后,此类患者移植后继续应用格列卫可减少复发机率,但由于药物价格昂贵,临床难以推广。

虽然格列卫有骨髓抑制作用,在预处理过程中使用并不影响植入,对 CML 慢性期、加速期、急变期患者无明显差异,但移植后造血重建过程中应慎用,对加速急变期患者移植后应监测 BCR-ABL 融合基因变化,及时给予格列卫治疗有助于患者长期生存,降低复发率,和移植并发症,但远期疗效有待进一步观察。

## 参考文献

- 1 Druker B J, Lydon N B. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest* 2000, 105: 3-7.
- 2 Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Phase II study of ST1571, a tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with resistant or refractory Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia (Ph+ CML). *Blood* 2000, 96: 470-472.
- 3 薛梅, 纪树荃, 王恒湘, 等. 格列卫治疗单倍体骨髓移植后复发的难治性急性淋巴细胞白血病缓解 1 例报告.

临床血液学杂志, 2005, 18(2): 71-72

- 4 Topaly J, Fruehauf S, Ho AD, et al. Rationale for combination therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib and irradiation or alkylating agents: implications for pretransplant conditioning. *Br J Cancer*. 2002; 86: 1487-1493
- 5 朱海燕, 达万明, 张伯龙, 等. 非清髓异基因造血干细胞移植治疗慢粒白血病. *临床血液学杂志*, 2004, 17(9): 249-251.
- 6 Hagop M, Kantarjian P, Susan O'Brien, et al. Imatinib

mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 1 September 2002. Vol 100, No 5, pp 1590-1595.

- 7 Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Leukemia*. 2002; 16: 2358-2365.

(收稿日期: 2005-05-25)

## 异基因造血干细胞移植伴纵隔气肿 1例

李军<sup>1</sup> 袁育青<sup>1</sup> 傅晋翔<sup>1</sup> 陈萍<sup>1</sup> 黄海雯<sup>1</sup>

[关键词] 造血干细胞; 气肿; 诊断

[中图分类号] R329.2 [文献标志码] D [文章编号] 1004-2806(2006)01-0009-01

患者,男,14岁。主诉:面色苍白伴乏力3周,于2003年3月11日入住我院,骨髓检查提示:原始及幼稚淋巴细胞占89%,免疫分型表达为CD10、CD19、HLA-DR。染色体为46,XY。经柔红霉素、长春新碱、左旋门冬酰胺酶和泼尼松(DOLP方案)联合治疗获缓解,后予柔红霉素加阿糖胞苷(DA方案)、米托蒽醌加阿糖胞苷(MA方案)及大剂量甲氨蝶呤(MTX)等方案巩固强化治疗。移植前,患者2次骨髓检查示原幼淋巴细胞大于5%。患者HLA-A、B、DRB1(苏州市中心血站配型室)与其母亲完全匹配,而且2人血型均为A型。2003年10月30日予环磷酰胺加马利兰方案预处理后回输经粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员采集到的母亲外周血干细胞,单个核细胞计数为 $5.15 \times 10^9/L$ ,应用环孢素A(CsA)加短程MTX及霉酚酸酯(MMF)方案预防移植物抗宿主病(GVHD)。+18d白细胞达 $3.4 \times 10^9/L$ ,顺利出舱,+40d复查骨髓未见原始及幼稚淋巴细胞,染色体100%转为46,XX。2004年2月23日患者渐感胸闷气喘,体温37.3℃,两肺呼吸音低下,闻及少量哮鸣音, $PO_2 11.5 kPa$ ,X线胸片示两肺纹理稍增多,巨细胞病毒抗体(CMV IgM)阴性,CsA浓度 $360 \mu g/L$ ,PCR示支原体、衣原体及卡氏肺囊虫均阴性。予更昔洛韦250mg q12h,甲泼尼龙160mg/d,泰能、大扶康等治疗,患者症状改善不明显,持续吸氧。其间多次痰细菌培养均阴性,肝功能正常,无皮肤损害,CMV IgM(-)。2004年3月17日X线胸片示颈胸部皮下气肿,胸闷进行性加重,不能平卧,饮水进食明显受限。2004年3月30日CT示颈胸壁皮下积气及纵隔广泛积气,行锁骨下气管旁皮肤切开放气,症状改善不明显,但患者口干、眼干症状突

出。2004年3月31日予他克莫司5mg/d(测血浓度为10ug/L)、甲泼尼龙160mg/d及支持等治疗,5d后患者症状明显改善,2周后正常饮食不受影响,复查X-CT胸皮下及纵隔气肿明显吸收。

讨论 患者移植后4月出现肺功能通气障碍、低氧血症,当时怀疑CMV感染所致间质性肺炎,但多次CMV IgM(-),且经更昔洛韦治疗无效。患者另一个重要临床特点是口干及眼干,与Emiko<sup>[1]</sup>所报道症状相似。这种与慢性GVHD相关的肺部非感染性并发症与以往所认识的GVHD临床表现不一样,并无典型的肝脏、皮肤受累症状,而表现为肺部通气功能障碍,可伴有汗腺、泪腺及唾液腺受累而表现为口干、无泪及干燥等表现。本例患者在停用CsA后,改用他克莫司及甲泼尼龙,约2周后,患者症状明显改善,肺部X-CT示纵隔内气肿明显吸收,因此,认为该患者肺通气功能障碍及胸壁部皮下、纵隔广泛积气可能系慢性GVHD肺部免疫性损伤所致。对CsA加激素治疗无效的慢性GVHD患者,供选择的药物仍很多,如本文所使用的他克莫司,以及抗CD25单克隆抗体等,均具有强烈的抑制炎症免疫反应作用。吴楠等<sup>[2]</sup>联合使用泼尼松、MMF、CsA、硫唑嘌呤及咪唑啉啶酮(反应停)等,也不失为一种治疗慢性GVHD的有效方法之一。

### 参考文献

- 1 Emiko S, Chaki N, Akane H, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect. *Blood*. 2003; 42:36-4242.
- 2 吴楠, 陈嘉榆, 黄振倩, 等. 异基因外周血造血干细胞移植治疗急性白血病(附1例报告). *临床血液学杂志*, 2004, 17(5): 268-270.

(收稿日期: 2005-05-25)

<sup>1</sup>苏州大学附属第二医院血液科(江苏苏州, 215004)