

DOI:10. 7499/j. issn. 1008 - 8830. 2013. 01. 006

论著 · 临床研究

异基因造血干细胞移植治疗儿童慢性粒细胞性白血病的疗效分析

江华 胡文婷 陈静 罗长缨 王坚敏 周敏 叶启东 汤燕静 罗成娟

(上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心血液肿瘤科,上海 200127)

[摘要] 目的 研究异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)治疗儿童慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia,CML)的治疗效果,寻找可能的影响因素,以期改善患者预后。方法 对接受 allo-HSCT 治疗的 20 例儿童 CML 患者,分别从年龄、性别、诊断至移植间隔时间、供受体 HLA 配型相合情况、移植时患儿疾病状态以及急性慢性移植物抗宿主病(gost-v-host disease,GVHD)等多种因素进行疗效分析。结果 截止至随访日期,20 例患者中,13 例无病存活,7 例死亡,其中 4 例死于急性重度 GVHD,2 例死于慢性 GVHD 及其并发症,1 例死于移植后复发,3 年总无病生存率为(64.6±1.1%)。单因素分析显示年龄是影响儿童 CML 治疗预后最重要的因素之一($P<0.05$),年龄≥10 岁是 CML 儿童移植治疗预后不良的因素;其他因素,包括性别、HLA 配型、移植时疾病状态、诊断至移植间隔时间以及急、慢性 GVHD 等均对治疗预后无明显影响($P>0.05$)。多因素 logistic 回归分析也进一步证明仅年龄是影响预后的因素($P<0.01$)。各种严重急性慢性 GVHD 是引起患者死亡最重要的原因。选择 10 位点全相合的供体进行移植治疗预后好。结论 allo-HSCT 能有效治疗儿童 CML,对于年龄≥10 岁的 CML 患儿宜早期行 allo-HSCT 移植治疗,且尽可能选择 10 位点全相合的供体进行移植,积极防治 GVHD,改善 CML 患儿移植治疗后的转归。 [中国当代儿科杂志,2013,15(1):19-24]

[关键词] 慢性粒细胞性白血病;异基因造血干细胞移植;移植物抗宿主病;儿童

Therapeutic efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with chronic myelogenous leukemia

JIANG Hua, HU Wen-Ting, CHEN Jing, LUO Chang-Ying, WANG Jian-Min, ZHOU Min, YE Qi-Dong, TANG Yan-Jing, LUO Cheng-Juan. Department of Hematology/Oncology, Shanghai Children's Medical Center, Medical School, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China (Email: jiang_hua18@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in children with chronic myelogenous leukemia (CML), and to analyze the possible prognostic factors. **Methods** The clinical data of 20 children with CML who had received allo-HSCT was analyzed retrospectively to investigate possible prognostic factors, including age, sex, interval between diagnosis and transplantation, HLA matching between donors and recipients, illness status on transplantation and acute and chronic graft-versus-host disease (GVHD). **Results** At the end of follow-up, 13 of the 20 treated children had disease-free survival (DFS) and the rest (7 cases) died. Four died of severe acute GVHD, two of chronic GVHD and its complications, and one of relapse after transplantation. The three-year DFS was (64.6±1.1%). As shown by the univariate analysis, age was the most important prognostic factor in children with CML who had received allo-HSCT ($P<0.05$), and in children over 10 years, the prognosis was poor. No other of the above factors had a significant impact on prognosis ($P>0.05$). The multivariate logistic regression analysis also confirmed age as the only prognostic factor ($P<0.01$). Severe acute and/or chronic GVHD was the most important cause of patient death. 10/10 HLA-matched donors could improve the transplantation outcome. **Conclusions** Allo-HSCT is an effective treatment for children with CML. To improve the prognosis and treatment outcome, children with CML aged over 10 years should receive allo-HSCT as early as possible. 10/10 HLA-matched donors are preferred in allo-HSCT and GVHD should be prevented. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(1):19-24]

Key words: Chronic myelogenous leukemia; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Graft-versus-host disease; Child

[收稿日期]2012-07-20;[修回日期]2012-10-28
[作者简介]江华,男,博士,副主任医师。

慢性粒细胞性白血病(chronic myelogenous leukemia, CML)在儿童中的发病率较低,自然发生率少于1/10万,仅占儿童白血病的3%~5%^[1-2],临床上表现为外周血白细胞数高、脾大等,遗传学检查可见特征性的Ph染色体、BCR/ABL融合基因阳性等。根据疾病状态,临床上分为慢性期、加速期和急变期,大多数患者在就诊时表现为慢性期,仅10%左右为加速期或急变期。

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)曾经是治愈CML的唯一手段,近几年随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的临床应用,许多病人,特别是在成人患者,都能获得较长时间的分子缓解,并且药物的毒副作用相对较少。但迄今为止,没有足够证据表明TKI能使儿童CML患者获得与allo-HSCT相同的长期治愈的疗效,且长期服用TKI费用昂贵,潜在的并发症目前尚不清楚,国际上儿童CML也无统一的治疗标准^[3]。因此allo-HSCT目前仍然是儿童CML患者获得治愈的重要手段。allo-HSCT治疗儿童CML以往在我国存在一定的限制,主要原因是难以寻觅合适供体,但近年来随着中华骨髓库库容的扩大,以及半相合移植的应用,这些因素的限制性作用已降低。

我院于2005年1月至2010年8月共20例CML儿童接受allo-HSCT移植治疗,现将其年龄、性别、诊断至移植间隔时间、供受体HLA配型相合情况、移植时患者疾病状态以及急慢性移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等多种因素进行疗效分析,探讨allo-HSCT治疗儿童CML可能的影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自2005年1月起至2010年8月共20例CML患儿在我院接受allo-HSCT治疗,患儿的相关情况见表1。其中男性11例,女性9例,中位年龄为13岁(3~16岁)。根据国际标准进行疾病的诊断和分期^[4]。供体中,除1例为患者姐姐(半相合)外,其余均为中华骨髓库提供;均在中华骨髓库苏州高分辨实验室、华大基因公司等HLA配型。其中有8例患儿因受条件限制,仅进行6位点(HLA-A、B、DR)的HLA配型检测,其余12例均进行10位点的检测(HLA-A、B、DR、Cw、DQ)。除1例半相合患儿采用GIAC方案^[5]外,其余患者均采用BUCyATG方案进行预处理,即马利兰每次1 mg/kg(根据年龄及体重剂量调整;每次0.8~1.2 mg/kg)静脉使用,每

6 h一次,共16次;环磷酰胺每日50 mg/kg,共4 d;抗人胸腺免疫球蛋白(ATG)每日5 mg/kg,共3 d。环孢霉素和甲氨喋呤(MTX)常规预防急性GVHD,其中环孢霉素需根据浓度调整剂量,MTX则分别于移植后第1、3、6天给药。随访截至日期为2012年1月30日,中位随访时间为28个月(2~80个月)。

1.2 方法

1.2.1 细胞形态学检测 所有患儿移植前均进行骨髓细胞学的检测,确诊为CML骨髓象,骨髓涂片均由同一位有经验的形态学专家完成阅片。

1.2.2 融合基因检测 所有患儿移植前均采用荧光定量PCR技术进行融合基因检测,确认存在BCR/ABL的P210型融合基因表达阳性。

1.2.3 染色体检测 所有患儿移植前均进行染色体检测,确认存在t(9;22)。

1.2.4 植入率检测 在移植后外周血白细胞数达到 $1.0 \times 10^9/L$ 、中性粒细胞绝对数达到 $0.5 \times 10^9/L$ 或以上时进行植入率检测,此后分别于移植后第100天、180天再次复检。对供受体性别不同的患儿,采用免疫荧光原位杂交法(FISH)检测,确认染色体性状,并记数1000个细胞,明确植入状态;当供受体性别相同时,采用STR-PCR技术进行检测,明确植入状态。

1.2.5 GVHD的判断 急性GVHD的诊断和严重程度根据国际标准进行^[6];慢性GVHD的诊断和程度根据美国NIH标准判断^[7]。

1.2.6 生存分析的标准 无病生存(disease-free survival, DFS)定义为患者从开始预处理到最后一次随访时间无疾病;从患者开始预处理到因各种原因导致的死亡为止,为总体生存率(overall survival, OS)。

1.3 统计学分析

所有数据分析均采用SPSS 13.0统计软件进行。各组内事件发生率的比较采用卡方检验;logistic回归用于分析独立预后因素的影响;生存分析采用Kaplan-Meier方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植前供双方的基本临床特征

20例患儿中,除1例(第17例)因诊断时就存在CML的急性髓细胞性白血病变,采用联合化疗2个疗程(DAE、HAE)达到缓解后进行allo-HSCT,其余患儿均在移植前采用羟基脲或/和格列威治疗,其中2例(第3、5例)早期采用羟基脲治疗时出现急变趋向,加

用格列威治疗后再次达到疾病的慢性期;从诊断到进行移植的中位时间为 9 个月(5 ~ 65 个月);供体中位年龄 28 岁(15 ~ 49 岁);1 例(第 3 例)因半相合移植(供体为患者同胞姐姐,HLA-配型为 4/6),造血干细胞来源包括外周血和骨髓,其余 19 例的造血干细胞均来源于外周血;移植时输注的单个核细胞中位数为

$8.4 \times 10^8/\text{kg}$ ($4.1 \sim 12.5 \times 10^8/\text{kg}$); $\text{CD}34^+$ 细胞中位数为 $4.2 \times 10^6/\text{kg}$ ($0.9 \sim 11.1 \times 10^8/\text{kg}$);供体干细胞输注次数:除 1 例半相合移植患者因供体干细胞来源于骨髓和外周血,故进行连续两天输注外,其余患者均仅 1 次输注。供患双方的基本临床特征具体内容见表 1。

表 1 移植前供患双方的基本临床特征

患者 编号	年龄 (岁)	性别	疾病状态	移植前 治疗	诊断至移植 间隔时间(月)	供体		HLA 配型	干细胞 来源	单个核细胞数 ($\times 10^8/\text{kg}$)	$\text{CD}34^+$ 细胞数 ($\times 10^6/\text{kg}$)
						年龄(岁)	性别				
1	6	男	CP1	HU	7	44	男	MUD 10/10	PB	12.5	3.8
2	8	男	CP1	ima	8	28	男	MMUD 8/10	PB	9.4	2.8
3	14	男	CP2	HU, ima	24	15	女	MMRD 4/6	PB + BM	7.2(0.7) [#]	3.9(1.4) [#]
4	3	男	CP1	HU, ima	4	29	男	MMUD 9/10	PB	15.2	7.3
5	13	男	CP2	HU, ima	63	21	男	MMUD 8/10	PB	6.6	5.8
6	7	男	CP1	HU	9	30	男	MMUD 9/10	PB	9.8	4.9
7	4	女	CP1	HU	8	31	女	MUD 6/6	PB	10.5	3.7
8	16	女	CP1	HU	65	25	男	MMUD 8/10	PB	4.9	3.1
9	14	女	CP1	HU, ima	7	42	男	MMUD 9/10	PB	9.2	10.1
10	9	女	CP1	HU	8	25	男	MMUD 9/10	PB	10.7	5.4
11	8	男	CP1	HU	19	23	男	MUD 10/10	PB	5.7	3.4
12	13	男	CP1	HU, ima	19	27	女	MMUD 8/10	PB	4.1	2.2
13	4	女	CP1	HU	28	49	男	MUD 10/10	PB	16.7	4.7
14	14	女	CP1	HU, ima	9	32	男	MMUD 8/10	PB	6.2	11.1
15	13	男	CP1	HU, ima	7	32	男	MUD 6/6	PB	10.3	0.9
16	13	女	CP1	HU	10	28	男	MUD 6/6	PB	5.5	4.7
17	13	男	CP2	DAE, HAE	6	22	男	MUD 6/6	PB	7.2	2.2
18	13	男	CP1	HU	28	30	男	MUD 6/6	PB	6.1	6.7
19	5	女	CP1	HU	5	23	男	MUD 6/6	PB	7.3	6.9
20	16	女	CP1	HU	13	38	男	MUD 6/6	PB	5.5	3.6

注:CP1:第 1 次慢性期;CP2:第 2 次慢性期;HU:羟基脲;ima:格列威;DAE:柔红霉素、阿糖胞苷、VP-16 化疗方案;HAE:高三尖杉、阿糖胞苷、VP-16 化疗方案。BM:骨髓;PB:外周血;MUD:全相合无关供体;MMUD:不全相合无关供体;MMRD:不全相合亲缘供体。[#]指括号中为干细胞来源于骨髓部分的单个核细胞数。

2.2 移植治疗结果分析

2.2.1 移植治疗结果 20 例接受 allo-HSCT 患者中,11 例出现重度急性 GVHD(Ⅲ ~ Ⅳ),9 例出现轻度急性 GVHD(0 ~ Ⅱ);11 例出现不同程度的慢性 GVHD,9 例无慢性 GVHD;仅 1 例患者在移植后 26 个月出现骨髓复发,单用格列威治疗后不缓解,于移植后 32 个月死亡,治疗相关结果见表 2。20 例患儿在移植后造血重建时经过 FISH 或 STR-PCR 技术检测植入率,在移植后第 100 天、180 天,对存活的患儿再次进行植入率复测,均为 100% 植入。

2.2.2 单因素分析影响治疗预后的相关因素 本研究分析了年龄、性别、诊断至移植治疗的间隔时间、HLA 配型状况以及移植治疗时患儿的疾病状态等因素对患儿长期无病生存的影响。见表 3。

通过对影响移植预后可能的因素进行分析,仅发现年龄 ≥ 10 岁是可能的影响移植治疗预后的危险因素($P = 0.043$),其他因素,包括性别、HLA 配型、移植时疾病状态、诊断至移植间隔时间、供受者性别相同与否以及急、慢性 GVHD 等均对治疗预后无明显影响($P > 0.05$)。HLA 配型检测中,由于受条件限制,部分患儿仅进行 6 位点检测(HLA-A、B、DR),其中 7 例全相合,在统计中,归于 HLA 全相合组,故本研究中 HLA 配型对治疗预后的影响并不能真实反映 HLA 配型 10 位点全相合时对移植治疗的影响,HLA 配型 10 位点全相合的 3 例患儿,至今仍处于疾病缓解状态,但 HLA 配型有 1 或者 2 个位点不相合的 9 例患儿中,4 例死亡,HLA 配型 6 位点全相合的 7 例患儿中,3 例死亡。

表 2 20 例患儿 allo-HSCT 治疗结果和预后

患者 编号	植入时间 (d) Neu/PLT	急性 GVHD	慢性 GVHD	CML 复发或 急变	复发后 治疗	随访 时间 (月)	疾病 状态
1	11/11	N	N	N	-	18	缓解
2	11/14	G2	N	N	-	28	缓解
3	10/18	G1	Y	N	-	33	缓解
4	13/11	G2	Y	N	-	40	缓解
5	11/9	G3	N	N	-	42	缓解
6	12/18	G2	Y	急淋变	ima	32	死亡
7	11/10	G2	Y	N	-	46	缓解
8	11/11	G2	Y	N	-	12	死亡
9	13/14	G3	Y	N	-	53	缓解
10	12/10	G3	Y	N	-	57	缓解
11	9/7	G4	N	N	-	62	缓解
12	11/13	G4	N	N	-	2	死亡
13	12/6	G3	N	N	-	65	缓解
14	11/31	G2	Y	N	-	5	死亡
15	12/19	G3	Y	N	-	66	缓解
16	11/9	G3	Y	N	-	67	缓解
17	11/13	G3	N	N	-	2	死亡
18	17/-	G3	N	N	-	2.5	死亡
19	13/-	G2	Y	N	-	80	缓解
20	12/10	G4	N	N	-	2	死亡

注:Neu;中性粒细胞;PLT;血小板;G;GVHD,1、2、3、4 分别代表 I、II、III、IV 度 GVHD;N;无;Y;有;ima;格列威。

表 3 各种预后影响因素对患儿无病生存的影响

影响因素	例数	有事发生 病例数	χ^2 值	P 值
年龄				
≥10 岁	11	6	4.105	0.043
<10 岁	9	1		
性别				
男	11	4	0.020	0.888
女	9	3		
诊断至移植间隔时间				
≥12 月	8	4	1.319	0.251
<12 月	12	3		
HLA 配型				
全相合	10	3	0.220	0.639
不完全相合	10	4		
移植时患者疾病状态				
第 1 次慢性期	17	6	0.004	0.948
第 2 次慢性期	3	1		
急性 GVHD				
0~II	9	3	0.020	0.888
III~IV	11	4		
慢性 GVHD				
无	9	4	0.642	0.423
有	11	3		
供受者性别				
相同	10	3	0.220	0.639
不同	10	4		

2.2.3 多因素分析影响治疗预后的相关因素

通过多因素回归分析,结果显示,在采集的因素中,年龄≥10 岁是可能影响预后的因素($P=0.005$),而其他因素,包括性别、HLA 配型、移植时疾病状态、诊断至移植间隔时间以及急慢性 GVHD 等均对治疗预后无明显影响($P>0.05$)。见表 4。

表 4 多因素分析影响预后因素

影响因素	似然值	χ^2 值	df	P 值
性别	14.711	0.101	1	0.751
年龄	22.357	7.746	1	0.005
诊断至移植间隔时间	14.654	0.044	1	0.834
移植时患者疾病状态	16.841	2.231	1	0.135
HLA 配型	14.624	0.013	1	0.909
急性 GVHD	17.079	2.469	1	0.116
慢性 GVHD	17.158	2.547	1	0.110

2.2.4 20 例患儿移植治疗生存状况

在 20 例患儿中,7 例死亡,其中 4 例因严重(III~IV 度)急性 GVHD 导致移植后 2 月余死亡;1 例于移植后 5 月余出现肺部慢性 GVHD、低钠血症、肺出血等多种并发症放弃治疗死亡;1 例于移植后 12 个月,因肺部慢性严重 GVHD 合并重症感染死亡;1 例于移植后 26 个月出现急淋变,BCR/ABL 融合基因再次呈现阳性,家属放弃治疗,于移植后 32 个月死亡。急性 GVHD 轻重程度和慢性 GVHD 的有无与患儿的死亡事件的发生率无显著相关性(P 值分别为 0.116 和 0.110);严重急性 GVHD 和慢性 GVHD 导致的死亡占死亡人数的 86%(6/7 例),仅 1 例死于疾病复发。

在 20 例患儿中,3 年总 DFS 为(64.6 ± 1.1)%,3 年 OS 为(64.2 ± 1.1)%。2006 年 1 月之后的 16 例患儿的 3 年 DFS 则为(74.5 ± 1.1)%。见图 1。

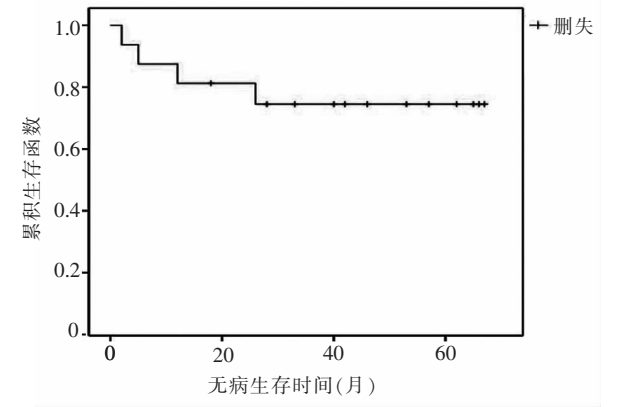


图 1 16 例 CML 患儿移植治疗的 DFS 曲线

3 讨论

目前大多数观点认为,影响 allo-HSCT 治疗儿童 CML 的预后因素包括:患者年龄、疾病状态、诊断至移植间隔时间以及 GVHD 的发生和严重程度等^[8-11]。因此本研究全面分析了上述相关因素对患者治疗的影响。

有报道表明高风险并且具有 HLA 配型相合供体的 CML 患者,宜在疾病诊断 1 年内进行 allo-HSCT^[8,12]。本研究 20 例患儿中,诊断至移植的中位时间为 9 个月,最长 65 个月,最短 5 个月。但无论单因素分析,还是多因素分析,本研究发现诊断至移植间隔时间对疾病的预后影响差异均无统计学意义,提示诊断至移植间隔时间对疾病的预后无影响;同时,多因素分析发现患儿移植时的疾病状态对治疗预后的影响差异亦无统计学意义,提示患儿移植时的疾病状态对治疗无影响,由于 20 例患儿中,仅 3 例为第 2 次慢性期状态,样本数量偏少,数据的可信性低,因而,需加大样本量有待于进一步研究。此外,本研究发现性别对治疗预后无显著影响,提示性别与治疗预后无关。

有研究显示,17 例 CML 患儿移植治疗的 5 年 OS 可达(87±9)% ,但其中 11 例为 HLA 全相合亲缘供体,2 例为 6 位点检测中有 5 位点相合的亲缘供体,2 例为 6 位点全相合无关供体,2 例为 6 位点检测中有 5 位点相合的无关供体^[10],且研究中,并非所有患儿都进行 BCR/ABL 融合基因检测以明确是否处于分子缓解状态。Unal 等^[13]的研究显示,采用分子缓解作为判断标准,14 例儿童 CML 患者移植治疗的 3 年 OS 为(80.7±12.5)% ,无事件生存率(EFS)为(54.1±10.8)% ,其中 1 例为 HLA 检测 6 位点中有 4 位点相合的患者母亲作为供体,1 例为 6 位点检测中有 5 位点相合的男性供体,其余全部为 HLA 全相合同胞供体(6 位点检测)。值得注意的是,以上几个研究中的绝大部分病例均为家族内亲缘相合的供体进行移植。欧洲血液与骨髓移植协作组(EBMT)的研究表明^[14],3 年 OS 及 EFS 分别为 66% 和 55% ,在其 314 例 CML 患儿中,58% 患者是全相合同胞供体,42% 是全相合无关供体。这些结论仍得益于大部分患者具有全相合的同胞供体。本研究中,除 1 例是患儿姐姐(HLA 检测 6 位点中有 4 位点相合)作为供体外,其余均为中华骨髓库提供的无关供体,部分患儿(8 例)仅做 HLA 配型 6 位点检测,其中 7 例为全相合,其余 12 例采用 10 位点检测,3 例全相

合,5 例为 8 位点相合,4 例为 9 位点相合,3 年总 DFS 为(64.6±1.1)% ,3 年 OS 为(64.2±1.1)% ,DFS 与国际水平相似,但 OS 偏低,原因可能与我国患者在发生严重 GVHD、并发症、感染或复发时往往放弃治疗有关,此外,本研究中病例的供体除 1 例为半相合外,其余均为无关供体,且并非所有均为 HLA 配型全相合,供体配型相合状况较国外研究差也可能是导致治疗效果欠佳的原因之一。统计学分析并未发现 HLA 配型是否全相合与治疗预后有关,但考虑到其中部分患儿仅进行 6 位点的 HLA 配型检测,故有关 HLA 配型对治疗预后的影响并不能真实反映 HLA 配型 10 位点全相合时对移植治疗的影响,本研究中 HLA 配型 10 位点全相合的 3 例患者,至今仍处于疾病缓解状态,但 HLA 配型为 10 位点中有 8 位点相合患儿 3 例死亡,9 位点相合者 1 例死亡;HLA 配型 6 位点全相合的 7 例患儿中,3 例死亡,提示选择 10 位点全相合的供体进行移植,预后较好。

Allo-HSCT 能治愈许多种类型的血液系统恶性疾病,但移植抗白血病(GVL)作用的产生往往伴随着威胁生命的 GVHD 的产生^[15]。严重 GVHD 是引起患者死亡最重要的原因之一^[16]。国外研究表明,GVHD 发生率为 37%~52%^[13-14],本研究中,除 1 例患儿外,其余患儿均出现不同程度的急性 GVHD,在 7 例死亡患儿中,4 例死于严重急性 GVHD,2 例死于移植后的慢性 GVHD,合计占移植后死亡率的 86% ,提示:虽然本研究的单因素及多因素分析中,急性 GVHD 的严重程度以及慢性 GVHD 的有无均与患者死亡发生率无显著相关性,但严重急慢性 GVHD 仍然是引起本研究中移植相关死亡最重要的原因,因此积极预防和治疗 GVHD 是提高 CML 患儿移植长期无病生存的重要保证。

目前尚无年龄与儿童 CML 预后相关性的报道,仅有报道提示 CML 移植患者中,年龄大于 30 岁与预后呈负相关^[11],本研究中,年龄≥10 岁与治疗预后呈负相关。最近对于“TKI 时代”allo-HSCT 是否应当作为儿童 CML 治疗的首选出现争议^[3,16],本研究中,8 例移植前接受格列威治疗的患者 2 例最终死亡,但考虑到总样本数太少,尚不能做出结论,对于儿童 CML 患者是否需要早期移植治疗,特别是那些年龄≥10 岁者,有待于进一步研究。

此外,本研究 7 例死亡病例中,3 例发生于移植后 1 年以内,若去掉第 1 年内进行移植的 4 例患儿,剩下 16 例患儿的 3 年 DFS 则为(74.5±1.1)% ,这也提示我们,移植相关经验的积累可能对于提高患儿的生存率具有重要意义。

综上所述,在儿童 CML 移植治疗中,年龄 ≥ 10 岁是预后不良因素,建议年龄 ≥ 10 岁者早期移植治疗,且尽可能选择 10 位点全相合的供体进行移植,积极预防和治疗 GVHD,从而提高儿童 CML 患儿移植后的长期无病生存率。

[参 考 文 献]

[1] Castro-Malaspina H, Schaison G, Briere J, Passe S, Briere J, Pasquier A, et al. Philadelphia chromosome-positive chronic myelocytic leukemia in children. Survival and prognostic factors[J]. Cancer, 1983, 52(4): 721-727.

[2] Altman AJ. Chronic leukemias of childhood[J]. Pediatr Clin North Am, 1988, 35(4): 765-787.

[3] Lee JW, Chung NG. The treatment of pediatric chronic myelogenous leukemia in the imatinib era[J]. Korean J Pediatr, 2011, 54(3): 111-116.

[4] Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia[J]. Semin Hematol, 1988, 25(1): 49-61.

[5] 韩伟, 陆道培, 黄晓军, 刘开彦, 陈欢, 许兰平, 等. HLA 配型不合造血干细胞移植 GIAC 方案 100 例临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(8): 453-457.

[6] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hows J, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.

[7] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease; I. Diagnosis and staging working group report[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12): 945-956.

[8] Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM, Gale RP, Ash RC, Atkinson K, et al. Choice of pretreatment treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase [J].

Blood, 1993, 82(7): 2235-2238.

[9] Gratwohl A, Hermans J, Apperley J, Arcese W, Bacigalupo A, Bandini G, et al. Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia[J]. Blood, 1995, 86(2): 813-818.

[10] Sharathkumar A, Thornley I, Saunders EF, Calderwood S, Freedman MH, Doyle J. Allogenic bone marrow transplantation in children with chronic myelogenous leukemia[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2002, 24(3): 215-219.

[11] Thomas ED, Clift RA, Fefer A, Appelbaum FR, Beatty P, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia[J]. Ann Intern Med, 1986, 104(2): 155-163.

[12] Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Haematologica, 2006, 91(4): 513-521.

[13] Unal S, Fidan G, Tavit B, Cetin M, Cetinkaya DU. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric chronic myelogenous leukemia cases; Hacettepe experience[J]. Pediatr Transplant, 2007, 11(6): 645-649.

[14] Cwynarski K, Roberts IA, Iacobelli S, van Biezen A, Brand R, Devergie A, et al. Stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in children[J]. Blood, 2003, 102(4): 1224-1231.

[15] Rubio MT, Moreira-Teixeira L, Bachy E, Bouillie M, Milpied P, Coman T, et al. Early posttransplantation donor-derived invariant natural killer T-cell recovery predicts the occurrence of acute graft-versus-host disease and overall survival [J]. Blood, 2012, 120(10): 2144-2154.

[16] Suttorp M, Yaniv I, Schultz KR. Controversies in the treatment of CML in children and adolescents: TKIs versus BMT? [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(1 Suppl): S115-S122.

(本文编辑: 邓芳明)