

## • 临床研究 •

# 异基因造血干细胞移植治疗慢性粒单核细胞白血病的临床研究

施圆圆 何祎 张桂新 翟卫华 马巧玲 庞爱明 杨栋林 张荣莉 魏嘉璘  
姜尔烈 韩明哲 冯四洲

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所)实验血液学国家重点实验室 国家血液病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:冯四洲,Email:szfeng@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 评估异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗慢性粒单核细胞白血病(CMML)的疗效。方法 回顾性分析我院接受 allo-HSCT 的 19 例 CMML 受者的临床资料,通过观察受者在接受 allo-HSCT 后造血植入、移植物抗宿主病(GVHD)、感染、复发、脾大及存活情况,分析 allo-HSCT 治疗 CMML 的临床疗效。结果 2 例受者于移植后早期死亡未获得造血重建,余 17 例受者均获得粒细胞重建,中位植入时间为 14 d(11~18)d,其中 15 例受者获得粒细胞、血小板重建,血小板中位植入时间为 15 d(12~70)d。8 例受者发生急性 GVHD(5 例 I 度、3 例 II~IV 度);8 例受者发生慢性 GVHD(5 例为广泛型)。10 例(52.6%)受者在移植前脾脏明显肿大(SPM),有 8 例受者移植后复查超声,脾脏无明显缩小的 4 例受者均死亡,而明显缩小的 4 例受者均存活。中位随访时间 31 个月(6~68 个月),3 年总体存活率(58.2±12.5)%、无病存活率(36.3±14)%、累积复发率(39.9±19)%、非复发死亡率(37±12.6)%。结论 allo-HSCT 是治疗 CMML 的有效手段,能改善 CMML 受者的长期存活;移植前 SPM 及移植后脾脏无明显缩小可能是预后不良因素。

**【关键词】** 异基因造血干细胞移植;白血病;脾大

**基金项目:** 天津市自然科学基金(18JCZDJC34400);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2016-I2M-1-017);中央级公益性科研院所基本科研业务费(2018PT32034)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.005

## Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia

Shi Yuanyuan, He Yi, Zhang Guixin, Zhai Weihua, Ma Qiaoling, Pang Aiming, Yang Donglin, Zhang Rongli, Wei Jialin, Jiang Erlie, Han Mingzhe, Feng Sizhou  
State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China  
Corresponding author: Feng Sizhou, Email: szfeng@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** To explore the therapeutic efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in chronic myelomonocytic leukemia (CMML) patients. **Methods** The clinical data were retrospectively analyzed for 19 CMML patients undergoing allo-HSCT. Engraftment, graft versus host disease (GVHD), infection, relapse, splenomegaly and survival were observed. And the clinical outcomes of allo-HSCT for CMML were analyzed. **Results** Hematopoiesis reconstitution was not attained in 2 recipients due to early death post-transplantation. Neutrophil engraftment was obtained in 17 recipients with a median time of 14(11-18) days. Neutrophil engraftment and platelet engraftment were achieved in 15 recipients with a median time of platelet engraftment at 15 (12~70) days. Seven patients developed acute GVHD (grade 1, n=5; grade 2~4, n=3) while another 8 patients had chronic GVHD (extensive, n=5). Ten patients (52.6%) had palpable splenomegaly (SPM) before allo-HSCT, 8 patients were diagnosed ultrasonically after transplantation, all 4 patients without a significant reduction of spleen died while all 4 patients with a significant reduction of spleen survived. After a median follow-up period of 31 (6-68) months, 3-year overall survival (OS), disease-free survival (DFS), cumulative incidence of relapse (CIR) and non-relapse mortality (NRM) were (58.2±12.5)%, (36.3±14)%, (39.9±19)% and (37±12.6)% respectively. **Conclusions** As an effective therapy for CMML, allo-HSCT may improve the survival of CMML patients. Palpable SPM pre-transplantation and no significant reduction post-transplantation are probably poor prognostic factor.

**【Key words】** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia; Splenomegaly

**Fund program:** Tianjin Natural Science Foundation (18JCZDJC34400); CAMS Initiative for Innovative Medicine (2016-I2M-1-017); The Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Sciences(2018PT32034)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.06.005

慢性粒单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia, CMML)是一种临床上少见的恶性血液病,欧美等国家曾报道此病发病率为 3.5~4.1/100 万<sup>[1-3]</sup>。CMML 多见于老年患者,诊断时中位年龄(71~74)岁,男性多见<sup>[4-6]</sup>。CMML 患者预后较差,生存期数月数年不等,其中 15%~30% 的患者会进展为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)<sup>[4,7-8]</sup>,予去甲基化药物、联合化疗等治疗后缓解率低,缓解后短期内易复发,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是目前唯一能治愈此病的治疗方法。因 CMML 发病率低,国内关于 allo-HSCT 治疗 CMML 的文献报道较少。现将我院近 6 年来 19 例 CMML 受者 allo-HSCT 临床资料进行回顾性分析。

## 病例与方法

### 一、病例资料

2012 年 1 月至 2017 年 9 月总共 19 例 CMML 受者在我院接受 allo-HSCT 治疗,诊断均参照《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》标准<sup>[9]</sup>,其中 CMML 转 AML 受者 6 例、CMML-2 型受者 8 例、CMML-1 型受者 5 例,6 例转 AML 受者的中位转急性白血病时间为 3.5 个月(1~13)个月。CMML 受者初诊时根据 FAB 分型、WHO 分型、是否依赖输注红细胞、CMML 的染色体核型异常危险分组等进行 CMML 特定预后积分系统(CPSS)预后评分<sup>[10]</sup>,其中中危-1 受者 3 例、中危-2 受者 13 例、高危受者 3 例。受者的中位年龄 45 岁(24~59)岁,其中男性 10 例,女性 9 例。染色体核型正常受者 13 例,染色体核型异常受者 6 例。移植前超声检查示脾大(splenomegaly, SPM)受者 10 例(其中 3 例合并肝脏肿大)。受者临床资料见表 1。

CMML 确诊到 allo-HSCT 中位时间 4.5 个月(2~14)个月。10 例受者曾在移植前接受化疗(1~4 疗程),其中 2 例受者接受阿糖胞苷(Ara-C)+阿克拉霉素+粒细胞集落刺激因子(CAG)方案化疗、7 例受者接受地西他滨(DAC)±CAG 方案化疗、1 例受者接受 Ara-C+安苧啶(AA)/Ara-C+高三尖杉酯碱(HA)方案化疗,其中 3 例受者经治疗达完

全缓解(CR);其余 9 例受者曾在移植前接受羟基脲、沙利度胺及输注血制品等治疗。所有受者于移植前完善骨穿检查明确疾病状态,移植前骨髓形态中原始细胞<10% 的受者 14 例、≥10% 的受者 5 例。

表 1 19 例 CMML 受者临床特征

| 病例资料             | 例数        |
|------------------|-----------|
| 确诊至干细胞移植中位时间(个月) | 4.5(2~14) |
| 性别               |           |
| 男                | 10        |
| 女                | 9         |
| 疾病诊断             |           |
| CMML-1 型         | 5         |
| CMML-2 型         | 8         |
| CMML 转 AML       | 6         |
| 干细胞移植类型          |           |
| 同胞全相合            | 13        |
| 无关相合             | 1         |
| 单倍体相合            | 5         |
| 移植前骨髓原始细胞数(%)    |           |
| <10              | 14        |
| ≥10              | 5         |
| 起病时 CPSS 评分      |           |
| 低危               | 0         |
| 中危-1             | 3         |
| 中危-2             | 13        |
| 高危               | 3         |
| 移植前染色体核型         |           |
| 正常               | 13        |
| 异常               | 6         |
| 移植前治疗            |           |
| CAG              | 2         |
| DAC+/-CAG        | 7         |
| AA/HA            | 1         |
| 羟基脲、输血等治疗        | 9         |
| 移植前超声检查脾脏        |           |
| 正常或轻度肿大          | 9         |
| 中度或重度肿大及巨脾       | 10        |

供受者 HLA 配型全相合移植 14 例(非亲缘 1 例,同胞 13 例)、亲缘单倍体相合移植 5 例;18 例受者为外周血干细胞移植,1 例受者为骨髓+外周血干细胞移植。

### 二、预处理方案

行同胞全相合移植的 13 例受者中,8 例采用 BCFA(白消安, Bu, 3.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 9 天~移植前 7 天;环磷酰胺, Cy, 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 5 天;氟达拉滨, Flu, 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 4 天~移植前 2 天;Ara-C, 2 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前

4 天~移植前 2 天) ± DAC(20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 9 天~移植前 7 天) 方案。3 例采用 DAC + BFA(Bu, 3.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 9 天~移植前 7 天; Flu, 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 2 天; Ara-C, 1 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 2 天) 方案。1 例采用 DAC(20 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 9 天~移植前 5 天) + BCFI(Bu, 3.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 9 天~移植前 7 天; Cy, 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 3 天~移植前 2 天; Flu, 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 4 天; 伊达比星, IDA, 15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 4 天) 方案。1 例采用马法兰(140 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 7 天) + FAC(Cy, 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 5 天; Flu, 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 4 天~移植前 2 天; Ara-C, 2 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 4 天~移植前 2 天) 方案。其中 6 例同胞全相合移植因供受者年龄较大(大于 45 岁), 预处理方案中加用小剂量兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG, 1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 连用 3 d) 或猪抗人淋巴细胞球蛋白(ALG, 20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 连用 3 d) 治疗。

行全相合无关供者或亲缘单倍体移植的 6 例受者中, 1 例采用 IDA(15 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>, 移植前 6 天~移植前 4 天) + BFA 方案。1 例采用 DAC + BCFI 方案。4 例采用 BCFA ± DAC 方案。此 6 例受者均联合 ATG(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 连用 4 d) 或 ALG(20 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 连用 4 d) 治疗。

### 三、移植抗宿主病(GVHD)预防

对同胞全相合移植受者采用环孢素 A(或他克莫司)联合短程甲氨蝶呤(MTX, 移植后 1、3、6 天)预防 GVHD。对亲缘单倍体或非亲缘移植受者采用环孢素 A(或他克莫司)、短程 MTX(移植后 1、3、6、11 天)、吗替麦考酚酯(或咪唑立宾)预防 GVHD。

### 四、造血干细胞回输

19 例受者回输供者单个核细胞中位数 8.62(6~13.85) × 10<sup>8</sup>/kg, CD34<sup>+</sup> 细胞中位数 2.89(2~7) × 10<sup>6</sup>/kg。

### 五、植活标准

受者粒系植活标准: 中性粒细胞计数 ≥ 0.5 × 10<sup>9</sup>/L 连续 3 d; 在不输注血小板情况下, 血小板计数 ≥ 20 × 10<sup>9</sup>/L 连续 7 d。移植后定期取受者骨髓检测植入情况, 如采用短串联重复序列聚合酶链反应(STR-PCR)检测 DNA 指纹图及供、受者性别不同时以荧光原位杂交技术检测性染色体。

### 六、统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计学软件分析处理结果, GVHD 的累积发生率、存活率及复发率采用 Kap-

lan-Meier 曲线分析, 存活率的比较采用 Log-rank 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、造血重建

2 例受者造血重建前因感染、出血死亡, 其余 17 例受者均获得中性粒细胞植入, 中位植入时间 14 d(11~18 d), 15 例受者获得中性粒细胞与血小板植入, 血小板中位植入时间 15 d(12~70 d), 其中 1 例受者出现血小板继发植入失败。

### 二、GVHD

17 例可评估的受者中 8 例发生急性 GVHD, 累积发生率(47.1 ± 12.1)%, 其中 I 度 5 例, II 度、III 度、IV 度各 1 例, 予甲泼尼龙等治疗后症状控制; 8 例发生慢性 GVHD, 累积发生率(49.6 ± 12.9)%, 其中 5 例为广泛型, 予甲泼尼龙等治疗后症状控制。

### 三、感染

6 例(31.6%)受者发生巨细胞病毒血症, 中位发生时间为移植后 2 个月(1.5~6 个月), 均予抗病毒治疗后转阴。1 例受者于移植后 3 个月出现 EB 病毒相关性淋巴细胞增殖性疾病, 予丙种球蛋白、美罗华、EB 病毒特异性细胞毒 T 淋巴细胞等治疗, EB 病毒转阴。1 例受者于移植后 1 年出现乙肝病毒激活, 予恩替卡韦治疗后 HBV-DNA 恢复正常。4 例(21.1%)受者发生菌血症, 抗感染治疗后 2 例受者血培养转阴性、2 例受者无效死亡。8 例(42.1%)受者出现肺部真菌感染(拟诊), 其中 1 例受者因肺部感染死亡。

### 四、复发及非复发死亡(NRM)

19 例受者移植后共复发 4 例(21.1%), 中位复发时间为 allo-HSCT 后 8 个月(2~36 个月)。其中 1 例 CMML 转 AML 的受者于 allo-HSCT 后 36 个月出现中枢神经系统白血病, 予腰穿鞘注治疗及颅脑 + 脊髓放射治疗后未缓解, 于移植后 54 个月死亡; 1 例 CMML 转 AML 的受者于 allo-HSCT 后 7 个月出现左眼眶后粒细胞肉瘤、骨髓复发, 予局部放射治疗及克拉屈滨 + Ara-c 化疗、回输供者干细胞等治疗无效, 于移植后 11 个月死亡; 1 例 CMML-2 型受者于 allo-HSCT 后 9 个月复发, 予 DAC + CAG + CY 联合化疗、白细胞介素-2 及供者干细胞输注等治疗后 CR, allo-HSCT 后 29 个月再次复发, 予 DAC、供者淋巴细胞输注(DLI)及干扰素等治疗再次 CR, 已随访 6 个月仍无病生存; 1 例 CMML-2 型受者于 allo-HSCT 后 2 个月出现早期复发, 予减

停免疫抑制剂后复查骨髓穿刺评价疗效为 CR, 已随访 6 个月仍无病生存。

19 例受者中发生 NRM 6 例, 其中 4 例受者因感染死亡, 1 例受者因多器官功能衰竭死亡, 1 例受者因消化道出血、弥散性血管内凝血死亡。

#### 五、疗效及随访

19 例受者随访截至 2018 年 3 月 13 日, 11 例 (57.9%) 受者存活, 中位随访时间为 31 个月 (6~68 个月)。其中 9 例受者处于疾病持续缓解状态; 2 例受者移植后出现复发, 予减停免疫抑制剂、化疗、DLI 及干扰素等治疗后达 CR。

CMML 转 AML 行 allo-HSCT 的 6 例受者中 5 例死亡, CMML-1 或 CMML-2 型行 allo-HSCT 的 13 例受者中 3 例死亡。CMML-1 型与 CMML-2 型受者 allo-HSCT 后总体存活率 (overall survival rates, OS) 明显优于 CMML 转 AML 受者, 差异有统计学意义 (76.9% 和 16.7%,  $P=0.016$ , 图 1); 无病存活率 (disease-free survival rates, DFS) 优于 CMML 转 AML 受者, 但差异无统计学意义 (61.5% 和 16.7%,  $P=0.073$ , 图 2)。

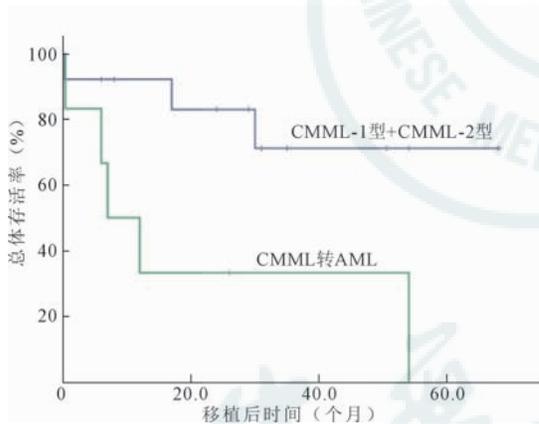


图 1 CMML1 型 + CMML2 型与 CMML 转 AML 受者移植后总体存活率

allo-HSCT 前超声检查提示脾脏正常或轻度肿大的 9 例受者中 2 例死亡, SPM (中度、重度肿大或巨脾) 的 10 例受者中 6 例死亡。8 例 SPM 的受者于移植后 0.5~3 个月复查超声检查, 其中脾脏明显缩小的 4 例受者均存活、无明显缩小或增大的 4 例受者均死亡。移植前脾脏正常或轻度肿大受者的 OS 率 (77.8% 和 40.0%,  $P=0.206$ )、DFS 率 (55.6% 和 40%,  $P=0.74$ ) 优于 SPM 受者, 差异无统计学意义; 移植前 SPM 受者, 移植后脾脏较移植前明显缩小受者的 OS (100% 和 0,  $P=0.046$ )、

DFS 率 (100% 和 0,  $P=0.028$ ) 明显优于脾脏无明显缩小或增大的受者, 差异均有统计学意义。

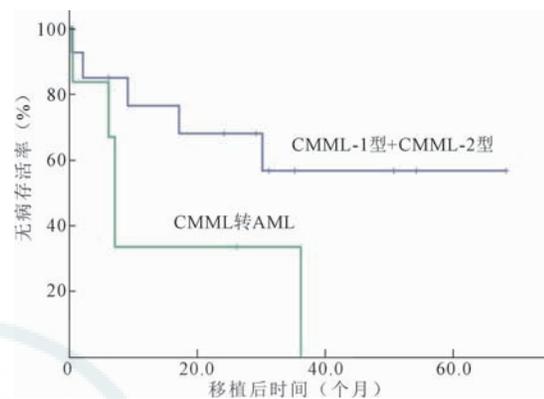


图 2 CMML1 型 + CMML2 型与 CMML 转 AML 受者移植后无病存活率

移植前骨髓形态中原始细胞  $<10\%$  的 14 例受者中 4 例死亡、原始细胞  $\geq 10\%$  的 5 例受者中 4 例死亡。移植前骨髓原始细胞数  $<10\%$  受者的 OS 率 (71.4% 和 20.0%,  $P=0.056$ )、DFS 率 (57.1% 和 20.0%,  $P=0.147$ ) 优于原始细胞数  $\geq 10\%$  的受者, 差异无统计学意义。

受者 3 年 OS ( $58.2 \pm 12.5\%$ ) (图 3)、DFS ( $36.3 \pm 14.0\%$ ) (图 4)、累积复发 (cumulative incidence of relapse, CIR) 率 ( $39.9 \pm 19\%$ )、NRM 率 ( $37 \pm 12.6\%$ )。

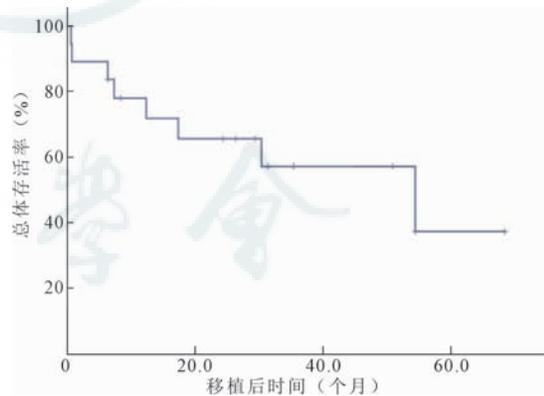


图 3 19 例 CMML 受者 allo-HSCT 后的总体存活率曲线

## 讨 论

CMML 是一种罕见的骨髓造血干细胞的克隆性疾病, 易进展成 AML, 去甲基化药物、联合化疗等治疗效果均不佳, 目前 allo-HSCT 是唯一能治愈此病的方法。国内外对于此病行 allo-HSCT 的研究报道均为回顾性分析, 曾报道此病行 allo-HSCT

的 3 年 OS 率 31 %~40 %、DFS 率 27 %~38 %、CIR 率 27 %~47 %、NRM 率 31 %~41 %<sup>[11-14]</sup>。本研究中,19 例 CMML 受者 allo-HSCT 后 3 年 OS 率(58.2 ± 12.5) %、DFS 率(36.3 ± 14) %、CIR 率(39.9 ± 19) %、NRM 率(37 ± 12.6) %;总体疗效优于 Eissa 等<sup>[11]</sup>、Symeonidis 等<sup>[12]</sup>、Kongtim 等<sup>[13]</sup>、Park 等<sup>[14]</sup> 的报道,可能与受者移植时一般状态较好、中位年龄较轻及近几年干细胞移植技术提高有关。

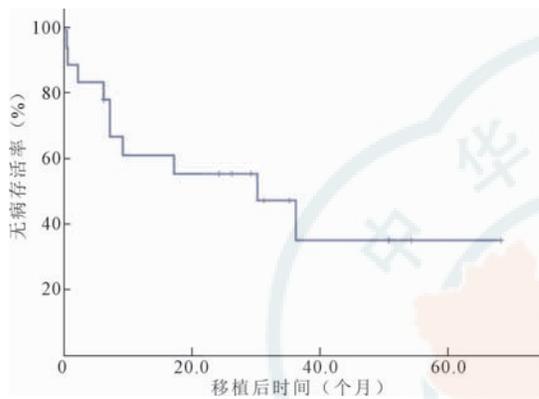


图 4 19 例 CMML 受者 allo-HSCT 后的无病存活率曲线

在其他血液系统疾病中,移植时 SPM 受者的 OS 明显低于脾脏非明显肿大受者的 OS<sup>[15]</sup>。CMML 受者起病时多合并脾大,脾大对于 CMML 受者干细胞移植预后影响的研究较少。Park 等<sup>[14]</sup> 回顾性分析 73 例行 allo-HSCT 的 CMML 受者临床资料,36 % 的受者移植时 SPM,多因素分析显示移植时 SPM 受者的 OS 明显低于脾脏轻度肿大或正常受者(HR = 0.48, 95 % CI: 0.24~0.98, P = 0.04)。在我们研究中,移植前 SPM 受者,移植后脾脏较移植前明显缩小受者的 OS、DFS 优于脾脏非明显缩小或增大的受者,差异均有统计学意义(P 值分别为 0.046、0.028)。笔者考虑 SPM 的受者一般情况差以及 SPM 亦是白血病控制不佳的一种表现,所以移植前 SPM 的受者以及移植后脾脏无明显缩小或增大的受者可能提示预后不佳。鉴于 Park 等<sup>[14]</sup> 及本研究均为小样本回顾性分析,CMML 受者脾脏肿大对于 allo-HSCT 预后的影响尚需进一步研究证实。

约 30 % 的 CMML 受者存在染色体核型异常,Such 等<sup>[16]</sup> 研究发现,按染色体核型预后分组,高危组生存期短、易转化为 AML。目前最大的一项研究是来源于欧洲血液及骨髓移植组对 513 例接受 allo-HSCT 的 CMML 受者的回顾性研究<sup>[12]</sup>,其中

122 例受者(23.78 %)在移植时骨髓形态达 CR,344 例受者(67.06 %)在移植时骨髓形态未达 CR;4 年 NRM 率 41 %、CIR 率 32 %、OS 33 %;多因素分析显示 OS 与移植时骨髓形态是否达 CR 显著相关(42 %和 30 %,P = 0.005),而与预处理方案、年龄、诊断、染色体核型、HLA 配型相合度、供受者性别、GVHD 等无相关性。Kröger 等<sup>[17]</sup> 回顾性分析 50 例行 allo-HSCT 的 CMML 受者,其中移植时骨髓原始细胞数 < 10 % 的受者 2 年 DFS 高于骨髓原始细胞数 ≥ 10 % 的受者(33.00 % 和 12.00 %,P = 0.15)。在本研究中,单因素分析显示 OS 与疾病诊断(CMML 转 AML 受者 OS 仅 16.7 %,明显低于 CMML-1 型 + CMML-2 型受者 OS 76.9 %,P = 0.016)、移植类型(非全相合移植 OS 40 %,明显低于全相合移植 OS 64.3 %,P = 0.047)、是否发生菌血症(发生菌血症受者 OS 为 0,明显低于未发生菌血症受者 OS 73.3 %,P = 0.001)显著相关;移植时骨髓原始细胞数 < 10 % 的受者 OS(71.4 %)高于骨髓原始细胞数 ≥ 10 % 的受者(20.0 %,P = 0.056),差异接近有统计学意义,可能与我们的病例数少相关;而 OS 与年龄、染色体核型、GVHD、供受者性别等无相关性。受者的 DFS 与是否发生菌血症显著相关(发生菌血症受者 DFS 为 0,低于未发生菌血症受者 DFS 60 %,P = 0.007);CMML-1 + CMML-2 型的受者 DFS 高于 CMML 转 AML 的受者,差异接近有统计学意义(61.5 %和 16.7 %,P = 0.073);而 DFS 与年龄、染色体核型、HLA 配型相合度、GVHD、供受者性别等无显著相关性。以上说明干细胞移植可以克服高危染色体核型对于 CMML 受者的不良预后;我们的研究结果表明 CMML 受者一旦确诊宜早行 allo-HSCT,通过移植前适当的治疗降低受者骨髓原始细胞数,尤其是获得 CR,有利于提高 allo-HSCT 的 OS;移植前 SPM、移植后脾脏无明显缩小或增大的受者及发生菌血症的受者预后不佳。

由于 CMML 受者发病年龄较大、部分受者存在各种并发症,故早期文献报道清髓性预处理造血干细胞移植的移植相关死亡(TRM)率较高,就有学者提出使用减低剂量预处理(RIC)以降低 TRM 率、提高 OS。Symeonidis 等<sup>[12]</sup> 的研究显示 allo-HSCT 时 RIC 并未使受者的 OS 明显升高,故对于年龄较大、合并症多的受者行 allo-HSCT 时可考虑使用 RIC 治疗,而对于年龄较小、一般情况较好的受者行 allo-HSCT 时仍建议使用清髓性预处理治疗以减少

移植后复发率。Elliott 等<sup>[18]</sup>曾对 HSCT 后 5 例形态学复发受者行 DLI, 其中 1 例受者达缓解, 考虑 DLI 对于 CMML 受者有移植物抗肿瘤效应。本研究中, CMML 转 AML 受者的 OS、DFS 均较 CMML-1 型和 CMML-2 型受者低, 除在疾病早期行 HSCT 来提高疗效外, 建议使用预防性 DLI 来提高疗效, 鉴于 Elliott 等<sup>[18]</sup>为小样本研究, 故尚需进一步研究来明确 DLI 在 CMML 受者中的作用。

鉴于 CMML 受者行 allo-HSCT 的研究均为回顾性研究, 对于 CMML 受者的干细胞移植时机、预处理方案、移植前治疗等尚需进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Guru Murthy GS, Dhakal I, Mehta P. Incidence and survival outcomes of chronic myelomonocytic leukemia in the United States[J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(7):1648-1654. DOI:10.1080/10428194.2016.1258700.
- [2] Srour SA, Devesa SS, Morton LM, et al. Incidence and patient survival of myeloproliferative neoplasms and myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms in the United States, 2001-12[J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(3):382-396. DOI:10.1111/bjh.14061.
- [3] Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project[J]. *Blood*, 2010, 116(19):3724-3734. DOI:10.1182/blood-2010-05-282632.
- [4] Itzykson R, Kosmider O, Renneville A, et al. Prognostic score including gene mutations in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(19):2428-2436. DOI:10.1200/JCO.2012.47.3314.
- [5] Patnaik MM, Itzykson R, Lasho TL, et al. ASXL1 and SETBP1 mutations and their prognostic contribution in chronic myelomonocytic leukemia: a two-center study of 466 patients[J]. *Leukemia*, 2014, 28(11):2206-2212. DOI:10.1038/leu.2014.125.
- [6] Patnaik MM, Padron E, LaBorde RR, et al. Mayo prognostic model for WHO-defined chronic myelomonocytic leukemia; ASXL1 and spliceosome component mutations and outcomes[J]. *Leukemia*, 2013, 27(7):1504-1510. DOI:10.1038/leu.2013.88.
- [7] Merlevede J, Droin N, Qin T, et al. Mutation allele burden remains unchanged in chronic myelomonocytic leukaemia responding to hypomethylating agents[J]. *Nat Commun*, 2016, 7:10767. DOI:10.1038/ncomms10767.
- [8] Elena C, Galli A, Such E, et al. Integrating clinical features and genetic lesions in the risk assessment of patients with chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2016, 128(10):1408-1417. DOI:10.1182/blood-2016-05-714030.
- [9] Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5):937-951. DOI:10.1182/blood-2009-03-209262.
- [10] Such E, Germing U, Malcovati L, et al. Development and validation of a prognostic scoring system for patients with chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Blood*, 2013, 116(15):3005-3015. DOI:10.1182/blood-2012-08-452938.
- [11] Eissa H, Gooley TA, Sorrow ML, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: relapse-free survival is determined by karyotype and comorbidities[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(6):908-915. DOI:10.1016/j.bbmt.2010.09.018.
- [12] Symeonidis A, van Biezen A, de Wreede L, et al. Achievement of complete remission predicts outcome of allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic myelomonocytic leukaemia. A study of the chronic malignancies working party of the European group for blood and marrow transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(2):239-246. DOI:10.1111/bjh.13576.
- [13] Kongtim P, Popat U, Jimenez A, et al. Treatment with hypomethylating agents before allogeneic stem cell transplant improves progression-free survival for patients with chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(1):47-53. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.08.031.
- [14] Park S, Labopin M, Yakoub-Agha I, et al. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myelomonocytic leukemia: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 90(5):355-364. DOI:10.1111/ejh.12073.
- [15] Bacigalupo A, Soraru M, Dominietto A, et al. Allogeneic hemopoietic SCT for patients with primary myelofibrosis: a predictive transplant score based on transfusion requirement, spleen size and donor type[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(3):458-463. DOI:10.1038/bmt.2009.188.
- [16] Such E, Cervera J, Costa D, et al. Cytogenetic risk stratification in chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Haematologica*, 2011, 96(3):375-383. DOI:10.3324/haematol.2010.030957.
- [17] Kröger N, Zabelina T, Guardiola P, et al. Allogeneic stem cell transplantation of adult chronic myelomonocytic leukaemia. A report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)[J]. *Br J Haematol*, 2002, 118(1):67-73. DOI:10.1046/j.1365-2141.2002.03552.x.
- [18] Elliott MA, Tefferi A, Hogan WJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions for chronic myelomonocytic leukemia[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(11):1003-1008. DOI:10.1038/sj.bmt.1705369.

(收稿日期:2019-3-20)