

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.018

# TKIs 联合自体造血干细胞移植治疗成人费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病的 Meta 分析

隆耀莹,徐柳月,唐晓琼<sup>△</sup>

重庆医科大学附属第一医院血液内科,重庆 400016

**摘要:**目的 探讨酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)联合自体造血干细胞移植治疗成人费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)的效果。**方法** 通过计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、万方、维普等数据库,检索时间均从建库至 2019 年 6 月 30 日,检索 TKIs 联合自体与异基因造血干细胞移植治疗成人 Ph+ALL 的临床对照试验。由 2 位研究者严格按照纳入标准与排除标准独立筛选相关文献、提取资料 and 评价纳入研究的方法学质量,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 全面检索得到 892 篇相关文献。最终纳入 5 篇文献,总共 872 例患者,其中自体造血干细胞移植(auto-HSCT)组 136 例,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)组 736 例。Meta 分析结果显示,自体组与异基因组相比,二者总体生存率( $OR = 1.14, 95\%CI: 0.77 \sim 1.70, P = 0.52$ )、无病生存率( $OR = 1.35, 95\%CI: 0.56 \sim 3.28, P = 0.50$ )、非复发死亡率( $OR = 0.42, 95\%CI: 0.00 \sim 60.76, P = 0.73$ ),差异均无统计学意义。**结论** 对于不能耐受异基因造血干细胞移植的 Ph+ALL 患者,TKIs 联合自体移植可能使患者获益。

**关键词:**酪氨酸激酶抑制剂; 造血干细胞移植; 费城染色体阳性; 急性淋巴细胞白血病; Meta 分析  
中图分类号:R733.71 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)12-1694-04

## TKIs combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult

### Ph+ acute lymphoblastic leukemia: a Meta analysis

LONG Yaoying, XU Liuyue, TANG Xiaoqiong<sup>△</sup>

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400016, China

**Abstract: Objective** To investigate the effect of tyrosine kinase inhibitors(TKIs)combined with autologous transplantation in the treatment of adult Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL) in the era of TKIs. **Methods** The databases of PubMed,Embase,Cochrane Library,CNKI,Wanfang Data and VIP were retrieved by computer from the database establishment to June 30,2019. All the ALL clinical controlled trials of TKIs combined autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of Ph+ ALL in adults were retrieved. Two researchers independently screened the related literatures according to the inclusion and exclusion standards,and extracted the data and evaluated the methodologic quality of included studies. The RevMan5.3 software was used for conducting the Meta analysis. **Results** Totally 892 related literatures were searched. Finally,5 literatures included 872 patients were enrolled ,of which 136 were in the auto-HSCT group and 736 were in the allo-HSCT group. Meta analysis showed that there was no significant difference in overall survival rate ( $OR = 1.14, 95\%CI: 0.77 - 1.70, P = 0.52$ ), disease-free survival rate ( $OR = 1.35, 95\%CI: 0.56 - 3.28, P = 0.50$ ) or nonrelapsed mortality rate ( $OR = 0.42, 95\%CI: 0.00 - 60.76, P = 0.73$ ). **Conclusion** TKIs combined with autologous transplantation can benefit the patients who cannot tolerate allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.

**Key words:** tyrosine kinase inhibitors; hematopoietic stem cell transplantation; Philadelphia chromosome positive; acute lymphoblastic leukemia; Meta analysis

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph+ALL)是一组预后极差的恶性血液系统肿瘤。仅用标准化疗方案治疗的成年 Ph+ALL 患者预后非常差。尽管诱导化疗的完全缓解(CR)率高达 90%,但缓解

持续时间短,5 年总体生存率(OS)不超过 20%<sup>[1]</sup>。而异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是 Ph+ALL 有效的治疗手段,尤其是首次 CR 状态下移植,但移植后仍有 39%的复发率和 67%的病死率,长期生存率仅

为 38%<sup>[2]</sup>。酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)的出现使 Ph+ALL 的治疗疗效显著改善<sup>[3]</sup>。研究报道,针对 Ph+ALL,TKIs 联合化疗 CR 率可达 92%,4 年总体生存率达 38%,但复发率与病死率仍然较高<sup>[4]</sup>。而与 TKIs 联合化疗相比,TKIs 联合 allo-HSCT 治疗使 Ph+ALL 患者的 OS、无病生存率(DFS)均提高到 75%<sup>[5]</sup>。因此,目前 TKIs 联合 allo-HSCT 已经成为治疗 Ph+ALL 的一线方案。对于年龄大、由于无合适供者及移植费用高等原因而无法进行 allo-HSCT 的患者,自体造血干细胞移植(auto-HSCT)是否可以考虑作为一种替代治疗方案?近年来,TKIs 联合 auto-HSCT 治疗 Ph+ALL 的研究备受关注,有研究表明 TKIs 联合 auto-HSCT 可以改善患者 OS 和 DFS<sup>[6]</sup>。但与 TKIs 联合 allo-HSCT 相比,TKIs 联合 auto-HSCT 治疗 Ph+ALL 的作用和有效性仍存在争议。本研究旨在探讨 TKIs 联合 auto-HSCT 与 TKIs 联合 allo-HSCT 治疗 Ph+ALL 的疗效差异,为临床医生针对 Ph+ALL 患者制订个体化治疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 研究类型** 随机对照试验(RCT)、队列研究,语种不限。

**1.1.2 研究对象** 已确诊为 Ph+ALL 的患者,年龄>15 岁,国籍、种族不限。

**1.1.3 干预措施** (1)auto-HSCT 组:TKIs 联合 auto-HSCT。(2)allo-HSCT 组:TKIs 联合 allo-HSCT。

**1.1.4 观察指标** 主要指标:OS、DFS、非复发死亡率(NRM)。

**1.2 检索策略** 计算机检索 PubMed、Embase、Cochrane library、CNKI、万方、维普等数据库,收集有关 TKIs 联合造血干细胞移植治疗成人 Ph+ALL 的研究,检索日期为建库至 2019 年 6 月 30 日。联合主题词与关键词进行检索。中文检索词包括“酪氨酸激酶抑制剂”“造血干细胞移植”“费城染色体阳性”“急性淋巴细胞白血病”。英文检索词为“tyrosine kinase inhibitors”“hematopoietic stem cell transplantation”“philadelphia chromosome positive”“acute lymphoblastic leukemia”。

**1.3 文献筛选、资料提取与质量评价** 由 2 名评价员按照上述纳入与排除标准独立进行文献检索、筛选及资料提取。通过阅读题目及摘要排除明显不相关的文献,阅读全文对文献进一步筛选。如有分歧,征求第三方意见并通过讨论解决。如有需要,通过邮件、电话联系原始研究作者获取未确定但对本研究非常重要的信息。提取的信息包括作者、发表年份、样本量、年龄、性别、疾病情况、随访时间、干预措施、结局指标及方法学等内容<sup>[7]</sup>。纳入研究的方法学质量

评价采用队列研究评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)的 8 个给分条目和 9 个给分点进行评价<sup>[8]</sup>。

**1.4 统计分析** 研究结果由 Cochrane 协作网免费提供的 RevMan 5.3 软件进行统计分析。使用固定效应模型计算治疗对结果影响的汇总估计值,即优势比(OR)及其 95%置信区间(CI)。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。用  $\chi^2$  检验(检验水准为  $\alpha = 0.10$ )结合  $I^2$  对纳入研究进行异质性分析,依据  $I^2$  结果判断使用固定效应模型或随机效应模型。若  $P > 0.1$ 、 $I^2 < 50\%$ ,认为研究结果异质性无统计学意义,采用固定效应模型进行分析;如果  $P < 0.1$ 、 $I^2 \geq 50\%$ ,则认为异质性存在统计学意义,分析异质性的可能原因,采用随机效应模型进行分析。最后使用漏斗图评估纳入文献是否存在发表偏倚,若图形呈对称的倒漏斗状,则不存在偏倚。

## 2 结果

**2.1 文献检索结果** 检索中文、英文共 892 篇文献,通过剔除重复记录 152 篇、阅读文题和摘要进行初筛共 513 篇,剩余 227 篇供复筛。阅读全文后,排除不符合纳入标准 222 篇(综述或其他无关研究、缺乏是 auto-HSCT 组或 allo-HSCT 组、研究对象无可用的结局数据)。最终 5 篇文献纳入评价<sup>[6,9-12]</sup>,均为队列研究。文献选取流程如图 1 所示。

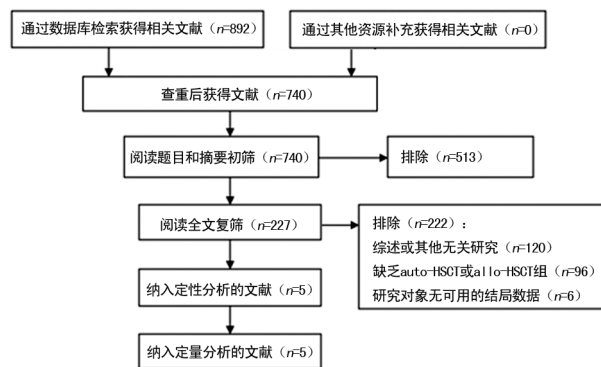


图 1 文献筛选流程及结果

**2.2 纳入研究的特点** 纳入的 5 篇研究共 872 例 Ph+ALL 患者,其中 auto-HSCT 组 136 例,allo-HSCT 组 736 例。使用的 TKIs 包括伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、帕纳替尼等。绝大多数患者在 CR 期行 auto-HSCT 或 allo-HSCT。纳入研究的基本特征见表 1。

### 2.3 各指标分析结果

**2.3.1 OS** 共 5 项研究报道了 TKIs 联合 auto-HSCT 与 TKIs 联合 allo-HSCT 的 OS 率,共纳入患者 872 例,包括 auto-HSCT 组 136 例,allo-HSCT 组 736 例,异质性检验结果显示各研究之间异质性较低( $P = 0.35$ ,  $I^2 = 10\%$ ),因此采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组相比,在患者的总体生存率比较,差异无统计学意义

(OR=1.14, 95%CI:0.77~1.70, P=0.52)。

**2.3.2 DFS** 在所纳入的研究中,共计3项研究报道了 auto-HSCT 组和 allo-HSCT 组的 DFS,共纳入患者 107 例,其中 auto-HSCT 组 34 例,allo-HSCT 组 73 例,各研究结果间不存在统计学异质性( $P=0.50, I^2=0\%$ ),故而采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示,auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组相比,在患者的 DFS 方面,差异无统计学意义( $OR=1.35, 95\%CI:0.56\sim 3.28, P=0.50$ )。

**2.3.3 NRM** 在所纳入的研究中,共计2项研究对 NRM 进行了报道。共纳入患者 765 例,其中 auto-HSCT 组 102 例,allo-HSCT 组 663 例,各研究结果间存在统计学异质性( $P<0.001, I^2=96\%$ ),因此采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示,auto-HSCT 组与 allo-HSCT 组比较,在患者的 NRM 率方面,差异无统计学意义( $OR=0.42, 95\%CI:0.00\sim 60.76, P=0.73$ )。

表 1 纳入研究的基本特征

| 文献序号 | 作者               | 发表年份   | 组别          | 样本量(n) | 年龄(岁)     | 可用结局指标 | NOS 评分 |
|------|------------------|--------|-------------|--------|-----------|--------|--------|
| [6]  | TANGUY-SCHMIDT 等 | 2013 年 | auto-HSCT 组 | 10     | 44(27~59) | OS,DFS | 9      |
|      |                  |        | allo-HSCT 组 | 24     | 不详        |        |        |
| [9]  | CHALANDON 等      | 2015 年 | auto-HSCT 组 | 35     | 不详        | OS,NRM | 7      |
|      |                  |        | allo-HSCT 组 | 161    |           |        |        |
| [10] | GIEBEL 等         | 2018 年 | auto-HSCT 组 | 67     | 46(20~65) | OS,NRM | 6      |
|      |                  |        | allo-HSCT 组 | 502    | 不详        |        |        |
| [11] | WETZLER 等        | 2014 年 | auto-HSCT 组 | 19     | 49(24~57) | OS,DFS | 9      |
|      |                  |        | allo-HSCT 组 | 15     | 43(26~54) |        |        |
| [12] | BASSAN 等         | 2010 年 | auto-HSCT 组 | 5      | 不详        | OS,DFS | 7      |
|      |                  |        | allo-HSCT 组 | 34     |           |        |        |

### 3 讨 论

Ph 染色体阳性被认为是 ALL 的一个非常高的风险特征,在成人 ALL 中的发病率约 30%,Ph+ALL 是一组预后极差的恶性血液系统肿瘤<sup>[13]</sup>。随着 TKIs 的问世,国内外多项研究证实 TKIs 在 Ph+ALL 的治疗中扮演着重要角色。无论使用第一代 TKIs 伊马替尼,还是第二代抑制剂达沙替尼、尼洛替尼或第三代抑制剂泊那替尼,联合化疗诱导治疗 CR 率均超过 90%<sup>[14-17]</sup>。

近年来,伊马替尼联合 allo-HSCT 治疗 Ph+ALL 的相关研究表明,伊马替尼联合 allo-HSCT 虽然降低患者的病死率及并发症,但部分患者因年龄大、无合适供者及移植费用高等原因而无法进行 allo-HSCT。因此,TKIs 联合 auto-HSCT 治疗 Ph+ALL 引起了研究者的重视,然而是否有 TKIs 联合 allo-HSCT 治疗 Ph+ALL 相似的疗效,结论尚不确定。

国外一项研究根据治疗的时间段分为 1996—2001 年、2002—2006 年、2007—2010 年,分别代表未接受伊马替尼、部分接受伊马替尼和全部接受伊马替尼,结果发现,177 例 Ph+ALL 患者 auto-HSCT 术后 3 年 OS 分别为 16%、48% 和 57%,DFS 分别为 11%、39% 和 52%,表明 OS 和 DFS 逐年明显增加<sup>[18]</sup>。

本 Meta 分析目的是比较 TKIs 联合 auto-HSCT 与 TKIs 联合 allo-HSCT 治疗 Ph+ALL 患者的疗

效,以期为临床医生在工作中治疗 Ph+ALL 和改善患者预后提供依据。研究结果发现,TKIs 联合 auto-HSCT 与 TKIs 联合 allo-HSCT 在 OS、DFS、NRM 方面的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。这说明对于成人 Ph+ALL 患者,TKIs 联合 auto-HSCT 和 TKIs 联合 allo-HSCT 在 OS、DFS、NRM 方面均有相似的获益。LI 等<sup>[19]</sup>研究表明,移植前 TKIs 联合化疗较单纯化疗可以降低 BCR-ABL 基因水平;而 DOMBRET 等<sup>[20]</sup>研究表明,移植前 BCR-ABL 基因阴性预示着较高的 DFS 和 OS。本研究纳入的患者均在移植前使用 TKIs 联合化疗,结果发现,TKIs 无论是联合 auto-HSCT 还是联合 allo-HSCT,都能使 Ph+ALL 患者在 DFS、OS 方面一致获益,但结果还需要大样本量临床试验进一步证实。

综上所述,TKIs 联合 auto-HSCT 与 TKIs 联合 auto-HSCT 移植治疗成人 Ph+ALL 患者的 OS、DFS、NRM 无明显差异。在 TKIs 时代,虽然 allo-HSCT 仍然是符合条件的成人 Ph+ALL 患者首选的治疗方法,但目前已经不是唯一的选择。对于那些对 allo-HSCT 不耐受的 Ph+ALL 患者,TKIs 联合 auto-HSCT 可能让这部分患者同样获益。这结果仍需要更多前瞻性、创新性的研究来验证。

### 参考文献

[1] ABOU D I, JABBOUR E, SHORT N J, et al. Treatment

- of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(1): 4-10.
- [2] MIZUTA S, MATSUO K, NISHIWAKI S, et al. Pretransplant administration of imatinib for allo-HSCT in patients with BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(15): 2325-2332.
- [3] AKAHOSHI Y, NISHIWAKI S, MIZUTA S, et al. Tyrosine kinase inhibitor prophylaxis after transplant for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(10): 3255-3266.
- [4] FIELDING A K, ROWE J M, BUCK G, et al. UKALLXII/ECOG2993; addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2014, 123(6): 843-850.
- [5] SHORT N J, KANTARJIAN H, PUI C H, et al. SOHO State of the Art Update and Next Questions: Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(7): 439-446.
- [6] TANGUY-SCHMIDT A, ROUSSELOT P, CHALANDON Y, et al. Long-term follow-up of the imatinib GRAAPH-2003 study in newly diagnosed patients with de novo Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a GRAALL study [J]. *Biol Blood Marrow Trans*, 2013, 19(1): 150-155.
- [7] 隆耀莹, 徐柳月, 唐晓琼, 等. 参芪扶正注射液防治蒽环类药物心脏毒性的 Meta 分析[J]. *检验医学与临床*, 2019, 16(11): 1550-1554.
- [8] ZENG X, ZHANG Y, KWONG J S, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2015, 8(1): 2-10.
- [9] CHALANDON Y, THOMAS X, HAYETTE S, et al. Randomized study of reduced-intensity chemotherapy combined with imatinib in adults with Ph-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(24): 3711-3719.
- [10] GIEBEL S, LABOPIN M, POTTER M, et al. Comparable results of autologous and allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in first complete molecular remission: an analysis by the Acute Leukemia Working Party of the EBMT[J]. *Europ J Cancer*, 2018, 96: 73-81.
- [11] WETZLER M, WATSON D, STOCK W, et al. Autologous transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia achieves outcomes similar to allogeneic transplantation: results of CALGB Study 10001 (Alliance) [J]. *Haematologica*, 2014, 99(1): 111-115.
- [12] BASSAN R, ROSSI G, POGLIANI E M, et al. Chemotherapy-phased imatinib pulses improve long-term outcome of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: Northern Italy Leukemia Group protocol 09/00 [J]. *J Clinical Oncol*, 2010, 28(22): 3644-3652.
- [13] LITZOW M R. Allogeneic transplantation for patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia: is it imperative in the tyrosine kinase inhibitor era[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(4): 357-360.
- [14] DAVER N, THOMAS D, RAVANDI F, et al. Final report of a phase II study of imatinib mesylate with hyper-CVAD for the front-line treatment of adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2015, 100(5): 653-661.
- [15] BRATTAS M K, REIKVAM H, TVEDT T H, et al. Dasatinib as an investigational drug for the treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(5): 411-420.
- [16] KIM D Y, JOO Y D, LIM S N, et al. Nilotinib combined with multiagent chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 126(6): 746-756.
- [17] SANFORD D S, KANTARJIAN H, O'BRIEN S, et al. The role of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. *Expert Rev Anti-cancer Therapy*, 2015, 15(4): 365-374.
- [18] GIEBEL S, LABOPIN M, GORIN N C, et al. Improving results of autologous stem cell transplantation for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a report from the Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2): 411-417.
- [19] LI Y, ZOU D, ZHAO Y, et al. Clinical characteristics and outcomes of adults with Philadelphia chromosome positive and/or bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia: a single center study from China [J]. *Leukemia Lymphoma*, 2010, 51(3): 488-496.
- [20] DOMBRET H, GABERT J, BOIRON J M, et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial [J]. *Blood*, 2002, 100(7): 2357-2366.