

異體血幹細胞迷你移植  
(非骨髓破壞之血幹細胞移植)  
之現況及未來展望

黃文豐 陳博明\*  
台中榮總 血庫 \*台北榮總 腫瘤科

摘 要

異體造血幹細胞移植可治療許多疾病，包括癌症及非癌症疾病。傳統移植方法，一直使用超高致死劑量之藥物或全身照射治療，以便一舉把所有癌細胞殺死，再輸注異體造血幹細胞，以重建病人之骨髓造血功能及免疫功能，但因使用超高致死劑量，亦伴隨很大之併發症及死亡率，尤其是年齡大的病人及同時罹患其他疾病之病人，皆不適合使用傳統高劑量移植。目前實驗和臨床觀察發現異體移植後，最後根除頑固癌細胞者，乃是移植體抗癌之免疫作用，故新近之移植方法，皆使用毒性小非骨髓破壞劑量之移植，等移植成功後，再藉由移植體抗癌作用，進一步清除剩餘頑固癌細胞或不正常之造血細胞，因為移植前之化療大為減少，故稱為「迷你移植」或「非骨髓破壞式移植」。初步臨床結果發現，可安全適用於年齡大之病人或同時有罹患其他疾病之病人，而且效果不比傳統高劑量移植差，所以未來這種迷你移植將成為傳統高劑量移植外之另一種選擇方式。

關鍵詞：異體造血幹細胞移植 ( Allogeneic stem cell transplantation )  
植體抗癌作用 ( GVL, 或 GVM )  
植體對抗宿主疾病 ( GVHD )  
捐贈者淋巴球輸注 ( DLI )  
迷你移植 ( Mini-transplant )  
非骨髓破壞式移植 ( Nonmyeloablative transplant )

前言

異體造血幹細胞移植可治療許多疾病，包括癌症及非癌症疾病，過去三十年，傳統骨髓移植方法，一直使用超高劑量，亦即致死劑量之藥物或全身照射治療，以便一舉把所有癌細胞殺死，再輸注異體骨髓細胞，以重建病人之骨髓造血功能及免疫功能，但因使用超高致死劑量，亦伴隨很大之併發症及死亡率，使移植死亡率居高不下，尤其是年齡愈大的病人。年齡小於五十歲者，其移植死亡率約 20~40%；若大於 50 歲，則死亡率高達 40% 以上；而且移植後之復發率亦達 25~50% ( 視病人移植時之疾病狀態而定 )。傳統高劑量移植方法，尤其對於成長中之兒童之後期併發症是無法忽視的，這些包括甲狀腺異常、生長激素缺乏、性腺發育不全、白內障、心肺功能失常及心理神經係系統併發症等。由於這些原因使許

多醫師或父母無法接受移植，特別是一些非癌症之疾病，如嚴重性海洋性貧血、先天代謝性疾病、免疫不全及自體免疫疾病等。

植體抗癌作用之重要性 (GVL 或 GVM, graft versus leukemia 或 graft versus malignancies)：最近幾年，實施異體移植之發現

(1). 若使用 T 淋巴細胞淨除 ( T-Cell depleted ) 移植，或純 CD34+ 選植細胞移植，效果皆不好。因為無 T 淋巴細胞亦無植體抗癌作用效果，以慢性骨髓性白血病為例，T 細胞淨除 ( T-Cell depleted )

移植病人，其復發率較使用非 T 細胞淨除 ( Non-T-Cell depleted ) 移植者高 5 倍，可見捐贈者 T 細胞之重要性。

(2). 從慢性骨髓性白血病異體移植者，發現病人在移植後，必須半年以後才真正達到細胞分子緩解 ( molecular remission )，可見並非高劑量化療或電療，除掉最後頑固癌細胞。

(3). 異體骨髓移植後，若產生移植體對抗宿主疾病 ( GVHD ) 者 ( 亦合併產生移植體抗癌作用 )，有較低之復發率。

(4). 另外在異體骨髓移植復發後，若是慢性骨髓性白血病，早期復發，再輸注捐贈者之淋巴球，反而可使復發之血癌消失，而且是長期有效。早在 20 年前即知道移植體抗癌作用的存在，但認為異體移植之效果，大部份為超高劑量之化療或電療所致，而移植體抗癌作用只佔少部份而已；但目前實驗和臨床觀察則認為，最後根除頑固癌細胞者，乃移植體抗癌之作用 1, 2。

何謂迷你移植 ( 非骨髓破壞式移植 )

所謂迷你移植或非骨髓破壞式移植，乃是把移植前所用之超高致死劑量之化學藥物或全身放射電療，改為非致死劑量。真正的非骨髓破壞性療方，是指就算是沒有異體血幹細胞的輸注，也能自行恢復自體造血。移植前只要將巨量之癌細胞殺死至剩留少量癌細胞 ( minimal residual

disease)，等移植成功後，再藉由移植體抗癌作用，進一步清除剩餘之頑固癌細胞或不正常造血細胞，因為移植前之化療大為減少，故稱為「迷你移植」或「非骨髓破壞式移植」( non-myeloablative )，但有人認為迷你移植名稱較不妥，宜使用減低劑量療方移植 ( reduced intensity conditioning regimen )。因為迷你移植，藉由使用抗排斥藥物，只用一天或二天之化療，比一般傳統血癌之化療天數還少，故移植後之併發症，如口腔潰爛、嘔吐、下瀉、感染發高燒，得以大量減少，且移植後，白血球長得更快，很多病人沒有傳統超高劑量之併發症，如間質性肺炎、肝靜脈阻塞疾病。不僅早期移植死亡率可以大為降低，病人對移植之忍受性亦大為提高。

迷你移植之理論基礎

大部分異體移植後，癌細胞仍源自宿主，但殘留之免疫力則源自捐贈者，故捐贈者之淋巴球輸注後不會被排斥，故可以產生移植體抗癌作用 (GVL ) 或移植體對抗宿主疾病 ( GVHD ) 之副作用，產生植體抗癌作用 ( GVL ) 的效應細胞為 CD4+ 和 CD8+ 毒殺 T 細胞，有人認為天然的殺手細胞亦參與其作用。

迷你移植主要目的：(1)在減少早期移植死亡率及併發症，(2)在建立一平台，以便移植後藉由提早停用免疫抑制劑（如 CsA）或藉由捐贈者之淋巴球輸注（DLI）使 mixed chimerism 變成 complete donor chimerism，而產生植體抗癌之效果，一般病人在移植後，若有植入物 >50% 為捐贈者之 T 細胞，則病人會慢慢變成 complete donor chimerism 而產生植體抗癌之作用，通常惡性腫瘤會慢慢消失，它需要幾個月才完全緩解，所以通常在移植後，需半年後，若有持續性 chimerism 或剩餘之癌細胞才考慮捐贈者之淋巴球輸注，若更早輸注捐贈者之淋巴球（DLI），則更應小心其伴隨而來之移植植物對抗宿主疾病（GVHD）1,2。

### 迷你移植之適應症

迷你移植可用於各種惡性腫瘤和非惡性腫瘤（如骨髓纖維化、嚴重型海洋性貧血、再生不良性貧血和其他先天或後天造血機能異常者），不同惡性腫瘤其對植體抗癌作用（GVL）之感受性不同，故迷你移植之效果亦不同（如表一）：

### 迷你移植之臨床效果

### 迷你移植常用之降低劑量之調理療方

（reduced intensity conditioning）有許多種，輕重不一，每個移植中心使用皆不一樣。何謂適當的調理療方，目前也尚未有答案，決定調理療方的考慮因素很多，例如患者之癌症狀況（緩解或復發），腫瘤本身對植體抗癌作用（GVL）之感受性，宿主的免疫力強弱，捐贈者與接受者之組織抗原相合性如何。例如患者之癌症為緩慢進行者，則不必接受太強之化療；反之，疾病若為高度侵犯性，則須加強化療。迷你移植使用之抗排斥藥物，常以 Fludarabine 為基礎 3-7，Fludarabine（Flu）是一種新的化療藥物，被廣泛的使用於非骨髓破壞療方，如表二，它的好處為：有好的免疫抑制效果、對血液惡性疾病有效且毒性小。

### 臨床效果

一、用在不適合傳統移植者：大於 50 歲或同時罹患其他疾病之病人不適合傳統移植者：

Dr. Giralt 在 Blood 2001 報告：使用調理療方 Flu 25 mg/m<sup>2</sup> 用 5 天和 Melphalan 140-180 mg/m<sup>2</sup> 用 1 天，年齡：22-72 歲，中間值：52 歲，對早期急性白血病（A.L., CR1）和慢性骨髓性白血病（CML, CP）其 1 年之無疾病存活期為 57%；對晚期急性白血病（A.L. CR2 or 1st relapse）病人，其 1 年之無疾病存活期為 50%，但對於頑固性血癌之無疾病存活期為 <10%。發生急性 GVHD Grade II-IV：50%，Grade III-IV：30%，移植植物對抗宿主疾病（GVHD）和白血病復發是最主要的死因。目前已知可適用在 50 歲以上病人或同時有罹患其他疾病之病人身上，植入成功機率在 95% 以上，初步成果不比傳統高劑量移植差 6。

二、用在非親屬捐贈者之（unrelated donor）移植：

Seattle group 在 BMT 2002 報告：使用調理療方 Flu/TBI 200：Flu 30 mg/m<sup>2</sup> 用 3 天，用在 60 位晚期急性骨髓性白血病（AML, Advanced disease），年齡：18-73 歲，中間值：57 歲，31 位親屬捐贈者，其發生急性 GVHD Grade II-IV 為

40%；29 位非親屬捐贈者，其發生急性 GVHD Grade II-IV 為 55%。親屬捐贈者，其發生慢性 GVHD 為 35%；非親屬捐贈者，其發生慢性 GVHD 為 60%；非親屬捐贈者，平均追蹤 413 天，無疾病存活期為 58%；較親屬捐贈者，其無疾病存活期 38% 更好，因為非親屬捐贈者有較好之植體抗癌之效果 (GVL)，其復發率由前者 40% 降低至後者 20%。故以前不敢做之非親屬捐贈者移植，目前宜重新再考慮其迷你移植之可行性 8。另外惡性淋巴瘤及多發性骨髓瘤，目前使用傳統移植有極高的死亡率，亦有文章提出使用非骨髓破壞之血幹細胞移植亦有不錯的效果，因為降低了早期移植死亡率 9,10，此方法也可以用於腎細胞腺癌及其他非惡性腫瘤 11。

三、用在非癌症之疾病：如嚴重型海洋性貧血、再生不良性貧血、先天代謝性疾病、免疫不全及、和其他後天造血機能異常者如骨髓纖維化和陣發性夜間血紅素血症 (PNH)。因傳統高劑量移植方法之早期移植死亡率高，早期和晚期併發症極大，由於這些原因，使許多罹患非癌症疾病之病患，其醫師或父母無法接受移植，因迷你移植降低早期死亡率及併發症，最近陸續亦有文章提出不錯的報告 12,13。

#### 迷你移植之未來展望

迷你移植使大於 50 歲的病人，或同時罹患其他疾病之病人，仍有機會做移植。迷你移植雖然降低了移植後，早期之死亡率及併發症，但此類病人 (年齡 > 50 歲) 或非親屬捐贈之病人，移植後所產生之嚴重性急性移植物對抗宿主疾病 (GVHD) 仍很高 (30-40%)，其為後期主要死因之一。如何保留移植物對抗白血病 (GVL) 之功效而無移植物對抗宿主疾病 (GVHD) 之副作用，仍然是未來異體移植之主要目標。目前老鼠實驗已將產生 GVL 和 GVHD 之毒殺 T 細胞成功分離，在老鼠移植前，體外利用 photodynamic 淨除法，可成功在老鼠身上去除宿主反應 T 細胞(host-reaction T cell)，而保留腫瘤反應 T 細胞(tumor-reaction T cell)，老鼠實驗可保留 GVL 減少復發，而無 GVHD 之副作用 14，不久亦將可應用到臨床病人身上。另外英國研究報告，除了用 Flu/Melphalan 外，再加上單株抗體 Campath-1H，也成功應用在人身上，尤其是非親屬之提供者與病人產生較好之移植成果，因為大大減少移植後嚴重性急性 GVHD 之發生，降低與移植有關之死亡率，成果還不錯 15。

#### 參考文獻

1. Carella AM, Champlin R, Slavin S, et al. Mini-allografts: ongoing trials in humans. BMT 2000; 25: 345-50.
2. Champlin R, Khouri I, Anderlin P, et al. Nonmyeloablative preparative regimens for allogeneic hematopoietic transplantation. BMT 2001; 27: S13-22.
3. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing

chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89: 4531-6.

4. Slavin S, Nagler A, Naparstak E, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-63.

5. Khouri I, Lee M-S, Palmer L, et al. Transplant-lite using fludarabine-cyclophosphamide and allogeneic stem cell transplantation for low grade lymphoma. *Blood* 1999; 94:1553a.

6. Giralt S, Thal PF, Champlin R. Melphalan and purine analog containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 631-7.

7. Carella AM. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant H. D. and NHL. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3918.

8. Hegenbart U, Storb R. Related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myelocytic leukemia (AML) following minimal conditioning. *BMT* 2002; S57-0330.

9. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. *Blood* 2001; 97: 2574-9.

10. Michallet M, Bilger K, Garban F, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after nonmyeloablative preparative regimens: impact of pre-transplantation and post-transplantation factors on outcome. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3340-9.

11. Childs R, Chernoff A, Contenin N, et al. Regression of metastatic renal cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral stem cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343: 750-8.

12. Suenaga K, Kanda Y, Niiya H, et al. Successful application of nonmyeloablative transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinemia. *Exp Hematol* 2001; 29: 639-42.

13. Devine SM, Hoffman R, Verma A, et al. Allogeneic blood stem cell transplantation following reduced intensity conditioning is effective therapy for older patient with myelofibrosis and myeloid metaplasia. *Blood* 2002; 99: 2255-8.

14. Chen BJ, Cui X. Prevention of GVHD while preserving GVL after selective depletion of host-reactive T cells by photodynamic cell purging. Blood 2002; 99: 3083-8.

15. Chakraverty R, Peggs K. Limiting transplantation-related mortality following unrelated donor stem cell transplantation by using a nonmyeloablative conditioning regimen. Blood 2002; 99: 1071-8.

表一：惡性腫瘤對植體抗癌作用之感受性 ( Sensitivity to GVM )

表一. 惡性腫瘤對植體抗癌作用之感受性 (Sensitivity to GVM)

- 
- A. 感受性最好：慢性骨髓性白血病 (CML)，慢性淋巴球性白血病 (CLL)，低惡度淋巴瘤(Low grade lymphoma)
  - B. 感受性中度：急性骨髓性白血病(AML)，多發性骨髓瘤(MM)，何杰氏淋巴瘤 (H.D.)，中惡度淋巴瘤(intermediate grade lymphoma)
  - C. 感受性最差：急性淋巴球性白血( ALL)，高惡度淋巴瘤(high grade lymphoma)
  - D. Promising：乳癌(Breast Ca)、腎細胞腺癌( RCC)
- 

表二：非骨髓破壞式血幹細胞移植的調理療方

以化療為基礎的調理療方	以放射療法為基礎的調理療方
Flu+ idarubicin + cytarabine	TBI (200 cGy) + CsA/MMF
Flu + melphalan	Flu + busulfan + TLI (500-750cGy)
Flu + busulfan + ATG	Flu + busulfan + TBI (200 cGy)

Flu: fludarabine; CsA: cyclosporine-A; MMF: mycophenolate mofeti;

AGT: anti-thymocyte globulin

Nonmyeloablative Hematopoietic Stem Cell  
Transplantation ( Mini-allgrafts):  
Current Status and Future Prospect

Wen-Li Hwang, and Po-Min Chen\*

Division of Blood Bank, Taichung Veteran General Hospital

\*Division of Medical Oncology, Taipei Veteran General Hospital

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has proven an effective means of treatment for a variety of malignant and nonmalignant disease. High-dose chemoradiotherapy ( myeloablative ) has been used in conventional allogeneic stem cell transplantation with the goal of

preventing graft rejection and eradicating malignancy, which has been associated with high early transplant related mortality and morbidity. This finding has precluded some older or medical co-morbidity patients from being offered stem cell transplantation and has made other populations, such as those with nonmalignant conditions, reluctant to consider this therapy. Much of the benefits of allo-transplant, however, results from graft-versus leukemia or graft-versus malignancy effect, mediated by donor immunocompetent cells. An alternative approach is to utilize less toxic, nonmyeloablative conditioning for stem cell transplantation. This novel mini-transplantation with nonmyeloablative regimens appear promising in malignancies sensitive to GVL or GVM effect. Preliminary clinical studies have been shown that patients previous ineligible for allogeneic stem cell transplantation can frequently be safely transplanted with good clinical results. ( J Intern Med Taiwan 2002; 13: 225- 229 )