



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.004

· 综述与讲座 ·

造血干细胞移植后长期生存患者的生活质量研究进展

张潇予 张荣莉 姜尔烈

[摘要] 造血干细胞移植(HSCT)目前作为恶性血液疾病及部分骨髓衰竭性疾病的重要治疗方法,为血液病患者提供了长期无病生存的机会。随着近年来 HSCT 技术的进展,移植后患者长期生存较前获得显著改善。除总生存率、无病生存率及治疗相关死亡率等常用客观指标外,移植后生活质量(QoL)评分可以更加真实地反映患者生存状况,目前被移植医生广泛关注,并用于系统性评估移植疗效的重要指标。因此,对移植后长期生存者进行终身随访,筛查和管理移植后长期合并症极为必要。

[关键词] 造血干细胞移植; 生活质量; 移植后合并症

[中图分类号] R733

[文献标识码] A

造血干细胞移植(HSCT)目前作为恶性血液疾病以及骨髓衰竭性疾病的重要治疗方法,为血液病患者提供了长期无病生存的机会^[1]。近年来,随着 HSCT 技术的进展,移植后患者长期生存较前显著提高。文献报道约 80% 患者在移植后可获得长期生存;生存 2 年

以上且无原发病复发^[2]。除移植后早期合并症外,移植后长期生存者也存在心血管系统疾病、呼吸系统疾病、骨质疏松、内分泌疾病、二次肿瘤等合并症的风险,这些合并症的发生情况均会影响患者移植后生活质量(QoL)。故而除总生存率、无病生存率及治疗相关死亡率等常用客观指标外,移植后 QoL 评分通过更加真实地反映患者生存状况,目前已被移植医生广泛关注,且是用于系统性评估移植疗效的重要指标^[3-5]。对此,我国移植后患者长期管理专家共识已明确提出,应对移植后长期生存者进行终身随访,筛查和管理移植后长期合并症极为必要^[3]。

近年来越来越多的临床文献报道了移植后 QoL

基金项目:细胞生态海河实验室创新基金资助项目(HH22KYZX0034)

作者单位:300201 天津,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 国家血液系统疾病临床医学研究中心 细胞生态海河实验室;天津医学健康研究院(张潇予、张荣莉、姜尔烈)

通讯作者:张荣莉, E-mail: zhangrongli@ihcams.ac.cn; 姜尔烈,

E-mail: jiangierlie@ihcams.ac.cn

- [43] Miklos DB, Abu Zaid M, Cooney JP, et al. Ibrutinib for First-Line Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Results From the Randomized Phase III INTEGRATE Study [J]. J Clin Oncol, 2023, 41 (10): 1876-1887.
- [44] Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-Transplantation Cyclophosphamide-Based Graft-versus-Host Disease Prophylaxis [J]. N Engl J Med, 2023, 388 (25): 2338-2348.
- [45] Du J, Paz K, Flynn R, et al. Pirfenidone ameliorates murine chronic GVHD through inhibition of macrophage infiltration and TGF- β production [J]. Blood, 2017, 129 (18): 2570-2580.
- [46] Ono R, Watanabe T, Kawakami E, et al. Co-activation of macrophages and T cells contribute to chronic GVHD in human IL-6 transgenic humanised mouse model [J]. EBioMedicine, 2019, 41: 584-596.
- [47] Koshy AG, Kim HT, Liegel J, et al. Phase 2 clinical trial evaluating abatacept in patients with steroid-refractory chronic graft-versus-host disease [J]. Blood, 2023, 141 (24): 2932-2943.
- [48] Hu Y, Zhang M, Yang T, et al. Sequential CD7 CAR T-Cell Therapy and Allogeneic HSCT without GVHD Prophylaxis [J]. N Engl J Med, 2024, 390 (16): 1467-1480.
- [49] Kadri N, Amu S, Iacobaeus E, et al. Current perspectives on mesenchymal stromal cell therapy for graft versus host disease [J]. Cell Mol Immunol, 2023, 20 (6): 613-625.
- [50] Ghannam S, Bouffi C, Djouad F, et al. Immunosuppression by mesenchymal stem cells: mechanisms and clinical applications [J]. Stem Cell Res Ther, 2010, 1 (1): 2.

- [51] Lai P, Chen X, Guo L, et al. A potent immunomodulatory role of exosomes derived from mesenchymal stromal cells in preventing Cgvhd [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1): 135.
- [52] Kurosawa S, Oshima K, Yamaguchi T, et al. Quality of Life after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation According to Affected Organ and Severity of Chronic Graft-versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23 (10): 1749-1758.
- [53] Kilgour JM, Wali G, Gibbons E, et al. Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures in Graft-versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26 (5): e113-e127.
- [54] Lee SJ, Nguyen TD, Onstad L, et al. Success of immunosuppressive treatments in patients with chronic graft-versus-host disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (3): 555-562.
- [55] Shaw BE, Syrjala KL, Onstad LE, et al. PROMIS measures can be used to assess symptoms and function in long-term hematopoietic cell transplantation survivors [J]. Cancer, 2018, 124 (4): 841-849.
- [56] Greinix HT. Patient-reported treatment response in chronic graft-versus-host disease [J]. Haematologica, 2024, 109 (1): 11-12.
- [57] Nelson AM, Yang D, Jagielo AD, et al. Group Coping Intervention in Patients With Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Pilot Randomized Clinical Trial [J]. Natl Compr Canc Netw, 2024, 22 (1): 34-42.

(收稿日期: 2024-08-21)

(本文编辑: 高婷)

的变化。根据大部分研究结果,移植后患者生理机能、心理状态及社会功能等均在移植后获得稳步提高,移植类型、移植后合并症、经济状态、社会角色转化等多种临床因素和非临床因素均对患者 QoL 的恢复产生一定影响。本文将对以上内容最新进展进行阐述。

一、移植后 QoL 评价工具

1. QoL 的定义: QoL 最初定义主要是指患者对于疾病和治疗及对其生活影响的一种认知,通常包括躯体/生理、心理/情感等多个维度的综合评价。QoL 同时也被认为是患者报告结局(PRO),即直接从患者角度评价各方面的健康状况,而不需要临床医生或其他人对患者反应的解释(FDA 2009)。早年间在实体肿瘤患者中已形成 QoL 的评估体系,用于评估抗肿瘤疗效,并辅助临床医师作出治疗策略的选择。近年来针对 HSCT 患者已逐步形成较为完善的 QoL 评价体系,规范了 QoL 的评价方式^[6]。

2. QoL 的评价工具分类:大致分为通用性及特异性问卷。通用性问卷用于评估一般人群的 QoL,同时也可用于特定疾病人群,如肿瘤患者或移植后受者。优势在于通过问卷调查可在不同人群之间进行 QoL 比较,如 HSCT 幸存者和健康人群之间。常用问卷包括:欧洲质量生命协会 5 维 5 水平版(EQ-5D-5L)量表、医学结局研究(MOS)简明健康状况调查问卷(SF-36)量表及患者报告结局测量信息系统(PROMIS)。恶性肿瘤或移植特异性问卷主要用于相应疾病患者健康状况的特定方面,常用问卷包括欧洲癌症研究与治疗组织核心问卷 QoL 30(EORTC QLQ-C30)、癌症治疗功能评估-骨髓移植(FACT-BMT)量表及癌症治疗功能评估通用版(FACT-G)量表。

3. 目前两种常用量表的主要介绍:(1) SF-36 量表:是美国 MOS 组开发的一个普适性测定量表,被广泛应用于普通人群的 QoL 调查、临床试验疗效评价及公共卫生政策评估等。主要用来评价健康相关生命质量的 8 个维度:生理功能(PF)、生理职能(RP)、躯体疼痛(BP)、总体健康(GH)、活力(VT)、社会功能(SF)、情感职能(RE)和精神健康(MH)。此外,还包括一项健康变化(HT)条目。在 8 个维度得分基础上,可分别计算躯体健康总评(PCS)和精神健康总评(MCS)。

(2) FACT-BMT 量表:第 4 版 FACT-BMT 量表于 1997 年由 FACT-G 量表更新而来。内容包括生理健康、社交/家庭稳定状况、情绪稳定状况、功能健康及移植特异模块 5 个维度,共有 37 个条目。各条目采用 Likert 5 级评分法,“一点也不~非常赞同”依次计为“0~5 分”,其中包括正向和负向计分。该量表被认为

具有良好的信效度。

在我中心的研究中尝试联合通用性及特异性问卷的联合进行评估^[7],即 SF-36 量表及 FACT-BMT 量表。两份问卷在描述 QoL 恢复的趋势时,在大多数领域都表现出良好的相关性。值得注意的是, SF-36 量表和 FACT-BMT 量表分别在检测两个研究队列之间的生理和心理维度差异方面表现出不同性能。为了提高数据的准确性和可信度,除选择合适的调查量表外,仍需考虑问题汉化的表达、控制问卷长度、激励措施的设计及问卷可访问性的改善等。本中心在随访过程中首次尝试“云数据”,联动微信页面,获得了较高的随访率及高顺应性,优于传统的纸质版本及电子邮件。

二、移植受者 QoL 恢复及影响 QoL 的相关因素

近年来,越来越多文献报道了移植后患者 QoL 的恢复特点,即移植后长生存患者 QoL 可接近健康人群,但会在移植后经历先下降后上升的过程。早期许多文献均描述了移植后的纵向恢复,其中 QoL 从第 30 天~第 100 天逐步提高,直至在 HSCT 后 1 年,总体功能状态恢复到基线水平,但体能仍然受损^[5,8,9]。我中心研究表明,随着移植后时间的增加,患者在生理健康及心理健康方面均显著改善,特别是 PF、SF 和 RE 显示出明显提升,但 GH、BP、VT 和 MH 未观察到显著改善^[10]。值得注意的是,根据欧美国家报道的数据,通常认为移植后 1 年内会出现 QoL 的谷值,大部分出现在移植后 3 个月内。而国内的报道通常认为,患者 QoL 在移植后 6 个月后才出现显著提升。推测原因国内移植后 6 个月内许多患者选择在移植中心附近居住方便就诊,典型的家庭生活或社会生活相对较晚开始,也启发我们对于患者院外健康管理的提前准备工作可尽早开始。北京大学人民医院报道了长期生存 QoL 数据,移植后患者躯体健康总评(PCS)和精神健康总评(MCS)水平在 3 年时显著提高,并在 5 年内进一步升高^[11]。

不同移植类型对移植后 QoL 有不同的影响。单倍体供者是近十年来我国异基因 HSCT(allo-HSCT)的最大供者来源。近年来,单倍体 HSCT(haplo-HSCT)治疗恶性血液病及再生障碍性贫血等的临床疗效^[12-14]已与全相合 HSCT 的疗效接近,甚至针对高危白血病患者或年轻子代供者的老年患者尤其有益,归因于较低的复发率。然而, haplo-HSCT 后合并症发生率较高,需要更深入地研究在这种情况下 QoL 的纵向恢复。我国数据显示,随着 haplo-HSCT 体系的完善和改进,不论是同胞全相合 HSCT(MSD-HSCT)还是 haplo-HSCT,患者移植后的 QoL 均呈逐年改善趋势^[7,11]。

移植抗宿主病 (GVHD) 是影响长期 QoL 的重要因素, 主要影响生理和功能维度的恢复, 同时有文献报道急性 GVHD (aGVHD) 与精神健康的恢复呈负相关^[15-16]。慢性 GVHD (cGVHD) 与功能状态差、不能重返工作岗位、日常生活能力受损和症状负担增加有关。在 cGVHD 中, QoL 的改善是一个重要的治疗目标。

除临床变量外, 值得注意的是, 社会、家庭等相关因素对移植后受者生理和心理恢复都具有一定意义, 需要临床医师关注这些变量对 QoL 的潜在影响。欧美国家既往发表的几项研究表明, 良好和睦的婚姻关系对 QoL 的恢复、疾病压力及疼痛缓解均有积极影响^[17-18]。但另一方面, 作为主要照顾人的配偶可以为患者提供身体和情感上的支持, 但与其他类型的主要照顾者相比, 如子女及父母, 配偶本身也会经历更复杂的压力, 如面临经济困难和就业中断^[19-20]。

经济问题一直被认为是 HSCT 后 QoL 的主要问题^[21]。据报道, 恶性肿瘤患者的经济负担会干扰患者的医疗质量和心理健康, 使其身心健康面临风险^[22-23]。根据问卷调查发现, 主诉经济困难的患者在生理和心理领域的得分显著降低。幸存者的经济压力被证明与更差的健康相关 QoL 和更显著的抑郁和焦虑有关。同时, 积极恢复 SF 及角色的患者在 QoL 的每个维度上都表现出显著优势。就业是功能和情绪恢复的可靠指标^[24-26]。

三、总结

综上所述, 对 HSCT 后患者进行密切地随访、多学科处理、多角度辅助治疗及干预, 包括原发病及并发症的预防和处理、鼓励康复训练、鼓励家庭及社会角色的恢复, 及时切入针对性心理干预及疏导等, 可有效改善患者移植后 QoL, 最终目的是鼓励移植后的患者回归社会及生活。

参 考 文 献

- [1] Zhang XH, Chen J, Han MZ, et al. The consensus from The Chinese Society of Hematology on indications, conditioning regimens and donor selection for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; 2021 update[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 145.
- [2] Jiang J, Sigmund AM, Zhao Q, et al. Longitudinal Survival Outcomes in Allogeneic Stem Cell Transplantation: An Institutional Experience[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(22): 5587.
- [3] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 造血干细胞移植后长期合并症管理中国专家共识 (2023 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2023, 44(9): 717-722.
- [4] Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, et al. International recommendations for screening and preventative practices for long-term survivors of transplantation and cellular therapy: a 2023 update[J]. Bone Marrow Transplant, 2024, 59(6): 717-741.
- [5] Wong FL, Francisco L, Togawa K, et al. Long-term recovery after hematopoietic cell transplantation: predictors of quality-of-life concerns[J]. Blood, 2010, 115(12): 2508-2519.
- [6] Barata A, Jim H. Quality of Life Assessment After HSCT for Pediatric and Adults [M]//CARRERAS E, DUFOUR C, MOHTY M, et al. The

- EBMT Handbook; Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. Cham CH; 2019, EBMT and the Author(s). 2019; 251-256.
- [7] Zhang X, Wang J, Liu Y, et al. Long-term survivors demonstrate superior quality of life after haploidentical stem cell transplantation to matched sibling donor transplantation[J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 596.
- [8] Bevens MF, Marden S, Leidy NK, et al. Health-related quality of life in patients receiving reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 38(2): 101-109.
- [9] Pidala J, Anasetti C, Jim H. Quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Blood, 2009, 114(1): 7-19.
- [10] Xie W, Zhang X, Wang J, et al. Evaluation of quality of life and its influencing factors after transplantation of leukemia patients based on SF-36 score: a cohort study [J]. Qual Life Res, 2020, 29(7): 1809-1816.
- [11] Xu ZL, Xu LP, Wu DP, et al. Comparable long-term outcomes between upfront haploidentical and identical sibling donor transplant in aplastic anemia: a national registry-based study [J]. Haematologica, 2022, 107(12): 2918-2927.
- [12] Xu LP, Xu ZL, Wang SQ, et al. Long-term follow-up of haploidentical transplantation in relapsed/refractory severe aplastic anemia: a multi-center prospective study [J]. Sci Bull (Beijing), 2022, 67(9): 963-970.
- [13] Rashidi A, Hamadani M, Zhang MJ, et al. Outcomes of haploidentical vs matched sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. Blood Adv, 2019, 3(12): 1826-1836.
- [14] Chang YJ, Wang Y, Xu LP, et al. Haploidentical donor is preferred over matched sibling donor for pre-transplantation MRD positive ALL: a phase 3 genetically randomized study [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 27.
- [15] Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(2): e89-e99.
- [16] Kilgour JM, Wali G, Gibbons E, et al. Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures in Graft-versus-Host Disease [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(5): e113-e127.
- [17] Li Q, Loke AY. A systematic review of spousal couple-based intervention studies for couples coping with cancer: direction for the development of interventions [J]. Psychooncology, 2014, 23(7): 731-739.
- [18] Zahedi H, Alizadeh-Dibazari Z, Mirghafourvand M, et al. The effectiveness of couple-based interventions on the marital outcomes of women with genital and breast cancer and their partners: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 391.
- [19] Mahendran R, Lim HA, Chua J, et al. The Caregiver Quality of Life Index-Cancer (CQOLC) in Singapore: a new preliminary factor structure for caregivers of ambulatory patients with cancer [J]. Qual Life Res, 2015, 24(2): 399-404.
- [20] Yang WFZ, Chan YH, Griva K, et al. Lifestyle and Symptom Management Needs: A Network Analysis of Family Caregiver Needs of Cancer Patients [J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 739776.
- [21] Parker C, Berkovic D, Ayton D, et al. Patient Perceived Financial Burden in Haematological Malignancies: A Systematic Review [J]. Curr Oncol, 2022, 29(6): 3807-3824.
- [22] Park J, Look KA. Relationship Between Objective Financial Burden and the Health-Related Quality of Life and Mental Health of Patients With Cancer [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(2): e113-e121.
- [23] Khara N, Albelda R, Hahn T, et al. Financial Hardship after Hematopoietic Cell Transplantation; Lack of Impact on Survival [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2018, 27(3): 345-347.
- [24] Kurosawa S, Yamaguchi T, Oshima K, et al. Employment status was highly associated with quality of life after allogeneic hematopoietic cell transplantation, and the association may differ according to patient age and graft-versus-host disease status: analysis of a nationwide QOL survey [J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(4): 611-615.
- [25] Bhatt NS, Brazauskas R, Torres AP, et al. Relationship between work performance and quality of life in long-term survivors of pediatric and adolescent hematopoietic cell transplant [J]. J Cancer Surviv, 2024, 18(3): 772-780.
- [26] Bhatt NS. Prevalence and Determinants of Return to Work as a Patient-Centered Outcome in Survivors of Hematopoietic Cell Transplantation [J]. Curr Hematol Malig Rep, 2022, 17(6): 228-242.

(收稿日期: 2024-08-26)

(本文编辑: 高婷)