

# 获得性重型再生障碍性贫血治疗方案的优化选择 ——没有配型相合同胞供者的年轻患者 应该接受替代供者的移植

## Optimized choice of treatment regimen for acquired aplastic anemia --stem-cell transplantation from an alternative donor should be used in patients who lack an identical sibling donor

许兰平<sup>1</sup>

[关键词] 贫血,重症再生障碍性;异基因造血干细胞移植;单倍体相合

Key words severe aplastic anemia;allogeneic hemopoietic stem cell transplantation;haploidentical

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.11.004

[中图分类号] R556.5 [文献标志码] C



**专家简介:**许兰平,教授,博士生导师,北京大学血液病研究所北京大学人民医院血液科副主任。中华医学会血液学分会干细胞应用学组成员、中国医师协会血液学分会委员、海峡两岸医药卫生交流协会理事/血液学专委会总干事长。一直从事造血干细胞移植治疗血液病的临床和临床研究工作,在移植供者选择和适应证处理上具有丰富经验,在免疫功能低下感染和再生障碍性贫血造血干细胞移植方面做了很多工作。作为团队的骨干成员,所在团队曾获得国家科技奖励二等奖、中华医学科技奖二等奖、高等学校研究优秀成果奖科学技术进步奖一等奖、中国抗癌协会科技奖二等奖等,承担国家自然科学基金项目2项,发表或者参与发表核心期刊或SCI论文200余篇,参加编写教材或专著10余次。

重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia, SAA)是由化学物质、生物因素、放射因素或其他不明原因引起的一类严重的骨髓造血功能衰竭,以贫血、出血、感染及全血细胞减少为特征的疾病。SAA按病因分为获得性及遗传性,半数以上的获得性为特发性,继发性包括化学因素(如苯等)、药物(如氯霉素等)、放射线、病毒(如EB病毒、肝炎病毒、微小病毒、艾滋病病毒等)、细菌(结核杆菌等)、妊娠及结缔组织病等。遗传性包括Fanconi贫血、Diamond-Blackfan贫血等。SAA诊断标准:①临床表现发病急,进行性贫血,常伴严重感染、出血;②血常规具备以下3项中2项:网织红细胞绝对值 $<0.015 \times 10^{12}/L$ ,中性粒细胞 $<0.5 \times 10^9/L$ ,血小板 $<20 \times 10^9/L$ ;③骨髓像多部位增生减低,骨髓小粒非造血细胞及脂肪细胞增多。

获得性SAA的主要治疗手段包括两类:造血干细胞移植(HSCT)和以抗淋巴细胞球蛋白

(ATG)为主的免疫抑制剂治疗(IST)<sup>[1-3]</sup>。相较IST,HSCT突出的优势包括:造血重建快,造血重建完全,复发率低,克隆转化风险低,治疗周期短,对极重症AA(VSAA)和SAA同样有效。而HSCT同样存在缺点,譬如植入失败,移植相关死亡,移植抗宿主病(GVHD)等。目前对于年轻患者HLA匹配同胞供者异基因HSCT(MSD HSCT)的疗效优于IST,将MSD HSCT推荐为SAA的一线治疗方案,在没有同胞相合供者时,如何选择才是最优方案一直存在争议。

随着移植技术的进步,移植的疗效改善,替代供者移植在指南中的地位明显提高。英国血液学标准委员会(BCSH)发布的2009版《AA诊断治疗指南》<sup>[1]</sup>,对于年龄 $<40$ 岁且满足同胞全相合的患者,其一线治疗推荐HSCT。如果无配型相合同胞供者,在应用ATG+CSA治疗4个月的患者,若无效则将非血缘关系供者(MUD)骨髓移植作为二线治疗推荐。而对于另一部分无MUD的患者行二次ATG+CSA后4个月再评估,仍无效

<sup>1</sup>北京大学人民医院血液病研究所(北京,100044)  
通信作者:许兰平,E-mail:lpXu\_0415@sina.com

则将配型不合亲缘供者或脐带血 HSCT 作为三线治疗推荐。而 BCSH 2015 版的指南则进一步将年龄细化<sup>[2]</sup>, ≤35 岁及 35~50 岁患者均将配型相合的同胞 HSCT 作为一线首选, 其中对于儿童患者如果没有配型相合的同胞供者, 推荐非亲缘供者 (URD) HSCT 为一治疗线方案。而对于 >50 岁的患者, 在 ATG+CSA 治疗 3~6 个月后仍无效者, 则将配型相合的 URD HSCT 作为二线治疗的首选。对于难治或复发的 SAA 患者, 如无配型相合的同胞供者, 可行替代供者 (AD) HSCT, 而对于无匹配供者并经二次 IST 治疗的患者, 推荐 AD HSCT。

当一线 IST 治疗效果不佳时, 移植的疗效明显优于再次 IST, 应该首选替代供者移植; 儿童患者可以把 URD 移植作为一线选择, 年轻患者如果有配型相合的 URD 也应该尽早移植。2008 年, 日本学者 Kosaka 等<sup>[4]</sup>报道了一项前瞻性多中心研究结果, 对年龄 <18 岁的儿童 SAA/VSAA (SAA 86 例, VSAA 119 例) 均给予了初始的 IST (ATG+CSA) 治疗, 其中 60 例在 IST 治疗 6 个月后无效并接受二线治疗。60 例患儿中 21 例因没有合适供者接受二次 IST, 其中 3 例因 ATG 过敏反应退出; 6 个月后, 剩余 18 例中仅 2 例出现三系应答 (11%)。另外有 31 例接受 SCT, 5 年造血重建存活率 (FFS) 显示 SCT 组达 89.3%, IST 组仅为 9.5%,  $P=0.001$ 。这项研究提示初始 IST 治疗无效的患者, 接受替代供者移植的 FFS 明显优于二次 IST。在欧洲, 2012 年 Samarasinghe 等<sup>[5]</sup>进行了一项儿童 MUD HSCT 治疗 IST 无效的 SAA 疗效的多中心回顾性研究, 43 例儿童以免抗 ATG (rATG) 作为一线治疗, 其 5 年 FFS 为 13.3%; 另一组为 44 例接受移植的儿童, 其中 40 例为初始 IST 治疗失败者, 其 5 年 FFS 达 95.0%。该研究提示在儿童患者, MUD HSCT 用于首次 IST 治疗失败的患者疗效超出了一线 IST 的效果, 所以作为一线治疗是合理的。2015 年, EBMT 儿童疾病工作组对一线采取 URD 和 MRD HSCT 两种方式治疗的获得性儿童 SAA 患者进行历史对照分析, 两者的 2 年总生存率 (OS) 及 2 年无事件生存率 (EFS) 相似, 而 2 年 EFS 结果也明显优于一线 IST 患者, 而二线 URD 明显降低<sup>[6]</sup>。这一结论表明替代供者移植时机应该提前。2016 年, Devillier 等<sup>[7]</sup>通过对 2000—2012 年法国 BMT 和细胞治疗学会和 EBMT SAA 工作组收集的连续 139 例接受一线 URD HSCT 治疗的 SAA 患者进行多因素分析, 得出年龄 >30 岁, 诊断与移植时间间隔 >12 个月, 9/10 不匹配的无关供者是降低总体存活率的 3 个独立危险因素, 并按此 3 项区分低危组 (0~1 个危险因素) 和高危组 (2~3 个危险因素), 而高危

患者预后差。这一分层标准被 EBMT 通过 296 例患者得到验证。该研究支持年轻患者如果有配型相合的非血缘供者, 应该尽早移植。

配型相合的同胞移植为标准的异基因移植方式, 替代移植的疗效不比同胞移植的疗效差。2013 年, Chen 等<sup>[8]</sup>对亚太地区医疗机构在 2000—2011 年接受 HSCT 的 SAA 儿童做了一项回顾性研究, 53 例选择 MSD, 而另外 74 例选择 AD, 中位随访 45.5 个月, 与 MSD 组相比, AD 组的急性移植物抗宿主病 (aGVHD) 发生率更高 (14.3% : 32.8%,  $P=0.029$ ), 但在 II~IV 度 aGVHD, 慢性移植物抗宿主病 (cGVHD), 5 年 OS 方面, 两组相似。

近几年单倍体移植治疗 SAA 的方案获得了显著进步。2013 年, Im 等<sup>[9]</sup>对 12 例 SAA 患者行单倍体移植, 半数患者给予 FLU+CY+ATG 预处理方案, 另一半给予 FLU+CY+ATG+TBI 预处理方案, 输注经 CD3 阴性分选去除 T 淋巴细胞 (部分患者同时采用抗 CD20 单抗去除 B 细胞) 的外周造血干细胞, 结果显示 3 例发生移植排斥接受了二次移植, 1 年 OS 为 100%。尽管最终效果很好, 但病例数有限, 原发植入失败率仍高, 而且程序复杂费用高。近年来我国单倍体移植治疗 SAA 的探索取得了显著进展。中国骨髓移植登记处登记的数据显示, AA 患者接受 HSCT 的患者数量呈逐年增加趋势, 2015 全年共登记 AA 患者移植 569 例, 其中替代供者占 68.7%, 在替代供者中单倍体供者移植占 68.5%, 突显了单倍体移植在 SAA 患者治疗中的重要地位。2012 年北大血研所报道了 19 例患者的资料<sup>[10]</sup>, 对 ATG 联合 CSP 或 CSP 联合雄激素治疗无效且多次输血治疗的 SAA 患者, 预处理给予 BU/CY+ATG 方案, 采用 G-CSF 动员的未去除移植物 T 淋巴细胞的骨髓及外周造血干细胞回输, 结果显示 II~IV 度 aGVHD 发生率为 42.1%, cGVHD 发生率为 56.2%, 3 年 OS 为 64.6%。通过 11 家移植单位进行前瞻性的观察验证了此方案的稳定性和可行性。除上述单位外, 国内多家机构进行的 SAA 单倍体移植工作也取得可喜的成果<sup>[11-13]</sup>。

单倍体移植治疗 SAA 的疗效与其他供者来源的移植相比如何? 一项回顾性分析对 63 例接受不同方式异基因 HSCT 治疗的 SAA 患者进行了预后比较<sup>[13]</sup>, 收集 2008-05-08—2013-12-13 共 63 例 SAA 患者, 其中 53 例 MSD、HID 和 URD 患者全部造血重建, 白细胞 (WBC) 和血小板 (BPC) 植入时间差异无统计学意义, 但脐带血移植患者的 WBC/BPC 植入时间分别为 19 (18~29) d 及 32 (24~70) d, 明显长于其他移植方式 (均  $P<0.01$ ); WBC/BPC 植入率均为 42.0%, 明显低于其他移植方式 (均  $P<0.01$ )。4 例脐带血 HSCT 造

血重建失败自恢复,而 4 种方式的 5 年 OS 分别为 70.0%、81.0%、88.9% 和 77.8%,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),研究表明亲缘半相合移植、非亲缘 HSCT 及脐带血 HSCT 疗效与 MSD HSCT 相当,进一步肯定了单倍体移植的疗效。笔者所在单位牵头进行了一项由 11 个移植中心参加的前瞻性观察<sup>[14]</sup>,旨在证实单倍体移植治疗在 SAA 患者挽救治疗中的可行性。在 2012-06—2015-10 期间 101 例接受单倍体移植的患者在移植前均对既往 IST 失败,而且输血依赖。所有生存超过 28 d 的患者均接成功植入,粒细胞植活中位时间 12(9~25) d, BPC 植活中位时间 15(7~101) d, 累计 BPC 植活率 94.1%。中位随访时间 18.3(3.0~43.6) 个月,与 48 例接受全相合移植的患者相比,单倍体移植 II~IV 度 aGVHD 累积发生率高(33.7% : 4.7%,  $P<0.001$ ), 1 年内 cGVHD 发生率更高(22.4% : 6.6%,  $P=0.014$ ), 但 III~IV 度 aGVHD(7.9% : 2.1%,  $P=0.157$ ), 3 年 OS(89.0% : 91.0%,  $P=0.555$ ) 和 FFS(86.8% : 80.8%,  $P=0.659$ ) 均相似。多因素分析显示,两类移植方式在植活率及生存率方面无显著差异。总之,单倍体移植在 SAA 治疗方面取得了颇佳的疗效。笔者所在单位报道儿童 SAA 患者单倍体移植的结果<sup>[15]</sup>, 52 例患儿, 51 例植活, 3 例出现继发性植入不良, II~IV 度 aGVHD 发生率 39.2%, cGVHD 发生率 34.2%, 3 年 OS 和 FFS 分别为 84.5% 和 82.7%。移植作为一线和二线应用没有出现统计学差异。一项基于登记的多中心研究表明<sup>[16]</sup>, 89 例单倍体移植与同期 69 例同胞相合移植比较, GVHD 发生率在前者较高(aGVHD II~IV 度, 30.3% : 1.5%,  $P<0.001$ ; III~IV 度, 10.1% : 1.5%,  $P=0.026$ ; 1 年 cGVHD 30.6% : 4.4%,  $P<0.001$ ), 而 28 d 粒细胞植入率分别为 97.75% 和 97.10%, 广泛 cGVHD 分别为 3.4% 和 0, 3 年 OS 分别为 86.1% 和 91.3%, 3 年 FFS 分别为 85.0% 和 89.8%, 均差异无统计学意义。

中国异基因 HSCT 治疗血液系统疾病专家共识建议获得性 SAA/VSAA<sup>[17]</sup>, 年龄 $<50$  岁患者首选同胞相合供者移植, 儿童患者可以应用配型相合的 URD, 在有经验的单位甚至可以应用单倍体移植; ATG/CSA 治疗失败的患者推荐移植, 包括单倍体相合供者移植; 50~60 岁患者 ATG/CSA 治疗 6 个月无效的患者推荐同胞相合供者移植及非血缘供者移植。

综上所述, 异基因 HSCT 治疗 SAA, 在造血重建速度和长期 FFS 上均具有明显优势, 替代供者的移植获得了与配型相合移植相似的疗效, 故 SAA 患者一旦诊断应积极寻找供者, 当没有同胞相合的供者时可以选择替代供者移植, 而作为替代

供者, 单倍体供者在时效性和再次可得性上具有明显优势。

#### 参考文献

- [1] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43-70.
- [2] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172: 187-207.
- [3] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2015, 55: 40-47.
- [4] Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 2008, 111: 1054-1059.
- [5] Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157: 339-346.
- [6] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171: 585-594.
- [7] Devillier R, Dalle JH, Kulasekararaj A, et al. Unrelated alternative donor transplantation for severe acquired aplastic anemia: a study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapies and the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party [J]. *Haematologica*, 2016, 101: 884-890.
- [8] Chen J, Lee V, Luo CJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for children with acquired severe aplastic anaemia: a retrospective study by the Viva-Asia Blood and Marrow Transplantation Group [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162: 383-391.
- [9] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19: 754-759.
- [10] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. A novel protocol for haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion in the treatment of severe acquired

- mia[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172, 187–207.
- [2] 何广胜. 再生障碍性贫血: 免疫抑制治疗存在的问题及对策[J]. *临床血液学杂志*, 2014, 27(3): 195–198.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(11): 790–792.
- [4] Yagasaki H, Shichino H, Ohara A, et al. Immunosuppressive therapy with horse anti-thymocyte globulin and cyclosporine as treatment for fulminant aplastic anemia in children[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 747–752.
- [5] Scheinberg P, Cooper JN, Sloand EM, et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [J]. *JAMA*, 2010, 304: 1358–1364.
- [6] Takamatsu H, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. Aplastic anemia successfully treated with rituximab; the possible role of aplastic anemia-associated antibody as a marker for response[J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86: 541–545.
- [7] Marsh JC, Ball SE, Darbyshire P, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2003, 123: 782–801.
- [8] Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2009, 147: 43–70.
- [9] Dufour C, Svahn J, Bacigalupo A, et al. Front-line immunosuppressive treatment of acquired aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48: 174–177.
- [10] Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anemia Working Party [J]. *Blood*, 2012, 119: 5391–5396.
- [11] Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression; anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil [J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 606–611.
- [12] Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study [J]. *Haematologica*, 2009, 94: 348–354.
- [13] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. *Blood*, 2012, 119: 345–354.
- [14] Bacigalupo A, Socié G, Hamladji RM, et al. Current outcome of HLA identical sibling versus unrelated donor transplants in severe aplastic anemia; an EBMT analysis [J]. *Haematologica*, 2015, 100: 696–702.
- (收稿日期: 2016-10-09)

(上接第 873 页)

- aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47: 1507–1512.
- [11] Wang Z, Zheng X, Yan H, et al. Good outcome of haploidentical hematopoietic SCT as a salvage therapy in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 1481–1485.
- [12] Gao L, Li Y, Zhang Y, et al. Long-term outcome of HLA-haploidentical hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for adult severe aplastic anemia after modified conditioning and supportive therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49: 519–524.
- [13] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 633–636.
- [14] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study [J]. *Br J Haematol*, 2016 Jun 28. doi: 10.1111/bjh.14225. [Epub ahead of print].
- [15] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. *BMT* (accepted).
- [16] Xu LP, Jin S, Wang CQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. *BHO* (accepted).
- [17] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识 (I)——适应证、预处理方案及供者选择 (2014 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 775–780.
- (收稿日期: 2016-09-06)