

强化免疫抑制治疗和单倍体 移植治疗年轻重型再生障碍性贫血的比较

陈苗^{1#}, 吴亚妹^{2#}, 周道斌¹, 段明辉¹, 庄俊玲¹, 韩冰^{1*}, 吴晓雄^{2*}

(1. 中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院血液科, 北京 100730;

2. 中国人民解放军总医院第四医学中心血液科, 北京 100048)

摘要:目的 比较强化免疫抑制治疗(IST)与单倍体供者异基因造血干细胞移植(HID-HSCT)治疗年轻重型再生障碍性贫血(SAA)患者的疗效和转归。方法 回顾性分析55例年龄14~30岁的SAA患者,其中IST组治疗29例,HID-HSCT组治疗26例。结果 IST组和HID-HSCT组完全缓解率分别为58.6%和84.6%($P<0.05$),总反应率分别为86.2%和84.6%。两组5年总生存率(IST组为 $77.9\%\pm 11.7\%$,HID-HSCT组为 $82.1\%\pm 8.4\%$)和无事件生存率(IST为 $67.6\%\pm 11.7\%$,HID-HSCT为 $69.2\%\pm 9.1\%$)差异无统计学意义。IST组复发率为3.4%,克隆转化率为13.8%;HID-HSCT组复发率和克隆转化率均为0%,但2~4级aGVHD和cGVHD的发生率分别为19.2%和15.4%。IST组的住院费用明显低于HID-HSCT组(中位费用16.8万元 vs 37.8万元, $P<0.001$)。结论 IST与HID-HSCT相比总反应率和生存率差异无统计学意义。鉴于费用低,IST仍然是无同胞供者的年轻SAA患者的合适选择。

关键词: 重型再生障碍性贫血;强化免疫抑制治疗;单倍体供者移植

中图分类号:R551.3 文献标志码:A

Comparison of intensive immunosuppressive therapy with haploidentical transplantation for young severe aplastic anemia

CHEN Miao^{1#}, WU Ya-mei^{2#}, ZHOU Dao-bin¹, DUAN Ming-hui¹, ZHUANG Jun-ling¹,
HAN Bing^{1*}, WU Xiao-xiong^{2*}

(1. Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, CAMS & PUMC, Beijing 100730;

2. Department of Hematology, the Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

Abstract: Objective A retrospective study was performed to compare intensive immunosuppressive therapy (IST) and haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation (HID-HSCT) for young patients with severe aplastic anaemia (SAA). **Methods** Fifty-five SAA patients aged 14–30 years were included. The patients were treated with anti-thymocyte immunoglobulin (ATG) combined with cyclosporine A (CsA) (29 cases, IST group) or HID-HSCT (26 cases, HID-HSCT group). **Results** The complete response (CR) rates in the IST and HID-HSCT groups were 58.6% vs 84.6% ($P=0.034$), and the overall response (OR) rates were 86.2% vs 84.6%. No significant difference was found in estimated 5-year overall survival (IST $77.9\%\pm 11.7\%$ vs HID-HSCT $82.1\%\pm 8.4\%$) and

收稿日期: 2019-12-17 修回日期: 2020-03-26

基金项目: 国家自然科学基金(81970106); 中国医学科学院医学科学创新基金(2016-I2M-3-004)

* 通信作者 (corresponding author): hanbing_li@sina.com; xiongwxiao@sohu.com

对本文有相同贡献

event-free survival(IST 67.6%±11.7% vs HID-HSCT 69.2%±9.1%). The relapse rate of the IST group was 3.4%, and the clonal transformation rate was 13.8%. In HID-HSCT group, the relapse and clonal transformation rates were both 0%, and the incidence rates of grades 2-4 aGVHD and cGVHD were 19.2% and 15.4% respectively. The hospitalization expenses were significantly less in the IST group than in that of HID-HSCT group (median 168 000 yuan vs 378 000 yuan, $P < 0.001$). **Conclusions** IST shows similar OR, OS and EFS but much less expense comparing with that of HID-HSCT. IST remains an appropriate choice for young SAA patients without sibling donors.

Key words: aplastic anemia; intensive immunosuppressive therapy; donor transplantation

对于年轻重型再生障碍性贫血 (severe aplastic anemia, SAA) 患者, 配型相合同胞供者造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 的预后优于强化免疫抑制治疗 (intensive immunosuppressive therapy, IST)^[1-4]。在中国, 由于缺乏同胞供者和移植费用高昂, 许多年轻患者会接受 IST 治疗。近年来, 单倍体供者移植 (haploidentical related donor HSCT, HID-HSCT) 技术不断发展, SAA 患者采用 HID-HSCT 与同胞供者移植相比, 植入率和生存率均无显著差异^[5-6]。IST 与 HID-HSCT 治疗相比较, 在儿童 SAA 患者总生存率相似, 但 IST 无失败生存率显著低于 HID-HSCT^[7]; 成人 SAA 患者 (18~62 岁) IST 无失败生存率也明显低于 HID-HSCT 组^[8]。由此提出 HID-HSCT 做为 SAA 一线治疗的可能。

年龄是 SAA 患者治疗选择的主要影响因素, 本研究回顾性比较年轻成人 SAA 患者 IST 和 HID-HSCT 治疗的效果和转归。

1 材料与方法

1.1 病例

2012 年 1 月至 2016 年 12 月北京协和医院和解放军总医院第四医学中心接受治疗的 SAA 及极重型再生障碍性贫血 (very severe aplastic anemia, VSAA) 患者, 共 55 例, 中位年龄 21 岁 (范围 14~30 岁)。患者均无血液病家族史或躯体畸形, 部分患者行染色体断裂试验和彗星试验进一步排除先天性再生障碍性贫血。在北京协和医院接受 IST 治疗的患者 29 例; 其中初治 27 例 (病程 < 3 个月), 2 例为环孢素 (cyclosporine A, CsA) 治疗失败 (病程 4~5 个月), 这些患者因无同胞供者或经济原因未能行移植治疗。在解放军总医院第四医学中心接受 HID-HSCT 的 SAA 患者 26 例; 其中初治 11 例

(病程 < 4 个月), 无同胞全和供者, 选择了单倍体移植; 5 例为抗胸腺淋巴细胞免疫球蛋白 (anti-thymocyte immunoglobulin, ATG) 治疗失败, 10 例为口服 CsA、雄激素或中草药治疗失败 (病程 15~180 个月)。HID-HSCT 组患者符合以下标准: 1) 缺乏 HLA 相合同胞供者或无关供者; 2) 对前期 CsA 或 IST 治疗无效, 输血依赖; 3) 无严重心肺肝肾疾病, 无活动性感染; 4) 一般情况良好。26 例中 HLA 配型 5/10 相合 16 例, 6/10 相合 6 例, 7/10 相合 4 例。

所有患者治疗后随访时间大于 12 个月。SAA 诊断及分型参照修订的 Camitta 标准^[9-10]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: IST 治疗方案: 1) 兔抗人胸腺淋巴细胞免疫球蛋白 (rATG, 法国赛诺菲公司) 3~5 mg/(kg·d), 或猪抗人淋巴细胞免疫球蛋白 (pALG, 武汉生物制品有限公司) 20~30 mg/(kg·d); 共 5 d。甲强龙 1 mg/(kg·d) 逐渐减量, 至 1 个月后停用, 预防血清病。2) CsA: 起始剂量 3~5 mg/(kg·d), 分两次口服, 维持环孢素血浆谷浓度 200~400 ng/mL。

HID-HSCT 方案: 1) 预处理方案: 氟达拉滨 (fludarabine, Flu) + 环磷酰胺 (cyclophosphamide, Cy) + ATG: SAA 及 VSAA、骨髓造血容积极度低下 (< 10%)、铁蛋白 < 1 000 ng/mL、红细胞输注 < 25 U。具体方案: Flu 35 mg/(m²·d) [干细胞围输前 5 至前 2 d (d-5 至-2)], Cy 25 mg/(kg·d) (d-5 至-2), rATG 2.5 mg/(kg·d) (d-5 至-2)。2) 白消安 (busulfan, Bu) + Flu + Cy + ATG: SAA、骨髓造血容积 10%~20%、严重输血依赖、红细胞输注 > 25 U、铁蛋白 > 1 000 ng/mL。具体方案: Bu 0.8 mg/(kg·6 h) (d-7 至-6), Flu 35 mg/(m²·d) (d-5 至-2), Cy 25 mg/(kg·d) (d-5 至-2), rATG 2.5 mg/(kg·d) (d-5 至-2)。3) 骨髓及外周血造血干细胞采集及回

输、移植物抗宿主病(graft-vs-host disease, GVHD)预防及治疗方案参照文献^[11]。4)第三方脐带血间充质干细胞输注(国家细胞产品工程研究中心,实验血液学国家重点实验室):骨髓输注前4 h输入^[11]。

支持治疗:成分输注红细胞悬液、血小板,粒细胞集落刺激因子支持治疗。主要血型不合的移植患者,输注血浆 300 mL/(m²·d)(d-4至-1)。存在供者特异性抗体(donor specific antibody, DSA)、平均荧光强度(MFI)值 5 000~8 000 的移植患者,输注血浆 300 mL/(m²·d)(d-7至-1)降低 DSA 反应^[12]。部分患者联合应用雄激素促进造血。给予口服氟康唑或伊曲康唑或泊沙康唑预防真菌感染,口服复方磺胺甲恶唑预防肺孢子虫感染。

1.2.2 观察指标及随访:回顾性对比分析 IST 组和 HID-HSCT 组患者特征,主要研究终点为 IST 和 HID-HSCT 治疗后 3、6 和 12 个月及随访期末的疗效和生存。次要研究终点为治疗不良反应、治疗费用。所有研究内容获得北京协和医院伦理委员会的批准(批准号:S-K387)。

疗效评价参照 2009 年 Marsh 标准^[13],分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)和无效(no response, NR),总反应率(overall response, OR)包括 CR 和 PR。生存时间定义为 IST 治疗或 HID-HSCT 治疗到死亡的时间。无事件生存中,“事件”定义为复发、阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)转化、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)/急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)转化、病情进展需要二线治疗,以及移植后植入失败、3~4 级急性 GVHD(acute GVHD, aGVHD)、广泛型慢性 GVHD(chronic GVHD, cGVHD)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析,两组间构成比的比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的连续变量以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异采用独立样本 *t* 检验。非正态分布数据以中位数(范围)表示,组间比较采用 Mann-Whitney 检验。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,log-rank 检验比较生存率的差异。

2 结果

2.1 临床特征

IST 组和 HID-HSCT 组分别入组 29 和 26 例患者。HID-HSCT 组患者起病到治疗的时间显著长于 IST 组,HID-HSCT 组患者治疗前 HGB 和 PLT 显著低于 IST 组,铁蛋白水平显著高于 IST 组(表 1)。

表 1 患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of the patients

characteristics	IST group	HID-HSCT group
case	29	26
age/year	24(14~30)	19.5(14~30)*
sex: M/F	17/12	15/11
SAA	19	14
VSAA	10	12
idiopathic	25	25
hepatitis-associated	4	1
median time from onset to treatment /month	1.5(0.5~5.0)	15.5(2.0~180.0)**
WBC/($\times 10^9/L$)	1.60±0.83	1.40±0.67
NEUT/($\times 10^9/L$)	0.27±0.19	0.29±0.16
LYM/($\times 10^9/L$)	1.22±0.75	1.05±0.52
HGB/(g/L)	64.76±15.44	49.81±9.08**
PLT/($\times 10^9/L$)	13.28±10.21	5.39±3.70**
absolute RET/($\times 10^9/L$)	16.01±12.95	10.77±5.31
ferritin	738±491	1 914±1 630**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ compared with IST group.

2.2 疗效

存活患者中位随访 30(12~71)个月,IST 组和 HID-HSCT 组治疗后 3、6 和 12 个月及随访期末的疗效比较(图 1)。

IST 组共 29 例患者,其中 pALG 治疗 23 例, rATG 治疗 6 例。粒细胞缺乏患者中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$,中位时间 20 d(5~84)d。治疗后 3、6、12 个月,达到 CR 的患者分别为 10.3%、27.6%和 34.5%,存活患者中位随访 28.5(12~71)个月,至随访期末 CR 58.6%。与 HID-HSCT 组相比,CR 率明显低于移植。但是,治疗后 12 个月至随访期末,OR 与 HID-HSCT 组无显著差异。治疗后 12 个月无效的 4 例患者,2 例经环孢素、雄激素联合中药治疗在治疗后 2 年分别达到 CR 和 PR,1 例转化为 AML-M5 化疗无效死亡,1 例转化为 AML-M5 化疗缓解后

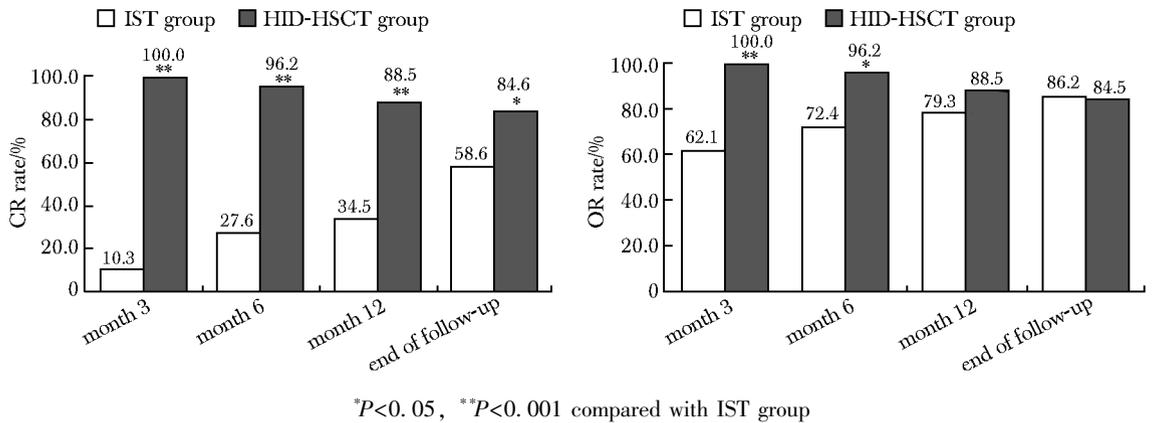


图1 IST组和HID-HSCT组治疗后第3、6和12个月及随访结束时的完全缓解率(CR)和总反应率(OR)

Fig 1 CR and OR rates at month 3, 6, and 12 post-treatment and at the end of follow-up of IST and HID-HSCT groups

行父供子单倍体移植随访40个月存活。随访期末疗效为PR的8例患者中,5例为PLT减少[(50~90)×10⁹/L],1例为轻度贫血(HGB100 g/L)合并PLT减少(43×10⁹/L)、无症状,仅2例发生PNH克隆转化因症状性PNH,为中度贫血(HGB 60~70 g/L)。

HID-HSCT组中性粒细胞植入中位时间是12(8~21)d,血小板植入中位时间14(10~23)d,红细胞血型转换中位时间45(21~175)d。存活患者中位随访34个月(17~68)月,CR及OR均为84.6%。2例植入失败,其中1例16岁男性,既往pALG治疗失败,病程第50个月HID-SCT(父供子),预处理方案为Flu+Cy+ATG;另1例20岁男性,既往rATG治疗失败,病程第100个月HID-HSCT(父供子),预处理方案为Bu+Flu+Cy+ATG。第一次均为父供子,移植后1~2月因植入失败行二次单倍体移植(母供子)。患者1虽然达到造血重建,但在治疗后5个月死于巨细胞病毒肺炎、呼吸衰竭。患者2随访28个月为CR。

IST组和HID-HSCT组中VSAA患者在12个月的OR分别是60%和100%($P < 0.05$)。

2.3 不良反应

两组患者治疗过程中主要并发症为感染,IST组和HID-HSCT组感染发生率分别为48.3%和46.2%。IST组以细菌感染为主(11例)、真菌感染2例、巨细胞病毒感染1例。HID-HSCT组细菌感染共6例、巨细胞病毒感染5例、真菌感染1例。

HID-HSCT组移植后另一个主要并发症是移植物抗宿主病(GVHD): aGVHD发生率19.2%(5

例),其中II度2例,III度2例,IV度1例。cGVHD发生率15.4%(4例),其中局限型2例,广泛型2例。

2.4 生存、复发及克隆演变

IST组死亡4例:2例VSAA在治疗后9d、11d死于重症感染;1例SAA转化为M5,治疗后15个月死亡;1例VSAA在治疗后38个月复发,治疗后42个月死亡。HID-HSCT组死亡4例(均为SAA):2例死于巨细胞病毒肺炎(分别为移植后5、30个月);1例死于GVHD(移植后4个月);1例死于血栓性微血管病TMA(移植后7个月)。

IST组1例复发(治疗后38个月,环孢素治疗无效死亡);2例PNH转化(治疗后4、12个月);2例AML转化(治疗后12、26个月)。HID-HSCT组无移植后复发及PNH/MDS/AML克隆性演变。

两组患者总生存率(overall survival, OS)及无事件生存率(event-free survival, EFS)无显著差异(图2)。IST组和HID-HSCT组的预计5年OS分别为77.9%±11.7%和82.1%±8.4%,预计5年EFS分别为67.6%±11.7%和69.2%±9.1%。

2.5 住院时间及住院费用

IST组住院日较HID-HSCT组短[28(13~103)d vs 62(45~145)d, $P < 0.001$],住院治疗费用较低[16.8(5.6~68.6)万元 vs 37.8(30.8~63.7)万元, $P < 0.001$]。两组患者在住院治疗期间支持治疗输红细胞和单采血小板量无明显差异(比较住院期间输血量,并非摆脱输血前总输血量;未统计出院后输血量)。

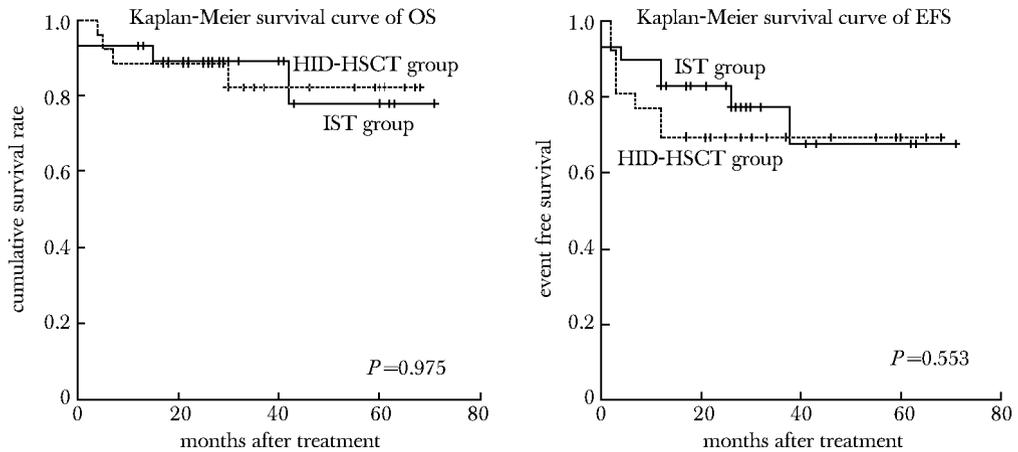


图2 总生存率(OS)和无事件生存率(EFS)的Kaplan-Meier生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves for OS and EFS

3 讨论

同胞全相合供者移植是年轻SAA患者首选治疗^[1-3]。无同胞供者行IST治疗也取得较好疗效,本中心SAA患者采用IST治疗OR 74.5% (CR 42.1%, PR 32.4%),5年生存率81.8%^[14],年轻患者IST疗效更佳。

近年来,单倍体移植技术解决了缺乏供者的问题,与IST相比具有造血重建快、完全缓解率高、移植后复发和克隆演变率低的优势。但是,单倍体移植是否适合做为首选治疗仍需慎重。首先,移植治疗儿童及年轻患者的主要优势在于无失败生存率或无事件生存率,不是总生存率^[1-3,7-8]。本研究中,HID-HSCT和IST的OS也无显著差异,HID-HSCT并未提高总生存率。在无失败或无事件生存率中,把复发、PNH转化、MDS/AML转化、病情进展需要二线治疗定义为“事件”,正是IST治疗后常见问题;而移植后植入失败、TMA、急慢性GVHD、移植后重症感染却不作为“事件”统计,但这些问题却明显降低了移植患者的生活质量,增加死亡风险^[6]。本研究中,移植患者死亡率15.4%,均造血重建、疗效CR,但死于移植后感染、GVHD和TMA;把植入失败、3-4级aGVHD、广泛型cGVHD做为“事件”统计,两组患者EFS差异

无统计学意义。

其次,HID-HSCT的CR率高,但在IST治疗后PR的患者,虽存在血小板轻中度下降或轻度贫血,对生活并无明显影响。再次,HID-HSCT需要在具有丰富治疗经验的移植中心进行,而这样的中心数量有限。从次,IST治疗住院时间短,花费明显低于移植,具有经济效益优势。最后,IST治疗面临的无效、复发及克隆演变可以行移植补救治疗。IST失败后移植挽救治疗OS可达78%^[1,3]。单倍体移植现阶段更适合做为无同胞供者SAA采用IST治疗失败后非常好的挽救治疗。

对于VSAA患者,IST治疗有效率较低,持续粒细胞缺乏和严重血小板减少导致早期死亡率增高,值得尝试将单倍体移植做为VSAA首选治疗的临床试验。

本研究为回顾性研究,单倍体移植目前并非无同胞供者SAA患者首选治疗,因此两组患者特征存在差异,HID-HSCT组年龄更小,而病程更长、贫血和血小板减少更严重、铁负荷状态更重,影响对两种治疗方法的评价,此为本研究的不足之处,需更大病例数的随机对照研究进一步评估。

IST治疗对于无同胞供者的年轻SAA患者,仍应做为首选治疗。IST治疗无效、复发或克隆演变的患者可以及时采用单倍体移植改善预后。

参考文献:

- [1] Dufour C, Pillon M, Passweg J, *et al.* Outcome of aplastic anemia in adolescence: a survey of the severe aplastic anemia working party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *Haematol*, 2014, 99: 1574-1581.
- [2] Dufour C, Pillon M, Socie G, *et al.* Outcome of aplastic anaemia in children. A study by the severe aplastic anaemia and paediatric disease working parties of the European group blood and bone marrow transplant [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169: 565-573.
- [3] Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, *et al.* First-line treatment for severe aplastic anemia in children: bone marrow transplantation from a matched family donor versus immunosuppressive therapy [J]. *Haematol*, 2014, 99: 1784-1791.
- [4] 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.
- [5] Xu LP, Xu ZL, Wang FR, *et al.* Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53: 188-192.
- [6] Xu LP, Jin S, Wang SQ, *et al.* Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10: 25.
- [7] Cheng Y, Xu Z, Zhang Y, *et al.* First-line choice for severe aplastic anemia in children: transplantation from a haploidentical donor vs immunosuppressive therapy [J]. *Clin Transplant*, 2018, 32(2): 10.1111/ctr.13179.
- [8] Xu ZL, Zhou M, Jia JS, *et al.* Immunosuppressive therapy versus haploidentical transplantation in adults with acquired severe aplastic anemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54: 1319-1326.
- [9] Camitta BM, Rapoport JM, Parkman R, *et al.* Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia [J]. *Blood*, 1975, 45: 355-363.
- [10] Bacigalupo A, Hows J, Gluckman E, *et al.* Bone marrow transplantation (BMT) versus immunosuppression for the treatment of severe aplastic anaemia (SAA): a report of the EBMT SAA working party [J]. *Br J Haematol*, 1988, 70: 177-182.
- [11] Yamei W, Rongmu L, Yongbin C, *et al.* Improved outcome of haploidentical transplantation in severe aplastic anemia using reduced-intensity fludarabine-based conditioning [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 83817-83830.
- [12] Chang YJ, Zhao XY, Xu LP, *et al.* Donor-specific anti-human leukocyte antigen antibodies were associated with primary graft failure after unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: a prospective study with randomly assigned training and validation sets [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8: 84.
- [13] 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.
- [14] Chen M, Liu C, Zhuang J, *et al.* Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96: 291-296.