

第 19 届亚太国际造血干细胞移植会议热点

韦洁平, 黄河

浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心, 浙江 杭州 310003

[关键词] 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 手术后并发症; 移植预处理; 会议

[中图分类号] R55 [文献标志码] A

Highlights of the 19th Congress of Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation

Wei Jie-ping, Huang He (Bone Marrow Transplantation Center, First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: HUANG He, E-mail: hehuang.zju@gmail.com

[Key words] Hematopoietic stem cell transplantation; Graft vs host disease; Postoperative complications; Transplantation conditioning; Congresses

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015, 44(1):112-115.]

第 19 届亚太国际造血干细胞移植会议是亚太造血干细胞移植协作组织 (APBMT) 举办的一年一度的国际性会议, 于 2014 年 10 月 17 日—19 日在杭州举行, 会议由浙江大学、国家自然科学基金委员会联合主办。会议共收到论文投稿 350 篇, 其中包括口头报告论文 49 篇、壁报展示论文 200 篇等。大会邀请了来自欧洲造血干细胞移植协作组织 (EBMT)、美国造血干细胞移植协作组织 (ASBMT)、国际造血干细胞移植协作组织 (WBMT) 等组织的 19 位专家作了大会特邀报告, 来自 20 多个国家和地区的近千名专家代表就造血干细胞移植领域内的不同专题进行了深入的讨论与交流。以下就该次会议中的热点议题作一简介。

1 异基因造血干细胞移植预处理方案

法国巴黎皮埃尔与玛丽居里大学圣安东尼医院血液及细胞治疗科主任、EBMT 主席 Mohty 教授报告了异基因造血干细胞移植前降低强度预处理方案的最新进展。在异基因造血干细胞移植中, 预处理方案的选择对移植的成功与否起关键作用, 相较于传统的清髓性预处理方案, 降低强度的预处理方案毒性低, 并能增强移植物抗肿瘤效应, 从而在降低预处理相关病死率的同时减少复发, 减少自体造血干细胞移植的年龄限制, 扩大造血干细胞移植治疗范围, 因此引起了业内广泛关注。在采用降低强度预处理方案异基因造血干细胞移植中, 白消安 (Bu) 与氟达拉滨 (Flu) 及抗胸

收稿日期: 2014-11-30 接受日期: 2014-12-20

基金项目: 国家自然科学基金国际 (地区) 合作与交流项目 (8141001267)。

第一作者: 韦洁平 (1991 -), 女, 硕士研究生, 从事血液学基础研究; E-mail: weijiepingzju@163.com

通讯作者: 黄河 (1961 -), 男, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事血液病临床与基础研究及造血干细胞移植; E-mail: hehuang.zju@gmail.com

腺细胞球蛋白(ATG)联用的预处理方案在高风险急性白血病患者移植中发挥了有效的抗肿瘤作用,大大改善患者移植预后。Mohty教授指出,降低强度的预处理方案对异基因造血干细胞移植的影响非常复杂,还需要更多更深入的临床和基础研究。来自美国德克萨斯大学的Andersson教授带领的研究组研究表明,对急性粒细胞白血病患者进行造血干细胞移植前采用连续4天的氟达拉滨和白消安联合预处理方案(Flu-Bu4),100 d内移植预处理相关病死率为2%~4%,3年无病生存率和总生存期均明显高于连续2天的白消安与环磷酰胺联用方案(BuCy2),在此基础上加用二代核苷类似物氯法拉滨可进一步改善预后^[1]。同时,对225例急性粒细胞白血病或骨髓增生异常综合征患者采取这一预处理方案的临床试验结果显示,根据药动学监测给予白消安治疗可进一步改善移植结果。该项试验表明,将白消安与核苷类似物如氟达拉滨等联用,并采用个体化给药方法的方案已获得明显效果,值得进一步的研究。

2 半相合造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植是恶性血液系统疾病的一种治愈性治疗方法,然而传统移植需要供受者HLA抗原完全匹配,这在普通人群中的相合率为几万分之一,而半相合造血干细胞移植大大拓宽了供者来源,使几乎每一例患者都能找到合适的供者,在临床上具有极其重要的意义。有关半相合造血干细胞移植的最新进展报告也成为了此次会议的一大亮点。来自中国北京大学血液学研究所的王昱等^[2]总结了北京大学人民医院2002—2010年间1210例单倍体亲缘供受者的临床资料,为如何在多个符合条件的候选人中确定最佳的供者提供了借鉴。研究结果表明,HLA相合度与移植疗效及移植物抗宿主病的发生无明显相关性,而供者的年龄和亲缘关系会对移植疗效产生影响。年轻供者(<30岁)较年长供者在移植物抗宿主病、非复发相关病死率和总生存率方面均更有优势,父亲供者相对母亲供者具有更低的移植物抗宿主病发生率和非复发相关病死率以及更好的总生存率和无疾病生存率,子女供者非复发相关病死率和总生存率优于同胞供者,因此,在半相合造血干细胞移植中,选择年轻、男性、子

女供者更具优势。陆道培血液肿瘤中心主任吴彤报告了采用GIAC-3方案(G:G-CSF动员,I:强化免疫抑制,A:ATG应用,C:骨髓和外周血结合,3:第三方供者细胞输注)进行亲缘HLA半相合移植的结果。其小组以往的研究结果表明,在GIAC方案基础上采用无关供者的脐带血作为第三方供者细胞输注可明显降低半相合骨髓移植后急性移植物抗宿主病及治疗相关死亡发生率^[3]。而在此次研究中,小组采用HLA半相合无关供者的骨髓作为第三方供者细胞输注,研究收集2012年4月—12月间75名采用GIAC-3方案进行HLA半相合移植患者,中位年龄17(5~51)岁,疾病类型包括急性粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、淋巴瘤、慢性粒细胞白血病等,移植后按照1 mL/kg的剂量立即输入来自HLA半相合第二供者的骨髓作为第三方供者细胞。73例患者成功植入,白细胞和血小板植入中位时间分别为15 d和13 d,Ⅲ~Ⅳ级急性移植物抗宿主病和重度慢性移植物抗宿主病发生率分别为14.7%和21.3%,非复发病死率及100 d内治疗相关病死率为10.7%和1.3%,1年内无白血病生存率和总生存率为77.8%和81.9%。试验结果表明,采用GIAC-3方案的亲缘HLA半相合移植可取得与HLA全相合移植相同的移植效果,输入HLA半相合第二供者的骨髓作为第三方供者细胞可减少急性移植物抗宿主病和治疗相关死亡的发生率。

浙江大学医学院附属第一医院的黄河教授在会中展示的半相合亲缘供者造血干细胞移植(HRD-HSCT)新方案临床研究成果备受瞩目。黄河教授带领的研究小组分析了去除T细胞的HRD-HSCT联合低剂量ATG的新方案的移植效果,并将去T细胞的HRD-HSCT与同期进行的去T细胞的全相合同胞供者造血干细胞移植(MSD-HSCT)及无关供者造血干细胞移植(URD-HSCT)进行了前瞻性比较研究。研究收集了2008—2013年间该骨髓移植中心进行移植的305例患者,HRD-HSCT组的重度急性移植物抗宿主病和无复发相关病死率较MSD-HSCT组高,但与URD-HSCT组相比无明显区别;在高风险患者中,HRD-HSCT、MSD-HSCT、URD-HSCT组患者的5年内复发率分别为15.4%、28.2%、49.9%,提示HRD-HSCT可发挥更强大的移植物抗白血病效

应。结果证明去除 T 细胞的 HRD-HSCT 联合低剂量 ATG 可获得与 HLA 全相合非亲缘造血干细胞移植相似的移植效果,并且能改善高风险白血病患者的预后^[4]。此项研究证明了新方案下的半相合造血干细胞移植安全有效,可以作为白血病的一线治疗方式,能使更多的高危白血病患者获益。

3 造血干细胞移植的长期随访

来自日本庆应义塾大学的 APBMT 主席 Okamoto 教授对接受了造血干细胞移植的患者治疗后的长期随访情况做出了总结。过去 40 年里,移植技术及移植后护理水平的进步大大提高了 HSCT 患者的生存率,然而复发及移植后并发症仍是影响长期生存的重要因素。此外,移植后第二肿瘤的发生是导致造血干细胞移植后患者远期死亡的重要原因,移植后长期生存的患者 10 年内发生新发实体肿瘤的概率为 1%~6%,是正常对照人群的 2~3 倍,其中老年患者的这一概率更高^[5]。另一方面,移植后心血管并发症引起越来越多的重视,据报道,造血干细胞移植后 15 年内有 7% 的患者并发心血管疾病,发生移植后心血管并发症的危险因素包括胸部区域放射治疗(≤ 200 cGy)、使用蒽环类药物、高血压、血脂异常、糖尿病等^[6],同时,移植后的生活方式也对心血管疾病的发生产生重要影响^[7]。2012 年最新指南提出应在亚洲各个国家建立更加完善的移植资源和基础设施支持分配系统,增强移植中心与社区医疗服务提供者的交流,改善造血干细胞移植后患者的长期生存和生活质量^[8]。同时,Okamoto 教授提出,移植后采取早期检查和治疗的预防性措施对 HSCT 后患者的长期生存起重要作用,深入研究移植后迟发性并发症的发生机制也将有利于更好的早期监测和预防。

4 骨髓增生异常综合征患者的异基因造血干细胞微移植

微移植自其概念的提出以来便引起业界广泛的关注。与传统造血干细胞移植相比,微移植具有抗白血病作用强、造血恢复快、安全简便、治疗相关并发症少,且不受患者年龄、配型限制等优势。目前微移植已在淋巴瘤、急性粒细胞白血病患者临床试验中显示出了良好的临床效果^[9-10]。

中国人民解放军第 307 医院血液内科主任艾辉胜报告了 HLA 不相合的异基因造血干细胞微移植在骨髓增生异常综合征患者中的临床试验结果。入选 65 例骨髓增生异常综合征患者,年龄 13~82 岁,根据供者来源情况将其分为单用地西他滨治疗组(DCT 组)和 HLA 不相合的异基因造血干细胞微移植联合地西他滨及阿糖胞苷治疗组(MST 组),两组均未给予预防移植物抗宿主病治疗。结果显示 MST 组的完全缓解率及细胞遗传学缓解率分别为 62.5% 和 92.9%,明显高于 DCT 组,1 年内无进展生存率提高到 50.7%,治疗相关病死率为 18.9%,远低于 DCT 组的 42.4%,同时缩短了血小板恢复时间,且 MST 组内全部患者均未发生移植物抗宿主病。试验结果提示造血干细胞微移植联合地西他滨及阿糖胞苷对骨髓增生异常综合征是一种更加安全高效的临床治疗手段。

5 其他

近年来,造血干细胞移植在血液系统非恶性疾病的治疗中取得了快速的进展,此次会议中相关领域的专家也作了多个优秀的报告。来自上海儿童医学中心的陈静教授回顾了不同国家、地区单倍体相合造血干细胞移植治疗结果,并报告了上海儿童医学中心对 27 例重型再生障碍性贫血患儿进行非去 T 细胞半相合移植的临床结果,结果表明尽早进行非去 T 细胞半相合移植可改善重型再生障碍性贫血患儿的预后。南方医科大学南方医院儿科主任李春富报告了其团队采用“南方-08-地贫”(NF-08-TM)造血干细胞移植方案治疗重型 β 地中海贫血取得了良好的效果^[11]。

此外,在各个分会场上,来自各地的专家就移植物抗宿主病的防治、移植后复发的监测与治疗、儿童造血干细胞移植、移植后的护理等议题进行了深入的探讨,会议现场学术氛围浓厚。

本届会议展示了亚太地区造血干细胞移植领域的发展现状和近年来取得的成绩,促进了不同地区和组织之间的交流与合作,得到了与会专家和代表的一致好评。下一届 APBMT 会议将于 2015 年 10 月 31 日—11 月 1 日在日本召开,届时亚太地区专家们定会在造血干细胞移植领域展现出更加丰硕的成果。

参考文献:

- [1] ANDERSSON B S, VALDEZ B C, DE LIMA M, et al.

- Clofarabine +/-fludarabine with once daily i. v. busulfan as pretransplant conditioning therapy for advanced myeloid leukemia and MDS [J]. **Biol Blood Marrow Transplant**, 2011,17(6):893-900.
- [2] WANG Y, CHANG Y J, XU L P, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? [J]. **Blood**, 2014,124(6):843-850.
- [3] WU T, LU D P. Unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation: where we are [J]. **Hong Kong Med J**, 2009,15(3):27-30.
- [4] LUO Y, XIAO H, LAI X, et al. T-cell-replete haploidentical HSCT with low-dose anti-T-lymphocyte globulin compared with matched sibling HSCT and unrelated HSCT [J]. **Blood**, 2014, 124 (17) : 2735-2743.
- [5] ATSUTA Y, SUZUKI R, YAMASHITA T, et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease[J]. **Ann Oncol**, 2014,25(2):435- 441.
- [6] ANMENIAN S H, SUN C L, VASE T, et al. Cardiovascular risk factors in hematopoietic cell transplantation survivors: role in development of subsequent cardiovascular disease [J]. **Blood**, 2012, 120(23):4505- 4512.
- [7] CHOW E J, BAKER K S, LEE S J, et al. Influence of conventional cardiovascular risk factors and lifestyle characteristics on cardiovascular disease after hematopoietic cell transplantation[J]. **J Clin Oncol**, 2014,32(3):191-198.
- [8] MAJHAIL N S, RIZZO J D, LEE S J, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation [J]. **Biol Blood Marrow Transplant**, 2012,18(3):348-371.
- [9] GUO M, HU K X, LIU G X, et al. HLA-mismatched stem-cell microtransplantation as postremission therapy for acute myeloid leukemia; long-term follow-up[J]. **J Clin Oncol**, 2012,30(33):4084- 4090.
- [10] 赵红霞,孙万军,艾辉胜,等.“微移植”治疗难治性淋巴瘤的临床观察[J]. **中华医学杂志**, 2013, 93(34):2711-2714.
- ZHAO Hong-xia, SUN Wan-jun, AI Hui-sheng, et al. Clinical investigation of refractory lymphoma with HLA-mismatched stem-cell microtransplantation[J]. **National Medical Journal of China**, 2013, 93 (34):2711-2714. (in Chinese)
- [11] LI C, WU X, FENG X, et al. A novel conditioning regimen improves outcomes in β -thalassemia major patients using unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation [J]. **Blood**, 2012, 120 (19) : 3875-3881.

[本文编辑 沈 敏 蒋婉洁]

— 读者 · 作者 · 编者 —

何谓重复发表?

国际医学期刊编辑委员会于2013年修订的《学术研究实施与报告和医学期刊编辑与发布的推荐规范》(<http://www.icmje.org/recommendations/>)定义重复发表是指发表与已发表论文内容雷同的文章,而不清晰可见地引用之前已发表的论文。医学期刊的读者理当相信他们所阅读的是原创作品,除非有明确的说明指出作者和编辑特意再次发表某篇论文(例如可能被视为历史性或者里程碑式的文章)。这一立场是基于国际版权法、道德行为以及资源使用的成本收益。特别是原创性研究的重复发表会造成对单个研究的数据无意识地双倍计算或者不恰当地夸大该研究结果的分量,从而歪曲现有的证据。

如果作者的投稿所报告的研究大部分在某篇已经发表的论文中报告过,或者包含在已向 he 处投稿或已被接受将在 he 处发表的另一篇文章中,或与这样一篇文章密切相关,则应在投稿信中如实说明,而且作者应该提供相关材料的复印件,以便于编辑决定如何处理作者的投稿。