

老年再生障碍性贫血诊治进展

齐薇薇 付蓉

天津医科大学总医院血液科 300052

通信作者:付蓉,Email:florai@sina.com

基金项目:国家自然科学基金(81700117、81770110、81570106);天津市自然科学基金(17JCQNJC1500、16JCZDJC35300)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.016

Progress in diagnosis and treatment in the elderly patients with aplastic anemia

Qi Weiwei, Fu Rong

Department of Hematology, General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China

Corresponding author: Fu Rong, Email: florai@sina.com

再生障碍性贫血(AA)是一种以全血细胞减少及骨髓造血功能衰竭为特征的血液系统疾病,老年AA约占全部AA的1/3^[1-4]。老年AA的临床特点、诊断及治疗方案选择与非老年AA既有共同之处,也存在特殊性。我们现将老年AA的诊治进展综述如下。

一、定义及临床特点

2016年英国成人AA诊断及治疗指南将年龄>60岁的AA患者界定为老年AA,同时针对老年AA的诊治提出了推荐意见^[3]。我国2017版AA专家共识中也明确提出了老年AA的治疗建议^[5]。目前老年AA的相关临床研究都将年龄>60岁的患者作为目标人群。

老年AA具有发病率高、感染及出血风险大、治疗耐受性差、生存期短等临床特点。欧洲血液及骨髓移植工作组^[6]分析了23年中来自56个中心的810例AA患者,其中年龄≥60岁的患者127例,5年总生存(OS)率为50%,但老年AA患者的治疗反应率、复发率、克隆演变风险与年轻患者没有显著差异;年龄与高风险死亡密切相关,年龄≥60岁患者的死亡相对风险是20~49岁年龄组患者的2.57倍,死因主要为出血及感染;所有患者免疫抑制治疗(IST)后12个月时的反应率为62%,多因素分析显示各年龄组间IST反应率差异无统计学意义。瑞士一项多中心回顾性研究纳入2000~2011年共257例AA患者,中位年龄为60岁,中位随访76个月,年龄≥60岁的老年患者131例,老年患者5年OS率仅为38.1%,且随年龄增长而下降;60~69岁组5年OS率为57.5%,≥70岁组5年OS率为27.9%;OS率的差异在疾病初期尤为明显:≥60岁的老年患者诊断后3个月内的OS率为84%,年龄<60岁组患者3个月的OS率为92.7%~97.7%;接受IST的老年AA患者5年OS率仅为52.2%,明显低于0~18岁组(86.2%)及19~39岁组(90.0%),但与40~59岁患者(69.7%)相比差异无统计学意义;多因素分析显示年龄

增大(≥60岁及40~59岁)、极重型AA(VSAA)、单药环孢素A(CsA)治疗是影响OS的独立危险因素^[4]。2019年法国Contejean等^[7]回顾性分析2007~2016年来自19个中心的共88例年龄≥60岁的AA患者流行病学及治疗状况:患者中位年龄68.5(60~89)岁,中位随访32.1个月,女性患者43例(49%),非重型AA(NSAA)38例(43%)、重型AA(SAA)32例(36%)、VSAA 18例(21%);患者中位Charlson合并症指数为2,中位体能状态评分为1分;血细胞计数的中位数:ANC 0.705×10⁹/L、淋巴细胞绝对计数1.3×10⁹/L、HGB 82.5 g/L、网织红细胞绝对计数23.5×10⁹/L、PLT 10.5×10⁹/L;治疗包含抗胸腺细胞球蛋白(ATG)、CsA、雄激素、艾曲波帕、异基因造血干细胞移植等;标准ATG联合CsA治疗是最常用的一线治疗(50%)。一线治疗后完全反应率为32%,部分反应率为15%;患者对所有治疗方案都可较好耐受,包括年龄>70岁的患者;最常见的治疗相关并发症是感染及肾功能衰竭(35%的患者于治疗前后出现Ⅲ级以上的感染,29%的患者治疗前后出现Ⅲ级以上的肾功能衰竭);3年OS率为74.7%,中位OS时间7.36年。24例患者死亡,主要死因为感染(9例);年龄、Charlson合并症指数、VSAA均与死亡独立相关。

二、诊断及鉴别诊断

老年AA的诊断标准与非老年AA无异:①血常规检查:全血细胞(包括网织红细胞)减少,淋巴细胞比例增高,至少符合以下3项中2项:HGB<100 g/L、PLT<50×10⁹/L、ANC<1.5×10⁹/L;②骨髓象:多部位(不同平面)骨髓增生减低或重度减低,小粒空虚,非造血细胞(淋巴细胞、网状细胞、浆细胞、肥大细胞等)比例增高,巨核细胞明显减少或缺如,红系、粒系细胞均明显减少;③骨髓活检(髂骨):全切片增生减低,造血组织减少,脂肪组织和(或)非造血细胞增多,网硬蛋白不增加,无异常细胞;④其他检查:必须除外先天性和其

他获得性、继发性骨髓衰竭性疾病(BMF)^[5]。AA严重程度判定参照Camitta标准。

老年AA鉴别诊断时要特别注意除外低增生骨髓增生异常综合征(MDS),因为老年患者MDS比AA更常见。在临床上低增生MDS与AA有时难于区分,可从以下方面鉴别:

1. 细胞形态学:AA骨髓涂片特点为小粒空、脂肪髓、三系血细胞减少或缺如、淋巴细胞等非造血细胞相对增多。MDS具有以下不同于AA的特点:①粒系及巨核系的病态造血,特别是异常巨核细胞,而红系病态造血在AA中常见,不能据此鉴别MDS和AA;②外周血、骨髓涂片或骨髓活检中出现幼稚细胞;③骨髓活检发现网状纤维增多、残存造血面积增加、出现前体细胞异常定位(ALIP)等提示MDS诊断,虽然ALIP是MDS的标志之一,但少量未成熟粒细胞可见于AA造血重建期,需注意ALIP不能与病态的原红细胞造血岛相混淆,两者通过免疫组化分析很容易鉴别;④骨髓免疫组化显示CD34⁺细胞增多提示MDS而非AA^[8]。

2. 流式细胞术(FCM)检测:怀疑MDS时需进行FCM检测,原始或幼稚细胞增多及血细胞分化异常均提示MDS或向低增生急性髓系白血病转化。CD34⁺细胞增多提示细胞分化异常,与原始细胞增多相关。脂肪髓或网状纤维增多的骨髓在骨髓穿刺时多出现骨髓稀释,FCM检测原始细胞的意义会受此影响。FCM检测原始细胞不能替代外周血细胞涂片、骨髓细胞涂片、骨髓活检等细胞形态学检测。

3. 细胞遗传学检查:染色体核型分析具有重要意义。低增生骨髓可能由于没有足够的分裂中期细胞不能进行核型分析,此时可应用荧光原位杂交(FISH)检测5、7、8及13号染色体。既往认为异常细胞克隆存在提示MDS诊断。但研究显示del(13q)、+8等异常细胞克隆可能为暂时性的,并且约12%的典型AA在诊断时出现此类异常^[9]。在疾病进程中出现异常细胞克隆或新的异常克隆常提示克隆演变^[10]。

4. 分子生物学检测:怀疑MDS时应做基因检测。剪接体基因突变、多个基因突变是MDS的特点,但低增生MDS的基因突变模式(突变种类、如单个基因突变、克隆大小)更接近AA,不同于正常增生及高增生MDS。出现DNMT3A或者ASXL1突变不能改变AA的诊断及可能的治疗反应。基因检测结果不应单独作为诊断依据,应结合形态学、FCM、细胞遗传学结果综合判断^[11]。

三、治疗方案选择

老年AA患者的治疗比年轻患者复杂。老年AA患者对治疗的耐受性较差,应仔细评估每例患者的合并症情况及治疗意愿,生存质量是老年患者非常重要的考量标准。年龄本身不是老年患者不采取治疗的原因^[12]。

1. 治疗原则:2017版中国AA诊断与治疗专家共识^[5]及2016版英国AA指南^[3]均已明确指出IST是老年AA患者的首选治疗。allo-HSCT不是年龄>60岁AA患者的一线治疗,虽然某些有同胞供者的AA患者可以考虑allo-HSCT。

欧洲血液及骨髓移植工作组研究结果显示:年龄>40岁的SAA患者移植效果较差并且近20年没有改善^[13]。老年AA患者选择治疗方案应从以下3方面综合考虑:①评定疾病严重程度,尤其是中性粒细胞减少程度以及是否合并感染;②详细评估合并症;③患者及家属的治疗意愿及预期的生活质量^[14]。理想的治疗方案满足毒性最小、治疗方式最便捷及治疗反应最快产生。尤其是对有致命性血细胞减少(ANC<0.2×10⁹/L)或合并严重感染需要住院治疗的患者应采取更积极的治疗方法。不耐受IST及拒绝IST的患者应给予积极的支持治疗。

2. 治疗药物:

(1)ATG:应用ATG联合CsA比单用CsA会获得更快、更完全的治疗反应。因此对于SAA、VSAA、高风险合并感染以及需快速获得治疗反应的老年患者,应首选ATG联合CsA治疗。应用ATG需要住院治疗,并且相对于年轻患者,老年患者发生急性及迟发性不良反应的风险更高,更容易发生感染、出血、心功能衰竭及心律失常等并发症,因此对于每1例患者都应反复权衡治疗方案的利与弊。英国的多中心研究调查了应用小剂量ATG(标准剂量的三分之一)对老年AA的疗效,结果显示老年AA患者对小剂量马ATG耐受性较好但有效性偏低,推荐使用标准剂量马ATG治疗^[15]。加拿大一项研究回顾性分析了单中心24例老年AA(>60岁)患者应用IST的治疗结果,7例患者应用标准剂量IST,其中1例单独应用ATG,6例应用标准剂量ATG联合CsA,17例患者接受减低剂量IST,ATG至少减少标准剂量的50%剂量,结果显示标准剂量组与减量组治疗反应率及3年OS率差异无统计学意义,提示不适合标准IST治疗的患者可能从减低剂量的IST中获益^[16]。近期两项研究回顾性分析了应用马或兔ATG联合CsA一线治疗SAA患者的结果^[17-18],马或兔ATG治疗1年的累积反应率为65%,但年龄>60岁的患者反应率较低;马ATG联合CsA治疗5年OS率在年龄>40岁患者中为70%,而在年轻患者中为90%^[17];兔ATG联合CsA治疗5年OS率在年龄40~60岁患者中为80%,但在年龄>60岁患者中仅为50%^[18]。Contejean等^[7]分析了88例年龄≥60岁的AA患者治疗情况,马ATG为一线治疗的患者治疗总反应率(ORR)为69%,兔ATG组75%;共16例>70岁患者接受ATG+CsA治疗,ORR为81%;校正治疗线、疾病严重程度、一般状况后,ATG+CsA较其他治疗方案与较好的治疗反应显著相关;以ATG+CsA作为参照进行多因素分析,单药CsA、艾曲波帕、雄激素分别与较差的治疗反应显著相关;和其他治疗相比,ATG+CsA治疗高风险出现感染、心血管事件、急性肾功能衰竭等并发症;>70岁患者接受ATG+CsA治疗并没有出现更多的并发症;接受马ATG和兔ATG为一线治疗的患者OS率差异无统计学意义;>70岁患者接受ATG+CsA为一线治疗与其他治疗的OS率差异无统计学意义。李建平等^[19]回顾性分析16例老年SAA患者接受ATG联合CsA治疗的血液学反应率,9例应用兔ATG的患者有

2例获得血液学反应,7例应用猪ATG的患者全部获得血液学反应,提示老年SAA接受ATG联合CsA的IST方案仍可获较好血液学反应,猪ATG治疗老年SAA疗效可能优于兔ATG。

(2)单药CsA:单药CsA推荐用于NSAA患者,特别是ANC $>0.5\times 10^9/L$ 并且没有感染的患者^[12]。一项前瞻性随机对照研究表明,对于NSAA患者,单药CsA的反应率及无病生存率均显著低于ATG联合CsA,并且约25%单药CsA治疗的患者需应用ATG联合CsA的二次IST,但OS率不低,因为单药CsA难治患者可能对ATG联合CsA的二线治疗有反应^[20]。提示对一线单药CsA治疗有反应的患者无需住院治疗并避免了ATG额外的毒性,而对单药CsA无反应的患者在无致命感染情况下可能对二次强化IST治疗有效。SAA及VSAA患者也可选择单药CsA,但单药CsA与ATG联合CsA相比反应延迟、治疗反应率降低。对于高危患者而言,单药CsA治疗反应延迟意味着高风险合并严重感染。Contejean等^[7]研究显示老年AA患者应用单药CsA的ORR为35%,ATG联合CsA的ORR为62%,单药CsA与较差的治疗反应显著相关。CsA服用方便,但老年患者更需严密监测其肾毒性及其升血压作用,并定期监测CsA血药浓度,老年患者CsA血药浓度建议维持于100~150 $\mu g/L$ ^[5]。

(3)艾曲波帕:艾曲波帕是人工合成的EPO模拟剂,最先用于治疗免疫性血小板减少症并获得非常好的疗效。2012年Olmes等^[21]研究显示,25例IST难治AA患者应用艾曲波帕治疗取得显著疗效并且耐受性良好,治疗后12周44%的患者获得至少一系血细胞反应,部分患者脱离血制品输注,骨髓三系造血逐渐恢复正常。进一步研究显示艾曲波帕可提高一线ATG联合CsA强化免疫抑制治疗的反应率及总生存率^[22]。艾曲波帕于2018年获得FDA批准用于SAA联合IST的一线治疗。目前研究认为艾曲波帕可能通过以下4种机制在AA治疗中发挥作用:①刺激并维持造血干细胞,减少IFN对造血干细胞的抑制;②促进免疫耐受:抑制巨噬细胞活性、削弱树突状细胞成熟、增加调节性B细胞及调节性T细胞数量;③免疫调节:减少IFN及TNF的释放、增加转化生长因子(TGF)释放;④铁清除:细胞铁动员、减少铁过载^[23]。法国最新研究显示不适合ATG的老年AA患者可获益于艾曲波帕,并且老年患者对艾曲波帕耐受性较好,与年轻患者相比死亡率并没有增加^[24]。

(4)其他治疗:其他治疗选择包括司坦唑醇/达那唑、阿伦单抗等。阿伦单抗单药可用于治疗难治/复发AA,但老年患者用药前需仔细评估其健康状况^[25]。细胞培养及小鼠实验均显示雄激素可以增强端粒酶基因的表达^[26-27]。近期一项前瞻性研究显示,大剂量达那唑可以改善端粒相关疾病患者的血细胞计数,并可能逆转加速的端粒损伤^[28]。司坦唑醇/达那唑可用于不能耐受CsA或对CsA无反应的男性患者^[29]。由于达那唑的男性化作用低于司坦唑醇,因此女性患者更适合应用达那唑。雄激素可导致肾毒性、肝脏肿瘤、情

绪改变、心衰、前列腺增大、血脂增高等,使用过程中应严密监测。

四、小结

老年AA发病率较高,其诊断及治疗均具有特殊性,在临床上应适当给予区别对待。期待未来能有更多关于该领域的前瞻性研究,为老年AA治疗提供选择依据,使老年AA的治疗更精准,以提高老年AA患者的生存率及生存质量。

参考文献

- [1] Young NS, Kaufman DW. The epidemiology of acquired aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (4):489-492. DOI: 10.3324/haematol.12855.
- [2] Montané E, Ibáñez L, Vidal X, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study [J]. *Haematologica*, 2008, 93(4):518-523. DOI: 10.3324/haematol.12020.
- [3] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2):187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [4] Vaht K, Göransson M, Carlson K, et al. Incidence and outcome of acquired aplastic anemia: real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000-2011 [J]. *Haematologica*, 2017, 102(10):1683-1690. DOI: 10.3324/haematol.2017.169862.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (1): 1- 5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [6] Tichelli A, Socié G, Henry- Amar M, et al. Effectiveness of immunosuppressive therapy in older patients with aplastic anemia. European Group for Blood and Marrow Transplantation Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. *Ann Intern Med*, 1999, 130 (3):193- 201. DOI: 10.7326/0003- 4819- 130- 3- 199902020-00004.
- [7] Contejean A, Resche- Rigon M, Tamburini J, et al. Aplastic anemia in the elderly: a nationwide survey on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):256-262. DOI: 10.3324/haematol.2018.198440.
- [8] Bennett JM, Orazi A. Diagnostic criteria to distinguish hypocellular acute myeloid leukemia from hypocellular myelodysplastic syndromes and aplastic anemia: recommendations for a standardized approach [J]. *Haematologica*, 2009, 94(2):264-268. DOI: 10.3324/haematol.13755.
- [9] Afable MG 2nd, Tiu RV, Maciejewski JP. Clonal evolution in aplastic anemia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011, 2011: 90-95. DOI: 10.1182/asheducation-2011.1.90.
- [10] Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia [J]. *Blood*, 2002, 99(9):3129-3135. DOI: 10.1182/blood.v99.9.3129.

- [11] Young NS. Aplastic Anemia[J]. N Engl J Med, 2018, 379(17): 1643-1656. DOI: 10.1056/NEJMra1413485.
- [12] Bacigalupo A. Antithymocyte globulin and cyclosporin: standard of care also for older patients with aplastic anemia [J]. Haematologica, 2019, 104(2):215-216. DOI: 10.3324/haematol.2018.207167.
- [13] Giammarco S, Peffault de Latour R, Sica S, et al. Transplant outcome for patients with acquired aplastic anemia over the age of 40: has the outcome improved? [J]. Blood, 2018, 131(17): 1989-1992. DOI: 10.1182/blood-2017-09-807859.
- [14] Tichelli A, Marsh JC. Treatment of aplastic anaemia in elderly patients aged > 60 years [J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(2):180-182. DOI: 10.1038/bmt.2012.224.
- [15] Killick SB, Cavenagh JD, Davies JK, et al. Low dose antithymocyte globulin for the treatment of older patients with aplastic anaemia [J]. Leuk Res, 2006, 30(12):1517-1520. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.02.003.
- [16] Kao SY, Xu W, Brandwein JM, et al. Outcomes of older patients (> or = 60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy [J]. Br J Haematol, 2008, 143(5): 738-743. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07389.x.
- [17] Peffault de Latour R, Tabrizi R, Marçais A, et al. Nationwide survey on the use of horse antithymocyte globulins (ATGAM) in patients with acquired aplastic anemia: A report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [J]. Am J Hematol, 2018, 93(5):635-642. DOI: 10.1002/ajh.25050.
- [18] Bacigalupo A, Oneto R, Schrezenmeier H, et al. First line treatment of aplastic anemia with thymoglobuline in Europe and Asia: Outcome of 955 patients treated 2001- 2012 [J]. Am J Hematol, 2018, 93(5):643-648. DOI: 10.1002/ajh.25081.
- [19] 李建平, 杨文睿, 李园, 等. ATG/ALG联合环孢素A治疗老年重型再生障碍性贫血16例疗效及安全性评估[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7): 607- 610. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.07.013.
- [20] Marsh J, Schrezenmeier H, Marin P, et al. Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporin alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporin for treatment of patients with nonsevere aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anaemia Working Party [J]. Blood, 1999, 93(7):2191-2195.
- [21] Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2012, 367(1):11- 19. DOI: 10.1056/NEJMoa1200931.
- [22] Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia [J]. N Engl J Med, 2017, 376(16):1540- 1550. DOI: 10.1056/NEJMoa1613878.
- [23] Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1):450-456. DOI: 10.1182/asheducation-2018.1.450.
- [24] Lengline E, Drenou B, Peterlin P, et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia [J]. Haematologica, 2018, 103(2):212- 220. DOI: 10.3324/haematol.2017.176339.
- [25] Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naïve, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia [J]. Blood, 2012, 119(2):345-354. DOI: 10.1182/blood-2011-05-352328.
- [26] Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, et al. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells [J]. Blood, 2009, 114(11):2236-2243. DOI: 10.1182/blood-2008-09-178871.
- [27] Bär C, Huber N, Beier F, et al. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres [J]. Haematologica, 2015, 100(10):1267-1274. DOI: 10.3324/haematol.2015.129239.
- [28] Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, et al. Danazol Treatment for Telomere Diseases [J]. N Engl J Med, 2016, 374(20):1922-1931. DOI: 10.1056/NEJMoa1515319.
- [29] Jaime-Pérez JC, Colunga-Pedraza PR, Gómez-Ramírez CD, et al. Danazol as first-line therapy for aplastic anemia [J]. Ann Hematol, 2011, 90(5):523- 527. DOI: 10.1007/s00277- 011-1163-x.

(收稿日期:2019-07-30)

(本文编辑:刘爽)