

单倍型造血干细胞移植治疗骨髓增生异常综合征的进展

王昱 黄晓军

Advances in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes Wang Yu, Huang Xiaojun

Corresponding author: Huang Xiaojun, Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China. Email: xjhrm@medmail.com.cn

骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)是一组起源于造血干细胞的克隆性疾病,表现为血细胞的减少,一系或多系的病态造血及无效造血,最终向白血病转化或表现为骨髓衰竭。近年来亲属配型不合(包括单倍型)造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)治疗恶性血液病尤其是在治疗急性白血病方面进展迅猛,对于不具备相合供者又需要接受异基因HSCT的MDS患者而言,单倍型供者或将成为造血干细胞的一个重要来源。本文就单倍型HSCT治疗MDS的进展做一综述。

一、MDS治疗原则

MDS是一种异质性很强的疾病。需根据MDS患者的预后分组,同时结合患者年龄、体能状况、治疗依从性等进行综合分析,选择治疗方案。低危组患者的治疗目标是改善造血功能、提高生活质量;相对高危组的治疗目标是延缓疾病进展、延长生存期和治愈。目前已经公认对于国际预后积分系统(IPSS)属于中危-2及以上的患者,应尽快行HSCT;对于低危或中危-1的患者,如伴有预后差的细胞遗传学改变、严重的血细胞减少(与重症再生障碍性贫血类似)或输血依赖者或病情出现进展也应考虑移植^[1-4]。

二、单倍型HSCT的发展使其成为治疗MDS的有效方法

对于不具备相合供者又需要接受异基因HSCT的MDS患者而言,亲属配型不合(包括单倍型)供者成为造血干细胞的一个重要来源^[5-6]。

1. 早期单倍型HSCT疗效:有关MDS进行亲缘单倍体移植的报道较少。本世纪初欧洲骨髓移植登记组(EBMT)报道了20世纪八、九十年代MDS移植资料,包括91例HLA基因配型不合的亲属间移植,采用传统移植方式(即应用以

往同胞HLA全合类似的预处理方案,采用保留T细胞的骨髓或外周血干细胞作为移植物的移植方式),3年无病生存(DFS)率为28%,相关死亡率(TRM)为66%,疾病状态 and HLA匹配程度是影响疗效的因素^[7];同年de Witte等^[8]报道了HLA基因配型不合的亲属间移植治疗79例患者的资料,中位年龄32岁,15%原发植入失败,3年DFS率为31%,TRM为62%。以上结果显示早期单倍型HSCT疗效欠佳,TRM高,患者生存率低。

2. 体外去T单倍型HSCT疗效:鉴于研究初期极高的合并症发生率,单倍型HSCT治疗MDS一度被视为禁区,国内外学者梦想能够跨越HLA屏障,提高单倍型HSCT治疗MDS的疗效。2010年MD安德森肿瘤中心(MDACC)报道了富含CD34⁺细胞的体外去除T细胞(去T)的降低剂量预处理(RIC)单倍型HSCT治疗28例MDS患者的资料,79%获得植入,1年TRM为32%,复发率为44%,移植前幼稚细胞小于15%的12例患者总生存(OS)率为42%,但大于15%的患者无一例存活^[9]。可见采用体外去T方式进行单倍型HSCT治疗MDS,仅部分克服HLA不合免疫屏障,与早年的传统移植相比疗效提升有限。

3. 非体外去T单倍型HSCT尤其是“北京方案”疗效:北京大学血液病研究所应用含G-CSF和抗胸腺球蛋白(ATG)的预处理方案(“北京方案”)进行单倍型HSCT,治疗36例高危MDS患者,所有患者获得粒细胞植入,HLA不合位点数不影响重症急性移植物抗宿主病的发生,移植后2年DFS率为65%,TRM为25%,复发率为19%;移植前病程<7个月的患者预后更好(89%对43%)^[10]。

移植后环磷酰胺(PTCY)方案近年来成为单倍型HSCT的热点之一。MDACC报道采用此方案治疗32例MDS/急性髓系白血病(AML)患者的疗效,中位年龄52岁,97%获得粒细胞植入,1年TRM为24%,复发率为33%,3年DFS率为30%^[11]。韩国学者也报道过采用非体外去T的RIC单倍型HSCT治疗MDS患者的结果^[12]。Shin等^[13]报道了采用RIC非体外去T单倍型HSCT治疗60例MDS患者的疗效,中位年龄48岁,95%获得粒细胞植入,4年DFS率、复发率、TRM分别为42%、35%和23%。可见虽然非体外去T的PTCY模式或RIC-ATG模式降低了TRM,但复发率仍相当可观,因此导致与体外去T移植相比,DFS率并未得到显著提升。

由此可见,采用“北京方案”进行单倍型HSCT治疗中高危MDS疗效看似优于体外去T或PTCY单倍型HSCT模式,但必须承认,由于中国的独生子女政策,以上“北京方案”报道中的患者比PTCY模式中更加年轻,不过与早年体外去T

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.04.019

基金项目:国家自然科学基金(81530046、81230013、81400143);北京市科技计划项目(Z141100000214011)

作者单位:100044 北京大学人民医院、北京大学血液病研究所

通信作者:黄晓军,Email:xjhrm@medmail.com.cn

单倍型 HSCT 报道中的年龄相似。以上结果表明,单倍型 HSCT 的进展,为 MDS 患者提供了更多的选择机会,争取了移植时间,初步结果是令人鼓舞的。

三、单倍型 HSCT 可以作为治疗 MDS 理想的替代供者选择

如前所述,单倍型 HSCT 的进展,使其可用于 MDS 的治疗。那么,单倍型 HSCT 对 MDS 患者长期预后会产生怎样的影响?

1. 早期单倍型 HSCT 与同胞全相合 HSCT 治疗 MDS 疗效比较:2000 年 de Witte 等^[7]分析了 1 378 例 MDS 患者资料,其中包括接受同胞全相合(885 例)、非血缘(198 例)及亲属不合 HSCT(91 例)者,3 年 DFS 率分别为 36%、25%和 28%。随后,de Witte 等^[8]对 MDS 患者接受亲属不合 HSCT(58 例)与非血缘 HSCT(78 例)进行比较,3 年 DFS 率分别为 23%和 28%,复发率分别为 18%和 29%,TRM 分别为 72%和 61%。结果表明,同胞全相合 HSCT 是早期治疗 MDS 的首选,在没有同胞全相合供者的情况下,亲属不合与非血缘 HSCT 疗效相近。

2. 非体外去 T 单倍型 HSCT 与同胞全相合 HSCT 治疗进展期 MDS 疗效比较:黄晓军等^[14]对 219 例“北京方案”单倍型 HSCT 与 78 例非血缘 HSCT 治疗恶性血液病(包括 MDS)的疗效进行比较,结果显示疗效相当。MDACC 比较了 227 例 MDS/AML 患者接受同胞全相合(87 例)、非血缘(108 例)及单倍型 HSCT(32 例,PTCY 方案),3 年 DFS 率分别为 36%、27%和 30%($P=0.120$)^[11]。最近,我们报道的一项多中心前瞻临床研究结果显示,对处于第 1 次完全缓解期的 AML-(CR1)患者,单倍型 HSCT 可获得与同胞全相合 HSCT 等同的疗效^[15]。

为了回答 MDS 患者能否选择单倍型 HSCT 作为替代供者移植治疗的问题,我们进行了大规模、多中心、基于登记组资料的研究。我们对中国 HSCT 登记组的 10 年 MDS 患者资料进行分析,HSCT 类型:136 例为 3/6 相合单倍型,90 例为 4~5/6 相合单倍型,228 例为同胞全相合,移植后 28 d 粒细胞植入率分别为 95%、96%和 95%($P=0.520$),4 年 DFS 率分别为 58%、63%和 71%($P=0.140$),OS 率分别为 58%、63%和 73%($P=0.070$),复发率分别为 6%、7%和 10%($P=0.360$),TRM 分别为 34%、29%和 16%($P<0.01$)。亚组分析显示,对于进展期 MDS 患者,接受单倍型 HSCT 与同胞全相合 HSCT 的 TRM 及 OS 率相当(P 值分别为 0.100 和 0.220);对于高龄转白血病患者,单倍型 HSCT 者复发率低于同胞全相合 HSCT 者(21%对 44%, $P=0.060$),说明前者较后者具有更强的抗白血病作用,这与我们既往对难治/复发白血病的分析结论一致;对于高龄 MDS 患者,单倍型子女供者 HSCT 的 OS 率与同胞全相合 HSCT 相似(56%对 57%, $P>0.05$),高于单倍型同胞供者 HSCT(56%对 22%, $P<0.01$)^[17]。与之呼应,EBMT 分析了 719 例高龄 MDS 患者资料,接受非血缘 HSCT 供者年龄小于 30 岁、供者年龄大于 30 岁及同胞全相合 HSCT 患者的 OS 率分别为 40%、24%和 33%($P=0.040$),提示

对于高龄 MDS 患者,替代供者中应选择年轻供者,其疗效与高龄的同胞全相合供者疗效相近^[18]。

3. 影响单倍型 HSCT 治疗 MDS 疗效的因素分析:从上述大型中国登记组资料中分析影响 MDS 患者移植疗效的因素,结果显示与全相合 HSCT 类似,疾病状态及 IPSS 评分是影响其复发、DFS 和 OS 率的独立因素^[16,19,21]。高龄(>50 岁)是影响 TRM、DFS 和 OS 率的独立因素^[16,22]。骨髓 HSCT 相对于外周血 HSCT 慢性移植物抗宿主病(GVHD)的发生率更低^[16,23]。其他如合并症指数^[24-25]、铁负荷^[26]等公认的影响因素由于资料的不完备未能进行相关分析。亚组分析显示,诊断到移植的时间(>12 个月)是影响单倍型 HSCT 患者 TRM 的危险因素^[16],而对同胞全相合 HSCT 患者的 TRM 无显著影响^[7,16,21];诊断到移植时间>12 个月的比例在疾病早期 MDS 单倍型 HSCT 患者中的比例超过 50%,而在进展期 MDS 单倍型 HSCT 患者中只占 17%;这部分解释了为什么单倍型与同胞全相合 HSCT 在 TRM 方面只在疾病早期 MDS 患者中有显著差异,也提示拟行单倍型 HSCT 的 MDS 患者,一旦有前述适应证更应尽早进行移植。分析移植前化疗对于进展期 MDS 疗效的影响发现,化疗并未带来益处,甚至接受化疗的患者与未接受化疗的患者相比,复发率更高,DFS 率更低;进一步分析显示,化疗达到缓解者与未化疗者疗效相近,明显优于化疗未达到缓解者^[16]。近年来,多数学者倾向于不经诱导化疗直接接受移植^[16,19,27],以往认为移植前化疗与否与移植疗效有关,目前看来其差异很可能是通过移植前化疗筛选出了治疗敏感的患者,并不能单纯归功于化疗。且移植前化疗可使部分患者因不良反应或感染失去移植机会。

4. 单倍型供者可以作为治疗 MDS 理想的替代性选择:国际骨髓移植登记处(CIBMTR)最新公布的 2003-2013 年接受同胞全相合和非血缘 HSCT 的 MDS 患者分别为 2 586 例和 3 875 例,疾病早期和进展期移植后 3 年 OS 率分别为 53%对 44%和 49%对 39%;Majhail 等^[28]报道 RIC 治疗 98 例 55 岁以上 AML/MDS 患者,接受同胞相合 HSCT(38 例)和接受脐血 HSCT(60 例)患者的 3 年 OS 率分别为 37%和 31%。我国 HSCT 登记组资料与国外登记组资料均显示,对于 MDS 患者,同胞全相合供者仍是首选;没有同胞全相合供者时,单倍型供者是一个非常理想的替代性选择,且与非血缘 HSCT 疗效相当或更优;尤其对于进展期 MDS 更是取得了与同胞全相合 HSCT 相同的疗效,不增加 TRM,且对于高危患者还有潜在的更强的抗肿瘤效应;替代供者中尽可能选择年轻的供者。进一步降低 TRM 仍是今后的研究方向。

四、单倍型 HSCT 时代或将改变 MDS 患者的治疗选择

NCCN 和欧洲白血病网(ELN)指南推荐的 MDS 移植适应证如前所述,此推荐基于有相合供者的推荐^[5-6]。然而,需要进行移植的患者,如果因为没有相合供者而采用其他治疗手段,预后很不理想。MDACC 回顾性分析了 856 例 IPSS 低危和中危-1 患者的资料并进行评分,评分高的中位生存期 14 个月,提示在这类低危患者中也有相当一部分需要尽早进行

移植^[4]。Prébet等^[29]报道去甲基化药物治疗失败的患者,如果用最好的支持治疗,中位生存期为4个月;而如果进行异基因HSCT,中位生存期可延长至20个月,是所有治疗方式中生存期最长的。对于缺乏同胞全相合供者的MDS患者,替代供者移植是有效的治疗手段。与非血缘HSCT相比,单倍型亲缘HSCT更经济、快捷、可行,在再次应用供者细胞进行免疫治疗等方面更有优势。供者来源呈多样化,理论上需要移植的MDS患者都应有机会行异基因HSCT。因此,Platzbecker^[30]在美国血液学年会上提出:有无供者将不再是MDS患者是否考虑移植的判断标准,从而有可能改变MDS患者的治疗选择。

根据CIBMTR和EBMT的最新统计,MDS占异基因HSCT总数的15%,仅次于急性白血病^[31]。我国HSCT登记组的资料显示,2015年全国共有332例MDS患者行异基因HSCT,占异基因HSCT总数的8%;其中单倍型HSCT者152例(46%),为所有供者来源的第1位。基于单倍型HSCT的发展及其特点,越来越多的需要移植的MDS患者在无配型相合供者的情况下,有机会选择单倍型HSCT进行治疗,未来有可能彻底改变国际指南对于MDS患者异基因HSCT适应证的治疗选择。

综上,单倍型HSCT在世界范围内成功开展,结束了供者来源缺乏的时代。对于MDS患者,应结合危险度评分,考虑供者的可用性及获得供者的速度。全相合同胞供者仍是目前的首选供者,在没有同胞全相合供者的情况下,单倍型HSCT成为MDS患者非常理想的替代治疗选择,尤其对于进展期MDS患者更是如此。单倍型HSCT的发展为提高疾病控制提供了一个理想的研究平台,今后应结合患者本身相关因素,如年龄、合并疾病情况、铁负荷等进行研究,使单倍型HSCT在治疗MDS及其他疾病中更加安全、有效。

参考文献

- [1] de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial [J]. *Haematologica*, 2010, 95(10): 1754-1761. DOI: 10.3324/haematol.2009.019182.
- [2] Garcia-Manero G, Shan J, Faderl S, et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome [J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 538-543.
- [3] Greenberg PL, Attar E, Bennett JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: myelodysplastic syndromes [J]. *J Natl Compr Cane Netw*, 2011, 9(1): 30-56.
- [4] Malcovati L, Hellström-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European Leukemia Net [J]. *Blood*, 2013, 122(17): 2943-2964. DOI: 10.1182/blood-2013-03-492884.
- [5] Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center [J]. *Cancer*, 2013, 119(5): 978-985. DOI: 10.1002/ncr.27761.
- [6] Chang YJ, Huang XJ. Improving the clinical outcome of unmanipulated haploidentical blood and marrow transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 Suppl 2: S21-23. DOI: 10.1038/bmt.2015.90.
- [7] de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. *Br J Haematol*, 2000, 110(3): 620-630.
- [8] de Witte T, Pikkemaat F, Hermans J, et al. Genotypically nonidentical related donors for transplantation of patients with myelodysplastic syndromes: comparison with unrelated donor transplantation and autologous stem cell transplantation [J]. *Leukemia*, 2001, 15(12): 1878-1884.
- [9] Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, et al. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(3): 429-436. DOI: 10.1038/bmt.2009.189.
- [10] Chen Y, Liu K, Xu L, et al. HLA-mismatched hematopoietic SCT without in vitro T-cell depletion for myelodysplastic syndrome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(8): 1333-1339. DOI: 10.1038/bmt.2009.351.
- [11] Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen-matched unrelated and related donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 1975-1981. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.
- [12] Lee KH, Lee JH, Lee JH, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA-haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2011, 118(9): 2609-2617. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339838.
- [13] Shin SH, Kim JH, Jeon YW, et al. Feasible outcomes of T cell-replete haploidentical stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(2): 342-349. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.031.
- [14] Huang XJ, Xu LP, Liu KY, et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable to unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(14): 4777-4783. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0691.
- [15] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. *Blood*, 2015, 125(25): 3956-3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
- [16] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for

- myelodysplastic syndrome: registry- based comparison with identical sibling transplant [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (10): 2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [17] Wang Y, Liu DH, Xu LP, et al. Superior graft-versusleukemia effect associated with transplantation of haploidentical compared with HLA-identical sibling donor grafts for high risk acute leukemia: a historical comparison [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17 (6): 821- 830. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.08.023.
- [18] Kröger N, Zabelina T, de Wreede L, et al. Allogeneic stem cell transplantation for older advanced MDS patients: improved survival with young unrelated donor in comparison with HLA-identical siblings [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (3): 604- 609. DOI: 10.1038/leu.2012.210.
- [19] Onida F, Brand R, van Biezen A, et al. Impact of the International Prognostic Scoring System cytogenetic risk groups on the outcome of patients with primary myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic stem cell transplantation from human leukocyte antigen- identical siblings: a retrospective analysis of the European Society for Blood and Marrow Transplantation- Chronic Malignancies Working Party [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (10): 1582- 1590. DOI: 10.3324/haematol.2014.106880.
- [20] Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS [J]. *Blood*, 2012, 120 (7): 1398-1408. DOI: 10.1182/blood-2012-04-423046.
- [21] Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia [J]. *Blood*, 2002, 100 (6): 1997-2004.
- [22] de Witte T, Brand R, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with refractory anaemia with matched related and unrelated donors: delay of the transplant is associated with inferior survival [J]. *Br J Haematol*, 2009, 146 (6): 627-636. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07809.x.
- [23] Pidala J, AnaseUi C, Kharfan- Dabaja MA, et al. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15 (11): 1415-1421. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.07.009.
- [24] Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (27): 4246-4254.
- [25] Raimondi R, Tosetto A, Oneto R, et al. Validation of the Hematopoietic Cell Transplantation- Specific Comorbidity Index: a prospective, multicenter GITMO study [J]. *Blood*, 2012, 120 (6): 1327-1333. DOI: 10.1182/blood-2012-03-414573.
- [26] Lim ZY, Fiaccadori V, Gandhi S, et al. Impact of pre-transplant serum ferritin on outcomes of patients with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia receiving reduced intensity conditioning allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Leuk Res*, 2010, 34 (6): 723-727. DOI: 10.1016/j.leukres.2009.
- [27] Oran B, Kongim P, Popat U, et al. Cytoogenetics, donor type, and use of hypomethylating agents in myelodysplastic syndrome with allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (10): 1618- 1625. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.022.
- [28] Majhail NS, Brunstein CG, Shanley R, et al. Reduced-intensity hematopoietic cell transplantation in older patients with AML/ MDS: umbilical cord blood is a feasible option for patients without HLA- matched sibling donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47 (4): 494-498. DOI: 10.1038/bmt.2011.114.
- [29] Prébet T, Gore SD, Esterni B, et al. Outcome of high- risk myelodysplastic syndrome after azacitidine treatment failure [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (24): 3322- 3327. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.8135.
- [30] Platzbecker U. Who benefits from allogeneic transplantation for myelodysplastic syndromes?: new insights [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2013, 2013: 522- 528. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.522.
- [31] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (6): 786-792. DOI: 10.1038/bmt.2016.20.

(收稿日期:2016-09-19)

(本文编辑:刘志红)