

- [J]. Pathol Oncol Res, 2019, 25(4):1615-1620. DOI: 10.1007/s12253-019-00607-2.
- [9] Chari A, Romanus D, Palumbo A, et al. Randomized Clinical Trial Representativeness and Outcomes in Real-World Patients: Comparison of 6 Hallmark Randomized Clinical Trials of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(1): 8-17.e16. DOI: 10.1016/j.clml.2019.09.625.
- [10] Maouche N, Kishore B, Jenner MW, et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone is effective and well tolerated in multiply relapsed (≥ 2 nd relapse) refractory myeloma: a multicenter real world UK experience [J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(6): 1396-1404. DOI: 10.1080/10428194.2020.1864355.
- [11] Hájek R, Minařík J, Straub J, et al. Ixazomib-lenalidomide-dexamethasone in routine clinical practice: effectiveness in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Future Oncol, 2021, 17(19): 2499-2512. DOI: 10.2217/fon-2020-1225.
- [12] Minarik J, Pika T, Radocha J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):73. DOI: 10.1186/s12885-020-07732-1.
- [13] Cohen YC, Magen H, Lavi N, et al. Ixazomib-based regimens for relapsed/refractory multiple myeloma: are real-world data compatible with clinical trial outcomes? A multi-site Israeli registry study [J]. Ann Hematol, 2020, 99(6):1273-1281. DOI: 10.1007/s00277-020-03985-9.
- [14] Richardson PG, Zweegman S, O'Donnell EK, et al. Ixazomib for the treatment of multiple myeloma [J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(17): 1949-1968. DOI: 10.1080/14656566.2018.1528229.
- [15] Avet-Loiseau H, Bahlis NJ, Chng WJ, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients [J]. Blood, 2017, 130(24):2610-2618. DOI: 10.1182/blood-2017-06-791228.
- [16] Ixazomib, Daratumumab, and Low-Dose Dexamethasone in Frail Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The Hovon 143 Study [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(25):2758-2767. DOI: 10.1200/JCO.20.03143.
- [17] Krishnan A, Kapoor P, Palmer JM, et al. Phase I/II trial of the oral regimen ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. Leukemia, 2018, 32(7):1567-1574. DOI: 10.1038/s41375-018-0038-8.
- [18] Takakuwa T, Yamamura R, Ohta K, et al. Outcomes of ixazomib/lenalidomide/dexamethasone for multiple myeloma: A multicenter retrospective analysis [J]. Eur J Haematol, 2021, 106(4): 555-562. DOI: 10.1111/ejh.13586.

(收稿日期:2021-12-12)

(本文编辑:律琦)

减低强度预处理单份非血缘脐血干细胞移植 治疗范可尼贫血 3 例并文献复习

刘丽娜 宋阔迪 汤宝林 皖湘 耿良权 姚雯 孙光宇 刘会兰 朱小玉 孙自敏
中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)血液科,合肥 230001

通信作者:孙自敏,Email:zmsun_vip@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81470350);“科大新医学”联合基金创新团队项目(WK911000001);安徽省高校协同创新项目(GXXT-2019-042)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.012

The reduced intensity conditioning of single umbilical cord blood transplantation in the treatment of Fanconi anemia: a report of three cases and literature review

Liu Lina, Song Kaidi, Tang Baolin, Wan Xiang, Geng Liangquan, Yao Wen, Sun Guangyu, Liu Huilan, Zhu Xiaoyu, Sun Zimin

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China (Anhui Provincial Hospital), Hefei 230001, China

Corresponding author: Sun Zimin, Email: zmsun_vip@163.com

范可尼贫血(Fanconi anemia, FA)是一种罕见的常染色体隐性遗传性血液病。1988年,Gluckman等^[1]在法国巴黎

圣路易医院采用HLA相合同胞脐血干细胞移植治疗1例5岁的FA患儿并获得成功,从此拉开了脐血干细胞移植治疗白

血病、骨髓衰竭性疾病以及一些先天性疾病的序幕。国内采用非血缘脐血干细胞移植治疗 FA 未见报道。本中心采用减低强度预处理单份非血缘脐血干细胞移植成功治疗 3 例 FA 患者,报告如下。

病例资料

例 1,男,12 岁,自幼全血细胞减少,2012 年(6 岁)诊断 FA,诊断时 HGB 89 g/L,PLT $24 \times 10^9/L$,FANCD2 基因杂合突变、ITGB2 基因突变和 MPL 基因突变阳性。2018 年 5 月就诊于我院,因缺乏同胞相合供者,拟行脐血干细胞移植。预处理方案:氟达拉滨(Flu) $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,-6 d ~ -2 d,环磷酰胺(Cy) $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,-5 d ~ -2 d,全身照射(TBI)3 Gy,-7 d。预防移植植物抗宿主病(GVHD)方案:环孢素 A(CsA) $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉点滴,-1 d 开始,霉酚酸酯(MMF) $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分次口服,+1 d 开始。2018 年 9 月 7 日回输脐血干细胞(高分辨 HLA 配型 5/6、7/8、9/10、9/12 位点相合),总有核细胞数(TNC)为 $1.84 \times 10^7/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $1.3 \times 10^6/\text{kg}$ 。+12 d 中性粒细胞植入,+25 d 血小板植入。+14 d 供者细胞嵌合率为 99.7%,出现 I 度急性 GVHD(皮疹),加用甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 后好转;+32 d 巨细胞病毒(CMV)DNA 3.49×10^3 /拷贝数;+33 d 发生出血性膀胱炎,加用碳酸氢钠、利尿剂及免疫抑制剂减量后好转。移植后 1 年停用免疫抑制剂,移植后 3 年血常规、骨髓正常,致病基因阴性,已上中学。

例 2,女,10 岁。自幼“全血细胞减少”,2015 年(7 岁)诊断 FA,诊断时 HGB 58 g/L,PLT $14 \times 10^9/L$,FANCA 基因杂合突变,外周血染色体核型分析示 16 号染色体断裂异常,输血依赖。2018 年 7 月就诊我院,无同胞相合供者,拟行脐血干细胞移植,预处理及预防 GVHD 方案同例 1。2018 年 10 月 31 日回输脐血(HLA 5/6、6/8、8/10、10/12 位点相合),TNC $7.06 \times 10^7/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $4.02 \times 10^6/\text{kg}$ 。+21 d 粒细胞植入,+30 d 血小板植入。+14 d 供者细胞嵌合率为 96.9%;+17 d 发热,面颈部出现皮疹,加用甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗,皮疹控制不佳并出现腹泻,加用巴利昔单抗及甲氨蝶呤后症状好转;+27 d 查 CMV-DNA 1.01×10^3 /拷贝数,+43 d 查 CMV-DNA 1.0×10^4 /拷贝数,加用更昔洛韦等抗病毒治疗后转阴。移植后 6 个月停用免疫抑制剂,移植后 7 个月发生慢性 GVHD(口腔溃疡),加用甲泼尼龙 12 mg/d,症状控制后减停。随访至移植后 3 年,血常规、骨髓象及染色体核型均正常,已上学。

例 3,女,4 岁。自幼“左手六指伴全血细胞减少”,2019 年(2 岁)诊断 FA,FANCE 基因错义突变阳性,输血依赖。无同胞相合供者,拟行脐血干细胞移植。预处理及预防 GVHD 方案同例 1,2020 年 5 月回输脐血(HLA 6/6、8/8、10/10、10/12 位点相合),TNC $7.5 \times 10^7/\text{kg}$,CD34⁺细胞 $5.6 \times 10^6/\text{kg}$ 。+15 d 粒细胞植入,+14 d 血小板植入。+3 d 发热,+6 d 出现皮疹,给予甲泼尼龙治疗后症状缓解;+11 d CMV-DNA 1.25×10^3 /拷贝数,+22 d CMV-DNA 3.16×10^3 /拷贝数;+14 d 供者细胞嵌合率为 100%。移植后 6 个月停用免疫抑制剂,移植后

1 年随访血常规、骨髓正常,致病基因转阴,无慢性 GVHD,患儿已上幼儿园。

讨论及文献复习

1988 年世界上首例采用同胞脐血干细胞移植治疗 1 例 5 岁 FA 患儿获得成功,+22 d 粒细胞植入,发生 I 度急性 GVHD(皮肤),+47 d 好转,无慢性 GVHD,患者此后生长发育正常,成年后结婚生子^[1]。

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是根治 FA 的最好方法,但是大多数 FA 患者缺乏 HLA 相合同胞供者,因此替代供者移植是近几十年来学者研究的热点。无关供者骨髓移植(BMT)曾是 FA 患者的治疗选择^[2],但是 GVHD 发生率和治疗相关死亡率较高,总生存(OS)率仅为 30%,25%~30%的患者出现植入失败(GF),50%~70%的患者出现预处理不良反应、GVHD 和感染等并发症^[3]。随着移植技术的改进,2015 年明尼苏达大学报道 2006 至 2012 期间采用 TBI+Flu+Cy+ATG 预处理方案治疗 48 例 FA 患者(BMT 32 例、脐血干细胞移植 16 例),移植后 3 年 OS 率为 94%^[3]。Gluckman 等^[4]回顾性分析了 93 例行脐血干细胞移植的 FA 患者,中位移植年龄为 8.6(1~45)岁,得出预处理方案中加入 Flu 可使粒细胞植入率明显提高的结论。

提高 FA 患者移植疗效需要解决二个问题,一是提高植入率,二是降低移植相关死亡率。对于 FA 患者发病时多伴有脏器损伤,输血依赖导致铁过载进一步加重脏器损伤和感染的发生。本研究的 3 例患儿移植前均有输血依赖。我们使用 HLA 高分辨配型 $\geq 5/6$ 个位点相合脐血作为干细胞来源并采用减低强度预处理方案,GVHD 预防方案未使用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)以保护脐血中有限的 T 淋巴细胞,3 例患儿均获得稳定造血重建,移植后无严重并发症发生,如正常儿童一样上学及生活,提示单份脐血干细胞移植可作为无同胞相合供者 FA 患儿的替代选择。

参考文献

- [1] Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling[J]. N Engl J Med, 1989, 321 (17): 1174-1178. DOI: 10.1056/NEJM198910263211707.
- [2] Wagner JE, Eapen M, MacMillan ML, et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia [J]. Blood, 2007, 109 (5): 2256-2262. DOI: 10.1182/blood-2006-07-036657.
- [3] MacMillan ML, DeFor TE, Young JA, et al. Alternative donor hematopoietic cell transplantation for Fanconi anemia [J]. Blood, 2015, 125 (24): 3798-3804. DOI: 10.1182/blood-2015-02-626002.
- [4] Gluckman E, Rocha V, Ionescu I, et al. Results of unrelated cord blood transplant in fanconi anemia patients: risk factor analysis for engraftment and survival[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(9): 1073-1082. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.05.015.

(收稿日期:2021-09-10)

(本文编辑:徐茂强)