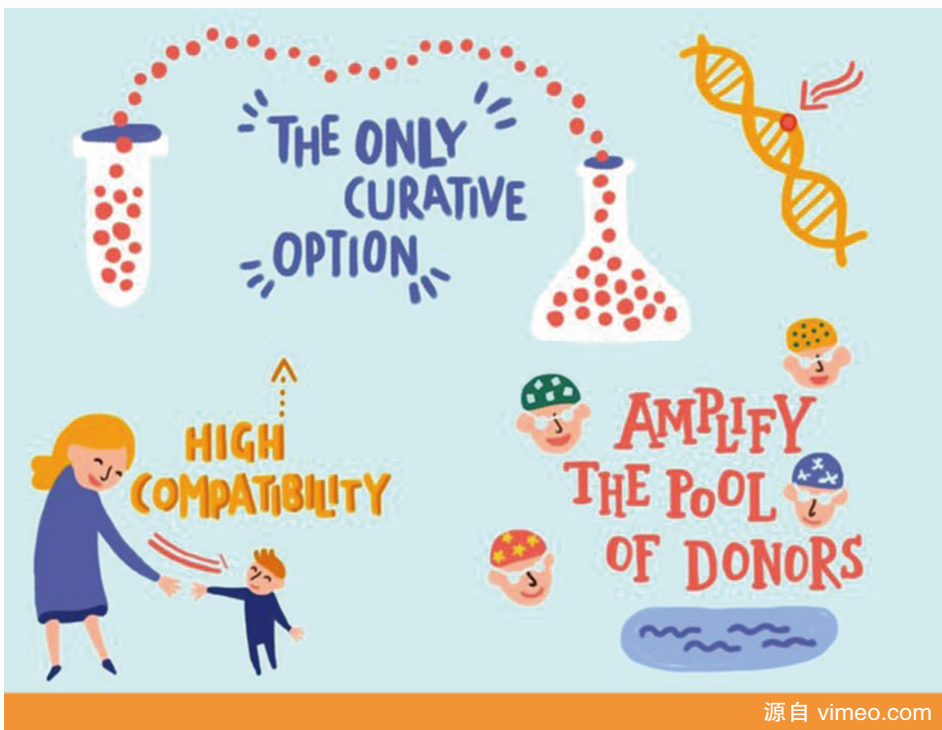


黄晓军领衔单倍型造血干细胞移植多中心研究荣登 Blood 杂志 迈向人人都有移植供者的新时代

▲ 本报记者 李玉梅 特约记者 吕萌

近日，由北京大学人民医院黄晓军教授领衔的前瞻、多中心临床试验——“急性髓系白血病第一次缓解期单倍型与同胞全合造血干细胞移植疗效对比”研究成果在国际血液学领域的顶级学术期刊《血液》发表。该项研究发现，对于第一次缓解期的中高危急性髓系白血病，亲缘单倍型移植与同胞相合移植等同疗效。（Blood. 2015 年 5 月 4 日在线版）

该研究论文的第一作者是北京大学人民医院王昱副主任医师和南方医科大学南方医院刘启发教授，通讯作者为黄晓军教授和苏州大学第一附属医院吴德沛教授。该研究得到了国家自然科学基金重点项目、北京大学—清华大学生命科学联合中心、江苏省高校血液学协同创新中心等多项科研基金的资助。



单倍型造血干细胞移植供者选择机会多，可是“父母供子女”，也可是“子女供父母”。在无 HLA 相合供者的情况下，亲缘单倍型造血干细胞移植或是唯一可治愈恶性血液病的替代方法。

研究者说



黄晓军 教授

针对世界再生医学、供者来源匮乏这一共性难题，“北京模式”单倍型移植从无到有，从单中心研究到多中心研究，从中国走向全世界，成为覆盖全球 50% 以上病例的主流移植模式，为“人人都有移植供者的新时代”奠定了基础。单倍型移植的成功不仅植根于扎实的临床免疫学研究和确凿的疗效，更要获得高水平的循证医学证据，方能成为国际主流模式，影响并完善一线指南。

北京大学人民医院、苏州大学第一附属医院、南方医科大学南方医院作为中国异基因造血干细胞移植的“佼佼者”（2014 年分别完成 568、315、150 例），单倍型移植技术高度同源、体系规范，是促进该项多中心研究顺利开展的中坚力量。通过该研究，单倍型移植必将进一步巩固其白血病一线替代治疗地位，为更大范围地推广应用奠定基础，彻底解决供者来源匮乏之问题。

研究成果“来龙去脉”

异基因造血干细胞移植（allo-HSCT）是治愈恶性血液病的最有效方法之一，多年来仅限于白细胞分化抗原（HLA）相合同胞或无关供者。同胞供者相合机率为 25%，独生子女国情使找到供者的机率大幅降低；中华骨髓库找到无关供者的机率仅为 11%。供者来源匮乏是造血干细胞移植领域的世界性难题。

近 10 年来，黄晓军团队发展和完善了国际原创的单倍型移植技术体系——“北京模式”，单中心研究显示单倍型移植达到与非血缘供者移植等同的疗效（Clin Cancer Res 2009），对急性髓系白血病第一次缓解期疗效优于化疗（Blood 2012）。该模式也成为国际公认的模式，得到了全国 50 余家移植中心及意大利、以色列等十余家海外中心应用（Blood 2013），覆盖全球 50% 以上单倍型移植病例（Blood 2014, Rupert Handgretinger

教授同期述评）。

中华医学会血液学分会造血干细胞移植应用学组对全国 60 余家主要移植中心的登记显示，2013 年和 2014 年全国单倍型移植病例占全部异基因造血干细胞移植比例分别达 40.2%、47.9%，全面超越同胞相合移植（37.6%、34.5%），成为我国排名首位的造血干细胞移植来源。

单倍型移植广泛应用随之带来新的科学问题：对于急性髓系白血病第一次缓解期，单倍型移植是否可作为一线替代治疗选择？

多中心、前瞻、随机对照注册研究无疑是提供高级别循证医学证据的上佳选择，但是受限于供者来源（患者无同胞相合供者），不易开展相合移植；与单倍型移植的随机对照研究；而既往的单中心前瞻研究已显示，单倍型移植对于化疗有明显的优越性，再组织随机对照研究不符合伦理原则。在这种

情况下，如何提供单倍型移植作为一线治疗选择的高水平循证医学证据呢？

北京大学人民医院、苏州大学第一附属医院、南方医科大学南方医院自 2010—2013 年组织了多中心前瞻临床试验：急性髓系白血病第一次缓解期连续病例，如果患者有同胞相合供者或 HLA 8/10 以上相合非血缘供者，则进行同胞相合或非血缘移植；其他患者则进行亲缘单倍型移植。研究最终入组 231 例单倍型及 219 例同胞相合病例，3 年无病生存率分别达到 74% 和 78%（ $P=0.34$ ），3 年总生存率达到 79% 和 82%（ $P=0.36$ ），3 年累积复发率同为 15%（ $P=0.98$ ），非复发死亡率为 13% 和 8%（ $P=0.13$ ）。结果表明，单倍型移植可获得与同胞相合移植等同的疗效，从而进一步确立了其一线替代治疗地位。

新闻速递

头颈部肿瘤：EPO 无益，或有害

开放标签、Ⅲ期、随机 RTOG 9903 试验的长期结果表明，对于头颈部鳞状细胞癌（HNSCC）患者，放疗加用促红细胞生成素（EPO）无益，还可能有害。（Int J Rad Oncol Biol Phys. 2015;91:907）

肿瘤低氧治疗或可提高 HNSCC 患者的血红蛋白水平，同时为肿瘤细胞提供更多氧气、增强放疗效果。但是，这一设想并未获得成功。2007 年发表最初结果（Int J Rad Oncol Biol Phys. 2007;69:1008）显示，在明确放疗基础上加用 EPO 并未改善转归。“这一结果出乎意料。因 EPO 潜在有害，使研究提前停止。”文章主要作者、加拿大麦吉尔大学医疗中心 George

Shenouda 表示。

RTOG 9903 试验纳入 148 例 HNSCC 患者，其治疗前血红蛋白水平为 9.0~13.5 g/dl、体能状态评分为 0~2 分。141 例患者可评估。

研究中生存患者中位随访时间为 7.95 年，而所有患者中位随访时间为 3.33 年。尽管患者使用 EPO 后的血红蛋白水平较基线值有所升高，但差异无统计学意义，甚至未用 EPO 患者转归改善趋势更好。不能排除 EPO 或存在有害作用。

EPO 使用者与未使用者 5 年局部复发率分别为 46.2% 和 39.4%。放疗 + EPO 对比放疗的多因素 HR 为 1.40。化疗对局部复发率无影响。EPO 使用者 5 年局部无进展生存率为 31.5%，

而 EPO 未使用者为 37.6%。EPO 使用者 5 年总生存率为 36.9%，而 EPO 未使用者为 38.2%。两组远处转移率分别为 15.6% 和 14.5%。

“认识到 EPO 是一种生长因子很重要，它可能刺激肿瘤细胞生长，而致肿瘤控制率降低。因此，需开展严格设计的临床试验，来解决如何治疗肿瘤患者的贫血。”Shenouda 指出。

社评作者、美国斯坦福大学 Todd A. Aguilera 和 Amato J. Giaccia 指出，肿瘤缺氧早被公认为“放疗敌人”，而多年来有效靶向它的能力未提高，由此看来，EPO 或是靶向缺氧的错误方法。未来缺氧相关靶点或可放在某些低氧诱导因子上。

（编译 辛迪）