

儿童急性白血病半相合移植技术获肯 “北京方案”为儿童解决供体来源

▲北京大学人民医院血液研究所 程翼飞



程翼飞 教授

北京方案疗效安全可靠

由北京大学人民医院血液研究所的“北京方案”及环磷酰胺后置（PTCY）治疗模式是过去的5~10年中广泛使用的两个半相合移植的技术途径。目前亲缘半相合移植已经在成人急性白血病患者中得到广泛应用，国内外半相合移植例数逐年上升，那么半相合移植在儿童患者中的疗效如何？

北京方案之半相合移植技术在 ALL 中疗效获肯

虽然化疗技术的进步极大地改善了儿童急性白血病的预后，仍约有1/4~1/5的儿童急性淋巴细胞白血病（ALL）及约40%的儿童急性髓系白血病（AML）有复发风险。针对该类复发患儿，异基因造血干细胞移植术成为挽救他们的有效治疗手段。

从移植类型来分，异基因造血干细胞移植包括亲缘半相合移植、同胞全相合移植、非血缘移植、脐血移植等。但由于我国的家庭规模较小，导致同胞间人类白细胞抗原（HLA）全相合供者较少；其次，我国骨髓库容量亦不能完全满足临床需要；同时脐血移植中C位点不合可明显影响移植相关死亡率（TRM），使得脐带血选择受限。而亲缘半相合移植技术的发展基本解决了造血干细胞来源这一首要问题，实现了人人有供者的目标。

刘代红教授在2013年报道使用半相合移植的北京方案治疗儿童急性白血病，ALL首次缓解期（CR1）患儿的5年无白血病生存率（LFS）为68.9%±5.6%，第二次缓解期（CR2）患儿的5年LFS为（56.6%±9.2%），TRM为（19.2±3.2%）；II~IV度急性移植物抗宿主病（aGVHD）发生率为40.8%，急性移植物抗宿主病（cGVHD）发生率为40.12%；半相合移植组的总生存期（OS）、LFS、TRM与同胞全合对照组无统计学差异。

随后陈欢教授使用半相合移植治疗58例儿童Ph染色体阳性的急性

淋巴细胞白血病，平均随访34个月，5年EFS为（61%±7.3%），5年OS为（70%±5%）。结果再次证明半相合移植技术的疗效可观。

儿童T型急性淋巴细胞白血病的疗效也是令人关注的一个焦点。徐郑丽医生报道使用北京方案治疗48例儿童高危T型急性淋巴细胞白血病，平均随访20个月，3年的LFS为54.4%。其中CR1接受移植的患儿3年LFS为65.7%，而非CR1移植患者3年的LFS为26.0%（P=0.008），认为这个结果也是儿童T型急性淋巴细胞白血病在决定化疗还是移植的时候所需要考虑

的问题。这些临床治疗的结果初步说明了北京方案治疗ALL是安全有效的。

国外对于儿童半相合移植的报道较少。有国外学者研究针对20例（年龄：2~20岁）急性白血病使用了PTCY方案，2年的OS为64.3%。研究结果发现，年龄<10岁的患儿II~IV度移植物抗宿主病（GVHD）的发生率明显高于10~20岁患者（P=0.001），而10~20岁组的无失败生存（FFS）明显好于10岁以下组（P=0.01）。虽然此报道病例数较少，但PTCY方案是否适用于10岁以前的儿童仍然值得讨论。

北京方案之半相合移植技术在 AML 中疗效获肯

造血干细胞移植也是AML重要的治疗手段。刘代红教授报道使用半相合的北京方案治疗79例儿童AML，其中CR1患儿5年LFS为（82.5%±5.6%），CR2患儿的5年LFS为（59.4%±9.5%），这一结果与同胞全合移植组相比无统计学差异。莫晓东教授

则对97例儿童急性髓系白血病进行了半相合移植治疗，其中38例第一次诱导化疗后未缓解，59例第一次诱导化疗后缓解，3年的OS及DFS分别为76.3%与83.0%（P=0.657）及72.5%与81.6%（P=0.396），认为半相合移植可以克服首次诱导化疗未缓解的预后

不良因素。

国外研究者对20例儿童AML使用PTCY方案的半相合移植，中位随访46月，5年的RFS为71%。由此可见，儿童AML使用半相合移植是完全可以达到与同胞全相移植相同的效果。

供体选择

复发仍是研究的难点

由于我国目前多数家庭为独生子女家庭，一般首选父亲作为供者。若有年轻的兄弟姐妹可首选年轻的兄弟姐妹，但姐/妹与年长的父亲相比哪一个更好尚需进一步研究。

供体选择影响植入成败

王昱教授总结了包括儿童在内的血液肿瘤患者，提出半相合供者选择的原则是年轻、男性、NIMA供者。半相合移植患儿尚需筛查供

者特异性抗人类白细胞抗原抗体，常英军教授认为若抗体极度升高，应考虑更换供者，否则可能会导致植入失败或植入不良。

复发后 CAT-T 治疗仍需研究

复发仍然是急性白血病患者移植失败的主要原因，微小残留病（MRD）的检测可以预测移植后的复发。一般来说，减/撤免疫抑制剂、干扰素的使用、淋巴细胞回输（DLI）及二次移植均为移植后MRD阳性/复发患儿可考虑的选择。

然而约1/3患者对DLI无反应，这部分患儿的预后更加恶劣。陈育红教授对6例半相合移植后血液学复发、且对DLI无效的患者（包含1例儿童）进行供者来源的CAR-T治疗，研究结果显示，其中5例（83.3%）患者达到了MRD阴

性的缓解，2例患者出现了II度、1例患者出现了III度aGVHD，这说明供者来源的CAR-T可用于治疗半相合移植后复发的患者。其后笔者报道6例移植（4例半相合移植）后MRD阳性、且对DLI无效的患者（3例儿童）行供者来源CAR-T治疗，其中5例（83.3%）获得MRD阴性缓解，3例长期存活（未发表资料），说明供者来源CAR-T可以有效清除移植MRD。未来儿童急性白血病复发后处理是否可以将CAR-T治疗作为首选仍需要进一步的研究。

小结

从1980年首次半相合移植失败到目前半相合移植在全球广泛应用已经有30余年，儿童的半相合移植方兴未艾。从已有的资料看，儿童半相合移植可以成功治疗儿童急性淋巴细胞白血病及急性髓系白血病，取得了与同胞全相相似的疗效，且基本解决了供者来源问题，这无疑儿童移植技术上的一大进步。儿童半相合移植治疗急性白血病的规律是否与成人患者完全一致，未来儿童半相合移植能否作为一个良好的细胞治疗平台都是亟待研究的课题。

