

· 标准 · 方案 · 指南 ·

儿童恶性血液病脐带血移植专家共识

中华医学会儿科学分会血液学组

1989 年世界第 1 例脐带血移植获得成功, 20 世纪 90 年代初我国儿科医生相继拉开了脐带血移植临床研究与实践的序幕^[1-3]。近年的临床实践表明脐带血具有获得迅速、人类白细胞抗原 (HLA) 配型相合程度要求低、移植物抗宿主病 (GVHD) 程度较轻的特点, 脐带血不仅是有效的造血干细胞移植来源, 而且有限的脐带血容量能够满足儿童的需要。为了规范我国脐带血移植在儿童恶性血液病的适应证和移植时机, 为患儿推荐合适的脐带血供体和预处理方案, 中华医学会儿科学分会血液学组在全国儿科造血干细胞移植登记和多中心数据总结的前提下, 在儿童恶性血液病脐带血移植 2010 版推荐方案的基础上, 参考美国血液与骨髓移植学会 (ASBMT) 指南^[4]、欧洲骨髓移植协作组 (EBMT) 指南^[5]的基础上, 制订了体现中国特色的脐带血移植专家共识。

一、脐带血移植在儿童恶性血液病中的适应证和移植时机

当具有某些特征的患儿采用非移植疗法预期效果很差, 或者已有资料显示该类患儿接受移植的疗效优于非移植时, 这类患儿具有移植的指征。

(一) 急性淋巴细胞白血病 (ALL)

1. 第 1 次完全缓解 (CR1) 期患儿的移植, 推荐用于以下高危患儿: (1) 诱导治疗结束后未达到骨髓 CR 者; (2) 伴有 Ph 染色体阳性 ALL 的患者, 泼尼松反应不佳或化疗联合第二代酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 治疗后反应差或微小残留病灶 (MRD) 监测仍高者; (3) 伴有 MLL 基因重排阳性, 年龄 < 6 个月且起病时白细胞计数 $\geq 300 \times 10^9/L$ 者; (4) 诱导 2 个疗程 MRD $\geq 0.1\%$ 者。

2. 第 2 次完全缓解 (CR2) 期患儿的移植: 非单纯骨髓外复发, 诊断 30 个月内复发, 高、中危 ALL 诊断 30 个月后复发。

3. 第 3 次完全缓解 (CR3) 期及以上: 所有患儿推荐移植。

4. 挽救性移植: 对于难治、复发未缓解患儿, 包括庇护所白血病不能缓解者, 限于有经验的医院进行探讨性移植。

(二) 急性髓系白血病 (AML)

1. CR1 期患儿的移植指征: (1) 具有不良细胞遗传学标记之一: ①复杂核型 [包括染色体易位在内的 3 种及以上异常, 但不包括 t(8;21)、inv(16)、t(16;16) 等良好核型], ②5 号、7 号染色体单体、5q-, ③t(9;22), ④MLL 重排 (除外 MLL-AF9)、MLL-PTD, ⑤12p/t(2;12)/ETV6-HOXD, ⑥t(6;9)/DEK-NUP214 或 DEK-CAN, ⑦t(7;12)/HLXB9-ETV6, ⑧c-kit 突变, ⑨FLT3-ITD 突变; (2) 具有细胞形态学特征: M0、M6、M7 [除外合并 Down's 综合征及 t(1;22) 患儿]; (3) 由骨髓增生异常综合征 (MDS) 转化的 AML 或治疗相关的 AML; (4) 治疗反应不良者: 诱导治疗第 1 疗程后 28 d 骨髓幼稚细胞 $\geq 20\%$, 2 个疗程未达到 CR1。

2. $\geq CR2$ 的 AML 患儿。

3. 未获得 CR 的 AML: 难治及复发性的各种类型 AML, 如果不能获得 CR (包括髓外白血病不能缓解者), 可以进行挽救性移植。

4. 粒细胞肉瘤。

5. 同胞全相合供体适用于所有非低危型 AML。

(三) 慢性髓系白血病 (CML)

1. 伊马替尼治疗失败的慢性期患儿。

2. 伊马替尼治疗中或任何时候出现 BCR-ABL 基因 T315I 突变的患儿。

3. 对 TKI 治疗反应欠佳、失败或不耐受的患儿。

4. 加速期或急变期患儿建议进行移植, 移植前首选化疗 + TKI 治疗, 争取在患儿再次慢性期进行移植治疗。

5. 新诊断的儿童和青年 CML 患儿, 如果有配型较好的合适供体, 也可以推荐进行移植。

(四) MDS

包括 MDS 及 MDS 和 (或) 骨髓增殖性肿瘤 (MPN)。

1. MDS 伴有严重中性粒细胞或血小板减少或输血依赖的患儿。
2. 无输血依赖或未达到难治性贫血伴原始细胞增多 (RAEB) 和转变中难治性贫血伴原始细胞增多 (RAEB-t) 程度, 伴有提示预后不良的染色体异常 (如 7 号单体或复杂核型) 的 MDS。
3. 伴有幼稚细胞比例增高的 RAEB、RAEB-t。
4. 慢性粒单核细胞白血病 (CMML), 不典型 CML (BCR-ABL 基因阴性)。

5. 幼年型粒单核细胞白血病 (JMML): ①正常核型及伴有以下突变的 JMML: K-RAS、PTPN-11、NF1 及大部分 N-RAS 突变, ②伴有 CBL 突变或小部分 N-RAS 突变 (胎儿血红蛋白含量低、血小板计数高) 的 JMML 出现疾病进展。

(五) 霍奇金淋巴瘤 (HL)

自体移植失败的患儿。

(六) 非霍奇金淋巴瘤 (NHL)

复发、难治或 CR2 患儿具有移植指征。

二、脐带血的选择^[6]

(一) 脐带血 HLA 配型

1. 推荐尽量开展高分辨供受体 HLA 配型, 供受体 HLA 配型 6/6 位点完全相合首选, 5/6、4/6 位点相合也可依次选择^[7-8]。

2. 建议进行 HLA-C 抗原检测, 首选 HLA-C 相合供者^[9]。

3. 移植前建议进行供者特异性抗 HLA 抗体 (DSA) 筛查, 若 DSA 阳性, 建议另选其他合适供者。

(二) 脐带血细胞数量

1. 单份脐带血移植: 脐带血所含的单个核细胞数 (TNC) 及 CD34⁺ 细胞数直接影响脐带血的植入, 原则上细胞数量越多越利于植入, 为减少原发性植入失败的发生, 建议按细胞数选择脐带血: 原则上冷冻前脐带血 CD34⁺ 细胞数 > 1.7 × 10⁵/kg (受者体重)^[10], 移植前脐带血小管复苏回收率 ≥ 85%; 当供受者 HLA 配型 6/6 位点相合时, 冷冻前 TNC > 3.0 × 10⁷/kg (受者体重); 供受者 HLA 配型 5/6 位点相合时, 冷冻前 TNC > 4.0 × 10⁷/kg (受者体重); 供受者 HLA 配型 4/6 位点相合时, 冷冻前 TNC > 5.0 × 10⁷/kg (受者体重)^[7-8]。

2. 双份脐带血移植: 对于体重比较大的年长儿, 单份脐带血细胞数量不能满足以上的标准时, 可

以选择双份脐带血, 否则不建议选择双份脐带血移植。选择双份脐带血参考标准^[11]为: (1) 每份脐带血冻融前的 TNC ≥ 1.5 × 10⁷/kg; (2) 双份脐带血冻融前 TNC 总数至少达到单份脐带血移植标准; (3) 脐带血与受者的 HLA 配型至少为 4 个位点相合。

三、预处理方案^[12-14]

骨髓预处理方案 (MAC) 常用的有经典及加强预处理方案 (表 1)。

表 1 骨髓预处理经典和加强的预处理方案			
预处理方案	药物名称	剂量	应用时间(d)
经典方案			
Bu/Cy	Bu	16 mg/kg (口服) 或 12 mg/kg (静脉滴注)	-7 ~ -4
	Cy	120 mg/kg	-3, -2
Cy/TBI	Cy	120 mg/kg	-6, -5
	分次 TBI	12 ~ 14 Gy	-3 ~ -1
加强预处理方案			
Cy/TBI + Ara-C + G-CSF	分次 TBI	12 Gy ^[15-16]	-8 ~ -6
	Ara-C ^a	8 g/m ²	-5, -4
	G-CSF	5 μg/(kg · d)	-5, -4
	Cy	120 mg/kg	-3, -2
	BCNU ^b	250 mg/m ²	-5
Flu + Bu/Cy + Ara-C + G-CSF	BCNU ^b	250 mg/m ²	-10
	Flu	120 mg/m ²	-9 ~ -6
	Bu ^c	12.8 ~ 19.2 mg/kg (静脉滴注)	-7 ~ -4
	Ara-C	8 g/m ²	-5, -4
	G-CSF	5 μg/(kg · d)	-5, -4
	Cy	120 mg/kg	-3, -2

注: Bu: 白消安; Cy: 环磷酰胺; TBI: 全身辐照; Ara-C: 阿糖胞苷; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; Flu: 氟达拉滨; BCNU: 卡莫司汀; -代表移植前; ^a 对于难治、复发患儿可根据移植条件及经验增加用量至总量 12 g/m²^[10]; ^b 仅用于急性淋巴细胞白血病患儿的 BCNU 可由相同剂量的 Me-CCNU (司莫司汀) 替代; ^c 静脉应用白消安的剂量: < 9 kg: 1 mg/(kg · 次), 共 16 次; 9 ~ 16 kg: 1.2 mg/(kg · 次), 共 16 次; 16 ~ 23 kg: 1.1 mg/(kg · 次), 共 16 次; 23 ~ 34 kg: 0.95 mg/(kg · 次), 共 16 次; > 34 kg: 0.8 mg/(kg · 次), 共 16 次

针对 3 岁以上的 ALL 患儿, 有条件做全身辐照 (TBI) 的单位建议选择含 TBI 的预处理方案, 其他的患儿可选择不含 TBI 的预处理方案^[17]。

四、脐带血移植相关的若干问题

(一) GVHD 的防治^[18]

1. 环孢素 A (CsA) 联合吗替麦考酚酯 (MMF) 预防 GVHD: (1) CsA: -1 d 起, 3 ~ 5 mg/(kg · d), 每 12 小时 1 次, 静脉滴注, 维持血谷浓度为 100 ~

150 $\mu\text{g/L}$; 24 h 持续滴注维持血浓度为 150 ~ 300 $\mu\text{g/L}$; 患儿如无明呕吐、腹泻则可尽早改为口服。(2) MMF: +1 d ~ +30 d, 25 ~ 30 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 口服。(3) 高危患儿建议尽量在移植后 3 个月内减停免疫抑制剂, 具体需根据 GVHD 严重程度、患儿状态及供者嵌合度进行调整; 如无明急性 GVHD 发生、完全嵌合, 则可于 +45 d 后将 CsA 每周减 1/5 量直至停用; 如不完全嵌合则需尽早停用免疫抑制剂。

2. 发生植入前综合征时, 建议加甲泼尼龙 0.5 ~ 1.0 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 待症状控制后每 3 天减半量。

3. GVHD 的治疗: (1) 将甲泼尼龙加至 1 ~ 2 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 如效果不佳可选择加用其他免疫抑制剂。(2) 其他免疫抑制剂: 他克莫司: 0.05 ~ 0.10 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 维持血谷浓度为 10 ~ 15 $\mu\text{g/L}$ 。雷帕霉素: 0.05 $\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$, 维持血谷浓度为 10 ~ 15 $\mu\text{g/L}$ 。抗 CD25 单抗: $\geq 40 \text{ kg}$: 20 $\text{mg}/\text{次}$, $< 40 \text{ kg}$: 10 $\text{mg}/\text{次}$; 第 1、4 天用, 随后每周 1 次, 再用 4 ~ 5 次。抗肿瘤坏死因子抗体: 25 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 每周 2 次, 用 4 次, 随后每周 1 次, 再用 2 ~ 4 次。甲氨蝶呤: 10 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 每周 1 次, 用 4 次。环磷酰胺: 150 ~ 300 $\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{次})$, 每周 1 次, 用 4 次。间充质干细胞输注: $2 \times 10^6/\text{kg}$ 。

(二) 造血重建

1. 中性粒细胞植入: 中性粒细胞连续 3 d $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为粒细胞植入。

2. 血小板植入: 血小板计数连续 7 d $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板植入。

(三) 植入失败

+42 d 未植入者可诊断为原发植入失败, +21 d 未达到中性粒细胞植入者需着手准备补救措施^[19]。

总之, 脐带血移植是造血干细胞移植的方式之一, 其疗效受多个环节影响, 与移植的预处理强度、脐带血选择和患儿的病情、身体状况密切相关, 群体规范化的同时, 也需个体化处理。另外, 为进一步提高儿童恶性血液病的长期存活率, 需从诊断开始将患儿进行危险度分层, 为患儿设计总体的治疗方案, 在最恰当的时机接受移植治疗。

(栾佐 肖佩芳 执笔)

童医学中心(陈静); 中山大学孙逸仙纪念医院(方建培); 中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院(竺晓凡); 四川大学华西第二医院(朱易萍); 北京京都儿童医院(孙媛); 苏州大学附属儿童医院(胡绍燕、肖佩芳); 首都儿科研究所(师晓东); 首都医科大学附属北京儿童医院(吴敏媛、张永红、秦茂权); 重庆医科大学附属儿童医院(于洁); 复旦大学附属儿科医院(钱晓文); 海军总医院(栾佐、吴南海、唐湘凤)

参 考 文 献

- [1] Shen BJ, Hou HS, Zhang HQ, et al. Unrelated, HLA-mismatched multiple human umbilical cord blood transplantation in four cases with advanced solid tumors: initial studies [J]. Blood Cells, 1994, 20(2-3): 285-292.
- [2] 沈柏均, 张洪泉, 侯怀水, 等. 脐带血造血干细胞移植一例报告[J]. 中华器官移植杂志, 1991, 12(3): 138-139. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.1991.03.020.
- [3] 朱为国, 钱新华, 程少杰, 等. HLA 不全相合同胞脐血移植治疗儿童白血病一例[J]. 中华儿科杂志, 1997, 45(5): 264-265.
- [4] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American society for blood and marrow transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(11): 1863-1869. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.032.
- [5] Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(8): 1037-1056. DOI: 10.1038/bmt.2015.6.
- [6] Spellman SR, Eapen M, Logan BR, et al. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation [J]. Blood, 2012, 120(2): 259-265. DOI: 10.1182/blood-2012-03-379032.
- [7] Barker JN, Scaradavou A, Stevens CE. Combined effect of total nucleated cell dose and HLA match on transplantation outcome in 1061 cord blood recipients with hematologic malignancies [J]. Blood, 2010, 115(9): 1843-1849. DOI: 10.1182/blood-2009-07-231068.
- [8] Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy [J]. Blood, 2014, 123(1): 133-140. DOI: 10.1182/blood-2013-05-506253.
- [9] Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(13): 1214-1221. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70260-1.
- [10] Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival [J]. Blood, 2002, 100(5): 1611-1618.
- [11] Wagner JE Jr, Eapen M, Carter S, et al. One-unit versus two-unit cord-blood transplantation for hematologic cancers [J]. N Engl J Med, 2014, 371(18): 1685-1694. DOI: 10.1056/NEJMoa1405584.
- [12] Zheng C, Luan Z, Fang J, et al. Comparison of conditioning regimens with or without antithymocyte globulin for unrelated cord blood transplantation in children with high-risk or advanced hematological malignancies [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(4): 707-712. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.023.

参与本共识制定的专家委员(按单位笔画顺序为序): 广州市妇女儿童医疗中心(孙新); 广西医科大学第一附属医院(罗建明); 上海儿

- [13] Tang X, Chen J, Fang J, et al. Similar outcomes of hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor and umbilical cord blood versus sibling donor for children with acute myeloid leukemia: multi-center experience in China [J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19 (4): 413-421. DOI: 10.1111/ptr.12475.
- [14] Du H, Chen J, Qin M, et al. Pediatric hematopoietic stem cell transplantation in China: data and trends during 1998-2012 [J]. *Pediatr Transplant*, 2015, 19(5): 563-570. DOI: 10.1111/ptr.12525.
- [15] Tracey J, Zhang MJ, Thiel E, et al. Transplantation conditioning regimens and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2): 255-259. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.09.019.
- [16] Arai Y, Takeda J, Aoki K, et al. Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy [J]. *Blood*, 2015, 126(3): 415-422. DOI: 10.1182/blood-2015-04-642652.
- [17] Copelan EA, Hamilton BK, Avalos B, et al. Better leukemia-free and overall survival in AML in first remission following cyclophosphamide in combination with busulfan compared with TBI [J]. *Blood*, 2013, 122(24): 3863-3870. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514448.
- [18] Lindemans CA, Chiesa R, Amrolia PJ, et al. Impact of thymoglobulin prior to pediatric unrelated umbilical cord blood transplantation on immunoreconstitution and clinical outcome [J]. *Blood*, 2014, 123(1): 126-132. DOI: 10.1182/blood-2013-05-502385.
- [19] Ruggeri A, Labopin M, Sormani MP, et al. Engraftment kinetics and graft failure after single umbilical cord blood transplantation using a myeloablative conditioning regimen [J]. *Haematologica*, 2014, 99(9): 1509-1515. DOI: 10.3324/haematol.2014.109280.

(收稿日期: 2016-07-26)

(本文编辑: 孙艺倩)

· 临床研究方法学园地 ·

临床研究中的动态随机分组及应用过程

陶立元 张华 赵一鸣



随机分组在临床研究中被广泛使用,它是指按照“机会均等”的原则将研究对象随机分入不同组别中。常见的随机分组方法有完全随机分组、区组随机分组、分层随机分组和动态随机分组等。

完全随机分组即简单随机分组,区组随机分组是指将不同的区组组合进行随机分配,分层随机分组就是按照某个因素进行分层,再在每一个层内进行随机分组。完全随机分组、区组随机分组和分层随机分组中不同的研究对象均按照机会均等的原则被分组,而动态随机分组中不同研究对象被随机分组的概率是动态变化的。

动态随机的常见方法有偏性掷币法、瓮法和最小化法等。偏性掷币法和瓮法通过调整研究对象的分组概率来保障不同组间例数相等或相近;而最小化法的核心目的是保障分组后不同组间影响因素的均衡性,首先评价研究对象入组后影响因素的组间差异,再决定研究对象的分组概率。

最小化法的实现步骤为:(1)确定不同组间需要平衡的影响因素和各自权重;(2)第 1 个研究对象完全随机分组;(3)从第 2 个研究对象开始,计算该研究对象不同分组情况

下,影响因素的组间差异大小;(4)按照“差异最小”的原则,将该研究对象按照分配概率进行随机分组。上述步骤中影响因素是指研究者自行提出的可能在研究过程中产生混杂的因素。影响因素权重也可由研究者根据自身经验和文献资料自行拟定,也可采用其他算法产生。分配概率是指研究者设定的将研究对象分配入目标组的偏性随机分配概率,其取值一般为 $2/3 \sim 1$ 。

最小化随机分组有着明显的优势:首先它能够很好地平衡影响因素在两组的构成情况,其次有模拟研究证实它可以很好地保障不同组间研究对象例数的均衡性。最小化随机分组适合用在那些需要均衡多个影响因素,同时样本量又不太大的分组过程中。有研究显示,在将 100 名研究对象随机分到两组时,最小化随机可以同时保障 20 多个影响因素的组间均衡性,而此时采用分层随机的方法进行研究对象分组则不容易实现。

最小化随机分组也存在缺点,即随机分组前需要确定合适的影响因素,同时确定不同影响因素的影响权重,另外它并不是严格意义上的随机化分组过程。最小化随机分组过程中涉及部分计算,略显麻烦。但是目前随着移动网络的广泛应用,最小化随机分组过程可在计算机或手机软件上便捷实现。

(收稿日期: 2016-09-16)

(本文编辑: 孙艺倩)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2016.11.003

基金项目: 国家科技支撑计划(2013BAI09B14)

作者单位: 100191 北京大学第三医院临床流行病学研究中心

通信作者: 赵一鸣, Email: Yimingzhao115@163.com