

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

2020年8月14-15日 江苏·苏州

汇 编

主办单位：中国医师协会、中国医师协会血液科医师分会

承办单位：国家血液系统疾病临床医学研究中心-苏州大学附属第一医院、
国家血液系统疾病临床医学研究中心-北京大学人民医院



欢迎词

尊敬的各位代表、同道：

由中国医师协会、中国医师协会血液科医师分会联合主办，北京大学血液病研究所和苏州大学附属第一医院共同承办的 2020 年中国血液病大会暨中国医师协会第十四届血液科医师年会将于 2020 年 8 月 14 日 -15 日在江苏省苏州市召开。

本次会议秉承往届办会特色，根据现阶段新冠肺炎疫情的防控要求，采用线上线下多途径交流模式。邀请到知名院士、国内外著名专家学者就临床科学研究的方法、转化医学、血液病学热点等专题交流。设立专题讨论，热点辩论，企业专题会等会议形式，在锤炼临床思维，分享诊治经验的同时与国内外医药企业就医疗健康领域的未来发展趋势进行深度探讨。会议内容精彩纷呈，既包括了血液学临床重大科学进展又结合疑难危重症讨论，多方面多层次展示血液学的新进展、新成绩。

此次会议的宗旨是不断提升中国血液科医护人员的职业素养、临床能力、不断推动青年人才成长。欢迎广大代表线上线下共同参会，参会代表可获得国家级 I 类学分。

热切期待您的参与！



大会主席黄晓军



共同主席吴德沛



执行主席刘开彦



会议日程

8月14日（周五）主会场

血液科医师培训 - 重大科学技术与方法学（飞泉厅）

13:30-13:50	开幕式：黄晓军、阮长耿、陈卫昌、李松林、曹后灵		
13:50-14:20	白血病精准医学和大数据研究进展	陈赛娟院士	邵宗鸿
14:20-14:50	精准医学背景下药代动力学新技术在新药及临床研究中的探索	王广基院士	宋永平
14:50-15:20	学术评价应更科学	董尔丹院士	刘开彦
15:20-15:40	单倍型移植与同胞相合移植的比较与完善	黄晓军	李军民
15:40-16:00	肠道菌群和肿瘤免疫治疗	吴德沛	周道斌
16:00-16:20	新冠肺炎合并出凝血异常	胡 豫	侯 明
16:20-16:40	急性髓性白血病治疗的展望	王建祥	刘 霆
卫星会			
16:40-17:00	从指南变迁看中国多发性骨髓瘤临床实践	黄晓军	李 娟
17:00-17:20	Bcl2 抑制剂在恶性血液病的应用前景	吴德沛	王建祥
17:20-17:40	New Developments of CLL Diagnosis and Treatment.	Davide Rossi	胡 豫

8 月 14 日（周五）

企业午餐会 - 感染专题 1（国泰厅）

时间	题目	讲者	主持
10:30-11:00	新型抗菌药物在耐碳青霉烯类杆菌科细菌感染的应用	冯四洲	黄晓军
11:00-11:30	酶抑制剂复合制剂在粒缺伴发热患者中的一线应用价值	刘开彦	吴德沛
11:30-12:00	靶向药时代的真菌感染新风险	牛 挺	王建祥
12:00-12:30	从部位看恶性血液病患者早期经验性抗感染治疗	王 椿	刘启发
12:30-13:00	抗 G+ 菌药物合理使用	姜尔烈	肖志坚

企业午餐会 - 感染专题 2（清涟厅）

11:00-11:20	MRSA 感染的初始经验治疗	孙爱宁	胡 豫
11:20-11:40	呼吸道病毒合并真菌感染防与治	冯四洲	黄晓军
11:40-12:00	血流感染耐药阳性菌诊治策略	胡 炯	刘开彦
12:00-12:20	从临床实践看米卡芬净在特殊人群中的应用价值	刘开彦	吴德沛
12:20-12:40	血液病患者 IFD 诊疗策略—天铭 Core101 研究数据解读	胡建达	宋永平
12:40-13:00	耐药感染高发期粒缺发热患者合适的初始经验性治疗选择	冯四洲	刘启发

企业午餐会 - 白血病 / 骨髓瘤 / 淋巴瘤（白云厅）

11:00-11:20	新药对造血干细胞采集的影响	路 瑾	侯 健
11:20-11:40	生而不同—新一代 BTK 抑制剂泽布替尼的优势与特点	张 薇	吴德沛
11:40-12:00	达沙替尼一线治疗 CML-CP 研究进展	金 洁	黄晓军
12:00-12:20	HMA+X 的临床实践	肖志坚	胡 豫
12:20-12:40	如何治疗骨髓纤维化	许 娜	肖志坚



8月15日（周六）分会场一

血液科医师培训 - 造血干细胞移植与细胞免疫治疗会场（国泰厅）

09:00-09:20	重视慢性 GVHD 的规范化治疗	张 曦	江 明 / 谭 获
09:20-09:40	如何提高脐血移植后疗效的对策	孙自敏	胡建达 / 贺鹏程
09:40-10:00	微小残留病对移植的影响	王 昱	陈 峰 / 罗 依
10:00-10:20	免疫检查点抑制剂治疗 EBV 相关噬血细胞综合症 ---- 临床疗效和分子机制探索	刘 霆	王 昭 / 宋献民
10:20-10:40	Car-T 治疗急性淋巴细胞白血病的进展	徐开林	周剑峰 / 林东军
10:40-11:00	Car-T 不良反应的特点和治疗	梁爱斌	赵谢兰 / 张红宇

企业午餐专题会

11:00-11:20	移植预处理方案的优化	孙于谦	唐晓文
11:20-11:40	高危 AML 的造血干细胞移植干预策略	姜尔烈	刘启发
11:40-12:00	含 Bu 移植预处理方案研究进展	刘开彦	黄 河
12:00-12:20	Car T 的治疗进展	景红梅	胡 豫 / 周道斌

血液科医师培训 - 热点话题辩论 4 造血干细胞移植与细胞免疫治疗会场

	移植后复发患者 CAR-T 治疗缓解后需不需要桥接二次移植？		
14:00-14:15	需要	陆佩华	刘代红
14:15-14:30	不需要	黄 河	徐开林
14:30-14:50	讨论嘉宾：唐晓文、杨建民、韩明哲		
	年轻 SAA 患者无 HLA 相合同胞供者必须选择 IST 吗？		
14:50-15:05	选择 IST	张连生	王季石
15:05-15:20	选择移植	许兰平	刘 林
15:20-15:40	讨论嘉宾：王顺清、王三斌、马梁明		

企业专题会

15:40-16:00	2020 中国急性移植抗宿主病共识解读	许兰平	张 曦
16:00-16:20	移植后血小板减少的诊治和抗 CD25 单抗在急性 GVHD 中的应用	苗 瞄	张晓辉
16:20-16:40	同胞全合移植后急性 GVHD 预防方案的优化	常英军	赖永榕

8 月 15 日（周六）分会二

血液科医师培训 - 淋巴瘤与骨髓瘤会场（清涟厅）

09:00-09:20	弥漫大 B 细胞淋巴瘤骨髓侵犯异质性研究进展	宋永平	李 薇 / 吴广胜
09:20-09:40	NK/T 细胞淋巴瘤：分子分型到靶向治疗	赵维莅	刘卓刚 / 姚红霞
09:40-10:00	慢性淋巴细胞白血病的地理异质性和中国患者管理	杨申淼	景红梅 / 姜世锋
10:00-10:20	多发性骨髓瘤微小残留病的认识和应用进展	李 娟	刘 澎 / 刘 竞
10:20-10:40	多发性骨髓瘤肾损伤的诊断与治疗	侯 健	张 梅 / 赵明峰
10:40-11:00	轻链淀粉样变性的诊断与治疗	路 瑾	朱尊民 / 白元松

企业午餐专题会

11:00-11:20	淋巴瘤诊疗新进展	刘 澎	王景文
11:20-11:40	滤泡淋巴瘤的一线治疗选择	杨申淼	马 军
11:40-12:00	持续高效治疗 持久生存获益	陈文明	李 娟 / 王 欣
12:00-12:20	多发性骨髓瘤新药治疗研究进展	侯 健	吴德沛

血液科医师培训 - 热点话题辩论 1
淋巴瘤与骨髓瘤

	HD 一线治疗失败选择：PD1 抑制剂或其他治疗？		
14:00-14:15	PD1 抑制剂	赵东陆	马 军
14:15-14:30	不限于单抗的其他治疗	贾永前	牛 挺
14:30-14:50	讨论嘉宾：黄蓓晖、阎骅		
	多发性骨髓瘤微小残留病阴性应该是治疗的终点吗？		
14:50-15:05	是	蔡 真	陈宝安
15:05-15:20	不是	陈文明	傅琤琤
15:20-15:40	讨论嘉宾：陈协群、赵洪国		

企业午餐专题会

15:40-16:00	中国新诊断多发性骨髓瘤患者的分层治疗	路 瑾	李 娟
16:00-16:20	《中国多发性骨髓瘤诊疗指南（2020 年修订）》治疗部分更新要点解读	傅琤琤	吴德沛
16:20-16:40	新诊断初治多发性骨髓瘤患者以 RVD 为基础的一线治疗的研究进展	蔡 真	路 瑾
16:40-17:00	淋巴瘤 CD30 靶向治疗策略的分析与应用	赵维莅	胡 豫 / 刘开彦
17:00-17:20	奥布替尼关键临床数据解读	徐 卫	朱 军 / 孙爱宁



8 月 15 日（周六）分会场三

血液科医师培训 - 白血病与血液病诊断会场（白云厅）

09:00-09:20	MDS 与免疫耐受	邵宗鸿	韩 冰 / 徐 兵
09:20-09:40	AML 的规范化治疗	刘启发	姜中兴 / 高清平
09:40-10:00	老年 AML 的诊治进展	金 洁	罗建民 / 常春康
10:00-10:20	老年 AML 评估	李军民	梁英民 / 张广森
10:20-10:40	APL 规范分层治疗	周 晋	金成豪 / 李文倩
10:40-11:00	MPN 的诊断与治疗	肖志坚	陈元仲 / 仇惠英
11:00-11:20	RNA-seq 在血液肿瘤精准诊治中的应用	陈苏宁	化罗明 / 苏 毅

企业午餐专题会

11:20-11:40	FLT-3+ AML 靶向治疗的进展	李 剑	刘开彦
11:40-12:00	ALL 诊疗新进展	王 瑾	张晓辉
12:00-12:20	从 ELN 指南 CML 治疗目标的变化，探讨临床治疗特点	朱焕玲	江 倩

血液科医师培训 - 热点话题辩论 2 白血病与 MDS

初治 Ph+ 急淋诱导治疗是选用强化治疗还是弱化治疗联合 TKI？

14:00-14:15	强化	周红升	徐 杨
14:15-14:30	弱化	王 迎	欧阳建
14:30-14:50	讨论嘉宾：张新友、曾庆曙		

MDS-EB 患者首选去甲基为主的化疗后移植还是直接移植？

14:50-15:05	直接移植	孙于谦	夏凌辉
15:05-15:20	化疗后移植	王 荧	姜尔烈
15:20-15:40	讨论嘉宾：刘利、杨婷		

企业专题会

15:40-16:00	CML 治疗的更优选择	梅 恒	陈方平 / 金 洁
16:00-16:20	CLL 治疗选择 BTK 抑制剂单用还是联合方案	李增军	李建勇
16:20-16:40	弥漫大 B 细胞淋巴瘤病理进展	李小秋	梁爱斌
16:40-17:00	复发难治 DLBCL 患者的治疗进展	金正明	马 军

8 月 15 日（周六）分会四

血液科医师培训 - 红系与出凝血疾病会场（思元厅）

09:00-09:20	地中海贫血的移植治疗	赖永榕	付 蓉 / 王化泉
09:20-09:40	再生障碍性贫血与克隆造血	施 均	杨明珍 / 王春森
09:40-10:00	化、放疗相关血小板减少的治疗	侯 明	杨 威 / 白晓川
10:00-10:20	血友病研究进展	杨仁池	陈方平 / 李 艳
10:20-10:40	新型抗凝剂的应用	赵永强	郭 涛 / 杨同华
10:40-11:00	弥散性血管内凝血的量化诊断史	梅 恒	韩 悦 / 王晓敏
11:00-11:20	ITP 的诊断	彭 军	马旭东 / 郭鹏翔

企业午餐专题会

11:20-11:40	血小板无力症诊治及真实世界研究数据分享	牛 挺	杨林花
11:40-12:00	CIT 领域的进展	王 琳	侯 明

血液科医师培训 - 热点话题辩论 3
出凝血疾病与实验诊断

	成人难治性 ITP 一线治疗失败后是否选择切脾？		
14:00-14:15	切脾	张 磊	洪珞珈
14:15-14:30	不切脾	石 艳	方美云
14:30-14:50	讨论嘉宾：韩 悦、黄瑞滨、沈建平		
	MDS 诊断中，NGS 技术能取代传统细胞形态学诊断技术吗？		
14:50-15:05	可以取代	杨小飞	任汉云
15:05-15:20	不能取代	常英军	高素君
15:20-15:40	讨论嘉宾：韩艳秋、杜 欣		

企业专题会

15:40-16:00	AML 患者微小残留病检测：从实验室到临床	常英军	陈苏宁
16:00-16:20	炎症性贫血 - 从实验室到临床	常春康	胡 豫
16:20-16:40	ITP 二线药物选择的利弊分析	杨仁池	张晓辉
16:40-17:00	结外 NK/T 细胞淋巴瘤治疗之中国实践	黄慧强	刘启发 / 张连生



单倍型移植与同胞相合移植的比较与完善

黄晓军

国家血液系统疾病临床医学研究中心
北京大学人民医院
北京大学血液病研究所
造血干细胞移植北京市重点实验室

主要单倍型移植模式--从“三国演义”到“中美争锋”

2016

2020

T cell replete haploidentical stem cell transplantation: the last 15 years have seen a very rapid expansion of unmanipulated transplants from family donors, mismatched with the recipient for one haplotype. This has occurred with two platforms: one based on high dose ATG (referred to as the Chinese program), and one based on post-transplant cyclophosphamide (PTCy) -developed in Baltimore, USA. Results from these two approaches have been incredibly good, comparable to standard transplants from siblings or matched unrelated donors. We will be discussing the pros and cons of these two platforms and perhaps the way forward.

Kanakry CG, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:10-24

A.Bacigalupo, EMBT E-learning 2020

“北京方案” (Beijing Protocol)

1996年 G-CSF诱导免疫耐受系列研究

2002年 尝试单倍型相合移植治疗白血病

2004年

抗瘤主病防治

G-CSF联合ATG等诱导免疫耐受

疗效比较

复发防治

阐明免疫重建规律

感染防治

促进造血重建

供者优选

单倍型相合移植体系

北京方案单倍型移植取得与同胞相合移植一致疗效

急性髓系白血病 单倍型vs.同胞合

骨髓增生异常综合征 单倍型vs.同胞合

重型再生障碍性贫血 单倍型vs.同胞合

DFS

Failure Free Survival

Wang Y, Huang X, et al. Blood. 2015;125(25):3956-3962.

Wang Y, Huang X, et al. Clin Cancer Res. 2016;22(14):3467-3476.

Xu, LP, ... Huang X, et al. Br J Haematol. 2016;175(2):265-274.

Wang Y, Huang X, et al. Leukemia. 2016;32(2):492-498.

Sun YQ, Huang X, et al. Haematologica. 2016;101(8):e352-354.

Xu LP, ... Huang X, et al. J Hematol Oncol. 2017;10(1):25.

北京方案单倍型移植优于化疗

中高急性髓系白血病 单倍型vs.化疗

中危急性髓系白血病 单倍型vs.化疗

标危急性淋巴细胞白血病 单倍型vs.化疗

DFS

Huang X, et al. Blood. 2012;119(23):5584-90

Lu M, et al. Clin Cancer Res. 2019;25(6):1737-1748.

Lu M, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):52.

中国造血干细胞移植统计：单倍型排名首位

异基因9597

单倍型60.1%

同胞合21.7%

非血缘12.8%

脐血5.4%

NHL 37%

ALL 24%

AA 13%

MDS 8%

地贫 5%

CML 3%

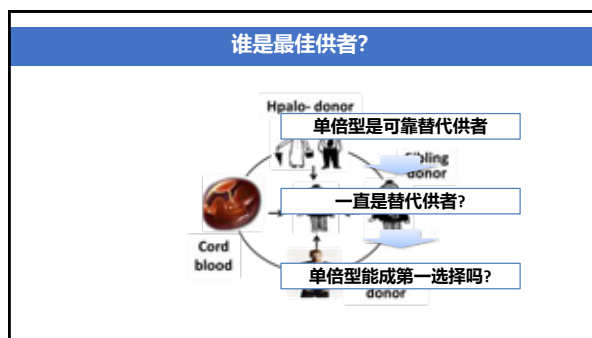
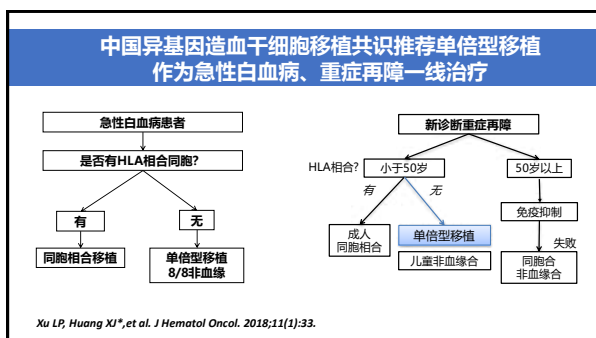
其他 8%

移植适应症 2019

Chinese BMT Registry Summary Slides, 2019

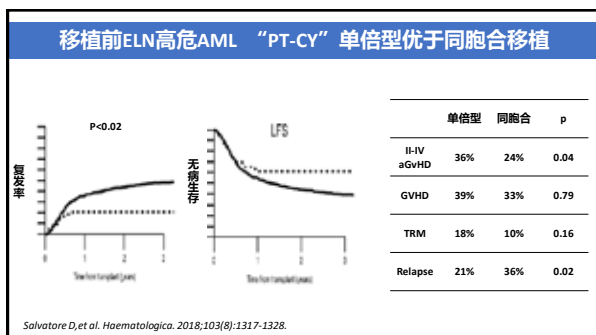
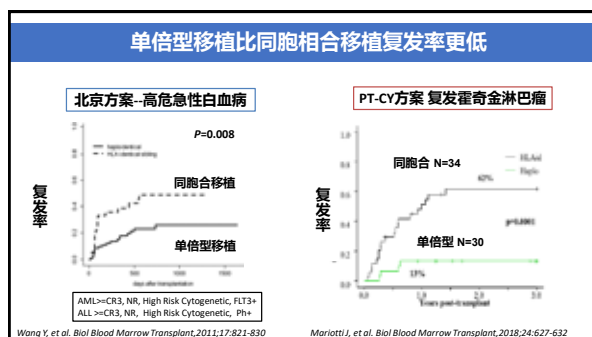
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



需要回答的问题

- 01 单倍型移植能击败同胞相合移植吗?
- 02 不同单倍型移植模式“殊途同归”?



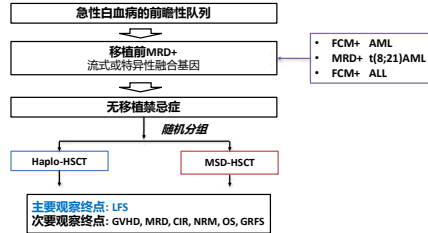
小结-1

- 回顾性/单中心研究提示

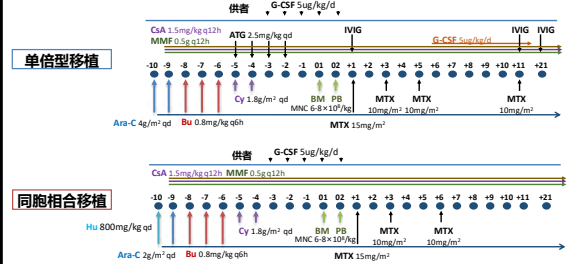
单倍型比同胞合移植复发率低，转化为生存优势

能否能在前瞻、多中心临床研究中得到证据?

对复发风险高者，单倍型移植能否击败同胞全合？



移植方案

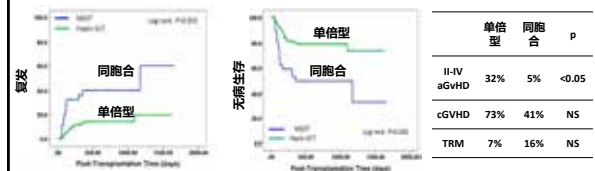


研究1 -- 移植前MRD+ AML

前瞻性研究 (ChICTR-OCH-10000940)

	单倍型	同胞合	P
病例数	56	20	
年龄 (中位, 范围)	26(4-61)	41.5(7-62)	0.151
性别 (男性)	34(60.7%)	15(75%)	0.273
CR1	45 (80.4%)	15(75%)	0.132
细胞遗传学			0.277
良好	7(12.5%)	1 (5.0%)	
中等	40(71.4%)	16 (80.0%)	
差	9(16.1%)	3 (15.0%)	
DLI			0.297
预防或抢先干预MRD	14 (25.0%)	4 (20.0%)	
复发治疗	2 (3.6%)	2 (10.0%)	

移植前MRD+AML 单倍型“北京方案”优于同胞合移植



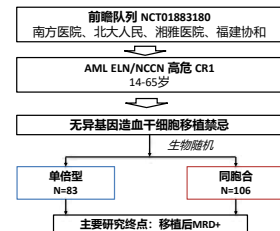
Chang Yi, Huang Xi, et al. J Hematol & Oncol, 2017,10:134

多因素分析

	HR 95% CI	P
复发		
单倍型 vs 同胞合	0.360 (0.159-0.813)	<0.001
疾病状态 (≥CR1 vs. CR1)	5.852 (2.569-13.652)	<0.001
慢性移植排斥病	0.793 (0.669-0.939)	<0.001
无疾病生存		
单倍型 vs 同胞合	0.334 (0.165-0.677)	0.001
疾病状态 (≥CR1 vs. CR1)	4.554 (2.569-13.652)	<0.001
慢性移植排斥病	0.783 (0.675-0.909)	<0.001
总生存率		
单倍型 vs 同胞合	0.340(0.155-0.743)	0.007
疾病状态 (≥CR1 vs. CR1)	2.269(1.002-5.137)	0.049

Chang Yi, Huang Xi, et al. J Hematol & Oncol, 2017,10:134

研究2 -- 高危AML CR1 单倍型 vs. 同胞合



Yu S, Huang Xi, Liu QF, et al. Leukemia. 2020;34(5):1433-1443.

2020 中国血液病大会

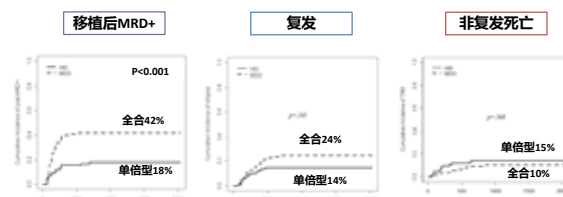
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

患者特征

	单倍型	同胞合	P
患者数目	83	106	NS
年龄中位(范围)	30 (14-59)	35 (15-61)	NS
性别 (男性%)	54 (65)	56 (53)	NS
诊断到移植(范围月)	4.5 (3.4-7.9)	4.2 (3.3-7.1)	NS
移植前MRD阳性	27 (33)	31 (29)	NS
达到缓解疗程			NS
1	55 (66)	76 (72)	
2	28 (34)	30 (28)	
移植物组分(中位)			NS
有核细胞	9.1 (4.9-13.4)	8.3 (5.0-12.1)	
CD34+	49.8 (35.9-66.0)	53.6 (35.7-66.9)	

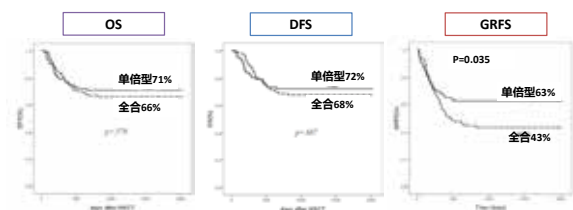
Yu S, Huang Xi, Liu QF, et al. Leukemia. 2020;34(5):1433-1443.

单倍型移植降低移植后MRD+



Yu S, Huang Xi, Liu QF, et al. Leukemia. 2020;34(5):1433-1443.

移植模式对移植后生存影响



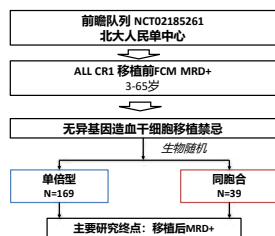
Yu S, Huang Xi, Liu QF, et al. Leukemia. 2020;34(5):1433-1443.

多因素分析

项目	HR 95%CI	P
移植后MRD阳		
白细胞计数≥50 vs. <50	1.798(1.050-3.081)	0.033
诱导疗程 CR ≥2 vs. 1	1.649(0.959-2.837)	NS
移植前MRD, 阳性 vs 阴性	3.324(1.973-5.602)	<0.001
供者来源 全合 vs 单倍型	0.349(0.189-0.643)	0.001
移植后复发		
移植前MRD, 阳性 vs 阴性	2.332 (1.186-4.587)	0.014
供者来源 全合 vs 单倍型	0.482 (0.227-1.021)	0.057
移植后无病生存		
移植前MRD, 阳性 vs 阴性	2.119 (1.234-3.639)	0.006

Yu S, Huang Xi, Liu QF, et al. Leukemia. 2020;34(5):1433-1443.

研究3 - 移植前残留阳性 ALL 单倍型 vs. 同胞合



Chang Yi, Huang Xi, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

患者特征

项目	单倍型	同胞合	P
患者数	169	39	
年龄(中位, 范围)	24(3-58)	35(9-60)	0.001*
性别 (男)	107(63%)	21(54%)	0.273
B-ALL	142(84.0%)	37(95%)	0.132
CR1	131(79.3%)	46(95.8%)	0.328
MRD 水平	0.07%	0.05%	0.581
CR到移植(中位)	6.5	6.0	0.803
MRD干预			0.833
干扰素	29(64%)	11(65%)	
供者淋巴细胞输注	6(13%)	3(18%)	
靶向药	4(9%)	2(12%)	
无	6(13%)	1(6%)	

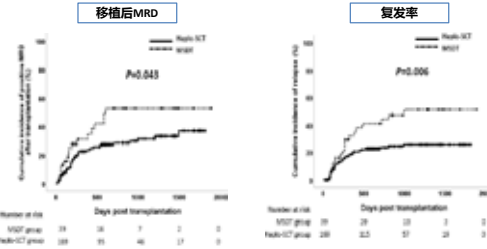
Chang Yi, Huang Xi, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

单倍型移植 与 同胞合移植

项目	单倍型 (n=169)	同胞合 (n=39)	P
中性粒植入(范围)	13d (10-25d)	15d (9-22d)	0.016
血小板植入	95%	100%	<0.001
CMV 激活	68%	18%	<0.001
EBV 激活	15%	0	0.011
Grades II-IV 急性抗宿主病	21%	23%	0.884
总慢性抗宿主病	44%	48%	0.850
中重度慢性抗宿主病	18%	27%	0.192
非复发死亡	11%	10%	0.845

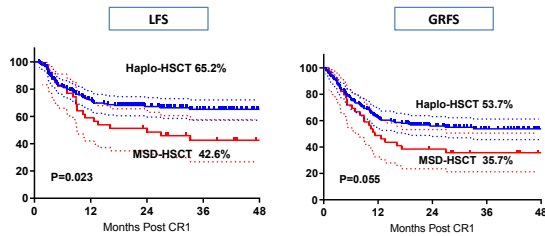
Chang YI, Huang XI, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

单倍型移植后MRD+更少, 复发率更低



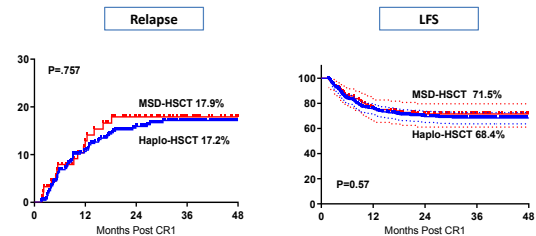
Chang YI, Huang XI, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

单倍型移植改善移植前MRD+ ALL预后



Chang YI, Huang XI, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

移植前MRD- ALL 患者单倍型 vs. 同胞合 无差异



Chang YI, Huang XI, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

多因素分析

移植后MRD阳	HR	P	非复发死亡	HR	P
单倍型 vs 全合	0.492	0.018	II-IV aGVHD	2.573	0.029
PreHSCT MRD+	1.281	0.014	Platelet engraftment	0.048	<0.001
复发率	HR	P	无病生存	HR	P
单倍型 vs 全合	0.364	0.001	单倍型 vs 全合	0.414	0.001
Disease status (≥CR2 vs. CR1)	2.393	0.006	Disease status (≥CR2 vs. CR1)	1.736	0.041
B-ALL vs. T-ALL	0.277	<0.001	B-ALL vs. T-ALL	0.419	0.004
PreHSCT MRD+	1.953	0.027	PreHSCT MRD+	2.056	0.004
Chronic GVHD	0.364	0.001	Platelet engraftment	0.162	<0.001
PostHSCT MRD+	2.068	0.008			

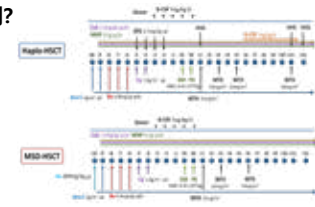
Chang YI, Huang XI, et al. J Hematol Oncol. 2020;13(1):27.

讨论

两种移植模式差别的机制?

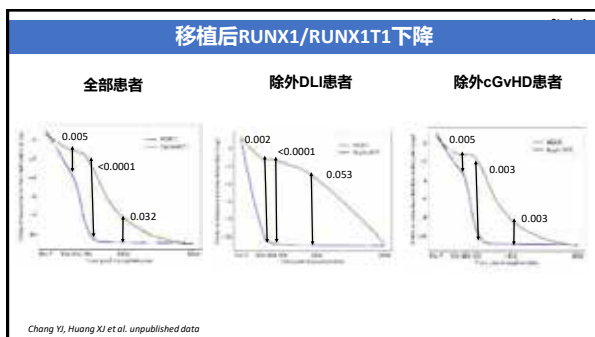
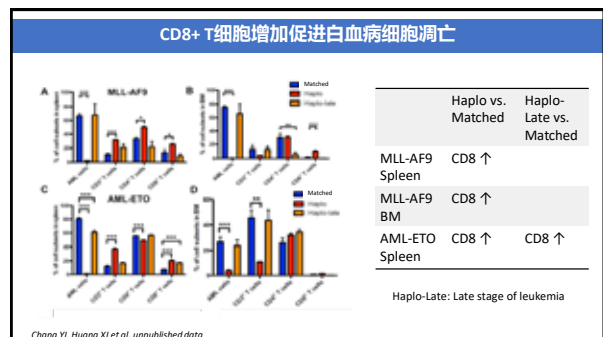
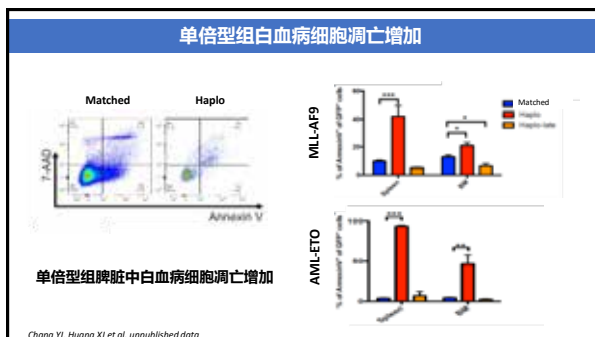
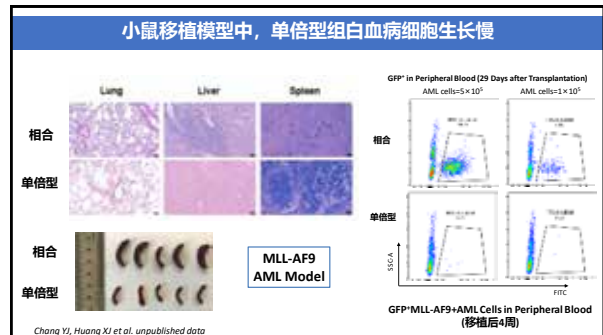
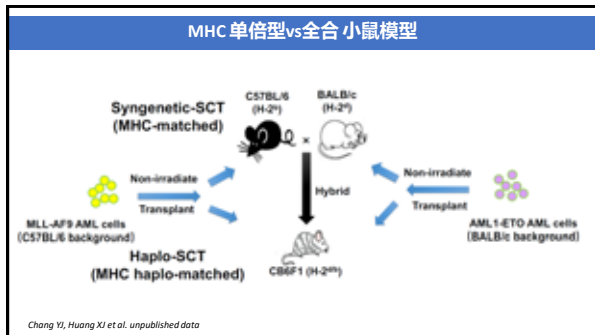
- 抗胸腺球蛋白?
- 其他模型提示可能增加复发
- 阿糖胞苷剂量?
- 影响移植1月后复发率概率小

单倍型移植模式
抗白血病作用更强



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



小结-2

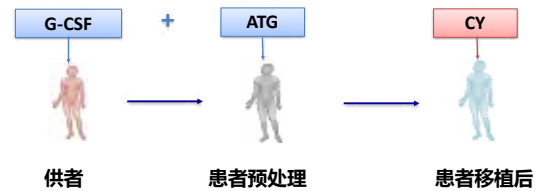
- 多个前瞻临床试验，单倍型展现出更强的抗白血病作用，改善患者生存
- 在复发高危白血病群体，单倍型可成为首选供者

需要回答的问题

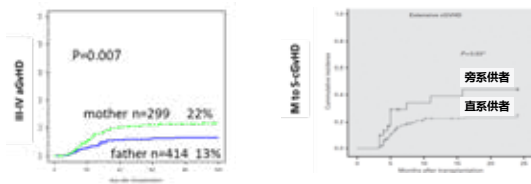
01 单倍型移植能击败同胞相合移植吗？

02 不同单倍型移植模式“殊途同归”？

我们可以将不同单倍型平台融合吗？



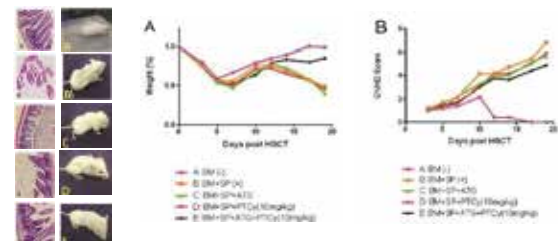
母亲、旁系供者单倍型移植后GVHD防控亟需改善



Wang Y, et al. Blood. 2014;124(12):1880-6.

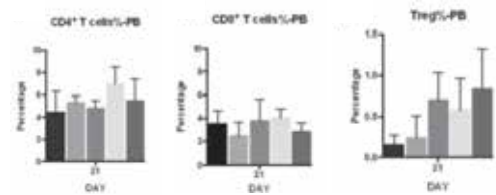
Mo XD, et al. Science Bulletin. 2018(20) 1376-1382

ATG+ 低剂量PT-Cy 降低抗宿主病



Wang Y, Huang Xi, et al. Oncoimmunology. 2017;6(11):e1356152

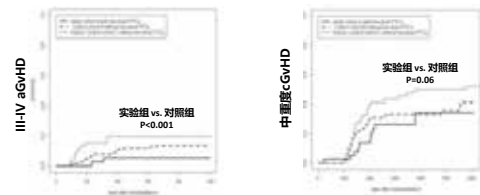
ATG+ 低剂量PT-Cy 诱导Treg



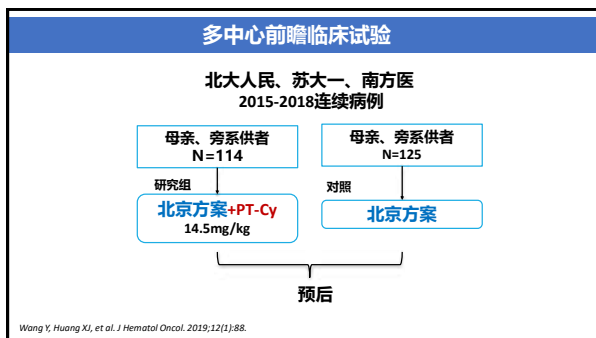
Wang Y, Huang Xi, et al. Oncoimmunology. 2017;6(11):e1356152

北京方案+ 低剂量PT-Cy 改善母亲、旁系供者单倍型GVHD

NCT02412423 北京方案+PT-Cy 14.5mg/kg (+3, +4天)



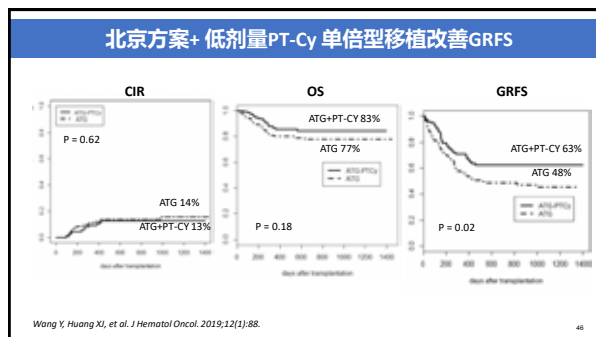
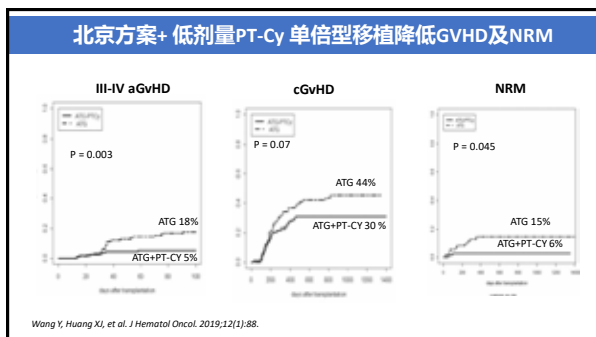
Wang Y, Huang Xi, et al. Oncoimmunology. 2017;6(11):e1356152



北京方案+ 低剂量PT-Cy 单倍型移植

项目	北京方案+PT-Cy	北京方案	P
年龄	27(5-52)	24(4-65)	0.004
男性患者	63(55%)	77(62%)	0.350
疾病种类			0.99
AML	131(79%)	46(96%)	
ALL	47(41%)	52(42%)	
MDS	9(8%)	11(9%)	
CML	3(3%)	3(2%)	
危险分层			0.2
低危/中危	101(88%)	103(83%)	
高危/极高危	13(12%)	22(17%)	

Wang Y, Huang X, et al. J Hematol Oncol. 2019;12(1):88.



小结-3

“中美融合” -- “北京方案联合小剂量PT-CY”

改善母亲、旁系供者单倍型移植预后

总结

- 单倍型移植实现 “人人都有供者” 新时代
- 单倍型造血干细胞移植在供者可及性、抗白血病作用方面具有优势



国家血液系统疾病临床医学研究中心



骨髓移植部

刘开彦 张晓辉 许兰平 王昱
陈欢 韩伟 陈育红 陈瑶 闫晨华 程翼飞 王峰蓉
王景枝 张圆圆 孙于谦 王志东 莫晓冬 唐菲菲 付海霞
韩婷婷 孔军 吕萌 刘蕊 郑凤美 锁盼 于露 刘静

造血干细胞移植北京重点实验室

常英军 孔国 赵翔宇 赵晓璐
刘江莹 王柯 郭惠东

国家中心诊断部

刘艳荣 阮国瑞 秦亚濛
石红霞 赖悦云 秦效英

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

艾伯维公司卫星会

BCL-2抑制剂 在恶性血液病中的应用前景

主席：王建祥教授（中国医学科学院血液学研究所）

讲者：吴德沛教授（苏州大学附属第一医院）

主席简介



王建祥 教授

主任医师、教授、博士生导师

中国医学科学院血液学研究所血液病医院 副所长

中国医师协会血液科医师分会副会长

中华血液学会前任主任委员

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会主任委员

天津市劳动模范

卫生部突出贡献中青年专家

新世纪百千万人才工程国家级人选

讲者简介



吴德沛 教授

主任医师、教授、博士生导师

苏州大学附属第一医院血液科主任

国家血液系统疾病临床医学研究中心常务副主任

江苏省血液研究所所长

苏州大学临床医学院副院长

苏州大学造血干细胞移植研究所所长

第十三届全国政协委员

中华医学会血液学分会主任委员

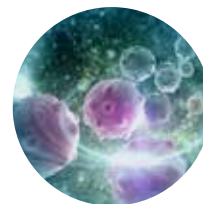
中华医学会内科学分会常务委员

中国医师协会血液科医师分会副会长

BCL-2抑制剂 在恶性血液病中的应用前景

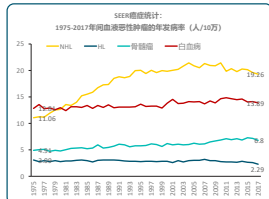
苏州大学附属第一医院血液科 吴德沛

2020年8月14日

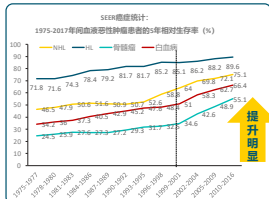


近50年来血液恶性肿瘤发病率与生存率汇总

- 除HL发病率略有下降外，其他类型发病率均呈增加趋势



- 5年生存率均有所提升，尤其是从21世纪以来，改善明显

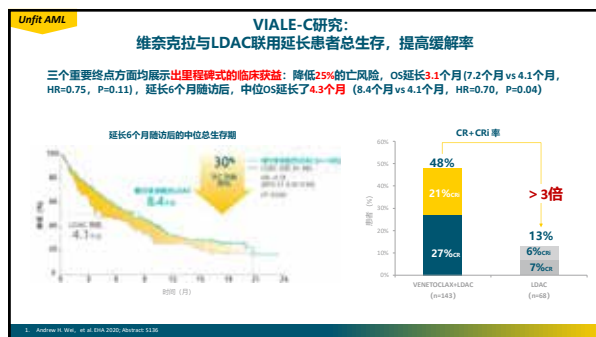
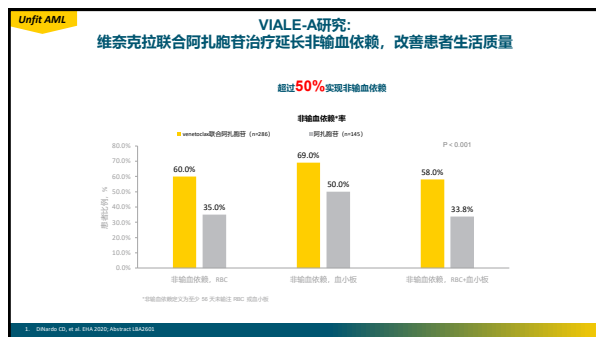
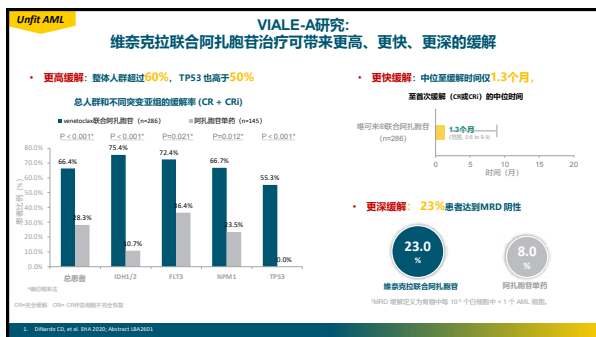
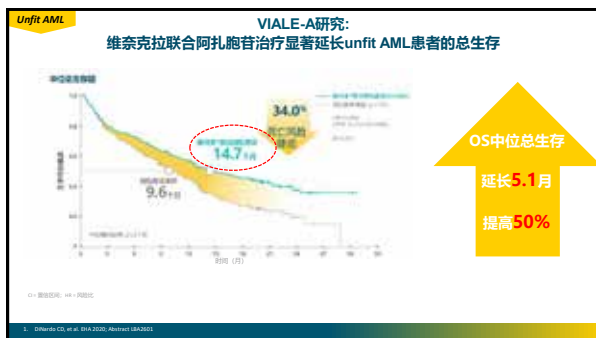


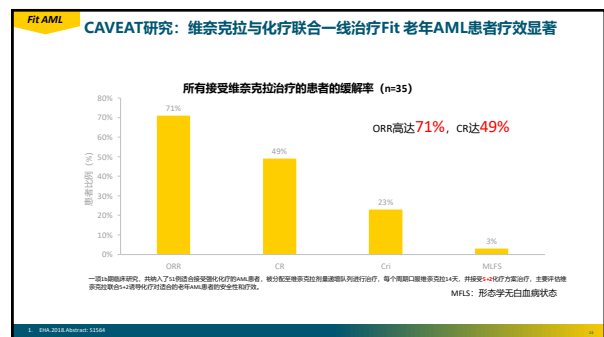
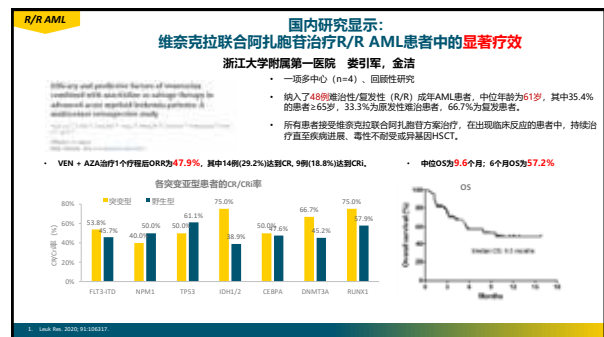
血液恶性肿瘤新治疗药物和治疗方式的不断涌现



2020 中国血液病大会

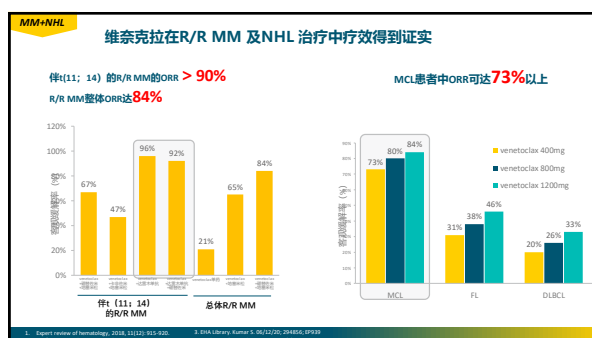
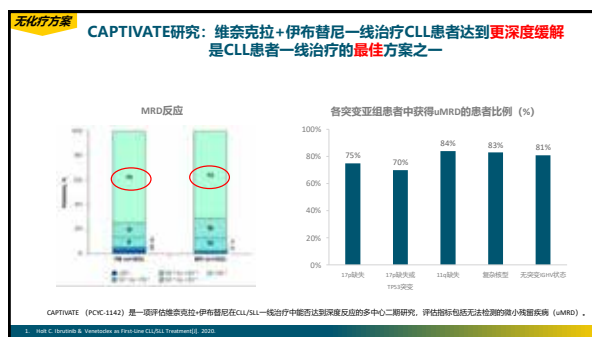
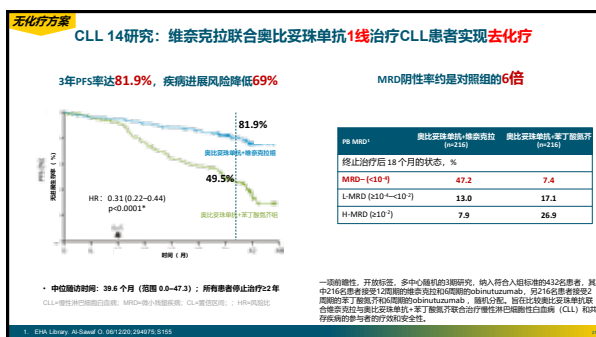
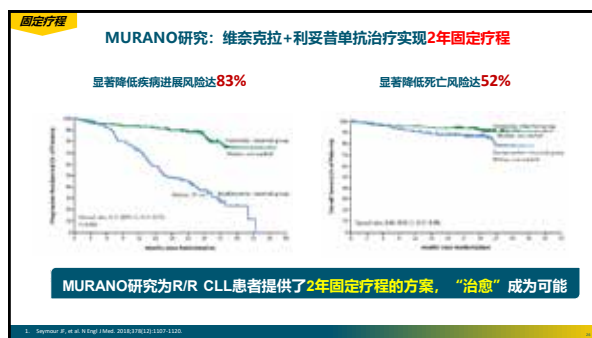
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

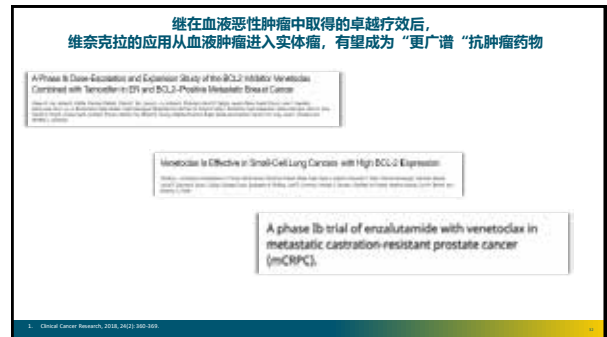




2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会





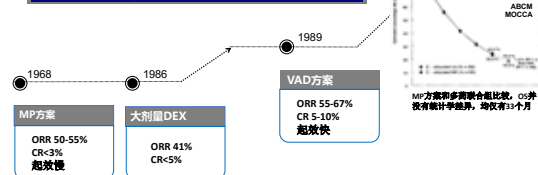
新药年代ASCT在MM中的作用

北大人民医院
黄晓军

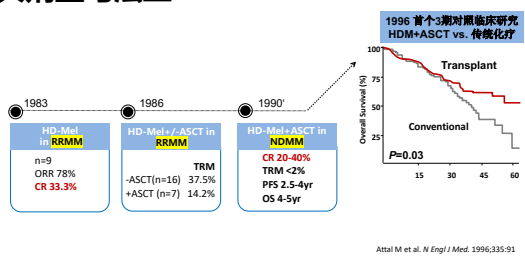
- 1,从新药问世历程,看ASCT的地位挑战
- 2,ASCT地位未变,什么发生了改变?

传统化疗

更多的细胞毒药物联合方案并不改善生存



大剂量马法兰+ASCT



一代新药时代：早期ASCT仍然是一线选择

Study	Regimen	CR	ORR	TRM	PFS	OS
IFM05-01	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-02	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-03	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-04	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-05	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-06	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-07	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-08	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-09	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-10	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-11	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-12	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-13	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-14	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-15	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-16	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-17	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-18	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-19	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-20	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-21	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-22	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-23	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-24	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-25	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-26	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-27	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-28	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-29	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo
IFM05-30	VR	33%	55%	10%	18.5 mo	24.5 mo

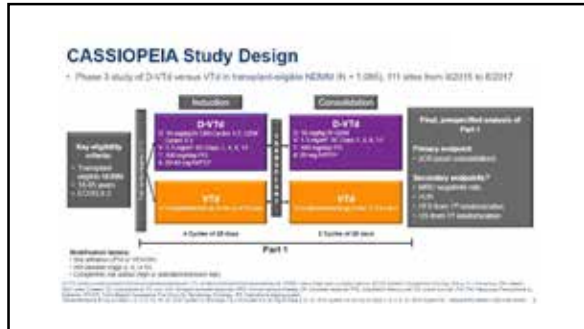
NR: 未报道

© Gaydoff et al. Clinical Advances in Hematology & Oncology 2018;16(6):564-674

二代新药时代：低危 (R-ISS) 患者也许可以推迟移植



BHA 2019



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

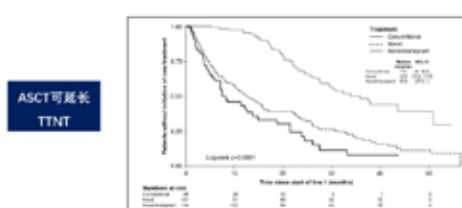
治疗时间对比

★ 移植患者第一阶段治疗时间短于非移植患者



治疗有效时间对比

★ 移植患者至下一次治疗时间(TTNT)长于非移植患者



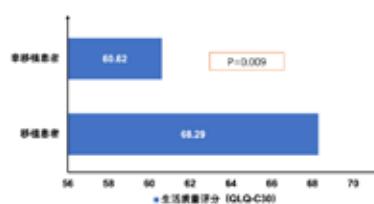
经济学对比

★ 移植患者总花费低于非移植患者



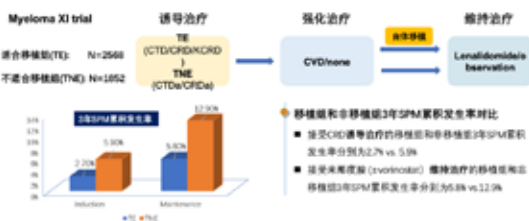
生活质量对比

★ 移植患者的生活质量高于非移植患者



第二原发性恶性肿瘤发生率对比

★ 移植患者的SPM发生率低于非移植患者



移植与不移植总的指标比较



移植流程图

The flowchart illustrates the process of transplantation, starting from patient selection and donor collection, through conditioning and transplantation, to post-transplant maintenance. The process is represented by a horizontal timeline with five colored circles (blue, orange, grey, yellow, blue) and a large arrow pointing right.

- 病人筛选 (Patient Selection):** Indicated by a blue circle. Associated text includes:
 - 年龄 (Age)
 - 肾功能不全 (Renal insufficiency)
 - 感染控制 (Infection control)
- 动员及采集 (Mobilization and Collection):** Indicated by an orange circle. Associated text includes:
 - 动员方案的进展 (Progress of mobilization scheme)
- 移植前的准备 (Pre-transplant Preparation):** Indicated by a grey circle. Associated text includes:
 - 移植前化疗的进展 (Progress of pre-transplant chemotherapy)
 - 预处理方案的进展 (Progress of pre-treatment scheme)
- 移植 (Transplantation):** Indicated by a yellow circle.
- 巩固和维持 (Consolidation and Maintenance):** Indicated by a blue circle.

Additional text at the bottom of the flowchart includes:

- 三药 (Three drugs)
- 三药+DARA (Three drugs + DARA)
- 诱导性移植 (Induced transplantation)
- 诱导治疗 (Induction treatment)

MM患者ASCT过程的完善和变化：

- 1.移植的合适年龄？肾功能不全的MM患者做ASCT安全吗？
- 2.诱导治疗方案的选择及疗程数
- 3.移植的时机
- 4.动员方案的进展
- 5.预处理方案的进展
- 6.ASCT后巩固治疗需要吗？

[illegible]

美国接受ASCT的老年MM患者比例逐年增加

Number of Transplantable

Legend: ■ MM Trans, ■ HbGGM Trans, ■ ASCT Trans

2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016

SCiENTIA

Transplants for MM, HbGGM Disease and Multiple Myeloma

“ASCT should be considered for all patients **younger than age 80**, assuming that they are not frail”

2017 ASCO Educational Book

Current Research and Opinion, 2016;32(1): 95-103

Figure 1: European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) survey of ASCT in elderly patients with MM

Bar Chart: Percentage of patients receiving ASCT by age group

Age group (years)	% of patients receiving ASCT
60-64	~10%
65-69	~15%
70-74	~20%
75-79	~25%
≥80	~30%

Table: Percentage of patients receiving ASCT by age group and by year

Age group (years)	Year				
	2006-2007	2008-2009	2010-2011	2012-2013	2014-2015
60-64	~10%	~10%	~10%	~10%	~10%
65-69	~15%	~15%	~15%	~15%	~15%
70-74	~20%	~20%	~20%	~20%	~20%
75-79	~25%	~25%	~25%	~25%	~25%
≥80	~30%	~30%	~30%	~30%	~30%

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

各指南中NDMM患者选择移植治疗的年龄

- 美国NCCN²⁰¹⁹指南**
 - Based on age and comorbidities
 - Renal dysfunction and advance age is not absolute
- 美国Mayo²⁰¹³中心**
 - 生理年龄 <= 70岁
- 欧洲ESMO²⁰¹⁷指南**
 - <65 years
 - fit patients <70 years in good clinical condition
- 英国BCSH²⁰¹¹指南**
 - ≤ 65 years with adequate PS and organ function
 - should be considered in patients aged > 65 years with good PS

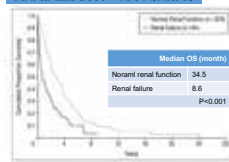
NCCN guideline 2019 V3.
Mayo Clin Proc. 2013;88(4):360-376
Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(7):e141-e142
Br J Haematol 2011; 154(1): 32-75

frailty status and treatment goals in elderly NDMM



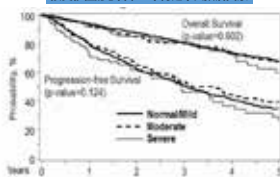
ASCT在肾功能不全患者的作用

未接受移植的患者, RI是不良预后因素



Bladt J, Arch Intern Med. 1998; 28:158(17):1889-93.

接受移植的患者, RI不再是不良预后因素



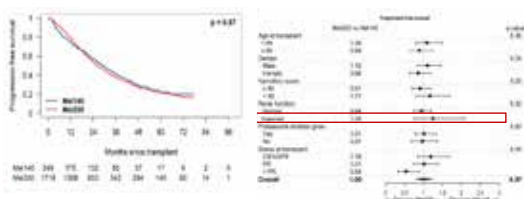
A Mahindra, et al. Bone Marrow Transplant. 2017; 52(12): 1616-1622.

马法兰在肾功能不全患者中的最佳剂量?

- 马法兰的清除依赖肾功能

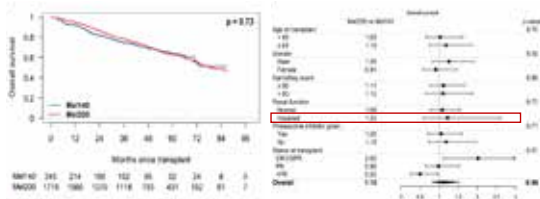


肾功能不全患者140mg/m²与200mg/m²马法兰预处理PFS无差异



A Mahindra, et al. Bone Marrow Transplant. 2017; 52(12): 1616-1622.

肾功能不全患者140mg/m²与200mg/m²马法兰预处理OS无差异

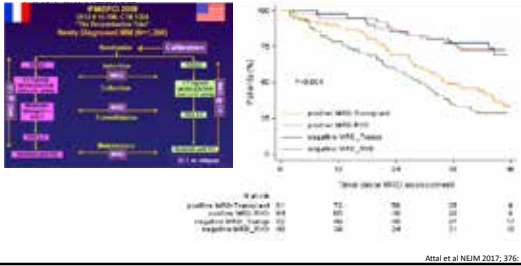


A Mahindra, et al. Bone Marrow Transplant. 2017; 52(12): 1616-1622.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

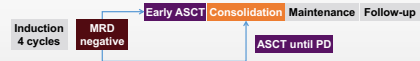
不同治疗方法，获得MRD阴性患者的预后均好



MRD阴性是否还需要早期移植？

DETERMINATION 2: MRD Negative After Combination Therapy (IFM/DFCI)

Hypothesis: Early MRD negative → defer upfront autologous transplant



MRD阴性后直接移植 vs. 跳跃移植进入巩固维持治疗
2组生存结果有无差异正在进一步研究

各种动员方案的比较和进展

年份	动员方案	优点	缺点
1992	短效G-CSF	①动员动力学稳定，采集时间可预计； ②毒副作用轻； ③住院和输液时间短； ④费用便宜。	①动员失败率高达38%-50%； ②骨髓采集数量低，不足以行再次移植； ③G-CSF可促进骨髓瘤细胞增殖，对疗效不佳的患者有潜在复发风险； ④目前研究尚少。
2001	pegylated G-CSF	①动员动力学稳定，采集时间可预计； ②毒副作用轻； ③住院和输液时间短； ④仅需注射1次； ⑤荟萃分析显示，与G-CSF相比，其采集时间更早，采集次数更少。	①毒副作用大，肾功能不全患者使用受限； ②住院时间和住院费用增加； ③动员动力学不稳定。
1992	HD-CTX+G-CSF	①化疗可以刺激+PC增殖，动员效果优于单用G-CSF； ②可以抗肿瘤，尤其适用于疗效不佳的患者； ③可以减少骨髓瘤细胞增殖的干扰。	①价格昂贵。
2003	普乐沙福+G-CSF	①动员动力学稳定，采集时间可预计； ②动员效果好，失败率低，骨髓采集次数少； ③住院和输液时间短； ④毒副作用轻。	

1. Jenkins CL, et al. Blood 1992; 80: 1503-1511.
2. Honda K, et al. Bone Marrow Transplant 2003; 36: 264-268.
3. Kojima T, et al. Bone Marrow Transplant 1995; 20: 100-104.

ASCT和大剂量马法兰在多发性骨髓瘤的应用

年份	移植预处理方案
1983	首次应用大剂量马法兰 (100-140mg/m ²) 治疗R/RMM
1986	首次提出ASCT治疗R/RMM
1987	开始将ASCT应用于NDMM患者
1996	首项随机对照研究证实ASCT适用于年轻MM患者
2003	NCCN指南推荐ASCT为年轻NDMM患者的首选 (A1级)

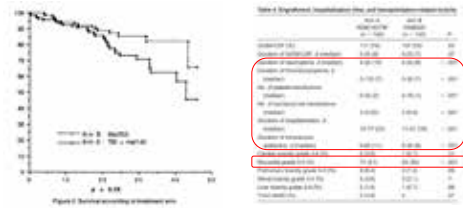
移植预处理方案的比较

年份	期刊	预处理方案	结果
2002	Blood	MEL200 (N=142) MEL140 + TBI (N=149)	两组CR率、PFS和OS均无统计学差异，但联合TBI组不良反应发生率更高
2011	Blood	MEL200 (N=149) MEL100 (N=149)	两组CR率、OS无差异，但MEL200显著延长患者的PFS
2014	BMT	2-Day dosing: Mel (100 mg/m ² /day) (N=185) 1-Day dosing: Mel (200 mg/m ² /day) (N=93)	两组的CR率、PFS和OS均无统计学差异，但2天组中3级黏膜炎的发生率升高
2007	Leukemia Research	MEL200 (N=48) BCV (N=42)	两组的CR率、PFS、OS、造血重建时间以及不良反应发生率均无统计学差异
2010	Blood	HDM (MEL200) (N=115) Bor-HDM (N=46)	Bor-HDM组的CR率明显升高
2018	J Oncol Pharm Pract	HDM (MEL200) (N=114) Bor-HDM (N=53)	Bor-HDM组系和口腔黏膜入时间延长
2010	Hematologica	MEL200 (N=542) BUMEL (N=225)	两组的反应率、OS和OS无差异，BUMEL组的PFS优于MEL200组，但治疗相关死亡率升高
2013	BBMT	MEL200 (N=102) BUMEL (N=102)	两组CR率、PFS和OS均无统计学差异
2016	BBMT	MEL200 (N=162) BUMELVEL (N=43)	两组的OS无明显差异，BUMELVEL组的PFS优于MEL200组
2018	BMT	HDM (MEL200) (N=103) BCV (N=104)	两组的反应率、OS和治疗相关死亡率无统计学差异，BCV/HDM组的PFS延长
2019	中华血液学杂志	MEL200 (N=41) CVB8 (N=82)	CVB8组经移植后获得传统疗效进步的患者的比例显著低于HDM组 (9/46 vs. 14/28, p=0.021) 两组PFS/OS无统计学差异

关于MM预处理：

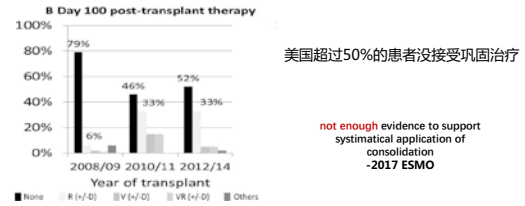
- ✦ 大剂量马法兰 (Mel 200mg/m²) 与 Mel 140mg/m² + TBI 8 Gy 的疗效无明显区别，但 Mel 200mg/m² 的毒副作用明显少于 Mel 140mg/m² + TBI 8 Gy 组。
- ✦ 大剂量马法兰 (Mel 200mg/m²) 与 BCV 对比，疗效、造血重建和不良反应发生情况无明显差异。本中心研究显示，近期疗效进步HD-Mel优于CVB8，远期疗效有待观察。
- ✦ 大剂量马法兰联合蛋白酶体抑制剂能提高CR率，但造血重建时间明显延长，不推荐加用PI。
- ✦ 大剂量马法兰 (Mel 200mg/m²) 分1天或2天使用并不影响疗效。

MEL200是MM ASCT的标准预处理方案



Blood. 2002; 99: 731-735.

美国的真实世界数据：巩固治疗



美国超过50%的患者没接受巩固治疗

not enough evidence to support systematic application of consolidation -2017 ESMO

Leukemia. 2017; 31(9): 1998-2000.

欧洲的真实世界数据：巩固治疗



英国接受巩固治疗的比例最低，为4%
法国接受巩固治疗的比例最高，为40%

British Journal of Haematology. 2016; 175: 66-76

移植后是否需巩固治疗？

- 尚有争议
- 建议在ASCT后进行再分层，对于高危患者又不进行二次移植者，可以考虑巩固治疗，巩固治疗一般采用先前有效的方案，2~4个疗程，随后进入维持治疗。

2020 中国血液病大会

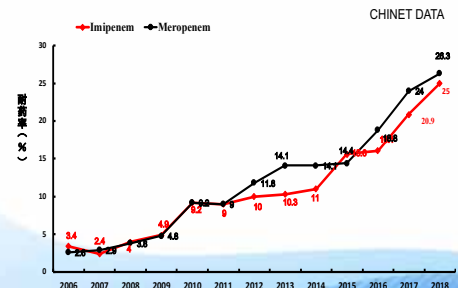
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

新型抗菌药物在耐碳青霉烯 肠杆菌科细菌感染中的应用

中国医学科学院血液病医院

冯四洲

肺炎克雷伯菌对IPM(亚胺培南), MEM(美罗培坦)耐药率变迁



意大利多中心研究肺炎克雷伯菌血症对碳氢霉烯 敏感与否与30天OS

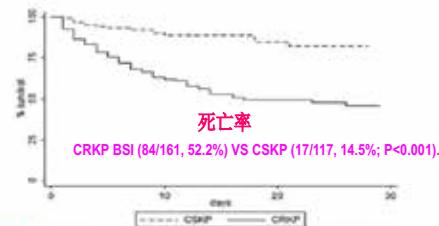
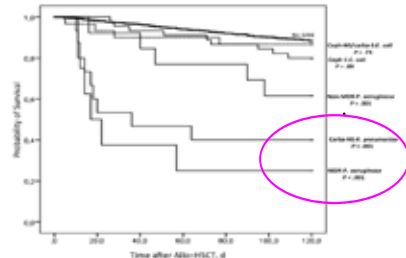
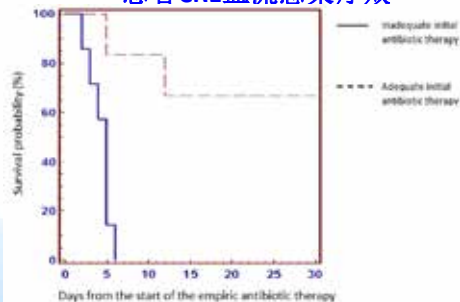


Figure 2. Kaplan-Meier survival estimates among patients with BSI caused by carbapenem-resistant (CR) and carbapenem-susceptible (CS) Klebsiella pneumoniae (KPF).

大系列前瞻研究HSCt患者植入前菌血症与生存

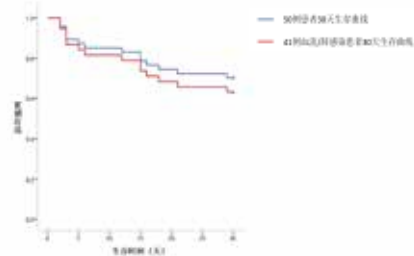


抗菌素治疗起始恰当与否与血液病 患者CRE血流感染疗效



International Journal of Antimicrobial Agents 2019;54:527-529

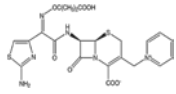
50例患者30天感染相关死亡率为34% (17/50)，中位死亡时间为感染后9 (2-29) 天



头孢他啶/阿维巴坦

头孢他啶

- 广谱头孢菌素，可覆盖肠杆菌科与铜绿假单胞菌¹
- 与PBP结合，导致细菌细胞裂解¹



阿维巴坦

- 全新的、具有独特作用机制的β内酰胺结构的β内酰胺酶抑制剂²
- 对A类、C类与部分D类β内酰胺酶具有高亲和力（ESBLs, KPCs和AmpC），而其中部分β内酰胺酶（如KPCs）对现有的治疗方案耐

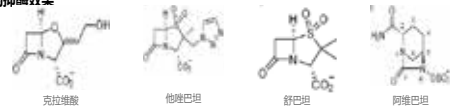
药³

头孢他啶/阿维巴坦是首个覆盖产KPC菌株的β内酰胺类/β内酰胺酶抑制剂，并能够抑制ESBLs、AmpC和OXA-48等β内酰胺酶。

¹ Hughes MD, Lill CE, J Antimicrob Chemother. 2004;48:1454-1460. ² Liao et al. J Antimicrob Chemother. 2013;57:2495-500. ³ Liao et al. J Antimicrob Chemother. 2013;57:2495-500. ⁴ Liao et al. J Antimicrob Chemother. 2013;57:2495-500.

阿维巴坦：First in class

- 阿维巴坦是**不具有β内酰胺结构**的β内酰胺酶抑制剂，是第一个三乙胺二胺类（DABCOs）的酶抑制剂。
- 此前的β内酰胺酶抑制剂，如他唑巴坦或克拉维酸均带有β内酰胺结构，会由于乙酰化而引起β内酰胺酶不可逆的失活（自杀性抑制）
- 阿维巴坦与上述这些药物相比有三点不同：
 - 不具有β内酰胺结构骨架，而是三乙胺二胺类，因此**不易水解**
 - 更加广谱的β内酰胺酶抑制作用
 - 可逆的抑制效果



Lai et al. J Antimicrob Chemother. 2013;57:2495-500. ⁵ Liao et al. J Antimicrob Chemother. 2013;57:2495-500.

与已上市其他的β内酰胺酶抑制剂相比，阿维巴坦具有更广的抑酶谱

		克拉维酸	他唑巴坦	阿维巴坦
A类	TEM, SHV	✓	✓	✓
	CTX-M	✗	✓	✓
	KPC	✗	✗	✓
B类	IMP, VIM, NDM1	✗	✗	✗
	染色体 肠杆菌科 AmpC	✗	✗	✓
C类	染色体 假单胞菌属 AmpC	✗	✗	✓
	染色体 肠杆菌科	✗	✗	✓
	ACC, DHA, CMY, FOX, LAT, MOX, MIR, ACT	✗	✗	✓
D类	碳青霉烯类	✗	✗	✗
	OXA 48	✗	✗	OXA-48

思福妥：给药剂量与途径

感染类型	头孢他啶/阿维巴坦给药剂量	频率	输注时间	治疗持续时间
复杂性腹腔内感染 ¹	2 g/0.5 g	8小时	2小时	5-14天
复杂性尿路感染（cUTI），含肾盂肾炎	2 g/0.5 g	8小时	2小时	5-10天 ²
医院获得性肺炎（HAP），含呼吸机相关肺炎（VAP） ³	2 g/0.5 g	8小时	2小时	7-14天
在治疗选择有限的成人患者中治疗需氧型革兰阴性菌引起的感染	2 g/0.5 g	8小时	2小时	根据感染严重程度、病原体种类以及患者的临床、微生物学进展情况而定
				况而定

思福妥：在特殊人群的给药

- 老年患者**无需调整**给药剂量
- 轻度肾功能损害患者（血清肌酐清除率 CrCL估计值 51-≤ 80 mL/分钟）**无需调整**给药剂量
- 对于CrCL估计值≤ 50 mL/分钟的患者，推荐采用下列的剂量调整方案
 - 基于药物代谢动力学模型来调整给药剂量
 - CrCL估计值采用Cockcroft-Gault 方程式计算
 - 该推荐剂量适用于所有适应症患者
- 每次血液透析后直到下次血液透析开始前，应按思福妥的推荐剂量每48小时重复给药进行一次

Estimated CrCL (mL/min)	Dose regimen	Frequency	Infusion time
31-50	1 g/0.25 g	Every 8 hours	2 hours
16-30	0.75 g/0.1875 g	Every 12 hours	2 hours
8-15	0.75 g/0.1875 g	Every 24 hours	2 hours
ESRD including on haemodialysis	0.75 g/0.1875 g	Every 48 hours	2 hours

Table 1. In Vitro Activity of Ceftazidime/Avibactam and Meropenem/Vaborbactam Against Problematic Gram-negative Pathogens			
Organism	Resistance Present	Ceftazidime/Avibactam	Meropenem/Vaborbactam
Enterobacteriaceae			
ESBL	+++	+++	+++
AmpC	+++	+++	+++
KPC	+++	+++	+++
MBL	-	-	+
OXA-48-like	+++	+++	+
Acinetobacter baumannii			
Carbapenem-resistant	-	-	-
Pseudomonas aeruginosa			
Carbapenem-resistant	++	++	-
Pan-b-lactam resistant	+	+	-
Stenotrophomonas maltophilia			
Ceftazidime-resistant	-	-	-



研究显示头孢他啶/阿维巴坦有效治疗CRE感染且耐受良好，是针对CRE感染挽救治疗的重要选择

试验目的		试验结果	
介绍头孢他啶/阿维巴坦用于CRE感染患者的临床经验			
试验设计		回顾性、单中心试验	
入组患者		77例CRE感染患者	
患者基础情况			
年龄 (中位数)	62岁 (19-91)	单药治疗 (n=53)	联合治疗 (n=24)
接受器官移植患者比例	20%	30天生存率	81%
感染类型		90天生存率	69%
HAP/VAP	n=33	临床成功率	56% 50%
BSI	n=20	微生物学失败率	32%
cIAI	n=7	头孢他啶/阿维巴坦耐药率	10% (在所有患者中)
SSTI	n=6		
UTI	n=8		
其他	n=3		
致病菌			
CR-Kp	78%		
CR-E.coli	12%		

AKI发生率11%，发生率低于既往报道
联合多粘菌素或/以聚米星或/以美罗培南为基础的
方案，既往报道联合2个方案的死亡率
率约30%
临床成功定义：治疗开始7天内临床症状
改善，细菌清除率，且随访至30天
患者存活且未发生复发。
微生物学失败定义：接受至少7天头孢他啶/
阿维巴坦治疗，但随访至30天，
UTI：尿路感染
MIC < 8 µg/mL
联合治疗方案：
ZAVI+美罗培南
(n=19)
ZAVI+多粘菌素
(n=2)
ZAVI+聚米星
(n=1)
ZAVI+庆大霉素
(n=1)
ZAVI+替考拉宁
(n=1)

Shields DK, et al. Pneumonia and Respiratory Therapy Are Risk Factors for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Antimicrob Agents Chemother 2019;63(2):e02497

研究显示在病情严重的CRE感染患者中，头孢他啶/阿维巴坦是一种合适的选择

试验目的		试验结果	
介绍头孢他啶/阿维巴坦用于CRE感染患者的临床经验			
试验设计		回顾性、多中心试验	
入组患者		60例CRE感染患者	
患者基础情况			
年龄 (中位数)	60岁 (51-69)	单药治疗 (n=33)	联合治疗 (n=27)
感染类型		院内死亡率	30% 33%
HAP/VAP	n=16	临床成功率	67% 63%
BSI	n=23	微生物学治愈率	45% 63%
cIAI	n=4	头孢他啶/阿维巴坦耐药率	没有评估
UTI	n=17		
其他	n=10		
致病菌			
CR-Kp	83%		
CR-E.coli	8%		
其他致病菌	13%		

BSI, 血流感染;
cIAI, 复杂性腹腔感染;
UTI: 尿路感染
联合治疗方案：
ZAVI+氨基糖甙类 (40%)
ZAVI+多粘菌素(26%)
ZAVI+替考拉宁(22%)
ZAVI+庆大霉素(12%)
症状和体征改善。
微生物学治愈定义：在治疗结束时，
细菌培养转阴。

King M, et al. Multicenter Study of Outcomes with Ceftazidime-Avibactam in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. Antimicrob Agents Chemother 2017;61(7):e00448

Clinical Infectious Diseases 2019;68(3):355-64

头孢他啶-阿维巴坦补救治疗产碳青霉烯酶CRKP菌血症研究

Background. Ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) has been approved in Europe for the treatment of complicated intra-abdominal and urinary tract infections, as well as hospital-acquired pneumonia, and for gram-negative infections with limited treatment options. CAZ-AVI displays in vitro activity against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) enzyme producers, but clinical trial data on its efficacy in this setting are lacking.

Methods. We retrospectively reviewed 138 cases of infections caused by KPC-producing *K. pneumoniae* (KPC-Kp) in adults who received CAZ-AVI in compassionate use programs in Italy. Case features and outcomes were analyzed, and survival was then specifically explored in the large subcohort whose infections were bacteremic.

Results. The 138 patients started CAZ-AVI salvage therapy after a first-line treatment (median, 7 days) with other antimicrobials. CAZ-AVI was administered with at least 1 other active antibiotic in 109 (78.9%) cases. Thirty days after infection onset, 47 (34.1%) of the 138 patients had died. Thirty-day mortality among the 104 patients with bacteremic KPC-Kp infections was significantly lower than that of a matched cohort whose KPC-Kp bacteremia had been treated with drugs other than CAZ-AVI (36.5% vs 55.8%, $P = .005$). Multivariate analysis of the 206 cases of KPC-Kp bacteremia identified septic shock, neutropenia, Charlson comorbidity index ≥3, and recent mechanical ventilation as independent predictors of mortality, whereas receipt of CAZ-AVI was the sole independent predictor of survival.

Conclusions. CAZ-AVI appears to be a promising drug for treatment of severe KPC-Kp infections, especially those involving bacteremia.

Keywords. ceftazidime-avibactam; carbapenemase; KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*.

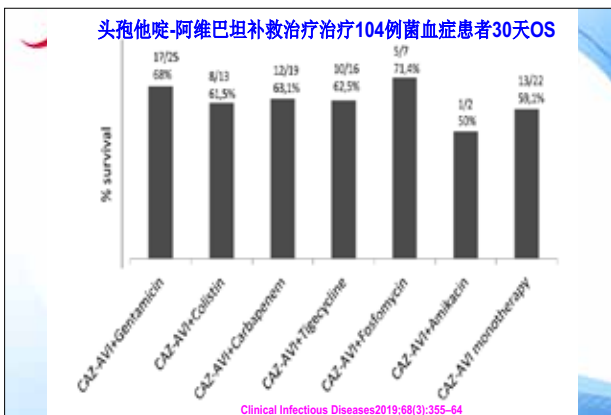


Table 2. Characteristics of Patient Groups* Who Received Ceftazidime-avibactam Combination, or Alternative Salvage Regimens (n=138)				
Characteristic	Ceftazidime-avibactam (n=104)	Alternative (n=34)	P Value	
Demographics				
Median age	60 (51-69)	61 (54-69)	.998	
Male, n (%)	53 (50.96)	24 (70.59)	.001	
Comorbidities				
Charlson comorbidity index	3 (0-10)	3 (0-10)	.842	
Charlson comorbidity index ≥3, n (%)	40 (38.46)	16 (47.06)	.495	
Septic shock, n (%)	44 (42.31)	16 (47.06)	.945	
Neutropenia, n (%)	39 (37.50)	10 (29.41)	.289	
Recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	16 (47.06)	.090	
Septic shock, neutropenia, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Salvage Regimen				
Empirical therapy	44 (42.31)	16 (47.06)	.945	
Targeted therapy	60 (57.69)	18 (52.94)	.495	
Organism, n (%)				
MRSA	33 (31.73)	16 (47.06)	.090	
Non-MRSA	27 (26.08)	10 (29.41)	.945	
Empirical therapy	44 (42.31)	16 (47.06)	.945	
Targeted therapy	60 (57.69)	18 (52.94)	.495	
Organism, n (%)				
MRSA	33 (31.73)	16 (47.06)	.090	
Non-MRSA	27 (26.08)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	
Septic shock, neutropenia, recent mechanical ventilation, n (%)	33 (31.73)	10 (29.41)	.945	

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

Variable	No. / % of Patients		P Value	OR (95% CI)
	Nonusers (n = 88 [45.2%])	Survivors (n = 112 (58.8%))		
Sexed variables				
Male sex	54 (61.4)	79 (70.5)	.08	2.34 (1.02-5.35)
Age, y, median (IQR)	67 (50-86)	68 (50-81)		
Comorbidity				
COVID	15 (17.0)	30 (26.8)	.04	2.02 (1.08-3.84)
Cardiovascular disease	47 (53.4)	68 (60.7)	.05	0.80 (0.56-1.14)
Chronic kidney disease or diabetes	11 (12.5)	9 (8.1)	.29	1.96 (1.06-3.64)
Solid tumor	15 (17.0)	19 (16.9)	.79	0.90 (0.44-2.22)
Neurological pathology	11 (12.5)	14 (12.5)	.29	1.00 (0.53-1.89)
Liver disease	14 (15.9)	15 (13.4)	.80	1.00 (0.46-2.15)
Solid organ transplant recipient	18 (20.5)	23 (20.5)	.80	1.00 (0.53-1.90)
Chronic renal failure	28 (31.8)	31 (27.6)	.63	0.87 (0.50-1.51)
Diabetes	16 (18.2)	26 (23.2)	.17	0.63 (0.36-1.09)
Neoplasia	18 (20.5)	9 (8.1)	.03	2.69 (1.51-4.77)
Chronic corticosteroid prior to ICU	17 (19.3)	30 (26.8)	.03	2.00 (1.04-3.86)
Based on finding video culture				
Merkel cell	29 (33.0)	58 (51.3)	.01	3.64 (2.01-6.58)
Herpesvirus	13 (15.0)	8 (7.1)	.02	2.61 (1.34-5.10)
Epstein-Barr	24 (27.3)	29 (25.9)	.84	0.88 (0.52-1.50)
Respiratory	3 (3.4)	5 (4.5)	.84	0.61 (0.19-2.02)
PCP	42 (47.7)	24 (21.4)	<.001	3.99 (2.39-6.48)
Pre-ICU healthcare exposures				
Surgeon ^a	4 (4.5)	11 (9.8)	.04	2.31 (1.08-5.00)
Dialysis ^b	17 (19.3)	8 (7.1)	.01	2.72 (1.23-5.97)

中国医药出版社
中国医药出版社 中国医药出版社

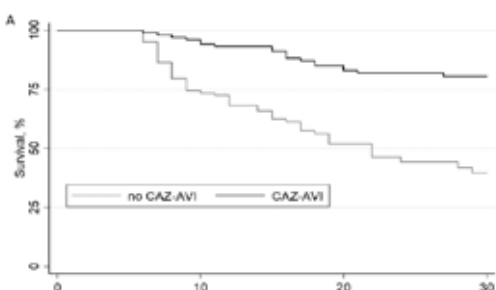
多变量分析影响疗效的因素

Table 4. Multivariate Analysis of Factors Associated With 30-Day Mortality in the 208 Patients With Klebsiella pneumoniae Carbapenemase-producing *K. pneumoniae* Infections.

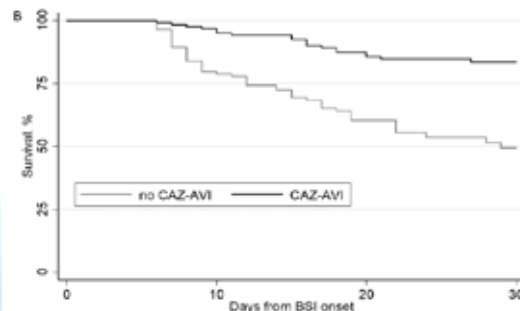
Variable	Without Property Size Adjustment		Adjusted for the Property Size for Therapy With CAZAR	
	P Value	OR (95% CI)	P Value	OR (95% CI)
Metastatic condition		4.28 (0.99-20.9)	<.001	4.27 (1.39-13.2)
Chronic comorbidity index (2)	<.001	2.11 (1.40-3.13)	<.001	2.03 (1.41-2.71)
Spousal sex	.01	3.23 (1.25-8.29)	.33	3.06 (1.26-7.50)
Single check	.002	2.36 (1.48-3.96)	<.001	2.04 (1.46-2.83)
Any region that included CAZAR	<.001	0.56 (0.19-.81)	.001	0.27 (0.15-.50)

Clinical Infectious Diseases 2019;68(3):355–64

CRKP菌血症患者头孢他啶-阿维巴坦与其他方案补救治疗30天OS比较



CRKP感染性休克患者头孢他啶阿维巴坦补救治疗30天OS



Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing *Enterobacteriaceae*

Adrian Sauer^{1,2}, Maria Teresa Pérez-Rodríguez^{1,2}, Adrián Lobo³, Lorena Rodríguez², Antonio Pérez-Landín², Lucía Martínez-López⁴, Adrián Roda^{1,2} and Manuel Fresno^{1,2}

Corresponding author: J. J. B. van der Wal, Internal Medicine Department, Radboud University Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands; E-mail: j.j.van.der.wal@isg.umcn.nl

Background: Excessive third trimester growth with offspring birthweight ≥ 4500 g, and those at least three months premature, are at increased risk of adult cardiovascular disease.

[illegible]

Conclusions: colitis-inducing agents (pepsin, potassium dichromate, azo or mustard) in the presence of cytokines with specific receptors, due to DNA, all producing inflammation and linked to mucosal lesions. The importance of cytokines in colitis-inducing agents was not discussed.

Table 1. Cartographic and clinical characteristics of patients treated with radiotherapy

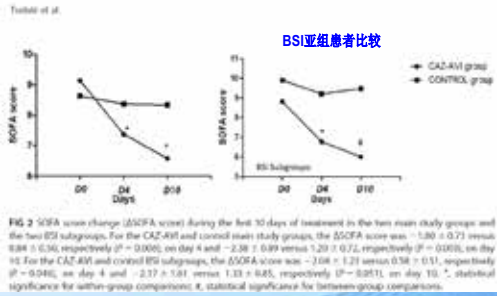
Characteristic	Value
Total number of patients	5,7
Demographic characteristics	
Age, years, median (range)	66 (26-77)
Male, n (%)	16 (77)
Chorion index, median (IQR)	3.0 (0-5)
Acetabular, n (%)	14 (74)
(Piriform, femoral diaphysis, or iliac crest)	12 (57)
Craniocaudal direction, < 30° from, n (%)	7 (32)
Mediolateral direction, < 30° from, n (%)	11 (50)
Location at onset of infection	
Soft-tissue only, n (%)	22 (58)
Soft-tissue and bone, n (%)	18 (48)
Arthrocentesis before treatment	15 (38)
Antibiotic treatment before CASW	15 (38)
antipseudomonal, n (%)	10 (26)
antistaphylococcal, n (%)	22 (58)
antipseudomonal + antistaphylococcal, n (%)	17 (41)
colistin, n (%)	29 (73)
Source of infection	
intravascular, n (%)	16 (58)
pulmonary, n (%)	13 (58)
cardiac, n (%)	7 (21)
urinary, n (%)	14 (25)
backstream, n (%)	20 (42)
unknown source, n (%)	8 (15)
urinary source, n (%)	5 (8)
pulmonary source, n (%)	5 (8)
cardiac-related, n (%)	8 (12)
unknown source, n (%)	8 (12)
Severity of infection	
septicopycemic shock, n (%)	11 (54)
organoprotection class, n (%)	25 (52)
microcirculation disturbance, n (%)	17 (32)
multiple-organ dysfunction, n (%)	26 (48)
Time point CASW (IQR)	60 (23-81)
Time point CASW (IQR)	60 (23-81)

8/12/20



2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

各治疗组在治疗4天及10天SOFA积分改变差异比较



两组患者疗效比较

TABLE 2 Outcome variables in both study groups

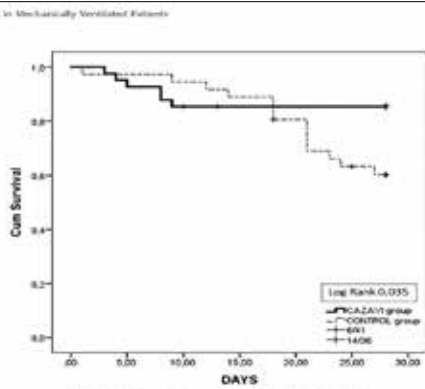
[illegible]

FIG 3 Twenty-eight-day survival in the whole study group.

TABLE 3 Univariate analysis between survivors and nonsurvivors in the whole study group^a

Characteristic	Value for patients in the following groups		
	Survivors (n = 57)	Non-survivors (n = 20)	P value ^a
Age (yr)	10.85 ± 2.18	61.8 ± 2.81	NS
No. (%) of male patients	37 (64.9)	12 (60)	NS
No. (%) of patients admitted for surgery	27 (47.3)	9 (45)	NS
Mean ± SEM value for:			
APACHE II score (admission)	18.43 ± 1.00	20.06 ± 3.32	NS
SOFA score (admission)	7.47 ± 0.38	8.9 ± 0.80	0.012
Charlson comorbidity index	4.31 ± 2.61	6.4 ± 0.71	0.005
APACHE score (at infection onset)	18.66 ± 0.91	25.55 ± 1.83	0.001
SOFA score (at infection onset)	7.50 ± 0.50	12.25 ± 1.16	<0.0001
KU LOS (at infection onset)	19.81 ± 2.25	11.6 ± 2.06	NS
No. (%) of patients with shock (at infection onset)	38 (66.6)	17 (85)	NS
No. (%) of patients receiving a CA2,4/6 containing regime	35 (61.4)	6 (30)	0.015
No. (%) of patients with a BS	34 (59.6)	16 (80)	NS
Mean ± SEM Pitt score	3.35 ± 0.40	6.87 ± 0.53	0.015

多变量分析28天OS及临床治愈率影响因素

TABLE 4 Multivariate analysis to determine predictors of 28-day survival and clinical cure in the CAZ-Nil and control groups of patients†

Variable	Values for predictors of 28-day survival			Values for predictors of clinical cure		
	Odds ratio	95% CI	P value	Odds ratio	95% CI	P value
CHA score on admission	0.968	0.677-1.213	0.507	0.976	0.789-1.206	0.827
SOFA score on admission	0.830	0.655-1.053	0.124	0.880	0.704-1.101	0.263
CRAB score at infection onset	0.865	0.684-0.918	0.010	0.887	0.772-1.019	0.091
CRAB score at admission	1.575	1.469-21.162	0.012	5.123	1.660-15.619	0.004

^aCI-94, obtained without control test, valid theory SS, Goodness of fit: 57.8, Sequential G-test: False Assumption, CI confidence interval.

头孢他啶-阿维巴坦治疗CRE以外严重耐药G-菌感染

[illegible]

Table 2. Type of primary site of infection and causative agent.

Primary Site of Infection ^a	Overall	<i>P</i> Seropos	HBs-Producing Zoonotic strains	Polymicrobial
Nonvenereal pneumonia	20 (10.6)	16	0	1 ^b
Primary bacteraemia	7 (3.7)	3	0	0
Intra-abdominal infection	4 (2.0)	2	1	1 ^b
Bone infection	4 (2.0)	2	1	0
Acute bacterial endocarditis and other structure infection	2 (1.0)	2	0	0
Other infections ^c	3 (1.6)	3	1	0
Total	41	33	2	2

* Seven patients (17.7%) had associated bacteremia. The portal of entry was lung (3), abscess (2), spleen (1), heart (1), and endocarditis (1). Two others continue associated pneumonia. † 10/17 patients had long-term (10/17), intermediate-term (7/17) or no (0/17) follow-up. ‡ One died from abdominal infection (10/17) due to *P. aeruginosa* and 3 bacteremia. § The most likely bacterial infection (10/17) due to *P. aeruginosa* and 10/17 producing bacteremia. ¶ Other infections include: 11/17, mixed bacteremia; 1 pyelonephritis; 1 malignant mixed sarcoma; 2 melanoma.

Table 1. Susceptibility test results of *H. influenzae* (n=30) isolating resistant gram-negative bacteria (NDRCN) isolates from 11 patients

Antibiotic	Non-susceptible isolates, n (%)		
	Overall n = 481	<i>P. aeruginosa</i> n = 166	ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> n = 75
Ampicillin	20 (3.6)	20 (12.1)	5 (7.4)
Cefotaxime	47 (9.6)	36 (44.7)	2 (2.6)
Cefazidime	47 (9.6)	4 (2.4)	7 (9.3)
Ceftriaxone-sulbactam	5 (1.1)	0 (0.0)	1 (1.3)
Ciprofloxacin	47 (9.6)	34 (40.4)	7 (9.3)
Colistin	52 (10.8)	12 (13.9)	0
Gentamicin	34 (7.0)	29 (35.3)	1 (1.3)
Imipenem	39 (7.9)	35 (42.3)	0
Moxifloxacin	10 (2.1)	0 (0.0)	0
Pipercillin-sulbactam	36 (6.7)	34 (40.4)	1 (1.3)

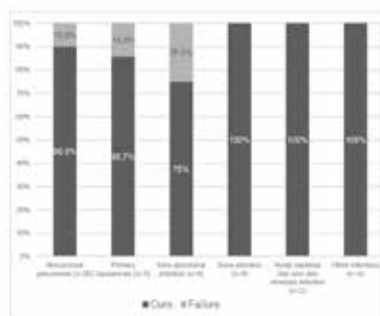


Figure 1. Clinical cure rates according to different types of infection.

Table 4. Previous treatment characteristics and ceftazidime-avibactam treatment information.

VARIABLE	n = 41
Antibiotics before ceftazidime-avibactam for the current infection	
Received antibiotics before ceftazidime-avibactam, n (%)	27 (65.9)
Number of antibiotics received, median (IQR)	1 (1-2)
Days of antibiotic therapy, median (IQR)	11 (4.5-13)
Main reason for ceftazidime-avibactam use	
Antimicrobial resistance to previous antibiotic	25 (61.0)
Previous antibiotic failure	14 (34.1)
Previous colonization with carbapenemase-producing microorganisms	10 (24.4)
Ceftazidime-avibactam treatment	
Targeted therapy	33 (80.5)
Empirical therapy	8 (19.5)
Combination therapy	33 (80.5)
Continuous renal replacement therapy	5 (12.2)
Days of treatment, median (range)	13 (3-49)
Intermittent infusion	26 (63.4)
Continuous infusion	2 (4.9)
Extended infusion	13 (31.7)
Adequate source control of the infection, n (%)	11/13 (84.6)
Clinical cure, n (%)	37 (90.2)

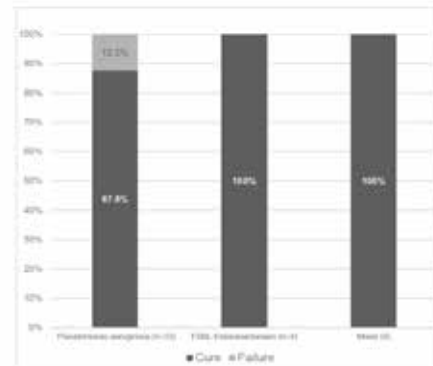


Figure 2. Clinical cure rates according to the different causative agents.

Table 5. Theory test of patients who experienced clinical failure

[illegible][illegible]

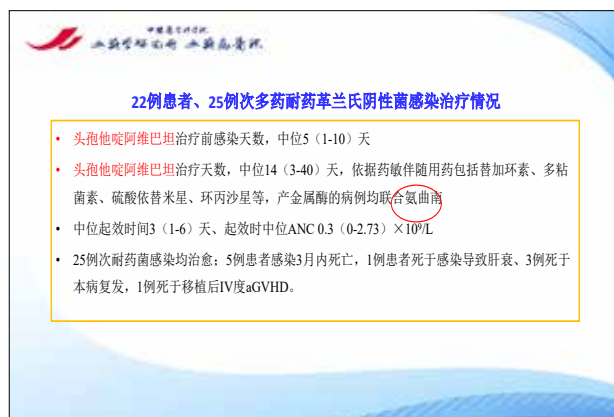
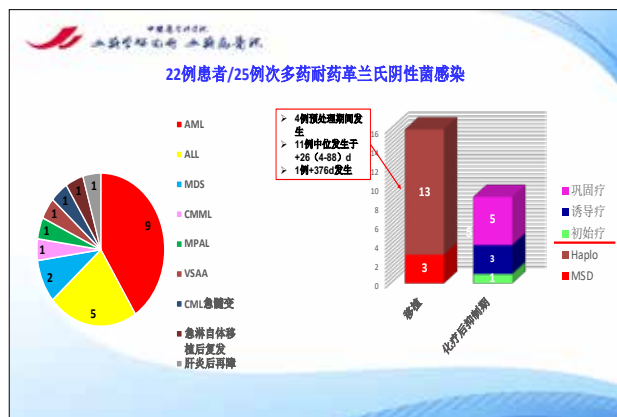
Table 6. Prevalence of clinical features of attachment-related therapy in the study population

[illegible]Subtype 4: *Common*[illegible]

Abbreviations: *mean*, average; *SD*, standard deviation; *CI*, confidence interval; *OR*, odds ratio; *95% CI*, 95% confidence interval; *NS*, not significant.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



病例介绍

- 患者男性, 57岁, Ph+ALL
- 化疗抑制期先后出现真菌肺炎、细菌肺炎 (CR-KP)、化疗药物所致肺损伤、肾损伤、糖尿病肾病、金葡萄菌血症, 经积极治疗好转。
- 骨髓一直完全缓解, 骨髓BCR-ABL P210定性阴性、定量0%
- 患者于2018.11.8开始同胞全相合移植, 移植前CRKP多部位定植

感染情况

- +2d患者出现右颊部溃瘍肿痛, 考虑有口腔黏膜炎合并皮肤软组织感染 (右颊部), 予加用利奈唑胺加强抗球菌治疗。
- +5d患者出现肛周疼痛、口腔黏膜炎加重, 体温38℃, 肛周拭子回报: 肺炎克雷伯菌肺炎亚种 (CRE), 根据药敏结果, 停用利奈唑胺, 加用替加环素联合美罗培南抗感染治疗。
- +11天寒战, 体温39.1℃, 血培养结果 (+9d, 2018.11.25抽取) 回报: 肺炎克雷伯菌 (CRE) 菌血症, 停美罗培南和替加环素, 换头孢他啶阿维巴坦 (外购) 2.5g8h静脉点滴抗感染。体温逐渐正常, 3天后血培养阴性



2018.11.25, 血培养: CR-KP, 2018.11.27头孢他啶
阿维巴坦

移植后并发症-慢性GVHD

慢性GVHD的管理

张 曦
陆军军医大学新桥医院 全军血液病中心

造血干细胞移植 (HSCT)

造血干细胞移植是根治恶性血液病的最佳手段之一

问题:
移植后抗宿主病
感染
肝静脉闭塞病
造血重建
...

化疗 <20%
造血干细胞移植 60%

新桥医院全军血液病中心

慢性移植物抗宿主病(cGVHD)

慢性移植物抗宿主病 (cGVHD)

- 发生在移植后100天后
- 发病机制尚不清楚

cGVHD防治的主要问题

- 发生率高 (30-70%) 累及组织广泛, 病情迁延不愈, 严重影响生活质量, 并发感染, 甚至危及生命
- 防治药物有限 (以激素+环孢素为主), 效果欠佳

新桥医院全军血液病中心

慢性移植物抗宿主病(cGVHD)

cGVHD皮肤改变 口腔、眼睛、指甲改变

如何有效防治cGVHD的发生是提高造血干细胞移植疗效, 改善生活质量的重要内容

Mays JW, Fassil H, Edwards DA, et al. Oral Dis. 2013 May; 19(4): 327-46.
Zhou H, Guo M, Bian C, et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16: 403-12.

新桥医院全军血液病中心

慢性GVHD的临床评估和管理是治疗所必须的

02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请部分发或转载

cGVHD诊断标准

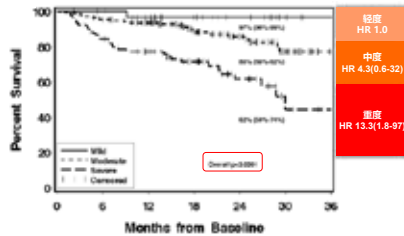
NIH consensus recommends that the diagnosis of chronic GVHD requires: at least 1 diagnostic manifestation of cGVHD or at least 1 distinctive manifestation, with the diagnosis confirmed by pertinent biopsy, laboratory tests, or radiology in the same or another organ

Organ or site	Diagnostic (sufficient for diagnosis)	Distinctive (insufficient alone for diagnosis)	Common (seen in both acute and chronic GVHD)
Skin	Pruritus, lichen planus-like, sclerotic, or morphea	Exanthema	Erythema, maculopapular rash
Mouth and buccal cavity	Lichen planus-like, hyperkeratotic plaques	Stomatitis, xerostomia, dryness	Gingivitis, erythema
Eyes	Lichen planus-like, conjunctival staining or deposits	Xerophthalmia, dryness	Conjunctivitis, scleritis
Respiratory tract	Expiratory wheezing or dyspnea	Chronic cough, sputum	Acute bronchitis, pneumonia
Liver	SGPT > 3x normal	SGPT > 3x normal by percutaneous biopsy, liver histology	Cholestasis, jaundice, liver dysfunction
GI tract	Diarrhea, pain, bleeding	Malabsorption, steatorrhea	Thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia
Other			Thrombocytopenia, leukopenia, neutropenia

新桥医院全军血液病中心

Filipovich et al, BBMT, 2015

研究分析发现, cGVHD危险程度与患者生存显著相关



一项NIH的报告, 入组5个研究中心298例cGVHD的患者, 患者每3-6个月接受共识会议标准化评估, 入组时患者的危险分层为轻度cGVHD(n=32)、中度cGVHD(n=175)、重度cGVHD(n=91), 评估患者非复发死亡率、生存率和相关危险因素

02-2019-CN-EH-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

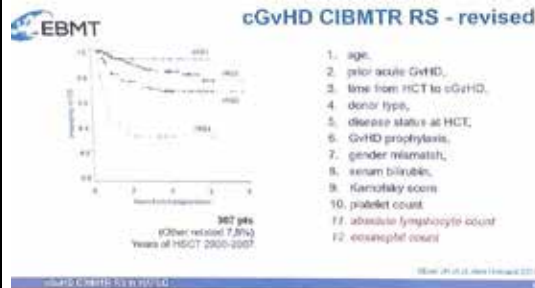
NIH: 三个或三个以上器官受累或单个器官受累2分以上 (中重度患者), 应考虑进行系统性治疗



三个或三个以上器官受累或单个器官受累2分以上 (中重度患者), 应考虑进行系统性治疗

02-2019-CN-EH-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

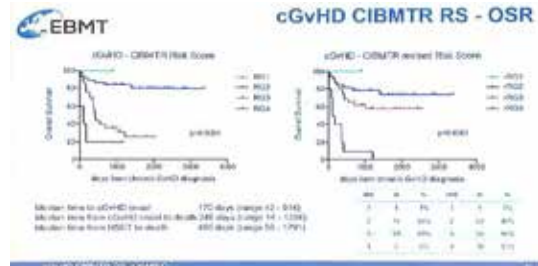
cGVHD 预后危险积分系统



2018EBMT报告, 在单倍体移植中验证CIBMTR和修订的CIBMTR⁶⁶危险积分系统的预测作用。

02
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

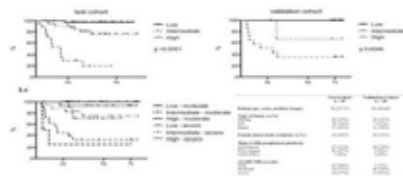
cGVHD 预后危险积分系统



在79例单倍体移植后发生GVHD的患者中, CIBMTR和修订版CIBMTR危险积分系统都能有效预测不同危险分层患者生存预后。

02-2019-CN-EH-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

cGVHD 预后危险积分系统-IR评分



Italy学者对115例cGVHD患者进行IR (immune reconstitution) 评分, 有效预测GVHD的严重程度及OS;
2.4 (CD4 >233/mcL) + 2.1 (NK <115/mcL) + 2.1 (IgM <0.45) + 4.3 (Karnofsky <80)
LR ≤2.4, intermediate >2.4 ≤4.5, HR>4.5

2019 Oral session 00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

细胞因子与GVHD

Validation of biomarkers of graft-versus-host disease in the French countrywide multicenter Cryosystem cohort

Background

Biomarkers of GVHD

- Critical for development of personalized medicine
- Plasma proteins, cellular subset, genomic or genetic features (like SNPs)
- Many candidate biomarkers of GVHD have been discovered and need to go through validation steps in independent cohorts to be translated in clinical setting

Oral session 00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

细胞因子与GVHD

EBMT Background

Early biomarkers in aHCT:

- ST2 is associated with OS and NRM (many different settings) 1-4
- TIM3 is associated with NRM and OS⁵

Late biomarker in aHCT

- A panel combining ST2, CXCL9, Osteopontin (OPN) and MMP3 is associated with cGVHD severity and NRM⁶

Data coming from patients enrolled in BMT CTN or cGVHD consortium (North America)

1 Nelson et al. BBOT 2014 2 Fie Boumy et al. Leukemia 2015 3 Fie Boumy et al. Blood 2015 4 Nelson et al. Blood 2015 5 Nelson et al. Blood 2015 6 Nelson et al. Blood 2015

OS = overall survival NRM = non-relapse mortality

细胞因子与GVHD

EBMT Statistical analysis

Plasma concentration¹
ST2, TIM3, CXCL9, OPN, MMP3

- Log transformed
- Treated as quantitative variable
- OR dichotomized around the median (High/Low)

Studied outcomes	Statistical test used
aGVHD (R-R)	Logistic regression, model discrimination with ROC curves and AUC
late-onset cGVHD	Derivative incidence function, Fine & Gray model with relapse as competing event
NRM	Radon-Meier survival, Cox model
OS	Radon-Meier survival, Cox model

± adjustment for clinical covariates (age, conditioning regimen, donor sex mismatch [1→2] and recipient CMV status)

1 Nelson et al. BBOT 2014

Oral session

细胞因子与GVHD

EBMT Results

Biomarker level by group: onset of GVHD, no GVHD (D100) and no GVHD (D365)

ST2 **** p < 0.001
** p < 0.05

Wilcoxon tests

Oral session EBMT

细胞因子与GVHD

EBMT Results

Biomarker level at onset of cGVHD and NRM

Gray's Test p=0.02
HR = 7.4 [0.9-51.2]

Gray's Test p=0.01

Oral session EBMT

细胞因子与GVHD

EBMT Results

Biomarker level and severity of GVHD

		AUC	Adjusted Hazard Ratio	95% CI	P
acute	TIM3	0.59	1.9	(1.3 - 60.6)	0.03
	ST2	0.49	1.8	(0.3 - 8.9)	0.4
chronic	CXCL9	0.54	1.2	(0.4 - 3.7)	0.6
	MMP3	0.57	2.4	(0.6 - 8.3)	0.1
	OPN	0.6	0.3	(0.1 - 1.4)	0.1

EBMT Results

ST2 level at onset of cGVHD and overall survival

Logrank p=0.05

Oral session

Introduction

慢性移植后宿主病血清特异性生物标志物的临床观察

陈婷, 李小平, 高强国, 杨世杰, 高蕾, 刘耀, 高力, 冯一梅, 饶军, 彭贤贵, 张曦

- 2014年11月至2018年6月本中心行异基因造血干细胞移植
- 30例患者发生cGVHD, 20例患者未发生cGVHD
- 液相悬浮芯片法: 高通量, 高灵敏, 速度快, 重复性高
- 细胞因子: IL-1b, IL-16, CXCL9, CCL19, CCL17

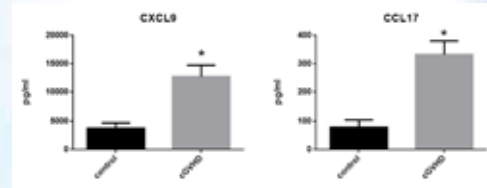
Introduction

患者基线特征

	cGVHD组 (n=30)	Non-cGVHD组 (n=20)
Age Median	30.56	32.25
Age Range	4-60	16-55
Female	10 (33%)	6 (30%)
male	20 (67%)	14 (70%)
Matched sibling	17 (57%)	6 (30%)
Other	13 (43%)	14 (70%)
PBSC	17 (57%)	6 (30%)
PB+BM	13 (43%)	14 (70%)
Mild cGVHD	8 (27%)	0
Moderate cGVHD	8 (27%)	0
Severe cGVHD	14 (46%)	0

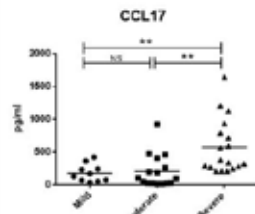
Madan H, et al. Biol Blood Marrow Transplant 21 (2015) 389-

Results



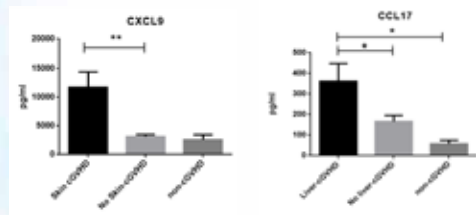
CXCL9, CCL17在发生cGVHD患者中的表达水平显著增高

Results



CCL17的表达水平与cGVHD的疾病严重程度呈正相关

Results



CXCL9在皮肤cGVHD患者中表达增高

CCL17在肝脏cGVHD患者中表达增高

我科移植管理系统会对慢性GVHD患者进行评分

患者ID	患者姓名	移植日期	移植类型	移植部位	移植剂量	移植结果	移植后随访	移植后评分	移植后随访时间	移植后随访结果	移植后随访评分
1	王某某	2014-01-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-01-01	随访结果良好	1.0
2	李某某	2014-02-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-02-01	随访结果良好	1.0
3	张某某	2014-03-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-03-01	随访结果良好	1.0
4	赵某某	2014-04-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-04-01	随访结果良好	1.0
5	孙某某	2014-05-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-05-01	随访结果良好	1.0
6	周某某	2014-06-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-06-01	随访结果良好	1.0
7	吴某某	2014-07-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-07-01	随访结果良好	1.0
8	郑某某	2014-08-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-08-01	随访结果良好	1.0
9	冯某某	2014-09-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-09-01	随访结果良好	1.0
10	陈某某	2014-10-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-10-01	随访结果良好	1.0

*根据2014NIH cGVHD 标准量化病人随访表

02-2019-CN-4CH-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转载

我科移植管理系统会对慢性GVHD患者进行评分

患者ID	患者姓名	移植日期	移植类型	移植部位	移植剂量	移植结果	移植后随访	移植后评分	移植后随访时间	移植后随访结果	移植后随访评分
1	王某某	2014-01-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-01-01	随访结果良好	1.0
2	李某某	2014-02-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-02-01	随访结果良好	1.0
3	张某某	2014-03-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-03-01	随访结果良好	1.0
4	赵某某	2014-04-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-04-01	随访结果良好	1.0
5	孙某某	2014-05-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-05-01	随访结果良好	1.0
6	周某某	2014-06-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-06-01	随访结果良好	1.0
7	吴某某	2014-07-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-07-01	随访结果良好	1.0
8	郑某某	2014-08-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-08-01	随访结果良好	1.0
9	冯某某	2014-09-01	异体移植	骨髓移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-09-01	随访结果良好	1.0
10	陈某某	2014-10-01	自体移植	外周血干细胞移植	1.0	成功	随访1年	1.0	2015-10-01	随访结果良好	1.0

*根据2014NIH cGVHD 标准量化病人随访表

1/24

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

造血干细胞移植患者管理系统

02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

造血干细胞移植患者管理系统

02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

治疗原则

02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

轻度慢性GVHD的患者可进行局部治疗

Table 5. Topical Immunosuppressive Treatment Options for cGVHD

Organ	Agent (active ingredient)	Recommendation	Grade	Side Effects	Comments
Skin	Topical steroids (1)	C-1	III	None properly	First choice; intravenous steroids if no response after 2-4 weeks; should be given orally
	Tacrolimus/Pimecrolimus (2a-2b)	C-1	III	Long-term risk for cutaneous malignancy	Should not be used with potent immunosuppressants
	PuVA (2a-4)	C-1	III	Phototoxicity; risk for cutaneous malignancy	Requires UV protection after treatment; should not be used with photosensitizing drugs
	Calcipotriol (2b-4)	C-1	III	Phototoxicity; risk for cutaneous malignancy	Requires UV protection after treatment; should not be used with photosensitizing drugs
GI	Topical steroids (2b-4)	C-1	III	None properly	Enteric formulations or tacrolimus may be considered with immunosuppressants
Eye	Topical steroids (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids
	Topical cyclosporine (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids
	Topical PVA/PUVA (2a-4)	C-1	III	Phototoxicity; risk for cutaneous malignancy	Requires UV protection after treatment; should not be used with photosensitizing drugs
Nail	Topical steroids (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids
	Topical cyclosporine (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids
Vagina	Topical steroids (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids
	Topical cyclosporine (2b-4)	C-1	III	None properly	Requires oral steroids and possibly topical corticosteroids

cGVHD: chronic graft-versus-host disease

Jagasia MH et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Mar;21(3):389-401.
Shahidi F et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Dec;21(12):1421-1428

02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

cGVHD的一线治疗

- 钙调抑制剂（环孢素/FK506）联合泼尼松（1mg/kg）是cGVHD一线治疗的标准用药。
- 激素的减量目前尚没有固定的模式，建议激素缓慢减量，以能控制cGVHD的最小剂量维持。
- 有效率大约50%

Socie'.et.al, Blood, 2014; Mary.et.al, Blood, 2015

新桥医院全军血液病中心

33

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

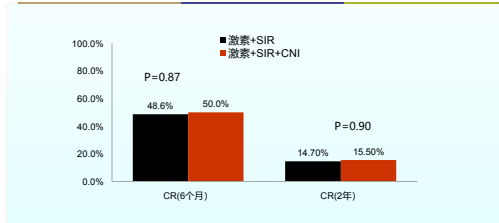
cGVHD的一线治疗新尝试

Role of mTOR-Inhibitors (Sirolimus, Everolimus)

- several retrospective studies in steroid refractory cGVHD indicate possible efficacy
- Results of a prospective multicenter phase 2 Study pending
- Everolimus + Prednisone in First-Line treatment of cGVHD
LPLV March 2018
Results anticipated: April 2019
Coordinating investigator: Francis Ayuk

EBMT 2019 education session

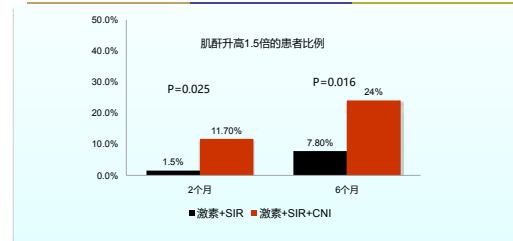
西罗莫司治疗cGVHD的II / III期随机，多中心试验



在一项随机，适应性II / III期多中心试验中，共有138名可评估受试者，研究泼尼松/西罗莫司治疗是否比泼尼松/西罗莫司/钙调神经磷酸酶抑制剂治疗cGVHD更为有效或早期反应不足。主要终点是第二阶段治疗6个月完全或部分缓解，或II期2年完全缓解的受试者比例。

Paul A. Carpenter, et al. Haematologica 2018 [Epub ahead of print]. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

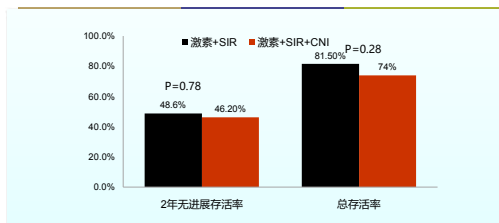
西罗莫司治疗cGVHD的II / III期随机，多中心试验



在一项随机，适应性II / III期多中心试验中，共有138名可评估受试者，我们研究泼尼松/西罗莫司治疗是否比泼尼松/西罗莫司/钙调神经磷酸酶抑制剂治疗cGVHD更为有效或早期反应不足。在2个月和6个月时，观察两个治疗组对肝功能影响。

Paul A. Carpenter, et al. Haematologica 2018 [Epub ahead of print]. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

西罗莫司治疗cGVHD的II / III期随机，多中心试验



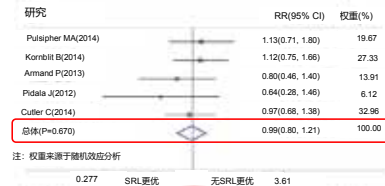
结论：基于类似的长期（预后）结果，泼尼松/西罗莫司是泼尼松/西罗莫司/钙调神经磷酸酶抑制剂替代治疗，用于慢性移植宿主病，更易于给药和更好的耐受性。

Paul A. Carpenter, et al. Haematologica 2018 [Epub ahead of print]. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

西罗莫司预防GVHD不会增加复发风险

- Meta分析发现：西罗莫司不会增加潜在疾病复发风险(RR 0.99; 95% CI 0.80-1.21, P=0.670)

以SRL为基础的预防方案与无SRL预防方案对潜在疾病复发风险的比较



注：权重来源于随机效应分析

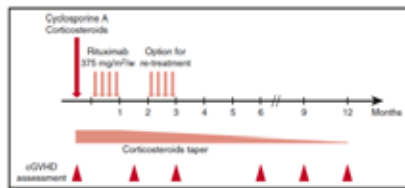
RR：相对危险度。>1，增加疾病复发风险；<1，降低疾病复发风险；1：置信区间
一项荟萃分析，共纳入5项随机对照研究(RCT)，评估以SRL为基础的免疫抑制方案预防HSCT后GVHD的有效性和安全性
Wang L, et al. Transfusion. 2015 Sep;55(9):2134-41. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

cGVHD的一线治疗新尝试

Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study



R 375mg/m²/w*4; 如果CR，不再应用R；
如果PR，则再过4w重复R 375mg/m²/w*4

Malard et al. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

cGVHD的一线治疗新尝试

Rituximab-based first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study

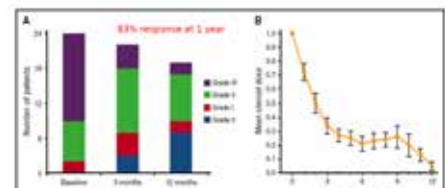


Figure 1. Evolution in cGVHD after first-line treatment of cGVHD after allogeneic SCT: results of a phase 2 study

Malard et al. 02-2019-CN-ICH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

UK: Firstline treatment of chronic GVHD under investigation	
Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	324 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Parallel Assignment
Masking:	None (Open Label)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	A Phase III Randomized Open-label Multi-center Study of Ruxolitinib vs. Best Available Therapy in Patients With Corticosteroid-refractory Chronic Graft vs. Host Disease After Allogeneic Stem Cell Transplantation (REACH3)
Actual Study Start Date :	June 23, 2017
Estimated Primary Completion Date :	July 2019
Estimated Study Completion Date :	January 2022

UK: Firstline treatment of chronic GVHD under investigation	
Study Type :	Interventional (Clinical Trial)
Estimated Enrollment :	266 participants
Allocation:	Randomized
Intervention Model:	Crossover Assignment
Intervention Model Description:	In Part 2 of the study, participants in the placebo group will be allowed to cross over to the experimental group after completion of the primary analysis.
Masking:	Double (Participant, Investigator)
Primary Purpose:	Treatment
Official Title:	GRAVITAS-309: A Phase 3 Study of Itacitinib or Placebo in Combination With Corticosteroids as Initial Treatment for Chronic Graft-Versus-Host Disease
Actual Study Start Date :	January 17, 2019
Estimated Primary Completion Date :	August 17, 2023
Estimated Study Completion Date :	October 17, 2023

二线药物选择

02-2019-CN-49-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

cGVHD的二线治疗

Indications

- Worsening manifestation in a previously affected organ
- Development of manifestation in a previously unaffected organ
- Absence of improvement after 1 month of treatment
- Inability to decrease the dose of PDN below 1.0mg/kg per day within 2 months

Socie'.etal, Blood, 2014; Mary.etal, Blood, 2015

cGVHD治疗

二线治疗后病情进展，需考虑新的治疗方案

挽救（二线）治疗8-12周 | 4周后病情进展 | 需考虑新的治疗方案

Wolff D et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 Jan;17(1):17. 41

cGVHD治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University

BCSH/BSBMT Guideline (British)

In patients who fail one 2nd line therapy, another 2nd line agent should generally be used before moving to 3rd line options.

Options and timing of 3rd line therapy

- 1st Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 2nd Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 3rd Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 4th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 5th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 6th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 7th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 8th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 9th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)
- 10th Line: BCSH (100mg, 100mg, 100mg)

Dignan.etal, BJH, 2012

新桥医院全军血液病中心

难治性cGVHD的治疗

第三军医大学
The Third Military Medical University



伊马替尼

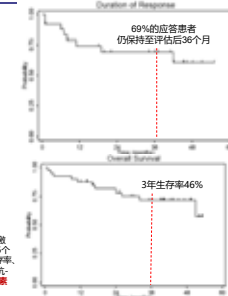
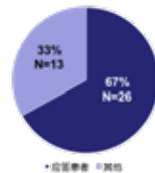
- 前瞻性、多中心、2期临床研究
- 纳入对象：激素耐药的cGVHD患者
- 剂量：100mg/d开始，逐渐增加至400mg/d，持续6月
- 结果：14例获得PR，4例获得CR，**其中肺、肠道和皮肤cGVHD效果较好**，3年OS及EFS分别为72%和46%

Olivieri, A., et al., Blood, 2013. 122(25): p. 4111-8.

新桥医院全军血液病中心

**伊马替尼治疗cGVHD, 6个月应答率为67%,
3年总生存率46%**

伊马替尼治疗cGVHD患者, 6个月评估时26例患者撤出激素后至少获得最小应答或病情平稳

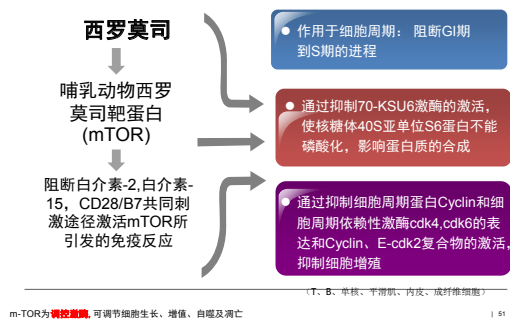


一项前瞻性、多中心的2期临床研究，入组40例28-73岁间成人激素耐药型难治cGVHD患者接受伊马替尼治疗。一级研究终点：6个月总治疗应答率、急性和长期毒性>2级；二级研究终点：总生存率、无病生存率、应答持续时间、全身cGVHD严重程度分层、利用抗-CD3e T-抗体评估伊马替尼治疗效果，旨在评估伊马替尼治疗激素耐药性GVHD患者的安全性和有效性

● Olivieri A et al. *Blood*. 2013 Dec 12;122(25):4111-8.

02-2019-CN-ECN-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

西罗莫司的作用机制



m-TOR为**调控增殖**,可调节细胞生长、增值、自噬及凋亡

51

EBMT-ELN 工作组制定的共识推荐 GVHD的常规治疗方法

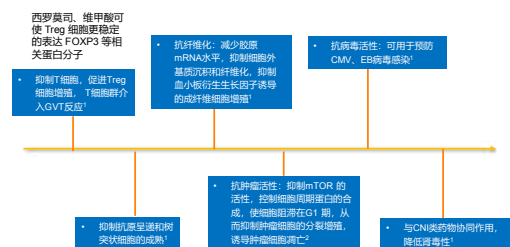
分类	治疗方案
急性GVHD	
一线治疗	甲强龙
二线治疗	没有标准的二线治疗方法，通常为MMF、抗-TNF-抗体、其他MoAbs、ATG、体外光分离置换疗法、MTX和骨髓间充质干细胞，CNI和皮质激素也可考虑
慢性GVHD	
一线治疗	皮质类激素；或加入CsA
二线治疗	没有标准的二线治疗方法，通常为皮质类激素、体外光分离置换疗法、 mTORI 、MMF、利妥昔单抗、CNI

TNF: 肿瘤坏死因子; MoAbs: 单克隆抗体; mTORi: 哺乳动物西罗莫司靶蛋白抑制剂

Ruutu T, et al. Bone Marrow Transplant. 2014 Feb;49(2):168-73.

02-2019-CN-ECM-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

而西罗莫司在管理GVHD中具有独特性质



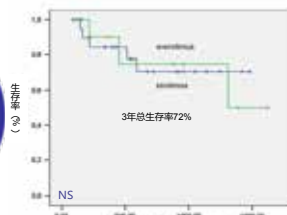
GVT: 移植瘤抗肝癌; CD4+CD25+: T细胞亚型; FoxP3: 一种基因; CMV: 巨细胞病毒

1. Abouelnasr A, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2013 Jan;19(1):12-21.
2. 胡平亚, 等. 中国药师. 2014; 17(1):156-158.

02-2019-CN-ECH-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

02-2019-CN-ECH-0006;⁵³

**mTOR抑制剂（西罗莫司或依维莫司）治疗cGVHD，
总缓解率76%，3年生存率72%。**



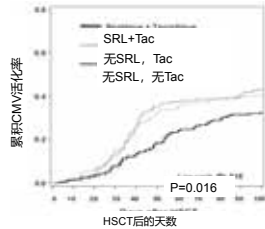
一项回顾性分析研究，入组34例严重硬皮病的cGVHD患者，接受mTOR-I（西罗莫司或依维莫司）治疗，15例首次治疗患者和19例难治患者，中位随访723天，评估雷帕霉素治疗硬皮病cGVHD患者的疗效

● Jedlickova Z et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2011 May;17(5):657-63.

02-2019-CN-ECN-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

西罗莫司预防GVHD降低CMV活化

- 多变量Cox模型分析发现，在没有CMV抗病毒预防的情况下，**SRL+Tac预防GVHD显著降低CMV活化风险**(HR=0.46, 95% CI 0.27-0.78, P=0.004)，而持续CMV血症模型经调整的HR更低(HR=0.22, 95% CI 0.09-0.55, P=0.001)



一项队列研究，纳入2000-2004年间606例异基因HSCT患者，252例接受西罗莫司预防GVHD，354例接受非西罗莫司预防GVHD，随访100天，分析西罗莫司预防对CMV活化的影响
Marty FM, et al. Blood. 2007 Jul 15;110(2):490-500. 02-2019-CN-北药-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

沙利度胺

- 中位治疗时间+385天; 开始剂量为50-100mg tid 逐渐增加至600-1200mg/d

Table 3. Response by extent of chronic GVHD (P=0.48)

Extent	CR	PR	NR	Alive	Dead
Limited (n=15)	3 (20%)	3 (20%)	7 (47%)	3 (38%)	8 (52%)
Extensive (n=40)	10 (25%)	5 (13%)	14 (35%)	14 (35%)	12 (30%)
Total (n=55)	13 (23%)	8 (14%)	21 (38%)	17 (31%)	20 (36%)

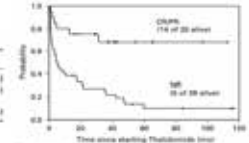


Figure 3. Effect of response on overall survival of chronic GVHD from the time of starting thalidomide (天)

沙利度胺对于cGVHD患者的治疗能起一部分作用

Kulkarni, S., et al., Bone Marrow Transplant, 2003, 32(2): p. 165-70.

单克隆抗体

单克隆抗体—抗CD25, CD52

抗CD25 (达利株单抗)

4例难治性cGVHD儿童
达利株单抗剂量:
2mg/kg/w 持续8周,
1mg/kg/w 持续4周
结果: 2例获得CR

抗CD52 (阿伦单抗)

个案, 全身皮肤cGVHD, 几乎累计100%皮肤, 且20%皮肤出现溃疡
阿伦单抗剂量: 10mg/dx6d
结果: 好转

Teachey, D.T., et al., Bone Marrow Transplant, 2006, 37(1): p. 95-9.
Ruiz-Arguelles, G.L., et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(1): p. 7-9.

单克隆抗体

单克隆抗体—CD2, CD20

抗CD2 (阿法赛特)

结果: 12例中5例获得缓解4例改善
中位起效时间: 2.25周
主要起效靶器官: 皮肤、口腔及阴道粘膜、肺部

抗CD20 (利妥昔单抗)

Meta分析: 111例对激素耐药的cGVHD患者
结果: 对于皮肤和粘膜效果好, 而对于肝脏、胃肠道以及肺部效果差, 还可能加重!

Shapira, M.Y., et al., Bone Marrow Transplant, 2009, 43(4): p. 339-43.
Kharfan-Dabaja, M.A., et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(9): p. 1005-13.

单克隆抗体

单克隆抗体—TNF, IL-6

抗TNF (英利昔单抗)

纳入对象: 3例激素耐药的cGVHD
结果: 所有患者均获得缓解
不良反应: 所有患者均发生感染

抗IL6 (托珠单抗)

纳入对象: 8例激素耐药的cGVHD
结果: 5例患者均获得缓解
3例死亡 (1例感染, 2例GVHD)

Motillo, C., et al., Med Clin (Barc), 2011, 137(3): p. 115-8.
Drobyski, W.R., et al., Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(12): p. 1862-8.

慢性GVHD治疗的新方法

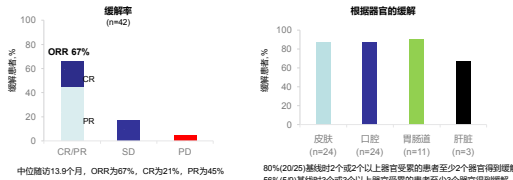
02-2019-CN-北药-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

PCYC-1129: 伊布替尼治疗cGVHD ORR达67%，且多器官缓解

1b/II期单臂研究，纳入42例一线治疗失败的cGVHD患者，口服420mg伊布替尼治疗直至cGVHD发生进展或毒性无法耐受。主要终点为根据 NIH 2005缓解标准cGVHD缓解率。次要终点为临床缓解率、症状量表评分改善、糖皮质激素用量减少及安全性终点。探索性终点为对淋巴及骨髓造血通路和造血祖细胞因子及髓系祖细胞的影响

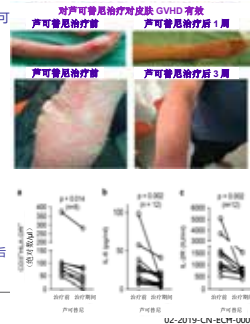


https://haematologica.org/article/view/25155

02-2019-CN-ELH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

芦可替尼在 GVHD 治疗中的应用 临床证据：多中心回顾性研究

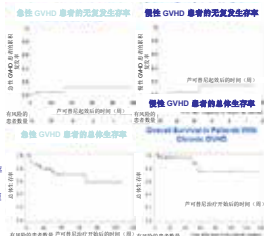
- 一项多中心回顾性研究描述了95例患者接受芦可替尼作为类固醇抵抗性 GVHD 的抢救治疗法的结果数据。¹
 - 54例患者发生 aGVHD (均为 3/4 级)；
 - 41例患者发生 cGVHD (均为中度或重度)
 - 患者接受芦可替尼 5 至 10 mg BID 持续 ≥1 周 (急性) 或 ≥3 周 (慢性)
- aGVHD 患者的总体缓解率为 81.5%。
 - 出现缓解的中位时间为 1.5 周 (范围: 1-11 周)
- cGVHD 患者的总体缓解率为 85.4%
 - 出现缓解的中位时间为 3 周 (范围: 1-25 周)
- 与临床前模型相似，GVHD 患者在接受芦可替尼治疗后炎症相关标志物水平也有所降低。¹



02-2019-CN-ELH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

芦可替尼在 GVHD 治疗中的应用 临床证据：多中心回顾性研究

- 芦可替尼能够诱导类固醇抵抗性 GVHD 患者出现持久的临床缓解，复发率低。¹
- 急性或慢性 GVHD 复发的累积发生率较低 (图)。¹
 - 在芦可替尼治疗有效的患者中，aGVHD 的复发率为 6.8%；
 - cGVHD 患者的复发率为 5.7%。
- aGVHD 患者的 6 个月生存率 (95% CI) 估计为 79% (67.3%-90.7%)，cGVHD 患者为 97.4% (92.3%-100%)。¹
- 接受芦可替尼治疗的 aGVHD 患者 6 个月总体生存率 (79%) 高于既往使用其他治疗方法报道的结果。¹⁻⁴
 - 在报告 6 个月生存终点的 25 项研究中，加权平均 6 个月生存率估计为 49%。⁵
- 芦可替尼的生存获益可能是由于更高的缓解率和类固醇能够成功减量。^{4,6}
- 研究表明芦可替尼具有良好的安全性 (表)。¹



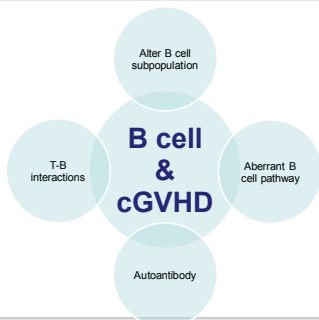
02-2019-CN-ELH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

慢性GVHD治疗的新方法 (关注B细胞)

02-2019-CN-ELH-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

关注B细胞的作用

第三军医大学
The Third Military Medical University



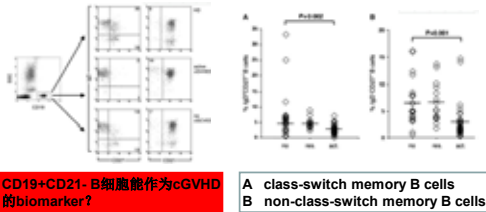
Many strategies aim to targeting T cells to prevent or treat cGVHD, but how about the role of B cells in cGVHD?



Part 1 Altered B-cell subpopulations

B细胞亚群变化

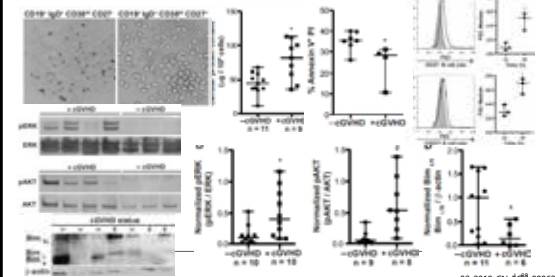
入组36移植后病人, 其中active cGVHD 25例, resolved cGVHD 8例, 未发生cGVHD者3例。发现Immature/Transitional CD19⁺/CD21⁺ B细胞在active cGVHD伴重症感染的患者中显著升高, CD19⁺/CD27⁺ Memory B细胞数量在active cGVHD患者中显著降低。



Greinix et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Feb;14(2):208-19.
02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

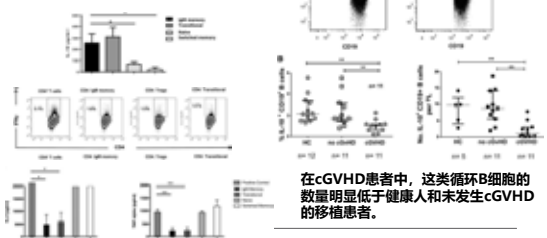
B细胞亚群变化

cGVHD患者的CD27⁺B细胞数量
cGVHD与非cGVHD相比代谢增加, 凋亡减少



B细胞亚群变化

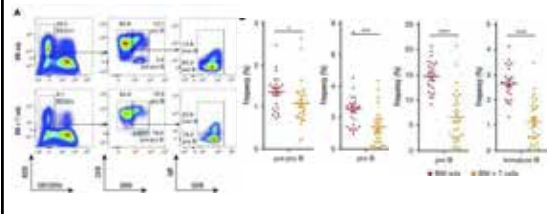
cGVHD患者的IgM memory和 transitional B细胞中鉴定出Breg, 分泌IL-10, 同时能抑制炎症因子IFN- γ 、IL-4、TNF- α 等产生。



Khoder et al. Blood. 2014 Sep 25;124(13):2034-45.
02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

B细胞亚群变化

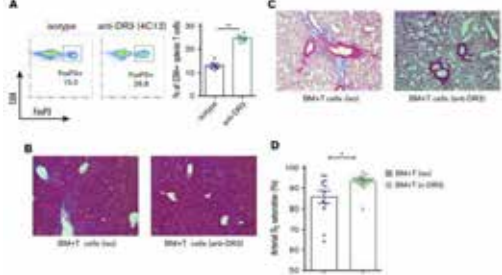
在cGVHD动物模型中, 受鼠中分离的供鼠来源的pre-pro-B (B220+CD43+CD19-IgM⁻), pro-B (B220+CD43+CD19+IgM⁻), pre-B (B220+CD43-CD19+IgM⁻)及immature B细胞(B2, 20+CD43-CD19+IgM⁺)在BM+脾脏T移植组中数量减少



Kolupaev et al. Blood Adv. 2018 Sep 25; 2(18): 2307-2319.
02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

B细胞亚群变化

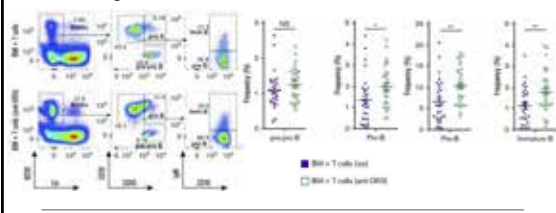
cGVHD模型中, 输注anti-DR3治疗后, 脾脏T细胞组受鼠体内FoxP3⁺GFP⁺供者源Treg细胞扩增, 减轻器官病理, 保留部分肺功能



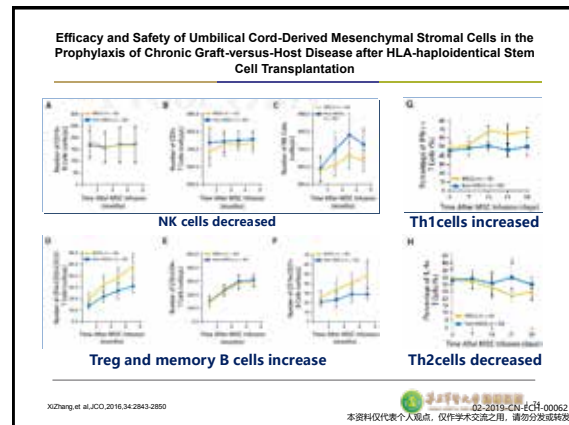
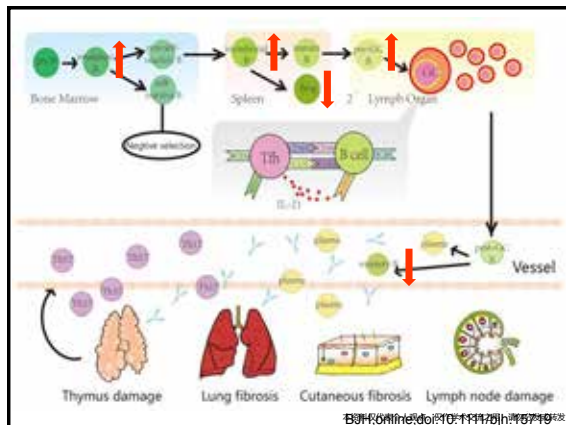
Kolupaev et al. Blood Adv. 2018 Sep 25; 2(18): 2307-2319.
02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

B细胞亚群变化

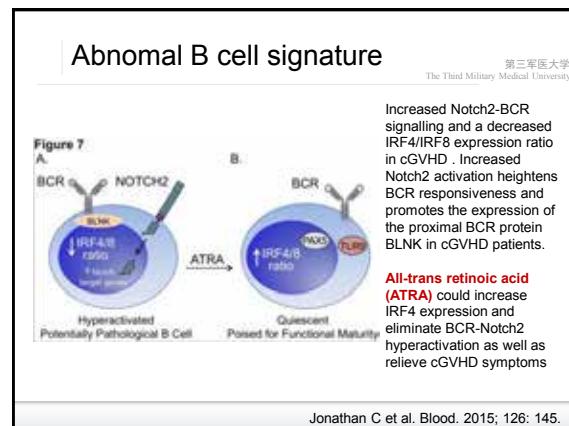
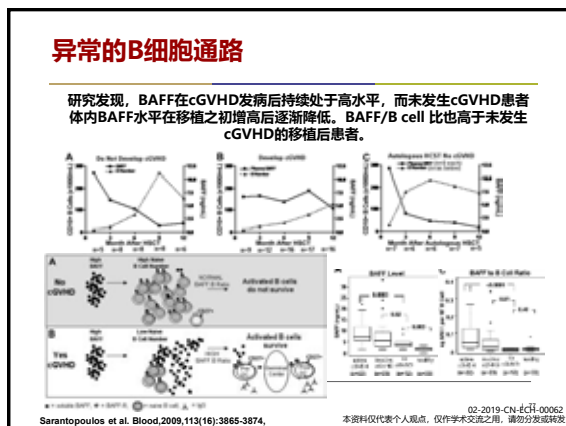
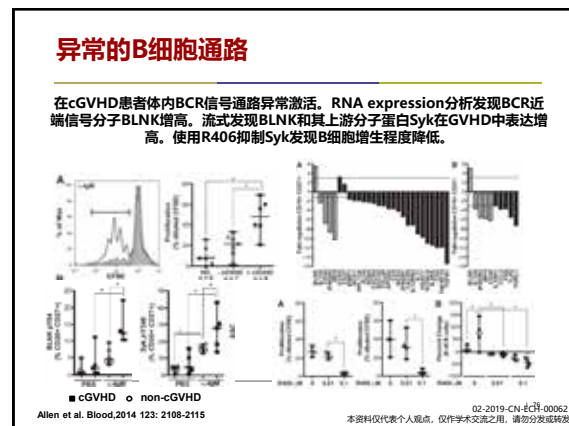
输注供者脾脏来源的anti-DR3处理的T细胞与输注普通T细胞相比, 受鼠体内供者来源pre-pro-B (B220+CD43+CD19-IgM⁻), pro-B (B220+CD43+CD19+IgM⁻), pre-B (B220+CD43-CD19+IgM⁻)及immature B细胞(B2, 20+CD43-CD19+IgM⁺)均增高。说明抑制Tcon促进Treg能增加受者BM中B细胞前体恢复, 减轻cGVHD严重程度



Kolupaev et al. Blood Adv. 2018 Sep 25; 2(18): 2307-2319.
02-2019-CN-ECR-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作学术交流之用, 请勿分发或转发

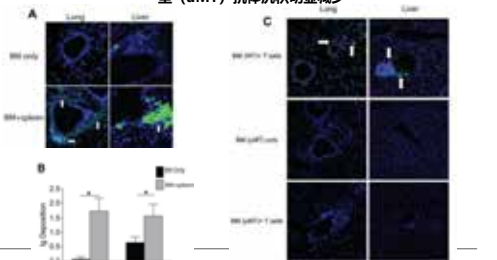


Part 2 Aberrant B cell pathways



自身抗体沉积

炎症浸润和抗体沉积在cGVHD中较常发现。在cGVHD动物模型中，发现cGVHD靶器官抗体沉积（+60d, IgD deposition），而B细胞缺失的动物模型（uMT）抗体沉积明显减少

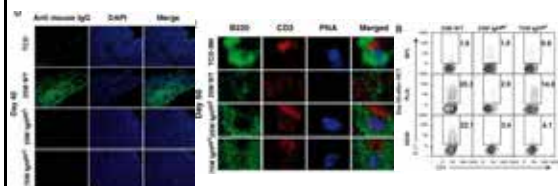


Srinivasan et al. Blood, 2012 119: 1570-1580

02-2019-CN-ER-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

自身抗体沉积

动物B细胞抗体产生缺失的cGVHD模型中，供者B细胞产生的抗体使胸腺抗体沉积和炎症损伤减弱（左为胸腺），同时减轻对淋巴器官功能的损伤（中为脾脏），减少Th17细胞在靶器官的浸润。



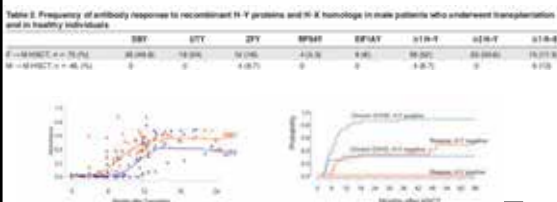
Jin et al. Blood, 2016 127: 2249-2260

02-2019-CN-ER-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

自身抗体沉积

H-Y 抗体

在F→M移植中，H-Y抗体远高于M→F移植，H-Y抗体往往出现在移植晚期（移植后4-12月，之后持续很长一段时间）。H-Y抗体阳性的患者发生cGVHD的比例增高，复发率降低



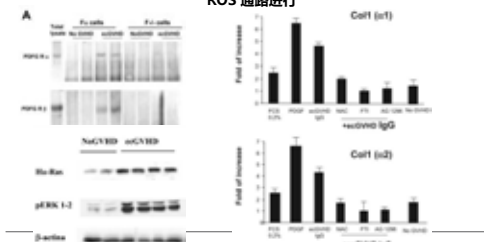
Miklos et al. Blood, 2005 105: 2973-2978

02-2019-CN-ER-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

自身抗体沉积

PDGFR 抗体

extensive cGVHD患者体内存在PDGFR抗体。由cGVHD患者诱导产生的PDGFR抗体诱导type I collagen，该途径是通过 Ha-Ras-ERK 1/2-ROS 通路进行



Svegliati et al. Blood, 2007 110: 237-241

02-2019-CN-ER-00062
本资料仅代表个人观点，仅作参考交流之用，请勿分发或转载

Types of autoantibody in cGVHD

第三军医大学
The Third Military Medical University

Antibody	Characteristics	Lesions
H-Y	Found in F→M HCT Not detectable in early age after HCT Not associated with aGVHD	Non-specificity
PDGFR	Fibrosis and type I collagen gene expression (Ha-Ras-ERK 1/2) signaling pathway Inhibitor imatinib mesylate	Skin and lung fibrosis

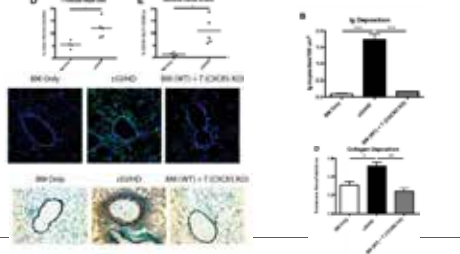
BJH,accepted

Part 4

T-B cell interactions

T-B细胞相互作用

动物模型中, cGVHD组相比对照组GC B细胞和Tfh显著增多, Tfh表型为CD4⁺CXCR5⁺PD1⁺, 在CXCR5 KO组中抗体和纤维沉积明显降低, 说明Tfh在cGVHD发生中的抗体沉积和纤维沉积环节至关重要

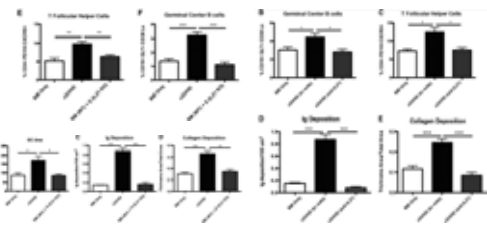


Flynn et al. Blood, 2014 123: 3988-3998

02-2019-CN-431-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转发

T-B细胞相互作用

虽然IL-21在GC形成中非必要, 但其对memory B产生高亲和性抗体至关重要。分别使用IL-21 KO的动物模型以及IL21抗体后发现, Tfh和GCB细胞产生减少, 抗体形成和纤维沉积也减少

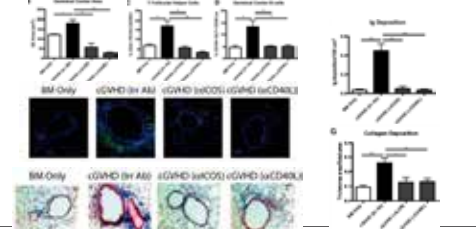


Flynn et al. Blood, 2014 123: 3988-3998

02-2019-CN-431-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转发

T-B细胞相互作用

ICOS和CD40L信号在GC形成过程中至关重要。ICOS高表达于Tfh, 对IL-21的分泌不可或缺; Tfh细胞表面的CD40L与B细胞上CD40结合促进GCB细胞的存活。分别阻断ICOS和CD40L信号后, GC区域减少, Tfh和GCB细胞均减少, 抗体形成和纤维沉积亦减少。

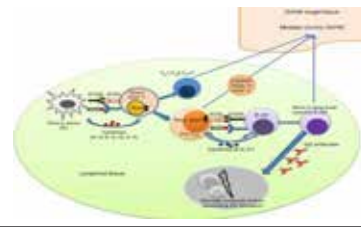


Flynn et al. Blood, 2014 123: 3988-3998

02-2019-CN-431-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转发

T-B细胞相互作用

Zeng等发现, extrafollicular CD4⁺T细胞与B细胞相互作用足以诱导cGVHD的发生。BCL6和stat3是GC形成的关键分子



Zeng et al. Nat Commun. 2017;8(1):978.

02-2019-CN-431-00062
本资料仅代表个人观点, 仅作参考交流之用, 请勿分发或转发

Role of Tfh to B cells in GC

第三军医大学
The Third Military Medical University



Hideki Nakasone, et al. Int J Hematol (2015) 101:438-451

The role of B cells in cGVHD and its therapeutic strategy

The role of B cells in cGVHD

第三军医大学
The Third Military Medical University

Table 1 Specific predictors of cGVHD

Predictor	Content
BAFF	Non-relapse mortality
CD19 ⁺ CD21 ^{low} B cells	First diagnosis and later development of cGVHD
H-Y antibodies	cGVHD risk and non-relapse mortality
Bregs	Favorable prognosis

B.H online doi: 10.1111/j.1572-0243.15779

The role of B cells in cGVHD

第三军医大学
The Third Military Medical University

Table 2 B-cell subsets in cGVHD and their phenotypes

B cell subsets in cGVHD	Phenotype	Change in value
Naive B cells	CD19 ⁺ IgD ⁺ CD38 ^{lo} CD27 ⁻	↓
Immature/ Transitional B cells	CD21 ⁻ , CD19 ⁺ CD21 ^{lo}	↑
Pre-GC B cells	IgD ⁺ CD38 ^{hi} CD27 ⁺	↑
Post-GC "plasmablast like" cells	IgD ^{lo} CD38 ^{hi} CD27 ⁺	↑
CD27 ⁺ memory B cells	CD19 ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺	↓
Bregs	CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD38 ^{hi} , CD19 ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁺	↓

B.H online doi: 10.1111/j.1572-0243.15779

The role of B cells in cGVHD

第三军医大学
The Third Military Medical University

Table 3 Clinical use of GVHD-related drugs and their effective mechanisms

Drugs	Function
Fostamatinib	Inhibit Syk and BCR pathway
Ibrutinib	Inhibit BTK and IKT in B cells and T cells
Bortezomib	Inhibit NF-κβ in both BCR and BAFF pathways
Rituximab	Target CD20 and reduce B cell frequency
KD025	Inhibit STAT3 phosphorylation in T cells and decrease BCL6 expression in B cells
Imatinib	Target PDGFR and inhibit fibrosis

B.H online doi: 10.1111/j.1572-0243.15779

The role of B cells in cGVHD

第三军医大学
The Third Military Medical University

Table 4 Promising strategies in the field of cGVHD therapy

Promising strategy	Function
Donor Breg infusion	Increase regulatory effect
B cell depletion ex vivo	Deplete donor pathogenic B cell
Selective depletion of cTfh	Decrease their migration to GC
Blocking IL-21/IL-21R, ICOS and CD40L	Decrease Tfh function on B cells
Blocking Ha-Ras-ERK 1/2	Block type I collagen gene expression
Notch2 mAb	Block Notch2-BCR pathway
ATRA	Increase IRF4

B.H online doi: 10.1111/j.1572-0243.15779

小 结

- GVHD的发生威胁患者生存和生命质量，已成为造血干细胞移植面临的主要问题之一。
- 慢性移植宿主疾病危险分层及实验室检查对临床慢性移植宿主疾病的治疗方案有指导意义，轻度患者可进行局部治疗，中重度患者需进行系统治疗，且给予足够的观察和治疗时间。
- 激素治疗无效患者可考虑进行二线或其他新的治疗方案，新药的出现将改善慢性GVHD的治疗效果，但呼唤更多的临床研究。

02-2019-CN-749-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载

致 谢



感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

感谢各中心参与单位对临床研究的支持和贡献

02-2019-CN-749-00062
本资料仅代表个人观点，仅作学术交流之用，请勿分发或转载



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



Measurable Residual Disease 监测在HSCT中的应用

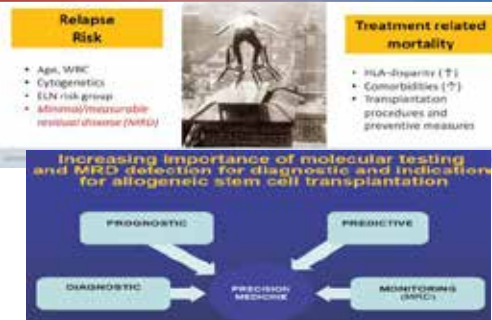
王昱

北京大学人民医院
北京大学血液病研究所
国家血液病临床医学研究中心

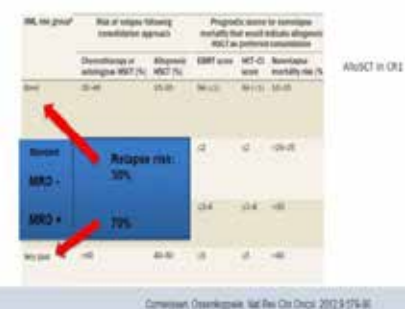
Optimizing allogeneic stem cell transplantation



1. Balance for patient selection for AlloSCT



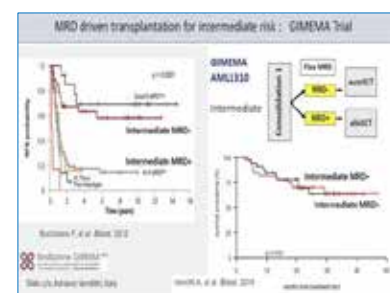
MRD可用于指导AML患者的预后分层

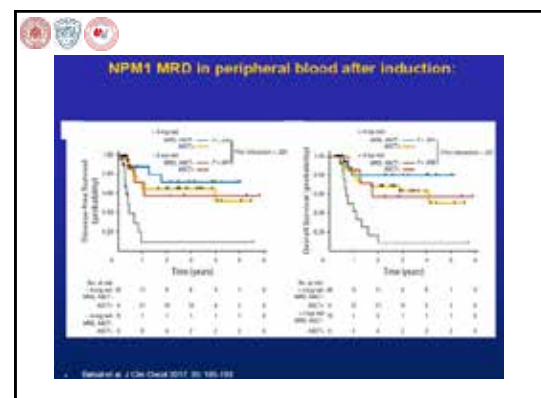
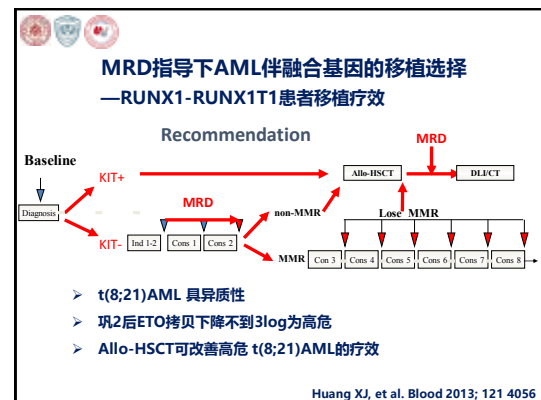
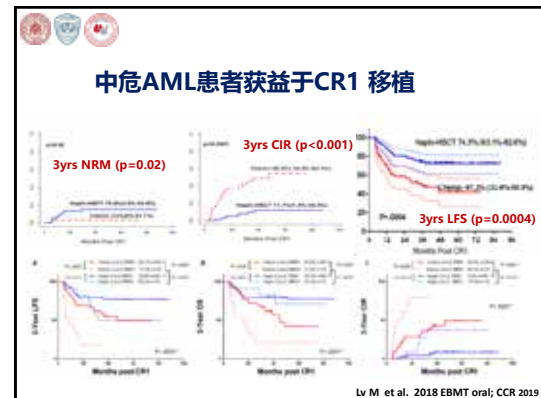


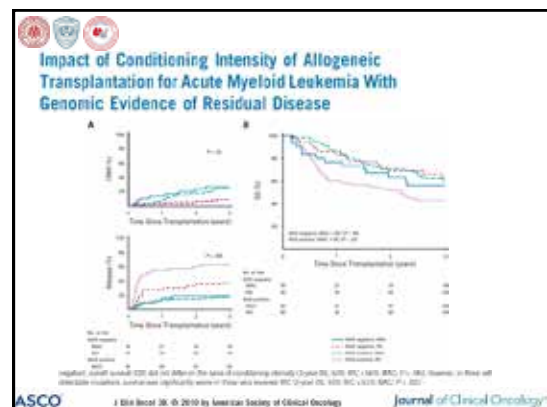
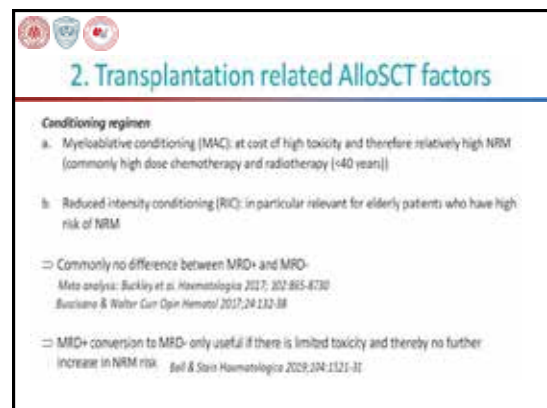
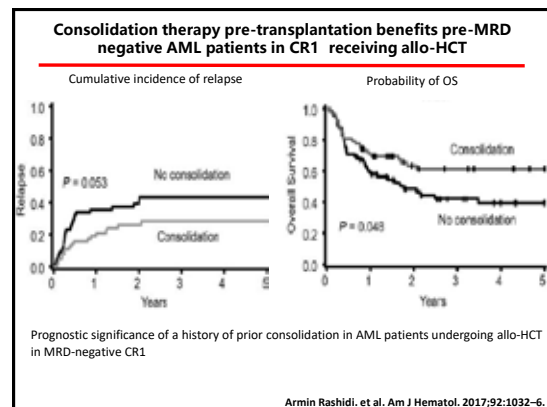
Design future HOVON studies

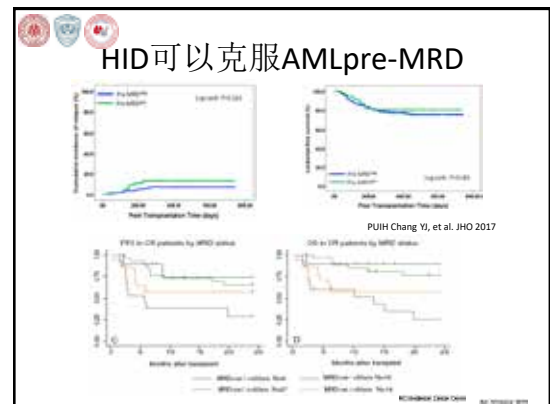
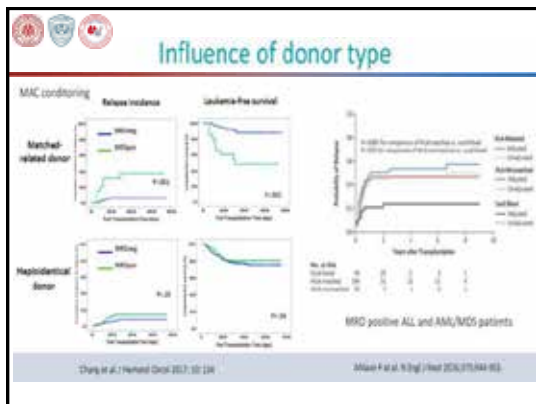
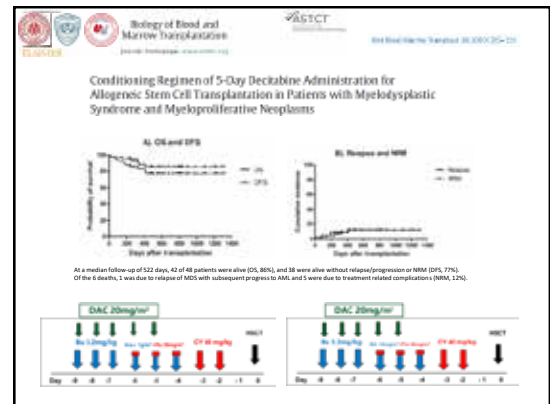
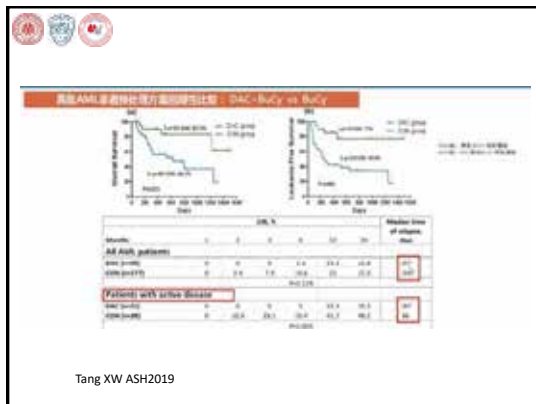
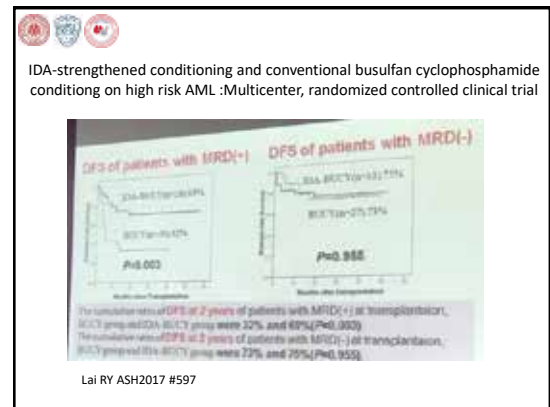
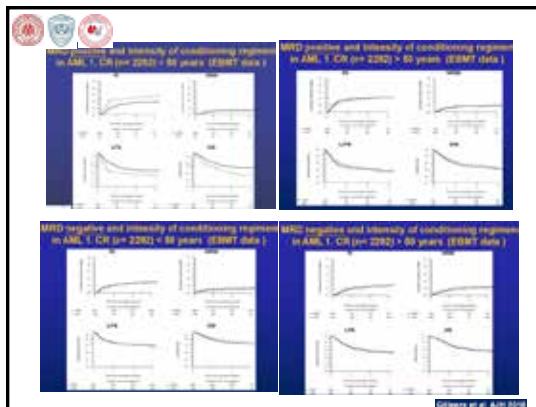


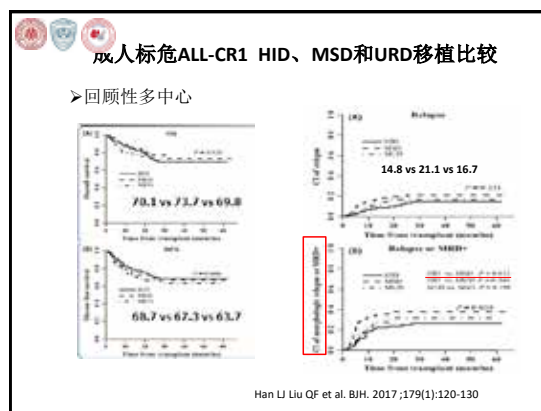
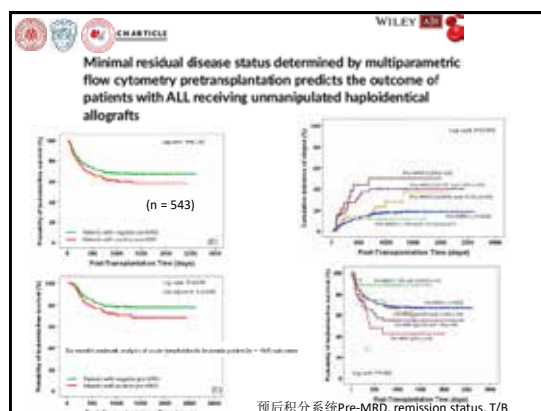
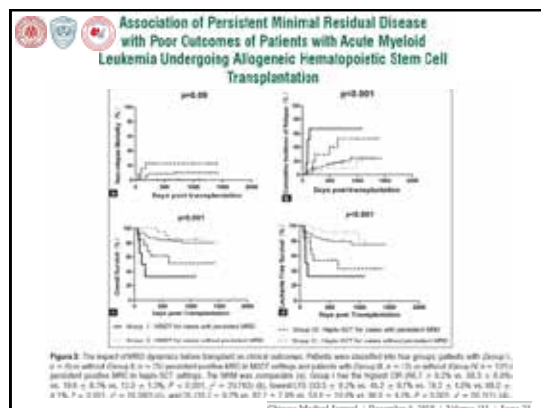
Study-MRD状态驱动异基因移植











3. Disease control after AlloSCT

Possibilities to interfere

1. Stop Immune suppression
2. Donor lymphocyte infusion
3. Epigenetic treatment + donor lymphocyte infusion
4. Second transplantation
5. Maintenance therapy: among others FLT3 inhibitors and epigenetic modifiers

BLADZ: Pitschke et al. Lancet Oncol. 2018;19:1448-79

FLT3 maintenance: Taube et al. The N. Engl. J. Med. 2018;378:1077-1086; Li et al. J. Clin. Oncol. 2018;36:3636-3644; Li et al. J. Clin. Oncol. 2018;36:3636-3644

Cancer Letters

Journal homepage: www.elsevier.com/locate/canlet

Microreview

The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China

Patients with relapsed/refractory leukemia

- Best donor selection
- Production of conditioning regimen

→ AlloSCT

→ GVHD

- Prophylactic DL
- IFM
- Targeted drugs

→ MRD monitoring

MRD negative → Don't give prophylactic donor lymphocyte

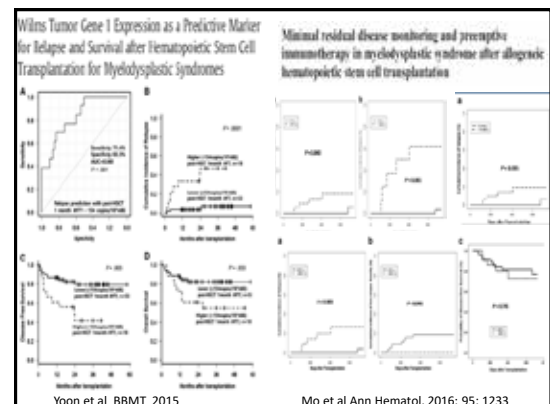
MRD positive → Don't give prophylactic donor lymphocyte

Phenological relapse → Don't give prophylactic donor lymphocyte

移植后MRD监测方法

Parameters measured to monitor recurrent disease for timely interference:

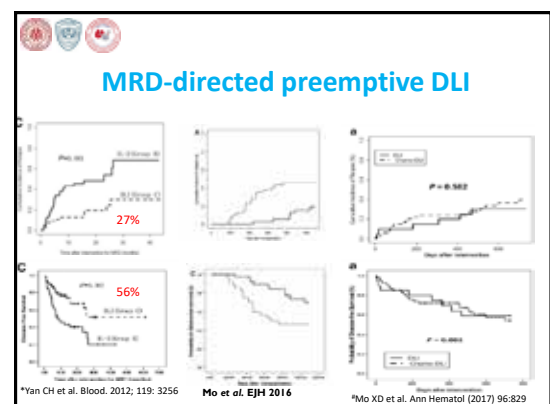
1. Donor chimerism: low sensitivity (10^{-2}) → not sensitive enough for MRD
2. Molecular MRD: very sensitive (10^{-4} – 10^{-6} depending on the gene/method)
3. Flow MRD: intermediate sensitive (10^{-4} – 10^{-5})

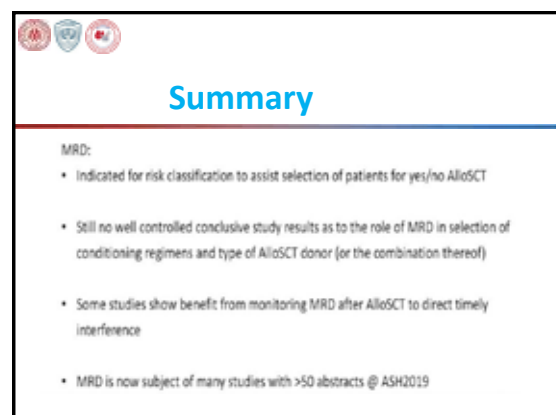
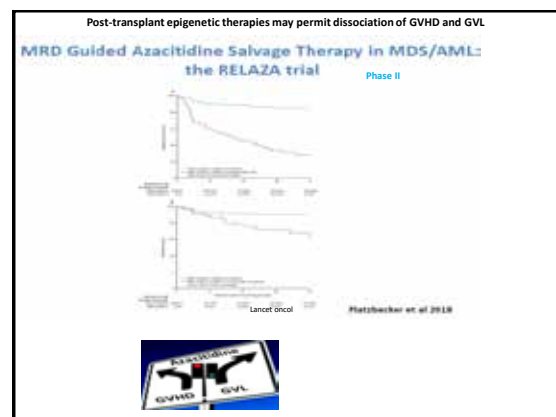
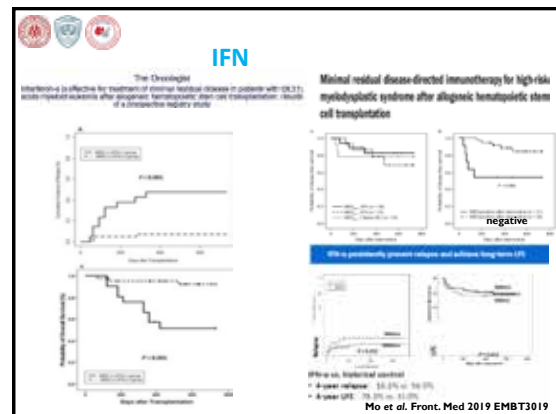


Potential intervention to treat MRD+ after allogeneic SCT

MRD-based intervention

- Drug-based:**
 - Lenalidomide
 - 5-Asenotinib
 - HDAC
 - TKIs (FLT-3)
 - IDH1/2 (inhib)
 - Venetoclax
- Adoptive Immunotherapy:**
 - DL: CD 8 depleted CD3+ve cells
 - Alloreactive NK-Zellon
 - tumor-specific CTL's
 - Checkpoint inhibitors
 - CARs
- Vaccination:**
 - mHag









Acknowledgements

We thank the skilled teams at each of the participating sites

The patients and donors





免疫检查点抑制剂治疗EBV相关噬血细胞综合症

---临床疗效和分子机制探索

四川大学华西医院血液科

刘霆

2020. 08. 苏州

Background

- EB病毒相关噬细胞增生症(EBV-HLH)是危及生命的血液学急重症, 以致死性的免疫细胞活化及细胞因子风暴为特点
- 目前的治疗多以消灭过度活化的T细胞及控制细胞因子风暴的化疗和辅助治疗为主, 疾病极易复发
- 复发难治性EBV-HLH尚无标准治疗方案, 异基因造血干细胞移植是唯一的治愈方式, 但是伴有有很高的移植相关死亡率

需要探索新的治疗方法

Background

- 持续性病毒感染(如: 艾滋病、慢性活动性乙型肝炎肝炎)具有“T细胞耗竭”的特征, 从而发生对病毒的免疫逃逸, 导致疾病不能治愈
- PD-1抑制剂在国外已经在HIV、HBV开始进行临床I期研究
- 针对EBV阳性的淋巴瘤采用PD-1抑制剂治疗已经在临床上获得疗效
- 研究假说和创新性:** EBV-HLH可能也存在T细胞功能耗竭, 产生对EBV免疫逃逸。PD-1抑制剂治疗EBV-HLH, 恢复T细胞的抗病毒免疫, 清除被感染的异常细胞, 以达到控制, 甚至治愈该病

How we do?

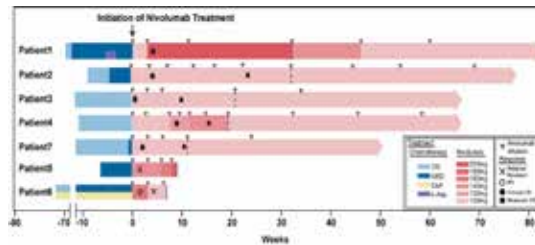
- 申请获得华西医院伦理委员会批准, 同情用药 (Compassionate Use) 的原则下, 开展临床研究
- 采用Nivolumab治疗EBV-HLH, 纳入7例反复发作、病程大于3月的难治/复发EBV-HLH患者
- 观察临床疗效和毒副作用。同时, 留取用药前 (T0)、用药后1周 (T1)、用药后体温自然恢复正常 (T2)、血浆EBV-DNA载量阴转 (T3) 系列血样
- 单细胞RNA测序 (scRNA-seq), 探索患者治疗前后免疫细胞成分及分子表达变化, 深入解析其相关分子机制

Clinical and laboratory features of r/r EBV-HLH patients

Case	Sex	Age, y	Clinical features	Initial presentation				At relapsed/refractory disease			
				HBV, +/PT	HBV, +/PT	EBV-DNA, IU/mL	Severe defect	HBV, +/PT	HBV, +/PT	EBV-DNA, IU/mL	Severe defect
1	M	27	Febrile, splenomegaly, hepatomegaly	+	+	1700	HLH	+	+	1200	HLH
2	M	22	Febrile, splenomegaly, hepatomegaly, bone pain	+	+	6000	HLH	+	+	8000	HLH
3	F	22	Febrile, splenomegaly	+	+	2000	HLH	+	+	1200	HLH
4	M	19	Febrile, splenomegaly, hepatomegaly, bone pain	+	+	17000	HLH	+	+	1700	HLH
5	M	22	Febrile	+	+	1194	HLH	+	+	1194	HLH
6	M	16	Febrile, splenomegaly	+	+	1600	HLH	+	+	1600	HLH
7	F	14	Febrile, splenomegaly	+	+	17000	HLH	+	+	17000	HLH

Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833

Swimmer plot of time on treatment of r/r EBV-HLH patients



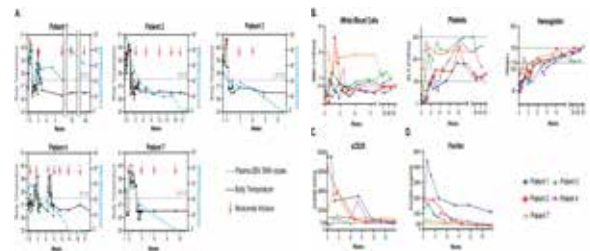
6/7例对治疗有反应, 中位随访期16个月, 5例达到并持续保持临床CR, 4例血浆及淋巴体内EBV-DNA阴转
Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833

Treatments and outcomes of nivolumab

Case	Nivolumab Treatment				Outcomes	
	Induction	Outcomes	Maintenance	Outcomes	Survival (months)	RFS (months)
1	100mg (1), 200mg (2)	cCR	140mg (1), 100mg (1)	cCR	18.9+	18+
2	100mg (6)	cCR and mCR	100mg (4)	cCR and mCR	17.9+	17.4+
3	100mg (3)	cCR and mCR	100mg (2)	cCR and mCR	15.3+	15.3+
4	100mg (2), 120mg (2), 140mg (2)	cCR and mCR	100mg (4)	cCR and mCR	15.3+	13.4+
5	140mg (2), 160mg (1), 180mg (1)	NR, DOD	-	-	5	0
6	160mg (3)	PR, Relapse	-	-	8	1.5
7	100mg (3)	cCR and mCR	100mg (2)	cCR and mCR	11.4+	11+

Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833 (Supplement data)

Dynamics of clinical and laboratory parameters in clinical CR

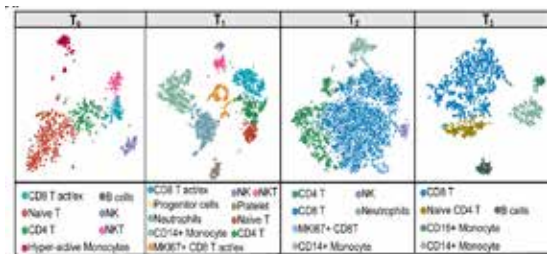


Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833

Intracellular EBV-DNA copy number in NK, B, and T cells

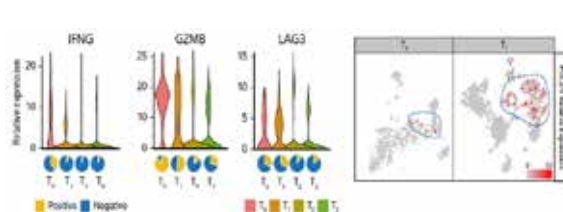


scRNA-seq analysis of peripheral blood cells of patient



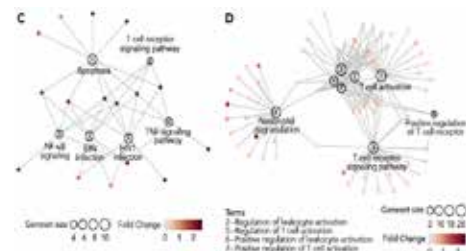
Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833 (Supplement data)

Expressions of IFNG, GZMB, LAG3 in CD8 T cells at different time points



Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833

Regulatory networks of signature genes in CD8 T cells at T0 and T1



Liu PP, et al. Blood.2020; 135 (11) : 826-833

Brief Report • blood

LYMPHOID NEOPLASIA

PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing t-asparaginase

Yuh-Lan Kwong,¹ Thomas S. Y. Chan,² David Tan,^{3,4} Sock An Kim,⁵ Limbo Pham,⁶ Benjamin Miao,⁷ Pui-Lan Khong,⁸ Florence Liang,⁹ Ren-Ru Young,⁹ Jiaohui Xie,¹⁰ Colin Phipps,¹¹ and Eric Tsai¹²

Key Points:

- NK/T-cell lymphoma failing t-asparaginase, generally fatal, showed a high CR rate to PD1 blockade with pembrolizumab.
- Comprehensive clinical, radiologic, pathologic, and molecular assessments showed different patterns of CRs and PRs.

... Kwong YL, et al. Blood. 2017;129(17):2437-2442.

Regular Article

IMMUNOBIOLOGY AND IMMUNOTHERAPY

Nivolumab treatment of relapsed/refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in adults

Pengpeng Liu,¹ Kaogen Pan,¹ Chang Chen,¹ Ting-Mu, Wan Shue,¹ Yan Wang,¹ Xuebin Chen,¹ Jiahua Liu,¹ Yang Qian,¹ Liang Ren,¹ Yu Wu,¹ and Ting Liu¹

KEY POINTS: Epstein-Barr virus (EBV)-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (EBV-HLH) is a life-threatening hyperinflammatory syndrome triggered by EBV infection. It often...

创新性:

- 为临床上高致死性的复发难治EBV相关噬血细胞综合征提供了新的免疫治疗方法
- 首次发现PD-1抑制剂治疗后，机体抗EBV免疫得以恢复，实现对疾病的控制和治愈希望
- 首次提出PD-1抑制剂治疗，通过清除受感染的淋巴细胞，可能阻断“Cancer on the way”

Liu PP, et al. Blood. 2020;135 (11) : 826-833

Hypothesis of PD-1 role on EBV-HLH

Liu PP, et al. Blood. 2020; 135 (11) : 826-833

El-Mallawany NK and McClain KL
Blood. 2020;135(11):782-784.

Checkmate for EBV-HLH

... “该研究提出了一种全新的治疗EBV-HLH的方法，研究者试图探索通过PD-1的抑制恢复免疫功能，从而长期控制EBV感染和相关的噬血细胞综合征。为免疫疗法治疗EBV-HLH提供了激动人心的证据”

BLOOD Editor-in-Chief, Nancy Berliner, and Deputy Editor, Andrew Roberts

“A leading research in hematology”

Blood Podcast

Season 1, Episode 11

https://ashpublications.org/blood/pages/blood_podcast (2020).

Take home messages

- PD-1抑制剂为临床高致死性的复发难治EBV-HLH提供了新的有效治疗方法，但注意治疗过程中有并发CRS的可能
- EBV-HLH患者T细胞高表达PD-1、LAG3，具有“T细胞耗竭”和脱颗粒及共刺激分子表达异常，导致不能完全清除EBV，从而持续诱发致死性高炎症综合征
- PD-1抑制剂使患者T细胞脱颗粒及共刺激受体基因表达上调，恢复正常细胞毒作用和抗病毒免疫，进而清除受感染的淋巴细胞，实现疾病长期缓解和治愈，**将肿瘤的风险扑灭在“路上”**
- 需要进行更大规模的临床试验，具有良好的临床应用价值和前景

Acknowledgement



- 感谢参与临床研究的所有患者及其家属
- 感谢四川大学华西医院血液科临床医护团队
- 感谢四川大学生物治疗国家重点实验室陈崇、刘玉教授团队

"From bed to bench, then from bench to bed."

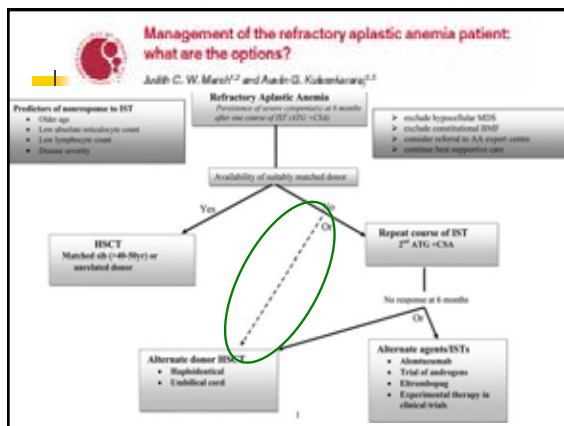
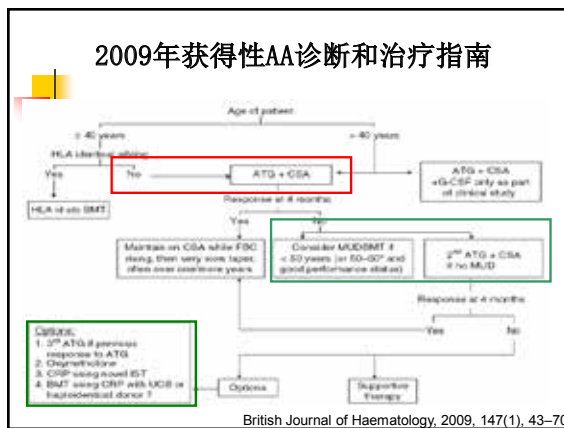
年轻SAA无同胞全合供者时必须都应用免疫抑制剂治疗吗？
不必！

许兰平
北京大学人民医院
2020.8.14 苏州

辩题解析

- 年轻：≤40-50岁
- SAA：包括vSAA，包括获得性和先天性（FA）
包括新发和复治患者（首次进入医生视野时）
- 无同胞全合供者时：可能有URD、HID、CBT
- 免疫抑制剂治疗：CSA，CSA+ATG

“年轻SAA无同胞全合供者时必须都应用免疫抑制剂治疗” ×



观点一：挑战指南-针对新诊断SAA患者

A、必要性：IST未必使所有患者获益；其他患者采用IST经验治疗，还不够

B、可行性：直接替代供者移植可能为患者带来获益，初步可以再分层，

建议：应该再分层，预计IST效果差的患者，不必经IST筛选；

观点二：挑战指南--针对难治复发患者

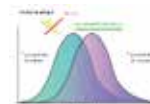
- A、必要性：难治复发患者再用免疫抑制剂效果差，指南推荐首先考虑移植，欧美指南供者选择局限
- B、可行性：URD或HID或CBT正在取得新的临床证据为拓宽供者创造条件

建议：首先在高危患者中将供者应该拓宽

1-A

年轻SAA患者IST治疗效果并不理想

- <50岁组：
 - ATG/CsA IST 有效率： 57%
 - 5-yr OS : 72%
 - 其中10-35%复发
 - 克隆演变、PNH、MDS、AML
- 同胞相合移植
 - 植入失败率10%
 - OS 90%



Ann Intern Med 1999;130:193-201

Biol Blood Marrow Transplant. 2011 March ; 17(3): 291-299

1-A

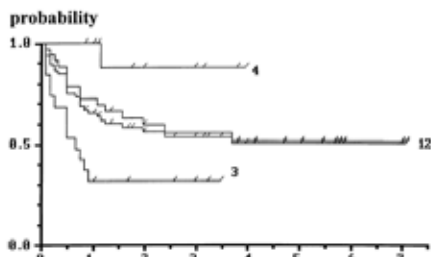


Fig 1. Actuarial survival (years) in 66 patients with AA treated with CsA: 1, all patients; 2, SAA; 3, vSAA; 4, nSAA. $P < 0.01$.

British Journal of Haematology, 1999, 106, 967 ± 970

1-B

有指标预测SAA IST治疗疗效差的患者

IST有效率

- 治疗前IL-2降低者28.6%，升高者 66.7%， $P < 0.05$
- 治疗前IFN γ 降低者25.0%，升高者73.7%， $P < 0.05$
- 年龄>40岁者14.3%， ≤40岁者60.0%， $P < 0.05$
- 男性42.9%， 女性62.5% $P < 0.05$

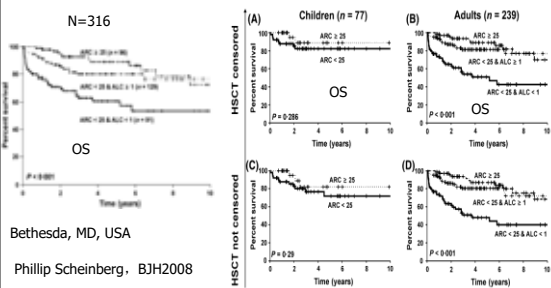
n=35 健康 对照n=20

四川大学学报(医学版) 2009; 40(5)J Sichuan Univ(Meal Sei Ed): 897—900刘霆

1-B

ARC<25 & ALC <1, 成人IST预后差

(单中心资料h-ATG IST 1989 to 2005)



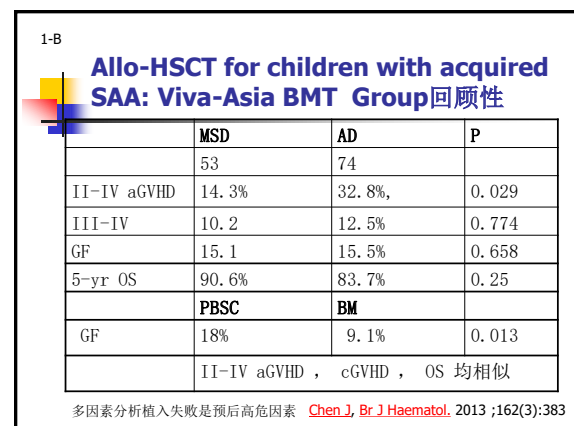
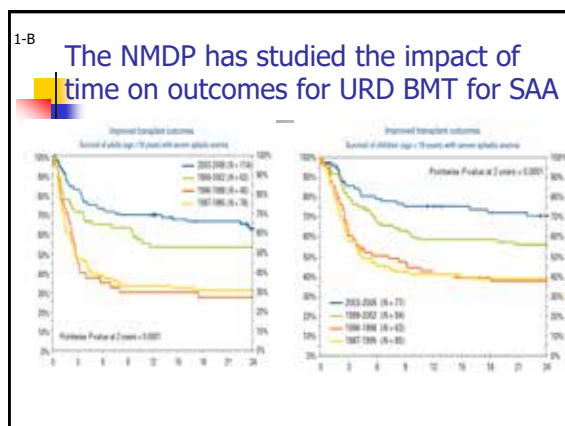
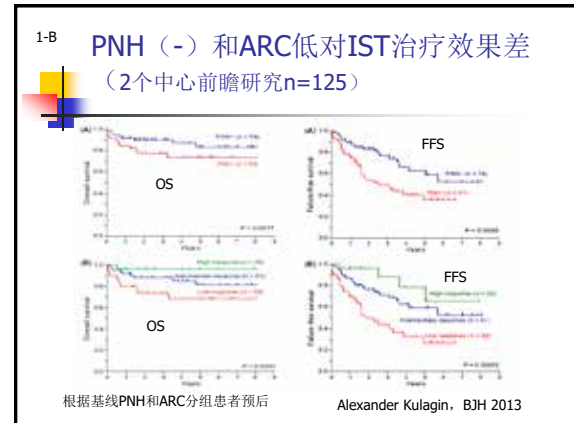
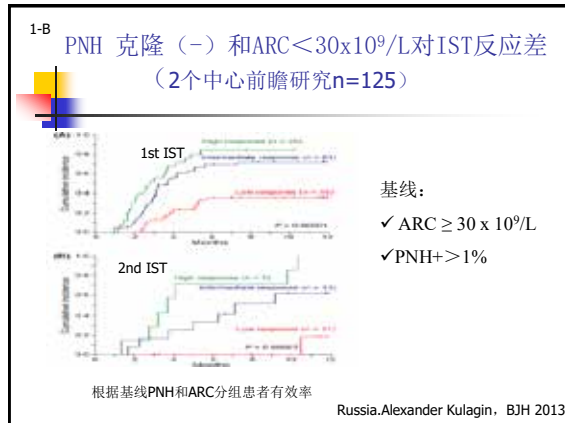
Bethesda, MD, USA

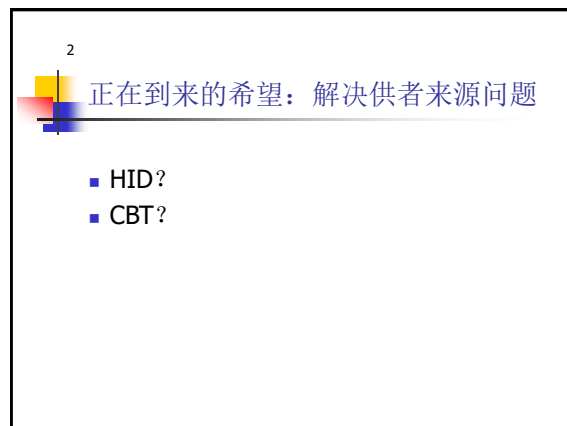
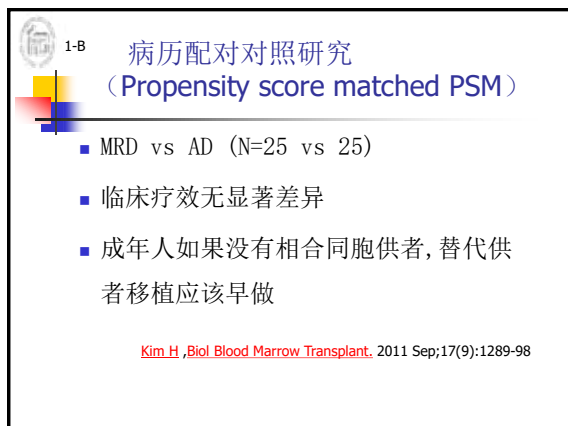
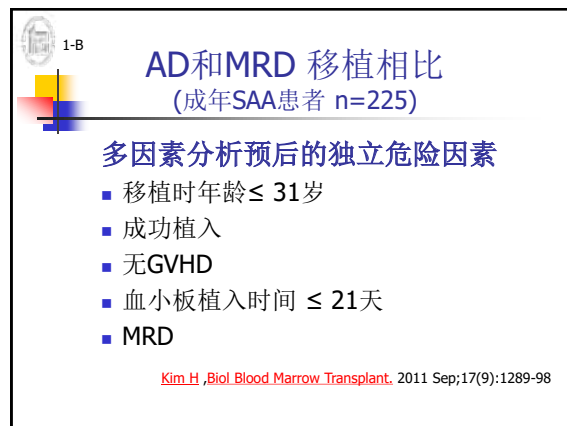
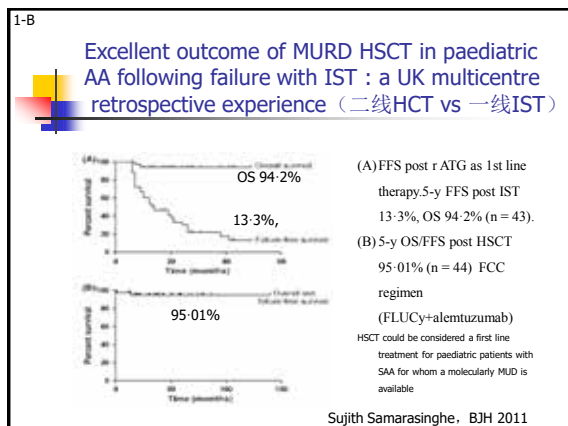
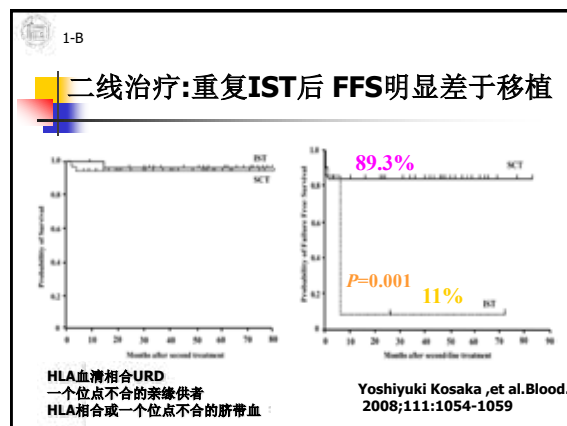
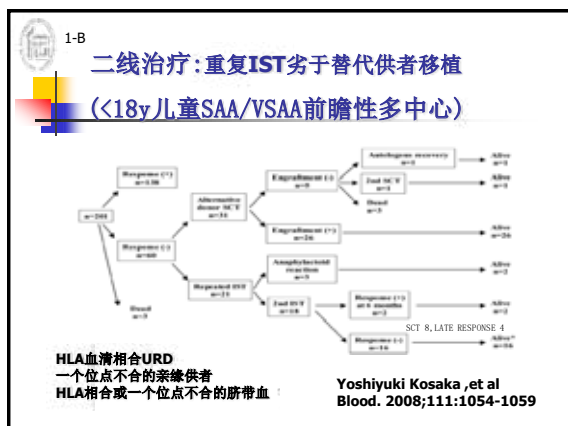
Phillip Scheinberg. BJH2008

1-B

端粒长度低提示IST效果差

- N=71
- 当AA患者PBMNC端粒长度低于界值点(29.21%)时，IST无效的可能性更大
- TL短与染色体不稳定有关，可能导致克隆变化



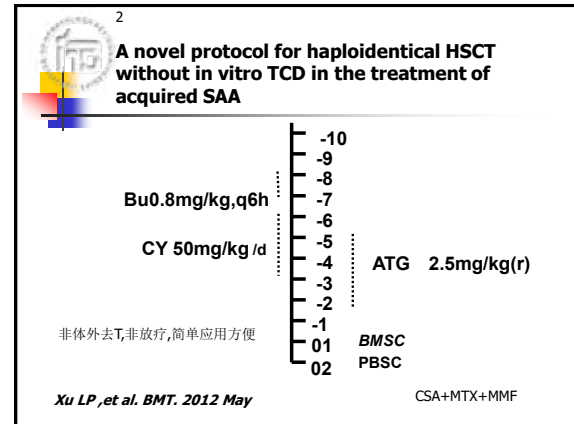


2

BBMT2013

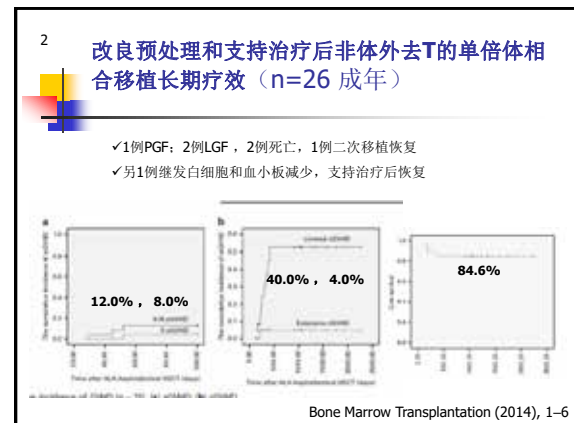
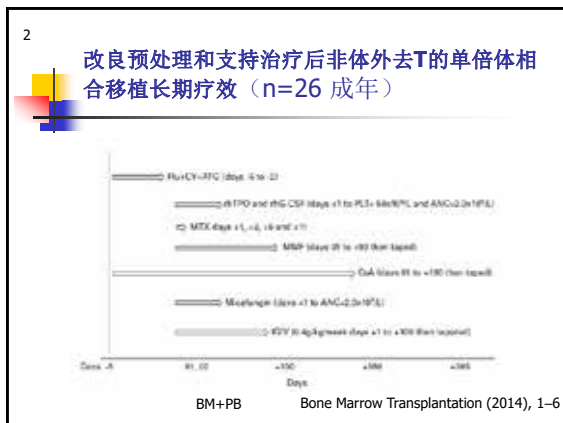
Case	Age (yr)	Sex	Donor	HLA mismatch	T cell depletion	Conditioning	CMV prophylaxis
				HLA		Flu TBI ATG	
1	16.7	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
2	15.6	M	Maternal	2	100/100	+	Flu/CMV
3	15.7	M	Maternal	2	100/100	+	Flu/CMV
4	16.5	M	Maternal	2	100/100	+	Flu/CMV
5	15.2	F	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
6	15.3	F	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
7	15.2	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
8	15.5	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
9	15.2	F	Maternal	2	100/100	+	Flu/CMV
10	12.5	M	Paternal	2	100	+	Flu/CMV
11	15.6	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
12	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
13	15.8	M	Maternal	2	100/100	+	Flu/CMV
14	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
15	15.2	F	Paternal	2	100	+	Flu/CMV

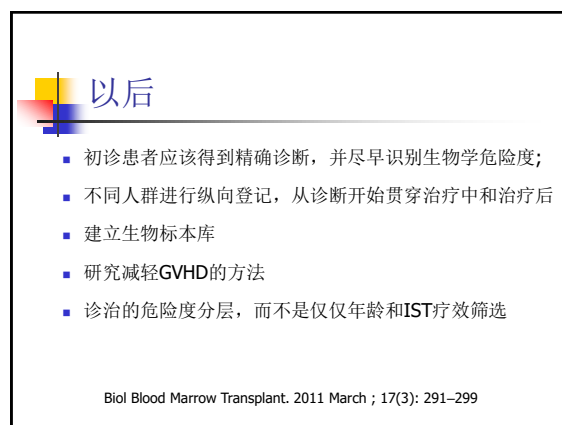
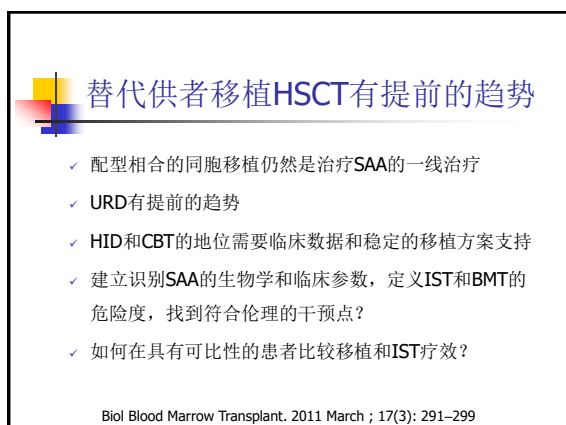
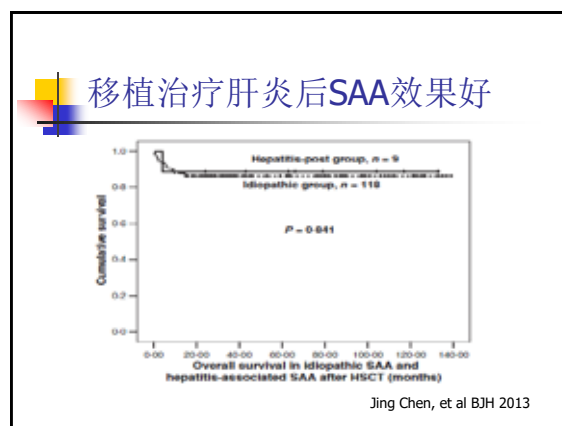
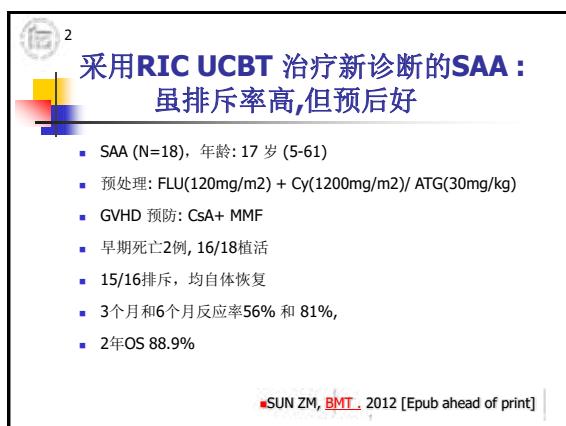
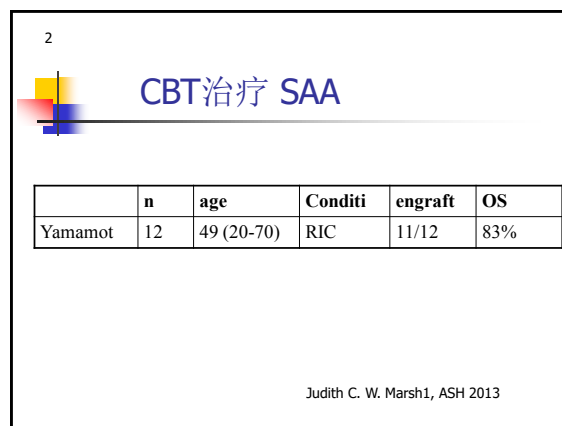
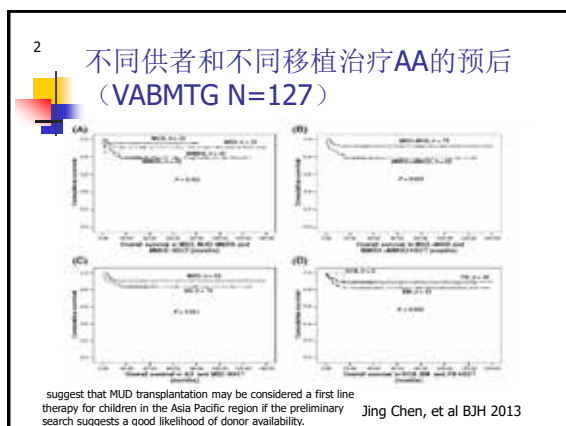
Case	Age (yr)	Sex	Donor	HLA mismatch	T cell depletion	Conditioning	CMV prophylaxis
				HLA		Flu TBI ATG	
16	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
17	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
18	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
19	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
20	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
21	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
22	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
23	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
24	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV
25	15.8	M	Maternal	2	100	+	Flu/CMV



- 2
- 单倍体相合allo-HSCT治疗18例儿童/青少年获得性SAA(空总)
- 中位年龄10(4-19)岁
 - 曾ATG治疗5例, CSA11例, allo-HSCT2例
 - 预处理: Bu +Flu +Cy +ATG
 - GVHD预防: CsA+MTX+MMF+ 巴利昔单抗+MSC
 - 100%患者粒系植入
 - aGVHD: I-II度 72.2%, III-IV度 5.5%;
 - cGVHD 26.7%, 均为局限型cGVHD
 - OS为88.9% (2013年会议投稿)
- 王志东 等

- 2
- 单倍型allo-HSCT治疗SAA疗效回顾性分析(军总)
- n= 21 (13例SAA-I, 8例SAA-II)
 - 预处理: Cy+FLU+ATG
 - 预防GVHD: MTX+MMF+CSA
 - 中位随访16(3~46)个月
 - 2例早期死亡, 1 PGF 死亡, 1例SGF
 - GVHD累积发生率为85.7%, 其中III-IV 5例
 - 15/21生存, OS 71.4%
- (2013年会议投稿) 张媛







总结

- 挑战指南中的一线治疗选择：新发患者分层，替代供者 HSCT有望作为高危患者的一线治疗
- 支持指南中的二线治疗选择：难治复发患者移植供者拓宽
- 在患者医疗费用有限，只能支撑一种治疗方式，充分沟通

年轻SAA无同胞全合供者时应用免疫抑制剂只是选择之一

谢谢！

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

苏州大学附属第一医院
国家血液系统疾病临床医学研究中心

移植后血小板减少的诊治及 抗CD25单抗在急性GVHD中的应用

苏州大学附属第一医院血液科
国家血液系统疾病临床医学研究中心
苗 瞄

目 录:

- 1、移植后血小板减少的诊治
- 2、抗CD25单抗在急性GVHD中的应用

血小板减少症是造血干细胞移植后常见的并发症

- 造血干细胞移植后血小板减少是一个常见的并发症，发生率约5%-37%；
- HSCT后血小板减少可增加患者的血小板输注量，增加感染几率、增加出血风险甚至引起致命性出血；
- HSCT后血小板延迟恢复与移植相关死亡及移植后预后不良密切相关。

HSCT后血小板减少影响患者预后

DPR影响患者总生存²

单因素分析显示:
DPR的发生与OS相关 (HR, 2.35; 95% CI, 1.46-3.79; P < 0.001)

SFPR影响患者总生存³

单因素分析显示:
SFPR的发生与OS相关 (HR, 2.55; 95% CI, 1.32-4.92; P = 0.005)

回顾性分析219名allo-HSCT患者中DPR (60天内中性粒细胞植活, 血小板未恢复) 发生情况。
回顾性分析184名allo-HSCT患者中SFPR (血小板初次恢复后再发持续性血小板减少) 发生情况。

1. Zhai F et al. Am J Hematol. 2011 Sep;86(9):790-2.
2. Alakhrabji Y et al. Transplantation Hematol. 2018 Feb;162:1178-1284.
3. Alakhrabji Y et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015 Sep;21(9):1878-1883.

HSCT后血小板减少与危及生命出血事件显著相关

- HSCT后血小板计数低是颅内出血独立危险因素¹。
- 持续性重度血小板减少与危及生命的出血事件显著相关²。

危及生命的出血事件发生概率²

HSCT术后10年内危及生命的出血事件累积发生率为14.6%，大多数发生在HSCT术后2年内。

变量	单因素分析p值	多因素分析p值
年龄 > 45岁	0.494	0.296
男性	0.694	0.743
疾病晚期	0.003	0.100
无关供者	0.002	0.844
GVHD预防用药	0.007	0.372
使用ATG	<0.001	0.128
28天后重度血小板减少	<0.001	0.002
III-IV级急性GVHD	<0.001	0.009
TMA	<0.001	0.024

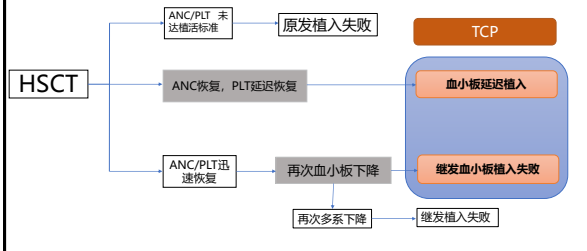
1. Labrador J et al. J Haematol. 2015 Jun;16(9):719-25.
2. Zhang XH, et al. Ann Hematol. 2016 Oct;95(10):1637-43.

移植后血小板减少的发生机制和影响因素

Allo-HSCT后血小板减少与GVHD、CMV感染和药物等因素显著相关，其机制主要与骨髓造血、免疫微环境的异常、血小板生成及功能异常等相关，仍需更深入的研究

影响因素 相关机制

TCP分类：按发生时机分类



TCP分类：按病因

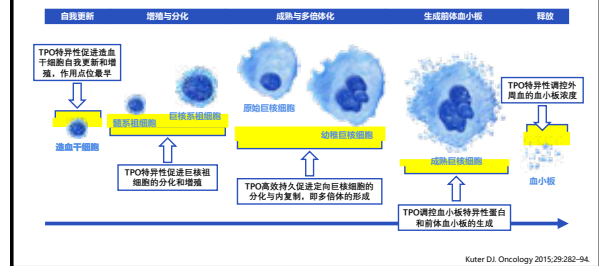


部分患者原因不明

目前治疗选择

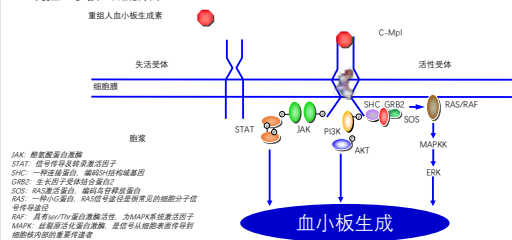
- 💡 无标准治疗
- ✓ 输血治疗
- ✓ rhTPO

TPO全过程调控巨核细胞和血小板的生成



rhTPO促进生成血小板

- rhTPO需要与表面的C-mpl(重组人血小板生成素受体)结合，激活下游信号通路，进而做到调控血小板生成的效果



rhTPO治疗异基因造血干细胞移植后血小板减少的临床研究

H Wang, Y Han, et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2017

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

> 研究设计

• 回顾性研究

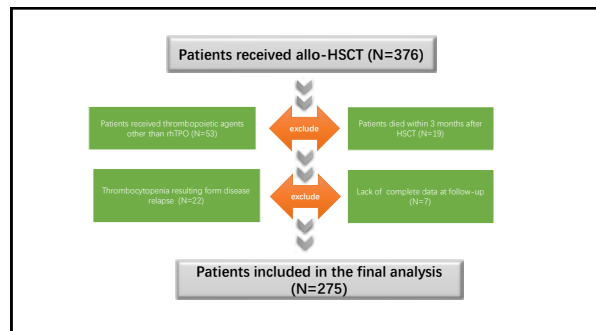
> 患者特征

- 2013年1月-2014年7月在苏州大学附属第一医院接受异基因造血干细胞移植治疗的患者

> 研究方案

- 均采用G-CSF 5ug/kg/d动员骨髓和外周血
- 促进血小板生成治疗: rhTPO, 皮下注射, 每天一次, 每次15000U, 移植后+4天使用到+7天。当连续3天血小板计数达到 ≥ 5 万时可以停药。如果血小板计数没有恢复到5万, 则在第21天停药。
- 均接受GVHD预防治疗: 环孢素, 霉酚酸酯和甲氨蝶呤

H Wang, Y Han, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017



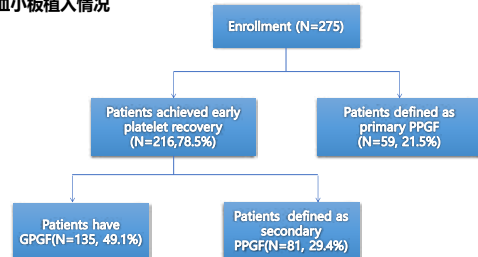
观察指标:

- 血小板植入情况
- 血小板植入不良风险影响因素
- 血小板植入与移植并发症

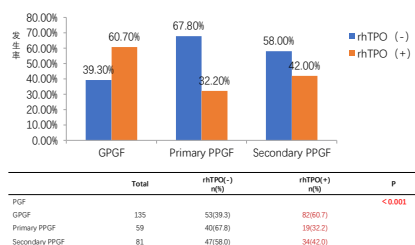
预后分析

- 血小板植入情况对预后的影响
- rhTPO对血小板植入的影响
- rhTPO对MDS和AA患者预后的影响

• 血小板植入情况



rhTPO对HSCT后患者血小板植入的影响



rhTPO是促进HSCT后患者血小板植入的独立因素

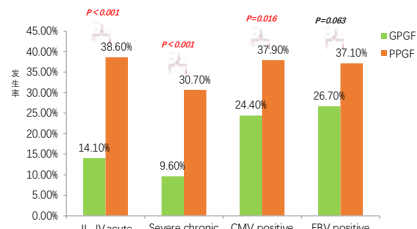
Table 2

Platelet Graft Function According to Clinical Variables

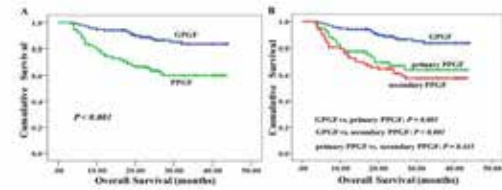
Variable	GPGF	PPGF	P
MNC			.817
<10 × 10 ⁹ /kg	79 (49.7)	80 (50.3)	
≥10 × 10 ⁹ /kg	56 (48.3)	60 (51.7)	
CD34 ⁺			.046
<5 × 10 ³ /kg	95 (45.7)	113 (54.3)	
≥5 × 10 ³ /kg	40 (59.7)	27 (40.3)	
Use of rhTPO			<.001
Yes	82 (60.7)	53 (39.3)	
No	53 (37.9)	87 (62.1)	

H Wang, Y Han, et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2017

血小板植入与移植相关并发症



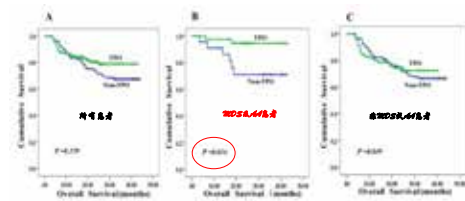
三年OS比较, 血小板植入良好患者显著高于原发性或继发性植入不良患者



rhTPO对血小板植入、血小板输注量、并发症发生率的影响

	使用rhTPO	未使用rhTPO	P值
血小板植入率 (%)	91.1% (123/135)	85.0% (119/140)	0.119
血小板植入时间中位数 (天)	13 (9-98)	13 (9-167)	0.391
+21天血小板植入率 (%)	22.2%	32.1%	0.065
+90天内血小板输注量均值 (U)	5.8±3.2	8.8±5.5	<0.001
MDS/AA患者发生严重慢性GVHD百分比 (%)	2.5%	27.3%	0.003

rhTPO可改善MDS及AA患者HSCT的预后



结论:



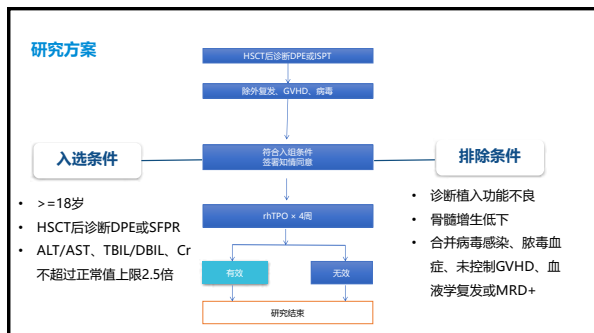
- ✓ 血小板植入功能不良的患者生存期更短
- ✓ 接受rhTPO治疗的HSCT患者血小板植入良好的比率更高
- ✓ MDS和AA患者移植后使用rhTPO能显著改善预后

rhTPO治疗异基因造血干细胞移植后单纯血小板减少症的临床研究

孙于谦, 等. Platelets. 2018.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



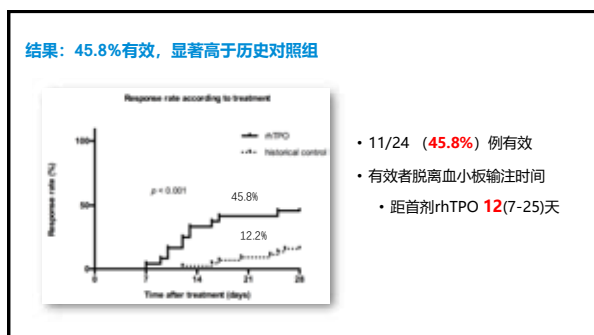
rhTPO给药方案

给药方法 1

- rhTPO 15000 U 皮下注射 **qd × 28天** (或血小板 $\geq 50 \times 10^9/l$)

疗效评估标准 2

- 有效: 达到血小板植入标准 (PLT $\geq 20 \times 10^9/l$ 并脱离血小板输注, 至少持续7天)
- 无效: 未达到有效标准



疗效相关分析

DPE VS SFPR

- DPE 9/19 (47.3%)
- SFPR 2/5 (40.0%)

有无骨髓巨核细胞

- 有 7/10 (70.0%)
- 无 4/14 (28.6%)

结 论

- ✓ 移植后血小板减少症患者采用rhTPO治疗有效
- ✓ rhTPO疗效可能与骨髓中巨核细胞数量有关

**促血小板生成素在恶性血液病
异基因造血干细胞移植后促进血小板植入的临床研究**

苗瞄¹ 吴德沛^{*} 曹祥山² 董伟民² 王彪² 欧阳健³
李振宇⁴ 李德鹏⁴ 杨明珍⁵

苏州大学附属第一医院血液科, 江苏省血液研究所 卫生部血栓止血重点实验室

中华血液学杂志, 2012, 33 (5): 362-365



研究方法

n=120例

A组: 空白对照

试验组: rhTPO (特比澳), 300U/kg·d⁻¹, 根据不同的用药时机

B组: 移植后+1d开始

C组: 移植后+4d开始

D组: 移植后+7d开始

停药标准: 治疗过程中如血小板升高的(差值)绝对值达 $50 \times 10^9/L$ 或血小板升高到 $70 \times 10^9/L$ 时, 则停止给药。

血小板植入时间: 在不输注血小板的情况下, 血小板持续超过 $20 \times 10^9/L$ 达7天

中华血液学杂志, 2012, 33 (5) : 362-365

各组病例一般情况

变量	A组 (空白)	B组 (+1d)	C组 (+4d)	D组 (+7d)	p值
中位年龄 (岁)	35	34	32	36	>0.05
预处理					
BUCY	17	13	17	18	
BUCY+ATG	1	1	0	3	
TBI+CY	3	7	3	3	>0.05
TBI+CY+ATG	1	2	0	0	
移植方式					
亲缘全相合	15	14	11	15	
亲缘半相合	2	2	3	3	
非亲缘全相合	5	7	6	6	>0.05
中位CD34 ⁺ 细胞量 ($\times 10^6/kg$)	4.72	4.27	3.89	4.33	>0.05
诊断					
ALL	7	5	6	6	
ANLL	10	13	11	8	
CML	4	2	0	6	
HAL	0	0	1	1	>0.05
MDS	1	0	2	3	
NHL	0	3	0	0	

中华血液学杂志, 2012, 33 (5) : 362-365

结果

异基因移植术后使用rhTPO, 均不同程度加快血小板植入时间 (达 $20 \times 10^9/L$)。+4天、+7天组效果更好, 其中+4天开始使用rhTPO差异更明显。

结果	A组	B组	C组	D组	p值
	不用rhTPO	移植后D1	移植后D4	移植后D7	
rhTPO用药时机					
PLTime (天)	*14.82±5.049	13.17±2.887	*12.15±2.084	12.33±1.761	*0.029
WBCtime (天)	12.23±1.110	12.09±1.379	11.60±1.188	11.96±1.398	0.437
PLTU (单位)	38.18±25.002	33.91±19.245	34.00±19.574	33.33±14.039	0.835

由于单采血小板在各中心临床获得上难易程度不同, 故输注指征控制不严格。

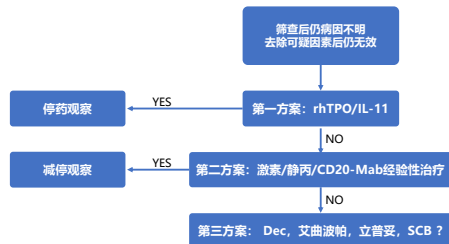
中华血液学杂志, 2012, 33 (5) : 362-365

试验小结

- 移植后应用rhTPO能加速恶性血液病患者allo-HSCT后的血小板植入, 缩短血小板严重减少持续的时间。
- 移植后+4天、+7天使用rhTPO均显著缩短血小板植入时间。+4天效果最佳, 考虑经济因素则+7天开始应用。
- rhTPO无明显不良反应, 安全性良好。

中华血液学杂志, 2012, 33 (5) : 362-365

临床目前处理方案选择:



病例简介: 移植后复发病例

患者翟某, 12岁, 因“确诊再障4年, 拟移植”入院

2013年
下肢瘀斑及鼻衄
当地医院诊断为: AA

16-07 鼻衄
BM: 粒系红系增生可, 巨核系减少
T细胞亚群: CD3⁺ 76.4%,
CD3⁺CD4⁺ 29.0%,
CD3⁺CD8⁺ 44.2%
PNH克隆、MDS-FISH、淋病及基因
突变均阴性

2013确诊后予IST治疗, 血常规复常

继续口服环孢素及艾曲

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

病例简介：移植后复发病例

反复发热

2017-03-07

疾病复发

入组血RT:

WBC $2.36 \times 10^9/L$

NEU $0.58 \times 10^9/L$

PLT $32 \times 10^9/L$

HGB 79g/L

背景：慢生活跃水平，粒系比例偏低，血小板及巨核细胞数减少；

病理：增生减低有成熟

自身抗体：抗基GPA+/IgG+ 57.1%

干基CD34+/IgG+ 50%

粒系CD15+/IgG+ 42%

髓粒长度：中性的髓粒 7120bp

淋巴细胞 6670bp

TPO: 524pg/ml

继发口服CtA、免疫、

予抗G-CSF、TPO

疗效不显著

重型再生障碍性贫血

病例简介：移植后复发病例

2017-03-30

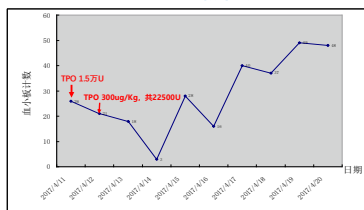
造血干细胞移植

2017-04-06

行造血干细胞移植

病例简介：移植后复发病例

TPO用量与血小板计数关系



总结：

- 1、血小板减少是造血干细胞移植后的常见并发症，是移植相关死亡率和生存预后的重要危险因素。
- 2、移植后血小板减少的原因很复杂，与免疫微环境、骨髓微环境以及血小板生成和破坏都有关，相关机制仍在研究中，目前治疗手段有限
- 3、rhTPO可以促进移植后血小板的植入，更快提升血小板计数，减少血小板输注，安全性好，是移植后血小板减少的安全优选。

推荐给药方案

给药时机：移植后+1d/+4d 起用； rhTPO 300U/kg/d。

停药指征：连续3天检测血小板计数 $\geq 50 \times 10^9/L$ 或 $\geq 70 \times 10^9/L$ 时停药

目录：

- 1、移植后血小板减少的诊治
- 2、抗CD25单抗在急性GVHD中的应用



移植是血液肿瘤患者唯一有望获得治愈的方法

2017年, Zetter R等学者在权威杂志NEJM上提出:
移植是血液肿瘤传统治疗无法治愈的一种公认治疗方法

2018版《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识》指出:
虽然近年来免疫抑制剂、小分子靶向药物和免疫治疗等新药的临床应用提高了恶性肿瘤患者长期生存率,但造血干细胞移植在淋巴瘤治疗中的地位仍具有不可替代性

2020年版《中国慢性淋巴细胞白血病诊疗指南》指出:
allo-HSCT依然是CLL治疗的重要手段,尤其是T+型以及晚期患者
2018年ASCO会议期间进行了血液肿瘤,移植是唯一有望治愈方法

aGVHD是影响移植成功与否的重要障碍
-威胁移植患者生命, 其发生率高达80%

- 急性移植排斥反应(aGVHD)被定义为发生移植后前100天的排斥反应的表现,是移植患者常见的威胁患者生命的并发症,其发生率高达80%
- Zetter R. et al研究指出:在接受同种异体造血干细胞移植的患者中,有30%-50%患有aGVHD (1-4级),其中14%为严重aGVHD (3-4级)
- 2012 ASHMT, aGVHD的一线或二线系统治疗中提及,尽管使用免疫抑制剂进行预防治疗,但仍有20%-40%的患者在异基因造血干细胞移植(HCT)后出现aGVHD,并且与HLA相合的同胞供者相比,HLA不相合或无血缘关系的供者进行HCT后,急性移植排斥反应发生率更高,情况更严重

aGVHD的临床特征

1. Hershenson S. et al. Blood. 2017 Apr 20;129(16):2171-2178.
2. Hershenson S. et al. Blood. 2017 Apr 20;129(16):2171-2178.
3. Zetter R. et al. Blood. 2017 Apr 20;129(16):2171-2178.

急性移植排斥反应的国内发生率

- 国内资料显示,中度和重度急性GVHD发生率为13%-47%,发生率的差异主要与危险因素不同有关

	同胞全相合移植	非血缘供者移植	单倍体移植	脐血移植
II-IV度急性GVHD发生率	13%-35%	12.5%-47.0%	18.5%-43.9%	28.0%-30.6%
III/IV度急性GVHD发生率	5.0%-7.7%	6.6%-13.5%	7.9%-13.8%	15.0%-19.4%

中华血液学杂志, 2020, 41(7): 620-628

aGVHD的判断标准
-改良的Glucksberg分级标准

级别	皮肤	肝肠-胆道系统	肺系统
0级	无皮疹	无胆汁淤积	无肺病
1级	皮疹面积<25% (a)	总胆红素<3mg/dl	肺容量<500ml/d (b) 或肺容量<50% (c)
2级	皮疹面积25%-50%	总胆红素1-6mg/dl	肺容量<1000ml/d
3级	皮疹面积>50%, 全身性	总胆红素1-15mg/dl	肺容量<1500ml/d
4级	全身性皮疹伴大疱形成	总胆红素>15mg/dl	严重肺病和/或肺水肿
1级 (d)	1-2级	1-2级	1-2级
2级	3-4级	3-4级	3-4级
3级	4级	4级	4级

中华血液学杂志, 2020, 41(7): 620-628

aGVHD发病过程

aGVHD是一个复杂的病理过程,一般认为大致可分为3个阶段:
(1) 致敏阶段: 供体T细胞识别并攻击受体组织, 激活APC (抗原呈递细胞) 分泌炎症因子, 并上调APC表面黏附分子表达, 增强供体T细胞与受体APC的相互作用;
(2) 效应阶段: 供体T细胞激活, 供体APC和炎症因子共同激活受体T细胞, 增殖和分化成效应细胞; Th1/Th2细胞失衡, 产生大量细胞因子 (IFN- γ , TNF- α , IL-1等) 形成细胞因子风暴;
(3) 炎症效应阶段: 效应细胞介导组织损伤和炎症, 最终引起组织坏死 (皮肤、黏膜、肝、肺等) 损伤和全身aGVHD。

1. Bone Marrow Transplant. 2008, 41: 215-221

抗CD25单抗治疗aGVHD疗效突出, 被2020年EBMT提及用于aGVHD的二线治疗

抗CD25单抗治疗aGVHD的有效率达50%-70%, 长期存活率也达30%-52%, 越来越多应用于GVHD的预防和治疗, 并被2020年EBMT提及用于aGVHD的二线治疗

抗CD25单抗治疗
有效率: 50%-70%

1. Bone Marrow Transplant. 2008, 41: 215-221
2. GMP. 2020, 41: 1107-1117

2020 中国血液病大会

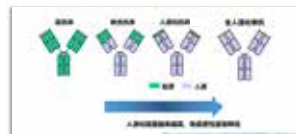
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

抗CD25单抗治疗aGVHD作用机制



抗CD25单抗分类

抗白介素2受体	
鼠人嵌合IL-2R单克隆抗体 巴利昔单抗、伊诺莫单抗	人源化抗CD25单抗 达利珠单抗



嵌合体抗CD25单抗的疗效

化学名	CR率	PR率	研究例数
巴利昔单抗 ¹	17.5%	65%	23例
伊诺莫单抗 ²	38%	20%	40例

伊诺莫单抗III期临床试验，49例和51例受试者分别接受了伊诺莫单抗或ATG治疗，1年后伊诺莫单抗组和ATG组的存活率分别为46.9%、39.2%，2组比较存活率、感染、治疗失败的时间、cGVHD、恶性肿瘤累积发生率无统计学意义。³

1. Br J Haematol. 2005; 130(4): 568-574.
2. Biol Blood. 2006; 106: 210.
3. Blood. 2017; 129(5): 643-649.

OPEN

LETTER TO THE EDITOR
Humanized anti-CD25 monoclonal antibody treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: a Chinese single-center experience in a group of 64 patients

人源化抗CD25单抗治疗激素耐药型急性移植植物抗
宿主病：中国的单中心经验（观察64例患者）

患者资料：2011年12月至2014年4月间，在苏州大学第一附属医院血液科诊断为aGVHD的352名患者，其中64名对一线治疗无效，纳入本研究

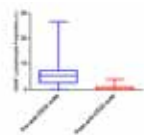
研究方法疗效标准

- 治疗方法：
 - 静脉注射重组抗CD25人源化单克隆抗体注射液（商品名：健尼顺）1mg/kg/d，第1、4、8、15、22天；
- 疗效判断：在初始治疗后的第28天进行疗效判断。
 - 完全缓解(CR)：不进行抢救治疗的情况下，受试者无aGVHD的临床征象；
 - 部分缓解(PR)：1个或多个受累器官 aGVHD至少改善1个等级，其他受累器官无恶化；
 - 无效(NR)：初始治疗后28天内受累器官aGVHD无改善或任一靶器官aGVHD进展。
- 同时观察输注相关的毒副作用及感染、复发发生情况等
- 随访：总生存 (OS) 时间定义为从CD25单抗治疗开始至由于任何原因所致患者死亡的时间，非复发死亡 (NRM) 定义为CD25单抗治疗开始后由于复发或进展以外的任何原因所致死亡。

研究结果

-使用抗CD25mAb治疗后CD25⁺淋巴细胞受到强烈抑制

- 检测结果显示，与治疗前相比，抗CD25mAb治疗后CD25⁺淋巴细胞比例显著降低，表明CD25⁺淋巴细胞受到了强烈抑制。Stanzani M等人的研究表明，供体CD25在CD4⁺和CD8⁺T细胞上的表达增加了发生GVHD的风险。
- 我们的结果提示，随着CD25⁺淋巴细胞的减少，GVHD将会变得更好控制。





研究结果

-缓解率高，胃肠道皮肤型反映更优

- 1. 总反应率达到83% (53/64)，CR为58% (37/64) 和PR为25% (16/64)；而既往研究报告达利珠单抗治疗激素耐药的aGVHD的反应率在29%至68%之间。
- 2. 亚组分析显示，单器官受累激素耐药型aGVHD患者的总反应率为89% (31/35)，高于多器官受累的反应率76% (22/29)，但两者无显著差异 (P=0.15)。
- 3. 胃肠道受累的激素耐药型aGVHD患者的反应明显优于皮肤和肝脏类型，P值分别为0.007和<0.001，皮肤受累的激素耐药型aGVHD的反应优于肝脏类型，P值<0.001。

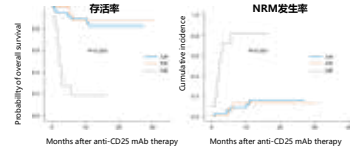
Response group	Single organ involved			Two organs involved			Three organs involved		
	Skin	GI	Liver	Skin+GI	Skin+Liver	GI+Liver	Skin+GI+Liver		
CR	3	12	0	10	0	3	0		
PR	0	4	3	4	0	2	3		
NR	0	3	1	0	1	6	0		

GI=gastrointestinal tract.

研究结果

-为取得反应的患者带来生存获益并改善移植结局

- 本研究中位随访时间为14.1个月 (范围0.4-30.5个月)，OS为72.9%，NRM为25.9%。
- 亚组分析显示，CR+PR，CR，PR和NR的患者，OS率分别为84.3%，82.7%，87.5%和18.2%，NRM分别为14%，14.9%，12.5%和81.8%。
- 意味着使用anti-CD25 rhMAB治疗后，可以为取得反应 (CR+PR) 的激素耐药型aGVHD患者带来生存获益并改善移植结局。



研究结果

-安全性良好

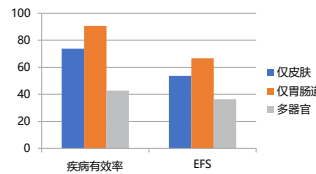
- 1. 输注过程及输注后毒副作用观察：只有1位患者出现轻度血小板减少症。另一患者在输注过程中发冷，输注速度减慢且给予苯海拉明后，症状迅速缓解，没有观察到对肝脏或肾脏的副作用，也没有观察到其他药物反应。
- 2. 复发发生情况：只有1名高危因素患者复发，当采用抗CD25mAb治疗作为二线治疗时，并没有观察到复发倾向增加。这些结果符合以下报告：抗CD25mAb可以选择性抑制活化的T细胞，而不影响抗白血病能力，因此不会增加白血病复发的风险。
- 3. 感染发生率：24位患者 (38%，24/64) 在使用抗CD25mAb后以及随后的6个月中发生了机会性感染，其中包括病毒 (巨细胞病毒和EB病毒的再激活) (n=11)，细菌 (n=18) 和真菌感染 (n=2)，7名患者死于致命的感染。感染率仍显著低于另一份报告 (25%)。
- 另外有3名患者在开始抗CD25mAb治疗后超过6个月死于感染，考虑到抗CD25mAb的最终清除半衰期将近20天，抗CD25mAb对这三名患者的感染发展几乎没有贡献。

人源化抗CD25单抗治疗激素耐药型aGVHD的II期前瞻性、单中心临床试验设计

- 患者和方法
- 共纳入63例受试者，26例为儿童。aGVHD初步的治疗药物为甲基泼尼松龙，2.5mg/kg/d，接受免疫抑制剂药物者被排除。
- 激素耐药者激素给药剂量为2.5mg/kg/d，最长给药时间为14天。激素依赖性aGVHD者，给药剂量为1mg/kg/d，至少14天。所有受试者接受二线达利珠单抗治疗，1mg/kg/d，第1,4,8,15，及22天给药。
- 达利珠单抗中位给药时间23.7天。

1. British Journal of Haematology, 2006, 135:382-385

治疗皮肤及肠道aGVHD：更有效，患者生存获益更佳



1. British Journal of Haematology, 2006, 135:382-385

达利珠单抗用药时机探索

- 共43位患者，均为每次每kg1mg剂量静脉输注，其中29名为按照D1，D8，D15，D22，D29进行使用，18名患者按照D1，D4，D8，D15，D22进行使用。
- 为预防GVHD，31位患者接受环孢素/他克莫司伴随霉酚酸酯类药物，其中12位接受T细胞去除/环孢素。
- 评判时间为在研究进行后的第43天进行，CR为完全无皮疹、无腹泻及胆红素正常化，PR标准为单一器官的定级降低为一级且无器官器官定级升高。

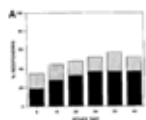
BLOOD 1 JANUARY 2009 VOL 112 NO 1

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

研究结果
按照D1, 4, 8, 15, 22的患者缓解率更高, 安全性佳

- ✓ 经历五次使用周期的患者有29%达到了完全缓解, 其中按照D1、4、8、15、22使用患者缓解率为47%。
- ✓ 未发现与达利珠单抗相关的显著临床副作用。
- ✓ 部分患者三针使用了ATG, 最终发现前序治疗使用达利珠单抗对后续治疗使用ATG无太大影响。



黑色部分为完全缓解, 虚线部分为部分缓解

ALL-023, LANCET Haematology 2020; 1(12): e1000007

同时阻断活化的T细胞和关键细胞因子可能进一步改善aGVHD患者的预后

TNF- α

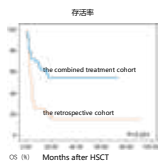
在aGVHD的启动和扩增中发挥着关键作用, 影响T细胞分化和活化途径, 并转送至GVHD靶器官, 还介导直接的组织损伤作用

IL-2

白细胞介素-2受体 α 亚单位(CD25)主要表达于活化的T淋巴细胞上, 已成为GVHD单克隆抗体治疗的一个特殊靶点

既往研究显示, 与达利珠单抗单药相比, 达利珠单抗与依那西普联合应用可提高类固醇难治性aGVHD的反应率

抗CD25单抗和抗肿瘤坏死因子联用结果



研究组别	CR率	缓解CR率	缓解CR率	缓解CR率
联合组	90.8%	75.4%	100%	73.8%
对照组	78.5%	70.6%	62.1%	54.7%

- 研究性质及入组患者: 前瞻性多中心研究, 入组患者为I-II级aGVHD, 共65例
- 主研单位: 浙江大学附属第一医院骨髓移植中心
- 随访方案: 抗CD25单抗联合依那西普
- 不良反应: 白细胞减少, 血小板减少, 出血性膀胱炎, 侵袭性真菌感染。
- 备注: 对于激素耐药的急性GVHD患者, 抗CD25单抗联合依那西普是一种新的治疗选择

1. ONCOIMMUNOLOGY 2017, VOL. 6, NO. 3, e1277-307

与英利普单抗联合: 疗效显著, 安全性高

入选患者:

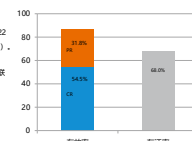
22个幼童患者, 均为激素耐药急性GVHD患者

给药方案:

- ✓ 所有受试者均接受达利珠单抗 (1mg/kg, 第1、4、8、15、22天给药) 和英利普单抗 (1mg/kg, 第1、4、8、15、22天给药)。
- ✓ 部分反应者允许增加英利普单抗给药次数 (平均4次, 范围: 4-15次), 同时, 继续给予环孢素或者环孢素联合MMF。

结果:

- ✓ 入组化的CD25单抗联合英利普单抗治疗激素耐药性aGVHD, 有效率高达56.3%。
- ✓ 中位随访31个月, 患者存活率达68%。
- ✓ 感染相关疾病发生率, 仅两例患儿死于感染



J Pediatr Hematol Oncol. 2009; 31(5):456-61

抗CD25单抗取代CNI类药物在GVHD合并其他疾病中的使用
有缓解, 是一种新的选择

- 研究背景: 钙调抑制剂会引起相关移植相关微血管疾病及肾毒性, 用达利珠单抗取代钙调抑制剂来观察疗效
- 使用方法: 每周使用一次达利珠单抗, 剂量为1mg/kg
- 人群: 13位患者均有aGVHD, 已使用过钙调抑制剂, 有微血管疾病或肾脏功能问题
- 结果: 合并TAM及GVHD的13位患者中, 9位患者在CNI撤离后使用达利珠单抗达到了缓解。
- 结论: 使用达利珠单抗取代钙调抑制剂进行患者GVHD的治疗对其微血管疾病及肾脏保护有利

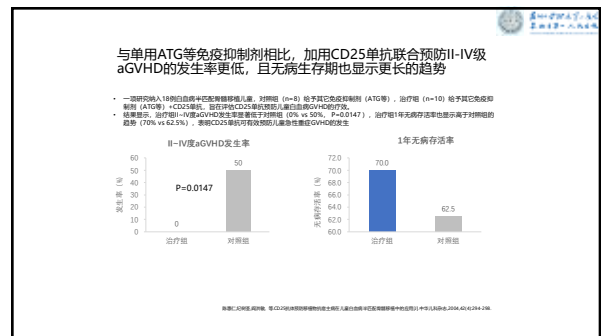
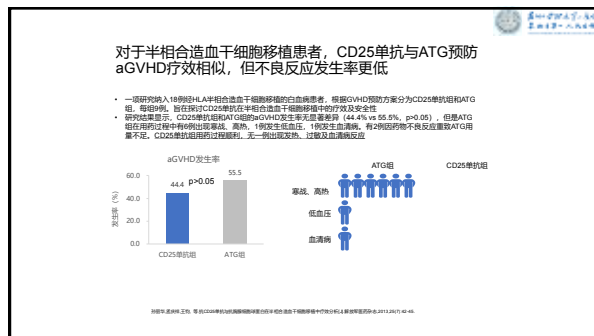
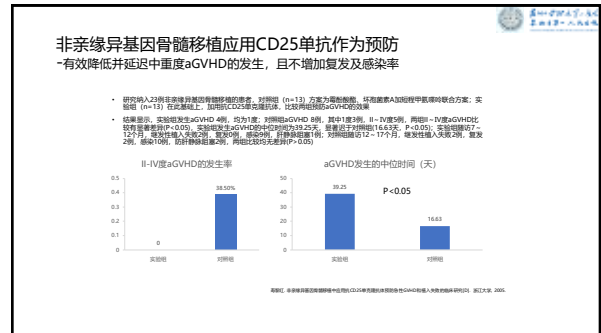
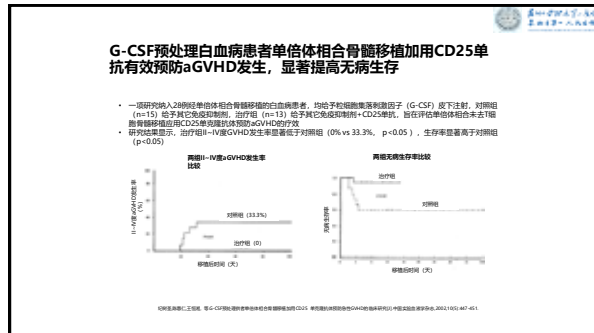
Bone Marrow Transplantation (2006) 39, 445-451

研究显示, 抗CD25单抗联合可预防aGVHD发生, 并降低复发风险

研究	患者类型	治疗	aGVHD发生率	复发率
陈惠仁, 2004	儿童白血病接受HLA2-3个位点不合半相移植	其他免疫抑制剂 + CD25单抗 (n=10) vs 其他免疫抑制剂 (n=10)	8-IV级aGVHD: 0 vs 50%	/
纪树坚, 2002	白血病人接受HLA2-3个位点不合半相移植	其他免疫抑制剂 + CD25单抗 (n=13) vs 其他免疫抑制剂 (n=15)	8-IV级aGVHD: 0 vs 33.3%	0 vs 6.7%
李健华, 2005	白血病人接受半相移植 基因位外周血和骨髓造血干细胞移植	其他免疫抑制剂 + CD25单抗 (n=2)	aGVHD: 100%	/
孙国华, 2013	白血病人接受HLA半相合造血干细胞移植	CD25单抗 (n=9) vs 其他免疫抑制剂 + ATG (n=9)	aGVHD: 44.4% vs 55.5%	/
Hui-Ren Chen, 2003	高危白血病接受受者半相移植	其他免疫抑制剂 + 抗CD25单抗 (n=13)	未发生有IV级aGVHD	/

HLA: 人类白细胞抗原

1. 陈惠仁, 陈惠仁, 等. CD25单抗联合其他免疫抑制剂预防儿童白血病移植后aGVHD. 中华儿科杂志. 2004; 42(5): 329-330.
2. 纪树坚, 纪树坚, 等. CD25单抗联合其他免疫抑制剂预防儿童白血病移植后aGVHD. 中华儿科杂志. 2002; 40(5): 329-330.
3. 李健华, 李健华, 等. CD25单抗联合其他免疫抑制剂预防儿童白血病移植后aGVHD. 中华儿科杂志. 2005; 43(5): 329-330.
4. 孙国华, 孙国华, 等. CD25单抗联合其他免疫抑制剂预防儿童白血病移植后aGVHD. 中华儿科杂志. 2013; 51(5): 329-330.
5. Hui-Ren Chen, Hui-Ren Chen, et al. Experimental Hematology 31 (2003) 1019-1025. 预防儿童白血病移植后aGVHD. 中华儿科杂志. 2003; 41(5): 329-330.



结论

- aGVHD作为移植后常见的并发症严重影响患者预后
- 抗CD25单抗在激素耐药性急性GVHD患者治疗缓解率较高
- 抗CD25单抗亦可考虑其它药物联用，在GVHD合并TMA或肾脏相关疾病中可取代CNI类药物
- 抗CD25单抗对于aGVHD的预防有较好效果

THANKS

苏州大学附属第一医院血液科
国家血液系统疾病临床医学研究中心
苗 瞄

Antithymocyte Globulin for Matched Sibling Donor Transplantation in Patients With Hematologic Malignancies: A Multicenter, Open-Label, Randomized Controlled Study

Ting-Jen Chang, PhD¹, De-Pei Wu, PhD, MD², Feng-Rong Lai, MD³, Qi-Fa Liu, MD⁴, Yu-Qian Sun, MD⁵, Jiang Hu, MD⁶, Yu Hu, MD⁷, Jian-Fang Zhou, MD, PhD⁸, Juan Li, PhD⁹, Shun-Qing Wang, MD¹⁰, Wei Li, MD¹¹, Xin Du, MD, PhD¹², Dong-Jun Lai, MD¹³, Han-Yun Ren, MD¹⁴, Fang-Pi (Ann), MS¹⁵, Yu-Hua Li, PhD¹⁶, Xi Zhang, MD¹⁷, He Huang, MD, PhD¹⁸, Hong-Feng Song, MD, PhD¹⁹, Ming Yang, MD²⁰, Jian-De Hu, MD, PhD²¹, Ting-Hui Luong, PhD²², Jing-Bao Wang, PhD²³, Hong Xie, MD²⁴ and Xiao-Jun Huang, MD²⁵

AFFILIATIONS

†Xiang University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematology Disease, Beijing Key Laboratory of Hematology, Stem Cell Transplantation, and Tissue Engineering Center for Life Sciences, Beijing, China
‡Tianjin Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Tianjin University, Tianjin, China
§Department of Hematology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, China
¶Nanjing Hospital Affiliated to Southern Medical University, Nanjing, China
||State Key Laboratory of Medicines, Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, and Collaborative Innovation Center for Hematology, Shanghai, China

Henningsen, Run-In Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, China
 *Cancer Hospital Affiliated With Huashan University of Science and Technology, Wuxi, China
 †Department of Hematology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College Affiliated Huashan University of Science and Technology, Wuxi, China
 ‡Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China
 §Department of Hematology, Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou, China
 ¶The First Hospital of Jilin University, Changchun, China
 ||Guangdong General Hospital, Guangzhou, China
 ||Third Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, China

*Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing, China
 *Department of Hematology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, China
 *Department of Hematology, Dingding Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China
 *Xiangya Hospital Affiliated to Third Military Medical University, Chengdu, China
 *Blood Marrow Transplantation Center, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang, China
 *The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University and Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, China
 *The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan, China
 *Tianjin Medical University Union Medical Center, Tianjin, China
 *Fangshi Hospital An Fuyi Medical University, Wuhan, China
 *Anhui Cancer Hospital, Beijing, China
 *Xiang'an Hospital of China Medical University Liaoning Province, Liaoning, China

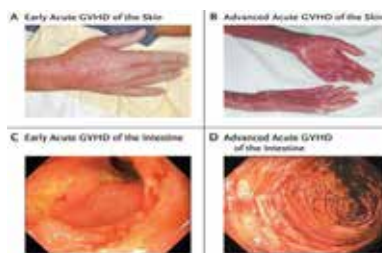
Causes of Death after HLA-Matched Sibling HCT done in 2015-2016

Died within 100 days post-transplant	Died at or beyond 100 days post-transplant*
--------------------------------------	---



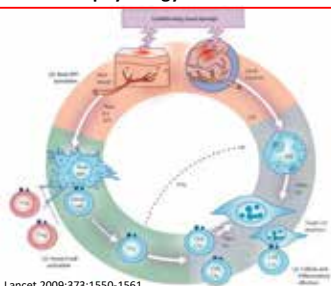
*Data reflects 3-year mortality. **

Clinical Features of Acute GVHD



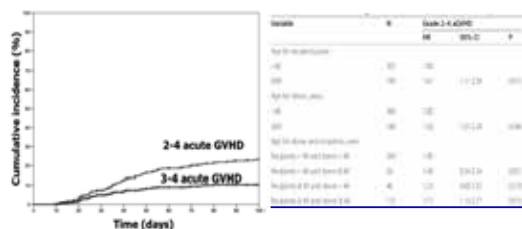
Zeiser B, et al. N Engl J Med. 2017;377:2167-2179

Pathophysiology of acute GVHD



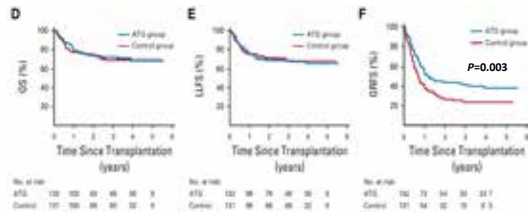
Ferrara JLM, et al. Lancet.2009;373:1550-1561

Association of recipient age (≥ 40) with acute GVHD in after MSDT



Lai YR, et al. J Hematol Oncol.2014;7:59

Results (5)



Results (6)

TABLE 3. Causes of Death

Variable	ATG Group, No.	Control Group, No.
Death	37	37
Relapse	22	19
Graft-v-host disease	4	7
Infection	8	9
Other	3	0

Results (9)

TABLE 4S. Immune Reconstitution After Transplantation

Variable	ATG Group, Median (range)	Control Group, Median (range)	P
CD3 ⁺ cells at day 30 ($\times 10^6$)	42.7 (3.21-1875.2)	177.2 (5.2-699.8)	< .001
CD4 ⁺ cells at day 30 ($\times 10^6$)	16.5 (0.17-881.3)	100.9 (1.7-1,105.3)	< .001
CD8 ⁺ cells at day 30 ($\times 10^6$)	27.2 (0.2-1,295.5)	91.7 (0.6-931.1)	< .001
CD3 ⁺ cells at day 100 ($\times 10^6$)	53.9 (0.2-105.8)	413.8 (0.2-6,715.1)	< .001
CD4 ⁺ cells at day 100 ($\times 10^6$)	31.9 (0.34-708)	181.7 (8.8-1098.2)	< .001
CD8 ⁺ cells at day 100 ($\times 10^6$)	473.9 (35.5-2,365.8)	588.7 (12.4-2,354.3)	< .001
CD3 ⁺ cells at 6 months ($\times 10^6$)	580.7 (0.5-228.3)	453.4 (0.2-245.8)	< .001
CD4 ⁺ cells at 6 months ($\times 10^6$)	134.9 (0.4-800.3)	179.1 (0.1-868.3)	< .001
CD8 ⁺ cells at 6 months ($\times 10^6$)	583.3 (0.2-3,991.3)	342.1 (0.1-2,076.9)	< .001
CD3 ⁺ cells at 12 months ($\times 10^6$)	896.5 (0.4-446.6)	1,091.2 (0.5-6,686.7)	< .001
CD4 ⁺ cells at 12 months ($\times 10^6$)	747.7 (0.7-3,620)	368.8 (0.4-3,005.3)	< .001
CD8 ⁺ cells at 12 months ($\times 10^6$)	737.0 (0.1-3,000.2)	611.8 (0.2-5,511.2)	< .001

Results (7)

TABLE 4S. Impact of ATG on Secondary End Points in Multivariate Analysis

End Point and Variable	HR (95% CI)	P	HR		
Grade 3-4 aGVHD					
ATG	0.611 (0.275 to 1.268)	.227	ATG	0.621 (0.422 to 1.448)	.351
Patient age < 50 years	0.589 (0.253 to 1.462)	.311	Patient age > 50 years	1.581 (0.747 to 3.400)	.238
Donor age > 50 years	2.300 (1.095 to 5.011)	.036	Donor age > 50 years	2.621 (1.386 to 5.000)	.003
PB vs graft	2.753 (0.903 to 8.266)	.075	T/M	2.365 (1.091 to 5.125)	.029
Control (aGVHD)					
ATG	0.435 (0.206 to 0.885)	.001	ATG	1.340 (0.735 to 2.462)	.346
T/M	1.308 (0.896 to 2.000)	.214	T/M	0.600 (0.269 to 1.308)	.221
Patient age < 50 years	0.474 (0.470 to 1.112)	.122	Donor age > 50 years	1.629 (0.885 to 3.330)	.136
Donor age > 50 years	0.763 (0.327 to 1.819)	.525	CD34 ⁺ cells (median)	1.738 (0.512 to 5.512)	.383
Substrate (CD34)					
ATG	0.371 (0.189 to 0.726)	.004	HCT < 3	1.360 (0.711 to 2.623)	.340
Patient age < 50 years	0.507 (0.282 to 0.937)	.024	PB vs graft	2.039 (1.027 to 4.127)	.042
PB vs graft	0.698 (0.358 to 1.322)	.312			

Results (8)

TABLE 4S. Impact of ATG on Secondary End Points in Multivariate Analysis

End Point and Variable	HR (95% CI)	P
CR		
ATG	0.550 (0.402 to 1.501)	.305
Donor age > 50 years	0.519 (0.332 to 0.834)	.007
HCT < 3	0.802 (0.441 to 1.408)	.376
PB vs graft	0.508 (0.363 to 1.012)	.056
LFS		
ATG	0.807 (0.567 to 1.138)	.833
Donor age > 50 years	0.514 (0.327 to 0.808)	.004
HCT < 3	0.763 (0.479 to 1.216)	.256
PB vs graft	0.667 (0.421 to 1.078)	.058

TABLE 4S. Impact of ATG on Secondary End Points in Multivariate Analysis (continued)

End Point and Variable	HR (95% CI)	P
CRFS		
ATG	2.639 (1.289 to 5.241)	.002
T/M	0.792 (0.556 to 1.121)	.183
MNC > median	1.314 (1.002 to 1.864)	.048

NOTE: Variables with P < .2 in univariate analysis were included in multivariate analysis. The use of ATG in control was randomly included in the multivariate analysis.

Conclusion

Key Objective

Our primary objective was to evaluate whether the addition of antithymocyte globulin (ATG) to conventional graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis will further decrease the incidence of acute GVHD (aGVHD) after allogeneic stem-cell transplantation from a matched sibling donor.

Knowledge Generated

The addition of ATG to conventional GVHD prophylaxis decreased the incidence of grade 2-4 aGVHD from 27.0% to 13.7%. Furthermore, the addition of ATG also decreased the incidence of chronic GVHD without increasing relapse and infection. This study is the first in our knowledge to evaluate the role of ATG in preventing aGVHD in the cyclosporine era.

Relevance

This study supported the use of ATG as a GVHD prevention strategy to further improve outcomes after matched sibling donor transplantation.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

ACKNOWLEDGMENT

Center	Center Name	City
1	Peking University People's Hospital	Beijing
2	First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University	Nanning
3	Peking University First Hospital	Beijing
4	Nanfang Hospital Affiliated to Southern Medical University	Guangzhou
5	Union Hospital Affiliated to Huazhong University of Science and Technology	Wuhan
6	Tongji Hospital Affiliated Huazhong University of Science and Technology	Wuhan
7	Xiangya Hospital, Central South University	Changsha
8	Fujian Medical University Union Hospital	Fuzhou
9	The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University	Guangzhou
10	Guangdong General Hospital	Guangzhou
11	Zhujiang Hospital, Southern Medical University	Guangzhou
12	Guangzhou First People's Hospital	Guangzhou

ACKNOWLEDGMENT

Center	Center Name	City	ATC	Control	Total
13	The First Affiliated Hospital of Soochow University	Suzhou			
14	The First Affiliated Hospital of Xinyang Medical University	Xinjiang			
15	Xinqiao Hospital Affiliated to Third Military Medical University	Chongqing			
16	The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University and Henan Cancer Hospital	Zhengzhou			
17	Aerospace Center Hospital	Beijing			
18	The First Hospital of Jin University	Changchun			
19	The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University	Hangzhou			
20	Tangdu Hospital Air Force Medical University	Xi'an			
21	Rui-jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine	Shanghai			
22	Southern Theater General Hospital of the Chinese People's Liberation Army	Guangzhou			
23	Third Hospital of Sun Yat-Sen University	Guangzhou			

MRSA感染的初始经验治疗策略

苏州大学附属第一医院

孙爱宁

目录

01	MRSA耐药现状
02	MRSA感染初始治疗的原则
03	MRSA感染初始治疗的抗菌治疗策略

抗生素耐药性问题已成为全球卫生面临的重要威胁

- 抗生素耐药性问题被WHO列为2019年全球卫生面临的10项健康威胁之一。



2017年WHO公布： 最需紧急处理耐药菌均为耐碳青霉烯阴性菌

 GLOBAL PRIORITY LIST OF ANTIBIOTIC-RESISTANT BACTERIA TO GUIDE RESEARCH, DISCOVERY, AND DEVELOPMENT OF NEW ANTIBIOTICS		
Priority 1: CRITICAL 最需紧急处理的耐药菌 • 耐碳青霉烯肠杆菌，第三代头孢菌素 • 耐碳青霉烯肠杆菌，第三代头孢菌素 • 耐碳青霉烯肠杆菌，第三代头孢菌素	Priority 2: HIGH 重要 耐药菌 • 耐万古霉素肠球菌 • MRSA、万古霉素中介和耐药 • 金黄色葡萄球菌 • 耐万古霉素肠杆菌 • 耐万古霉素肠球菌 • 耐万古霉素肠球菌 • 耐万古霉素肠球菌 • 耐万古霉素肠球菌	Priority 3: MEDIUM 中等级别耐药菌 • 青霉素不能培养的链球菌 • 耐氨基糖苷类链球菌 • 耐氨基糖苷类链球菌

耐药性细菌：耐碳青霉烯、大环内酯、四环素、氨基糖苷、β-内酰胺、氨基糖苷、链霉素、万古霉素、耐万古霉素肠球菌



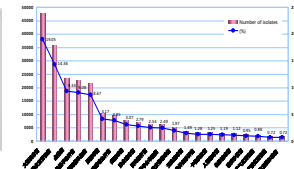
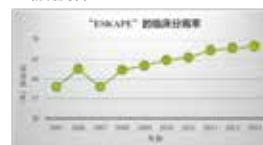
耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA)

美国每年严重MRSA感染者80,461例，
其中死亡病例11,285例。

CDC耐药报告，2013版

我国“ESKAPE”临床分离率逐年升高

- 我国“ESKAPE”的临床分离率逐年升高，由2005年的58.0%上升至2014年的68.4%
- 2019年我国临床分离的前6位细菌依次为：大肠埃希菌、肺炎克雷伯菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌和屎肠球菌



1. 沈国民, 曹平, 张永红, 上海医药, 2016, 67(06):11-14, 20. 2. 2019年1-6月全国细菌耐药监测数据 (2019-2020)

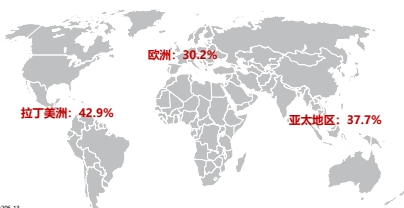
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

全球ZAAPS监测结果：MRSA是最常见的耐药阳性菌

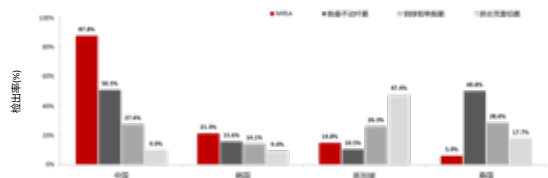
- 全球抗菌药物耐药性谱监测 (ZAAPS) 项目中，MRSA是最常见的耐药阳性菌

- 韩国：72.5%
- 智利：68.1%
- 葡萄牙：60.2%
- 阿根廷：54.5%
- 俄罗斯：52.0%
- 新加坡：51.7%
- 加拿大：34%



Plummer M, et al. Clin Microbiol Infect Dis. 2013 Jun;76(2):208-13.

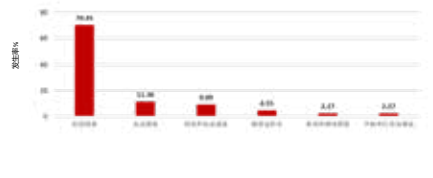
亚洲地区：MRSA是院内肺炎中最常见的G⁺球菌



来自于10个亚洲国家和地区的临床医生组成的专家组，分别对各地HAP及VAP的流行病学、病原学及诊断的数据及已发表的相关文章进行汇总分析。统计最常见的四种院内感染致病菌，结果显示MRSA是最常见的G⁺球菌，国内检出率甚至高达47.8%。

Guo B, et al. Clin Respir J. 2014 Apr 14.

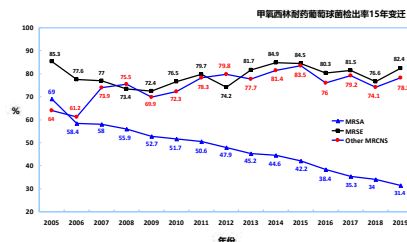
MARS在不同感染类型中均常见，呼吸道感染发生率最高



近期一项关于MRSA流行病学的多中心、前瞻性研究，收集国内5家医院共662例患者的病原学资料，其中68例确诊为MRSA感染，按不同感染类型进行分类发现，肺部感染占MRSA感染病例的70.45%，是最常见的感染类型。

1 Deng L, et al. Chin Med J (Engl). 2013;126(19):3745-9. 2 Woods C, Colice G. Expert Rev Respir Med. 2014 Jul 17:1-11.

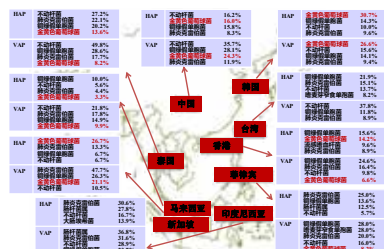
2005-2019中国MRSA临床检出率始终保持高位



Other MRSCNS: 指除金黄色、表皮葡萄球菌、假单胞菌属和链球菌属外的其他葡萄球菌属中的MRSCNS

2019年CHINET三线城市监测报告

亚洲地区院内肺炎主要病原菌分离情况



Chang M, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183:1435-41.

针对疑似MRSA感染的初始治疗，
从哪些方面考虑抗菌药物的选择？



目录

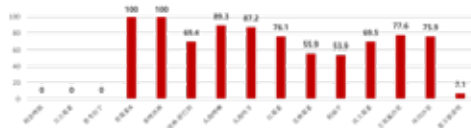
01	MRSA感染初始治疗面临严峻的耐药困境
02	MRSA感染初始治疗的原则
03	MRSA感染初始治疗的抗菌治疗策略

制定初始经验性治疗方案需考虑的因素



MRSA对多种抗菌药物耐药

对3519株MRSA进行耐药监测显示：未发现对利奈唑胺、万古霉素和替考拉宁耐药的菌株，但对其他测试的抗菌药物的耐药率均较高。



CHINET细菌耐药监测，收集2012年全国15家医院临床分离菌株，其中革兰阳性菌20354株，MRSA的检出率为47.9%，观察其对抗菌药物的敏感性和耐药性。

资料来源：中国感染与化疗杂志2014;9(2):369-378

共识指出，万古霉素治疗MRSA院内肺炎存在局限性

MRSA肺炎共识着眼亚洲地区自身情况，就MRSA肺炎的流行、诊断与治疗方案进行详细的阐述，关注万古霉素应用“局限性”



Source: A. J. Valleron et al. JAMA 2014; 311: 1000-1008

万古霉素1g iv (持续1h)，其肺组织浓度不能持续维持在4mg/L之上12小时

给药后时间(h)	血清浓度平均值(mg/L)	肺组织浓度平均值(mg/kg)
1h	40.58	9.61
2h	20.04	5.71
3-4h	12.30	4.17
6h	6.87	2.44
12h	6.74	2.77

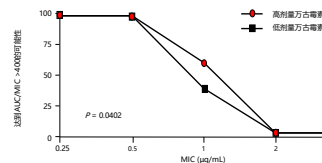
一项由30例因肺炎等症行开胸术的患者参加的研究，给予万古霉素1g 静脉滴注，持续1小时，观察不同给药时间组织浓度。给药后1-2h，所有患者肺组织中万古霉素浓度在4mg/L之上；3h后，多数患者肺组织中万古霉素浓度低于4mg/L；6h后，1例患者肺组织中未检测到万古霉素；12h后，3例患者肺组织中未检测到万古霉素。

注：本研究中应用的万古霉素敏感性折点为4mg/L，而美国CLSI于2008年降低了万古霉素的MIC折点，金葡菌对万古霉素的敏感性折点目前为2mg/L

Source: A. J. Valleron et al. JAMA 2014; 311: 1000-1008

万古霉素AUC/MIC ≥ 400才能达标，反之需通过增加剂量提高疗效

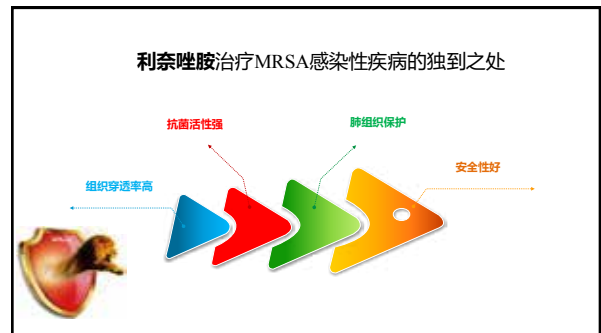
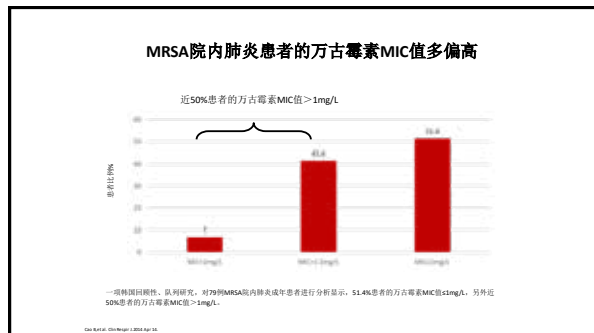
- 预测万古霉素疗效最好的药代动力学参数是AUC/MIC比值，目标是AUC/MIC ≥ 400
- MIC增高，使得需要增高万古霉素剂量



Source: A. J. Valleron et al. JAMA 2014; 311: 1000-1008

2020 中国血液病大会

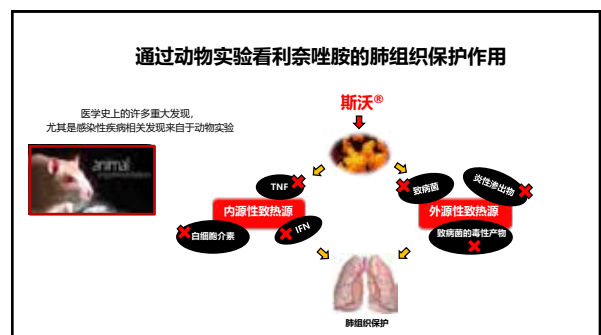
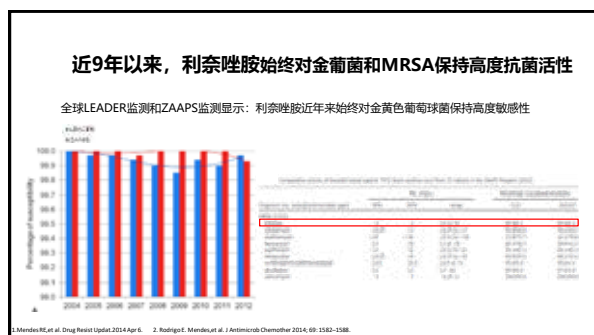
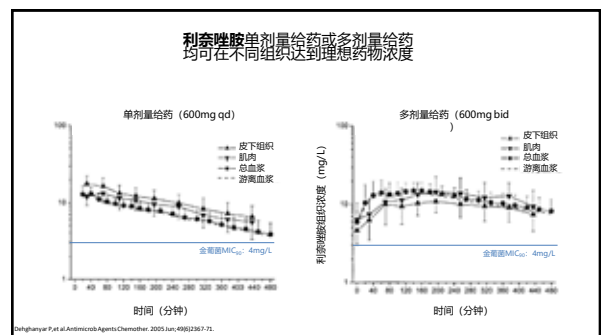
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



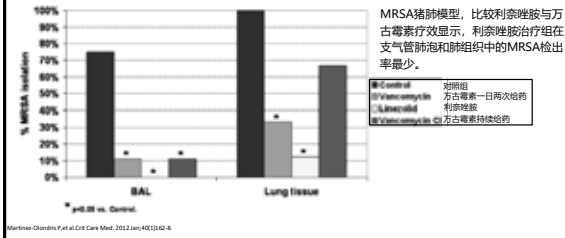
常用治疗MRSA感染性疾病的药物组织分布浓度中，利奈唑胺在肺上皮细胞衬液的穿透率最高

组织/体液	万古霉素	替考拉宁	利奈唑胺
骨	7-13% ¹	50-60% ⁸	60% ¹²
脑脊液	0-18% ^{2,3}	10% ⁹	70% ¹³
肺上皮细胞衬液	11-17% ^{4,5}	31%	450%¹³
炎性渗出液	-	77% ¹⁰	104% ¹⁴
肌肉	30% ⁶	40% ¹¹	94% ¹²
腹透液	20% ⁷	40% ¹⁰	61% ¹⁵
汗液	-	-	55%

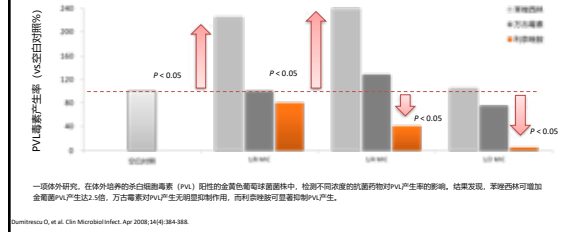
1. Graziani 1984; 2. Martzke 1986; 3. Allanson 2000; 4. George 1997; 5. Lerner 1993; 6. Daschner 1987; 7. Blevins 1984; 8. Wilson 2000; 9. Stahl 1987; 10. Wise 1986; 11. Torga 1997; 12. Lounsbury 2002; 13. Smith 18, Sep 2001; 14. Goodale 2001.



利奈唑胺肺组织中MRSA清除率高

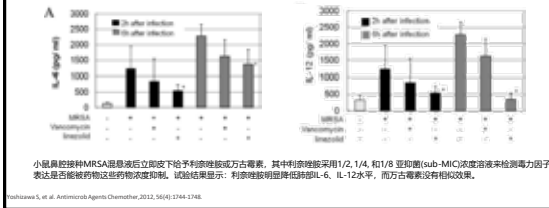


利奈唑胺有效抑制金黄色葡萄球菌PVL外毒素产生

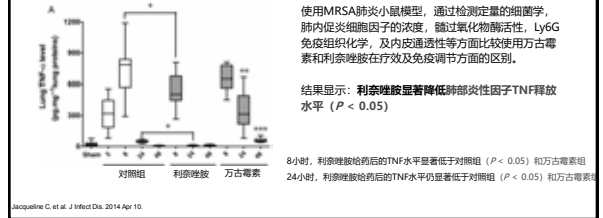


利奈唑胺抑制MRSA肺部感染诱导产生炎症因子IL-6、IL-12

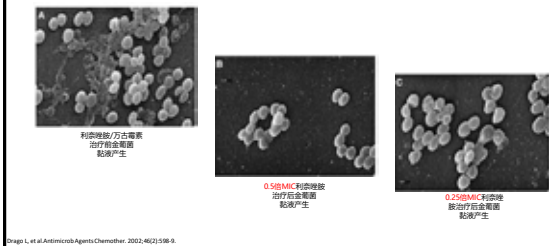
利奈唑胺明显降低肺部IL-6、IL-12水平，而万古霉素却没有相似的效果



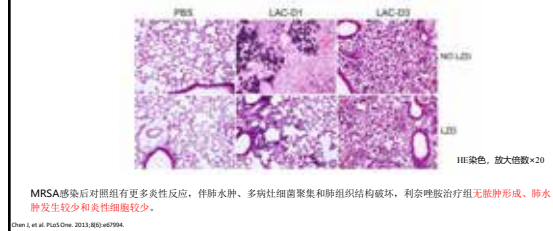
利奈唑胺显著降低肺部炎症因子TNF释放水平



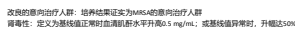
亚抑制浓度利奈唑胺抑制MRSA黏液产生



从组织病理学切片可以看出利奈唑胺显著减弱MRSA诱导的急性肺损伤 (ALI)



利奈唑胺肾脏安全性良好
无论在肾功能正常还是肾功能异常患者中，肾毒性发生率均低



Wunderink RG, et al. Clin Infect Dis. 2012;54(5):621-629.

利奈唑胺安全性良好，药物相互作用少

极少经P450酶代谢，药物相互作用少

其它药物	万古霉素	利奈唑胺
有肾毒性和耳毒性的药物，如氨基糖苷类抗生素、阿米卡星、妥布霉素、丁胺卡那、庆大霉素等	- 可引起肾功能、听觉的损害及加重 - 应避免联合使用	限制与此类药物的联合使用
有肾毒性的药物：如两性霉素B、环孢菌素等	- 可引起肾功能损害及加重 - 应避免联合使用	
含铂的抗肿瘤药物：顺铂、顺氯铂等	- 可引起肾功能、听觉的损害及加重 - 应避免联合使用	
全身麻醉药：硫酸铵类等	- 同时给药时可出现视眼、组胺样反应、过敏反应等 - 在全身麻醉开始前1小时停止静脉给药	

1.斯沃产品说明书 2.万古霉素产品说明书

利奈唑胺抗菌谱广泛，可覆盖常见革兰阳性菌及结核杆菌

体外研究认为,以应用法条作出论断时,判断条件下属情形C是否低于或等于条件情形D下开列的大多数情形,是提出判断活动性的标准。

[illegible]

多重耐药肺炎链球菌 (MDRSP)：对下列2中或更多种抗生素耐药的菌株。包括青霉素、第二代头孢菌素、大环内酯类、四环素和SMZ/TMP

专利代理机构名称

利奈唑胺vs糖肽类抗菌药物的Meta分析显示,

利奈唑胺治疗MRSA肺炎的临床疗效更佳

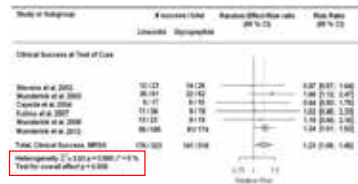


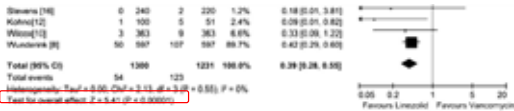
Figure 1. Forest plot of clinical success in subjects with culture-positive MRSA pneumonia

分析结论：利奈唑胺对于已确诊的MRSA院内获得性肺炎的治疗疗效显著更佳。

Visanu Thamlikitkul, et al. *chest* 2012;142(1):269-270

利奈唑胺vs万古霉素的Meta分析显示,

万古霉素导致肾功能异常的不良反应发生率显著高于利奈唑胺



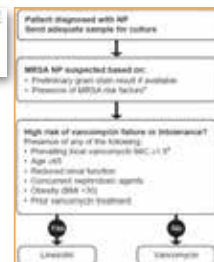
Meta分析显示,与利奈唑胺相比,万古霉素治疗MRSA相关感染在治疗期间及治疗后的导致的肾功能异常不良反应发生率显著高于利奈唑胺。(P<0.00001)

Maomao An, et al. International Journal of Antimicrobial Agents 41 (2013) 426–433

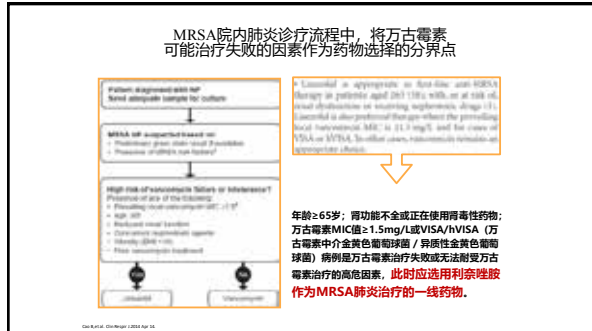
Consensus statement on the management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial

- 当地万古霉素MIC值 $\geq 1.5\text{mg/L}$
- 年龄 ≥ 65 岁;
- 肾功能不全;
- 或正在使用肾毒性药物;
- 肥胖 (BMI > 30)
- 前期已接受万古霉素治疗

建议选用利奈唑胺作为MRSA肺炎治疗的一线药物。



Bin Cao, et al. Clin Respir J. 2015 Apr;9(2):129-42.



有效清除病原菌是获得良好临床疗效的前提

如病原菌未被清除，不仅会造成耐药，还会引起反复感染，因此，在抗菌治疗中应认识到有效清除病原菌的重要性

临床应用抗菌药物治疗的目的是清除病原菌，以获得最大疗效并使不良反应降至最低。此外要减少耐药菌的产生！

为了取得理想的临床疗效，治疗呼吸道感染时，有必要清除病原菌²

目 录

01	MRSA感染初始治疗面临严峻的耐药困境
02	MRSA感染初始治疗的原则
03	MRSA感染初始治疗的感控策略

MRSA感染初始治疗的策略

针对不同的感染部位，考虑感染的高危风险，根据药物特点（组织分布、PK/PD，临床疗效），选择合适的治疗方案。

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* Infections in Adults and Children

I. What is the management of skin and soft tissue infections (SSTIs) in the management of community-associated MRSA (CA-MRSA)?
 II. What is the management of MRSA bacteremia and infective endocarditis?
 III. What is the management of MRSA pneumonia?
 IV. What is the management of MRSA bone and joint infections?
 V. What is the management of MRSA infections of the CNS?

Chin Infect Dis. 2011 Feb; 11(2):119-35

依据PK/PD 抗生素分为时间依赖性和浓度依赖性

时间依赖性

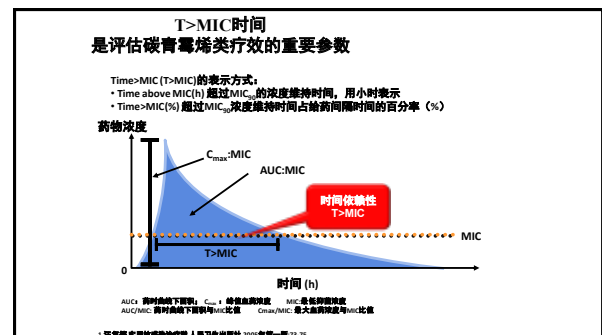
特点：抗菌作用与药物在体内大于对病原菌最低抑菌浓度（MIC）的时间相关，与血药峰浓度关系不密切

范围：β-内酰胺类（包括青霉素类、头孢菌素类、碳青霉烯类等），天然大环内酯类如红霉素类，利奈唑胺，糖肽类抗生素如万古霉素、替考拉宁

浓度依赖性

特点：杀菌作用取决于峰浓度，而与作用时间关系不密切，当血药浓度超过MIC甚至达到8~10×MIC时，可以达到最大的杀菌效应

范围：氨基糖苷类、喹诺酮类抗生素、克林霉素、阿奇霉素等



2020 中国血液病大会

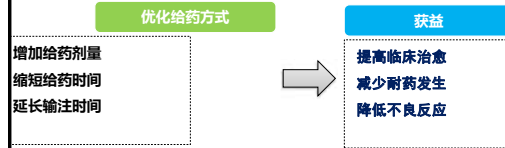
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

对时间依赖性抗生素 延长T>MIC的时间可达到最佳疗效

- 研究显示,当β内酰胺类药物T>MIC的时间达给药间隔的40%-50%时,预期可达85%以上的临床疗效
- 专家认为治疗重症感染时,应维持T>MIC时间达66%-100%

国家药监局药品审评中心《2019年第一版》, 79-75

优化给药方式带来的获益



MRSA 院内肺炎感染的危险因素



亚洲MRSA院内肺炎感染专家共识指出,

- 专家共识认为由于微生物诊断需至少48-72小时,故当存在:
 - 既往MRSA感染/定植史
 - 应用广谱抗G-杆菌治疗无效
 - MRSA流行的医疗区域
 - 革兰染色见G+球菌聚集
- 等高危因素时,应及时开始经验性抗MRSA治疗。

Cao B, et al. Clin Ther. 2019 Apr 30; 42(4): 42-42

重症患者MRSA 感染的危险因素

表4 ICU获得性MRSA的危险因素的多因素Logistic回归分析

因素	B	SE	Wald	P值	OR值	95%CI
年龄	0.05	0.02	6.02	0.02	1.05	1.01-1.09
既往MRSA感染/定植史	1.96	0.54	13.07	0.00	6.92	1.92-25.27
ICU住院天数	0.05	0.02	6.47	0.01	1.05	1.01-1.09
肺炎菌	0.00	0.00	1.33	0.25	1.00	0.99-1.01
重症监护病房	0.01	0.01	0.07	0.79	1.01	0.97-1.06
重症监护病房	1.05	0.40	6.59	0.01	2.85	1.08-7.61
机械通气	0.98	0.37	6.97	0.01	2.76	1.09-6.93
肺炎	0.25	0.38	0.41	0.52	1.28	0.76-2.19
近期或长期使用抗生素	1.18	0.38	9.33	0.00	3.26	1.08-10.09
呼吸机	1.39	0.37	13.76	0.00	4.02	1.08-15.59
重症监护病房	0.00	0.00	0.00	0.97	1.00	0.99-1.01
重症监护病房	0.11	0.48	0.05	0.82	1.12	0.41-3.08

多因素回归分析研究结果表明,年龄,MRSA感染或定植史,ICU入院天数,以及近期或长期使用抗生素、糖皮质激素、利尿剂的使用、导管相关性感染是重症患者MRSA感染的危险因素。

来源:中华急诊医学杂志, 2017, 26 (3): 302-307

利奈唑胺作为一线选择的优势

在MRSA肺部感染、皮肤及软组织感染、中枢系统感染及骨关节感染等感染部位,

利奈唑胺作为一线选择具有如下优势:

- 药物的穿透率高,组织药物的浓度高¹⁻⁵
- 细菌清除率高于万古霉素⁶⁻⁸
- 临床疗效优于万古霉素⁹⁻¹⁴
- ≥65岁的老年患者无须调整剂量¹⁵
- 肾功能不全患者、轻至中度肝功能不全患者无须调整剂量¹⁶

1. Adhikari KP, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 2. Gao T, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2007;45:1843-6. 3. Lovering AC, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;52:7-14. 4. Pfaller MG, et al. JAMA. 2000;283:2020-2021. 5. Archer G, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2003;47:2542-2544. 6. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 7. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 8. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 9. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 10. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 11. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 12. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 13. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 14. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 15. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract]. 16. Archer G, et al. J Antimicrob Chemother. 2003;51:1431-4 and [abstract].

总结

- MRSA在国内的检出率仍居高不下,严重威胁患者的健康与生命安全
- 针对MRSA所致不同的感染部位,考虑感染的高危风险,根据药物特点(组织分布、PK/PD,临床疗效),选择合适的治疗方案。
- 在MRSA肺部感染、皮肤及软组织感染、中枢系统感染及骨关节感染等感染部位,利奈唑胺优势显著,获得国内外多项权威指南推荐,是MRSA感染初始经验性治疗的优选方案。

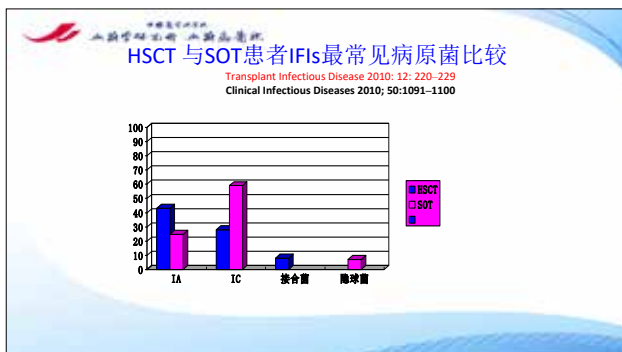
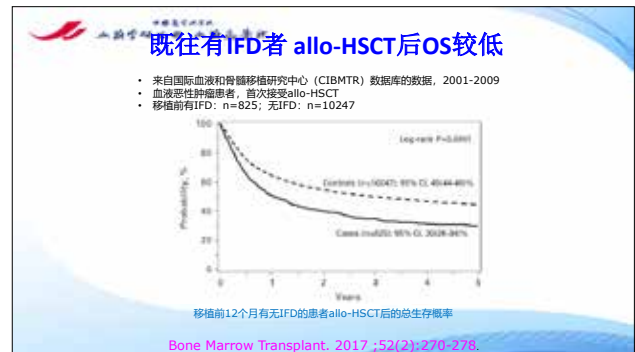
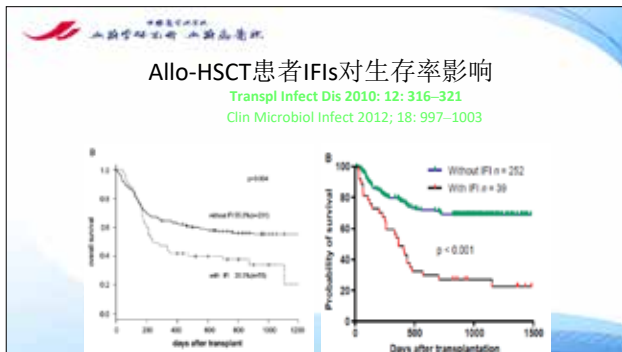
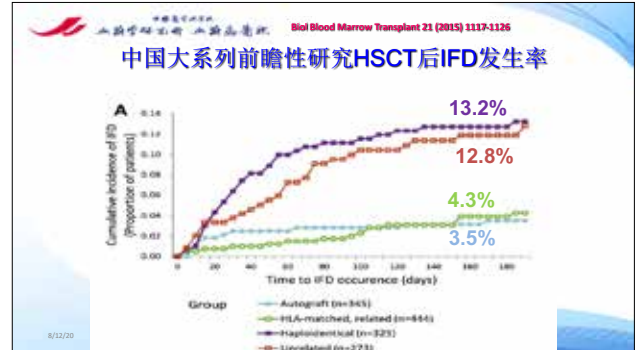
中国医学科学院血液病医院

血液病患者侵袭性真菌病防治策略

中国医学科学院血液病医院

冯四洲

8/12/20



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

侵袭性真菌感染危险因素

Ther Adv Hematol 2013; 4(3) 217-230



恶性血液病及allo-HSCT患者呼吸道病毒感染季节性的高峰

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 523-544



恶性血液病及HSCT患者呼吸道病毒感染发病率及死亡率

Infect Dis Clin N Am 33 (2019) 523-544

Table 1
Incidence of viral infections, rate of lower respiratory tract infection at diagnosis, and mortality rates for respiratory viral infections

Respiratory Virus	Incidence (%)	Lower Respiratory Tract Infection at Diagnosis (%)	Mortality (%)
Influenza A/B	1.3-40.7	7.8-19.7	0.2-13.0
RSV	3.2-14.1	1.5-10.0	0.0-10.0
CMV	1.5-10.0	14.1-19.7	11.4-19.7
Adenovirus	2.1-11.0	0.4-10.0	0.0-10.0
Human metapneumovirus	1.3-10.0	14.1-19.7	14.7-19.7
Rhinovirus	2.3-14.1	<1.0	<1.0
SARS-CoV-2	3.2-14.1	<1.0	<1.0
Bocavirus	1.3-10.0	0.0	Not reported

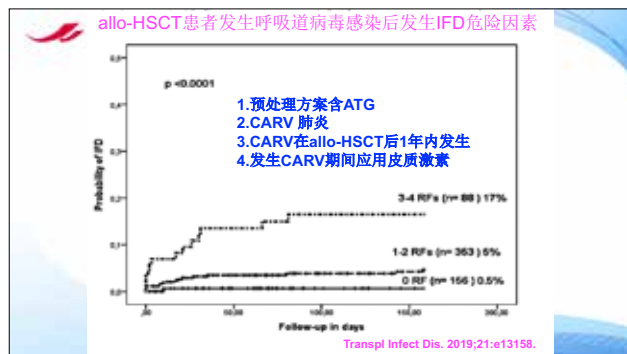
* Studies are a combination of PCR and traditional laboratory methods (eg, culture, direct fluorescent antibody, and enzyme immunoassay).
* PCR based studies.
* Includes all-cause and attributable mortality with variable timeframe to death.
* One mortality in a confected patient attributed to enterohaemorrhagic infection.

allo-HSCT患者发生呼吸道病毒感染后具有发生IFD危险

Transpl Infect Dis. 2019;21:e13158

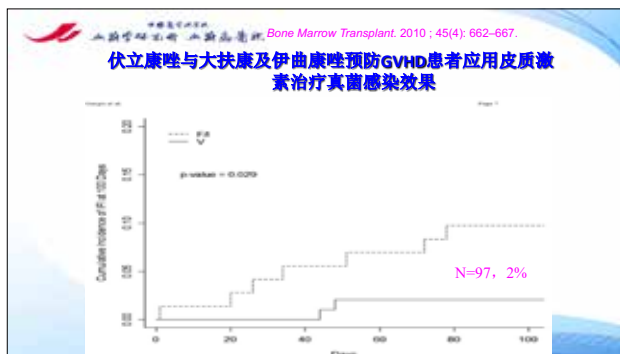
- allo-HSCT患者发生CARV感染IFD发生率增加，研究其发生危险因素
- 前瞻性研究，2013.12-2018.12 287例成人allo-HSCT患者发生597例次CARV感染
- 287例患者中29例(10%)经历CARV后发生IFD，从CARV诊断到IFD发生中位时间为21天，26/29例为确诊/临床诊断IA
- 危险因素：①预处理含ATG；②CARV LRTI；③CARV感染发生在移植后12月内；④CARV治疗给予皮质激素

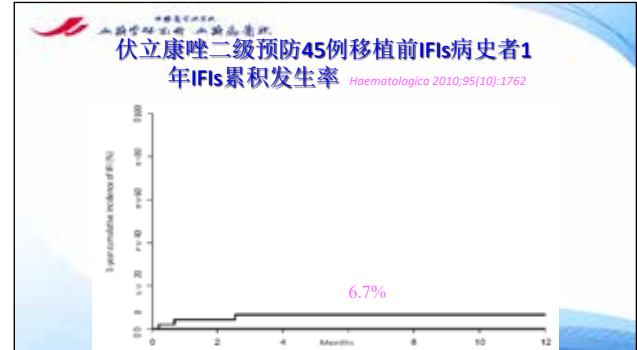
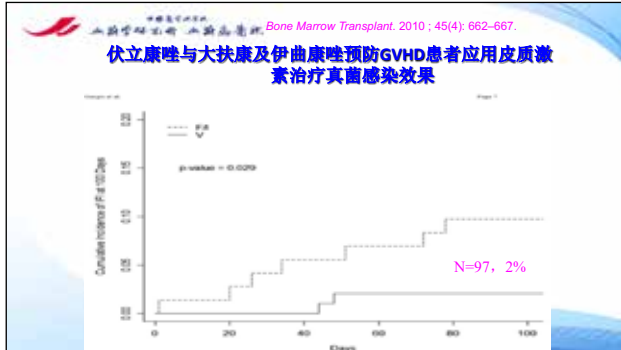
allo-HSCT患者发生呼吸道病毒感染后发生IFD危险因素



伏立康唑与大扶康及伊曲康唑预防GVHD患者应用皮质激素治疗真菌感染效果

Bone Marrow Transplant. 2010; 45(4): 662-667.





	Voriconazole (n = 135)	Itraconazole (n = 135)
Randomization strategy, n (%)		
Hydroxylated and non-hydroxylated	44 (32.6)	43 (31.9)
Hydroxylated and itraconazole-resistant	58 (43.0)	57 (42.2)
Deep myeloid and non-hydroxylated	50 (37.4)	57 (42.2)
Deep myeloid and itraconazole-resistant	43 (32.0)	42 (31.3)
Primary diagnosis, n (%)		
Acute myeloid leukemia	41 (30.4)	40 (29.6)
Acute myeloid leukemia	39 (28.9)	39 (28.9)
Myelodysplastic syndrome	19 (14.1)	20 (14.8)
Relapse of chronic myeloid leukemia	42 (31.3)	40 (29.6)
Transformation of chronic myeloid leukemia	6 (4.4)	5 (3.7)
Chronic myeloid leukemia	5 (3.7)	5 (3.7)
Transfusing regimen, n (%)		
Hydroxylated	121 (89.6)	147 (108.5)
Non-hydroxylated	14 (10.4)	88 (64.7)
Sex, n (%)		
Male	130 (96.3)	130 (96.3)
Female	5 (3.7)	5 (3.7)
Age, years	40.5	40.5
Median	11-78	11-78
Education, n (%)		
High	107 (79.3)	109 (80.0)
Low	28 (20.7)	26 (19.0)
Other	2 (1.5)	2 (1.5)
Study center (n=135)		
Other	105	105
Other	30	30

Summary

Antifungal prophylaxis for allogeneic haematopoietic stem-cell transplant (allo-HSCT) recipients should prevent invasive mould and yeast infections (IFI) and be well tolerated. This prospective, randomized, open-label, multicentre study compared the efficacy and safety of voriconazole (234 patients) versus itraconazole (135 patients) in allo-HSCT recipients. The primary composite endpoint, success of prophylaxis, incorporated ability to tolerate study drug for ≥ 100 d (with ≤ 14 d interruption) with survival to day 180 without proven/probable IFI. Success of prophylaxis was significantly higher with voriconazole than itraconazole (48.7% vs. 33.2%, $P < 0.01$); more voriconazole patients tolerated prophylaxis for 100 d (53.6% vs. 39.0%, $P < 0.01$); median total duration 96 vs. 68 d). The most common ($>10\%$) treatment-related adverse events were vomiting (18.6%), nausea (15.6%) and diarrhoea (19.4%) for itraconazole, and hepatotoxicity/liver function abnormality (12.9%) for voriconazole. More itraconazole patients received other systemic antifungals (41.9% vs. 29.9%, $P < 0.01$). There was no difference in incidence of proven/probable IFI (1.3% vs. 2.1%) or survival to day 180 (81.9% vs. 80.9%) for voriconazole and itraconazole respectively. Voriconazole was superior to itraconazole as antifungal prophylaxis after allo-HSCT, based on differences in the primary composite endpoint. Voriconazole could be given for significantly longer durations, with less need for other systemic antifungals.

临床诊断中临床标准的更新：
诊断侵袭性肺曲霉病时，增加了CT的特征性表现

2008版指南：临床征象	2011版指南：临床征象
1. 下呼吸道感染：存在以下4种CT特征中的一种 ① 致密、边界清楚实变，伴或不伴晕征 ② 空气新月征 ③ 空洞 ④ 楔形和节段性大叶性实变	1. 肺曲霉病：存在以下4种CT特征中的一种 ① 致密、边界清楚实变，伴或不伴晕征 ② 空气新月征 ③ 空洞 ④ 楔形和节段性大叶性实变
2. 气管支气管炎：镜下可见气管支气管黏膜炎、结节、伪膜、坏死、成巢	2. 其它肺脏感染：与肺曲霉病类似同时加上反常晕征
3. 鼻窦感染：影像学显示鼻窦炎同时至少合并以下3征象中的一种 ① 急性局部炎症（包括放射至眼眶的疼痛） ② 鼻窦积液 ③ 鼻窦黏膜增厚	3. 气管支气管炎：镜下可见气管支气管黏膜炎、结节、伪膜、坏死、成巢
4. 鼻窦感染：影像学显示鼻窦炎同时至少合并以下3征象中的一种 ① 急性局部炎症（包括放射至眼眶的疼痛） ② 鼻窦积液 ③ 鼻窦黏膜增厚	4. 鼻窦感染：1) 急性局部疼痛（包括放射至眼眶的疼痛）；2) 鼻窦积液；3) 鼻窦黏膜增厚
	5. 中枢神经系统感染：存在以下3种征象中的一种 ① 影像学特征性改变 ② MRI或CT提示增强强化

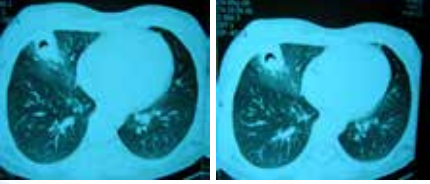
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

临床诊断IA更新：区分了气管支气管炎和鼻腔鼻窦真菌病；首次明确不同标本来源的GM临界值及PCR诊断标准

2019版指南：真菌学证据	2019版指南：真菌学证据
1. 直接镜检（组织学、直接镜检、或组织学）：显示其中一种或多种真菌，无其他非真菌成分，无炎症反应	1. 从痰液、支气管肺泡灌洗液、支气管黏膜活检或肺组织中培养出任何真菌，如曲霉、隐球菌、肺曲霉、肺毛霉
2. 组织病理学（如：曲霉、肺曲霉、肺毛霉、肺念珠菌、肺隐球菌、肺组织真菌感染）	2. 组织病理学：显示真菌感染，无其他非真菌成分，无炎症反应
3. 组织病理学（如：曲霉、肺曲霉、肺毛霉、肺念珠菌、肺隐球菌、肺组织真菌感染）	3. 气管支气管炎：① 支气管肺泡灌洗液或支气管黏膜活检培养出曲霉② 支气管肺泡灌洗液或支气管黏膜活检培养出隐球菌③ 支气管肺泡灌洗液或支气管黏膜活检培养出肺曲霉④ 支气管肺泡灌洗液或支气管黏膜活检培养出肺念珠菌⑤ 支气管肺泡灌洗液或支气管黏膜活检培养出肺隐球菌
4. 组织病理学（如：曲霉、肺曲霉、肺毛霉、肺念珠菌、肺隐球菌、肺组织真菌感染）	4. 鼻腔鼻窦真菌病：① 鼻腔黏膜活检培养出曲霉② 鼻腔黏膜活检培养出隐球菌③ 鼻腔黏膜活检培养出肺曲霉④ 鼻腔黏膜活检培养出肺念珠菌⑤ 鼻腔黏膜活检培养出肺隐球菌
5. 组织病理学（如：曲霉、肺曲霉、肺毛霉、肺念珠菌、肺隐球菌、肺组织真菌感染）	5. 组织病理学（如：曲霉、肺曲霉、肺毛霉、肺念珠菌、肺隐球菌、肺组织真菌感染）

白血病患者化疗后骨髓抑制期



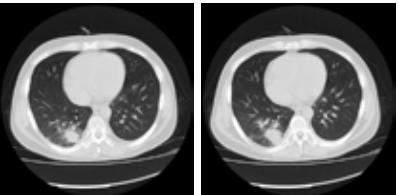
9/13/2015

急性白血病患者移植发生GVHD采用皮质激素治疗过程中发生曲霉菌肺炎



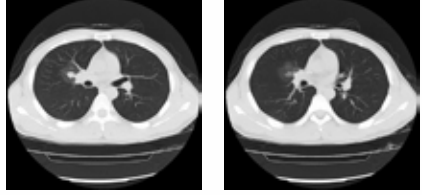
9/13/2015

AML大剂量化疗后粒缺发热3天



8/12/20

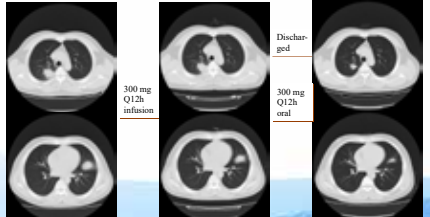
ALL再诱导缓解粒缺发热3天



AML患者粒缺期发热，菌血症，广谱抗菌素控制，粒细胞恢复后少量咯血

13. 5. 29 13. 6. 5 13. 6. 20

300 mg Q12h infusion 300 mg Q12h oral Discharged



9/13/2015

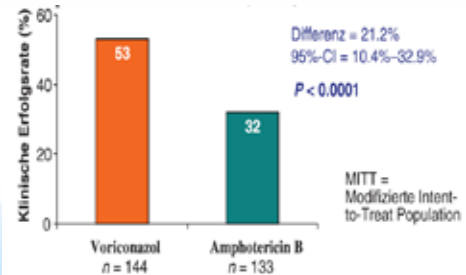
多项著名国际抗真菌指南关于 成人血液病患者曲霉病一线药物选择

Comparison among the strength of recommendation and quality of evidence of VEC, ESC, ASH, IDWH, British Society of Mycology and National guidelines in the adult hematology/oncology setting for antifungal agents in primary and salvage therapy of invasive aspergillosis is reported.

	ESC 2007	ESC 2008	ASH 2008	IDWH 2008	British et al. (2008)	GDHO 2009 only for AHSCT
First line therapy						
Voriconazole	II	II	Recommended	II	Recommended	II
L-AmB	III	III	Recommended	III	Alternative	III
Isavuconazole	III	III	Recommended	III		
Posaconazole	III	III	Recommended	III		
Isavuconazole	III	III	Recommended	III		
L-AmB	III	III	Not recommended	III	Alternative	III
Posaconazole	III	III	Not recommended	III		
Isavuconazole	III	III	Not recommended	III		
Combination therapy	III	III	Discouraged	III		
Salvage	III	III	III	III		

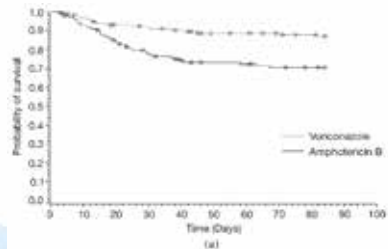
伏立康唑与二性霉素B比较抗曲霉效果

Mycoses 2009; 53 (Suppl. 1), 36-43



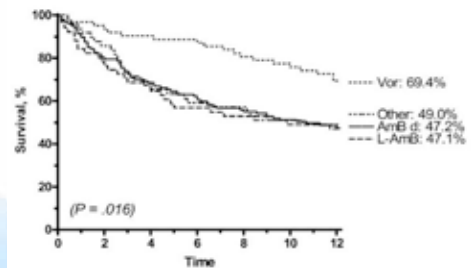
IA患者生存率

Cancer 2008;112:2309-12.

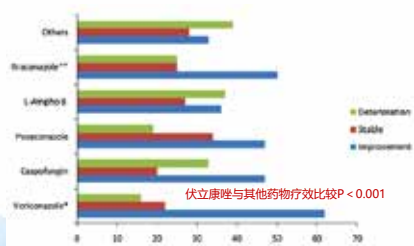


一线治疗选择不同药物患者生存率比较

CID 2008;47:1176



186例侵袭性真菌感染患者疗效分析



International Journal of Antimicrobial Agents (2010)

Outcome Analysis of Invasive Aspergillosis in Hematologic Malignancy and Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients: The Role of Novel Antimold Azoles

KELLY R. B. BROWN, YING JIANG, BEN HARRISON, CHRISTOPHER KRAMER, CHRISTOPHER P. KANTOPOULOS, BILAL KHAMIS

ABSTRACT

Background: Invasive aspergillosis (IA) continues to be a leading cause of morbidity and mortality in hematologic malignancy (HM) patients. We evaluated the prognostic factors for IA in HM patients.

Methods: In this retrospective study, we included all HM patients diagnosed with proven or probable IA between June 1993 and June 2008.

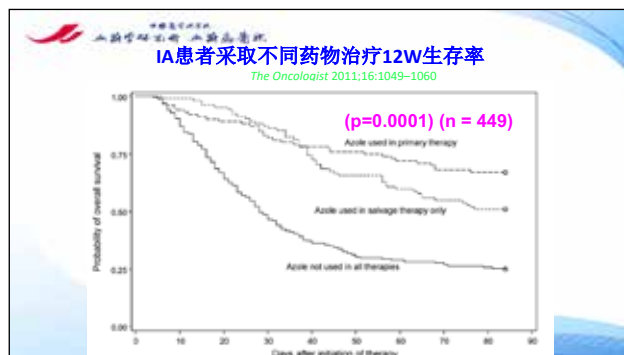
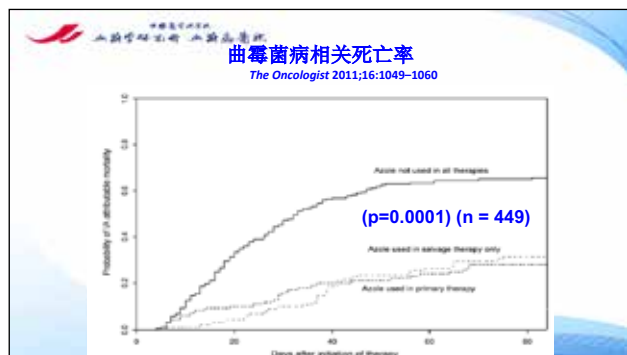
Results: A total of 448 HM patients were analyzed, the majority of which (75%) had underlying leukemia. Multivariate logistic regression analysis showed that neutropenia for more than two weeks during IA, steroid use, and intensive care admission were independently associated with failure to respond to antifungal therapy, as well as increased IA-attributable mortality (all p-values < .01).

with an antifungal agent-containing regimen (test results or posaconazole) was also independently associated with improved response to treatment, as well as decreased IA-attributable mortality (all p-values < .001).

Conclusions: In HM patients, persistent neutropenia and the need for intensive care are associated with failure to respond to antifungal therapy. Use of novel antifungal azoles, either as primary or salvage therapy, improves the overall outcome and IA-attributable death of HM patients with IA. *The Oncologist* 2011;16:1349-1357.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



96例确诊与临床诊断IA生存危险因素
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011

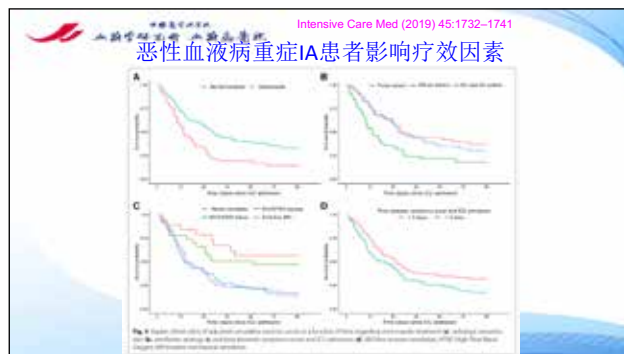
Variable	Subgroup	n	Survival (%)	p
Patient-related factors	Chronic liver disease	4/96	12.5	.001
	Severe impairment of PFT ¹	3/96	12.5	.001
	Hematologic disease	5/96	12.5	.001
	Concomitant treatment	1/96	12.5	.001
IA-related factors	Disseminated IA	2/96	12.5	.001
	Pleural IA	3/96	12.5	.001
	Volcanocle treatment ²	3/96	12.5	.001
	Volcanocle received for at least 5 days	3/96	12.5	.001

152例确诊与临床诊断IA患者死亡危险因素分析
PLOS One 2015 ;10(3):e0120370

Variable	HR (95% CI)	Adjusted P
Patient-related factors		
Chronic liver disease	4.54 (1.68-12.22)	.009
Severe impairment of PFT ¹	2.46 (0.30-6.77)	.001
Hematologic disease	0.99 (0.42-2.35)	.990
Concomitant treatment	1.37 (0.61-3.06)	.449
IA-related factors		
Disseminated IA	2.12 (0.98-7.88)	.053
Pleural IA	3.23 (0.30-6.56)	.006
Volcanocle treatment ²	3.04 (0.30-6.30)	.002

IA相关死亡独立危险因素
PLOS ONE |2015;10(3):e0120370

Variable	HR (95% CI)	Adjusted P
Patient-related factors		
Chronic liver disease	4.54 (1.68-12.22)	.009
Severe impairment of PFT ¹	2.46 (0.30-6.77)	.001
Hematologic disease	0.99 (0.42-2.35)	.990
Concomitant treatment	1.37 (0.61-3.06)	.449
IA-related factors		
Disseminated IA	2.12 (0.98-7.88)	.053
Pleural IA	3.23 (0.30-6.56)	.006
Volcanocle treatment ²	3.04 (0.30-6.30)	.002



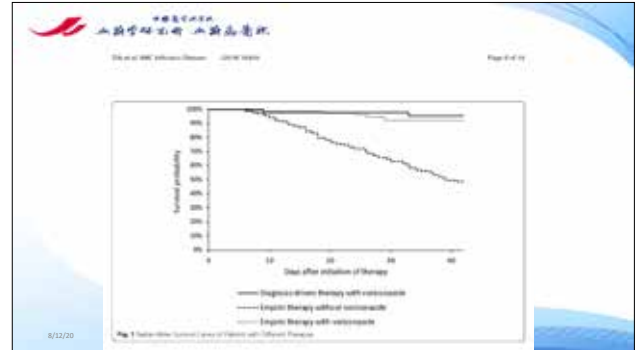
Definitions

Diagnostic-driven therapy was defined as any therapy initiated in patients with underlying malignancy or in those who underwent HSCT provided that therapy was initiated after the diagnosis of IA was established, this approach included the 'pre-emptive' component defined previously by authors in similar studies [5, 14].

In *empiric therapy*, anti-mold therapy was initiated in patients before a positive GM or fungal culture was obtained ignited by clinical and radiological drivers.

Breakthrough infection is noted upon the occurrence of proven or probable invasive aspergillosis while the patient is on prophylaxis.

Response to primary therapy was defined as improvement or stabilization of the clinical signs and symptoms assessed by the treating physician and/or radiological findings after receiving at least 7 days of same antifungal therapy.



复锐®剂型独家

复锐®是**唯一**的伏立康唑分散片

复锐®：分散片独家剂型
注册分类：化学药品第3.1类

复锐®伏立康唑分散片

◆2.伏立康唑分散片剂型能满足更多患者的需求：

- ◆在临床会遇到各种各样的患者，包括成年人、儿童、老人以及其他吞咽困难患者等，对口服药物剂型有不同的需求¹。
- ◆复锐®伏立康唑分散片不仅能吞服，还能形成混悬液，大大满足了儿童剂型的需求²。
- ◆也能满足老人以及吞咽困难患者不方便口服药物时的需求²。

1. 李惠林, 陈永辉. 口服给药制剂的剂型选择与使用. 中国实用医药. 2009; 4(21):247-249.
2. 李惠林, 陈永辉. 口服给药制剂的剂型选择与使用. 中国实用医药. 2013; 4(21):247-249.

复锐®伏立康唑分散片

◆2.伏立康唑分散片剂型能满足更多患者的需求：

- ◆在临床会遇到各种各样的患者，包括成年人、儿童、老人以及其他吞咽困难患者等，对口服药物剂型有不同的需求¹。
- ◆复锐®伏立康唑分散片不仅能吞服，还能形成混悬液，大大满足了儿童剂型的需求²。
- ◆也能满足老人以及吞咽困难患者不方便口服药物时的需求²。

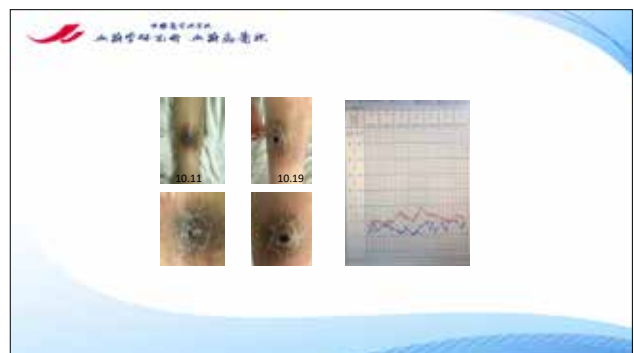
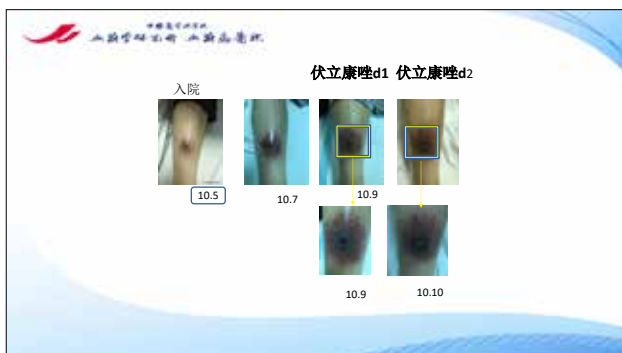
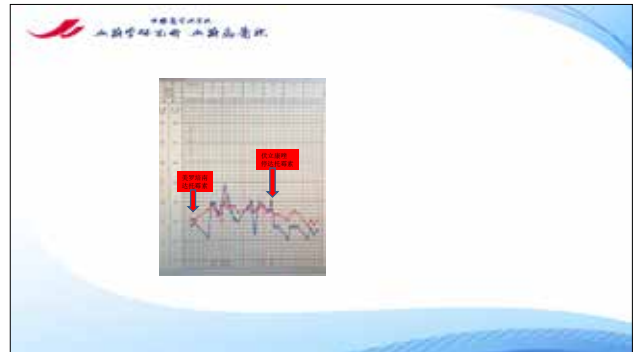
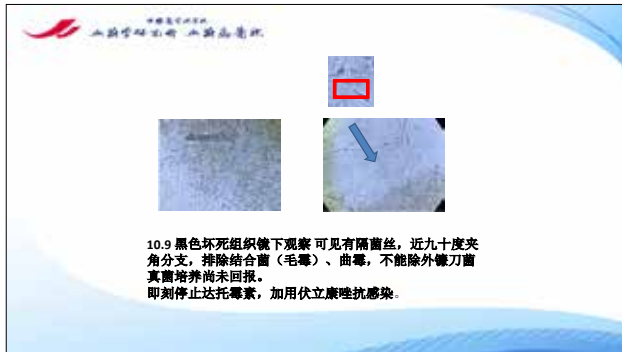
1. 李惠林, 陈永辉. 口服给药制剂的剂型选择与使用. 中国实用医药. 2009; 4(21):247-249.
2. 李惠林, 陈永辉. 口服给药制剂的剂型选择与使用. 中国实用医药. 2013; 4(21):247-249.

患者牛某某，男，37岁，2018.10.4确诊 AML -M3，外院入院时 WBC $15.86 \times 10^9/L$ ，HGB $77g/L$, PLT $77 \times 10^9/L$ ，ANC $0.43 \times 10^9/L$ 。亚砷酸（外院）+DA方案患者入我院前7天出现发热Tmax38℃，右腿出现红肿，并出现中心黑色坏死，外院先后予特治星、左氧氟沙星、美罗培南、利奈唑胺抗感染，未见好转

全反式维甲酸+三氧化二砷+去氧柔红霉素治疗；达托霉素抗感染治疗二天未见好转，行结缔镜检菌丝

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



病例

- 患者王某某，男，23岁，因“发热4天”于2016.7.18入院
- 2013.10诊为AML-M2（AML/ETO+），1疗程CR1，巩固5疗程停疗。
- 2015.1.28现疾病复发。
- MAE方案再诱导NR，第一次至我院诊治，予DAC方案获CR2
- 行痔瘕切除术后予CAG方案巩固。
- 2015.9.6行配型相合的亲缘供者周血干细胞移植（妹供兄）

简介

- 2015.12.14移植后3月因残留病阳性行DLI
- 2016.2出现口眼干燥，口腔溃疡疼痛等GVHD表现，CSA加量及局部激素漱口后好转
- 2016.4，症状加重，渐出现皮肤色素缺失、胆红素增高（TBIL 38umol/L）。
- 诊断：广泛型慢性GVHD，予CSA、西罗莫司、甲泼尼龙治疗后好转

2016.7.15 外院

- 入院前4天出现发热，T38℃左右，口腔溃疡、疼痛、出血，无法进食。
- 当地医院查肺CT大致正常

简介

- 血象正常
- 入院后予甲泼尼龙40mg/d、CTX0.4g一次联合CSA治疗
- 头孢哌酮舒巴坦抗感染，停西罗莫司，予伊曲康唑口服液预防真菌感染
- 患者体温正常，口腔出血停止，溃疡、疼痛减轻

2016.7.23

- 患者左季肋部疼痛，偶咳，痰少
- 肺CT：右中叶、左舌段、两下叶多发片状、斑片影。
- 侵袭性肺真菌病？
- 静脉伏立康唑抗真菌治疗

简介

- 体温持续正常，口腔溃疡、疼痛明显减轻
- 患者左季肋部疼痛渐加重，咳嗽，间断咳橘红色血痰
- 继续头孢哌酮舒巴坦联合静脉伏立康唑抗感染
- 积极行血清病原学、痰涂片、痰培养等各项检查

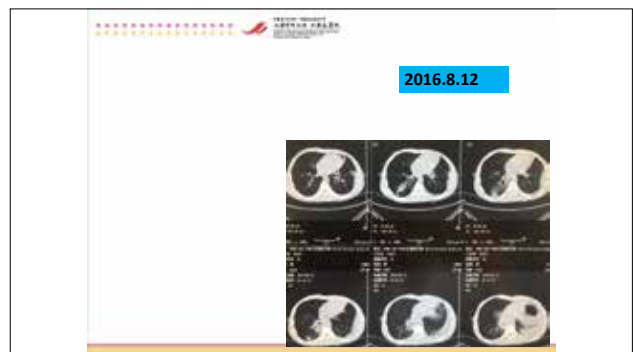
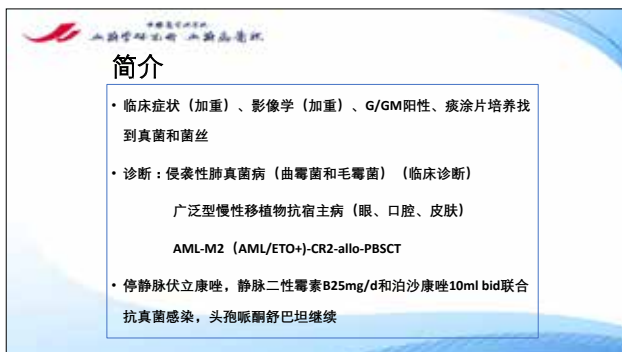
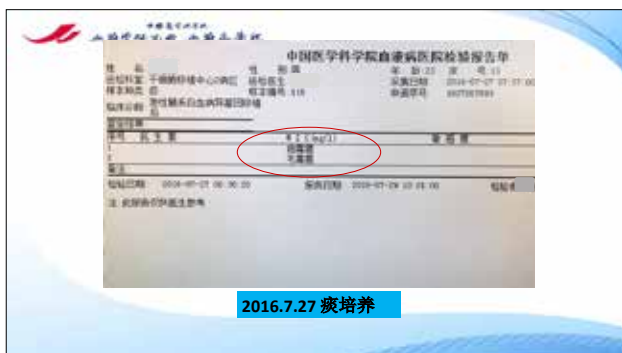
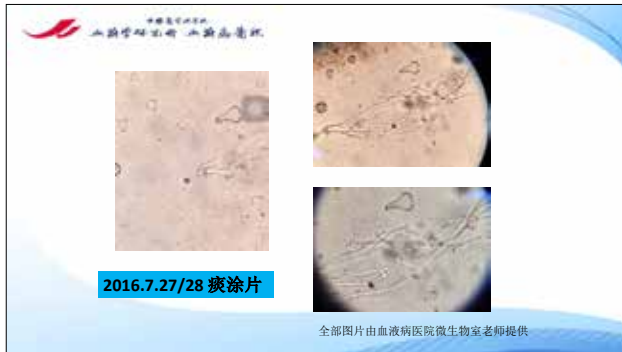
2016.7.27 / 7.29

- G: 明显增高 7.28日因血小板明显下降，予大剂量丙球
- GM: 明显下降

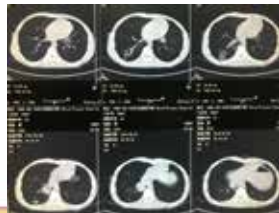
2016.7.27/28 痰涂片

2020 中国血液病大会

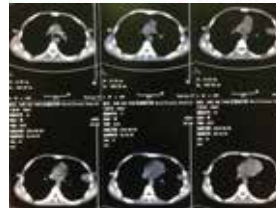
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



2016.8.29



2016.8.29



- 肺CT：肺内实变影较前缩小
- 二性霉素B+泊沙康唑抗真菌治疗

2016年9月3日突发大咯血

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

米卡芬净
注射用米卡芬净

从临床实践看米卡芬净在血液科特殊人群中的应用价值

刘开彦
北京大学人民医院 血液科

ACN-2020-704(MYC) Expiration Date: 2022-Jul-22

目录

- 血液科化疗患者
- 唑类治疗失败患者
- 肝肾功能不全及老年患者

案例1：霍奇金淋巴瘤高强度化疗后严重粒缺伴发热

58岁男性，混合细胞型经典霍奇金淋巴瘤临床II期
PET-CT显示颈部、锁骨上和左腋窝淋巴结代谢活跃

初始治疗

- 6个周期的ABVD（阿霉素，博来霉素，长春碱，达卡巴嗪）
- 然后对颈部和锁骨上淋巴结进行累及野放疗（IFRT）

粒缺伴发热

- 最后一个疗程化疗后，出现粒缺伴发热，使用广谱抗生素治疗没有改善
- 血液微生物培养和血清GM检测阴性
- 胸部高分辨率计算机断层扫描（HRCT）发现右肺3厘米范围内有空气新月征，双肺多个较小的低密度区有晕征
- 支气管肺泡灌洗（BAL）标本的微生物培养未发现任何真菌病原体
- BAL-GM呈阴性

经PET-CT复查确诊为难治性进展性疾病，给予挽救性治疗

- ESHAP（依托泊苷、阿糖胞苷、甲氨蝶呤、顺铂）
- IVE（异环磷酰胺、依托泊苷、阿糖胞苷）
- GEM-P（吉西他滨、顺铂、甲氨蝶呤、阿糖胞苷）方案

出现严重粒缺

- GEM-P治疗后，出现中性粒细胞绝对计数（ANC）<0.5g/L的严重中性粒细胞减少
- 采用氟康唑400 mg/d进行预防性抗真菌治疗

Barakatsis M, et al. Cent Eur J Immunol. 2017;42(1):111-115

病情分析

患者存在多个IFD高危因素^{1,2}

- 恶性血液肿瘤
- 放疗+化疗后
- 高强度挽救性化疗，糖皮质激素暴露剂量增加
- 持续粒缺伴发热
- 氟康唑预防性治疗无效
- 广谱抗生素治疗无效
- HRCT肺部新月征

拟诊IFD 高度怀疑曲霉

尽早启动经验性治疗

考虑因素

- 选择与化疗药物相互作用少的药物^{3,4}
- 选择覆盖曲霉的广谱抗真菌药物^{1,2}
- 对唑类耐药敏感⁵

1. 中国血液病学会《中国血液病学会恶性血液病抗真菌治疗指南（第五版修订版）》（中华内科杂志 2017;56(6):453）
2. 美国《临床肿瘤学》 2016;32(1):1-14
3. Best Myer et al. Mycoses 2012 July; 55(4):295-307
4. Simon-Corcuera et al. J Antimicrob Chemother 2010; 64:430-438
5. Patterson et al. Clin Infect Dis 2016;63(4):e1-6

治疗回顾

两性霉素B脂质体（3mg/kg）治疗

10天后

- 患者的临床症状并没有明显改善
- 出现体重减轻、排痰性咳嗽和持续低热
- 肺部HRCT无明显改善
- 反复诊断性支气管镜检查，BAL微生物学评价证实有混合真菌感染，其中有光滑念珠菌和烟曲霉，BAL-GM也呈阳性

临床选择是否合理？

到底是谁耐药？

Barakatsis M, et al. Cent Eur J Immunol. 2017;42(1):111-115

需警惕两性霉素B与化疗药物的相互作用

与普通两性霉素B同时使用时发生的药物相互作用

抗肿瘤药 与普通两性霉素B同时使用可能增加血液毒性、支气管炎和血液学的可逆性。然而，当抗肿瘤药与本品同时给药时需谨慎。	皮质类固醇和促肾上腺皮质激素(ACTH) 与普通两性霉素B同时使用可能降低血钾并导致心脏功能异常。若它们与本品同时使用，应监测血清电解质和心脏功能。	环孢菌素 在比较本品和普通两性霉素B对发热中性粒细胞减少的患者进行经验性治疗的随机双盲试验中，各种组合均出现血清肌酐的升高，但是使用普通两性霉素B时血清肌酐升高更多。
洋地黄糖苷 与普通两性霉素B同时使用可能引起低血钾和增加洋地黄毒性。若洋地黄糖苷与本品同时使用，应密切监测血清水平。	氟尿嘧啶 含两性霉素B的药物与氟尿嘧啶同时使用可能增加氟尿嘧啶的毒性。它们可能通过增加细胞摄取和降低排泄而引起。当氟尿嘧啶与本品同时使用时需非常谨慎。	咪唑类药物 咪唑类药物如咪唑唑和咪唑唑能抑制生物合成。在动物体内和体外试验中与普通两性霉素B有协同作用。这一现象的临床意义尚未确定。

其它对有毒性的药物

普通两性霉素B与氨基糖苷类和五氟核苷酸同时使用可能增加药物引起的肾毒性。当与本品同时使用时需谨慎。建议密切监测服用有毒性药物的患者的肾功能。

尚未对两性霉素B脂质体进行过正式的药物相互作用试验。目前已知上述药物与两性霉素B同时使用时发生的药物相互作用。这些相互作用可能与本品发生相互作用。

注射用两性霉素B脂质体（3mg/kg）规格书：http://img.dxy.cn/img/91110/label.html

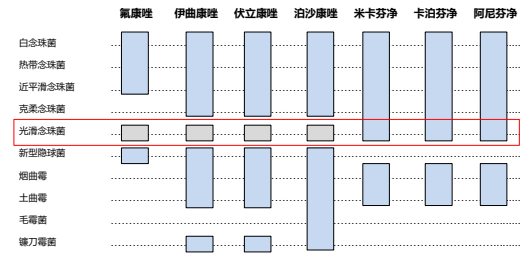
米卡芬净与其他药物间相互作用少，合并用药时顾虑更少

	米卡芬净	卡泊芬净	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
CYP450/P-糖蛋白抑制剂	不是	不是	抑制CYP450酶	抑制CYP450酶	抑制CYP450酶
抗酸药	—	—	利福平	利福平	利福平
抗真菌药	—	—	依非韦伦、齐多夫定	依非韦伦、齐多夫定	依非韦伦、齐多夫定
抗肿瘤药	—	—	环磷酰胺	白蛋白、多西他赛、长春新碱、曲美替尼	长春新碱
免疫抑制剂	西罗莫司	地塞米松、环孢素、他克莫司	环孢素、他克莫司	甲氨蝶呤、布地奈德、地塞米松、氟替卡松、环孢素、他克莫司、西罗莫司	西罗莫司、环孢素、他克莫司、依维莫司
抗心律失常药	—	—	—	地高辛、多非利特、奎尼丁、丙吡胺	奎尼丁
钙通道阻滞剂	硝苯地平	—	—	非洛地平、乐卡地平、尼莫地平、维拉帕米	—
胃肠道用药	—	—	—	西沙比利、多潘立酮	西沙比利、多潘立酮
降脂药	—	—	—	阿托伐他汀、瑞舒伐他汀	他汀类药物（如阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、依泽罗克汀）
降糖药	—	—	—	二甲双胍、格列齐特、格列本脲	磺脲类药物（如二甲双胍、格列齐特、格列本脲、格列吡嗪、格列酮）

1. 米卡芬净与卡泊芬净的相互作用（米卡芬净）
2. 米卡芬净与卡泊芬净的相互作用（卡泊芬净）
3. 米卡芬净与卡泊芬净的相互作用（卡泊芬净）

4. 伊曲康唑与卡泊芬净的相互作用（伊曲康唑）
5. 伊曲康唑与卡泊芬净的相互作用（伊曲康唑）

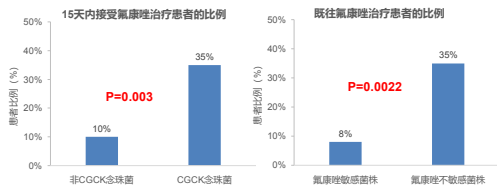
米卡芬净广泛覆盖常见念珠菌，对光滑念珠菌的敏感性优于唑类



一项综述：回顾了系统性抗真菌药物的疗效及发展策略，例如PK-PD优化和药物浓度监测，以提高系统性抗真菌治疗的安全性和有效性。上面为不同全身用抗真菌药物的抗真菌谱。浅蓝色代表抗真菌药物具有明确的微生物学和临床抗真菌活性。深蓝色代表该药物对相应物种发生耐药。

Lewis RE. Mayo Clin Proc. 2011 Aug;86(8):805-17.

氟康唑暴露导致唑类药物不敏感或耐药菌株增多



回顾性研究，纳入344例念珠菌感染病例。评估氟康唑耐药的念珠菌血症发生危险因素。结果显示，23例患者为光滑念珠菌或克柔念珠菌（CGCK）感染所致，年龄 > 2岁，近期氟康唑暴露及近期手术是CGCK菌血症的独立危险因素。

回顾性研究，纳入177例念珠菌血症住院患者，评估既往氟康唑治疗对念珠菌菌株氟康唑敏感性的影响。结果显示，氟康唑不敏感念珠菌血症与既往氟康唑治疗显著相关。

Prasad PA, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2013 Sep;20(2):263-6. Shah DN, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3239-43.

氟康唑暴露光滑念珠菌易与其他唑类发生交叉耐药

体外试验，采用1971-1975年的对氟康唑敏感的光滑念珠菌，评估其氟康唑暴露时间至产生耐药的时间，以及耐药的持续时间，下表为光滑念珠菌亲本分离株、首次耐药突变株、末次分离株体外敏感性。

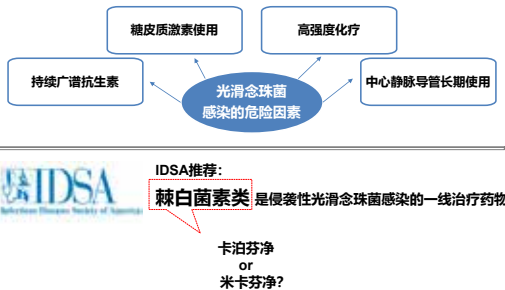
分离株编号	氟康唑MIC (μg/ml)			伊曲康唑MIC (μg/ml)			伏立康唑MIC (μg/ml)		
	Parent	First*	Last*	Parent	First*	Last*	Parent	First*	Last*
CBS 138	2	64 (day2)	32	0.125	2 (day2)	1	0.125	4 (day2)	1
CBS 860	4	64 (day2)	64	0.25	1 (day2)	1	0.125	2 (day2)	1
CBS 4692	1	64 (day4)	64	0.25	2 (day4)	1	0.125	4 (day4)	1
73/124	4	64 (day4)	64	0.125	1 (day4)	1	0.125	2 (day4)	2
75/015	4	64 (day2)	64	0.125	0.5 (day4)	1	0.125	2 (day4)	2

光滑念珠菌仅暴露于氟康唑4d，即可获得对氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑稳定（至少4mon）的耐药性。

a. 在氟康唑暴露期间出现的第一个耐药突变株；培养期间发现耐药的时间写在括号中。
b. 检查的最后一个分离株（氟康唑暴露14天后，在没有氟康唑的情况下培养122天）。
c. 分离株CBS 4692暴露于氟康唑16μg/ml8天后仍敏感，但当培养基中氟康唑浓度增加到64 μg/ml时，在4天内发生耐药。

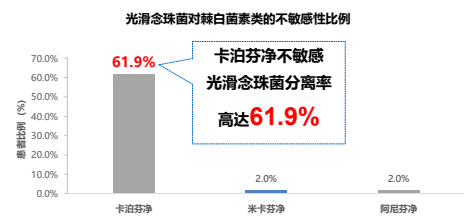
Borzi A, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005 Feb;49(2):783-7.

值得重视的光滑念珠菌



Barakatska M, et al. Cent Eur J Immunol. 2017;42(1):111-115

光滑念珠菌对卡泊芬净耐药严重



美国研究：从1998年至2006年美国52家医院的患者中收集了1218例念珠菌BSI的分离株和临床资料，采用CLSI参考肉汤微量稀释法测定107株念珠菌对两性霉素B、氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑、阿尼芬净、卡泊芬净和米卡芬净的敏感性。结果显示，所有分离株对大多数念珠菌均表现出良好的敏感性，但仅38.1%的光滑念珠菌对卡泊芬净敏感。

Wingard H, et al. Int J Antimicrob Agents. 2014 Jan;43(1):79-81

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

米卡芬净对卡泊芬净耐药光滑念珠菌敏感性提高

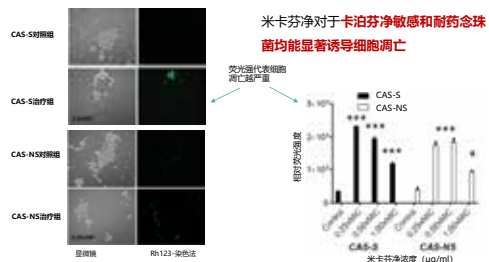
卡泊芬净 (CSP) 和米卡芬净(MCF) 对光滑念珠菌野生型 (WT) 及其卡泊芬净敏感性降低-米卡芬净敏感性升高 (CRS-MIS) 突变株的敏感性

菌株	来源或参照	WT (log10 CFU/ml)	CRS-MIS (log10 CFU/ml)	WT (log10 CFU/ml)	CRS-MIS (log10 CFU/ml)
ATCC 9001	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9002	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9003	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9004	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9005	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9006	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9007	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9008	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9009	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9010	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9011	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9012	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9013	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9014	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9015	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9016	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9017	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9018	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9019	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9020	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9021	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9022	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9023	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9024	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9025	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9026	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9027	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9028	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9029	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9030	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9031	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9032	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9033	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9034	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9035	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9036	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9037	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9038	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9039	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9040	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9041	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9042	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9043	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9044	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9045	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9046	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9047	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9048	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9049	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0
ATCC 9050	ATCC	10.0	10.0	10.0	10.0

* 在YEPD或RPMI培养基中筛选出指定CSP浓度的突变体。选择后，每个菌株检测5-22个菌落（中位数为6），产生1-6个（中位数为3）CRS-MIS突变体。†, ATCC, 美国模式菌株收藏中心

Kelley R. Healey, et al. Antimicrob Agents Chemother. 2011; 55(8): 3947-3948

米卡芬净可诱导卡泊芬净耐药念珠菌的凋亡



研究者对白色念珠菌和近平滑念珠菌生物膜采用DIBAC染色。加入米卡芬净后，监测染色的荧光强度。结果显示，与空白对照组相比，米卡芬净处理的细胞（CAS-S和CAS-NS）的DIBAC吸收增加，表明由米卡芬净引起的膜损伤的增强

CAS-S: 卡泊芬净敏感菌株; CAS-NS: 卡泊芬净耐药菌株; *代表P<0.05, ***代表P<0.0001

Shirazi S, et al. Virulence. 2015;6(4):385-94

米卡芬净对唑类耐药光滑念珠菌具有较高活性

各抗真菌药物对氟康唑耐药(FR)分离株的光滑念珠菌的体外活性

抗真菌药物	分离株	MIC ₅₀ (μg/ml)	MIC ₉₀ (μg/ml)
两性霉素B	FR	1	2
伏立康唑	FR	8	16
卡泊芬净	FR	0.250	0.5
米卡芬净	FR	0.015	0.015

本文比较了三类主要抗真菌药物（唑类、棘白菌素类和多烯类）对氟康唑敏感（FS）和氟康唑耐药（FR）的念珠菌属的活性。结果显示，氟康唑和伏立康唑有显著交叉耐药性。抗真菌药物中，棘白菌素类对FS和FR念珠菌属均有效，米卡芬净的MIC值最低。

Mario DA, et al. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2012;107(3):433-436

治疗回顾

静脉米卡芬净100mg/d 4周后

- 咳嗽、痰液改善，体温降至37.0°C
- HRCT显示肺实质性改善：最大实变空洞和较小的真菌浸润逐渐吸收
- BAL标本培养和BAL-GM均为阴性
- 抗真菌治疗期间未观察到明显的不良反应
- 病情稳定，病人可以继续化疗



A: 米卡芬净起始治疗前胸部CT



B: 抗真菌治疗4周后胸部CT

Baranaka M, et al. Cent Eur J Immunol. 2017;42(1):111-115

小结

对于血液科接受化疗的患者，抗真菌治疗需重点考虑：

1. 与化疗药物之间的相互作用
2. 抗菌谱广——覆盖念珠菌和曲霉
3. 可能存在的耐药情况

米卡芬净对于血液科接受化疗的患者，带来三重获益：

- ✓ 与常用化疗药物相互作用少，合并用药时顾虑更少
- ✓ 广谱覆盖念珠菌和曲霉，对临床常见念珠菌和曲霉具有较低MIC
- ✓ 对唑类耐药株仍有较高敏感性，对光滑念珠菌较唑类和卡泊芬净优势明显

目录

血液科化疗患者

唑类治疗失败患者

肝肾功能不全及老年患者

案例2：急性白血病，粒缺伴发热 高剂量伏立康唑，血药浓度仍低于治疗水平

62岁白人女性，急性髓性白血病

- 接受骨髓抑制性化疗
- 化疗第2个周期后不久，出现中性粒细胞减少伴发热
- 广谱抗生素治疗无效
- CT扫描显示肺部、肝脏和脾脏有多处病变，怀疑播散性真菌感染
- 因还考虑接合菌感染，开始用伏立康唑和两性霉素B脂质体治疗

口服伏立康唑 第1天给予标准负荷剂量400mg bid，维持剂量200mg bid

合并用药情况 患者自2005年开始服用卡马西平 200mg bid治疗双向障碍

伏立康唑血药浓度监测 治疗起始后第5天，血清伏立康唑谷浓度 <0.3mg/L (治疗范围为1-2-5mg/L)

静脉伏立康唑增加剂量 负荷剂量510mg bid，维持剂量425mg bid

伏立康唑血药浓度监测 伏立康唑剂量增加4天后，血清谷浓度为0.5mg/L

剂量增加，伏立康唑血药浓度为何仍低于治疗浓度？

Malingré MM, et al. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):205-206.

多种因素可影响伏立康唑血药浓度

因素包括：药物相互作用、肝脏疾病、年龄、性别、CYP2C19基因多态性、用药途径。

伏立康唑通过细胞色素 P450 同工酶代谢，并抑制细胞色素 P450 同工酶的活性，包括CYP2C19, CYP2C9 和 CYP3A4。这些同工酶的抑制剂或诱导剂可能分别增高或降低伏立康唑的血药浓度

卡马西平是强效CYP450酶诱导剂，可能会显著降低伏立康唑的血药浓度

CYP2C19酶在伏立康唑代谢过程中发挥非常重要的作用，其活性存在显著的个体差异及种族差异，严重影响临床疗效和用药安全，基因多态性是产生这种差异的重要原因

1. Pasqualotto AC, et al. Expert Opin Drug Saf. 2010;9(1):125-137.
2. 注射用伏立康唑（威凡®）说明书，修改日期：2019年8月6日

CYP2C19基因多态性与P450酶活性相关

表型	比例	基因型	二倍体举例
CYP2C19超快代谢型	2%-5%	拥有2个功能增强的等位基因	*17/*17
CYP2C19快代谢型	2%-30%	拥有1个功能增强的等位基因，1个功能正常的等位基因	*1/*17
CYP2C19正常代谢型	35%-50%	拥有2个功能正常的等位基因	*1/*1
CYP2C19中间代谢型	18%-45%	拥有1个功能正常的等位基因，1个无功能的等位基因；或1个无功能的等位基因和1个功能增强的等位基因	*1/*2 *2/*17
CYP2C19弱代谢型	2%-15%	拥有2个无功能的等位基因	*2/*2 *3/*3

亚洲人群中CYP2C19基因突变率达60%-70%，其中弱代谢型占15%-20%

中国人中弱代谢型几乎均为CYP2C19*2及CYP2C19*3

1. Pratt VM, McLeod HL, Rubinstein WS, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. (Last Updated: December 27, 2019)
2. 陈金杰, 等. 伏立康唑临床应用个体化影响因素的文献分析. 中国医院药学杂志. 2016;36(14):1220

案例追踪

患者CYP2C19 基因分型检测：CYP2C19*17/17

CYP2C19超快代谢型

可以解释伏立康唑增加剂量血药浓度仍然低于治疗剂量

病原学检测热带念珠菌

停用两性霉素B和伏立康唑

Malingré MM, et al. Br J Clin Pharmacol. 2012;74(1):205-206.

唑类治疗失败患者有哪些临床特征？ 如何选择抗真菌药物？

临床特征包括：患者无法耐受不良反应、基因多态性影响唑类有效血药浓度、耐药真菌感染、病情危重需要联合治疗、念珠菌生物膜形成。

唑类治疗失败患者临床特征

1. Nucoli M, et al. Clin Infect Dis. 2008 May 14;46(9):1426-33
2. 黄冠红, 等. 卒中与神经病学. 2019;20(4):499-507.

常见念珠菌对米卡芬净极少耐药

国家	白念珠菌的耐药性 (%)			光滑念珠菌的耐药性 (%)			热带念珠菌的耐药性 (%)		
	氟康唑	伏立康唑	米卡芬净	氟康唑	伏立康唑	米卡芬净	氟康唑	伏立康唑	米卡芬净
澳大利亚	NA	NA	0.2	NA	NA	2.2	NA	NA	0.5
中国	0.4	0.7	NA	14.2	11.9	0	8.2	5.3	0
韩国	0	0	0	10.3	-	0	0	0	0
台湾	0.8	0.4	0.4	9.1	6.5	0	5.1	5.1	0

一项综述性研究，对亚太地区抗真菌药对常见念珠菌的敏感性进行分析，结果显示，棘白菌素对常见念珠菌属极少耐药

Future Microbiol. 2016 Oct;11: 1461-1477.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

米卡芬净对光滑念珠菌和烟曲霉的MIC值较低

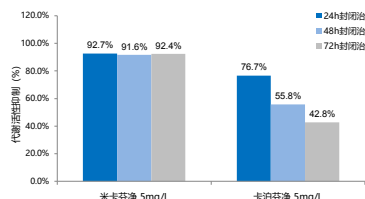
菌种 (菌株数)	抗真菌药	MIC (μg/ml)
光滑念珠菌 (32)	阿尼芬净	0.03-0.12
	卡泊芬净	0.03-0.06
	米卡芬净	0.015-0.03
烟曲霉 (7)	阿尼芬净	≤0.008-0.015
	卡泊芬净	0.015-0.03
	米卡芬净	≤0.008-0.015

SENTINEL 抗菌药物检测项目，对2010-2012年中国13个实验室真菌菌种检测结果分析，包含8类念珠菌属的220株念珠菌和4类曲霉属中15株曲霉菌以及1株胶红酵母、1株阿氏丝孢酵母。表中选取光滑念珠菌属和烟曲霉对棘白菌素类药物的耐药性

Phaler MA, et al. Mycoses. 2015 Apr;58(4):209-14.

米卡芬净显著抑制生物膜代谢，停药后仍然有效

- 米卡芬净对光滑念珠菌生物膜代谢活性的抑制能力更强 ($p < 0.01$)
- 72小时封闭治疗后，米卡芬净平均可抑制>90%的代谢活性 (卡泊芬净38%)
- 米卡芬净对光滑念珠菌生物膜的抑制作用可持续3天，而卡泊芬净作用并不持续



一项法国研究。研究菌株包括10株白色念珠菌以及6株光滑念珠菌。研究药物包括米卡芬净、卡泊芬净与泊沙康唑。研究目的是评估棘白菌素类对念珠菌生物膜的控制作用

Cateau E, et al. Int J Antimicrob Agents. 2011;37:380-4.

米卡芬净极少经CYP450代谢，不受基因多态性影响

多次口服利福平 (CYP3A4诱导剂) 或利托那韦 (CYP3A4抑制剂) 均对米卡芬净的药代动力学没有影响

指标	利福平	利托那韦
几何平均值* (90%CI)	1.02 (0.977, 1.06)	1.02 (0.993, 1.05)
C_{max} 比值* (90%CI)	0.974 (0.946, 1.00)	1.04 (0.999, 1.07)

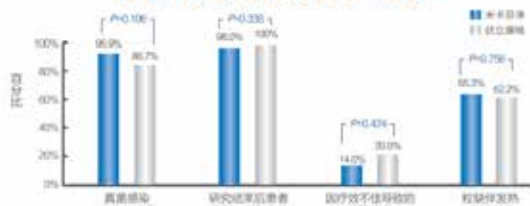
*均为联合用药：米卡芬净单独用药

两项一期研究。旨在评估利福平和利托那韦对单次静脉注射米卡芬净药代动力学的影响

ECMID abstracts 2004 (902_p1037)

米卡芬净经验性治疗发热性中性粒细胞减少与伏立康唑相比，疗效相当

图1. 米卡芬净与伏立康唑患者疗效终点结果比较

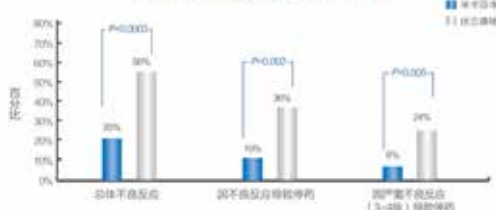


一项随机、对照、开放性研究。纳入100例粒细胞减少的恶性血液肿瘤患者，随机分为两组，分别接受米卡芬净 (150 mg/d) 和伏立康唑 (首日 6 mg/kg bid, 次日后 4 mg/kg bid) 经验性治疗，平均治疗时间分别是12天、9天。评估两种治疗方案的疗效和安全性

Quake T, et al. Eur J Haematol. 2016 Jun;96(6):602-9

米卡芬净经验性治疗发热性中性粒细胞减少与伏立康唑相比，安全性和耐受性更优

图2. 米卡芬净与伏立康唑安全性结果比较



一项随机、对照、开放性研究。纳入100例粒细胞减少的恶性血液肿瘤患者，随机分为两组，分别接受米卡芬净 (150 mg/d) 和伏立康唑 (首日 6 mg/kg bid, 次日后 4 mg/kg bid) 经验性治疗，平均治疗时间分别是12天、9天。评估两种治疗方案的疗效和安全性

Quake T, et al. Eur J Haematol. 2016 Jun;96(6):602-9

米卡芬净与其他药物间相互作用少，合并用药时顾虑更少

	米卡芬净	卡泊芬净	氟康唑	伊曲康唑	伏立康唑
CYP450/P-糖蛋白抑制剂	不是	不是	抑制CYP450酶	抑制CYP450酶	抑制CYP450酶
抗结核药	—	利福平	利福布汀 利福平	利福布汀 利福平	利福布汀 利福平
抗真菌药	—	依非韦伦 奈韦拉平	齐多夫定	依非韦伦 奈韦拉平 沙奎那韦	依非韦伦 奈韦拉平 沙奎那韦 扎西他韦
抗肿瘤药	—	—	环磷酰胺	白消安 多西他赛 长春新碱 曲妥珠单抗	长春新碱
免疫抑制剂	—	地塞米松 环孢霉素 他克莫司	环孢霉素 他克莫司	甲氧强的松 布地奈德 地塞米松 氢化可的松 环孢霉素 他克莫司 西罗莫司	西罗莫司 环孢霉素 他克莫司 依维莫司
抗心律失常药	—	—	—	地高辛 多非利特 奎尼丁 丙吡酮	奎尼丁
钙通道阻滞剂	—	地尔硫卓	—	非洛地平 乐卡地平 尼莫地平 维拉帕米	—
肾脏清除药	—	—	西沙比利	西沙比利 多潘立酮	西沙比利 昂美沙坦
降糖药	—	—	—	阿托伐他汀 洛伐他汀 辛伐他汀	他汀类药物 (如洛伐他汀)
降脂药	—	—	—	甲磺酸丁胺 他列呢唑 他列那唑	磺胺类药物 (如甲磺酸丁胺、他列那唑、他列呢唑)

1. 依非韦伦/奈韦拉平/沙奎那韦 (齐多夫定)
2. 依非韦伦/奈韦拉平/沙奎那韦 (齐多夫定)
3. 依非韦伦/奈韦拉平/沙奎那韦 (齐多夫定)
4. 依非韦伦/奈韦拉平/沙奎那韦 (齐多夫定)
5. 依非韦伦/奈韦拉平/沙奎那韦 (齐多夫定)

小结

对于唑类失败的患者，米卡芬净具有以下优势：

- ✓ 抗菌活性强，对血液科常见念珠菌和曲霉菌耐药率低
- ✓ 生物膜抑制作用强，持续时间长
- ✓ 不受细胞色素P450酶基因多态性影响
- ✓ 具有良好的安全性和耐受性
- ✓ 药物相互作用少，合并用药时顾虑更少，方便联合治疗

目录

血液科化疗患者

唑类治疗失败患者

肝肾功能不全及老年患者

案例3：急性白血病复发，粒缺伴发热 两性霉素B再次治疗出现肾衰竭

64岁男性，1999年1月诊断为新发急性粒细胞白血病

- 给予诱导治疗（阿糖胞苷12天；柔红霉素5天；6-巯基嘌呤和别嘌呤醇12天）后完全缓解
- 随后给予9个周期的巩固治疗（米托蒽醌和依托泊苷各4天）
- 经过24个疗程的巩固治疗后，维持完全缓解，于1999年9月出院

2002年7月，复发

- 给予再诱导治疗（第1、3、5天阿糖胞苷）
- 第6天开始接受粒细胞集落刺激因子（G-CSF）治疗，直至白细胞恢复至10000/ μ l以上
- 第11天再诱导治疗时，出现中性粒细胞减少伴发热，以及呼吸衰竭征象（呼吸急促和缺氧）
- 胸片显示右、中、下肺叶有肺浸润

复发后第20天开始，两性霉素B治疗57天

- 痰及血清学检查、抗原检测、血培养由霉菌均为阴性，1,3- β -D-葡聚糖增加到30.63pg/ml，由于怀疑曲霉感染，血尿培养阴性，在第20天开始静脉给予两性霉素B（1 mg/kg/天）。

- 开始两性霉素B后，患者呼吸系统病情好转，1周后发热改善
- 第42天，骨髓穿刺显示血液学完全缓解，CRP和1,3- β -D-葡聚糖降低，但胸部X线显示浸润减轻消退，CT显示右肺中叶有肺浸润和空洞
- 第44天，支气管镜检查、中叶支气管粘膜充血、糜烂、红肿，一个病灶支气管活检证实为曲霉，胸部X线显示浸润明显改善，但仍见肺实变，1,3- β -D-葡聚糖降至4.40 pg/ml
- 用两性霉素B（总剂量2850mg）治疗57天后，改为口服伊曲康唑（200mg/d）
- 两性霉素B治疗期间血肌酐从0.84mg/dl上升到2.18mg/dl，改变抗真菌药物后稳定在1.5mg/dl

T. Yokota, et al. Ann Hematol (2004) 83:64-69

案例3：急性白血病复发，粒缺伴发热 两性霉素B再次治疗出现肾衰竭

第98天巩固治疗

- 在第1天和第3天，阿糖胞苷每12h，然后使用G-CSF
- 继续使用伊曲康唑作为二级预防
- 治疗中没有出现中性粒细胞减少或发热或呼吸窘迫的症状

在第122天，骨髓抽吸保持血液学完全缓解的迹象

第130天巩固治疗

- 在第1天和第3天，阿糖胞苷q12h，然后使用G-CSF
- 继续使用伊曲康唑作为二级预防
- 第9天，出现中性粒细胞减少伴发热和呼吸衰竭，胸片显示右、中、下肺叶有肺浸润，1,3- β -D-葡聚糖增加到23.8pg/ml

复发后第139~141天，再次两性霉素B治疗，出现肾功能衰竭

- 伊曲康唑改为两性霉素B（1 mg/kg），开始使用广谱抗生素，发热和呼吸状况得到改善
- 第142天，两性霉素B治疗期间，尿量减少，血清肌酐从1.85 mg/dl增加到4.1 mg/dl

T. Yokota, et al. Ann Hematol (2004) 83:64-69

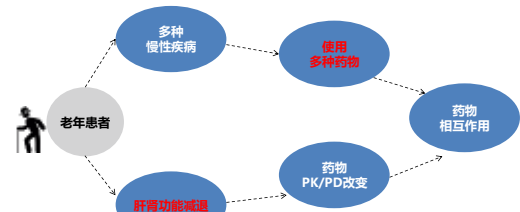
警惕两性霉素B的肾毒性

- 肾损害是两性霉素B的主要并发症或不良反应
- 75%以上患者使用两性霉素B过程中可发生不同程度的肾损害
- 药理学研究显示，两性霉素B在肾脏中浓度最高，排除体的方式主要为尿液与胆汁，提示长期使用两性霉素B可直接损害肾组织细胞
- 两性霉素B累积剂量超过5g时可加重肾损害
- 两性霉素B相关肾损害确诊后，应立即停药并进行治疗
- 避免几种肾毒性药物在短期内相继使用

患者同时存在多种肾功能损害因素，加剧肾功能损害风险——
老年、长期化疗、抗生素、白血病

1. 张彤. 两性霉素B肾毒性及肾损害的研究进展. 医学综述. 2019;25(14):2868
2. 庄永清. 两性霉素B肾毒性的研究进展. 中华肾脏病杂志. 2019;35(4):350

老年患者的特点增加了抗真菌治疗的复杂性 肝肾功能及合并用药是重要考量因素

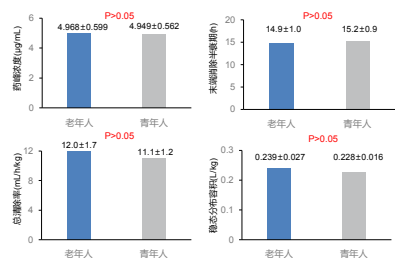


中国老年保健医学研究会老年内分泌代谢分会, 中国老年学学会老年医学专业委员会, 中国老年学学会老年医学专业委员会, 中国老年学学会老年医学专业委员会, 2018;21 (28) : 3532-3544

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

米卡芬净在老年人体内药物代谢与青年人无显著差异

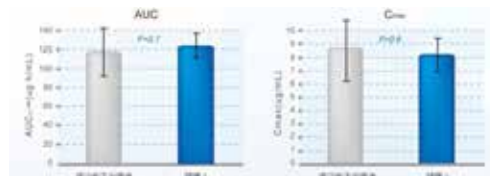


一项临床试验纳入10例老年人(66-72岁)和10例青年人(20-24岁),分别静脉注射米卡芬净50mg,比较米卡芬净在不同年龄组人群中代谢差异。研究结果:各PK参数均不存在年龄相关差异(P>0.05)

J. Azuma, et al. Jpn J Chemother 2002;50:148-154.

米卡芬净在肾功能不全患者的药代动力学与健康人相似

米卡芬净(单剂100 mg)在重度肾功能不全患者(Ccr<30 mL/min)和健康人体内药代动力学参数比较



米卡芬净在重度肾功能不全患者中的清除率(CL)、稳态分布容积(Vss)、半衰期(t1/2)等其他药代动力学参数与健康人比较无显著性差异

Hebert MF, Smith HE, Marbury TC, et al. J Clin Pharmacol 2005;45(10):1145-52.

肝功能不全患者应用米卡芬净无需调整剂量

抗真菌药	多烯类		三唑类		棘白菌素类 ¹	
	两性霉素B ²	氟康唑 ³	伊曲康唑 ⁴	伏立康唑 ⁴	卡泊芬净 ⁴	米卡芬净 ⁴
肝功能不全						
轻度			证据有限,应用时需仔细监测	维持剂量减半	无需调整剂量	无需调整剂量
中度	避免使用	尚未观察到与剂量相关的肝毒性,若有,应密切监测		首次剂量减半,维持剂量减半	无需调整剂量	无需调整剂量
重度			无研究证据	无研究证据	无研究证据	无研究证据
肾功能不全						
肾功能不全时	慎用	根据CrCl调整剂量	轻中度肾功能不全者慎用,密切监测CrCl,重度肾功能不全者禁用	宜选口服给药,除非该药制剂的大于50%	无需调整剂量	无需调整剂量
透析时	无需调整剂量	可经血液透析清除,需增加给药剂量(血液透析,血浆浓度降低约50%)	无需调整剂量	可经血液透析清除,4小时血液透析仅能清除少量药物,无需调整剂量	无需调整剂量 ¹	无需调整剂量

1. 注射用两性霉素B注射液 (原研)
2. 氟康唑注射液 (原研/仿制药)
3. 伊曲康唑注射液 (原研/仿制药)
4. 注射用伏立康唑片 (原研)
5. 注射用棘白菌素A注射液 (原研)
6. 注射用米卡芬净注射液 (原研)
7. Elib W Mulheij, et al. Expert Rev Anti Infect Ther. 13(6): 799-815 (2015)

案例追踪: 米卡芬净持续治疗后病情改善

第98天巩固治疗

- 在第1天和第3天,阿糖胞苷q12h,然后使用G-CSF
- 继续使用伊曲康唑作为二级预防
- 治疗中没有出现中性粒细胞减少、发热或呼吸窘迫的症状

在第122天

- 骨髓抽吸保持血液学完全缓解的迹象

第130天巩固治疗

- 在第1天和第3天,阿糖胞苷q12h,然后使用G-CSF
- 继续使用伊曲康唑作为二级预防
- 第9天,出现中性粒细胞减少、发热和呼吸窘迫,胸片显示右、中、下肺叶有肺炎,1,3-β-D-葡萄糖增加到23.8pg/ml

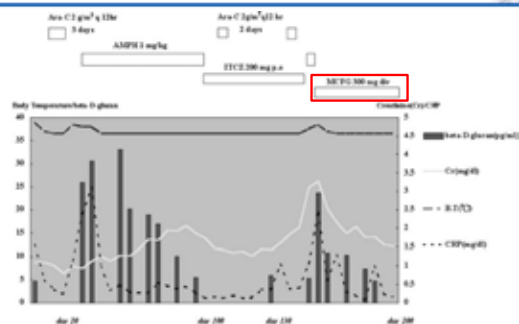
伊曲康唑改为两性霉素B

- (1 mg/kg),开始使用广谱抗生素,发热和呼吸状况得到改善
- 第142天,两性霉素B治疗期间,尿量减少,血清肌酐从1.85 mg/dl增加到4.1 mg/dl

- 由于没有好转迹象,两性霉素B改为米卡芬净(300mg/d)
- 胸片显示肺炎消退
- 米卡芬净治疗持续50d
- 血肌酐从4.1mg/dl降到1.42mg/dl,胸片无异常阴影,1,3-β-D-葡萄糖低至4.95pg/ml
- 193天出院,后续无白血病复发迹象,并且没有真菌感染

T. Yokota, et al. Ann Hematol (2004) 83:64-66

患者病程总览



T. Yokota, et al. Ann Hematol (2004) 83:64-66

小结

对于老年及肝功能不全患者,米卡芬净具有以下优势:

- ✓ 老年人体内代谢与青年人无差异,安全性好
- ✓ 对肝功能影响小,总体不良反应发生率低
- ✓ 肝功能不全患者无需调整剂量
- ✓ 与临床常用药物相互作用少



总结

对于血液科多种类型患者的抗真菌治疗，米卡芬净可靠疗效与安全性

• 化疗患者

- 与常用化疗药物相互作用少，合并用药时顾虑更少
- 广谱覆盖念珠菌和曲霉，对临床未见念珠菌和曲霉具有较低MIC
- 对唑类耐药株仍有较高敏感性，对光滑念珠菌较唑类和卡泊芬净优势明显

• 唑类治疗失败患者

- 抗真菌活性强，对血液科常见念珠菌和曲霉耐药率低
- 生物膜抑制作用强，持续时间长
- 不受细胞色素P450酶基因多态性影响
- 具有较好的安全性和耐受性
- 药物相互作用少，合并用药时顾虑更少，方便联合治疗

• 老年患者&肝肾功能不全患者

- 老年人体内代谢与青年人无差异，安全性好
- 对肝肾影响小，总体不良反应发生率低
- 肝肾功能不全患者无需调整剂量
- 与临床常用药物相互作用少

Thank you !

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

国产卡泊芬净经验性治疗中性粒细胞缺乏伴持续发热患者的
疗效和安全性及药代动力学的开放、多中心临床研究

CORE-101 研究结果分析

胡建达

福建医科大学附属协和医院

福建省血液病研究所

研究概况

研究名称: 国产卡泊芬净经验性治疗中性粒细胞缺乏伴持续发热患者的疗效和安全性及药代动力学的开放、多中心临床研究 (CORE-101 研究)
组长单位: 福建医科大学附属协和医院 血液科
研究目的: ①评价国产卡泊芬净的安全性和疗效; ②比较国产卡泊芬净与原研PK。
中心数: 6家
研究完成情况: 共入组12例, 其中福建协和医院PK研究入组16例随访完成; 研究结果发布中。

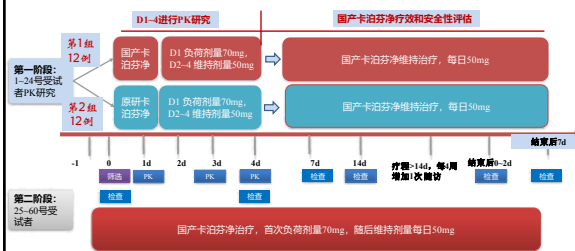
序号	单位名称	PI
1	福建协和医院	胡建达
2	山东齐鲁医院	侯明
3	浙江大学附属第一医院	金洁
4	苏州大学附属第一医院	孙海宁
5	江苏省人民医院	陆化
6	上海同济医院	傅建非



研究方案摘要

中心数	6家
适应症	中性粒细胞缺乏伴持续性发热
研究设计	总体设计: 多中心、开放设计, 分期阶段 第一阶段: 第1-4天进行PK试验, 受试者分为2组, 随机给予国产和原研卡泊芬净, 第5天起全部给予国产卡泊芬净; 第二阶段: 单臂研究, 统一使用国产卡泊芬净治疗的疗效和安全性观察。
治疗方案	用法: 两阶段给药剂量均为第一天单次70mg负荷剂量, 随后每天单次50mg。如果患者耐受性良好, 治疗4天后仍发热, 可将每日剂量提高到70mg。 疗程: 对未确诊的侵袭性真菌感染患者, 疗程持续至患者中性粒细胞数达到 $500 \times 10^9/L$ 以上, 并维持72h后。有基础或原发性侵袭性真菌感染患者, 疗程至少14天, 至中性粒细胞数达到 $500 \times 10^9/L$ 以上继续使用7天。总疗程不超过12周。
疗效指标	主要疗效指标: 1. 临床有效率: 在治疗结束时和治疗结束后第7天, 对受试者进行安全性和疗效评价。以治疗结束后第7天评价为最终疗效评价, 同时符合以下标准视为有效: ①中性粒细胞减少期间发热症状恢复; ②治疗期间与治疗结束后7天内未出现有记录的突破性侵袭性真菌感染; ③如存在任何基础侵袭性真菌感染, 基础侵袭性真菌感染治疗有效; ④治疗结束后7天仍存活; ⑤未因药物相关性毒性或缺乏有效性终止研究的药物治疗。2. PK指标: 半衰期 ($t_{1/2}$)、达峰浓度 (C_{max})、药时曲线下面积 (AUC) 次要疗效指标: 退热时间、生存率等
安全性指标	用药期间密切关注不良事件、严重不良事件及实验室检查异常值, 以及与试验药物的关系

研究设计



受试者选择——入选标准

- (1) 年龄18-70岁;
- (2) 因白血病、淋巴瘤或其他肿瘤接受化疗或接受造血干细胞移植患者, 出现中性粒细胞绝对值计数 $<500 \times 10^9/L$, 持续至少96小时, 体温 $>38.0^{\circ}C$;
- (3) 接受静脉注射广谱抗菌治疗至少96h无效;
- (4) 预期生存时间 >3 个月;
- (5) 自愿参与试验并签署知情同意书。

受试者选择——排除标准

- (1) 患者未接受充分的抗菌治疗;
 - (2) 14天内接受其他抗菌药物治疗 (氟康唑、伏立康唑预防治疗除外);
 - (3) 存在确诊或临床诊断的侵袭性真菌感染;
 - (4) 肝功能不全的患者 (ALT、AST超过正常值上限2倍者);
 - (5) 肾功能不全的患者 (Cr、BUN超过正常值上限1.5倍者);
 - (6) 试验用药过敏;
 - (7) 妊娠或哺乳期妇女;
 - (8) 同时接受环孢素、他克莫司、利福平、依非韦伦、奈韦拉平、地塞米松、苯妥英或卡马西平治疗*;
 - (9) 研究者认为有不适合入组的其他情况。
- *备注: 第8条标准不适用于第2阶段



2

PK研究：人口学资料

PK研究共16例患者，均来自福建协和医院：

- 国产药组：8例，男3例，女5例；年龄26~59岁，中位年龄35.5岁；体重49~95 kg，中位体重58.75 kg；确诊急性单核细胞白血病和急性髓性白血病各3例，急性淋巴细胞白血病和急性粒细胞性白血病各1例。
- 原研药组：8例，男、女各4例，年龄19~57岁，中位年龄37.5岁；体重46~80 kg，中位体重54 kg；确诊急性单核细胞白血病和急性髓性白血病各2例，急性淋巴细胞白血病4例。

PK研究的人口学资料

特征	国产卡泊芬净(n=8)	原研卡泊芬净(n=8)
性别(男/女)	3/5	4/4
年龄岁(中位年龄,范围)	35.5(26-59)	37.5(19-57)
体重kg(中位体重,范围)	58.75(49-95)	54(46-80)
血液系统疾病		
急性单核细胞白血病	3	2
急性淋巴细胞白血病	1	4
急性髓性白血病	3	2
急性粒细胞性白血病	1	0

2

PK研究：血样采集方法

- 国产组和原研组均第一天单次70mg负荷剂量，随后每天单次50mg，连续给药3天。
- 分别在第1天、第4天用药前0h，用药后0.5h、1h、1.5h、2h、4h、8h、12h、24h以及第3天用药前0h采集前臂静脉血，每次4ml，3000r/min离心10min分离血浆。

2

PK研究：血样检测方法

检测条件

A: 流动相: 0.05M磷酸盐缓冲液(含0.1%的甲酸)

B: 溶剂: 乙腈

流速: 0.4mL/min 柱温: 40℃

色质柱: Waters ACQUITY HSS T3 1.8μm/50*2.1mm

保留时间(min)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5
峰面积	30	30	30	30	30	30	30	30

检测限: 0.1 ng/mL

线性范围: 0.1-100 ng/mL

回收率: 95-105%

精密度: <5%

稳定性: <5%

基质效应: <5%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

加标回收率: 95-105%

检测方法——LC-MS/MS法(血浆)

检测条件

Sciex 5500质谱系统;

离子化方式: (+)ESI 扫描模式: (MRM) 母离子: 碎片离子和碰撞能量(CX);

化合物	母离子(m/z)	碎片离子(m/z)	CE(eV)
卡泊芬净	547.5	136.9	30
卡泊芬净(内标)	549.3	141.2	35

▲ 样品前处理方法:

取50μL血浆, 加入500 μL 内标溶液(3000 ng/mL), 混匀后, 加入200 μL乙醚, 涡旋3min, 4℃离心4000rpm/10min, 取上清液100μL于离心管中, 加入200 μL的流动相A, 涡旋混匀, LC-MS/MS系统进行分析。

2

PK研究结果：国产卡泊芬净血药浓度

受试者连续多次静滴给药以国产卡泊芬净后体内卡泊芬净的血浆药物浓度 (ng/mL)

受试者编号	0102	0103	0107	0111	0112	0114	0118	0120	Mean	SD
第1天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第4天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第7天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第10天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第13天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第16天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第19天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第22天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第25天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第28天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第31天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第34天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第37天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第40天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第43天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第46天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第49天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第52天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第55天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第58天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第61天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第64天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第67天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第70天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第73天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第76天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第79天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第82天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第85天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第88天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第91天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第94天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第97天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第100天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5

1. BLQ: 低于定量下限(LOQ: 80.0 ng/mL);
2. 标曲线性良好: 0.05-20000 ng/mL。

2

PK研究结果：原研卡泊芬净血药浓度

受试者连续多次静滴给药以原研卡泊芬净后体内卡泊芬净的血浆药物浓度 (ng/mL)

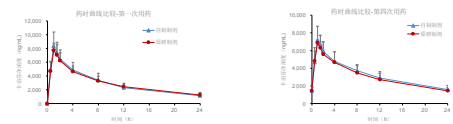
受试者编号	0101	0105	0108	0109	0113	0115	0116	0118	Mean	SD
第1天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第4天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第7天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第10天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第13天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第16天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第19天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第22天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第25天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第28天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第31天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第34天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第37天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第40天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第43天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第46天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第49天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第52天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第55天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第58天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第61天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第64天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第67天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第70天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第73天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第76天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第79天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第82天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第85天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第88天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第91天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第94天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第97天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5
第100天	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5	8.5

1. BLQ: 低于定量下限(LOQ: 80.0 ng/mL);
2. 标曲线性良好: 0.05-20000 ng/mL。

2

PK研究结果：用药后体内药时曲线

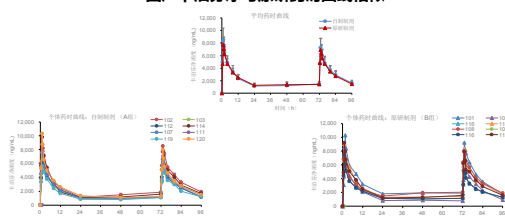
国产卡泊芬净与原研药时曲线相似



受试者连续多次静滴给予卡泊芬净后体内卡泊芬净的血浆药物浓度比较
左：首次用药；右：末次用药

2 PK研究结果：用药后体内药时曲线

国产卡泊芬净与原研药时曲线相似



受试者连续多次静脉滴注卡泊芬净自研及原研制剂后体内卡泊芬净时浓度曲线 (上：平均C_T曲线；下左：自研制剂；下右：原研制剂)

2 PK研究结果：国产卡泊芬净药代参数

给药方式	参数	单位	A组 (自研制剂)									
			0102	0103	0107	0111	0112	0114	0118	0120	Mean	SD
70mg (静脉滴注, 第一次)	AUC _{0-24h}	μg/L·h	75830	60028	64365	117325	44543	71455	52813	75465	72319	18027
	MRT _{0-24h}	h	7.98	7.86	8.07	8.54	8.25	7.53	8.22	8.26	8.10	0.30
	t _{1/2α}	h	10.2	9.81	7.57	10.8	10.4	5.21	6.90	8.40	8.64	1.97
	t _{1/2β}	h	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.18
	C _{max}	μg/L	8720	6870	7550	11400	7080	9760	5500	10300	8386	1969
50mg (静脉滴注, 第四次)	AUC _{0-24h}	μg/L·h	92368	71943	89048	115343	68240	81750	59288	73808	78974	17768
	MRT _{0-24h}	h	8.94	9.22	8.70	9.34	8.67	8.96	8.94	8.85	8.91	0.232
	t _{1/2α}	h	13.2	13.8	11.2	13.8	11.1	12.8	12.9	13.6	12.8	1.09
	t _{1/2β}	h	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.231
	C _{max}	μg/L	8810	8070	8580	9700	6610	7730	5270	7950	7303	1437

(注：1：采用DAS 3.2.5软件非房室模型计算药代参数；)

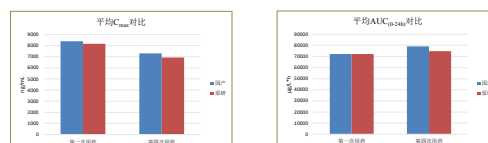
2 PK研究结果：原研卡泊芬净药代参数

给药方式	参数	单位	B组 (原研制剂)									
			0101	0105	0108	0109	0113	0115	0116	0118	Mean	SD
70mg (静脉滴注, 第一次)	AUC _{0-24h}	μg/L·h	93848	64137	70180	74275	78070	55677	61288	80120	72962	11976
	MRT _{0-24h}	h	8.80	7.86	8.77	9.34	8.09	8.29	8.50	8.11	8.41	0.408
	t _{1/2α}	h	11.7	8.76	8.80	13.8	9.50	8.45	12.9	11.0	10.8	1.73
	t _{1/2β}	h	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.177
	C _{max}	μg/L	10300	8560	7490	6860	9200	6430	7440	9060	8166	1324
50mg (静脉滴注, 第四次)	AUC _{0-24h}	μg/L·h	98105	83603	91543	78033	75843	44085	58193	85720	74886	18461
	MRT _{0-24h}	h	8.89	8.27	9.02	8.30	8.87	8.96	9.31	8.89	8.86	0.207
	t _{1/2α}	h	11.8	9.18	14.8	12.9	10.0	8.90	17.2	11.9	12.0	2.84
	t _{1/2β}	h	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.231
	C _{max}	μg/L	8220	6030	8030	7520	7870	3890	4990	8290	6918	1815

(注：1：采用DAS 3.2.5软件非房室模型计算药代参数；)

2 PK研究结果：国产卡泊芬净与原研的药代参数对比

给药方式	卡泊芬净制剂	平均 C _{max} (ng/mL)	平均 AUC _{0-24h} (μg/L·h)
70mg (静脉滴注, 第一次)	国产	8386±1999	72319±18027
	原研	8166±1324	72062±11978
50mg (静脉滴注, 第四次)	国产	7303±1437	78974±17798
	原研	6918±1813	74686±18461



2 PK研究结果：生物等效性评价

- 国产卡泊芬净70mg剂量的生物等效性结果符合标准
- 国产卡泊芬净50mg剂量 (第四次给药) 的生物等效性结果, 参照最新生物等效性标准 80.00%~125.00%, C_{max}与AUC_(0-24h)结果略超出标准。

给药剂量	C _{max}	AUC _(0-24h)
70mg (第一天)	84.4% ~ 121.5%	83.3% ~ 118.0%
50mg (第四天)	86.2% ~ 133.9%	86.3% ~ 132.3%

所有参数等效接受标准均为80.00~125.00%；
因根据临床实际连续使用的，AUC_(0-24h)不适用于本研究

2 PK研究结果：药代参数—体重相关性分析

- 卡泊芬净70mg剂量和50mg剂量 (第四次给药) 的主要PK参数 (C_{max}和AUC_(0-24h)) 与体重的相关系数均大于0.5
- 除原研制剂首次70mg的C_{max}, 其他相关系数的检验 (H0: ρ=0) 均有统计学意义 (p<0.05), 提示卡泊芬净PK参数C_{max}和AUC_(0-24h)与体重呈负相关, 体重越高, 参数值越小



3

疗效分析：人口学资料

■ 共入组32例患者

- 总体纳入患者男15例，女17例；
- 年龄19~70岁，中位年龄43岁；
- 体重37~95 kg，中位体重61.25 kg；
- 确诊急性髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性单核细胞白血病和弥漫性大B细胞淋巴瘤分别有10例、8例、5例和3例，其他血液基础疾病共6例。

总体参研患者的人口学资料

特征	总体 (n=32)
性别 (男/女)	15/17
年龄 岁 (中位年龄, 范围)	43 (19-70)
体重 kg (中位体重, 范围)	61.25 (37-95)
血液基础疾病	
急性髓性白血病	10
急性淋巴细胞性白血病	8
急性单核细胞白血病	5
弥漫性大B细胞淋巴瘤	3
其他血液基础疾病	6
急性髓性白血病	1
急性淋巴细胞性白血病	1
急性单核细胞白血病	1
弥漫性大B细胞淋巴瘤	1
其他血液基础疾病	1

3

疗效分析：临床有效率和疗程

- ◆ 23例患者治疗有效，临床有效率为71.88%

- ◆ 平均疗程13.5天

	临床有效率 (%)	平均疗程 (天)
卡泊芬净 (n=32)	71.88 (23/32)	13.5

3

疗效分析：退热率和中性粒细胞计数恢复情况

- ◆ 治疗结束0~2天退热率为85.19%
- ◆ 治疗结束0~2天中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 占比为68.75%

	治疗结束0~2天退热率 (%)	治疗结束0~2天中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 占比 (%)
卡泊芬净 (n=32)	85.19 (28/32)	68.75 (22/32)

注：退热温度按37.3℃计

3

疗效分析：生存率

- ◆ 治疗结束后7天生存率为93.75%

分组	治疗结束后7天生存率 (%)
卡泊芬净 (n=32)	93.75 (30/32)

注：2例死亡患者基本情况：

- 受试者为男性，48岁，患弥漫大B细胞淋巴瘤，接受国产卡泊芬净治疗11天，起止时间为2018.10.29-2018.11.08，因原发疾病进展退出试验，于2018.11.09出院后当日死亡
- 受试者为女性，58岁，患弥漫大B细胞淋巴瘤，肿瘤晚期，接受国产卡泊芬净治疗3天，起止时间为2019.8.10-2019.8.12，因原发疾病进展退出试验，于2019.8.12出院后当日死亡

3

参与PK研究的两组疗效对比

- 进行PK研究的16例患者随机分为两组，两组1~4天分别使用国产/原研卡泊芬净
- 治疗结束后，可知两组临床有效率、平均疗程、治疗结束0~2天退热率和中性粒细胞计数恢复正常的占比、及治疗结束后7天生存率均相当

分组	临床有效率 (%)	平均疗程 (天)	治疗结束0~2天退热率 (%)	治疗结束0~2天中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 占比 (%)	治疗结束后7天生存率 (%)
第1组 (n=8)	87.5 (7/8)	13.75	87.5 (7/8)	87.5 (7/8)	100 (8/8)
第2组 (n=8)	75.0 (6/8)	13.5	87.5 (7/8)	75.0 (6/8)	100 (8/8)

注：※：第1组1~4天使用国产卡泊芬净，随后使用原研卡泊芬净维持治疗

※：第2组1~4天使用原研卡泊芬净，随后使用国产卡泊芬净维持治疗

➢ 提示给予原研卡泊芬净后更换为国产卡泊芬净治疗，不影响临床疗效

4

安全性分析

共32例患者：

- 不良事件 (AE)：共计75例次发生AE
 - 其中40例次发生临床AE，均与卡泊芬净可能无关或肯定无关
 - 其中35例次发生实验室AE，除1例次肝功能异常与卡泊芬净可能有关，其他均可能无关或肯定无关，因此药物相关AE发生率仅为3.1% (1/32)
 - AE多为轻、中度，均未导致卡泊芬净用药减少或停药
- 严重不良事件 (SAE)：共4例次发生SAE，均与卡泊芬净肯定无关

类别	AE名称	例次	因果关系判定结果			
			肯定有关	可能有关	无法确定	肯定无关
实验室	低钾血症	8			4	4
	ALT升高	4			2	2
	血肌酐低	4		1		3
	肝功能异常	2			1	1
	尿白蛋白排泄量阳性	2				2
	血糖降低	2			1	1
	血红蛋白升高	2			1	1
	血钠降低	2			1	1
	血钾降低	1				1
	血氯降低	1				1
	血清总蛋白	1				1
	尿酸升高	1			1	1
	尿酸降低	1				1
	ALT升高	1				1
	尿白蛋白排泄量	1				1
临床事件	合计	35	0	1	0	34
	严重不良事件	4				4
	死亡	2				2
总计		40	0	1	0	39

天铭®与原研产品辅料一致					天铭®与原研产品质量一致			
处方组成	原研制剂	天铭	作用	对比结果	对比项目	原研制剂	天铭	对比结果
原料药	醋酸卡泊芬净	醋酸卡泊芬净	主药	一致	性状	白色或类白色冻干块状物或粉末	白色或类白色冻干块状物或粉末	一致
					有关物质	符合规定	符合规定	一致
辅料名称	蔗糖	蔗糖	稳定剂	一致	酸度	符合规定	符合规定	一致
					水分	符合规定	符合规定	一致
	甘露醇	甘露醇	赋形剂	一致	复溶时间 (s)	符合规定	符合规定	一致
					溶液澄清度与颜色	无色澄清	无色澄清	一致
	冰醋酸和氢氧化钠	冰醋酸和氢氧化钠	pH调节剂	一致	渗透压	等渗或接近等渗	等渗或接近等渗	一致
					含量	符合规定	符合规定	一致

5	小结
➢ PK研究：组长单位开展，国产和原研卡泊芬净各8例受试者 - 受试者用药后 D1-4的体内药时曲线，国产与原研相当 - 受试者首次给药和连续给药第4天，国产和原研的 C_{max} 和 $AUC_{(0-24)}$ 均值均较接近，连续用药后平均暴露量与首次用药相当 - 国产卡泊芬净70mg剂量的 C_{max} 与 $AUC_{(0-24)}$ 生物等效性结果符合标准，50mg剂量（第四次给药）的结果略超标准 - 卡泊芬净PK参数 C_{max} 和 $AUC_{(0-24)}$ 与体重呈负相关，体重越高，参数值越小 ➢ 疗效和安全性分析：共32例受试者 - 总体临床有效率为71.88%，平均疗程为13.5天 - 治疗结束0-2天时，退热率为85.19%，中性粒细胞计数 $> 0.5 \times 10^9/L$ 占比68.75% - 治疗结束后7天生存率为93.75 % - 参与PK研究的两组患者疗效相当，提示给予原研卡泊芬净后更换为国产卡泊芬净治疗，不影响临床疗效 - 总体耐受性较好，药物相关AE发生率为3.1%	

耐药菌感染时代粒缺发热患者 合适初始经验性治疗选择

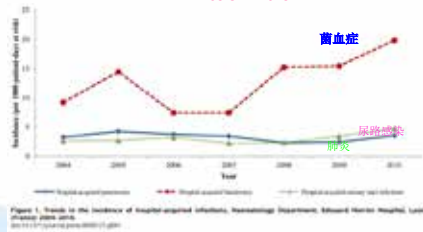
中国医学科学院血液病医院

冯四洲

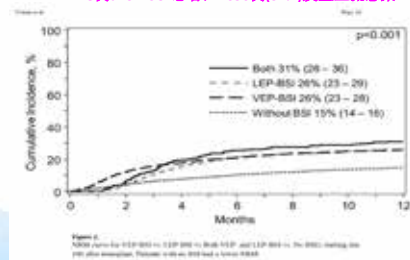
粒缺发热常见感染部位 Infection 2014

Site of infection ^A	Frequency range (%)
Respiratory tract ^B	35–40
Bloodstream ^B	15–35
Urinary tract	5–15
Skin and skin structure	5–10
Gastro-intestinal tract ^C	5–10
Other sites	5–10

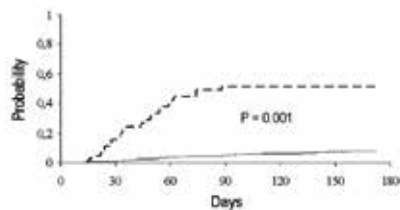
法国恶性血液病患者菌血症、肺炎、尿道感染趋势 PLOS ONE 2013



IBMT资料异基因造血干细胞移植后血流感染与OS 7128例allo-HSCT患者，2656例(37%)发生血流感染 Bone Marrow Transplant. 2019; 54(8): 1254–1265.



恶性血液病ABMT后肺炎对TRM影响 Leu & Lymph 2007



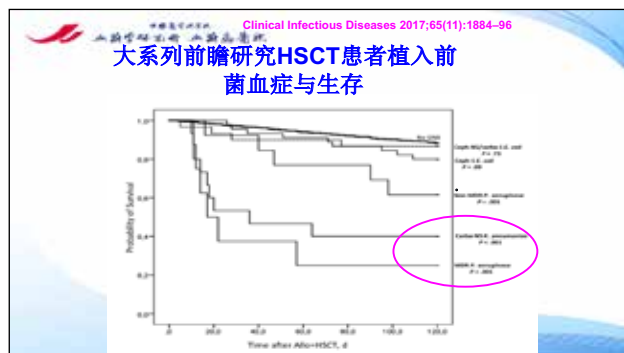
恶性血液病及HSCT患者ESBL菌血症 Transpl Infect Dis. 2017;19:e12762.

TABLE 2 Prevalence and characteristics of bacteremia due to ESBL-producing Enterobacteriaceae in patients with hematologic malignancies and HSCT recipients

First author (reference)	Country / Year	Organism	All patients with hematologic malignancies who were ESBL producers	HSCT recipients who were ESBL producers	Mortality of ESBL, ES as non-ESBL, ES	Mortality type
Mikolajczyk	Italy, 2004–2007	Enterobacteriaceae	429 (21/12)	429 (21/12)	NA	NA
Ustunel	Turkey, 2004–2008	E. coli	176 (11/16)	176 (11/16)	38% vs 75%	31 day
Comoglu	Turkey, 2004–2008	E. coli	228 (21/17)	228 (21/17)	34% vs 10%	1 year
Sung	Korea, 2008–2009	E. coli	206 (17/19)	206 (17/19)	45% vs 14%	31 day
Ho	Taiwan, 2010–2013	E. coli	324 (11/13)	324 (11/13)	14% vs 10%	31 day
Kim	Korea, 2007–2008	E. coli	268 (21/12)	268 (21/12)	15% vs 1%	31 day
Travancolo	Italy, 2009–2012	Enterobacteriaceae	278 (19/20)	278 (19/20)	24% vs 1%	21 day
Benjamin	Taiwan, 2000–2011	Enterobacteriaceae	HSCT only	278 (19/20)	NA	NA

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



患者风险评估和耐药评估 (续)

中性粒细胞缺乏伴发热患者的危险度分层

危险度	定义
高危	符合以下任何一项者 - 严重中性粒细胞缺乏 ($< 0.1 \times 10^9/L$) 或预计严重中性粒细胞缺乏持续 > 7 天 - 有以下任一种临床合并症 (包括但不限于): ①血流动力学不稳定; ②口腔或胃肠道黏膜炎, 吞咽困难; ③胃肠道症状 (腹痛、恶心、呕吐、腹泻); ④新发的神经系统改变或精神症状; ⑤血管内导管感染, 尤其是导管腔道感染; ⑥新发的肺部浸润或低氧血症, 或有潜在的慢性肺部疾病 - 肝功能不全 (转氨酶水平 > 5 倍正常上限) 或肾功能不全 (肌酐清除率 < 30 mL/min)
低危	预计中性粒细胞缺乏在7d内消失, 无活动性合并症, 同时肝肾功能正常或损害较轻并且稳定。

初始经验性抗菌药物治疗 (续)

复杂临床感染的危险因素

	危险因素
1	休克, 血流动力学不稳定, 低血压, 感觉丧失
2	局灶性感染 (如肺炎、肠炎、中心静脉导管相关感染)
3	住院
4	长期和严重营养不良
5	并发症 (出血, 脱水, 器官衰竭, 慢性病)
6	高龄 (60岁以上)

患者风险评估和耐药评估 (续)

中性粒细胞缺乏伴发热患者耐药菌感染的危险因素

1	患者先前有耐药病原体定植或感染, 尤其是: - 产超广谱β内酰胺酶 (ESBL) 或产碳青霉烯酶的肠杆菌 - 耐药非发酵菌: 铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌 - 耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 (MRSA), 尤其是万古霉素 MIC > 2 mg/L - 耐万古霉素肠球菌
2	先前接触过广谱抗菌药物, 尤其是第三代头孢菌素类、喹诺酮类
3	重症疾病, 如晚期肿瘤、脓毒症、肺炎
4	院内感染
5	长期和 (或) 反复住院
6	使用导尿管
7	老年患者
8	留置重症监护病房

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



主要革兰阴性杆菌耐药性分析

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=609)	肺炎克雷伯菌 (n=426)	阴沟肠杆菌 (n=63)	铜绿假单胞菌 (n=251)
哌拉西林/他唑巴坦	9.9	9.0	4.8	2.9
头孢他啶	25.7	12.3	12.1	5.8
头孢吡肟	22.0	9.7	4.8	3.6
亚胺培南	3.1	4.3	6.4	12.4
美罗培南	3.9	5.7	3.5	9.9
阿米卡星	4.5	1.9	0.0	0.8
庆大霉素	54.0	18.0	11.1	1.2
环丙沙星	62.4	12.3	11.1	1.2
左氧氟沙星	61.2	10.5	8.1	2.4
复方新诺明	74.9	27.9	17.0	/

主要革兰阴性杆菌耐药性分析

抗菌药物	大肠埃希菌 (n=609)	肺炎克雷伯菌 (n=426)	阴沟肠杆菌 (n=63)	铜绿假单胞菌 (n=251)
哌拉西林/他唑巴坦	9.9	9.0	4.8	2.9
头孢他啶	25.7	12.3	12.1	5.8
头孢吡肟	22.0	9.7	4.8	3.6
亚胺培南	3.1	4.3	6.4	12.4
美罗培南	3.9	5.7	3.5	9.9
阿米卡星	4.5	1.9	0.0	0.8
庆大霉素	54.0	18.0	11.1	1.2
环丙沙星	62.4	12.3	11.1	1.2
左氧氟沙星	61.2	10.5	8.1	2.4
复方新诺明	74.9	27.9	17.0	/

急性白血病患者铜绿假单胞菌血流感染的临床特点

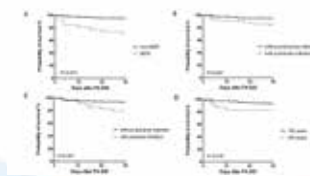
基本临床资料

项目	所有患者 (n=293)	死亡组 (n=25)	生存组 (n=268)	P值
年龄				
中位数 (IQR), 岁	42.0 (28.0-51.0)	43.0 (34.0-55.0)	42.0 (27.0-51.0)	0.123
≥ 55 岁	47 (16.0)	8 (32.0)	39 (14.6)	0.040
女性	139 (47.4)	7 (28.0)	132 (49.3)	0.058
基础疾病				0.638
AML	214 (73.0)	17 (68.0)	197 (73.5)	
MDS	79 (27.0)	8 (32.0)	71 (26.5)	
急性白血病患者				
完全缓解	174 (59.4)	9 (36.0)	165 (61.6)	0.018
合并疾病				
口腔黏膜炎	80 (27.3)	5 (20.0)	75 (28.0)	0.486
胃肠道	46 (15.7)	5 (20.0)	41 (15.3)	0.565
肝肾功能	34 (11.6)	7 (28.0)	27 (10.1)	0.016
肺感染	87 (29.7)	14 (56.0)	73 (27.2)	0.005

基本临床资料

项目	所有患者 (n=293)	死亡组 (n=25)	生存组 (n=268)	P值
发热 (MC <0.8×10 ⁹ /L)				
血常规白细胞计数在时间 (10d), 天	5.0 (3.0-9.0)	9.0 (4.0-18.5)	5.0 (3.0-8.0)	0.003
血常规白细胞计数在时间 (10d), 天	6.0 (4.0-11.0)	5.0 (2.0-11.0)	7.0 (4.0-11.0)	0.157
使用皮质激素	45 (15.4)	4 (16.0)	41 (15.4)	0.932
60天内住院史	172 (58.7)	18 (72.0)	154 (57.5)	0.203
输血干血容量	23 (7.8)	1 (4.0)	22 (8.2)	0.705
耐菌耐药	55 (18.8)	11 (44.0)	44 (16.4)	0.002
多耐药	38 (13.0)	11 (44.0)	27 (10.1)	<0.001
不恰当的初始性治疗	55 (18.8)	10 (40.0)	45 (16.8)	0.012
恰当的初始性治疗 (n=238)				0.629
单药	217	13	204	
联合	21	2	19	
合剂时间 (10d), 天	26.0 (22.0-37.0)	33.0 (24.5-48.0)	26.0 (22.0-36.0)	0.080

影响疗效相关因素



多因素分析
年龄≥65岁 (OR=2.871, 95% CI, 1.057-7.799)
合并肛周感染 (OR=4.079, 95% CI, 1.401-11.879)
合并肺炎 (OR=3.028, 95% CI, 1.231-7.446)
多耐药 (OR=7.196, 95% CI, 2.773-18.668)

30天死亡的危险因素

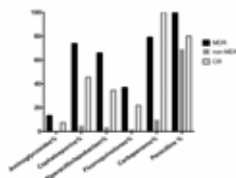
影响疗效相关因素

	单因素分析	多因素分析
7天死亡的危险因素	耐菌耐药 (P=0.020)	年龄≥65岁 (OR=4.556, 95% CI, 1.351-15.359)
	多耐药 (P=0.003)	合并肺炎 (OR=3.337, 95% CI, 1.003-11.108)
	合并肺炎 (P=0.024)	多耐药 (OR=6.315, 95% CI, 1.870-21.330)
	年龄≥65岁 (P=0.009)	
	血常规白细胞计数≥7d (P=0.020)	
	白细胞未缓解 (P=0.042)	

药物敏感性分析

抗菌药物	敏感率
阿莫西林	99.3
哌拉西林/他唑巴坦	88.4
庆大霉素	98.3
环丙沙星	97.6
左氧氟沙星	94.2
头孢唑林	93.9
头孢他啶	88.4
亚胺培南	84.0
美罗培南	83.6

根据MDR分组的耐药比例



危险因素分析

	单因素分析	多因素分析
多耐药的危险因素	男性 (P=0.016)	曾使用哌拉西林 (OR=5.851, 95% CI, 2.638-12.975)
	曾使用哌拉西林 (P<0.001)	曾使用哌拉西林/他唑巴坦 (OR=2.837, 95% CI, 1.151-6.994)
	曾使用哌拉西林/他唑巴坦 (P=0.004)	
	曾使用亚胺培南 (P=0.049)	

Haematologica 2011

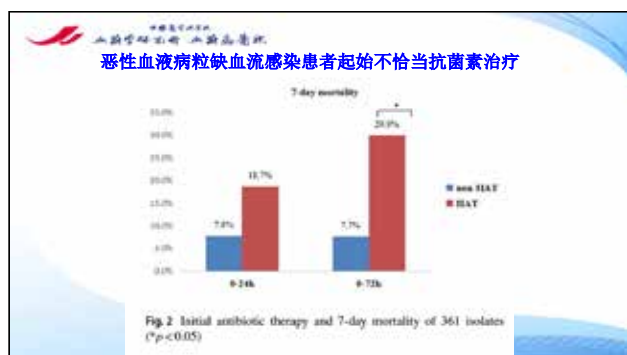
意大利多中心前瞻性研究成人恶性血液病铜绿假单胞菌血症耐药

- 2009年1月，9个意大利医疗中心前瞻性研究
- 38例铜绿假单胞菌血症，27例为MDRPA，发生率71.1% VS 31.4%(儿童)
- 首次血培养阳性后30d 死亡率31.6%(12/38例) MDRPA者明显较高40.1% VS 9.1%($p=0.01$)
- 多变量分析显示起始不恰当抗生素治疗与死亡率具有独立的相关性($p=0.006$)

Haematologica 2011

意大利多中心前瞻性研究成人恶性血液病铜绿假单胞菌血症耐药

- 2009年1月，9个意大利医疗中心前瞻性研究
- 38例铜绿假单胞菌血症，27例为MDRPA，发生率71.1% VS 31.4%(儿童)
- 首次血培养阳性后30d 死亡率31.6%(12/38例) MDRPA者明显较高40.1% VS 9.1%($p=0.01$)
- 多变量分析显示起始不恰当抗生素治疗与死亡率具有独立的相关性($p=0.006$)

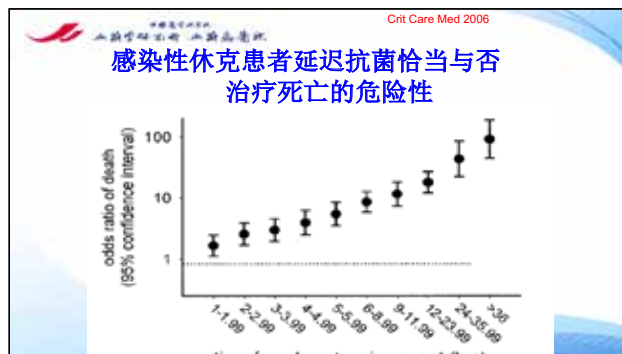


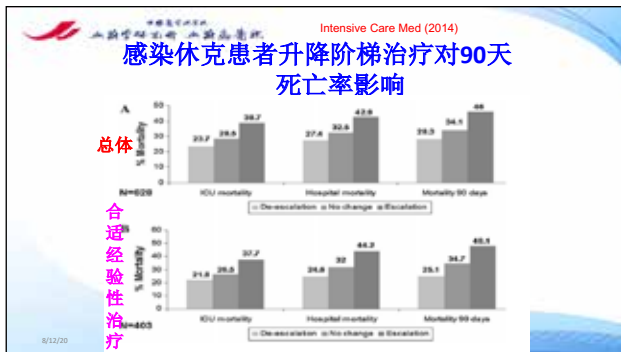
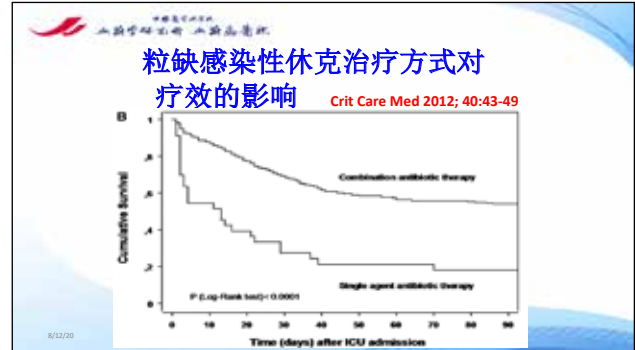
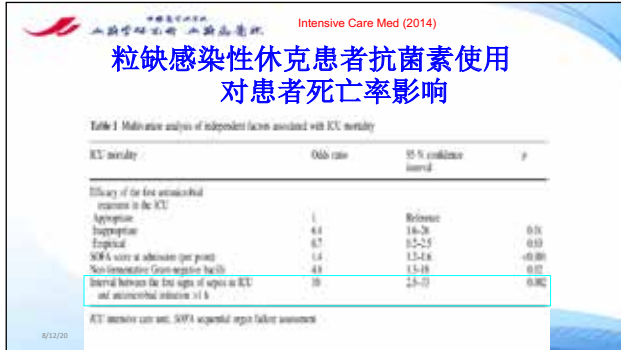
起始不恰当抗菌药物应用的原因

Table 3 Multivariate analysis of variables associated with HIAT (n=361)

Variables	OR (95% CI)	p value
Acute lymphoblastic leukemia	1.977 (1.090-3.585)	0.025
Prolonged neutropenia	1.867 (1.069-3.261)	0.028
Acute respiratory failure	2.062 (1.043-4.076)	0.037
Prior antimicrobial exposure	2.692 (1.360-5.330)	0.004
MDR bacteremia	2.571 (1.182-5.595)	0.017

Infection (2020) 48:109-116





Curr Opin Infect Dis. 2016 ;29(6):583-594

产KPC的CRKP治疗专家建议

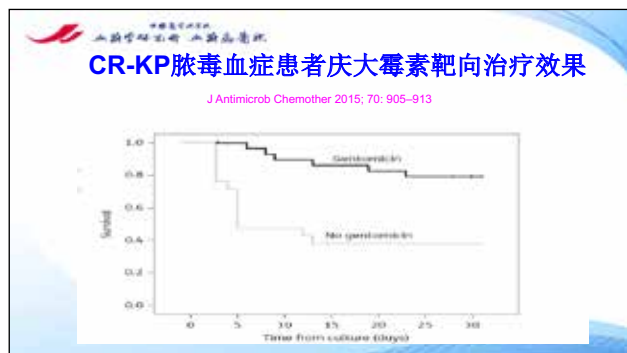
美罗培南MIC ≤ 8mg/l

血流感染	肺部感染	腹腔感染	尿路感染
美罗培南2g q8h+替加环素100mg q12h+多粘菌素E 450万单位 q12h或庆大霉素3-5mg/kg/d或磷霉素4g q4h	吸入抗生素+美罗培南2g q8h+替加环素100mg q12h+多粘菌素E 450万单位 q12h或庆大霉素3-5mg/kg/d或磷霉素4g q4h	美罗培南2g q8h+替加环素100mg q12h+多粘菌素E 450万单位 q12h或庆大霉素3-5mg/kg/d或磷霉素4g q4h	美罗培南2g q8h+庆大霉素3-5mg/kg/d+磷霉素4g q4h或多粘菌素E 450万单位 q12h
头孢他啶/阿维巴坦 2.5g q8h	头孢他啶/阿维巴坦 2.5g q8h	头孢他啶/阿维巴坦 2.5g q8h	头孢他啶/阿维巴坦 2.5g q8h



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



耐药与非耐药G-菌血症患者特征比较

Pediatr Infect Dis J 2013;32: 723-726

TABLE 2. Characteristics of Episodes With GN Bacteremia

	Non-resistant (n=15)	Resistant (n=15)	P
Median age, yr (range)	4.0 (0.5-12.0)	7.0 (0.1-14.0)	0.07
Male, n (%)	10 (67)	10 (67)	0.99
Diagnosis, n (%)			
Sepsis	10 (67)	10 (67)	0.99
Septic shock	4 (27)	4 (27)	
Other	1 (7)	1 (7)	
High severity (sepsis/shock), n (%)	10 (67)	10 (67)	0.99
Antibiotic (days), n (%)	4 (27)	4 (27)	0.99
Alkaline phosphatase (U/L), n (%)	10 (67)	10 (67)	0.99
Normal	10 (67)	10 (67)	
Elevated	5 (33)	5 (33)	
Median time to hospital admission (days)	10 (0-20)	10 (0-20)	0.99
Median time to hospital discharge (days)	10 (0-20)	10 (0-20)	0.99

德国多中心前瞻性研究ESBL BSI与定植相关性

J Antimicrob Chemother 2014;69:3387-3392

Background: Bloodstream infections (BSIs) caused by antibiotic-resistant strains are a leading cause of mortality in patients with chemotherapy-induced neutropenia. The role and type of colonization and infection with ESBL-producing Enterobacteriaceae (ESBL-E) and their mode of transmission in German cancer centers is largely unknown.

Methods: We performed a prospective, observational study at five German university-based hematology departments. Participating sites screened for enteric ESBL-E colonization within 72 h of admission, every 33 ± 3 days thereafter and before discharge. Those of the five centers performed contact isolation for patients colonized or infected with ESBL-E. Molecular characterization of resistance mechanisms and epidemiological typing of isolates by repetitive extragenic palindromes (PCR-rep-PCR) and PFGE was performed to assess cross-transmission between patients.

Results: Between October 2012 and December 2013, 778 hospitalizations of 487 hematological high-risk patients (median age 55 years) were analyzed. Mean duration of in-hospital stay was 36.4 days (range, 2-153 days). ESBL-E was isolated from screening samples (62.8%), exanthema coli and 24.6% isolates precolonized in 55/137 patients (40.1%, range by center 5.0%-73.5%). PFGE and rep-PCR revealed colonization and infection with ESBL-E in 10/137 patients (7.3%) and 10/137 patients (7.3%), respectively.

Conclusions: Even though ESBL-E is still rare in the high-risk population, colonization rates are substantial and vary considerably between centers. Hospital transmission of ESBL-E is assessed by molecular typing with the exception.

耐药G-菌血症发生高危因素：定植

Diagnostic Microbiology and Infectious Disease 79 (2014) 73-76

ABSTRACT

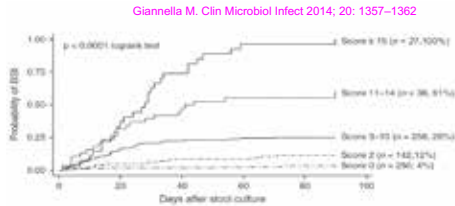
We hypothesized that prior colonization with antibiotic-resistant Gram-negative bacteria is associated with increased risk of subsequent antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia among cancer patients. We performed a matched case-control study. Cases were cancer patients with a blood culture positive for antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Controls were cancer patients with a blood culture not positive for antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Prior colonization was defined as any antibiotic-resistant Gram-negative bacteria in a rectal swab or stool culture obtained 2-80 days before the bacteremia. Thirty-two (37% of 86 cases and 27 (9%) of 333 matched controls were previously colonized by any antibiotic-resistant Gram-negative bacteria. Prior colonization was strongly associated with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia (odds ratio [OR] 7.2, 95% confidence interval [CI] 3.5-14.7) after controlling for recent treatment with piperacillin-tazobactam (OR 2.5, 95% CI 1.3-4.8). In these patients with suspected bacteremia, prior culture may predict increased risk of antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia.

Clin Microbiol Infect 2014; 20: 1357–1362

CRE血流感染危险因素

	OR (95% CI)	P	OR (95% CI)	P
Age (yr)	1.01 (1.00–1.02)	0.001	1.00 (0.99–1.00)	0.021
Male gender	1.21 (0.67–2.16)	0.53		
Medical history	1.12 (0.63–1.97)	0.70		
Transfusion	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Diagnosis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic shock	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septicemia	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic peritonitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic meningitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic endocarditis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic osteomyelitis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		
Septic arthritis	1.01 (0.51–1.97)	0.98		

耐碳氢霉烯肺炎克雷白菌大便培养阳性后菌血症发生危险因素



我院55例定植患者感染发生情况

55例CRE肛周定植患者中14例发生CRE感染，其中11例为血流感染，3例为肺炎感染，发生感染中位时间为9.5（1-63）天。

International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 527-529

International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 527-529

characteristics of 55 CRE rectal carriers and univariate analysis of risk factors for progression to CRE infection

	OR (95% CI)	P value
Sex		
Male	1	
Female	0.152 (0.024-0.940)	0.043
Age (years)		
0-10	1	
11-20	1.07 (0.15-7.74)	0.94
21-30	1.07 (0.15-7.74)	0.94
31-40	1.07 (0.15-7.74)	0.94
41-50	1.07 (0.15-7.74)	0.94
51-60	1.07 (0.15-7.74)	0.94
61-70	1.07 (0.15-7.74)	0.94
71-80	1.07 (0.15-7.74)	0.94
81-90	1.07 (0.15-7.74)	0.94
91-100	1.07 (0.15-7.74)	0.94
Underlying medical condition		
Yes	5.204 (1.092-24.794)	0.038
No	1	
Recent antibiotic use		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent hospitalization		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent surgery		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent contact with healthcare workers		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent contact with nursing home		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent contact with long-term care facility		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	
Recent contact with community		
Yes	1.07 (0.15-7.74)	0.94
No	1	

International Journal of Antimicrobial Agents 54 (2019) 527-529

多因素变量分析

	OR (95% CI)	P value
sex		
male	1	
female	0.152 (0.024-0.940)	0.043
Mucositis		
Yes	5.204 (1.092-24.794)	0.038
No	1	

结论：男性、合并胃肠道粘膜炎症是CRE定植患者发生感染的独立危险因素

病例2：邢某某，女，59岁，诊断Ph+ALL

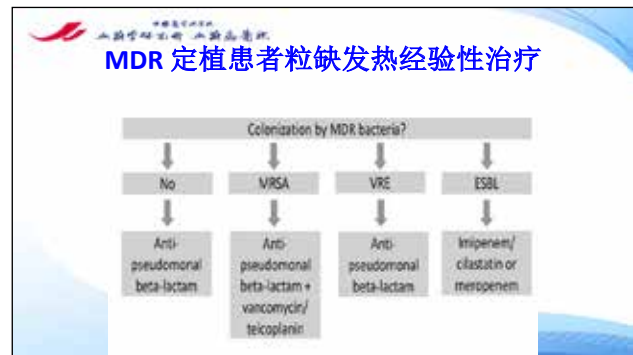
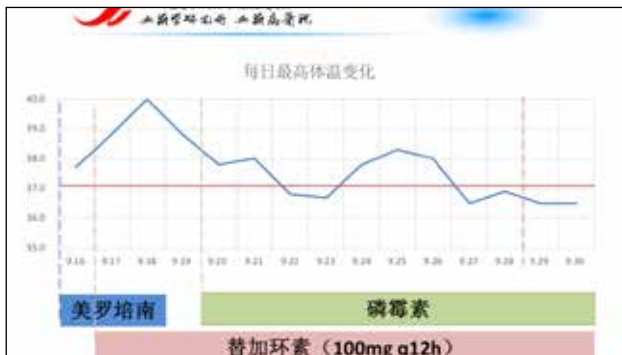
- ◆2017.8给予VDCP方案+达沙替尼治疗（外院）
- ◆2017.9.6入我院，复查骨穿NR，9.8起给予VTCP方案联合TKI（达沙替尼）治疗

入院后行肛周拭子培养（9.7）大肠埃希菌（CP-CRE）、肺炎克雷伯菌（CRE）

9.16（化疗期间）患者出现发热，血培养：大肠埃希菌（CP-CRE）。

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



中国医师协会 中国血液病学会

粒缺发热经验性治疗取得成功的关键

- 早期，及时
- 恰当(注意耐药菌定植与曾经感染)
- 广谱，强效
- 足量，足疗程
- 必要时拔除导管

DLBCL骨髓侵犯异质性研究进展

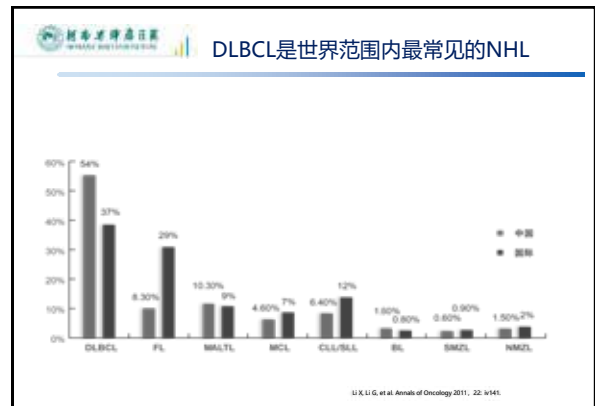
宋永平
河南省肿瘤医院
河南省血液病研究所
郑州大学附属肿瘤医院

目录

- 研究背景
- DCBCL骨髓侵犯的病理特征、预后意义及发生机制
- FDG-PET/CT对DCBCL骨髓侵犯的评估及诊断
- 展望

目录

- 研究背景
- DCBCL骨髓侵犯的病理特征、预后意义及发生机制
- FDG-PET/CT对DCBCL骨髓侵犯的评估及诊断
- 展望



免疫治疗时代，预后异质性也未被消除

IPI—International Prognostic Index

所有患者：
年龄 > 60岁
LDH > 正常值
PS 2~4
III或IV期
结外累及 > 1个部位

aaIPI—Age-Adjusted International Prognostic Index

≤60患者：
III或IV期
LDH > 正常值
PS 2~4

不同风险分组	风险因素数量	CRR (%)	5年OS (%)
低危	0,1	87	73
低中危	2	67	51
中高危	3	55	43
高危	4,5	44	26

不同风险分组	风险因素数量	CRR (%)	5年OS (%)
低危	0	92	83
低中危	1	78	69
中高危	2	57	46
高危	3	46	32

The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. N. Engl J Med 1993; 329(14):987-994.

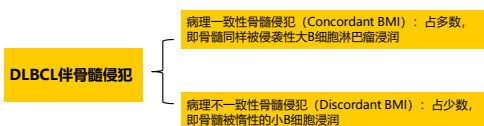
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



de novo DLBCL 骨髓侵犯的异质性

- 大约有11%至34%的DLBCL患者在初诊时通过骨髓活检（BMB）病理学检查即确认有淋巴瘤骨髓侵犯（Bone marrow involvement, BMI），临床分期归为IV期，属进展期淋巴瘤；
- 即使同为骨髓侵犯，也存在异质性



Chung R, et al. Blood 2007; 110:1278-1282.



- 目前有关DLBCL一致性/不一致性骨髓侵犯的临床病理特征、预后影响仍存疑惑与争议，需要在大规模研究中进一步探讨阐明

*一致性/不一致性骨髓侵犯的临床病理特征、预后意义有何不同？

*是否需要将一致性/不一致性骨髓侵犯的预后差异性考虑到国际预后指数（IPI）而进一步优化DLBCL的危险分层？

*DLBCL不同骨髓侵犯类型的潜在分子机制？



- 对于PET/CT是否可以取代骨髓活检（BMB）作为评估弥漫大B细胞淋巴瘤骨髓状态，临床医师和研究者们仍有较大争议。
- BMB确认的骨髓侵犯虽然有其局限性，但PET/CT识别的局灶骨髓侵犯往往不易经病理证实，BMB vs PET/CT孰能成为诊断骨髓侵犯的“金标准”？
- 仅靠PET/CT识别的骨髓侵犯是否可以指导DLBCL预后分层，有无预后意义？
- 对于BMB确认的DLBCL骨髓侵犯患者一线治疗后，PET/CT是否可以替代再次BMB评价骨髓缓解状态？

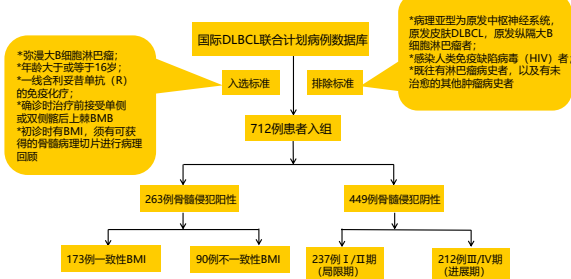


目录

- 研究背景
- DLBCL骨髓侵犯的病理特征、预后意义及发生机制
- FDG-PET/CT对DLBCL骨髓侵犯的评估及诊断
- 展望



研究方法



(1) 一致性 VS 不一致性骨髓侵犯临床及病理特征差异显著

临床特征	阴性BMI (n = 449) No. (%)	一致性BMI (n = 173) No. (%)	不一致性BMI (n = 90) No. (%)	P值			进展期DLBCL & 阴性BMI (n = 212) No. (%)	P值
				Neg v Con	Neg v Dis	Con v Dis		
年龄	62.6	63.0	63.0	0.841	0.715	0.838	62.0	0.950
性别								
男性	267 (59.5)	81 (46.8)	54 (60.0)	0.004	0.925	0.042	123 (58.0)	0.029
女性	182 (40.5)	92 (53.2)	37 (40.0)				89 (42.0)	
IPI 因子								
年龄 > 60 岁	255 (56.8)	101 (58.4)	51 (56.7)	0.720	0.982	0.789	121 (57.1)	0.911
LDH 升高	240 (53.4)	138 (80.2)	34 (38.2)	<0.001	0.001	<0.001	134 (66.0)	0.003
III-IV 期	212 (47.9)	173 (100.0)	90 (100.0)	<0.001	<0.001	1.000	212 (100.0)	1.000
ECOG PS ≥ 2	53 (12.8)	63 (36.4)	10 (11.2)	<0.001	0.691	<0.001	39 (19.7)	<0.001
结外受累部位 > 1	63 (14.1)	115 (66.5)	55 (61.1)	<0.001	<0.001	0.388	61 (28.9)	<0.001
IPI 评分								
低 (0-1)	173 (39.9)	6 (3.5)	11 (12.4)	<0.001	<0.001	<0.001	21 (10.2)	<0.001
中 (2-3)	214 (49.3)	85 (49.4)	58 (65.1)				138 (67.4)	
高 (4-5)	47 (10.8)	81 (47.1)	20 (22.5)				46 (22.4)	
大肿块 ≥ 7cm	108 (28.5)	50 (30.1)	28 (31.1)	0.700	0.623	0.869	60 (32.8)	0.586
B 症状	141 (32.4)	100 (58.1)	18 (20.0)	<0.001	0.02	<0.001	97 (46.6)	0.028

* BMI: 骨髓侵犯; Con: 一致性骨髓侵犯患者; Dis: 不一致性骨髓侵犯患者; Adv-Neg: 无骨髓侵犯的进展期患者

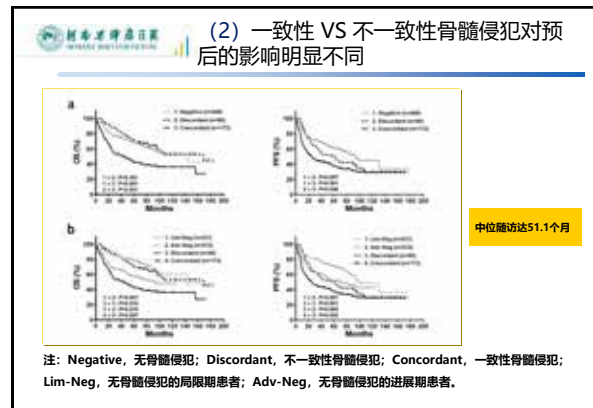
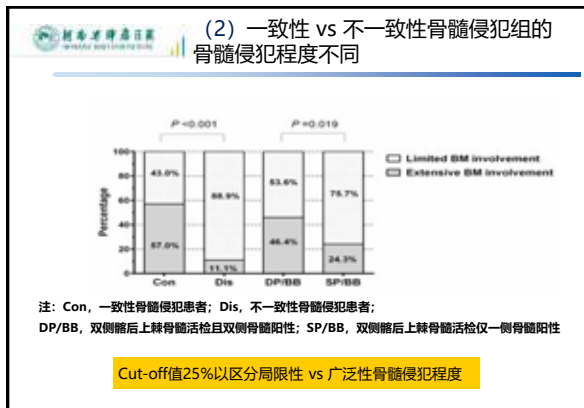


病理特征	阴性BMI (n=449) No. (%)	一致性BMI (n=173) No. (%)	不一致性BMI (n=90) No. (%)	P 值			进展期DLBCL & 阴性BMI (n=212) No. (%)	P 值
				Neg v Con	Neg v Dis	Con v Dis		
细胞起源								
生发中心	233 (53.4)	63 (51.6)	50 (83.3)	0.725	<0.001	<0.001	95 (46.3)	0.354
非生发中心	203 (46.6)	59 (48.4)	10 (16.7)				110 (53.7)	
Ki-67 指数								
≥70	283 (65.4)	91 (71.7)	30 (54.5)	0.185	0.115	0.025	143 (69.8)	0.713
<70	150 (34.6)	36 (28.3)	25 (45.5)				62 (30.2)	
CD5 表达								
阳性	17 (4.0)	25 (19.1)	6 (9.5)	<0.001	0.052	0.089	8 (3.9)	<0.001
阴性	411 (96.0)	106 (80.9)	57 (90.5)				196 (96.1)	
BCL2 表达								
阳性	247 (57.4)	92 (75.4)	40 (87.0)	<0.001	<0.001	0.104	127 (62.6)	0.017
阴性	183 (42.6)	30 (24.6)	6 (13.0)				76 (37.4)	
MYC 表达								
阳性	132 (31.3)	28 (58.3)	NA	0.001	NA	NA	70 (35.7)	0.004
阴性	290 (68.7)	20 (41.7)	NA				126 (64.3)	
BCL2/MYC双表达								
阳性	85 (19.9)	19 (31.1)	0 (0.0)	0.045	0.266	0.139	47 (23.7)	0.246
阴性	342 (80.1)	42 (68.9)	5 (100.0)				157 (79.3)	

病理特征	阴性BMI	一致性BMI	不一致性	P值			进展期DLBCL & 阴性BMI	P值
	(n=449)	(n=173)	(n=90)				(n=212)	
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	Neg v Con	Neg v Dis	Con v Dis	Adv-Neg v Con	
BCL2重排								
阳性	65 (18.5)	20 (28.6)	6 (26.1)	0.056	0.370	0.818	38 (22.8)	0.342
阴性	286 (81.5)	50 (71.4)	17 (73.9)				129 (77.2)	
MYC重排								
阳性	31 (11.0)	21 (34.4)	1 (16.7)	<0.001	0.662	0.377	17 (12.1)	<0.001
阴性	251 (89.0)	40 (65.6)	5 (83.3)				124 (87.9)	
BCL2/MYC双打击								
阳性	9 (2.6)	9 (12.9)	0 (0.0)	<0.001	0.443	0.077	4 (2.4)	0.001
阴性	336 (97.4)	61 (87.1)	22 (100.0)				161 (97.6)	
p53表达								
阳性	129 (35.1)	19 (45.2)	NA	0.193	NA	NA	64 (37.4)	0.352
阴性	239 (64.9)	23 (54.8)	NA				107 (62.6)	
TP53突变								
阳性	79 (20.8)	10 (23.3)	NA	0.707	NA	NA	40 (22.9)	0.956
阴性	301 (79.2)	33 (76.7)	NA				135 (77.1)	

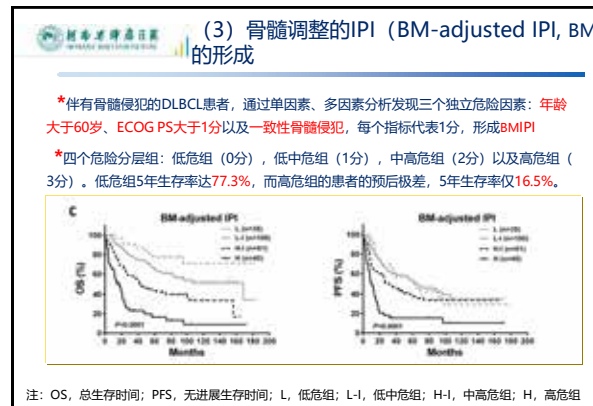
* BMI：骨髓侵犯；Con：一致性骨髓侵犯患者；Dis：不一致性骨髓侵犯患者；Adv-Neg：无骨髓侵犯的进展期患者

* BMI: 骨髓侵犯; Con: 一致性骨髓侵犯患者; Dis: 不一致性骨髓侵犯患者; Adv-Neg: 无骨髓侵犯的进展期患者



■ 一致性骨髓侵犯对预后的不良影响独立于IPI评分和COO分类

变量	PFS			OS		
	RR	95% CI	P值	RR	95% CI	P值
骨髓侵犯类型						
阴性	1			1		
一致性	1.497	1.121-1.998	0.006	1.396	1.030-1.894	0.032
不一致性	1.236	0.843-1.811	0.278	0.648	0.400-1.052	0.079
COO分类						
GCB	1			1		
Non-GCB	1.383	1.084-1.765	0.009	1.398	1.073-1.822	0.013
IPI 评分						
低 (0-1)	1			1		
中 (2-3)	1.974	1.420-2.743	<0.001	2.691	1.817-3.984	<0.001
高 (4-5)	3.114	2.122-4.571	<0.001	4.432	2.844-6.906	<0.001



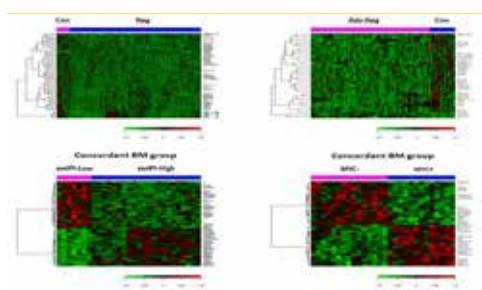
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



(4) 一致性骨髓侵犯 VS 骨髓阴性者基因表达谱 (GEP) 不同

基因功能分类	上调表达基因		下调表达基因	
	个数	代表基因	个数	代表基因
(a) Con vs Neg				
细胞代谢	11	ATP4B, TIFA, OBP11, GPC, ADH1B, JAK3B, PCNA, ACN, HBB1/HBB2, HBB	0	
信号通路、细胞周期调控	8	CAR1, PIP5K2, NTSG2, CDCTAR, KLF2, FHL1	0	
细胞外基质、黏附及细胞骨架结构	4	RND2, GPR111, PPTBBA, PRG4	0	
转录调控	5	GATA2, GTF3A, ZKSCAN, SRR, ARID2	2	PCPNA, ZKSCAN
免疫应答	3	TIRAP, CLEC4E, HP	0	
(b)Con vs Ady-Neg				
细胞代谢	4	OBP11, GPC, ADH1B, PCNA, HBB1/HBB2	0	
信号通路、细胞周期调控	3	RND2, NTSG2, FHL1	0	
细胞外基质、黏附及细胞骨架结构	8	APL2, ANCA1, KLF4, PPTBBA, RND2, KLF2, RND2	0	
转录调控	1	GATA2	2	PCPNA, ZC4H14
免疫应答	0		0	



研究结论

- DLBCL伴骨髓侵犯患者中存在强异质性，病理一致性和不一致性骨髓侵犯患者的临床特征、分子病理及预后影响均有显著差异。
- 针对伴有骨髓侵犯的DLBCL患者，我们构建的BMPI是一个简单、合理并且有效的指导预后的危险度评分。
- 伴有病理一致性骨髓侵犯的DLBCL是具有不良基因表达、高危临床病理特征以及预后差特点的一类独特的疾病亚型。



已发表文章

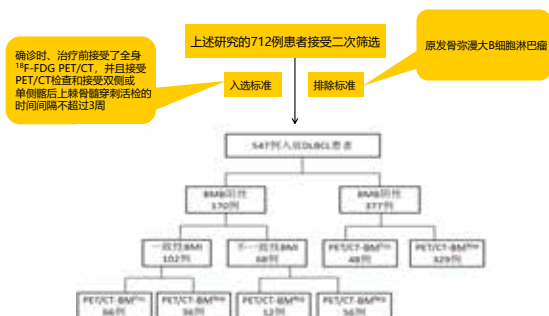


目录

- 研究背景
- DLBCL骨髓侵犯的病理特征、预后意义及发生机制
- FDG-PET/CT对DLBCL骨髓侵犯的评估及诊断
- 展望



研究方法



应用PET/CT来确认的骨髓侵犯

*Deauville 5-PS 对PET/CT中骨/骨髓部位进行结果判读。椎骨、组成骨盆各骨、胸骨、肋骨以及近端股骨和肱骨均被视为具有造血潜能的骨髓。

*PET/CT认定的无骨髓侵犯 (PET/CT-BM^{neg}) 是指上述骨/骨髓部位没有异常代谢摄取或摄取值不超过肝脏血池; PET/CT认定的有骨髓侵犯 (PET/CT-BM^{pos}) 是指上述骨/骨髓部位有异常代谢摄取且摄取值超过肝脏血池显示有代谢浓聚且排除使用了骨髓造血生长因子、严重贫血等干扰因素。

*本研究中患者的临床分期和结外受侵部位数目的确定仍以骨髓活检结果为准, PET/CT检出的骨髓侵犯仅作为研究目的进行统计分析。

统计学分析

*以BMB确认的骨髓侵犯为参照标准, PET/CT检测骨髓侵犯的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值以及假阳性率和假阴性率按如下公式来进行计算:

		BMB检测骨髓侵犯	
		阳性	阴性
PET/CT检测骨髓侵犯	阳性	a	b
	阴性	c	d

$$\text{敏感性} = \frac{a}{a+c} \times 100\%$$

$$\text{特异性} = \frac{d}{b+d} \times 100\%$$

$$\text{阳性预测值} = \frac{a}{a+b} \times 100\%$$

$$\text{阴性预测值} = \frac{d}{c+d} \times 100\%$$

$$\text{假阳性率} = \frac{b}{b+c} \times 100\%$$

$$\text{假阴性率} = \frac{c}{a+c} \times 100\%$$

研究结果 (1): PET/CT识别骨髓侵犯的表现及基线临床特征

PET/CT识别骨髓侵犯的表现

(A) PET/CT识别的弥漫型骨髓侵犯, BMB证实为病理一致性骨髓侵犯程度90%(左), 经一线治疗后获CR(右)

(B) PET/CT识别的双侧胫骨多灶型骨髓侵犯, BMB证实为病理不一致性骨髓侵犯程度30%(左), 经一线治疗后异常FDG摄取消失获CR(右)

(C) PET/CT识别的单灶型L3椎骨/骨髓侵犯, 但BMB确认为无骨髓侵犯(左), 经一线治疗后获CR(右)

Unpublished data.

根据BMB和PET/CT识别的不同骨髓状态的临床特征比较

临床特征	BM ^{pos} by BMB & PET/CT (n = 329) 1	BM ^{pos} by PET/CT & BMB (n = 48) 2	Concordant BM by BMB (n = 182) 3	Discordant BM by BMB (n = 68) 4	P值			
					1 v 2	1 v 3	1 v 4	2 v 3
年龄(岁)								
中位数	60.0	58.0	59.0	62.5	0.435	0.629	0.128	0.315
性别								
男性	190 (57.8)	31 (64.6)	52 (51.0)	41 (60.3)	0.369	0.229	0.699	0.118
女性	139 (42.2)	17 (35.4)	50 (49.0)	27 (39.7)				
ECOG PS								
ECOG PS ≥ 2	47 (15.3)	11 (23.4)	33 (32.4)	8 (11.8)	0.163	<0.001	0.455	0.266
结外侵犯部位 ≥ 1	39 (11.9)	21 (43.8)	71 (69.6)	43 (63.2)	<0.001	<0.001	<0.001	0.002
LDH 评分								
低 (0-1)	151 (47.0)	7 (14.9)	6 (5.9)	9 (13.2)	<0.001	<0.001	<0.001	0.007
中 (2-3)	138 (43.0)	32 (68.1)	54 (52.9)	44 (64.7)				
高 (4-5)	32 (10.0)	8 (17.0)	42 (41.2)	15 (22.1)				
大肿块 ≥ 1cm	97 (32.4)	17 (36.2)	36 (35.6)	17 (25.0)	0.613	0.555	0.231	0.950
LDH 评分	84 (25.5)	12 (25.0)	58 (56.9)	15 (22.1)	0.980	<0.001	0.113	<0.001

Unpublished data.

与骨髓活检及PET/CT检测骨髓双阴性组相比, 仅PET/CT识别骨髓阳性组拥有更多的进展期患者、结外受侵部位大于1, 而其余不良临床预后特征 (如升高的LDH、年龄大于60岁、PS ≥ 2分、B症状以及大肿块) 则无显著差异。

几乎所有的不良临床预后特征 (除了年龄大于60岁和大肿块) 在病理一致性骨髓侵犯组的比例都显著增加。

研究结果 (2): PET/CT识别骨髓侵犯的情况

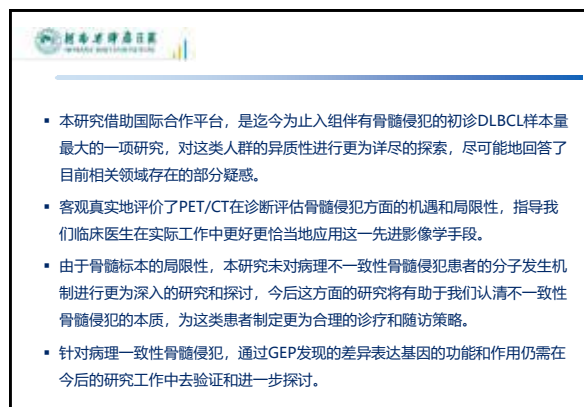
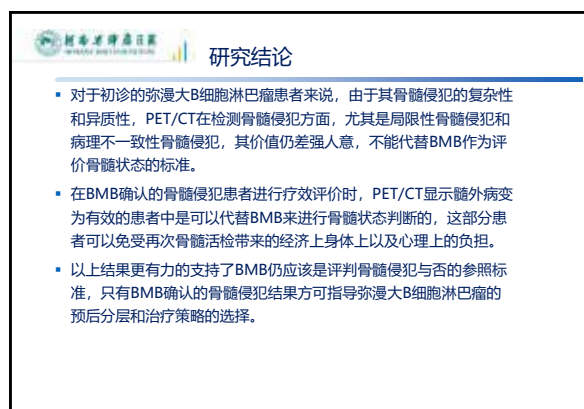
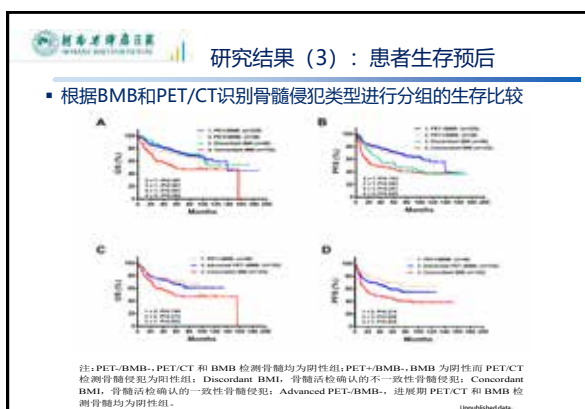
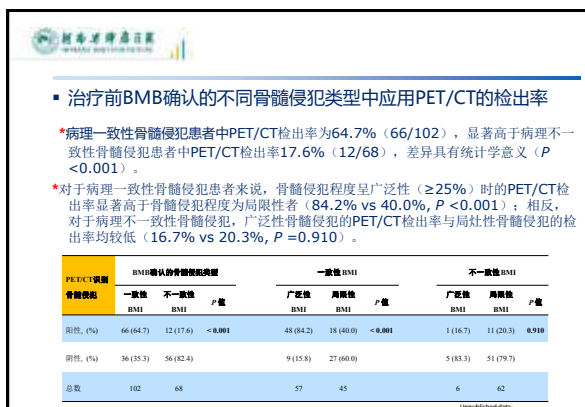
PET/CT总体识别骨髓侵犯的能力

*以BMB确认的骨髓侵犯状态为参照标准, PET/CT识别骨髓侵犯的敏感性为45.9%, 特异性为87.3%, 阳性预测值为61.9%, 阴性预测值为78.1%, 假阳性率12.7%, 假阴性率54.1%。

*PET/CT与BMB识别骨髓侵犯的一致率 (Concordant rate) 为74.4%, 不一致率 (Discordant rate) 为25.6%。

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



慢性淋巴细胞白血病的地理 异质性和中国患者管理

杨申淼
北京大学人民医院
北京大学血液病研究所

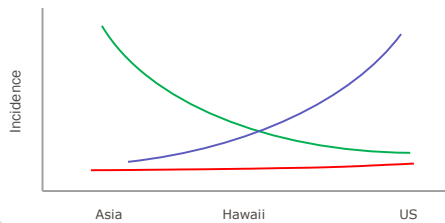
亚洲人CLL发病率低

	Relative Risk	95%CI
Europeans	1.0	
Asians	0.2	0.1, 0.2
Chinese	0.2	0.1, 0.2
Japanese	0.2	0.1, 0.2
Filipino	0.1	0.1, 0.2
Korean	0.2	0.1, 0.2

INCLL

Cally RP Leuk Res 2000

Incidence of CLL in Asians



INCLL

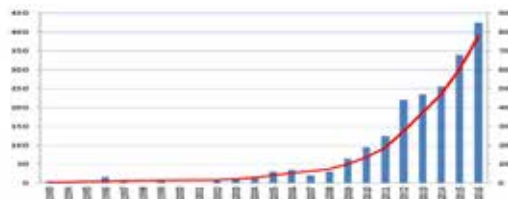
CLL在中国成为罕见疾病

Population	1.4 x 10E+10
SEER incidence	4.4 x 10E+5
Estimated N China	616,000
Observed N China	<2,000
Missing	614,000

INCLL

Yang Blood Rev 2015

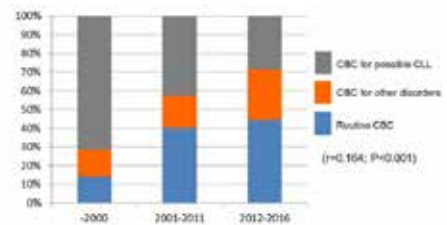
CLL在中国爆发了吗？



INCLL

Yang Leuk Res 2018

诊断率升高



INCLL

Yang Leuk Res 2018

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

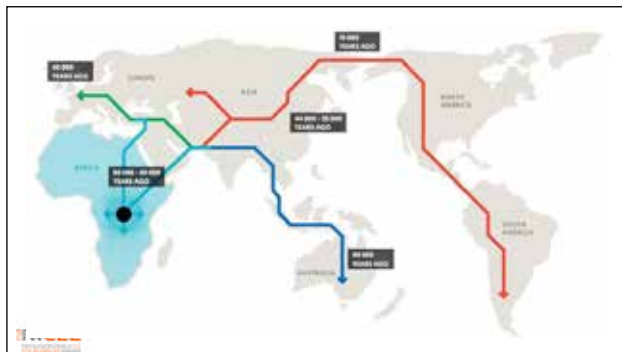
2015年国家医疗人均投入

Senegal	\$36
Kenya	\$70
Nigeria	\$97
India	\$63
China	\$426
Colombia	\$374
Ecuador	\$580
Brazil	\$780
Argentina	\$998
Uruguay	\$1,281
UK	\$4,536
US	\$9,536

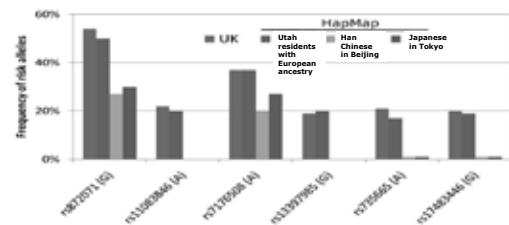


https://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_GDP_per_capita

CLL病因



SNPs



International HapMap Project Database

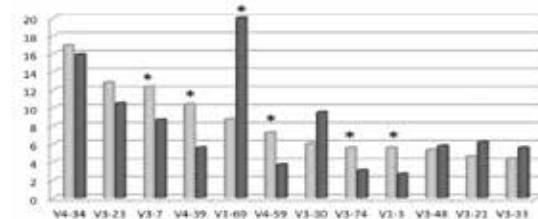
就诊时疾病特点

	Median age (y)	Stage ≥ 3 (%)	Mutated IGHV (%)	IGHV 1-69 (%)	Most frequent stereotype (#)	del(17p) (%)
Africa 35-37	56-62	63-72	NA	NA	NA	60
China 27,38-40	58-59	7-33	66-71	6%	8	13
India 41,42	59-69	35	51	5%	1	14
Latin America 43	66	19	53	12%	4	7
US/Europe 44,45	63-66	5-7	56-67	14%	1	8



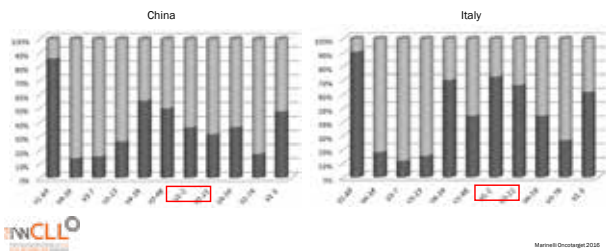
Yang et al. unpublished

IGHV 使用

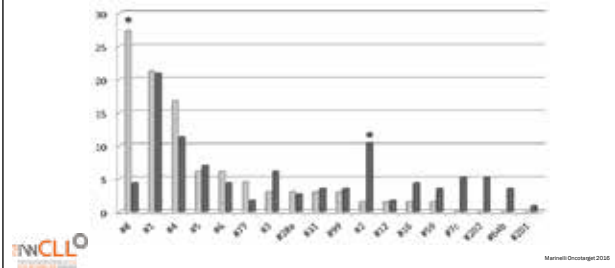


Marshall Oncotarget 2016

IGHV突变状态



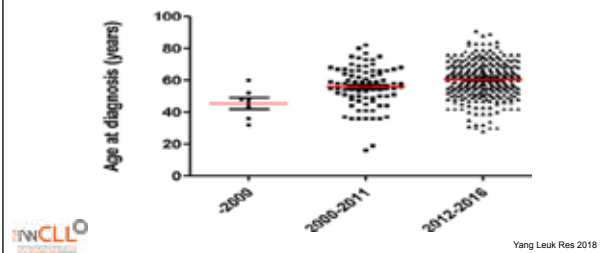
Stereotype



人口学

	Life-expectancy			Median age
	Female	Male	Both sexes	
Africa	66	62	64	20
China	80	75	78	38
India	72	69	70	27
Latin America	79	73	76	31
US	82	77	79	38
Europe	82	76	79	43

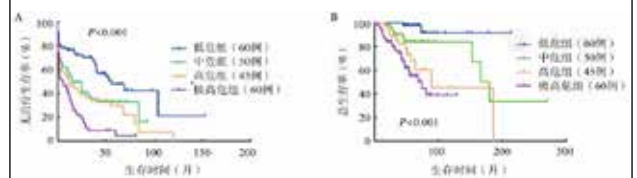
诊断年龄



细胞遗传学与突变

	Europeans	Chinese
del(11q)	20%	12%
+12	20%	22%
del(13q)	50%	48%
del(17q)	15%	13%
TP53	10-15%	15%
SF3B1	18%	5%
MYD88	3%	8%

CLL-IPI



小结

- 人类CLL的易感性具有地域多态性
- 中国CLL 与欧美CLL 具有与一致性



Thank you for your attention !



多发性骨髓瘤微小残留病的认识和应用进展

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是浆细胞的恶性肿瘤, 随着各种靶向药物以及免疫细胞等治疗手段的应用, 多发性骨髓瘤的治疗深度不断加深。为评估不断加深的疗效, 2016 年起国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 提出在传统疗效基础上需进一步采用微小残留病变 (minimal residual disease, MRD) 评估疗效。

目前, 多发性骨髓瘤的 MRD 评价的方法包括二代测序、新一代流式以及全身影像学。MRD 在多发性骨髓瘤治疗的多种临床场景 (包括 ASCT、非 ASCT、异基因移植等) 均已被证明有预后价值。与获得单次 MRD 阴性比较而言, 获得持续 MRD 阴性 (敏感度 10^{-5} , ≥ 12 月) 具有更高的预后预测价值。由于 MRD 对多发性骨髓瘤的预后有良好的预测价值, MRD 已成为 FDA 批准抗多发性骨髓瘤新药的替代终点。

MRD 可以预测多发性骨髓瘤患者的预后, 但更重要的是如何在临床实践中应用 MRD 指导临床决策, 该领域是目前多发性骨髓瘤的临床研究热点。目前的临床研究主要集中围绕以下几个问题开展:

1. 根据 MRD 阴性获得率来选择诱导化疗方案

无论高危还是标危的患者, 获得 MRD 阴性的患者预后优于未获得 MRD 阴性的患者。高危患者如获得 MRD 阴性可取得与标危患者一样较好的生存。因此, 在临床应用中对高危的患者如 17p- 的患者, 采取强有效的方案让他们获得 MRD 阴性才有可能逆转他们的不良预后。目前 MRD 阴性获得率最高的方案是 Dara+KRD 方案 (MASTER 研究), MRD 阴性率可高达 40%。

2. 诱导阶段即获得 MRD 阴性的患者是否需要早期序贯 ASCT?

IFM2009 研究显示 VRD 诱导治疗后无论是否早期序贯 ASCT, 只要获得 MRD 阴性, 均可获得较好的生存。因此, 提出对于诱导阶段即获得 MRD 阴性的患者是否可延迟 ASCT。目前正在拟开展 DETERMINATION2 研究, 对于诱导后获得 MRD 阴性的患者, 随机分组比较序贯早期移植与巩固维持治疗至疾病进展后再 ASCT 两种治疗策略对骨髓瘤患者 PFS 和 OS 的影响。该研究结果将较好的回答“是否可以对在诱导阶段即获得 MRD 阴性患者推迟 ASCT”这个临床问题。

3. 持续 MRD 阴性是否可以停止维持治疗?

如果患者持续 MRD 阴性, 是否可以停止维持治疗? 目前国际上 2 项前瞻对照研究 (GEM2014 Main trial, PERSEUS 研究) 正在尝试在 MRD 阴性持续 2 年的患者中停药。这些临床试验的结果将有助于在将来临床日常工作应用 MRD 指导维持治疗停药, MRD 指导下的停药一方面可以减轻患者的经济负担和减少毒副作用发生, 另一方面在 MRD 阴性前提下停药将尽可能减少停药后复发的风险。

4. MRD 阴转阳的临床意义

在维持治疗过程中, 获得 MRD 阴性的患者出现 MRD 转阳是否是疾病复发的先兆? 是否需要提早干预? 最近来自美国小石头城的报道显示 MRD 转阳时异常浆细胞比例占总浆细胞比例大于 20% 与疾病进展显著相关。还有两个临床研究 (PREDATOR 研究, SHORT COURSE DARA 研究) 正在尝试对于 MRD 阴转阳的患者早早期干预, 这些研究结果回答了如何识别高危的 MRD 阴转阳, 以及将回答是否需要对 MRD 阴转阳的患者进行早期干预, 逆转患者疾病复发。

综上所述, MRD 与多发性骨髓瘤患者的预后密切相关。MRD 指导临床决策是目前多发性骨髓瘤研究的热点之一。多个相关临床研究正在开展当中, MRD 是否可广泛应用于日常临床工作有待于这些临床研究的最终结果。



系统性轻链淀粉样变性诊治进展

路瑾

淀粉样变性诊疗中心
北京大学血液病研究所
国家血液病临床医学中心

目录

- 1 AL诊断的进展
- 2 AL疗效评估的进展
- 3 AL治疗的进展

诊断标准

以下全部

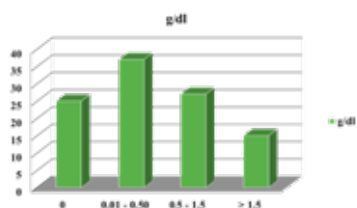
- 出现淀粉样物质沉积引起的全身症状及体征
- 淀粉样物质沉积的组织学证据（组织刚果红染色阳性或EM阳性）
- 组织中淀粉样物质沉积为轻链相关的蛋白（免疫组化或质谱证实），**对于Kappa、Lamda双阴者要染ATTR**
- 单克隆浆细胞增生的证据：M蛋白/FLC/骨髓中克隆性浆细胞

Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Mayo Clin Proc 2006;81:693-703

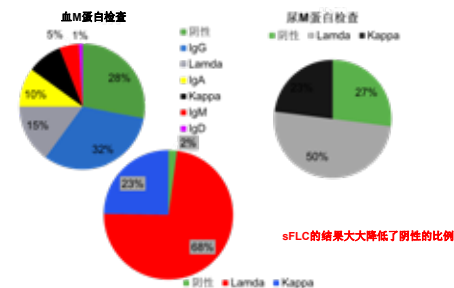
Transthyretin Amyloidosis (ATTR)

- 家族遗传（瑞典、葡萄牙、日本），在德国的发病率是10%
- TTR的不同的结构变异
 - 已发现超过60种氨基酸变异
- 症状
 - 心脏病
 - 神经病变
 - 常会腕管综合征先于心肌淀粉样变性6-8年
 - 临床表现取决于不同位点的变异
 - 年龄可能是一个触发因素
- ATTR型的淀粉样变性在使用骨示踪剂^{99m}Tc表现是高摄取，而轻链淀粉样变性是低摄取
- 治疗：肝移植

诊断时M蛋白含量



各种M蛋白检查在诊断淀粉样变性中的准确性



淀粉样变性浆细胞克隆的生物学特性

- 浆细胞负荷较低 (median 10%)，增殖指数低
- 浆细胞 > 10% 预后差 (Kouralis et al. JCO 2013;31:4391-24)

AL amyloidosis	Chromosomal aberration	Multiple myeloma
19%	gain of 1q21	53%
3%	t(4;14)	26%
11%	hyperdiploidy	45%
1.4	total aberration score	2.1
47%	t(11;14)	26%

- 在 M-Dex 方案中伴有 1q21 扩增者预后差 (Bochtler et al. Amyloid 2014;21:9-17)
- t(11;14) 比例高 (~40-60%) (warsame et al. Blood Cancer J 2015;5:e10) poor outcome with brotazomib-based regimens (Bochtler et al. JCO 2015;33:1371-8)

提高 FISH 敏感性方法: MACS-FISH c-IgFISH



磁珠分选结合 FISH



胞浆轻链免疫荧光结合 FISH

胞浆轻链(cIgA)将浆细胞染成蓝色

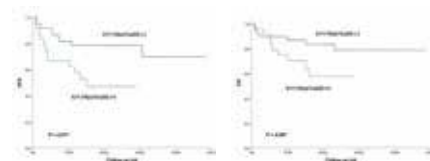
淀粉样变浆细胞比例低, MACS-FISH 相比 传统 FISH 敏感性更高

Factor	MACS-FISH N = 125	c-FISH N = 88	P
CL plasma abnormality	15.9%	11.8%	0.15
CL plasma abnormality	76.2%	70.2%	< .001
Light chain restriction	88.7%	88.7%	0.91
t(11;14) IgH/IgG	18.4%	18.2%	0.91
t(11;14) IgH/IgG	3.2%	0.3%	0.03
Deletion of 13p14	2.7%	0.3%	0.03
Deletion of 13p14	2.2%	0.2%	0.03
Deletion of 13p14	0.8%	0.1%	0.03
Quantification			
Light chain restriction	21.8% (19% - 27%)	14.8% (5 - 28%)	0.17
Amplification of 1q21	27.8% (19% - 40%)	8.8% (2 - 17.3%)	0.06
Deletion of 13p14	15.8% (10% - 24.5%)	20.2% (13 - 27.5%)	0.03
Deletion of 13p14	11.8% (7% - 19%)	11.5% (6 - 18%)	1.12
Deletion of 13p14	15.2% (10 - 21%)	17.8% (10.7% - 27%)	0.67

MACS-FISH plasma abnormality fluorescence or other hyperdiploidy c-FISH content-based immunofluorescence or other hyperdiploidy, light immunofluorescence therapy cohort

Liu Yang et al. Amyloid, 2020 Feb 5 [Epub ahead of print]

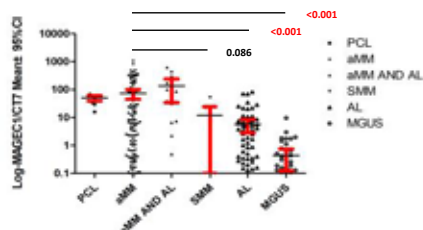
t(11;14) 是 AL 淀粉样变的不良预后因素



T (11; 14) 患者心脏室间隔增厚更常见, Mayo 2012 stage III/IV 更多见, 男性更多见 (87.5%), VGPRI 以上疗效更少 (29.4% vs 50.0%), 2 年 PFS 47.1% vs 57.8%, 2 年 OS 57.8% vs 70.6%

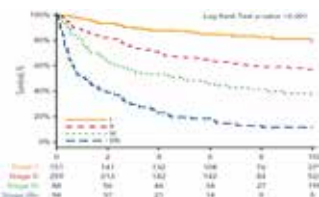
Liu Yang et al. Amyloid, 2020 Feb 5 [Epub ahead of print]

MAGE-C1/CT7 表达有差异



J Cell Mol Med. 2019; 23 (8): 5672-5678

BNP 代替 NT-ProBNP



1期: BNP < 81 pg/mL, cTNI < 0.1 ng/mL
2期: BNP > 81 pg/mL 且 cTNI > 0.1 ng/mL
3期: BNP > 81 pg/mL 且 cTNI > 0.1 ng/mL
3b期: BNP > 700 pg/mL
比例各占 25%, 44%, 15%, 16%, 中位生存期 > 12 年, 9.4 年, 4.3 年, 1 年

Lillness B et al. Blood. 2019 Jan 17;133(3):215-223.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

诊断过程中需要注意的几个点

1. 其他类型的淀粉样变性合并MGUS，不能单凭血尿的固定电泳阳性以及症状诊断
2. 对于刚果红阳性但Kappa、Lamda免疫组化双阴的患者注意染ATTR
3. 要有sFLC，分层和疗效评估都需要，SPE中M蛋白含量较低
4. 所有的淀粉样变性都会刚果红阳性，刚果红阳性以后一定要做骨髓检查，除形态学之外尚需免疫组化或者是流式细胞术（2020年第一版去掉），注意有2%的是B细胞来源，流式除了家还要染B细胞的标志
5. FISH一定要分选，否则阳性率太低，在2020NCCN指南中新设立预后分层章节
6. 老年患者加入 frail 评分
7. 评估手段中去掉了X线，脏器评估中在心脏超声中加入长轴应变

与MM在发病机制以及临床表现的异同

	骨髓瘤	AL
细胞来源	浆	98%浆、2%B
疾病本质	细胞浸润及蛋白聚集	蛋白异常折叠形成沉积
高钙血症	+	-
骨痛	+	-
骨折	+	-
髓外浆细胞瘤	+	-
高粘滞综合征	+	-
肾功能	会有急性肾衰	后期合并肾功能不全
肾脏病理	管型肾病	淀粉样变性，刚果红+
贫血	较重	较轻
贫血主要原因	浆细胞浸润、AIHA	EPO下降

与MM在实验室检查的异同

	骨髓瘤	AL
骨髓浆细胞数目	10%以上	60%患者<10%
细胞形态、流式	浆母、原幼浆、成熟浆	成熟浆
FISH	不同表达谱	
G/R显带核型分析	26%+	12%
MAGE C1 /CT7	高	低
ctDNA	高	低
血/尿M	高，Kappa和Lamda差不多比例	低，Lamda是kappa的3倍
PET-CT	常阳性	常阴性
疗效评估依赖	血或尿的M蛋白	sFLC

目录

- 1 AL诊断的进展
- 2 AL疗效评估的进展
- 3 AL治疗的进展

血液学疗效评价

缓解程度	标准
完全缓解 (CR)	轻链绝对值及比值正常，血/尿免疫固定电泳阴性 (Palladini 2012 JCO: 在获得游离轻链比值正常的患者没有1例出现骨髓中浆细胞>5%，所以他认为是没有必要做骨穿)
非常好的部分缓解 (VGPR)	dFLC下降至<40mg/L
部分缓解 (PR)	dFLC下降>50%
微小缓解 (MR) (对于<50, >50mg/L)	dFLC下降>10mg/L
无反应	未达到PR
进展	若达到CR，可检测到M蛋白或轻链比值异常（轻链绝对值必须翻倍） 若达到PR，血M蛋白增加50%至>0.5g/dl或尿M蛋白增加50%至>200mg/d（必须出现可见的峰）或轻链增加50%至>100mg/L

系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南. 中华医学杂志2016, 96 (44): 3540-3548

脏器疗效评价 (MRC和NCCN有差别)

器官	缓解	进展
心脏 (两个指南一样)	NT-proBNP下降 (对于基线 ≥ 650mg/L 的患者, 下降>30%且>300mg/L) 或NYHA分级改善 (基线NYHA分级为3级或4级的患者, 分级下降≥2)	NT-proBNP升高 (>30%且>300mg/L) 或肌钙蛋白升高 (≥33%) 或血红蛋白下降 (≥10%)
肾	尿蛋白定量下降达50%或降至0.5g/d (30%) 以内 (治疗前尿蛋白定量需>0.5g/d)。肌酐和肌酐清除率相较于基线恶化<25%	尿蛋白定量增加50% (至少1g/d) 或肌酐或肌酐清除率相较于基线恶化>25% (只有肌酐清除率, 没有尿蛋白)
肝	碱性磷酸酶下降50%以上。肝减小至少2cm (只有ALP的标准没有肝脏大小标准)	碱性磷酸酶升高50%以上
外周神经	肌电图提示神经传导速率改善	肌电图或神经传导速率提示病进展

括号内的是NCCN标准

系统性轻链型淀粉样变性诊断和治疗指南. 中华医学杂志2016, 96 (44): 3540-3548



脏器缓解的分级标准

心脏:

- PR: 是指NT-ProBNP下降30%-59%,
- VGPR: 下降≥60% reduction
- CR: NT-proBNP < 450 pg/mL,
- 在肾脏进展 (定义为eGFR下降25%, 肌酐升高0.5mg/dl) 的患者不使用NT-ProBNP进行疗效评估, 因为它经过肾脏代谢, 在使用IMiDs的患者出现NT-ProBNP进展和稳定的患者预后差不多, 所以可能有药物引起的NT-ProBNP升高的可能性 (估计是肾脏损伤引起的蓄积升高)
- IVS是否减少2mm并不影响生存, 所以把室间隔的疗效评价标准去掉

肾脏:

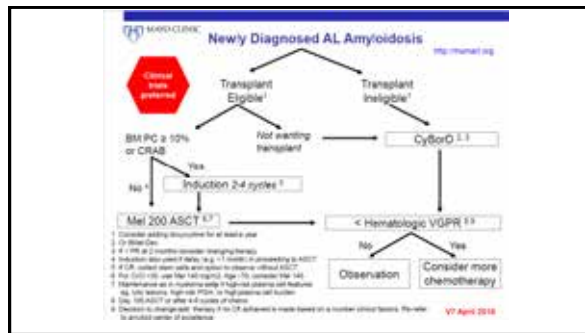
- PR: 尿蛋白减少30% to 59%,
- VGPR 尿蛋白减少≥60%,
- CR为24小时尿蛋白≤200 mg

目录

1 AL诊断的进展

2 AL疗效评估的进展

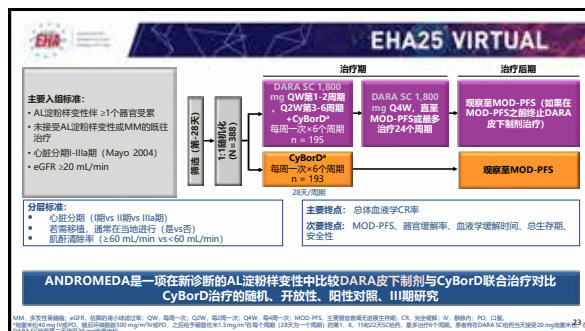
3 AL治疗的进展



EHA25 VIRTUAL

Subcutaneous Daratumumab + Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (CyBORd) in Patients With Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: Primary Results From the Phase 3 ANDROMEDA Study

Eladath Kadirvelu, Giovanni Palladini, Monica C. Mirones, Ashraf D. Wehbeh, Amal Jaccari, Han C. Lee, Valsari Sanchirawala, Simon Gibb, Peter Moller, Christopher P. Verma, Jin Li, Stefan Gekhtman, Anshu L. Gati, Farah Soudki, R. Khayim Kim, M. Teresa Olvera, M. Murali Reddy, Edward Libby, Jason Valeri, Vania Hungria, Sandy W. Wong, Michael Rosenzweig, Harish Ramani, Dominique Chavanne, Sebastian Ahmed, Xunshuang Tian, Xiang Qiu, Sandra Y. Wang, Brenda Truong, Jordan M. Schacter, Brandon M. Weiss, Jessica Vermeulen, Giuseppe Martin, Raymond L. Comenzo



人口统计学和基线特征

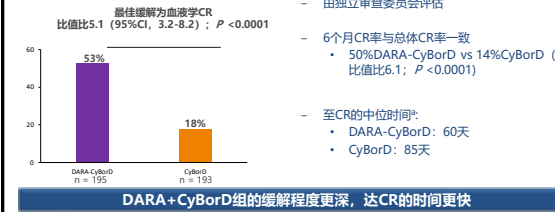
特征	DARA-CyBORd (n=195)	CyBORd (n=193)	特征	DARA-CyBORd (n=195)	CyBORd (n=193)
年龄, 岁	62 (24-87)	64 (25-86)	既往治疗, %	21 (10)	2 (1.0)
性别, %	45	50	中位年龄 (范围)	66	66
人种, %	55	61	心脏分期	72	71
白色	77	74	I	69	68
黑人/非裔美国人	3	4	IIa	8	8
未知	4	3	IIb	65	63
ECOG性能状态评分, %			心脏分期, %		
0	46	37	I	24	22
1	44	55	II	38	42
2	10	8	IIa	36	33
AL类型, %			IIb	1	3
I	81	77	肾脏分期, %		
II	18	23	N	193	193
肾脏分期, 天			I	55	52
中位值 (范围)	48 (9-1,611)	43 (5-1,302)	II	35	38
基线eGFR, mL/min	200 (2-4,749)	186 (1-9,993)	III	10	9

两组的人口统计学和基线特征均衡

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

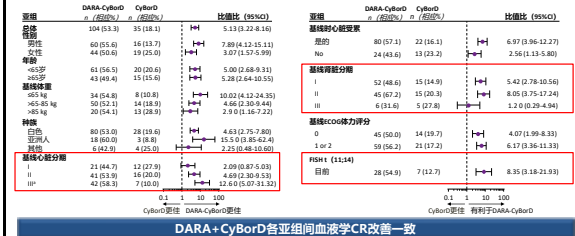
主要终点：血液学CR



CI: 置信区间; F.U.C.: 血液学缓解; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

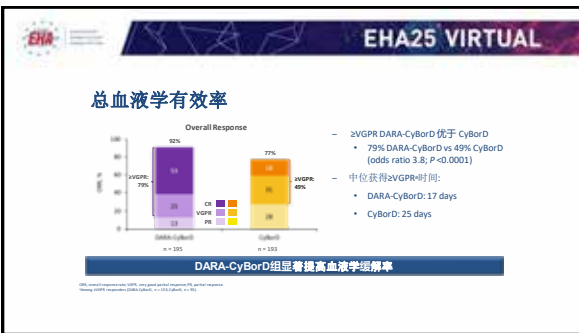
25

亚组分析：血液学CR率



HR: 比值比; F.U.C.: 血液学缓解; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

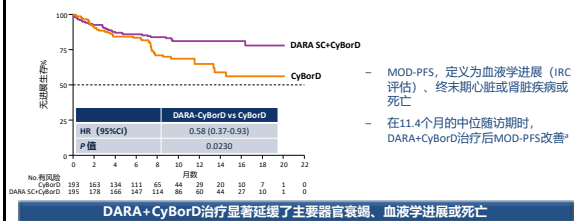
26



HR: 比值比; F.U.C.: 血液学缓解; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

27

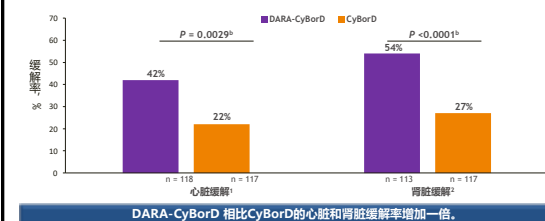
主要器官衰竭无进展生存期 (MOD-PFS)



HR: 比值比; F.U.C.: 血液学缓解; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

28

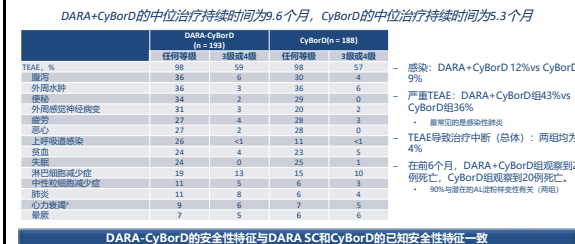
6个月时器官缓解率^a



HR: 比值比; F.U.C.: 血液学缓解; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

29

安全性：最常见的任何级别 (≥25%) 和3级或4级 (5%) TEAE



TEAE: 任何等级的不良事件; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193; 血液学缓解率: DARA+CyBorD vs CyBorD, n=194; CyBorD, n=193

30

全身给药相关反应(ARR)和局部注射部位反应(ISR)

系统性的给药相关反应 (ARR) 和注射部位反应 (ISR) 结果

- 14例 (7%) 患者发生系统性ARR
 - 所有全身性ARR均为1级或 2级
 - 至全身性ARR发生的中位时间为1.3小时 (范围: 0.17-7.3)
 - 绝大多数系统性ARR发生在第一次给药
- 局部ISR:
 - DARA-CyBorD: 54例 (28%) 患者
 - CyBorD: 45 (24%) 例患者
- DARA+CyBorD组共计21例 (11%) 患者出现与DARA相关的ISR,
 - DARA+CyBorD的所有ISR均为1或 2级

发生于>1例患者的全身性ARR, n (%)	DARA-CyBorD (n = 193)
寒战	3 (2)
发热	3 (2)
头痛	2 (1)
恶心	2 (1)

发生于>1例患者的DARA相关ISR, n (%)	DARA-CyBorD (n = 193)
红斑	10 (5)
注射部位疼痛	6(3)
输注部位疼痛	2 (1)

观察到的全身ARR和局部ISR的发生率较低

ARR (Administration-related Reaction) 和 ISR (Injection-site Reaction) 发生率较低

31



2020 ASCO及EHA 会议 淋巴瘤领域研究进展

刘澎 复旦大学附属中山医院
2020.8.15



01 惰性非霍奇金淋巴瘤治疗进展

评估BR、R-CHOP/CHOEP与北欧MCL2方案治疗MCL的长期生存结果

— 基于真实世界研究

研究结论

- 研究证实对于初诊MCL患者，移植巩固治疗前使用BR或强免疫化疗（MCL-2方案）优于R-CHOP/CHOEP。
- 对于未来真实世界数据的分析，建议结合合并症、疾病分子生物学特征和复发时治疗策略等进行长期疗效评估，以更深入地了解并改善MCL患者的预后。

BR一线治疗华氏巨球蛋白血症：更深反应、更长生存

— 国际、多中心、回顾性队列分析

研究结论

- BR一线治疗WM患者，能获得更深的反应及更长的PFS；
- WM患者治疗过程中，更深的反应（≥MR）与更长的PFS正相关；
- 本研究证实了BR一线治疗WM患者的有效性，同时苯达莫司汀总剂量≥800mg/m²能使患者达到更深反应及更持久的缓解。

阿卡替尼 vs IdR或BR治疗难治复发CLL

— ASCEND最终试验结果

研究结论

- 阿卡替尼治疗可延长患者的中位PFS（尚未达到 vs 16.8个月；HR 0.31，P < 0.0001）。
- 与IdR组相比，阿卡替尼组与BR组因不良事件引起的停药发生率较低，耐受性更好。

PET-CT在FL一线免疫化疗中的预后意义

-GALLIUM研究长期随访试验结果

研究结论

- 6年多的随访研究证实，FL一线免疫化疗，获得PET-CT-CMR是延长PFS和OS的早期和重要的预后因素。

惰性非霍奇金淋巴瘤治疗进展

小结

初治患者治疗

- 对于初诊MCL患者，移植巩固治疗前使用BR或强免疫化疗（MCL-2方案）优于R-CHOP/CHOEP。
- BR一线治疗WM患者，能获得更深的反应及更长的PFS。
- FL一线免疫化疗，获得PET-CT-CMR是延长PFS和OS的早期和重要的预后因素。

复发患者治疗

- 对于R/R 1-3a级FL、MZL的患者，R2方案是安全有效的方案。
- BR组与阿卡替尼组治疗R/R CLL安全性较好，阿卡替尼可显著延长患者PFS获益。

02 侵袭性非霍奇金淋巴瘤治疗进展

CHOP样方案治疗早期PTCL患者的临床结局

基于北欧洲淋巴瘤流行病学小组251例患者的人群研究

研究结论

- 该研究是迄今为止报道的关于局限期结内PTCL的最大样本量研究；
- 研究结果显示，PTCLs患者预后明显劣于侵袭性B细胞淋巴瘤患者；
- 采用CHOP/CHOP样+（-）放疗方案治疗，5年的无进展生存率约为50%，可通过该治疗方案获益。

2020EHA, oral, 1275. Outcome of limited stage peripheral T cell lymphoma after CHOP/CHOP therapy: a population based study of 251 patients from the NOESIC lymphoma epidemiology group

早期结外NK/T细胞淋巴瘤的治疗

PGEMOX方案与EPOCHL方案对比的多中心回顾性研究

研究结论

- 该回顾性研究表明，相较于EPOCHL方案，P-GemOx方案治疗早期ENKTCL患者在短期疗效、长期生存及安全性方面均更有优势。
- 推荐P-GemOx联合RT作为早期ENKTCL的标准治疗方案，并且不必采用更多强化治疗来进一步改善预后。

侵袭性非霍奇金淋巴瘤治疗进展

小结

侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤

- Pola-BR是有前景的治疗方案，可用于经2线治疗后的R/R侵袭性B-NHL，可能受，也可作为桥接治疗方案，以进一步巩固治疗。
- 来那度胺联合方案用于侵袭性B细胞淋巴瘤，安全有效，是未来值得探索的研究方向。

外周T细胞淋巴瘤

- PTCLs患者预后明显劣于侵袭性B细胞淋巴瘤患者，采用CHOP/CHOP样+（-）放疗方案治疗，5年的无进展生存率约为50%。
- 在PTCLs治疗领域缺乏标准治疗方案，不断涌现的新的治疗方案令人兴奋，但仍需接受临床应用的检验。

结外NK/T细胞淋巴瘤

- P-GemOx方案较EPOCHL方案治疗早期ENKTCL患者在短期疗效、长期生存及安全性方面均更有优势。

03 总结

总结

- **惰性非霍奇金淋巴瘤**
 - 对于初治患者，苯达莫司汀联合CD20单抗及其他药物，均具有较好的治疗效果及安全性；
 - 对于复发患者，可考虑R2方案或联合新型药物治疗，如阿卡替尼等。
- **侵袭性非霍奇金淋巴瘤**
 - 对于侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤，来那度胺联合方案安全有效，BR联合新型药物（Pola等）具有较好的疗效，是未来值得探索的研究方向；
 - 对于T细胞淋巴瘤，尚无标准治疗方案，CHOP/CHOP样+（-）放疗一线治疗，50%患者可能治愈；
 - 对于NK/T细胞淋巴瘤早期患者，考虑强化治疗方案。

感谢聆听！

滤泡淋巴瘤的一线治疗选择

北京大学人民医院
杨申淼

2020年8月15日

本资料仅代表个人观点，旨在促进学术信息的沟通和交流。处方请参考国家
食品药品监督管理局批准的药品说明书。仅供医疗卫生专业人士参考。

P-MAR-2020.08-038 Valid Until 2022.08

01 概述

02 FL一线分层治疗

03 未满足的临床需求

04 FL的维持治疗

05 总结

目录

01 概述

02 FL一线分层治疗

03 未满足的临床需求

04 FL的维持治疗

05 总结

目录

滤泡性淋巴瘤概述

- FL来源于生发中心B细胞，85%的患者14号和18号染色体之间发生易位，t(14;18)导致Bcl-2基因突变的淋巴细胞在淋巴结增殖，呈密集“滤泡”生长方式

- ✓ 中位诊断年龄为59岁¹
- ✓ 高加索人比黑人和亚洲人更常见¹
- ✓ 无明显性别差异¹，男女 1:1.18
- ✓ 30-40%的FL转化为侵袭性的DLBCL，每年转化率约为3%³

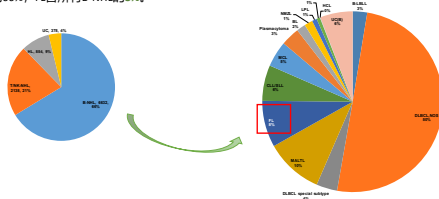
5年生存率 (2009-2013)²
88.4%

中位生存 ~ 18年⁴

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin. 2019;129(1):1-41.
2. Cancer Stat Facts: NHL - Follicular lymphoma. GIST. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl07b.htm>
3. Kvaloyden K, et al. Lymphoma. StatPearls Publishing; 2019.
4. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. CA Cancer J Clin. 2003;53(1):5-26.

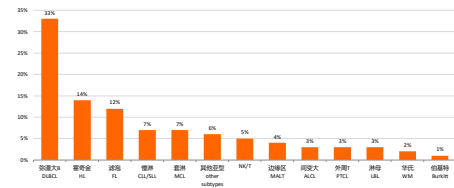
中国FL的流行病学

我国2011年一项由24个中心联合进行、共收集10002例病例样本的分析报告：B-NHL占所有淋巴瘤的66%，FL占所有B-NHL的8%。



中国患者调查显示的FL流行病学数据

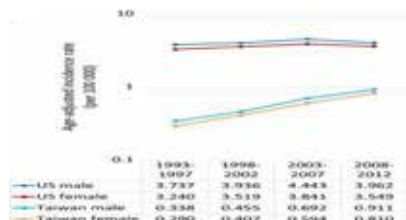
接受调查的患者病理亚型众多，占比最多的前三位亚型是弥漫大B (33%)、霍奇金 (14%)、滤泡 (12%)



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

FL发病率存在东西方差异



1993-2012年中国台湾和美国白人FL发病率比较

滤泡性淋巴瘤WHO分级

根据每高倍视野(HFP)中心母细胞的数量将滤泡性淋巴瘤(FL)分为三级



滤泡1级
中心母细胞0-5个/HFP
0-25%



滤泡2级
中心母细胞6-15个/HFP
6-10%



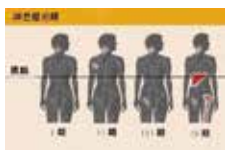
滤泡3级
中心母细胞>15个/HFP
>10%

*高倍视野: 10x目镜+40x物镜, 总放大倍数为400倍

中国滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FLIPI)研究组. 中华血液学杂志. 2015; 36(12): 843-848. DOI: 10.3760/cjhl.issn.0366-2209.2015.12.012

分期: 参照2014年Lugano分期标准

局限期	
I期	仅累及单一淋巴结区域(I), 或仅及单一结外器官不伴有淋巴结受累(IE)
II期	累及≥2个淋巴结区域, 但均在膈肌同侧(II), 可伴有同侧淋巴结引流区域的局限性结外病变受累(IIIE) (例如: 甲状腺受累伴颈部淋巴结受累, 或从脾淋巴结受累直接延伸至脾脏受累)
II期大包块*	II期伴有大包块者
进展期	
III期	累及膈肌上下淋巴结区域, 或累及膈上淋巴结+脾受累(IIIS)
IV期	累及淋巴结引流区域之外的结外器官(IV)



滤泡性淋巴瘤国际预后指数

参数	FLIPI 1	FLIPI 2
受累淋巴结数目	≥5	最大淋巴结直径>6cm
年龄	≥60岁	≥60岁
血清学指标	LDH>ULN (正常上限)	β2微球蛋白大于正常值
分期	晚期 (Ann Arbor分期III-IV)	骨髓受累
血红蛋白水平	<12g/dl	<12g/dl

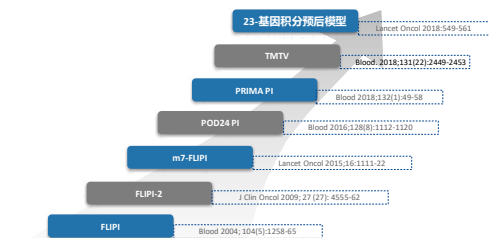
低危: 0-1; 中危: 2; 高危: 3-5

NoLASH:

Number of Nodal areas
LDH
Age
Stage
Hemoglobin level

- FLIPI-1是利妥昔单抗前时代的预后指数, 是回顾性研究得出的结论
- FLIPI-2是利妥昔单抗时代的预后指数, 是前瞻性研究获得, 由于使用时间短、病例数少, 还需要进一步临床验证
- 通常FLIPI-1用于判断OS更佳, 而FLIPI-2更适用于PFS分析

目前预后评分系统



GELF肿瘤负荷标准

(满足一条即可判断为具有较高肿瘤负荷)

淋巴结受累	至少2个淋巴结受累, 且每个直径≥2cm
巨大肿块	任意结内或结外实体瘤直径>7cm
B症状	<10°C以上不明原因发热 · 盗汗 · 在6个月内以体重无放下降>10%
体征指标异常	脾脏肿大, 胸腔积液或腹水或者存在终末器官损害风险
血相指标异常	血细胞减少(白细胞<3.0×10 ⁹ /L和/或血小板<100×10 ⁹ /L; 贫血(男性血红蛋白<5.0×10 ⁹ /L)

由滤泡性淋巴瘤研究组(GELF)提出的一系列标准, 符合其中一项即可视为肿瘤负荷较高, 该标准在较大程度上与治疗指征一致



晚期患者的治疗指征

- 对于II期伴有腹部包块和III-IV期滤泡性淋巴瘤患者，NCCN和中国指南给出的治疗指征如下

治疗指征	临床表现
B症状	38°C以上不明原因发热；夜间盗汗；6个月内体重无下降>10%
异常体征	出现脾脏肿大，胸腔积液，腹水等
重要器官损伤	重要器官受累，导致器官功能损伤
血液指标	白细胞减少 [WBC<1.0×10 ⁹ /L和(或)PLT<100×10 ⁹ /L]； 白血病表现(恶性细胞>5.0×10 ⁹ /L)；LDH高于正常值；HGB<120g/L； β2微球蛋白≥3mg/L
巨大肿块	3个肿块直径均≥5cm或一个肿块直径≥7cm(Ann Arbor分期III-IV期患者)
持续肿瘤进展	2-3个月内肿块增大20%-30%，6个月内肿块增大≥50%

符合临床研究实验入选标准(根据临床试验具体要求确定)
以上治疗指征中的任意一项时建议给予治疗

- ESMO指南指出：晚期FL患者的治疗仅当有症状时才开始，包括B症状，造血系统损伤，包块疾病，重要器官损害，腹水，胸腔积液，或快速肿瘤进展

01 概述

02 FL一线分层治疗

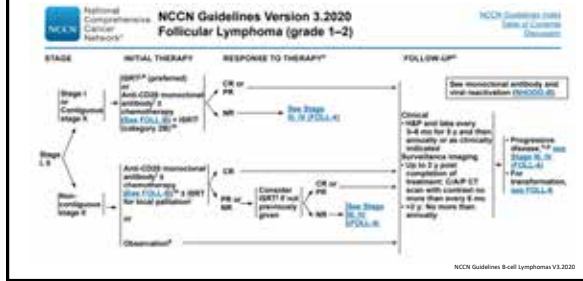
03 未满足的临床需求

04 FL的维持治疗

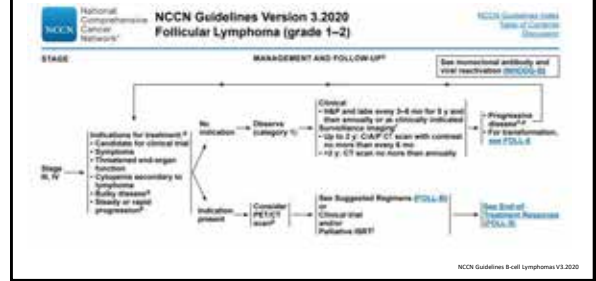
05 总结

目录

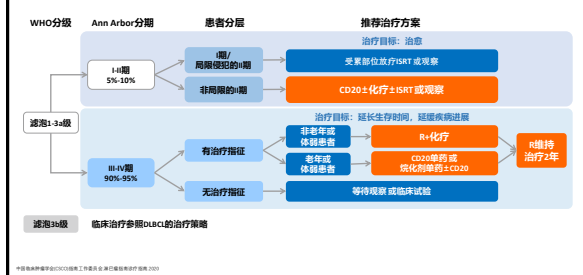
I、II期FL治疗选择



III、IV期FL治疗选择



初治滤泡性淋巴瘤的分层治疗策略



FL 1-3a级一线免疫化疗方案

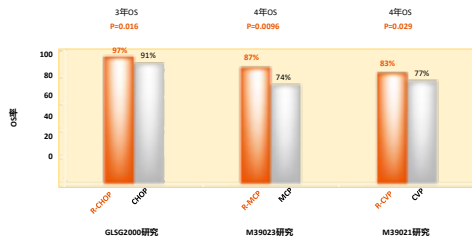
分期	I级专家推荐	II级专家推荐
一线治疗	R-CHOP (I类证据) R-CVP (I类证据) 苯达莫司汀+利妥昔单抗 (I类证据)	CHOP/CVP/苯达莫司汀+新型CD20单抗 (2A类证据) CD20(低肿瘤负荷) (2A类证据) 苯达莫司汀+CD20 (2A类证据)
老年或体弱患者的 一线治疗	CD20 ^a (优选) (2A类证据)	依佐昔单抗+利妥昔单抗 (2A类证据)
一线维持 巩固治疗	利妥昔单抗 ^b (I类证据) (初诊时表现为高肿瘤负荷)	利妥昔单抗 ^b (2A类证据)

注：a. 利妥昔单抗 1275mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次。
b. 利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次；或利妥昔单抗 375mg/m²，每周1次，连用4次。

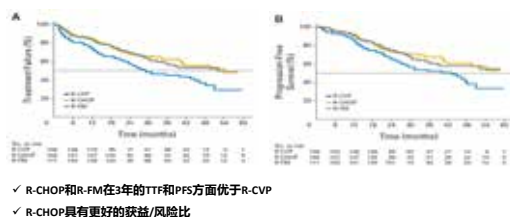
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

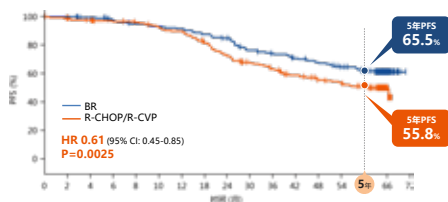
利妥昔单抗+化疗：优于单纯化疗



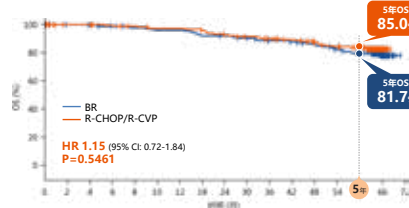
FOLL05研究：R-CHOP vs. R-CVP vs. R-FM (N = 504)



BRIGHT研究5年随访：BR vs. R-CHOP/R-CVP PFS有获益，降低疾病进展风险39%



BR vs. R-CHOP/CVP一线治疗，5年OS相当



小结

- 初治滤泡性淋巴瘤患者根据分级分期、GELF肿瘤负荷、治疗指征等确定分层治疗策略
- FL一线治疗方案的选择
 - GLSG2000、M39023及M39021研究表明利妥昔单抗+化疗优于单纯化疗
 - FOLL05研究：R-CHOP方案优于R-FM、R-CVP
 - BRIGHT研究显示BR方案与R-CHOP/CVP生存获益相当，BR组PFS、EFS、DOR有优势

01 概述

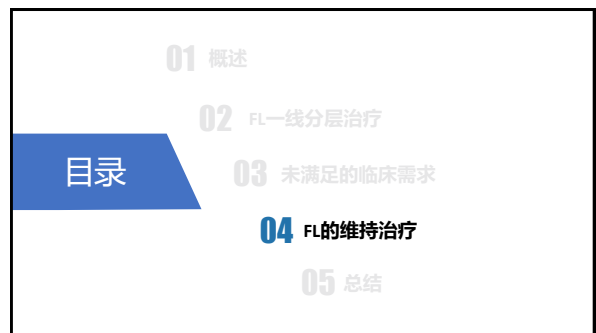
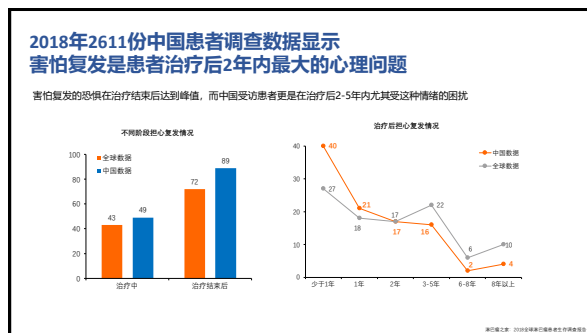
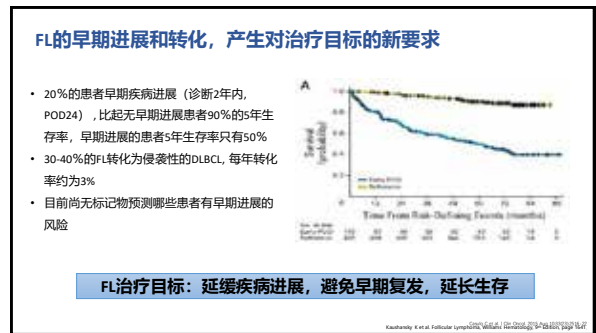
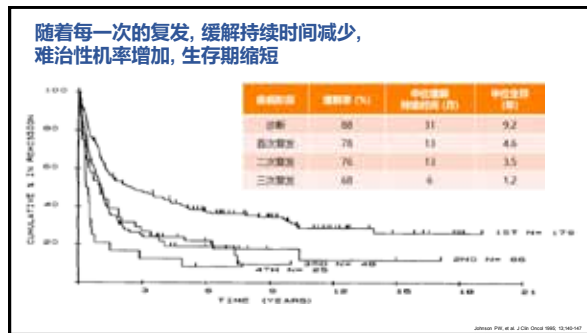
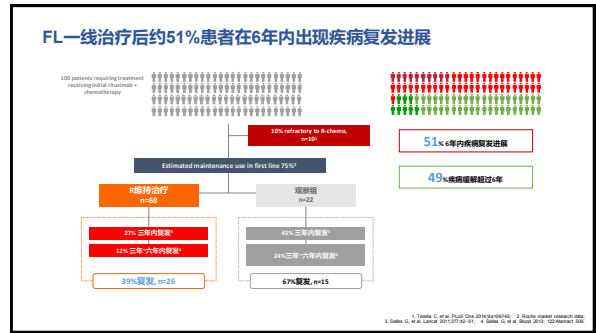
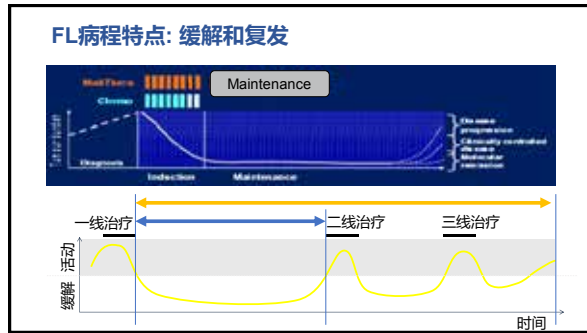
02 FL一线分层治疗

目录

03 未满足的临床需求

04 FL的维持治疗

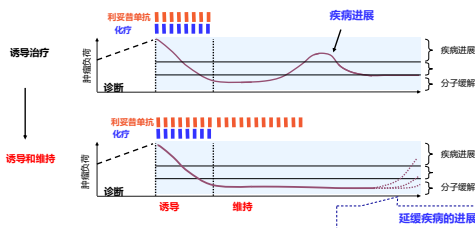
05 总结



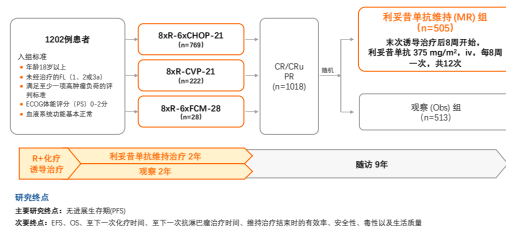
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

通过维持治疗提高缓解深度，延缓疾病进展

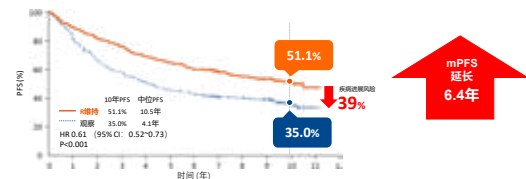


MO18264 (PRIMA) 一项随机III期国际协作研究

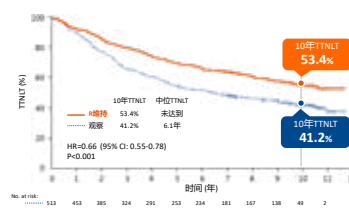


PRIMA研究：一线FL维持治疗PFS显著延长

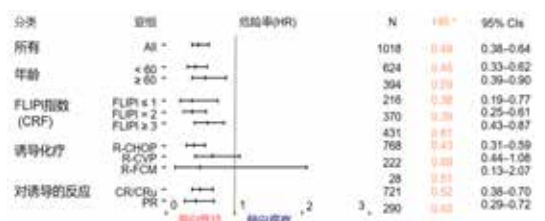
- 随访10年后，利妥昔单抗维持治疗组的PFS显著长于观察组 (10.5年 vs. 4.1年, $P < 0.001$; HR=0.61, 95%CI 0.52-0.73)
- R维持组10年有51.1%的患者仍未进展 (观察组为35%)



PRIMA研究：一线维持治疗后超过一半的患者10年不需要新的淋巴瘤治疗



在被评价的重要亚组中R维持治疗均显示出益处



最终的安全性结果

未发现新的安全性信号，利妥昔单抗维持治疗的安全性特征与已知安全性特征一致

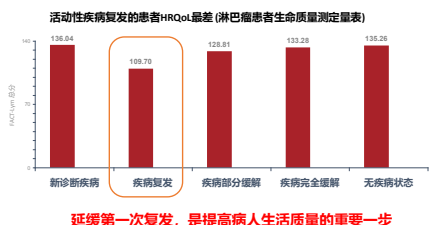
安全性参数	观察组 N=508	利妥昔单抗维持组 N=501
不良事件 (包括3-5级毒副作用、2-5级感染和严重AE)	194 (38%)	285 (57%)
3/4级不良事件	86 (17%)	122 (24%) *
严重不良事件	68 (13%)	106 (21%)
总死亡例数 (%)	83 (16%)	84 (17%)
5级AE	3 (<1%)	8 (2%)

*差异主要表现在中性粒细胞减少和感染

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

R维持治疗显著提高FL患者的PFS，
极大地改善了患者的生活质量



2020年CSCO淋巴瘤诊疗指南推荐

分层	I级专家推荐	II级专家推荐
一线治疗	R-CHOP (1类证据)	CHOP/CVP/苯达莫司汀+新型CD20单抗 (2A类证据)
	R-CVP (1类证据)	CD20(低肿瘤负荷) (2A类证据)
	苯达莫司汀+利妥昔单抗 (1类证据)	来那度胺+CD20 (2A类证据)
老年或体弱患者的一线治疗	CD20 ^a (优选) (2A类证据)	烷化剂替利+利妥昔单抗 (2A类证据)
一线维持或巩固治疗	利妥昔单抗 ^c (1类证据) (初诊时表现为高肿瘤负荷)	利妥昔单抗 ^c (2A类证据)

注：a. 利妥昔单抗 (375mg/m², 每周1次，连用4次，停药2周，再行第5次治疗)；b. 烷化剂替利：苯达莫司汀或苯氯胺；c. 利妥昔单抗：375mg/m², 每周1次，持续2年维持治疗；d. 如果初诊时为老年或体弱患者，给予利妥昔单抗375mg/m², 每周1次，连用4次巩固治疗。

小结

- 在FL治疗中延缓第一次复发是提高患者生活质量的重要一步
- MO18264 (PRIMA)、ECOG E1496研究结果证明了利妥昔单抗在FL维持治疗中的有效性和安全性
- 国内外权威指南均推荐初治滤泡性淋巴瘤患者诱导治疗后，给予利妥昔单抗 375mg/m²，每8周一次，持续2年维持治疗

总结

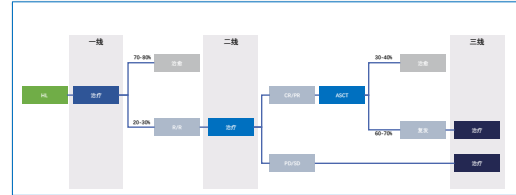
- FL发病率占到B-NHL的8%
- 目前FL的治疗目标主要是：延缓疾病进展，避免早期复发，延长生存
- 根据分级分期、GELF肿瘤负荷、治疗指征等确定FL的分层治疗策略
- 含利妥昔单抗的方案是FL一线诱导及维持治疗的标准治疗

谢谢！

霍奇金淋巴瘤一线治疗失败选择: PD1抑制剂

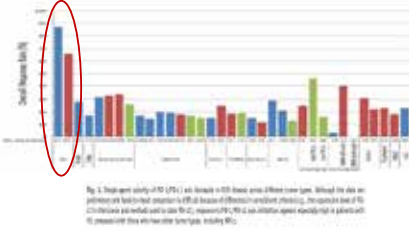
赵东陆
哈尔滨血液病肿瘤研究所

HL治疗概况



• 远期不良反应发生率高，如二次肿瘤，心脏毒性等。因此临床上需要低毒高效的药物来治疗这些患者。

PD-1 inhibitors monotherapy 单药：各种类型肿瘤最佳的缓解率

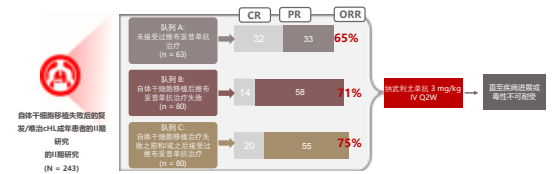


CheckMate 205: 纳武利尤单抗治疗复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤

主要终点: 总缓解率 (ORR)

次要终点: 缓解率 (response), 缓解持续时间 (DoR), 无进展生存期 (PFS), 总生存期 (OS), 安全性 (safety)

总ORR达71%，总CR达21%，事后分析中，有无BV给药的缓解率相似

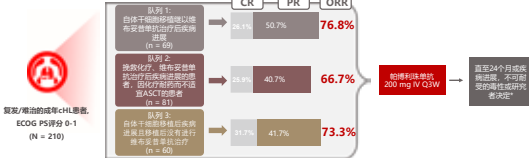


KEYNOTE-087: 帕博利珠单抗治疗复发/难治性经典型霍奇金淋巴瘤

主要终点: 总缓解率 (ORR, 独立审查委员会评估)

次要终点: 总缓解率 (ORR, 研究者评估), 缓解期 (DoR), 无进展生存期 (PFS), 总生存期 (OS)

总ORR达71.9%，总CR达27.6%



*在实现完全缓解后，患者接受不低于2剂量的帕博利珠单抗，并可在6个月内完全停药

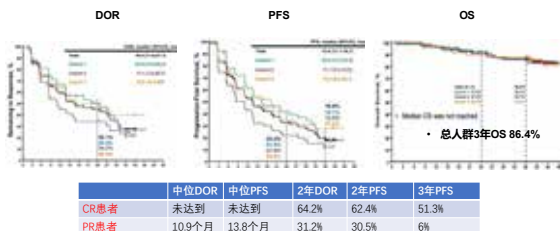
2019年ASH Keynote-087 3年随访: ORR 71%, CR 27.6%

	Total Population N = 210	Cohort 1 Progressed After ASCT and Subsequent BV n = 69	Cohort 2 Salvage Chemotherapy Failed, Ineligible for ASCT, and BV Failed n = 81	Cohort 3 ASCT Failed and No Subsequent BV n = 60
ORR, % (95% CI)	71.9 (64.3-77.6)	78.3 (66.7-87.3)	64.2 (52.8-74.6)	71.7 (58.6-82.5)
Best Response, n (%)				
CR	58 (27.6)	18 (26.1)	21 (25.9)	19 (31.7)
PR	91 (43.3)	36 (52.2)	31 (38.3)	24 (40.0)
SD	23 (11.0)	8 (11.6)	8 (9.9)	7 (11.7)
PD	34 (16.2)	5 (7.2)	19 (23.5)	10 (16.7)
No assessment	4 (1.9)	2 (2.9)	2 (2.5)	0 (0)

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

Keynote-087 3年随访: 中位DOR 16.6个月, PFS 13.6个月, OS未达到



安全性

	Total Population N = 278 n (%)	Total Population N = 278 n (%)	
Any-grade TRAE	103 (37.1)	Grade 3+ TRAEs	27 (12.3)
TRAEs ≥5%		Grade 3+ TRAEs in 12 patients	
甲状腺功能减退	30 (14.3)	中性粒细胞减少, grade 3	5 (3.4)
发热	34 (11.4)	心包炎, grade 3	2 (1.0)
疲劳	23 (11.0)	腹泻, grade 3	2 (1.0)
腹泻	23 (11.0)		
头痛	17 (8.1)		
恶心	16 (7.4)		
咳嗽	13 (6.2)		
皮疹	13 (6.2)		
关节痛	12 (5.7)		
中性粒细胞减少	11 (5.0)		
输注反应	11 (5.0)		

- 14名患者 (6.7%) 由于TRAEs终止治疗
- 33名患者死亡
 - 17 (51.5%) 由于疾病进展
 - 5 (15.1%) 原因不明
 - 11 (33.3%) 死于与治疗无关的不良事件

- 14名患者 (6.7%) 由于TRAEs终止治疗
- 33名患者死亡
 - 17 (51.5%) 由于疾病进展
 - 5 (15.1%) 原因不明
 - 11 (33.3%) 死于与治疗无关的不良事件

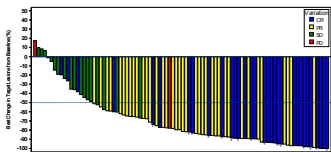
信迪利单抗

■ 国内多中心II期临床试验: 90例复发难治HL

➢ 中位3线治疗, 18.7%接受自体移植

■ 结果

- ORR为80.4%、CR为33.7%
- 中位PFS 18.4个月
- 2年OS率为96.3%
- ≥3级免疫相关AE 17.7%



2020ASCO: 8034

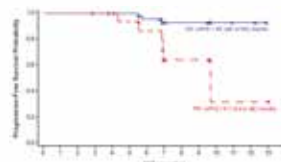
替雷利珠单抗

■ 国内多中心II期临床试验: 70例复发难治HL

➢ 中位3线治疗, 5.7%接受BV, 18.6%接受自体移植

■ 结果

- ORR为87.1%、CR为62.9%
- 中位起效时间12周 (8.9-42.1周)
- 9月时PFS为74.5%
- 38.6%发生免疫相关AE



Song Y, et al. Leukemia. 2020, 34(2):533-542

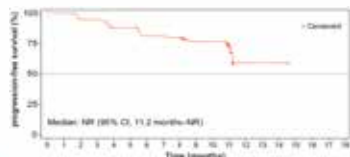
卡瑞利珠单抗

■ 国内多中心II期临床试验: 75例复发难治HL

➢ 中位3线治疗, 8%接受BV, 12%接受自体移植

■ 结果

- ORR为82.7%
- 1年PFS为66.5%
- 1年OS为96%



Song Y, et al. Clin Cancer Res. 2019, 25(24):7363-7369

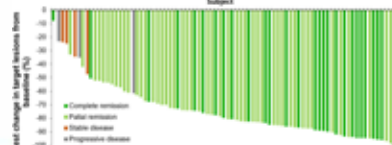
赛帕利单抗

■ 国内多中心II期临床试验: 85例复发难治HL

➢ 中位2线治疗, 2%接受BV, 12%接受自体移植

■ 结果

- ORR为91.8%
- CR为35.3%
- 6月PFS为91%

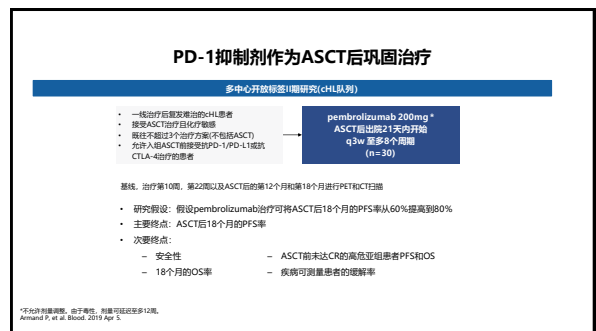
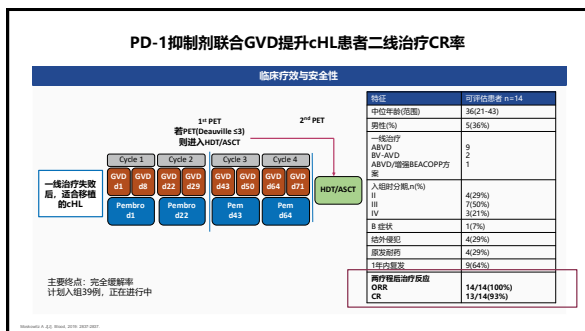
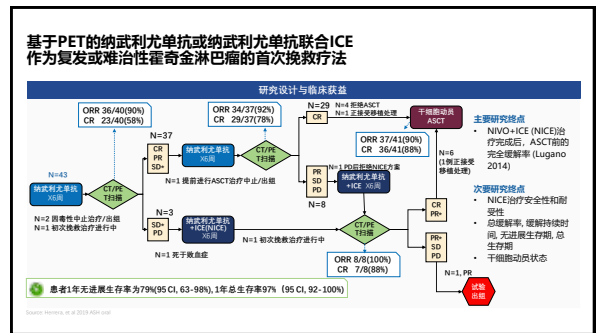
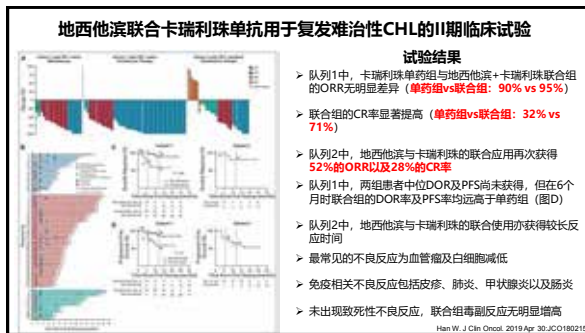
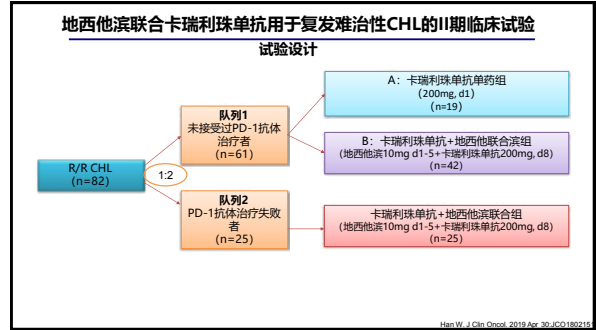


Song Y, et al. ASCO 2020, Abstract No. 8033

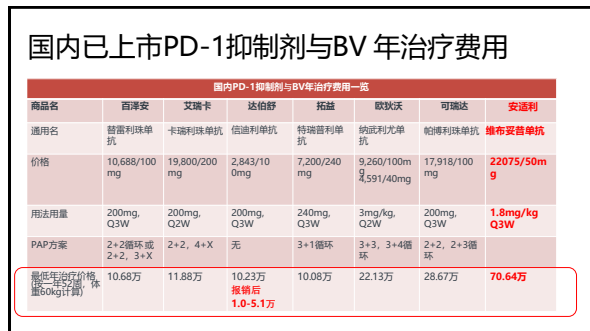
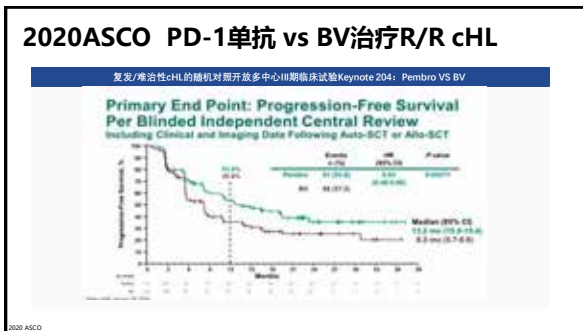
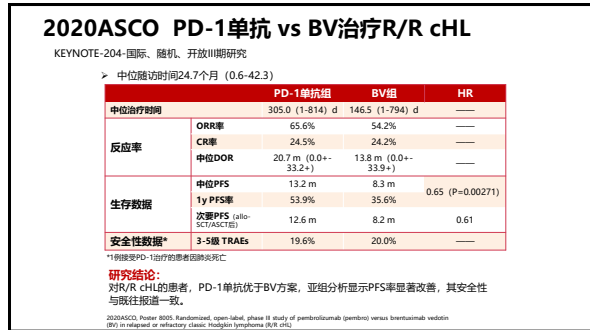
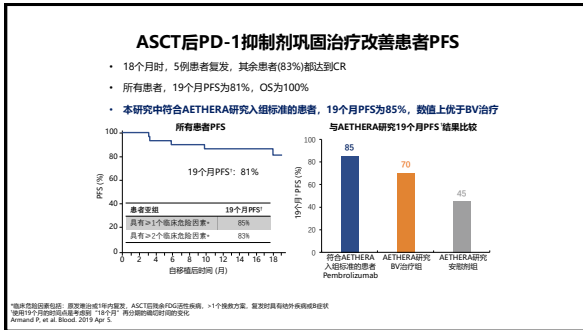
复发/难治性经典霍奇金淋巴瘤

分层	I 级专家推荐	II 级专家推荐	III 级专家推荐
符合移植条件	二线挽救化疗+大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (1A类证据)	信达利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、赛帕利单抗 (3类证据)	卡瑞利珠单抗+地西他滨 (3类证据)
不符合移植条件	二线挽救化疗 (2A类证据)	信达利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、赛帕利单抗 (3类证据)	苯达莫司汀 (3类证据)、来那度胺 (3类证据)、依维莫司 (3类证据)、卡瑞利珠单抗+地西他滨 (3类证据)

参考文献: 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 淋巴瘤工作组



2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



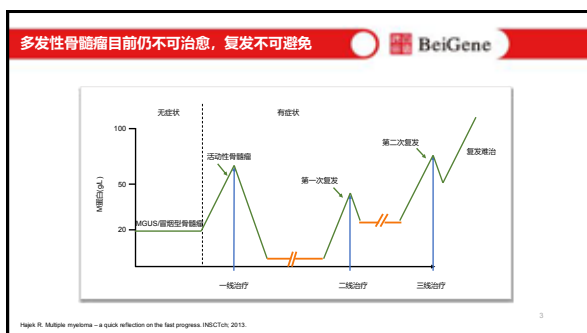
小结

- PD1抑制剂治疗RR HL有效率高，不良反应可控
- PD1抑制剂治疗RR HL优于BV
- 国产PD1抑制剂价格便宜，性价比高

MM--MRD阴性是治疗终点？



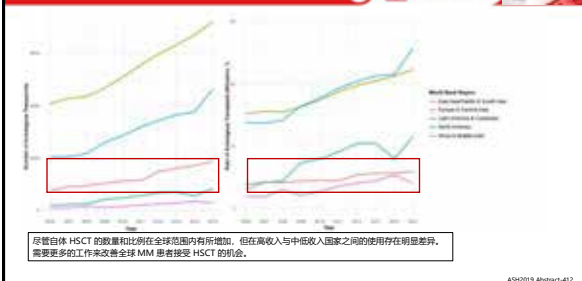
我觉得不行



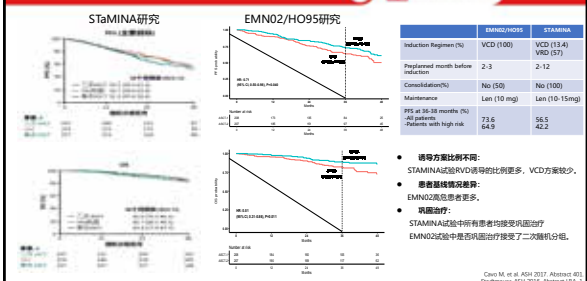
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

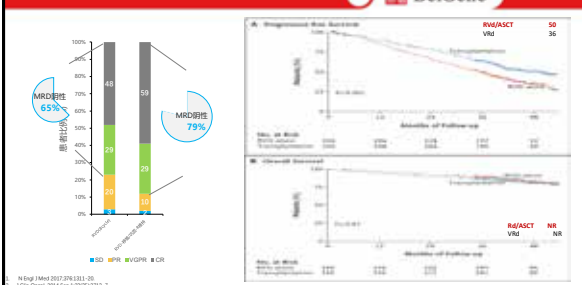
自体移植在不同区域/国家发展水平差异较大



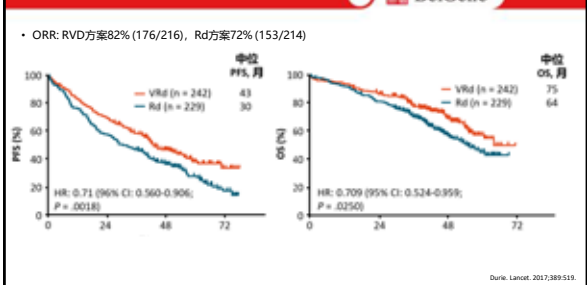
单次移植 vs. 双次移植: STaMINA vs. EMN02/HO95



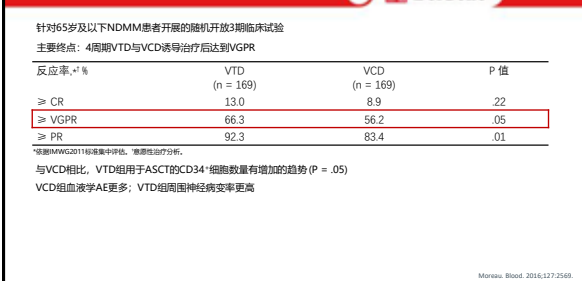
IFM2009: RVD诱导+ASCT, 88% ≥VGPR, PFS 50个月



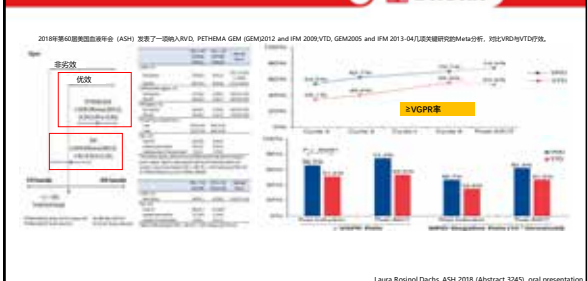
SWOG S0777: 不考虑立即接受ASCT的患者RVD疗效分析



IFM 2013-04 III期试验: VTD ≥VGPR率显著优于VCD方案



GEM & IFM研究荟萃分析: RVD ≥VGPR率显著优于VTD方案



更佳诱导治疗方案

FORTE研究: NDMM患者KRd方案更获益

年龄小于65岁的NDMM患者 (N = 474)

A组: KCrd (n = 159) B组: KRd C组: KRd

PBSC Mobilization

A组+B组: ASCT+移植方案 移植4周后 C组: 未接受ASCT KRd移植方案

KRd与KCd两组患者应答率

*Carfilzomib: 36 mg/m² IV Days 1-2 (20 mg/m² Days 1-2, cycle 1); 8-9, 15-16.
 *Cyclophosphamide: 300 mg/m² Days 1, 8, 15.
 *Dexamethasone: 20 mg Days 1-2, 8-9, 15-16, 22-23.
 *Lenalidomide: 25 mg Days 1-21.

by PM, et al. EHA 2018, Abstract 5109

FORTE研究: KRd联合ASCT显著降低MM的早期复发率

	R-SS 1		R-SS 2	
	KRd+ASCT+KRd KRd12	KRd12 KRd12	KRd+ASCT+KRd KRd12	KRd12 KRd12
vCR	44%	42%	46%	39%
SSR	92%	91%	94%	91%
≥VPR	39%	37%	39%	38%
MRD negative	38%	34%	39%	37%

结论: KRd+ASCT+KRd 和 KRd12方案在诱导高质量缓解方面等效, 大概50%的高危MM患者可达到MRD阴性缓解。高危患者中ASCT可降低早期复发风险。

• KRd+ASCT+KRd vs KRd12: (12 pts [8%] vs 26 pts [17%]; P=0.015).
 • 主要R-SS 2/3 期患者: (11 pts [12%] vs 22 pts [23%]; P=0.05).
 • R-SS 1 期患者: (0 vs 2 pts).

2019 ASCO Meeting

GRIFFIN研究: D-Rvd较RVD反应率更高

Figure. Response rates with D-Rvd and RVD over time.

GRV, overall response rate; ASCT, autologous stem cell transplant; D-Rvd, daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; RVD, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; PR, partial response; vPR, very good partial response; CR, complete response; vCR, stringent complete response.

ASCO 2019 Abstract 654

MASTER研究: Dara-KRd

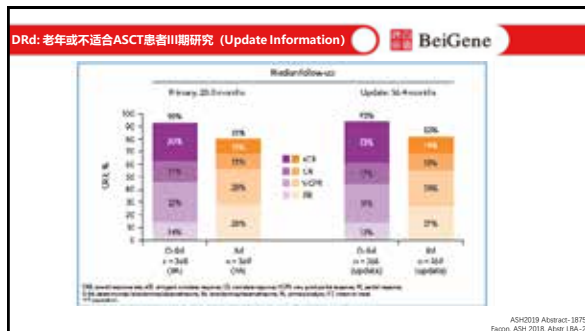
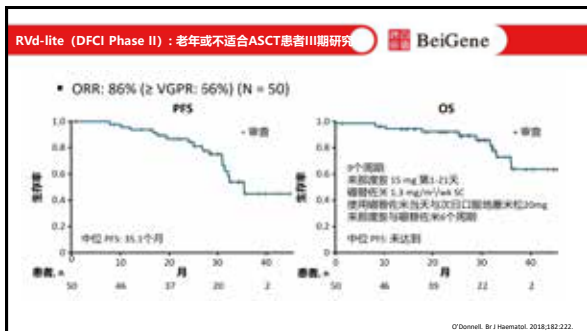
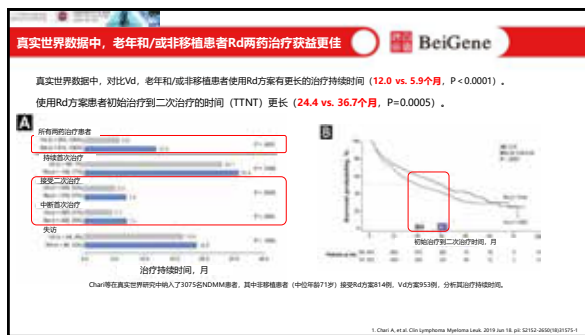
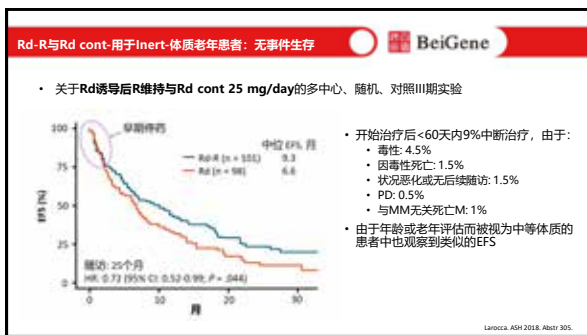
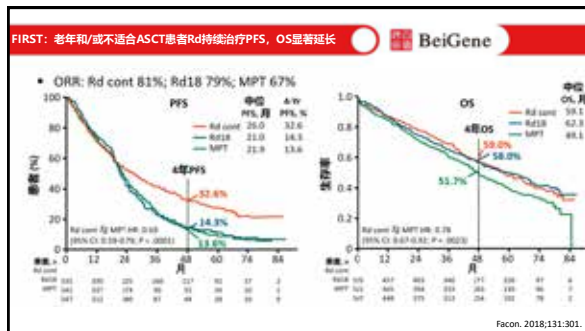
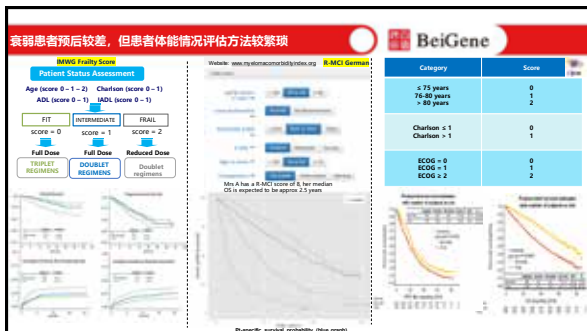
共27例患者 (19例标准危, 7例高危) 达到MRD阴性状态并进入观察期; 中位随访4.9个月时无进展或MRD阳性。

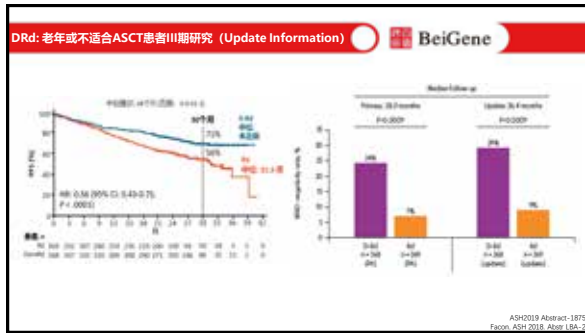
78/81例患者 (96%) 完成MRD检测 (NGS cloneSEQ)

ASCO 2019 Abstract 860

不适合移植的多发性骨髓瘤的一线治疗

2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会





小结: 目前NDMM可选治疗方案

适合ASCT

- 三药诱导方案
- RVD (优先推荐)
- KRD (针对高危患者)
- VCD (肾功能不佳)*

四药联合方案仍需要更多数据支持**

- 建议对所有患者进行ASCT咨询
- 维持治疗

目前仍优先推荐ASCT后来那度胺维持治疗
针对高危患者, 可以考虑IMiD + PI联合维持治疗

不适合ASCT

- 诱导方案
- VRd 或 VRd-lite (优先推荐)
- Rd (衰弱患者)
- Dara-Rd (推荐)
- KRD
- RCD
- VCD
- Dara-VMP
- 持续治疗直至疾病进展

小结: 特殊人群的治疗考虑

患者人群	考虑
衰弱老年患者	减量/改良3药方案已获得肯定疗效, 同时耐受性较高 Rd两药联合仍是重要选择方案
肾功能不全	推荐使用RVD方案, 但需依据肌酐水平调整来那度胺使用剂量 可以考虑VCD/VD (高剂量地塞米松) 或VMP方案
心血管系统功能不全	谨慎使用卡非佐米 使用含来那度胺方案时需联合防止血栓治疗
周围神经病变风险	如选择含硼替佐米方案, 建议皮下注射并采用每周治疗方案 可考虑使用周围神经病变发生率较低KRD方案或RD方案
侵袭性、高危患者	目前优先推荐KRD方案, 选择RVD方案需充分评估疗效
髓外疾病和浆细胞白血病	疾病进展较快, 可能生存期较短 考虑联合3药诱导并联合PACE等化疗方案, 推荐尽快接受ASCT

目录

01

新诊断多发性骨髓瘤
治疗进展

02

复发难治性骨髓瘤
治疗进展

03

多发性骨髓瘤
支持治疗进展

复发和难治MM的定义

复发和难治性MM的定义^{1,2}

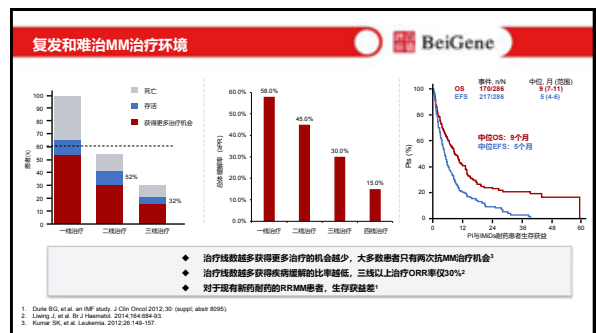
- 满足IMWG标准中关于PD的定义³
- R/R MM: 在获得≥轻微缓解的患者治疗中进展或最近一次治疗60天内进展
- 原发难治性MM: 治疗后进展, 未达到最低限度的轻微缓解
- 复发性MM: 满足IMWG标准中关于PD的定义但不符合RR或原发难治性MM定义

IMWG标准中关于PD的定义³

从最低水平升高 ≥25%:

- 血清或尿中M蛋白 (升高绝对值 ≥ 0.5 g/dL* 及 ≥ 200 mg/24小时), 或
- 受累和未受累FLC水平之和 (升高绝对值 > 100 mg/L), 或
- 骨髓浆细胞 (升高绝对值 ≥ 10%), 或
- 新病变 (>1个病灶)的SPD升高 ≥ 50% 或原有病灶 > 1 cm病灶最长径增加 ≥ 50%), 或
- 循环浆细胞 (升高 ≥ 50% [最低绝对值要求200细胞/μL] 在作为可测量病灶时应用)

*如果最低M蛋白 > 5 g/dL, 增加至 ≥ 1 g/dL
在无可测量血清M-蛋白的患者中
在无可测量血清M-蛋白或受累FLC的患者中



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

2020 V4 版 NCCN 指南对于 RRMM 的治疗推荐

NCCN Guidelines Version 4.2020 Multiple Myeloma

类别	药物 (1类)	药物 (2类)
一线治疗	- VRd (1类) - DRd (1类) - ERd (1类)	- PI+IMiDs - PI+单抗 - 单抗+IMiDs
二线治疗	- DVd (1类) - KD (twice weekly) (1类) - KD (weekly)	- PI+IMiDs - PI+单抗 - 单抗+IMiDs

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Multiple Myeloma, Version 4.2020

ASPIRE: 研究设计

随机化开放标签III期试验的计划中期分析

按照B2-微球蛋白, 既往Bortezomib, 和既往Lenalidomide进行分层

复发或进展的MM患者
1-3次既往治疗至少1次既往治疗
ECOG PS 0-2, 以及CrCl ≥ 50 mL/min (N = 792)

KRd
Carfilzomib 第1, 2, 8, 9, 15, 16天或1-12周期, 第1, 2, 15, 16天/15-16周期, 18+周期后停用
Lenalidomide 第1, 2, 15, 16天
Dexamethasone 第1, 8, 15, 22天
28天一周期 (n = 396)

Rd
Lenalidomide 第1-21天 + Dexamethasone 第1, 8, 15, 22天
28天一周期 (n = 396)

直至 PD 或不可接受毒性

Carfilzomib: 第一周期第1, 2天 20 mg/m², 之后27 mg/m²; Lenalidomide: 25 mg; Dexamethasone: 40 mg.

Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2019;372:143-152.

ASPIRE研究: KRd组相比Rd组显著改善缓解率

缓解	KRd (n=396)	Rd (n=396)	P值
≥CR, %	31.8	9.3	<0.001
• sCR	14.1	4.3	
• CR	17.7	5.1	
≥VGPR, %	69.9	40.4	<0.001
SD或PD, %	3.5	14.9	
中位TTR, 月	1.0	1.0	
中位DoR, 月 (95% CI)	28.6 (24.9-31.3)	21.2 (16.7-25.8)	

KRd组相比Rd组显著改善ORR (分别为87.1% vs 66.7%; P <0.001)

Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2019;372:143-152.

ASPIRE: KRd组相对于Rd组显著延长PFS和OS

Median PFS, Mos 26.3 vs 17.6

Median OS, Mos 48.3 vs 40.4

无论既往治疗 (是否Bortezomib或免疫调节剂治疗), 危险分层 (高危/标危), KRd组PFS均获益

Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2019;372:143-152; Siegel DS, et al. J Clin Oncol. 2019;38:728-734.

ASPIRE: 首次复发患者, KRd组PFS获益更显著

对于首次复发患者, 相比Rd组, KRd组延长了12个月的中位PFS

1 Previous Line of Therapy

2 or 3 Previous Lines of Therapy

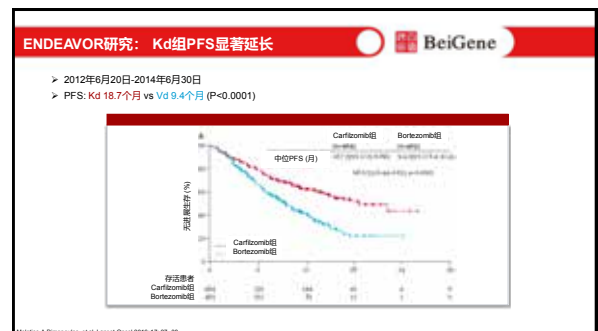
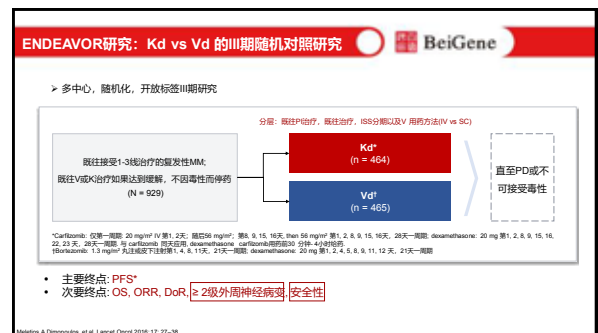
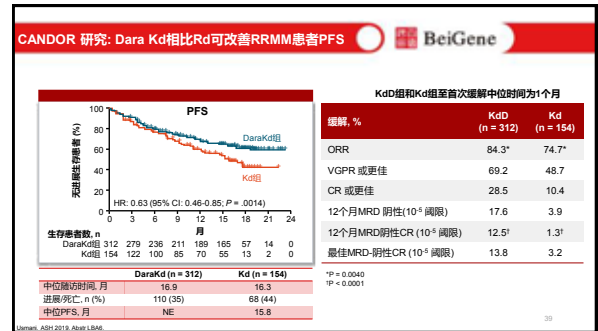
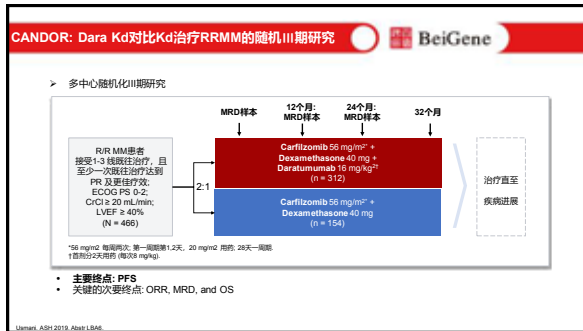
*Post hoc analysis: Demonstration of PFS efficacy within these subgroups was not a study objective. The study was not powered to evaluate PFS efficacy within each of these subgroups. CI, confidence interval; HR, hazard ratio; KR, KYPDOLIP plus lenalidomide and dexamethasone; PFS, progression-free survival; Rd, lenalidomide and dexamethasone.

Stewart AK, et al. Blood Cancer Journal. 2017;7:e1454.

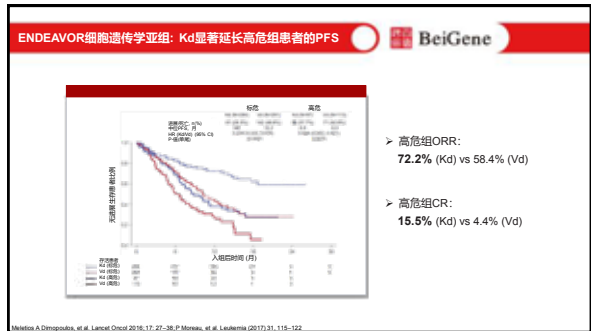
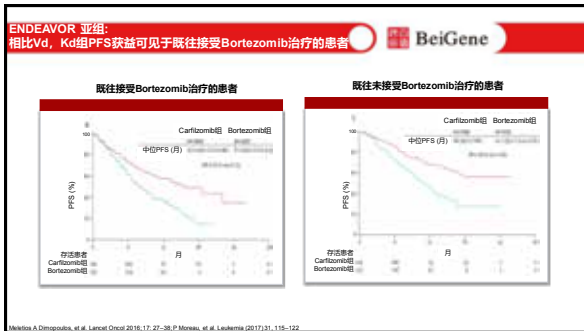
ASPIRE: 安全性

AE, %	所有组	KRd (n = 392)	Rd (n = 389)
任意≥4级AE	83.7	83.7	80.7
非血液学AE			
腹泻	42.3	3.8	33.7
疲劳	32.9	7.7	30.6
咳嗽	28.8	0.3	17.2
发热	28.6	1.8	20.8
上呼吸道感染	28.6	1.8	19.3
低钠血症	27.6	9.4	13.4
肌痛	26.5	1.0	21.1
其它关注的AE			
外周神经病变	17.1	NR	17.0
呼吸困难	19.4	2.8	14.9
高血压	14.3	4.3	6.9
急性肾衰竭	8.4	3.3	7.2
心脏衰竭	6.4	3.8	4.1
局部缺血性心脏病	5.9	3.3	4.6

Stewart AK, et al. N Engl J Med. 2019;372:143-152.



2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

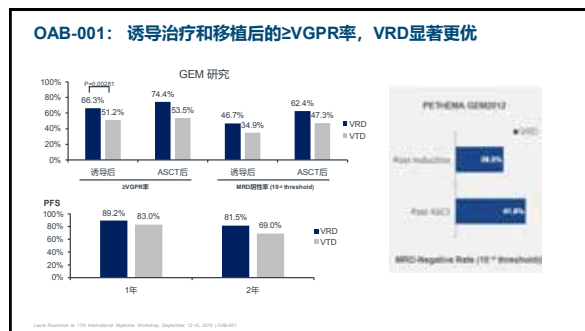
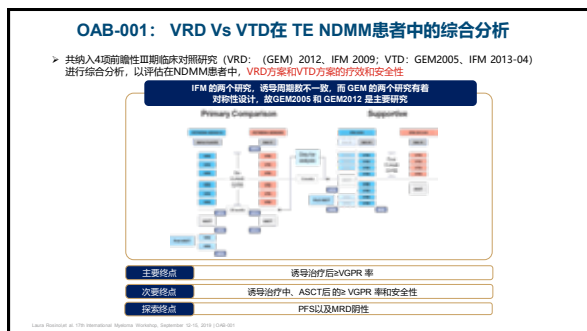
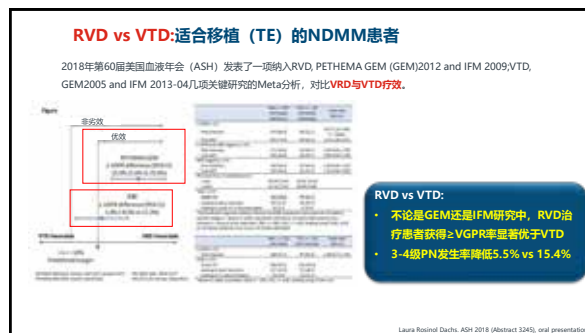
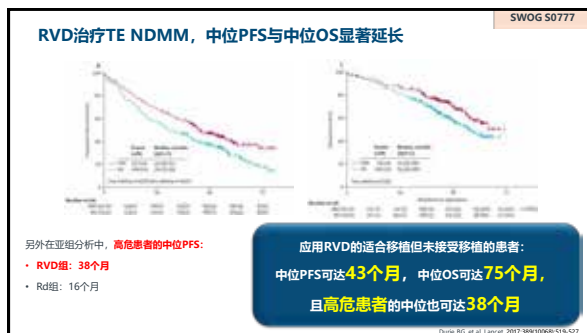
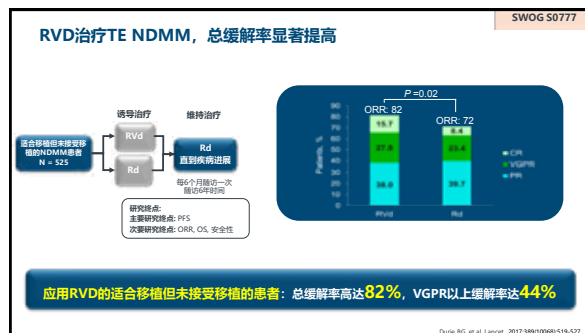
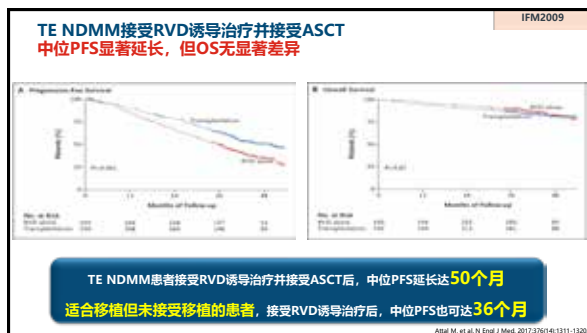


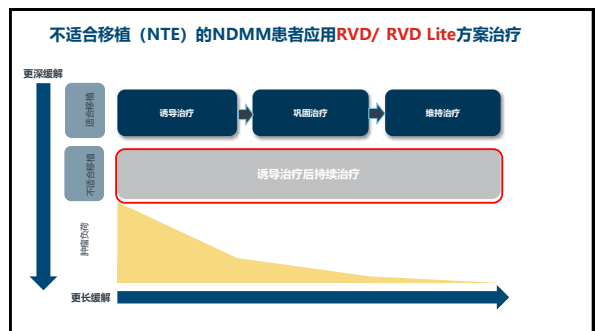
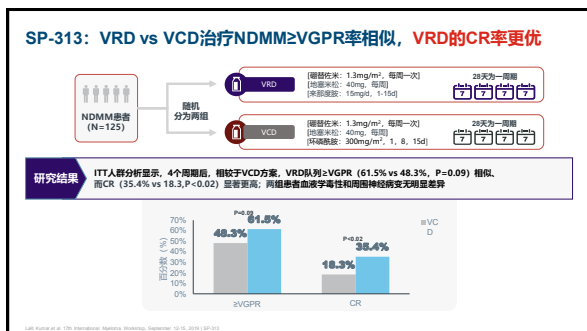
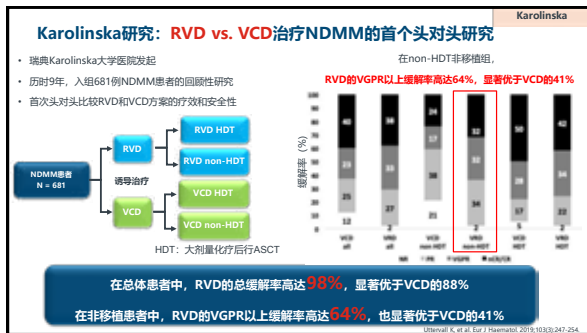
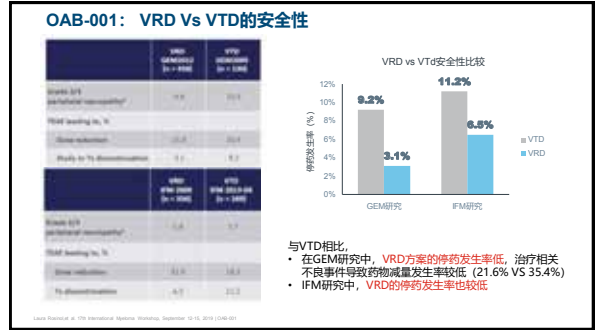
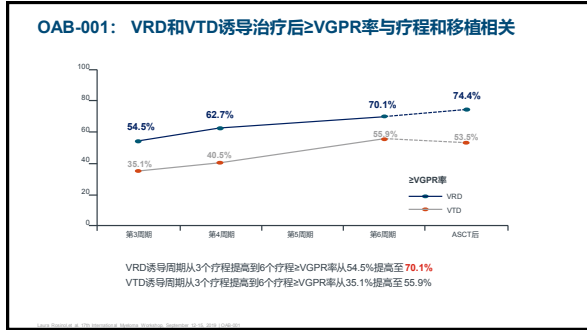
	Carfilzomib组 (n=463)				Bortezomib组 (n=456)			
	1/2级	3级	4级	5级	1/2级	3级	4级	5级
外周神经病变	77 (17%)	10 (2%)	0	0	198 (43%)	36 (8%)	1 (<1%)	0
急性肾衰竭	19 (4%)	15 (3%)	3 (<1%)	1 (<1%)	10 (2%)	11 (2%)	1 (<1%)	0
心脏衰竭	16 (3%)	17 (4%)	3 (<1%)	2 (<1%)	5 (1%)	5 (1%)	1 (<1%)	2 (<1%)
肺炎	9 (2%)	30 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)	12 (3%)	33 (7%)	1 (<1%)	2 (<1%)
局部缺血性心脏病	4 (<1%)	5 (1%)	3 (<1%)	0	2 (<1%)	3 (<1%)	1 (<1%)	3 (<1%)
肺动脉高压症	3 (<1%)	3 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)	0	0



2020 中国血液病大会

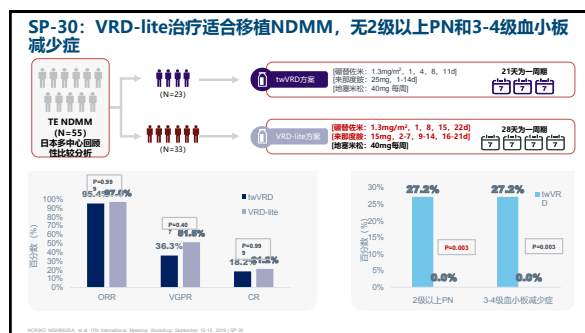
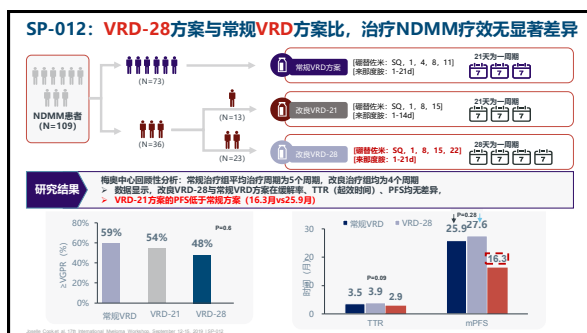
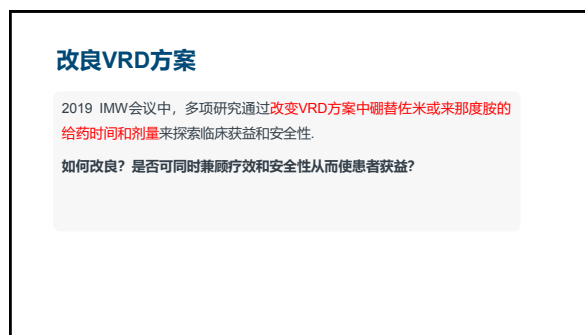
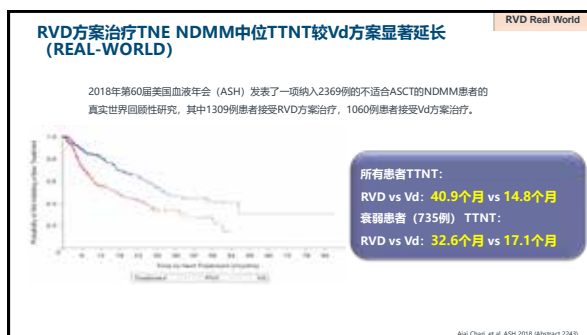
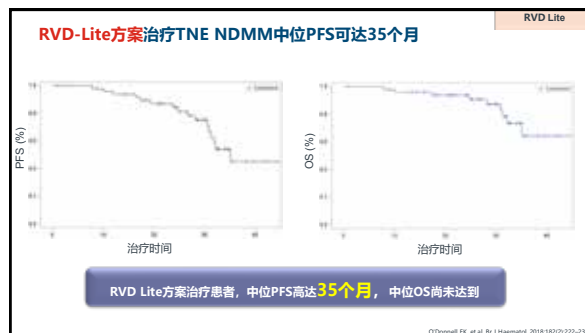
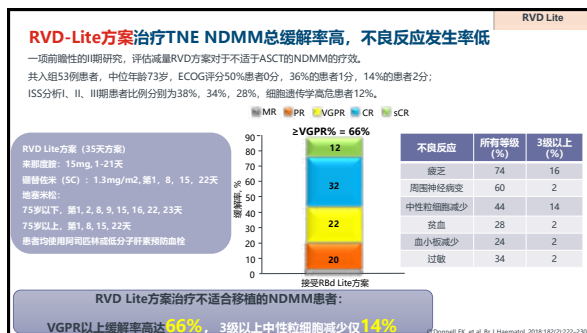
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



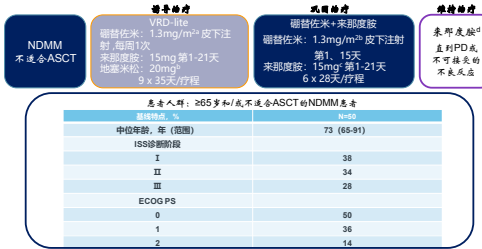


2020 中国血液病大会

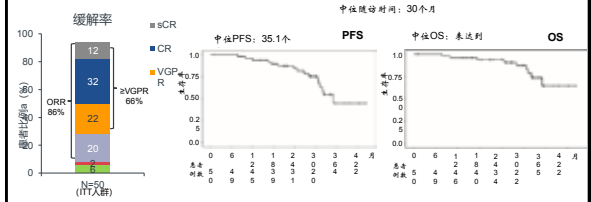
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



改良的VRD方案 (VRD-lite) 用于不适合移植MM患者



VRD-lite疗效: 中位起效时间为1.1个月, ≥CR为44%, 中位PFS 35.1个月



总结

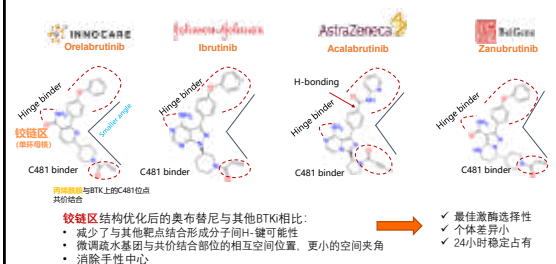
- 新诊断初治多发性骨髓瘤的治疗目标是获得深度缓解并维持缓解状态
- 国际权威指南将VRD方案作为NDMM治疗的类首选推荐
- VRD方案治疗NDMM能够显著提高总缓解率, 延长患者生存
- 对于非移植患者和高危患者, VRD-lite方案也可取得很好的缓解和生存
- VRD-lite 是可供中国患者一线治疗的合适方案

谢 谢 大 家

奥布替尼 (Orelabrutinib) 关键研究解读

2020年 8月15日 苏州

奥布替尼是结构最优的BTKi---最佳激酶选择性



奥布替尼激酶选择性最优---最专一的BTKi



KINOMEscan 是一种活性位点竞争结合测定,可定量测量测试分子与激酶之间的相互作用。树状图的每个分支代表一个人类激酶,与化合物结合的激酶在激酶组树上用红色圆圈表示。在对**456种激酶**的KINOMEscan测定中,**奥布替尼1uM对BTK有>90%的明显抑制作用**,而对其它激酶并无明显抑制作用(如上树状图所示)。

奥布替尼对Itk、BMX、EGFR的抑制 (IC₅₀) 最弱

不同BTKi抑制激酶的IC₅₀(nM)比较

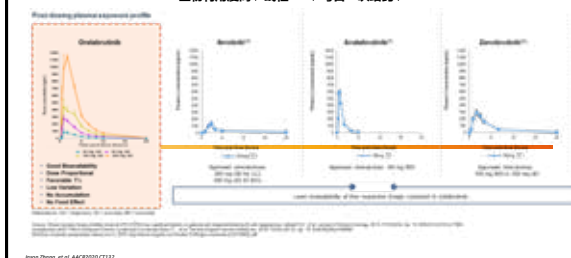
毒剂	奥布特尼 ¹	伊布特尼 ²	阿卡替尼 ²	泽布特尼 ²	可能导致的AE
Tec	67.0	10	126	44	影响血小板、心脏毒性
BMX	178.8	0.8	46	1.4	心脏毒性
EGFR	> 2000	5.3	> 1000	21	皮疹、腹泻、心脏毒性
Itk	> 2000	4.9	> 1000	50	影响CD20 mRNA诱导的ADCC效应

奥布替尼是高效的BTK选择性抑制剂, 体外的BTK抑制活性 IC_{50} 为1.6 nM

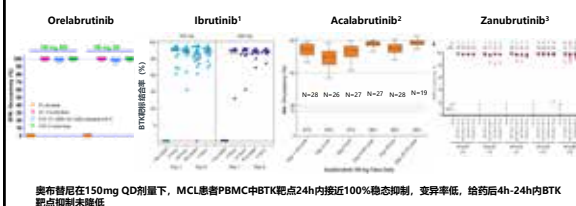
IC₅₀: 半数抑制浓度, 数值越小说明对激酶抑制作用越强

奥布替尼良好的PK特性

生物利用度高◇ 线性PK ◇ 每日一次给药◇



奥布替尼BTK靶点占有率接近100%，持续24小时，个体差异小



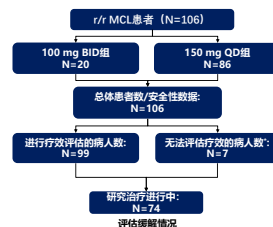
奥布替尼在150mg QD剂量下，MCL患者PBMC中BTK靶点24h内接近100%稳态抑制，变异率低，给药后4h-24h内BTK靶点抑制未降低

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

奥布替尼 (Orelabrutinib) 治疗中国复发或难治性套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者安全性和有效性的多中心、开放性、II期临床试验

奥布替尼在r/r MCL中的II期试验：研究设计



- 主要研究终点:
- 有效性: 独立审查委员会 (IRC) 评估的总体缓解率 (ORR)
- 次要研究终点:
- 安全性
 - 有效性:
 - 研究者评估的总体缓解率 (ORR)
 - 缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、至疾病进展时间 (TTP)、起效时间 (TTR)
 - 总生存期 (OS)

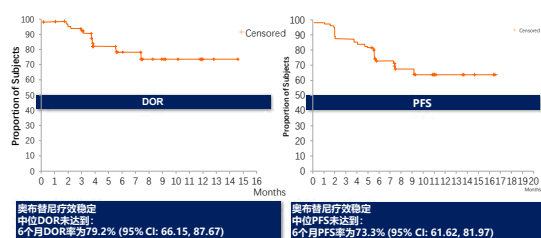
注: 1. 疗效评估: 独立审查委员会 (IRC) 评估, 不盲事件 (N=7) 患者无法评估疗效或无法评估疗效。
2. 安全性: 研究者评估, 不盲事件 (N=7) 患者无法评估疗效或无法评估疗效。
3. 起效时间: 研究者评估, 不盲事件 (N=7) 患者无法评估疗效或无法评估疗效。

IRC评估的最佳总体缓解情况

最佳总体缓解 %	150 mg, QD组 N=79	总人群 N=99
ORR (95% CI)	83.5 (73.5, 90.9)	85.9 (77.4, 92.1)
完全缓解 (CR)	29.1	27.3
部分缓解 (PR)	54.4	58.6
疾病稳定 (SD)	5.1	5.1
DCR (95%CI)	88.6 (79.5, 94.7)	90.9 (83.4, 95.8)
疾病进展 (PD)	11.4	9.1
经PET/CT评估的CR (95% CI) ¹	53.6 (33.9, 72.5)	53.6 (33.9, 72.5)
中位随访时间	9.5 个月	10.5 个月
6个月DOR率	79.2 (66.2, 87.7)	77.1 (65.6, 85.1)
6个月PFS率	73.3 (61.6, 82.0)	76.8 (66.9, 84.1)

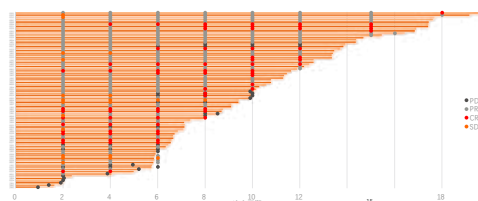
注: 1. 统计: 15例患者因2019年9月10日数据截止后无法评估CR, 其中15例患者因无法评估CR, 15例患者因无法评估CR。

IRC评估的DOR和PFS



注: 1. 150mg, QD组, N=79, 中位随访时间: 9.5 个月
2. 总人群, N=99, 中位随访时间: 10.5 个月

奥布替尼的起效时间约为1.9个月



注: 1. 150mg, QD组, N=79

奥布替尼治疗rrMCL不良反应多为1-2级 无≥3级出血、房颤、腹泻发生

TEAE, %	奥布替尼	伊布替尼	阿卡拉尼	泽布替尼
r/r MCL	ICP-CL-00102 (N=106) ¹	PCYC-11042 (N=111)	MCL3001-RAY ² (N=139)	ACE-LY-004 ³ (N=124)
中位随访时间 (月)	10.5	26.7	20	15.2
≥3级出血	0	6	10	0.8
≥3级心房颤动	0	6	4	0
二次肿瘤	0.9	5	4	-
≥3级腹泻	0	5	3	3.2

注: 1. 150mg, QD组, N=79
2. 150mg, QD组, N=111
3. 150mg, QD组, N=124

非头对头比较



奥布替尼关键研究总结

真研

- 作为新型的BTK抑制剂，奥布替尼具有：
 - 最佳激酶选择性
 - 稳定、持续24小时的BTK靶点高占有率（99.6%），且个体差异小
- 奥布替尼显示出更好的疗效
 - 复发难治CLL/SLL 初步研究结果显示随访8.7个月ORR: 88.8%；CR: 2.5%；其中Del 17p 患者ORR: 100%
 - 复发难治MCL初步研究结果显示随访9.5个月ORR: 83.5%；CR: 29.1%（经PET/CT评估的CR: 63.6%）；6个月PFS率53.6%
- 奥布替尼治疗显示更佳的安全性
 - 主要AE为中性粒细胞下降、血小板下降和感染，和BTK抑制剂作用机制相关；
 - 严重出血、高血压和腹泻等不良反应发生率~~低~~，未观察到房颤；
 - 耐受性好，很少患者因为AE导致停药，影响药物治疗。

THANK YOU

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



新药对造血干细胞采集的影响

路瑾

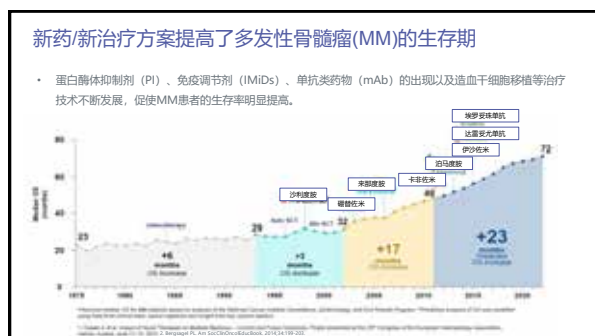
淀粉样变性诊疗中心
北京大学血液病研究所
国家血液病临床医学中心



CONTENTS

既往用药对采干的影响概述

- 免疫调节剂（来那度胺、泊马度胺、沙利度胺）对采干的影响
- 硼替佐米不影响造血干细胞采集
- 达雷妥尤单抗暴露影响采干
- 其它药物对采干的影响



国内现有的和即将出现的MM治疗药物

类别	药物名称	状态
烷化剂类	Melphalan (马法兰) 美创因达	已批准
蛋白酶体抑制剂	Bortezomib (硼替佐米) J&J/generics	已批准
	Carfilzomib (卡非佐米) Amgen/Gilead	已批准
	Ixazomib (伊沙佐米) Takeda	已批准
	aprotomib Amgen/Gilead	NDA/研发中
免疫调节剂	Thalidomide (沙利度胺) 普华制药	已批准
	Lenalidomide (来那度胺) 齐鲁制药/generics	已批准
	Pomalidomide (泊马度胺) 正大天晴	已批准
单抗类药物	Daratumumab (达雷妥尤单抗) J&J	已批准
	Eltuzumab (恩图单抗) BMS	已批准
	Isatuximab (伊沙昔单抗) 诺诺非	NDA/研发中
蛋白酶体抑制剂	Panobinostat (帕尼司他) Novartis	NDA/研发中
其它	Doxil/Caelyx (多柔比星) J&J/generics	已批准
	Selinexor (XPO1抑制剂) 诺诺非	NDA/研发中
	Venetoclax (BCL-2抑制剂) 艾博维	NDA/研发中

既往用药方案对采干的影响——美国ASBMT共识

美国ASBMT共识

Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations

影响采干因素

- Previous exposure to chemotherapy, radiation, plasmapheresis, regimens affecting agents, or leukapheresis
- Previous exposure to the bone marrow
- Patient-related factors
- Age
- Duration of prior therapy
- Bone marrow involvement
- Thrombocytopenia

之前使用过马法兰, 硼替佐米, 含铂方案, 烷化剂或来那度胺等药物治疗

Sergio Giral, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 20 (2014) 295–308.
Cheng HK, et al. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1262-73.

既往用药方案对采干的影响——欧洲EBMT立场声明

EBMT立场声明

Autologous haematopoietic stem cell mobilization in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation

影响采干因素

- Higher no. of prior transplant
- Type of chemotherapy (Platinum-based regimens associated with mobilization)
- Prior radiation
- Low CD34+ cell count in PB before apheresis
- Low platelet count before mobilization
- Concomitant chemotherapy

既往多线化疗; 既往使用过硼替佐米, 来那度胺 (有争议) 或美法仑

Milly M, et al. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(7):865-872.

既往用药对采干的影响概述

免疫调节剂（来那度胺、泊马度胺、沙利度胺）对采干的影响

硼替佐米不影响造血干细胞采集

达雷妥尤单抗暴露影响采干

其它药物对采干的影响

CONTENTS

来那度胺和泊马度胺增加造血干细胞表面CXCR4表达

- 造血干细胞CXCR4高表达，导致造血干细胞留在骨髓腔，抑制造血干细胞向外周血释放
- 来那度胺（LEN）、泊马度胺（POM）、二甲基亚砷（对照，CT）处理CD34⁺CXCR4⁺细胞，流式细胞术分析CD34⁺CXCR4⁺表达。来那度胺、泊马度胺处理后CD34⁺细胞中CXCR4阳性细胞显著增加
- 来那度胺（LEN）、二甲基亚砷（对照，CT）处理CD34⁺CXCR4⁺细胞，对CXCR4（绿色）、细胞核（蓝色）进行染色。来那度胺处理后CD34⁺细胞中CXCR4表达显著增加

S Li et al. Leukemia (2013) 27, 1427-1431

既往来那度胺暴露影响采干结果

- 含来那度胺的诱导治疗患者比不含来那度胺诱导治疗患者CD34⁺细胞采集数低，采集时间长，采集失败率高

一项回顾性研究。纳入2005年1月至2007年10月间接受干细胞收集的MM患者（共61例）。分析治疗用药和用药持续时间对采干和自体造血干细胞移植的影响。使用G-CSF 10 mg/kg 10天于骨髓。从第5天开始采干。61例患者中，20例患者接受来那度胺和地塞米松的诱导治疗，其余41例患者接受其他诱导治疗。以沙利度胺和地塞米松、含VAD或硼替佐米的诱导方案。

Pargall H, et al. Leukemia. 2008;22:1382-1384.

既往来那度胺暴露影响采干结果

- 随着来那度胺治疗时间/周期数的增加，成功收集干细胞的可能性降低。
- 研究提示在来那度胺治疗过程中应尽早采集干细胞，或在来那度胺治疗后休息一段时间再采干。

	Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) induction (No. of cycles)			P-value	Other induction therapy (No. of cycles)		P-value
	< 5 cycles (N=30)	5-10 cycles (N=10)	> 10 cycles (N=21)		< 5 cycles (N=41)	> 5 cycles (N=20)	
Patients of total collection for new remission	25 (83.3%)	8 (80.0%)	9 (42.9%)	0.01	28 (68.3%)	13 (65.0%)	0.881
Patients of total collection of new remission	4 (13.3%)	6 (60.0%)	3 (14.3%)	0.16	13 (31.7%)	10 (50.0%)	0.004
Time to collection of new remission (median ± SD)	5.5	5.0	5.0	0.58	5.5	7.4	0.0003

一项回顾性研究。纳入2005年1月至2007年10月间接受干细胞收集的MM患者（共61例）。分析治疗用药和用药持续时间对采干和自体造血干细胞移植的影响。使用G-CSF 10 mg/kg 10天于骨髓。从第5天开始采干。61例患者中，20例患者接受来那度胺和地塞米松的诱导治疗，其余41例患者接受其他诱导治疗。以沙利度胺和地塞米松、含VAD或硼替佐米的诱导方案。

Pargall H, et al. Leukemia. 2008;22:1382-1384.

来那度胺暴露影响采干结果

单用G-CSF/G-CSF+环磷酰胺动员趋势相似

- 研究建议在来那度胺使用6个月内采集PBSC，以减少动员失败的风险。

纳入2002年1月至2006年12月31日MM患者共376例。分析治疗用药对干细胞采集和自体造血干细胞移植的影响。患者在自体造血干细胞动员之前接受过单药地塞米松、VAD、沙利度胺+地塞米松或来那度胺+地塞米松中的一种诱导方案。其中，134例患者（35.6%）接受G-CSF+环磷酰胺动员，242例患者（64.3%）接受G-CSF动员。

Kumar S, et al. Leukemia. 2007;21:2035-2042.

含来那度胺三个周期诱导治疗后，多数患者能成功采干

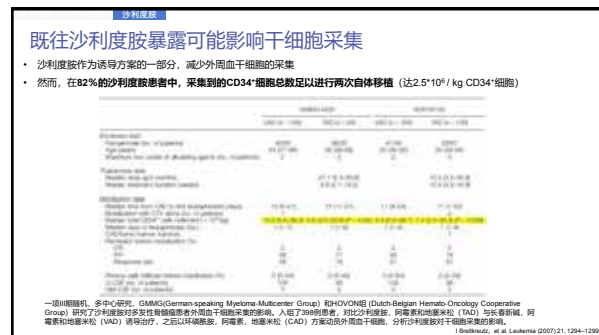
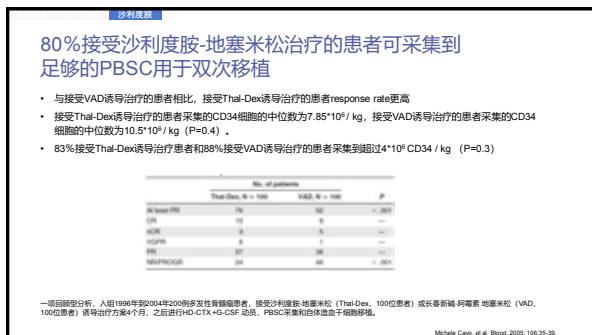
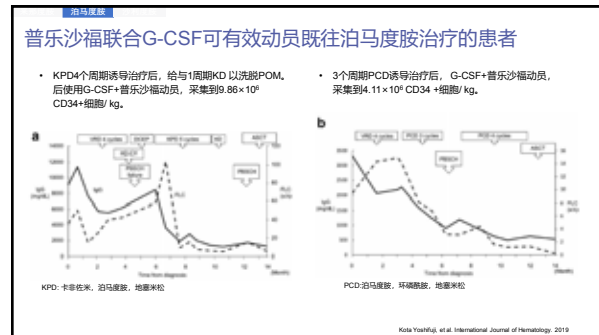
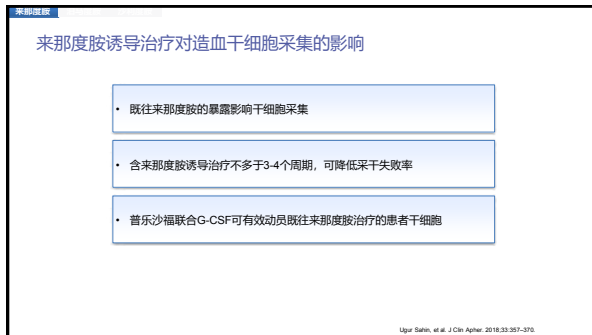
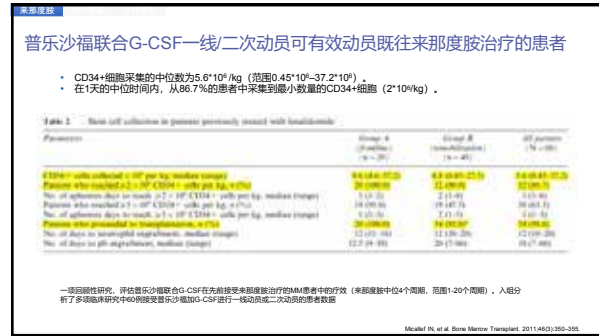
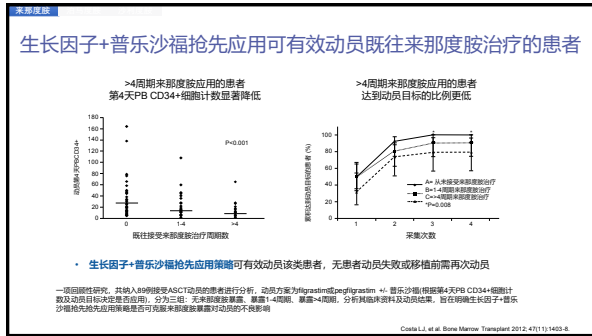
- 1-2次单采采集到超过3×10⁶ kg CD34⁺细胞的患者比例，A组动员方案（环磷酰胺联合G-CSF）B组动员方案（单用G-CSF）分别达到94%和77%（P=0.084）。

一项芬兰多中心回顾性研究。入组既往的适合移植的多发性骨髓瘤患者。患者接受三个周期的VAD（来那度胺、硼替佐米、地塞米松），按1:1的比例随机分为两个动员方案进行动员。A组动员方案为环磷酰胺联合G-CSF，B组动员方案为单用G-CSF。

B. Salmonen et al. Bone Marrow Transplantation (2004) 33: 372-376.

2020 中国血液病大会

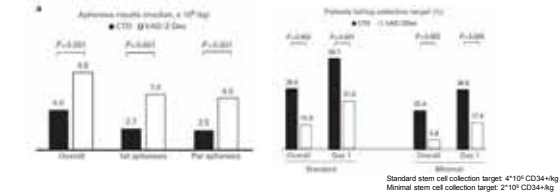
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会





经沙利度胺-口服环磷酰胺-地塞米松诱导治疗显著降低PBSC采集量

- CTD对比VAD/ZDex方案诱导治疗，显著降低PBSC采集量
- CTD对比VAD/ZDex方案诱导治疗，增加患者的动员失败率



一项回顾性研究中，入组136例新诊断多发性骨髓瘤患者，对比沙利度胺-口服环磷酰胺-地塞米松（CTD，n=67）与长春新碱-阿霉素-地塞米松（VAD，n=69）或口服环磷酰胺-地塞米松（ZDex，n=28）诱导治疗对患者干细胞采集的影响。

Arora HS, et al. Bone Marrow Transplant. 2011;46(5):564-567

小结：免疫调节剂对造血干细胞采集的影响

- 既往来那度胺的暴露影响干细胞采集，含来那度胺诱导治疗不多于3-4个周期，可降低采干失败率。
- 普乐沙福联合G-CSF可有效动员既往来那度胺治疗的患者干细胞

- 既往泊马度胺暴露可能影响干细胞采集
- 普乐沙福联合G-CSF可有效动员既往泊马度胺治疗的患者

- 沙利度胺对造血干细胞采集的影响存争议



CONTENTS

- 既往用药对采干的影响概述
- 免疫调节剂（来那度胺、泊马度胺、沙利度胺）对采干的影响
- 硼替佐米不影响造血干细胞采集
- 达雷妥尤单抗暴露影响采干
- 其它药物对采干的影响

Bor-Dex较VAD诱导治疗方案降低CD34+细胞采集

Table 1 Stem cell harvest	VAD arm n = 31 (n=31)	Bortezomib-dexamethasone arm n = 31 (n=31)	P-value
Patients			
Evaluation population for stem collection, %	100	100	
Median yield after single mobilization with G-CSF, 10^6 CD34+ cells/kg	8.8 (5-23.3)	9.8 (5-23.3)	<0.0001
Mean number of cycles/patient	1.1 (1-2)	1.1 (1-2)	<0.0001
Patients with platelets $< 5 \times 10^9$ / L	11%	23%	0.0006
Patients with platelets $< 2 \times 10^9$ / L	3%	3%	0.15
Patients undergoing second mobilization with cyclophosphamide	13%	23%	0.0006
Patients with platelets $< 5 \times 10^9$ / L after two mobilizations	5%	6%	0.75
Patients with platelets $< 2 \times 10^9$ / L after two mobilizations	0%	0.4%	1

IFM2005-01三期多中心前瞻性研究，入组493位先前未接受治疗的骨髓瘤患者（年龄小于65岁），评估比较硼替佐米和地塞米松（Bor-Dex）与长春新碱-阿霉素-地塞米松（VAD）在自体造血干细胞移植前诱导治疗的治疗效果和安全性。患者随机分组（1:1:1:1）：接受VAD诱导治疗加无环丝素（A1组）、VAD加地塞米松、环磷酰胺、普乐沙福和粒细胞刺激因子（A2），硼替佐米-地塞米松加无环丝素（B1），或硼替佐米-地塞米松加地塞米松、环磷酰胺、普乐沙福和粒细胞刺激因子（B2）。

Mounier P, et al. Leukemia. 2010;24(1):123-128

HOVON65 / GMMG-HD4: PAD对比VAD方案，硼替佐米对PBSC的动员没有影响

- 64% VAD组患者和79% PAD组患者，一次采干成功。
- PAD组与VAD组患者进行自体移植后，所有患者造血重建成功

Induction treatment	Days until first leukapheresis Median (range)	Number of leukaphereses Median (range)	Number of harvested CD34+ stem cells (x 10 ⁶) per kg BW Median (range)
PAD	110 (88-148)	1 (1-4)	10.8 (4.1-37.8)
VAD	101 (85-156)	1 (1-8)	8.3 (4.0-37.0)

数据来源：最初入组的150位患者（每位75位患者）

HOVON-65 / GMMG-HD4，一项前瞻性随机III期试验，共纳入833名18-65岁的患者，患者被随机分配接受三个周期的VAD（A组：长春新碱0.4mg，第1-4天，阿霉素9mg/m²，第1-4天，地塞米松40mg，第1-4天和17-20天）或PAD（B组：硼替佐米1.3mg/m²，第1、4、8、11天，阿霉素9mg/m²，第1-4天，地塞米松40mg，第1-4天和17-20天）。使用PAD方案（第1天剂量给予1000mg/m²环磷酰胺，第1-4天阿霉素15mg/m²，第1-4天地塞米松40mg）动员患者的造血干细胞。

Goldschmidt H, et al. Blood. 2008;112(1):3470

DT-PACE方案中添加硼替佐米不会影响PBSC的采集

- DT-PACE方案中添加硼替佐米采集的CD34+细胞中位数为 20.57×10^6 CD34+细胞/kg。
- 在单采天数、总CD34+细胞采集和植入方面，硼替佐米-DT-PACE方案优于DT-PACE。

Table 3 Stem Cell Collection After Bortezomib/DT-PACE	Patients (n = 12)	Days to Harvest	Peripheral Blood CD34+ Count (x 10 ⁶ /L)	CD34+ (x 10 ⁶ /kg) Total Collection
Day 1	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 2	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 3	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 4	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 5	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 6	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 7	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 8	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 9	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 10	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 11	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 12	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 13	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 14	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 15	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 16	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 17	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 18	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 19	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 20	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 21	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 22	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 23	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 24	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 25	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 26	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 27	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 28	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 29	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 30	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 31	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 32	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 33	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 34	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 35	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 36	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 37	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 38	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 39	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 40	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 41	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 42	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 43	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 44	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 45	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 46	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 47	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 48	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 49	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 50	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 51	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 52	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 53	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 54	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 55	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 56	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 57	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 58	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 59	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 60	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 61	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 62	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 63	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 64	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 65	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 66	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 67	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 68	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 69	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 70	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 71	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 72	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 73	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 74	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 75	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 76	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 77	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 78	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 79	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 80	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 81	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 82	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 83	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 84	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 85	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 86	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 87	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 88	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 89	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 90	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 91	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 92	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 93	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 94	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 95	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 96	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 97	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 98	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 99	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)
Day 100	12	10 (10-14)	21 (10-30)	21 (10-30)

评估新诊断的多发性骨髓瘤患者中，DT-PACE方案基础上，在第一天48小时静脉输注硼替佐米0.7、1.1、1.3 mg/m²，并在第一天口服地塞米松40 mg，并在第1-6天口服沙利度胺200 mg。在诱导治疗后第1周采集外周血干细胞。共十二名患者完成了研究。

Baltes A, et al. 2006;7(3):218-219

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

硼替佐米诱导治疗对造血干细胞采集的影响

- Bor-Dex方案可能降低CD34细胞采集
- 但是,从动员成功率角度看,硼替佐米不影响采集成功率

Ugar Sahin, et al. J Clin Apher. 2018;33:351-370



CONTENTS

- 既往用药对采干的影响概述
- 免疫调节剂（来那度胺、泊马度胺、沙利度胺）对采干的影响
- 硼替佐米不影响造血干细胞采集
- 达雷妥尤单抗暴露影响采干
- 其它药物对采干的影响

与VTd方案相比, D-VTd方案造血干细胞动员受影响

- 动员期间,与VTd组的患者相比,更多的D-VTd组的患者需接受音乐沙箱(21.7% vs 7.9%)。
- D-VTd组患者与VTd组患者分别经历了中位2(范围1-6)天与中位1(范围1-4)天的单采时间。
- 与VTd相比, D-VTd收集的CD34+细胞的中位数更低($6.3 \times 10^6 / \text{kg}$ vs $8.9 \times 10^6 / \text{kg}$)。
- D-VTd组与VTd组接受ASCT的患者比例相似(90.1% vs 89.3%)。
- D-VTd和VTd组移植的CD34+细胞的中位数是 $3.3 \times 10^6 / \text{kg}$ 和 $4.3 \times 10^6 / \text{kg}$ 。
- 接受D-VTd组与接受VTd组的移植患者造血重建率相近并都较高(99.8% vs 99.6%)

一项分为两部分的随机、开放标签的法国CASSIOPEIA试验。入组111家欧洲中心1085位适合移植的新诊断的多发性骨髓瘤患者。患者被随机分配(1:1)接受硼替佐米、沙利度胺和地塞米松(VTd组)或达雷妥尤单抗与硼替佐米、沙利度胺和地塞米松联合(D-VTd组)。接受四个移植前诱导治疗周期和两个移植后巩固周期。诱导治疗4个周期后,患者接受环磷酰胺和G-CSF动员干细胞。采集外周血干细胞。如第一次采干失败,则加用音乐沙箱。

Philippe Moreau, et al. Lancet 2019; 394: 20-28



CONTENTS

- 既往用药对采干的影响概述
- 免疫调节剂（来那度胺、泊马度胺、沙利度胺）对采干的影响
- 硼替佐米不影响造血干细胞采集
- 达雷妥尤单抗暴露影响采干
- 其它药物对采干的影响

既往氟达拉滨暴露对采干有重要影响

- 第一次动员距最后一次FDR-CY中位时间为178天(范围69-377天),32例患者未成功动员。
- 分别在27位患者、10位患者和1位患者中进行了一次、二次和三次动员后,仅在12位患者中收集到了 $2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 或更多的CD34细胞

Continued results	No. patients (n = 173, 85%)	Collection of first APG harvest (n = 16, 8%)	Collection of 2nd APG harvest (n = 13, 6%)
No. mobilization attempts	1 (n = 14)	2 (n = 3)	3 (n = 4)
No. attempts	1 (n = 1)	2 (n = 2)	3 (n = 3)
No. attempts	1 (n = 1)	2 (n = 2)	3 (n = 3)
No. CD34+ cells collected ($\times 10^6 / \text{kg}$)	0	0.05	0.06

一项前瞻性研究。入组一线氟达拉滨和环磷酰胺(FDR-CY)治疗的38例B-CLL患者,经G-CSF动员外周血干细胞。评估外周血干细胞采集情况。几乎所有患者接受了6个FDR-CY疗程。第2例患者接受了5个疗程,1例患者接受4个疗程,1例患者接受2个疗程加3个疗程(类似CHOP)的方案。

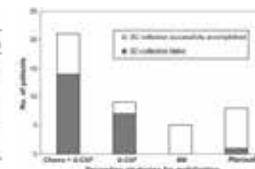
Olivier Tournilhac, et al. Blood 2004;103:360-365

既往马法兰暴露显著影响干细胞采集

- 第一次动员距最后一次FDR-CY中位时间为178天(范围69-377天),32例患者未成功动员。
- 分别在27位患者、10位患者和1位患者中进行了一次、二次和三次动员后,仅在12位患者中收集到了 $2.0 \times 10^6 / \text{kg}$ 或更多的CD34细胞

Table 3. Factors Affecting Quality of Mobilization

	Wald Chi-Square	P = Chi Sq
Sex	0.0011	0.9133
Age	3.2328	0.0707
Body weight	0.0076	0.9363
Mobilization with plerixafor	3.0911	0.0807
Previous chemotherapy with mobilization	7.2648	0.0076
Previous mobilization therapy	0.0002	0.9978
No. of previous chemotherapy cycles	8.8017	0.0034



一项回顾性研究。入组2003-2008年行自体造血干细胞移植的602位多发性骨髓瘤患者和238位NHL患者。

Olivier Tournilhac, et al. Blood 2004;103:360-365



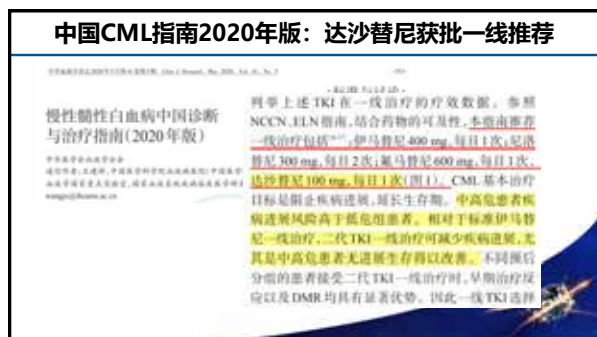
总结：新药对造血干细胞采集的影响

- 既往来那度胺的暴露影响干细胞采集，含来那度胺诱导治疗不多于3-4个周期，可降低采干失败率。
- 普乐沙福联合G-CSF可有效动员既往来那度胺治疗的患者干细胞
- 既往泊马度胺暴露可能影响干细胞采集
- 普乐沙福联合G-CSF可有效动员既往泊马度胺治疗的患者
- 沙利度胺对造血干细胞采集的影响存争议
- 硼替佐米诱导治疗不影响造血干细胞的采集
- 与VTd方案相比，D-VTd方案造血干细胞动员受影响
- 既往氟达拉滨暴露、马法兰暴露对采干有重要影响

感谢关注

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



第1个获批的2代TKI: 达沙替尼, 作用机制更全面

——治疗CML强效、方便的TKI

全新分子结构, 抑制BCR-ABL活性更强, 是伊马替尼的325倍

抑制BCR-ABL突变谱较尼洛替尼更广泛

有效抑制SRC酶, 双重控制疾病

口服服用方便, 不受饮食影响

可透过血脑屏障, 防治中枢神经系统白血病

CML-CP一线治疗需要综合患者的合并症、年龄、疾病特征、药物不良反应、患者经济承受能力

- **年龄:** 年龄低于50岁的患者预计生存时间超过30年, 需要尽早获得DMR, 追求停药可考虑选择达沙替尼等2代TKI;
- **疾病特征:** 预后评分中、高危的患者应用达沙替尼等2代TKI获益更多 (更低进展率、更快更高比例获得MMR) ;
- **合并症:**
 - 患者伴有肺部疾病、消化道出血、服用抗凝剂等不宜选择应用达沙替尼;
 - 患者伴有代谢性疾病 (高血糖、高血脂、高尿酸等)、肝脏疾病、胰腺炎、心血管疾病 (冠心病、脑卒中、POAD、QT间期延长) 等不宜选择应用尼洛替尼;
 - 服用伊马替尼不良反应相对较小, 伴有肾脏疾病的患者不宜选用, 常见的副作用包括: 体重变化、外周性水肿、疲劳、骨髓肌肉痛、恶心等;
- **花费:** 国产TKIs费用相对较低, 且拥有确切的有效性和安全性循证证据

DASISION研究

- 研究对象: 新确诊的CML-CP患者 (n=519)
- 研究目的: 比较达沙替尼和伊马替尼一线治疗初诊CML-CP患者的有效性和安全性
- 给药方案: 达沙替尼100mg QD vs 伊马替尼400mg QD
- 研究结论: 达沙替尼对新诊断CML-CP患者具有更显著的疗效, 可更快地获得更高的CCyR及更深度的分子学反应, 疾病进展更少, 且患者耐受性更好

✓ DASISION研究 (CA180-056) 是一项多中心、开放、随机对照III期临床研究;
✓ 基于DASISION试验, 2010年10月FDA批准达沙替尼100mg QD用于治疗新诊断的成年CML-CP患者。

达沙替尼一线治疗CML-CP患者 更快获得更多的缓解

- 达沙替尼组1年CCyR率、MMR率显著高于伊马替尼组 (77% vs 66%, p=0.001) (46% vs 28%, p<0.0001)
- 达沙替尼组获得CCyR、MMR的速度快于伊马替尼组

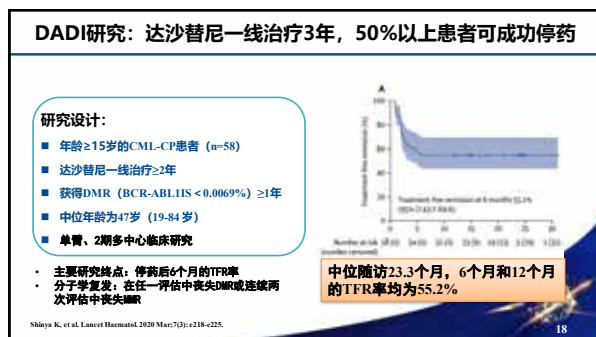
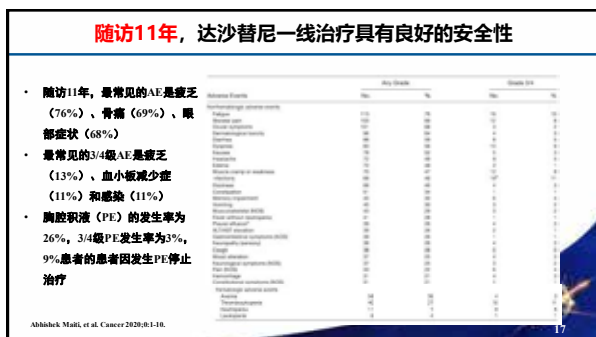
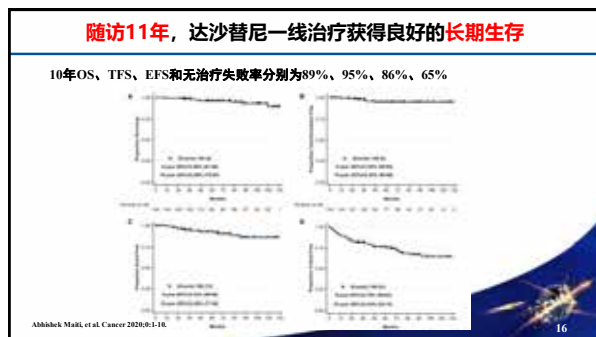
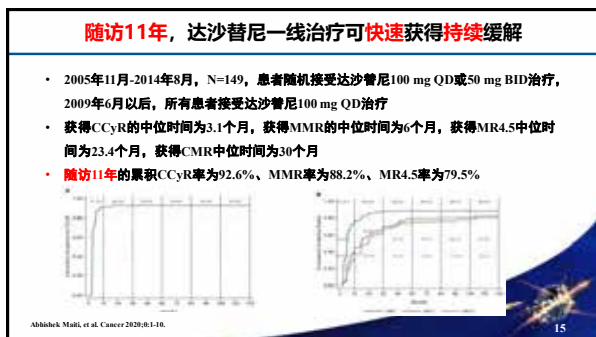
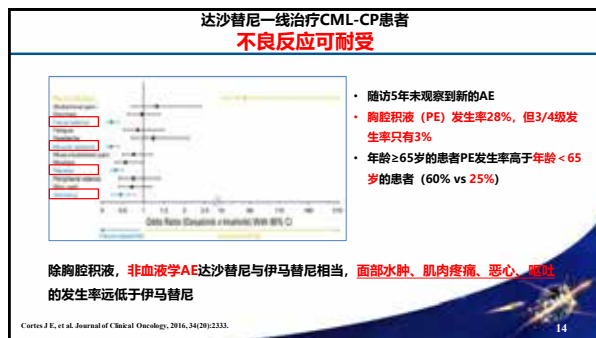
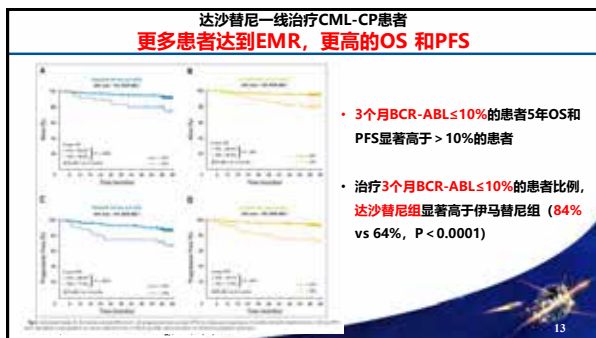
达沙替尼一线治疗CML-CP患者 获得更深的缓解

- 5年MMR率达沙替尼组高于伊马替尼组 (76% vs 64%), 且两组间仍维持显著性差异
- 5年MR4.5率达沙替尼组高于伊马替尼组 (42% vs 33%)

达沙替尼一线治疗CML-CP患者 更少的疾病进展

	达沙替尼 100 mg QD (n=259)	伊马替尼 400 mg QD (n=260)
总体进展至AP/BP, n (%)	12 (4.6)	19 (7.3)
3个月时 BCR-ABL水平	≤10% (n=198)	>10% (n=37)
进展至AP/BP, n (%)	6 (3)	5 (14)
进展至AP/BP, n (%)	5 (3)	13 (15)

- 5年进展至AP/BP的患者比例达沙替尼组低于伊马替尼组 (4.6% vs 7.3%)
- 第3-5年间, 伊马替尼组有2例患者疾病进展, 达沙替尼组无



小结

- DASISION研究：达沙替尼一线治疗CML-CP有良好的疗效和安全性，可快速获得更深的缓解，减少疾病进展；除胸腔积液外，**非血液学AE**与伊马替尼相当/更低，**面部水肿、肌肉疼痛、恶心、呕吐**的发生率远低于伊马替尼；
- 11年随访数据进一步证明长期生存获益和安全性；
- 达沙替尼50mg/d**具有良好的疗效和耐受性，被2020年版ELN推荐作为CML-CP患者一线治疗的选择之一；
- DADI研究：达沙替尼一线治疗3年，**50%以上患者可成功停药**。

19

国产达沙替尼（依尼舒®）治疗 新诊断CML-CP患者疗效及安全性分析

20

118

中华血液学杂志2020年4月第41卷第4期 (Chin J Hematol, April 2020, 41, No. 4)

·短篇论著·

国产达沙替尼治疗新诊断的慢性髓性白血病慢性期患者疗效及安全性分析

俞文斌¹ 孙树¹ 王修光² 杨理¹ 刘源¹ 孟力³ 金涛⁴

¹浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003; ²深圳市第二人民医院 518035; ³复旦大学附属中山医院,上海 200032; ⁴华中科技大学同济医学院附属同济医院,武汉 430030

通信作者:金涛,Email:jie0503@163.com;孟力,Email:mengli@tjh.tjmu.edu.cn
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.011

受试者特征

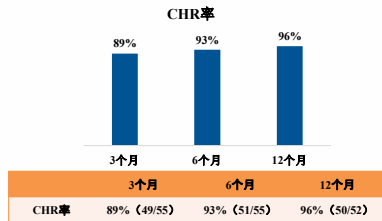
表1 42例慢性髓性白血病慢性期患者基线特征

基线特征	例数
年龄[岁, M(范围)]	67 (21-72)
男性 (%)	59.5
Sokal 评分[分, M(范围)]	54.5
低危	59.5
中危	3.3
高危	7.3
ECOG 评分[分, M(范围)]	54.5
0分	5.5
1分	5.5
血清尿酸浓度[μmol/L, M(范围)]	0 (0-40)
骨髓原始细胞[%, M(范围)]	11.7 (2-39)
WBC[×10 ⁹ /L, M(范围)]	11.9 (0-34.7)
PLT[×10 ⁹ /L, M(范围)]	443 (72-2242)
Ph+细胞 (%)	100 (0-100)
Ph+细胞/μL (范围)	70 (0-100)

22

血液学缓解评估

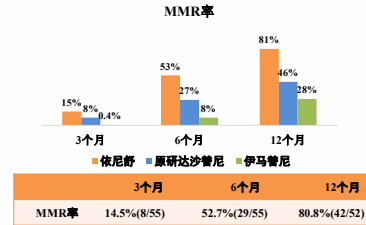
3、6个月时55例患者进行评估；12个月时退组3例，52例患者进行评估



23

分子学反应评估-MMR

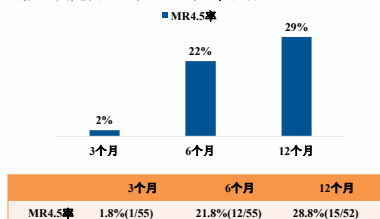
- 3、6个月时55例患者进行分子学评估；12个月时退组3例，52例患者进行分子学评估
- DASISION研究：原研达沙替尼12个月MMR率46%，伊马替尼28%



24

分子学反应评估-MR4.5

- 3、6个月时55例患者进行分子学评估；12个月时退组3例，52例患者进行分子学评估
- DASISION研究：原研达沙替尼12个月MR4.5率5%，伊马替尼3%



25

不良反应评估

- 大部分患者对依尼舒均可耐受，安全性良好；
- 随访12个月时，52例可评估患者中23例(44.2%)经历剂量调整，5例因I-II级胸腔积液；
- 10例患者(18.2%)发生胸腔积液，均为I-II级。

表2 国产达沙替尼与伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病疗效和安全性比较(续, %)

不良事件	I-III级	IV-IV级	总计
血液学不良事件	29 (52.7%)	7 (13.3%)	36 (68.5%)
血小板计数下降	22 (40.0%)	9 (16.8%)	31 (58.4%)
中性粒细胞减少	27 (49.1%)	1 (1.8%)	28 (53.6%)
贫血	29 (52.7%)	2 (3.7%)	31 (58.4%)
非血液学不良事件	12 (21.8%)	1 (1.8%)	13 (23.6%)
ALT升高	10 (18.2%)	2 (3.7%)	12 (22.5%)
AST升高	9 (16.3%)	0 (0%)	9 (16.8%)
IL-6升高	8 (14.5%)	0 (0%)	8 (15.2%)
蛋白尿	6 (10.9%)	1 (1.8%)	7 (13.2%)
胸腔积液	10 (18.2%)	0 (0%)	10 (18.2%)

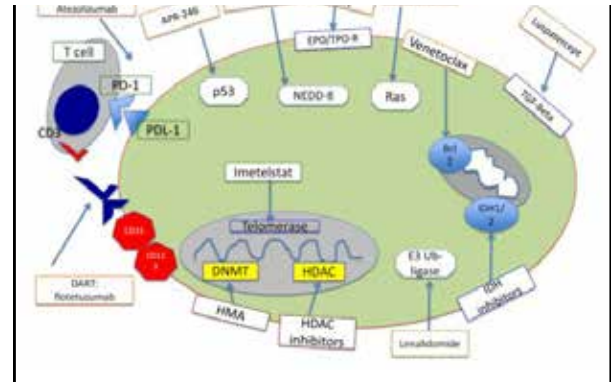
26

总结

- ✓ CML-CP一线治疗需要综合患者的合并症、年龄、疾病特征、药物不良反应、患者经济承受能力；
- ✓ 达沙替尼等2代TKI比1代TKI具有更好的疗效优势（快速获得更深的缓解，减少疾病进展，停药所需时间更短），且非血液学不良反应发生率更低（达沙替尼：肌肉疼痛、面部水肿、恶心、呕吐等）；
- ✓ 依尼舒®一线治疗CML-CP患者，可获得满意的疗效，不良反应可控，和原研药品文献报道一致或更佳，可作为初诊CML患者的一线选择之一。

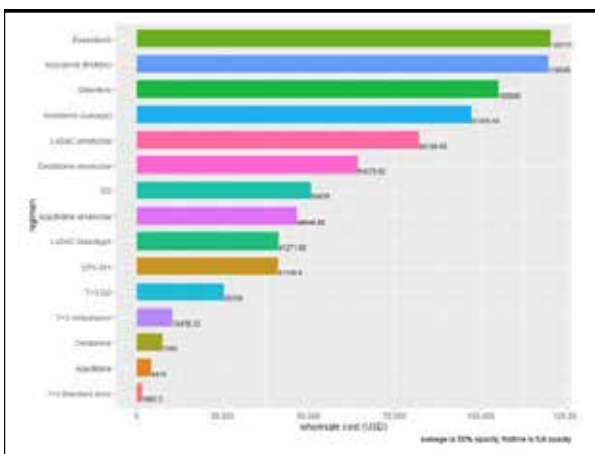
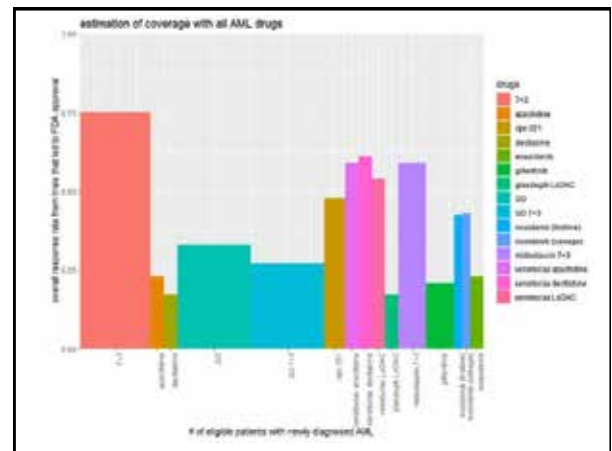
27

谢谢！



HMA+X

- BCL2 inhibitor: Venetoclax
- RAS Mimetic: Rigsertib
- Anti-TIM3 antibody: MBG452
- Anti CD47 antibody
- ATG-016
- IDH1 mutant: Olutasidenib(FT-2101)
- TP53 mutant: ARP-246



骨髓纤维化管理的艺术

许娜
南方医科大学南方医院

Content

- Prognosis of MF
 - Anaemia management in MF
 - Ruxolitinib in MF
 - Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis
 - Challenging scenarios

2016 WHO MPN分类

CML			BCR-ABL1+
CNL			
PV			
PMF	prePMF	经典型	BCR-ABL1-
ET	Overt PMF		
CEL,nos			
MPN,nos			

- 原发性血小板增多症 (ET)
 - “真正的ET”与纤维化前期/早期原发性纤维化 (prePMF) 鉴别
 - 强调在发病时无网状纤维
- 原发性骨髓纤维化 (PMF)
 - 分别制定 pre-PMF 与 overt PMF 诊断标准
- 真性红细胞增多症 (PV)
 - 血红蛋白或红细胞压积降低
 - 以BM形态学为主要标准的作用
- 临床意义
 - 分子学标志物的预后影响
 - 血液学特征的进展
 - 骨髓纤维化与白血病转化
 - 对治疗的反应和生存

Mutational profile and Thrombosis risk

Thrombosis Risk: ET > PV > MF

ET: CALR-ET (10yr CI:5%), Triple-negative ET (10yr CI:8%), JAK2V617F ET (10yr CI:14.5%), MPL-ET (10yr CI:19.5%)

PV: Increased JAK2V617F VAF may influence thrombosis risk

MF: CALR-MF (10yr CI:13.6%), Triple-neg MF (10yr CI:16.2%), MPL-MF (10yr CI:17.9%), JAK2V617F MF (10yr CI:18.3%)

骨髓纤维化的诊断 (2016 WHO)

需符合全部3个主要标准及至少1个次要标准

临床表现	骨髓活检	血液分析
可触及的脾肿大	有巨核细胞增生和典型巨核细胞, 伴有网状纤维和/或三核或三核前纤维	突变分析 (JAK2 / CALR / MPL)
体质性症状 (发热、体重下降、盗汗)	不符合其他骨髓疾病的标准	贫血
疲乏、腹部不适、瘙痒	克隆性标志或无反应性纤维化	幼红, 幼粒细胞增多
		血浆LDH增高
		髓鞘发育异常, 其他突变 (ASXL1, SRSF2, RUNX1, TET2, EZH2, IDH1/2, DNMT3A, SF3B1)

Legend: ■ WHO 主要诊断标准, ■ WHO 次要诊断标准, ■ 常见, ■ 与预后相关

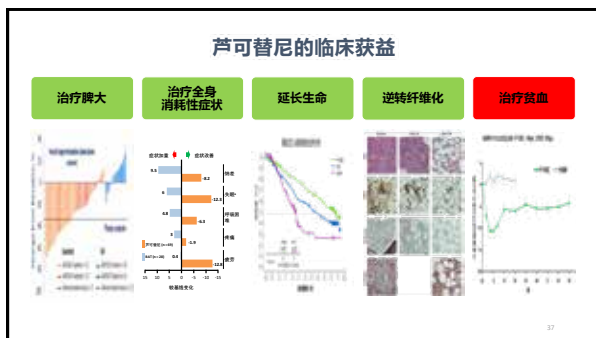
Myelofibrosis

Splenomegaly 80% of pts

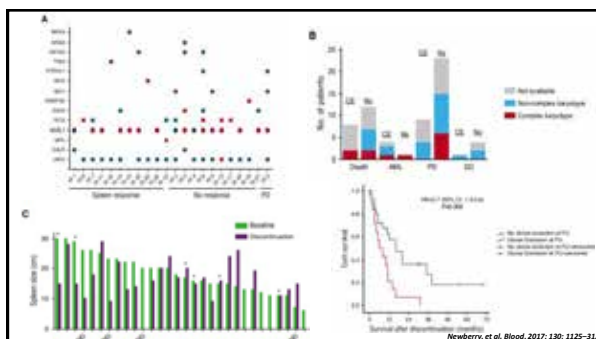
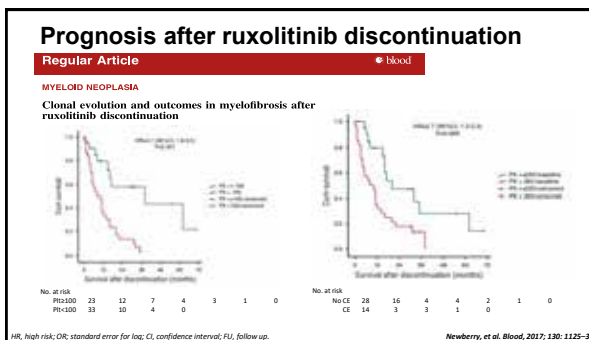
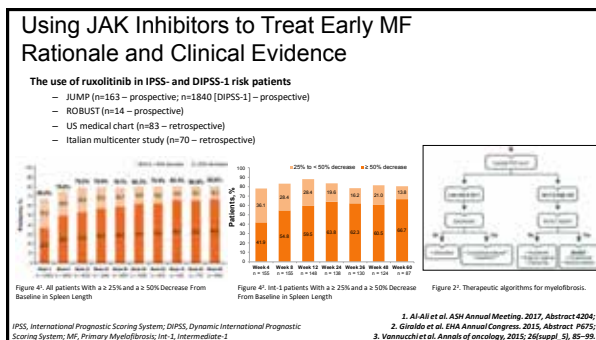
MF Associated Symptoms 70% experience

Early Death prognosis 5-6 years

Anemia/Cytopenias 60-85%



Should we treat patients with MF earlier in their disease course?



Should we consider use of ruxolitinib in early MF?

YES:

- MF is a progressive disease
- Symptom burden can be high in early disease
- Evidence of benefit in Intermediate 1 risk from JUMP, ROBUST, etc
- Patients with larger spleens have worse survival
- PRESUMPTION** that drug is disease modifying

NO:

- Early MF studies not randomised
- Lack of conclusive data for disease modification
- Median response duration 3 years
- 50% discontinuation at 3 years
- Causes anaemia and thrombocytopenia
- Risks of infections (noting PML)
- Risk of non-melanoma skin cancer (PV only)
- Progression to AML still occurs
- Health economic case not made

Should we consider use of ruxolitinib in early MF?

YES:

- MF is a progressive disease
- Symptom burden can be high in early disease
- Evidence of benefit from JUMP, ROBUST, etc
- Patients with larger spleens have worse survival
- PREUMPTION that drug is disease modification

NO:

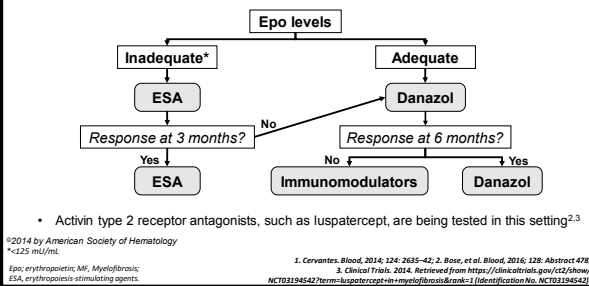
- Early MF studies not randomised
- Lack of conclusive data for disease modification
- Median response duration 3 years
- 50% discontinuation at 3 years
- Causes anaemia and thrombocytopenia
- Risks of infections (noting PML)
- Risk of non-melanoma skin cancer (PV only)
- Progression to AML still occurs
- Health economic case not made

Content

- Prognosis of MF
- Ruxolitinib in MF
- Anaemia management in MF
- Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis
- Challenging scenarios

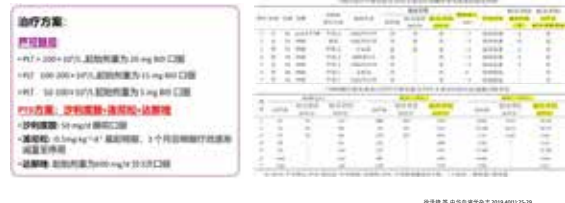
20

Treatment algorithm for anaemia in MF¹

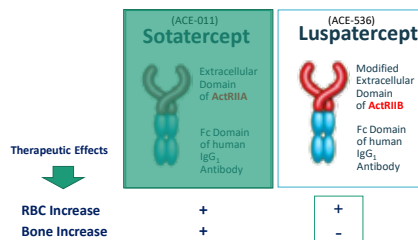


芦可替尼联合泼尼松、沙利度胺和达那唑 治疗MF可改善治疗中出现的贫血和血小板减少

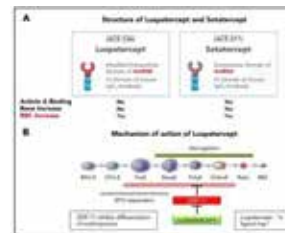
- 芦可替尼联合PTD方案治疗MF可提高由芦可替尼引起的血红蛋白浓度和血小板计数下降
- 中位血红蛋白上升值为30g/L, 中位血小板计数升值为 $116 \times 10^9/L$, 所有患者的ANC变化不大
- 3例红细胞输注依赖的患者脱离输血, 并且3例患者在血小板升高的基础上提高了芦可替尼的治疗剂量



Sotatercept and Luspatercept: Novel Ligand Traps for TGF-β Superfamily Ligands



Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis



Pierre Fenaux, Jean Jacques Kluza, Uwe Platzbecker. Luspatercept for the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes and primary myelofibrosis. Blood. 2015.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

除JAK-STAT以外：Ph阴性MPN新的治疗靶点

JAKi治疗MF≠TKI治疗CML

- 不仅认识到JAK-STAT抑制对于治疗MPN的益处，而且认识到这种治疗方法的未满足临床需求
- 建立一个评估JAK-STAT以外的治疗靶点的流程

国外指南明确指出：应基于MF患者临床反应确定芦可替尼终止治疗

- BCSH 2014：决定停止芦可替尼治疗时应综合考虑于获益和有无毒性。
 - 在达到完全缓解的情况下，应持续监测血常规，治疗应持续6个月。
- 美国血液专家共识 2018：维持芦可替尼作为永久性治疗，仅在特殊情况下才应考虑停药（如：芦可替尼治疗失败或严重不良反应发生）。
 - 芦可替尼可通过调整剂量继续治疗。
- NCCN 2019v2：如果芦可替尼治疗6个月无反应或症状无改善，则停药。

目前对于芦可替尼治疗失败的定义在不同临床研究中差异较大，在临床实践中应明确。

芦可替尼治疗失败的MF患者后续治疗选择

芦可替尼难治性或耐药

- 适合移植**
 - 不适合临床试验
 - 症状或脾脏尺寸增加
 - 症状持续性治疗
 - 脾切除术
 - 脾切除+移植
 - 联合芦可替尼+CD123抑制剂或JAK抑制剂，考虑移植或手术。
 - 疾病进展
 - 考虑联合达沙替尼+JAK抑制剂或JAK抑制剂+AA
 - 适合临床试验
 - 联合JAK抑制剂+新型药物联合试验
- 不适合移植**

Content

- Prognosis of MF
- Ruxolitinib in MF
- Anaemia management in MF
- Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis
- Challenging scenarios

Recommendation from EBMT/ELN regarding patients selection

- ✓ All patients with intermediate-2 or high-risk disease according IPSS, DIPSS or DIPSS-Plus, and age < 70y should candidates for alloHCT
- ✓ Patients with intermediate-1-risk disease age < 65y should be candidates for alloHCT if they present either with refractory transfusion-dependent anemia, a percentage of blasts in peripheral blood > 2%, or adverse cytogenetics
- ? Int1 and triple negative or ASXL1 or both – considered
- ✗ Patients with low-risk disease should not be considered candidates for alloHCT; they should be monitored and evaluated for transplant when disease progression occurs

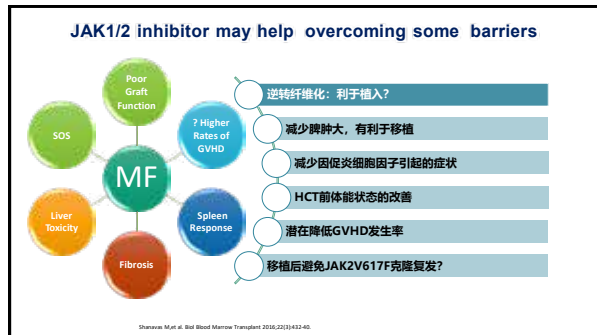
Leukemia 2015;29:2126-2133

Spleen size and splenectomy impact on alloSCT

Author	Journal	No.	Conditioning	Spleen	Recovery	TRM	Relapse	OS
¹ Patriarca F	BBMT 2019	60	FluBu (30) FluThio (30)	Splenectomy 20%	Improved	Equal	Equal	Equal
² Robin M	BBMT 2017	85	Mostly RIC	Splenectomy 46%	Slightly faster	Equal	Slightly better	Slightly better
³ Bacigalupo A	BMT 2010	46	Thio-Cy Thio-Cy-Mel	<22cm by US	N.A.	Better	Equal	Better
⁴ Kröger N	Blood 2009	103	FluBu (RIC)	Splenectomy 14%	Slightly faster	Equal	Higher	Equal
⁵ Li Z	Blood 2001	26	MAC	Splenectomy 42%	Improved	Equal	Equal	Equal
⁶ Guardiola P	Blood 1999	55	MAC	Splenectomy 49%	Improved	N.A.	N.A.	Equal

In summary, spleen size conditions engraftment, but effects of splenectomy on overall alloSCT outcome are controversial. Also, splenectomy is burdened by significant morbidity (about 30%) and mortality (10%).

1. Patriarca F, et al. Blood 2019 [search ahead of print]; 2. Robin M, et al. Blood 2017; 23: 1950-54; 3. Bacigalupo A, et al. BMT 2010; 45: 438-45; 4. Kröger N, et al. Blood 2009; 114: 1204-1210; 5. Li Z, et al. Blood 1999; 93: 1401-1410; 6. Guardiola P, et al. Blood 1999; 93: 1401-1410.

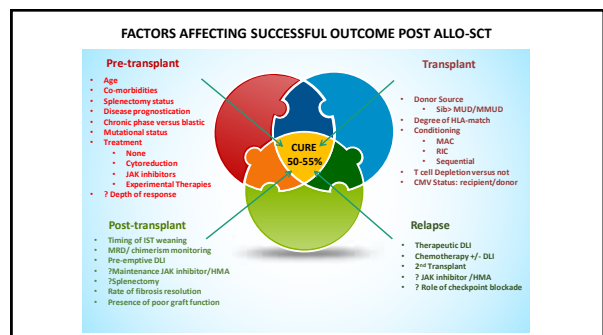
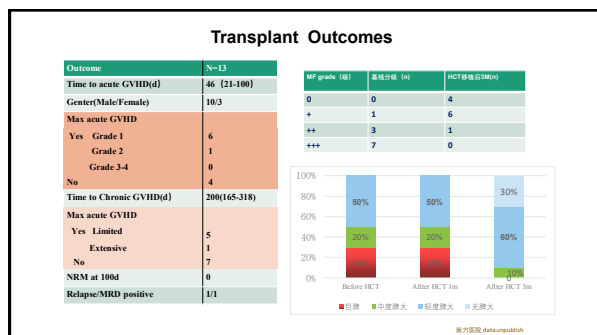
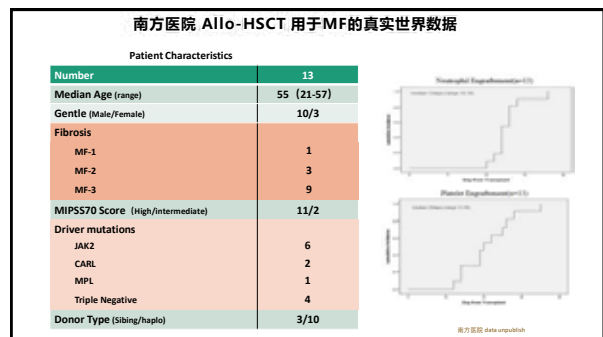
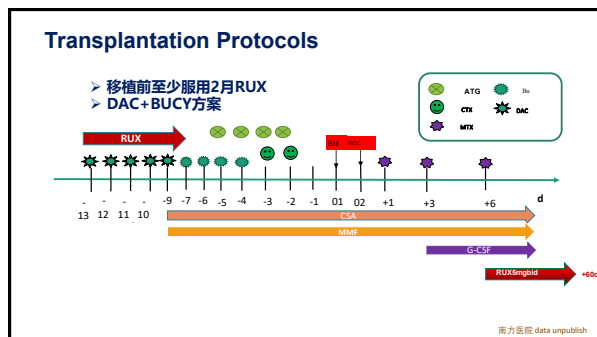


EBMT/ELN recommendation

".....JAK inhibitor therapy(ruxolitinib or others)is indicated in patients with a symptomatic spleen or with constitutional symptoms

.....The drug should be initiated **at least 2 month** before transplantation and should be titrated to the maximum tolerated dose.A careful **wean starting 5 to 7 days** prior to conditioning should occur in an attempt to avoid rebound phenomenon,with the drug stopping just the day before conditioning....."

leukemia.2015



Content

- Prognosis of MF
- Ruxolitinib in MF
- Anaemia management in MF
- Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelofibrosis
- Challenging scenarios

37

Challenging scenarios:

Thrombocytopenia:

<50 x10⁹/L consider ruxolitinib +/- danazol/ + PTD
 <50 x10⁹/L refractory to ruxolitinib consider pacritinib* some signal with fedratinib* and momelotinib*

Anemia:

Ruxolitinib + ESA +/- danazol +/- PTD +/- lenalidomide? +/- Pomalidomide? .
 Consider pacritinib* or momelotinib* or itacitinib (JAK1 i)*
 Luspatercept* or sotatercept* being tested

Challenging scenarios

Progression of symptoms or spleen on ruxolitinib

Dose escalation or switch to alternative JAKi (if available)
 Trial of combination therapy
 Allo-SCT if applicable (best before progression)

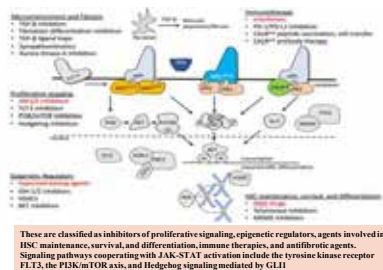
Progression to accelerated or blast phase

Perhaps continue ruxolitinib -evidence of benefit
 Combination ruxolitinib & hypomethylating agents & BCL2 inhibitor
 Intensive chemo and Allo-SCT if appropriate

Not all JAKi are created equal

	Cytokine production	Hematopoiesis	Proliferation and chemotaxis	
Agent	JAK1	JAK2	JAK3	Others
Ruxolitinib	3.3	2.8	428.0	Tyk2
Fedratinib	105.0	3.0	345.0	FLT3,RET, JAK2V617F
Pacritinib	1280.0	6.0	18.3	FLT3,IRAK1,Tyk2, JAK2V617F
Momelotinib	11.0	18.0	155.0	ACVR1
Idacitinib	3.6	1000.0	1000.0	
Gandotinib	19.8	3.0	48.0	FLT3,FLT4, FGFR2, JAK2V617F
Tofacitinib	112.0	20.0	1.0	

Therapeutic strategies for disease-- modifying therapy myelofibrosis



Blood Cancer Journal 2019; 9:74

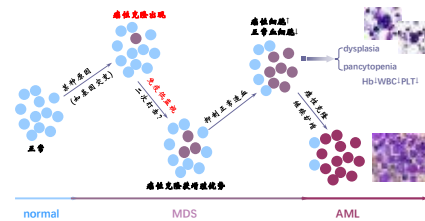
CONCLUSIONS

- Results improved over last decade
- Change in referral practice required so that individuals are assessed by transplant team at an earlier stage in their disease
- Further prospective randomised trials are required and planning underway

免疫妥协与MDS

天津医科大学总医院
邵宗鸿

骨髓增生异常综合征（MDS）是不明原因导致的癌性造血克隆逐渐扩增引起的正常造血衰竭性疾病



Trefler A, Yardman M, M Engl J Med. 2009
Hematol. 2014;100(10):40-49. [P: 1, 914]

提纲

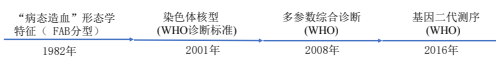
- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

提纲

- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

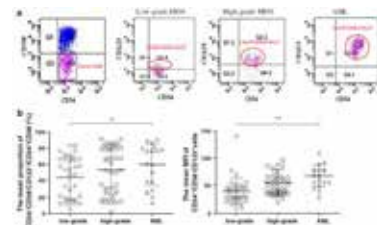
1、MDS的恶性实质

MDS的诊断历程



MDS的诊断历程实际上是人们对恶性克隆不断精准识别的过程，是由MDS的恶性本质决定的。

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断扩增（本课题组）

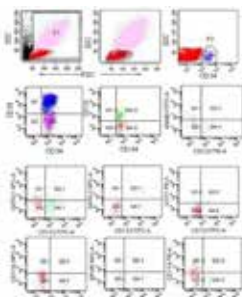


Li JJ, Yao H, Fu X, Wang H, Song H, Yao J, Peng W, Liu H, Shao ZH. Increased CD34+CD38+CD123+ cells in myelodysplastic syndrome displaying malignant features similar to those in AML. Int J Hematol. 2014;100(1):40-49. [P: 1, 914]
Yao JZ, Fu X, Wang H, Li JJ, Shao ZH. Expression of CD123 and CD114 on the bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndrome. Chin Med J. 2010; Aug 5;125(15):2054-5.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

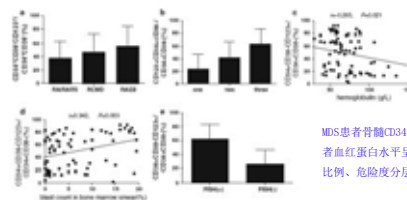
1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)



MDS患者骨髓CD34+CD38-CD123+细胞低表达Annexin V, GATA-1, CD11b, EpoR和G-CSFR; 高表达GATA-2, CD71, 具有低分化、高增殖和低凋亡的恶性生物学特征

Li L, Li, Tan B, Li, Fu R, Wang H, Jiang H, Yao L, Zhang W, Liu H, Shan ZH. Increased CD34+CD38-CD123+ cells in myelodysplastic syndrome displaying malignant features similar to those in AML. *Int J Hematol* 2014;100(1):60-69. (IF: 1.916)

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

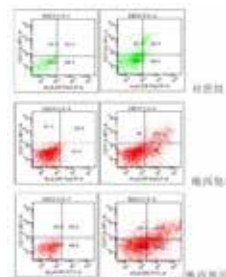


MDS患者骨髓CD34+CD38-CD123+细胞数量与患者血红蛋白水平呈负相关; 与原始幼稚细胞比例、危险度分层呈正相关。

Fig. 5 a Increased CD34+CD38-CD123+ cells in different MDS subsets according to WHO classification. b Increased CD34+CD38-CD123+ cells and the number of cytopenia involving hematopoietic lineages. c Negative correlation between CD34+CD38-CD123+ cells and hemoglobin. d Positive correlation between CD34+CD38-CD123+ cells and blast count in bone marrow smear. * The level of CD34+CD38-CD123+ cells and FISH analysis increased CD34+CD38-CD123+ cells in MDS123 FISH(-) cases (62.49±20.92% versus 26.03±20.82%, t = 6.615, P=0.0001).

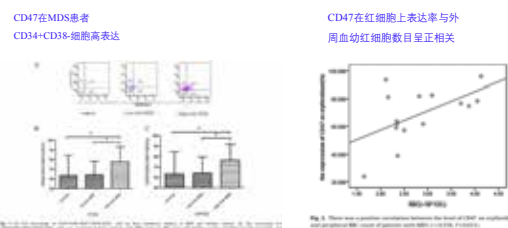
Li L, Li, Tan B, Li, Fu R, Wang H, Jiang H, Yao L, Zhang W, Liu H, Shan ZH. Increased CD34+CD38-CD123+ cells in myelodysplastic syndrome displaying malignant features similar to those in AML. *Int J Hematol* 2014;100(1):60-69. (IF: 1.916)

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)



体外分选并培养MDS患者骨髓CD34+细胞, 采用流式细胞术检测其分化及增殖特点: 低表达CD11b、高表达HLA-DR, 提示MDS患者造血干细胞具有低分化、高增殖的特点。并分别应用地西他滨3.2mmol/L和6.4mmol/L处理后, 发现其随着地西他滨浓度的增加, CD11b表达逐渐增多, HLA-DR表达逐渐降低, 提示地西他滨可以诱导MDS患者骨髓CD34+细胞分化, 降低其增殖。

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

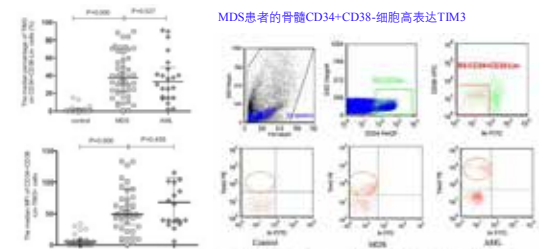


CD47在MDS患者CD34+CD38-细胞高表达

CD47在红血细胞上表达率与周围血幼稚红细胞数目呈正相关

Jiang H, Fu R, Wang H, Li L, Liu H, Shan ZH. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2012;38(10):107-110.

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

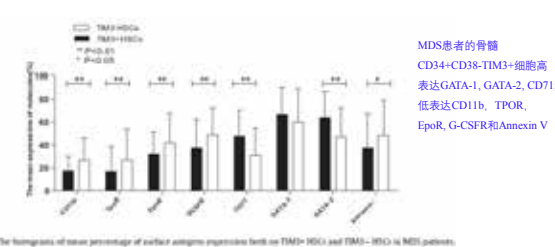


MDS患者的骨髓CD34+CD38-细胞高表达TIM3

Fig. 5. (a) The median percentage of TIM3 on CD34+CD38- cells only in control, MDS and AML, the ratio in MDS and AML compared to normal distribution, the ratio in control. (b) The median ratio of TIM3 on CD34+CD38- cells in these groups.

Tan B, Li L, Li, Fu R, Wang H, Jiang H, Yao L, Zhang W, Liu H, Shan ZH, Qiu W, Wang G, Wang SM, Wu YH, Liu H, Song J, Guan J, Xing LM, Shan ZH. Elevated TIM3+ hematopoietic stem cells in untreated myelodysplastic syndrome displayed altered differentiation, self-renewal and decreased apoptosis. *Leuk Res* 2014;38(10):107-110. (IF: 2.30)

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

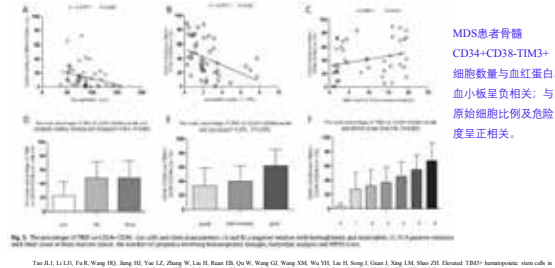


MDS患者的骨髓CD34+CD38-TIM3+细胞高表达GATA-1, GATA-2, CD71; 低表达CD11b, TPOR, EpoR, G-CSFR和Annexin V

The histograms of median percentage of surface antigens expression levels on TIM3+ and TIM3- cells in MDS patients.

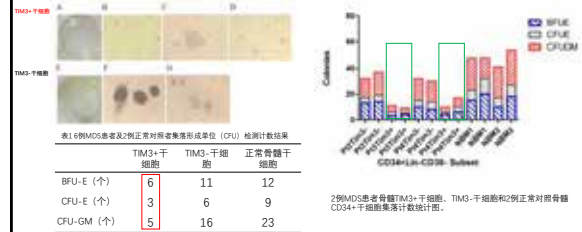
Tan B, Li L, Li, Fu R, Wang H, Jiang H, Yao L, Zhang W, Liu H, Shan ZH, Qiu W, Wang G, Wang SM, Wu YH, Liu H, Song J, Guan J, Xing LM, Shan ZH. Elevated TIM3+ hematopoietic stem cells in untreated myelodysplastic syndrome displayed altered differentiation, self-renewal and decreased apoptosis. *Leuk Res* 2014;38(10):107-110. (IF: 2.30)

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）



1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）

将分选出的6例MDS患者TIM3+和TIM3-干细胞及2例正常对照者CD34+干细胞分别进行集落形成单位（CFU）检测——TIM3+干细胞不具有正常的干细胞集落形成能力。



1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）

将2例MDS患者流式分选后的骨髓TIM3+干细胞和TIM3-干细胞及2例正常对照者骨髓中CD34+干细胞分别进行PISH检测。——TIM3+干细胞可能为较早发生核型异常的“恶性”干细胞。

编号	探针	典型异常信号模式	骨髓细胞典型异常信号比例 (%)	TIM3+ 干细胞典型异常信号比例 (%)	TIM3- 干细胞典型异常信号比例 (%)	阈值 (%)
Pt9	D20S108/CSP8(+8)	2R3G	3	5	0	2.52%
	D20S108/CSP8[del(20q)]	1R2G	0	26.7	0	2.7%
Pt10	D7S486/CSP7(-7)	1R1G	16	30	20	2.34%
	D7S522/CSP7(-7)	1R1G	22.5	35	23	3.02%

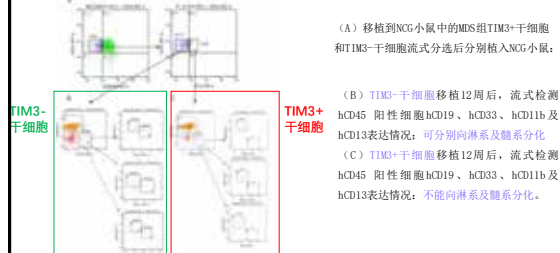
1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）

正常人CD34+干细胞移植到NCG小鼠体内后源性细胞可向髓系及淋系分化

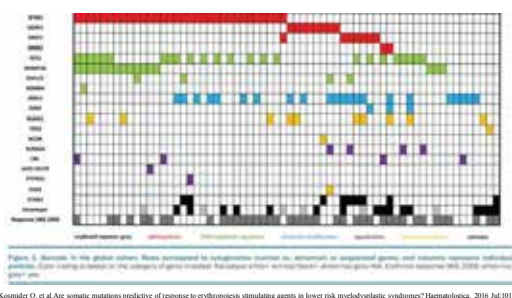


1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）

MDS患者TIM3+和TIM3-干细胞移植后人源性细胞分化检测结果



1、MDS的恶性实质—基因突变



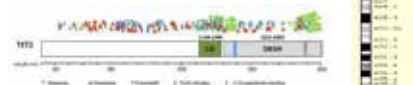
1、MDS的恶性实质—基因突变



Figure 3. Gene mutations have stereotyped positions in the MDS clonal hierarchy.

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

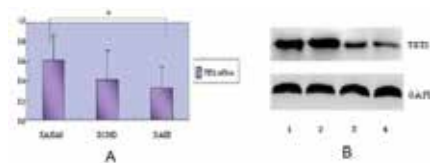
- **TET2** (ten-eleven translocation 2)
 - 位于人染色体4q24
 - 目前所知的MDS中最常见的基因突变
 - 阻碍多系分化
 - TET蛋白可能与去甲基化有关



Zhang W, Shao ZH, Fu R, Wang HQ, Li LJ, et al. TET2 Expression in Bone Marrow Mononuclear Cells of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Its Clinical Significance. *Cancer Biol Med*. 2012 Mar 9(1):34-7.

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

MDS患者CD34⁺细胞低表达TET2,应用siRNA下调TET2后,正常人骨髓CD34⁺细胞凋亡率减低,细胞周期S期增加,提示TET2基因可能是MDS的“保护基因”;



Zhang W, Shao ZH, Fu R, Wang HQ, Li LJ, et al. TET2 Expression in Bone Marrow Mononuclear Cells of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Its Clinical Significances. *Cancer Biol Med*. 2012 Mar;9(1):34-7.

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

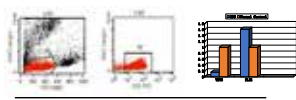
- **DLK1** (delta like 1)
 - 位于人染色体14q32
 - 具有MDS特异性的一个候选基因
 - DLK1蛋白是表皮生长因子家族成员之一
 - 促增殖效应, 可能的抑制分化作用
 - 认为DLK1基因是具有MDS特异性的一个候选基因



Zhang W, Shao Z, Fu R, Wang H, Li L, Yue L. Effect of DLK1 on tumorigenesis in CD34+CD38- bone marrow cells in myelodysplastic syndromes. *Oncol Lett*. 2013 Jul;6(1):203-206.

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

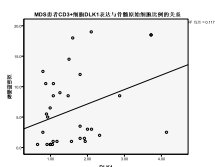
MDS患者CD3+细胞TET2及DLK1的表达



	Num	TET2	DLK1
MDS	26	0.16±0.15 *	1.61±0.88*
NC	12		

* $P < 0.001$; # $P < 0.05$

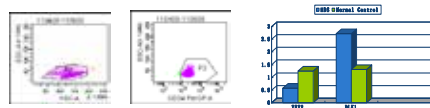
MDS患者与正常对照组比较骨髓CD3⁺T细胞中TET2基因表达减低,DLK1表达增高。



MDS患者CD3⁺T细胞中DLK1基因的表达量与骨髓原始细胞比例呈显著正相关 ($r=0.343, P<0.05$)

Zhang W, Shao ZH, Li R, Wang SH, Li L, et al. TERT Expression in Bone Marrow Mononuclear Cells of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Its Clinical Significance. *Cancer Biol Med*. 2012 Mar 30; 14:2.

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

MDS患者CD34⁺细胞TET2及DLK1的表达

	Num	TET2	DLK1
MDS	28	0.58±0.26*	2.72±1.02 *
NC	20	1.25±0.94	1.31±1.00

* $P < 0.005$; # $P < 0.001$

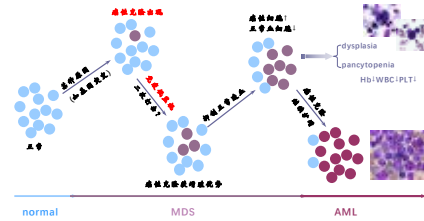
MDS患者与正常对照组比较骨髓CD34⁺细胞中TET2 基因表达减低,DLK1表达增高

Zhang W, Shao ZH, Fu R, Wang HQ, Li LJ, et al. TET2 Expression in Bone Marrow Mononuclear Cells of Patients with Myelodysplastic Syndromes and Its Clinical Significance. *Cancer Biol Med*. 2012 Mar 9(1):34-7.

免疫妥协与MDS

天津医科大学总医院
邵宗鸿

骨髓增生异常综合征（MDS）是不明原因导致的癌性造血克隆逐渐扩增引起的正常造血衰竭性疾病



Tallini A, Yoshida M. N Engl J Med. 2008.
J Clin Oncol. 2008;26(18):3088-3095.

提纲

- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

提纲

- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

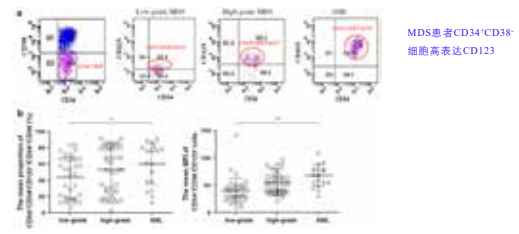
1、MDS的恶性实质

MDS的诊断历程



MDS的诊断历程实际上是人们对恶性克隆不断精准识别的过程，是由MDS的恶性本质决定的。

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加（本课题组）

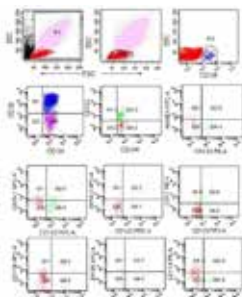


Li L, Fan H, Fu H, Wang H, Zhang H, Yao L, Zhang W, Liu H, Shen ZH. Increased CD34⁺CD38⁺CD123⁺ cells in myelodysplastic syndromes displaying multipoint features similar to those in AML. Int J Hematol. 2014;100(1):60-65. (IF = 1.913)
Yao L, Fan H, Wang H, Li L, Fu H, Fan L, Shen ZH. Expression of CD117 and CD116 on the bone marrow cells of patients with myelodysplastic syndromes. Chin Med J. 2010 Aug;125(15):1712-1717.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

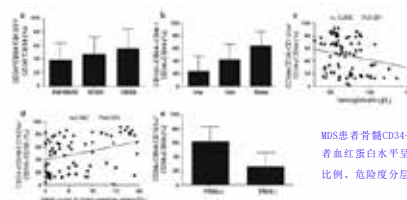
1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)



MDS患者骨髓CD34+CD38-CD123+细胞低表达Annexin V, GATA-1, CD11b, EpoR和G-CSFR; 高表达GATA-2, CD71, 具有低分化、高增殖和低凋亡的恶性生物学特征

L.I.Li, Tan H, Fu R, Wang HQ, Tang H, Yao L, Zhang W, Liu R, Shen ZH. Increased CD34+CD38-CD123+ cells in myelodysplastic syndromes displaying malignant features similar to those in AML. *Int J Hematol* 2014;100(1):69-77. [Epub 2013.11.18]

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

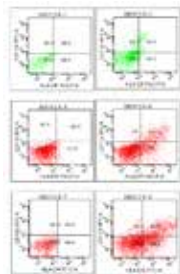


MDS患者骨髓CD34+CD38-CD123+细胞数量与患者血红蛋白水平呈负相关; 与原始幼稚细胞比例、危险度分层呈正相关。

Fig. 5 a Increased CD34+CD38-CD123+ cells in different MDS subtypes according to WHO classification. b Increased CD34+CD38-CD123+ cells and the number of cytopenia involving hematopoietic lineages. c Negative correlation between CD34+CD38-CD123+ cells and hemoglobin. d Positive correlation between CD34+CD38-CD123+ cells and blast count in bone marrow smear. * The level of CD34+CD38-CD123+ cells and FISH analysis increased CD34+CD38-CD123+ cells in MDS123 FISH(-) cases (62.49±20.92% versus 26.03±20.82%, t=6.615, P=0.0001).

L.I.Li, Tan H, Fu R, Wang HQ, Tang H, Yao L, Zhang W, Liu R, Shen ZH. Increased CD34+CD38-CD123+ cells in myelodysplastic syndromes displaying malignant features similar to those in AML. *Int J Hematol* 2014;100(1):69-77. [Epub 2013.11.18]

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)



体外分选并培养MDS患者骨髓CD34+细胞, 采用流式细胞术检测其分化及增殖特点: 低表达CD11b、高表达HLA-DR, 提示MDS患者造血干细胞具有低分化、高增殖的特点。并分别应用地西他滨3.2mmol/L和6.4mmol/L处理后, 发现其随着地西他滨浓度的增加, CD11b表达逐渐增多, HLA-DR表达逐渐降低, 提示地西他滨可以诱导MDS患者骨髓CD34+细胞分化, 降低其增殖。

骨髓CD34+细胞

地西他滨3.2 mmol/L

地西他滨6.4 mmol/L

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

CD47在MDS患者CD34+CD38-细胞高表达

CD47在红细胞上表达率与外周血幼稚红细胞数目呈正相关

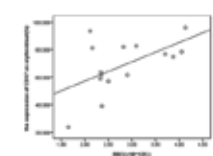
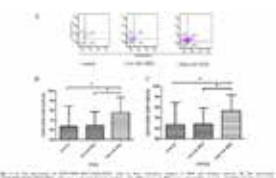


Fig. 5 There was a positive correlation between the level of CD47 on erythroid and progenitor cells and the number of immature red blood cells in peripheral blood.

Jiang H, Fu R, Wang H, L.I.Li, Liu R, Shen ZH. CD47 is expressed abnormally on hematopoietic cells in myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2013;39(10):107-110.

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

MDS患者的骨髓CD34+CD38-细胞高表达TIM3

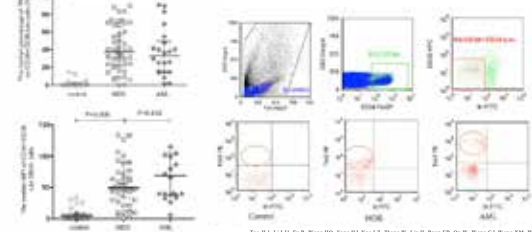
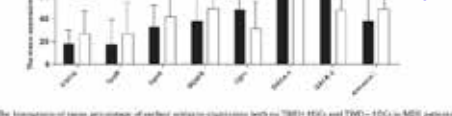


Fig. 5 (A) Flow cytometry percentage of TIM3+ cells in MDS patients (CD34+CD38- cells). (B) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (C) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (D) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (E) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (F) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (G) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (H) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (I) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (J) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (K) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (L) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (M) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (N) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (O) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (P) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (Q) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (R) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (S) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (T) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (U) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (V) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (W) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (X) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (Y) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes. (Z) Bar graphs showing the percentage of TIM3+ cells in different MDS subtypes.

1、MDS的恶性实质—恶性克隆的不断增加 (本课题组)

MDS患者的骨髓CD34+CD38-TIM3+细胞高表达GATA-1, GATA-2, CD71; 低表达CD11b, TPOR, EpoR, G-CSFR和Annexin V



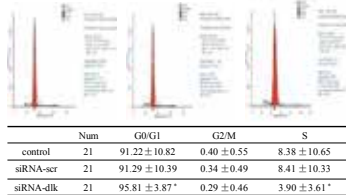
The histogram of mean percentage of surface antigen expression with on TIM3+ cells and TIM3+ cells in MDS patients

Tan H, L.I.Li, Fu R, Wang HQ, Tang H, Yao L, Zhang W, Liu R, Shen ZH. Elevated TIM3+ hematopoietic stem cells in myelodysplastic syndromes displayed aberrant differentiation, overproliferation and decreased apoptosis. *Leuk Res* 2014;39(10):107-110. [Epub 2013.11.18]

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

敲低DLK1表达对CD34+CD38-细胞生物学特征的影响

• 细胞周期的改变



*对照组与DLK1最低组相比：P<0.05

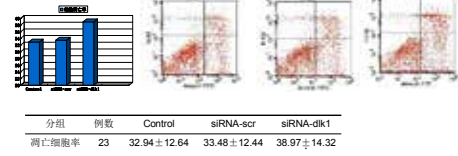
Zhang W, Shao Z, Fu R, Wang H, Li L, Yue L. Effect of DLK1 on tumorigenesis in CD34+CD38- bone marrow cells in myelodysplastic syndromes. *Oncol Lett*. 2013; 6(6):201-206.

DLK1基因mRNA在MDS患者CD34+细胞中表达增高，应用siRNA下调DLK1后，MDS患者CD34+细胞凋亡率增加，S期减少，G0/G1期阻滞，推测DLK1基因表达增加可能在MDS的发病机制中有重要作用。

1、MDS的恶性实质—基因突变（本课题组）

敲低DLK1后，MDS患者骨髓CD34+CD38-细胞恶性程度减低，DLK1表达增加可能是导致MDS发生发展的机制之一

• 细胞凋亡率的变化



*对照组与DLK1最低组相比：P<0.001

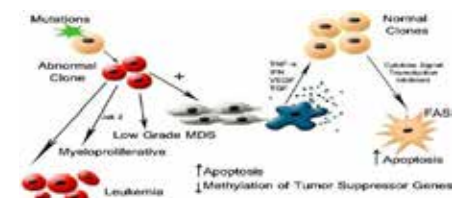
Zhang W, Shao Z, Fu R, Wang H, Li L, Yue L. Effect of DLK1 on tumorigenesis in CD34+CD38- bone marrow cells in myelodysplastic syndromes. *Oncol Lett*. 2013; 6(6):201-206.

小结：MDS的恶性实质主要包括恶性克隆细胞的不断增加（MDS患者CD34+CD38-细胞高表达CD123、CD47、CD96、TIM3，具有分化异常、增殖过度和凋亡减低的恶性特性）和基因的突变（通过二代测序识别MDS的基因突变已经纳入2016年MDS诊断标准中）

提纲

- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

MDS发病机制



A mutation or epigenetic alteration in hematopoietic stem cells (HSC), leads to generation of pro-inflammatory milieu in marrow microenvironment that can result in apoptotic cell death of normal HSCs. Inhibition of myelo-suppressive cytokine signaling cascades can stimulate hematopoietic activity in HSCs.

J Hematol Oncol. 2013; 6: 50.

2、MDS的免疫状态

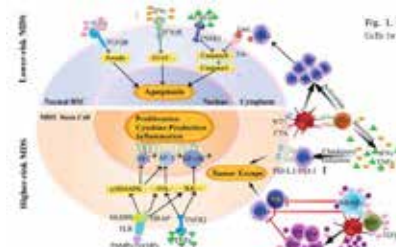


Fig. 1. Cytokines, Signaling Pathways and Immune Cells in MDS Bone Marrow Microenvironment.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

2、MDS的免疫状态 ——细胞因子 (Cytokines)

Cell factor	Gene	Protein	Function	Effect
TNF-α	TNFA	TNF-α	Induces apoptosis	Increased
IFN-γ	IFNG	IFN-γ	Induces apoptosis	Increased
TGF-β	TGFBI	TGF-β	Induces apoptosis	Increased
IL-6	IL6	IL-6	Induces apoptosis	Increased
IL-8	IL8	IL-8	Induces apoptosis	Increased

MDS患者高表达TNF-α、IFN-γ、TGF-β、IL-6及IL-8等细胞因子

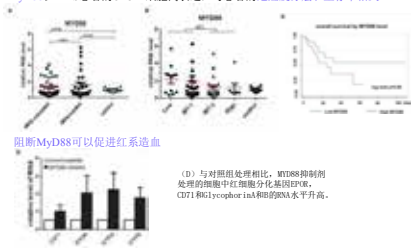
2、MDS的免疫状态 ——细胞因子 (Cytokines)

Human TLRs and their ligands	Observation in MDS	Reference
TLR1	Phagocytosis	Overexpressed
TLR2	Phagocytosis	Overexpressed, higher in low-risk MDS
TLR3	Phagocytosis	Overexpressed, higher in high-risk MDS
TLR4	Phagocytosis	Overexpressed, correlated with apoptosis
TLR5	Phagocytosis	Overexpressed
TLR6	Phagocytosis	Overexpressed
TLR7	Phagocytosis	Overexpressed
TLR8	Phagocytosis	Overexpressed
TLR9	Phagocytosis	Overexpressed
TLR10	Phagocytosis	Overexpressed

高表达炎症相关通路蛋白
TLR-1, TLR-2, TLR-4, TLR-6, TLR-7及TLR-9,
当MDS患者转白时TLR-9下降

2、MDS的免疫状态 ——细胞因子 (Cytokines)

MyD88在MDS患者的CD34+细胞高表达，与患者的危险度分层和生存率相关



阻断MyD88可以促进红系造血

(D) 与对照组处理相比，MyD88抑制剂处理的细胞中红系分化基因EPOR, CD71和Glycophorin A的水平升高。

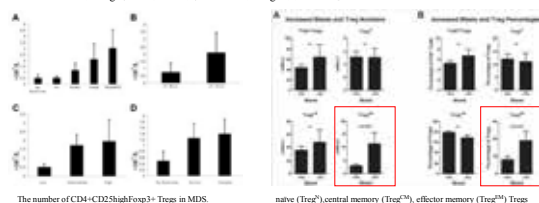
2、MDS的免疫状态 ——细胞因子 (Cytokines)

Schneider 等人敲除小鼠的Rps14基因后，小鼠出现贫血，在体外，红系出现分化障碍。

5q-综合征患者骨髓细胞中高表达S100A8和S100A9，而非5q-综合征患者骨髓细胞未见S100A8和S100A9的高表达²，炎症相关通路蛋白升高提示5q-综合征的发病机制与炎症有关，故应用免疫调节剂来那度胺治疗有效，预后良好。

2、MDS的免疫状态 ——调节T细胞

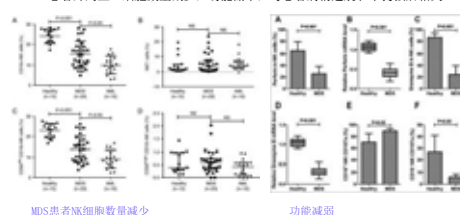
低危MDS患者Tregs数量减少，而高危MDS患者Tregs功能亢进，促进白血病细胞的增殖



Kimbley JY, Nagar V, et al. CD25^{hi} Treg^{hi} cells in myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 2007;109:1047-50.

2、MDS的免疫状态 ——NK cells

MDS患者外周血NK细胞数量减少，功能低下，与患者病情进展和不良预后相关。



MDS患者NK细胞数量减少

功能减弱

Zhang W, Xu X, Mo H, et al. Altered population and function of natural killer cells in patients with myelodysplastic syndrome. Oncotarget. 2016;7(14):1947-1958.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子

高危MDS患者可能通过高表达免疫检查点分子来逃逸免疫监视系统，主要包括cytotoxic T lymphocyte associated protein 4 (CTLA4) 和 programmed cell death protein 1 (PD-1)；T细胞向骨髓微环境中分泌前炎症因子TNF- α 和 IPN- γ ，诱导肿瘤细胞高表达 PD-1及其配体PD-L1，促进了肿瘤细胞的免疫逃逸。

此外，高危MDS原始细胞高表达 PD-L1；Haroun及Yang等人发现69名MDS患者中有36%的患者CD34+干祖细胞高表达PD-L1，并且对去甲基化治疗耐药。



Chen CY, Young KH. Checkpoint inhibitors in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2017; 10(1):102.
Yang H, Sun H, Wang Y, et al. Expression of PD-1, CTLA-4, HVEM, VISTA, and BTLA in myelodysplastic syndrome is correlated by treatment with hypomethylating agents. Leukemia. 2014; 28(6):1280-1288.
Haroun F, Kottmann C, Schmitt R, et al. PD-1 expression on CD34+ cells in MDS is correlated by treatment with hypomethylating agents. Leukemia. 2014; 28(6):1280-1288.

2、MDS的免疫状态

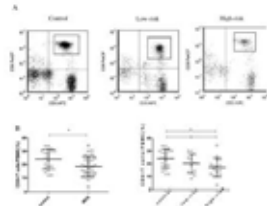
——T细胞及免疫检查点分子

- MDS患者T细胞免疫异常，Th1/Th2比例失衡：抗肿瘤细胞免疫中起主要作用的Th1细胞数目减少，功能低下；相对于MDS的恶性克隆负荷而言，MDS患者Th1细胞极度缺乏。

Chen CY, Young KH. Checkpoint inhibitors in hematological malignancies. J Hematol Oncol. 2017; 10(1):102.
Yang H, Sun H, Wang Y, et al. Expression of PD-1, CTLA-4, HVEM, VISTA, and BTLA in myelodysplastic syndrome is correlated by treatment with hypomethylating agents. Leukemia. 2014; 28(6):1280-1288.
Haroun F, Kottmann C, Schmitt R, et al. PD-1 expression on CD34+ cells in MDS is correlated by treatment with hypomethylating agents. Leukemia. 2014; 28(6):1280-1288.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）

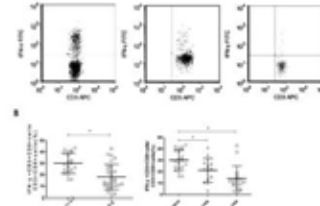


MDS患者的CD8+T细胞数量减少，
但无统计学差异

Tao H, Li L, Wang Y, Fu R, Wang H, Shao Z. Increased TIM3-CD8+ T cells in Myelodysplastic Syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. J Leuk Res. 2016; 51:49-55.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）

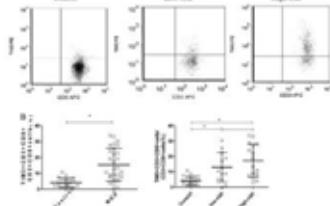


MDS患者的CD8+T细胞胞内干扰素
 γ 减少，功能低下

Tao H, Li L, Wang Y, Fu R, Wang H, Shao Z. Increased TIM3-CD8+ T cells in Myelodysplastic Syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. J Leuk Res. 2016; 51:49-55.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）



MDS患者的CD8+T细胞高表达TIM3

Tao H, Li L, Wang Y, Fu R, Wang H, Shao Z. Increased TIM3-CD8+ T cells in Myelodysplastic Syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. J Leuk Res. 2016; 51:49-55.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）

TIM3+CD8+T细胞较TIM3-CD8+T细胞表达更低的胞内穿孔素及颗粒酶B，对凋亡的敏感性增加。

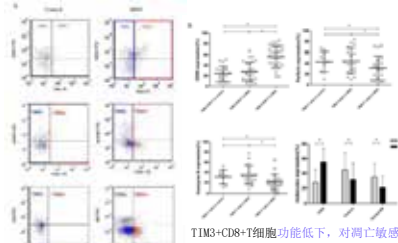
Table 2
The mean percentage of molecules expression in MDS and control (%).

Molecules expression	TIM3-CD8+ T cells in control (%)	TIM3-CD8+ T cells in MDS (%)	TIM3+CD8+ T cells in MDS (%)
CD95	24.36 $\pm$ 14.68	27.57 $\pm$ 17.33	55.53 $\pm$ 18.44
perforin	43.06 $\pm$ 19.01	44.54 $\pm$ 23.26	31.36 $\pm$ 22.60
granzyme B	30.92 $\pm$ 13.82	34.80 $\pm$ 18.46	20.82 $\pm$ 15.14

Tao H, Li L, Wang Y, Fu R, Wang H, Shao Z. Increased TIM3-CD8+ T cells in Myelodysplastic Syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. J Leuk Res. 2016; 51:49-55.

2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）

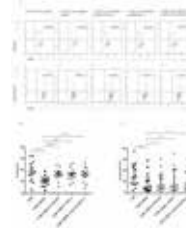


Tao H, Li L, Wang Y, Fu K, Wang H, Shen Z. Impaired TIM3+CD8+T cells in Myelodysplastic Syndrome patients displayed less perforin and granzyme B secretion and higher CD95 expression. *J. Leuk. Res.* 2016; 31: 49-55.

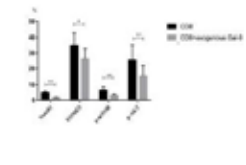
2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子（本课题组）

CD8+T细胞与MSC或外源性Gal-9共培养后功能明显受抑，且该抑制效应可被TIM3/Gal-9信号通路抑制剂部分逆转（未发表）



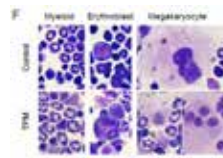
外源性Gal-9与CD8+T细胞，共培养后Notch1、BIMES（影响穿孔素、颗粒酶B分泌的信号通路蛋白）p-mTOR及p-AKT（影响CD8+T细胞增殖的信号通路蛋白）明显减低



2、MDS的免疫状态

——T细胞及免疫检查点分子

黄刚等人发现缺氧诱导因子HIF1α（一种炎症通路蛋白），在低危MDS及高危MDS患者均中等增高，但都远低于真正感染性疾病诱导的HIF1α水平。通过给模型鼠注射中等剂量的HIF1α可以在模型体内模拟出病态造血、原始幼稚细胞增多等临床表现。



病态造血

Huang G, Zhang Y, Tanaka K, et al. Pathological Proliferation as a Patient Mechanism Underlying Myelodysplastic Syndrome. *Cancer Res.* 2016; 76(11): 3438-3447.

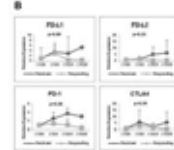
小结：MDS患者体内免疫失衡（高表达一些炎症因子，免疫相关细胞数量功能异常），无论是低危MDS还是高危MDS其体内的炎症反应都不足以对抗恶性克隆负荷，因此，都不应该抑制细胞免疫，反而应该加强之。

提纲

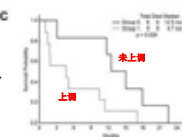
- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

3、MDS的细胞免疫治疗

- 有研究表明^{1,2}应用AZA一周后，61名MDS/AML患者中有超过50%高表达PD-1，PD-L1和PD-L2（大于两倍以上），与BMA敏感的患者比较AZA耐药组PD-1，PD-L1和PD-L2三种基因明显高表达，提示免疫检查点分子的高表达可能是BMA耐药的机制之一，因此BMA联合PD-1/PD-L1抑制剂也可能克服BMA的耐药。



与BMA敏感患者相比，耐药患者中存在这4种基因表达增加的趋势。



BMA治疗后免疫检查点分子表达上调的患者生存期明显长于未上调者

1. Yang H, Brown-Rosen C, D'Souza C, et al. Expression of PD-1, PD-L1, PD-L2, and CTLA-4 in myelodysplastic syndromes (abstracted by treatment with hypomethylating agents). *Leukemia*. 2014; 28(12): 2289-2290.

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

3、MDS的细胞免疫治疗

- 一项Ib期研究(NCT01953692)发现,在高表达共抑制分子的高危MDS患者中应用PD-1抑制剂 (pembrolizumab 和nivolumab) 有抗肿瘤效果: 28名中高危MDS患者,至少4次去甲基化治疗 (HMA) 失败后应用 pembrolizumab,中位OS为23周,4/27 (15%)患者生存时间>2年。

疗效	PR	mCR	HI	SD	PD	3级及以上AEs
比例	4%	11%	11%	52%	33%	7%

Garcia-Manero G, Millman ML, Morillon G, et al. Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS) after Failure of Hypomethylating Agent Treatment[J]. Blood, 2016, 128(22).

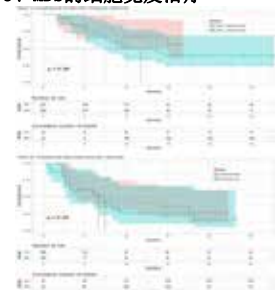
3、MDS的细胞免疫治疗

Garcia-Manero等人分析了在MDS患者中应用AZA+Nivolumab, AZA+ Ipilimumab以及HMA治疗失败后单用 Nivolumab和Ipilimumab的疗效, 如下所示:

	Overall response	CR/CRp	clearance of detectable mutations	median overall survival	EFS	One-year survival rates
AZA+Nivo	15/20 (75%)	10/20 (50%)	4 (20%)	12 months	10 months	50%
AZA+ipi	15/21 (71%)	8/21 (38%)	3 (14%)	not reached	not reached	68%
Nivo	2/15 (13%)	0 (0%)		8 months	7 months	25%
Ipi	7/20 (35%)	3 (15%)	3 (15%)	8 months	6 months	45%

Garcia-Manero G, Small K, Morillon-Stone G, et al. A Phase II Study of Nivolumab or Ipilimumab with or without Azacitidine for Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)[J]. Blood, 2016, 128(22): 465-465.

3、MDS的细胞免疫治疗



在MDS中纳入免疫检查点抑制剂是可行的, 这些药物作为单一药剂具有显著活性, 并且在MDS中具有可接受的毒性特征和显著的反应及存活结果, 尤其ipilimumab。

Garcia-Manero G, Small K, Morillon-Stone G, et al. A Phase II Study of Nivolumab or Ipilimumab with or without Azacitidine for Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)[J]. Blood, 2016, 128(22): 465-465.

3、MDS的细胞免疫治疗

- 另外两项I期临床试验 (NCT02530463, NCT01757639): 应用CTLA-4抑制剂 (ipilimumab) 治疗复发难治 MDS患者, 45% (5/11) 高危MDS患者病情稳定 (SD), 在这5名患者中, 4名患者SD持续6个月以上, 7名患者出现3级及以上副反应, 可被皮质醇迅速纠正。
- Garcia-Manero等人评估了初治的中高危MDS患者AZA+nivolumab(cohort 4) 组总体有效率 (ORR) 为68% (9/13), 其中2人达CR/CRH1, 5人骨髓CR。此外, 对HMA反应欠佳的患者单用ipilimumab, 其ORR为22%, 而单用nivolumab则无反应。AZA+nivolumab(cohort 4) 组对于初治高危MDS患者是最佳选择。

Garcia-Manero G, Small K, Morillon-Stone G, et al. A Phase II Study of Nivolumab or Ipilimumab with or without Azacitidine for Patients with Myelodysplastic Syndromes (MDS)[J]. Blood, 2016, 128(22): 465-465.

3、MDS的细胞免疫治疗

目前仍有大量临床实验在探索评估免疫检查点抑制剂在MDS/AML中的疗效

Study	Population/Phase	Phase	Key Findings	Notes
Phase I	Phase I	I	Phase I	Phase I
Phase II	Phase II	II	Phase II	Phase II
Phase III	Phase III	III	Phase III	Phase III
Phase IV	Phase IV	IV	Phase IV	Phase IV
Phase V	Phase V	V	Phase V	Phase V
Phase VI	Phase VI	VI	Phase VI	Phase VI
Phase VII	Phase VII	VII	Phase VII	Phase VII
Phase VIII	Phase VIII	VIII	Phase VIII	Phase VIII
Phase IX	Phase IX	IX	Phase IX	Phase IX
Phase X	Phase X	X	Phase X	Phase X
Phase XI	Phase XI	XI	Phase XI	Phase XI
Phase XII	Phase XII	XII	Phase XII	Phase XII
Phase XIII	Phase XIII	XIII	Phase XIII	Phase XIII
Phase XIV	Phase XIV	XIV	Phase XIV	Phase XIV
Phase XV	Phase XV	XV	Phase XV	Phase XV
Phase XVI	Phase XVI	XVI	Phase XVI	Phase XVI
Phase XVII	Phase XVII	XVII	Phase XVII	Phase XVII
Phase XVIII	Phase XVIII	XVIII	Phase XVIII	Phase XVIII
Phase XIX	Phase XIX	XIX	Phase XIX	Phase XIX
Phase XX	Phase XX	XX	Phase XX	Phase XX

小结: 大量的研究显示免疫检查点抑制剂治疗MDS有效, HMA去甲基化联合免疫检查点抑制剂很有可能成为高危MDS患者的一线治疗、化疗耐药的挽救性治疗、缺乏分子突变靶点的治疗。

提纲

- 1、MDS的恶性实质
- 2、MDS的免疫状态
- 3、MDS的细胞免疫治疗
- 4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

MDS的“异质性”是指既公认“**MDS为恶性克隆性疾病**”，又自相矛盾地固持“无恶性克隆造血”的“**良性免疫性MDS**”的概念。



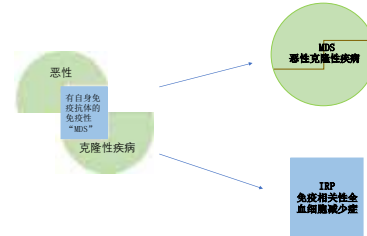
4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”

我们认为对真正MDS患者使用IST（CsA和ATG）治疗等于“饮鸩止渴”！反观这些所谓对IST治疗反应良好的“低危MDS患者”其所具备的特点¹⁻³为：有自身免疫性疾病的背景、B淋巴细胞不少、原始细胞比例低、无预后不良的MDS恶性克隆的证据。

而这些特点与我们提出的“**免疫相关性全血细胞减少症（IRP）**”患者一致：他们大多具有自身免疫性指标异常（如抗核抗体、类风湿因子、ESR、补体等），可以检测到损伤肝、肾、甲状腺、胰岛的自身抗体，溶血指标阴性，而血细胞减少则考虑为自身抗体原位损伤骨髓造血细胞所致。

1. Almeida A, Ferraz P, Liu AE, et al. Recent advances in the treatment of lower risk non-MDS myelodysplastic syndromes (MDSs). *Leuk Res*. 2017;52:106-17.
2. Ferraz P. Treatment of lower risk myelodysplastic syndromes (MDS). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2015;2016:1-102-105.

4、“诊断性治疗”甄别MDS的“异质性”



IRP概念的提出纯化低危MDS的范畴，打破了MDS具有“异质性”的概念，不可将IRP与真正的MDS混为一谈。

总结：

- MDS病理机制中的**凋亡和炎症反应**是机体免疫系统对MDS恶性克隆性造血的一种生理反应（免疫监视和清除机制），虽比无恶性克隆性造血的正常人“先进”了些，但与其本身所肩负的监视和清除MDS恶性克隆（已大到足以直接或间接引起正常血细胞减少）相比**仍显不足**（如果足够，就不会出现恶性克隆性造血）。
- 因此，对真正的低危MDS非但不能抑制细胞免疫和凋亡，相反**应该增强细胞免疫**帮助机体迅速清除MDS恶性克隆，强调提高细胞免疫联合造血因子——“扶正”；高危MDS在给予去甲基化治疗或化疗杀伤恶性克隆——“祛邪”的同时，应用**免疫检查点抑制剂联合造血因子**加强“扶正”，期许更多的MDS患者从中获益。

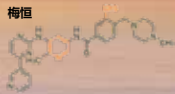
Thank you!

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

CML治疗新选择——新型二代TKI氟马替尼

华中科技大学同济医学院附属协和医院 梅恒



目录

- CML中国诊疗指南——治疗目标及治疗选择
- 聚森昕福
 - 一项初步的真实世界研究数据展示及部分III期临床研究结果
 - 与现有2代TKI疗效及安全性比较

随着我们对CML研究的不断深入，CML治疗不断优化

CML治疗进展：

- 从治“标”到治“本”
- 移植是根治CML的重要手段
- 伊马替尼的出现，让CML从一个致死性疾病成为一个慢性性疾病

经验疗法

- 1865年，Lissauer使用脾切除术治疗白血病
- 1920s使用砷剂缓解症状
- 1950s白血病安可有效缓解临床症状

移植治疗

- 1970s Seattle Group首次发现接受骨髓移植的患者体内原癌基因消失
- 1982年IFM可诱导骨髓移植CCyR并延长生存
- 1992年Levitzki建议接受ABL抑制剂治疗CML

靶向治疗

- 随着二代TKI的问世，追求更多获益的呼声越来越高……
- 1994年伊马替尼治疗CML临床试验结果公布，为CML治疗带来重大变革，长期生存成为可能

CML：慢性粒细胞性白血病 TKI：酪氨酸激酶抑制剂 IFN：干扰素 CCyR：完全细胞遗传学反应

1. Gühnen AU et al. Hematopathologie. Diagnostik Hematologie. Malvern 2007:1-13.
2. Doringen MB. J Clin Oncol. 2004;22:1000-1010.
3. Doringen MB. Hematology. An Int Hematol. 2004;4:10-20.

CML治疗不断优化推动治疗目标不断提高

01 优化总生存	02 优化停药的可能性	03 改善生活质量 减少治疗相关毒副反应
✓ 减少进展 ✓ 达到稳定MMR ✓ 治疗3月BCR/ABL<10%	✓ 达到持续DMR ✓ 实现治疗3月BCR/ABL<1% ✓ 二代TKI达到TPR的标准有优势 ✓ 开始治疗时考虑治疗目标	

1. Wang R, Qing Y, Li C, Zheng C, Li H. Medicine (Baltimore). 2019;98(15):e161022.

慢性髓性白血病中国诊断与治疗指南（2020年版）

CML基本治疗目标：阻止疾病进展，延长生存期

近期目标	长期目标
• 尽快达到CCyR • 更深的分子学反应	• 改善生活质量 • 功能性治愈（TFR）

TKI的选择——优化的TKI是临床治疗优选

- 权衡药物疗效及安全性是CML治疗优化的必然选择



1. Row G. Ann Hematol. 2015;94 Suppl 2:S146-S155.

慢性期一线治疗推荐

伊马替尼400mg qd、尼洛替尼300mg bid
氟马替尼600mg qd、达沙替尼100mg qd
 说明：
 1. CFDA未批准达沙替尼用于CML慢性期患者的一线治疗
 2. 高剂量伊马替尼不推荐用于新诊断CP患者一线治疗

明确治疗目标

预后分层
 个体状况
 基础疾病
 合并用药

选择一线TKI

定期随访

二线治疗选择

药物：尼洛替尼、达沙替尼、**氟马替尼**、伊马替尼

二线相关数据：氟马替尼缺乏二线治疗相关数据，尼洛替尼、达沙替尼对不同分期CML患者治疗效果相似，但二者具有显著不同的药代动力学、药物相互作用以及毒性

选择原则

- 1 综合考虑患者病史、合并症、合并用药、药物不良反应以及药物说明书并结合BCR-ABL激酶突变类型选择。
- 2 根据BCR-ABL激酶区突变选择。

一项真实世界TKI转换治疗研究：SIMPLICITY

无论TKI类型，转换治疗多发生于服药12个月内

发生转换的原因：首先是耐受，其次是耐药

一线TKI的选择中，达沙替尼比例更高

二代TKI中，达沙替尼发生转换的比例高于尼洛替尼

中国TKI转换数据

一项伊马替尼不耐受或耐药患者转换达沙替尼的临床研究随访结果

伊马替尼转换二代TKI，分子学反应随时间变化不断加深

需要更多的中国数据，根据中国国情更准确的进行TKI的选择

服用伊马替尼发生低级别不良事件转换治疗的临床试验

A 伊马替尼 → 尼洛替尼 (ENRICH研究)

B 伊马替尼 → 达沙替尼 (DASPERE研究)

目录

- CML中国诊疗指南——治疗目标及治疗选择
- 豪森听福
 - 一项初步的真实世界研究数据展示及早期临床研究结果
 - 与现有二代TKI疗效及安全性比较

一项初步的真实世界研究数据结果

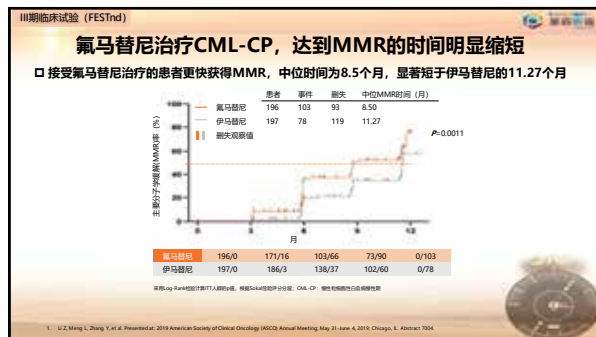
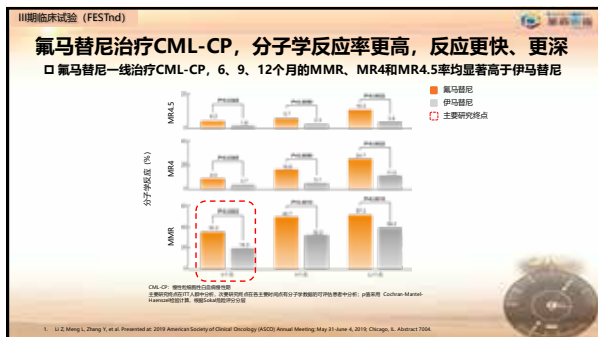
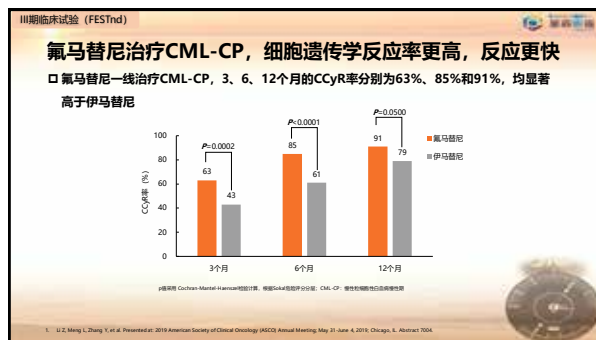
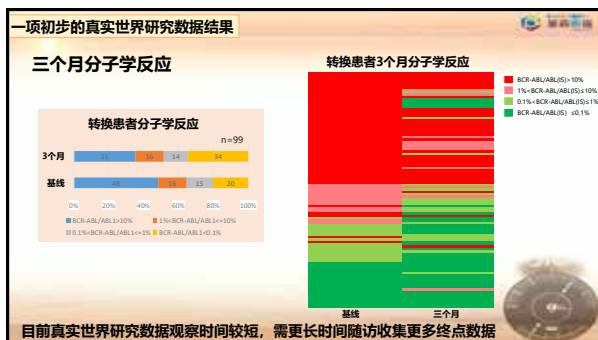
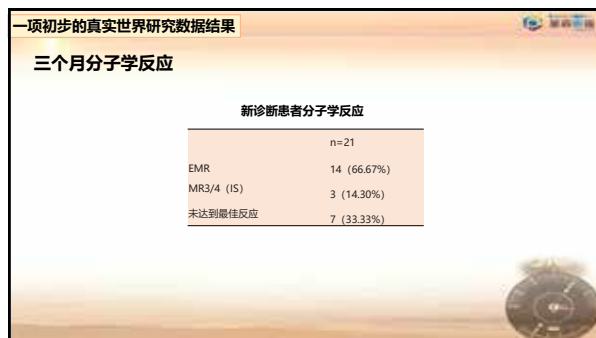
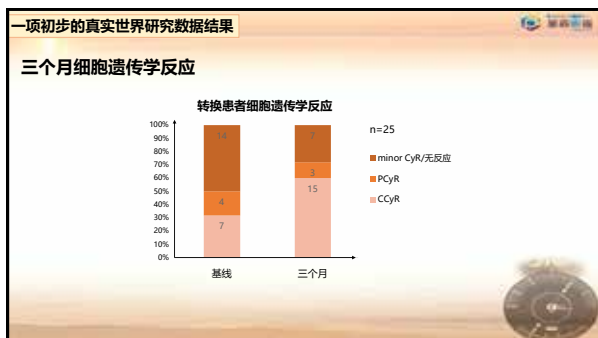
患者特征

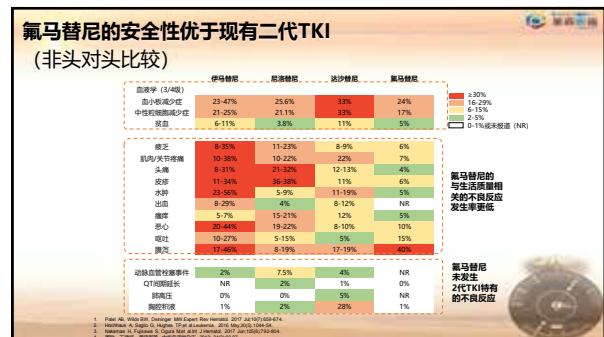
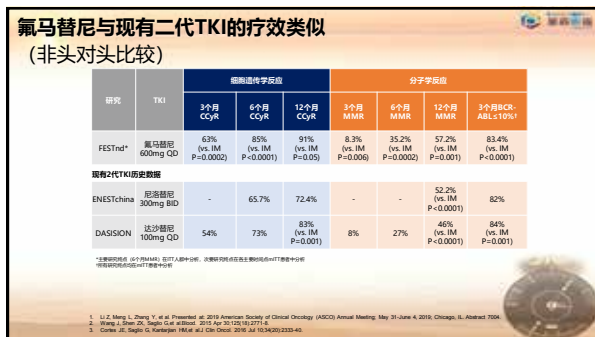
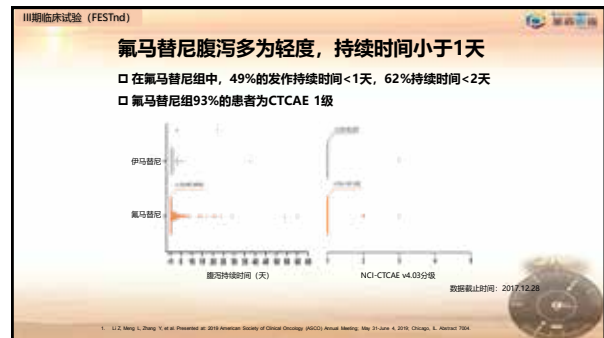
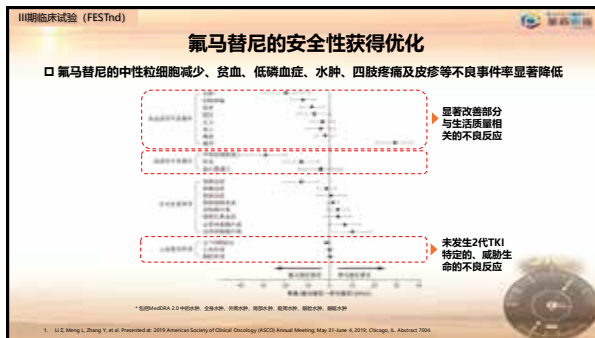
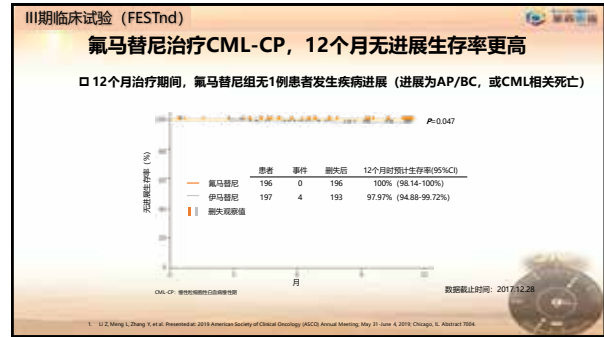
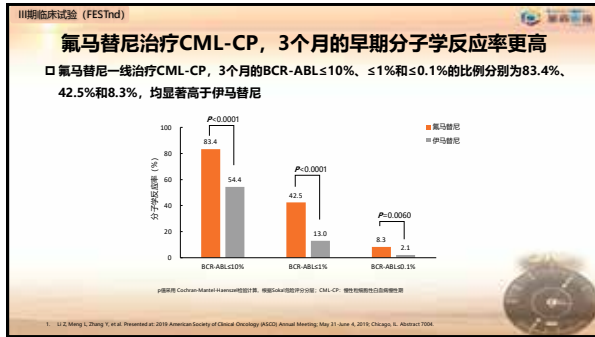
新诊断 (n=21)	男/女	12 (57.1%) / 9 (42.9%)
确诊年龄 (岁)	50 (29-87)	
转换 (n=99)	男/女	50 (50.5%) / 49 (49.5%)
确诊年龄 (岁)	45 (15-77)	
首次服用PM与确诊相隔时间 (年)	3 (0-18.8)	
其他TKI服用时间 (月)	>0 <=3	10 (10.1%)
	>3 <=6	3 (3.0%)

换药原因	不耐受	追求深度缓解	疗效不佳
伊马替尼 (n=45)	11/24.4%	6/13.3%	28/62.2%
达沙替尼 (n=39)	22/56.4%	2/5.1%	15/38.5%
尼洛替尼 (n=11)	6/54.5%	0/0.0%	5/45.5%
印度仿制药 (n=1)	0/0.0%	0/0.0%	1/100.0%
伊马替尼+尼洛替尼 (n=1)	1/100.0%	0/0.0%	0/0.0%
伊马替尼+尼洛替尼+达沙替尼 (n=2)	0/0.0%	0/0.0%	2/100.0%

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会





2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

氟马替尼抑制野生型及Q252H、V299L、F317I/L的作用更强

		IC ₅₀ (nM)			
		伊马替尼 ¹	尼洛替尼 ¹	达沙替尼 ^{2*}	氟马替尼 ¹
P区	野生型BCR-ABL	143.8 ± 10.0	12.7 ± 1.2	1.8	6.2 ± 0.4
	Q252H	486.5 ± 19.9	37.1 ± 0.3	5.6	18.1 ± 0.4
	Y253F	9942.0 ± 6884.4	349.6 ± 38.9	2.9	319.4 ± 19.7
	E255K	3257.0 ± 12.7	216.1 ± 13.9	10.3	113.1 ± 1.0
ATP结合位点	V299L	405.3 ± 2.3	38.5 ± 0.1	15.8	10.4 ± 0.4
	F317I	716.3 ± 26.7	39.9 ± 0.4	8.2	17.4 ± 0.9
	F317I	364.0 ± 4.4	30.5 ± 4.4	/	13.6 ± 0.4
催化区	M351T	799.3 ± 48.4	23.5 ± 2.0	1.6	21.7 ± 1.1
	H396P	2706.0 ± 410.1	110.7 ± 11.5	2.0	60.1 ± 3.5
融合基因类型	P190	345.5 ± 5.1	23.2 ± 2.5	/	13.3 ± 0.1
	P230	221.5 ± 8.6	19.0 ± 1.7	/	10.3 ± 1.1

*达沙替尼对野生型及Q252H、Y253F、E255K、V299L、F317I、M351T、H396P、P190、P230的抑制作用均显著强于伊马替尼和尼洛替尼。

1. Yang M, et al. J. Clin. Oncol. 2015;33(24):3273-3278.
2. Reichert T, et al. J. Clin. Oncol. 2015;33(24):3273-3278.

总结

- 1 一线TKI应基于患者治疗目标，根据预后分层、个体状况、基础疾病及合并用药等恰当选择
- 2 真实世界氟马替尼表现出较好的早期疗效，目前需要长时间监测获得更多疗效终点及不良事件等方面数据
- 3 中国原研2代TKI——氟马替尼疗效更强，安全性更好，是慢性期CML治疗的新选择

APL：过去、现在与未来

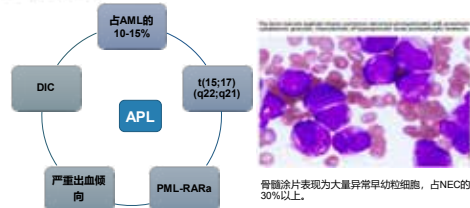
通江科技大学医院

讲义内容

1. APL治疗历史
2. ATO在APL治疗中的地位
3. APL治疗新进展及展望

通江科技大学医院

APL的特点



> 上世纪七十年代以前, APL的病死亡率极高, 患者多在患病后数天内死亡。

通江科技大学医院

APL—从高致死性到可治愈性白血病



“3A” 治疗: Anthracyclines (蒽环类)、ATRA (全反式维甲酸)、ATO (亚砷酸)

通江科技大学医院

ATO

1971年, 哈医大学者首次应用ATO治疗APL, 并取得了确切的临床疗效。

20世纪90年代, ATO被广泛地应用于初治、复发难治的APL中, 获得确切效果。

2000年, 美国FDA获准ATO成为复发难治APL的治疗药物。

2014年, 关于ATO治疗APL的临床试验大量开展, ATO逐渐成为APL治疗的一线药物。

通江科技大学医院

ATO治疗APL

Science 1996 Aug

CANCER RESEARCH
Ancient Remedy Performs New Tricks

中国百年十大发明之一

路甬祥院士在中国科学院《科学发展报告》

Nature Medicine 13, 1005 (2007)

Arise! patient: long-dormant for new cancer out of reach of many

应用砷剂治疗急性早幼粒细胞白血病开始于上世纪七十年代, 当时中国东北哈尔滨医科大学的科研人员使用三氧化二砷治疗不同类型的癌症

Cyranoski D. Nat Med. 2007.

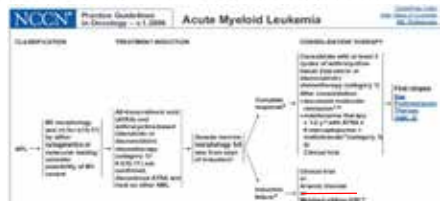
令人震惊的发现
造福了一个人

通江科技大学医院

2020 中国血液病大会

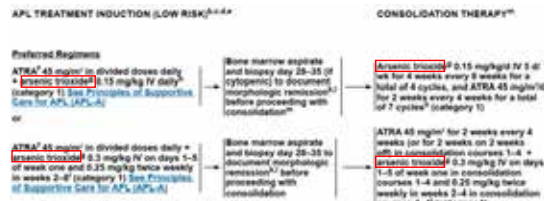
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

NCCN 2006 治疗指南—ATO仅在诱导失败使推荐使用



ATO仅推荐在诱导治疗失败时使用

NCCN 2020 治疗指南—ATO一线治疗低危APL



基于上述临床试验，ATO推荐在作为APL患者诱导及巩固治疗的一线药物

NCCN 2020 治疗指南—ATO一线治疗低危APL



NCCN 2020指南强调ATO在高危APL患者治疗中的一线地位

ATO毒副作用



如何解决？

能否通过给药方法的改变，在不影响疗效的前提下降低毒性？

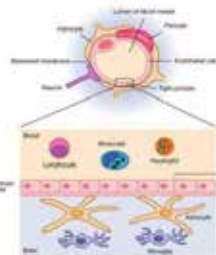
ATO缓慢静点法

持续缓慢静脉输注法在首次输注时血肿达到促凋亡有效浓度后，进行长时间缓慢输注，维持18小时以上，可长期维持促凋亡血药浓度。



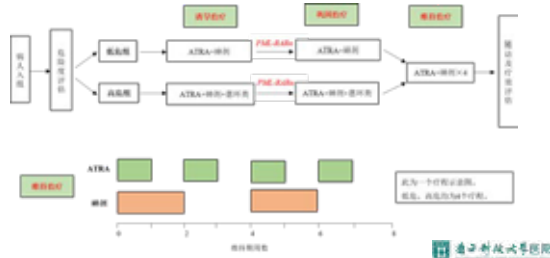
Zhou J. CHINESE MEDICAL JOURNAL, 2004.

甘露醇静脉注射开放血脑屏障

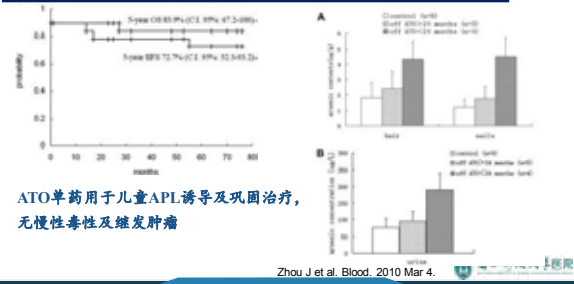


大多数化疗药不能有效渗透血脑屏障，鞘内注药有增加医源性CNSL的危险。能否有提高患者脑脊液中抗白血病药物的浓度，同时对血脑屏障无明显破坏的方法？

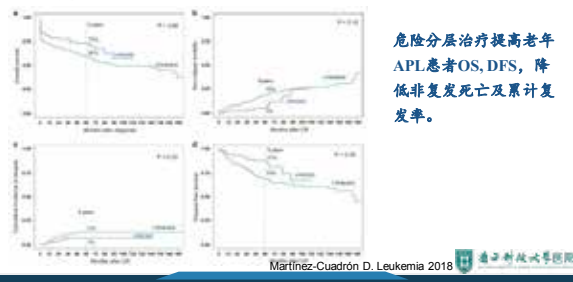
儿童APL诊疗规范（2018年版）



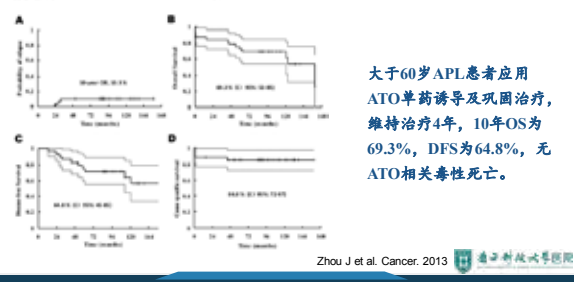
ATO单药治疗儿童APL



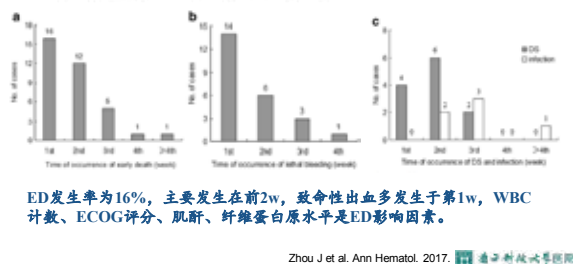
老年APL治疗



ATO单药治疗老年APL



ATO单药治疗APL早期死亡分析



ATO个体化治疗—砷代谢产物检测

1、构建砷及其代谢产物测定平台，研究了砷在APL患者体内的
代谢规律

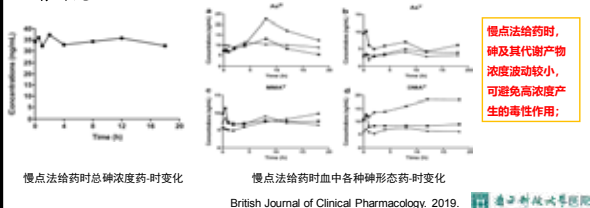
高效液相色谱-原子荧光联用仪

高效液相色谱-电感耦合等离子质谱联用仪



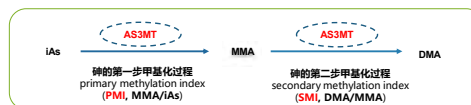
ATO个体化治疗—砷代谢产物检测

2、不同给药方式药动力学及急性肾损伤APL患者体内砷代谢研究



ATO个体化治疗—砷代谢产物检测

3、研究AS3MT基因多态性对亚砷酸治疗APL的影响

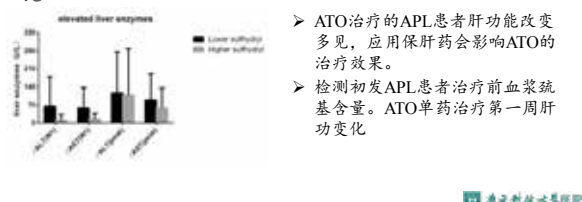


患者体内三价砷甲基转移酶 (AS3MT) 的基因多态性会导致个体对砷的甲基化代谢能力产生差异，进而影响亚砷酸治疗APL的疗效和毒副作用的发生。

Toxicological Sciences. 2018.

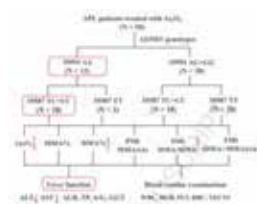
ATO个体化治疗—砷代谢产物检测

4、巯基与ATO治疗的APL患者肝功能损伤相关性研究



ATO个体化治疗—AS3MT多态性与ATO治疗肝损伤

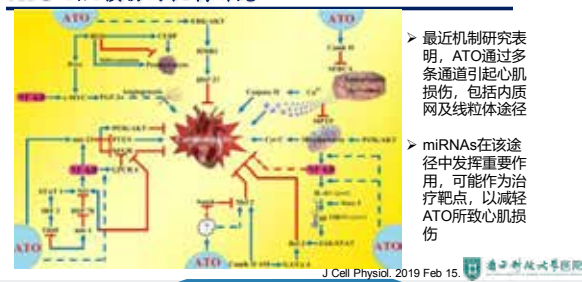
5、AS3MT多态性与ATO治疗肝损伤相关



- 砷甲基转移酶 (AS3MT) 多态性与ATO治疗后肝功能损伤相关
- 通过检测AS3MT多态性可预测患者肝功能损伤的发生及程度
- 从而施行个体化治疗，最大限度发挥ATO疗效

Toxicol Appl Pharmacol. 2019.

ATO心肌损伤的机制研究



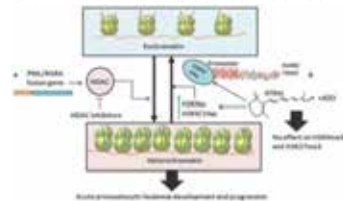
针对以上机制，抑制ATO心肌毒性的药物正在被研究

Drug	Type of toxin	Mechanism	Reference
Geraniin	Animal	Causes formation of intracellular Ca^{2+}	Fan et al. (2013)
Resveratrol	Animal	Increased activation of antioxidant enzymes and reduction of ROS	W. Zhang et al. (2013)
Surface phospholipids	Animal and cell line	Increased phosphorylation of Akt and reduced generation of ROS	Yu et al. (2017)
L-AA and α-TOC	Cell line	Expression of NF-κB and BCL-2	Vincentini, Biondi, Avetisyan, and Nair (2018)
Omega 3 fatty acid	Animal	Increased survival of cardiomyocytes and formation of intracellular Ca^{2+}	Varghese, Ashitha, Paul, Ravi, and Nair (2017)
Metformin	Animal and cell line	Inhibition of MAPK pathway activation	Miao et al. (2013)

Note: ATO: arsenic trioxide; L-AA: L-ascorbic acid; MAPK: mitogen-activated protein kinase; NF-κB: nuclear factor-κB; ROS: reactive oxygen species; α-TOC: α-tocopherol.

J Cell Physiol. 2019 Feb 15.

DNA甲基化在APL患者发病中的作用



最新研究表面，表现遗传学在APL发病过程中发挥关键作用

Front Oncol. 2020 Jun 29;10:1024

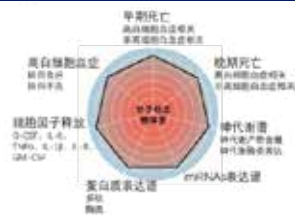
DNA甲基化可能成为APL患者MRD监测的重要手段



甲基化监测可能为APL微小残留病监测提供更深入的数据

Front Oncol. 2020 Jun 29;10:1024

APL精准化治疗



未来，筛选影响APL治疗效果及预后的分子标志物体系，可望实现靶向精准治疗

Front Oncol. 2020 Jun 29;10:1024

总结

- 随着诊疗手段进展，APL从高致死性白血病到高治愈性白血病
- ATO正成为APL治疗的一线药物
- ATO治疗的毒副作用较低，其治疗安全性在多种人群如老年人、孕妇、儿童中得到证实
- 未来，随着对砷代谢及基因的深入研究，ATO将迎来个体化诊疗及精准诊疗时代

Front Oncol. 2020 Jun 29;10:1024

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

复发难治DLBCL患者的治疗进展

苏州大学附属第一医院
金正明

本资料仅代表个人观点，旨在促进学术信息的沟通和交流，处方请参考国家食品药品监督管理总局批准的药品说明书，仅供医疗卫生专业人士参考。

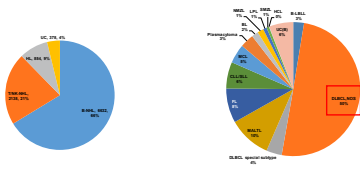
P-MAR-2020-08-066 Valid Until 2022-08

内容

- 1 复发难治DLBCL概述
- 2 复发难治DLBCL治疗进展
- 3 复发难治DLBCL的未来

我国DLBCL流行病学

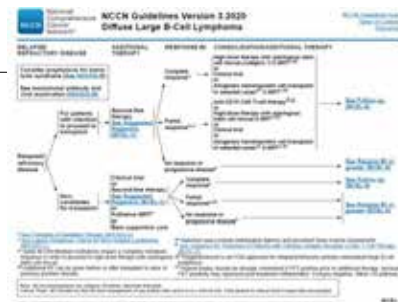
- 我国2011年一项由24个中心联合进行、共收集10002例病例样本的分析报告：B-NHL 占所有淋巴瘤的66%，DLBCL占所有B-NHL的50%
- 已报导的NHL发病率约为6.45/100,000；每年中国有NHL患者~90,000人，B-NHL患者~60,000人，DLBCL患者~35,000人



DLBCL患者未满足的治疗需求

- 约30-45%的DLBCL患者复发，或对RCHOP一线标准治疗耐药
寻找更多不良预后因素，寻找**预后更差患者**及原因并**指导治疗**
- 对不适合RCHOP治疗患者缺乏标准治疗方案及安全性数据
需在此类患者人群中探索**毒副作用更低的新型药物**的应用
- 不符合移植条件的R/R DLBCL患者预后较差，现有治疗选择极少
探索**新药联合治疗方案**在疗效中赋予的贡献

复发难治DLBCL患者在治疗上的探索？





A 在IPi指导下，CHOP14可否替代CHOP21?

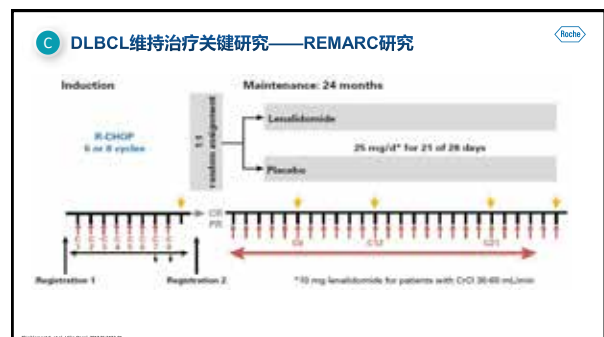
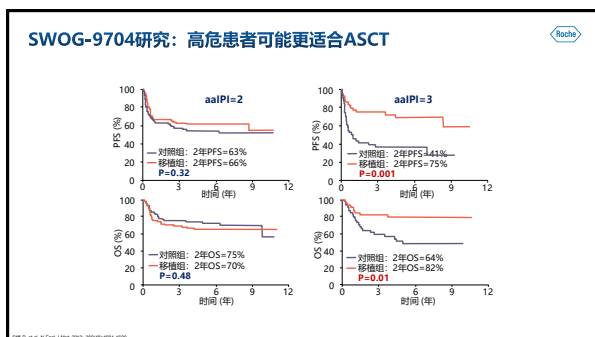
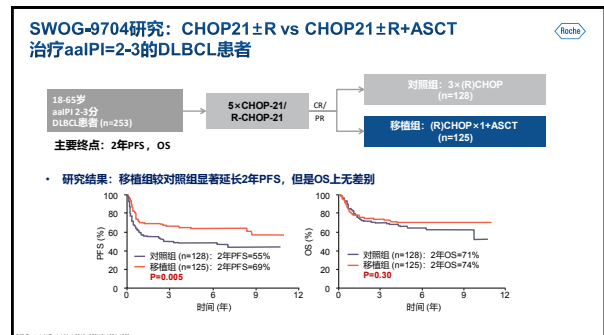
Study	Patients	Regimens	Outcome	P value
Recher et al	380	R-ACVBP vs R-CHOP	3-year PFS 87% vs 73% 3-year OS 92% vs 84%	.002 .007
Cunningham et al	1080	R-CHOP-14 vs R-CHOP	2-year PFS 76% vs 75% 2-year OS 83% vs 81%	NS NS
Delarue et al	602	R-CHOP-14 vs R-CHOP	3-year EFS 56% vs 60% 3-year OS 69% vs 72%	NS NS
Le Goull et al	340	R-HDT + ASCT vs R-CHOP-14	3-year PFS 76% 3-year OS 83%	NS NS
Schmitz et al	275	R-Mega-CHOEP vs R-CHOEP-14	3-year EFS 61% vs 70% 3-year OS 77% vs 85%	NS NS
Vitolo et al	399	R-HDT + ASCT vs R-dose dense CT	3-year PFS 70% vs 59% 3-year OS 81% vs 78%	.01 NS
Stiff et al	253	(R)-CHOP x 6 + ASCT vs (R)-CHOP x 8	2-year PFS 69% vs 55% 2-year OS 74% vs 71%	.005 NS

B R-chemo后ASCT巩固治疗的作用尚无定论

aalPI ≥2分的高危患者中，目前比较大剂量化疗联合自体干细胞移植与利妥昔单抗联合化疗治疗的随机对照研究结果并不一致¹

研究名称	患者	方案	PFS/EFS	OS
GOELAMS 075 ²	DLBCL (n=316)	R-CHOP vs R-HDT-ASCT	aalPI 2-3: 56% vs 37% P=0.06	aalPI 2-3: 83% vs 74% P=0.8
DSHNHL 2002-1 ³	aalPI 2-3 DLBCL (n=262)	R-CHOEP-14 vs R-MegaCHOEP14+ASCT	aalPI 2: 69.5% vs 61.9% (3y) P=0.14 aalPI 2: 75.5% vs 63.5% P=0.051 aalPI 3: 53.9% vs 55.5% P=0.923	aalPI 2: 84.6% vs 77.0% (3y) P=0.08 aalPI 2: 91.0% vs 77.1% P=0.013 aalPI 3: 68.1% vs 76.5% P=0.753
SWOG 9704 ⁴	aalPI 2-3 DLBCL (n=397)	CHOP21±R vs CHOP21±R+ASCT	55% vs 69% (2y) P=0.005 aalPI 2: 75% vs 70% P=0.48 aalPI 3: 64% vs 82% P=0.01	71% vs 71% (2y) P=0.30 aalPI 2: 63% vs 66% P=0.32 aalPI 3: 41% vs 75% P=0.001
DLCL04 ⁵	aalPI 2-3 DLBCL (n=399)	R-剂量增强化疗 vs R-剂量增强化疗+R-HDT-ASCT	59% vs 70% (3y) P=0.012 aalPI 2: 63% vs 74% P=0.047 aalPI 3: 46% vs 59% P=0.121	78% vs 81% (3y) P=0.556

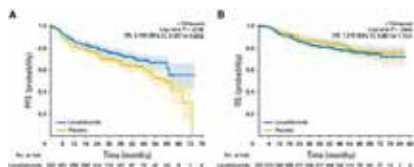
1. Tilly H, et al. Ann Oncol 2010; 28 Suppl 5:116-25.
2. Meunier N, et al. 2011 ASCO 8005.
3. Schmitz N, et al. Lancet Oncol 2012; 13(12):1029-9.
4. Stiff T, et al. J Clin Oncol 2012; 30(12):1259-66.
5. Stiff T, et al. 2012 ASCO 8005.



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

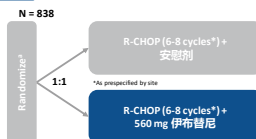
REMARC研究结果：维持组PFS显著更优，OS无差异



- 主要终点2年PFS: Len维持组未达到 vs. 对照组58.9月 ($p=0.01$)
(因复发速率在维持组2年内，故观察更快的2年PFS，提示更大的治疗可能)
- 次要终点2年OS: Len维持组87% vs. 对照组89% ($p=0.26$)
(OS无差异，可能是因为两组中出现疾病进展的患者都能接受挽救治疗)

PHEONIX研究：伊布替尼联合R-CHOP vs R-CHOP

研究设计



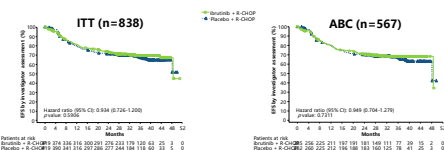
关键入组标准

- 未治non-GCB DLBCL
 - 由中心实验室根据Hans IHC确认
 - 使用GEP回顾性分析ABC亚型
- II-IV期
- R-IP1 ≥ 1
- ECOG评分 ≤ 2

研究终点

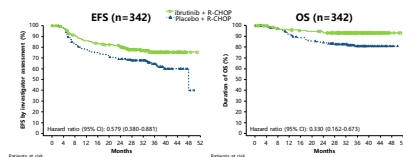
- 首要终点: ITT人群EFS及ABC亚型EFS
- 次要终点: PFS, CR率, OS, 安全性
 - 反应率评估依据修正的急性淋巴细胞白血病的评估标准

首要研究终点: ITT人群及ABC亚组患者EFS



- 两组患者ORR(89.3% vs 93.1%; $p=0.0515$)及CR率(67.3% vs 68.0%; $p=0.8229$)相似
- ABC亚组的结果也相似

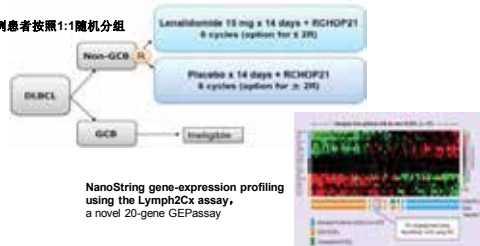
亚组分析: < 60岁患者的EFS和OS



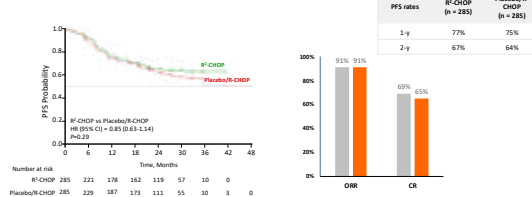
- < 60岁患者，伊布替尼+ R-CHOP明显提升了其EFS和OS
- ABC亚型中也观察到了相似的结果: EFS (HR [95% CI]: 0.532 [0.307-0.922]; OS: HR [95% CI]: 0.345 [0.138-0.862])

ROBUST研究：来那度胺联合R-CHOP vs R-CHOP

- 约560例患者按照1:1随机分组

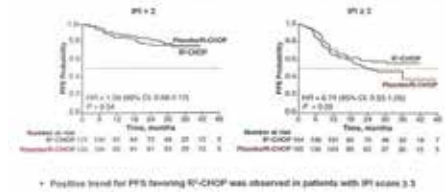


ROBUST研究结果：两组患者PFS及ORR相似



亚组分析: IPI≥3分的患者有获益的趋势

PFS Based on International Prognostic Index Score (IPI)

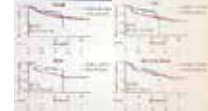


2019 CMA abstract 005

CAVALLI研究: BCL2+ DLBCL患者接受Ven+R-CHOP治疗

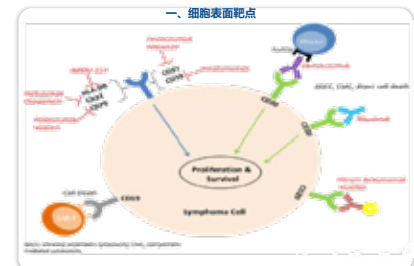
- 研究设计: 临床II期, 初治DLBCL患者, 接受R-CHOP联合BCL2抑制剂venetoclax治疗。主要终点为CR (PET-CT), 次要终点为ORR (CT), CR (CT), PFS等。使用历史对照, 对比GOYA研究中R-CHOP组IPI 2-5分患者
- 研究结果: 中位随访22.3个月
 - 对比GOYA研究的历史数据, 初治DLBCL且BCL2+的患者接受R-CHOP联合venetoclax治疗可以获得更高的CR和更长的PFS和OS
 - R-CHOP联合venetoclax, 患者出现血液学毒性、中性粒细胞减少症伴发热和感染的比例增高
- 以上结果表明: ven联合R-CHOP可能给BCL2+ DLBCL患者带来更好的疗效, 但是仍需要更多的探讨

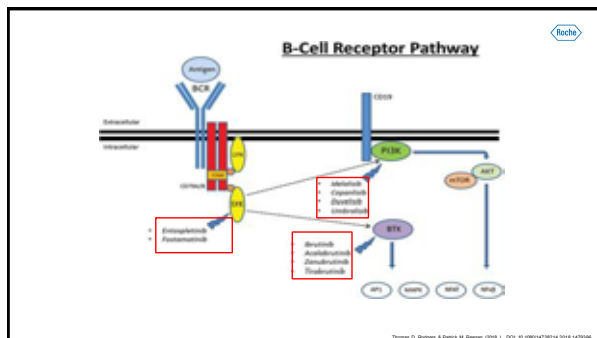
Pts	CAVALLI		GOYA		Delta CR, % (95% CI)
	%	N	%	N	
All	69	208	63	564	6 (0-13)
BCL2 IHC+	65	105	60	151	5 (0-14)
CR	87	81	61	124	8 (0-16)
BCL2 FISH+	70	40	48	59	23 (7-39)
CR	71	7	25	8	46 (37-56)



复发难治DLBCL患者未来的探索方向

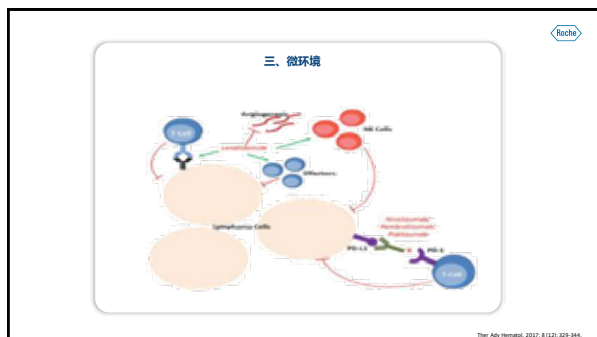
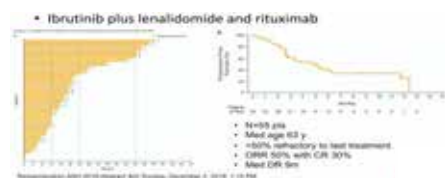
近年来, B细胞淋巴瘤治疗策略上有了突破性的进展



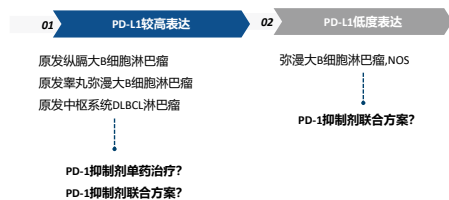


“IR2” in R/R non-GCB DLBCL

- 评估iR2方案治疗不适合移植R/R Non-GCB DLBCL的疗效与安全性的前瞻性2期临床研究
- 入组55例患者，中位年龄为63岁，64%的患者为IV期，24%的患者为原发性难治，既往接受全身治疗的中位方案数为2
- ORR 50%，CR 30%，中位随访9月，PFS为5个月，OS为17mo，AE常见的为中性粒细胞减少症（33%），斑丘疹（15%），贫血（11%）



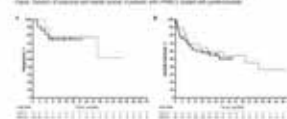
DLBCL的PD-L1表达水平不及HL



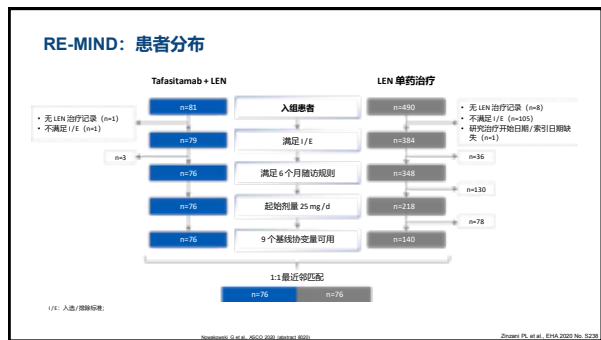
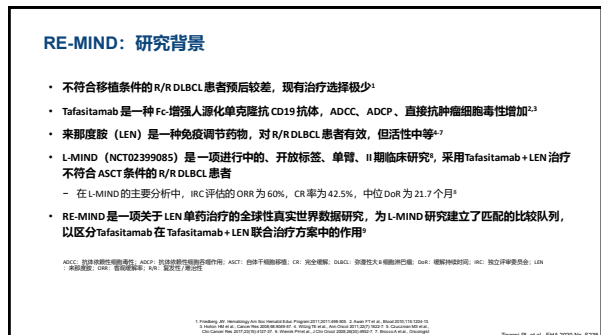
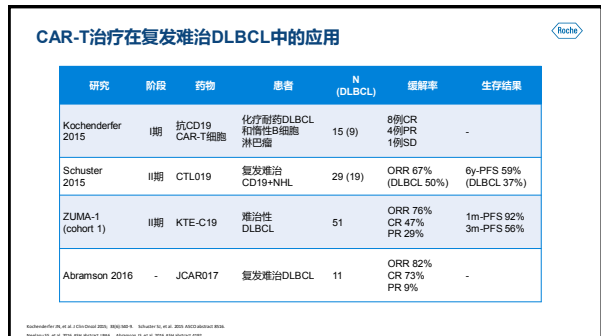
PD-1 inhibitors in R/R PMBCL

Pembrolizumab in Patients with Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma (PMBCL): Data from the KEYNOTE-013 and KEYNOTE-170 Studies

- Med 3 prior lines of treatment
- 50% were transplanted ineligible due to chemical disease
- Med CRP not reached in either group (>20 in KIN12 and >120 in KIN17)



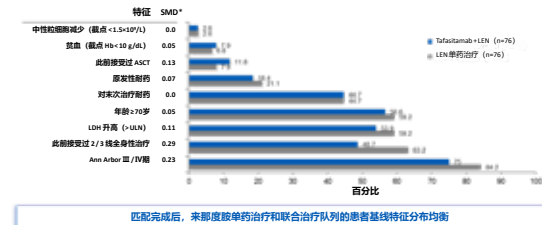
Received 10/10/2018 Accepted 12/12/2018 Published December 1, 2018 2:15 PM
 Pacific Northwest 2018 Annual Meeting San Diego, California



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

RE-MIND：用于队列平衡分析的基线特征



* SMD (标准化合数) 定义为：可简单地理解为用均值的差除以合并标准差的平方。它不仅消除了研究绝对值大小的影响，还消除了测量单位对结果的影响。因此，该指标尤其适用于单位不同或均值相差较大的数据进行分析。

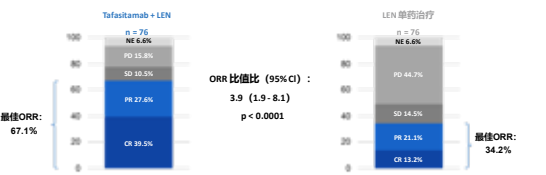
RE-MIND：队列特征的比较

	Tafasitamab + LEN (n=76)	LEN 单药治疗 (n=76)
来那度胺中位剂量强度*, mg/d (范围)	17.6 (6.9 - 25.0)	19.0 (7.3 - 25.0)
OS 中位随访时间†, 月	21.5	20.9
基首次基线后缓解评估的中位时间, 月	1.9	3.1
缓解评估的中位频率, 月	2.1	3.2
成像模式 (CT 或 PET/CT), %	96	82

队列特征相当

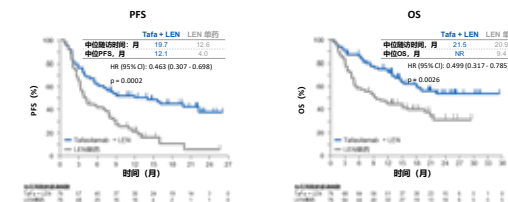
* 剂量强度以毫克/平方米表示；† 反向 Kaplan-Meier 分析；CT：计算机断层扫描；PET：正电子发射断层扫描

RE-MIND：最佳总缓解率（主要终点） 研究者评估



CI：置信区间；NE：无法评估；PO：疾病进展；SD：疾病稳定

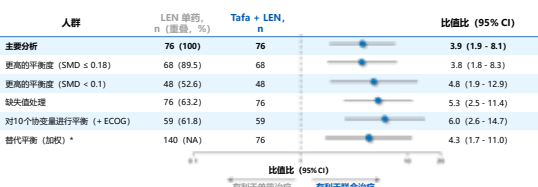
RE-MIND：PFS 和 OS（次要终点）



本研究证实：对比来那度胺单药治疗，Tafasitamab + 来那度胺治疗的临床疗效 (PFS 和 OS) 显著改善

HR：风险比

RE-MIND：ORR的敏感度分析



* 平衡协变量使用基于α的权重来构建一个样本，其中协变量的分布与协变量分布情况与治疗方案无关，并计算这一人群中平均疗效进行估计；ECOG：美国东部肿瘤协作组

RE-MIND：总结

- RE-MIND是一项前瞻性、高质量、真实世界数据研究¹
- 在RE-MIND中观察到的LEN单药治疗预后与已发表的临床试验数据具有良好的可比性²⁻⁶
- 明确了在不符合移植条件的R/R DLBCL患者治疗中，Tafasitamab在Tafasitamab与LEN联合治疗方案中赋予的贡献
- 与LEN单药治疗相比，Tafasitamab + LEN使ORR、CR率、DoR和OS获得了显著且有临床意义的改善
- 所有至事件发生的时间终点 (time-to-event endpoints) 和所有敏感分析均支持主要终点结果
- 本研究是利用真实世界数据促进药物研发的重要实例

RE-MIND证实：Tafasitamab 在 Tafasitamab + LEN 联合治疗的疗效中作出了重大贡献，Tafasitamab + LEN是 R/R DLBCL 患者一种潜在的治疗选择

1. Newlands, G et al. ASCO 2020 (abstract 802). 2. Wang, T et al. Ann Oncol. 2017;28(12):3027-3.

3. Coiffier, B et al. Clin Cancer Res. 2010;16(1):17-23. 4. Rosen, B et al. J Clin Oncol. 2010;28(1):1-10. 5. Rosen, B et al. J Clin Oncol. 2010;28(1):1-10. 6. Rosen, B et al. J Clin Oncol. 2010;28(1):1-10.



总结

- 中国每年新发的DLBCL患者约35,000例，30%-45%的复发率使复发难治DLBCL仍有很大未被满足的临床治疗需求
- 在复发难治DLBCL的探索中，R-CHOP+X在某些亚组上有获益
- R-CHOP仍然是标准一线治疗方案
- 复发难治DLBCL未来探索方向集中在：
 - **细胞表面靶点**：ADC、双抗
 - **细胞内靶点**：不同靶点靶向药物联合（IR2）
 - **细胞微环境**：PD1、PDL-1、CART

Thank you

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

2020ELN-CML指南解读 看CML患者治疗目标

四川大学华西医院
朱焕玲

MCC号TAS20072557有效期至2021-07-21, 资料过期, 视同作废

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

提纲

- 01 2020ELN-CML指南解读
- 02 CML患者治疗目标更新

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

提纲

- 01 2020ELN-CML指南解读
- 02 CML患者治疗目标更新

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

2020ELN-CML指南背景

European LeukemiaNet即欧洲白血病网（ELN），为制定慢性粒细胞白血病（CML）的推荐意见，该组织召集了一个专家小组来严格评估和更新证据

ELN制定CML推荐意见的小组由来自欧洲，美洲和亚太地区的34位专家组成

小组进行了六次会议，分别为美国血液学会（2015，2016），欧洲血液学会（2017），ELN（2019），欧洲CML研究者（2019）、欧洲血液学会和国际CML基金会（2019）

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

ELN指南更新要点

TFR是CML治疗的新目标：

- 近年来，随着TKI药物的普及，CML-CP患者的预期寿命非常接近正常人群。对于这部分患者，治疗重点逐渐转移到提升患者生存质量、避免长期用药产生的毒性。
- 实现稳定的DMR、实现TFR成为CML的新治疗目标
- 长期维持DMR的患者可以尝试停药

风险程度评分

- 推荐使用新的ELTS（EUTOS long-term survival）评分作为CML诊断时的风险程度评分

监测与治疗里程碑：

- 使用BQ-PCR进行定期分子学监测，至少每3个月一次
- 3个月BCR-ABL1大于10%意味着治疗失败，需要转换治疗方案

其他：

- 骨髓移植仍适用进展期
- 女性孕期应停用TKI

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

CML的流行病学

年龄是选择治疗方法的重要变量，因为总生存期（OS）、并发症和并发症的发生都与年龄有关

- 在西方国家，CML患者的中位年龄约为57岁。70岁以上的患者占20%以上，儿童和青少年<5%
- 在亚洲和非洲，诊断时的中位年龄小于50岁，反映了该人口中位发病年龄较低

无论年龄大小，无治疗缓解（treatment-free remission, TFR）可能都是任何患者的主要目标。患者越年轻，实现TFR的可能性越大

由于儿科患者的生物学特性及其治疗表现出独特特征，本指南提出的建议主要用于成年患者



诊断的检查及基线标准

身体检查，特别是脾脏和肝脏的大小
全血细胞计数和显微镜下的鉴别诊断
骨髓穿刺液用于细胞学检查和活检细胞遗传学；如果干抽则进行芯针活检
染色体条带分析（CBA）
仅在Ph阴性的情况下进行荧光原位杂交（FISH）
定性PCR用于检测BCR-ABL1转录水平和鉴定转录类型
心电图
乙型肝炎血清学的标准化特征

- 进行其他检查和诊断步骤取决于患者的特征，病史和并发症；
- 但是，对两个TKI的耐药，BCR-ABL1激酶结构域（KD）突变的检测或Ph+细胞（ACA）中其他染色体异常的出现导致疾病进展值得重视

- CP, AP和BP的定义基于血液学和临床参数，与2013年版本的定义相同

加速期	骨髓/血液原始细胞15-29% 或 原始细胞<30%，原始细胞+早幼细胞>30%
	血液嗜碱细胞≥20%
	持续血小板<100×10 ⁹ /L（与治疗无关）
急变期	主要CCA/Ph+（治疗中）
	骨髓/血液原始细胞≥30% 髓外原始细胞浸润

基线预后因素的判断

推荐使用ELTS评分

- 2020ELN指南推荐使用ELTS评分来预测患者CML相关的死亡风险（leukemia-related death, LRD）
- ELTS评分与Sokal评分的构成要素基本相同
- ELTS作为TKI时代的风险评分体系，低估了年龄对患者预后的影响；与ELTS相比，Sokal评分更多地将老年患者划分到中高危险人群
- ELTS评分对高危组的长期结局预测更为准确

含高风险ACA应直接视为高危组

- 高风险ACA：+8, +Ph, i(17q), +19, -7/7q-, 11q23, 3q26.2异常, 复合异常

基线预后因素的判断 – Sokal vs. ELTS

Sokal vs. ELTS 评分计算方法：

评分	计算	风险级别评估
Sokal	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count}/700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blood blasts} - 2.10)$	Low risk: <0.8 Intermediate-risk: 0.8-1.2 High-risk: >1.2
ELTS	$0.0025 \times (\text{age}/10)^3 + 0.0615 \times \text{spleen size} + 0.1052 \times \text{peripheral blood blasts} + 0.4104 \times (\text{platelet count}/1000)^{-0.5}$	Low risk: <1.5680 Intermediate risk: 1.5680-2.2185 High-risk: >2.2185

Sokal vs. ELTS 分层比例与预后比较：

	Sokal vs. ELTS: 风险分层比例和预后					
	低危		中危		高危	
n = 5154	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS	Sokal	ELTS
%	38	55	38	28	23	13
10-year OS	89%	88%	81%	79%	75%	68%
6-year LRD	3%	2%	4%	5%	8%	12%

分子学反应的定义

- 血液学、细胞遗传学、分子学反应的定义与2013版一致
- BCR-ABL1S≤1%等效于CCyR
- 避免使用“完全分子学反应(CMR)”的说法，推荐使用Molecularly undetectable leukemia作为替代称呼

	MMR	MR ⁴	MR ⁴⁻⁵	MR ⁵
准确定量所需的最低参考转录本数	10000 ABL1	10000 ABL1	32000 ABL1	100000 ABL1
	24000 GUSB	24000 GUSB	77000 GUSB	240000 GUSB
BCR-ABL1 ^S 转录本水平	≤0.1%	≤0.01%	≤0.0032%	≤0.001%

CML一线治疗

- 除了在怀孕期间新诊断的CML病例外，一线应使用TKI进行治疗
- 目前，FDA和EMA已批准四种TKI用于一线治疗（按获批时间排列）：伊马替尼，达沙替尼，尼洛替尼和博舒替尼

	剂量	毒性
伊马替尼	• 慢性期 400mg QD • 加速期 400mg BID • 急变期 推荐使用二代TKI • 对已达成MMR但不耐受全剂量的患者，可以减量到300mg QD	存在心脏、肾脏毒性，严重肾损害患者需慎重应用，没有其它强禁忌症
达沙替尼	• 慢性期 100mg QD • 进展期 70mg BID 不推荐升剂量 • 对已达成MMR但不耐受全剂量的患者，可以减量到50mg QD	存在胸膜、肺毒性，可引起约37%胸腔积液与散发肺动脉高压
尼洛替尼	• 慢性期一线 300mg BID	存在心血管毒性，可引起约20%心血管事件
博舒替尼	• 慢性期一线 400mg QD 不推荐升剂量 • 对已达成MMR但不耐受全剂量的患者，可以减量	没有绝对禁忌症，可引起约30%一过性腹泻

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

CML一线治疗

关于干扰素治疗

- 论述伊马替尼联合PEG-IFN α 后可以提高累积MMR或MR4的比例，但未见PFS/OS显著差异
- 论述正在进行的二代TKI联合PEG-IFN α 研究，联用有增加累积DMR比例的趋势，可能有助于增加尝试TFR患者的比例

关于伊马替尼仿制药

- 药物剂量应与原研药相同
- 监测标准应与原研药相同
- 从原研药切换到仿制药的前6个月应加强关注，保证分子学反应维持，观察是否有新发不良反应
- 不同品牌仿制药的辅料、结构和生物利用度可能有差异，因此使用仿制药后不建议频繁切换品牌



四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

CML的治疗里程碑

- 血液学检测：推荐CHR前每2周一次；如出现TKI血液学毒性可每周一次
- 分子学检测：无论是否MMR，至少每3月一次；规范的分子监测是停药的参考依据
- 3个月未达EMR，被认为是治疗失败，应及时转换治疗方案
- 对于治疗目标是TFR的患者，在任何时候的最佳治疗反应都应该是BCR-ABL $\leq 0.01\%$ (MR4)

	Optimal	Warning	Failure
Baseline	NA	High-risk ACA, high-risk ELTS score	NA
3 months	$\leq 10\%$	$> 10\%$	$> 10\%$ if confirmed within 1-3 months
6 months	$\leq 1\%$	$> 1-10\%$	$> 10\%$
12 months	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$	$> 1\%$
Any time	$\leq 0.1\%$	$> 0.1-1\%$	$> 1\%$, resistance mutations, high-risk ACA

Loss of MMR (BCR-ABL $> 0.1\%$) indicates failure after TFR



四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

CML二线治疗

- 如果发生治疗失败/耐药，则必须更改治疗方案，并且必须同时进行BCR-ABL激酶区域突变的检查
- 在不耐受以及发生与治疗有关的并发症时，应综合考虑治疗反应、支持治疗手段，来综合判断决定是否需要转换治疗方案。除了耐药突变外，二线TKI选择取决于个体患者状况(年龄、合并症、一线TKI毒性等)
- 二线治疗里程碑标准应与一线相同
- 在没有三线选择时，即使当前TKI无效也应持续服用，增加生存可能性



四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

二线以上的治疗

- 对三线，四线或五线治疗可接受反应的定义尚不能确定，但是如果患者BCR-ABL1转录水平 $> 1\%$ 或细胞遗传反应低于完全反应(Ph $> 0\%$)，则不足以实现最佳生存
- 对两个或以上TKI的反应均欠佳，应立即考虑同种异体干细胞移植(allo-SCT)
- TKI的选择尚无比较研究，推荐以具体的BCRABL1 KD突变的敏感性分布为指导(见下页)
- 对二代TKI耐药/不耐受，或任何时候出现T315I突变：Ponatinib
 - Ponatinib标准剂量45mg QD
 - Ponatinib可引起约30%心血管事件，有相关风险的患者建议低剂量起始(15mg或30mg)
 - 只建议T315I患者或进展期患者以45mg剂量起始
 - CCyR或MMR获得后，建议在严密监控的条件下减量到15mg
 - 积极考虑移植



四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

耐药相关突变

- 对TKI反应不佳的患者，推荐使用NGS进行耐药突变检测
- 并非所有耐药都源于BCR-ABL1突变
- 未来，全基因组测序可以发现BCR-ABL1突变以外的耐药靶点

针对BCRABL1耐药性突变的酪氨酸激酶抑制剂推荐

T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib, or ponatinib
V299L	Nilotinib or ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib, or ponatinib

*关于bosutinib临床耐药性相关突变的体内试验可用数据有限，一些体外数据表明E255K和较小程度的E255V突变可能对bosutinib敏感



四川大学华西医院
WEST CHINA HOSPITAL

终末期CML的管理建议

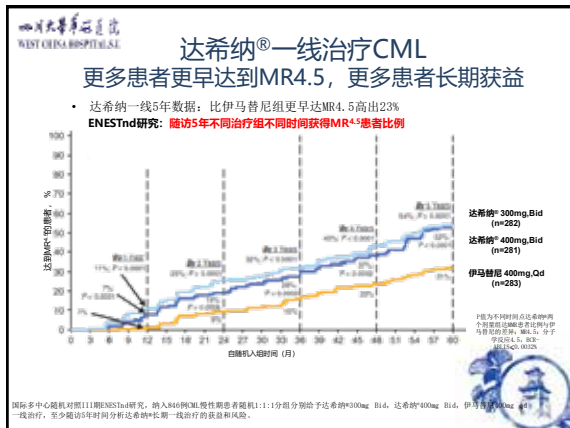
- 新诊断加速/急变的方案与2013版类似
- 早期发现高风险ACA采取激进策略
- 对于进展为急变的患者，根据急变类型的不同，细化了化疗建议

通过抑制BCR-ABL1进行预防	确保有效的TKI治疗
早期：高风险ACA的出现	仔细观察，考虑加强治疗(ponatinib, 早期异基因SCT)
早期急变阶段	从伊马替尼开始，根据KD突变概况改为2GTKI
2G TKI抵抗(第一线或第二线)	ponatinib或实验药物，评估同种异体移植，捐助者搜寻。
Ponatinib治疗失败	高进展风险，建议早期进行异基因SCT
加速期	被视为高危患者；如果反应不是最佳的，则进行allo-SCT。
进入急变期阶段	尝试返回CP2。 选择TKI时应参考此前的治疗方案和KD突变情况 回到CP2期后尽早进行骨髓移植 髓系BP：可参考AML方案增加化疗，如TKI+FLAG-IDA 淋系BP：可参考ALL方案增加化疗，如TKI+Hyper-CVAD

ACA为染色体畸变。2GTKI二代酪氨酸激酶抑制剂，CP1第一性期，CP2第二性期，BP急变期。
AML急性髓系白血病，ALL急性淋巴细胞白血病



暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



总结

- ❑ **TFR是CML治疗的新目标:**
 - ✓ 近年来, 随着TKI药物的普及, CML-CP患者的预期寿命非常接近正常人群。对于这部分患者, 治疗重点逐渐转移到提升患者生存质量、避免长期用药产生的毒性。因此, 实现稳定的DMR、实现TFR成为CML的新治疗目标
 - ✓ 综合众多研究, 最重要的TFR预测因素是DMR持续时间
 - ✓ 对于有TFR需求的患者(如中低危患者、年轻患者、备孕女性等), 如果未达DMR, 可以考虑转换为二代TKI
 - ❑ **达希纳®是CML患者实现TFR的首选一线治疗:**
 - ✓ 更多患者达EMR, 从而获得更高比例DMR及PFS与OS
 - ✓ 更早获得更高比例的DMR
 - ✓ 更高比例DMR提高TFR的可能
- 

谢谢

MDS-EB患者首选去甲基化治疗为主的化疗后移植还是直接移植？

直接移植

孙于谦

北京大学人民医院
北京大学血液病研究所
国家血液系统疾病临床研究中心

骨髓增生异常综合征（MDS）

- 一组 **高度异质性** 的髓系克隆性疾病
- MDS-EB具有较高风险向AML转化

Haematologica 2020 Volume 105(7):1-15

Allo-HSCT是MDS唯一治愈手段

移植不能改善低危MDS

移植改善高危MDS预后

J Clin Oncol. 2013;31(21):2662-2670.

直接移植 v.s 化疗桥接？

Left or Right?

论据一

- 移植前化疗**不能**带来生存获益，无论是否达到CR

移植前降低肿瘤负荷治疗

降肿瘤负荷治疗方式

- AML样化疗
- 去甲基化药物(HMA)

移植前化疗目标

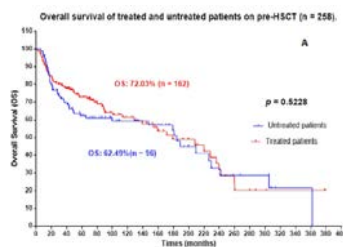
- 获得治疗反应
- 延缓疾病进展，等待移植

移植前化疗不改善生存

拉丁美洲多中心登记组：1988-2019回顾性数据

N=258

- 直接移植：96
- 化疗后移植：162（化疗103，HMA 48，化疗+HMA 11）



Biol Blood Marrow Transplant 26 (2020) 1021-1024

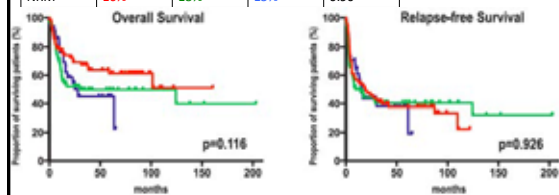
移植前化疗不改善生存

德国杜塞尔多夫大学，1999-2016年，N=213

	直接移植	化疗	HMA	
5-y OS	61%	50%	45%	0.116
5-y RFS	38%	41%	38%	0.926
CIR	46%	42%	47%	0.89
NRM	16%	18%	15%	0.90

MDS-EB 126
sAML 39

直接移植 48
化疗 64
HMA 34



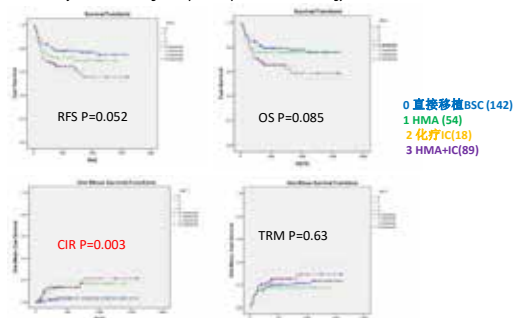
Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1550-1559



北京大学

2015-2018, N=303

Outcome after HSCT according to the pre-transplant treatment strategy

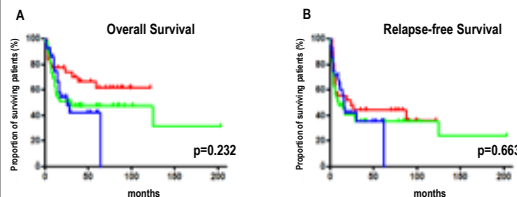


0 直接移植 (142)
1 HMA (54)
2 化疗 (18)
3 HMA+IC (89)

PUH unpublished

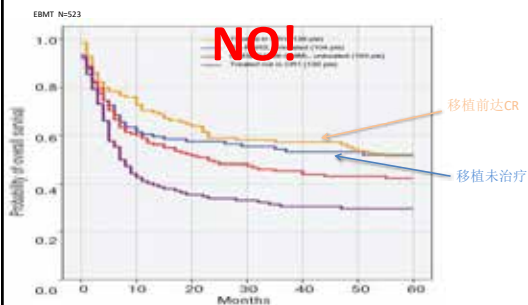
原始细胞≥10%：移植前化疗能否改善生存？

NO!



Biol Blood Marrow Transplant 25 (2019) 1550-1559

移植前化疗达到CR能否改善生存？

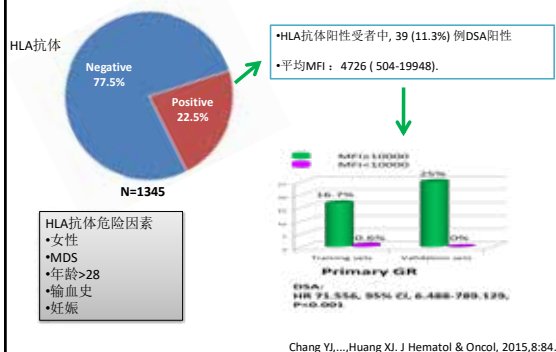


Hematologica.2014(99):1582-1590

小结1

- MDS移植前降低肿瘤负荷与直接移植相比，没有带来生存的益处，无论疾病分期、细胞分子遗传学、患者年龄、供者类型
- MDS移植前AML样化疗与直接移植相比，没有带来生存的益处
- MDS移植前去甲基化治疗与直接移植相比，没有带来生存的益处
- MDS移植前对降低肿瘤负荷的治疗有反应者与直接移植相比，没有带来生存的益处

长期输血导致DSA，植入失败风险增高



小结2

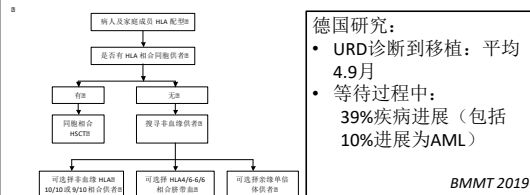
- RCT研究表明, HMA退组率高: 疾病进展+毒性
- MDS移植前化疗CR率低, 20-30%, OR率50-60%
- MDS移植前化疗增加毒性, 尤其增加NR患者移植后TRM
- 前瞻研究表明, MDS移植前化疗, 使得30-40%患者失去移植机会

We praised the success, and buried the failure.

论据3

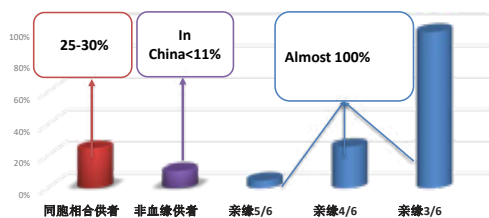
- 单倍体移植技术进步, 缩短等待供者寻找时间, 降低疾病进展风险, 无需化疗桥接

既往供者选择流程



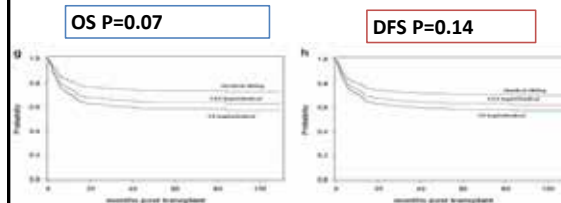
寻找非血缘供者时间长, 疾病进展丧失移植机会

allo-HSCT供者可及性



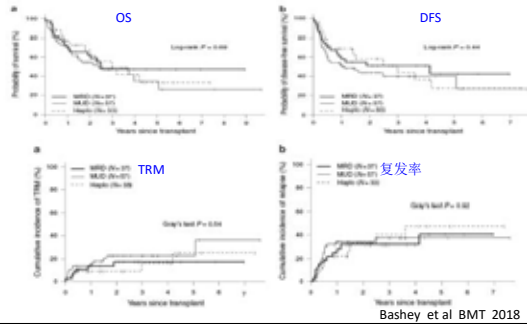
单倍体移植: 人人都有供者, 2-3周快速完成

北京方案单倍体治疗MDS



Leukemia. 2016;30(10):2055-2063

PTCY单倍体方案治疗MDS



小结3

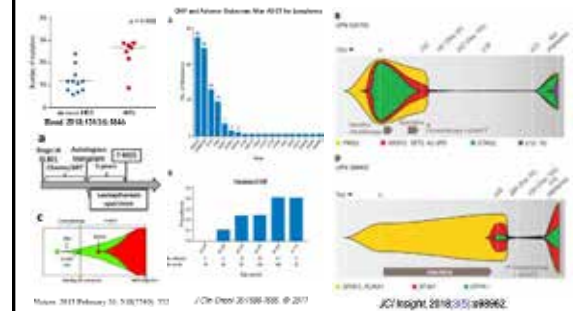
- 移植技术进步，无需再等待非血缘供者

论据4

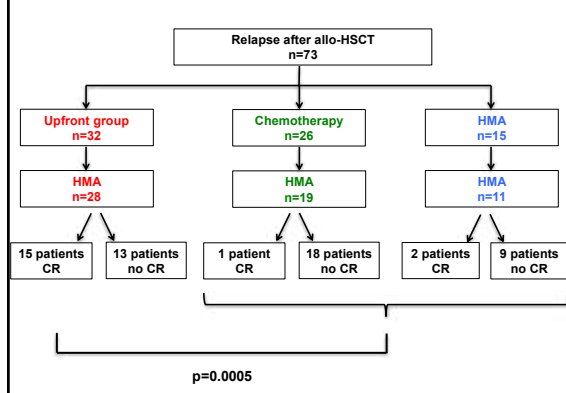
- MDS移植前化疗增加耐药克隆的发生

移植前化疗增加耐药克隆选择

pre-HCT CTX or HMA select for resistant myeloid clones' after chemo and autoHCT pre-HCT HMA influence clonal expansion after alloHCT



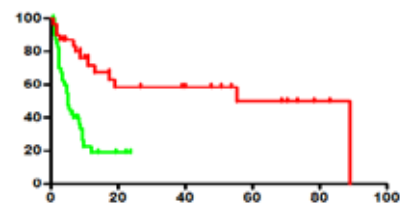
移植前化疗增加耐药克隆：移植后复发挽救治疗CR率低



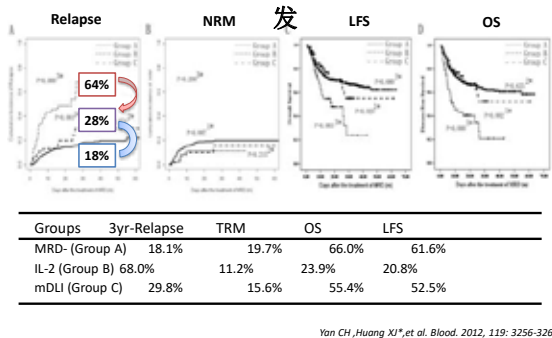
移植前化疗增加耐药克隆：复发挽救CR率低/生存差

移植后复发 (N=73)

- 直接移植组复发后HMA挽救治疗CR率58%，高于移植前接受治疗组CR率10% (化疗5%，HMA 18%)
- 直接移植组复发后OS显著高于pre-treated组 (2-y OS, 59% vs 19%, P = .0001)



移植后MRD-指导的抢先DLI干预可有效预防复发



小结4

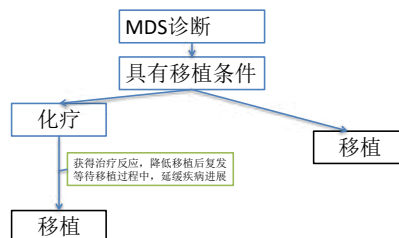
- MDS自体移植前化疗筛选医源性耐药克隆
- MDS异体移植前化疗影响耐药克隆的演化和扩增
- MDS移植前化疗降低移植后复发患者治疗反应
- 通过移植后干预可有效降低复发

最终观点

- 移植前HMA治疗不带来生存获益
- 化疗获益小且副作用大，丧失移植机会
- 移植技术改进无需等待供者寻找
- 移植前化疗增加耐药克隆

MDS-EB患者首选直接移植

直接移植 v.s 化疗桥接？



Left or right?

Right!

谢谢！



MDS-EB患者移植前需桥接治疗

苏州大学附属第一医院血液科

王 莹

桥接治疗意义—有争议

- 1、Treatment of MDS. Platzbecker U. Blood. 2019;133(10):1096-1107.
 “Should patients be treated with an HMA or chemotherapy before allo-HSCT? ... In the absence of true randomized trials, the value of prior induction chemotherapy therefore **remains unclear**.”
- 2、Induction, Bridging, or Straight Ahead: The Ongoing Dilemma of Allografting in Advanced Myelodysplastic Syndrome. Kröger N. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(8):e247-e249.
 “Overall, after the only randomized study from the EBMT had to be closed because of poor recruitment, all reported retrospective studies **did not answer properly** whether to induce, bridge, or perform allogeneic stem cell transplantation without any pretransplant in patients with advanced MDS”
- 3、How we manage adults with myelodysplastic syndrome. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. Br J Haematol. 2020;189(6):1016-1027.
 “The optimal timing for allo-SCT and the use of a pre-SCT therapy based on chemotherapy or HMA are still **a matter of discussion**”

桥接治疗利与弊

利:

- 1、降低移植准备期间患者病情进展风险;
- 2、降低肿瘤负荷,减少复发风险;
- 3、血象改善,有利于提高患者移植耐受性。

弊:

- 1、现有证据尚不充分;
- 2、并发症可能导致移植延迟,甚至机会丧失。

立论依据

- 1、降低复发率是提高MDS-EB患者移植疗效的重大课题
- 2、桥接治疗降低肿瘤负荷,有利于降低复发率

移植后复发—难点与痛点

—JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY—

Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients 50 Years and Older With Myelodysplastic Syndromes or Secondary Acute Myeloid Leukemia

EBMT: 1333 patients age 50 years or older, transplanted between 1998 and 2006

J Clin Oncol. 2010;28(3):405-11.

移植后复发—难点与痛点

* 几乎所有的文献都提示, 血液肿瘤患者 (包括ALL、AML、CMML等), 患者的复发风险与移植时肿瘤负荷相关

blood 2012 120: 1398-1408 doi:10.1182/blood-2012-04-423046 originally published online July 5, 2012

Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS

Variable	Group	HR	95% CI	P
Median blasts	1-5%	1.00	1.00-1.00	< .0001

HR for blasts represents increase in hazard associated with increase in blasts by 1%.

Blood. 2012;120(7):1398-408.

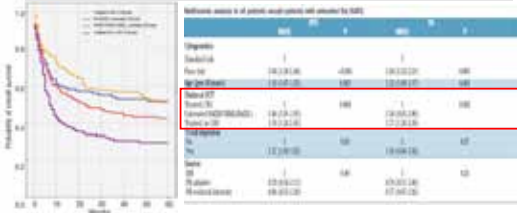
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

桥接治疗(降低肿瘤负荷, 提高移植疗效)

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

EBMT : 523 patient, transplanted between 1981 and 2006



Hematologica, 2014;99(10):1532-40

7

桥接治疗(降低肿瘤负荷, 提高移植疗效)

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Predictive factors for the outcome of allogeneic transplantation in patients with MDS stratified according to the revised IPSS-R

Italy : 519 patient, transplanted between 2000 and 2011

Multivariate analysis predictive factors for the outcome of allogeneic HSCT in patients with MDS

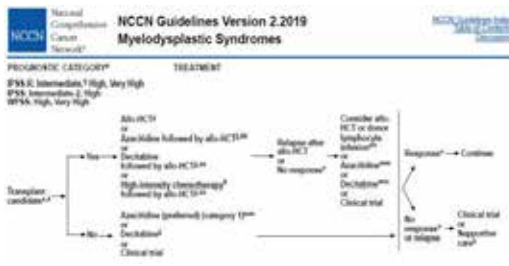
Clinical variables	Overall survival		Probability of relapse		Transplant mortality	
	HR	p	HR	p	HR	p
Recipient gender (male vs female)	1.10	.10	1.14	.34	1.24	.19
Recipient age (>60 vs <60 years)	1.46	.02	1.08	.76	1.78	.02
IPSS-R score	1.42	<.001	1.47	<.001	1.16	.16
HCT-CF (high risk vs low/intermediate)	1.52	.05	1.03	.90	1.03	.91
Molecular karyotype (present vs absent)	1.81	.001	1.23	.001	1.39	.01
Chronic stage at transplantation (active vs complete remission)	1.58	.01	1.84	.001	1.08	.87
Source of transplanted stem cells (bone marrow vs peripheral blood)	1.10	.80	.87	.46	.80	.68
Type of donor (HLA vs HLA clinical stage)	1.08	.001	.88	.62	1.21	.001
Conditioning regimen (reduced intensity vs standard conditioning)	.31	.01	1.83	.04	.61	.001

Blood, 2014;123(15):2333-42

8

指南与共识

- Allo-HCT is MDS (尤其是高危患者) 的唯一可能根治性治疗方法



9

指南与共识(倾向桥接治疗)

Review Article

Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet



Blood, 2013;122(17):2943-64

10

指南与共识(倾向桥接治疗)

中华血液学杂志 2019 年 2 月第 42 卷第 2 期 Chin J Hematol, February, 2019, Vol. 42, No. 2

骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)

·标准与讨论·



11

桥接治疗



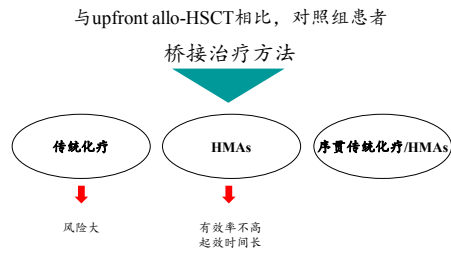
为什么, 现有的回顾性分析不尽支持移植前桥接治疗

- 1、回顾性分析自身不可避免的缺陷, 选择偏倚,
- 2、桥接治疗的方案, 不是策略错误!

而是方法不当

12

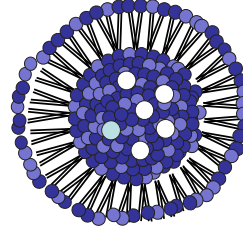
桥接治疗(既往文献的不足)



13

桥接治疗的优化

CPX-351

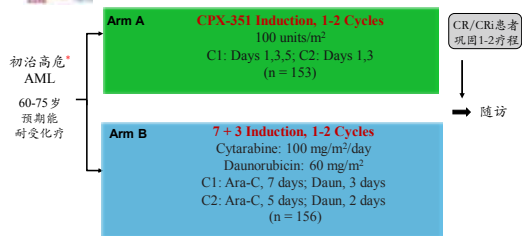


- 脂质体包裹的100纳米级药物
- 阿糖胞苷和柔红霉素 5: 1 比例组合
- 1 unit = 1mg阿糖胞苷和 0.44mg柔红霉素

14

AML精准治疗 (CPX-351)

CPX-351: 高危AML一线III期临床试验



*定义: 治疗相关AML、MDS病史, 具有MDS特征性染色体改变

ASCO 2016, Abstract 7000

15

桥接治疗的优化

HMAs + Venetoclax

研究背景
● 口服静脉注射 (VET) 与口服阿糖胞苷 (Ara-C) 联合使用, 在AML患者中显示出良好的疗效。该研究旨在评估在AML患者中, 口服阿糖胞苷 (Ara-C) 与口服阿糖胞苷 (Ara-C) 联合使用, 在AML患者中显示出良好的疗效。



ASCO 2020 Poster 7519

16

桥接治疗的优化

HMAs + Magrolimab



ASCO 2020 Poster 7507

17

桥接治疗的优化

骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)

“标准与讨论”

- 预激方案在国内广泛应用于较高危MDS患者, 为小剂量阿糖胞苷(10mg/m², 每12h 1次, 皮下注射, ×14d)基础上加用G-CSF, 并联合阿克拉霉素或高三尖杉酯碱或去甲基柔红霉素。预激方案治疗较高危MDS患者的完全缓解率可达40%~60%, 且老年或身体机能较差的患者对预激方案的耐受性优于常规AML化疗方案。预激方案也可与去甲基化药物联合。

18

桥接治疗的优化

2012年12月11日第11卷第12期, No. 12

· 临床研究 ·

含地西他滨方案桥接异基因造血干细胞移植治疗 MDS/AML 的效果评估

周建 王峰 刘刚 熊楚岳 马盼 王馨峰 谢盛 吴德洋 傅博坤 阮惠惠
唐晓文 谷正明 熊斌 寇楠

【摘要】目的 探讨我国城市居民对空气污染的主观感受及其影响因素。方法 采用多阶段分层抽样方法,选取我国东部、中部、西部 3 个地区 10 个城市的 10 个街道进行问卷调查,共调查居民 1400 人。采用描述性统计、卡方检验、Logistic 回归分析等方法,分析居民对空气污染的主观感受及其影响因素。结果 居民对空气污染的主观感受主要表现为对 PM_{2.5} 浓度的不满,其次是 PM₁₀ 浓度。居民对空气污染的主观感受与性别、年龄、文化程度、职业、收入、居住年限、对空气污染的认知程度、对空气污染的容忍度、对空气污染的应对措施等因素有关。结论 我国城市居民对空气污染的主观感受主要表现为对 PM_{2.5} 浓度的不满,其次是 PM₁₀ 浓度。居民对空气污染的主观感受与性别、年龄、文化程度、职业、收入、居住年限、对空气污染的认知程度、对空气污染的容忍度、对空气污染的应对措施等因素有关。建议政府应加强对空气污染的治理,提高空气质量,减少居民对空气污染的主观感受。

19

桥接治疗的优化

1756 世界經濟評論 2018年6月號, 第6卷第2期, 144-148 | *Journal of World Economics*, 2018, Vol. 6, No. 2

· 论 诗 ·

地西他滨联合半量CAG方案治疗
骨髓增生异常综合征伴原始细胞增多
和急性髓系白血病伴骨髓增生异常相关改变

时珍 李时珍 李时珍 李时珍 李时珍 李时珍 李时珍

[illegible]

20

桥接治疗的优化

- MDS是一组异质性疾病
- MDS诊断的变迁：如CMML→MPN, RAEB-t→AML

至少部分MDS-EB患者的生物学特征与是AML重叠的



如何筛选出这部分患者

田忌赛马

21

总结

- 1、降低复发率是提高MDS-EB患者移植疗效的重要措施
- 2、恰当的桥接治疗有利于降低患者复发率

MDS-EB患者移植前需桥接治疗

我们已在完善桥接方案的路上

22



CLL一线治疗选择BTKi单用还是联合？

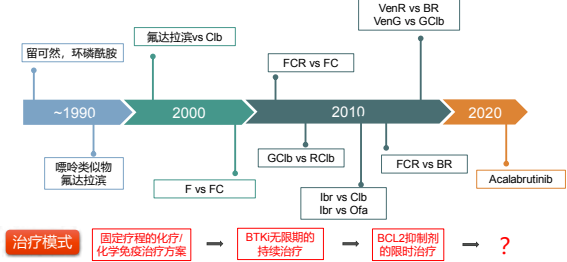
李增军 教授
山东省肿瘤防治研究所

目录

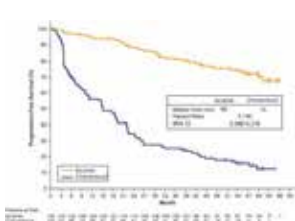
- 01 BTKi单药治疗的运用
- 02 BTK联合方案在一线治疗的探索
- 03 一线CLL治疗如何选择？

BTKi单药治疗的运用

CLL治疗模式的演变

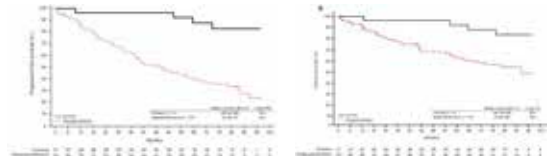


RESONATE-2: 单药伊布替尼一线治疗CLL有持久的PFS和OS获益



- 中位随访5年时，伊布替尼组有70%患者没有发生疾病进展或死亡，而留可然组有12%的患者 (HR 0.146, 95%CI 0.098-0.218)
- 伊布替尼较之留可然能改善OS: 60个月时的OS分别为83%和68% (HR 0.450, 95%CI 0.266-0.761)

PCYC-1102研究的最终分析： 伊布替尼单药治疗初治 (n=31) 和复发难治 (n=101) CLL

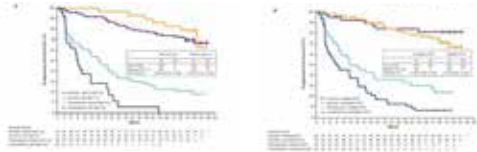


目前为止BTK抑制剂获得了CLL一线治疗临床试验的最好数据

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

REASONATE-2研究高危患者的生存



- 伊布替尼组伴del(11q)患者的60月PFS 79%，不伴del(11q)的60月PFS 67%；
- 伊布替尼组伴IGHV未突变患者的60月PFS 67%，IGHV突变患者的60月PFS 81%。

高危患者也能从伊布替尼单药长期治疗中明显获益

Burger et al., Leukemia 2020 Mar;34(3):787-798

BTKi单药治疗模式未满足需求

临床试验	对象	中位随访时间	CR率
PCYC-1102/1103	TN	5年	29%
	RR		10%
REASONATE-2	TN	29月	18%
Alliance	TN	38月	Ibr组: 7%

BTKi单药治疗缓解深度有限，需要长期持续治疗，可能会带来以下问题：

- 老年患者的长期服药依从性；
- 经济可持续性；
- 耐药

O'Brien B, et al. Blood. The Journal of the American Society of Hematology. 2018; 131(17): 1910-1919. Burt J, et al. Blood. 2019; 133(19): 2091-2042. Barr P M, et al. Haematologica. 2018; 103(9): 1502-1510. Woyach J A, et al. New England Journal of Medicine. 2018; 379(26): 2517-2528.

BTKi联合方案在一线治疗的探索

BTKi联合CD20单抗

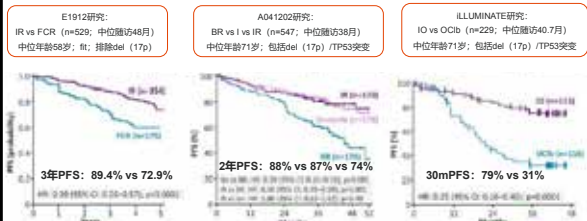
BTKi联合限时治疗方案

目的：

- 增强疗效，达到深度缓解，带来更优的生存获益
- 改变长期治疗模式，缩短疗程，使患者实现停药

BTKi联合CD20单抗

BTKi联合CD20单抗



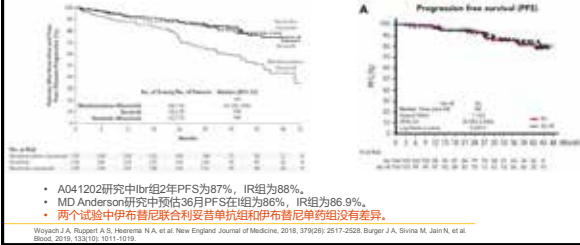
伊布替尼与CD20单抗联合较免疫化疗均显著延长患者PFS

1. J.A. Woyach, et al. N Engl J Med. 2018;379:2017-28. 2. Carol M, et al. Lancet Oncol. 2019;20: 45-56. 3. Tall D, et al. ASH 2018

伊布替尼联合CD20单抗较之单药没有增效的作用

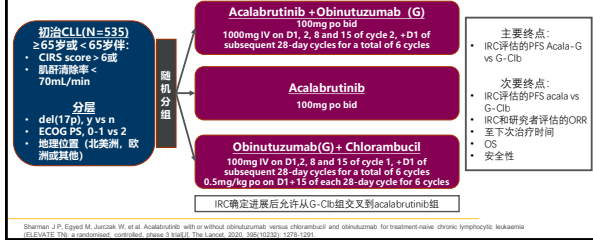
A041202研究

MD Anderson 2期研究

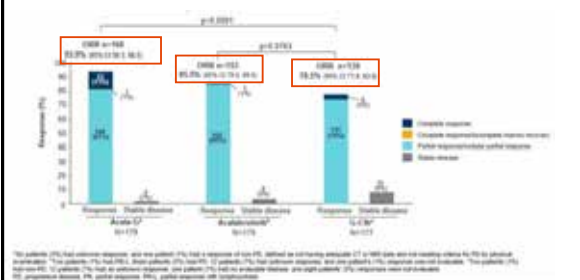


ELEVATE TN(ACE-CL-007) 研究

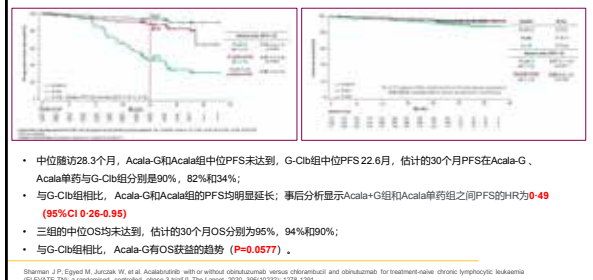
Acalabrutinib联合obinutuzumab或单药对比Obinutuzumab联合苯丁酸氮芥治疗TN CLL患者的3期研究



联合方案显著提高TN CLL患者的ORR

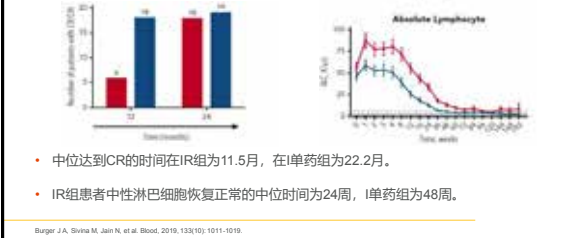


含阿卡替尼方案显著延长TN CLL患者PFS



IR方案能缩短患者淋巴细胞增多和达到CR的时间

MD Anderson 2期研究



小结

- 一代BTKi联合利妥昔单抗较单药没有增加疗效的优势；
- 新一代BTKi联合GA1010比单药有PFS上的优势，但没有OS差异。
- 联合CD20单抗能缩短淋巴细胞增多和达到CR的时间，可能适用于BTKi后淋巴细胞明显增多的患者。

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

BTKi联合限时治疗方案

- BTKi联合化学免疫方案
- BTKi联合BCL2抑制剂+CD20单抗

BTKi联合化学免疫方案

达纳·法伯癌症研究所: iFCR

• 初诊CLL患者
• ≥65岁
• 45例

伊布替尼 420mg qd × 7天

iFCR × 6 cycles

伊布替尼 × 2年

骨髓MRD阳性 → 停药
骨髓MRD阴性 → 继续伊布替尼

- 34例患者完成了伊布替尼2年维持治疗, 其中20例患者(59%)获得骨髓U-MRD;
- 在2年后继续接受外周血MRD随访检测的19例患者中, 10例患者继续维持治疗, 9例停止了伊布替尼的治疗;
- 停药后中位随访11.3个月, 8例患者维持外周血U-MRD, 1例IGHV未突变且伴野生型TP53的患者外周血出现MRD并在停药后1年进展。

David M. S. Brander, D. M. Kim, H. T. et al. The Lancet Haematology, 2019

MD Anderson: iFCG

2019ASH

• ≥65岁, 初诊CLL
• 伊布替尼
• 2例未达17p/TP53
• 45例

iFCG × 3 cycles

伊布替尼 × 3 cycles
(CR/CRi with BM uMRD) Obinutuzumab × 3 cycles
Or
(PR or BM MRD+) Obinutuzumab × 3 cycles

骨髓MRD阳性 → 停药
骨髓MRD阴性 → 继续伊布替尼

41例完成12个疗程的患者都获得了骨髓uMRD, 并停止了伊布替尼的治疗。

停药后中位随访22.7个月, 只有1例患者发生了MRD复阳, 但是患者没有发生临床复发。

Jain N, Thompson P, Burger J, et al. Redditch, Flutamide, Cyclophosphamide, and Obinutuzumab (iFCG) for First-Line Treatment of CLL. Blood. 2019;134(22):2095-2103.

安全性

iFCR方案

- 3-4级中性粒细胞减少: 35%
- 3-4级血小板减少: 32%
- 房颤: any grade 6%, ≥3级 4%
- 感染:
 - 上呼吸道感染: any grade 21%, ≥3级 1%
 - 肺部感染: any grade 13%, ≥3级 5%
 - 其他感染: any grade 15%, ≥3级 5%

iFCG方案

- 3-4级中性粒细胞减少: 58%;
- 3-4级血小板减少: 40%;
- IRR: any grade 44%, 3-4级 4%;
- 房颤: any grade 11%;
- 3-4级转氨酶升高: 13%;
- 3-4级感染: 34%

Text: ...

BTKi+BCL2抑制剂

NCT02756897 MD Anderson

伊布替尼 420mg qd × 7天

CD19 CAR T cell × 1 cycle

伊布替尼 × 2年

骨髓MRD阳性 → 停药
骨髓MRD阴性 → 继续伊布替尼

MRD阴性率随着联合方案的持续而升高;

24个月时骨髓MRD阴性率达75%。

中位随访27个月, 中位PFS和中位OS都未达到;

2例患者发生Richter转化, 没有患者发生疾病进展。

Jain N, et al. New England Journal of Medicine, 2019, 380(22): 2095-2103. Jain N, et al. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 34-34.

≥3级房颤/房扑 10%, ≥3级感染 19%

3-4级血液学AE (n=80)

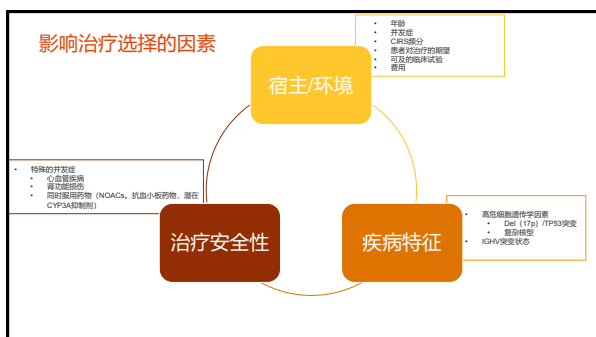
- 3-4级中性粒细胞减少: 51%
- 24%患者使用G-CSF
- 3级血小板减少: 2%
- 没有患者发生4级血小板减少

3-4级非血液学AE (n=80)

- ≥3级高血压: 10%
- ≥3级房颤/房扑: 10%
- ≥3级感染: 19%

Jain N, et al. New England Journal of Medicine, 2019, 380(22): 2095-2103. Jain N, et al. Blood, 2019, 134(Supplement_1): 34-34.

BTKi单药 vs 联合方案如何选择？



总结

- BTKi单药获得了一线CLL临床试验的最好数据；
- 一代BTKi联合利妥昔单抗较之单药没有增效的作用；新一代BTKi联合GA101在PFS上优于单药，但没有OS差异；联合利妥昔单抗可能适用于伊布替尼后淋巴细胞增多的患者。
- MRD指导停药的BTK限时联合方案目前仅限于2期临床试验，随访时间较短，没有长期生存数据，且不良反应值得关注。
- 未来CLL治疗模式随着药物选择增加可能更为个性化。

THANKS

HSCT for the Thalassemia Major

Lai Yongrong

Department of Hematology
First Affiliated Hospital
Guangxi Medical University, China

Stem Cell Transplantation for Thalassemia

- In 1998, cord blood transplantation was carried out in our hospital
- Total 674 thalassemia patients have received transplantation
- Free survival of thalassemia is 93%
 - HLA matched related donor: 503
 - HLA matched unrelated donor: 139
 - Haploidentical donor: 32

Conditioning regimens & GVHD prophylaxis

- Conditioning regimens**
 - Bu 4mg/kg/d × 4d
 - Cy 50mg/kg/d × 4d
 - FLU 50mg/m² × 3d
 - ATG 2.5mg/kg/d × 4d
- GVHD prophylaxis**
 - CsA ± MMF ± MTX
 - CsA 1.5-3mg/kg/d
 - MMF 250mg × 30d

Outcomes of HSCT with Sibling Donor in our hospital

	Our hospital (n= 503)	Literatures (n=28-515)
Acute GVHD	13.3%	32% - 47.3%
Graft rejection	0.5%	10.4% - 30%
Transplant-related mortality	6.4%	10% - 34%
3y-Over Survival	93.6%	86%(76%-95%)
3y- Thalassemia Free Survival	93.1%	82%(53%-89%)

G-CSF-mobilized blood and bone marrow grafts as the source of stem cells for HLA-identical sibling transplantation in patients with thalassemia major

Qiaochuan Li¹*, Jianming Luo²*, Zhongming Zhang¹, Lianjin Liu¹, Lin Luo¹, Gaohui Yang¹, Rongrong Liu¹, Lingling Shi¹, Rui Huang¹, Meiqing Wu¹, Yongrong Lai¹

Affiliations:
1 Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China
2 Department of Pediatrics, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi, China

Correspondence: Yongrong Lai, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, 6 Shuangyong Road, Nanning 530021, China; E-mail: layongrong@hotmail.com

*These authors contributed equally to this work.

Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(10):2040-4.

Cumulative incidence of acute and chronic GVHD and TRM

Acute GVHD
N=184

Chronic GVHD and TRM
N=184

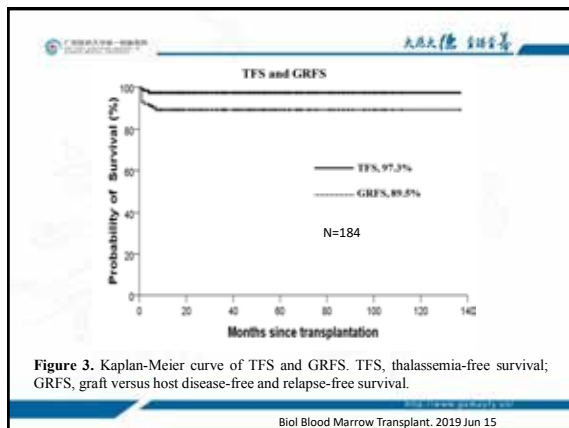
Figure 1. Cumulative incidence of acute GVHD. GVHD, graft versus host disease.

Figure 2. Cumulative incidence of chronic GVHD and TRM. GVHD, graft versus host disease; TRM, transplantation-related mortality.

Biol Blood Marrow Transplant. 2019 Jun 15

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

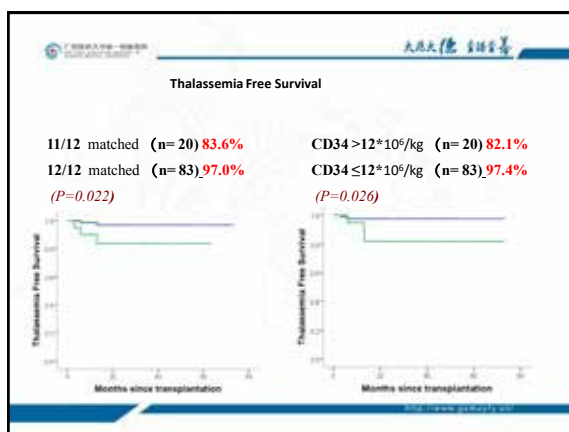
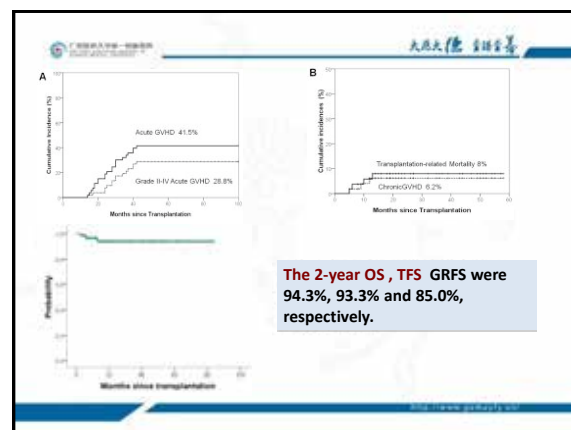


Unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for thalassaemia

Qiaochuan Li, Zhongming Zhang, Lianjin Liu, Lin Luo, Gaozhai Yang, Rongrong Liu, Lingling Shi, Rui Huang, Meiqing Wu, Yongrong Lai

Conditioning regimens & GVHD prophylaxis

- **Conditioning regimens**
 - Bu 4mg/kg/d × 4d
 - Cy 50mg/kg/d × 4d
 - FLU 50mg/m² × 3d
 - ATG 2.5mg/kg/d × 4d
- **GVHD prophylaxis**
 - CsA + MMF + MTX ± CD25Ab
 - CsA 1.5-3mg/kg/d
 - MMF 250mg × 30d
 - CD25Ab 10mg/d × 2d



Outcomes of HSCT with Haploidentical Donor in our hospital

—NCT02342145

The trial was designed as a prospective, open-label, single-center clinical protocol, where 32 TM patients were enrolled between May 2012 and May 2020 and transplanted with peripheral blood (PB) stem cell and BM grafts, from an haploidentical donors (HD).

Guangxi Medical University

Conditioning regimens & GVHD prophylaxis

- **Conditioning regimens**
 - Bu 4mg/kg/d × 4d
 - Cy 50mg/kg/d × 4d
 - FLU 50mg/m² × 3d
- **GVHD prophylaxis**
 - **CsA + ATG + MMF + MTX + CD25Ab**
 - ATG 2.5mg/kg/d × 4d
 - CsA 1.5-3mg/kg/d
 - MMF 250mg × 30d
 - CD25Ab 10mg/d × 2d

Guangxi Medical University

- The median follow-up time was 26 months
- All patients achieved sustained myeloid engraftment
- The cumulative incidence of acute (a)GVHD and grade III-IV aGVHD were 34.4% and 9.4%, respectively
- The extensive cGVHD were 3.1%
- Only one patient died of Pseudomonas aeruginosa septicemia, and TFS 90.6% at the last follow-up

Guangxi Medical University

Next works for Thalassemia in Guangxi

- "Zero birth" Implementation Plan for Fetuses with Severe Thalassemia in Guangxi
- "Three-Year Treatment Plan for Patients with Thalassemia in Guangxi"

Acknowledgments

Qiaochuan Li, Zhongming Zhang, Lianjin Liu, Lingling Shi, Lin Luo, Gaozhui Yang, Jun Luo, Peng Chen, Jicheng Zhou, Ling Luo, Weihua Zhao, Rongrong Liu, Yizheng Zhou, Zhongqin Li, Yibing Yao, Zeguang Wu, Wei Chen

First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University



我如何治疗化、放疗相关血小板减少

侯 明
山东大学齐鲁医院



提 纲

- 概述
- 诊断和分级
- 治疗
- 预防

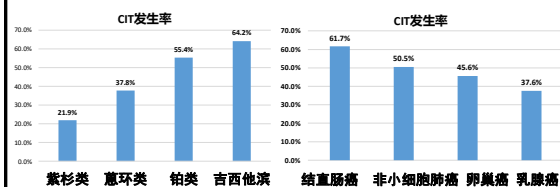


一、概 述

- Chemotherapy induced thrombocytopenia, CIT
- CIT是最常见的肿瘤治疗相关并发症
- 化疗、放疗抑制骨髓巨核系统
- 导致剂量降低、延迟，甚至终断



CIT是临床常见的血液学毒性反应



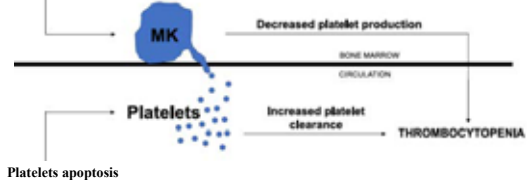
一项43995例CIT患者调研显示，CIT是多种实体瘤及化疗方案的常见问题

Anemia and Thrombocytopenia in Patients Undergoing Chemotherapy for Solid Tumors: A Descriptive Study of a Large Outpatient Oncology Practice Database, 2000-2007. *Clinical Therapeutics* 2009

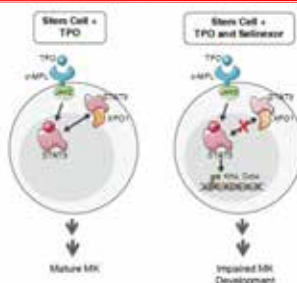


化、放疗抑制骨髓巨核系统

Myelosuppression
Impaired megakaryopoiesis
Thrombopoietin (TPO) signaling defects

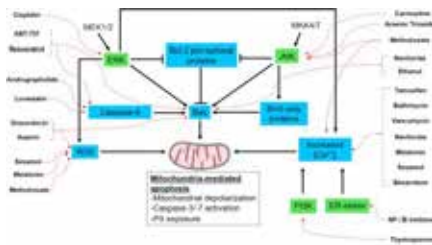


化、放疗抑制巨核成熟



Selinexor-induced thrombocytopenia results from inhibition of thrombopoietin signaling in early megakaryopoiesis. *Blood* 2017

化、放疗促进巨核与血小板凋亡



Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis. *Chemico-Biological Interactions* 2018

CIT的特点

- CIT通常出现在化疗后3-4d, 2-4周恢复
- PLT降低速度和幅度与化疗药种类、剂量、联合用药及化疗次数和个体差异有关
- 剂量累积可导致CIT的从无到有或从有到严重, 甚至不可逆

CIT的危害

- $PLT < 50 \times 10^9/L$
手术及侵入性检查中有出血风险
- $PLT < 20 \times 10^9/L$
自发性出血的风险增加
- $PLT < 10 \times 10^9/L$
自发性出血风险极高

因此必须要掌握CIT的诊断、治疗与预防!

二、CIT的诊断和分级

诊断标准:

- 1、外周血血小板计数 $<100 \times 10^9/L$;
- 2、2W内有确切化、放疗史, 停止治疗后PLT恢复;
- 3、再次化、放疗血小板降低。

二、CIT的诊断和分级

CIT分级:

- 1级: $75 \times 10^9/L \leq PLT < 100 \times 10^9/L$
- 2级: $50 \times 10^9/L \leq PLT < 75 \times 10^9/L$
- 3级: $25 \times 10^9/L \leq PLT < 50 \times 10^9/L$
- 4级: $PLT < 25 \times 10^9/L$
- 5级: 死亡

CTCAE v4.0, Common terminology criteria for adverse events(CTCAE)(EB/OL)(2010-06-14)

三、CIT的治疗

- 输注血小板
- 促血小板生成药
 - rhTPO
 - rhIL-11
 - avatrombopag (评估中)
 - eltrombopag (尚无CIT适应症)
 - romiplostim (尚无CIT适应症)



三、CIT的治疗

①输注血小板

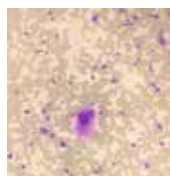
- $PLT < 10 \times 10^9/L$ 伴出血
- $PLT \leq 10 \times 10^9/L$ 伴高出血风险肿瘤，白血病、肝癌、膀胱癌等
- $PLT > 10 \times 10^9/L$ ，但有重度出血或侵入性操作前



评价骨髓

②促血小板生成药

化疗后骨髓巨核细胞数量和质量评估



有巨核



无巨核



评价骨髓

②促血小板生成药

骨髓纤维化患者骨髓巨核细胞评估



MF：骨髓细胞学



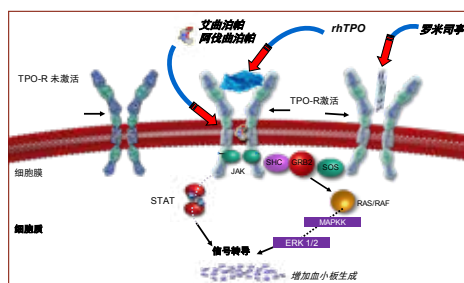
MF：骨髓活检



MF：Gomori银染色



TPO类作用机制



三、CIT的治疗

②促血小板生成药

rhTPO

用法

- $PLT < 75 \times 10^9/L$ ，化疗后6-24h，ih，300U/kg/d $\times$ 14d
- 上一化疗周期发生2级以上CIT或出血风险较大者，给予二级预防

注意事项

- 用药初期密切监测血常规，血小板骤升时注意防止血栓



三、CIT的治疗

②促血小板生成药

rhIL-11

用法

- 不符合血小板输注指征， PLT 在 $25-75 \times 10^9/L$ ，粒缺者可联合rhG-CSF
- 推荐剂量：25-50 μ g/kg，ih，1次/d，至少7-10d

注意事项

- 肾功受损患者需减量使用
- 老年患者，尤其有心脏病史者：房颤发生率呈年龄依赖性
- 监测体重，注意水钠潴留

三、CIT的治疗 ②促血小板生成药

Avatrombopag

用法

- PLT $< 75 \times 10^9/L$ ，化疗前后分别口服60mg/d, 连用5天

注意事项

- 用药初期密切监测血常规，血小板骤升时防止血栓
- 主要终点：应答患者比例（无需输注血小板，化疗药物剂量减少不超过15%，化疗延迟 < 4 天）
- 次要终点：严重血小板减少（血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ ）持续时间；血小板计数较基线变化；无严重或非严重临床相关出血患者比例

三、CIT的治疗 ②促血小板生成药

Eltrombopag

用法

- PLT $< 75 \times 10^9/L$ ，化疗后6-24h，空腹口服，25-75mg/d

注意事项

- 避免同时服用多价阳离子制剂，抑酸药、牛奶、矿物质补充剂等
- 用药初期密切监测血常规，血小板骤升时防止血栓
- 监测肝功
- 注意白内障

三、CIT的治疗 ②促血小板生成药

Romiplostim

用法

- PLT $< 75 \times 10^9/L$ ，随化疗一起使用，1-10 μ g/kg/w, ih

注意事项

- 用药初期密切监测血常规，血小板骤升时防止血栓

三、CIT的治疗 ②促血小板生成药

联合用药

用法

- rhTPO + 其他TPO-RAs
- 单药难治患者，药物靶点不同，协同作用，药效增加

注意事项

- 用药初期密切监测血常规，血小板骤升时防止血栓

TPO类共性问题

- 剂量不足
- 疗效丢失（中和性抗体产生）
- 骨髓纤维化
- 血栓预防：肿瘤易栓、既往血栓史、高龄、血小板骤升

四、CIT的预防 二级预防使用方法

1

• 化疗结束后1-2d内开始使用rhTPO和（或）rhIL-11

证据水平2b

2

• 已知血小板最低值出现时间者，可在血小板最低值出现前10-14d皮下注射rhTPO，300U/kg/次，每日或隔日一次，连续7-10d

证据水平2b

3

• 对于采用GC或GP方案者，可在本周化疗第2、4、6、8天皮下注射rhTPO，300U/kg/次

证据水平2b



小 结

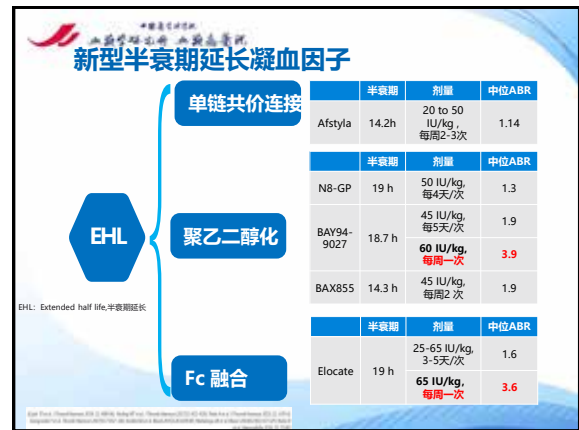
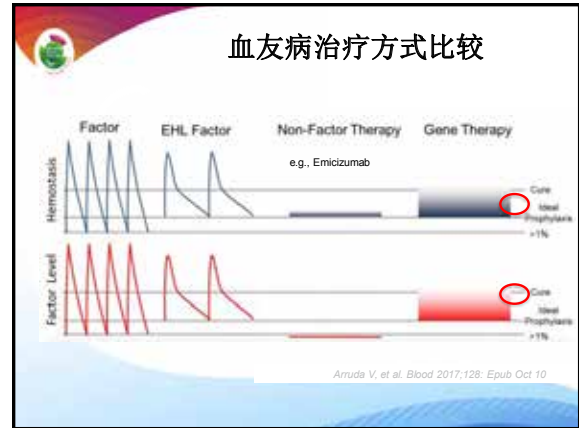
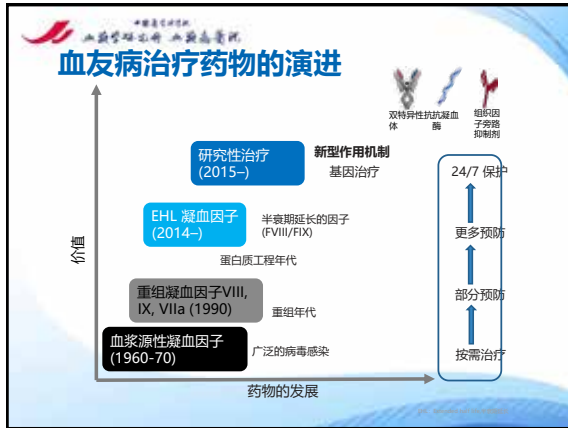
- CIT是最常见的肿瘤治疗相关并发症
- 血小板输注与促血小板生成药是CIT的主要治疗选择
- 掌握用药时机，合理采用二级预防

Thank you !



Qilu hospital of Shandong University
山东大学齐鲁医院

2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



新上市产品			
名称	类型	公司	半衰期(h)
Elocta*	FVIII	Biogen	19
Adynovi*	FVIII	Shire	14.3
Nuwiq	FVIII	Octapharma	15.1
NovoEight	FVIII	Novo Nordisk	11.2
Kovaltry	FVIII	Bayer	13.4
Alprolix*	FIX	Biogen	82.1
Idelvion*	FIX	CSL Behring	102
N9-GP*	FIX	Novo Nordisk	96.3

*长效产品

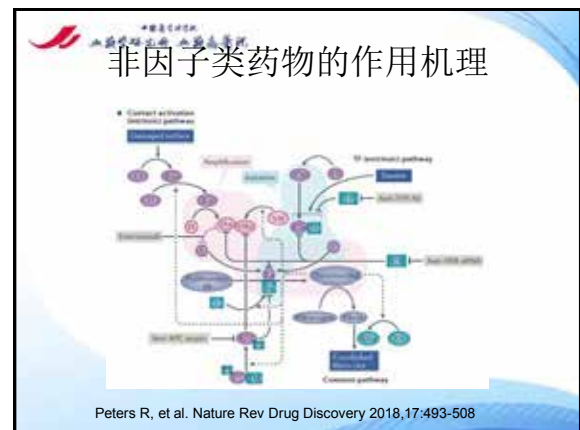
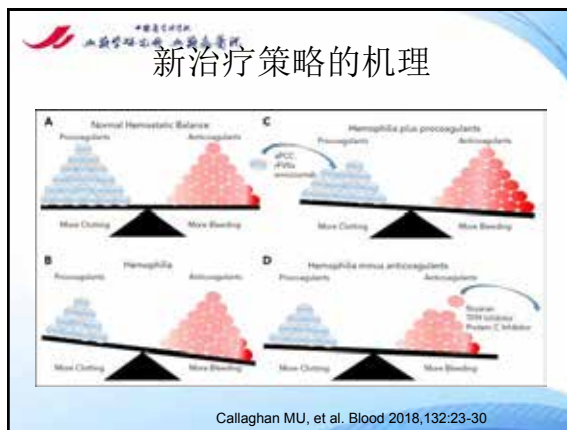
FVIII半衰期的限制性因素：VWF的半衰期15h



Table 1 | Summary of clinical data on conventional and ENE FIX products

FIX variant (name)	Year first approved	Conventional FIX competitor half-life (hours)	Terminal half-life (hours)	Recovery (IU dL ⁻¹ IU per kg dose)	Ref.
Conventional FIX					
FIX (Aia) (46 kDa)	1991	17.2 ^a	18.2 ^a	0.64	98
FIX (Aia) (46 kDa)	2011	23.9 ^a	26.8 ^a	0.83	99
FIX (Aia) (46 kDa)	2013	31.4 ^a	25.2 ^a	0.86	100
ENE FIX					
Fc-FIX (Aia) (46 kDa)	2014	17.2 ^a	82.3	1.8	101
Advanzio-FIX (Aia) (46 kDa)	2015	17.2 ^a	85.8	1.5	102
Chorifit-Galate (Aia) (46 kDa)	2017	19.3 ^a	82.3	1.8	103

Peters R, et al. Nature Rev Drug Discovery 2018,17:493-508



非因子类产品比较

	Emicizumab	Fitusiran	Conixumab
Indication	Chronic hemophilia A	Chronic hemophilia A	Chronic hemophilia A
Drug description	Humanized anti-Fc-FIX antibody	Anti-FIX antibody	Anti-FIX antibody
Subcutaneous	Yes	Yes	Yes
IV	Yes	Yes	Yes
Target protein	Humanized anti-Fc-FIX antibody	Humanized anti-FIX antibody	Humanized anti-FIX antibody
Phase 1/2/3	Phase 1/2/3	Phase 1/2/3	Phase 1/2/3
Approval	Yes	Yes	Yes

Nogami K, et al. Blood 2019,133:399-406



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

HAVEN研究

Treatment	Primary endpoint				Secondary endpoint	
	AT reduction (%)	ABR	Adverse events	Quality of life	Health-related quality of life	Health-related quality of life
Placebo	10.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Fitusiran	10.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0

Ragni MV. Lancet Hematol 2019

Fitusiran

可皮下注射的干扰RNA (siRNA)

到达肝细胞后可与编码抗凝酶的RNA结合并使之降解，从而减少AT的分泌

一期实验显示Fitusiran在有或无抑制物的血友病A或B患者中具有剂量依赖性减少血浆AT水平的作用，从而增加患者体内凝血酶生成

II期开放性研究共入组33例血友病患者，包括14例有抑制物患者，中位ABR降低为1

III期临床研究中出现一例致死性SAE（小脑静脉血栓），使得研究于2017年9月1日暂停。经修订方案后研究重启，规定在突破性出血时FVIII使用剂量改为最低控制剂量。

Trial	Subjects	Dose/route	AT reduction (%)	ABR	Adverse events
Phase I (HbA)	HA, HB (n=30)	0.015-0.075 mg/kg SQ weekly	70-80	-	Placebo site reactions
Phase II (HbA, HB)	HA, HB (n=33)	30 mg SQ monthly	75-85	1.7	Injection site reactions, LFT elevation, Cerebral sinus thrombosis*
Phase II (HbA, HB)	HA, HB (n=34)	30 mg SQ monthly	-	-	-
Phase II (HbA, HB)	On-demand	30 mg SQ monthly	-	-	-
Phase II (HbA, HB)	Prophylaxis	30 mg SQ monthly	-	-	-

K.J. Pasi et al. N Engl J Med 2017; Nicoletta M. Journal of blood medicine 2018;9:135-140; Pasi KJ et al. Blood 2018;128:1307

Anti-TFPI

Franchini M, et al. Expert Opin Investig Drugs 2020

非因子类药品

Weyand AC, et al. Blood 2019;133:389-98

非因子类药物的新挑战

Weyand AC, et al. Blood 2019;133:389-98

非因子类药物的新挑战

Weyand AC, et al. Blood 2019;133:389-98



基因治疗的分类

基因添加

- 引入功能性正常的基因拷贝，以补偿或补充突变基因
- 常见的转运载体包括：腺相关病毒 (AAV) 和慢病毒 (LV)

基因编辑

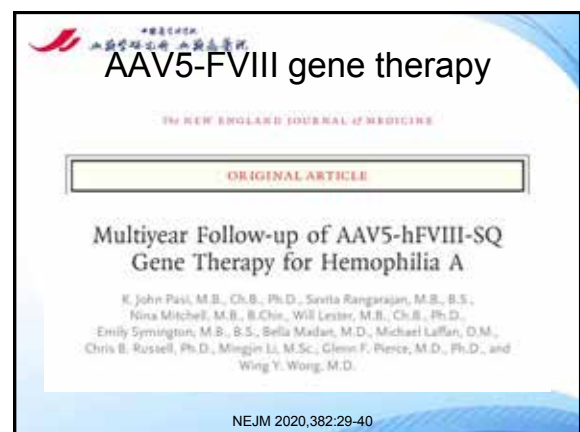
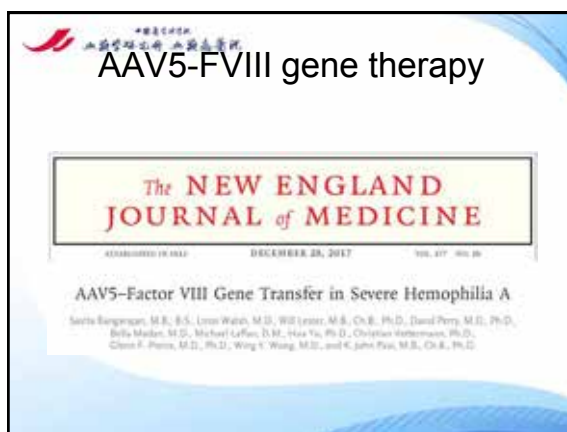
- 对缺陷基因本身直接进行原位校正
- 常见的编辑技术包括：锌指核酸酶 (ZFN) 和CRISPR/CAS9

基因添加：临床研究的Pipeline

Study	Gene	Vector	Phase	Outcome
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%
AAV5-FVIII	FVIII	AAV5, liver-tropic	AAV5 for 6 weeks, plasma response to 100 IU/kg	2.5%

ClinicalTrials.gov注册的研究

Study ID	Study Name	Status	Phase	Outcome
NCT01858281	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response
NCT02121512	AAV5-FVIII gene therapy	Completed	Phase 1	2.5% response



2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

[illegible]

AAV5-FIX gene therapy



2018;131:1022-1031
doi:10.1182/blood-2017-08-804418 originally published
online December 15, 2017

Gene therapy with adeno-associated virus vector 5-human factor IX in adults with hemophilia B

Wolfgang Miesbach, Karina Meier, Michiel Coppins, Peter Kampmann, Robert Klamroth, Roger Schultgens, Marco Tangerer, Giancarlo Castaman, Joachim Schwilke, Halvard Borge, Erhard Seifried, Federica Cattaneo, Christian Meyer and Frank W. G. Leebeek

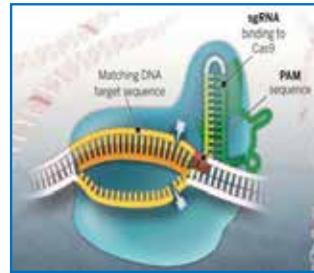
AAV-Spark100-FIX-R388L



Hemophilia B Gene Therapy with a High-Specific-Activity Factor IX Variant

J.A. George, S.R. Sullivan, A. Gernatzi, J.E. Rizzo, B.J. Samartian-Jones, J. O'Brien, A. Coker, L.M. Sullivan, S. Majumdar, J. Tanyi, C.E. McQuinn, M.V. Roper, A.V. Iak, D. Hui, J.F. Wright, J. Chan, Y. Liu, R. Wainell, A. Winters, S. Tashiro-Jones, S.R. Arnold, J.C.M. van der Laan, O. Zelenka, D. Tashiro-Jones, M.R. Carr, L.B. Crooks, R.M. Argento, and C.A. High

基因编辑：CRISPR/CAS9



- **CRISPR-Cas9**是细菌的一种获得性免疫机制，可“记忆”入侵DNA序列，当宿主第二次感染噬菌体时，CAS蛋白靶向结合到相应序列，将外源入侵DNA切断。
Doudna JA, et al, *Science*, 2014 Nov 20.

脱靶：临床应用的限制因素

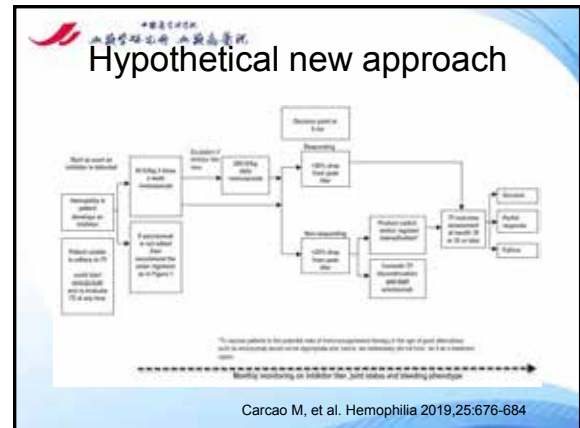
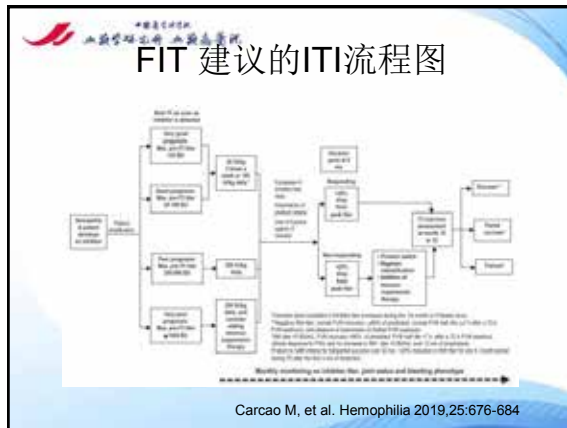


有关基因治疗的问题

- 安全性
 - 针对载体的中和抗体
 - 肝脏毒性
 - 插入性遗传毒性
- 有效性（持续高效表达？）
- 价格

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

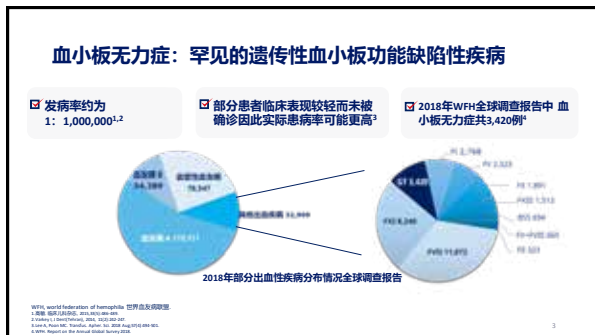


血小板无力症及治疗选择

四川大学华西医院血液科 牛挺
2020年8月15日

目录

- 概述
- 诊断及治疗
- GTR登记研究
- 总结



血小板无力症：常染色体隐性遗传性出血疾病

TGA2B或TGB3基因缺陷，GPIIb/IIIa结构和（或）数量异常，引起血小板聚集功能缺陷和血小板收缩减弱

血小板计数及形态正常

根据血小板GPIIb/IIIa表达临床分为3型

分型	患者比例	GPIIb/IIIa*
I型	~75%	< 正常水平5%
II型	~15%	正常水平5-20%
III型(变异型)	~10%	> 20%正常水平

TGA2B: Integrin subunit $\alpha 2b$, 血小板整合素 $\alpha 2b$ 亚单位; TGB3: Integrin subunit $\beta 3$, 血小板整合素 $\beta 3$ 亚单位; GPIIb/IIIa: Glycoprotein IIb/IIIa, 糖蛋白IIb/IIIa受体

*根据血小板GPIIb/IIIa表达临床分为3型

1. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
2. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
3. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
4. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others

至今发现256种TGA2B及164种TGB3基因突变

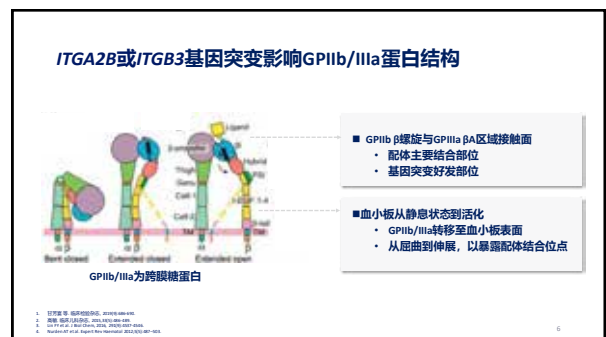
TGA2B基因位于17q21-31
- 17kb, 包含30个外显子, 突变更常见

TGB3基因位于17q21-32
- 46kb, 包含15个外显子

突变类型
- 错义突变最常见
- 其他突变: 基因缺失、插入、倒置, 剪接位点突变及无义突变, 错义突变、移码突变等

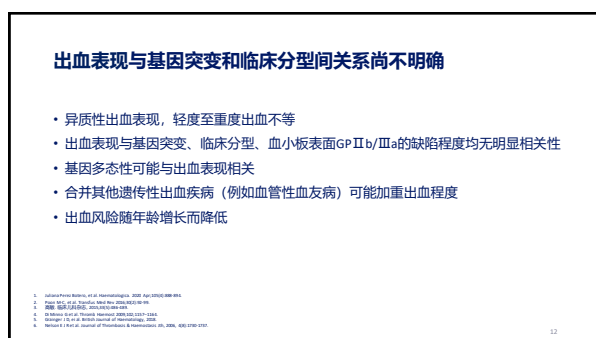
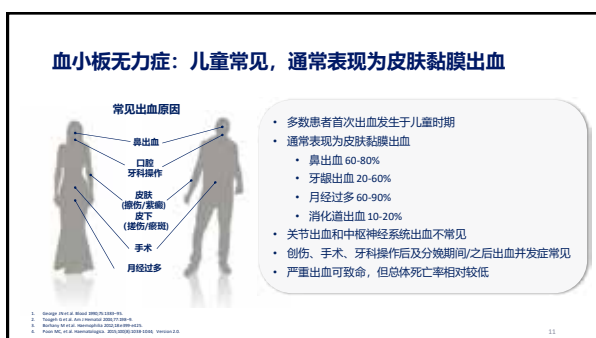
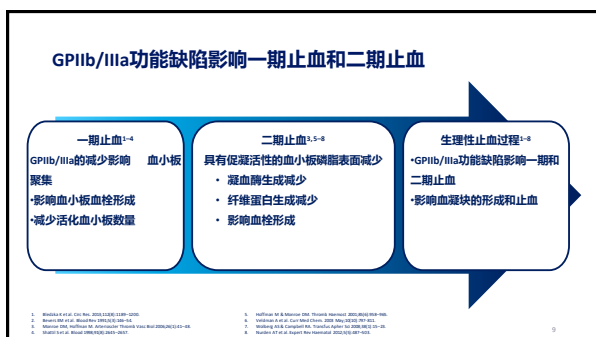
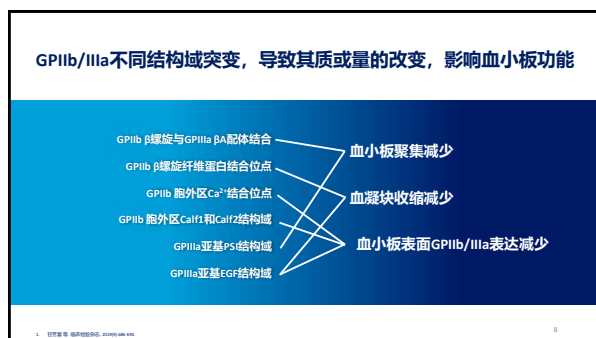
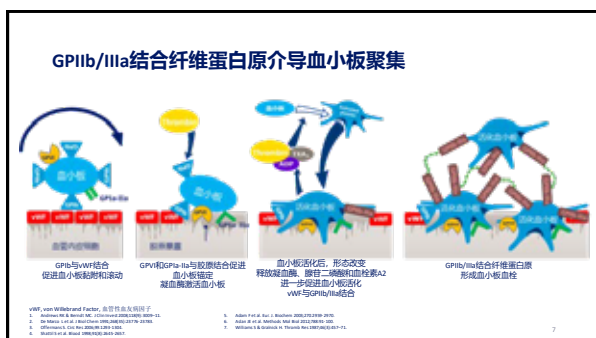
出血症状仅发生在纯合子或复合杂合患者中
单纯杂合子无症状

1. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
2. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
3. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others
4. Bernard-Soulier syndrome, TGA2B, TGB3, and others



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



实验室检查

常规检查

- 血小板计数、APTT、PT、TT、纤维蛋白原：正常
- 凝血因子活性和vWf活性均正常

初筛试验

- 血涂片：血小板大小及形态正常
- 出血时间：延长
- 血小板收缩试验：异常

血小板功能检测

- 自动血小板功能检测：如PFA-100，非特异，阴性率高
- 血小板聚集试验：除瑞斯托霉素外，添加其他激动剂后可见血小板聚集障碍
- 流式细胞术/蛋白质印迹检测：检测GPIIb (CD41)、GPIIb3a (CD61) 表达水平

vWF, von Willebrand Factor; 血管性血友病因子
 1. 过氧化物酶染色法, 2005年10月
 2. 血小板聚集试验, 2005年10月
 3. 血小板收缩试验, 2005年10月
 4. 纤维蛋白原测定, 2005年10月
 5. 凝血因子活性测定, 2005年10月
 6. 血小板计数, 2005年10月
 7. 出血时间测定, 2005年10月
 8. 血涂片, 2005年10月
 9. 血小板功能检测, 2005年10月
 10. 流式细胞术, 2005年10月
 11. 蛋白质印迹检测, 2005年10月
 12. 自动血小板功能检测, 2005年10月

血小板聚集试验：血小板聚集功能受损

向血小板中加入各类激动剂，通过透光度或全电阻抗法观察血小板聚集程度

肾上腺素

二磷酸腺苷

胶原

瑞斯托霉素

花生四烯酸

正常对照：所有激动剂均引起显著聚集。

血小板无力症：除瑞斯托霉素外，其他激动剂均引起显著聚集。瑞斯托霉素诱导的血小板聚集正常，但其他诱导剂诱导的血小板聚集均受损。

ISTH指南建议：上述检查仍未确诊时，应进行分子遗传学检测

分子遗传学检测/ITGA2B和ITGB3基因^{1, 2}

- 变性高效液相色谱法
- 下一代测序法

5-20%患者基因突变检测结果阴性^{3, 4}

- 部分患者临床表现和血小板功能检测均符合GT，但检测不到基因突变时，需考虑
 - 大片段缺失
 - 新致病基因
 - Glanzmann综合征

G1. Glanzmann Thrombasthenia, 血小板无力症
 1. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 2. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 3. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 4. 2015年10月10日, 2015年10月10日

血小板无力症：诊断

01 临床表现

- ✓ 多数血小板无力症患者首次出血发生于儿童时期
- ✓ 通常表现为皮肤黏膜出血，或于创伤、手术、分娩期间/之后出血

02 实验室检查

- ✓ 血小板聚集试验：除瑞斯托霉素外，添加其他激动剂后血小板聚集障碍
- ✓ 流式细胞术检测：GPIIb、GPIIb3a表达水平下降
- ✓ 血小板计数及形态、PT、APTT、凝血因子活性均正常

03 分子遗传学检测

- ✓ ITGA2B和ITGB3基因突变

血小板无力症管理

一般治疗

- 压迫止血
- 局部药物止血
- 抗纤溶药物

血小板输注

- 标准治疗，但存在不足

rFVIIa

- GTR登记研究证实rFVIIa有效性和安全性

造血干细胞移植

- 已成功治疗出血性疾病，多数为儿童

基因治疗

- 尚处于体内培养和动物研究阶段

G1. The Glanzmann Thrombasthenia Registry, 血小板无力症登记研究
 1. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 2. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 3. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 4. 2015年10月10日, 2015年10月10日

血小板输注

临床应用

- 目前血小板无力症严重出血和外科手术的标准治疗¹
- 成人：1个单采血小板；儿童：10-15ml/kg²

在某些地区或紧急情况下可能无法获取血小板

潜在风险

- 过敏
- 血液传播性疾病：病毒，细菌
- 细菌污染血小板浓缩物是输血相关感染最常见的风险³
- 与血小板存储于20-24℃相关
- 同种免疫反应

1. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 2. 2015年10月10日, 2015年10月10日
 3. 2015年10月10日, 2015年10月10日

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

血小板抗体产生可能导致后续血小板输注无效或不佳

- **抗HLA抗体**
 - GT患者：接受血小板输注的患者中约有50%产生抗HLA抗体^{1,2}
- **抗GPIIb/IIIa抗体**
 - ITGA2B和ITGB3基因突变与抗GPIIb/IIIa抗体产生间可能存在关联³
 - GTR研究中，24.5%的非手术出血患者存在血小板抗体⁴
 - 抑制GPIIb/IIIa功能，或加速携带GPIIb/IIIa血小板的清除⁴
- **以下情况最好避免血小板输注⁵**
 - 有血小板抗体病史患者（除非其他治疗无效的严重出血）
 - 育龄期女性患者，避免胎儿/新生儿产生抗血小板抗体



GTR, The Glanzman's Thrombasthenia Registry 血小板无力症登记研究
1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
3. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
4. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
5. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

10

育龄期女性患者及产妇应避免血小板输注

- 70%的孕妇血小板抗体阳性，增加胎儿死亡和新生儿血小板减少风险
- **育龄期女性患者应避免血小板输注，从而降低血小板抗体风险**
- 2017年RCOG/UKHDO指南建议孕期多次检测血小板抗体水平（孕前、孕28周、孕34周）

- 建议阴道分娩
- 避免应用血小板输注
- 分娩开始即应用抗纤溶药物
- **分娩活跃期或更早应用rFVIIa**
 - 剂量≥80 μg/kg，每隔2.5小时给药
- 准备3个单位血小板
- GT患者可于产后1-2周发生出血
- 产后应用抗纤溶药物至少2周
- **应用rFVIIa治疗产后出血**
 - 若rFVIIa不能有效止血，可应用血小板输注



RCOG, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 英国皇家妇产科医院
UKHDO, United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation 英国血友病中心医师组织
1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
3. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
4. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
5. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

10

血小板无力症：rFVIIa治疗剂量为90μg/kg

适应症

- 具有GPIIb/IIIa和/或HLA抗体和既往或现在对血小板输注无效或不佳的血小板无力症患者
- 治疗出血发作和预防外科手术或有创操作中的出血

- 无血液传播性疾病风险¹
- 血小板无力症患者中应用rFVIIa后无证实的抑制物产生报道²

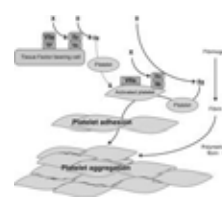
用法用量

- 推注给药
- 90μg/kg
- 范围 80-120μg/kg
- 用药间隔2小时
- 范围 1.5 - 2.5小时
- 为确保有效地止血，应至少给药3次

1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

21

大剂量rFVIIa如何在GT中发挥作用？



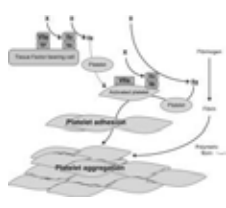
正常人的止血过程

- 血管损伤部位的TF负载细胞上形成FVIIa-TF复合物，激活FX至FXa，产生少量凝血酶
- 该初始凝血酶激活血小板和其他凝血因子
- 纤维蛋白原与GPIIb/IIIa结合，部分介导活化的血小板聚集于损伤部位，形成初始止血栓^{1,4}
- 损伤部位活化的血小板进一步激活凝血酶，导致凝血酶爆发，纤维蛋白形成，实现止血⁵

GT, Glanzman's Thrombasthenia 血小板无力症
1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
3. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
4. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
5. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

22

大剂量rFVIIa如何在GT中发挥作用？



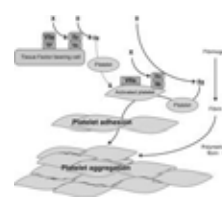
GT患者的止血过程

- GPIIb/IIIa缺乏或缺陷，GT患者血小板无法与纤维蛋白原结合、聚集
- TF负载细胞上rFVIIa-TF产生的初始凝血酶不足，无法诱导凝血酶爆发所需的血小板聚集
- 大剂量rFVIIa与活化的血小板表面低亲和力（~100 nM）结合，直接活化FX为FXa¹
- 随后产生凝血酶爆发，改善损伤部位的血小板粘附和聚集，增强止血^{2,3}

GT, Glanzman's Thrombasthenia 血小板无力症
1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
3. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

23

大剂量rFVIIa如何在GT中发挥作用？



GT患者的止血过程

- GPIIb/IIIa缺乏或缺陷，GT患者血小板无法与纤维蛋白原结合、聚集
- TF负载细胞上rFVIIa-TF产生的初始凝血酶不足，无法诱导凝血酶爆发所需的血小板聚集
- 大剂量rFVIIa与活化的血小板表面低亲和力（~100 nM）结合，直接活化FX为FXa¹
- 随后产生凝血酶爆发，改善损伤部位的血小板粘附和聚集，增强止血^{2,3}

GT, Glanzman's Thrombasthenia 血小板无力症
1. Scully DA, et al. J Thromb Haemostasis. 2003;3:1029-35.
2. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.
3. Scully DA, et al. Blood. 2005;105:1029-35.

24

目录

- 概述
- 诊断及治疗
- GTR登记研究
- 总结

血小板无力症登记研究

The Glanzmann's Thrombasthenia Registry, GTR

前瞻性
观察性
国际登记研究

收集rFVIIa及其他药物
治疗GT患者的有效性和
安全性数据

全球15个国家
45个中心

入组时间
2007.5-2011.12

血小板无力症登记研究

01 研究设计^{1,3}

- 前瞻性, 观察性, 登记研究
- 治疗方案基于当地临床实践, 而非设定方案

02 入选标准

- 血小板无力症患者
 - 有/无血小板抗体
 - 是/否输注血小板无效或不佳

03 治疗药物

- 所有治疗药物
 - 抗纤溶药物
 - 血小板输注
 - rFVIIa
 - 联合应用

04 观察内容

- 所有出血事件
- 小手术/大手术

05 有效性

- 患者/看护者/外科医生评估
 - 有效: 6小时内止血
 - 部分有效: 出血显著减少

06 安全性

- 不良事件
- 严重不良事件

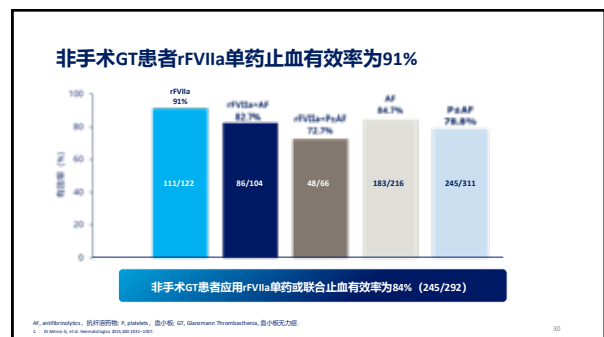
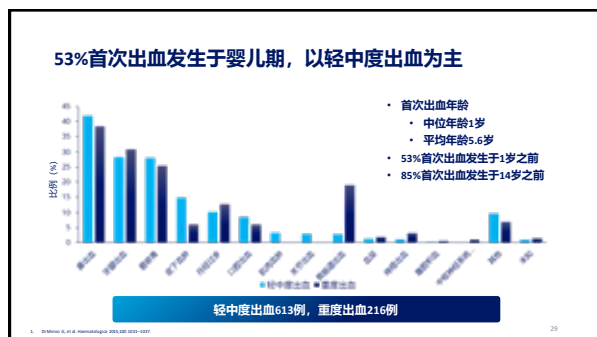
人口统计学特征

184例患者629例出血事件¹

	患者	出血事件
人数, 比例 (%)	184	629
女性	107 (58)	488 (59)
年龄, 比例 (%)		
<12岁	87 (47)	506 (61)
12-17岁	17 (9)	93 (11)
≥18岁	80 (44)	230 (28)
临床分型, 比例 (%)		
1型	52 (28)	310 (38)
2型	20 (11)	61 (7)
变异型	8 (4)	20 (2)

96例患者206例外科手术²

	患者	出血事件
人数, 比例 (%)	96	206
女性	52 (54)	114 (55)
年龄, 比例 (%)		
<12岁	21 (22)	34 (16)
12-17岁	6 (6)	10 (5)
≥18岁	69 (72)	162 (79)
临床分型, 比例 (%)		
1型	48 (50)	114 (56)
2型	6 (6)	14 (6)
变异型	1 (1)	2 (1)





	非手术出血	手术出血
不良反应次数	35	4
接受rFVIIa治疗患者不良反应次数	11	4
很可能/可能与rFVIIa有关不良反应次数	3 ^a	1 ^b
rFVIIa治疗患者的血栓事件次数	0	1 ^b

- GTR研究中，与rFVIIa治疗相关的不良反应发生频率低
- 2018年安全报告显示，GT患者应用rFVIIa尚无证实的抑制物产生

目录

概述

诊断及治疗

GTR登记研究

总结

总结

- ✔ 血小板无力症是由ITGA2B或ITGB3基因缺陷导致GPIIb/IIIa结构和/或数量异常
- ✔ 临床表现各异，通常表现为皮肤黏膜出血
- ✔ 血小板聚集试验和流式细胞术检测是重要的血小板功能检测方法
- ✔ 非手术GT患者rFVIIa单药止血有效率为91%
- ✔ rFVIIa安全性好



Thank You

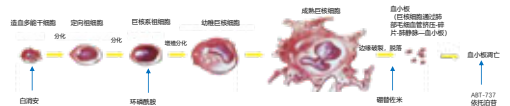
化疗所致血小板减少症 (CIT) 诊疗策略与治疗药物选择探讨

目录

- 1 CIT发生机制与临床特征
- 2 CIT诊断与治疗策略
- 3 CIT治疗药物选择探讨

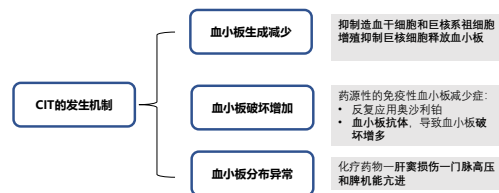
CIT的发生机制

- 化疗所致血小板减少症 (Chemotherapy Induced Thrombocytopenia, CIT)¹: 指抗肿瘤化疗药物对巨核细胞产生抑制作用, 导致血小板生成不足或破坏增多, 致使外周血血小板 $<100 \times 10^9/L$ 。
- 不同化疗药物引起CIT的机制各不相同, 作用在血小板生成和凋亡的不同环节²
 - 白消安影响多能干细胞
 - 环磷酰胺影响巨核祖细胞
 - 硼替佐米通过抑制核因子 κB 而影响成熟巨核细胞产生血小板
 - ABT-737、依托泊苷可降低抑制凋亡蛋白Bcl-x(L)表达而加快血小板凋亡



1. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2018版)
2. Managing Thrombocytopenia Associated With Cancer Chemotherapy/Oncology (Hematol Oncol 2015;25(6):592-596)

CIT的发生机制



1. Wladyslaw W. Thromb. Haemostasis 85, 45-50 (2000) 2004 10(5):257-268
2. Thromb. Haemostasis 85, 45-50 (2000) 2004 10(5):257-268
3. Thromb. Haemostasis 85, 45-50 (2000) 2004 10(5):257-268

CIT分级与出血风险

美国国立癌症研究院通用毒性标准(CTCAE-5.0)
将血小板减少分级标准制定如下:

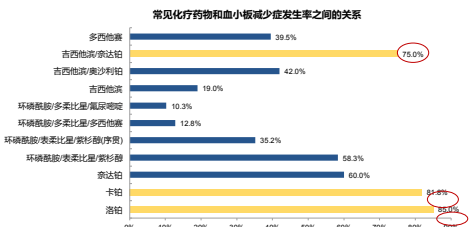
血小板计数	分级
$< 75.0 \times 10^9/L$	分级 I
$< 75.0 - 50.0 \times 10^9/L$	分级 II
$< 50.0 - 25.0 \times 10^9/L$	分级 III
$< 25.0 \times 10^9$	分级 IV
死亡	分级 V

- ✓ 当血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 时, 可引起皮肤或黏膜出血, 同时患者在承受手术和侵袭性创伤性检查中存在一定风险
- ✓ 当血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 时, 有自发性出血的高度危险性
- ✓ 当血小板 $< 10 \times 10^9/L$ 时, 则有自发性出血的极高危险性

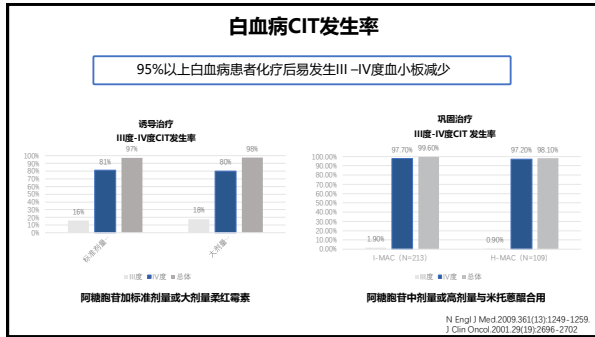
中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2018版)

不同化疗方案CIT发生率不同

- 许多化疗药物和联合化疗方案均可出现不同程度的血小板减少



1. Tan Biong M et al Drug Saf. 2011 Dec 1;34(12):1181-40.
2. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识 (2018版)



CIT对临床治疗的影响

CIT推迟化疗时间、化疗治疗剂量，进而降低肿瘤患者生存率

- CIT可能导致化疗药物剂量强度降低或化疗时间延迟，甚至需要输注血小板^{1, 4}
- CIT增加了治疗费用、降低了化疗效果和生存质量，影响预后^{1, 4}

15% 化疗治疗患者因血小板减少导致治疗周期中剂量减少²

一项多中心的3期随机研究，评估氟达拉滨-环磷酰胺-利妥昔单抗（FCR）治疗CLL患者，相对剂量强度对患者疗效的影响，在多变量Cox比例风险模型中，**剂量强度减少 > 20%与生存率显著相关³**

1. J Clin Oncol. 2001;19(4):1137-1148.
2. Piantadosi S, et al. N Engl J Med. 2003;349:1013-1021.
3. J Clin Oncol. 2001;19(4):1137-1148.
4. J Clin Oncol. 2001;19(4):1137-1148.

CIT增加出血风险

- 观察性研究：96例恶性血液病患者，化疗后28例（29.2%）出血
- 血小板计数 < 20x10⁹/L 的患者出血发生率升高

出血级别与血小板减少程度的比较

血小板计数范围	患者数	出血发生率	1-2级出血	3-4级出血
<20x10 ⁹ /L	58	43.1%	17(29.3%)	8(13.8%)
>20x10 ⁹ /L	38	7.9%	2(5.3%)	1(2.6%)

血小板减少程度与出血级别差异比较， $\chi^2=13.38, p<0.01$

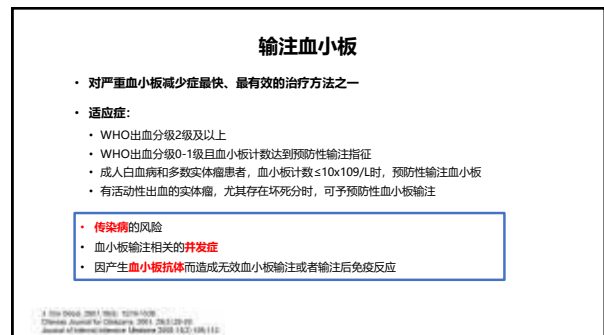
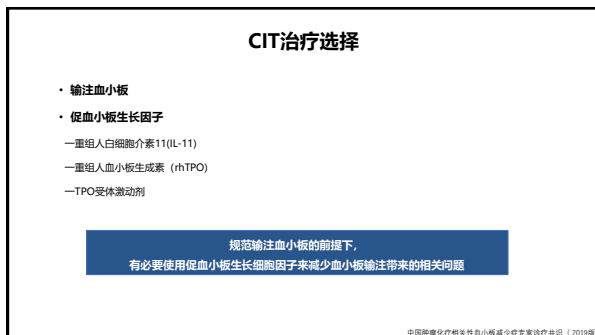
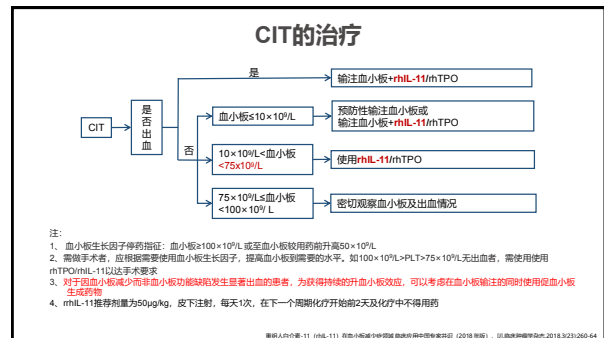
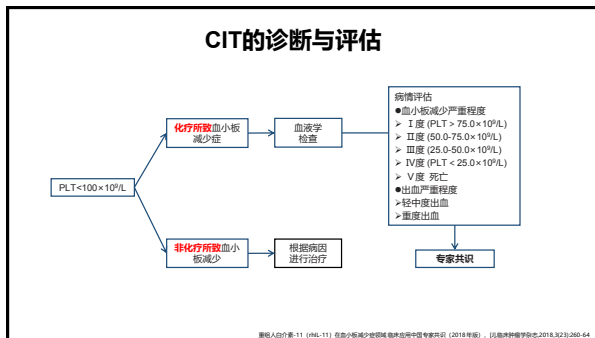
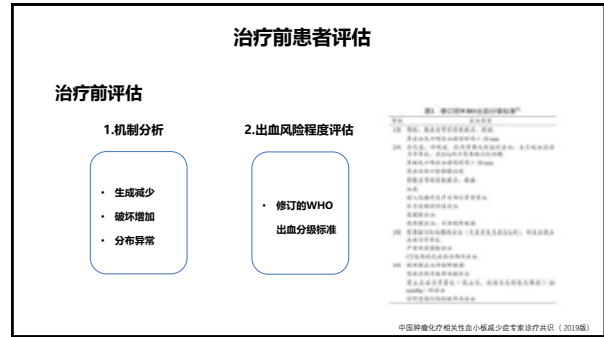
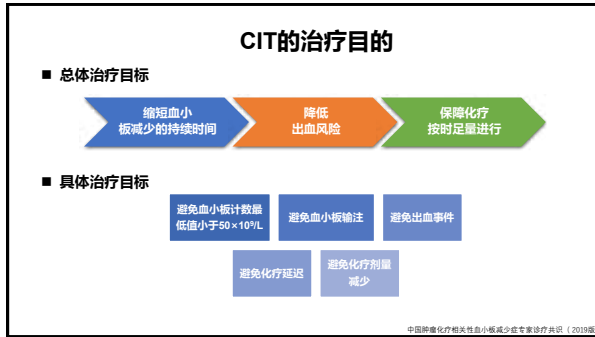
观察96例恶性血液病化疗后的临床出血情况，监测出血时血小板计数、化疗前白细胞计数。分析出血程度与血小板减少程度、白细胞计数的关系。

1. 中华血液学杂志. 2001;22(1):1-4. 2. 中华血液学杂志. 2001;22(1):1-4. 3. 中华血液学杂志. 2001;22(1):1-4. 4. 中华血液学杂志. 2001;22(1):1-4.

目录

- 1 CIT发生机制与临床特征
- 2 CIT诊断与治疗策略
- 3 CIT治疗药物选择探讨

- ### CIT诊断标准
1. 外周血血小板 < 100x10⁹/L
 2. 无病前血有确切的应用某种化疗药物引起血小板减少的化疗药物，且停药后血小板减少症状逐渐减轻或血小板恢复正常。
 3. 重新使用该化疗药物后血小板减少症再次出现。
 4. 排除了其他可能导致血小板减少症的原因，如再生障碍性贫血、急性白血病、放射病、免疫性血小板减少性紫癜和脾功能亢进等。
 5. 排除使用了同样能引起血小板减少的化疗药物，如嘌呤类药物/分子靶向药物等。
 6. 敏感以乙二胺四乙酸（EDTA）作为检测样本抗凝剂所致的假性血小板减少症。
 7. 患者伴有不伴出血倾向，如皮肤上有瘀点、紫癜或原因不明的鼻出血等表现，甚至出现更严重的内脏出血迹象。
1. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识（2018版）



血小板多次输注易导致输注无效

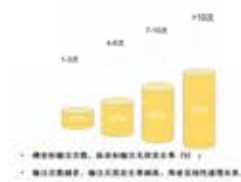
血小板输注无效的原因

非同种免疫因素：

- ✓ 血小板质量、发热感染、弥漫性血管内凝血骨髓移植、脾肿大等

同种免疫因素：

- ✓ 血小板相关抗体：HLA抗体，血小板特异性抗体，或者共存
- ✓ 常出现在血小板输注6次以上的患者中，有报道称反复大量的输注血小板可导致50%左右患者产生同种免疫抗体



• 接受输注血小板，血小板计数无显著变化 (P=1)
• 输注次数越多，输注后血小板计数越低，输注后血小板计数越低

Chapman et al. 2007; Vol 100 No 1

血小板生长因子是CIT最重要治疗手段之一

药物	CFDA批准	FDA批准	治疗领域与医保报销范围 ¹	CIT共识推荐 ²
rhIL-11	✓	✓	实体瘤、血液病放化疗后血小板减少症	推荐
rhTPO	✓	×	实体瘤化疗后血小板减少症、ITP (二线)	推荐
艾曲波帕	✓	✓	既往接受过治疗的ITP患者 (二线)	对IL-11和/或TPO反应不佳的患者可以考虑使用

- 目前国内仅有rhIL-11和rhTPO可用于治疗化疗引起的小血小板减少症

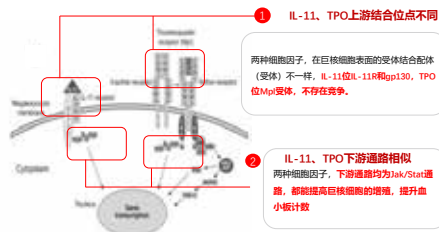
1. 2019国家医保目录
2. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家治疗共识 (2018版)

目录

1. CIT发生机制与临床特征
2. CIT诊断与治疗策略
3. CIT治疗药物选择探讨

rhIL-11/rhTPO作用机制对比

IL-11和TPO受体差异 结合位点不同，下游信号转导通路相¹



1. Blood, 100: 811-819, 2007-2008

IL-11与TPO均参与血小板生成全过程



2013版《血小板》丛书：
IL-11与TPO均参与血小板生成全过程。

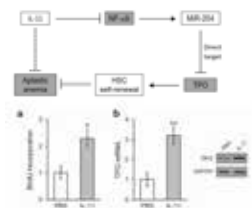
Megakaryocyte Development and Platelet Formation[M]. Platelets, Academic Press, 2013: 71-84

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

IL-11同时可以促进内源性TPO的表达

在小鼠HSC中，细胞因子IL-11可以抑制NF- κ B，从而抑制miR-204的表达。miR-204-5p直接靶向并抑制TPO的表达。因而IL-11能够促进内源性TPO的表达



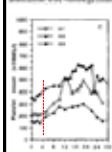
(a) 使用BrdU掺入分析法分析了用磷酸盐缓冲液 (PBS) 或IL-11处理的HSC的增殖。(b) 用PBS或IL-11处理的HSC中TPO的mRNA和蛋白水平。

Experimental & molecular medicine. 2017; 49(12): e410.

rhIL-11/rhTPO起效时间对比

rhIL-11起效时间5-9天

国外关于起效时间研究
说明书明确指出：rhIL-11起效时间为5-9天



BLOOD发表的临床试验显示：
4天血小板呈现上升趋势

表1 每日血小板和凝血酶原时间 (PT) 变化

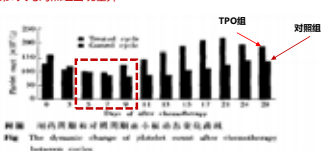
天	血小板 (x10 ⁹ /L)	PT (s)
0	100.0	12.5
1	105.0	12.0
2	110.0	11.5
3	115.0	11.0
4	120.0	10.5
5	125.0	10.0
6	130.0	9.5
7	135.0	9.0
8	140.0	8.5
9	145.0	8.0
10	150.0	7.5

国内临床研究：使用rhIL-11治疗组血小板均值在用药第2天后开始高于B组，第4天差异有统计学意义。

rhTPO起效时间为5-9天

采用随机交叉自身对照研究，154例实体瘤患者随机分为A、B两组，每组77例，接受方案和剂量相同的两周期化疗。A组：第1个周期(用药周期)注射rhTPO，第二个周期(对照周期)不注射rhTPO；B组：第1个周期(对照周期)不注射rhTPO，第2个周期(用药周期)注射rhTPO。两组患者均于用药周期化疗结束后6~24h皮下注射rhTPO 1.0ug/kg/d，连续用药最长14d。

第5-7天TPO组血小板计数开始高于对照组，第9天与对照组出现差异



rhTPO上市临床试验显示：重组血小板生成素在5-9天出现血小板上升趋势

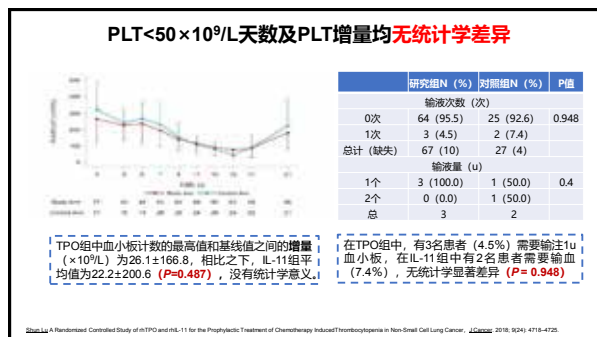
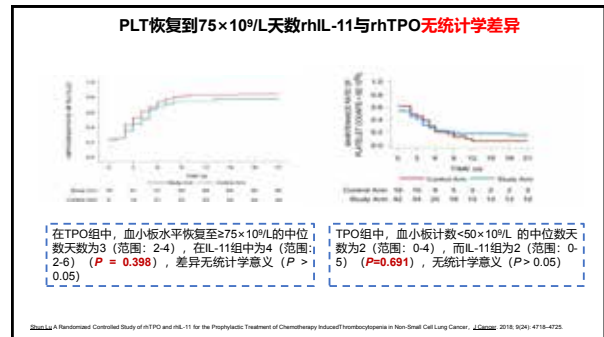
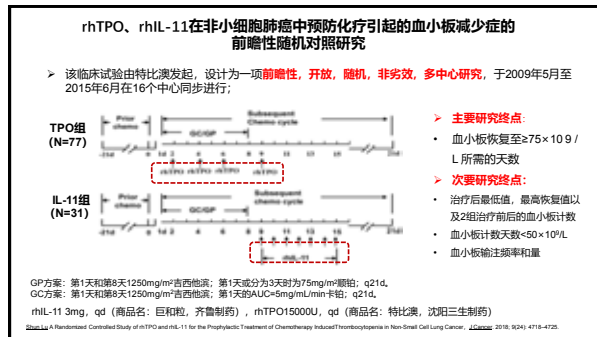
IL-11与TPO实体瘤临床疗效对比

rhTPO、rhIL-11在非小细胞肺癌中预防化疗引起的血小板减少症的随机对照研究

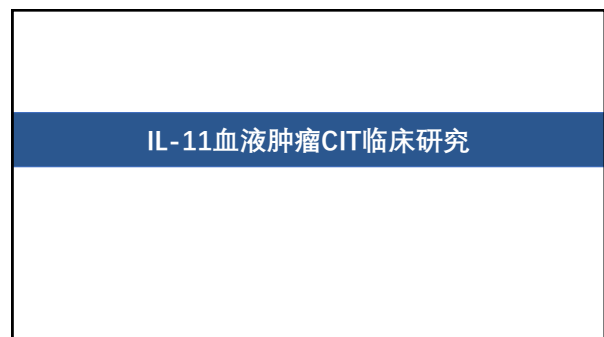
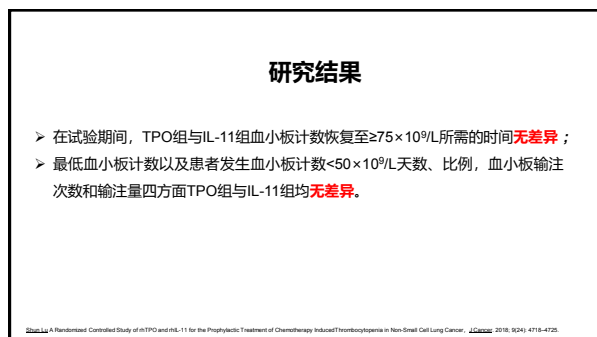


A Randomized Controlled Study of rhTPO and rhIL-11 for the Prophylactic Treatment of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia in Non-Small Cell Lung Cancer

Yunhua Xu,¹ Xia Song,² Fangmin Du,³ Qiong Zhao,⁴ Li Liu,⁵ Zhong Ma,⁶ and Shun Lu¹

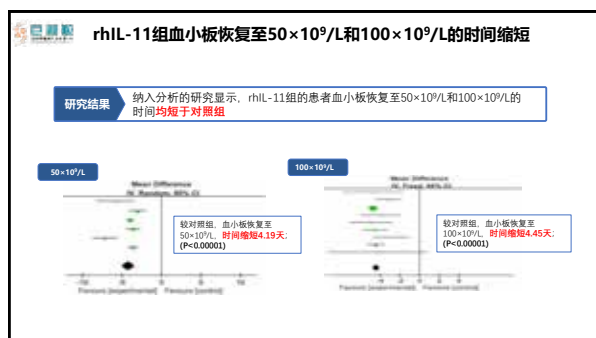
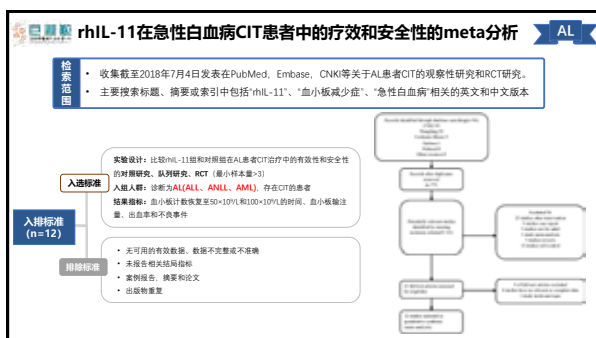


不良事件	研究组 (N=77)	对照组 (N=31)	P值
骨髓抑制 (非血小板减少症)	19 (24.7)	5 (16.1)	0.334
没有	58 (75.3)	26 (83.9)	
胃肠道反应	9 (11.7)	4 (12.9)	1
没有	68 (88.3)	27 (87.1)	
心脏毒性	2 (2.6)	4 (12.9)	0.099
没有	75 (97.4)	27 (87.1)	
疲劳	2 (2.6)	1 (3.2)	1
没有	75 (97.4)	30 (96.8)	
肢体水肿	0 (0)	1 (3.2)	0.287
没有	77 (100)	30 (96.8)	
头晕	0 (0)	1 (3.2)	0.287
没有	77 (100)	30 (96.8)	
发热	1 (1.3)	0 (0)	1
没有	76 (98.7)	31 (100)	
咳嗽	3 (3.9)	0 (0)	0.556
没有	74 (96.1)	31 (100)	
其他	1 (1.3)	1 (3.2)	0.494
没有	76 (98.7)	30 (96.8)	



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



CIT治疗药物对比

对比	rhIL-11	rhTPO
作用机制	IL-11与TPO均参与血小板生成全过程	
起效时间	rhIL-11与rhTPO起效时间均为5-9天	
临床疗效	rhIL-11与rhTPO在临床疗效方面无明显差异	
治疗领域	实体瘤+血液放化疗后血小板减少症	实体瘤化疗后血小板减少症；ITP（二线）
药物不良反应与注意事项	rhIL-11的不良反应程度主要为轻度至中度，停药后大多迅速消退 ³ 关注水肿：用药期间严密监测患者体质量和24 h出入量，酌情予以利尿剂治疗，注意监测电解质 ⁴	rhTPO常见的不良反应包括：发热、寒战、全身不适、乏力、膝关节痛、头痛、头晕、血压升高等 ⁴ 说明书提示rhTPO有并发形成/血栓栓塞的风险 ⁵ ，可能产生抗TPO抗体，诱发恶性肿瘤和恶性肿瘤的恶化 ⁶
治疗费用	1500-1600元/7d ⁴	7000-8000元/7d ⁴

3. 董超人, 孙晓梅, 李强. 11治疗实体瘤化疗所致血小板减少的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与基础研究, 2018, 15(12): 439-442.
4. 中国肿瘤化疗所致血小板减少症专家诊疗共识(2018版).
5. Thrombopoietin increases platelet adhesion under flow and decreases rolling. Blood. Journal of Hematology, 123, 462-470.
6. 血液病中华数据

总结

- CIT是化疗过程中最常见的不良反应之一，发生率较高，对患者按时、足量的治疗有较大影响；
- CIT的治疗需根据患者CIT机制、患者出血风险综合判断，明确最优的治疗策略；
- 血小板输注与促血小板生成药物是临床中CIT的主要治疗手段；
- 根据最新的CIT诊疗专家共识推荐，IL-11与TPO为CIT药物治疗的首选推荐；
- IL-11与TPO在实体瘤领域均显示出明确的疗效，同时IL-11在血液肿瘤领域疗效依然确切；
- IL-11与TPO相比，均作用于血小板生成全程，起效时间、恢复率无差异；且IL-11不良反应轻且可控可逆，且具有显著的药物经济学优势，IL-11是CIT治疗领域的优选基石药物。

成人ITP二线治疗-脾切除术

中国医学科学院血液病医院
张磊
2020.8.10

提纲

- 01 脾切除术机制及ITP治疗中的地位
- 02 脾切除治疗有效性及安全性
- 03 ICR及ASH指南建议

切脾治疗ITP机制概述

- 脾脏是产生血小板抗体重要场所，与自身抗体结合的血小板通过血液循环又到达脾脏，被单核-巨噬系统吞噬破坏，是血小板破坏的主要部位。
- 切除脾脏既可以减少血小板抗体的生成，又可以减轻血小板的破坏。

去除血小板抗体产生场所 → 去除血小板破坏场所 → 治疗ITP

ITP脾切除历史

- 1916年 Kaznelson首先用脾切除术治疗ITP¹
- Delaitre 1991年报道了第1例成人腹腔镜脾切除术²
- 国际共识推荐脾切除为ITP二线治疗方案

ITP脾切除地位 2003

British Journal of Haematology, 2003, 120, 574-586

Guideline

GUIDELINES FOR THE INVESTIGATION AND MANAGEMENT OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN ADULTS, CHILDREN AND IN PREGNANCE

脾切除为ITP二线治疗主要治疗方式

ITP脾切除地位 2008

British Journal of Haematology

脾切除术

The spleen is the primary site of antibody production and clearance of antibody-coated platelets, and splenectomy will have been performed or carefully considered in the majority of patients who have chronic idiopathic ITP. **Splenectomy may be performed laparoscopically, and offers a clear clinical advantage over the patient with chronic ITP.** (Eaton et al, 2004; Pavoni et al, 2005). The use of platelet destruction, as indicated by 750-1000/μl average platelet counts, has been reported as a strong predictor of likely response to splenectomy (Hasson et al, 1987), although these studies are not widely replicated and the findings have not been confirmed in this study, over 90% of patients with previously splenic platelet destruction achieved sustained platelet response after splenectomy (Hasson et al, 1987). While splenectomy is a curative option in the long term, although a small number continue to relapse after splenectomy (Hasson et al, 1987).

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

ITP脾切除地位 2011

The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia

Cindy Neuman,¹ Wendy Lim,² Mark Crowther,³ Adam Cohen,⁴ Lawrence Solberg,^{5,6} and Mark A. Crowther¹

¹University of Texas, Southwestern Medical Center, Dallas, TX; ²McMaster University, Hamilton, ON; ³Westonwood Royal Hospital, Worcester, United Kingdom; ⁴Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA; ⁵Mayo Clinic, Jacksonville, FL

Recommendations for patients who are unresponsive to or relapse after initial corticosteroid therapy

- 1. Splenectomy for patients who have failed corticosteroid therapy (1B)
- 2. Splenectomy compared to splenic artery embolization or splenic irradiation for patients who have failed corticosteroid therapy (2C)
- 3. Splenectomy compared to splenic artery embolization or splenic irradiation for patients who have failed corticosteroid therapy and who have failed at least one other therapy (grade 1B)
- 4. Splenectomy compared to splenic artery embolization or splenic irradiation for patients who have failed corticosteroid therapy and who have failed at least one other therapy (grade 1B)
- 5. Splenectomy compared to splenic artery embolization or splenic irradiation for patients who have failed corticosteroid therapy and who have failed at least one other therapy (grade 1B)
- 6. Splenectomy compared to splenic artery embolization or splenic irradiation for patients who have failed corticosteroid therapy and who have failed at least one other therapy (grade 1B)

1. Neuman C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(21):4541-4547.

ITP脾切除地位 2019ASH

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Cindy Neuman,¹ Doreen R. Tardiff,² Donald M. Arnold,^{3,4} George Buchanan,⁵ Douglas B. Cines,⁶ Nicholas Cooper,⁷ Adam Cohen,⁸ Jenny M. Despotovic,⁹ James N. George,¹⁰ Rachael F. Gracie,¹¹ Thomas Kühn,¹² David J. Kuter,¹³ Wendy Lim,¹⁴ Keith R. McCook,¹⁵ Barbara Pruthi,¹⁶ Hayley Shumakov,¹⁷ and Sara K. Toyne¹⁸

Recommendation 1

In adults with ITP having <12 months who are corticosteroid dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel suggests splenectomy or a TPO-RA as preferred options (based on low to very low certainty). In the absence of effects (1/2/3).

Recommendation 2

In adults with ITP having <12 months who are corticosteroid dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel suggests splenectomy or a TPO-RA as preferred options (based on low to very low certainty). In the absence of effects (1/2/3).

Recommendation 3

In adults with ITP having <12 months who are corticosteroid dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel suggests splenectomy or a TPO-RA as preferred options (based on low to very low certainty). In the absence of effects (1/2/3).

1. Neuman C, Tardiff DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published online ahead of print 2019 Oct 10]. *Blood*. 2019;134(16):1361-1370.

ITP脾切除地位 2019ICR

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Oliver Preussner,¹ Donald M. Arnold,² James N. George,³ Hong H. Cheng,⁴ Nicholas Cooper,⁵ Yang Gao,⁶ Michael G. Hladik,⁷ Richard H. Hensley,⁸ Tamas J. Kovacs,⁹ John Sparrow,¹⁰ Ming-Yi Tsai,¹¹ Caroline Young,¹² Victor Zhiglavsky,¹³ Adam Cohen,¹⁴ Francisco J. Garcia,¹⁵ Susan P. Lee,¹⁶ Francisco Rodriguez,¹⁷ Maria Roubey,¹⁸ Pauline Tournier,¹⁹ Raymond S. Wong,²⁰ Francisco Zapata,²¹ and David J. Kuter²²

Recommendations for subsequent therapy strategy

1. There are many medical therapy options with low AEs.
2. Not all therapies are available in all countries; thus, the recommendations should be modified based on available resources and patient preference.
3. Some medical options may require ongoing continued treatment.
4. Up to one third of patients may respond in 1 year,^{14,15} and up to 50% may respond in 2 years.^{14,15} If possible, splenectomy should be deferred for >1 year^{14,15} before for remission.^{14,15}

1. Preussner O, Arnold DM, George JN, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;134(16):1361-1370.

提纲

- 01 脾切除术机制及ITP治疗中的地位
- 02 脾切除术有效性及安全性
- 03 ICR及ASH指南建议

脾切除预测因素

2003BJH及2019 ICR指南:

- 基线特征(包括年龄、性别)和从诊断到脾切除术的时间间隔对脾切除术的反应没有显著影响;
- 年龄≥60岁可能导致更高的复发率及术后并发症;
- HD-IVIg治疗有效可能与脾切除有效相关;
- 标记的自体血小板扫描有一定的预测价值。

1. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*. 2003;123(2):159-166.

2. Preussner O, Arnold DM, George JN, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood*. 2019;134(16):1361-1370.

脾切除有效性

Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China

Wang T, Xu M, Li L, Han ZC, Wang Y. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China.

Time	Number of patients	Number of patients	Number of patients
1	100	100	100
2	100	100	100
3	100	100	100
4	100	100	100
5	100	100	100
6	100	100	100
7	100	100	100
8	100	100	100
9	100	100	100
10	100	100	100

1. Wang T, Xu M, Li L, Han ZC, Wang Y. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Chin J Hematol*. 2019;40(10):1361-1370.

脾切除有效性

ORIGINAL ARTICLE

Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia

Yue Quan, Shouwen Wang, Fang Xian, Xiaofan Liu, Lei Zhang, Huiyuan Li, Renchi Yang
State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin, China

Table 2. Response to splenectomy

	Pre-splenectomy platelets (10 ⁹ /L)	Long-term follow-up platelets (10 ⁹ /L)
R	100 (74/17.9%)	100 (74/17.9%)
R	100 (74/17.9%)	100 (74/17.9%)
NR	100 (74/17.9%)	100 (74/17.9%)
Single	100 (74/17.9%)	100 (74/17.9%)

Figure 1. Response rate of the splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia.

1. Quan Y, Wang S, Xian F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia: for a randomized, controlled trial. *Blood*. 2019;133(10):1111-1116.

脾切除有效性

Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years

Vanelli N, Paladini L, Paladini N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Hematologica*. 2019;104(10):1111-1116.

Table 2. Response to splenectomy

	Response (R)	Response (NR)	Complete response (CR)	P
% of patients (n=233)	27 (12%)	106 (46%)	100 (43%)	<0.001
% of patients (n=233)	27 (12%)	106 (46%)	100 (43%)	<0.001
Median time to relapse, n/a	12.1 (1.0-18.0)	10.1 (1.0-18.0)	8.0	

Figure 1. Response rate of the splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia.

脾切除安全性

Figure 1. Response rate of the splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia.

1. Vanelli N, Paladini L, Paladini N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Hematologica*. 2019;104(10):1111-1116.

脾切除安全性

Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia

Stavroulakis E, Richard H, Hristova, A, and Ted W. *Blood*. 2019;133(10):1111-1116.

Incidence of ABVTE

Incidence of VTE

Incidence of sepsis

脾切除并发症推荐策略

Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out

Shah, Chakrabarti, David M, Arnold, and Keith M, McGee. *Blood*. 2019;133(10):1111-1116.

Complication	Down	Up
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.
Thrombocytopenia	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.	Thrombocytopenia is a common complication of splenectomy. It is usually mild and self-limiting. It is caused by the removal of the spleen, which is a major site of platelet destruction. It is usually resolved within a few days.

1. Shah, Chakrabarti, David M, Arnold, and Keith M, McGee. *Blood*. 2019;133(10):1111-1116.

提纲

- 01 脾切除术机制及ITP治疗中的地位
- 02 脾切除术有效性及安全性
- 03 ICR及ASH指南建议

2020 中国血液病大会
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会



中國國際經商大會
China International
Economic Summit

ICR指南

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409



中国抗癌协会
中国临床肿瘤学会

ASH指南

The patients with **TPO-R** (**100-150**) disease, if they are possible to **bring significantly more possible benefits** of the potential for operative remission in the first place for each patient, the primary options are TPO-Rs and, therefore, the panel rates a **conditional recommendation** in favor of TPO-Rs, being because of the greater feasibility of response rate with ongoing use of these agents. However, **thrombocytopenia** **is not predicted** in the case of plasma exchange or a **switching** **from one treatment to another** after TPO-R.

The authors also **favor TPO-R** (**100-150**), the panel **considers** **thrombocytopenia**, **TPO-R**, and, therefore, it is **not viable** option. Their patients who **place a high value** on avoiding long-term response, therapy, and **highly** **are** the primary options. Even though **thrombocytopenia** is associated with greater disease response and remission (but not **thrombocytopenia**), the panel **rates** a **conditional recommendation** in favor of thrombocytopenia over **thrombocytopenia** because of the **operative** **rate** and **feasibility** **of** **switching** **from** the **alternatives** **long-term** **rate** of **relapse** and **thrombocytopenia**. The patients.

循证医学证据推荐:

- 建议在确诊前**12个月以上**再进行脾切除手术;
- 病史 > 12月, 脾切除、利妥昔单抗、TPO-RAs均可选择;
- 因手术风险, 有条件地建议使用利妥昔单抗而不是脾切除手术;
- 对重症维持持久疗效的患者, 脾切除术和TPO-RAs均可选择;
- 因TPO-RAs反应更持久, 建议使用TPO-RAs而不是利妥昔单抗;
- 根据病程、年龄、合并症、患者偏好、药物依从性等进行个体化。

1. Newman C, Tarrat DS, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in Blood. 2020;135(10):2042]. Blood. 2019;133(12):2815-2826. doi:10.1182/blood-2019-03-839936.

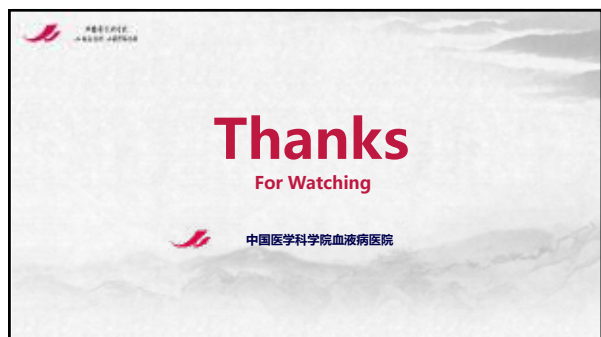



1. Naouar C, Terrell DR, Arnold DH, et al. American Society of Hematology 2017 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in Blood. 2018; 131(26):e1311]. *Blood Adv*. 2019;3(2):319-336.

中国蛋白质化学学会 中国生物化学与分子生物学会					
脾切除VS利妥昔单抗抗及TPO-RAS					
Symposium on TPO-RAS and its inhibitors in cell-membrane biology 2019					
Therapy	Response rate and survival	Time to response	Adverse effects	Resistance to	Significance
Splenectomy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients
Therapy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients
Therapy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients
Therapy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients
Therapy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients
Therapy	Overall survival rate: 50%, 55% (TPO-R)	Not reported	Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume Reduced splenic volume	Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications Thrombotic complications	Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients Thrombotic TPO-RAS inhibitors in splenectomy for TPO-RAS patients

小结

1. 脾切除术存在手术并发症、出血、感染和血栓形成等风险。
2. 随着新的药物及治疗出现，脾切除的使用已大幅下降，由于较好的远期疗效、高缓解率，脾切除依然是最具成本效益的ITP二线治疗方案。
3. 医患共同决策，个体化选择治疗。



感谢各位的莅临

— 感谢各位 — 感谢各位

Thanks

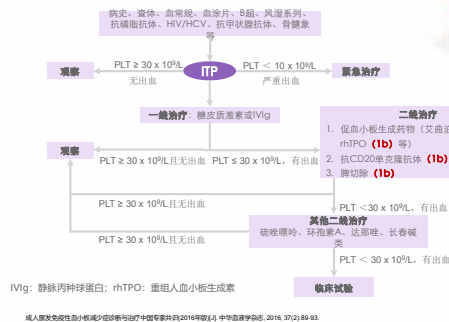
For Watching

中国医学科学院血液病医院

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

ITP的诊疗流程



诊断难治性ITP是否需要切脾？

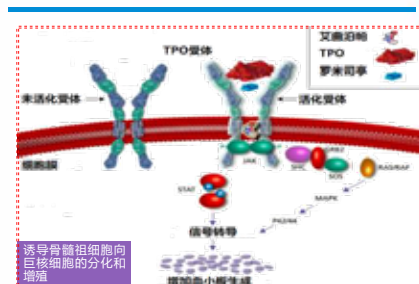
难治性ITP：①进行诊断再评估仍然确诊为ITP
②脾切除无效或复发

我方观点：**不需要切脾**

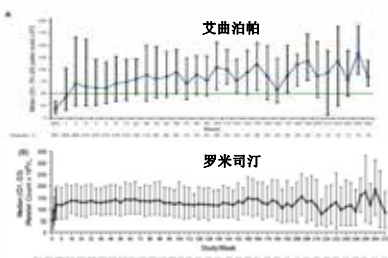
论据 1

实用性

TPO-RA



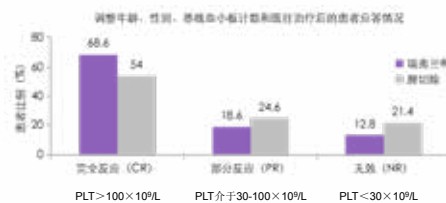
TPO-RA



1. Wong RSM et al. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536
2. Kuter D et al. Br J Haematol. 2013 May;161(3):411-23.

艾曲泊帕 vs. 脾切除：艾曲泊帕应答患者比例高

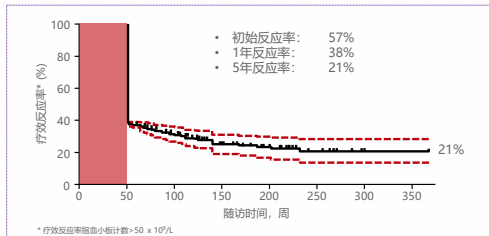
将RAISE（随机、双盲、安慰剂对照的临床III期研究）中使用艾曲泊帕治疗但未接受脾切除术的ITP患者子集（n=84）与Vianelli等人的研究（大型回顾性队列研究）中接受脾切除术的ITP患者（n=233）进行间接比较：相对脾切除，使用艾曲泊帕的患者应答比例高。



Vianelli Andreucci et al. Blood 2018 132:9520. Available at http://www.bloodjournal.org/content/132/suppl_1/9520

利妥昔单抗

- 该研究回顾了美国 and 欧洲7个中心接受利妥昔单抗治疗的376名成人ITP患者
- 入选的患者至少接受过一种ITP治疗且失败，接受利妥昔单抗治疗时 $plt < 30 \times 10^9/L$

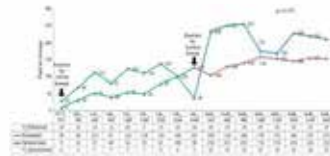


Patel V.L. et al. Blood. 2012; 119(25): p. 5888-85.

利妥昔单抗 vs. 脾切除

Splenectomy vs. rituximab as a second-line therapy in immune thrombocytopenic purpura: a single center experience

Abusaid V, Al Askar^{1,2,3,4}, Nade S, Wafar^{1,2}, Mohamed H, Fattouh^{1,2},
 Muhammad K, Al-Dabbas¹, Radhi S, Al-Qadiri¹, Barhi Ahmad¹,
 Mohamed Al-Fayadhi¹, Ismail Khatami¹, Ali, Anne Wafar^{1,2}, Afaf Khan^{1,2}



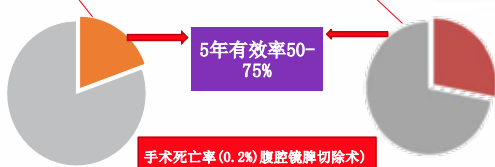
◆随访2年，初始反应率和持续反应率两组之间并没有明显的区别

A. S. Al Askar et al. Int J Hematol. 2018 Jan;107(1):69-74

脾切除

20%患者经脾切除治疗无效¹

20~30%患者脾切除治疗后24个月内复发²

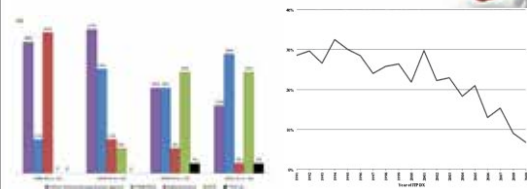


手术死亡率(0.2%)腹腔镜脾切除术，并发症(9.6%)，出血、感染、血栓形成。长期并发症：脓毒血症，静脉血栓、动脉血栓

1. Kojouri K, et al. Blood. 2004;104(9):2623-2634.
2. McMillan R, et al. Blood. 2004;104(4):956-960.
3. Vesely SK et al. Ann Intern Med. 2004;140(2):112-120.

真实世界的结果

Treatment strategies in second-line



ITP患者脾切除率逐年下降

Am J Hematol. 2016 Jun;91(6):E267-72
 Blood. 2013;121(22):4782-86.

论据 2

科学性

脾切除无效或复发的患者是真的难治吗？

艾曲泊帕

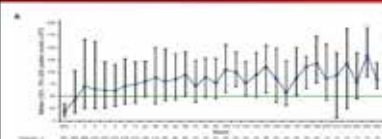


Table 2. Response and duration of response

Efficacy and points	Result
Platelet elevation, n/N (%)	
Platelet count $\geq 50,000/\mu L$ at least once	254/299 (85%)
Platelet elevation by stratification variables, n/N (%)	
Splenectomized	50/115 (43%)
Nonsplenectomized	152/184 (83%)
Baseline concomitant ITP medications	
Yes	86/130 (66%)
No	168/189 (89%)

■ OR: 85%
 ■ 切脾患者 OR:80%
 ■ 非切脾患者 OR: 88%

1. Wong RSM et al. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536
2. Kuter DJ et al. Br J Haematol. 2013 May;161(3):411-23.

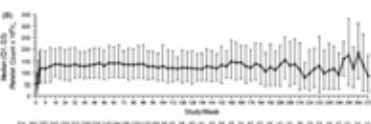
2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

罗米司汀

Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy

David J. Kuter^{1,2}, James E. Busch³, Adiligh Hamedani⁴, Ross E. Kuter⁵, Roger M. Lyons⁶, Jeffrey Winkler⁷, Jean-François Valadier⁸, Gail Mack⁹, Matthew Rimm¹⁰, Scott H. Stein¹¹



■ OR: 95%
■ 切脾患者 OR: 90%
■ 非切脾患者 OR: 97%

J. Kuter DJ, et al. Br J Haematol. 2013; May;161(2):411-23

利妥昔单抗

Reviewers: J. Bone Marrow Trans. 2007; Jan; 2:340-1;2/9-10
(doi: 10.1177/0003-4819.146.1.2007011007-00006)

Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura

Donald M. Arnold¹, Francesco Denari², Mark A. Crowther³, Ralph M. Meyer⁴, Richard J. Cook⁵, Christopher Higgins⁶, Gaetano A. Frazee⁷, Wendy Lee⁸, Jolles G. Kadiroo⁹

Data synthesis: We identified 19 eligible reports on efficacy (313 patients) and 29 on safety (306 patients). Weighted means for complete response (platelet count $> 150 \times 10^9$ cells/L) and overall response (platelet count $> 50 \times 10^9$ cells/L) with rituximab were 43.6% (95% CI, 29.5% to 57.7%) and 62.5% (CI, 52.6% to 72.5%), respectively. Responses lasted from 2 to 48 months. Nearly all patients had received corticosteroids and 53.8% had undergone splenectomy. Nine patients (2.9%) died.

诊断难治性ITP是否需要切脾? : 不需要切脾

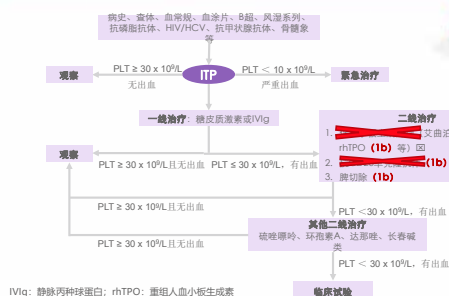
1.不合时宜 缺乏实用性

2.不够严谨 缺乏科学性

难治性ITP

1. 一线治疗药物无效
 2. 二线治疗促血小板生成药物和利妥昔单抗治疗均无效
 3. 诊断再评估仍为ITP且需要治疗
- 满足以上3点就可以诊断为难治性ITP

ITP的诊疗流程



IVIg: 静脉注射免疫球蛋白; rhTPO: 重组人血小板生成素

成人原发性免疫性血小板减少症诊疗中国专家共识(2016年版) 中华血液学杂志, 2016, 37(2):89-93

国际观点

blood

Identifying and Treating Refractory ITP: Difficulty in Diagnosis and Role of Splenectomy

The Journal of Clinical Investigation

Volume 126 Number 11 November 14, 2017

DOI: 10.1172/JCI87000

Copyright © 2017 American Society for Clinical Investigation

0893-1226/17/12611-1111\$15.00/0

Refractory ITP: Defining refractory as "no response to treatment" is subjective. We will use the definition of response as outlined by Rodriguez et al., achieving a count of $30,000/\mu\text{L}$ and doubling baseline platelet counts. Ideally the treatment would be repeated to enhance validity of the lack of response. Failure to respond to splenectomy is included in the definition of "refractory" according to Rodriguez although in children this is disputed. Currently, among patients and physicians there is increasing reluctance to undergo or recommend splenectomy^{1,2} such that refractory needs to be defined without reference to splenectomy. Furthermore, there is a reluctance to pursue splenectomy when other treatments have been ineffective. Based on the not well documented but widely believed concern that splenectomy will likely not be effective in such a circumstance, we reserve the description of "refractory" for patients whose platelet counts do not respond to 2 or more treatments, there is no single indication to which they respond, and their platelet counts are very low and accompanied by bleeding. These refractory patients have not necessarily undergone splenectomy. Unlike the great majority of patients with ITP, refractory



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

MDS诊断中，NGS技术能取代传统细胞形态学诊断技术吗？不能取代！

常英军

北京大学人民医院/北京大学血液病研究所
国家血液系统疾病临床医学研究中心
HSCT治疗血液病北京市重点实验室



讨论内容

- MDS诊断包括哪些内容
- 传统的细胞形态学在MDS诊断中的价值
- 传统的细胞形态学在MDS预后方面的价值
- NGS在MDS诊断中的价值
- NGS在MDS预后方面的价值

讨论内容

- MDS诊断包括哪些内容
- 传统的细胞形态学在MDS诊断中的价值
- 传统的细胞形态学在MDS预后方面的价值
- NGS在MDS诊断中的价值
- NGS在MDS预后方面的价值

骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)

·标准与讨论·

中华医学会血液学分会

通信作者：吴晓坤，苏州大学附属第一医院，江苏省血液研究所，Email: wuxiaokun@suda.edu.cn; 吕志坚，中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)，Email: lyzjane@bmerd.com; 黄晓军，北京大学人民医院，北京大学血液病研究所，Email: huangxiaojun@pkuqih.edu.cn

• MDS的诊断

- 一、诊断标准
- 二、可能发展为MDS的前驱疾病
- 三、MDS的鉴别诊断
- 四、MDS的诊断方法

中华血液学杂志,2019;40(2):89-97

• 分型建议

FAB分型; WHO (2016) 分型

• 预后分组

IPSS; WPSS; IPSS-R

骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)

·标准与讨论·

中华医学会血液学分会

通信作者：吴晓坤，苏州大学附属第一医院，江苏省血液研究所，Email: wuxiaokun@suda.edu.cn; 吕志坚，中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)，Email: lyzjane@bmerd.com; 黄晓军，北京大学人民医院，北京大学血液病研究所，Email: huangxiaojun@pkuqih.edu.cn

• MDS的诊断

狭义

- 一、诊断标准
- 二、可能发展为MDS的前驱疾病
- 三、MDS的鉴别诊断
- 四、MDS的诊断方法

中华血液学杂志,2019;40(2):89-97

• 分型建议

FAB分型; WHO (2016) 分型

• 预后分组

IPSS; WPSS; IPSS-R

骨髓增生异常综合征中国诊断与治疗指南(2019年版)

·标准与讨论·

中华医学会血液学分会

通信作者：吴晓坤，苏州大学附属第一医院，江苏省血液研究所，Email: wuxiaokun@suda.edu.cn; 吕志坚，中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)，Email: lyzjane@bmerd.com; 黄晓军，北京大学人民医院，北京大学血液病研究所，Email: huangxiaojun@pkuqih.edu.cn

• MDS的诊断

狭义

- 一、诊断标准
- 二、可能发展为MDS的前驱疾病
- 三、MDS的鉴别诊断
- 四、MDS的诊断方法

中华血液学杂志,2019;40(2):89-97

• 分型建议

FAB分型; WHO (2016) 分型

• 预后分组

IPSS; WPSS; IPSS-R

MDS的FAB分类

FAB 类型	外周血	骨髓
RA	原始细胞 < 5%	原始细胞 < 5%
RARS	原始细胞 < 5%	原始细胞 < 5%, 环状铁粒幼红细胞 > 有核红细胞 15%
RAEB	原始细胞 < 5%	原始细胞 5% ~ 20%
RAEB-t	原始细胞 > 5%	原始细胞 > 20% 而 < 30%, 成熟粒细胞出现 Auer 小体
CMML	原始细胞 < 5%, 单核细胞绝对值 > $1 \times 10^9/L$	原始细胞 5% ~ 20%

Category	Dysplasia	% BM blasts	% PB blasts
Refractory anemia (RA)	Erythroid	< 5	< 1
Refractory anemia with ring sideroblasts (RAS)	Erythroid	< 5	< 1
Refractory anemia with excess blasts (RAEB)	2 or more lineages	5-20	0-4
Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-T)	Usually 2 or more lineages	21-30	≥ 5
Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)	Variable (1 × 10 ⁹ monocytes		

Br J Haematol 1982;51:189-99

MDS的WHO (2016) 分类

[illegible]

③加冕存在SF3B1突变

讨论内容

- MDS诊断包括哪些内容
- 传统的细胞形态学在MDS诊断中的价值
- 传统的细胞形态学在MDS预后方面的价值
- NGS在MDS诊断中的价值
- NGS在MDS预后方面的价值

骨髓增生异常综合征的国际预后积分系统(IPSS)

预后变量	积分					IPSS危险度分类
	0	0.5	1	1.5	2	
骨髓原始细胞(%)	<5	5~10	>10	11~20	21~30	低危: 0分 中危1: 0.5-1分 中危2: 1.5-2.0分 高危: ≥2.5分
染色体核型*	好	中等	差			
血细胞减少系列*	0~1	2~3				

骨髓增生异常综合征(MDS)的WHO分型预后积分系统(WPSS,2011年版)

预后变量	预后			
	0	1	2	3
WHO分类	ECED, RARS, 伴有单核幼粒(MDS)	ECMD	RARS-1	RARS-2
染色体核型 ^a	好	中等	差	~
严重贫血 ^b	无	有		

中华血液学杂志,2019;40(2):89-97

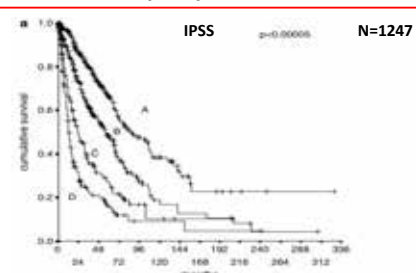
骨質增生異常綜合症修訂國際預后積分系統(IPSS-R)

项目/单位	剂量						
	0	0.5	1	1.5	2	3	4
溶菌酶活性(%)	基础		0.1		0.2	0.3	基础
血清溶菌酶(%)	<2	✓	0.2 ~ 0.7	✓	0.8 ~ 1.0	✓	1.1 ~ 1.5
白蛋白(g/L)	>100		80 ~ 100	>100	>100	>100	>100
血小板计数($\times 10^9/L$)	>100		50 ~ 100	>50	>50	>50	>50
中性粒细胞绝对计数($\times 10^9/L$)	>6.8		>6.8	>6.8	>6.8	>6.8	>6.8

[illegible]

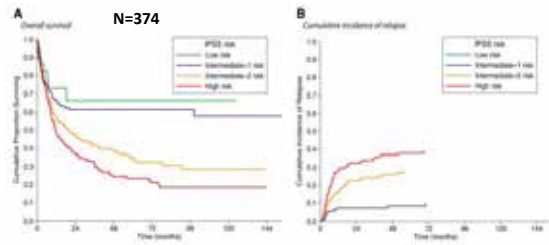
中华血液学杂志,2019;40(2):89-97

预后积分系统 (IPSS) 预测MDS患者的预后



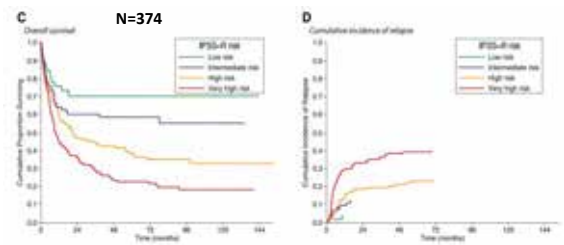
Leukemia, 2005; 19: 2223-2231

预后积分系统 (IPSS) 预测Allo-SCT治疗MDS的预后



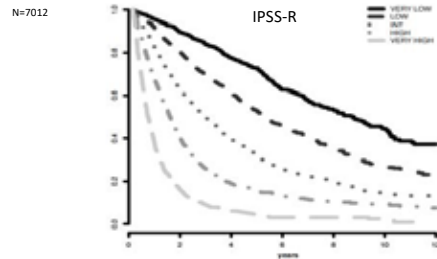
Blood,2014;123:2333-2342

预后积分系统 (IPSS-R) 预测Allo-SCT治疗MDS的预后



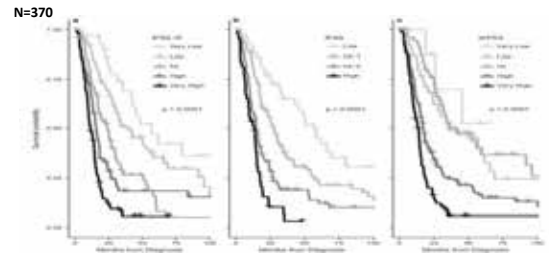
Blood,2014;123:2333-2342

预后积分系统 (IPSS-R) 预测MDS患者的预后



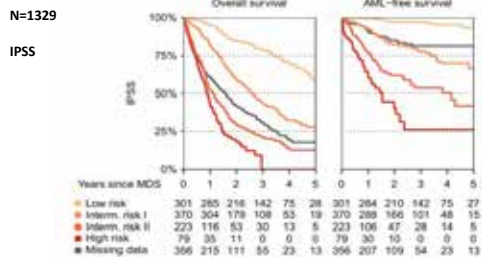
Blood,2012;120:2454-2465

预后积分系统预测治疗相关MDS患者的预后



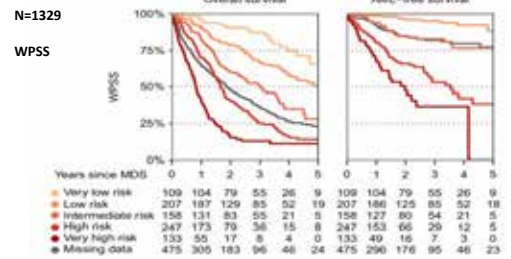
Leukemia,2017;31:1391-1397

基于人群数据的MDS预后积分系统: 瑞典MRD登记组 (IPSS)



Br J Haematol,2018;181:614-627

基于人群数据的MDS预后积分系统: 瑞典MRD登记组 (WPSS)

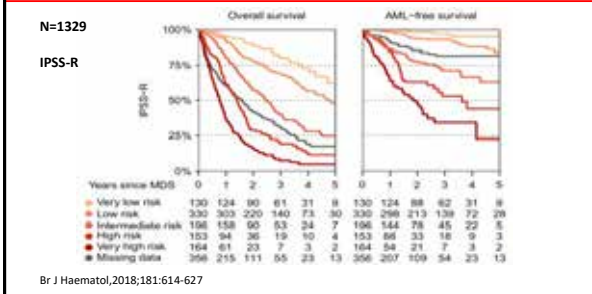


Br J Haematol,2018;181:614-627

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

基于人群数据的MDS预后积分系统：瑞典MRD登记组 (IPSS-R)



瑞典MRD登记组的MDS预后积分系统：优劣比较

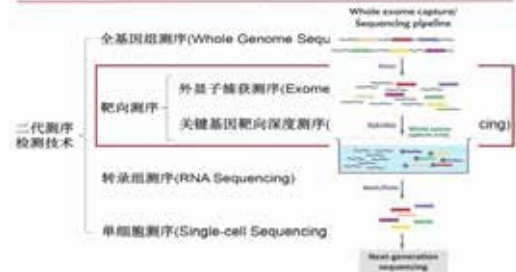
		Overall survival	P-value		
		IPSS	IPSS-R	IPSS	IPSS-R
Very low risk	108	108	0.49	0.35-0.78	
Low risk	207	207	0.80	0.61	
Intermediate risk	136	136	1.44	1.13-1.76	
High risk	147	147	3.20	2.43-4.30	
Very high risk	110	99	4.41	4.00-4.91	
IPSS-R					
Very low risk	108	47.2	1.00	0.61	
Low risk	136	30.1	0.91	2.05-3.37	
Intermediate risk	120	13.4	3.35	4.00-4.34	
High risk	79	10.8	10.12	7.14-14.23	
Very high risk	130	17.7	1.00	0.61	
Low risk	130	10.8	0.58	0.39-0.87	
Intermediate risk	136	29.0	1.14	1.46-2.71	
High risk	110	12.0	3.46	4.00-4.34	
Very high risk	140	9.1	7.13	5.02-10.21	

Br J Haematol, 2018;181:614-627

讨论内容

- MDS诊断包括哪些内容
- 传统的细胞形态学在MDS诊断中的价值
- 传统的细胞形态学在MDS预后方面的价值
- NGS在MDS诊断中的价值
- NGS在MDS预后方面的价值

常用的二代测序检测技术



MDS的常见的基因突变

基因名称	突变类型	频率	预后意义
TET2	RNA甲基化	20% - 30%	预后不良
ASXL1	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
DNMT3A	RNA甲基化	10% - 20%	预后不良
BCOR	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
UHRF1BP1	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
TP53	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
DNMT3A	RNA甲基化	10% - 20%	预后不良
BCOR	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
UHRF1BP1	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良
TP53	组蛋白修饰	10% - 20%	预后不良

中华血液学杂志, 2019;40(2):89-97

SF3B1被纳入MDS的诊断与分型

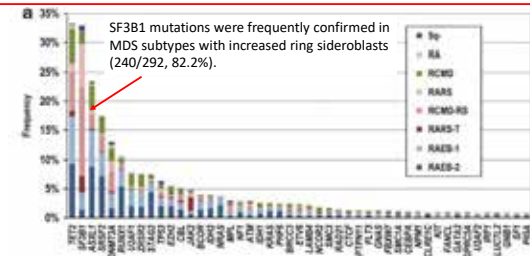
Name	Cytogenetic	Cytogenetic	Ring sideroblasts as % of marrow erythroid elements	BM and PB blasts	Cytogenetics by conventional karyotype analysis
MDS with single lineage dysplasia (MDS-SLD)	1	1 or 2	<10% (MDS)	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with multilineage dysplasia (MDS-MDS)	2 or 3	1-3	<10% (MDS)	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with ring sideroblasts (MDS-RS)	1	1 or 2	>10% (MDS)	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS-RS with multilineage dysplasia (MDS-RS-MDS)	2 or 3	1-3	>10% (MDS)	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)
MDS with isolated del(5q)	1-3	1-2	None or any	BM <5%, PB <1%, no Auer rods	Any, unless fulfils all criteria for MDS with isolated del(5q)

Blood. 2016;127(20):2391-2405

讨论内容

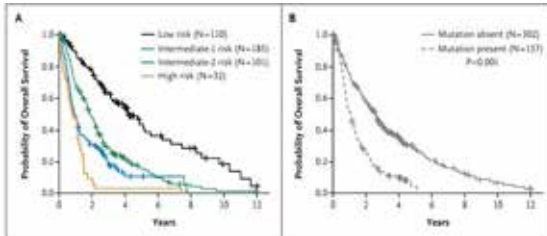
- MDS诊断包括哪些内容
- 传统的细胞形态学在MDS诊断中的价值
- 传统的细胞形态学在MDS预后方面的价值
- NGS在MDS诊断中的价值
- NGS在MDS预后方面的价值

994例MDS患者的分子学图谱



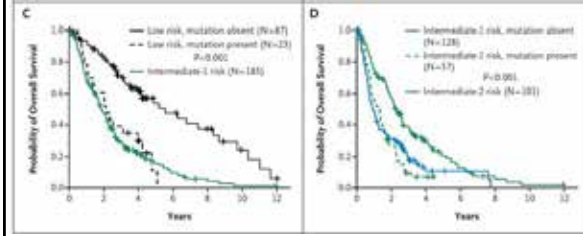
Leukemia. 2014;28:241-247

MDS患者点突变的预后价值 (1)



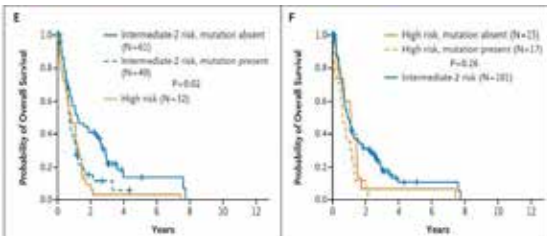
N Engl J Med 2011;364:2496-506

MDS患者点突变的预后价值 (2)



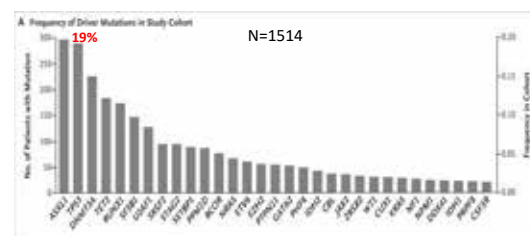
N Engl J Med 2011;364:2496-506

MDS患者点突变的预后价值 (3)



N Engl J Med 2011;364:2496-506

接受Allo-SCT的MDS患者点突变的预后价值

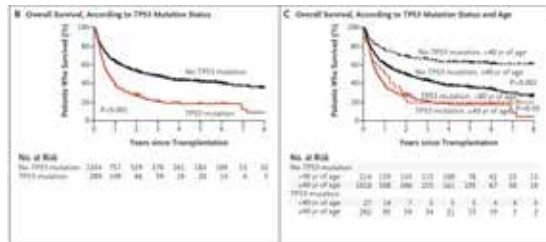


N Engl J Med 2017;364:2496-506

2020 中国血液病大会

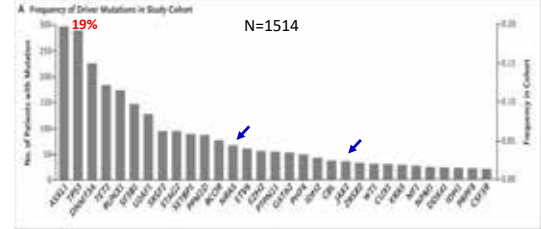
暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

接受Allo-SCT的MDS患者点突变的预后价值



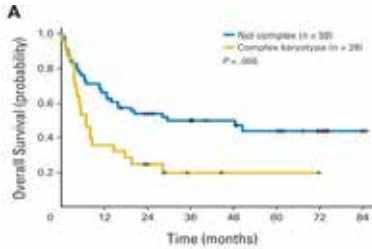
N Engl J Med 2017;364:2496-506

接受Allo-SCT的MDS患者点突变的预后价值



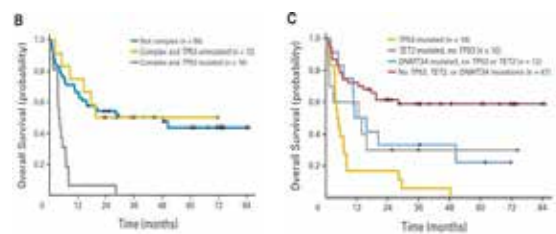
N Engl J Med 2017;364:2496-506

体细胞突变对接受移植治疗的MDS患者预后的影响



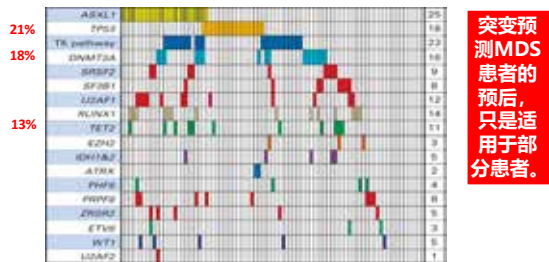
J Clin Oncol 2014;32:2691-2698

体细胞突变对接受移植治疗的MDS患者预后的影响



J Clin Oncol 2014;32:2691-2698

体细胞突变对接受移植治疗的MDS患者预后的影响



J Clin Oncol 2014;32:2691-2698

形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较

	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类		
WHO分类 (2016)		
IPSS/IPSS-R/WPSS		
预后预测		



形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较		
	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类	依靠形态学标准	—
WHO分类（2016）		
IPSS/IPSS-R/WPSS		
预后预测		

形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较		
	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类	依靠形态学标准	—
WHO分类（2016）	主要依靠形态学标准	SF3B1突变存在时，仅MDS-RS诊断时环形铁粒幼细胞比例≥5%
IPSS/IPSS-R/WPSS		
预后预测		

形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较		
	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类	依靠形态学标准	—
WHO分类（2016）	主要依靠形态学标准	SF3B1突变存在时，仅MDS-RS诊断时环形铁粒幼细胞比例≥5%
IPSS/IPSS-R/WPSS	主要参数	—
预后预测		

形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较		
	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类	依靠形态学标准	—
WHO分类（2016）	主要依靠形态学标准	SF3B1突变存在时，仅MDS-RS诊断时环形铁粒幼细胞比例≥5%
IPSS/IPSS-R/WPSS	主要参数	—
预后预测	✓ 初诊、治疗后（Allo-SCT） ✓ 适用于所有MDS患者 ✓ 独立预后影响因素	➢ 初诊、治疗后（Allo-SCT） ➢ 适用于部分MDS患者 ➢ 受到染色体核型等因素的影响

形态学和NGS在MDS诊断应用中的比较		
	形态学	NGS
诊断	✓ 必须条件1条 ✓ 主要标准3条 ✓ 辅助标准1条	➢ — ➢ — ➢ 辅助标准1条
FAB分类	依靠形态学标准	—
WHO分类（2016）	主要依靠形态学标准	SF3B1突变存在时，仅MDS-RS诊断时环形铁粒幼细胞比例≥5%
IPSS/IPSS-R/WPSS	主要参数	—
预后预测	✓ 初诊、治疗后（Allo-SCT） ✓ 适用于所有MDS患者 ✓ 独立预后影响因素	➢ 初诊、治疗后（Allo-SCT） ➢ 适用于部分MDS患者 ➢ 受到染色体核型等因素的影响
AI提高形态学可重复性		未实现NGS应用的标准化

反方结论

**MDS诊断中NGS技术
不能取代
传统细胞形态学诊断技术**

2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

谢谢各位老师和同道！



2020 中国血液病大会

暨第十四届中国医师协会血液科医师年会

成人AML治疗策略		
A. 适合强化疗的病人	诱导治疗	巩固治疗
标危	基于蒽环类药物联合Ara-C (如3+7方案)	→ 中大剂量Ara-C (1-3g/m ² , q12h, 连用3d为一疗程, 共4疗程)
中危	- FLT3抑制剂 (如米哚妥林) 应该给予伴FLT3突变的病人, 从诱导到巩固治疗, 而后维持用药至少1年 - 对于CD33阳性表达的患者 (尤其是标、中危) 应联合吉妥单抗	→ 中大剂量Ara-C为基础的方或Alo-HSCT (化疗和移植选择取决于复发的危险因素、是否有合适供者、体能状态、共患疾病及患者意愿等)
高危	CPX-351对治疗相关AML或伴MDS特征的AML疗效优于3+7方案 鼓励所有病人, 尤其是老年或高危AML患者, 参加临床试验	→ Allo-HSCT

该类患者的方案选择如下:

- 小剂量Ara-C (不推荐用于高危患者)
- 去甲基化药物 (如阿扎胞苷或地西他滨)
- 吉妥单抗 (尤其是对于标、中危细胞异常学常伴CD33高表达者)
- 支持治疗 (包括羟基脲等)

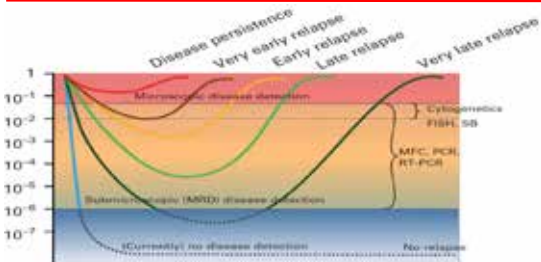
强烈建议该类病人参加临床试验

Short NJ, et al. Lancet, 2018; 392: 593-606

讨论内容

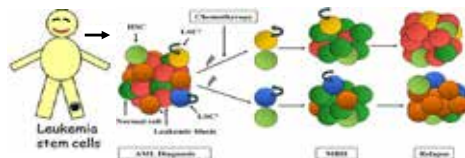
- 急性髓细胞白血病 (AML) 治疗现状
- AML治疗后微小残留病 (MRD) 的概念
- AML MRD检测方法及其意义
- MRD指导的AML精准治疗

AML治疗后的肿瘤符合与复发密切相关



Hourigan CS, Karp JE. Nat Rev Clin Oncol, 2013; 10: 460-471

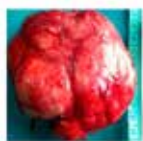
AML治疗后微小残留病的概念



- The term MRD is used to describe the low-level disease, which is not detectable by conventional cytomorphology and denotes the presence of leukemia cells down to levels of $1:10^3$ to $1:10^6$ white blood cells, compared with 1:20 in morphology-based assessments.

Hourigan CS, Karp JE. Nat Rev Clin Oncol, 2013; 10: 460-471

AML治疗后微小残留病的概念



初诊时白血病细胞 (10^{12}) 相当于数厘米的实体瘤



HCR时 (10^{10}) 约相当于2 cm³ 的实体肿瘤



现有MRD阈值时约残存 10^6 左右的白血病细胞

讨论内容

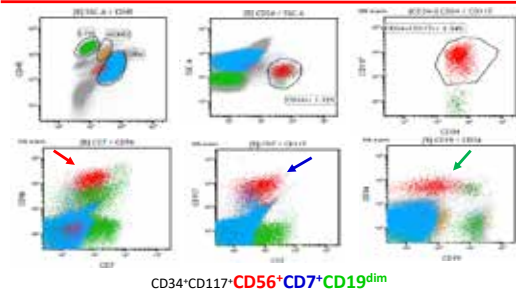
- 急性髓细胞白血病 (AML) 治疗现状
- AML治疗后微小残留病 (MRD) 的概念
- AML MRD检测方法及其意义
- MRD指导的AML精准治疗

AML微小残留病检测方法

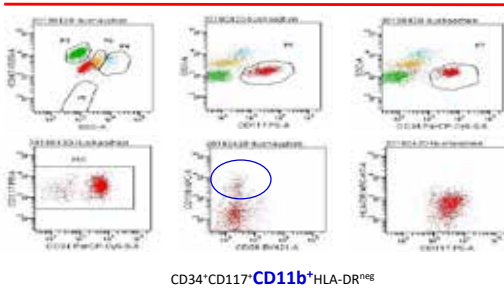
PLATFORM	TIMING OF MRD ASSESSMENT		APPLICABILITY	COMMENTS
	Early post-transplantation	Sequential MRD monitoring (longitudinal post-transplantation)		
Flow cytometry	✓	✗	~10%	Should not be used to assess CR, CR1
RT-qPCR	✗	✓	20-40%	Standardized assays for leukemia-specific targets available; not widely utilized
• Fusion genes/ NPM1 mutation	✗	✓	~10%	RTT through detection of not leukemia-specific, but RTT product common
• KIT117 expression	✗	✓	~10%	RTT through detection of not leukemia-specific, but RTT product common
Next Generation Sequencing	✗	✓	To be established	Increasing proficiency rates
Digital PCR	✗	✓	To be established	Increasingly applicable to detect leukemic and normal genes

Hourigan CS, Karp JE. Nat Rev Clin Oncol.2013;10:460-471
Buckley SA, et al. Bone Marrow Transplant.2013;48:630-641

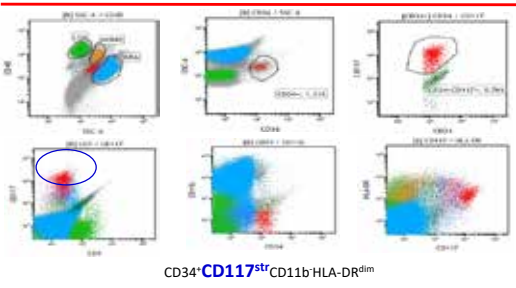
MFC检测MRD——跨系抗原表达



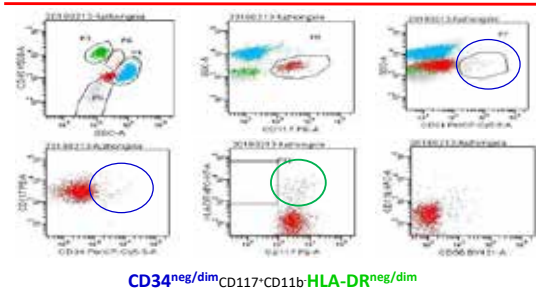
MFC检测MRD——抗原表达不同步



MFC检测MRD——抗原表达增强



MFC检测MRD——抗原表达减弱

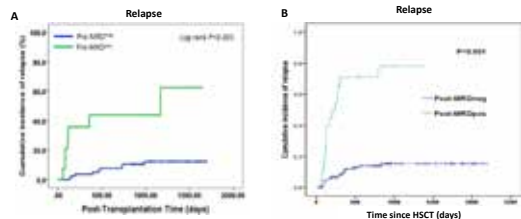


Positive for aberrant myeloblasts (MRD positive)

- (1) greater than or equal to **20 clustered events** with **greater than or equal to 2 aberrant markers**, whether present in the original, diagnostic, pretreatment sample or not;
- (2) greater than or equal to **20 clustered events** with only **1 aberrant marker markedly** deviated from normal;
- (3) less than **20 events** that show multiple, **highly distinctive aberrations**.

Xu J, et al. Clin Lab Med.2017;37:787-802

Correlation of post-transplant MRD with relapse



Chang Y, et al. J Hematol Oncol, 2017;10:134
Chang Y, et al. Am J Hematol, 2017;92(12):E659-E661

Biomarkers for MRD detection in Peking University

Author, year	Diagnosis (Pt. No.)	MRD	Biomarkers
Zhao X5, et al. 2012	ALL (139)	MFC	LAIP (Detectable)

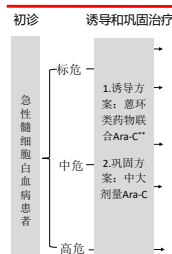
Chang Y, et al. J Hematol Oncol, 2017;10:134
Chang Y, et al. Am J Hematol, 2017;92(12):E659-E661

常英军, 黄晓军. 中华血液学杂志, 2018;39:448-453

讨论内容

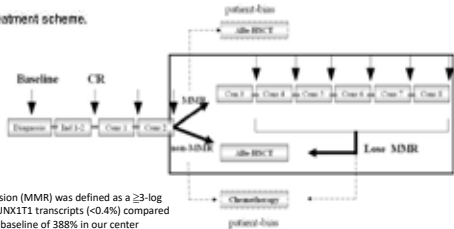
- 急性髓细胞白血病 (AML) 治疗现状
- AML治疗后微小残留病 (MRD) 的概念
- AML MRD检测方法及意义
- MRD指导的AML精准治疗

MRD指导的AML精准治疗流程图



MRD-directed risk stratification treatment improve outcomes of t(8;21) AML in CR1

Figure 1. AMLO5 treatment scheme.



Definitions of MMR

Major molecular remission (MMR) was defined as a ≥ 3 -log reduction in RUNX1/RUNX1T1 transcripts ($<0.4\%$) compared with the pretreatment baseline of 388% in our center

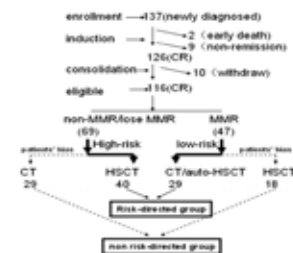
Zhu HH, et al. Blood, 2013;121:4056-4062

MRD-directed risk stratification treatment improve outcomes of t(8;21) AML in CR1

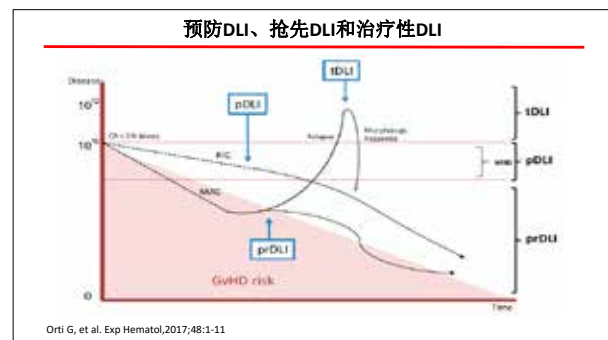
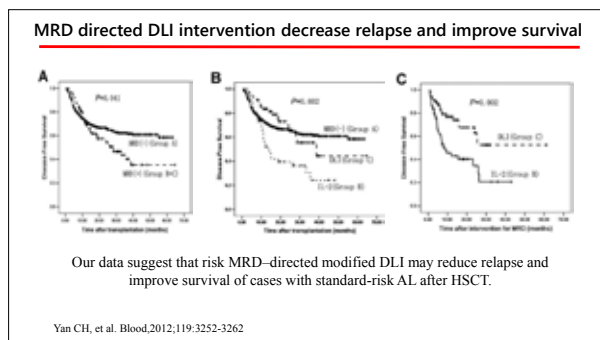
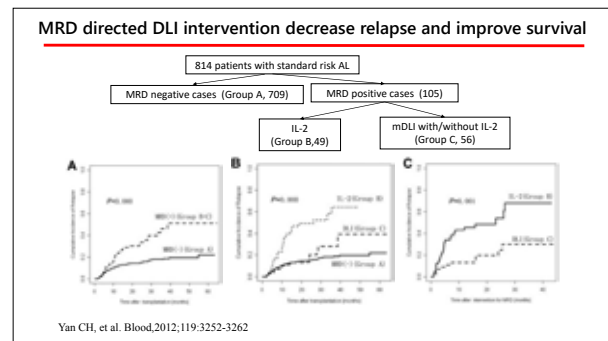
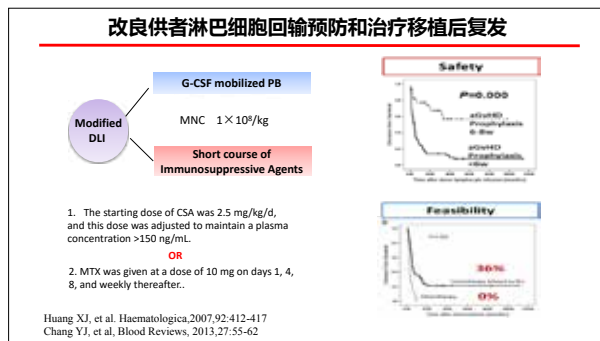
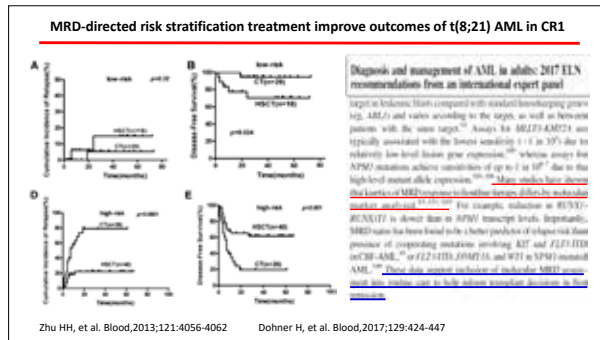
Definitions of risk group

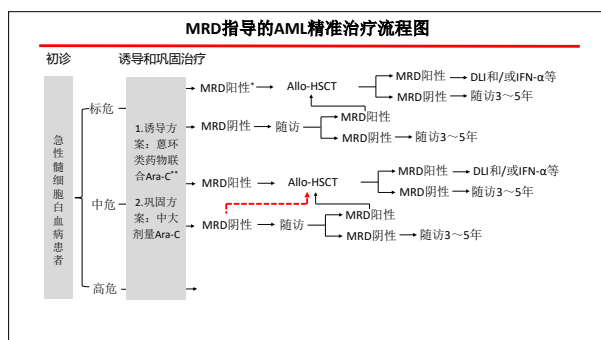
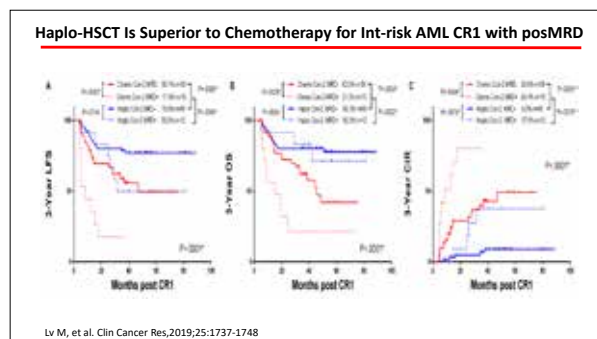
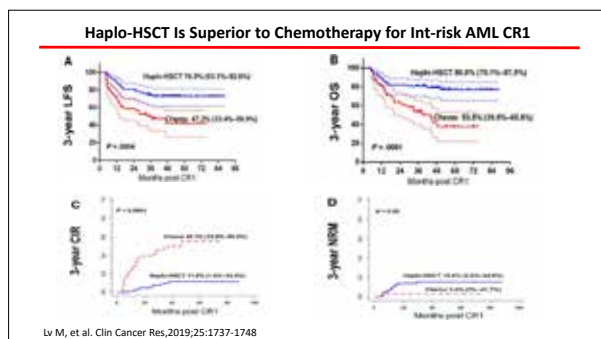
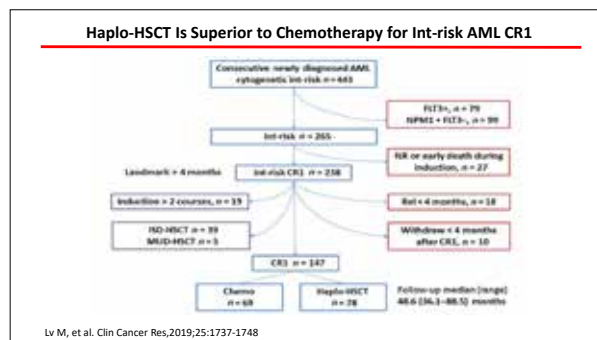
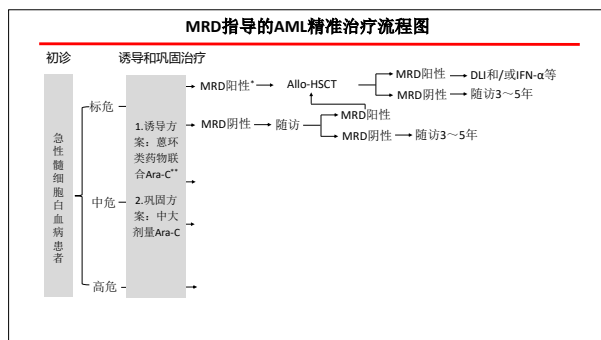
- The high-risk group**
 - Patients who did not achieve MMR after the second consolidation therapy
 - Those exhibited the loss of MMR within 6 months of achieving MMR.

- The low-risk group**
 - Patients achieved MMR after the second consolidation therapy and maintained MMR for 6 months thereafter.



Zhu HH, et al. Blood, 2013;121:4056-4062



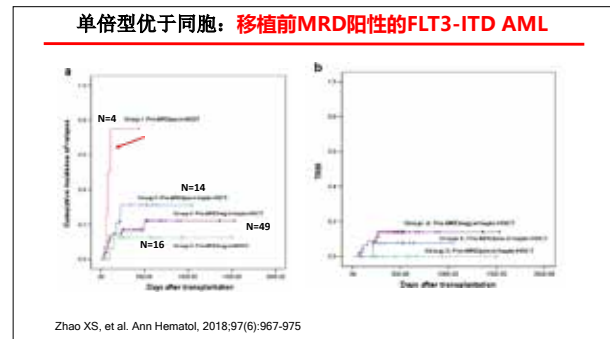
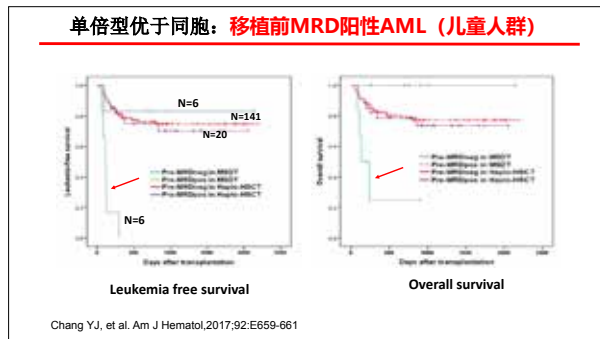
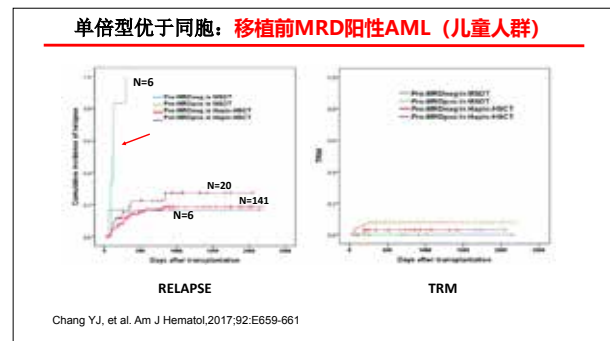
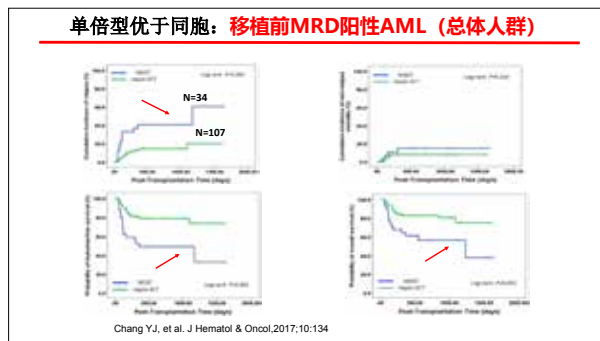
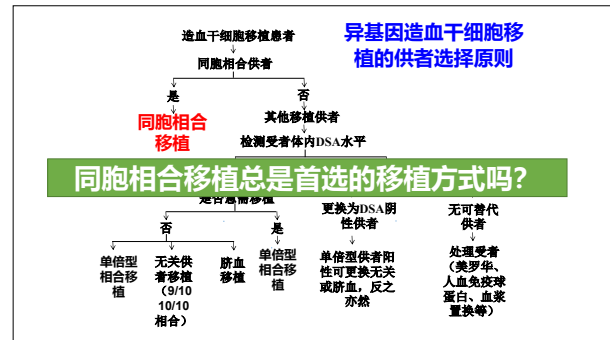
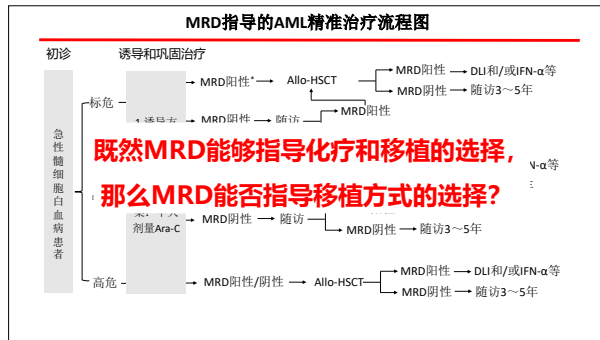


Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel

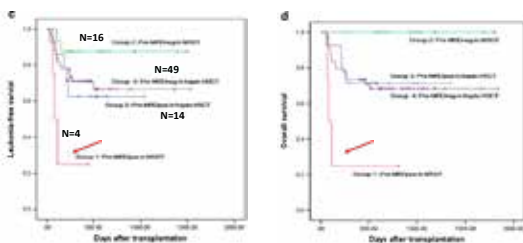
Indications. The decision to perform allogeneic HSCT depends on the assessment of the risk-benefit ratio (ie, nonrelapse mortality [NRM]/morbidity vs reduction of relapse risk) based on cytogenetic and molecular genetic features as well as patient, donor, and transplant factors.¹⁷⁴⁻¹⁷⁷ AML with favorable-risk genetics are not a priori assigned to allogeneic HSCT in first CR.^{175,187,188,177}

Allogeneic HSCT is generally recommended when the relapse incidence without the procedure is expected to be > 35% to 40%. The higher the expected relapse risk, the more risk of NRM may be accepted. Especially in the adverse genetic group, it is generally assumed, although not unanimously demonstrated, that the transplant should be performed as soon as CR has been achieved. Allogeneic HSCT is the only curative option for patients with primary refractory disease.

Dohner H, et al. Blood, 2017; 129:424-447



单倍型优于同胞：移植前MRD阳性的FLT3-ITD AML



Zhao XS, et al. Ann Hematol, 2018;97(6):967-975

单倍型优于同胞：自体移植后复发的淋巴瘤人群

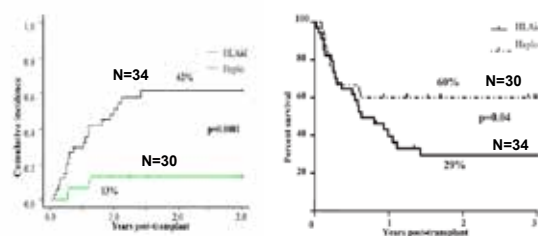
T Cell-Replete Haploidentical Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide for Hodgkin Lymphoma Relapsed after Autologous Transplantation: Reduced Incidence of Relapse and of Chronic Graft-versus-Host Disease Compared with HLA-Identical Related Donors

Jacopo Mariotti ^{1,2}, Rayner Deviller ³, Stefania Bramanti ¹, Barbara Samà ¹, Sabine Furst ⁴, Angela Granata ⁵, Catherine Faucher ⁶, Sama Hadhi ⁷, Lucio Morabito ⁸, Christian Chabannon ^{9,10}, Carmelo Carlo-Stella ¹¹, Rida Bouabdallah ¹², Armando Santoro ¹³, Olivier Blaise ^{14,15}, Luca Castagna ¹

¹ Oncology Department, Hematology Division and Research Center, University of Turin, Italy
² Department of Hematology, Transplantation Program, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
³ Unit Hematology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
⁴ Hematology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France
⁵ Centre de Recherche en Leucémie de Marseille, Marseille, France
⁶ Department of Medical Oncology and Transplantation Medicine, University of Milan, Italy
⁷ Hematology Division and Research Center, University of Turin, Italy

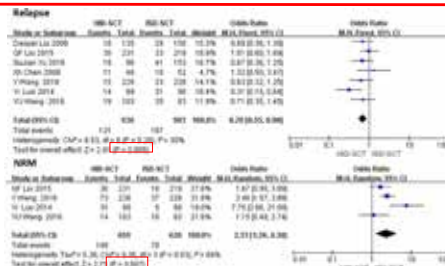
Mariotti J, et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2018;24:627-632

单倍型优于同胞：自体移植后复发的淋巴瘤人群



Mariotti J, et al. Biol Blood Marrow Transplant, 2018;24:627-632

单倍型相移植：如何平衡复发和NRM的关系？



Chen D, et al. PloS One, 2018;13(1):e0191955

Patients with hematological malignancies

Transplant candidates

Identifying patients who will benefit from the stronger anti-leukemia effects and/or better survival of haploidentical donors.

Yes No

Unmanipulated haploidentical stem cell transplantation

Selecting donors with better anti-leukemia activity

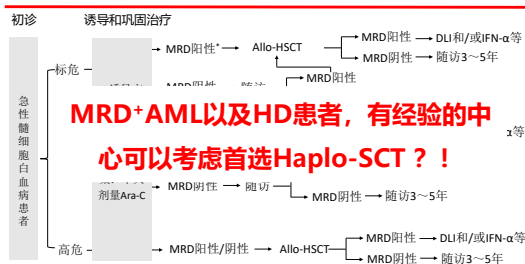
Strategies for non-relapse mortality reduction

Decreasing relapse rate and improve leukemia-free survival

Figure 1. Proposed algorithm for translating strong anti-leukemia activity of haploidentical allograft into superior survival.

Chang YJ, Huang XJ. Semin Hematol, 2019; doi.org/10.1053/j.seminhematol.2018.07.005

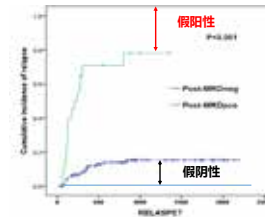
MRD指导的AML精准治疗流程图



MRD+ AML以及HD患者，有经验的中
心可以考虑首选Haplo-SCT？！

FACS检测AML患者微小残留病存在的问题与对策

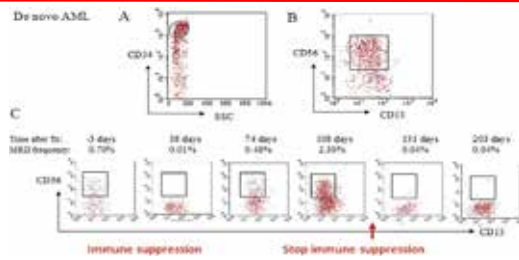
FACS检测AML MRD存在的问题



1. 假阳性
2. 假阴性
3. 宿主免疫系统与白血病细胞强弱对比

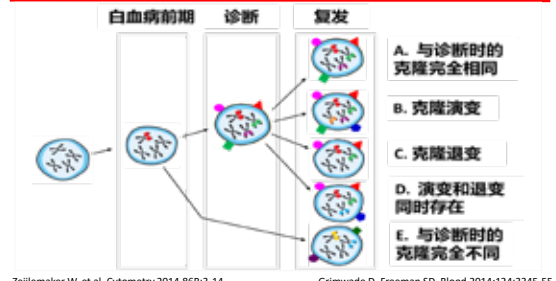
Hourigan CS, Karp JE. Nat Rev Clin Oncol. 2013;10:460-471
Buckley SA, et al. Bone Marrow Transplant. 2013;48:630-641

移植后停免疫抑制剂对MRD的影响



Ossenkoppke GJ, et al. Best Practice & Res Clin Hematol. 2014;27:265-271

AML治疗后残存白血病细胞经常换“马甲”

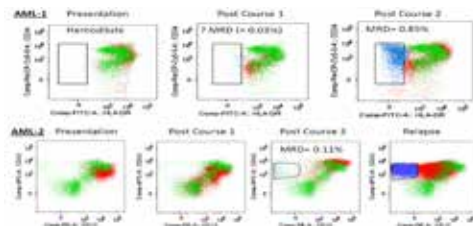


Zeijlemaker W, et al. Cytometry. 2014;86B:3-14

Grimwade D, Freeman SD. Blood. 2014;124:3345-55

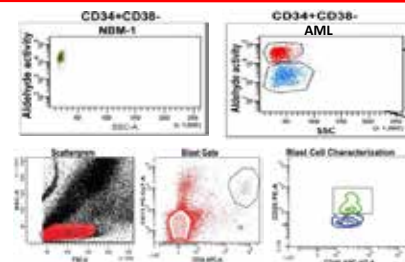
采用Different from normal的检测策略

> Different from normal approach (1)

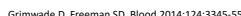


Grimwade D, Freeman SD. Blood. 2014;124:3345-55

FACS检测AML 白血病干细胞



Grimwade D, Freeman SD. Blood. 2014;124:3345-55





护理专题会议日程

时间	内容	讲者	主持
08:30-08:40	开幕致辞		
主题交流			
主题一：护理实践与经验分享			
08:40-09:00	特邀大会发言 口腔黏膜炎的精准护理	颜 霞	金爱云 李兰花
09:00-09:05	透明质酸钠在一例异基因造血干细胞移植术后出血性膀胱炎中的应用	张晓梅	
09:05-09:10	氩氦激光联合抗病毒药物在带状疱疹治疗效果的 Meta 分析	王 丽	
09:10-09:15	咀嚼木糖醇口香糖联合口腔保健操防治造血干细胞移植患者口腔黏膜炎的效果研究	彭 敏	
09:15-09:20	注射用兰索拉唑致过敏性休克 1 例并文献复习	于 苹	
09:20-09:25	单采血小板时鲜芦荟汁用于穿刺针眼伤口止血效果观察	江巧琳	
09:25-09:30	血“战”到底——1 例骨髓增生异常综合征患者行单倍体造血干细胞移植术并发多部位出血的综合护理	张蓓蓓	
09:30-09:35	一例慢粒造血干细胞移植术后并发 GVHD 继发性肌无力综合征患者的护理	杜 雪	
09:35-09:40	一例重症再生障碍性贫血伴肺部曲霉菌病患儿的求生之路	顾艳婷	
09:40-09:50	线上讨论		
主题二：血管通路的实践与应用			
09:50-10:10	特邀大会发言 血液病患者静脉输液安全管理	朱霞明	钱 颖 柴燕燕
10:10-10:15	造血干细胞移植患者移植期间中心静脉血管通路相关皮肤损伤发生现状及影响因素	王 婷	
10:15-10:20	Power PICC SOLO 双腔导管在造血干细胞移植中的应用体会	肖 洋	
10:20-10:25	血液肿瘤患者携带 Power PICC SOLO 和 CVC 导管预防院外堵塞的封管探讨	王建虹	
10:25-10:30	隧道式末端瓣膜式高压注射型 PICC 导管在异基因造血干细胞移植过程中的应用依据及护理	唐 瑶	
10:30-10:35	4 例儿童血液肿瘤患者 PICC 导管正常拔管困难的护理对策	黄海英	
10:35-10:40	1 例急性髓系白血病患者输注吡柔比星外渗致难治性静脉炎的护理	陈小丽	
10:40-10:45	1 例造血干细胞移植术后癫痫发作有创呼吸机辅助通气患者的护理	蒋平芳	
10:45-10:55	线上讨论		

主题三：新冠期间感染管理防控策略

10:55-11:15	特邀大会发言 新冠期间血液病房的感染防控策略	方 云	肖 红 王晓靖
11:15-11:20	新型冠状病毒肺炎疫情期间血液病化疗病区的护理管理策略	魏爱玲	
11:20-11:25	新型冠状病毒肺炎期间 PICC 门诊管理策略	张伟伟	
11:25-11:30	1 例疑似新型冠状病毒肺炎的恶性血液病危重患者紧急救治	陈小丽	
11:30-11:35	新冠疫情期间血液病住院患者焦虑与睡眠质量现状及相关因素调查	郭彩玲	
11:35-11:40	异基因造血干细胞移植患者医院感染病原菌分布及影响因素分析	刘玲玉	
11:40-11:45	无菌环境由手掌控，患者安全从手开始——一例造血干细胞移植患者手卫生依从性差的病例反思	高 蕾	
11:45-11:50	一例 AML 患者单倍体移植后并发 HHV-7 病毒性脑炎的护理	曹建琼	
11:50-12:00	线上讨论		

主题四：质性研究与循证护理

13:30-13:50	特邀大会发言 血液护理领域中质性研究与循证护理应用探讨	解文君	郭彩利 胡小燕
13:50-13:55	基于循证的“一病一品”专科护理项目在白血病患者中的应用	孙晶晶	
13:55-14:00	造血干细胞移植患者饮食与营养教育的最佳证据总结	谢 辰	
14:00-14:05	循证护理在恶性血液病化疗后恶心呕吐患者中的应用效果分析	杜 雪	
14:05-14:10	多发性骨髓瘤老年患者应用老年综合评估的研究进展	李珏虹	
14:10-14:15	造血干细胞移植后居家感染预防干预需求的质性研究	李成媛	
14:15-14:20	一例单倍体造血干细胞移植患儿并发肠道移植抗宿主病的营养支持	蒋 欢	
14:20-14:25	1 例造血干细胞移植患者全身皮肤硬结护理方法	王艳平	
14:25-14:35	线上讨论		



主题五：临床调查与研究进展

14:35-14:55	特邀大会发言 血液肿瘤相关科研问卷设计	孙爱华	陆茵 王颖莉
14:55-15:00	造血干细胞移植前患者心理痛苦现状调查	叶丽娟	
15:00-15:05	血液科护士自我同情与生活质量的现状及其影响因素研究	樊婷	
15:05-15:10	造血干细胞移植患者睡眠障碍及护理对策	马燕琼	
15:10-15:15	基于知沟理论的住院患者预防跌倒科普视频的设计及应用	钱颖	
15:15-15:20	造血干细胞移植患者心理韧性的潜在类别及应对方式比较	王营营	
15:20-15:25	一例造血干细胞移植后肺切除合并心功能衰竭患者的护理	刘贵英	
15:25-15:30	制霉菌素吞咽式漱口液在急性非淋巴细胞白血病患者化疗后口腔溃疡的护理病例	侯舒严	
15:30-15:40	线上讨论		

主题六：创新护理模式的实践

15:40-16:00	特邀大会发言 以护士为主导的 MDT 团队合作模式建设	何华	胡伟 宗雪莲
16:00-16:05	嵌合抗原受体的 T 细胞免疫疗法治疗致细胞因子释放综合征的观察与护理	徐燕	
16:05-16:10	基于 4R 危机管理理论的造血干细胞移植急性皮肤型移植物抗宿主病的精准化护理	刘树佳	
16:10-16:15	降温贴在多发性骨髓瘤自体干细胞移植中预防口腔溃疡的应用	朱满丽	
16:15-16:20	PCA 用于造血干细胞移植术后Ⅳ度肠道排异患者疼痛症状临床管控效果观察	朱搏宇	
16:20-16:25	传统呼吸机与高流量湿化氧疗仪在血液病患者中的应用对比	胡颖	
16:25-16:30	1 例多发性骨髓瘤合并髓外巨大肿块行 CAR-T 治疗的护理	丁淑怡	
16:30-16:35	妊娠期急性早幼粒细胞白血病合并 DIC 患者多学科治疗与护理	李伟芳	
16:35-16:45	线上讨论		
16:45-17:10	总结发言	颜霞、朱霞明	

特邀讲师



方云

副主任护师，硕士生导师
协和医院本部 PICC 门诊负责人
武汉协和医院血液科专科护士长
中华护理学会肿瘤专业委员会专家库成员
湖北省护理学会肿瘤专业委员会委员
武汉市行政专业 委员会常务委员
承担湖北省科技攻关项目一项，
湖北省财政厅专项基金一项，
卫生部视听教材一项，
华中科技大学自主创新基金一项，
协和医院院级、校级课题五项，
主编《血液系统危急重症病人护理及管理》
参编教材两部，在各类期刊发表护理学术论文二十余篇。



何华

副主任护师 硕士研究生导师
空军军医大学唐都医院静疗学组组长
中华护理学会静疗专委会委员
陕西省护理学会静疗专委会副主委
西安护理学会静疗专委会主委
《护理学报》审稿专家
中华护理学会科技进步三等奖 2 项
军队科技进步三等奖 1 项
军队医疗成果三等奖 2 项
副主编参编专著 7 部



解文君

硕士 副主任护师
中国医学科学院血液病医院 护理部副主任
中华护理学会内科护理专业委员会 青年委员副组长
中国医学科学院护理理论与实践研究中心 成员
中国研究型医院学会护理分会健康管理及延续护理学组 委员
天津市护理学会 理事
天津市护理学会内科护理专业委员会 常务委员
主持及主要参与北京协和青年基金等 10 项课题研究
发表 SCI 及中文学术论文 20 余篇
承担天津市及国家级继续教育授课



孙爱华

主任护师
陆军军医大学新桥医院血液病医学中心科护士长
重庆市血液肿瘤护理专业委员会主任委员
重庆市护理学会肿瘤专委会委员
中国抗癌协会第二届肿瘤护理专业委员会委员
中华护理学会内科护理专业委员会专家库成员
陆军军医大学新桥医院静疗学组专家成员
从事内科护理及护理管理 30 余年，参编书籍：《等级医院评审》、《临床护理应用指南》、《血液肿瘤的生物治疗》、《HLA 不全相合造血干细胞移植》；
获重庆市科技进步一等奖 2 项，军队医疗成果奖三等奖 1 项；院级新技术新业务 2 项；实用新型专利 2 项；陆军军医大学临床新技术二级一等 1 项；主持第三军医大学临床科研课题 2 项；参研国家自然科学基金 2 项、陆军军医大学护理心理学课题 1 项；《检验医学与临床》杂志审稿专家；各护理杂志发表护理学术论文多篇。



颜霞

副主任护师 硕士生导师
北京大学人民医院血液科总护士长
APBMT（亚太骨髓移植协会）护理主席
EBMT（欧洲血液和骨髓移植协会）护理委员会委员
北京护理学会血液专业委员会主任委员
中国医药教育协会白血病分会委员
中华护理学会内科专业委员会专家委员
北京感染控制与消毒技术产业协会静脉治疗感染防控分会理事
中华护理杂志编委
中国护理管理杂志审稿专家
中华医学会医疗鉴定专家库成员
北京护理工作者协会专家库专家



朱霞明

苏大附一院血液科总护士长
研究血液系统疾病及造血干细胞移植护理 30 多年
参与造血干细胞移植护理 2000 多例
近年来发表 SCI、北图核心及统计源期刊论文 20 多篇
主编血液病护理专著两本，并参编了多本血液病治疗书籍
中的护理篇章节的编写
近年获江苏省护理新技术引进二等奖一项
苏州市科技进步奖一项



参会企业

排名不分先后





格拉诺赛特® 注射剂

GRANOCYTE® Powder for Injection

注射用重组人粒细胞刺激因子 (CHO细胞)

Recombinant Human Granulocyte Colony Stimulating Factor for Injection (CHO cell)

