

单倍体相合高剂量非体外去 T 细胞 外周血造血干细胞移植治疗成人 Ph⁺急性淋巴细胞白血病疗效分析

徐建丽¹ 杜小飞² 袁海龙¹ 王洪波¹ 陈刚¹ 杨蕊雪¹ 张凯乐¹

古力巴旦木·艾则孜¹ 曲建华¹ 江明¹

¹新疆医科大学第一附属医院血液病中心,新疆维吾尔自治区血液病研究所,乌鲁木齐 830054;²河南省安阳市人民医院,安阳 455000

通信作者:江明,Email:jiangmingyy@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.cn121090-20240411-00134

【摘要】 目的 分析单倍体相合高剂量非体外去 T 细胞外周血造血干细胞移植(haplo-HDPSCT)治疗成人 Ph⁺急性淋巴细胞白血病(Ph⁺ ALL)的疗效。**方法** 回顾性分析 2011 年 7 月至 2022 年 6 月在新疆医科大学第一附属医院血液科接受 haplo-HDPSCT 模式 25 例成人 Ph⁺ ALL 患者的临床疗效。**结果** 25 例患者中,男 12 例,女 13 例,中位年龄 27(16~61)岁。23 例移植前处于第 1 次完全缓解(CR1)状态,2 例处于第 2 次或以上完全缓解(\geq CR2)状态,微小残留病(MRD)阳性、阴性分别为 8、17 例。清髓性预处理 21 例,减低剂量预处理 4 例。25 例患者移植后均获得造血重建,16 例发生急性移植物抗宿主病(GVHD),Ⅱ~Ⅳ、Ⅲ/Ⅳ度急性 GVHD 累积发生率分别为(40.4 \pm 11.3)%、(4.8 \pm 4.6)%;移植后 1、2 年累积复发率分别为(4.0 \pm 3.9)%、(14.5 \pm 7.9)%。移植后 2 年总生存、无病生存率分别为(81.3 \pm 8.5)%、(77.1 \pm 9.1)%。**结论** haplo-HDPSCT 治疗 Ph⁺ ALL 具有较好的疗效。

【关键词】 单倍体造血干细胞移植; 急性淋巴细胞白血病; 微小残留病

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01C239);国家自然科学基金(82260046);国家血液系统疾病临床医学研究中心转化研究课题(2021WWC03)

Clinical efficacy analysis of haploidentical high-dose in vitro non-T-cell-depleted peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of adult patients with Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia

Xu Jianli¹, Du Xiaofei², Yuan Hailong¹, Wang Hongbo¹, Chen Gang¹, Yang Ruixue¹, Zhang Kaile¹, Gulibadanmu Aizezi¹, Qu Jianhua¹, Jiang Ming¹

¹Hematologic Disease Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Institute of Hematology of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, China; ²The People's Hospital of Anyang, Anyang 455000, China

Corresponding author: Jiang Ming, Email: jiangmingyy@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of haploidentical high-dose in vitro non-T-cell-depleted peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HDPSCT) in treating adult patients with Ph⁺ acute lymphoblastic leukemia (Ph⁺ ALL). **Method** This retrospective analysis was conducted on the clinical efficacy of 25 adult patients with Ph⁺ ALL who underwent haplo-HDPSCT from July 2011 to June 2022 at our hospital. **Results** This study included 25 patients with a median age of 27 (16 - 61) years, consisting of 12 males and 13 females. CR1 and \geq CR2 before transplantation were found in 23 and 2 cases, positive and negative minimal residual lesions were observed in 8 and 17 cases, and myeloablative conditioning and reduced-intensity conditioning were reported in 21 and 4 cases, respectively. Hematopoietic function was restored in all 25 patients after stem cell infusion. Of the 25 patients who underwent transplantation, 16 developed acute graft-versus-host disease (aGVHD). The cumulative incidence rates of Ⅱ - Ⅳ and Ⅲ - Ⅳ aGVHD were (40.4 \pm 11.3)% and (4.8 \pm 4.6)%, respectively. Four patients experienced relapse after transplantation, the cumulative relapse rates at 1 and 2

years after transplantation were $(4.0 \pm 3.9)\%$ and $(14.5 \pm 7.9)\%$, respectively. The 2-year overall survival rate after transplantation was $(81.3 \pm 8.5)\%$ and the disease-free survival rate was $(77.1 \pm 9.1)\%$.

Conclusion This study reveals that the unique haplo-HDPST protocol achieves good clinical efficacy in Ph^+ ALL treatment.

【Key words】 Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Acute lymphoblastic leukemia; MRD

Fund programs: Xinjiang Uygur Autonomous Region Natural Science Fundgrant (2022D01C239); National Natural Science Foundation of China (82260046); Translational Research Grant of National Clinical Research Center for Hematologic Diseases(2021WWC03);

费城染色体阳性急性淋巴细胞白血病(Ph^+ ALL)占成人 ALL 的 15%~30%,缓解期短、复发率高、预后较差,近年来其缓解率及预后随着酪氨酸激酶抑制剂(TKI)的应用得以明显改善^[1-2]。目前异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是治愈 Ph^+ ALL 患者的金标准,但移植后有 20%~30% 的患者复发^[3-4]。TKI 维持治疗可降低移植后复发风险^[5]。本中心自 2002 年设计并逐步完善了单倍体相合高剂量非体外去 T 细胞外周血造血干细胞移植(haplo-HDPST)模式^[6-9]。近年来,我们应用 haplo-HDPST 治疗 25 例 Ph^+ ALL 患者,取得了较好的临床疗效。

病例与方法

一、病例

本项回顾性研究纳入 2011 年 7 月到 2022 年 6 月在新疆医科大学第一附属医院血液病中心接受 haplo-HDPST 的 Ph^+ ALL 患者。本研究通过新疆医科大学第一附属医院伦理委员会审批(#20160218-129)。移植前患者或者其监护人均签署知情同意文件。

二、预处理方案

1. 骨髓性预处理(ABU/CY+ATG 方案):阿糖胞苷(Ara-C) $2 \sim 4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, -9 d、-8 d 静脉滴注;白消安(BU) $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分 4 次静脉滴注或 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分 4 次口服, -7 d~-5 d;环磷酰胺(CY) $1.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -3 d、-2 d;兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(rATG) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -4 d~-1 d。

2. 减低剂量预处理(FAB+ATG 方案):氟达拉滨(FLU) $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -9 d~-5 d;Ara-C $1 \sim 2 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -9 d~-5 d;BU $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (分 4 次)静脉滴注, -4 d、-3 d;rATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -4 d~-1 d。

三、造血干细胞动员及采集

本组病例造血干细胞均来自于供者外周血,输

注造血干细胞时单个核细胞数(MNC)一般控制为 $(12 \sim 20) \times 10^8/\text{kg}$ 或 $\text{CD}34^+$ 细胞 $\geq 8 \times 10^6/\text{kg}$ 。

移植前 4 d 开始(预计采集 3 d 者从移植前 3 d 开始),供者应用 G-CSF $7 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射。WBC $> 30 \times 10^9/\text{L}$ 时予以阿司匹林肠溶片口服,同时限制高脂饮食。

于动员的第 5、6 天采集外周血干细胞,视供者情况按患者全血容量(TBV)的 2~3 个循环单次分离并采集外周血干细胞,并经患者中心静脉完成输注,MNC 输注量 $(12 \sim 20) \times 10^8/\text{kg}$ 或 $\text{CD}34^+$ 细胞 $\geq 8 \times 10^6/\text{kg}$;体重过低的供者于动员第 4~6 天采集或提前冻存干细胞。

四、移植抗宿主病(GVHD)的预防、诊断及治疗

环孢素(CsA): $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,根据血药浓度进行剂量调整;霉酚酸酯(MMF): 500 mg 每日 2 次口服, -2 d~+100 d;甲氨蝶呤(MTX): +1 d $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注, +3 d、+6 d、+11 d $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注;地塞米松: $3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, +1 d~+30 d,白细胞恢复后改为泼尼松口服逐渐减量直至停用;抗 CD25 单克隆抗体 20 mg/d 静脉滴注, 0 d(造血干细胞输注前)、+2 d。急性 GVHD 诊断与分级按 1974 西雅图诊断标准,慢性 GVHD 的诊断与分级按 2003 西雅图诊断标准。若发生急性 GVHD 或慢性 GVHD,均加用甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 治疗(根据情况加量或联用其他免疫抑制剂)。

五、中枢神经系统白血病(CNSL)预防

移植后常规每月给予腰椎穿刺鞘内注射甲氨蝶呤 20 mg+地塞米松 5 mg,未发生 CNSL 者连续 12 次。

六、造血重建标准

外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续 3 d 视为中性粒细胞重建, $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续 7 d 且脱离血小板输注视为血小板重建。

七、移植后 TKI 的应用

移植后 60 d 造血重建稳定后开始使用 TKI 维持治疗,早期以伊马替尼(400 mg/d)等一代 TKI 药物

为主,用药期间出现血象下降者,酌情减量至 200~300 mg/d;2016 年后以达沙替尼(50 mg 每日 2 次)、氟马替尼(400 mg/d)等二代 TKI 为主。如果微小残留病(MRD)持续阴性,清髓性预处理方案移植患者通常维持治疗 3 年,若经费允许或有继续服用 TKI 意愿者可用至移植后 5 年。移植前 MRD 阳性或减低剂量预处理方案的患者则维持 5 年。

八、随访及 MRD 监测

移植后每月复查 1 次骨髓象、Ph 染色、BCR-ABL 基因及骨髓流式细胞术 MRD,1 年后每 3 个月复查 1 次,随访 5 年。

九、统计学处理

应用 SPSS23.0 软件计算患者急性 GVHD 累积发生率、总生存(OS)率、无病生存(DFS)率,采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。

结 果

一、一般资料及移植情况

共 25 例患者纳入本研究。男 12 例,女 13 例,中位年龄 27(16~61)岁,50 岁以上患者 4 例。ABU/CY+ATG 预处理方案 21 例,FAB+ATG 预处理方案 4 例。25 例患者均为单倍体供者,HLA 配型检测 A、B、DR 6 个或 A、B、C、DR、DQ 10 个基因位点,配型结果 ≥ 3 或 5 个位点者可作为供者。移植前处于第 1 次完全缓解期(CR1)23 例,第 2 次或以上完全缓解(\geq CR2)2 例;移植前 MRD 阳性 8 例,MRD 阴性 17 例。中位单个核细胞(MNC)输注量为 $14.86 \times 10^8/\text{kg}$,中位 CD34⁺细胞输注量为 $7.52 \times 10^6/\text{kg}$ 。

二、造血重建

25 例患者均获得造血重建,中位中性粒细胞植入时间为 16(12~23)d,中位血小板植入时间为 14(11~33)d。

三、GVHD 发生情况

至随访截止,25 例患者中 16 例发生急性 GVHD,Ⅱ~Ⅳ度、Ⅲ/Ⅳ度急性 GVHD 的累积发生率分别为 $(40.4 \pm 11.3)\%$ 、 $(4.8 \pm 4.6)\%$,急性 GVHD 的中位发生时间为移植后 45(9~91)d。肠道 2 例,肝脏 1 例,皮肤 15 例,口腔 2 例,其中累及 2 个部位以上 4 例。11 例患者发生慢性 GVHD,累积发生率为 $(44.0 \pm 9.9)\%$,局限型、广泛型慢性 GVHD 的累积发生率分别为 $(37.7 \pm 10.0)\%$ 、 $(10.1 \pm 6.8)\%$ 。

四、移植后 TKI 的使用

移植后 23 例患者使用 TKI 维持治疗,17 例使用二代 TKI,2 例患者因个人意愿未使用 TKI 维持治

疗。至随访截止,23 例使用 TKI 维持治疗的患者中,11 例疗程 >3 年,5 例仍在服用 TKI 药物但随访未达 3 年。23 例 TKI 维持治疗患者中有 4 例复发(1 例移植后 3 个月分子学复发,调整使用 TKI 维持治疗后转为阴性;1 例患者移植后 24 个月骨髓复发,接受化疗后因感染死亡;1 例患者移植后 12 个月骨髓复发,将伊马替尼改为达沙替尼,效果不佳,后放弃治疗;1 例患者移植后 16 个月发生分子学复发,最终全面复发并死于感染)。2 例未使用 TKI 治疗的患者中,1 例于移植后 1 年失访,另 1 例已无病生存 8 年。

五、移植后 CNSL

25 例患者均接受鞘内注射化疗(甲氨蝶呤 20 mg+地塞米松 5 mg)预防 CNSL。1 例患者在移植前诊断为 CNSL,给予每周 2 次鞘内注射,复查脑脊液恢复正常,移植后未复发。25 例患者中,4 例发生移植后复发,但未发生 CNSL。

六、其他移植相关并发症

25 例患者中 10 例(40.0%)移植后发生出血性膀胱炎,经碱化尿液等对症治疗后好转。巨细胞病毒(CMV)血症 1 例(4.0%),带状疱疹病毒感染 3 例(12%),未发生 EB 病毒感染及移植后淋巴细胞增殖性疾病(PTLD)。17 例(68.0%)患者发生肺部感染,未发生间质性肺炎。

七、生存情况

截至 2022 年 6 月 6 日,中位随访时间 35(3~114)个月。20 例患者获得无病生存,4 例患者移植后复发(均为移植前 MRD 阳性)。移植后 1、2 年累积复发率(CIR)分别为 $(4.0 \pm 3.9)\%$ 、 $(14.5 \pm 7.9)\%$ 。3 例患者复发后死亡,1 例患者分子学复发后,经调整 TKI 药物再次获得持续完全缓解状态。至随访截止,5 例患者死亡(3 例死于原发病复发,2 例为非复发死亡),移植后 1、2 年非复发死亡率(NRM)分别为 $(4.0 \pm 3.9)\%$ 、 $(9.3 \pm 6.4)\%$ 。移植后 2 年 OS、DFS 率分别为 $(81.3 \pm 8.5)\%$ 、 $(77.1 \pm 9.1)\%$ 。OS 曲线和 DFS 曲线见图 1。移植前 MRD 阳性(8 例)、阴性(17 例)组移植后 2 年 OS 率分别为 $(60.0 \pm 8.2)\%$ 、 $(92.3 \pm 7.4)\%$ ($\chi^2=5.8, P=0.015$)。

25 例患者的一般资料和移植情况详见表 1。

讨 论

成人 Ph⁺ ALL 恶性程度较高,预后较差,易复发,长期生存率低^[10]。TKI 的问世显著改善预后^[11],第一代 TKI 伊马替尼及第二、三代 TKI(尼洛替尼、

达沙替尼、普纳替尼等)明显提高了 Ph⁺ALL 患者 CHR 率,但复发率仍较高,而且复发后再难再次获得 CR,从而失去移植机会。目前国内及国外指南仍推荐,有合适供者的患者在化疗+TKI 治疗获得

CR 后尽快行 allo-HSCT^[12],移植后进行 TKI 维持治疗^[13-14]。

本中心独特的 haplo-HDPSCT 移植模式具有以下特点:①以 ATG 为基础的非体外去 T 细胞外周血

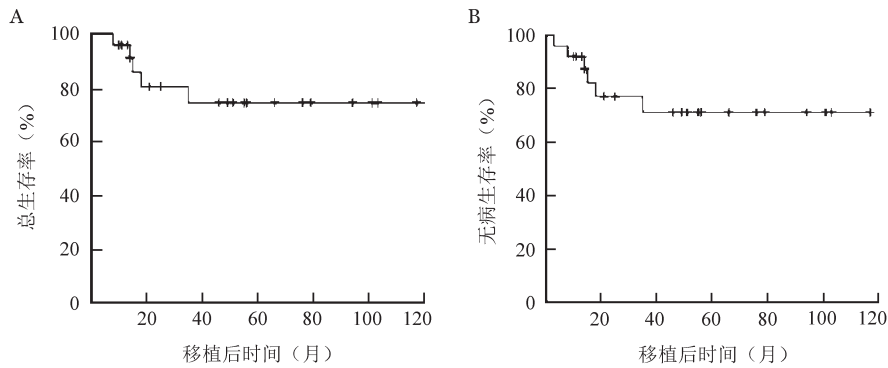


图1 25例成人Ph⁺急性淋巴细胞白血病患者单倍体相合高剂量非体外去T细胞外周血造血干细胞移植后总生存曲线(A)和无病生存曲线(B)

表1 25例行haplo-HDPSCT模式Ph⁺急性淋巴细胞白血病(ALL)患者的临床特征

例号	性别	年龄(岁)	疾病状态	供者	预处理方案	MNC输注量(×10 ⁸ /kg)	CD34 ⁺ 细胞输注量(×10 ⁶ /kg)	粒细胞植入时间(d)	血小板植入时间(d)	急性GVHD	慢性GVHD	移植后TKI	复发	OS期(月)
1	女	16	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	14.88	5.23	13	16	否	否	是	是	98
2	女	18	CR1	母亲	ABU/CY+ATG	19.40	7.24	17	18	是	是	否	否	119
3	女	16	CR1	母亲	ABU/CY+ATG	20.90	5.68	13	12	是	是	是	否	15(死亡)
4	女	28	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	20.40	10.20	13	14	是	是	是	否	102
5	女	24	CR1	母亲	ABU/CY+ATG	15.70	18.8	17	14	是	是	是	否	96
6	男	59	CR1	儿子	FAB+ATG	13.87	8.87	20	26	是	否	是	否	13
7	男	41	CR1	妹妹	FAB+ATG	11.96	5.77	17	24	是	否	是	否	8(死亡)
8	男	21	CR1	姐姐	ABU/CY+ATG	12.05	6.99	15	13	是	否	是	否	47
9	男	29	CR1	妹妹	ABU/CY+ATG	14.00	5.00	18	13	否	是	是	否	19
10	女	23	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	20.40	16.10	17	13	否	否	是	否	48
11	女	27	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	13.89	4.51	21	14	是	否	是	否	52
12	女	24	CR1	弟弟	ABU/CY+ATG	15.85	4.30	15	15	是	否	是	否	51
13	男	28	CR1	母亲	ABU/CY+ATG	10.44	5.21	18	33	否	否	是	否	43
14	男	21	≥CR2	母亲	ABU/CY+ATG	10.63	2.29	17	21	是	是	是	否	69
15	男	26	CR1	姐姐	ABU/CY+ATG	17.50	7.52	16	16	是	否	是	是	35(死亡)
16	男	36	CR1	妹妹	ABU/CY+ATG	14.86	8.43	23	33	否	是	是	否	67
17	女	16	≥CR2	父亲	ABU/CY+ATG	24.50	10.34	12	19	否	否	是	是	9(死亡)
18	男	24	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	13.30	3.60	13	13	否	是	是	否	9
19	男	42	CR1	姐姐	ABU/CY+ATG	14.20	8.00	16	14	是	是	是	否	21
20	男	50	CR1	儿子	ABU/CY+ATG	10.25	10.81	16	14	否	否	是	否	13
21	男	52	CR1	女儿	FAB+ATG	15.70	13.19	13	21	是	否	是	否	12
22	女	61	CR1	儿子	FAB+ATG	16.10	15.50	18	23	否	否	是	是	42(死亡)
23	女	28	CR1	父亲	ABU/CY+ATC	13.26	11.70	14	14	是	是	是	否	10
24	女	20	CR1	父亲	ABU/CY+ATG	16.76	5.60	14	11	是	是	是	否	10
25	女	46	CR1	弟弟	ABU/CY+ATG	22.38	13.43	18	12	是	否	否	否	3

注 haplo-HDPSCT:单倍体相合高剂量非体外去T细胞外周血造血干细胞移植;CR1:第1次完全缓解;CR2:第2次完全缓解;MNC:单个核细胞;TKI:酪氨酸激酶抑制剂;ABU:阿糖胞苷(Ara-C)+白消安(BU);CY:环磷酰胺;ATG:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白;FAB:氟达拉滨(FLU)+Ara-C+BU;OS:总生存

造血干细胞, $\text{MNC}(12 \sim 20) \times 10^8/\text{kg}$ 或 CD34^+ 细胞 $\geq 8 \times 10^6/\text{kg}$; ②在常规预防 GVHD 模式中加入 CD25 单克隆抗体及低剂量短程糖皮质激素的独特移植模式, 以期减少 GVHD 并加快造血与免疫重建、同时能很好地控制重度 GVHD 的发生, 加强的 GVHD 预防措施, 植入率高, 且有着较好的移植物抗白血病 (GVL) 作用, 感染发生率不高, GVHD 发生率并没有明显增加^[6-9]。通过回顾性分析 25 例在我中心接受 haplo-HDPSCT 的患者, 输注的外周血造血干细胞的 MNC 中位数为 $14.86 \times 10^8/\text{kg}$, 所有患者造血功能均获重建, 移植后 2 年 OS、DFS 率分别为 $(81.3 \pm 8.5)\%$ 、 $(77.1 \pm 9.1)\%$; 移植后 4 例复发, 移植后 1、2 年 CIR 分别为 $(4.0 \pm 3.9)\%$ 、 $(14.5 \pm 7.9)\%$, 均为移植前 MRD 阳性患者; 3 例患者复发后死亡, 1 例患者分子学复发后, 调整 TKI 后获得持续 CR。较高的生存率及较低的复发率, 可能输注的高剂量外周血造血干细胞有更强的 GVL 作用。Chang 等^[15]报道了 30 例 Ph^+ ALL 患者行 allo-HSCT (包括全相合移植 14 例, 无关供者移植 7 例, 单倍体移植 9 例), 并在移植后接受达沙替尼治疗, 3 年 OS、DFS 率分别为 76%、70.5%。意大利 2019 年发表的多中心研究^[16]纳入 441 例患者 (全相合移植 36%, 无关供者移植 46%, 单倍体移植 15%), 平均年龄 44 (18 ~ 70) 岁, 干细胞最普遍的来源是外周血 (70%)。82% 的患者是骨髓性移植 (全身放射治疗占 50%, 51% 基于 ATG), 移植后 40% (178/441) 的患者行 TKI 维持治疗, 移植 1、2、5 年的 OS 率分别为 69.6%、61.1%、50.3%, 无进展生存率分别为 60.2%、52.1%、43.7%。与 CR 但 MRD 阳性的患者相比, MRD 阴性患者的 5 年 CIR 较低 (19.5% 对 35.4%, $P=0.001$), 1、2、5 年 NRM 分别为 19.1%、20.7%、24.1%。Gao 等^[17]分析 47 例 Ph^+ ALL 患者 haplo-HSCT 的临床疗效, 中位 MNC 输注量为 $7.55 \times 10^8/\text{kg}$, 中位 CD34^+ 细胞输注量为 $4.92 \times 10^6/\text{kg}$, 移植后 2 年 OS 率为 63.8%, 急性 GVHD 累积发生率为 51.1%, 慢性 GVHD 的累积发生率为 21.3%, CIR 为 19.1%。但是, 高剂量移植模式在有着更强 GVL 作用的同时面临着 GVHD 的问题。本组 25 例患者中 16 例 (64.0%) 发生急性 GVHD, 其中 II ~ IV、III/IV 度急性 GVHD 累积发生率分别为 $(40.4 \pm 11.3)\%$ 、 $(4.8 \pm 4.6)\%$, 慢性 GVHD 的累积发生率为 $(44.0 \pm 9.9)\%$ 。本组病例急性 GVHD 发生率并未增高, 可能与我们在 GVHD 预防体系中加入抗 CD25 单克隆抗体^[18]和短程小剂量糖皮质激素有关; 在发生急性 GVHD 的患者中, 重度患者占比也

较低, 且发生部位以皮肤为主, 未出现因 GVHD 死亡病例, 疗效较为理想。

移植前患者疾病状态对预后具有重要影响, Nishiwaki 等^[19]回顾性研究显示: 移植前 MRD 阴性患者的 OS 明显优于与 MRD 阳性患者, 4 年 OS 率比分别为 67%、55% ($P=0.001$)。复发率分别为 19%、29% ($P=0.006$), 多因素分析显示 MRD 阳性是复发的重要危险因素。Spinelli 等^[20]研究结果显示: 在移植后 36 个月时, 移植前血液学缓解患者的 OS 率为 80%, 而 PCR-MRD 阳性患者为 49% ($P=0.17$), CIR 分别为 0%、46% ($P=0.027$); 移植后第 100 天 PCR-MRD 阴性患者的复发率显著低于 PCR 阳性患者 ($P=0.0006$)。而曹星玉等^[21]认为在移植前无论 MRD 是否阳性, Ph^+ ALL 患者移植结果相似, 采用标准预处理方案和加强预处理方案预后也相似, 提示即使 MRD 阳性也可采用标准预处理方案。本研究中, 8 例患者移植前 MRD 阳性, 17 例患者移植前阴性, 移植后 2 年的 OS 率分别为 $(60.0 \pm 8.2)\%$ 、 $(92.3 \pm 7.4)\%$, MRD 阴性患者较 MRD 阳性患者预后更好; 4 例复发的患者均为移植前 MRD 阳性, 尽管高剂量外周血干细胞可产生更强的 GVL 作用而减少复发, 但移植前 MRD 阴性患者可能具有更好的移植疗效。

多数研究认为移植后预防性应用 TKI 可改善 OS 和 DFS 并降低复发率^[22]。但选用何种 TKI、开始维持治疗的时机以及疗程尚无共识。Nanno 等^[23]在回顾性分析中, 评估 ponatinib 维持治疗对 Ph^+ ALL 患者 allo-HSCT 预后的影响, 结果显示 ponatinib 维持组 (9 例) 的 2 年 OS 率和无白血病生存 (LFS) 率优于非 ponatinib 组 (100% 对 70.5%, $P=0.10$; 100% 对 50.8%, $P=0.02$)。国内研究显示 allo-HSCT 后给予 TKI 维持治疗可显著提高疗效^[24-25]。欧洲血液和骨髓移植组织 (EBMT) 建议, 移植后无法检测 MRD 的患者应预防性应用 TKI, MRD 持续阴性 1 年后可停用 TKI。≥CR2 状态下接受移植的患者, 应持续应用 TKI, 除非无法耐受不良反应; 对伊马替尼耐药、有 ABL 激酶区突变和 CNSL 病史的患者, 推荐应用二代 TKI。Warraich 等^[13]发表的荟萃分析显示, TKI 可改善 CR1 患者 allo-HSCT 后 OS 且达沙替尼疗效优于伊马替尼 (尤其是对移植前 MRD 阳性的患者)。我中心对移植后的患者每月复查 1 次骨髓、Ph 染色、骨髓流式细胞术 MRD、BCR-ABL 基因, 1 年后每 3 个月一次, 随访 5 年, 以检测预示复发的信号, 在这些患者中, 早期 TKI 治疗干预。根据患者移植后的

耐受性和突变状态,使用敏感TKI进行预防性维持治疗。于移植后2个月,无特殊情况下,开始使用TKI维持治疗的有23例,取得较好疗效。由于Ph⁺ALL易导致CNS复发,如果不进行适当的CNS预防,在整个疾病过程中CNSL的发生率会超过50%。Porkka等^[26]研究发现达沙替尼在治疗颅内白血病方面具有很好的治疗潜力,对于伊马替尼中发生CNS复发的患者具有显著的临床疗效。研究显示,鞘内注射次数从8次增加到12次,可使Ph⁺ALL患者CNSL发生率降低到0^[27-28]。我中心移植后联合鞘内注射预防CNSL,通过给予鞘内注射甲氨蝶呤+地塞米松,每月1次连续12个月,维持治疗以达沙替尼等二代TKI为主,移植后未发生CNSL。

综上,我中心haplo-HDPSCT模式治疗Ph⁺ALL可获得良好的造血重建及较高的生存率,可能与较高的GVL作用、移植后更长时间的TKI药物预防应用以及移植后鞘内注射预防CNSL有关。本研究样本量有限,以上结论需要进一步验证。

利益冲突 本文所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐建丽:病例资料收集,数据分析,文章撰写;江明:研究设计及实施,文章审核;其他作者:参与临床病例管理

参考文献

- [1] 张广吉,弓晓媛,邱少伟,等.达沙替尼联合多药化疗方案治疗成人初诊Ph⁺急性淋巴细胞白血病:一项单中心前瞻性研究[J].中华血液学杂志,2021,42(2):109-115. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.004.
Zhang GJ, Gong XY, Qiu SW, et al. Dasatinib combined with multi-agent chemotherapy regimen in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a prospective study from a single center[J]. Chin J Hematol, 2021, 42(2): 109-115. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.02.004.
- [2] Benavente R, Cid F, Puga B, et al. Intensive chemotherapy with tyrosine kinase inhibitors in philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Rev Med Chil, 2021, 149(9): 1249-1257. DOI: 10.4067/S0034-98872021000901249.
- [3] El Fakih R, Jabbour E, Ravandi F, et al. Current paradigms in the management of Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in adults[J]. Am J Hematol, 2018, 93(2): 286-295. DOI: 10.1002/ajh.24926.
- [4] Abou Dalle I, Kantarjian HM, Short NJ, et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia at first relapse in the era of tyrosine kinase inhibitors[J]. Am J Hematol, 2019, 94(12): 1388-1395. DOI: 10.1002/ajh.25648.
- [5] Nanno S, Matsumoto K, Nakamae M, et al. Effect of prophylactic post-transplant ponatinib administration on outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(12): 813-819. DOI: 10.1016/j.clml.2020.07.005.
- [6] 薛文婧,江明,田猛,等.亲缘HLA单倍体相合非体外去T细胞外周血造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特征及危险因素分析[J].中华血液学杂志,2014,35(12):1100-1106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.012.
Xue WQ, Jiang M, Tian M, et al. Clinical features and risk factors analysis of acute graft-versus-host disease in patients with related HLA-haploidentical non T cell-depleted in vitro peripheral hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2014, 35(12): 1100-1106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.12.012.
- [7] Pang N, Duan X, Jiang M, et al. Reconstitution and clinical significance of T cell subsets in the early stage after related HLA-mismatched peripheral blood hematopoietic SCT without T-cell depletion in vitro[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(8): 8892-8901.
- [8] Yuan H, Chen G, Xu J, et al. Incidence of late-onset hemorrhagic cystitis and its effect on PFS in acute leukemia patients after haplo-PBSCT: The 5-year single-center data[J]. Front Oncol, 2022, 12: 913802. DOI: 10.3389/fonc.2022.913802.
- [9] Xu JL, Miao WY, Yuan HL, et al. Unique reduced-intensity conditioning haploidentical peripheral blood stem cell transplantation protocol for patients with hematologic malignancy[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(5): 331. e1-331. DOI: 10.1016/j.jct.2023.02.005.
- [10] Takeuchi J, Kyo T, Naito K, et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study[J]. Leukemia, 2002, 16(7): 1259-1266. DOI: 10.1038/sj.leu.2402526.
- [11] 杨嫻,王利.27例成人Ph染色体阳性急性淋巴细胞白血病的临床分析[J].重庆医学,2015,29:4048-4050. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.006.
Yang Y, Wang L. Clinical analysis of 27 patients with philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia[J]. Chongqing Medicine, 2015, 29: 4048-4050. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2015.29.006.
- [12] 杨飞,蔡文治,黄晓雯,等.接受造血干细胞移植的Ph⁺急性淋巴细胞白血病一线应用国产达沙替尼与伊马替尼的疗效比较[J].中华血液学杂志,2018,39(8):661-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.010.
Yang F, Cai WZ, Huang XW, et al. Comparison of efficacy of first-line administration of generic dasatinib or imatinib in patients with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia treated by hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol, 2018, 39(8): 661-667. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.08.010.
- [13] Warraich Z, Tenneti P, Thai T, et al. Relapse prevention with tyrosine kinase inhibitors after allogeneic transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a systematic review[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(3): e55-e64. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.09.022.

- [14] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组. 中国成人急性淋巴细胞白血病诊断与治疗指南(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- Hematology Oncology Committee, Chinese Anti-Cancer Association; Leukemia & Lymphoma Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of adult acute lymphoblastic leukemia (2021) [J]. Chin J Hematol, 2021, 42 (9): 705-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.09.001.
- [15] Chang J, Douer D, Aldoss I, et al. Combination chemotherapy plus dasatinib leads to comparable overall survival and relapse-free survival rates as allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer Med, 2019, 8 (6): 2832-2839. DOI: 10.1002/cam4.2153.
- [16] Candoni A, Rambaldi A, Fanin R, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors: a registry-based study of the Italian Blood and Marrow Transplantation Society (GITMO) [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25 (12): 2388-2397. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.037.
- [17] Gao L, Zhang C, Gao L, et al. Favorable outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: a multi-center study in Southwest China [J]. J Hematol Oncol, 2015, 8: 90. DOI: 10.1186/s13045-015-0186-5.
- [18] Mo XD, Hong SD, Zhao YL, et al. Basiliximab for steroid-refractory acute graft-versus-host disease: A real-world analysis [J]. Am J Hematol, 2022, 97 (4): 458-469. DOI: 10.1002/ajh.26475.
- [19] Nishiwaki S, Imai K, Mizuta S, et al. Impact of MRD and TKI on allogeneic hematopoietic cell transplantation for Ph⁺ ALL: a study from the adult ALL WG of the JSHCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(1): 43-50. DOI: 10.1038/bmt.2015.217.
- [20] Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia [J]. Haematologica, 2007, 92 (5): 612-618. DOI: 10.3324/haematol.10965.
- [21] 曹星玉, 马薇, 张薇, 等. 酪氨酸激酶抑制剂时代完全缓解状态下 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 564-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.006.
- Cao XY, Ma W, Zhang W, et al. Prognostic analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in complete remission in the era of tyrosine kinase inhibitors [J]. Chin J Hematol, 2020, 41 (7): 564-569. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.006.
- [22] Giebel S, Czyz A, Ottmann O, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: A position statement of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Cancer, 2016, 122 (19): 2941-2951. DOI: 10.1002/cncr.30130.
- [23] Nanno S, Matsumoto K, Nakamae M, et al. Effect of prophylactic post-transplant ponatinib administration on outcomes in patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20 (12): 813-819. DOI: 10.1016/j.clml.2020.07.005.
- [24] 陈明, 马骁, 姚建新, 等. Ph⁺ ALL 患者异基因造血干细胞移植后酪氨酸激酶抑制剂维持治疗的疗效评估[J]. 中国血液流变学杂志, 2020, 30(3): 298-303. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2020.03.007.
- Chen M, Ma X, Yao JX, et al. Administration of TKI maintenance after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Ph⁺ ALL patients [J]. Chinese Journal of Hemorheology, 2020, 30(3): 298-303. DOI: 10.3969/j.issn.1009-881X.2020.03.007.
- [25] 刘欣慰, 李欣妍, 郑晓燕, 等. TKI 维持治疗对 Ph+ALL 移植后疗效影响的临床研究[J]. 医学理论与实践, 2022, 35(6): 920-922. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.06.006.
- Liu XW, Li XY, Zheng XY, et al. Effects of TKI maintenance therapy on the efficacy of Ph Chromosome positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation [J]. The Journal of Medical Theory and Practice, 2022, 35 (6): 920-922. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.06.006.
- [26] Porkka K, Koskenvesa P, Lundán T, et al. Dasatinib crosses the blood-brain barrier and is an efficient therapy for central nervous system Philadelphia chromosome-positive leukemia [J]. Blood, 2008, 112(4): 1005-1012. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140665.
- [27] Paul S, Sasaki K, Savoy JM, et al. Title: 12 versus 8 prophylactic intrathecal (IT) chemotherapy administration decrease incidence of central nervous system (CNS) relapse in patients (pts) with newly diagnosed philadelphia (Ph)-positive acute lymphocytic leukemia (ALL) [J]. Blood, 2019, 134 (Supplement_1): 3810. DOI: 10.1182/blood-2019-130284.
- [28] Rausch CR, Jabbour EJ, Kantarjian HM, et al. Optimizing the use of the hyperCVAD regimen: clinical vignettes and practical management [J]. Cancer, 2020, 126 (6): 1152-1160. DOI: 10.1002/cncr.32606.

(收稿日期: 2024-04-11)

(本文编辑: 徐茂强)