

CART 序贯二次异基因造血干细胞移植 治疗移植后复发急性 B 淋巴细胞白血病 41 例临床分析

曹星玉¹ 邱丽媛² 张建平¹ 熊敏¹ 赵艳丽¹ 卢岳¹ 周葭蕤¹ 魏志杰¹ 孙瑞娟¹
刘德琰¹ 张弦³ 杨君芳³ 陆佩华³

¹河北燕达陆道培医院造血干细胞移植科,廊坊 065201;²河北燕达陆道培医院细胞冻存室,廊坊 065201;³河北燕达陆道培医院血液科,廊坊 065201

通信作者:曹星玉,Email:caoxingyu2020@sina.com

【摘要】 目的 观察嵌合抗原受体 T 细胞(CART)序贯二次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗移植后复发急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)的疗效。**方法** 回顾性分析 2015 年 10 月至 2020 年 6 月在河北燕达陆道培医院接受二次 allo-HSCT 的 41 例 B-ALL 患者的临床资料,入选患者均为移植后骨髓形态学或髓外复发且二次移植前接受 CART 治疗。**结果** 全部 41 例患者中男 21 例、女 20 例,二次移植时中位年龄为 16(3~46)岁。移植后骨髓复发 31 例(75.6%)、髓外复发 5 例(12.2%)、骨髓和髓外复发 5 例(12.2%)。复发后接受 CD19-CART 治疗 35 例(85.4%)、CD22-CART 治疗 2 例(4.9%)、CD19-CART 联合 CD22-CART 治疗 4 例(9.8%)。二次移植后预期 3 年总生存(OS)率为 48.9%(95% CI 23.0%~70.6%)、无白血病生存(LFS)率为 41.8%(95% CI 17.3%~64.9%),累积复发率(RI)为 8.8%(95% CI 2.9%~26.4%),非复发相关死亡率(NRM)为 51.1%(95% CI 31.2%~83.6%)。首次移植后复发时间≤6 个月组(10 例)二次移植后 1 年 OS 率低于复发时间>6 个月组(31 例)[45.0%(95% CI 12.7%~73.5%)对 75.0%(95% CI 51.4%~88.8%), $P=0.017$]。**结论** CART 序贯二次 allo-HSCT 可使部分造血干细胞移植后复发 B-ALL 患者获得长生存,但 NRM 较高,移植方案有待进一步改进。

【关键词】 白血病,B 淋巴细胞,急性; 造血干细胞移植; 复发; 嵌合抗原受体 T 细胞

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.009

CART therapy followed by allo- HSCT for patients with B- cell acute lymphoblastic leukemia relapsing after the first hematopoietic stem cell transplantation

Cao Xingyu¹, Qiu Liyuan², Zhang Jianping¹, Xiong Min¹, Zhao Yanli¹, Lu Yue¹, Zhou Jiarui¹, Wei Zhijie¹, Sun Ruijuan¹, Liu Deyan¹, Zhang Xian³, Yang Junfang³, Lu Peihua³

¹Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China; ²Cryopreservation Department, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China;

³Department of Hematology, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China

Corresponding author: Cao Xingyu, Email: caoxingyu2020@sina.com

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy of chimeric antigen receptor T-cell (CART) treatment followed by a second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in patients with B- cell acute lymphoblastic leukemia (ALL) who relapsed following the first HSCT. **Methods** Retrospective analysis of the clinical characteristics and prognosis of 41 patients with B-cell ALL who received a second allo-HSCT from October 2015 to June 2020 in Hebei Yanda Lu Daopei Hospital. After the first HSCT, all patients received CD19-CART, or CD22-CART treatment following a relapse of bone marrow morphology or extramedullary leukemia. **Results** A total of 41 patients (male, 21; female, 20) were included in this study. The median age at the second HSCT was 16 (3 - 46) years. There were 31 cases of bone marrow recurrence (75.6%), 5 cases of extramedullary recurrence (12.2%), and 5 cases of bone marrow and extramedullary recurrences (12.2%). After relapse, 35 patients (85.4%) received CD19-CART treatment, 2 patients received CD22-CART treatment (4.9%), and 4 patients received CD19-CART and CD22-CART treatments (9.8%). The expected 3-year overall survival (OS), leukemia-free survival,

cumulative relapse incidence, and non-relapse mortality (NRM) of patients after the second HSCT were 48.9% (95% CI 23.0% - 70.6%), 41.8% (95% CI 17.3% - 64.9%), 8.8% (95% CI 2.9% - 26.4%), and 51.1% (95% CI 31.2% - 83.6%), respectively. The 1-year OS of patients who relapsed ≤ 6 months and > 6 months after the first HSCT were 45.0% (95% CI 12.7% - 73.5%) and 75.0% (95% CI 51.4% - 88.8%) ($P = 0.017$), respectively. **Conclusion** CART bridging in the second HSCT enables some B-cell ALL patients who relapsed after the first HSCT to achieve long-term survival. However, because of the high NRM, further modifications could help improve the outcome.

【Key words】 Leukemia, B- cell lymphoblastic, acute; Hematopoietic stem cell transplantation; Relapse; Chimeric antigen receptor T-cell

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.04.009

急性 B 淋巴细胞白血病(B-ALL)造血干细胞移植后复发的治疗包括姑息治疗、减免疫抑制剂、干扰素、化疗、供者淋巴细胞输注(DLI)或供者造血干细胞输注(DSI)、Blinatumomab 单抗、二次造血干细胞移植等^[1-5], 尽管如此首次移植后复发患者的长期生存率仍低至 30.5%^[6], 嵌合抗原受体 T 细胞(CART)治疗复发难治 B-ALL 的缓解率可达 93%^[6]。本中心采用 CART 续贯二次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗 41 例首次移植后复发的 B-ALL 患者, 报告如下。

病例与方法

1. 病例: 本回顾性研究纳入 2015 年 10 月至 2020 年 6 月期间在河北燕达陆道培医院接受二次 allo-HSCT 的 41 例 B-ALL 患者, 符合以下条件: ①首次造血干细胞移植后形态学和(或)髓外复发; ②二次移植前接受 CD19-CART 或 CD22-CART 治疗。首次移植后仅微小残留病(MRD)水平复发的患者不纳入本研究。MRD 监测通过定量 PCR 检测白血病相关融合基因和采用多参数流式细胞术检测白血病相关免疫表型(LAIP)。相关融合基因水平 $> 0.0000\%$ 定义为阳性; LAIP $> 0.01\%$ 定义为阳性。

2. 首次造血干细胞移植资料和 CART 治疗方案: 首次造血干细胞移植中 40 例为 allo-HSCT, 另 1 例为自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。患者复发后接受化疗、放疗、手术、酪氨酸激酶抑制剂(TKI)、DLI/DSI 等治疗。所有患者均给予靶向 CD19 或 CD22 的 CART 治疗。流式细胞术检测白血病细胞为 CD19^{dim}或 CD19 不表达以及既往 CD19 CART 治疗无效的患者选择 CD22-CART, 其余患者选择 CD19-CART。CART 细胞来源: 当患者外周血原始+幼稚淋巴细胞 $< 30\%$ 或首次移植供者细胞无法获得或患者有活动性 GVHD 时, 首选自体外周血单个核细胞; 其他情况选择异基因供者单采外周血

单个核细胞。CART 治疗前预处理采用以氟达拉滨(Flu)和环磷酰胺(Cy)为主的 FC 方案。

3. 二次 allo-HSCT 预处理方案: HLA 配型采用高分辨配型 A、B、C、DR、DQ10 个基因位点。预处理方案采用以全身放疗(TBI)、白消安(Bu)或美法仑(Mel)为基础的方案。标准 TBI/Cy 方案: 阿糖胞苷(Ara-C) $3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -10 、 -9 d; TBI 总剂量分别为 750、1000 或 1200 cGy(分次照射); Cy $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -5 、 -4 d; 司莫司汀 250 mg/m^2 口服, -3 d。标准 Bu/Cy 方案: Ara-C $3 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -11 、 -10 d; Bu 0.8 mg/kg , 每 6 h 1 次静脉滴注, $-9 \sim -6$ d; Cy $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -5 、 -4 d; 司莫司汀 250 mg/m^2 口服, -3 d。Flu/Mel 方案: Flu $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5$ d 静脉滴注; Mel $140 \text{ mg/m}^2 \times 1$ d 静脉滴注。患者接受 G-CSF 动员的骨髓+外周血干细胞或 G-CSF 动员的外周血干细胞。

4. GVHD 的预防: 预处理方案均给予抗胸腺细胞球蛋白(ATG): 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)总量 5 mg/kg 或 7.5 mg/kg , 抗人 T 细胞免疫球蛋白(ATG-Fresenius S)总量 20 mg/kg , 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白总量 80 mg/kg 。采用环孢素 A(CsA)/他克莫司(FK506)、霉酚酸酯(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防 GVHD。从预处理前 9 d 开始给予 CsA(初始剂量 1.25 mg/kg , 每 12 h 静脉滴注 1 次)或他克莫司(初始剂量为 0.015 mg/kg , 静脉滴注, 维持 24 h), 根据血药浓度调节剂量。MTX 给药方案: 15 mg/m^2 , $+1$ d; 10 mg/m^2 , $+3$ 、 $+6$ 、 $+11$ d 分别静脉滴注给药。

5. 相关诊断标准和定义: 中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 连续 3 d 定义为粒细胞植活, PLT $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 连续 7 d 且脱离血小板输注为血小板植活。急性 GVHD 按照 Glucksberg 分度。慢性 GVHD 按照传统分为局限型(50% 以下的皮肤面积受累或仅有肝脏受累)和广泛型慢性 GVHD(累及任何其他器官, 50% 以上皮肤受累或肝硬化)。移

植相关血栓性微血管病(TA-TMA)诊断标准采用文献[7]标准。无白血病生存(LFS)、总生存(OS)、累积复发率(RI)、非复发死亡率(NRM)均从二次移植造血干细胞输注日开始计算。复发定义为完全缓解(CR)后再次出现骨髓白血病细胞>5%或发生髓外白血病。NRM定义为因非复发或非疾病进展原因造成的死亡发生率。

6. 随访:随访截止日期为2020年9月1日。随访资料来自门诊、住院病历及电话随访。

7. 统计学处理:采用NCSS12进行统计学分析。OS和LFS采用Kaplan-Meier分析方法,并进行Log-rank检验。RI和NRM进行累积发生率的竞争风险分析,采用Gray's检验。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及首次移植情况:全部41例患者中男21例,女20例。起病时中位WBC为 $25.5(2.7 \sim 404.0) \times 10^9/L$ 。融合基因阳性18例(43.9%),包括BCR-ABL1 8例(19.5%),E2A-HLF 2例(4.9%),E2A-PBX1 5例(12.2%),ETV6-RUNX1 2例(4.9%),NUP214-ABL1 1例(2.4%);融合基因阴性23例(56.1%)。首次移植时中位年龄为14(3~45)岁。7例(17.1%)患者在首次移植前接受了CART治疗(5例为CD19-CART,2例不详)。同胞相合供者移植8例(19.5%),非血缘供者移植3例(7.3%),亲缘单倍型供者移植28例(68.3%),自体造血干细胞移植1例(2.4%),非血缘脐血干细胞移植1例(2.4%)。首次移植前疾病状态:第1、2、3次CR(CR₁、CR₂、CR₃)分别为26例(63.4%)、12例(29.3%)、1例(2.4%),未缓解(NR)2例(4.9%)。首次移植距诊断中位时间为244(137~2282)d。首次移植采用的预处理方案分别为Bu/Cy 32例(78.1%)、TBI/Cy 8例(19.5%)、BEAM方案1例(2.4%)。患者形态学复发中位时间为首次移植后264(81~2498)d。骨髓复发31例(75.6%)、髓外复发5例(12.2%)、骨髓复发+髓外复发5例(12.2%)。累及骨髓复发患者骨髓中位原始+幼稚淋巴细胞比例为66%(8%~96%)。在接受CART治疗前33例(80.5%)接受了化疗,4例(9.8%)接受TKI等靶向药物治疗,3例(7.3%)接受局部放疗,1例(2.4%)接受手术治疗,5例(12.2%)接受DLI/DSI治疗,4例(9.8%)接受干扰素等细胞因子治疗。

2. CART治疗情况:41例患者均接受了CART

治疗,CART治疗前的骨髓肿瘤负荷中位数为12.5%(0.01%~95.5%),其中6例骨髓原始+幼稚淋巴细胞<5%,但有髓外病灶。35例(85.4%)患者接受CR19-CART、2例(4.9%)患者接受CD22-CART、4例(9.8%)患者接受CD19-CART+CD22-CART治疗。CART细胞来源于自体细胞17例(41.5%),来源于异基因细胞(首次移植供者细胞)11例(26.8%),来源不详13例(31.7%)。患者接受了中位1(1~5)次的CART治疗。接受CART治疗后36例(87.8%)获得了CR且MRD阴性,3例(7.3%)获得CR但MRD阳性,2例(4.9%)NR。在CART治疗后1例MRD阳性患者给予达雷妥尤单抗联合VDLP方案化疗后获得MRD阴性;另2例MRD阳性患者则直接进行二次移植。2例NR患者中1例为多发髓外和中枢神经系统白血病,经CART治疗后髓外病变消失,而脑脊液仍见白血病细胞,给予鞘注化疗后转阴;另1例给予达雷妥尤单抗后获得MRD阴性。

3. 二次移植情况:全部41例患者二次移植均为allo-HSCT。二次移植前中位病程为775(357~3488)d,二次移植距首次移植中位时间为484(201~2786)d,二次移植距末次CART治疗中位时间为66(35~251)d。全部41例患者二次移植的预处理方案均不同于首次移植(表1)。二次移植输注单个核细胞(MNC)数为 $(4.5 \pm 10.8) \times 10^8/kg$,CD34⁺细胞数为 $(2.0 \pm 5.4) \times 10^6/kg$,CD3⁺细胞数为 $(1.3 \pm 2.2) \times 10^8/kg$ 。其他相关临床资料详见表1。

4. 二次移植的结果:41例患者粒细胞均植活,中位植活时间为14(8~26)d,移植后30d粒细胞植入率为100%。3例患者早期死亡,血小板植活时间不能评估,其余38例患者血小板中位植活时间为14.5(6~108)d,移植后90d血小板植入率为97.4%。移植后100d内Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD的发生率为48.8%(95%CI 35.7%~66.8%),Ⅲ~Ⅳ度急性GVHD发生率为4.9%(95%CI 1.3%~18.9%)。移植后1年慢性GVHD发生率为42.3%(95%CI 27.5%~65.1%),广泛型慢性GVHD发生率为30.1%(95%CI 17.1%~52.8%)。

二次移植后预期1年OS率为67.1%(95%CI 46.4%~81.2%),LFS率为61.0%(95%CI 40.4%~76.3%),RI为8.8%(95%CI 2.9%~26.4%),NRM为32.9%(95%CI 19.4%~56.0%);预期3年OS率为48.9%(95%CI 23.0%~70.6%),LFS率为41.8%(95%CI 17.3%~64.9%),RI为8.8%(95%CI

表 1 41 例移植后复发急性 B 淋巴细胞白血病患者二次移植资料

指标	结果
性别[例(%)]	
男	21(51.2)
女	20(48.8)
二次移植时年龄[岁, M(范围)]	16(3~46)
更换供者[例(%)]	
是	41(100)
否	0(0)
供者类型[例(%)]	
同胞相合	1(2.4)
非血缘	5(12.2)
亲缘单倍型	35(85.4)
移植前疾病状态[例(%)]	
CR	41(100)
NR	0(0)
移植前 MRD [例(%)]	
阴性	39(95.1)
阳性	2(4.9)
供受者 ABO 血型[例(%)]	
相合	19(46.3)
主要不合	8(19.5)
次要不合	10(24.4)
主次均不合	4(9.76)
移植预处理方案[例(%)]	
以 Bu 为基础	8(19.5)
以 TBI 为基础	32(78.1)
以 Mel 为基础	1(2.4)
预处理方案转换(首次移植→二次移植)[例(%)]	
Bu→TBI	31(75.6)
Mel→TBI	1(2.4)
TBI→Bu	8(19.5)
Bu→Mel	1(2.4)
造血干细胞来源[例(%)]	
骨髓+外周血	36(87.8)
外周血	5(12.2)
抗胸腺细胞球蛋白种类[例(%)]	
抗人 T 细胞猪免疫球蛋白	4(9.8)
兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)	22(53.7)
抗人 T 细胞兔免疫球蛋白(ATG-Fresenius S)	15(36.5)
二次移植后预防性 DLI/DSI[例(%)]	
是	4(9.8)
否	37(90.2)

注: CR: 完全缓解; NR: 未缓解; MRD: 微小残留病; Bu: 白消安; TBI: 全身照射; Mel: 美法仑; DLI: 供者淋巴细胞输注; DSI: 供者外周血干细胞输注

2.9%~26.4%), NRM 为 51.1% (95% CI 31.2%~83.6%)。生存曲线见图 1。移植后 3 例患者复发(1 例再次行 CART 治疗, 获得持续 CR; 1 例 DLI 治疗后获得 MRD 阴性, 但死于急性 GVHD; 1 例给予达沙替尼治疗, 目前带病生存)。

单因素分析显示, 影响预后的是首次移植后复发采用的 CART 细胞来源和首次移植后复发时间(表 2)。其中自体细胞来源组(17 例)和异基因细胞来源组(11 例)的 1 年 OS 率分别为 87.5% (95% CI 58.6%~96.7%)、36.4% (95% CI 7.2%~67.7%) ($P=0.006$), 1 年 LFS 率分别为 81.3% (95% CI 52.5%~93.5%)、36.4% (95% CI 7.2%~67.7%) ($P=0.017$), 1 年 NRM 分别为 24.2% (95% CI 10.5%~55.9%)、53.9% (95% CI 29.3%~99.0%) ($P=0.022$)。与首次移植后复发时间 > 6 个月组(31 例)比较, 复发时间 ≤ 6 个月组(10 例)二次移植后预期 1 年 OS 率、LFS 率均较低[OS: 45.0% (95% CI 12.7%~73.5%) 对 75.0% (95% CI 51.4%~88.8%), $P=0.017$; LFS: 22.5% (95% CI 1.35%~59.6%) 对 71.7% (95% CI 47.4%~86.2%), $P=0.004$], NRM 较高[55.0% (95% CI 29.6%~100%) 对 24.5% (95% CI 11.6%~51.7%), $P=0.022$]。

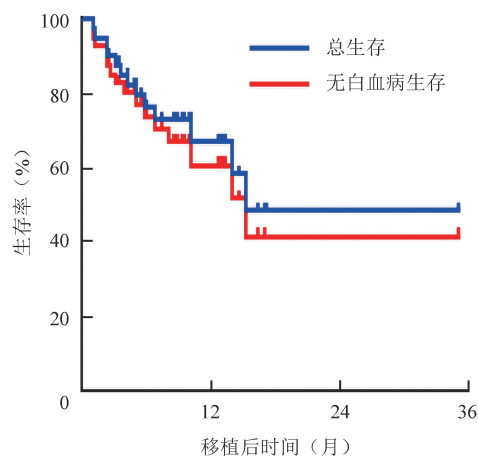


图 1 41 例移植后复发急性 B 淋巴细胞白血病患者 CART 序贯二次异基因造血干细胞移植后生存曲线

5. 并发症: 二次移植后 100 d 内巨细胞病毒 (CMV) 血症发生率为 70.9% (95% CI 58.3%~86.4%), Epstein-Barr 病毒 (EBV) 血症发生率为 22.2% (95% CI 12.5%~39.5%)。3 例患者二次移植后发生淋巴增殖性疾病 (PTLD), 移植后 1 年 PTLD 累积发生率为 7.3% (95% CI 2.5%~21.8%)。移植后 1 年 TA-TMA 累积发生率为 18.2% (95% CI 9.2%~35.8%), 移植后 3 年 TA-TMA 累积发生率为 27.4% (95% CI 13.2%~56.8%)。

6. 死亡相关情况: 至随访截止共 13 例患者死亡, 中位死亡时间为二次移植后 129 (33~456) d。死亡原因: GVHD 5 例 (38.5%), TA-TMA 4 例 (30.8%), 感染 4 例 (30.8%)。

表 2 移植后复发 B-ALL 患者二次 allo-HSCT 预后影响因素的单因素分析(P 值)

因素	OS	LFS	RI	NRM
二次移植时年龄(≤ 14 岁, > 14 岁)	0.679	0.616	0.490	0.680
性别(男,女)	0.712	0.743	0.081	0.712
首次移植复发后治疗(化疗+CART,CART)	0.679	0.465	0.391	0.677
首次移植后 CART 种类(CD19,CD22,CD19+CD22)	0.675	0.712	0.423	0.689
首次移植后 CART 细胞来源(自体,异基因)	0.006	0.017	0.993	0.022
首次移植后复发时间(≤ 6 个月, > 6 个月)	0.017	0.004	0.060	0.022
二次移植预处理方案(TBI,Bu)	0.120	0.243	0.626	0.445
二次移植后 DLI/DSI(有,无)	0.349	0.419	0.203	0.349
二次移植和首次移植间隔时间(≤ 12 个月, > 12 个月)	0.677	0.997	0.230	0.681

注:B-ALL:急性B淋巴细胞白血病;CART:嵌合抗原受体T细胞;TBI:全身照射;Bu:白消安;DLI:供者淋巴细胞输注;DSI:供者外周血干细胞输注;OS:总生存;LFS:无白血病生存;RI:累积复发率;NRM:非复发死亡率

讨 论

B-ALL 移植后复发的治疗包括姑息治疗、减免疫抑制剂、干扰素、化疗、DLI/DSI、blinatumomab 单抗和二次移植等。干扰素仅用于移植后 MRD 阳性患者^[1]。Collins 等^[8]报道,44 例移植后血液学复发的 ALL 患者接受 DLI 或化疗序贯 DLI,3 年 OS 率仅为 13%。一项 II 期临床试验结果显示,采用 blinatumomab 单抗治疗 64 例 allo-HSCT 后复发的 Ph 阴性 B-ALL 患者,45% 的患者在接受 2 个周期治疗后获得 CR,1 年 OS 率为 36%,3 年 OS 率为 18%^[4]。Hua 等^[9]对移植后复发的 B-ALL 患者分别采用 CART 和 DLI 治疗,MRD 阴性 CR 率分别为 61.5% 和 13.3% ($P = 0.02$),中位缓解时间分别为 8 (3~25) 个月和 4.4 (1~25) 个月 ($P = 0.026$),OS 时间分别为 9.5 (3~25) 个月和 5.5 (1~25) 个月 ($P = 0.030$)。因此 CART 治疗虽然使移植后复发 B-ALL 患者获得高缓解率,但大部分患者难以维持长期疗效。来自于 EBMT 的长期随访资料显示,120 例首次移植后复发 ALL 患者行二次移植治疗,预期 10 年 OS 率为 (5 $\pm$ 3)%、LFS 率为 (4 $\pm$ 2)%、RI 为 (60 $\pm$ 5)%、NRM 为 (36 $\pm$ 5)%^[10],因此既往模式 B-ALL 二次移植的长生存率不理想,且复发率较高。

本研究 41 例 B-ALL 患者二次 allo-HSCT 后预期 3 年 OS 率、LFS 率、RI、NRM 分别为 48.9% (95% CI 23.0%~70.6%)、41.8% (95% CI 17.3%~64.9%)、8.8% (95% CI 2.9%~26.4%)、51.1% (95% CI 31.2%~83.6%),显示部分患者通过 CART 序贯二次移植获得了长期生存,但 RI 低而 NRM 高,提示可能需要降低二次移植的预处理强度而改善生存。

本研究在 NRM 中排在前三位的死亡原因分别为 GVHD、TA-TMA 和感染。来自 CIBMTR 的资料

显示,23 665 例首次 allo-HSCT 的患者,TA-TMA 中位发生时间为移植后 3 (1.5~6.5) 个月,移植后 1、3 年的 TA-TMA 的累积发生率分别为 2%、3%,TA-TMA 与高死亡率相关 ($HR = 3.1$, 95% CI 2.8~16.3),多因素分析显示,采用 ATG/Alemtuzumab 单抗 ($HR = 0.69$, 95% CI 0.56~0.85)、减低强度/非清髓预处理方案 ($HR = 0.73$, 95% CI 0.59~0.90) 可降低 TA-TMA 的发生^[11],既往接受过移植是 TA-TMA 的高危因素^[12]。Shaw 等^[13]采用减低强度预处理的二次移植治疗 71 例移植后复发儿童患者 (包括 ALL 患者 14 例),移植后 2 年的 OS 率为 28%,移植相关死亡率 (TRM) 为 27%。采用 CART 治疗可以获得更深度的缓解,为减低预处理强度创造了条件,从而减少血管损伤,有助于降低 TA-TMA 的发生率。

关于二次移植是否需要更换供者的问题,尽管在一些研究中未显示更换供者获益^[14-15],但这些研究没有对二次移植供者的 HLA 匹配情况进行具体分析。在 Imus 等^[16]的研究中,将恶性血液肿瘤患者根据二次移植供者 HLA 配型情况分为没有新的单倍型和有新的单倍型两组,两组中位生存时间分别为 552 d 和未达到 ($P = 0.02$) (没有新的单倍型指二次移植采用同胞或非血缘全合移植、1~2 个等位基因不匹配的脐带血移植、二次和一次移植均采用亲缘单倍型供者且两个供者间具有相同的单倍型;有新的单倍型指一次移植为同胞或非血缘全合移植而二次移植采用亲缘单倍型移植、二次和一次移植均采用亲缘单倍型供者但两个供者间没有相同的单倍型)。理论上二次移植更换供者有可能克服首次移植时的 HLA 染色体区域的染色体杂合性缺失 (HLA-loss),有可能 NK 细胞 iKIR 受体不匹配,一次移植采用全合供者而二次移植采用亲缘单倍型供者可以增加 HLA 不相合的程度,从而最终增加移植物抗白血病效应 (GVL),因此本组病例二次移植均

更换了供者。

Eapen 等^[15]的研究显示首次同胞相合供者移植后复发,在二次移植时患者 ≤ 20 岁、首次移植后超过 6 个月复发、在 CR 状态下行二次移植是二次移植预后的良好因素。本研究因受病例数的限制,未行多因素分析。单因素分析显示,其中首次移植后复发时间 ≤ 6 个月、 > 6 个月两组患者的 1 年 OS 率分别为 45.0% (95% CI 12.7% ~ 73.5%)、75.0% (95% CI 51.4% ~ 88.8%) ($P = 0.017$), 1 年 LFS 率分别为 22.5% (95% CI 1.35% ~ 59.6%)、71.7% (95% CI 47.4% ~ 86.2%), 1 年 NRM 分别为 55.0% (95% CI 29.6% ~ 100%)、24.5% (95% CI 11.6% ~ 51.7%)。另外采用自体细胞来源 CART 组比采用异基因细胞来源 CART 组具有更好的 OS 和 LFS、更低的 NRM,而两组间 RI 差异无统计学意义,可能与高肿瘤负荷患者往往采用异基因 CART 和异基因 CART 引起的细胞因子风暴或 GVHD 风险可能大于自体 CART,从而加重组织损伤等原因有关,但需要进一步增加样本量和做多因素分析等来证实。而二次移植时年龄、性别、首次移植后复发仅接受 CART 治疗或者化疗联合 CART 治疗、二次移植采用 TBI 或 Bu 预处理方案、二次移植后是否给予 DLI/DSI、二次移植和首次移植时间是否超过 1 年均与预后无关。

本组病例结果显示,CART 序贯二次 allo-HSCT 可使部分造血干细胞移植后复发 B-ALL 患者获得长生存,但 NRM 较高,移植方案有待进一步改进。

参考文献

- [1] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Interferon- α salvage treatment is effective for patients with acute leukemia/myelodysplastic syndrome with unsatisfactory response to minimal residual disease- directed donor lymphocyte infusion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Front Med, 2019, 13 (2): 238-249. DOI: 10.1007/s11684-017-0599-3.
- [2] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Interferon- α : a potentially effective treatment for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21 (11): 1939- 1947. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.06.014.
- [3] Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T, et al. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (2): 201- 208. DOI: 10.1038/bmt.2016.224.
- [4] Stein AS, Kantarjian H, Gökbüget N, et al. Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25 (8): 1498- 1504. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.04.010.
- [5] Nagler A, Labopin M, Dholaria B, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukaemia: a study on behalf of the Acute Leukaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. Br J Haematol, 2019, 186 (5): 767- 776. DOI: 10.1111/bjh.15973.
- [6] Zhang X, Lu XA, Yang JF, et al. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T-cell therapy in 110 patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia with high-risk features [J]. Blood Adv, 2020, 4 (10): 2325- 2338. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001466.
- [7] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: Diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi- system endothelial injury [J]. Blood Rev, 2015, 29(3): 191-204. DOI: 10.1016/j.blre.2014.11.001.
- [8] Collins Jr RH, Goldstein S, Giralt S, et al. Donor leukocyte infusions in acute lymphocytic leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 26 (5): 511- 516. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702555.
- [9] Hua JS, Zhang J, Zhang XY, et al. Donor-derived anti-CD19 CAR T cells compared with donor lymphocyte infusion for recurrent B- ALL after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2020. DOI: 10.1038/s41409-020-01140-6.
- [10] Andreola G, Labopin M, Beelen D, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of ≥ 10 years [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50 (12): 1508-1512. DOI: 10.1038/bmt.2015.193.
- [11] Epperla N, Li A, Logan B, et al. Incidence, Risk Factors for and Outcomes of Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy [J]. Br J Haematol, 2020, 189(6): 1171-1181. DOI: 10.1111/bjh.16457.
- [12] Dvorak CC, Higham C, Shimano KA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients: a practical approach to diagnosis and management [J]. Front Pediatr, 2019, 7: 133. DOI: 10.3389/fped.2019.00133.
- [13] Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant [J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 42(12): 783-789. DOI: 10.1038/bmt.2008.255.
- [14] Shimoni A, Labopin M, Finke J, et al. Donor selection for a second allogeneic stem cell transplantation in AML patients relapsing after a first transplant: a study of the Acute Leukemia Working Party of EBMT [J]. Blood Cancer J, 2019, 9(12): 88. DOI: 10.1038/s41408-019-0251-3.
- [15] Eapen M, Giralt SA, Horowitz MM, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34 (8): 721-727. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704645.
- [16] Imus PH, Blackford AL, Bettinotti M, et al. Major Histocompatibility Mismatch and Donor Choice for Second Allogeneic Bone Marrow Transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(11): 1887-1894. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.07.014.

(收稿日期:2020-12-01)

(本文编辑:徐茂强)