

亲缘单倍型和同胞相合造血干细胞移植治疗完全缓解期急性T淋巴细胞白血病疗效比较

曹星玉 魏志杰 刘德琰 周葭蕤 熊敏 赵艳丽 卢岳 孙瑞娟

张建平 马薇 张薇

河北燕达陆道培医院造血干细胞移植科,廊坊 065201

通信作者:曹星玉,Email:caoxingyu2020@sina.com

【摘要】 目的 比较亲缘单倍型造血干细胞移植(HIDT)和同胞相合造血干细胞移植(MSDT)治疗完全缓解期(CR)急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)的疗效。**方法** 回顾性分析2012年5月至2017年5月间在河北燕达陆道培医院接受HIDT(81例)和MSDT(17例)的CR期T-ALL患者的临床特点和预后。**结果** HIDT组、MSDT组移植后100 d II~IV度急性GVHD发生率分别为51.9%(95% CI 42.0%~64.0%)、29.4%(95% CI 14.1%~61.4%)($P=0.072$), III/IV度急性GVHD发生率分别为9.8%(95% CI 5.1%~19.1%)、11.8%(95% CI 3.2%~43.3%)($P=1.000$),巨细胞病毒(CMV)血症发生率分别为53.1%(95% CI 43.3%~65.2%)、29.4%(95% CI 14.1%~61.4%)($P=0.115$),EB病毒(EBV)血症发生率分别为35.8%(95% CI 26.8%~47.9%)、11.8%(95% CI 3.2%~43.3%)($P=0.048$)。HIDT、MSDT两组移植后5年总生存(OS)率分别为60.5%(95% CI 5.4%~49.0%)、68.8%(95% CI 11.8%~40.0%)($P=0.315$),无白血病生存(LFS)率分别为58.0%(95% CI 5.5%~46.5%)、68.8%(95% CI 11.8%~40.0%)($P=0.258$),累积复发率分别为16.1%(95% CI 9.8%~26.4%)、11.8%(95% CI 3.2%~43.3%)($P=0.643$),非复发死亡率(NRM)分别为25.9%(95% CI 17.9%~37.5%)、19.4%(95% CI 6.9%~54.4%)($P=0.386$)。**结论** 对于CR期T-ALL患者,当缺乏合适供者时,HIDT可作为替代选择。

【关键词】 急性T淋巴细胞白血病; 单倍型造血干细胞移植; 同胞相合移植

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.006

Comparison of the clinical outcomes of haploidentical and matched-sibling donor stem cell transplantation for T cell acute lymphoblastic leukemia in complete remission

Cao Xingyu, Wei Zhijie, Liu Deyan, Zhou Jiarui, Xiong Min, Zhao Yanli, Lu Yue, Sun Ruijuan, Zhang Jianping, Ma Wei, Zhang Wei

Department of Bone Marrow Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China

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

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of haplotype hematopoietic stem cell transplantation (HIDT) and sibling matched hematopoietic stem cell transplantation (MSDT) in the treatment of complete remission (CR) acute T-lymphoblastic leukemia (T-ALL). **Methods** We retrospectively analyzed the clinical characteristics and outcomes of 98 patients who underwent HSCT in Hebei Yanda Ludaopei hospital with HID ($n=81$) or ISD ($n=17$) between May 2012 and May 2016. **Results** The incidence of grades 2-4 and 3-4 acute-versus-host disease 100 days after HSCT were 51.9% (95% Confidence interval [CI] 42.0% - 64.0%) vs 29.4% (95% CI 14.1% - 61.4%) ($P=0.072$) and 9.8% (95% CI 5.1% - 19.1%) vs 11.8% (95% CI 3.2% - 43.3%) ($P=1.000$) for HIDT and MSDT. The 100-day cumulative incidences of CMV and EBV viremia were 53.1% (95% CI 43.3% - 65.2%) vs 29.4% (95% CI 14.1% - 61.4%) ($P=0.115$) and 35.8% (95% CI 26.8% - 47.9%) vs 11.8% (95% CI 3.2% - 43.3%) ($P=0.048$). The 5-year overall survival, leukemia-free survival, cumulative incidences of relapse, and no-relapse mortality were 60.5% (95% CI 5.4% - 49.0%) vs 68.8% (95% CI 11.8% - 40.0%) ($P=0.315$), 58.0% (95% CI 5.5% - 46.5%) vs 68.8% (95% CI 11.8% - 40.0%) ($P=0.258$), 16.1% (95% CI 9.8% - 26.4%) vs 11.8% (95% CI 3.2% - 43.3%) ($P=0.643$), 25.9% (95% CI 17.9% - 37.5%) vs 19.4% (95% CI 6.9% - 54.4%) ($P=0.386$) for HIDT and MSDT, respectively. **Conclusion** HID could be a valid alternative donor for patients with T-ALL in CR lacking an identical donor.

【Key words】 T cell acute lymphoblastic leukemia; Haploidentical donor transplantation;
Matched sibling donor transplantation
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.006

近年来,在急性B淋巴细胞白血病(B-ALL)的治疗领域,靶向CD19、CD22的嵌合抗原受体T细胞(CART)治疗和单抗(Blinatumomab、Inotuzumab ozogamicin等)取得了突破性进展,而急性T淋巴细胞白血病(T-ALL)的治疗进展远落后于B-ALL,因此allo-HSCT在T-ALL治疗中仍然具有不可替代的地位。T-ALL占儿童ALL的10%~15%,占成人ALL的25%^[1]。研究显示,以G-CSF/ATG(粒细胞集落刺激因子/抗人胸腺细胞球蛋白)为特点的方案单倍型造血干细胞移植(HIDT)治疗骨髓增生异常综合征(MDS)、急性髓系白血病(AML)、ALL的疗效与同胞相合造血干细胞移植(MSDT)相似^[2-5],在一些特定情况,如移植前微小残留病(MRD)阳性的AML^[6]和ALL^[7],HIDT模式具有较MSDT低的移植后复发率。以上研究中,T-ALL和B-ALL未分开分析,另外有些研究中T-ALL病例数少,因此有必要对HIDT、MSDT两种移植模式治疗T-ALL的疗效进行比较。

病例与方法

1. 病例:本研究纳入2012年5月1日至2017年5月31日在河北燕达陆道培医院接受HIDT和MSDT的T-ALL患者,入组患者移植前疾病状态均为完全缓解(CR)。排除二次移植的病例。

2. 预处理方案:预处理采用以全身放疗(TBI)或以白消安(Bu)为基础的方案。标准TBI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 4 Gy/d, -8~-6 d; 环磷酰胺(Cy) $1.8\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注, -5、-4 d; 司莫司汀 $250\text{ mg}/\text{m}^2$ 口服, -3 d。标准Bu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 静脉滴注1次, -9~-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 $250\text{ mg}/\text{m}^2$ 口服, -3 d。加强方案为在标准强度预处理方案基础上加用塞替派(TT)、依托泊苷。TT总剂量为10 mg/kg, 依托泊苷总量为15或30 mg/kg, 均为静脉给药。脏器功能不全的患者,以氟达拉滨(Flu)替代Cy, Flu剂量为 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}\times 4\sim 5$ 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。

3. GVHD 预防方案: HIDT 组给予兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁, 总量为6 mg/kg或7.5 mg/kg)或抗人T细胞免疫球蛋白(ATG-Fresenius S, 总量为20 mg/kg)。部分MSDT患者给予抗人T细胞免疫球蛋白5 mg/kg。采用环孢素A(CsA)/他克莫司、霉酚酸酯(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防GVHD。从预处理-9 d开始给予CsA或他克莫司, 初始剂量分别为1.25 mg/kg 每12 h 1次静脉滴注和0.015 mg/kg 静脉滴注24 h, 根据药物浓度调节剂量。MTX $15\text{ mg}/\text{m}^2$, +1 d; $10\text{ mg}/\text{m}^2$, +3 d、+6 d、+11 d。

4. 相关诊断标准和定义: 参照文献[8], 根据临床特点、生物学特征和诱导和巩固化疗后MRD水平将T-ALL分为预后良好、预后中等和预后差三组。中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5\times 10^9/\text{L}$ 连续3 d为粒细胞植活, PLT $> 20\times 10^9/\text{L}$ 持续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(累积任何其他器官, 50%以上皮肤受累, 或肝硬化)。无白血病生存(LFS): 造血干细胞回输结束后的无白血病的生存; 总生存(OS): 造血干细胞回输结束至末次随访或死亡的时间; 复发: 缓解后再次出现骨髓中白血病细胞 $> 5\%$ 或髓外白血病; 非复发死亡(NRM): 因非复发或非疾病进展原因造成的死亡。

5. 随访: 随访截止日期为2020年5月1日。随访资料来自门诊、住院病历及电话随访。

6. 统计学处理: 采用NCSS12和R3.4.4统计学软件进行统计学分析。组间比较分类数据采用Fisher精确检验或卡方检验, 定量数据采用 t 检验或者Mann-Whitney U 检验。OS和LFS比较采用Kaplan-meier分析方法和Log-rank检验。复发和NRM比较采用竞争风险分析和Gray's检验。单因素分析中 $P<0.15$ 的因素进入多因素分析, 采用COX回归法对OS和LFS的影响因素进行多因素分析。采用有竞争风险的回归模型对RI和NRM等的影响因素进行多因素分析。以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本资料:98 例患者中 26 例融合基因资料缺乏,其余 72 例患者融合基因类型包括 CALM-AF10 1 例、MLL-AF6 1 例、MLL-ENL 1 例、SET-CAN 4 例、SIL-TAL1 11 例、dup-MLL 1 例、融合基因阴性 53 例。预后良好组 14 例(14.3%)、预后中等组 8 例(8.2%)和预后差组 76 例(77.6%)。第一次 CR (CR₁) 64 例, CR₂ 30 例, CR₃ 4 例。MSDT 组 52.9% 的患者应用 ATG 预防 GVHD。HIDT 组全部采用骨髓+外周血干细胞模式,而 MSDT 组 82.4% 采用骨髓+外周血干细胞模式($P=0.004$)。HIDT 和 MSDT 组输注的 CD3⁺细胞分别为 $(1.7\pm 0.8)\times 10^8/\text{kg}$ 、 $(2.3\pm 1.2)\times 10^8/\text{kg}$ ($P=0.014$)。两组临床资料详见表 1。

2. 移植结果:所有患者粒细胞均植活。1 例患者因放弃治疗,血小板植活不能评价,另 1 例血小板未植活。+30 d 粒细胞植入率为 99.0% (97/98), +90 d 血小板植入率为 96.9% (95/98)。98 例患者 5 年 OS 率和 5 年 LFS 率分别为 61.8% (95% CI 51.3% ~ 70.7%) 和 59.8% (95% CI 49.3% ~ 68.8%)。CR₁、CR₂、CR₃ 患者 5 年 OS 率分别为 67.2% (95% CI 54.2% ~ 77.2%)、48.9% (95% CI 29.8% ~ 65.5%)、75.0% (95% CI 12.8% ~ 96.1%) ($P=0.131$)。中位复发时间为 309 d,共 15 例患者移植后复发,放弃治疗 4 例,化疗+供者外周血干细胞输注(DSI) 9 例,单纯 DSI 2 例,复发患者中 13 例死亡,死亡原因均为复发。两组造血重建、CMV 血症和 EBV 血症发生情况、+100 d 急性 GVHD、移植后 1 年慢性 GVHD 和 5 年 OS、LFS、累积复发和 NRM 见表 2。

3. T-ALL 患者 allo-HSCT 预后影响因素分析:把患者性别、年龄、移植前是否 CR₁、移植前 MRD 水平、达到 CR₁ 的化疗次数、预处理方案(TBI 或 Bu 方案)、GVHD 预防是否采用 ATG、移植物类型(骨髓+外周血干细胞或单纯外周血干细胞)、供者性别、供者 CMV-IgG 和 IgM(阴性/阳性)、供者 EBV-IgG 和 IgM(阴性/阳性)对移植的 OS、LFS、复发、NRM、+100 d II ~ IV 度急性 GVHD、1 年慢性 GVHD、+100 d CMV 血症和 EBV 血症的发生率进行单因素分析(表 3),单因素分析中 $P<0.15$ 的因素进入多因素分析。因为患者 CMV-IgG 或 IgM 均为阳性,而 EBV-IgG 或 IgM 均为阴性仅有 2 例,因此未作为影响因素进行分析。影响 NRM 的因素中没有 $P<0.15$ 的因素,因此未进行多因素分析。影响 +100 d II ~

IV 度急性 GVHD 的因素中,仅有移植物类型($P<0.15$),影响 +100 d 发生 EBV 血症的因素中仅有 GVHD 预防(无 ATG/有 ATG) ($P<0.15$),因此未进行多因素分析。对 OS、LFS、累积复发、慢性

表 1 HIDT 组和 MSDT 组急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL) 患者临床特点

临床特征	HIDT 组 (81 例)	MSDT 组 (17 例)	P 值
年龄[岁, M(范围)]	15(3~46)	23(4~45)	0.417
移植前病程[d, M(范围)]	221 (81~2087)	218 (229~563)	0.139
男性[例(%)]	55(67.9)	12(70.6)	0.829
初诊 WBC [$\times 10^9/\text{L}$, M(范围)]	64.2 (1.1~1132.9)	124.7 (1.7~773.0)	0.354
移植前疾病状态[例(%)]			0.954
CR ₁	53(65.4)	11(64.7)	
$\geq \text{CR}_2$	28(34.6)	6(35.3)	
达 CR ₁ 化疗疗程数[例(%)]			0.797
1 个	59(72.8)	13(76.5)	
≥ 2 个	20(24.7)	4(23.5)	
不详	2(2.5)	0(0)	
移植前 MRD 水平[例(%)]			0.524
阴性	64(79.0)	12(70.6)	
阳性	17(21.0)	5(29.4)	
预处理方案[例(%)]			0.240
Bu/Cy	1(1.2)	1(5.9)	
Bu/Cy/Vp16	2(2.5)	0(0)	
TBI/Cy	41(50.6)	9(52.9)	
TBI/Cy/TT	3(3.7)	2(11.8)	
TBI/Cy/Vp16	27(33.3)	4(23.5)	
TBI/Flu	4(4.9)	1(5.9)	
TBI/Flu/Vp16	1(1.2)	0(0)	
TBI/Vp16	2(2.5)	0(0)	
GVHD 预防方案含 ATG[例(%)]			<0.001
否	0(0)	8(47.1)	
是	81(100.0)	9(52.9)	
造血干细胞来源[例(%)]			0.004
骨髓+外周血	81(100.0)	14(82.4)	
外周血	0(0)	3(17.7)	
输注 MNC [$\times 10^8/\text{kg}$, $\bar{x}\pm s$]	9.3 ± 2.5	9.5 ± 3.6	0.460
输注 CD34 ⁺ 细胞 [$\times 10^6/\text{kg}$, $\bar{x}\pm s$]	4.7 ± 1.9	5.2 ± 2.4	0.163
输注 CD3 ⁺ 细胞 [$\times 10^8/\text{kg}$, $\bar{x}\pm s$]	1.7 ± 0.8	2.3 ± 1.2	0.014
DLI/DSI[例(%)]	7(8.6)	3(17.7)	0.371

注: HIDT: 单倍型造血干细胞移植; MSDT: 同胞相合造血干细胞移植; CR₁: 第 1 次完全缓解; CR₂: 第 2 次完全缓解; Bu: 白消安; Cy: 环磷酰胺; Vp16: 依托泊苷; TBI: 全身照射; TT: 塞替派; Flu: 氟达拉滨; MNC: 单个核细胞; DLI: 供者淋巴细胞输注; DSI: 供者外周血干细胞输注; MRD: 微小残留病

GVHD、CMV 血症发生率的多因素分析结果见表 4。

4. 病毒感染和死亡原因: 98 例患者+100 d 内 CMV 血症累积发生率为 49.0% (95% CI 40.0% ~ 60.0%), EBV 血症累积发生率为 31.6% (95% CI 23.6% ~ 42.3%)。HIDT 组死亡 32 例: 复发 11 例, 感染 10 例, GVHD 6 例, 癫痫、弥漫性肺泡出血、脊髓损伤、主动脉夹层、移植后淋巴细胞增殖性疾病各 1 例; MSDT 组死亡 5 例: 复发 2 例, 感染 2 例, GVHD 1 例。

讨 论

本研究中 98 例 T-ALL 患者移植后 5 年 OS、LFS 率分别为 61.8% (95% CI 51.3% ~ 70.7%)、59.8%

(95% CI 49.3% ~ 68.8%); CR₁、CR₂、CR₃ 患者 5 年 OS 率分别为 67.2% (95% CI 54.2% ~ 77.2%)、48.9% (95% CI 29.8% ~ 65.5%)、75.0% (95% CI 12.8% ~ 96.1%) ($P=0.131$)。欧洲采用后置环磷酰胺(PTCy)的 HIDT 方案治疗 122 例成人 T-ALL, 患者中位年龄 42 (17 ~ 72) 岁, 8% 的患者在 HIDT 前接受过自体造血干细胞移植, 19% 的患者采用减低强度(RIC)预处理方案, CR₁、CR₂ 患者移植后 2 年 LFS 率分别为 35%、8%, 2 年 OS 率分别为 50%、12%^[9]。美国和加拿大的一项研究纳入 208 例成人 T-ALL 患者, 中位年龄 37 (17 ~ 72) 岁, HIDT 占 5%, 其余为 MSDT、非血缘移植和脐血移植, RIC 和非清髓预处理移植占 16%, CR₁、≥CR₂、复发/难治组 5 年

表 2 HIDT、MSDT 组急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)的移植结果

临床特征	HIDT 组(81 例)	MSDT 组(17 例)	P 值
粒细胞植活时间[d, M(范围)]	14(8 ~ 51)	14(11 ~ 18)	0.630
血小板植活时间[d, M(范围)]	13(6 ~ 120)	13(8 ~ 32)	0.729
+100 d CMV 血症发生率[% (95% CI)]	53.1(43.3 ~ 65.2)	29.4(14.1 ~ 61.4)	0.115
+100 d EBV 血症发生率[% (95% CI)]	35.8(26.8 ~ 47.9)	11.8(3.2 ~ 43.3)	0.048
+100 d II ~ IV 度急性 GVHD 发生率[% (95% CI)]	51.9(42.0 ~ 64.0)	29.4(14.1 ~ 61.4)	0.072
+100 d III/IV 度急性 GVHD 发生率[% (95% CI)]	9.8(5.1 ~ 19.1)	11.8(3.2 ~ 43.3)	1.000
1 年慢性 GVHD 发生率[% (95% CI)]	49.4(39.6 ~ 61.6)	64.7(45.6 ~ 91.9)	0.129
1 年广泛型慢性 GVHD[% (95% CI)]	29.6(21.2 ~ 41.5)	29.4(14.1 ~ 61.4)	0.444
5 年 OS 率[% (95% CI)]	60.5(5.4 ~ 49.0)	68.8(11.8 ~ 40.0)	0.315
5 年 LFS 率[% (95% CI)]	58.0(5.5 ~ 46.5)	68.8(11.8 ~ 40.0)	0.258
5 年累积复发率[% (95% CI)]	16.1(9.8 ~ 26.4)	11.8(3.2 ~ 43.3)	0.643
5 年 NRM[% (95% CI)]	25.9(17.9 ~ 37.5)	19.4(6.9 ~ 54.4)	0.386

注: HIDT: 单倍型造血干细胞移植; MSDT: 同胞相合造血干细胞移植; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB 病毒; OS: 总生存; LFS: 无白血病生存; NRM: 非复发死亡率

表 3 急性 T 淋巴细胞白血病(T-ALL)患者异基因造血干细胞移植预后影响因素分析(P 值)

影响因素	总生存	无白血病生存	累积复发率	非复发死亡	+100 d II ~ IV 度急性 GVHD	1 年慢性 GVHD	+100 d 内 CMV 血症	+100 d 内 EBV 血症
患者性别(男, 女)	0.395	0.298	0.459	0.541	0.198	0.136	0.908	0.490
患者年龄(≤18 岁, >18 岁)	0.797	0.779	0.068	0.176	0.753	0.026	0.015	0.842
移植前疾病状态(CR ₁ , >CR ₁)	0.090	0.140	0.996	0.158	0.166	0.169	0.357	0.259
移植前 MRD(阴性, 阳性)	0.210	0.171	0.736	0.157	0.462	0.708	0.300	0.172
达 CR ₁ 化疗次数(1 周期, >1 周期)	0.100	0.025	0.142	0.631	1.000	0.916	0.990	0.623
预处理种类(TBI, Bu)	0.150	0.143	0.001	0.273	0.927	0.963	0.924	0.828
GVHD 预防(无 ATG, 有 ATG)	0.722	0.614	0.764	0.869	0.393	0.343	0.146	0.043
移植类型(骨髓+外周血, 外周血)	0.860	0.954	0.332	0.341	0.120	0.140	0.783	0.228
供者性别(男, 女)	0.677	0.446	0.050	0.429	0.466	0.078	0.876	0.384
供者 CMV(阴性, 阳性)	0.083	0.117	0.404	0.151	0.323	0.425	0.024	0.659
供者 EBV(阴性, 阳性)	0.783	0.719	0.335	0.739	0.893	0.972	0.735	0.607
CD3 ⁺ 细胞(≤2.3×10 ⁸ /kg, >2.3×10 ⁸ /kg)	0.393	0.322	0.474	0.582	0.222	0.648	0.298	0.380
CD3 ⁺ 细胞(≤1.7×10 ⁸ /kg, >1.7×10 ⁸ /kg)	0.296	0.197	0.803	0.094	0.515	0.965	0.340	0.997

注: CR₁: 第 1 次完全缓解; TBI: 全身照射; Bu: 白消安; GVHD: 移植抗宿主病; CMV: 巨细胞病毒; EBV: EB 病毒; MRD: 微小残留病; ATG: 抗人胸腺细胞球蛋白

OS 率分别为 44%、33%、14%^[10]。本组患者中位年龄较低、均采用清髓性预处理方案,而欧洲研究的 H1DT 均采用了 PTCy 方案^[9],北美研究中 5% 的患者采用了 PTCy 方案^[10]。目前 H1DT 预处理方案主要有以 G-CSF/ATG 为特点的方案和以 PTCy 为特点的巴尔的摩方案。中国骨髓移植登记组 (CBMTRG) 的研究显示,采用清髓性预处理的 HSCT 治疗血液恶性肿瘤时,G-CSF/ATG 预处理方案比 PTCy 预处理方案植入率更高、PFS 和 OS 更优、NRM 更低,而复发率相似^[11]。以上原因可以部分解释本组病例 OS 和 LFS 率高于文献[9-10]的结果。

表 4 急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 患者异基因造血干细胞移植后 5 年预后影响因素的多因素分析结果

因素	P 值	HR (95% CI)
总生存		
移植前 CR ₁ (否,是)	0.046	2.139 (1.014~4.512)
获得 CR ₁ 的化疗次数 (>1 周期,1 周期)	0.016	2.554 (1.192~5.474)
预处理种类 (Bu, TBI)	0.071	3.043 (0.910~10.178)
供者 CMV (阳性,阴性)	0.129	0.316 (0.071~1.399)
无白血病生存		
移植前 CR ₁ (否,是)	0.041	2.143 (1.030~4.459)
获得 CR ₁ 的化疗次数 (>1 周期,1 周期)	0.003	2.974 (1.436~6.160)
预处理方案 (Bu, TBI)	0.049	3.369 (1.002~11.330)
供者 CMV (阳性,阴性)	0.139	0.326 (0.074~1.438)
累积复发		
患者年龄 (>18 岁,≤18 岁)	0.007	0.198 (0.060~0.647)
获得 CR ₁ 的化疗次数 (>1 周期,1 周期)	<0.001	7.645 (2.522~23.175)
预处理种类 (Bu, TBI)	0.073	3.124 (0.901~10.834)
供者性别 (女,男)	0.023	0.173 (0.038~0.789)
慢性 GVHD		
患者性别 (女,男)	0.190	1.400 (0.844~2.340)
患者年龄 (>18 岁,≤18 岁)	0.041	1.700 (1.022~2.810)
移植类型 (外周血,骨髓+外周血)	<0.001	4.080 (2.206~7.560)
供者性别 (女,男)	0.110	1.510 (0.909~2.510)
CMV 血症		
患者年龄 (>18 岁,≤18 岁)	0.006	2.173 (1.255~3.761)
GVHD 预防含 ATG (是,否)	0.160	2.631 (0.676~10.244)
供者 CMV (阳性,阴性)	<0.001	0.307 (0.192~0.492)

注:CR₁:第 1 次完全缓解;CMV:巨细胞病毒;Bu:白消安;TBI:全身照射;GVHD:移植物抗宿主病;ATG:抗人胸腺细胞球蛋白

当采用北京方案 H1DT 体系时,MDS^[2]、CR₁ 状态下 AML 和标危、Ph 阴性高危 ALL 的移植结果和 MSDT 相似^[3-5]。当移植前 MRD 阳性时,无论 ALL 还是 AML, H1DT 均较 MSDT 具有优势,北京方案 H1DT 的复发率低于 MSDT,而 LFS 和 OS 率更高^[6-7]。以上基于 ALL 的研究中,B-ALL 和 T-ALL 未分组分析,另外在 Chang 等的研究中 208 例患者

中仅有 29 例为 T-ALL^[7]。CIBMTR 的研究显示接受 allo-HSCT 的 ALL 患者存在移植物抗白血病效应 (GVL),发生 I 度和 II 度急性 GVHD 的时候,复发率降低^[12]。T-ALL 和 B-ALL 同样具有 GVL 效应^[13],但 T-ALL 具有不同的分子生物学特性^[8],因此采用 H1DT 或 MSDT 模式对于 T-ALL 移植结果的影响值得进一步研究。

Chang 等^[7]前瞻性研究显示,移植前 MRD 阳性的 ALL 患者在 MSDT 和 H1DT 后 MRD 阳性发生率分别为 44%、26% ($P=0.043$),3 年累积复发率分别为 47%、23% ($P=0.006$),3 年 LFS 率分别为 65%、43% ($P=0.023$),3 年 OS 率分别为 68%、46% ($P=0.039$),NRM 分别为 10%、11% ($P=0.845$)。Chang 等关于移植前 MRD 阳性 AML 的回顾性研究纳入,移植前 MRD 阳性的患者 65 例,MSDT、H1DT 组 4 年复发率分别为 60%、19% ($P<0.001$),4 年 LFS 率分别为 33%、73% ($P<0.001$),4 年 OS 率分别为 33%、75% ($P=0.001$),4 年 NRM 分别为 7%、8% ($P=0.318$);前瞻性研究中移植前 MRD 阳性的患者 76 例,MSDT、H1DT 组的 4 年复发率分别为 36%、13% ($P=0.017$),4 年 LFS 率分别为 48%、80% ($P=0.007$),4 年 OS 率分别为 64%、83% ($P=0.062$),4 年 NRM 分别为 16%、7% ($P=0.247$);而在此研究中移植前 MRD 阴性组,回顾性研究中 MSDT、H1DT 组 4 年复发率分别为 11%、15%,前瞻性研究中 MSDT 和 H1DT 组 4 年复发率分别为 7%、7%^[6]。无论是 ALL 还是 AML,当移植前 MRD 阳性时,H1DT 组复发率低于 MSDT 组,并且 LFS 和 OS 率升高。Chang 等^[7]认为 H1DT 较强的 GVL 效应使移植后复发率降低,这种 GVL 作用不能以其他因素(如疾病类型、移植前的缓解状态、患者年龄、预处理方案、GVHD 预防方案、输注的 T 淋巴细胞数、GVHD 的发生、免疫治疗和靶向药物)解释,但是具体的生物和免疫学机制尚需要进一步探讨。AML 和 MDS 患者 H1DT 后白血病细胞上的 HLA 和供者细胞不相合的单体型丢失可致复发^[14],提示在 allo-HSCT 中白血病细胞上与供者细胞不相合的 HLA 抗原作为靶抗原参与 GVL 效应。NK 细胞功能受细胞表面激活性受体和抑制性受体调控,当受者抑制性杀伤细胞免疫球蛋白受体 (iKIR) 的配体 (HLA-I 类抗原) 和供者 NK 细胞上 iKIR 不匹配,且供者 NK 细胞上 CD94/NKG2A 不表达 (因为配体为 HLA-E,表达于所有细胞上)^[15],NK 细胞激活后为同种异体反应 NK 细胞,产生 GVL 效应;同时供者 NK 细胞上 aKIR (激活性

KIR 受体)表达越多,抗白血病作用越强^[15]。因为 HIDT 中患者具有不匹配的 HLA、患者白血病细胞上的 iKIR 配体和 NK 细胞上的 iKIR 不匹配的可能性比 MSDT 大,因此理论上 HIDT 比 MSDT 有可能具有更强的 GVL 效应。但是不同白血病细胞类型、移植方案等对 GVL 效应均有可能产生影响,例如异体反应 NK 细胞对于成人和儿童 AML、儿童 B-ALL 细胞有 GVL 作用,而对成人 B-ALL 细胞则缺乏此效应^[15],与细胞表面 MHC-I 类分子表达的强度不同有关,还和一些 CD29、CD49d 等细胞黏附分子表达不同有关^[15]。B-ALL 细胞缺乏共刺激分子,因此 T 细胞产生的免疫反应在 AML 强于 B-ALL, NK 细胞的抗白血病作用在去 T 移植中更能够显现^[16]。因次 T-ALL 细胞在 GVL 效应上是否不同于 AML 和 B-ALL 细胞,需要进一步的实验室研究。另外在上述关于移植前 MRD 阳性的 ALL 和 AML 移植的研究中,MSDT 复发率高达 36%~60%,而 HIDT 的复发率为 13%~23%^[6-7],而在本研究中,MSDT 组复发率为 11.8% (95% CI 3.2%~43.3%),HIDT 组复发率为 16.1% (95% CI 9.8%~26.4%)。

本研究 T-ALL 病例 HIDT、MSDT 两组在粒细胞和血小板植活时间、+100 d CMV 血症、II~IV 度急性 GVHD、III/IV 度急性 GVHD、NRM 及移植后 5 年 OS、LFS、RI 率差异均无统计学意义;HIDT 组 +100 d EBV 血症的发生率高于 MSDT 组 (35.8% 对 11.8%, $P=0.048$)。

HIDT、MSDT 组预处理使用 ATG 的患者比例分别为 100.0%、52.9% ($P<0.001$)。HIDT、MSDT 组单纯使用外周血干细胞的比例分别为 0、17.7% ($P=0.004$)。HIDT 组和 MSDT 组输注 CD3⁺细胞数中位数分别为 $1.7\times 10^8/\text{kg}$ 、 $2.3\times 10^8/\text{kg}$ ($P=0.014$)。给与 4.5 mg/kg 的兔 ATG (即复宁) 在体内能达到 10 mg/L 的血清浓度,体外实验提示兔 ATG (即复宁) 在 1、10、25、50 mg/L 浓度时可通过补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 和非补体依赖的细胞毒作用 (CIC) 对 AML 和 ALL 白血病细胞起到杀伤作用^[17]。以上可能有助于解释 ATG 降低 GVHD 发生率但并不增加复发率^[18]的临床现象。G-CSF 在北京方案中起到造血干细胞动员和诱导 T 细胞免疫耐受的作用^[19]。在 MSDT 中 G-CSF 动员的外周血干细胞和外周血+骨髓移植相比,5 年 LFS 率低、III/IV 度急性 GVHD 发生率高,而慢性 GVHD 发生率、NRM 和累积复发率相似^[20]。在 HIDT 中,G-CSF 动员的外周血干细胞移植和外周血干细胞+骨髓移植相比,2 年

复发率相似,NRM 升高,LFS、OS 率有降低的趋势^[21]。以上综合作用可能是两组在 OS、LFS、复发以及 GVHD 的发生率方面无统计学差异的原因。

MSDT 组输注的 CD3⁺细胞数更高。通过 CD34 纯化去 T 细胞移植证实,输注的 CD3⁺细胞数 $\leq 0.2\times 10^6/\text{kg}$ 与 MSDT 植入失败率增加有关^[22]。在本研究中分别以 CD3⁺细胞数 $\leq 2.3\times 10^8/\text{kg}$ 、 $> 2.3\times 10^8/\text{kg}$ 和 $\leq 1.7\times 10^8/\text{kg}$ 、 $> 1.7\times 10^8/\text{kg}$ 为界值分析对 OS、LFS、复发、NRM、急性 GVHD、慢性 GVHD、CMV 血症和 EBV 血症发生的影响,结果显示差异均无统计学意义。

在多因素分析中提示移植前 CR₁、化疗 1 个周期达到 CR 是 OS 和 LFS 预后好的因素。而采用 TBI 方案可改善 LFS。患者年龄 ≤ 18 岁、 > 1 个周期达到 CR 和供者为男性为复发的高危因素。患者 > 18 岁和移植植物采用 G-CSF 动员的外周血干细胞与慢性 GVHD 发生率增加有关;患者年龄 > 18 岁和供者 CMV 血清学阳性与 CMV 血症发生率增加有关。EBMT 的研究显示,当患者年龄 < 35 岁时,TBI 方案与 LFS [$HR=0.55$ (95% CI 0.34~0.86), $P=0.01$] 和 OS [$HR=0.54$ (95% CI 0.34~0.87), $P=0.01$] 有关^[23]。美国和加拿大的研究中,TBI 与 OS 有关 ($HR=0.57$, $P=0.021$),5 年 OS 率在 TBI、非 TBI 预处理组分别为 37%、12%^[10]。在本研究中 TBI 方案组 LFS 具有优势,因此对于 T-ALL,仍建议以 TBI 预处理方案为首选。

本研究的局限性在于预处理方案不统一、ATG 剂量不统一、MSDT 组仅有 17 例,可以进一步采用前瞻性的试验和进一步扩大样本量来克服以上缺点。本研究结果显示,采用 HIDT 治疗 CR 期 T-ALL 患者虽然 EBV 血症发生率较 MSDT 增加,但是急性 GVHD、慢性 GVHD、复发、非复发死亡的发生率以及生存 (OS 和 LFS) 差异均无统计学意义,提示对于 CR 期 T-ALL 患者,当缺乏合适供者时,HIDT 可作为替代选择。

参考文献

- [1] Van Vlierberghe P, Ferrando A. The molecular basis of T cell acute lymphoblastic leukemia[J]. J Clin Invest, 2012, 122(10): 3398-3406. DOI: 10.1172/JCI61269.
- [2] Wang Y, Wang HX, Lai YR, et al. Haploidentical transplant for myelodysplastic syndrome: registry-based comparison with identical sibling transplant[J]. Leukemia, 2016, 30(10): 2055-2063. DOI: 10.1038/leu.2016.110.
- [3] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical versus matched-sibling transplant in adults with philadelphia-negative high-risk

- acute lymphoblastic leukemia: a biologically phase III randomized study [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22 (14): 3467- 3476. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2335.
- [4] Han LJ, Wang Y, Fan ZP, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission [J]. *Brit J Haematol*, 2017, 179 (1): 120-130. DOI: 10.1111/bjh.14854.
 - [5] Wang Y, Liu QF, Xu LP, et al. Haploidentical vs identical-sibling transplant for AML in remission: a multicenter, prospective study [J]. *Blood*, 2015, 125 (25): 3956- 3962. DOI: 10.1182/blood-2015-02-627786.
 - [6] Chang YJ, Wang Y, Liu YR, et al. Haploidentical allograft is superior to matched sibling donor allograft in eradicating pre-transplantation minimal residual disease of AML patients as determined by multiparameter flow cytometry: a retrospective and prospective analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 134. DOI: 10.1186/s13045-017-0502-3.
 - [7] Chang YJ, Wang Y, Xu LP, et al. Haploidentical donor is preferred over matched sibling donor for pre-transplantation MRD positive ALL: a phase 3 genetically randomized study [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 27. DOI: 10.1186/s13045-020-00860-y.
 - [8] Teachey DT, Pui C. Comparative features and outcomes between paediatric T-cell and B-cell acute lymphoblastic leukaemia [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (3): e142- e154. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30031-2.
 - [9] Bazarbachi A, Labopin M, Angelucci E, et al. Haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide for T cell acute lymphoblastic leukemia: a report from the European Society for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (5): 936-942. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.003.
 - [10] Hamilton BK, Rybicki L, Abounader D, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult t cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (7): 1117-1121. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.003.
 - [11] Tang FF, Xu YJ, Chen HR, et al. Comparison of the clinical outcomes of hematologic malignancies after myeloablative haploidentical transplantation with G- CSF/ATG and posttransplant cyclophosphamide: results from the Chinese Bone Marrow Transplantation Registry Group (CBMTRG) [J]. *Science China. Life sciences*, 2020, 63 (4): 571- 581. DOI: 10.1007/s11427-019-9594-7.
 - [12] Yeshurun M, Weisdorf D, Rowe JM, et al. The impact of the graft-versus-leukemia effect on survival in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood Advances*, 2019, 3 (4): 670- 680. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018027003.
 - [13] Passweg J, Tiberghien P, Cahn J, et al. Graft-versus-leukemia effects in T lineage and B lineage acute lymphoblastic leukemia [J]. *Bone Marrow Transpl*, 1998, 21 (2): 153- 158. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701064.
 - [14] Vago L, Perna S K, Zanussi M, et al. Loss of mismatched HLA in leukemia after stem-cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361 (5): 478-488. DOI: 10.1056/NEJMoa0811036.
 - [15] Handgretinger R, Lang P, André MC. Exploitation of natural killer cells for the treatment of acute leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127 (26): 3341-3349. DOI: 10.1182/blood-2015-12-629055.
 - [16] Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes [J]. *Blood*, 2008, 112 (12): 4371-4383. DOI: 10.1182/blood-2008-03-077974.
 - [17] Dabas R, Lee R, Servito MT, et al. Antithymocyte globulin at clinically relevant concentrations kills leukemic blasts [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (5): 815-824. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.002.
 - [18] Chang YJ, Wu DP, Lai YR, et al. Antithymocyte globulin for matched sibling donor transplantation in patients with hematologic malignancies: a multicenter, open-label, randomized controlled study [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (29): 3367-3376. DOI: 10.1200/JCO.20.00150.
 - [19] Chang YJ, Zhao XY, Huang XJ. Granulocyte Colony-Stimulating Factor- Primed Unmanipulated Haploidentical Blood and Marrow Transplantation [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2516. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02516.
 - [20] Zhao XS, Chen Y, Zhao XY, et al. Improved outcomes using G-CSF-mobilized blood and bone marrow grafts as the source of stem cells compared with G-PB after HLA-identical sibling transplantation in patients with acute leukemia [J]. *Clin Transplant*, 2013, 27 (2): 844-851. DOI: 10.1111/ctr.12225.
 - [21] Xu LP, Liu KY, Liu DH, et al. The inferiority of G-PB to rhG- CSF- mobilized blood and marrow grafts as a stem cell source in patients with high-risk acute leukemia who underwent unmanipulated HLA- mismatched/ haploidentical transplantation: a comparative analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (6): 985-992. DOI: 10.1038/bmt.2009.311.
 - [22] Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P, et al. The number of donor CD3+ cells is the most important factor for graft failure after allogeneic transplantation of CD34+ selected cells from peripheral blood from HLA-identical siblings [J]. *Blood*, 2001, 97 (2): 383-387. DOI: 10.1182/blood.V97.2.383.
 - [23] Cahu X, Labopin M, Giebel S, et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (3): 351-357. DOI: 10.1038/bmt.2015.278.

(收稿日期:2020-09-22)

(本文编辑:徐茂强)