

## 第 2 次异基因造血干细胞移植治疗儿童急性白血病患者造血干细胞移植后复发

王昀<sup>1</sup> 张建平<sup>1</sup> 赵艳丽<sup>1</sup> 曹星玉<sup>1</sup> 熊敏<sup>1</sup> 刘德琰<sup>1</sup> 魏志杰<sup>1</sup> 周葭蓁<sup>1</sup>  
孙瑞娟<sup>1</sup> 张弦<sup>1</sup> 杨君芳<sup>1</sup> 陆佩华<sup>1</sup> 卢岳<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:旨在评估第 2 次异基因造血干细胞移植(second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT2)对于治疗第 1 次 allo-HSCT(allo-HSCT1)后复发的儿童急性白血病患者疗效以及影响预后因素。方法:回顾性分析 2012 年 11 月—2021 年 10 月接受 allo-HSCT2 作为挽救治疗 allo-HSCT1 后复发的 74 例儿童急性白血病患者。其中 allo-HSCT2 的中位年龄为 11.9(3.0~17.0)岁。allo-HSCT1 移植后中位复发时间为 8.0(2.0~72.0)个月,其中 26 例伴有髓外病变。患者在 allo-HSCT2 前,造血细胞移植合并症指数(HCT-CI)积分 54 例为 0 分,11 例为 1 分,9 例 $\geq 2$ 分;其中 37 例接受了嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)的治疗;疾病状态:38 例完全缓解(CR)/微小残留白血病(MRD)<sup>-</sup>,20 例 CR/MRD<sup>+</sup>,16 例未缓解(NR)。allo-HSCT2 供者类型为同胞全合(MSD)2 例,无关供者(MUD)8 例,半相合供者(HID)64 例,其中 72 例(97.3%)更换了不同的供者,57 例(77.0%)供者 HLA 有新的错配单倍型。结果:中位随访时间 25.0(6.0~96.0)个月,2 年总体生存(OS)率和无白血病生存(LFS)率分别为(40.8 $\pm$ 6.3)%和(40.8 $\pm$ 6.3)%,2 年累计复发率(CIR)和治疗相关死亡率(TRM)分别为(33.7 $\pm$ 7.5)%和(37.9 $\pm$ 6.3)%。在 Cox 回归中,多因素分析显示患者 allo-HSCT2 前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0,具有更高的 OS 率和 LFS 率,更低的 CIR。33 例具备 2 项有利因素的患者(allo-HSCT2 移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0),OS 和 LFS 明显优于具有一项或者不具备有利因素的患者[(55.8 $\pm$ 9.3)% vs (39.0 $\pm$ 10.0)% vs (21.0 $\pm$ 12.6)%, $P=0.001$ ],LFS[(55.7 $\pm$ 9.3)% vs (38.0 $\pm$ 10.1)% vs (21.0 $\pm$ 12.6)%, $P=0.001$ ],CIR 明显降低[(7.9 $\pm$ 5.4)% vs (45.3 $\pm$ 2.2)% vs 100.0%, $P=0.001$ ]。结论:allo-HSCT2 是治愈儿童急性白血病 allo-HSCT1 后复发后的有效方法,allo-HSCT2 前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0 的患者能最大程度从中受益。

**[关键词]** 第 2 次异基因造血干细胞移植;复发;儿童;急性白血病

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.012

**[中图分类号]** R457.7 **[文献标志码]** A

## Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric acute leukemia patients relapsed after the first hematopoietic stem cell transplantation

WANG Yun ZHANG Jianping ZHAO Yanli CAO Xingyu XIONG Min LIU Deyan  
WEI Zhijie ZHOU Jiarui SUN Ruijuan ZHANG Xian YANG Junfang  
LU Peihua LU Yue

(Department of Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang, 065201, China)

Corresponding author: LU Yue, E-mail: dpluyue@sina.com

**Abstract Objective:** To evaluate the efficacy and prognostic factors of the second allo-HSCT(allo-HSCT2) for pediatric acute leukemia patients relapsed after the first allo-HSCT(allo-HSCT1). **Methods:** It retrospectively analyzed 74 pediatric acute leukemia patients who received allo-HSCT2 as salvage therapy for relapsed after allo-HSCT1 from November 2012 to October 2021. The median age at allo-HSCT2 was 11.9(3.0-17.0) years. The median recurrence time after allo-HSCT1 was 8.0(2.0-72.0) months, of which 26 cases with extramedullary lesions. Before allo-HSCT2, the HCT-CI score of 54 cases was 0, 11 cases was 1, and the score  $\geq 2$  was 9 cases; among them, 37 cases were received with chimeric antigen receptor T cells therapy(CAR-T); disease status before allo-HSCT2 at CR/MRD negative in 38 cases, at CR/MRD positive in 20 cases, the left at NR status. Second donor type were MSD in 2 cases, MUD in 8 cases and HID in 64 cases, of which 72 cases(97.3%) changed different donors, and 57 second donor(77.0%) had new mismatched haplotype. **Results:** The median follow-up time of

<sup>1</sup>河北燕达陆道培医院移植科(河北廊坊,065201)

通信作者:卢岳, E-mail: dpluyue@sina.com

survivor was 25(6-96) months, 2 years OS and LFS were(40.8±6.3)% and(40.8±6.3)% respectively, and the 2-year CIR and TRM were(33.7±7.5)% and(37.9±6.3)% respectively. In Cox regression, multivariate analysis showed the patient's disease status before allo-HSCT2 at CR/MRD<sup>-</sup> and HCT-CI score(0) had higher OS and LFS and lower CIR. 33 patients with two favorable factors(the disease status at CR/MRD<sup>-</sup> and HCT-CI score were 0), OS and LFS were significantly higher than those with one or without favorable factors([55.8±9.3]% vs [39.0±10.0]% vs [21.0±12.6]%,  $P=0.001$ ), LFS([55.7±9.3]% vs [38.0±10.1]% vs [21.0±12.6]%,  $P=0.001$ ), and CIR was significantly lower([7.9±5.4]% vs [45.3±2.2]% vs 100.0%,  $P=0.001$ ). **Conclusion:** allo-HSCT2 is an effective therapy for pediatric acute leukemia patients relapsed after allo-HSCT1; patients with disease status at CR/MRD<sup>-</sup> and HCT-CI score of 0 before allo-HSCT2 can get maximal benefit from it.

**Key words** second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; relapsed; pediatric; acute leukemia

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)后复发是急性白血病患者最常见治疗失败的原因,预后很差<sup>[1-3]</sup>,目前还没有针对这些患者的统一治疗方案。来自欧洲血液与骨髓移植学会(EBMT)的报告描述了儿童和成人第2次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT2)治疗首次移植后复发的经验,显示5年无白血病生存(LFS)率为7%~25%<sup>[4-7]</sup>,结果不尽人意。此外之前多项研究表明,影响总生存期(OS)的因素有年龄、从第1次异基因造血干细胞移植(allo-HSCT1)到复发的时间、allo-HSCT1的预处理方案、allo-HSCT2的Karnofsky评分和allo-HSCT2的供者类型、首次HSCT后是否发生急性和慢性移植物抗宿主病(aGVHD和cGVHD)等。另外关于allo-HSCT2供者选择是一个比较关注的问题,尽管有新的研究表明来自替代供者特别是半相合供者的allo-HSCT2可以达到更好的长期存活<sup>[8-11]</sup>。Imus等<sup>[12]</sup>研究表明,新的供者具有新的错配单倍型allo-HSCT可以改善复发性血液恶性肿瘤患者allo-HSCT2的预后,但此研究病例数有限,缺乏其他研究中心的类似结果,因此,目前allo-HSCT2是否更换不同的供者以及如何筛选最优供者尚不确定。

为探索如何筛选供者能从allo-HSCT2中最大程度上受益,以及进一步了解影响allo-HSCT2的预后因素,本研究回顾性分析了74例儿童急性白血病在allo-HSCT1复发后接受allo-HSCT2作为挽救治疗的结果。

## 1 资料与方法

### 1.1 患者纳入条件和供者选择

收集2012年11月—2021年10月我院骨髓移植科收治的74例儿童急性白血病患者。纳入标准:年龄<18岁;诊断为急性白血病;allo-HSCT1后复发接受allo-HSCT2作为挽救性移植的患者。如果第1次供者为同胞全合供者(matched sibling donor,MSD)或者无关供者(matched unrelated donor,MUD)或者无关脐带血供者(unrelated cord blood donor,UCBD),第2次移植更换为半相合供者(haploidentical donor,HID)或者第2次HID与

第1次HID的HLA配型对比有新的错配单倍体,那就确定allo-HSCT2的供者具有新的错配单倍型。在allo-HSCT2之前,采用造血细胞移植合并症指数(HCT-CI)对每例患者进行评估<sup>[13]</sup>。

### 1.2 预处理方案和相关器官毒性评估

所有患者均接受以全身照射(TBI)或白消安(Bu)或马法兰(Mel)为基础的骨髓预处理方案(MAC)。标准MAC组成:大剂量阿糖胞苷(HD-Ara-C)(静脉输注,2~3 g/m<sup>2</sup>/d,持续3 d,第-12~-10天),Bu(静脉注射,3.2 mg/kg/d,持续4 d,第-9~-6天)或TBI(屏蔽眼睛和肺,400 cGy/d,持续3 d,第-9~-7天)或Mel(静脉注射70 mg/m<sup>2</sup>/d,持续2 d,第-3~-2天),环磷酰胺(Cy)(1.8 g/m<sup>2</sup>/d,持续2 d,第-5~-4天)或氟达拉滨(Flu)(30 mg/m<sup>2</sup>/d,持续2 d,第-6~-2天),司莫司丁(Me CCNU)(250 mg/m<sup>2</sup>,持续1 d,第-3天),抗人T淋巴细胞球蛋白(ATG)(持续4 d,第-5~-2天)[总剂量为5~8 mg/kg( $n=34$ )的ATG胸腺球蛋白(ATG-T)或总剂量为15~20 mg/kg( $n=30$ )的ATG-Fresenius(ATG-F),或ATG-猪免疫球蛋白(ATG-P)80~100 mg/kg( $n=10$ )]。根据NCI-CTCAE 5.0评估预处理器官毒性相关的不良反应。

### 1.3 研究终点、定义和评估

任何原因导致的复发和死亡均被视为事件。研究的主要终点是LFS,次要终点包括治疗相关死亡率(TRM)、累计复发率(CIR)、OS、GVHD和中性粒细胞植入。LFS从移植日期开始计算,直到复发或最后一次无病随访。OS从移植之日起计算,直至死亡或最后一次存活观察。TRM定义为无复发的死亡。血液病复发的定义是外周血(PB)中幼稚细胞的再现,造血系统之外的髓外白血病的任何表现,或骨髓(BM)中幼稚细胞数>5%。根据NIH标准对aGVHD和cGVHD进行分级<sup>[14-15]</sup>。第28天,在PB和BM中评估疾病状态和嵌合率。通过外周血CD3<sup>+</sup>细胞和骨髓中的短串联重复分析进行供者嵌合率检测。95%的供体细胞定义为完全供体嵌合率。

#### 1.4 干细胞来源与 GVHD 预防

所有患者均使用未经处理的移植物,均接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)刺激的异基因 BM 联合外周血干细胞(PBSC)或单纯 PBSC。移植物总的单核细胞目标数量为 $\geq 5 \times 10^8/\text{kg}$ 和 $\text{CD}34^+$ 细胞 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 。GVHD 预防包括霉酚酸酯(MMF)、环孢素 A(CSA)和短程甲氨蝶呤(MTX)。如果患者未合并 GVHD,CSA 从第 45 天开始逐渐减量(每 2 周减少 1/5),直到 CSA 停止。当血液学复发或检测到微小残留白血病(minimal residual disease,MRD)时,停用 CSA。

#### 1.5 统计学分析

使用 Kaplan-Meier 估计值计算 OS 率和 LFS 率。以竞争性风险计算 TRM 和 CIR,并根据 Fine 和 Gray 模型给出结果。单变量分析和多变量分析采用 Cox 比例风险回归模型。对于多变量分析,我们在单变量分析中包括了 $P < 0.1$ 的所有独立协变量。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用统计软件 SPSS 版本 17 和 R 软件版本 3.4.1 进行统计分析,图片采用 GraphPad 软件处理。

## 2 结果

### 2.1 患者和移植特征

患者疾病状态和 HSCT 特征见表 1。基本诊断为急性髓系白血病(acute myeloid leukemia,AML)29 例(39.2%),急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)45 例(60.8%)。HSCT1 移植后中位复发时间为 8(2~72)个月,其中 26 例复发时伴有髓外病变,其中 AML 15 例,ALL 11 例,主要表现为中枢神经系统白血病(CNSL)16 例,皮肤多发包块 5 例,全身骨骼多发浸润 2 例,眼眶肿块 1 例,子宫附件 1 例,纵隔占位 1 例。

allo-HSCT1 复发后,有 1 例患者未接受其他治疗,仅停止免疫抑制剂,10 例患者接受化疗和(或)靶向药物治疗,23 例患者接受化疗和(或)靶向药物加供体淋巴细胞输注(DLI),17 例患者对化疗和(或)靶向药物无效,随后改为接受嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗,11 例患者对化疗和(或)靶向药物加 DLI 无效,然后改为 CAR-T 治疗,9 例患者复发后直接接受 CAR-T 治疗,3 例患者接受放疗加化疗和(或)靶向药物治疗。

在 37 例接受 CAR-T 治疗的患者中,24 例接受单次 $\text{CD}19^+$  CAR-T 治疗,3 例接受单次 $\text{CD}33^+$  CAR-T;3 例接受双次 $\text{CD}19^+$  CAR-T;3 例先接受单次 $\text{CD}19^+$  CAR-T,再接受单次 $\text{CD}22^+$  CAR-T;3 例接受单次 $\text{CD}19^+$  $\text{CD}22^+$ 双 CAR-T;1 例患者先接受单次 $\text{CD}22^+$  CAR-T,再接受 1 次 $\text{CD}123^+$  CAR-T。接受 CAR-T 治疗的患者中,36 例达到 CR,其中 7 例 MRD<sup>+</sup>。从回输完 CAR-T 治疗到

allo-HSCT2 的中位时间为 60(30~251) d。二次移植中位间隔时间为 14(4~96)个月。

### 2.2 预处理相关毒性,干细胞植入和嵌合率监测

按照 NCI-CTCAE 5.0 版评估预处理相关的器官毒性。25 例(33.7%)患者发生 0 级毒性,36 例(48.6%)患者发生 I 级毒性,9 例(12.1%)患者发生 II 级毒性,4 例(5.4%)患者发生 III 级毒性,没有患者出现 IV 级器官毒性。1 例患者在骨髓移植前死于早期并发症,2 例患者出现原发性移植失败,71 例患者干细胞顺利植入超过移植后 28 d,粒细胞植活时间为 14(9~28) d。69 例患者血小板顺利植入,中位时间为 13(5~36) d。71 例患者在移植后 28 d 内通过骨髓穿刺进行评估,其中 1 例患者 MRD<sup>+</sup>,无血液学复发的患者,所有患者均为完全供者嵌合率,其余 70 例患者均为形态学缓解,MRD<sup>-</sup>。

### 2.3 aGVHD 和 cGVHD

共有 71 例患者在 HSCT 后干细胞顺利植入可以评估 aGVHD,II~IV 级 aGVHD 和 III~IV 级 aGVHD 的累积发病率[分别为(30.2±4.3)%和(15.4±4.0)%]。共有 69 例患者在 HSCT 后存活超过 100 d,符合 cGVHD 评估条件。cGVHD 的 2 年累积发病率为(43.5±5.4)%,局限性 cGVHD 为(19.0±4.1)%,广泛性 cGVHD 发生率为(28.5±4.3)%。与无 II~IV 级 aGVHD 的患者比较,合并 II~IV 级 aGVHD 患者的 OS 率[(42.7±8.5)% vs (47.4±4.7)%, $P=0.138$ ]、LFS 率[(42.7±8.5)% vs (47.4±4.7)%, $P=0.138$ ]和复发率[(15.8±9.7)% vs (22.1±6.0)%, $P=0.432$ ],差异无统计学意义。与无 cGVHD 患者比较,合并 cGVHD 患者有较高的 OS 率[(61.0±10.5)% vs (38.3±3.8)%, $P=0.050$ ]和 LFS 率[(61.0±10.5)% vs (38.3±3.8)%, $P=0.050$ ]以及较低的复发率[0 vs (24.5±5.4)%, $P=0.052$ ]。

### 2.4 生存和危险因素分析

存活者中位随访时间为 25(6~96)个月,2 年 OS 率和 LFS 率分别为(40.8±6.3)%和(40.8±6.3)%,2 年 CIR 和 TRM 分别为(33.7±7.5)%和(37.9±6.3)%。见图 1。

在 Cox 回归单因素分析中显示 allo-HSCT2 移植前的疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>,HCT-CI 积分为 0 具有更好的 OS 和 LFS,第 1 次移植后复发时间 $\geq 9$ 个月,第 1 次移植复发后接受过 CAR-T 治疗具有更高的 OS 和 LFS;第 1 次移植复发后接受过 CAR-T 治疗,第 2 次移植供者具有新的错配单倍体,第 2 次移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0 具有更低的 CIR;第 2 次移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0 具有更低的 TRM,见表 2。

表1 患者的疾病以及移植特征

特征	allo-HSCT1	allo-HSCT2
男/例(%)		49(66.2)
移植时中位年龄/岁		11.9(3.0~17.0)
疾病诊断/例(%)		
AML		29(39.2)
ALL		45(60.8)
B细胞		40(54.0)
T细胞		5(6.7)
诊断到 allo-HSCT2 的中位时间/月		28(8~162)
allo-HSCT1 后复发的中位时间/月		8(2~72)
移植前疾病状态/例(%)		
CR1/MFC-MRD <sup>+</sup>	41(36.4)/11(14.8)	
≥CR2/MFC-MRD <sup>+</sup>	24(20.2)/4(5.4)	58(78.3)/20(27.0)
进展期	9(12.1)	16(21.6)
合并 TP53 突变/例(%)		4(5.4)
移植前有髓外病变/例(%)	11(14.8)	26(35.1)
allo-HSCT1 复发后接受过 CAR-T 治疗/例(%)		37(50.0)
供者类型/例(%)		
MSD	18(30.5)	2(2.4)
MUD	8(12.3)	8(18.2)
HID	43(51.7)	64(79.3)
UCBD	5(3.4)	
allo-HSCT1 后出现 aGVHD/例(%)		27(36.4)
allo-HSCT1 后出现 cGVHD/例(%)		9(12.1)
allo-HSCT2 供受者性别关系/例(%)		
男供男	39(52.7)	20(27.0)
男供女	10(13.5)	17(22.9)
女供女	15(20.2)	8(10.8)
女供男	10(13.5)	29(39.1)
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分/例(%)		
0		54(72.9)
1		11(14.8)
≥ 2		9(12.1)
移植供者来源/例(%)		
父母	36(48.6)	56(75.6)
同胞	25(33.7)	4(5.4)
旁系半相合		3(4.0)
无关供者	13(17.5)	8(1.8)
allo-HSCT2 供者对比 allo-HSCT1 供者/例(%)		
不同		72(97.2)
有新的错配单倍型		57(77.0)
二次移植间隔时间/例(%)		
≤12个月		31(41.8)
allo-HSCT2 预处理方案/例(%)		
TBI-为基础的清髓	60(81.0)	50(67.5)
BU-为基础的清髓	14(18.9)	23(3.1)
MeI-为基础的清髓		1(1.3)

CR:完全缓解;CR1:第1次完全缓解;CR2:第2次完全缓解;MFC:多色流式细胞术。



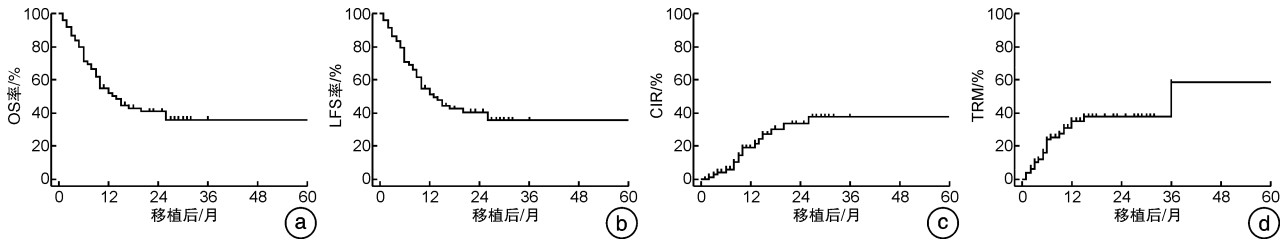


图 1 患者的 2 年 OS 率(a)、LFS 率(b)、CIR(c)、TRM(d)情况

表 2 单因素分析移植前各项预后因素

影响因素	P			
	OS	LFS	CIR	TRM
疾病类型(AML vs ALL)	0.31	0.31	0.14	0.93
allo-HSCT1 供者类型(MSD vs MUD vs HID vs UCB)	0.55	0.55	0.76	0.51
allo-HSCT1 复发后接受过 CAR-T 治疗(是 vs 否)	0.03	0.03	0.03	0.28
allo-HSCT1 和 HSCT2 间隔时间(<12 个月 vs ≥12 个月)	0.49	0.49	0.61	0.20
allo-HSCT1 后复发的时间(<9 个月 vs ≥9 个月)	0.04	0.04	0.08	0.22
allo-HSCT1 前疾病状态(CR/MRD <sup>-</sup> vs CR/MRD <sup>+</sup> vs NR)	0.53	0.53	0.73	0.60
合并 TP53 突变(有 vs 无)	0.40	0.40	0.12	0.86
allo-HSCT1 后合并 aGVHD(是 vs 否)	0.13	0.13	0.69	0.11
allo-HSCT1 后合并 cGVHD(是 vs 否)	0.77	0.77	0.37	0.72
伴有髓外并病变(是 vs 否)	0.92	0.30	0.39	0.57
allo-HSCT2 供者类型(MSD vs MUD vs HID)	0.09	0.10	0.36	0.10
allo-HSCT2 预处理方案(TBI为基础 vs Bu为基础 vs Mel)	0.52	0.52	0.91	0.36
allo-HSCT2 有新的错配单倍型(有 vs 无)	0.19	0.19	0.05	0.88
allo-HSCT2 供受者性别关系(男供男 vs 男供女 vs 女供女 vs 女供男)	0.83	0.83	0.52	0.81
allo-HSCT2 供者来源(父母 vs 同胞 vs 旁系单倍型 vs 无关)	0.69	0.02	0.71	0.08
allo-HSCT2 前疾病状态(CR/MRD <sup>-</sup> vs CR/MRD <sup>+</sup> vs NR)	0.01	0.01	0	0.01
诊断到 allo-HSCT2 的时间(<28 个月 vs ≥28 个月)	0.15	0.15	0.25	0.30
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分(0 vs ≥1)	0	0	0.01	0.06

在 Cox 回归中多因素分析显示,第 2 次移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup> 和 HCT-CI 积分为 0 具有更高的 OS 和 LFS、更低的 CIR,第 2 次供者有新的错配单倍型具有更低的 CIR,HCT-CI 积分 ≥1 具有更高的 TRM,见表 3。

33 例具备 2 项有利因素(第 2 次移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup> 和 HCT-CI 积分为 0)的患者,OS 明显优于具有一项或者不具备有利因素的患者 [(55.8 ± 9.3)% vs (39.0 ± 10.0)% vs (21.0 ± 12.6)% , P = 0.001], LFS [(55.7 ± 9.3)% vs (38.0 ± 10.1)% vs (21.0 ± 12.6)% , P = 0.001]。

### 2.5 CIR、TRM 和有利因素的影响

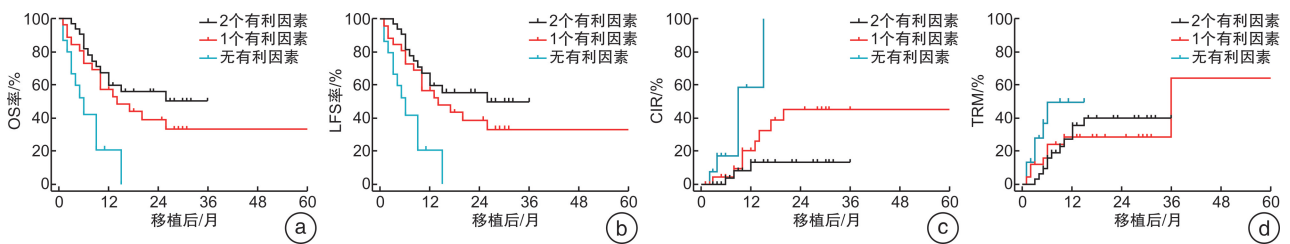
所有患者的最后一次随访时间为 2022 年 5 月 1 日。2 年 CIR 和 TRM 分别为 (33.7 ± 7.5)% 和 (37.9 ± 6.3)%。16 例患者出现白血病复发并死亡,中位复发时间为 allo-HSCT2 后 8(1~28)个月。在 Cox 回归中多因素分析显示,allo-HSCT2

移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup> 和 HCT-CI 的积分为 0,allo-HSCT2 供者有新的错配单倍型具有更低的 CIR,见表 3。25 例患者死于 TRM,死亡中位时间为移植后 150(11~290) d。死亡原因包括严重感染(n=6)、单纯 GVHD(n=8)、移植后血栓微血管病(n=4)、病毒性肺炎(n=3)、颅内出血(n=1)、移植后淋巴增殖性疾病(n=1)、急性心源性猝死(n=1)、药物性脑病(n=1)。在 Cox 回归中多因素分析显示,HCT-CI 积分 ≥1 具有更高的 TRM,见表 3。

33 例具备 2 项有利因素(第 2 次移植前疾病状态为 CR/MRD<sup>-</sup> 和 HCT-CI 积分为 0),CIR 明显低于具有一项或者不具备有利因素的患者 [(7.9 ± 5.4)% vs (45.3 ± 2.2)% vs 100.0% , P = 0.001],而 TRM 在三者之间差异无统计学意义 [(39.7 ± 9.5)% vs (30.1 ± 9.1)% vs (49.4 ± 15.6)% , P = 0.154],见图 2。

表 3 多因素分析 allo-HSCT2 移植前后因素

因素	HR(95%CI)	P
OS		
allo-HSCT2 前疾病状态(CR/MRD <sup>-</sup> vs CR/MRD <sup>+</sup> vs NR)	1.509(1.021~2.232)	0.039
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分(0 vs ≥1)	2.295(1.284~4.102)	0.005
allo-HSCT1 后复发的时间(<9 个月 vs ≥9 个月)	0.387(0.092~1.610)	0.190
allo-HSCT1 复发后接受过 CAR-T 治疗(是 vs 否)	0.494(0.152~1.561)	0.239
LFS		
allo-HSCT2 前疾病状态(CR/MRD <sup>-</sup> vs CR/MRD <sup>+</sup> vs NR)	1.509(1.021~2.232)	0.039
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分(0 vs ≥1)	2.295(1.284~4.102)	0.005
allo-HSCT1 后复发的时间(<9 个月 vs ≥9 个月)	0.387(0.092~1.610)	0.190
allo-HSCT1 复发后接受过 CAR-T 治疗(是 vs 否)	0.494(0.152~1.561)	0.239
CIR		
allo-HSCT2 前疾病状态(CR/MRD <sup>-</sup> vs CR/MRD <sup>+</sup> vs NR)	3.261(1.474~7.216)	0.004
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分(0 vs ≥1)	0.417(1.642~12.428)	0.003
allo-HSCT2 供者是否有新的错配单倍型(有 vs 无)	3.736(1.444~9.663)	0.007
allo-HSCT1 后复发的时间(<9 个月 vs ≥9 个月)	1.709(1.292~2.261)	0.089
allo-HSCT1 复发后接受过 CAR-T 治疗(是 vs 否)	1.885(0.4163~2.854)	0.410
TRM		
allo-HSCT2 前 HCT-CI 积分(0 vs ≥1)	2.032(0.995~4.432)	0.050



a:OS 率;b:LFS 率;c:CIR;d:TRM。

图 2 有利因素数量对患者生存及预后的影响

### 3 讨论

有关恶性血液病患者在 allo-HSCT1 复发后接受 allo-HSCT2,影响预后的因素不同中心有不同的研究结果,有些研究是关于如何根据预后因素确定哪些亚组患者可以从 allo-HSCT2 中获益最大。如 Andreola 等<sup>[16]</sup>确定进行 HSCT2 的 3 个与 OS 和 LFS 相关的有利因素(HSCT2 前疾病处于 CR,从首次移植到复发的间隔时间为>10 个月,采用 TBI 作为 HSCT2 预处理方案),具备所有这 3 个有利因素的患者 10 年 OS 率为(36±10)%,LFS 率为(25±9)%,相反不具备这些有利因素的患者 5 年 OS 率为 0。Choi 等<sup>[17]</sup>根据 2 个有利的预后因素(HSCT2 的 CR/CR 状态和缓解持续时间≥HSCT1 后 6 个月)将患者分为 3 组,第 1 组(包括 2 个预后因素)患者 2 年 OS 率为 38.3%,相比之下,第 3 组(不包括任何预后因素)的患者在移植后均未存活超过 1 年,中位 OS 仅为 1 个月。在本组研究中,对移植前预后因素进行了多因素分析,确

定 CR/MRD<sup>-</sup>和 HCT-CI 积分为 0 是 OS 和 LFS 预后有利因素。其中具备这 2 项有利因素的患者,OS 率和 LFS 率均为(55.8±9.3)%,明显高于不具备 2 项有利因素的患者[OS 率和 LFS 率均为(21.0±12.6)%],CIR 在前者仅为(7.9±5.4)%,而在后者中为 100.0%。

其他报告显示,allo-HSCT2 前为 CR 状态是独立的预后好的因素<sup>[4-5,18]</sup>。最近许多研究证实,CAR-T 治疗对 HSCT 后复发的急性 B 淋巴细胞白血病效果显著<sup>[10,19-21]</sup>。在本研究中,37 例接受了 CAR-T 治疗的患者中,36 例达到 CR(7 例 MRD<sup>+</sup>,其余 MRD<sup>-</sup>)。单变量分析显示,与未接受 CAR-T 治疗的患者比较,移植前接受过 CAR-T 治疗的患者,其 OS 率和 LFS 率更高,CIR 更低,尽管在多变量分析中未显示出差异有统计学意义,但如之前的报告所述,接受 CAR-T 细胞治疗的患者 CR/MRD<sup>-</sup>率高于接受常规化疗的患者<sup>[22-23]</sup>。随着更多免疫疗法的出现,HSCT1 后复发的患者有

更多的机会可能获得缓解,而避免常规化疗带来相关的额外脏器毒性,因此,有更多的患者获得机会进行并且从 HSCT2 获益。

另一个比较关注的问题是,更换不同的供者是否会改善预后。在大多数研究 allo-HSCT2 更换供者对 DFS 和 OS 均无任何影响<sup>[4,8-9,24-26]</sup>,因为通过更换供者试图增强移植抗肿瘤效应(GVT)效应,但是可能会被增加的 TRM 所抵消。在本研究中,几乎所有患者(97.2%)都更换了不同的供者,但只有 57 例(77.0%)的新供者具有新的错配单倍型,单因素和多因素分析表明,具有新的错配单倍型供体具有更低的 CIR,与 allo-HSCT2 供者类型无关。这个与 Imus 等<sup>[12]</sup>报告的结果一致,采用后置环磷酸胺预处理方案的半相合供者的 allo-HSCT2,HD 具有新的错配单倍型可能会改善 allo-HSCT2 治疗血液恶性肿瘤 allo-HSCT1 复发患者的预后<sup>[13]</sup>。另外本研究中,allo-HSCT2 前的 HCT-CI 是与 TRM 相关的唯一因素,HCT-CI $\geq 1$  与积分为 0 的患者比较,TRM 更高,这与其他研究报告一致,allo-HSCT2 前患者的基础状态较差,TRM 越高,预后越差<sup>[4-5,8-9]</sup>。之前的研究中有报道,从首次移植到复发的间隔、从 HSCT1 到 HSCT2 的间隔时间、预处理方案的不同、供受者性别关系、是否合并髓外病变、HSCT1 移植后是否合并 aGVHD 和 cGVHD 的发生等是影响预后的因素,但在本研究中差异无统计学意义。

总之,allo-HSCT1 后复发的结果不尽如人意。然而,对于某些亚群患者来说,有达到长期存活甚至治愈的可能。本研究结果表明,当患者 allo-HSCT2 前达到 CR/MRD<sup>-</sup>,并且 HCT-CI 积分为 0,有可能最大程度从中获益。随着 CAR-T 等免疫治疗的不断开拓,HSCT1 后复发的患者有更多的机会可能获得缓解,有更多的机会去进行并且获益于 allo-HSCT2。本研究的局限性是回顾性研究,且病例数有限,未来应该做大规模的前瞻性随机临床研究去证实,HSCT1 后复发患者是否可以从 allo-HSCT2 中比 DLI 获益更多,而其中哪些患者可以获得最大程度的无病生存值得关注。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(22): 2091-2101.
- [2] Mielcarek M, Storer BE, Flowers ME, et al. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(10): 1160-1168.
- [3] Oran B, de Lima M. Prevention and treatment of acute myeloid leukemia relapse after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2011, 18(6): 388-394.
- [4] Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(12): 1542-1550.
- [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.
- [6] Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2): 186-193.
- [7] Yaniv I, Krauss AC, Beohou E, et al. Second hematopoietic stem cell transplantation for post-transplantation relapsed acute leukemia in children: a retrospective EBMT-PDWP study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8): 1629-1642.
- [8] Christopheit M, Kuss O, Finke J, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3259-3271.
- [9] Orti G, Sanz J, Bermudez A, et al. Outcome of second allogeneic hematopoietic cell transplantation after relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort on behalf of the grupo español de trasplante hematopoyetico[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(3): 584-588.
- [10] Gyurkocza B, Storb R, Chauncey TR, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapse after first allografts[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(7): 1758-1766.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT[J]. *Blood*, 2005, 106(8): 2912-2919.

- [14] Harris AC, Young R, Devine S, et al. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the mount Sinai acute GVHD international consortium [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (1): 4-10.
- [15] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401.
- [16] 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.
- [17] Choi Y, Choi EJ, Lee JH, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2021, 35 (3): e14199.
- [18] Taga T, Murakami Y, Tabuchi K, et al. Role of second transplantation for children with acute myeloid leukemia following posttransplantation relapse [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(4): 701-705.
- [19] Cao XY, Li JJ, Lu PH, et al. Efficacy and safety of CD19 CAR-T cell therapy for acute lymphoblastic leukemia patients relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2022, 116(3): 315-329.
- [20] Hua JS, Zhang J, Wu XX, et al. Allogeneic donor-derived anti-CD19 CAR T cell is a promising therapy for relapsed/refractory B-ALL after allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(9): 610-616.
- [21] 赵艳丽, 陆佩华. CAR-T 细胞治疗在急性 B 细胞淋巴瘤白血病异基因造血干细胞移植中的应用 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(9): 603-607.
- [22] Hu GH, Cheng YF, Zuo YX, et al. Comparisons of long-term survival and safety of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation after CAR-T cell therapy or chemotherapy in pediatric patients with first relapse of B-cell acute lymphoblastic leukemia based on MRD-guided treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 915590.
- [23] Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem-cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(3): 377-384.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Savani BN, Mielke S, Reddy N, et al. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44 (12): 769-777.

(收稿日期:2022-10-12)