

· 临床研究 ·

单倍体造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病植入失败的二次移植策略

张競文 孙燕玲 李旭东

【摘要】 目的 探讨急性 T 淋巴细胞白血病患者初次单倍体造血干细胞移植后植入失败并发生致命性并发症的二次移植策略。方法 1 例男性患者诊断为急性 T 淋巴细胞白血病，2015 年 11 月接受供者为其胞妹的首次单倍体造血干细胞移植后植入失败，并发生大肠杆菌败血症、血清病、肝静脉闭塞症和多器官功能衰竭。首次移植后 32 d 行供者为其父亲的挽救性二次单倍体造血干细胞移植，二次移植前未进行预处理化学药物治疗（化疗），采用移植后环磷酰胺（PTCy）方案为基础的移植物抗宿主病（GVHD）预防方案。结果 造血干细胞移植术后 12 d 白细胞植入，术后 67 d 血小板植入。血清病、败血症及肝静脉闭塞症治愈，器官功能改善。但移植后第 18 个月，即 2017 年 6 月，患者死于白血病复发。结论 植入失败患者二次移植前不进行预处理化疗，采用 PTCy 预防 GVHD 有望获得成功植入。

【关键词】 植入失败；单倍体造血干细胞移植；急性淋巴细胞白血病；移植物抗宿主病（GVHD）；环磷酰胺；预处理方案；败血症；肝静脉闭塞症；血清病

【中图分类号】 R617, R551 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0008-04

Secondary transplantation strategy for graft failure of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute lymphocytic leukemia Zhang Jingwen, Sun Yanling, Li Xudong. Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Institute of Hemopathy of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China
Corresponding author: Li Xudong, Email: 13631359815@139.com

【Abstract】 **Objective** To explore the secondary transplantation strategy for graft failure of the primary haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-SCT) associated with fatal complications in a patient with acute T-cell lymphocytic leukemia. **Methods** One male patient was diagnosed with acute T-cell lymphocytic leukemia. In November 2015, he received haplo-SCT from his sister as the donor. But graft failure was developed and complicated by *Escherichia coli* sepsis, serum disease, hepatic venous occlusion and multiple organ failure. At 32nd d after the first transplantation, secondary haplo-SCT from his father as the donor was performed. Prior to secondary transplantation, chemotherapy pretreatment was not conducted. Post-transplantation cyclophosphamide (PTCy)-based prevention measure against the graft-versus-host disease (GVHD) was adopted after transplantation. **Results** White blood cells were implanted on the 12nd d and platelet implantation was performed on the 67th d after haplo-SCT. Serum disease, septicemia and hepatic venous occlusion were cured and organ function was improved. However, the patient died from the recurrence of leukemia at 18th months after transplantation (June 2017). **Conclusions** Prior to secondary haplo-SCT, PTCy prevention measures against the GVHD rather than pretreated chemotherapy probably contributes to the success of transplantation.

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.008

基金项目：广东省医学科学技术研究基金项目（A2018253）；中山大学附属第三医院临床研究计划（QHJH201806）

作者单位：510630 广州，中山大学附属第三医院血液内科 中山大学血液病研究所

作者简介：张競文，女，1982年生，博士，主治医师，研究方向为血液病学，Email: linlin_jw@163.com

通讯作者：李旭东，女，1974年生，硕士，副主任医师，研究方向为造血干细胞移植，Email: 13631359815@139.com

【Key words】 Graft failure; Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Acute lymphocytic leukemia; Graft-versus-host disease (GVHD); Cyclophosphamide; Pre-treatment regime; Septicemia; Hepatic venous occlusion; Serum disease

植入失败 (graft failure, GF) 是造血干细胞移植术后的主要并发症之一。对于自身造血功能无法恢复的 GF 患者, 需尽早进行挽救性二次移植。然而, 目前二次移植最佳策略仍未明确, 如最优的干细胞来源选择、二次移植预处理方案和移植物抗宿主病 (GVHD) 预防方案有待确定。本文报道 1 例发生败血症、血清病、肝静脉闭塞症和多器官衰竭的 GF 患者, 二次移植前不进行预处理化学药物治疗 (化疗), 采用移植后环磷酰胺 (post-transplantation cyclophosphamide, PTCy) 预防 GVHD 获得植入成功。笔者检索国内外数据库, 暂未发现有类似病例报道。

1 临床资料

患者, 男, 22 岁。2015 年 6 月在中山大学附属第三医院确诊为急性 T 淋巴细胞白血病, 完成 1 个疗程的诱导化疗及 2 个疗程的巩固化疗, 骨髓残留肿瘤细胞为 0.5%。由于患者未能找到人类白细胞抗原 (HLA) 全相合的同胞或非血缘供者, 患者及家属决定于 2015 年 11 月行单倍体造血干细胞移植, 供者为其胞妹, HLA 配型为 6/10 相合, 供者特异性抗体 (donor special antibody, DSA) 阴性, 供者及受者血型分别为 Rh 阳性 B 型及 Rh 阳性 A 型。11 月 7 日开始改良白消安联合环磷酰胺 (BuCy) 方案预处理, 具体方案为阿糖胞苷 2 g/m^2 , 每日 2 次, $-9 \text{ d} \sim -8 \text{ d}$; 白消安 0.8 mg/kg , 每日 4 次, $-7 \text{ d} \sim -5 \text{ d}$; 司莫司汀 250 mg/m^2 , 每日 1 次, -4 d ; 环磷酰胺 60 mg/kg , 每日 1 次, $-3 \text{ d} \sim -2 \text{ d}$ 。输注供者造血干细胞中单个核细胞数 (mononuclear cell, MNC) 为 $5.3 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞数为 $4.2 \times 10^6/\text{kg}$ 。

GVHD 预防方案如下: 兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白 (ATG) 总量为 10 mg/kg , $-4 \text{ d} \sim -1 \text{ d}$ 静脉给药; 环孢素从 -9 d 开始每日以 3 mg/kg 剂量连续注射 24 h, 无消化道症状改为口服给药继而缓慢减停; 吗替麦考酚酯 (MMF) 在 $+1 \text{ d} \sim +15 \text{ d}$ 以 500 mg , 每日 2 次口服给药, 在 $+16 \text{ d} \sim +30 \text{ d}$ 减量至 500 mg/d ; 短程甲氨蝶呤在 $+1 \text{ d}$ 以 15 mg/m^2 剂量静脉给药, 在 $+3 \text{ d}$ 、 $+6 \text{ d}$ 、 $+11 \text{ d}$ 以 10 mg/m^2 剂量静脉给药。

患者在输注干细胞当日凌晨 1 点, 即完成连续 4 d 的 ATG 输注后, 出现高热、烦躁、胸闷、血尿, 且病情迅速恶化, 继而出现嗜睡、呼吸困难、皮肤及巩膜黄染、肝区疼痛、无尿、全身浮肿及凝血异常, 体质量增加 5 kg, 腹围增加 2.5 cm。生化及凝血检查结果如下: 天冬氨酸转氨酶 4230 U/L , 丙氨酸转氨酶 2660 U/L , 总胆红素 $116 \mu\text{mol/L}$, 血清肌酐 $516 \mu\text{mol/L}$, B 型脑钠肽 2000 pg/mL , 凝血原时间 29.5 s, 活化部分凝血活酶时间 67.1 s。血培养大肠埃希菌阴性。患者诊断 ATG 相关血清病、大肠埃希菌败血症、肝静脉闭塞病、多器官功能衰竭 (急性左心衰竭、急性肝衰竭及急性肾衰竭), 病情危重, 随时有生命危险。立取给予抗感染治疗败血症, 甲泼尼龙治疗血清病, 床边持续性肾脏替代疗法 (CRRT) 改善肾功能, 强心、利尿、扩血管改善心功能, 输注新鲜血浆、白蛋白、低分子肝素及护肝退黄药物治疗肝静脉闭塞病及纠正凝血, 患者心、肝功能及凝血功能渐恢复正常, 血清肌酐降为 $150 \mu\text{mol/L}$, 但患者仍反复发热。

造血干细胞移植术后 28 d 患者仍然全血细胞极度减少, 骨髓检查示增生低下, 未见造血细胞。采用短串联重复序列 (short tandem repeats, STR) 基因座复合扩增法检测出骨髓中供者来源细胞仅为 14.6%, 患者发生 GF。患者及家属决定进行二次挽救性单倍体造血干细胞移植, 供者为其父亲, HLA 配型为 7/10 相合, DSA 阴性, 供者血型为 Rh 阳性 B 型。由于患者粒细胞缺乏所致发热、肾功能不全及一般状况差, 难以耐受预处理化疗, 因而输注干细胞前未行预处理。在首次移植后 32 d, 输注供者造血干细胞, MNC 为 $8.6 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞数为 $5.8 \times 10^6/\text{kg}$ 。除环孢素及 MMF 方案 (剂量同前述) 外, 还使用 PTCy 预防 GVHD, 在 $+3 \text{ d}$ 、 $+4 \text{ d}$ 每日静脉输注环磷酰胺 50 mg/kg 。 $+12 \text{ d}$ 白细胞植活, $+20 \text{ d}$ 患者体温开始正常, $+67 \text{ d}$ 血小板植活。移植 1、2、3、6、12 个月 STR 检测均为完全供者 (父亲) 嵌合。

患者术后缓慢减少环孢素用量并于 2016 年 6 月停药, 但 20 d 后出现口腔局部慢性 GVHD, 表现为口腔疼痛, 嘴唇肿胀、红斑、溃疡。遂继续服用环孢

素 50 mg, 每日 2 次, 并给予口服西罗莫司(雷帕霉素, 2 mg/d) 及局部使用地塞米松漱口 1 个月, 症状改善; 随后环孢素缓慢减药, 3 个月后停用。在二次移植后第 9 个月至第 15 个月随访中, 患者白血病缓解, 未发生 GVHD。2017 年 3 月, 患者白细胞计数 $6.12 \times 10^9/L$, 血红蛋白 104 g/L, 血小板 $133 \times 10^9/L$, 天冬氨酸转氨酶 35 U/L, 血清肌酐 160 $\mu\text{mol/L}$ 。但移植后第 18 个月, 即 2017 年 6 月, 患者死于白血病复发。

2 讨论

GF 是造血干细胞移植术后的一个重要并发症, 二次挽救移植是主要救治手段, 若不行二次移植, 存活率仅 8%^[1]。但二次移植难度大, Schriber 等^[2]报道了 122 例 GF 后二次移植的患者, 移植后 28 d 及 100 d 中性粒细胞累积植入率分别为 66% 及 74%; 其中恶性血液病患者 1 年移植相关病死率、复发率及无病生存率分别为 86%、7% 及 7%。总体生存不容乐观的原因因为 GF 后粒细胞缺乏时间长及初次移植后脏器功能受损^[3], 需优化移植策略改善移植植入率及患者存活率。

再次预处理方案是二次移植的关键问题。在造血干细胞输注前, 患者须接受大剂量化疗或联合大剂量放疗, 即预处理, 从而尽可能清除基础疾病, 为造血干细胞的植入腾出空间, 并摧毁体内免疫系统以避免移植物被排斥^[4]。目前认为, 二次移植时降低预处理强度可避免化疗损伤、增加成功植入及存活的机会^[5]。Kanda 等^[6]报道 11 例 GF 患者后在二次移植前采用 1 日减低强度预处理方案(氟达拉滨 30 mg/m²、环磷酰胺 2 g/m²、阿仑单抗 20 mg 及 200 cGy 全身照射), 10 例患者植入成功, 中性粒细胞平均植入时间为 13 d, 平均随访 11.2 个月存活患者为 8 例。Tachibana 等^[7]亦报道 1 例急性淋巴细胞白血病患者 GF 后采用 1 日减低强度预处理方案(氟达拉滨 30 mg/m²、环磷酰胺 2 g/m²、及 2 Gy 全身照射)后行单倍体外周血移植成功, 随访 3 年患者仍无病生存。Tang 等^[8]报道了 17 例恶性血液病患者脐带血干细胞移植术后 GF, 二次单倍体移植前采用减低剂量预处理[氟达拉滨(30 mg/m², 每日 1 次, -6 d ~ -3 d)、ATG(2.5 mg/kg, 每日 1 次, -5 d ~ -3 d)、环磷酰胺(50 mg/kg, 每日 1 次, -2 d)、全身照射(3 Gy, -1 d)], 13 例(76.4%)患者植入成功; 中位随访 43 个月有 10 例(58.8%)患者完全缓解。Hege 等^[9]报道 1 例 GF 患者采用氟达拉滨、阿仑单抗及 4 Gy 全身照射减低剂量预处理后给予双

份脐带血干细胞移植获得植入成功。因而, 二次移植前采用减低剂量预处理是一种有效的治疗方法, 可获得成功植入并减少移植相关并发症。但目前不同临床中心采用的预处理方法并不统一, GF 后二次移植的策略仍在探索阶段。而本例 GF 患者首次移植后出现致命性并发症, 多器官功能受损, 难以耐受化疗, 因而该患者二次移植前尝试不进行预处理化疗, 直接进行造血干细胞输注后亦获得中性粒细胞的快速植入及并发症的迅速改善。因而对于器官功能非常脆弱的 GF 患者, 二次移植前不进行预处理化疗是可行的方案。

干细胞来源选择亦是 GF 后挽救移植的一个重要问题。在首次移植失败后, 本例患者可选择脐带血干细胞移植和再次单倍体外周血干细胞移植。外周血干细胞相较脐带血干细胞的优势在于可以获得较快的造血重建^[10]。脐带血移植 GVHD 发生率低, 但由于造血干细胞含量有限, GF 发生率较高及植入过程缓慢, 增加感染、出血等致命并发症发生的风险^[11], 这对于已经长时间处于骨髓抑制状态的 GF 患者无疑死亡风险更高。因此, 我们选择了植入速度较快的单倍体外周血干细胞移植。+12 d 中性粒细胞植入; 血小板植入较慢, 但 +67 d 亦脱离了血小板输注。该患者从快速中性粒细胞植入中获益, 二次移植前患者大肠埃希菌败血症未有效控制, 持续高热, 移植后随着中性粒细胞的恢复, +20 d 患者体温正常, 感染得到控制。

二次移植另一个关键问题是 GVHD 预防。ATG 是一种多克隆球蛋白, 可在体内有效抑制 T 细胞活性, 广泛应用于非血缘移植及 HLA 配型不合或单倍体移植的 GVHD 预防。但目前临床所使用的 ATG 为兔或马血清所制备, 异种血清的输入可能导致 III 型变态反应, 导致发热、水肿、皮疹、关节痛、血尿等症状。此外, ATG 的强效免疫抑制作用可能诱发难以控制的感染^[12]。本例中患者在首次移植时使用 ATG, 出现发热、水肿、血尿、急性肾衰竭, 发生了 ATG 相关血清病, 并进一步出现败血症及多器官功能衰竭, 因此在二次单倍体移植时需调整免疫抑制方案。本例采用了 PTCy 为基础的 GVHD 预防方案。环磷酰胺是高效的抗肿瘤及免疫抑制剂, 可阻止抗原特异性 T 细胞增殖, 并增加活化 T 细胞凋亡, 但可保存静止的记忆性 T 细胞^[13]。动物研究揭示, 同种反应性 T 细胞在异基因移植后数日激活, 引起宿主同移植物间相互排斥, 此时易被高剂量环磷酰胺杀灭^[14]。临床试验中进一步证实 PTCy 是有效的 GVHD 预防方案。

PTCy 应用于骨髓及减低剂量预处理的单倍体移植时, 可达到全相合移植同样的 GVHD 预防效果, 且大剂量环磷酰胺对造血干细胞没有毒性, 这是由于干细胞表达高水平的醛脱氢酶可保护干细胞免受环磷酰胺的细胞毒作用^[15]。PTCy 通过选择性消耗有增殖活性的供者淋巴细胞而发挥强大的 GVHD 预防作用, 且同时亦保存静止的记忆性 T 细胞, 从而实现快速的免疫重建并降低感染率。本例患者移植后仅发生可控的口腔慢性 GVHD, 未发生不可控的严重感染。

综上所述, 对于 GF 并发 ATG 相关性血清病、败血症、肝静脉闭塞症、多器官功能衰竭等致命并发症的患者, 二次移植前不进行预处理化疗及采用 PTCy 预防 GVHD 有望获得成功植入。

参考文献:

- [1] MCCANN SR, BACIGALUPO A, GLUCKMAN E, et al. Graft rejection and second bone marrow transplants for acquired aplastic anaemia: a report from the Aplastic Anaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplant Group[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 13(3): 233-237.
- [2] SCHRIBER J, AGOVI MA, HO V, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(8): 1099-1106. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.02.013.
- [3] YOSHIHARA S, IKEGAME K, TANIGUCHI K, et al. Salvage haploidentical transplantation for graft failure using reduced-intensity conditioning[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(3): 369-373. DOI: 10.1038/bmt.2011.84.
- [4] LEE CJ, SAVANI BN, MOHTY M, et al. Haploidentical hematopoietic cell transplantation for adult acute myeloid leukemia: a position statement from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Haematologica*, 2017, 102(11): 1810-1822. DOI: 10.3324/haematol.2017.176107.
- [5] GIARDINO S, FARACI M, LANINO E, et al. Successful second unrelated donor hematopoietic stem cell transplant in a patient with dyskeratosis congenital after first graft rejection[J]. *Exp Clin Transplant*, 2017. DOI: 10.6002/ect.2016.0302[Epub ahead of print].
- [6] KANDA J, HORWITZ ME, LONG GD, et al. Outcomes of a 1-day nonmyeloablative salvage regimen for patients with primary graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(5): 700-705. DOI: 10.1038/bmt.2011.158.
- [7] TACHIBANA T, YAMAMOTO E, KAWASAKI R, et al. Successful engraftment and durable graft-versus-host disease control with haploidentical peripheral blood and a short-term conditioning regimen for primary graft failure[J]. *Intern Med*, 2015, 54(21): 2749-2752. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.4809.
- [8] TANG BL, ZHU XY, ZHENG CC, et al. Successful early unmanipulated haploidentical transplantation with reduced-intensity conditioning for primary graft failure after cord blood transplantation in hematologic malignancy patients[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2): 248-252. DOI: 10.1038/bmt.2014.250.
- [9] HEGE K, QUIGG T, DELGADO D. Alemtuzumab, fludarabine, low-dose TBI, and double umbilical cord transplant for primary graft failure in a patient with recurrent HLH[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2016, 63(2): 361-363. DOI: 10.1002/pbc.25782.
- [10] FUJI S, NAKAMURA F, HATANAKA K, et al. Peripheral blood as a preferable source of stem cells for salvage transplantation in patients with graft failure after cord blood transplantation: a retrospective analysis of the registry data of the Japanese Society for Hematopoietic Cell Transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(9): 1407-1414. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.02.014.
- [11] JOSEPH JJ, ABRAHAM AA, FITZHUGH CD. When there is no match, the game is not over: alternative donor options for hematopoietic stem cell transplantation in sickle cell disease[J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(2): 94-101. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2018.04.013.
- [12] FENG X, SCHEINBERG P, BIANCOTTO A, et al. In vivo effects of horse and rabbit antithymocyte globulin in patients with severe aplastic anemia[J]. *Haematologica*, 2014, 99(9): 1433-1440. DOI: 10.3324/haematol.2014.106542.
- [13] SOLOMON SR, SOLH M, MORRIS LE, et al. Myeloablative conditioning with PBSC grafts for T cell-replete haploidentical donor transplantation using posttransplant cyclophosphamide[J]. *Adv Hematol*, 2016: 9736564. DOI: 10.1155/2016/9736564.
- [14] MAYUMI H. Cyclophosphamide-induced immunological tolerance: an overview[J]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*, 1996, 97(12): 1097-1108.
- [15] KANAKRY CG, FUCHS EJ, LUZNIK L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(2): 132. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.234.

(收稿日期: 2018-08-23)

(本文编辑: 邬加佳 吴秋玲)