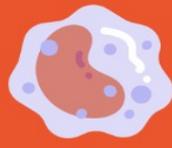
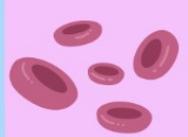
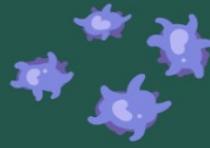


移植失敗



定義與處理

移植失敗 (Graft failure, GF) 是指在自體或異體造血幹細胞移植 (HSCT) 後，造血細胞未能成功移植的情況，可以分為原發性或繼發性移植失敗。原發性初級移植物失敗意指幹細胞從未植入。繼發性移植失敗為移植物最初有植入，但隨後失敗。在自體和相合的異體造血幹細胞移植中，GF 的發生率 < 3-5%。GF 後的整體存活率始終較低，即使是接受挽救性移植也是如此；因此，最重要的措施應該是避免移植失敗 GF 並儘早識別，提早採取挽救措施使其恢復造血功能。

植入成功定義為連續 3 天中的絕對嗜中性球計數高於 $0.5 \times 10^9 /L$ (血小板持續 $>20 \times 10^9 /L$, Hb $>80 g/L$, 無需輸血)。在 RIC 方案，還建議通過嵌合研究來確認供體來源。

原發性移植失敗 是指在移植後的第一個月內，沒有證據顯示捐贈細胞的造血恢復，且也沒有疾病復發的跡象。原發性移植失敗通常與捐贈細胞數量不足、捐贈與接受體間的 HLA 不相容、移植前的調理方案、接受體的免疫反應等因素有關。

繼發性移植失敗 是指在最初成功移植後，造血功能出現衰退，導致至少兩個系統的細胞系減少。繼發性移植失敗通常與感染、藥物副作用、移植體抗宿主疾病 (GvHD) 等因素有關。

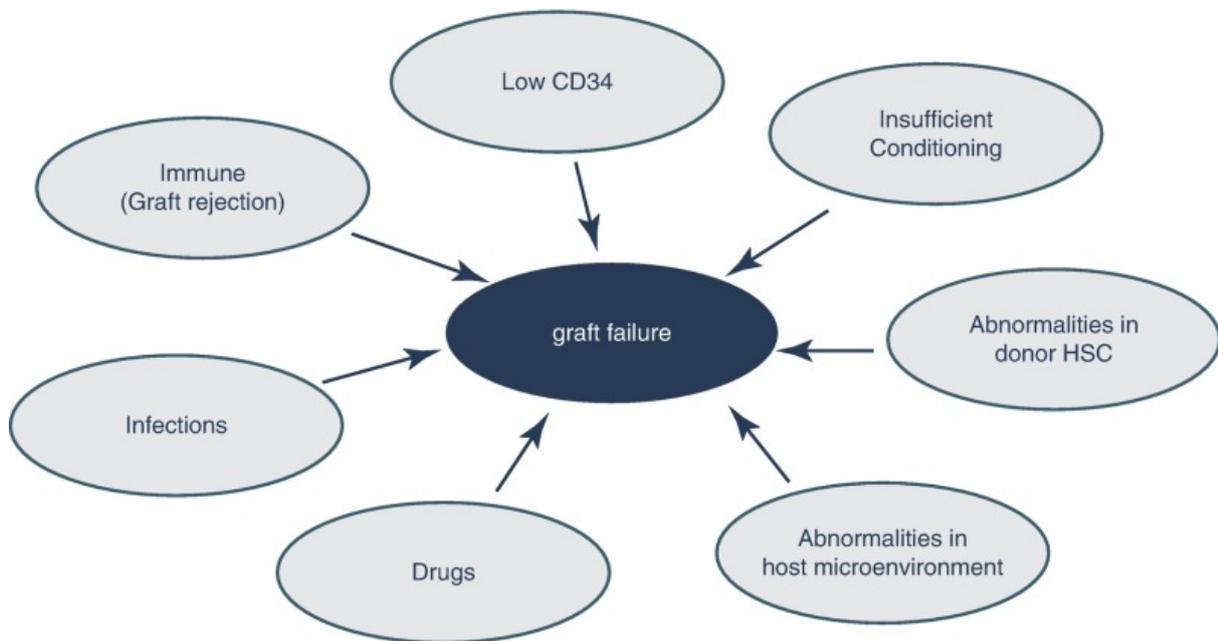
定義

原發性移植失敗 (GF)	ANC $<0.5 \times 10^9 /L$ 天 +28 血紅蛋白 $<80 g/L$ 和血小板 $<20 \times 10^9 /L$ RIC: 需要確認供體細胞來源 CBT: 最多天 +42
--------------	--

續發性 GF	初次植入後 ANC $< 0.5 \times 10^9 /L$ 與復發、感染或藥物毒性無關。RIC：供體造血功能喪失(Loss of donor hematopoiesis) $< 5\%$
移植後細胞功能差	2 或 3 系血細胞減少 > 2 週，+28 天後，存在供體嵌合現象 $> 5\%$
移植排斥反應	GF 是由宿主細胞介導的供體細胞免疫排斥引起的

原因和風險因素

在大多數情況下，GF 的病因是多因素的如（圖一）



移植失敗的危險因子

Pre-transplant difficult to modify (移植前難以調控條件)	Pre-transplant easy to modify (移植前可優化)	Peri-post transplant 移植後
HLA mismatches (HLA 不相合) Nonmalignant disease (非惡性疾病)	Graft source (捐贈幹細胞類型)	CD34+ cell count (數量)

Pre-transplant difficult to modify(移植前難以調控條件)	Pre-transplant easy to modify (移植前可優化)	Peri-post transplant 移植後
Advanced disease (疾病晚期) Extensive marrow fibrosis extensive prior treatment (治療前，骨髓已廣泛纖維化) Donor age (捐贈者年齡) Splenomegaly (脾臟腫大)	Conditioning (調理藥物) T-cell depletion (T 細胞清除)	Viral infections(病毒感染) GVHD (排斥) Drug toxicity (藥物毒性)
Iron overload (鐵沉積) HLA antibodies (HLA 抗體) Transfusion history (輸血史)		

所需的最低細胞含量仍然是一個有爭議的問題。基於文獻綜述的保守建議。最低幹細胞建議量 (Minimum cell content recommended)

Progenitors	Type of transplant	Amount of cells
BM progenitors	Autologous (自體)	TNC: $2 \times 10^8/\text{kg}$
	Allogeneic (異體)	TNC: $3 \times 10^8/\text{kg}$
PB progenitors	Autologous (自體)	Minimum: $\text{CD34} > 1 \times 10^6/\text{kg}$ Optimum: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{kg}$
	Allogeneic MAC	Minimum: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{kg}$ Optimum: $\text{CD34} > 4 \times 10^6/\text{kg}$
	Allogeneic RIC	Minimum: $\text{CD34} > 2 \times 10^6/\text{kg}$ Optimum: $\text{CD34} 4-8 \times 10^6/\text{kg}$
Cord blood	HLA 4-6/6	TNC $> 2.5-3 \times 10^7/\text{kg}$ CD 34 $> 1 \times 10^5/\text{kg}$

TNC total nucleated cells, MAC myeloablative conditioning, RIC reduced intensity conditioning regimen

移植調理藥物選擇 (Conditioning regimen)

增加清髓調理方案的強度並不會降低 GF 的發生率。但相反地，RIC 可能有較高的移植失敗風險。

儘管人們普遍認為 TBI 可以降低 GF 的風險，但沒有比較研究證實。與 CY 聯合使用時，與 BU 相比，使用全劑量 TBI 似乎並未降低 GF。

GF 的預防和早期診斷

在不相容的情況下，DSA 的識別至關重要。對高危病人進行去敏治療似乎是合理的。儘管沒有精心設計的研究支持，但建議對 GF 高風險病人採取以下措施：使用 PB 作為幹細胞來源，在預處理方案中包括低劑量 TBI 和/或 ATG，考慮移植後使用 G-CSF，以及移植後（第+14 天）對植入進行密切評估，包括骨髓嵌合檢查(marrow chimerism studies)。BM 供體嵌合值低於 65% 與較高的 GF 風險相關；這些結果不能直接推斷到其他類型的移植。

關於抗 HLA 抗體存在的考慮因素

Anti-HLA and DSA (donor specific anti-HLA antibodies) prevalence (盛行率)	Anti HLA: 10–40% DSA: 10–20%. Higher in female (increase with each pregnancy) DSA study should be done during donor identification to select a donor and also within the month prior to transplant
Management, desensitization treatment	<ul style="list-style-type: none"> No standard scheme is widely accepted; different combinations have proven to be efficacious <ul style="list-style-type: none"> Ab removal: Plasmapheresis 1–4 procedures days-10 to -17 and even after transplant Inhibition of Ab production: Rituximab 375 mg/m² IV on day -3. (DSA-positive with 2000 ≤ MFI ≤ 10,000)² Ab neutralization: Infusion of 20–40 platelet units selected to share donor antigens or buffy coat from 1 unit of blood, on day-1. IVIg can also be used <p><i>Avoid complement activation: IVIg, eculizumab</i></p>

DSA donor-specific antibodies, MFI mean fluorescence intensity, Ab antibodies, IVIg intravenous immunoglobulins

初步措施

一旦懷疑有 GF，就應立即採取下列行動。

- 盡可能停止使用影響細胞抑制藥物；治療感染，但嘗試 G-CSF 是合理的。

- 調整移植後的免疫抑制劑。在移植後早期維持正確的血中濃度。隨後，在第三/六個月後，如果存在混合嵌合現象，特別是在 RIC 移植後，更快地減少免疫抑制劑以克服混合嵌合現象（但對於再生性貧血病人，通常會建議調高免疫抑制劑的劑量）。
- 關於移植後使用 TPO(血小板生成素) 類似物的數據很少，eltrombopag 治療再生性貧血的結果，支持在考慮更複雜和風險更大的選擇（如 DLI 或第二次移植）之前先使用該藥物。

後續處理

移植物失敗的風險因素包括配對不佳的捐獻者、或之前多次接受強烈的化療、幹細胞劑量低、某些遺傳疾病、帶著感染進行移植。治療選項可以根據原因而不同，如

1. 如果觀察到供體嵌合值下降，則推薦 DLI。需要進行仔細的風險/效益評估，因為這不是一種無風險的方法，並且預計發生 GVHD 的風險很高。輸注捐贈者淋巴細胞 (DLI)，以增強供捐贈者細胞對宿主細胞的攻擊，促進完全嵌合或預防復發。
2. 注射 CD34+選擇性細胞增強劑 (cell boost)，以提高供體幹細胞的數量和功能，改善造血功能。
3. 注射自體造血幹細胞 (HSC)，以恢復受體自身的造血功能。
4. 注射生長因子，以刺激造血細胞的生長和分化。
5. 進行第二次異體幹細胞移植，以替換失效的先前捐贈幹細胞，這是唯一可能長期治愈移植失敗的方法。

Reference :

1. Chapter 41, Graft Failure : The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7th edition. Carreras E, Dufour C, Mohty M, et al., editors. Cham (CH): Springer; 2019.
2. Bone Marrow Transplant 2020;55:1326–1336.