

自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的疗效及影响因素

<https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.3510>

曹琳琳, 丁凯阳, 宋浩, 吴国林, 胡茂贵, 范丹丹, 周晨阳, 王翠翠, 封媛媛

2095-4344.3510

投稿日期: 2020-06-16

送审日期: 2020-06-19

采用日期: 2020-08-04

在线日期: 2020-10-20

中图分类号:

R457.7; R394.2; R551.2

文章编号:

2095-4344(2021)13-01993-06

文献标识码: A

文章快速阅读:

文章特点一

△大剂量化疗联合自体造血干细胞移植可明显改善淋巴瘤患者生存及预后,且安全性高,可作为淋巴瘤的一种安全有效的治疗方式;

△国际预后指数分值、有无骨髓侵犯、移植时机选择及原发病分期为影响患者预后的因素。

回顾性分析2015年10月至2020年3月就诊于中国科学技术大学附属第一医院西区血液科,行大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗的74例淋巴瘤患者的临床资料

评价自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的疗效

进一步探讨造血干细胞移植治疗后的患者生存状况与其相关因素

文题释义:

自体造血干细胞移植:首先在疾病缓解期采集患者自身的造血干细胞,进行体外冻存,待患者经过高剂量化疗或联合全身照射或全淋巴结照射(即预处理治疗)后再将其回输至患者体内,使患者的骨髓造血和免疫功能得以恢复和重建,从而在保证患者安全的前提下,最大限度地杀伤肿瘤细胞,提高治疗效果,显著延长疾病无进展生存期及总生存期,改善患者预后及生活质量,是淋巴瘤整体治疗中不可替代的重要治疗手段。美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)、欧洲血液和骨髓移植组(EBMT)指南及国内《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)》均推荐自体造血干细胞移植用于淋巴瘤的一线巩固治疗和复发后挽救治疗。

复发难治性淋巴瘤:淋巴瘤为一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的异质性血液系统恶性肿瘤,包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤,经过标准一线方案治疗,超过60%患者的生存期显著提高,然而仍有30%~40%患者出现疾病复发或难治,预后较差,如何延长复发难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的生存期、改善患者预后已成为国内外的研究热点。通过对基因表达谱、耐药分子机制等深入研究,化疗新方案及新药联合自体造血干细胞移植为改善此类患者的不良预后提供了新思路和新方向。

摘要

背景:针对淋巴瘤的治疗方案包括化学治疗、局部放射治疗、自体外周血造血干细胞移植及细胞免疫治疗等。大剂量化疗联合自体造血干细胞移植能明显延长患者的生存时间,改善预后,被推荐为复发难治性和(或)高侵袭性淋巴瘤的一线治疗方案。

目的:分析大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者的临床特征及生存预后因素等,以期提高临床医师对自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的认识。

方法:回顾性分析2015年10月至2020年3月就诊于中国科学技术大学附属第一医院西区血液科移植病房,行大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗的74例淋巴瘤患者的临床资料,评价自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的疗效和影响预后的相关因素。

结果与结论:①随访截至于2020-05-15,确诊至移植中位时间为8(3-83)个月,中位随访时间为17(2-59)个月;②所有患者移植后均获得造血重建,粒细胞植入中位时间为+10(+8至+17)d,血小板植入中位时间为+12(+9至+22)d;③移植后无进展生存60例,复发13例,复发患者中死亡11例,1例于移植后11个月因肺部感染死亡;④4例移植前为进展期患者均于移植后7个月内因原发病进展死亡;⑤74例患者接受造血干细胞移植后2年总生存率为78.5%,2年无进展生存率为75.8%;移植前国际预后指数≤2分及>2分患者移植后2年总生存率分别为93.9%,66.4%($P=0.003$),2年无进展生存率分别为85.6%,65.5%($P=0.017$);⑥移植前有骨髓侵犯及无骨髓侵犯患者移植后2年总生存率分别为55.5%,91.9%($P=0.001$);2年无进展生存率分别为53.1%,88.7%($P<0.001$);⑦临床分期I、II期患者2年总生存率优于临床分期III、IV期患者(100% vs. 82.5%, $P=0.026$);一线巩固治疗患者2年无进展生存率优于挽救治疗组(84% vs. 48.9%, $P=0.01$);患者年龄、移植前缓解程度对无进展生存和总生存影响的差异均无显著性意义;⑧结果表明,大剂量化疗联合自体造血干细胞移植可明显改善淋巴瘤患者生存及预后,且安全性高,可作为淋巴瘤的一种安全有效的治疗方式。国际预后指数分值、有无骨髓侵犯、移植时机选择及原发病分期为影响患者预后的因素。

关键词:干细胞;自体造血干细胞移植;淋巴瘤;疗效;影响因素;无进展生存率;总生存率

中国科学技术大学附属第一医院西区血液科,安徽省合肥市 230000

第一作者:曹琳琳,女,1985年生,安徽省阜阳市人,汉族,2011年安徽医科大学毕业,硕士,主治医师,主要从事血液病临床研究,特长领域为淋巴瘤和骨髓瘤的诊断以及治疗方案研究。

通讯作者:丁凯阳,博士,主任医师,中国科学技术大学附属第一医院西区血液科,安徽省合肥市 230000

<https://orcid.org/0000-0002-7035-0474>(曹琳琳)

基金资助:安徽省2018年度重点研究与开发计划项目面上攻关项目(1804h08020249),项目负责人:丁凯阳;安徽省自然科学基金(070413257X),项目负责人:丁凯阳

引用本文:曹琳琳,丁凯阳,宋浩,吴国林,胡茂贵,范丹丹,周晨阳,王翠翠,封媛媛.自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的疗效及影响因素[J].中国组织工程研究,2021,25(13):1993-1998.



Efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of malignant lymphoma

Cao Linlin, Ding Kaiyang, Song Hao, Wu Guolin, Hu Maogui, Fan Dandan, Zhou Chenyang, Wang Cuicui, Feng Yuanyuan

Department of Hematology, Western District, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, Anhui Province, China
Cao Linlin, Master, Attending physician, Department of Hematology, Western District, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, Anhui Province, China

Corresponding author: Ding Kaiyang, MD, Chief physician, Department of Hematology, Western District, The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China, Hefei 230000, Anhui Province, China

Abstract

BACKGROUND: Chemotherapy, local radiotherapy, autologous peripheral blood stem cell transplantation and cellular immunotherapy are the treatment options for lymphoma. High-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation can significantly prolong the survival time and improve the prognosis of patients. It is recommended as the first-line treatment for relapsed refractory and (or) highly invasive lymphoma.

OBJECTIVE: To explore the influencing factors of high-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma.

METHODS: The clinical records of 74 lymphoma patients after high-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation in Transplantation Ward, Department of Hematology, West District of The First Affiliated Hospital of University of Science and Technology of China from October 2015 to March 2020 were collected and analyzed retrospectively to evaluate efficacy and prognostic factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The follow-up period was up to May 15, 2020. The median time from diagnosis to transplantation was 8(3–83) months, and the median follow-up time was 17(2–59) months. (2) All patients obtained hematopoietic reconstruction after transplantation. The median time for granulocyte implantation was +10(+8–+17) days, and the median time for platelet implantation was +12(+9–+22) days. (3) There were 60 cases of progression-free survival after transplantation, 13 cases of recurrence, 11 of the relapsed patients died, and 1 died of lung infection 11 months after transplantation. (4) All four patients with progression disease before transplantation died within 7 months after transplantation due to the progression of the primary disease. (5) The 2-year overall survival rate after receiving autologous hematopoietic stem cell transplantation was 78.5%; the 2-year progression-free survival rate was 75.8%. Patients with international prognostic index ≤ 2 points before transplantation and international prognostic index > 2 points had 93.9% and 66.4% overall survival at 2 years after transplantation ($P=0.003$); progression-free survival rates at 2 years were 85.6% and 65.5% ($P=0.017$), respectively. (6) The two-year overall survival rates of patients with bone marrow invasion and no bone marrow invasion before transplantation were 55.5% and 91.9% ($P=0.001$) respectively. The 2-year progression-free survival rates were 53.1% and 88.7% ($P < 0.001$), respectively. (7) The 2-year overall survival rate in clinical staging (stages I and II) was better than that in clinical staging (stages III and IV) (100% vs. 82.5%, $P=0.026$). The 2-year progression-free survival rate of first-line consolidation patients was better than that of rescue group (84% vs. 48.9%, $P=0.01$). There was no statistically significant difference in the effects of patient age and degree of remission before transplantation on progression-free survival and overall survival. (8) Results found that high-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation could significantly improve the survival and prognosis of patients with lymphoma, and had high safety. It can be used as a safe and effective treatment for lymphoma. International prognostic index score, the presence or absence of bone marrow invasion, the timing of transplantation, and the stage of primary disease are relative to the prognosis of involved patients.

Key words: stem cells; autologous hematopoietic stem cell transplantation; lymphoma; curative effect; influencing factors; progression free survival rate; overall survival rate

Funding: the Key Research and Development Project of Anhui Province in 2018, No. 1804h08020249 (to DKY); the Natural Science Foundation of Anhui Province, No. 070413257X (to DKY)

How to cite this article: CAO LL, DING KY, SONG H, WU GL, HU MG, FAN DD, ZHOU CY, WANG CC, FENG YY. Efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of malignant lymphoma. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2021;25(13):1993-1998.

0 引言 Introduction

淋巴瘤是发病率最高的血液系统恶性肿瘤^[1], 淋巴瘤死亡率约为 3.62/10 万, 在中国恶性肿瘤死亡率中位居第 10 位。近年来小分子靶向药物、单克隆抗体、细胞治疗和免疫治疗等新药的应用显著改善了患者的疗效及生存, 但中国淋巴瘤患者 5 年生存率仅为 37.2%^[2]。自体造血干细胞移植在淋巴瘤中依然占有重要地位, 既可以用于淋巴瘤的一线巩固治疗, 也可以用于某些复发难治型淋巴瘤的挽救治疗, 显著延长淋巴瘤患者的无进展生存及长期生存, 改善患者预后和生活质量^[3-4]。自体造血干细胞移植具有造血快速重建、免疫功能快速恢复、移植相关并发症低等显著临床优势, 已成为高度侵袭性、复发/难治性淋巴瘤患者的常规治疗选择^[5-6]。

目前大剂量化疗联合自体造血干细胞移植 (high-doses chemotherapy/autologous stem cell transplantation, HDC/ASCT) 适用于年龄相对较轻 (不大于 65 岁) 且体能状态较好的具有不良预后因素的侵袭性非霍奇金淋巴瘤的一线诱导化疗后的巩固治疗, 也适用于复发后对化疗敏感非霍奇金淋巴瘤的挽救治疗, 以及对化疗敏感的复发或原发难治的霍奇金淋巴瘤的挽救治疗^[1]。因此, 研究自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的临床疗效, 探讨影响预后的相关因素, 对于客观评

价自体造血干细胞移植在淋巴瘤患者中的疗效及安全性具有重要意义。

该研究收集 2015 年 10 月至 2020 年 3 月就诊于中国科学技术大学附属第一医院西区血液科移植病房行自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤患者的临床资料, 分析其临床疗效及安全性, 并探讨影响自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤患者预后的相关因素, 现将研究结果分析如下。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 回顾性临床研究。

1.2 时间及地点 2015 年 10 月至 2020 年 3 月在中国科学技术大学附属第一医院西区血液科完成。

1.3 对象 2015 年 10 月至 2020 年 3 月期间在中国科学技术大学附属第一医院西区血液科接受自体造血干细胞移植的 74 例淋巴瘤患者。所有淋巴瘤患者均参照 2008 年世界卫生组织 (WHO) 造血与淋巴组织肿瘤分类标准经病理组织学确诊。

纳入标准: 所有纳入研究对象均经病理学确诊为淋巴瘤。①年龄 < 65 岁, 无严重心、肺、肝、肾等脏器并发症, 且能耐受大剂量化疗、放疗的患者; ②移植前均接受诱导及巩固化疗, 根据诊断结果, 非霍奇金淋巴瘤患者一线采用

CHOP、CHOPE、DA-EPOCH 等方案，复发、难治及疾病进展后予以 DHAP、ESHAP、GDP、Gemox 等二线及以上方案化疗；霍奇金淋巴瘤患者接受一线 ABVD 等方案化疗，进展及复发后采用 ICE、CHOP 等二线方案化疗或使用 PD-1 抑制剂；③自体造血干细胞移植前疗效评定采用 2014 年 Lugano 标准分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展。

排除标准：①伴随未受控制的重大医学状况，包括但不限于肾脏、肝脏、胃肠道、呼吸道、神经、脑或精神疾病；②合并其他未得到有效控制的恶性肿瘤；③移植前 30 d 内存在需要全身抗生素、抗真菌药物、抗病毒治疗的严重活动性感染性疾病；④处于妊娠或哺乳期。

1.4 方法

1.4.1 外周血干细胞的动员及采集 动员方案均采用化疗药物联合粒细胞集落刺激因子。化疗药物：静脉滴注依托泊苷注射液 (1.6 g/m², d1) 动员后动态监测血常规，当白细胞计数降至最低点，给予粒细胞集落刺激因子 10 μg/kg 皮下注射，可使骨髓中的造血干细胞快速动员释放到外周血液中，若外周血白细胞计数超过 4×10⁹ L⁻¹ 时，进行外周血干细胞足量采集，利用血细胞分离仪分离造血干细胞，将细胞冻存保护液加入到自体造血干细胞之中，置于 -80 °C 冰箱中保存。

1.4.2 预处理及干细胞回输 所有患者进行移植前评估，排除移植相关禁忌，行肠道除菌准备，洗必泰药浴后进入百级层流病房。预处理方案：① Chi-BEAC 方案：西达本胺 30 mg/d, -7 d, -4 d, 0 d, +3 d；卡莫司汀 300 mg/(m²·d) 静脉滴入，-6 d；环磷酰胺 1 g/(m²·d) 静脉滴入，-5 d 至 -2 d；依托泊苷 150 mg/(m²·d) 静脉滴入，-5 d 至 -2 d；阿糖胞苷 150 mg/m², 每 12 h 1 次，静脉滴入，-5 d 至 -2 d；② BEAC 方案：卡莫司汀 300 mg/(m²·d) 静脉滴入，-6 d；环磷酰胺 1 g/(m²·d) 静脉滴入，-5 d 至 -2 d；依托泊苷 150 mg/(m²·d) 静脉滴入，-5 d 至 -2 d；阿糖胞苷 150 mg/m², 每 12 h 1 次，静脉滴入，-5 d 至 -2 d；③ BEAM 方案：卡莫司汀 300 mg/(m²·d) 静脉滴入，-7 d；依托泊苷 0.1 g/m², 每 12 h 1 次，静脉滴入 -6 d 至 -3 d；阿糖胞苷 0.1 g/m², 每 12 h 1 次，静脉滴入 -6 d 至 -3 d；马法兰 140 mg/(m²·d), -2 d；④ CBV 方案：环磷酰胺 1 800 mg/(m²·d), 静脉滴注，-3 d, -2 d；卡莫司汀 300 mg/(m²·d), 静脉滴注，-7 d；依托泊苷 150 mg/m² 静脉滴注，每 12 h 1 次，-6 d 至 -4 d；⑤ EAC 方案：环磷酰胺 1 g/(m²·d) 静脉滴入 -5 d 至 -2 d；依托泊苷 150 mg/(m²·d) 静脉滴入，-5 d 至 -2 d；阿糖胞苷 150 mg/m², 每 12 h 1 次，静脉滴入，-5 d 至 -2 d。大剂量预处理结束 24 h 后将冻存的造血干细胞快速复温后经中心静脉回输至患者体内。回输前以锥虫蓝拒染法检测存活干细胞百分率。干细胞回输 24-48 h 后开始给予粒细胞集落刺激因子 5-10 μg/(kg·d) 直到连续 2 d 外周血白细胞 ≥ 1.0×10⁹ L⁻¹。大剂量化疗期间予以无菌饮食，水化、碱化、利尿，常规预防真菌及病毒感染。对胃肠道反应重者予以止吐及营养支持治疗；其他支持治疗主要包括成分输血以及维持水、电解质、酸碱平衡等。

1.4.3 疗效与安全性评价 ①淋巴瘤临床分期采用 Ann Arbor 分期，依据国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 进行危险度分层；②疗效评价参考 2014 年 Lugano 疗效判断标准，疗效分为完全缓解、不确定的完全缓解、部分缓解、稳定和进展；③记录患者恢复造血功能所用时间；④随访观察期间，密切监测其各项体征，实验室检查及影像学检查。

1.4.4 随访 采用住院、门诊或电话进行随访。末次随访时间为 2020-05-15，研究终点为无进展生存和总生存。总生存时间定义为自造血干细胞移植至任何原因死亡或末次随访的时间，无进展生存时间定义为自造血干细胞移植至疾病进展或死亡或末次随访的时间。

1.5 主要观察指标 ①无进展生存率：患者在一定时间内疾病不继续恶化的概率；②总生存率：在一定时间内患者没有死亡的概率。

1.6 统计学分析 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据统计分析。不同临床特征对总生存率及无进展生存率的影响采用 Kaplan-Meier 生存曲线，组间生存比较采用 Log-rank 检验。P < 0.05 为差异有显著性意义。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 74 例淋巴瘤患者均进入结果分析。

2.2 患者基本资料 全部 74 例患者中男性 49 例和女性 25 例；中位年龄 46(18-63) 岁；70 例非霍奇金淋巴瘤、4 例霍奇金淋巴瘤；造血干细胞移植前完全缓解人数为 62 例 (83.8%)，部分缓解人数为 8 例 (10.8%)，进展期人数为 4 例 (5.4%)；一线治疗后巩固治疗共 56 例 (75.6%)，复发后挽救性治疗 18 例 (24.4%)；国际预后指数评分 ≤ 2 分患者 38 例 (51%)，国际预后指数评分 > 2 分患者 36 例 (49%)；移植前有骨髓侵犯 26 例 (35%)，无骨髓侵犯 48 例 (65%)；46 例患者使用 Chi-BEAC 方案预处理；11 例患者使用 EAC 方案预处理；9 例患者使用 EBAM 方案预处理；5 例患者使用 CBV 方案预处理；3 例患者使用 BEAC 方案预处理。74 例患者临床资料详见表 1。

2.3 试验流程图 见图 1。

2.4 造血重建情况 患者输注中位有核细胞数 3.9(1.08-14.84)×10⁸/kg，输注中位 CD34⁺ 细胞数 3.54(0.16-25.43)×10⁶/kg。所有患者移植后均获得造血重建。粒细胞植入中位时间为 +10(+8 至 +17) d，血小板植入中位时间为 +12(+9 至 +22) d。

2.5 随访及疗效评价 随访截至于 2020-05-15，确诊至移植中位时间为 8(3-83) 个月，中位随访时间为 17(2-59) 个月。移植后无进展生存 60 例，复发 13 例，复发患者中死亡 11 例，1 例于移植后 11 个月因肺部感染死亡。4 例移植前为进展患者均于移植后 7 个月内因原发病进展死亡。移植后 2 年总生存率为 78.5%，2 年无进展生存率为 75.8%，生存曲线见图 2。74 例患者中移植前国际预后指数 ≤ 2 分 38 例，> 2 分 36 例，移植后 2 年总生存率分别为 93.9%，66.4%(P=0.003)，无进展生存率分别为 85.6%，65.5%(P=0.017)，生存曲线见图 3。74 例患者中移植前无骨髓侵犯 48 例，有骨髓侵犯 26 例，移植

表 1 | 淋巴瘤患者 74 例一般资料

Table 1 | General information of 74 lymphoma patients

特征	n	所占百分比	特征	n	所占百分比
性别			Ann Arbor 分期		
男	49	66%	I - II	16	22%
女	25	34%	III - IV	58	78%
年龄			有无骨髓侵犯		
<50 岁	45	61%	无骨髓侵犯	48	65%
≥ 50 岁	29	39%	有骨髓侵犯	26	35%
病理类型			国际预后指数评分		
弥漫大 B 细胞淋巴瘤	34	46%	≤ 2 分	38	51%
套细胞淋巴瘤	8	11%	>2 分	36	49%
原发中枢弥漫大 B 细	4	5%	移植前疾病状态		
胞淋巴瘤			完全缓解	62	84%
伯基特淋巴瘤	2	3%	部分缓解	8	11%
B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	2	3%	进展	4	5%
滤泡淋巴瘤	1	1%	治疗方式		
高级别 B 细胞淋巴瘤	1	1%	巩固	56	76%
NK/T 细胞淋巴瘤	8	11%	挽救	18	24%
血管免疫母 T 细胞淋	2	3%	预处理方案		
巴瘤			Chi-BEAC 方案	46	62%
间变大细胞淋巴瘤	2	3%	EAC 方案	11	15%
外周 T 细胞淋巴瘤	3	4%	EBAM 方案	9	12%
T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	3	4%	CBV 方案	5	7%
霍奇金淋巴瘤	4	5%	BEAC 方案	3	4%

表 2 | 患者不同临床特征对其无进展生存、总生存影响

Table 2 | Different clinical characteristics of patients affect their progression-free survival and overall survival

临床特征	n	总生存率 (24 个月)	P 值	无进展生存率 (24 个月)	P 值
年龄			0.462		0.256
<50 岁	45	76.8%		74.9%	
≥ 50 岁	29	87.8%		84.1%	
临床分期			0.026		0.068
I - II	16	未达到		91.7%	
III - IV	58	82.3%		79.1%	
国际预后指数评分			0.003		0.017
>2 分	36	66.4%		65.5%	
≤ 2 分	38	93.9%		85.6%	
移植前状态			0.207		0.051
完全缓解	62	90.6%		86.9%	
部分缓解	8	69.9%		52.5%	
移植时机			0.107		0.010
巩固	56	87.9%		84.0%	
挽救	18	66.9%		48.9%	
骨髓侵犯			0.001		< 0.001
有	26	55.5%		53.1%	
无	48	91.9%		88.7%	

后 2 年总生存率分别为 55.5%，91.9% ($P=0.001$)，移植后 2 年无进展生存率分别为 53.1%，88.7% ($P < 0.001$)，生存曲线见图 4。

对患者年龄、临床分期 (I 、 II / III 、 IV)、国际预后指数评分 (≤ 2 分 / >2 分)、移植前缓解状态 (完全缓解 / 部分缓解)、移植时机 (一线巩固治疗 / 挽救治疗)、有无骨髓侵犯等因素进行分析。结果显示：有骨髓侵犯、国际预后指数 >2 分是影响造血干细胞移植治疗淋巴瘤患者的不良预后因素。临床分期 I 、 II 期患者的 2 年总生存率优于临床分期 III 、 IV 期患者 (100% vs. 82.5%， $P=0.026$)。一线巩固治疗患者 2 年无进展生存率优于挽救治疗组 (84% vs. 48.9%， $P=0.01$)。患者年龄、移植前缓解状态对无进展生存和总生存的影响差异均无显著性意义，见表 2。

2.6 不良反应 移植前预处理后所有患者均出现 II - IV 度骨髓抑制和不同程度消化道反应，主要表现为恶心、呕吐、腹泻等；48 例患者出现不同程度的发热，1 例患者合并导管相关性感染，5 例患者合并血流感染；12 例患者在骨髓抑制期出现出血表现，1 例为肠道出血，11 例为皮肤黏膜出血。分别予以广谱抗生素抗感染、升高白细胞、输注血小板、输注红细胞悬液、预防自发性出血及止吐等对症处理后上述症状好转，所有患者均获得造血重建，无移植相关死亡。

3 讨论 Discussion

自体造血干细胞移植能重建患者的正常造血和免疫功能，可显著延长疾病无进展生存期及总生存期，造血干细胞移植的清髓性预处理可消除免疫抑制性微环境并降低肿瘤负荷，从而改善患者预后及生活质量^[3-4]。因此，在肿瘤分子靶向精准治疗时代，造血干细胞移植在淋巴瘤治疗中的地位

和作用仍不可取代。该研究回顾性分析了 74 例 2015 年 10 月至 2020 年 3 月就诊于中国科学技术大学附属第一医院西区血液科行造血干细胞移植治疗淋巴瘤患者的临床资料，所有患者均获得移植重建，无移植相关死亡；大剂量化疗药物预处理期间所有患者出现 IV 度骨髓抑制和不同程度消化道反应，予以对症处理后均可耐受。

多项研究报道提示大剂量化疗联合自体造血干细胞治疗恶性淋巴瘤有着较好的疗效，优于单纯接受联合化疗。该研究 74 例患者中 B 细胞淋巴瘤占 70%，其中以弥漫大 B 细胞淋巴瘤为主，其次为套细胞淋巴瘤及原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤。韩国 YOON 等^[7]的一项随机对照研究，选择中高危及高龄且年龄 <60 岁、一线化疗达完全缓解的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者，其中 23 例行造血干细胞移植巩固治疗，35 例随诊观察，生存分析显示接受造血干细胞移植患者的无进展生存延长 ($P=0.004$)，总生存有延长趋势，但差异无显著性意义。对于年轻高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者应尽早选择造血干细胞移植以改善预后。现已有研究显示一线化疗后行造血干细胞移植巩固治疗可改善套细胞淋巴瘤患者生存^[8-9]，2019 年美国血液学会 (ASH) 会议中关于套细胞淋巴瘤患者进行造血干细胞移植的研究结果显示，一线达到完全缓解或部分缓解的患者接受造血干细胞移植治疗，10 年总生存为 54%^[10]。原发中枢淋巴瘤是所有原发结外淋巴瘤中预后最差的，大剂量甲氨蝶呤联合放疗治疗原发中枢淋巴瘤 5 年总生存率仅为 19%–35%^[11]。YOKOTA 等^[12]对 31 例原发中枢神经系统淋巴瘤进行临床数据分析，其中 16 例患者一线治疗后选择造血干细胞移植巩固，中位随访 43 个月，造血干细胞移植组和非造血干细胞移植组中位无进展生存为 6.3 年和 3.4 年。外周 T 细胞淋巴瘤属于高侵袭性淋巴瘤，后续复发率高。LIU 等^[13]报道了 97 例外周 T 细胞淋巴瘤患者进行造血干细胞移植的研究结果，16 例患者在一线化疗获得完全缓解后行

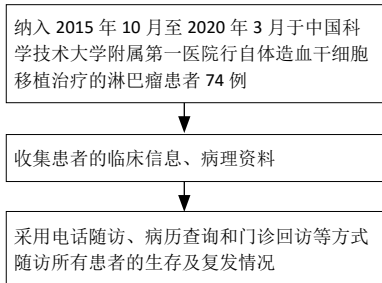


图 1 | 试验流程图
Figure 1 | Trial flow chart

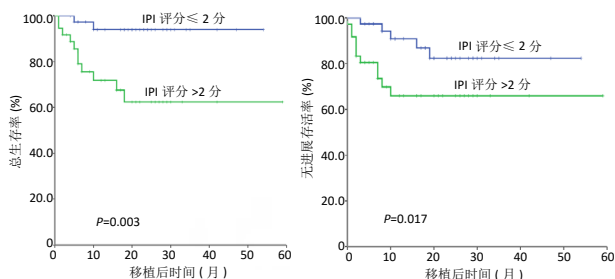


图 3 | 移植前国际预后指数 (IPI) ≤ 2 分及 > 2 分患者移植后总生存曲线及无进展生存曲线

Figure 3 | International prognostic index before transplantation ≤ 2 groups and > 2 groups of patients with overall survival curve and progression-free survival curve after transplantation

造血干细胞移植, 2 年无进展生存为 62.5%, 优于未进行移植的获得第 1 次缓解患者。

目前国内外研究显示影响淋巴瘤患者造血干细胞移植预后因素较多。已有研究表明, 造血干细胞移植治疗后的患者生存状况与诸多因素密切相关^[14], 包括年龄、Ann Arbor 分期、国际预后指数评分、ECOG 评分、骨髓浸润、自体移植前缓解状态、干细胞移植时机及预处理方案等。该研究显示有骨髓侵犯、国际预后指数 > 2 分是影响造血干细胞移植治疗淋巴瘤患者的不良预后因素: I、II 期患者 2 年总生存率优于 III、IV 期患者; 一线巩固治疗患者 2 年无进展生存率优于挽救治疗组, 与上述研究较一致。STIFF 等^[15] 研究显示, 国际预后指数评分较高的侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者在常规化疗后经造血干细胞移植治疗的 2 年无进展生存率达 69%, 未接受造血干细胞移植患者的 2 年无进展生存率达 56% (P=0.05)。该研究中 36 例国际预后指数 > 2 分患者造血干细胞移植后 2 年无进展生存率为 65.5%, 与 STIFF 的研究相符, 同样取得了较好的疗效。REDDY 等^[16] 对 270 例非霍奇金淋巴瘤患者的回顾性研究中, 移植前疾病状态达完全缓解的生存率明显高于非完全缓解组 (P=0.018), 多因素分析也显示移植前疾病缓解状态为影响总生存及无进展生存的独立预后因素。该研究中移植前完全缓解组患者总生存及无进展生存优于部分缓解组, 但差异无显著性意义, 考虑可能与部分缓解组样本量过少相关。ASSOULINE 等^[17] 应用造血干细胞移植治疗 478 例复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者, 造血干细胞移植后 2 年无事件生存率为 55.2%。该研究中 18 例复发难治性淋巴瘤 2 年无进展生存率为 48.9%, 明显低于一线化疗后巩固治疗。由此可见, 通过一线化疗使侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者获得第 1 次缓解,

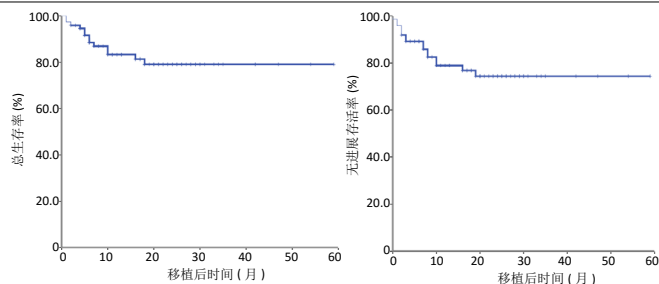


图 2 | 淋巴瘤患者移植后总生存和无进展生存曲线

Figure 2 | Overall survival and progression-free survival curves of lymphoma patients after transplantation

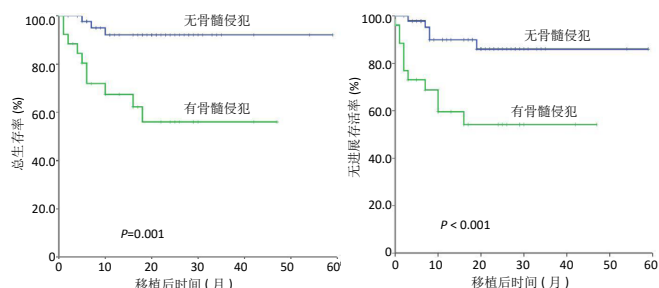


图 4 | 移植前有 / 无骨髓侵犯患者移植后总生存曲线及无进展生存曲线

Figure 4 | Overall survival curve and progression-free survival curve of patients with or without bone marrow invasion before transplantation

尽早接受造血干细胞移植有望进一步提高疗效, 延长患者生存。西达本胺是中国自主研发的小分子组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 西达本胺在外周 T 细胞淋巴瘤治疗中已获得良好的疗效^[18], 在 B 细胞淋巴瘤中的作用也在探索, 有望成为 B 细胞淋巴瘤研究与治疗的新靶点。目前国内已有多中心进行关于西达本胺加入造血干细胞移植预处理方案的研究。该研究有 46 例患者在预处理方案中加入西达本胺, 患者在用药期间耐受良好, 有待积累更多病例评估含西达本胺预处理方案对预后的影响。

除了造血干细胞移植前患者的因素, 造血干细胞移植治疗后是否进行维持治疗以及如何选择维持治疗的方案也是决定患者造血干细胞移植后生存及预后的重要因素。相对于异体造血干细胞移植, 自体造血干细胞移植有不受供者限制、无免疫排斥反应, 移植相关并发症少等优点, 使得自体移植在恶性淋巴瘤治疗中占据重要的地位。但由于自体造血干细胞移植联合大剂量化疗无法彻底清除肿瘤细胞, 且移植后缺乏移植物抗宿主反应, 便导致自体移植的复发率相对较高, 自体造血干细胞移植后复发仍是移植后治疗失败和死亡的首要原因^[19]。该研究中 4 例疾病进展期行造血干细胞移植挽救性治疗患者均于移植后 7 个月内死亡, 自体移植后的维持或巩固治疗可以降低淋巴瘤的复发率, 改善患者的生存质量。姜丽等^[20] 研究结果显示在 96 例造血干细胞移植患者中, 56 例患者选择自体移植后巩固维持治疗, 经 COX 比例风险回归分析发现, 未行巩固治疗是影响患者预后效果的危险因素 (OR=0.12, 95%CI: 0.02-0.82, P=0.03)。该研究共 30 例患者行造血干细胞移植后巩固治疗, 其中包括靶向药物利妥昔单抗、免疫调节剂来那度胺、酪氨酸激酶抑制剂伊布替尼、表

观遗传学药物西达本胺等。结果表明移植后进行巩固维持治疗患者的2年总生存率较单独自体移植组有优势(83.9% vs. 77.6%, $P=0.784$), 无统计学意义原因可能为巩固治疗组患者移植前缓解状态多为部分缓解甚至进展期相关。针对淋巴瘤患者制订个体化治疗方案, 包括大剂量化疗联合造血干细胞移植以及移植后维持治疗, 可以进一步提高恶性淋巴瘤患者的综合疗效, 延长患者生存时间。

作者贡献: 试验设计为丁凯阳, 试验实施为丁凯阳、曹琳琳、宋浩、吴国林、胡茂贵、范丹丹、周晨阳、王翠翠、封媛媛, 资料收集和试验评估为曹琳琳。

经费支持: 该文章接受了“安徽省2018年度重点研究与开发计划项目面上攻关项目(1804h08020249)”“安徽省自然科学基金(070413257X)”的资助。所有作者声明, 经费支持没有影响文章观点和对研究数据客观结果的统计分析及其报道。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

机构伦理问题: 该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和中国科学技术大学附属第一医院对研究的相关伦理要求(2020-XYK-01)。实施治疗的医师/医疗机构符合自体造血干细胞采集及移植的资质要求。

知情同意问题: 参与试验的患病个体及其家属为自愿参加, 均对试验过程完全知情同意, 在充分了解治疗方案的前提下签署了“知情同意书”。

写作指南: 该研究遵守《观察性临床研究报告指南》(STROBE指南)。

文章查重: 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。

文章外审: 文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

生物统计学声明: 文章统计学方法已经通过中国科学技术大学附属第一医院生物统计学专家审核。

文章版权: 文章出版前杂志已与全体作者授权人签署了版权相关协议。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

4 参考文献 References

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018,40(12):927-934.
- [2] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries. *Lancet Glob Health*. 2018;6(5):e555-e567.
- [3] AL-MANSOUR Z, LI H, COOK JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for high risk aggressive T-cell non-Hodgkin lymphoma: a SWOG 9704 intergroup trial subgroup analysis. *Leuk Lymphoma*. 2019;60(8):1934-1941.
- [4] HAMADANI M, HARI PN, ZHANG Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1729-1736.

- [5] MOHTY M, HÜBEL K, KRÖGER N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(7):865-872.
- [6] GIRALT S, COSTA L, SCHRIBER J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(3):295-308.
- [7] YOON JH, KIM JW, JEON YW, et al. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients. *Korean J Intern Med*. 2015;30(3):362-371.
- [8] HERMINE O, HOSTER E, WALEWSKI J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet*. 2016;388(10044):565-575.
- [9] GERSON JN, HANDORF E, VILLA D, et al. Survival Outcomes of Younger Patients With Mantle Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *J Clin Oncol*. 2019;37(6):471-480.
- [10] METZNER B, POTT C, MÜLLER TH, et al. Long-term clinical and molecular remissions in patients with follicular lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol*. 2013;24(6):1609-1615.
- [11] BATCHELOR T, LOEFFLER JS. Primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(8):1281-1288.
- [12] YOKOTA H, MIYAO K, OHARA F, et al. Exploring the Safety and Efficacy of Upfront Autologous Stem Cell Transplantation with LEED Preconditioning for Primary Central Nervous System Lymphoma. *Blood*. 2019;134(Supplement_1):1611.
- [13] LIU S, JIN Z, WU D, et al. Outcome of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in First Complete Remission(CR1) in Patients with Peripheral T-Cell Lymphomas(PTCLs). *Blood*. 2019;134(Supplement_1):3315.
- [14] JOHNSTON C, HARRINGTON R, JAIN R, et al. Safety and Efficacy of Combination Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults Undergoing Autologous or Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):149-156.
- [15] STIFF PJ, UNGER JM, COOK JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1681-1690.
- [16] REDDY NM, OLUWOLE O, GREER JP, et al. Outcomes of autologous or allogeneic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma. *Exp Hematol*. 2014;42(1):39-45.
- [17] ASSOULINE S, LI S, GISSELBRECHT C, et al. The conditional survival analysis of relapsed DLBCL after autologous transplant: a subgroup analysis of LY12 and CORAL. *Blood Adv*. 2020;4(9):2011-2017.
- [18] 马军, 石远凯, 朱军, 等. 西达本胺治疗外周T细胞淋巴瘤中国专家共识(2016版)[J]. 中国肿瘤临床, 2016,43(8):317-323.
- [19] AYALA E. Hematopoietic cell transplantation for B-cell lymphoma: an update. *Cancer Control*. 2012;19(3):175-186.
- [20] 姜丽, 朱尊民. 影响高危难治淋巴瘤患者自体外周血造血干细胞移植治疗后生存和预后的相关因素分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018,26(3):784-788.