

• 临床研究 •

## 双次自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的临床分析

刘焕凤, 张 曦, 高 蕾, 张 诚, 高 力, 李云龙, 刘 学, 陈幸华<sup>△</sup>

(第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

**摘要:**目的 分析双次自体造血干细胞移植(DAHSCT)治疗恶性淋巴瘤的临床疗效。方法 对2006年1月至2009年4月12例恶性淋巴瘤患者在确诊后1年内进行第1次DAHSCT移植,以洛莫司汀(CCNU)+足叶乙甙+阿糖胞苷+环磷酰胺进行预处理,其中5例加用洛铂;以上患者在第1次DAHSCT术后4~6个月进行第2次DAHSCT,预处理方案为米托蒽醌+阿糖胞苷+环磷酰胺,其中有7例加入洛铂。结果 所有患者经DAHSCT治疗后均获造血重建,第1次DAHSCT的造血重建速度快于第2次,经24~63个月随访,存活11例,死亡1例(死亡原因为重度感染),2年无病生存率为91.7%。结论 DAHSCT治疗恶性淋巴瘤相关死亡率低,无病生存率高,可用于恶性淋巴瘤的治疗。

**关键词:**造血干细胞移植;淋巴瘤;治疗

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.30.011

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)30-3042-02

### Clinical analysis of double autologous hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphoma

Liu Huanfeng, Zhang Xi, Gao Lei, Zhang Cheng, Gao Li, Li Yunlong, Liu Xue, Chen Xinghua<sup>△</sup>

(Hematology Department, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract:** Objective To analyse the clinical efficacy of the double autologous hematopoietic stem cell transplantation (DAHSCT) for malignant lymphoma. **Methods** 12 patients with malignant lymphoma received the first AHSCT within 12 months after diagnosis. They were pretreated with CCNU+VP-16+Ara-C+CTX, and five of them received CDDP additionally. All patients received the second AHSCT in 4 to 6 months after the first AHSCT. The patients were pretreated with MTZ+Ara-C+CTX, and seven of them received CDDP additionally. **Results** All patients obtained hematopoietic reconstitution, and the speed of first hematopoietic reconstitution was faster than that of the second. 11 cases of the 12 patients were survived during the analysis. The rate of 2-year disease-free survival (DFS) was 91.7%. **Conclusion** DAHSCT can be a safe and important treatment method for malignant lymphoma.

**Key words:** hematopoietic stem cell transplantation; lymphoma; therapy

目前淋巴瘤的治疗方法有化学治疗(化疗)、放射治疗(放疗)、免疫治疗和造血干细胞移植等,对于初发难治、复发、进展期的高度恶性淋巴瘤,单纯放、化疗疗效欠佳。研究证明大剂量化疗联合自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)对初发难治、复发、进展淋巴瘤患者的挽救治疗及高危淋巴瘤患者的巩固治疗具有优势<sup>[1-3]</sup>。APBSCT具有不受供体限制、造血恢复快、花费少等优势,但是由于移植前患者淋巴瘤的分型差异以及预后情况、缓解情况的不同,接受不同方案治疗的淋巴瘤患者可能具有不同的预后相关因素<sup>[3-4]</sup>,如何进一步提高自体造血干细胞移植的疗效,成为研究的热点和重点。本科自2006年1月至2009年4月对12例恶性淋巴瘤患者有计划地进行了双次自体造血干细胞移植(DAHSCT)治疗,取得较好的疗效,现将有关研究成果总结如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 12例患者平均年龄35岁(18~55岁);男8例,女4例。病理类型:弥漫大B细胞型4例(30%),间变细胞型2例(16%),NK-T细胞型2例(16%);霍奇金淋巴瘤(HL)4例(30%),其中混合细胞型2例(16%),结节硬化型1例(9%),淋巴细胞消退型1例(9%);临床分期Ⅲ、Ⅳ期患者9例(75%)。所有患者在移植前经系统检查确定无严重心、脑、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍。

#### 1.2 方法

**1.2.1 移植方案:**在恶性淋巴瘤诊断后12个月内,先进行APBSCT,再进行自体骨髓移植(ABMT)。本组病例确诊至APBSCT的平均时间为3~5个月,APBSCT至ABMT的平均时间为4~6个月。

##### 1.2.2 移植过程

**1.2.2.1 造血干细胞采集、处理、保存和回输** 对恶性淋巴瘤患者自体外周血干细胞(APBSC)在第4次化疗后采集。当患者接受大剂量强化治疗后外周血白细胞到达低于 $1 \times 10^9/L$ 的低谷时,给予重组人粒细胞集落刺激生长因子( $300 \mu g$ ,皮下注射,每12 h 1次)进行动员。动员第4天开始使用血细胞分离仪采集外用血干细胞(PBSC),连续采集1~2 d,将所采集的APBSC与冷冻保存液混合后置-80℃深低温冰箱保存,移植时在37℃水浴中解冻后回输。

**1.2.2.2 预处理方案** APBSCT预处理方案为洛莫司汀(CCNU)0.2 g/kg+足叶乙甙(VP-16)100 mg/m<sup>2</sup>+阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m<sup>2</sup>+环磷酰胺(CTX)1.5 g/m<sup>2</sup>,8例加用洛铂;APBSCT术后4~6个月进行ABMT,预处理方案为1、8例VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>、CTX 1.0 g/m<sup>2</sup>加用洛铂(50 mg);2、3例米托蒽醌2~4 mg/m<sup>2</sup>、VP-16 100 mg/m<sup>2</sup>、Ara-C 100 mg/m<sup>2</sup>、CTX 1.0 g/m<sup>2</sup>加用洛铂(50 mg)。

**1.2.2.3 支持治疗与并发症防治** 所有患者移植期间均入住无菌层流病房,常规锁骨下静脉置管给予胃肠外营养。预处理

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: xhchen888@yahoo.com.cn.

前 6 h 开始水化、碱性利尿,保持尿量大于 3 000 mL/d,直至移植后第 3~5 天。在输用 CTX 的第 0、4、8、14 h 予以美司钠 12 mg/kg 预防出血性膀胱炎。给予氟康唑口服预防真菌感染,复方新诺明预防卡氏肺囊虫感染,复方丹参注射液和低分子右旋糖苷注射液预防肝静脉闭塞病(VOD)。血红蛋白小于 80 g/L 者输注红细胞悬液,血小板小于  $20 \times 10^9$  /L 或有严重出血倾向者输注血小板悬液。

**1.2.2.3 随访及累积生存期评定标准** 患者确诊后即开始随访,移植后累积生存时间以 ABMT 为起点,以死亡时间为终点;存活者持续随访至 2011 年 4 月。

## 2 结 果

**2.1 造血干细胞回输数量** 外周血干细胞保存 1~6 个月,回输的有核细胞为  $(3.4 \sim 4.2) \times 10^8$  /kg,  $CD34^+$   $(19 \sim 52) \times 10^6$  /kg。

**2.2 造血重建** 12 例患者在 2 次自体造血干细胞移植术后均顺利重建造血。造血重建速度与患者的年龄、会输造血干细胞数量、感染情况等多种综合因素有关,第 2 次均快于第 1 次。

**2.3 移植相关并发症** 第 1 次 AHSCT 过程中发热 8 例,肝功能异常 10 例,皮肤、黏膜出血点 2 例。第 2 次 AHSCT 中发热 12 例,口腔溃疡 12 例,肝功能异常 8 例,皮肤、黏膜出血点 5 例。上述移植相关并发症经治疗后均治愈或好转,移植相关病死率为 0。

**2.4 疗效观察** 12 例患者现存活 11 例。到目前为止,8 例患者存活中位时间为确诊后 2 年,DAHSCT 后 2~3 年。2 例移植后随访 2 年后再未返院随访。

## 3 讨 论

目前恶性淋巴瘤的治疗方案较多,虽然国际上针对  $CD20^+$  的恶性淋巴瘤使用利托昔单抗及套细胞淋巴瘤使用蛋白酶体抑制剂硼替佐米为二线用药均有共识,但是由于这些药物价格较贵,使用疗程较长,根据部分患者的经济、年龄、身体状况等综合因素考虑,有部分患者选择采取 DAHSCT 的方案是相当不错的选择。该治疗方案目前最主要的问题是移植后复发。复发的主要原因是微小残留病灶(MRD)中肿瘤细胞增殖浸润。现在减少 AHSCT 术后复发的方式有自体造血干细胞体外净化、移植后小剂量化疗或免疫治疗等<sup>[5]</sup>。本院目前设计的 DAHSCT 的目的是:通过两次致死剂量地预处理,最大限度的减少患者体内肿瘤细胞,起到体内净化作用,减少移植后复发率,增加长期无病生存率。本组病例在进行 APBSC 时回输的 PBSC 有核细胞数为  $(3.4 \sim 4.2) \times 10^8$  /kg,  $CD34^+$   $(19 \sim 52) \times 10^6$  /kg。根据部分病例初步可以得出回输造血干细胞数量越多,造血重建速度越快,DAHSCT 的造血重建速度快于 ABMT<sup>[6]</sup>。本组所有患者在两次移植后都顺利重建造血,也可以说明造血重建不是进行双次造血干细胞移植的阻碍。多项报道已经证实,造血干细胞支持下的大剂量放、化疗是治疗恶性淋巴瘤的有效手段。DAHSCT 作为高危侵袭性恶性淋巴瘤的一线治疗,有效率可达 79%,预计 5 年生存率为 59%<sup>[7]</sup>。Espigado 等<sup>[8]</sup> 研究亦显示,DAHSCT 治疗恶性淋巴瘤移植相关病死率仅为 21.7%,12 年总体生存率可达 71%,显著高于未接受移植者,且在第 1 次完全缓解(CR1)和进展期时移植的 12 年总体生存率为 89%和 65% ( $P < 0.05$ )。本组研

究还发现,初诊时部分患者肺部有软组织密度影、纵隔淋巴结肿大等原发病灶,在经过常规化疗后未完全消失,在第 1 次 AHSCT 后复查无变化,往往在第 2 次 AHSCT 后各种情况均有明显好转。本文仅为部分病例总结,需要进一步临床总结及观察。对于恶性淋巴瘤全面疗效评估,行浅表淋巴结超声、腹部超声、胸部 CT 可为 DAHSCT 后患者的随访提供有利的参考价值。

## 参考文献:

- [1] Bertz H, Zeiser R, Lange W, et al. Long-term follow-up after high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International Prognostic Index [J]. Ann Oncol, 2004, 15(9): 1419-1424.
- [2] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1995, 333(23): 1540-1545.
- [3] Rodríguez J, Conde E, Gutiérrez A, et al. The results of consolidation with autologous stem-cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in first complete remission: the Spanish Lymphoma and Autologous Transplantation Group experience [J]. Ann Oncol, 2007, 18(4): 652-657.
- [4] Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Ageadjusted international prognostic index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2003, 102(6): 1989-1996.
- [5] Powles R, Mehta J, Singhal S, et al. Autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation followed by maintenance chemotherapy for adult acute lymphoblastic leukemia in first remission: 50 cases from a single center [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 16(2): 241-247.
- [6] Reiffers J, Labopin M, Sans M, et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25(11): 1115-1119.
- [7] Vranovsky A, Ladicka M, Lakota J. Autologous stem cell transplantation in first-line treatment of high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. Neoplasma, 2008, 55(2): 107-112.
- [8] Espigado I, Ríos E, Marin-Niebla A, et al. High rate of long-term survival for high-risk lymphoma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation as consolidation or salvage therapy [J]. Transplant Proc, 2008, 40(9): 3104-3105.