

· 论 著 ·

基于 Hyper-CVAD/MA 方案的强化化疗后自体外周血干细胞移植治疗淋巴瘤的研究

王 劲, 周 旭, 刘 瑜, 彭翠翠

(第三军医大学大坪医院野战外科研究所血液科, 重庆 400042)

摘要:目的 探讨以 Hyper-CVAD/MA 方案为基础的大剂量强化化疗后行自体外周血干细胞移植(APBSCT)治疗恶性淋巴瘤的方法和疗效。**方法** 23 例恶性淋巴瘤患者采用 CHOP 方案常规化疗;每 2~3 个化疗疗程后予 Hyper-CVAD/MA 方案强化及利妥昔单抗治疗;APBSCT 前患者接受预处理,预处理方案为 NEAC (12 例)、NEAM (8 例)及 NEAM+TBI(3 例)方案;5 例弥漫性大 B 细胞型、1 例套细胞型及 1 例滤泡细胞型(Ⅲ b 级)患者于移植前加用利妥昔单抗。**结果** 全部患者均获造血功能重建,移植后患者达到外周血绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 、血小板(PLT) $\geq 20 \times 10^9/L$ 的时间分别为(12.8 \pm 2.5)、(16.1 \pm 4.1)d。随访 45~1 092 d,15 例患者无病生存,5 例复发,3 例死亡。患者总生存率及无病生存率分别为 86.96%(20/23)及 65.22%(15/23)。**结论** 以 Hyper-CVAD/MA 方案为基础的大剂量强化化疗后行 APBSCT 治疗恶性淋巴瘤可提高患者无病生存率,安全性较好。

关键词:抗肿瘤联合化疗方案;外周血干细胞移植;移植,自体;淋巴瘤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.08.001

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)08-0729-03

A study of malignant lymphoma treatment using Hyper-CVAD/MA regimen-based intensive chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation

Wang Jin, Zhou Xu, Liu Yu, Peng Cuicui

(Department of Hematology, Research Institute of Surgery, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To discuss Hyper-CVAD/MA regimen-based high-dose intensive chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation(APBSCT) for malignant lymphoma treatment and its therapeutic effect. **Methods** 23 patients with malignant lymphoma were subjected to conventional CHOP chemotherapy. After every 2-3 courses of the conventional chemotherapy, Hyper-CVAD/MA regimen was employed for intension and rituximab was administrated. Preparative regimen including NEAC (12 cases), NEAM (8 cases) and NEAM+TBI (3 cases) was conducted before APBSCT. 5 patients with diffuse large B-cell type lymphoma, 1 patient with mantle cell type lymphoma and 1 patient with follicular cell type (Ⅲ b stage) lymphoma were treated with rituximab in addition before APBSCT. **Results** All patients received successful hematopoietic reconstitution. After transplantation, the duration of their peripheral blood absolute neutrophil count (ANC) achieving $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and the platelet (PLT) achieving $\geq 20 \times 10^9/L$ were (12.8 \pm 2.5) d and (16.1 \pm 4.1) d, respectively. The follow-up of 45-1 092 days showed 15 disease-free survival, 5 recurrence and 3 dead. The overall survival rate and disease-free survival rate of patients were 86.96%(20/23) and 65.22%(15/23), respectively. **Conclusion** Hyper-CVAD/MA regimen-based high-dose intensive chemotherapy followed by APBSCT for malignant lymphoma treatment is safe and may improve the disease-free survival rate of patients.

Key words: antineoplastic combined chemotherapy protocols; peripheral blood stem cell transplantation; transplantation, autologous; lymphoma

自体外周血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)是治疗淋巴瘤的主要技术,越来越多的淋巴瘤患者在接受 APBSCT 治疗后得以长期生存。以 Hyper-CVAD/MA 方案[采用环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、长春新碱(vincristine, VCR)、多柔比星(adriamycin/doxorubicin, ADM/DOX)、地塞米松(dexamethasone, DSMS)分次强化化疗的 Hyper-CVAD 方案联合大剂量氨甲蝶呤(methotrexate, MTX)和阿糖胞苷(cytosine arabinoside, Ara-C)的 MA 方案]、利妥昔单抗(即 CD20 单克隆抗体)为代表的强化治疗以及生物靶向治疗可使淋巴瘤患者体内肿瘤负荷在移植前得到更好“净化”^[1]。本科首先对淋巴瘤患者采用常规化疗,每 2~3 个化疗疗程后予 Hyper-CVAD/MA 方案强化及利妥昔单抗治疗,然后再进行 APBSCT,该治疗方案取得较满意疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 6 月至 2010 年 9 月于本科住院的 23 例淋巴瘤患者,其中,男 17 例,女 6 例;年龄 9~68 岁;所有患者均经病理组织学确诊,其中霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)2 例(结节硬化型 1 例,混合细胞型 1 例),非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL) 21 例[其中,外周 T 细胞型 3 例,弥漫性大 B 细胞型 10 例,滤泡细胞型(Ⅲ b 级) 1 例,间变大细胞型 2 例,套细胞型 4 例,血管免疫母细胞型 1 例];1 例套细胞型和 2 例弥漫性大 B 细胞型淋巴瘤患者伴骨髓浸润。入选标准为:(1)国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分提示为中、高危以上的初治患者;(2)中危以下且经 2~3 个标准化疗方案治疗后仍不能达到完全缓解的患者。

1.2 化疗方案 首先进行常规化疗:2 例 HL 患者移植前予

ABVD[ADM、BLM(bleomycin, BLM)、VCR 及达卡巴嗪(dacarbazine, DTIC)]化疗; NHL 患者移植前予改良 CHOP 方案[CTX、ADM、VCR 及泼尼松(prednisone, PDN)]治疗, 该方案包括 COTP[CTX、VCR、吡柔比星(pirarubicin, THP)及 PDN]、COTPE[CTX、VCR、THP、PDN 及依托泊苷(etoposide, VP-16)]方案。每 2~3 个常规化疗疗程后予 Hyper-CVTD/MA 方案强化治疗: CTX 300 mg·m⁻², 持续 2 h 静脉滴注, 2 次/d(第 1~3 日); VCR 1.4 mg·m⁻², 持续 24 h 静脉滴注, 1 次/d(第 4、11 日); THP 50 mg·m⁻², 静脉推注, 1 次/d(第 4 日); DSMS 20~40 mg·m⁻², 静脉滴注, 1 次/d(第 1~4 日, 第 11~14 日)。3~4 周后给予 MA 方案: MTX 1.0 g·m⁻², 持续 24 h 静脉滴注, 1 次/d(第 1 日); Ara-C 1.0 g·m⁻², 2 次/d(第 2~3 日)。5 例弥漫性大 B 细胞型、1 例滤泡细胞型(Ⅲb 级)及 1 例套细胞型患者于常规化疗方案治疗前 1 天予利妥昔单抗 375 mg·m⁻²·d⁻¹ 静脉滴注。

1.3 外周血干细胞的动员、采集及保存 2 例 HL 患者采用 CTX(2 g·m⁻²·d⁻¹ 连续治疗 2 d)及粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)动员, NHL 患者以最后 1 次 MA 方案作为动员方案。当外周血 WBC 降至最低点时予 G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 皮下注射, 当外周血 CD34⁺ 细胞比例超过 1% 时, 用血细胞分离机(德国 Fresenius)采集外周血干细胞 2 次, 共采集单个核细胞(4.28±2.65)×10⁸/kg、CD34⁺ 细胞(5.22±3.01)×10⁶/kg。将采集的干细胞悬液与细胞冷冻保护液(含 3% 羟乙基淀粉、4% 清蛋白和 5% 二甲亚砷)等比例混匀, 于 -80℃ 低温冰箱冻存, 于移植前在 40℃ 水浴中复苏, 回输移植^[2]。

1.4 预处理方案 设开始移植时间为 0 d, 移植前患者接受预处理。12 例患者采用 NEAC 预处理方案[尼莫司汀(200 mg·m⁻²·d⁻¹, -6 d)、VP-16(200 mg·m⁻²·d⁻¹, -5~-2 d)、Ara-C(200 mg·m⁻²·d⁻¹, -5~-2 d)及 CTX(1.5 g·m⁻²·d⁻¹, -5~-2 d)]; 8 例患者采用 NEAM 预处理方案[以左旋苯丙氨酸氮芥(140 mg·m⁻²·d⁻¹, -1 d)代替 CTX, 余同 NEAC 方案]; 3 例伴有骨髓浸润的患者分别因拒绝异基因移植、无合适供者、年龄较大而予 NEAM 联合全身放射治疗(total body irradiation, TBI)方案。其中, 左旋苯丙氨酸氮芥减量为 100 mg·m⁻²·d⁻¹(-2 d), TBI 的剂量为 5 Gy(-1 d)。5 例弥漫性大 B 细胞型、1 例套细胞型及 1 例滤泡细胞型(Ⅲb 级)患者于 -7 d 加用利妥昔单抗 375 mg·m⁻²·d⁻¹。

1.5 移植后治疗 5 例患者移植术后继续予利妥昔单抗 375 mg·m⁻²·d⁻¹, 每 2~3 月 1 次, 持续 0.5~1.0 年; 8 例患者予干扰素 300 万 U, 皮下注射, 每周 2~3 次维持; 其余患者未再接受治疗。

1.6 随访 患者接受 APBSCT 后定期复查血常规, 肝、肾功能, 血清 β₂-微球蛋白, 胸、腹部及颈部 CT 或正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)。弥漫性大 B 细胞型或滤泡细胞型(Ⅲb 级)淋巴瘤患者通过荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)技术监测 BCL-2、BCL-6 的表达, 评价疗效。采用生存分析 Kaplan-meier 法计算患者总生存率及无病生存率。

2 结 果

2.1 移植后造血功能的重建情况 所有患者接受 APBSCT 后均获得造血功能重建。移植后患者达到外周血绝对中性粒

细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)≥0.5×10⁹/L、血小板(platelet, PLT)≥20×10⁹/L 的时间分别为(12.8±2.5)、(16.1±4.1)d。

2.2 不良反应、移植相关并发症及处理 10 例患者出现 I~IV 级口腔黏膜溃疡, 予 2% 洗必泰液及维生素 B₁₂ 液交替漱口, 溃疡随患者造血功能恢复而痊愈; 8 例患者发生 I~Ⅲ级胃肠道反应, 对症处理后缓解, 无出血性膀胱炎及间质性肺炎发生; 5 例患者在造血重建过程中出现发热, 给予亚胺培南及盐酸万古霉素联合抗感染后症状得以控制。

2.3 随访及转归 随访时间为 45~1 092 d, 中位 502 d。15 例患者无病生存; 5 例复发, 其中 1 例行 2 次移植后持续完全缓解, 3 例死亡。患者总生存率为 86.96%(20/23), 无病生存率为 65.22%(15/23)。死亡患者中 1 例为 IV 期弥漫性大 B 细胞型淋巴瘤, 2 例为 IV 期外周 T 细胞淋巴瘤, 均为移植后复发, 病情恶化死亡。采用利妥昔单抗治疗患者中, 1 例套细胞淋巴瘤(IV 期)患者在移植后 3 年复发, 采用间断维持化疗, 目前病情稳定, 其余患者均持续完全缓解。

3 讨 论

越来越多的临床报道显示, APBSCT 正在成为治疗恶性淋巴瘤的主要手段^[3]。移植前患者接受高剂量化疗及放射治疗的预处理可最大程度地清除体内肿瘤细胞, 这是移植成功的基础。APBSCT 重建患者在预处理过程中受损的造血及免疫功能。目前, 恶性淋巴瘤的初期治疗仍是建立在以化疗为主, 放射治疗为辅的综合治疗基础上, CHOP 方案对于绝大多数 NHL 仍不失为一种较好的化疗方案, 在此基础上进行的修正方案如 COTP 方案或加入 VP-16、BLM 的增强方案均广泛用于临床, 并在一定程度上提高了疗效或减轻了对患者心脏的不良反应^[4]。Stewart 等^[5]采用 CHOP 及 DICEP 方案(CTX、VP-16 及顺铂)对中、高危 NHL 患者进行常规化疗, 以 BEAM(卡氮芥、VP-16、Ara-C 及左旋苯丙氨酸氮芥)方案预处理后行 APBSCT, 患者 4 年无病生存率及总生存率分别达 72% 和 79%。但采用常规方案治疗复发性、难治性急性白血病及侵袭性高的淋巴瘤, 其缓解率低。因此, 目前常通过改换或联合二线化疗药物、提高化疗剂量、联合生物靶向药物和(或)造血干细胞移植等方式提高疗效^[6]。Murphy 等^[7]于 1986 年采用大剂量分次 CTX、VCR、ADM 及大剂量 MTX、VP-16 治疗儿童 Burkitt 淋巴瘤及急性淋巴细胞白血病, 患儿 2 年无病生存率达 81%。Anderson 肿瘤中心在此基础上制定了 Hyper-CVAD/MA 方案以治疗淋巴系统肿瘤^[8]。Hyper-CVAD/MA 治疗方案针对侵袭性血液肿瘤分裂快的特点, 选用无交叉耐药的多药交替治疗, 参照 CTX 半衰期(6 h), 大剂量分次给药, 使药物有效浓度覆盖肿瘤细胞的增殖周期, 并以大剂量药物预防耐药性; 过去 MTX 与 Ara-C 常单药大剂量应用, 现将二者联合, 提高了治疗强度, 同时利用细胞周期特异性作用段对 I 期未杀灭的残余肿瘤细胞进行清除。有报道称该方案治疗淋巴瘤的有效率为 68%~90%, 对急性淋巴细胞白血病的有效率达 81%^[9]。作者认为, 以 Hyper-CVAD/MA 治疗方案为基础的大剂量化疗在常规化疗中的间断应用达到了强化治疗目的, 同时, 也达到了移植前降低肿瘤负荷, 净化采集时造血干细胞的目的。

预处理是进行 APBSCT 的重要环节, 选择高效、低毒的预处理方案可有效提高恶性淋巴瘤的治愈率。目前通常选用 CBV(CTX、卡氮芥、VP-16)、BEAC(卡氮芥、VP-16、CTX、Ara-

C)、BEAM 或 CTX+TBI±VP-16 的预处理方案,由于 TBI 的不良反应及持续照射给患者带来的痛苦,现应用较多的是 BEAC 或 BEAM 方案。鉴于卡氮芥的强烈不良反应极易导致第二肿瘤,本研究选用尼莫司汀替代。Holowiecki 等^[10]对采用标准 ABVD 或 MOPP(卡氮芥、VCR、甲基苄肼、PDN)方案治疗未缓解或治疗后复发的 HL 患者,采用 BEAM 方案预处理后行 APBSCT,随访 6 年,患者完全缓解达 72%,总生存率达 68%,无移植相关死亡。Jo 等^[11]比较了 BEAC 和 BEAM 两种预处理方案,认为 BEAM 方案能较迅速地重建患者的造血功能。

移植前疾病的缓解状态是影响患者长期生存的重要预后因素。诱导缓解后,需巩固强化以减少体内肿瘤负荷,从而降低 APBSCT 后肿瘤的复发可能。本研究中,在移植前经诱导化疗达到完全缓解的 HL 及 NHL 患者均未发生肿瘤复发,提示移植前的疗效和疾病状态对移植效果有重要影响。

APBSCT 疗效肯定,但无移植抗肿瘤效应,这也是移植后复发的重要原因之一。作为新型生物靶向治疗药物的利妥昔单抗可显著提高针对 CD20⁺ 的 B 淋巴细胞淋巴瘤治疗的疗效,在移植前和移植后发挥生物净化作用^[12-13]。Horwitz 等^[14]对 29 例侵袭性淋巴瘤患者在自体造血干细胞移植术后 42 d 和 6 个月时进行 2 个疗程的抗 CD20 单克隆抗体巩固治疗,随访 2 年,无事件生存率为 83%,总生存率为 88%,他们认为抗 CD20 单克隆抗体可用于体内肿瘤细胞的净化及微小残留病的清除。Khouri 等^[15]对 67 例复发的侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者采用抗 CD20 单克隆抗体(剂量为:化疗动员前 375 mg/m²,化疗结束后第 7 天 1 000 mg/m²)进行体内净化,然后于移植后第 1、8 天用抗 CD20 单克隆抗体 1 000 mg/m² 进行巩固治疗,与未巩固治疗、但预处理方案相同的历史对照相比,前者 2 年总生存率为 80%,后者为 53%,差异显著。因此利妥昔单抗作为移植后的维持治疗在清除微小残留灶方面有一定价值,本组 3 例在移植后加用抗 CD20 单克隆抗体患者均获长期无病生存。

综上所述,淋巴瘤患者接受常规及强化化疗后行 APBSCT 治疗安全、有效,这一治疗方案能提高患者无病生存率及长期生存率,患者化疗后病情获完全缓解有助于提高 APBSCT 的成功率,对 B 细胞的 NHL 患者来说,移植前后应用抗 CD20 单克隆抗体能提高治疗效果,而不良反应无明显增加,值得临床推广。

参考文献:

- [1] Vellenga E, van Putten WL, van't Veer MB, et al. Rituximab improves the treatment results of DHAP-VIM-DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20⁺ NHL: a prospective randomized HOVON trial [J]. *Blood*, 2008, 111(2): 537-543.
- [2] 彭贤贵, 陈幸华, 张曦, 等. -80℃ 冻存外周血干细胞 21 例分析 [J]. *重庆医学*, 2003, 32(3): 340-341.
- [3] Samaras P, Buset EM, Siciliano RD, et al. Equivalence of pegfilgrastim and filgrastim in lymphoma patients treated with BEAM followed by autologous stem cell transplantation [J]. *Oncology*, 2010, 79(1/2): 93-97.
- [4] 石远凯. 淋巴瘤 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 120-130.
- [5] Stewart DA, Bahlis N, Valentine K, et al. Upfront double high-dose chemotherapy with DICEP followed by BEAM and autologous stem cell transplantation for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2006, 107(12): 4623-4627.
- [6] Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: A bio-CORAL study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(31): 4079-4087.
- [7] Murphy SB, Bowman WP, Abromowitch M, et al. Results of treatment of advanced-stage Burkitt's lymphoma and B cell (SIg⁺) acute lymphoblastic leukemia with high-dose fractionated cyclophosphamide and coordinated high-dose methotrexate and cytarabine [J]. *J Clin Oncol*, 1986, 4(12): 1732-1739.
- [8] Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2004, 101(12): 2788-2801.
- [9] Thomas DA, Cortes J, O'Brien S, et al. Hyper-CVAD program in Burkitt's-type adult acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(8): 2461-2470.
- [10] Holowiecki J, Giebel S, Wojnar J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk Hodgkin's disease: a single-center experience with the first 100 patients [J]. *Transplant Proc*, 2002, 34(8): 3378-3383.
- [11] Jo JC, Kang BW, Jang G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: comparative analysis of efficacy and toxicity [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(1): 43-48.
- [12] Clarenbach RE, Mey U. Proteins in haematology [J]. *Ther Umsch*, 2011, 68(11): 610-617.
- [13] Fluge O, Bruland O, Risa K, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10): e26358.
- [14] Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, et al. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2004, 103(3): 777-783.
- [15] Khouri IF, Saliba RM, Hosing C, et al. Concurrent administration of high-dose rituximab before and after autologous stem-cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphomas [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(10): 2240-2247.