

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.17.023

两次自体外周血造血干细胞移植治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤的临床研究

刘瑜,王劲[△],金婕,陈舜贤,曾艳

(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** 探讨两次自体外周血造血干细胞移植(auto-PBSCT)治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效和安全性。**方法** 确诊的复发难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者6例,其中男5例,女1例,年龄34~67岁,平均52岁。患者选择标准:经一次auto-PBSCT术后复发或未达到完全缓解,予以再次动员干细胞行第二次移植;分期Ⅲ~Ⅳ期的侵袭性淋巴瘤患者,首次auto-PBSCT不能达完全缓解,或复发可能性大,于第一次动员干细胞达两次移植所需,且第一次移植术后半年行第二次auto-PBSCT移植。**结果** 6例患者均能耐受预处理,并获得造血功能重建,移植后外周血中性粒细胞计数(ANC) $>0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为15d(10~25d);血小板计数(BPC)大于 $20 \times 10^9/L$ 的中位时间25.8d(12~57d)。全部患者中位随访时间22.7个月(3~50个月),1例患者两次移植术后半年因病毒性肝炎肝功能衰竭死亡,1例18个月后再复发,二线治疗方案仍有效,其余4例患者无病生存,无病生存率66.7%,最长无病生存时间已达50个月。**结论** 两次auto-PBSCT治疗复发难治性NHL安全有效,患者耐受良好,值得在临床上进一步推广应用。

[关键词] 淋巴瘤,非霍奇金;复发;难治;造血干细胞移植;自体两次移植

[中图分类号] R457.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)17-2371-03

Tandem double autologous peripheral blood stem cell in the treatment of recurrence or refractory non-Hodgkin's lymphoma

Liu Yu, Wang Jin[△], Jin Jie, Chen Sunxian, Zeng Yan

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

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficiency and safety of tandem double autologous peripheral blood stem cell transplants (auto-PBSCT) for recurrence or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) treatment. **Methods** The clinical data of 6 patients (5 male, 1 female) treated by tandem double auto-PBSCT were analyzed retrospectively. Patients enrollment criteria: (1) For the patients who relapsed or incomplete remission after first auto-PBSCT, we remobilized their stem cell to do transplantation again. (2) For invasive lymphoma patients staged III to IV, with a high risk to relapse or couldn't reach complete remission, and for whom their first time mobilized stem cell rich enough to do the twice transplantation, we did auto-PBSCT again half a year after the first auto-PBSCT. **Results** All patients could tolerate regimens well and gained promotion and sustained hematopoietic reconstitution. After second transplantation, the mean time of neutrophil count (ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ was 15d (10 to 25 d), the mean time of platelet count $\geq 20 \times 10^9/L$ was 25.8 d (12 to 57 d). The median follow-up time was 22.7 months (3 to 50 months). One of these patients died of hepatic failure caused by viral hepatitis at the 6th month after auto-PBSCT, one of them relapsed at the 18th month after auto-PBSCT and four patients gained complete remission. Of the 4 patients, the disease-free survival rates (DFSR) was 66.7% and the disease-free survival time (DFST) was over 50 months. **Conclusion** The method of tandem double auto-PBSCT is secure and effective for recurrence refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL) therapy.

[Key words] lymphoma, non-hodgkin; recurrence; refractory disease; hematopoietic stem cell transplantation

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是异质性较高的淋巴系统恶性肿瘤,在病理类型、临床表现以及治疗反应上均有很大差异^[1]。约50%~60%的NHL患者经放疗可以治愈,仍有相当部分患者转变为复发难治性淋巴瘤,这类淋巴瘤对化疗耐药、预后差,大剂量化疗结合auto-PBSCT是标准的治疗措施之一^[2-3]。但单次auto-PBSCT亦有50%以上的患者复发或仍不能达完全缓解,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗是临床上此类患者的选择之一,但受供者来源及并发症及经费上的限制,实际上的疗效及开展情况尚不满意。因此再次自体外周造血干细胞移植(auto-PBSCT)是实际可行的方案。本科室自2010年以来应用两次auto-PBSCT治疗了6例复发难治性NHL患者,取得了较好的效果,现总结

如下。

1 资料与方法

1.2 一般资料 移植治疗适应证:经病理学、免疫组织化学和Ig重链/TCR基因重排确诊为NHL;经多次联合化疗或加上局部放射治疗减轻肿瘤负荷后,大剂量化疗联合第一次auto-PBSCT治疗后,未达到完全缓解,或完全缓解后复发的患者;无重要脏器功能障碍,乙型肝炎阴性或HBV病毒DNA阴性;骨髓无淋巴瘤细胞浸润。筛查得复发或难治的NHL患者6例,年龄34~67岁,平均52岁,男5例,女1例;其中弥漫大B细胞淋巴瘤4例,滤泡性淋巴瘤(Ⅲb级)伴局部弥漫大B细胞转化1例,Burkitt淋巴瘤1例;难治者2例,复发者4例。对复发

表 1 二次 auto-PBSCT 治疗复发难治性 NHL 患者的造血重建及效果

病例 序号	动员方案	预处理方案	干细胞数量		造血重建时间(d)		并发症	随访	
			MNC ($\times 10^8$ /kg)	CD34 ⁺ ($\times 10^6$ /kg)	ANC> 0.5 $\times 10^9$ /L	BPC> 20 $\times 10^9$ /L		生存 状态	时间 (月)
1	COP+Mit+VP-16	NEAM	3.22	2.95	25	57	口腔黏膜炎、肝酶↑	复发	30
2	RCHOP	R-NEAM	1.84	2.95	10	25	口腔黏膜炎、肺炎	CR	50
3	COP+Mit+VP-16	NEC	2.08	2.02	11	12	肝酶↑、呼吸道感染	CR	23
4	RCHOP	R-NEAM	3.17	1.85	23	35	口腔黏膜炎、感染	死亡	6
5	R+Hyper-CVAD	R-MAC	5.80	4.90	10	13	口腔黏膜炎	CR	21
6	RCHOP	NEM	2.47	1.87	11	13	呼吸道感染	CR	2

MNC:单个核细胞;ANC:中性粒细胞绝对值;CR:完全缓解。

病例,均再次予以联合化疗及动员干细胞;对于难治患者,经多次联合化疗后,动员干细胞达两次移植所需,第一次移植术后半年给予第二次 auto-PBSCT;移植前常规组织器官检查及相关专科会诊排除移植禁忌证。

1.3 外周血干细胞的动员、采集及冻存 分别予以 COP+Mit+VP-16 方案,RCHOP+THP 方案,R+Hyper-CVAD 方案动员干细胞,密切监测血常规变化,当白细胞计数(WBC)降至最低点时使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,皮下注射,当外周血 WBC 上升至 $5.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上时,应用血细胞分离机采集外周血干细胞 2~3 次;将采集到的干细胞悬液与细胞冻存液均匀混合,置于 -80°C 低温冰箱冻存,待患者预处理完毕后,将其解冻复温后快速回输。

1.4 预处理方案 所有患者第一次移植的预处理方案均为 NEAC 方案;二次移植分别采用 NEAM、R-NEAM、R-MAC、NEC、NEM 方案进行预处理。例 5 患者第一次移植预处理后出现严重腹泻,考虑 VP-16 所致伪膜性肠炎,二次移植预处理方案改良为 R-MAC 方案。例 6 患者因第一次移植预处理后出现严重的皮疹,考虑阿糖胞苷(Ara-C)所致不良反应,二次移植预处理方案中未再加用。

1.5 外周血干细胞回输及回输后处理 预处理结束 24 h 后,行干细胞复苏后回输,共回输单个核细胞(MNC)(3.33 ± 1.49) $\times 10^8/\text{kg}$,其中 CD34⁺ 细胞(2.96 ± 1.11) $\times 10^6/\text{kg}$ 。于第 1 天开始使用 G-CSF 5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,皮下注射,促进造血重建。

1.6 支持治疗及并发症的预防 移植前全面体检及清除体内潜在感染灶,药浴后入百级无菌层流病房,常规锁骨下静脉置管。无菌饮食,口服伊曲康唑、复方新诺明及诺氟沙星、黄连素,更昔洛韦预防巨细胞病毒感染及间质性肺炎,前列腺素 E 预防肝静脉闭塞病;预处理期间水化碱化尿液,利尿。成分输血,以维持血红蛋白大于 70 g/L;血小板计数(BPC) $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 或有出血时;体温大于 38°C 时,抽血培养、咽拭纸培养及大小便培养、查找感染灶,静脉输注广谱抗菌药物。

2 结 果

2.1 移植后造血功能重建 6 例患者均获得造血功能重建。于移植术后 4.67 d(3~6 d)外周血 WBC 降至最低,于术后 15 d(10~25 d)外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$;血小板计数(BPC) $> 20 \times 10^9/\text{L}$ 中位时间为 27.6 d(13~57 d)。

2.2 移植并发症 全部患者均出现Ⅳ度骨髓抑制及脱发,Ⅱ~Ⅲ度胃肠道反应。病例 4 出现口腔黏膜炎,5 例患者出现

发热,经抗细菌或真菌治疗后好转。2 例患者在预处理后出现的肝酶增高,经保肝治疗后恢复正常。病例 4 患者二次移植术后 5 个月出现腹泻、肝功能异常,既往无肝炎病史,检测乙型肝炎表面抗原、乙型肝炎 e 抗原、乙型肝炎核心抗原阳性,乙型肝炎病毒前 S1 抗原阳性,二次移植术后半年因肝功能衰竭死亡;所有患者二次移植术后免疫球蛋白降低,3 例患者在移植术后 1 d 内并发带状疱疹感染。

2.3 治疗效果 中位随访时间为 22.7 个月(2~50 个月)。定期进行血常规、肝功、肝炎、巨细胞病毒、免疫球蛋白及 CT 或 PET-CT 影像学检查,评估疗效,6 例患者均获得完全缓解,二次移植术后予以 R 或干扰素维持治疗,随访截止 2014 年 4 月,例 4 患者二次移植术后半年因乙型肝炎合并肝功能衰竭死亡;例 1 患者二次移植术后 18 月再次复发,予以二线方案治疗仍有效;6 例患者中目前有 5 例存活,总生存率 83.3%,无病生存率 66.7%,最长无病生存时间已达 50 个月,目前没有 1 例因淋巴瘤本病致死亡,见表 1。

3 讨 论

复发性淋巴瘤是淋巴瘤经初次治疗完全缓解,半年内疾病再次发展;难治性淋巴瘤是指淋巴瘤在初次治疗期间仍然继续进展,或虽然经过治疗,但活检证实病灶仍然持续存在^[4]。对于复发难治性 NHL 治疗的报道:有吉西他滨联合奥沙利铂和左旋门冬酰胺酶方案^[5];吉西他滨联合 Dex 和顺铂(GDP)方案^[6];环磷酰胺、长春地辛、阿糖胞苷、地塞米松、博来霉素(COAB-B)方案^[7];还有罗自勉等^[8]报道的自体骨髓间充质干细胞联合外周血干细胞支持下大剂量化疗等均有较好的近期疗效;复发难治性 NHL 治疗一直是个难点,目前有效的治疗模式是应用二线方案取得完全缓解或部分缓解后进行大剂量化疗联合 auto-HSCT^[9-10]。auto-HSCT 是预后不良的侵袭性淋巴瘤的一线治疗,更是复发难治性淋巴瘤的首选治疗方法,已逐渐成为所有恶性淋巴瘤的最佳治疗方式,甚至对于惰性淋巴瘤接受常规化疗后,auto-HSCT 也能延长生存期^[11];但是一部分患者在接受 auto-HSCT 后仍会复发,难治性淋巴瘤术后的复发率相当高。对于已行 auto-HSCT 复发或仍未达完全缓解的患者,若有合适的供体,allo-HSCT 是一个可以治愈的选择,通过移植抗淋巴瘤效应^[12],可望彻底治愈该病;但由于异基因移植受供者来源限制、发生移植抗宿主病(GVHD)和非复发致死率高等因素制约,目前在 NHL 中的应用受限。对于复发难治性 NHL 患者,无合适供者或无条件行 allo-HSCT 者,可选择二次 auto-PBSCT。6 例患者中,4 例患者是二次移植术前再次动员干细胞,2 例因分期晚,考虑一次干细胞移植

达不到 CR,第一次采集干细胞量达两次移植所需,无论是经过一次动员 auto-PBSCT 的患者,再次动员干细胞,或是第一次移植前动员的干细胞于 -80°C 冰箱中保存半年,干细胞数均达移植所需,所有患者均获得造血功能重建。

复发难治性淋巴瘤是一类非常复杂的疾病,缓解率低、缓解持续时间短、进展迅速、总生存率低^[13]。关于两次造血干细胞移植的应用,Le Gouill 等^[14]对 15 例难治、复发高危 NHL 患者行两次 auto-HSCT 治疗,中位随访 20 个月(5~55 个月),总体生存率 67%。Haioun 等^[15]报道 36 例高危淋巴瘤患者予以两次 auto-HSCT,3 年总体存活率和无病生存率分别为 50% 和 47%。本组研究中,二次移植术前 4 例患者复发、2 例患者 PR,移植术后均完全缓解,有效率 100%。第二次移植因化疗药物的累积剂量增加,化疗药物对患者毒副作用也增加,本组第二次移植预处理方案做了改善,所有患者均能耐受预处理,均获造血功能重建。正常的造血干、祖细胞的损伤来源于大剂量化疗的毒副作用,有 4 例患者第二次移植前再次动员干细胞,经 2~3 次的采集达到移植所需;有 2 例患者第一次移植前采集干细胞达两次移植所需,既保证了第二次 auto-PBSCT 的数量及质量,又能减少患者痛苦和经费。

本研究认为两次 auto-PBSCT 治疗复发难治性 NHL 安全有效,可作为不能行 allo-HSCT 患者的挽救治疗,能再次最大程度清除体内的肿瘤细胞,来源不受限制,无 GVHD 等相关并发症,移植术后造血功能重建迅速,移植相关病死率低。本研究采用两次 auto-PBSCT,治疗疗效好,耐受性好,值得在临床中推广应用。

参考文献

- [1] 浦权.实用血液病学[M].2版.北京:科学出版社,2009:840-851.
- [2] 郭智,谭晓华,高锦,等.CIK 治疗耐药性非霍奇金淋巴瘤疗效观察[J].实用癌症杂志,2006,21(1):15-16,29.
- [3] Visani G, Malerba L, Stefani PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients[J]. Blood, 2011, 118(12):3419-3425.
- [4] 沈志祥,周励.复发难治性淋巴瘤的治疗进展[J].临床内科杂志,2005,22(9):580-582.

- [5] 张呈,陈昌南,林云笑,等.吉西他滨联合奥沙利铂和左旋门冬酰胺酶治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤[J].现代肿瘤医学,2011,19(3):548-550.
- [6] Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria[J]. J Cancer Res Ther, 2010, 6(1):41-46.
- [7] 李明会,李玉富,尹青松,等. COAD-B 方案治疗复发及难治性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J].中华血液学杂志,2013,34(10):857-861.
- [8] 罗自勉,周新伏,旷文勇,等.自体骨髓间充质干细胞联合外周血造血干细胞移植治疗复发/难治性非霍奇金淋巴瘤[J].国际输血及血液学杂志,2013,36(2):106-109.
- [9] Brice P. Managing relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. Br J Hematol, 2008, 141(1):3-13.
- [10] Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: yesterday, today, and tomorrow[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(18):2927-2929.
- [11] Imamura R, Mouri F, Nomura K, et al. Successful treatment of small cell variant anaplastic large cell lymphoma with allogeneic peripheral blood stem cell transplantation, and review of the literature[J]. Int J Hematol, 2013, 97(1):139-143.
- [12] Chakraverty R, Mackinnon S. Allogeneic transplantation for lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14):1855-1863.
- [13] 郭智,何学鹏,杨凯,等.血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 20 例临床分析[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(1):42-46.
- [14] Le Gouill S, Moreau P, Morineau N, et al. Tandem high dose therapy followed by autologous stem-cell transplantation for refractory or relapsed high grade non-Hodgkin's lymphoma with poor prognosis factors: a prospective pilot study[J]. Haematologica, 2002, 87(3):333-334.
- [15] Haioun C, Mounier N, Quesnel B, et al. Tandem autotransplant as first line consolidative treatment in poor-risk aggressive lymphoma a pilot study of 36 patients[J]. Ann Oncol, 2001, 12(12):1749-1755.

(收稿日期:2014-11-10 修回日期:2015-02-16)

(上接第 2370 页)

- the Forkhead Box Transcription Factor Foxp1 [J]. Immunity, 2010, 33(1):48-59.
- [12] Chang SW, Mislankar M, Misra C, et al. Genetic abnormalities in FOXP1 are associated with congenital heart defects [J]. Hum Mutat, 2013, 34(9):1226-1230.
 - [13] Zhang Y, Li S, Yuan L, et al. Foxp1 coordinates cardiomyocyte proliferation through both cell-autonomous and nonautonomous mechanisms [J]. Genes Dev, 2010, 24(16):1746-1757.

- [14] Pariani MJ, Spencer A, Graham JM Jr, et al. A 785kb deletion of 3p14.1p13, including the FOXP1 gene, associated with speech delay, contractures, hypertonia and blepharophimosis [J]. Eur J Med Genet, 2009, 52(2/3):123-127.
- [15] 胡成如,王靖华,耿怀成,等.叉头框转录蛋白 1 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及预后意义[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(4):399-342.

(收稿日期:2014-11-28 修回日期:2015-02-20)