

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.018

网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200316.1157.011.html(2020-03-16)

## 异基因造血干细胞移植治疗淋巴瘤合并 HLH 预处理方案的研究\*

赵鹏,张燕,李艳菊,李梦醒,詹云,李燕,陈莹,柴笑,黄懿,

刘敏,张奉齐,黄诗思,赵梅,倪明,王季石<sup>△</sup>

(贵州医科大学附属医院血液科/贵州省造血干细胞移植中心,贵阳 550004)

**[摘要]** **目的** 观察复发难治淋巴瘤合并噬血细胞综合征(HLH)采用异基因造血干细胞移植(alloSCT)的临床疗效。**方法** 选取2017年10月至2019年10月于该院血液科随访接受alloSCT的19例复发难治淋巴瘤合并HLH患者为研究对象,所有患者均未检测出HLH相关遗传学缺陷,移植前12例患者存在EB病毒血症。19例患者中5例为同胞全合alloSCT,其余14例为同胞半相合alloSCT,所有患者预处理方案均使用依托泊苷。对移植后EB病毒载量、移植物抗宿主病(GVHD)、移植相关死亡率(TRM)及总体生存率(OS)进行统计分析。**结果** 所有患者全部植活,均获得造血重建,移植后持续EB病毒血症为58.3%(7/12),GVHD发生率为47.4%(9/19),移植后100 d内TRM为10.5%,移植后100 d至1年内TRM为23.5%(4/17)。**结论** alloSCT是目前治疗复发难治淋巴瘤合并HLH有效的治疗手段。

**[关键词]** 造血干细胞移植;淋巴组织细胞增多症;嗜血细胞性;淋巴瘤;依托泊苷

**[中图分类号]** R557+.4

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2491-04

## Study on the pretreatment schemes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma with HLH\*

ZHAO Peng, ZHANG Yan, LI Yanju, LI Mengxing, ZHAN Yun, LI Yan, CHEN Ying, CHAI Xiao,

HUANG Yi, LIU Min, ZHANG Fengqi, HUANG Shisi, ZHAO Mei, NI Ming, WANG Jishi<sup>△</sup>

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University/Guizhou Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the clinical efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloSCT) in the treatment of lymphoma associated hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH). **Methods** A total of 19 patients with relapsed and refractory lymphoma and HLH who underwent alloSCT in the hematology department from October 2017 to October 2019 were selected. All the patients did not detect HLH-related genetic defects, 12 patients before transplantation presented with EB viremia. Five cases were sibling alloSCT, the other 14 cases were haploidentical alloSCT, etoposide was used for pretreatment protocols in all patients. The EB virus load, graft-versus-host disease (GVHD), transplant-related mortality (TRM), and overall survival rate (OS) were statistically analyzed. **Results** All the patients were transplanted and hematopoietic reconstruction was obtained. Sustained EB viremia was 58.3% (7/12) after transplantation, and the incidence of GVHD was 47.4% (9/19), TRM was 10.5% (2/19) within 100 days to 1 year after transplantation. TRM was 0 within 100 days of transplantation, while TRM was 23.5% (4/17) from 100 days to 1 year after transplantation. **Conclusion** AlloSCT is currently an effective treatment for relapsed and refractory lymphoma with HLH.

**[Key words]** hematopoietic stem cell transplantation; lymphohistiocytosis; hemophagocytic; lymphoma; etoposide

目前恶性淋巴瘤的治疗主要包括化疗、放疗、自体造血干细胞移植,复发难治淋巴瘤患者可选择异基因造血干细胞移植(alloSCT)<sup>[1-2]</sup>,新近出现的靶向药

物<sup>[3]</sup>及免疫调节剂<sup>[4]</sup>也开始联合使用,然而目前尚无靶向治疗取代自体造血干细胞移植在淋巴瘤中的应用,探索alloSCT与自体造血干细胞移植(ASCT)的

\* 基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合 LH 字[2017]7216号)。 作者简介:赵鹏(1981—),副主任医师,博士,主要从事造血干细胞移植治疗恶性血液病研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:wangjishi9646@163.com。

比较研究表明,在复发难治性非霍奇金淋巴瘤中,alloSCT 的非复发性死亡率更高,疾病复发的可能性更低,但总体生存率(OS)往往相似,因此,仔细选择患者并使用减低强度的预处理方案(RIC)可以降低非复发性死亡率。对于患者的选择标准、移植时机的把握,选用 ASCT 或是 alloSCT 仍然是复杂的临床问题。

噬血细胞综合征(HLH)是一种罕见但可能危及生命的炎症反应<sup>[5]</sup>,恶性肿瘤相关噬血细胞综合征(M-HLH)是获得性 HLH 的一种,糖皮质激素、依托泊苷等主要药物常被用于控制炎症反应和细胞因子风暴<sup>[6-7]</sup>。此类疾病进展迅速、预后差、病死率高,故针对此类患者的救治,一旦控制病情,则迅速桥接 alloSCT,以期延长这部分患者的生存时间。本研究对采用 alloSCT 治疗的 M-HLH 患者进行疗效分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 10 月至 2019 年 10 月于本院随访的 19 例接受 alloSCT 的复发难治性淋巴瘤合并 HLH 患者为研究对象,其中男 12 例,女 7 例,中位年龄 38 (22,48)岁。疾病类型:鼻腔自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤 3 例,外周 T 细胞淋巴瘤 5 例,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 2 例,套细胞淋巴瘤 1 例,B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 2 例,T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 6 例。移植类型:同胞全相合(MRD)移植 6 例,同胞半相合(Haplo)移植 13 例。

## 1.2 方法

### 1.2.1 移植前状态

所有 19 例患者均存在淋巴瘤继发 HLH,均接受含依托泊苷及地塞米松化疗方案的治疗控制 HLH,且在移植前噬血情况均已控制,移植前控制 HLH 的中位治疗时间为 3.7(3.0,5.0)周,见表 1。

### 1.2.2 供者

所有供者均为同胞供者,男 9 例,女 10 例;中位年龄 27(15,52)岁,供受者血型相合 9 例,主要血型不合 5 例,次要血型不合 5 例。

### 1.2.3 干细胞的动员及采集

采用粒细胞集落刺激因子动员骨髓及外周血造血干细胞,所有供者均于采集时预防性冻存干细胞,中位冻存单个核细胞  $1.69 \times 10^8$ /kg。

### 1.2.4 RIC

亲缘 MRD 移植采用改良 Bu/Cy 方案预处理(依托泊苷  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,正式处理前第 11、10、9 天;阿糖胞苷  $2 \text{ g}/\text{m}^2$ ,正式处理前第 9 天;白消安  $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$ ,每 6 小时 1 次,正式处理前第 8、7、6 天;环磷酰胺  $1.8 \text{ g}/\text{m}^2$ ,正式处理前第 5、4 天)。亲缘 Haplo 移植采用改良 Bu/Cy+ATG 方案预处理(依托泊苷  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,正式处理前第 11、10、9 天;阿糖胞苷  $4 \text{ g}/\text{m}^2$ ,正式处理前第 10、9 天;白消安  $0.8 \text{ mg}/\text{kg}$ ,每 6 小时 1 次,正式处理前第 8、7、6 天;环磷酰胺  $1.8 \text{ g}/\text{m}^2$ ,正式处理前第 5、4 天;ATG  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,

表 1 19 例移植患者一般情况

编号	性别	年龄(岁)	疾病类型	移植前 EB 病毒血症	移植类型	移植后 EB 病毒血症	DLI	GVHD	转归
1	男	48	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	阳性	MRD	阴性	无	I c GVHD	随访
2	男	45	外周 T 细胞淋巴瘤	阴性	Haplo	阳性	移植后 101 d	无	随访
3	女	34	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	MRD	阴性	无	无	随访
4	男	39	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	无	无	死亡
5	女	27	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阴性	Haplo	阴性	无	无	死亡
6	男	31	NK/T 细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	移植后 84 d	II c GVHD	随访
7	女	41	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	无	II c GVHD	随访
8	女	22	B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	无	无	随访
9	女	39	弥漫大 B 细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	移植后 119 d	IV a GVHD	死亡
10	男	22	B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阳性	无	无	随访
11	女	41	外周 T 细胞淋巴瘤	阴性	Haplo	阳性	无	II c GVHD	随访
12	女	29	NK/T 细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阴性	移植后 112 d	II c GVHD	死亡
13	男	45	套细胞淋巴瘤	阴性	Haplo	阴性	无	无	随访
14	男	38	外周 T 细胞淋巴瘤	阴性	MRD	阳性	移植后 114 d	无	随访
15	男	23	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	MRD	阳性	移植后 136 d	无	死亡
16	男	25	T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤	阳性	MRD	阴性	无	闭塞性支气管炎	随访
17	男	37	外周 T 细胞淋巴瘤	阴性	MRD	阴性	无	II c GVHD	随访
18	男	39	NK/T 细胞淋巴瘤	阳性	Haplo	阴性	移植后 140 d	无	死亡
19	男	38	外周 T 细胞淋巴瘤	阴性	Haplo	阴性	无	IV a GVHD	随访

DLI:供者淋巴细胞回输;GVHD:移植物抗宿主病。

正式处理前第 5、4、3、2 天)。其中感染 EB 病毒患者预处理期间加用利妥昔单抗  $375 \text{ mg/m}^2$ , 正式处理前第 9、2 天。

### 1.3 统计学处理

不符合正态分布的计量资料以  $M(Q1, Q3)$  表示, 计数资料以频数或百分率表示。

## 2 结 果

### 2.1 移植后造血重建

19 例患者全部植活, 但其中 1 例患者移植后 17 d 因感染死亡, 外周血中性粒细胞中位植活时间为移植后 15(9, 18)d, 血小板中位植活时间为移植后 17(11, 27)d。移植前 12 例患者存在 EB 病毒血症, 移植后持续 EB 病毒血症的有 7 例。

### 2.2 GVHD

19 例移植患者中 9 例(47.4%)出现 GVHD, 其中 6 例为 I~II 度 GVHD, 2 例为 IV 度 GVHD, 1 例为闭塞性支气管炎。2 例 IV 度 GVHD 分别发生在肝脏及胃肠道, 该肝脏 GVHD 患者虽经过积极免疫抑制治疗, 但效果欠佳, 死于肝衰竭; 该胃肠道 GVHD 患者表现为剧烈腹泻, 经他克莫司、甲强龙联合巴利昔单抗后得到控制。而该闭塞性支气管炎患者持续院外氧气治疗。13 例 Haplo 移植患者中 6 例出现 II~IV 度 GVHD, 主要表现为皮肤皮疹、腹泻及肝功能异常; 6 例同胞 MRD 移植患者中 3 例出现 GVHD。

### 2.3 DLI

19 例患者中有 7 例患者进行了 DLI, 其中 5 例给予预防性 DLI, 其中 3 例移植后患者监测骨髓均可见到噬血现象, 2 例移植前未完全缓解, 5 例预防性 DLI 中 3 例诱导出 II~IV 度 GVHD, GVHD 中位发生时间为 DLI 后 29(13, 41)d; 2 例治疗性 DLI, 中位回输细胞数: 单个核细胞(MNC)  $1.08 \times 10^8/\text{kg}$ (复苏后)。

### 2.4 存活情况

随访时间为 24 个月, 移植过程中 1 例患者回输后 17 d 死于败血症, 1 例移植后 93 d 因肺部感染死亡。移植后 100 d 内移植相关死亡率(TRM)为 10.5%(2/19), 移植后 100 d 至 1 年内 TRM 为 23.5%(4/17), 死因为疾病复发(2 例)、重症肺炎(1 例)、肝脏 IV 度 GVHD(1 例)。

## 3 讨 论

由于 HLH 的低发病率和对其认识不足, 目前很少有报道关注 M-HLH。近年来, 血液肿瘤尤其是淋巴瘤患者易发生 HLH, 越来越受到临床医生的重视。一项针对日本 799 例 HLH 患者的大型调查显示,  $\geq 60$  岁的 HLH 患者占 68%, 30~<60 岁的患者占 38%, 15~<30 岁的患者占 10%, 无小于 15 岁的患者<sup>[8]</sup>。

恶性肿瘤和原发性 HLH 的治疗方法经常重叠, 应首先考虑含依托泊苷类的化疗方案<sup>[9]</sup>。依托泊苷可以选择性地消耗活化的 T 细胞, 抑制炎症细胞因子的产生, 提高 HLH 小鼠模型的存活率<sup>[10]</sup>。所以, 在

有 EB 病毒感染或未知遗传易感的情况下, 针对免疫失调、EB 病毒感染<sup>[11]</sup>和恶性肿瘤等病情应立即开始以依托泊苷为基础的治疗方案。如发现明显的病毒诱因, 如 EB 病毒、巨细胞病毒或腺病毒, 应进行抗病毒治疗。已有研究报道, 利妥昔单抗免疫治疗对 EB 病毒相关 HLH 或 EB 病毒感染的恶性肿瘤患者有获益<sup>[12]</sup>。然而, 在亚洲国家, EB 病毒异位感染 NK/T 细胞 HLH 患者占多数, 因此多采用地塞米松/依托泊苷(VP16)或环孢素(CsA)联合控制 EB 病毒感染的 NK/T 细胞。近来, 卢可替尼开始用来治疗 HLH<sup>[13]</sup>。

本研究的 19 例患者均为淋巴瘤继发 HLH, 病情进展快, 发病凶险, 治疗原发病的化疗方案往往只能短期内控制病情, alloSCT 治疗淋巴瘤在文献中已有报道, 降低强度预处理的使用为既往 ASCT 后复发的患者开辟了希望, 对于那些具有高危因素的患者, 使用 alloSCT 代替 ASCT 仍是一个临床试验问题。本研究 19 例患者的预处理选择清髓性方案均包含依托泊苷, 其中 2 例为弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者, 分期均为 IV 期, 常规化疗联合利妥昔单抗后获得完全缓解(CR), 并接受 ASCT, 其中 1 例(1 号)患者在移植后 2 年复发, 复发时以高热、三系减少起病, 考虑 HLH, 接受含依托泊苷化疗方案病情控制, 后在治疗间歇再次反复, 故给予 alloSCT, 移植后发生慢性皮肤 GVHD, 目前随访病情稳定, 以来那度胺口服维持治疗。另 1 例(9 号)患者自体移植后 3 个月复发, 合并 HLH, 移植后 100 d 内免疫抑制剂减停, 未发生 GVHD, 但移植后第 58、79、115 天骨髓复查均有噬血现象, 虽然综合评估未达到 HLH 标准, 仍然给予预防性供者淋巴细胞输注联合干扰素诱导 GVHD。

套细胞淋巴瘤的特点是预后差, 生存期多为 3~4 年。欧洲血液和骨髓移植小组(EBMT)指南推荐, ASCT 是首次缓解的年轻患者的标准治疗方法, alloSCT 作为首次 CR 后的巩固治疗地位, 本研究中 1 例(13 号)套细胞淋巴瘤患者第 3 次化疗期间发生 HLH, 未做 ASCT, 控制病情后给予 alloSCT 治疗, 并予伊布替尼口服维持。

外周 T 细胞淋巴瘤由一组异质性的成熟 T 细胞肿瘤组成, 预后较差。ASCT 和 alloSCT 都可以作为这些患者的治疗方法。本课题组 4 例采用 alloSCT 的患者, 其中 2 例在移植后 3 个月给予预防性 DLI, 另 2 例移植后出现 II 度 GVHD, 所有外周 T 细胞淋巴瘤患者移植后 100 d 均接受西达本胺口服维持治疗。

本研究淋巴瘤细胞淋巴瘤/白血病患者均接受 alloSCT 治疗, 且观察到此类型患者死亡率高约 38%(3/8), 1 例死于回输后血流感染, 1 例死于移植后 134 d 肺部感染, 另 1 例 134 d 复发, 给予化疗联合 DLI, 后因病情进展死亡。

NK/T 细胞淋巴瘤是侵袭性恶性肿瘤, 造血干细胞移植在 NK/T 细胞淋巴瘤中的应用已被探索。一项回顾性分析 28 例移植治疗 NK/T 细胞淋巴瘤患者

的临床研究显示,2 年 OS 和无进展生存率(PFS)分别为 40% 和 34%,14% 的患者发生 III ~ IV 级 GVHD<sup>[14]</sup>。清髓预处理组和 RIC 组的总 TRM 分别为 30% 和 20%。本研究 3 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者移植前均继发 HLH,移植后 2 例接受预防性 DLI,均诱导出 II 度 GVHD。其中 1 例患者移植前 HLH 化疗效果差,后予 PD-1 达 CR 并桥接移植。3 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者死亡 2 例,1 例死于移植后 137 d 疾病复发,另 1 例死于感染。

综上所述,M-HLH 是一种日益被认识且危及生命的疾病,它与迅速恶化的临床过程和极高的病死率相关<sup>[15]</sup>,造血干细胞移植在淋巴瘤的治疗中已被确立。本课题组针对所有淋巴瘤合并 HLH 患者使用含依托泊苷的 RIC,未发现增加的血液学及其他器官毒副作用,除 1 例患者早期死亡外,所有患者均顺利植入,移植后部分患者采取口服伊布替尼及西达苯胺维持,取得较好效果,该研究有待进一步扩大样本量深入研究,探讨淋巴瘤继发 HLH 的机制及诱发 HLH 的高危因素,为这类患者提供治疗的新希望。

## 参考文献

- [1] CASTAGNA L, BRAMANTI S, DEVILLIER R, et al. Haploidentical transplantation with post-infusion cyclophosphamide in advanced Hodgkin lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(5): 683-688.
- [2] PASSWEG J R, BALDOMERO H, BADER P, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(6): 786-792.
- [3] SMITH S M, PITCHER B N, JUNG S H, et al. Safety and tolerability of idelalisib, lenalidomide, and rituximab in relapsed and refractory lymphoma: the Alliance for Clinical Trials in Oncology A051201 and A051202 phase 1 trials [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(4): e176-182.
- [4] MERRYMAN R W, KIM H T, ZINZANI P L, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1380-1388.
- [5] LI F, YANG Y, JIN F, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of adult hemophagocytic syndrome patients: a retrospective study of increasing awareness of a disease from a single-center in China [J]. *Orphanet J Rare Dis*, 2015, 10(1): 1-9.
- [6] BERGSTEN E, HORNE A, ARICÀ M, et al. Confirmed efficacy of etoposide and dexamethasone in HLH treatment: Long term results of the cooperative HLH-2004 study[J]. *Blood*, 2017, 130(25): 2728-2738.
- [7] RAMOSCASALS M, BRITOZERÓN P, LÓPEZ ZGUILLERMO A, et al. Adult haemophagocytic syndrome[J]. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1503-1516.
- [8] ISHII E, OHGA S, IMASHUKU S, et al. Nationwide survey of hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan[J]. *Int J Hematol*, 2007, 86(1): 58-65.
- [9] SCHRAM A M, NANCY B. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient[J]. *Blood*, 2015, 125(19): 2908-2914.
- [10] JOHNSON T S, TERRELL C E, MILLEN S H, et al. Etoposide selectively ablates activated T cells to control the immunoregulatory disorder hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Immunol*, 2014, 192(1): 84-91.
- [11] WANG J, WANG Y, WU L, et al. PEG-asparaginase and DEP regimen combination therapy for refractory Epstein-Barr virus-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 84.
- [12] CHELLAPANDIAN D B, DAS R, ZELLEY K, et al. Treatment of Epstein Barr virus-induced hemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab-containing chemo-immunotherapeutic regimens[J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 376-382.
- [13] ZANDVAKILI I, CONBOY C B, AYED A O, et al. Ruxolitinib as first-line treatment in secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: a second experience[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(4): E123-125.
- [14] NAOKO M, MASAHIRO K, YUKIKO K, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms[J]. *Br J Haematol*, 2015, 130(4): 561-567.
- [15] WANG H, XIONG L, TANG W, et al. A systematic review of malignancy-associated hemophagocytic lymphohistiocytosis that needs more attentions[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(35): 59977-59985.