论著

文章编号:1000-5404(2012)24-2456-03

异基因造血干细胞移植术治疗自体造血干细胞移植术后复发的恶性淋巴瘤17例效果分析

苏 毅,赖思含,易 海,付 利,范方毅,孙浩平,刘阳阳,邓 涛,王 译,何光翠 (610083 成都,成都军区总医院血液科)

[摘要] **目的** 观察异基因造血干细胞移植治疗自体造血干细胞移植后复发的恶性淋巴瘤的临床效果。**方法** 本科2000-2011年采用异基因亲缘造血干细胞移植术治疗自体造血干细胞移植术后复发的恶性淋巴瘤患者17例,HLA配型全相合(6/6相合)10例,5/6相合5例,4/6相合2例。预处理方案采用环磷酰胺120 mg/kg分2 d静滴,马利兰12~14 mg/kg分4 d口服,氟达拉滨30 mg/m^2×5 d。全相合供体采用CsA+MTX+MMF预防移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD),不全相合供体采用ATG+CsA+MTX+MMF预防GVHD。移植物均为外周血造血干细胞加骨髓。**结果** 17例患者均获造血重建,发生急性GVHD 9例(52.94%),发生慢性GVHD 11例(64.71%)。随访12~120个月,6例患者分别于移植后8、11、15、19、21、34个月疾病复发而死亡,3例患者死于GVHD合并感染,余8例健康存活。**结论** 异基因造血干细胞移植是治疗自体造血干细胞移植后复发的恶性淋巴瘤患者的有效方法。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;自体造血干细胞移植;复发;淋巴瘤
[中图法分类号] R617;R730.6;R733.4 [文献标志码] A

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent lymphoma after autologous stem cell transplantation: clinical analysis of 17 cases

Su Yi, Lai Sihan, Yi Hai, Fu Li, Fan Fangyi, Sun Haoping, Liu Yangyang, Deng Tao, Wang Yi, He Guangcui (Department of Hematology, General Hospital of Chengdu Military Command, Chengdu, Sichuan Province, 610083, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the clinical efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) on recurrent lymphoma after autologous stem cell transplantation (auto-HSCT). **Methods** A total of 17 patients with recurrent lymphoma after auto-HSCT underwent allo-HSCT in our department from January 2000 to December 2011. There were human leukocyte antigen (HLA) full matched (6/6) in 10 patients, 5/6 matched in 5, and 4/6 matched in 2. All patents were treated with standardized conditioning regimen consisting of cyclophosphamide 120 mg/kg in 2 d, busulfan 12 to 14 mg/kg in 4 d by oral taking, and fludarabine 30 mg/m^2 for 1 to 5 d. Graft-versus-host disease (GVHD) was prevented by CsA+MTX+MMF for HLA full-matched and ATG+CsA+MTX+MMF for mismatched. Grafts were peripheral blood stem cells and bone marrow. **Results** Hematopoietic reconstitution achieved in all 17 patients. There were 9 cases (52.94%) with acute GVHD, and 11 cases (64.70%) with chronic GVHD. During the follow-up period of 12 to 120 month, 6 patients died of disease recurrence after transplantation 8, 11, 15, 19, 21, and 34 months respectively, 3 died of GVHD with infection, and 8 survived until now. **Conclusion** Allo-HSCT is an effective therapy for recurrent lymphoma after auto-HSCT.

[**Key words**] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; autologous hematopoietic stem cell transplantation; recurrence; lymphoma

Corresponding author: Su Yi, Tel: 86-28-86570336, E-mail: suhang1234@hotmail.com

自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, auto-HSCT)是治疗复发和(或)难治性恶性淋巴瘤的有效方法[1-2],亦可作为部分高危侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin lymphoma, NHL)的一线治疗手段。但由于各种原因,自体移植后复发率较高,有时甚至可达50%以上[3]。auto-HSCT后复发的病例治疗更为困难。我们采用异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-

[通信作者] 苏 毅,电话:(028)86570336,E-mail:suhang1234@hotmail.com

HSCT)治疗auto-HSCT后复发的恶性淋巴瘤,取得了一定效果,现总结报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

2000-2011年本科住院病例17例,其中男性12例,女性5例,中位年龄37(13~49)岁,中位病程2.5年(17个月至6.5年),霍奇金淋巴瘤(hodgkin lymphoma, HL)5例(结节硬化型2例,混合细胞型2例,淋巴细胞消减型1例),NHL 12例(弥漫大B细胞淋巴瘤5例,Buikitt淋巴瘤1例,套细胞性淋巴瘤2例,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤2例,外周T细胞淋巴瘤2例)。17例患者均为确诊后常规给予相应的标准放化疗方案2个疗程以上,不能达到完全缓解且疾病还在进展或完全缓解和部分缓解后在短时间内复发并进展的患者,均为难治性和(或)复发恶性淋巴瘤。患者确定为难治和(或)复发淋巴瘤后,经骨髓活检穿刺涂片无骨髓浸润后即进行auto-HSCT。auto-HSCT后取得完全缓解13例,部分缓解4例,且在auto-HSCT后未再进行化疗及其他治疗。患者疗效标准参考文献[4]。auto-HSCT后中位复发时间16(3~37)个月,进行allo-HSCT时疾病均已处于复发后进展期,患者复发后立即进行了配型及移植准备,不再进行其他治疗。

1.2 供者资料

供者均为亲缘关系供者,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型全相合(6/6相合)10例,5/6相合5例,4/6相合2例。供受体性别相同9例,性别不同8例,性别不同中男供女5例,女供男3例,血型相同11例,血型不同6例,次要血型不同3例,主次均不同3例。

1.3 预处理方案

预处理的FBC方案,即环磷酰胺120 mg/kg分2 d静脉滴注、马利兰12~14 mg/kg分4 d口服、氟达拉滨30 mg/m^{2}静脉滴注共5 d,肝静脉闭塞病采用前列腺素E和肝素预防,并加强支持治疗。

1.4 移植物抗宿主病(graft-versus-host disease,GVHD)的预防

全相合供体采用CsA+MTX+MMF预防,不全相合供体采用ATG+CsA+MTX+MMF预防[5]。

1.5 供体造血干细胞采集与回输

供者外周血造血干细胞和骨髓采集同文献[6]。17例患者移植物中单个核细胞数为(6.3~11.2)×10^8/kg,中位数为7.15×10^8/kg,CD34$^+$细胞数为(5.5~10.2)×10^6/kg,中位数为6.33×10^6/kg。血型不合的供体外周血造血干细胞和骨髓常规给予羟乙基淀粉沉淀法去红后直接回输给受体[7]。

2 结果

2.1 造血恢复及植入情况

17例患者全部获得造血重建,预处理后患者白细胞都降为0或<0.1×10^9/L,移植后中性粒细胞>0.5×10^9/L的中位时间为16(11~29) d,血小板恢复至>20×10^9/L的中位时间为20(12~28) d,在移植后30 d和60 d行植入检测均为100%供体型造血。

2.2 GVHD发生情况

17例患者发生急性移植物抗宿主病(aGVHD)9例,发生率52.94%,其中Ⅰ、Ⅱ度5例(29.41%),Ⅲ度2例(11.76%),Ⅳ度2例(11.76%)。5例5/6相合4例发生aGVHD,1例Ⅰ度,2例Ⅱ度,1例Ⅳ度;2例4/6相合都发生aGVHD,1例Ⅲ度,1例Ⅳ度。Ⅰ、Ⅱ度aGVHD经皮质激素治疗后都得到有效控制,4例Ⅲ、Ⅳ度aGVHD经CD25单抗或普乐可复以及甲基强的松龙后得到有效控制,1例Ⅳ度aGVHD于移植后62 d合并感染死亡。发生慢性移植物抗宿主病(cGVHD)11例(64.71%),其中有7例由aGVHD转化而来;局限性9例(52.94%),广泛型2例(11.76%),局限型经治疗后病情稳定,广泛型治疗效果不佳,分别于移植后132、178 d合并感染死亡。

2.3 移植后生存情况

患者在异基因移植后未采用预防复发和其他治疗措施。移植后随访12~120个月,中位随访时间47个月,在随访期内尚存活8例,最长已生存120个月,另外9例死亡,1例死于aGVHD合并感染,2例死于cGVHD合并感染,另外6例分别于移植后8、11、15、19、21、34个月疾病再次复发,医治无效后死亡。

3 讨论

恶性淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴结外组织或器官的恶性肿瘤,近年来随着化学治疗、放射治疗、免疫靶向治疗的进展,恶性淋巴瘤的近期疗效和远期生存都有了明显提高,但对于高危复发和(或)难治性患者,其治疗仍然是淋巴瘤治疗的难点和热点问题[8]。近年来造血干细胞移植技术在恶性淋巴瘤治疗中获得长足进展,尤其是针对复发和(或)难治及进展期的淋巴瘤患者的挽救性治疗及高危淋巴瘤的巩固治疗具有优势[9-10]。我们既往也在复发和(或)难治的淋巴瘤auto-HSCT方面作了一些探索,取得了一定成果[1-2,6],但auto-HSCT后再度复发的病例的处理成为目前临床亟待解决的问题。如果再采用常规放化疗,绝大多数患者都无法获得长期生存,采用allo-HSCT治疗自体移植后复发的病例能否使患者受益仍是值得探索的问题。

auto-HSCT后复发的主要因素有患者对初期化疗的敏感性、体内肿瘤负荷、采集干细胞内残留肿瘤细胞污染、移植后分子生物学缓解水平以及淋巴瘤本身的生物学特性[11]等。如何减少复发,近年来已作了很多探索和研究。对CD20$^+$的淋巴瘤使用美罗华减少移植后复发已取得明显效果[12]。移植后的放疗、积极巩固治疗以及免疫治疗也逐渐成为减低复发的有效手段,但尽管如此有时复发仍然是不可避免的。因此,对复发后的治疗就显得尤为重要。随着近年来移植技术的进步,allo-HSCT已逐渐应用于高危复发和(或)难治的恶性淋巴瘤的治疗。

本组17例病例本身在auto-HSCT前为复发和

(或)难治的恶性淋巴瘤,通过 auto-HSCT 后,13 例达到了完全缓解,4 例达到了部分缓解,再次复发后这些患者很难再从常规放化疗中受益。我们采用 allo-HSCT 取得了一定疗效,说明 allo-HSCT 可能是这类患者再次获得长期生存的唯一机会。部分病例能生存下来可能与 allo-HSCT 所特有的移植物抗肿瘤(graft-versus-tumor,GVT)有关。国内薛梅等[13]报道了 11 例难治复发恶性淋巴瘤行 allo-HSCT 治疗,采用未去 T 细胞亲缘单倍体相合供者的造血干细胞,预处理方案为环磷酰胺、全身照射及阿糖胞苷。移植后 3 例死于移植相关并发症,1 例死于复发,7 例无病生存。Sorror 等[14]报道了 220 例在 auto-HSCT 后复发的淋巴瘤(其中 NHL 193 例,HL 27 例),接受清髓性 allo-HSCT 治疗的情况。3 年移植相关死亡率(transplantation related mortality,TRM)为 35%,3 年总生存率(overall survival,OS)为 45%。本研究结果与之相比有一定差距,主要是复发率偏高,这可能与本组病例本身auto-HSCT 前就是复发和(或)难治病例,auto-HSCT 后又再次复发有关,同时与移植预处理方案也可能有一定关系。本组病例预处理方案采用了 FBC 方案,在 Bu + Cy 的基础上加用了氟达拉滨,主要是考虑到这些病例均经过反复化疗放疗,不仅造血干细胞损害较大,而且造血微环境亦有较大破坏,故加用了氟达拉滨以期能加强免疫抑制,减少植入失败的机会。由于很多患者在自体移植时已加用了全淋巴照射或在化疗时已加用淋巴结累及区域放射治疗,故在异基因移植时未将放射治疗作为移植预处理手段。另外,由于移植后受条件限制没有进行微小残留检测及定时 PET-CT 检测来早期预警复发,移植后未采用供体淋巴细胞输注及白介素-2 等移植后免疫治疗,这些因素可能是造成本组病例复发率较高的部分原因。

综上所述,auto-HSCT 对难治复发或高危高侵袭的恶性淋巴瘤的疗效是肯定的,预防 auto-HSCT 后复发也成为提高难治复发高危恶性淋巴瘤患者疗效的关键。定时复查 PET-CT 已逐渐成为早期预警复发的共识。在复发早期给予局部放疗和化疗、生物靶向治疗以及免疫治疗都是积极的预防复发的手段。对 auto-HSCT 的患者常规再给予长间隔定时化疗能否预防复发尚存在争议,因为长期反复化疗放疗又会带来诸如生活质量差等新的问题。由于本组病例本身 auto-HSCT 前就是复发和(或)难治的病例,移植后复发的患者化疗反应差、血液学毒性大、费用高、缓解率低,故直接采用了 allo-HSCT。如果对 auto-HSCT 复发的病例先进行再次诱导化疗,待达到 CR 或 PR 后再进行 allo-HSCT,对降低移植相关死亡率、提高长期生存率、减少移植后复发可能是有益的。一些新的移植方式如减低剂量预处理的 allo-HSCT 可能有更低的 TRM 和更高的 OS[14],移植后的供体淋巴细胞输注对减低复发也有一定作用,这些似乎都是值得进一步尝试的治疗手段。auto-HSCT 后复发的恶性淋巴瘤患者的治疗仍然有很多问题没有得到解决,需要进一步探索。

参考文献:

[1] 苏毅, 郑华金, 赵月华, 等. 自体外周血造血干细胞移植治疗难治性恶性淋巴瘤的临床疗效[J]. 中国肿瘤临床, 2001, 28(11): 835 - 837.

[2] 苏毅, 范方毅, 易海, 等. 负载自体肿瘤抗原的 DC-CIK 细胞联合自体造血干细胞移植治疗难治性淋巴瘤的临床研究[J]. 中国输血杂志, 2009, 22(10): 802 - 805.

[3] Rapoport A P, Meisenberg B, Sarkodee-Adoo C, *et al*. Autotransplantation for advanced lymphoma and Hodgkin's disease followed by post-transplant rituxan/GM-CSF or radiotherapy and consolidation chemotherapy[J]. Bone Marrow Transplant, 2002, 29(4): 303 - 312.

[4] 林凤茹. 恶性血液病诊治和疗效标准[M]. 第2版. 北京: 人民军医出版社, 2009: 368 - 412.

[5] 周颖, 陈宝安, 赵刚. 急性 GVHD 的治疗研究新进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18 (1): 238 - 241.

[6] 苏毅, 范方毅, 石敏, 等. 自体造血干细胞移植治疗难治性恶性淋巴瘤疗效观察[J]. 实用医院临床杂志, 2007, 4(6): 20 - 21.

[7] 王平, 彭贤贵, 陈幸华, 等. 单倍相合异基因外周血联合骨髓造血干细胞移植的干细胞采集及移植效果评价[J]. 解放军医学杂志, 2010, 35(5): 584 - 587.

[8] Larouche J F, Berger F, Chassagne-Clement C, *et al*. Lymphoma recurrence 5 years or later following diffuse large B-cell lymphoma: clinical characteristics and outcome[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(12): 2094 - 2100.

[9] Gross T G, Hale G A, He W, *et al*. Hematopoietic stem cell transplantation for refractory or recurrent non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 6(2): 223 - 230.

[10] Rodriguez J, Conde E, Gutierrez 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.

[11] 陈莉. 造血干细胞移植在淋巴瘤治疗中的应用[J]. 内科理论与实践, 2011, 6(1): 30 - 34.

[12] Wada N, Kohara M, Ogawa H, *et al*. Change of CD20 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab, an Anti-CD20 Monoclonal Antibody: A Study of the Osaka Lymphoma Study Group[J]. Case Rep Oncol, 2009, 2(3): 194 - 202.

[13] 薛梅, 王恒湘, 闫洪敏, 等. 单倍型相合骨髓移植治疗难治复发恶性淋巴瘤初步观察[J]. 临床血液学杂志, 2010, 23(1): 20 - 22, 24.

[14] Sorror M L, Storer B E, Maloney D G, *et al*. Outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative or myeloablative conditioning regimens for treatment of lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [J]. Blood, 2008, 111(1): 446 - 452.

(**收稿**:2012-06-25;**修回**:2012-11-11)

(编辑 王 红)