DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001198

自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤 99 例临床分析

黄 婧,王 利

（重庆医科大学附属第一医院血液内科,重庆 400016）

【摘 要】**目的**:探讨自体外周血造血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation,APBSCT)治疗恶性淋巴瘤的疗效。**方法**:回顾性分析 2005 至 2015 年于我院血液科接受 APBSCT 治疗的 99 例恶性淋巴瘤患者的临床资料。**结果**:①99 例患者中,男性 68 例,女性 31 例,中位发病年龄 44(16~69)岁。其中,非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma,NHL)88 例(B-NHL 60 例,T-NHL 28 例),霍奇金淋巴瘤 11 例;国际预后指数(international prognostic index,IPI)评分≤2 和 IPI 评分>2 分别为 78 例和 21 例;移植前处于完全缓解(complete remission,CR)状态的患者 65 例;临床分期Ⅲ~Ⅳ期者 84 例;移植前化疗中,31 例 B-NHL 应用利妥昔单抗联合化疗,29 例未使用。②全部患者动员后均采集到足够的造血干细胞,其中 2 例未获得全面造血重建,后因脓毒血症死亡,其余患者均造血重建成功。全组中位随访时间 25(0~109)个月,3 年总生存(overall survival,OS)率和无进展生存(progression-free survival,PFS)率分别为 74.70%和 61.60%。移植前达 CR 状态患者的 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 86.20%和 76.90%;未达 CR 状态的 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 52.90%和 32.40%;两组相比 OS 率和 PFS 率差异均有统计学意义(P=0.000,P=0.000)。移植前 IPI 评分处于低中危组(IPI≤2)患者的 3 年 PFS 率为 69.20%,中高危组(IPI>2)3 年 PFS 率为 33.30%,2 组间 PFS 率差异有统计学意义(P=0.000)。B-NHL 患者的 3 年 PFS 率与 T-NHL 相比差异有统计学意义(3 年 PFS 率 70.00% vs. 42.90%,P=0.019)。B-NHL 中应用 1~2 疗程利妥昔单抗联合化疗组、3~4 疗程组与未使用组相比 OS 率和 PFS 率差异均无统计学意义(P=0.152,P=0.368)。**结论**:APBSCT 是治疗恶性淋巴瘤安全、有效的方法;移植前未达 CR 状态、移植前 IPI 评分>2 以及 T-NHL 为影响恶性淋巴瘤的预后不良因素。

【关键词】造血干细胞移植;自体;淋巴瘤;预后;利妥昔单抗

【中图分类号】R55 【文献标志码】A 【收稿日期】2016-03-02

Autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of malignant lymphoma in 99 cases

Huang Jing, Wang Li

(*Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*)

【Abstract】***Objective***: To investigate the curative effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation(APBSCT) in the treatment of malignant lymphoma. ***Methods***: Ninety-nine cases of malignant lymphoma patients were admitted and treated with APBSCT in the hematology department of our hospital from 2005 to 2015. ***Results***: ①Of the 99 cases, 11 were Hodgkin's lymphoma, 88 with non-Hodgkin's lymphoma(60 cases of B-cell and 28 cases of T/NK-cell), with a median age of 44(16 to 69) years old. Ratio of male to female was 68:31. The patients with international prognostic index(IPI) scores≤2 were 78 cases while 21 cases with IPI scores>2. According to the stages of lymphoma, 84 cases were stage Ⅲ/Ⅳ. Before APBSCT, 65 patients were in complete remission (CR). Among all the 60 patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma, 31 cases were treated in combination of Rituximab, while another 29 patients without the addition of Rituximab. ②Enough peripheral blood hemopoietic stem cell were collected from the patients who accepted APBSCT after the mobilization. All the patients achieved hematopoietic reconstitution after transplantation, excepted two patients, who died because of septicopyemia. The overall survival rate(OS) of 3-years and progression-free survival rate(PFS) were 74.70% and 61.60%. The 3-year OS and PFS rate in the patients, who achieved CR before transplantation were 86.20% and 76.90%, while 52.90% and 32.40% in the patients with non CR status. The OS and PFS rate of the two groups had significant statistical differences(P=0.000, P=0.000). The 3-year PFS rate in the group with IPI scores≤2

作者介绍:黄 婧,Email:326455438@qq.com,
研究方向:造血干细胞移植治疗血液系统恶性肿瘤研究。

通信作者:王 利,Email:liwangls@yahool.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81250034);重庆市教委资助项目(编号:2013);重庆市卫生局资助项目(编号:2013-2-023)。

优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170313.1111.050.html (2017-03-13)

were 69.20% and in the group with IPI scores>2 were 33.30% and had statistically significant differences(P=0.000). The 3-year PFS of the patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma and T-cell non-Hodgkin's lymphoma had significant statistical differences (3-year PFS were 70.00% vs. 42.90%, P=0.019). The 3-year OS and PFS of the patients who treated in combination of Rituximab and chemotherapy had no statistical difference with the patients who treated without Rituximab(P=0.152, P=0.368). ***Conclusion***: APBSCT is a safe and effective method for the treatment of malignant lymphoma. T-cell non-Hodgkin's lymphoma, non CR status and IPI scores>2 before APBSCT are the independent adverse prognostic factors for lymphoma.

【Key words】hematopoietic stem cell transplantation; autologous; lymphoma; prognosis; rituximab

恶性淋巴瘤(malignant lymphoma, ML)是一组具有很强异质性的淋巴造血系统恶性肿瘤。各亚型的分子生物学、细胞遗传学、治疗效果和疾病转归均有较大的差异，治疗的复杂性和多样性一直是医学界需应对的巨大挑战。自体外周血造血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)被用于治疗恶性淋巴瘤的历史长达上百年，它能够使 ML 患者获得持续疾病缓解，延长患者的生存期，目前已成为 ML 综合治疗的一个重要手段[1-3]。近年来，随着移植方案的优化、移植毒副作用的降低，以及抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗(Rituxitnab)等新靶向药物在移植前后的应用，ML 患者的预后得到进一步改善。现将对我院 99 例采用 APBSCT 治疗的 ML 患者的临床分析结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2005 年 11 月至 2015 年 4 月于我院确诊为 ML并接受 APBSCT 的患者，总计 99 例，其中 2 例行 APBSCT 序贯移植治疗。男性 68 例，女性 31 例，中位发病年龄 44(16~69)岁。所有患者均参照 2001 版 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类标准[4]。经病理组织学确诊，霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)11 例；非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)88 例，包括 B-NHL 60 例，T-NHL 28 例。临床分期、分组标准参照 1970 年 Ann Arbor 会议制定的分期标准进行[5]。其中Ⅰ~Ⅱ期 15 例，Ⅲ~Ⅳ期 84 例；有 B 症状者(无其他原因体温大于 38 ℃持续 3 d 以上，6 个月内体质量减轻 10%以上，盗汗)38 例，无 B 症状者 61 例；国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分≤2 的患者 78 例；骨髓受累 15 例；结外受累 56 例。患者病理类型分布情况如图 1 所示。

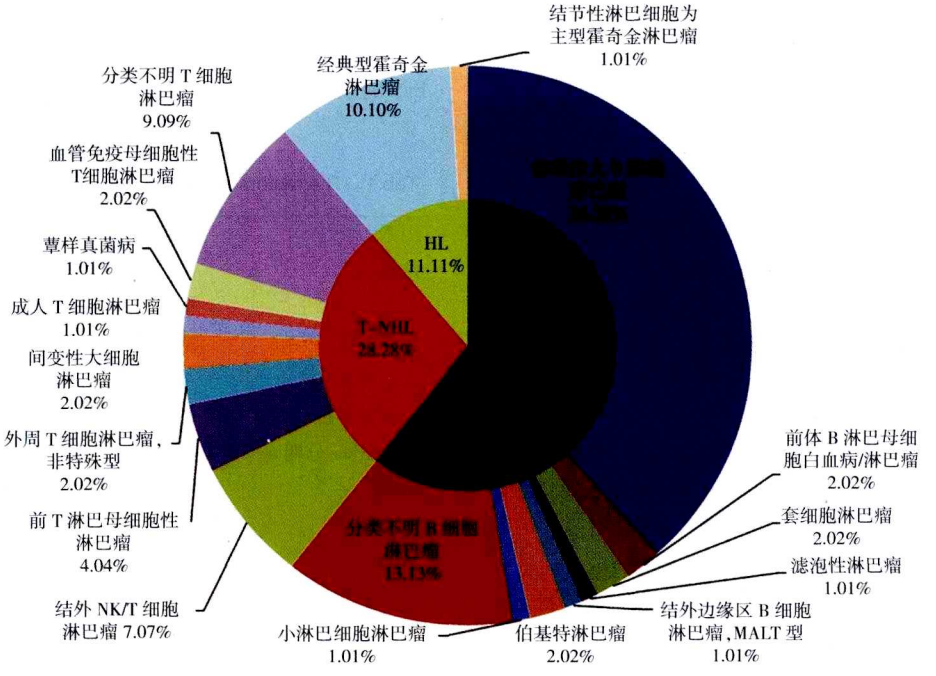


图 1 患者病理类型分布示意图

Fig.1 Distribution diagram of pathological types of patients

1.2 移植前治疗

所有患者确诊后均接受诱导和巩固治疗。HL 中 10 例采用 ABVD(阿霉素 25 mg/m^2×d_1(表示化疗第 1 天,下同),d_{15}+博来霉素 10 mg/m^2×d_1,d_{15}(表示化疗第 1 天以及化疗第 15天,下同)+长春花碱 6 mg/m^2×d_1,d_{15}+氮烯米胺 375 mg/m^2×d_1,d_{15})方案诱导化疗,1 例患者采用 CHOP[环磷酰胺 750 mg/m^2×d1+阿霉素 50 mg/m^2×d_1+长春地辛 2 mg/m^2×d_1+泼尼松 100 mg/m^2×d_1~d_5(表示化疗第 1 天至第 5 天,下同)]方案诱导化疗。NHL 采用 CHOP+利妥昔单抗(375 mg/m^2)/依托泊苷(200 mg/m^2)/甲氨蝶呤(30 mg/m^2)方案化疗,其中 2 例套细胞淋巴瘤患者采用 Hyper CVAD(环磷酰胺 600 mg/m^2×d_1~d_3+长春新碱 2 500 mg/m^2×d_4,d_{11}+阿霉素 50 mg/m^2×d_4+地塞米松 40 mg/m^2×d_1~d_4,d_{11}~d_{14})方案诱导,1 例血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤患者联合贝伐单抗化疗。B-NHL 中 31 例患者应用利妥昔单抗联合化疗,29 例未用利妥昔单抗。移植前处于完全缓解(complete remission,CR)状态的患者 65 例,未达 CR 状态的患者 34 例。

1.3 外周血造血干细胞动员、采集及冻存

所有患者均采用骨髓抑制性化疗联合 rhG-CSF 动员自体外周血造血干细胞。化疗方案采用 MOED(米托蒽醌 8 mg/m^2×d_1~d_3+长春地辛 2 mg/m^2×d_1+足叶乙苷 100 mg/m^2×d_1~d_3+地塞米松 15 mg/m^2×d_1~d_5) ± 利妥昔单抗(375 mg/m^2),化疗结束后于中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count,ANC)降至 1×10^9 个/L 时应用 rhG-CSF[5~10 μg/(kg·d)]皮下注射刺激造血。当外周血白细胞>10.00×10^9 个/L 时开始采集外周血造血干祖细胞,目标值为单个核细胞计数(mononuclear cell,MNC)在(2~8)×10^8 个/kg 且 CD34+细胞≥2.00×10^6 个/kg。将所采集的造血干细胞悬液与细胞冷冻保护液混合后于-80 ℃低温冰箱冷冻保存。

1.4 预处理及造血干细胞回输

进行系统评估无禁忌后患者于移植前第 7 天入住无菌层流病房,采用 CEAC(洛莫司汀 200 mg/m^2×d_1;足叶乙苷 100 mg/m^2×d_2~d_5;阿糖胞苷 100 mg/m^{2}q12h×d_2~d_5;环磷酰胺 1 500 mg/m^2×d_2~d_5)方案预处理。造血干细胞回输后 1 d 开始予以 rhG-CSF 300 μg qd 皮下注射刺激造血,移植期间给予预防病原微生物感染、肝静脉闭塞病以及对症支持等治疗。造血重建的标准为脱离血制品输注的情况下,ANC≥0.50×10^9 个/L、血小板(platelet count,PLT)≥20×10^9 个/L 维持 3 d 以上。

1.5 随访

患者移植后规律随访血常规、生化、影像学、骨髓穿刺等检查,部分病例随访正电子发射计算机断层显像。观察终止为患者死亡或末次随访,其中 1 例患者失访,最后随访时间为 2015 年 4 月。总生存期(overall survival,OS)定义为从移植开始至死亡事件或最后随访时间的时间间隔。无进展生存期(progression-free survival,PFS)定义为从移植之日起至疾病进展或末次随访日时间间隔。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计学软件进行分析,对计数资料采用卡方检验,生存曲线的估计采用 Kaplan-Meier 法,单因素的生存曲线的比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 COX 回归。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 移植后造血重建

所有 ML 自体移植患者动员后均采集到足够的外周血造血干细胞,MNC 中位数为 12.20(5.00~19.91)×10^8 个/kg;除 2 例未获得全面造血重建,后因脓毒血症死亡,其余患者均造血重建成功。ANC≥0.50×10^9 个/L 的中位时间为 9(7~18) d,PLT≥20×10^9 个/L 的中位时间为 12(6~33) d。

2.2 疗效

患者随访时间截止于 2015 年 4 月,中位随访时间为 25(0~109)个月,疗效标准参考张之南的《血液病诊断及疗效标准》。99 例 ML 患者中,74 例(74.75%)存活,33 例(33.33%)复发。预期 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 74.7%和 61.60%。

33例移植后复发的患者中,17 例接受了再次化疗诱导缓解治疗,仅 3 例获得 CR;4 例患者进行了二次移植并均获得 CR,其中 3 例 APBSCT,1 例异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT),目前均无病生存中;APBSCT 复发患者行二次移植诱导缓解治疗比单纯使用化疗药物治疗完全缓解率高。

2.3 影响恶性淋巴瘤移植患者预后的因素分析

变量赋值情况见表 1,单因素分析结果显示,疾病类型、IPI 评分、移植前状态与恶性淋巴瘤移植疗效相关,见表 2。应用 COX 回归模型分析恶性淋巴瘤患者预后与疾病类型、分期、IPI 评分、ECOG 评分、化疗疗程数目、移植前状态、LDH 表达水平的相关性和风险性,结果显示移植前状态为影响患者 OS 的预后因素;IPI、疾病类型及移植前状态为影响患者 PFS 的预后因素(表 3)。

表 1 疗效相关因素及其赋值

Tab.1 The factors related to therapeutic effect and assignment

因素	变量	赋值说明
结局	Y	0:死亡;1:生存
性别	X_1	0:男;1:女
年龄(岁)	X_2	0:≤55;1:>55
疾病类型	X_3	0:T-NHL;1:B-NHL 生存;2:HL
利妥昔单抗	X_4	0:是;1:否
Ann Arbor 分期	X_5	0:Ⅰ~Ⅱ;1:Ⅲ~Ⅳ
分组	X_6	0:A;1:B
IPI 评分	X_7	0:≤2;1:>2
ECOG	X_8	0:<2;1:≥2
移植前状态	X_9	0:CR;1:非 CR
LDH	X_{10}	0:<250;1:≥250
骨髓受累	X_{11}	0:是;1:否
结外受累	X_{12}	0:是;1:否
化疗疗程数目	X_{13}	0:≤3;1:>3

表 2 不同临床特征对 OS、PFS 时间影响的单因素分析

Tab.2 Univariate analysis of predictive factors influencing survival

变量	例数	OS				PFS			
		估计	标准误	Waldχ^2	*P*	估计	标准误	Waldχ^2	*P*
性别									
男	68	80.010	5.967	0.040	0.842	64.790	6.256	0.294	0.588
女	31	61.710	6.897			56.980	7.136		
年龄（岁）									
≤55	73	80.243	5.779	0.038	0.846	67.935	6.106	0.224	0.636
>55	26	56.793	6.615			47.124	6.957		
疾病类型									
T-NHL	28	57.829	8.065	3.270	0.195	35.753	6.810	7.977	0.019
B-NHL	60	82.290	6.278			74.531	6.556		
HL	11	70.000	11.988			56.714	12.582		
利妥昔单抗									
是	31	63.171	4.485	1.868	0.172	56.612	5.235	1.462	0.227
否	29	74.490	9.036			67.745	9.430		
Ann Arbor 分期									
Ⅰ~Ⅱ	15	78.175	8.372	1.010	0.315	77.922	8.547	3.417	0.065
Ⅲ~Ⅳ	84	77.006	5.540			62.463	5.700		
分组									
A	61	81.903	6.187	0.824	0.364	70.939	6.583	1.145	0.285
B	38	63.239	6.675			50.306	6.767		
IPI 评分									
≤2	78	85.664	5.135	7.006	0.008	75.100	5.633	14.150	0.000
>2	21	37.850	8.360			26.485	7.296		
ECOG									
<2	64	85.751	5.693	2.450	0.118	73.151	6.284	3.015	0.083
≥2	35	49.572	6.235			41.020	6.177		
移植前状态									
CR	65	93.301	4.840	14.869	0.000	83.227	5.766	19.727	0.000
非 CR	34	44.239	7.359			29.507	5.435		
LDH									
<250	81	82.620	5.365	2.512	0.113	72.248	5.680	3.796	0.051
≥250	18	54.645	10.190			34.850	7.595		
骨髓受累									
是	15	65.459	10.376	0.071	0.790	31.244	5.328	0.130	0.718
否	84	79.764	5.393			67.464	5.634		
结外受累									
是	56	69.783	5.112	0.447	0.504	47.133	4.829	0.867	0.352
否	43	75.147	7.602			71.789	7.593		
化疗疗程数目									
≤3	58	82.151	6.157	0.394	0.530	74.891	6.563	3.833	0.050
>3	41	63.016	6.709			45.973	6.565		

表 3 影响恶性淋巴瘤移植患者预后多因素分析

Tab.3 Multivariate analysis of predictive factors influencing survival

	变量	*B*	*SE*	*Wald* χ^2	*P*	*OR*	*95% CI*	
							最小值	最大值
OS	IPI	0.765	0.438	3.044	0.081	2.148	0.910	5.071
	移植前状态	1.351	0.431	9.822	0.002	3.860	1.659	8.983
PFS	IPI	1.004	0.356	7.942	0.005	2.728	1.357	5.483
	移植前状态	1.247	0.343	13.224	0.000	3.479	1.777	6.813
	ECOG	0.334	0.446	0.562	0.454	1.397	0.583	3.347
	LDH	0.006	0.401	0.000	0.989	1.006	0.458	2.208
	分期	0.731	0.757	0.933	0.334	2.078	0.471	9.157
	疾病类型			6.094	0.047			
	疾病类型（1）	0.857	0.364	5.550	0.018	2.355	1.155	4.802
	疾病类型（2）	0.783	0.589	1.768	0.184	2.188	0.690	6.937
	化疗疗程	0.483	0.378	1.636	0.201	1.621	0.773	3.398

2.4 影响恶性淋巴瘤移植患者移植后生存期的因素

2.4.1 不同病理类型对移植后生存状况的影响 分析资料发现 B-NHL 患者的 3 年 PFS 率为 70.00%，T-NHL 患者的 3 年 PFS 率为 42.90%；T-NHL 与 B-NHL 相比 PFS 差异有统计学意义（χ^2=7.977，P=0.019），如图 2 所示。

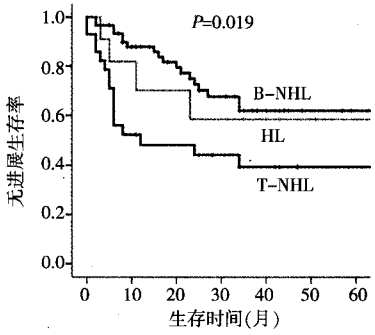
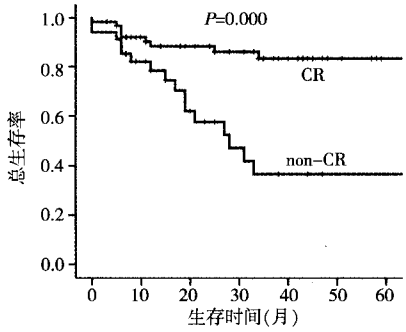


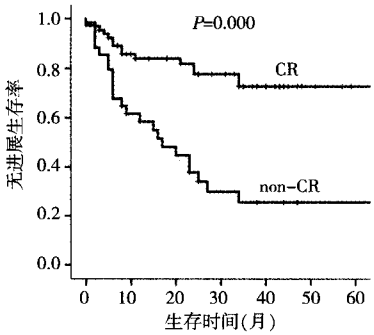
图 2 病理类型对自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者无进展生存期的影响

Fig.2 PFS according to the main pathological subtypes: B-NHL patients(n=60), T-NHL(n=28) and HL(n=11)

2.4.2 移植前不同疾病状态对移植后生存状况的影响 65 例移植前处于 CR 状态的患者复发 12 例，死亡 10 例，3 年 OS 和 PFS 率分别为 86.20%和 76.90%；未达 CR 状态的 34 例患者复发 21 例，死亡 15 例，3 年 OS 和 PFS 率分别为 52.90%和 32.40%（图 3），2 组相比 OS 率和 PFS 率差异均有统计学意义（χ^2=14.869，P=0.000；χ^2=19.727，P=0.000）。



A. 移植前状态对总生存期的影响



B. 移植前状态对无进展生存期的影响

图 3 移植前状态对自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者总生存期和无进展生存期的影响

Fig.3 OS and PFS according to the disease status before transplantation: CR status(n=65) and non-CR status(n=34)

2.4.3 移植前不同 IPI 评分对移植后生存状况的影响 根据移植前不同 IPI 评分将 ML 患者分为低中危组（IPI≤2）和中高危组（IPI>2），2 组 3 年 PFS 率分别为 69.20%和 33.30%（图 4）；不同分组间 PFS 差异有统计学意义（χ^2=14.150，P=0.000）。

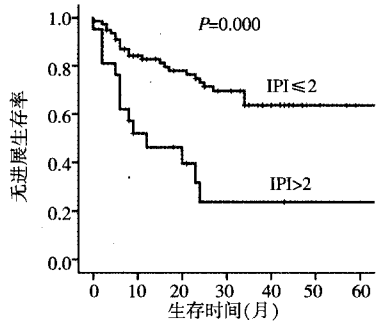
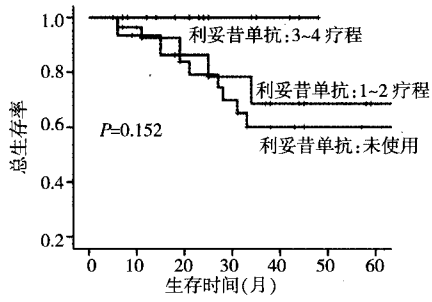


图 4 移植前 IPI 评分对自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者的无进展生存期的影响

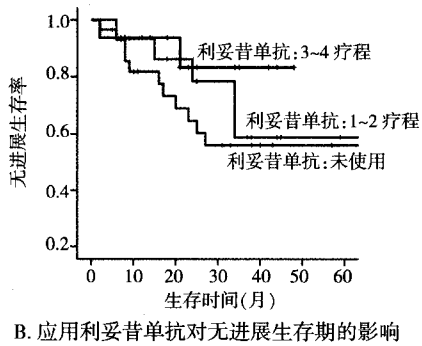
Fig.4 PFS according to the IPI scores before transplantation: IPI scores≤2(n=78) and IPI scores > 2(n=21)

2.4.4 影响 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤移植患者移植后生存期的因素 60 例 B-NHL 患者中，免疫组化 ki67 表达≤40%的患者 24 例，ki67>40%的患者 36 例，2 组相比 OS 率和 PFS 率差异均无统计学意义（χ^2=0.368，P=0.544；χ^2=0.000，P=0.998）。

60 例 B-NHL 患者中，未使用利妥昔单抗联合化疗的患者 29 例，使用 1~2 疗程的患者 15 例，使用 3~4 疗程的患者 16 例，中位随访时间 33.5(5~113)个月。统计分析结果提示不同分组相比，OS 率和 PFS 率差异均无统计学意义（χ^2=3.773，P=0.152；χ^2=1.998，P=0.368）（图 5）。



A. 应用利妥昔单抗对总生存期的影响



B. 应用利妥昔单抗对无进展生存期的影响

图 5 应用利妥昔单抗对自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者总生存期和无进展生存期的影响

Fig.5 OS and PFS according to the combination use of rituximab: with 1–2 courses rituximab (n=15), with 3–4 courses rituximab(n=16) and without rituximab(n=29)

3 讨 论

恶性淋巴瘤作为起源于淋巴结及淋巴组织的恶性肿瘤，具有异质性强、发病率高、预后差等特点。常规化疗、放疗及靶向治疗对患者长期生存的改善并不明显；Allo-HSCT 受供者来源有限、发生移植物抗宿主病和非复发致死率高等因素制约，在 ML 治疗中的应用亦受到限制[6]。目前临床上多着重于疗效及安全性较好的 APBSCT 治疗，它具有采集造血干细胞安全，移植后造血重建快，移植相关死亡率低，无供者选择困难，无移植物抗宿主病等优点[7]。本研究选择病例依据指南推荐入组，如弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 NCCN 指南即推荐Ⅰ/Ⅱ期经诱导治疗后仅达部分缓解或难治性患者、Ⅲ/Ⅳ达 CR 患者以及复发难治患者二线治疗后达 CR 或 PR 者考虑行 APBSCT 治疗。研究结果提示所有 ML 移植患者均成功采集到足够的造血干细胞，97 例患者获得全面造血重建成功，移植后 3 年 OS 率和 PFS 率分别为 74.7%和 61.60%。

本研究还对影响 ML 移植患者移植后的 OS 及 PFS 的预后因素进行分析，结果显示APBSCT 的疗效与患者移植前所处的疾病状态有关，移植前达CR 状态的患者的 OS 及 PFS 均优于未达 CR 状态的患者（P=0.002，P=0.000），这与既往研究相符[8]。同时，本研究组的统计结果提示移植前达 CR 状态的患者的治疗相关风险度明显优于未达 CR 状态的患者（P=0.000）。在诱导化疗获得 CR 后立即进行 APB-SCT 巩固治疗也许能改善患者的预后，因此可以根据患者的情况适当增强化疗敏感性，着重对新药和新的治疗方案的应用，从而提高患者移植前 CR 率，使患者达到长期获益。同时，也应当关注这些药物可能引起的毒副作用，这仍需多中心研究进行评估。本研究组的结果还提示 IPI 评分（P=0.005）及疾病类型（P=0.047）是影响患者 PFS 的独立预后因素。Mounier 等[9]分析了 330 例接受 APBSCT 治疗的 ML 患者临床资料，结果显示进行 APBSCT 的 T-NHL患者的 5 年 OS 率（49.00%）及 PFS 率（45.00%）均低于 B-NHL 患者（OS=79.00%，PFS=72.00%），B-NHL 远期生存高于 T-NHL[10]，这与本研究结果相符。目前国际上普遍使用 IPI 评分对 ML 患者预后进行评估，它能够有效地评估患者的肿瘤侵犯程度和对治疗的耐受能力，同时也需看到其没有反映肿瘤的生物学改变的局限性。使用免疫组化方法、DNA 微阵列等技术对 ML 进行分子水平的分型可显著提高预后分组的准确性。基于分子遗传学特性的分层治疗势必将为提高疗效、改善预后作出重大贡献。

以往的自体造血干细胞移植局限性地使用具有细胞毒性的化疗及放疗方式来达到杀灭肿瘤细胞的目的，近年来随着新药的研发，治疗模式逐渐向非细胞毒性药物进行转变。这些药物不具有或仅有较轻的副反应，主要包括单克隆抗体、抗体药物复合体、免疫检查点抑制剂以及小分子抑制剂[11]，其中最具有代表性的药物即嵌合型单克隆 CD20 抗体利妥昔单抗，该药物的应用极大的地改善了恶性淋巴瘤患者的预后[12-13]。研究发现，将利妥昔单抗作为一线用药治疗恶性淋巴瘤能够将 60~80 岁年龄段患者的无事件生存率（event-free survival，EFS）从 29.00%提高至 47.00%[14]，在 18~60 岁年龄段患者中则更为显著（从 59.00%至 79.00%）[15]。此外，利妥昔单抗的使用还能在一定程度上改善患者的 CR 和 OS[16]。本研究发现，使用 3、4 疗程利妥昔单抗的患者其 OS 时间及 PFS 时间优于使用 1、2 疗程及未使用利妥昔单抗组的趋势，但无统计学意义，可能与样本量偏小有关。要将非细胞毒性药物广泛应用于临床任重而道远，其中面临的主要挑战有：如何将这些药物与本研究现有的治疗方案最有效切实地结合、如何降低治疗费用以及制定相关量表评估哪些患者能够更加受益于这些新的治疗方案等。

本组包含 2 例序贯 2 次移植患者，目前均无病生存中。该移植方案基于重复的超剂量化疗较单次化疗能更好地清除患者体内残留肿瘤细胞的理论，借以克服单次 APBSCT 容易复发的缺点。Le Gouill 等[17]对 15 例难治、复发高危 NHL 患者行序贯二次 APBSCT 治疗，中位随访 20（5~55）个月，总体生存率达 67%。相对于单次 APBSCT，接受序贯 2 次移植的患者可获得更优的无进展生存及缓解率[17-19]。在适应证的选择上，有学者认为具有高危因素尤其是经挽救性治疗仍未达 CR 的患者更加倾向于选择使用序贯移植治疗，这仍需大样本多中心随机化研究进行评估[20]。

恶性淋巴瘤患者移植复发后的治疗难度大，使用传统的化疗药物治疗效果不佳，再次行造血干细胞移植也许是有效的治疗方案之一[21-22]。从本研究资料中可以看出，对 APBSCT 复发的 ML 患者行二次移植诱导缓解治疗比单纯使用化疗药物诱导 CR 率高，移植后复发患者目前均无病生存中。在移植方式的选择方面，如有合适的供体，allo-HSCT 通过

移植物抗淋巴瘤效应可望彻底治愈该病[22-23]；如无合适供者或无条件进行异基因者，再次行 APBSCT 也是实际可行的方案[21]。

综上所述，APBSCT 是一项安全、有效的治疗方案；T-NHL、移植前未达 CR 状态及移植前 IPI 评分>2 为影响 APBSCT 治疗恶性淋巴瘤疗效的独立预后不良因素；使用利妥昔单抗等非细胞毒性药物及序贯二次移植等新型治疗方案也许能让患者长期获益；恶性淋巴瘤患者移植复发后的治疗难度大，再次行造血干细胞移植能在一定程度上改善患者的预后。

参 考 文 献

[1] McCarthy PL Jr, Hahn T, Hassebroek A, et al. Trends in use of and survival after autologous hematopoietic cell transplantation in North America, 1995-2005: significant improvement in survival for lymphoma and myeloma during a period of increasing recipient age[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(7): 1116-1123.

[2] Chinratanalab W, Reddy N, Greer JP, et al. Immunomodulatory nonablative conditioning regimen for B-cell lymphoid malignancies[J]. Exp Hematol, 2012, 40(6): 431-435.

[3] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1681-1690.

[4] Jaffe ES. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. Lyon, France: IARC Press, 2001: 351.

[5] Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification[J]. Cancer Res, 1971, 31(11): 1860-1861.

[6] 胡 凯，王继军，赵 伟，等. 自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤患者长期随访及疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志，2013，21(6)：1471-1476.

[7] Tomblyn MR, Ewell M, Bredeson C, et al. Autologous versus reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with chemosensitive follicular non-Hodgkin lymphoma beyond first complete response or first partial response[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17(7): 1051-1057.

[8] Gui L, Shi YK, He XH, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: treatment outcome and prognostic factor analysis[J]. Int J Hematol, 2014, 99(1): 69-78.

[9] Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. All aggressive lymphoma subtypes do not share similar outcome after front-line autotransplantation: a matched-control analysis by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)[J]. Ann Oncol, 2004, 15(12): 1790-1797.

[10] Broussais-Guillaumot F, Coso D, Belmecheri N, et al. Peripheral T-cell lymphomas: analysis of histology, staging and response to treatment of 208 cases at a single institution[J]. Leuk Lymphoma, 2013, 54(11): 2392-2398.

[11] Grover NS, Park SI. Novel targeted agents in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma therapy[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2015, 8(3): 607-636.

[12] Golay J, Zaffaroni L, Vaccari T, et al. Biologic response of B lymphoma cells to anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in vitro: CD55 and CD59 regulate complement-mediated cell lysis[J]. Blood, 2000, 95(12): 3900-3908.

[13] Press OW, Leonard JP, Coiffier B, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001, 45(5): 221-240.

[14] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4117-4126.

[15] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, e t al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group[J]. Lancet Oncol, 2006, 7(5): 379-391.

[16] Yang SH, Hsiao LT, Chiou TJ, et al. Rituximab induction therapy, survival benefits, and the increasing selection of radiotherapy as the postinduction treatment in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma[J]. J Chin Med Assoc, 2015, 78(7): 400-407.

[17] 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.

[18] 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.

[19] Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation[J]. Ann Intern Med, 2001, 135(9): 844-845.

[20] Morschhauser F, Brice P, Fermé C, et al. Risk-adapted salvage treatment with single or tandem autologous stem-cell transplantation for first relapse/refractory Hodgkin's lymphoma: results of the prospective multicenter H96 trial by the GELA/SFGM study group[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(36): 5980-5987.

[21] Smith SM, van Besien K, Carreras J, et al. Second autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma after a prior autologous transplant[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(8): 904-912.

[22] Freytes CO, Zhang MJ, Carreras J, et al. Outcome of lower-intensity allogeneic transplantation in non-Hodgkin lymphoma after autologous transplantation failure[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(8): 1255-1264.

[23] Chakraverty R, Mackinnon S. Allogeneic transplantation for lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(14): 1855-1863.

（责任编辑：冉明会）