

自体造血干细胞移植和单纯化疗治疗第一次完全缓解期结性外周 T 细胞淋巴瘤的队列分析

焦阳 刘薇 易树华 刘慧敏 于颖 黄文阳 邱录贵 邹德慧

中国医学科学院、北京协和医学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 天津 300020

通信作者: 邹德慧, Email: zoudehui@ihcams.ac.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.014

A comparative analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation and chemotherapy alone in the treatment of nodal peripheral T-cell lymphoma in complete remission

Jiao Yang, Liu Wei, Yi Shuhua, Liu Huimin, Yu Ying, Huang Wenyang, Qiu Lugui, Zou Dehui

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zou Dehui, Email: zoudehui@ihcams.ac.cn

结性外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL) 是一类相对少见的异质性较强的非霍奇金淋巴瘤 (NHL), 常见亚型包括外周 T 细胞淋巴瘤非特指型 (PTCL-NOS)、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (AITL)、ALK 阳性间变大细胞淋巴瘤 (ALK⁺ALCL)、ALK 阴性间变大细胞淋巴瘤 (ALK⁻ALCL)。这些亚型侵袭性强, 除 ALK⁺ALCL 外, 其余亚型预后较差。常用的一线化疗方案为 CHOP 或 CHOP 样方案, 治疗总体反应率 (ORR) 为 70% ~ 80%, 但长期生存率仅 30% ~ 40%^[1-3]。美国国立癌症网络 (NCCN) 指南推荐 PTCL 患者一线化疗完全缓解 (CR₁) 后, 采用大剂量化疗 (HDT) 联合自体造血干细胞移植 (auto-HSCT) 作为巩固治疗。由于缺乏随机对照研究, 与单纯化疗相比, CR₁ 患者巩固性 auto-HSCT 的价值和意义尚不明确^[4], 国内缺少真实世界的相关研究数据。本研究采用 1:1 匹配的队列分析比较一线 auto-HSCT 和单纯化疗对 CR₁ 期结性 PTCL 患者生存的影响。

病例与方法

1. 病例: 研究纳入 1992 年 6 月至 2019 年 12 月就诊于中国医学科学院血液病医院的 PTCL 病例, 纳入标准: ① 结性 PTCL (除外 ALK⁺ALCL); ② 年龄 15 ~ 65 岁; ③ 一线诱导化疗后获得完全缓解 (CR); ④ 未接受一线异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT) 巩固治疗。根据巩固治疗方式分为 auto-HSCT 组和化疗组。诊断分型采用 2008 年版 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类标准, 临床分期采用 Ann Arbor 分期标准, 体能状态评分采用美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分系统。预后风险分层采用国际预后指数 (IPI) 和 T 细胞淋巴瘤预后指数 (PIT), 疗效评价采用 2014 年版 Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗

效评价标准。

2. 自体外周血干细胞动员、采集和移植方案: auto-HSCT 组患者采用诱导化疗方案或依托泊苷联合 G-CSF 动员造血干细胞。预处理方案为 BEAC (卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+环磷酰胺)/BEAM (卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+美法仑) 或 GBC (大剂量吉西他滨+白消安+环磷酰胺) 方案。回输的中位单个核细胞 (MNC) 数为 6.26 (5.39 ~ 15.60) × 10⁸/kg, 回输的中位 CD34⁺ 细胞数为 4.26 (2.15 ~ 21.33) × 10⁶/kg。

3. 随访: 随访截止日期为 2019 年 12 月 31 日。无进展生存 (PFS) 期定义为自疾病确诊至疾病进展、末次随访或各种原因死亡的时间。总生存 (OS) 期定义为自确诊至各种原因死亡或末次随访的时间。

4. 统计学处理: 采用 SPSS 25.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计学分析与作图。采用 χ^2 检验比较组间率和构成比, 采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析, 采用 Log-rank 检验比较生存率。P < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 患者的基本临床特征: 115 例初诊结性 PTCL 患者完成诱导化疗并评估疗效, 101 例治疗反应达到 ≥ 部分缓解 (PR), ORR 为 87.8%。其中 49 例 (42.6%) 患者获得 CR, 排除 5 例年龄 65 岁以上不适合移植的患者和 2 例接受 allo-HSCT 的患者, 本研究共纳入 42 例结性 PTCL 患者, 包括 PTCL-NOS 34 例 (81.0%)、AITL 6 例 (14.3%)、ALK⁻ALCL 2 例 (4.7%)。auto-HSCT 组和化疗组各 21 例患者。auto-HSCT 组患者中位年龄 38 (17 ~ 63) 岁, 化疗组中位年龄 47 (16 ~

64)岁,两组的差异无统计学意义($P=0.136$)。两组患者在性别、年龄、病理亚型、有无B症状、ECOG评分、临床分期、LDH水平、结外病变数目、有无骨髓侵犯、IPI评分和PIT评分方面的差异均无统计学意义(表1)。

表1 42例一线化疗完全缓解的结性外周T细胞淋巴瘤患者基本临床资料[例(%)]

	auto-HSCT组	化疗组	χ^2 值	P值
性别			0.467	0.495
男	14(66.7)	16(76.2)		
女	7(33.3)	5(23.8)		
年龄			0.778	0.663
<60岁	17(81.0)	19(90.5)		
≥ 60 岁	4(19.0)	2(9.5)		
病理亚型			0	1.000
PTCL-NOS	17(81.0)	17(81.0)		
AITL	3(14.3)	3(14.3)		
ALK ⁻ ALCL	1(4.7)	1(4.7)		
B症状			0	1.000
有	12(57.1)	12(57.1)		
无	9(42.9)	9(42.9)		
ECOG评分			0.099	0.753
≤ 1	12(57.1)	13(61.9)		
> 1	9(42.9)	8(38.1)		
Ann Arbor分期			0.227	1.000
I~II	2(9.5)	3(14.3)		
III~IV	19(90.5)	18(85.7)		
LDH			0.889	0.346
正常	11(52.4)	14(66.7)		
升高	10(47.6)	7(33.3)		
结外病变数目			2.100	0.488
≤ 1	19(90.5)	21(100.0)		
> 1	2(9.5)	0(0)		
骨髓侵犯			0.096	0.757
有	11(52.4)	12(57.1)		
无	10(47.6)	9(42.9)		
IPI评分			3.482	0.357
0~1	5(23.8)	9(42.8)		
2	7(33.3)	8(38.1)		
3	8(38.1)	3(14.3)		
4~5	1(4.8)	1(4.8)		
PIT评分			2.059	0.587
0	3(14.3)	3(14.3)		
1	8(38.1)	6(28.6)		
2	9(42.8)	8(38.1)		
3~4	1(4.8)	4(19.0)		

注:auto-HSCT:自体造血干细胞移植;PTCL-NOS:外周T细胞淋巴瘤非特指型;AITL:血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤;ALK⁻ALCL:ALK阴性间变大细胞淋巴瘤;ECOG:美国东部肿瘤协作组;IPI:国际预后指数;PIT:T细胞淋巴瘤预后指数

2. 一线化疗方案:17例(40.5%)患者采用CHOP(环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+泼尼松)方案,8例(19.0%)患者采用ED(P)OCH(依托泊苷+长春新碱+阿霉素+环磷酰胺+地

塞米松或泼尼松)方案,6例(14.3%)患者采用ED(P)OCH、GDPE(吉西他滨+地塞米松+顺铂+依托泊苷)交替方案,其余11例(26.2%)患者采用其他方案,主要包括HyperCVAD(环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松)/MA(甲氨蝶呤+阿糖胞苷)、VDCLP(长春新碱+柔红霉素+环磷酰胺+泼尼松+左旋门冬酰胺酶)、GDPE等。auto-HSCT组和化疗组在一线化疗方案种类上的差异无统计学意义($P=0.814$)。auto-HSCT组一线化疗中位疗程数5(4~9)个,化疗组中位疗程数6(4~13)个,差异无统计学意义($P=0.398$)。

3. 整组患者的生存分析:中位随访50(4~151)个月,其中17例(40.5%)患者疾病复发并均已死亡;3例(7.1%)失访;其余22例(52.4%)仍存活。全组患者的中位PFS期为48(2~151)个月,4年PFS率为(47.9 \pm 10.0)%,中位OS期为60(4~151)个月,4年OS率为(56.0 \pm 9.3)%。

4. auto-HSCT组和化疗组生存分析比较:auto-HSCT组中位随访53(8~151)个月,6例(28.6%)患者移植后疾病复发,移植后中位复发时间为12.5(3.0~34.0)个月;7例(33.3%)患者死亡,死亡原因分别为疾病进展(5例)、感染(1例)和急性重症肝炎(1例),其余14例仍存活。auto-HSCT组中位PFS期和OS期均未达到,4年PFS率和OS率分别为(59.8 \pm 13.3)%和(67.7 \pm 12.3)%。化疗组中位随访37(7~139)个月,11例(52.4%)患者疾病复发,其中3例(14.3%)失访,余8例(38.1%)存活;10例(47.6%)患者死亡,其中9例死于疾病进展,另1例死于严重感染。化疗组中位PFS期和OS期分别为23.3(2.0~130.0)个月和36.0(7.0~139.0)个月,4年PFS率和OS率分别为(32.4 \pm 15.5)%和(44.4 \pm 12.9)%。auto-HSCT组和化疗组PFS期和OS期的差异均有统计学意义(图1)。

5. 预后因素分析:单因素预后分析显示,ECOG评分 > 1 、PIT评分 > 1 和未行一线巩固性auto-HSCT是患者PFS和OS不良的预后因素,合并骨髓侵犯和IPI评分 ≥ 2 (特别是 ≥ 4)是OS不良的预后因素。性别、年龄、病理亚型、有无B症状、疾病分期、LDH水平和一线化疗方案种类均未显示预后意义(表2)。

23例合并骨髓侵犯患者中,12例接受auto-HSCT巩固治疗,另11例患者接受单纯化疗。auto-HSCT组和化疗组的4年PFS率分别为(54.0 \pm 17.3)%和0($P=0.012$),差异具有统计学意义;两组患者4年OS率分别为(61.4 \pm 15.3)%和(26.7 \pm 15.0)%($P=0.055$)。

讨 论

本研究是国内首个真实世界、匹配的队列研究,比较了一线auto-HSCT和单纯化疗对CR₁期结性PTCL患者生存的影响,并进行了预后因素分析。结果显示,一线auto-HSCT巩固治疗显著改善CR₁期结性PTCL患者的PFS和OS。

结性PTCL往往是侵袭性淋巴瘤,除ALK⁺ALCL以外目前缺乏标准的治疗策略,CHOP或CHOP样方案仍然是目前一线治疗最常采用的诱导方案,但总体疗效欠佳^[1-3]。多项

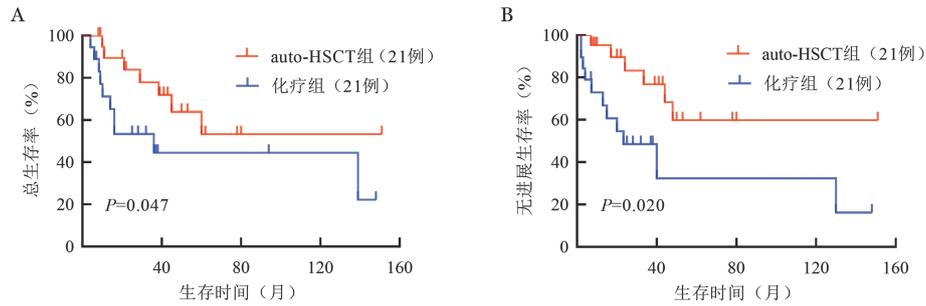


图1 自体造血干细胞移植(auto-HSCT)组和化疗组结性外周T细胞淋巴瘤患者的总生存(A)和无进展生存(B)曲线

表2 一线化疗完全缓解的结性外周T细胞淋巴瘤患者总生存(OS)和无进展生存(PFS)的单因素分析(% , $\bar{x}\pm s$)

因素	例数	OS			PFS		
		4年OS率	χ^2 值	P值	4年PFS率	χ^2 值	P值
ECOG评分			19.133	<0.001		12.461	<0.001
≤1	25	90.9±6.1			71.1±11.8		
>1	17	8.5±8.0			9.3±8.8		
骨髓侵犯			4.261	0.039		1.691	0.193
是	23	44.5±11.5			35.6±12.6		
否	19	71.8±15.1			63.8±14.5		
IPI评分			6.526	0.038		5.708	0.058
0~1	14	90.9±8.7			67.5±17.2		
2~3	26	45.8±11.8			42.2±12.4		
4~5	2	0			0		
PIT评分			9.242	0.002		8.700	0.003
≤1	20	93.8±6.1			77.7±12.3		
>1	22	26.3±11.5			20.7±12.5		
一线巩固性 auto-HSCT			3.942	0.047		5.406	0.020
是	21	67.7±12.3			59.8±13.3		
否	21	44.4±12.9			32.4±15.5		

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; IPI: 国际预后指数; PIT: T细胞淋巴瘤预后指数; auto-HSCT: 自体造血干细胞移植

回顾性和前瞻性研究显示一线 auto-HSCT 提高疗效^[5-7], 因而推荐4~6个疗程诱导化疗后获得≥PR的适合移植患者序贯 auto-HSCT 巩固治疗^[8]。近年研究结果进一步显示一线 auto-HSCT 巩固治疗的主要获益人群为获得CR₁的患者。美国纪念斯隆凯瑟琳(Memorial-Sloan Kettering)癌症中心的一项研究纳入了112例结性PTCL患者^[9], 均接受CHOP/CHOP样方案诱导化疗和 auto-HSCT 巩固治疗, 结果显示中期PET-CT阴性患者有更好的生存, 多维尔(deauville)5分法评分(iSPS)≤3分的患者较4~5分患者有更长的中位无事件生存(EFS)期(104个月对19个月, $P < 0.001$)和中位OS期(64个月对11个月, $P < 0.001$), 支持CR₁期结性PTCL患者接受 auto-HSCT 生存获益。因此NCCN、美国细胞治疗和移植学会(ASTCT)的指南目前均推荐于CR₁期接受 auto-HSCT 巩固治疗^[10]。

既往研究显示 auto-HSCT 前获得CR是与疗效最为相关的因素, 然而诱导化疗后获得CR提示患者对化疗的敏感性更高, 同时有更大概率接受后续 auto-HSCT 巩固治疗, 故该

结论可能存在选择性偏倚。LYSA 研究组回顾性分析了来自法国、比利时和葡萄牙的269例年龄≤65岁, 诱导治疗后获得≥PR的患者, 根据意向治疗, 145例和135例患者分别接受了 auto-HSCT 巩固和单纯化疗, 然而无论是Cox回归多因素分析还是倾向评分分析, 均未显示诱导治疗获得≥PR的患者从序贯 auto-HSCT 治疗中获益^[4]。另一项美国多中心COMPLETE研究纳入了119例CR₁期结性PTCL患者, 其中36例接受了 auto-HSCT 巩固治疗^[11]。中位随访2.8年, auto-HSCT 组和未移植组的OS时间分别为未达到和57.6个月($P = 0.06$)。多因素分析显示, auto-HSCT 是改善患者OS时间的独立影响因素, 特别是AITL亚型、疾病晚期和IPI评分中高危及高危患者, 接受 auto-HSCT 的患者较未接受 auto-HSCT 的患者具有更好的PFS和OS。本研究的结果也支持 auto-HSCT 巩固治疗能够改善CR₁期患者的生存。

我们的结果再次验证了既往的研究结果, 显示合并骨髓侵犯是影响生存的不良预后因素^[12], 而 auto-HSCT 巩固治疗可显著改善骨髓侵犯患者的生存。本研究同时显示 PIT 评

分较IPI评分能更好地预测PFS和OS。

尽管存在多种局限性,如回顾性分析、样本量偏小及非随机临床研究等,我们的队列研究结果支持结性PTCL(除外ALK⁺ALCL)患者诱导治疗获得CR后序贯auto-HSCT巩固治疗进一步改善了患者的生存。未来需要更多、更大系列的前瞻性研究,结合更精准的治疗反应评价方法和组织、分子标志等,以评价不同亚型特别是新药时代结性PTCL患者一线行auto-HSCT的价值和意义。

参考文献

- [1] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(25): 4124-4130. DOI: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [2] Ellin F, Landström J, Jerkeman M, et al. Real-world data on prognostic factors and treatment in peripheral T-cell lymphomas: a study from the Swedish Lymphoma Registry[J]. Blood, 2014, 124(10):1570-1577. DOI: 10.1182/blood-2014-04-573089.
- [3] Abramson JS, Feldman T, Kroll-Desrosiers AR, et al. Peripheral T-cell lymphomas in a large US multicenter cohort: prognostication in the modern era including impact of frontline therapy[J]. Ann Oncol, 2014, 25(11):2211-2217. DOI: 10.1093/annonc/mdl443.
- [4] Fossard G, Broussais F, Coelho I, et al. Role of up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma for patients in response after induction: an analysis of patients from LYSA centers[J]. Ann Oncol, 2018, 29(3):715-723. DOI: 10.1093/annonc/mdx787.
- [5] 邹德慧, 黄文阳, 刘宏, 等. 自体造血干细胞移植治疗25例侵袭性外周T细胞淋巴瘤患者临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(6): 455-459. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.06.002.
- [6] d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(25):3093-3099. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [7] Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1):106-113. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.4870.
- [8] Kharfan-Dabaja MA, Kumar A, Ayala E, et al. Clinical Practice Recommendations on Indication and Timing of Hematopoietic Cell Transplantation in Mature T Cell and NK/T Cell Lymphomas: An International Collaborative Effort on Behalf of the Guidelines Committee of the American Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(11):1826-1838. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.07.027.
- [9] Mehta-Shah N, Ito K, Bantilan K, et al. Baseline and interim functional imaging with PET effectively risk stratifies patients with peripheral T-cell lymphoma[J]. Blood Adv, 2019, 3(2): 187-197. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024075.
- [10] Kanate AS, Majhail NS, Savani BN, et al. Indications for Hematopoietic Cell Transplantation and Immune Effector Cell Therapy: Guidelines from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(7):1247-1256. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.03.002.
- [11] Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: Report from COM-LETE, a prospective, multicenter cohort study[J]. Cancer, 2019, 125(9):1507-1517. DOI: 10.1002/cncr.31861.
- [12] 李桥川, 袁晓莉, 王亚非, 等. 148例侵犯骨髓的非霍奇金淋巴瘤不同方案疗效分析[J]. 中华医学杂志, 2008, 88(4):254-257. DOI: 10.3321/j.issn:0376-2491.2008.04.010.

(收稿日期:2020-12-23)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部