

我如何用自体造血干细胞移植治疗非霍奇金淋巴瘤

张曦

How I treat non-Hodgkin's lymphoma by autologous hematopoietic stem cell transplantation Zhang Xi

Corresponding author: Zhang Xi, Department of Hematology, Xinqiao Hospital, The Army Medical University, Chongqing 400037, China. Email: zhangxxi@sina.com

恶性淋巴瘤是我国十大肿瘤之一,在血液肿瘤中的发病率已经超过白血病排名第一,我国又以非霍奇金淋巴瘤(NHL)居多。NHL病理类型复杂多样,治疗方式和手段也具有多样性(包括放疗、化疗、生物靶向治疗、细胞治疗、造血干细胞移植及外科治疗等)。目前,新药和细胞治疗已经成为淋巴瘤治疗的热点,但是在我国,auto-HSCT仍然是对化、放疗敏感的侵袭性淋巴瘤及复发难治性淋巴瘤的重要治疗手段。笔者简介1例T淋巴瘤母细胞淋巴瘤 T-LBL 患者的治疗过程,阐述我们如何用 auto-HSCT 治疗 NHL。

一、病例资料

患者,男,14岁,2011年7月无明显诱因出现颈部淋巴结无痛性肿大就诊于我院,CT示:颈部多发肿大淋巴结(数量>10),纵隔内占位,双侧锁骨上区及左侧腋窝多发肿大淋巴结,腹膜后多发小淋巴结。于2011年10月26日行颈部淋巴结活检,病理示:NHL(前T-LBL)。免疫组化:TdT(+),CD3(+),CD45RO(+),Ki-67(>40%),CD5(+),CD19(-),CD79a(-),CD20(-),EBV(-),Bcl-6(-),CD10(+),Bcl-2(-)。于2011年11月5日行2周期标准剂量CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案化疗,纵隔及颈部淋巴结完全消退。随后再行第3、4周期CHOP方案化疗,患者于2012年2月20日

出现头痛、喷射性呕吐、张口受限及面部麻木感,遂转入我科。入院后行腰椎穿刺术,脑脊液压力152 mmH₂O,脑脊液检查:潘氏反应阳性,蛋白质1.62 g/L,WBC 1 530×10⁶/L,细胞学检查见大量外来细胞(考虑NHL侵犯中枢神经系统)。骨髓涂片细胞形态学检查未见淋巴瘤细胞。行2次序贯腰椎穿刺术及鞘内化疗(甲氨蝶呤+阿糖胞苷)后脑脊液细胞学检查未见异常。于2012年3月2日以VTLD(长春新碱+柔红霉素+地塞米松+左旋门冬酰胺酶)方案化疗,2012年4月7日以COAD(环磷酰胺+米托蒽醌+长春新碱)+甲氨蝶呤方案化疗,病情稳定。

于2012年6月12日行第1次 auto-HSCT。自体外周血干细胞动员:MEOD(米托蒽醌+长春地辛+依托泊苷+地塞米松)方案+G-CSF;预处理:CEAC(洛莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺)方案+去甲氧柔红霉素。2012年6月17日回输自体外周血干细胞(单个核细胞 5.69×10⁸/kg、CD34⁺细胞 7.13×10⁶/kg),+13 d 中性粒细胞、血小板重建。此后每2个月行腰穿及鞘内化疗1次。

2012年9月21日行第2次 auto-HSCT。预处理:IACD(伊达比星+阿糖胞苷+环磷酰胺+地塞米松)方案+洛铂,2012年9月28日回输自体外周血干细胞(单个核细胞 5.69×10⁸/kg、CD34⁺细胞 7.13×10⁶/kg),+13 d 中性粒细胞、血小板重建;移植后3个月行PET-CT检查未见肿大淋巴结,评估达完全缓解(CR)。之后按急性淋巴细胞白血病(ALL)治疗方案予以甲氨蝶呤+6-巯基嘌呤及VD(长春新碱+地塞米松)方案进行维持治疗,每2个月行鞘内化疗1次(共18次),给予干扰素治疗2年后停药,病情维持CR状态。2017年2月8日PET-CT检查提示疾病持续缓解,患者临床治愈。

二、如何选择适合 T-LBL 的治疗方案

T-LBL系高度侵袭性NHL,好发于儿童和年轻人。成人T-LBL复发率高,复发后大部分患者在12个月内死亡,仅14%的患者能长期生存^[1]。既往采用NHL样治疗方案(CHOP、CHOEP等),5年总

生存(OS)率仅30%~50%^[2]。本例患者在我院某科经4疗程CHOP方案化疗即出现中枢神经系统复发。转入我科后改用ALL样治疗方案诱导及强化达到CR。这也是目前T-LBL诱导治疗的首选方案,可提高成人T-LBL的CR率^[3]。此时,后续治疗如何在保证患者安全的前提下降低复发率、提高疗效呢?有以下几种选择:①继续进行ALL样化疗方案强化、维持。即使完全按照儿童急性淋巴细胞白血病(ALL)方案化疗,成人T-LBL患者5年OS率也仅为50%,30%以上的患者复发^[4]。②大剂量化疗后行auto-HSCT,文献报道5年OS率达64%,但5年累计复发率仍高达50%^[5]。③allo-HSCT:由于移植相关死亡率较高导致总体疗效并不优于auto-HSCT^[6]。

如何兼顾auto-HSCT和allo-HSCT的优点而提高疗效呢?我们的方法是对本例患者进行双次auto-HSCT。双次auto-HSCT在血液恶性肿瘤如急性白血病、多发性骨髓瘤、弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)中已成功应用,安全性优于allo-HSCT^[7]。两次预处理的大剂量化疗能最大限度地清除残留肿瘤细胞而提升治疗效果。本中心采用双次auto-HSCT治疗T-LBL的临床研究数据(尚未发表)显示,移植后1、3年的复发/进展率分别为9.8%、19.6%,3年无进展生存(PFS)率为73.5%,OS率为76.3%,均显著优于化疗及单次auto-HSCT组,年龄>29岁及第1次移植前达到CR或不确定完全缓解(CRu)的患者具有更好的OS及PFS。因此,对于年轻的T-LBL患者,我们推荐采用ALL方案治疗达到CR后序贯双次auto-HSCT。此外,在两次auto-HSCT预处理方案的设定上,我们在常规CEAC方案基础上加入去甲氧柔红霉素,第2次预处理增加了阿糖胞苷的用量,旨在兼顾中枢神经系统的微小残留病清除。两次auto-HSCT后,患者均顺利获得造血重建,未发生严重移植相关并发症。该患者移植后以干扰素维持治疗2年,现为移植后5年余,病情控制良好,达到临床治愈。

三、如何把握NHL患者auto-HSCT的适应证和时机

除了T-LBL,auto-HSCT也适用于其他类型NHL。简单的说,对化、放疗敏感的预后不良的侵袭性淋巴瘤及复发难治性淋巴瘤均可考虑选择auto-HSCT,其中对化、放疗敏感是选择auto-HSCT的一个大的前提。就移植时机而言,需要考量一线和二线治疗需求,主要依据IPI评分、病理类型、危

险程度及预后影响来进行综合考虑。

1. auto-HSCT可作为一线选择的NHL:符合以下情况建议在达CR后一线进行auto-HSCT:①aaIPI评分 ≥ 3 的DLBCL患者;除此之外,还应考虑DLBCL病理类型、细胞来源、遗传学等因素,危险程度高的患者[如非生发中心B细胞(non-GCB)型]也可进行一线auto-HSCT。我中心临床研究数据显示:仅采用化疗的non-GCB患者生存较差,而一线auto-HSCT后两组的生存差异没有统计学意义,提示auto-HSCT可改善non-GCB患者的预后。②年轻、适合移植的MCL患者。③年轻、适合移植的NK/T细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞型淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤等外周T细胞淋巴瘤(PTCL)患者。

2. auto-HSCT可作为二线选择的NHL:①复发/难治的滤泡淋巴瘤,在再次诱导达到CR或部分缓解(PR)后选择进行auto-HSCT。早期复发(<2年)患者5年OS率仅为34%,而晚期复发(>2年)患者5年OS达94%^[8-9]。以auto-HSCT作为首选策略可使年轻、晚期复发患者获益更多^[10]。②复发难治性DLBCL、MCL、PTCL等,只有对挽救性化疗敏感(达到CR或PR)的患者才考虑序贯桥接auto-HSCT,否则应选择其他方法或临床研究。

四、如何选择预处理方案

1. 预处理方案的常见类型及差异:预处理可最大限度清除体内残留的淋巴瘤细胞,是保证疗效的关键环节之一。auto-HSCT治疗恶性淋巴瘤的预处理方案大致可分为3类:含全身照射(TBI)的化、放疗联合方案、不含TBI的单纯化疗方案、放射免疫疗法(RIT)方案。关于恶性淋巴瘤auto-HSCT的预处理方案选择并没有统一标准。从疗效上,看经典的方案(BEAM、CBV、Bu/Cy、TBI/Cy)之间大致相同,但是不良反应有所差异。含TBI的预处理方案增加了第二肿瘤和间质性肺炎的发生风险,对于移植前已行放疗或移植后考虑局部根治性放疗的伴大块患者不宜作为首选;单纯化疗方案主要包括以卡莫司汀为基础和以白消安(Bu)为基础的预处理方案,如BEAM、CBV和Bu/Cy等都是国内各移植单位经常使用的。新近的动态是在此经典方案的基础上加入新药(苯达莫司汀、吉西他滨、克拉屈滨、西达本胺等)进行改良,可改善难治复发NHL的预后,提高无事件生存(EFS)率和OS率,在临床上也可以根据患者的前期用药进行调整。2017年ASH报道了放射免疫疗法联合依托泊苷+CTX的预处理

方案显示出良好的疗效且不良反应可耐受^[11],值得关注。

2. 根据NHL类型适当调整预处理方案:一线auto-HSCT治疗DLBCL和MCL的预处理可选用经典方案;滤泡淋巴瘤(FL)可选用BEAM、CBV、CEAC等预处理方案,其优劣性差异不大,但CBV^{low}方案较BEAM方案有更高的OS率^[12]。对于复发难治性PTCL,预处理方案中加入苯达莫司汀、硼替佐米等新药可为患者带来生存获益^[13-14]。有对照研究显示,TBI的加入不增加移植相关死亡^[15]。另有研究显示,含TBI的预处理未能改善OS及EFS,不含TBI的纯化疗预处理方案反而在OS、EFS及无复发生存上优于含TBI的方案^[16-17]。

3. 复发/难治NHL预处理方案的调整:在常规经典方案的基础上,为了提高难治/复发NHL的远期疗效,近年来在预处理药物的配伍方面也有一些变化和尝试。比如,2017年ASH报道中,在BEAM方案中用苯达莫司汀替换卡莫司汀组成的Be-EAM方案虽然毒性较大,但有提高OS的趋势(98%对86.3%, $P=0.101$)^[18]。此外,吉西他滨(1.5 g/m^2)联合大剂量美法仑(200 mg/m^2)预处理auto-HSCT治疗复发难治性淋巴瘤,中位观察10个月,PFS、OS率分别为59.3%、93.8%^[19]。华西医院血液科使用组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他/西达本胺联合CGB(克拉屈滨、吉西他滨、Bu)组成chiCGB预处理方案auto-HSCT治疗复发难治性淋巴瘤,PFS、OS率分别为78.2%、89.5%,对DLBCL、NK/T细胞淋巴瘤疗效较好^[20]。

需要说明的是,由于各移植单位患者的基线水平、NHL类型在差异以及病例总数的限制,各种预处理方案之间很难进行客观的疗效比较。

五、auto-HSCT后的维持治疗

目前NHL患者auto-HSCT后维持治疗尚无固定方案。建议根据NHL的病理类型和危险分层以及对预后的评判来综合决定是否采用维持治疗。笔者观点:对于预计预后较差(特别是auto-HSCT前未达到CR)的患者,维持治疗可能使患者获益。

对于复发难治性DLBCL,移植后需要进行维持治疗以降低复发。利妥昔单抗并不能改善预后,来那度胺、依鲁替尼、PD-1抑制剂(PD-1阳性患者)可作为维持治疗的选择,特别是对于non-GCB型患者维持治疗具有较好的作用^[21-23]。

MCL移植后的维持治疗在预防疾病进展中有重要作用。利妥昔单抗可明显改善EFS率^[24]。来

那度胺用于复发难治性MCL患者auto-HSCT后维持治疗能有效降低复发^[25],可作为维持治疗的选择之一。2017年上市的小分子靶向药物鲁替尼单抗或联合治疗复发难治MCL安全有效^[26],也可以作为移植后维持治疗的选择。

FL患者行auto-HSCT后维持治疗,使用利妥昔单抗维持组PFS率高于未维持组,可作为FL移植后维持治疗的选择^[27]。

外周T细胞淋巴瘤的预后较差,建议auto-HSCT后给予维持治疗,可供选择的药物较B细胞淋巴瘤少,可选用西达本胺、干扰素等。

作为一项有效的临床治疗技术,auto-HSCT在NHL的治疗选择中应占有一席之地。当然,在具体实施的过程中,移植适应症及时机的把握、预处理方案的选择、移植后维持治疗如何选择是至关重要的环节,需要在循证医学的基础上结合患者具体情况进行个体化制订,同时兼顾新药的应用,以期获得更好的疗效。auto-HSCT患者的死亡多与移植后疾病进展相关,如何提高移植后的PFS、延缓移植后复发,也是移植后改善远期疗效的关键所在。

参考文献

- [1] Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, et al. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (20):3363-3369. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367.
- [2] Hoelzer D, Gökbuget N, Digel W, et al. Outcome of adult patients with T-lymphoblastic lymphoma treated according to protocols for acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2002, 99 (12):4379-4385. DOI: 10.1182/blood-2002-01-0110.
- [3] 石远凯, 孙燕, 刘彤华. 中国恶性淋巴瘤诊疗规范(2015年版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2015, 37(2):148-158. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2015.02.014.
- [4] Gökbuget N, Basara N, Baurmann H, et al. High single-drug activity of nelarabine in relapsed T-lymphoblastic leukemia/lymphoma offers curative option with subsequent stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118 (13):3504-3511. DOI: 10.1182/blood-2011-01-329441.
- [5] Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19 (11):2927-2936. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2927.
- [6] Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of

- allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma [J]. *Blood*, 2003, 101 (7):2476-2482. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1483.
- [7] 黄文荣, 张伯龙, 姚善谦, 等. 双次自体造血干细胞移植治疗成人急性淋巴细胞白血病疗效观察[J]. *中华血液学杂志*, 2001, 22 (8): 399-402. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2001.08.002.
- [8] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (23): 2516- 2522. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7534.
- [9] Zinzani PL, Marchetti M, Billio A, et al. SIE, SIES, GITMO revised guidelines for the management of follicular lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88 (3):185- 192. DOI: 10.1002/ajh.23372.
- [10] Maura F, Farina L, Corradini P. The role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in follicular lymphoma in the new drugs era [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2016, 8 (1): e2016045. DOI: 10.4084/MJHID.2016.045.
- [11] Chow VA, Rajendren J, Shields A, et al. A phase II trial evaluating the efficacy of radioiodinated tositumomab (anti-CD20) antibody, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation, for high-risk relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130: 2018.
- [12] Chen YB, Lane AA, Logan B, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (6): 1046-1053. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.005.
- [13] Damaj G, Gressin R, Bouabdallah K, et al. Results from a prospective, open-label, phase II trial of bendamustine in refractory or relapsed T-cell lymphomas: the BENTLY trial [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (1): 104- 110. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.7285.
- [14] Kim SJ, Yoon DH, Kang HJ, et al. Bortezomib in combination with CHOP as first-line treatment for patients with stage III/IV peripheral T-cell lymphomas: a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48 (17):3223-3231. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.003.
- [15] Gutierrez-Delgado F, Maloney DG, Press OW, et al. Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: comparison of radiation-based and chemotherapy-only preparative regimens [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28 (5):455-461. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703179.
- [16] Caballero MD, Pérez-Simón JA, Iriando A, et al. High-dose therapy in diffuse large cell lymphoma: results and prognostic factors in 452 patients from the GEL-TAMO Spanish Cooperative Group [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14 (1):140-151.
- [17] Salar A, Sierra J, Gandarillas M, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27 (4):405-412. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702795.
- [18] Boisjoly JA, Bouchard P, BPharm, et al. Impact of carmustine (BCNU) substitution for bendamustine in the conditioning regimen prior to autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130:2022.
- [19] Davidson M, Stewart DA, Duggan P, et al. Phase I/II study of infusional gemcitabine and high-dose melphalan conditioning prior to autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory lymphoma: interim safety analysis [J]. *Blood*, 2017, 130:4534.
- [20] Jie J, Ting L, Pu K, et al. Chidamide, a HDAC inhibitor, combined with cladribine, high dose gemcitabine and busulfan with autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory and poor-risk lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130:3288.
- [21] Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (36):4462- 4469. DOI: 10.1200/JCO.2012.41.9416.
- [22] Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemioimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage [J]. *Blood*, 2008, 111 (8):4004-4013. DOI: 10.1182/blood-2007-10-116749.
- [23] Kahl BS, Yang DT. Follicular lymphoma: evolving therapeutic strategies [J]. *Blood*, 2016, 127 (17):2055-2063. DOI: 10.1182/blood-2015-11-624288.
- [24] Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377 (13):1250- 1260. DOI: 10.1056/NEJMoa1701769.
- [25] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (29):3688-3695. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [26] Maruyama D, Nagai H, Fukuhara N, et al. Efficacy and safety of ibrutinib in Japanese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2016, 107 (12):1785-1790. DOI: 10.1111/cas.13076.
- [27] Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht C, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: a prospective randomized trial from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (13): 1624- 1630. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.1862.

(收稿日期:2017-12-11)

(本文编辑:徐茂强)