

对中国非霍奇金淋巴瘤患者自体造血干细胞移植及动员的思考

朱军

北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

通信作者: 朱军, Email: zhujun@csc.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.001

Thoughts on autologous hematopoietic stem cell transplantation and mobilization in Chinese patients with non Hodgkin's lymphoma

Zhu Jun

Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital, Beijing Institute for Cancer Research, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Beijing 100142, China

Corresponding author: Zhu Jun, Email: zhujun@csc.org.cn

淋巴瘤是发病率最高的血液淋巴系统恶性肿瘤^[1]。据统计,中国男性淋巴瘤发病率约为 7.43/10 万,在中国男性恶性肿瘤发病率中位居第 9 位,女性淋巴瘤发病率尽管未排入前十,但男女合计的淋巴瘤死亡率为 3.62/10 万,在中国恶性肿瘤死亡率中位居第 10 位^[2]。非霍奇金淋巴瘤(NHL)发病率约占所有淋巴瘤的 90%^[3]。单克隆抗体、小分子靶向药物和免疫治疗等新方法、新药物的应用显著改善了 NHL 患者的近期疗效和远期生存,但中国淋巴瘤患者的 5 年生存率仅为 37.2%^[4],其中复发难治侵袭性 NHL 患者的预后尤其差,生活质量受到严重影响。对于部分高危及复发难治性 NHL 患者,选择自体造血干细胞移植(ASCT)重建患者的正常造血和免疫功能可显著延长疾病无进展生存期及总生存期,改善患者预后及生活质量^[5-6]。因此,在肿瘤分子靶向精准治疗时代,ASCT 仍是 NHL 整体治疗中不可替代的重要治疗手段,美国血液和骨髓移植学会(ASBMT)、欧洲血液和骨髓移植组(EBMT)指南及国内《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018 版)》均推荐 ASCT 用于 NHL 的一线巩固治疗和复发后挽救治疗^[1,7-8]。

尽管中国 ASCT 呈逐年增多趋势,但相对于欧美国家而言,中国淋巴瘤患者接受 ASCT 治疗的比例并不高。2015 年,ASCT 在造血干细胞移植中仅占 24.3%,接受 ASCT 的患者中淋巴瘤患者占 45%^[9]。

这一现状受到多方面因素的影响:一方面,临床医师对于 ASCT 在淋巴瘤治疗中的地位缺乏重视,有些医院尚不具备开展 ASCT 的技术和条件;另一方面,ASCT 是采集自体干细胞再回输至患者体内以重建机体造血功能的治疗方案,其中干细胞动员是重中之重,而既往干细胞动员方案[粒细胞集落刺激因子(G-CSF)单用或联合化疗]在动员效果和安全性等方面仍不理想,致使很多患者因采集不到足够数量的外周血干细胞(PBSC)无法移植或移植后出现造血恢复不良、感染等并发症。

移植植物能否成功植入、造血恢复时间与回输的 PBSC 数量相关,最大程度提高外周血 CD34⁺细胞的采集量是 ASCT 成功的关键。国内外学者普遍认为 CD34⁺细胞输注数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 是进行单次 ASCT 较为安全的界值^[10]。目前最佳 CD34⁺细胞采集量尚不确定,多项研究表明,CD34⁺细胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ 为最佳采集量^[11]。一些研究^[12-14]还对更高的 CD34⁺细胞采集量($\geq 6 \times 10^6/\text{kg}$)进行了探索,发现此情况下造血功能恢复更快,血小板长期恢复能力更强,整体生存率更高,但这些研究均为回顾性研究,结果存在潜在偏倚。因此,ASCT 的最佳 CD34⁺细胞采集量还有待前瞻性研究进一步探索。2014 ASBMT 指南和 2019 EBMT 手册一致推荐 PBSC 的最低采集目标为 CD34⁺细胞数 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$,最佳采集目标为 CD34⁺细胞数 $\geq 5 \times 10^6/\text{kg}$ ^[8,15]。

普乐沙福是一种小分子CXCR4拮抗剂,分别于2008年和2018年在美国和中国获批与G-CSF联合用于动员NHL患者的造血干细胞进入外周血,以便完成造血干细胞采集与自体移植。美国和中国的2项Ⅲ期关键性研究为普乐沙福联合G-CSF用于NHL患者的安全性和有效性提供了有力证据,研究的主要终点为达到优质动员(在≤4个采集日内采集到的CD34⁺细胞数≥5×10⁶/kg)的患者比例。美国食品药品监督管理局(FDA)注册的一项Ⅲ期临床研究中,普乐沙福组的优质动员率显著高于安慰剂组(59.3%对19.6%, $P<0.001$)^[16]。普乐沙福组90%的患者和安慰剂组55%的患者在初始动员后接受了移植,两组患者的中位植入时间相似,普乐沙福最常见的治疗相关不良事件是胃肠道疾病和注射部位不良反应。中国16个研究中心进行的Ⅲ期临床研究显示了相似的动员效果(62%对20%, $P<0.001$)^[17]。普乐沙福组达优质动员的中位时间仅2 d,而安慰剂组需>4 d才能达到($P<0.001$)。普乐沙福组较安慰剂组有更多患者成功接受ASCT(88%对68%)。两组患者中性粒细胞和血小板的中位植入时间相似,普乐沙福常见的不良反应是恶心、腹泻、失眠、头晕、头痛、感觉异常、腹痛和呕吐,均为1级或2级不良事件。安慰剂组3~4级不良事件的发生率(18.4%)远高于普乐沙福组(7.8%),主要的不良反应为血小板计数下降(10.2%)。中国Ⅲ期临床研究数据结果在主要终点和次要终点上均与FDA注册的Ⅲ期临床数据相当。

普乐沙福联合常规化疗动员方案尚无广泛研究。一项队列研究^[18]将普乐沙福加入化疗联合G-CSF动员方案中,初步研究显示普乐沙福可加速CD34⁺细胞动员,并使CD34⁺细胞产量增加2倍。仍需前瞻性研究进一步评估普乐沙福联合化疗对于干细胞动员、采集以及资源利用的影响。

干细胞常规动员中有10%~40%的患者CD34⁺细胞数未达到2×10⁶/kg^[19],通常将CD34⁺细胞数未达最低采集水平(2×10⁶/kg)称为动员不佳。意大利移植工作组^[20]将动员不佳分为“确证动员不佳”和“预计动员不佳”,其中“确证动员不佳”定义为(满足以下任意一项):①接受充分动员(G-CSF单独应用剂量≥10 μg/kg或化疗后≥5 μg/kg)且单独应用G-CSF动员后第6天或化疗联合G-CSF后(一般是第20天)外周血CD34⁺细胞峰值<20个/μl;②在≤3次单采后CD34⁺细胞<2×10⁶/kg。“预计动员不佳”定义为(满足以下任意一项):①既往采集尝试失

败;②既往接受过放疗或影响干细胞动员的足疗程治疗;③晚期疾病、难治性疾病(≥2线化疗)、动员期间存在广泛的骨髓侵犯、造血组织<30%或年龄≥65岁。动员不佳或失败将严重影响患者的治疗进程,可能造成疾病进展及预后不良^[21];首次动员不佳者二次动员的失败率仍然很高,并增加治疗总成本^[22]。多项临床研究数据表明,对预计动员不佳的患者首先应用普乐沙福干预,可降低动员失败率,从而有效预防动员失败。在一项对预计动员不佳患者的回顾性研究中,首先应用普乐沙福干预组较单用G-CSF动员组CD34⁺细胞数≥2×10⁶/kg(93%对72%)和≥5×10⁶/kg(42%对22%)的患者比例高^[23]。另一项对预计动员不佳的患者在化疗联合G-CSF方案后联用普乐沙福的回顾性研究也证实,普乐沙福的加入可将整体动员失败率降至2%以下^[24]。为此,2019 EBMT手册推荐单采前测定外周血CD34⁺细胞数以评估患者动员不佳风险,并考虑对存在风险的患者进行抢先干预以预防动员失败,针对单采前外周血CD34⁺细胞数<10个/μl的患者建议首先使用普乐沙福^[15]。美国梅奥诊所临床实践认为应根据需进行的ASCT次数决定普乐沙福是否首先应用,如果需要接受双次ASCT(DAHSCT),则单采前CD34⁺细胞数<20个/μl即需首先应用普乐沙福^[25]。

对于首次动员失败或CD34⁺细胞动员数量不理想的患者,单用G-CSF或化疗联合G-CSF进行二次动员并不能有效增加干细胞数量。一项单中心研究显示,首次动员失败的患者主要使用G-CSF(占90%)进行再次动员,仅23%的患者CD34⁺细胞数≥2×10⁶/kg^[26]。研究中单用G-CSF动员失败率高达81.6%,化疗联合G-CSF动员失败率为73.5%,G-CSF联合普乐沙福的动员失败率为27.8%($P<0.001$)。Tekgtindnz等^[27]证实,对于干细胞动员失败的患者,普乐沙福可有效二次动员,既往G-CSF或G-CSF联合化疗动员失败的患者接受普乐沙福联合G-CSF二次动员后,70%的患者采集到的CD34⁺细胞数≥2×10⁶/kg,80%的首次动员失败患者进行了ASCT。2019 EBMT手册、2014 ASBMT指南和《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)》均建议既往动员失败的患者应用普乐沙福进行二次动员^[1,8,15]。

随着新型靶向治疗药物、CAR-T细胞免疫疗法等新型治疗方法的开发利用,国内外研究人员正在尝试ASCT联合其他药物或方案治疗NHL,例如ASCT联合新型靶向药物PD-1单克隆抗体或CAR-T

细胞疗法,使传统ASCT的整体疗效有望得到进一步提高。另外,ASCT联合异基因造血干细胞移植对淋巴瘤患者也表现出良好的疗效。传统ASCT与新型治疗方案的结合将使NHL的治疗方式更加丰富,并为进一步改善患者疗效及生存提供新方向,这种治疗理念值得进一步研究探讨。NHL患者接受ASCT治疗后复发的的问题仍有待解决,采用DAHSCT治疗理论上可更有效地清除患者淋巴瘤残留病变,降低NHL复发率,但目前采用DAHSCT治疗侵袭性NHL患者的临床研究尚少,期待更多的研究以证实DAHSCT是否值得在临床上进一步推广应用。ASCT作为NHL的主要治疗手段之一,在诊断、治疗、随访方面都是相对完整和独立的治疗体系及系统治疗工程。目前,国际造血干细胞移植数据的收集来自多个登记处,包括国际血液和骨髓移植研究(CIBMTR)、EBMT、亚太血液和骨髓移植组(APBMT)等,而移植适应证和供体可获得性存在区域差异^[9],需要针对中国人群造血干细胞移植数据的收集和分析。中国血液和骨髓移植登记组(CBMTRG)成立于2007年,每6个月收集1次数据以反映中国造血干细胞移植的现状。这些数据一方面将为未来开展多中心回顾性研究提供依据,另一方面也有助于根据当地临床试验的经验指导临床决策。亟待加强对中国造血干细胞移植患者开展登记和随访,努力从多中心获取详细信息,以创建完整的中国造血干细胞移植数据集。

适宜的动员策略不仅能提高干细胞数量,而且能迅速产生最佳的“动员产物”以改善移植结果。因此,开发新型、快速和更有效的干细胞动员剂以替代或优化当前动员策略仍然是临床研究的重点领域。研究已发现若干类型的候选药物(包括重组蛋白质、合成肽和内源性多肽、小分子、碳水化合物及独特类型制剂如纳米体)具有良好的动员潜力,目前正处于临床开发阶段^[28],结果值得期待。如何实现骨髓干细胞动员至外周血与骨髓干细胞归巢间的平衡是限制药物使用的关键,而实现这一目标的关键点在于平衡SDF-1/CXCR4轴和VLA-4/VCAM-1轴两条信号通路^[29-30]。如果能够确定影响这些机制的共同因子,则有望使现有的ASCT动员方法和移植结果获得实质性进展。普乐沙福为未来干细胞动员新药研发过程中的药物筛选提供了范例,今后临床上以黏附分子和趋化因子为靶点动员PBSC的相关临床研究也将备受关注。此外,研究通常将CD34⁺细胞数量作为预测ASCT

成功与否的主要因素,但中性粒细胞和血小板的植入可能还受到其他因素如干细胞亚群水平的影响,已有人指出,普乐沙福联合G-CSF动员能更大程度地激活原始的PBSC,较单纯G-CSF动员的造血干细胞具有更强的骨髓重建能力^[31],但仍需进一步研究以评估ASCT细胞亚群对患者临床结局的潜在影响。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组,中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟.造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)[J].中华肿瘤杂志,2018,40(12):927-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.011.
- [2] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等.2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J].中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.008.
- [3] Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma [J]. Lancet, 2017, 390(10091):298-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32407-2.
- [4] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Glob Health, 2018, 6(5):e555-e567. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30127-X.
- [5] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
- [6] Hamadani M, Hari PN, Zhang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(11):1729-1736. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.06.036.
- [7] Mohty M, Hübel K, Kröger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(7):865-872. DOI: 10.1038/bmt.2014.39.
- [8] Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20(3):295-308. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.10.013.
- [9] Xu LP, Wu DP, Han MZ, et al. A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008-2016 [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(11):1512-1518. DOI: 10.1038/bmt.2017.59.
- [10] Wuchter P, Ran D, Bruckner T, et al. Poor mobilization of hematopoietic stem cells—definitions, incidence, risk factors, and impact on outcome of autologous transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(4):490-499. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.
- [11] Duong HK, Savani BN, Copelan E, et al. Peripheral blood

- progenitor cell mobilization for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (9):1262-1273. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.003.
- [12] Bolwell BJ, Pohlman B, Rybicki L, et al. Patients mobilizing large numbers of CD34 + cells ('super mobilizers') have improved survival in autologous stem cell transplantation for lymphoid malignancies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40 (5):437-441. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705763.
- [13] Yoon DH, Sohn BS, Jang G, et al. Higher infused CD34 + hematopoietic stem cell dose correlates with earlier lymphocyte recovery and better clinical outcome after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Transfusion*, 2009, 49(9):1890-1900. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02202.x.
- [14] Stiff PJ, Micallef I, Nademanee AP, et al. Transplanted CD34 (+) cell dose is associated with long-term platelet count recovery following autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with non-Hodgkin lymphoma or multiple myeloma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011, 17(8):1146-1153. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.021.
- [15] Carreras E. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [M]. 7th ed. Springer International Publishing, 2018:120-121.
- [16] DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(28):4767-4773. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
- [17] Zhu J, Huang H, Chen H, et al. Plerixafor and granulocyte-colony-stimulating factor for mobilization of hematopoietic stem cells for autologous transplantation in Chinese patients with non-Hodgkin's lymphoma: a randomized Phase 3 study [J]. *Transfusion*, 2018, 58(1):81-87. DOI: 10.1111/trf.14426.
- [18] Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI, et al. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(1):39-47. DOI: 10.1038/bmt.2009.119.
- [19] Goker H, Etgul S, Buyukasik Y. Optimizing mobilization strategies in difficult-to-mobilize patients: The role of plerixafor [J]. *Transfus Apher Sci*, 2015, 53 (1):23-29. DOI: 10.1016/j.transci.2015.05.011.
- [20] Olivieri A, Marchetti M, Lemoli R, et al. Proposed definition of 'poor mobilizer' in lymphoma and multiple myeloma: an analytic hierarchy process by ad hoc working group Gruppo Italiano-Trapianto di Midollo Osseo [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(3): 342-351. DOI: 10.1038/bmt.2011.82.
- [21] Moreb JS, Byrne M, Shugarman I, et al. Poor peripheral blood stem cell mobilization affects long-term outcomes in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33 (1):29-37. DOI: 10.1002/jca.21556.
- [22] Gertz MA, Wolf RC, Micallef IN, et al. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45 (9):1396-1403. DOI: 10.1038/bmt.2009.370.
- [23] Li J, Hamilton E, Vaughn L, et al. Effectiveness and cost analysis of "just-in-time" salvage plerixafor administration in autologous transplant patients with poor stem cell mobilization kinetics [J]. *Transfusion*, 2011, 51 (10):2175-2182. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03136.x.
- [24] Smith VR, Popat U, Ciurea S, et al. Just-in-time rescue plerixafor in combination with chemotherapy and granulocyte-colony stimulating factor for peripheral blood progenitor cell mobilization [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88 (9):754-757. DOI: 10.1002/ajh.23499.
- [25] Micallef IN, Sinha S, Gastineau DA, et al. Cost-effectiveness analysis of a risk-adapted algorithm of plerixafor use for autologous peripheral blood stem cell mobilization [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19 (1):87-93. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.010.
- [26] Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (9):1045-1056. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.07.004.
- [27] Tekgündüz E, Altuntaş F, Sivgin S, et al. Plerixafor use in patients with previous mobilization failure: A multicenter experience [J]. *Transfus Apher Sci*, 2012, 47 (1):77-80. DOI: 10.1016/j.transci.2012.05.004.
- [28] Domingues MJ, Nilsson SK, Cao B. New agents in HSC mobilization [J]. *Int J Hematol*, 2017, 105(2):141-152. DOI: 10.1007/s12185-016-2156-2.
- [29] Kikuta T, Shimazaki C, Ashihara E, et al. Mobilization of hematopoietic primitive and committed progenitor cells into blood in mice by anti-vascular adhesion molecule-1 antibody alone or in combination with granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Exp Hematol*, 2000, 28 (3):311-317. DOI: 10.1016/s0301-472x(99)00151-4.
- [30] Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and up-regulating CXCR4 [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7):687-694. DOI: 10.1038/ni813.
- [31] Fruehauf S, Veldwijk MR, Seeger T, et al. A combination of granulocyte-colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor mobilizes more primitive peripheral blood progenitor cells than G-CSF alone: results of a European phase II study [J]. *Cytotherapy*, 2009, 11(8):992-1001. DOI: 10.3109/14653240903121245.

(收稿日期:2019-08-28)

(本文编辑:律琦)