

诱导化疗联合或不联合自体造血干细胞移植治疗年龄 ≤ 60 岁初治中高危/高危弥漫大B细胞淋巴瘤的比较研究

王希 夏冰 王超雨 李梦真 许雯 袁田 田晨 赵海丰 杨洪亮 赵智刚
王晓芳 王亚非 于泳 张翼鹭

天津医科大学肿瘤医院, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心 300060

通信作者: 张翼鹭, Email: yizhuozhang111@163.com

【摘要】 目的 比较诱导化疗联合或不联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗初治年轻弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的疗效。方法 回顾性分析90例年龄 ≤ 60 岁、年龄调整的国际预后指数(aa-IPI) ≥ 2 分的初治DLBCL患者的临床资料,根据治疗方案将患者分为R-CHOP组(32例,利妥昔单抗联合CHOP方案化疗)、增强免疫化疗组(25例,利妥昔单抗联合EPOCH、Hyper-CVAD/R-MA或ESHAP方案化疗)和auto-HSCT组(33例,增强免疫化疗序贯auto-HSCT),进行疗效及相关预后因素分析。结果 ①90例患者中男40例(44.4%)、女50例(55.6%),中位年龄43(18~60)岁,中位随访时间42(3~110)个月。②R-CHOP组、增强免疫化疗组、auto-HSCT组5年无进展生存(PFS)率分别为(33.5 \pm 10.7)%、(55.3 \pm 10.1)%、(65.8 \pm 13.6)%($P=0.012$),5年总生存(OS)率分别为(49.7 \pm 9.0)%、(61.6 \pm 10.2)%、(78.6 \pm 7.8)%($P=0.035$)。R-CHOP组与增强免疫化疗组比较,5年PFS、OS率差异均无统计学意义($P=0.519$, $P=0.437$);auto-HSCT组5年PFS率高于增强免疫化疗组($P=0.042$)。③auto-HSCT组IPI分层高危患者(26例)、R-CHOP组低危患者(12例)、增强免疫化疗组低危患者(8例)的5年PFS率分别为(62.3 \pm 14.3)%、(58.3 \pm 18.6)%、(51.4 \pm 18.7)%($P=0.686$),5年OS率分别为(69.2 \pm 13.9)%、(62.5 \pm 15.5)%、(58.3 \pm 18.6)%($P=0.592$)。④高危患者比较,auto-HSCT组(26例)较R-CHOP组(20例)、增强免疫化疗组(17例)有更高的5年PFS率[(62.3 \pm 14.3)%、(41.1 \pm 13.5)%、(21.9 \pm 11.6)%, $P=0.002$]和5年OS率[(69.2 \pm 13.9)%、(51.5 \pm 14.0)%、(35.4 \pm 13.6)%, $P=0.019$]。⑤R-CHOP组生发中心来源(GCB)亚型(16例)患者3年PFS、OS率均高于非生发中心来源(non-GCB)亚型患者(16例)($P=0.030$, $P=0.041$);增强免疫化疗组GCB亚型患者(12例)3年PFS、OS亦高于non-GCB亚型患者(13例)($P=0.044$, $P=0.047$);auto-HSCT组GCB亚型(15例)、non-GCB亚型患者(18例)3年PFS、OS率差异均无统计学意义($P=0.199$, $P=0.093$)。⑥多因素结果分析显示,细胞来源(GCB/non-GCB)是影响R-CHOP组[PFS: $HR=0.274$ (95% CI 0.094~0.800), $P=0.018$; OS: $HR=0.408$ (95% CI 0.164~1.015), $P=0.045$]和增强免疫化疗组[PFS: $HR=0.423$ (95% CI 0.043~1.152), $P=0.048$; OS: $HR=5.758$ (95% CI 0.882~6.592), $P=0.035$]PFS率、OS率的独立预后因素,但不是影响auto-HSCT组PFS率、OS率的独立预后因素。结论 增强免疫化疗序贯auto-HSCT可改善年轻初治高危DLBCL患者(特别是non-GCB亚型)的预后。

【关键词】 淋巴瘤, 大B细胞, 弥漫性; 强力化疗; 造血干细胞移植

基金项目: 国家自然科学基金(81600163、81570201)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.005

A comparative study of induction chemotherapy with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of newly diagnosed young medium/high risk diffuse large B cell lymphoma patients

Wang Xi, Xia Bing, Wang Chaoyu, Li Mengzhen, Xu Wen, Yuan Tian, Tian Chen, Zhao Haifeng, Yang Hongliang, Zhao Zhigang, Wang Xiaofang, Wang Yafei, Yu Yong, Zhang Yizhuo

Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China

Corresponding author: Zhang Yizhuo, Email: yizhuozhang111@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy of induction chemotherapy with or without autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) for newly diagnosed young diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) patients. **Methods** The retrospective study was performed in 90 cases of young patients (≤ 60 years) with newly diagnosed DLBCL and an age-adjusted International Prognostic Index (aa-IPI) score of 2 or 3. All of them were treated with R-CHOP (32 cases, rituximab combined with CHOP), dose-intensive regimens (DA-EPOCH, Hyper CVAD/MA or ESHAP) combined with or without rituximab (25 cases), and consolidated with up-front auto-HSCT (33 cases), respectively. The efficacy and the potential predictors were evaluated. **Results** ①The median age of 90 patients was 43 (18–60) years old. The median follow-up time was 42 (3–110) months. ②The 5-year progression-free survival (PFS) for R-CHOP group, dose-intensive chemotherapy group and auto-HSCT group were $(33.5 \pm 10.7) \%$, $(55.3 \pm 10.1) \%$ and $(65.8 \pm 13.6) \%$ ($P = 0.012$), the 5-year overall survival (OS) were $(49.7 \pm 9.0) \%$, $(61.6 \pm 10.2) \%$ and $(78.6 \pm 7.8) \%$ ($P = 0.035$), respectively. There was no significant difference in 5-years PFS and OS between the R-CHOP group and dose-intensive chemotherapy group ($P = 0.519$, $P = 0.437$) compared with that of the dose-intensive chemotherapy group, auto-HSCT group has higher 5-year PFS ($P = 0.042$). ③When stratified with IPI score, the high-risk group treated with auto-HSCT (26 cases) showed similar 5-years PFS and 5-years OS to those in the low-risk group with chemotherapy alone (12 cases were in R-CHOP group and 8 cases were in dose-intensive chemotherapy group) [5-years PFS were $(62.3 \pm 14.3) \%$, $(58.3 \pm 18.6) \%$ and $(51.4 \pm 18.7) \%$, respectively, $P = 0.686$; 5-years OS were $(69.2 \pm 13.9) \%$, $(62.5 \pm 15.5) \%$ and $(58.3 \pm 18.6) \%$, respectively, $P = 0.592$]. ④However, the high-risk group treated with auto-HSCT (26 cases) showed superior 5-years PFS ($P = 0.002$) and 5-years OS ($P = 0.019$) compared to the high-risk group with chemotherapy alone (20 cases were in R-CHOP group and 17 cases were in dose-intensive chemotherapy group) [5-years PFS were $(62.3 \pm 14.3) \%$, $(41.1 \pm 13.5) \%$ and $(21.9 \pm 11.6) \%$, respectively; 5-years OS were $(69.2 \pm 13.9) \%$, $(51.5 \pm 14.0) \%$ and $(35.4 \pm 13.6) \%$, respectively]. ⑤In the univariate analysis, as a whole, patients diagnosed with GCB subtype had higher 3-years PFS ($P = 0.022$) and 3-years OS ($P = 0.037$) compared to non-GCB subtype patients; in subgroup analysis, patients diagnosed with GCB subtype had higher 3-years PFS and 3-years OS compared to non-GCB subtype both in R-CHOP group ($P = 0.030$, $P = 0.041$) and dose-intensive chemotherapy group ($P = 0.044$, $P = 0.047$), but not in auto-HSCT group ($P = 0.199$, $P = 0.093$). ⑥In the multivariate analysis, different molecular classification (GCB/non-GCB) was an independent predictor for PFS and OS both in R-CHOP group [$HR = 0.274$ (95% CI 0.094–0.800), $P = 0.018$; $HR = 0.408$ (95% CI 0.164–1.015), $P = 0.045$] and dose-intensive chemotherapy group [$HR = 0.423$ (95% CI 0.043–1.152), $P = 0.048$; $HR = 5.758$ (95% CI 0.882–6.592), $P = 0.035$]. However, there was no significant difference in PFS and OS for auto-HSCT group between GCB/non-GCB patients. **Conclusion** Induction chemotherapy followed by up-front auto-HSCT has significant effect on efficacy for young and untreated patients with high risk DLBCL. Combined with induction chemotherapy followed by up-front auto-HSCT could improve the prognosis of non-GCB patients.

【Key words】 Lymphoma, large B-cell, diffuse; Consolidation chemotherapy; Hematopoietic stem cell transplantation

Fund program: Natural Science Foundation of China (81600163, 81570201)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.02.005

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是成人非霍奇金淋巴瘤(NHL)中最常见的病理类型(30%~40%)^[1]。R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)免疫化疗是初诊DLBCL患者的标准治疗方案,50%~60%的患者可获得较好的疗效,但仍有部分患者预后较差^[2-5]。2018年NCCN指南将自体造血干细胞移植(auto-HSCT)作为年轻初治高危患者的推荐巩固治疗方案,但其疗效尚存争议^[6-10]。本研究中,我们对90例

DLBCL患者的临床资料进行回顾性分析,比较诱导化疗联合或不联合auto-HSCT方案对年龄 ≤ 60 岁初治DLBCL患者的疗效。

病例与方法

1. 病例:将2009年1月1日至2017年12月31日于天津肿瘤医院血液科治疗的90例DLBCL患者纳入研究。纳入标准:①符合2008年WHO血液淋巴瘤分类诊断标准^[11];②年龄 ≤ 60 岁;③年龄调整的

国际预后指数(aa-IPI)≥2分;④完成治疗且随访时间超过6个月;⑤排除转化及原发中枢神经系统(CNS)DLBCL。所有患者诊断时均进行骨髓病理学及免疫组织化学检查,以明确有无骨髓侵犯。

2. 临床资料:包括患者性别、年龄、免疫组织化学[根据CD10、Bcl-6、MUM-1等的表达分为生发中心来源(GCB)和非生发中心来源(non-GCB)亚型]、B症状(发热、盗汗、体重减轻)、结外受累部位、ECOG评分、骨髓受累情况、初诊时各项实验室指标(HGB、乳酸脱氢酶、白蛋白、 β_2 微球蛋白)、Ki-67指数等。根据患者骨髓病理、全身浅表淋巴结及腹部B超、头颅胸腹盆腔骨骼CT、PET-CT等检查结果评价淋巴瘤全身受累及范围并进行Ann Arbor分期。

3. 治疗方案及分组:根据治疗方案将患者分为3组:①R-CHOP组(32例):给予R-CHOP方案治疗。②增强免疫化疗组(25例):以R-EPOCH(利妥昔单抗+依托泊苷+泼尼松+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱)、R-Hyper-CVAD/R-MA(CVAD:环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+地塞米松;MA:甲氨蝶呤+阿糖胞苷)或R-ESHAP(利妥昔单抗+依托泊苷+顺铂+阿糖胞苷+泼尼松)方案治疗。③auto-HSCT组(33例):增强免疫化疗后序贯auto-HSCT。

对于侵犯骨髓、原发睾丸和乳腺及结外受累≥2处的患者行预防性腰穿鞘注化疗(甲氨蝶呤10 mg+阿糖胞苷50 mg+地塞米松10 mg)。

4. 疗效评估:疗效评估按WHO标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和疾病进展(PD)。

5. 随访:随访截止日期为2017年12月31日。通过门诊、电话等方式进行随访。总生存(OS)时间:确诊至任何原因所致死亡或末次随访的时间。无进展生存(PFS)时间:诱导治疗开始至肿瘤复发、进展、死亡或末次随访的时间。

6. 统计学处理:应用SPSS19.0软件进行数据分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。生存分析及单因素分析采用Kaplan-Meier法,采用Log-rank检验。多因素分析采用Cox比例风险模型。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及临床特征:90例患者中男40例(44.4%)、女50例(55.6%),中位年龄43(18~60)岁;Ann Arbor分期:Ⅲ期30例(33.3%),Ⅳ期60例(66.7%);ECOG评分:0~1分56例(62.2%),≥2分

34例(37.8%);IPI评分:2分27例(30.0%),3分38例(42.2%),4分25例(27.8%);aa-IPI评分:2分63例(70.0%),3分27例(30.0%);细胞来源:GCB型43例(47.8%),non-GCB型47例(52.2%)。12例(13.3%)患者存在骨髓侵犯,51例(56.7%)结外受累部位≥2处,52例(57.8%)有B症状。三组患者各项临床特征比较差异无统计学意义(表1)。

2. 造血干细胞采集、预处理及造血重建:auto-HSCT组患者明确诊断后,经过6(4~8)个周期增强免疫诱导化疗达到PR以上疗效后行auto-HSCT。从确诊到造血干细胞动员、回输的中位时间分别为8(6~13)、9(6~16)个月。外周血造血干细胞动员方案参见文献[12]。采集的单个核细胞(MNC)中位数为 $7.75(4.00 \sim 14.83) \times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞中位数为 $2.36(1.59 \sim 11.34) \times 10^6/\text{kg}$ 。

预处理:BEAC方案(卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+环磷酰胺)8例(24.2%),R-BEAC方案(利妥昔单抗+卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+环磷酰胺)4例(12.1%),BEAM方案(卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+美法仑)5例(15.2%),R-BEAM方案(利妥昔单抗+卡莫司汀+阿糖胞苷+依托泊苷+美法仑)2例(6.06%),CBV方案(依达比星+环磷酰胺+依托泊苷+阿糖胞苷)10例(30.3%),R-CBV方案(利妥昔单抗+依达比星+环磷酰胺+依托泊苷+阿糖胞苷)1例(3.05%),改良TBI-Cy方案(全身照射+环磷酰胺)3例,其中11例(33.35%)加用西达本胺。

预处理结束后24 h回输自体造血干细胞。所有患者均成功植活,粒细胞植活(中性粒细胞绝对计数 $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$)的中位时间为10(8~19)d,血小板植活($\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$)的中位时间为11(8~21)d。

3. 疗效及预后影响因素:所有患者经化疗诱导治疗后均达到PR以上疗效。中位随访时间为42(3~110)个月,中位PFS时间57个月,中位OS时间未达到。5年PFS率、OS率分别为 $(49.4 \pm 7.6)\%$ 、 $(61.0 \pm 6.2)\%$ 。R-CHOP组、增强免疫化疗组、auto-HSCT组5年PFS率分别为 $(33.5 \pm 10.7)\%$ 、 $(55.3 \pm 10.1)\%$ 、 $(65.8 \pm 13.6)\%$ ($\chi^2 = 8.861, P = 0.012$),5年OS率分别为 $(49.7 \pm 9.0)\%$ 、 $(61.6 \pm 10.2)\%$ 、 $(78.6 \pm 7.8)\%$ ($\chi^2 = 6.723, P = 0.035$)(图1A、B);R-CHOP组与增强免疫化疗组比较,5年PFS率、OS率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.416, P = 0.519$; $\chi^2 = 0.607, P = 0.437$);auto-HSCT组5年PFS率高于增强免疫化疗组($\chi^2 = 4.118, P = 0.042$),5年OS率差异无统计学意义($\chi^2 = 2.033, P = 0.154$)。

表1 各治疗组弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征比较[例(%)]

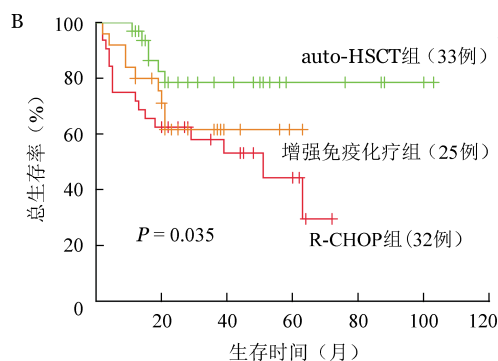
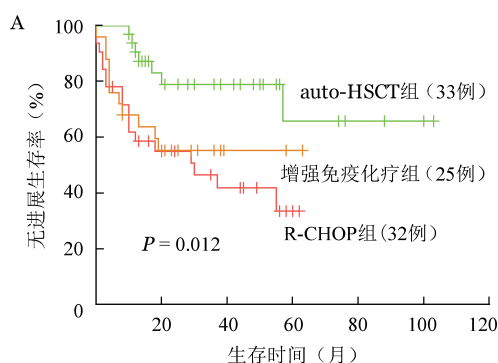
指标	R-CHOP组(32例)	增强免疫化疗组(25例)	auto-HSCT组(33例)	统计量	P值
性别				1.851	0.396
男	17(53.1)	11(44.0)	12(36.4)		
女	15(46.9)	14(56.0)	21(63.6)		
年龄				5.358	0.069
≤43岁	11(34.4)	16(64.0)	18(54.5)		
>43岁	21(65.6)	9(36.0)	15(45.5)		
细胞来源				0.957	0.620
GCB	14(43.8)	14(56.0)	15(45.5)		
non-GCB	18(56.2)	11(44.0)	18(54.5)		
B症状				4.600	0.100
有	20(62.5)	10(40.0)	22(66.7)		
无	12(37.5)	15(60.0)	11(33.3)		
ECOG评分				3.681	0.213
0~1分	21(65.6)	12(48.0)	23(69.7)		
≥2分	12(34.4)	13(52.0)	10(30.3)		
结外受累部位				1.543	0.462
<2个	13(40.6)	9(36.0)	17(51.5)		
≥2个	19(59.4)	16(64.0)	16(48.5)		
骨髓受累				1.766	0.487
无	29(90.6)	20(80.0)	29(87.9)		
有	3(9.4)	5(20.0)	4(12.1)		
β ₂ -MG				1.645	0.439
<2.7 mg/L	23(71.9)	19(76.0)	28(84.8)		
≥2.7 mg/L	9(28.1)	6(24.0)	5(15.2)		
HGB				1.289	0.525
<120 g/L	16(50.0)	16(64.0)	17(48.5)		
≥120 g/L	16(50.0)	9(36.0)	16(51.5)		
LDH				3.201	0.202
≤248 U/L	2(6.2)	3(12.0)	7(21.2)		
>248 U/L	30(93.8)	22(88.0)	26(78.8)		
白蛋白				7.917	0.088
≥40 g/L	19(59.4)	9(36.0)	21(63.6)		
<40 g/L	13(40.6)	16(64.0)	12(36.4)		
aa-IPI评分				3.456	0.103
2分	25(78.1)	14(56.0)	24(78.8)		
3分	7(21.9)	11(44.0)	9(21.2)		
IPI评分				8.045	0.079
2分	12(37.5)	8(32.0)	7(21.2)		
3分	15(46.9)	6(24.0)	17(51.5)		
4分	5(15.6)	11(44.0)	9(27.3)		
Ann Arbor分期				5.620	0.060
Ⅲ期	7(21.9)	7(28.0)	16(48.5)		
Ⅳ期	25(78.1)	18(72.0)	17(51.5)		
近期疗效				5.186	0.075
CR	7(21.9)	8(32.0)	16(48.5)		
PR	25(78.1)	17(68.0)	17(51.5)		
移植预处理方案含西达本胺				-	-
是	-	-	11(33.3)		
否	-	-	22(66.7)		

注:R-CHOP:利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松;GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源;B症状:发热、盗汗、体重减轻;β₂-MG:β₂微球蛋白;IPI:国际预后指数;aa-IPI:年龄调整的国际预后指数;CR:完全缓解;PR:部分缓解;LDH参考值:120~248 U/L;-:不适用

以IPI评分分层,auto-HSCT组高危(26例)、(8例)患者5年PFS率分别为(62.3±14.3)%、(58.3±18.6)%、(51.4±18.7)%($\chi^2=0.755, P=0.686$),5年

OS率分别为(69.2±13.9)%、(62.5±15.5)%、(58.3±18.6)% ($\chi^2 = 1.049, P = 0.592$)。auto-HSCT组高危患者(26例)较R-CHOP组(20例)、增强免疫化疗组(17例)高危患者有更高的5年PFS率[(62.3±14.3)%、(41.1±13.5)%、(21.9±11.6)%、 $\chi^2 = 12.379, P = 0.002$]和5年OS率[(69.2±13.9)%、(51.5%±14.0)%、(35.4±13.6)%、 $\chi^2 = 7.928, P = 0.019$]。

单因素分析结果显示,细胞来源、治疗方式对5年OS、PFS均有影响,预处理方案中含西达本胺对5年OS、PFS无影响,详见表2。



R-CHOP: 利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松;
auto-HSCT: 自体造血干细胞移植

图1 不同治疗组弥漫大B细胞淋巴瘤患者的无进展生存(A)和总生存(B)曲线

4. GCB与non-GCB亚型患者生存比较:就整体而言,GCB亚型患者相对于non-GCB亚型患者有较高的3年PFS率[(57.1±7.7)%对(34.9±8.1)%、 $\chi^2 = 5.217, P = 0.022$]和3年OS率[(69.5±7.1)%对(45.9±8.1)%、 $\chi^2 = 4.345, P = 0.037$]。亚组分析显示,R-CHOP组GCB亚型(16例)患者3年PFS、OS率均高于non-GCB亚型(16例)[(37.5±15.5)%对(15.0±12.1)%、 $\chi^2 = 4.721, P = 0.030$; (46.9±16.3)%对(23.4±12.6)%、 $\chi^2 = 4.192, P = 0.041$]。增强免疫化疗组GCB亚型患者(12例)3年PFS、OS亦高于non-GCB亚型患者(13例)[(70.0±14.5)%对(35.9±

13.9)%、 $\chi^2 = 3.796, P = 0.044$; (81.8±11.6)%对(49.2±15.4)%、 $\chi^2 = 3.834, P = 0.047$]。auto-HSCT组GCB亚型(15例)、non-GCB亚型患者(18例)3年PFS、OS率差异均无统计学意义[(82.5±11.5)%对(59.4±13.2)%、 $\chi^2 = 1.651, P = 0.199$; (92.9±6.9)%、(66.1±12.5)%、 $\chi^2 = 2.817, P = 0.093$]。

多因素结果分析显示,治疗分组、细胞来源是影响整体DLBCL患者PFS的独立预后因素[HR = 0.591 (95% CI 0.402 ~ 0.868), $P = 0.007$; HR = 0.246 (95% CI 0.107 ~ 0.564), $P = 0.001$] ,细胞来源是影响OS的独立预后因素[HR = 0.161 (95% CI 0.055 ~ 0.470), $P = 0.001$]。亚组分析显示,细胞来源是影响R-CHOP组[HR = 0.274 (95% CI 0.094 ~ 0.800), $P = 0.018$; HR = 0.408 (95% CI 0.164 ~ 1.015), $P = 0.045$]和增强免疫化疗组PFS和OS的独立预后因素[HR = 0.423 (95% CI 0.043 ~ 1.152), $P = 0.048$; HR = 5.758 (95% CI 0.882 ~ 6.592), $P = 0.035$] ,但不是auto-HSCT组PFS率和OS率的独立预后因素。

讨 论

在利妥昔单抗时代,大剂量化疗联合auto-HSCT作为复发难治性DLBCL患者挽救性治疗的疗效已得到众认^[13-15],但在年轻初治高危DLBCL患者中的疗效尚不明确。Stiff等^[16]对侵袭性NHL患者的研究结果显示,移植组(125例)相对于非移植组(128例)2年PFS显著提高(69%对55%, $P = 0.005$),2年OS率差异无统计学意义(74%对71%, $P = 0.30$),且auto-HSCT能提高高危患者的PFS(75%对41%, $P = 0.001$)和OS(82%对64%, $P = 0.01$)。Yoon等^[6]及Kaneko等^[7]的研究结果也表明,移植能改善高危DLBCL患者的PFS(3年PFS:66%对39%, $P = 0.022$),但不能改善患者的OS(3年OS:75%对49%, $P = 0.102$)。DLCL04的Ⅲ期临床实验结果显示,移植能提高初治高危DLBCL患者2年无失败生存率(71%对62%, $P = 0.012$)^[10]。Inano等^[8]报告了25例DLBCL患者(高中危13例、高危12例)一线auto-HSCT的单中心结果,auto-HSCT能改善患者的OS(100%对81.8%, $P = 0.04$),但不能改善PFS(91.7%对65.5%, $P = 0.092$)。易树华等^[9]的研究结果则显示,移植不能改善中高危/高危DLBCL患者的PFS和OS,可能与该研究病例较少有关。在本研究中,增强免疫化疗序贯auto-HSCT能提高高危患者的5年PFS率和OS率[(62.3±14.3)%、(41.1±13.5)%、(21.9±11.6)%、 $\chi^2 = 12.379, P =$

表2 影响弥漫大B细胞淋巴瘤患者无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率的单因素分析

因素	例数	5年OS			5年PFS		
		率(%)	χ^2 值	P值	率(%)	χ^2 值	P值
性别			0.297	0.518		1.469	0.132
男	40	59.3±8.3			44.1±10.6		
女	50	63.9±8.3			56.1±9.5		
年龄			1.242	0.351		1.112	0.695
≤43岁	45	70.2±7.4			59.3±7.8		
>43岁	45	52.5±9.4			49.9±9.9		
细胞来源			4.345	0.037		5.217	0.022
GCB	43	66.3±7.4			57.1±7.7		
non-GCB	47	41.7±8.4			29.9±8.3		
B症状			0.058	0.601		0.025	0.705
有	52	57.8±8.4			51.4±9.5		
无	38	66.9±7.9			57.2±8.8		
ECOG评分			0.667	0.162		0.142	0.621
0~1分	56	69.9±9.0			56.5±7.0		
≥2分	34	56.9±8.0			50.1±13.5		
结外受累部位			3.556	0.390		3.940	0.092
<2个	39	72.9±7.5			59.0±11.4		
≥2个	51	56.5±7.9			42.3±9.4		
骨髓受累			2.225	0.431		0.131	0.992
无	78	69.5±10.5			58.9±6.4		
有	12	34.8±25.1			23.3±17.9		
β_2 微球蛋白			0.067	0.894		0.970	0.533
<2.7 mg/L	70	62.8±7.2			51.3±9.7		
≥2.7 mg/L	20	56.1±11.8			41.5±11.7		
HGB			1.016	0.914		0.280	0.627
<120 g/L	49	60.4±8.2			41.8±11.8		
≥120 g/L	41	63.1±8.6			55.1±9.7		
LDH			0.479	0.829		0.271	0.792
<248 U/L	12	72.9±13.5			51.7±7.2		
≥248 U/L	78	59.3±6.8			47.6±21.7		
白蛋白			0.279	0.477		0.126	0.391
≥40 g/L	49	68.1±8.2			55.4±9.6		
<40 g/L	41	57.7±8.1			46.0±10.2		
D-二聚体			0.822	0.922		1.824	0.323
正常	18	70.0±10.3			59.1±11.4		
升高	72	57.4±7.1			40.3±10.1		
aa-IPI评分			0.098	0.696		0.358	0.855
2分	63	61.8±10.7			53.6±10.8		
3分	27	60.7±7.4			49.0±9.0		
IPI评分			0.958	0.702		2.540	0.251
2分	27	65.2±8.6			54.1±12.0		
3分	38	60.4±10.8			51.9±11.2		
4分	25	50.3±13.7			39.0±13.0		
Ann Arbor分期			0.388	0.717		1.513	0.126
Ⅲ期	30	63.7±10.7			49.3±10.5		
Ⅳ期	60	59.9±7.4			44.5±9.0		
治疗方案			6.723	0.035		8.861	0.012
R-CHOP免疫化疗	32	44.3±11.3			33.5±10.7		
增强免疫化疗	25	61.6±10.2			55.3±10.1		
增强免疫化疗序贯 auto-HSCT	33	78.6±7.8			65.8±13.6		
移植预处理含西达本胺			2.155	0.144		2.136	0.142
是	11	100.0			100.0		
否	22	76.6±9.2			64.2±13.9		

注: B症状: 发热、盗汗、体重减轻; auto-HSCT: 自体造血干细胞移植; GCB: 生发中心来源; non-GCB: 非生发中心来源; IPI: 国际预后指数; aa-IPI: 年龄调整的国际预后指数; R-CHOP: 利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松

0.002; (69.2 ± 13.9)% 对 (51.5 ± 14.0)% 对 (35.4 ± 13.6)% , $\chi^2 = 7.928$, $P = 0.019$]。因此,对于初治年轻高危DLBCL患者,推荐含利妥昔单抗诱导化疗序贯 auto-HSCT 巩固治疗,以进一步提高疗效。

EBMT 回顾性研究^[17]对 TEAM 方案(噻替哌+阿糖胞苷+依托泊苷+美法仑)联合 auto-HSCT 和 BEAM 方案联合 auto-HSCT 治疗 DLBCL(除外原发 CNS 的 DLBCL 患者)的疗效进行了评估,发现两组患者 OS 差异无统计学意义,且常见的感染或非感染性并发症及继发性恶性肿瘤的发生率差异无统计学意义。Shin 等^[18]对 56 例 DLBCL 患者行 BuCyE(白消安+环磷酰胺+依托泊苷)或 BEAM 方案预处理的 auto-HSCT, BuCyE 方案预处理组利妥昔单抗诱导化疗后首次缓解高危患者有更高的 OS、PFS 率($P = 0.053$, $P = 0.004$),两种预处理方案组中复发/难治 DLBCL 患者的 OS 率差异无统计学意义($P > 0.05$),但 BuCyE 组有更低的疾病相关死亡率。因此, BuCyE 方案可能比 BEAM 方案具有更好的安全性。

西达本胺是我国自主研发的小分子组蛋白去乙酰化酶抑制剂,用于治疗复发/难治外周 T 细胞淋巴瘤^[19],也用于急性髓系白血病和 B 细胞淋巴瘤的治疗^[20-23]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他(SAHA)加入 DLBCL 患者 auto-HSCT 预处理方案已取得较好的疗效^[24-25]。本组 11 例患者在预处理方案中加用西达本胺,患者在用药期间耐受性良好,未出现明显的 III/IV 级血液毒性反应,西达本胺组与未应用西达本胺组 PFS 和 OS 差异无统计学意义($P > 0.05$),有待积累更多的病例并延长随访时间继续观察。

综上所述,本组病例资料显示,增强免疫化疗序贯 auto-HSCT 可改善年轻初治高危 DLBCL 患者(特别是 non-GCB 亚型)的预后。

参考文献

- [1] Murayama T, Fukuda T, Okumura H, et al. Efficacy of upfront high-dose chemotherapy plus rituximab followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for untreated high-intermediate-, and high-risk diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter prospective phase II study (JSCT-NHL04)[J]. *Int J Hematol*, 2016, 103 (6):676- 685. DOI: 10.1007/s12185- 016-1976-4.
- [2] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
- [3] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (22):5027- 5033. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.137.
- [4] 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. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.131.
- [5] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Blood*, 2007, 109 (5):1857- 1861. DOI: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [6] Yoon JH, Kim JW, Jeon YW, et al. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30 (3):362- 371. DOI: 10.3904/kjim.2015.30.3.362.
- [7] Kaneko H, Tsutsumi Y, Fujino T, et al. Favorable event free-survival of high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for higher risk diffuse large B-cell lymphoma in first complete remission [J]. *Hematol Rep*, 2015, 7(2):5812. DOI: 10.4081/hr.2015.5812.
- [8] Inano S, Iwasaki M, Iwamoto Y, et al. Impact of high-dose chemotherapy and autologous transplantation as first-line therapy on the survival of high-risk diffuse large B cell lymphoma patients: a single-center study in Japan [J]. *Int J Hematol*, 2014, 99 (2):162- 168. DOI: 10.1007/s12185- 013-1486-6.
- [9] 易树华, 刘薇, 吕瑞, 等. 增强剂量免疫化疗联合或不联合自体造血干细胞移植治疗 29 例初治年轻中高危/高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (6): 546-550. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.016.
- [10] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (8):1076-1088. DOI: 10.1016/S1470-2045 (17)30444-8.
- [11] Jaffe ES. The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:523- 531. DOI: 10.1182/asheducation-2009.1.523.
- [12] 王超雨, 夏冰, 张翼鸷, 等. 61 例淋巴瘤患者自体外周血造血干细胞动员方案临床分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44 (8):377- 383. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2017.08.442.
- [13] Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for

- diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(5):788-793. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.010.
- [14] 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.
- [15] Costa LJ, Maddocks K, Epperla N, et al. Diffuse large B-cell lymphoma with primary treatment failure: ultra-high risk features and benchmarking for experimental therapies [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(2):161-170. DOI: 10.1002/ajh.24615.
- [16] 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.
- [17] Sellner L, Boumendil A, Finel H, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2):212-218. DOI: 10.1038/bmt.2015.273.
- [18] Shin HJ, Lee WS, Lee HS, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplant in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(11):2490-2496. DOI: 10.3109/10428194.2014.882504.
- [19] 李莹, 王欣. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在非霍奇金淋巴瘤中的研究进展 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25(9):568-572.
- [20] Zhao S, Guo J, Zhao Y, et al. Chidamide, a novel histone deacetylase inhibitor, inhibits the viability of MDS and AML cells by suppressing JAK2/STAT3 signaling [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7):3169-3178.
- [21] 曹利红, 俞文娟, 范翠华, 等. 西达本胺联合方案治疗急性髓系白血病二例 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(11): 967-967. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.11.013.
- [22] Li Y, Wang Y, Zhou Y, et al. Cooperative effect of chidamide and chemotherapeutic drugs induce apoptosis by DNA damage accumulation and repair defects in acute myeloid leukemia stem and progenitor cells [J]. *Clin Epigenetics*, 2017, 9: 83. DOI: 10.1186/s13148-017-0377-8.
- [23] 李艳莹, 王艳芳, 王晶, 等. 西达本胺对人B淋巴瘤细胞株的作用及其机制研究 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2012, 20(4): 893-899.
- [24] Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Vorinostat Combined with High-Dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphomas [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(11):1914-1920. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.06.003.
- [25] Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma [J]. *Cancer*, 2016, 122(17):2680-2688. DOI: 10.1002/cncr.30100.

(收稿日期:2018-07-16)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

关于重视引用国内文献的意见

部分作者在撰写论文时,只引用国外文献(或非中文语种的文献)。诚然,在医学的许多领域,国内的研究水平确实有待提高,有引用国外文献的必要。但是,不引用国内相关文献,将存在以下问题:①作者没有阅读国内文献,这样作者阅读的文献就不全面,作者所撰写的论文、综述等的科学性、先进性就值得商榷。②不引用国内文献,就不能准确、全面地反映国内的研究水平和进展,毕竟本刊发表的文章主要的阅读对象是中国医师。③有的作者虽然阅读了国内文献,但未引用。不引用国内文献的想法可能更为复杂,如轻视或忽略国内同行,或暗示首创权。除非是专门的国外医学文摘或国外文献综述,均应有国内文献的复习、引用和注解。本刊倡导在论文的撰写中应维护参考文献的科学性,鼓励作者在引用国外文献的同时检索并引用国内相关的文献。

本刊编辑部