

·研究快报·

自体与异基因造血干细胞移植治疗侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤疗效比较

邹外一, 童秀珍, 许多荣, 李娟, 罗绍凯, 彭爱华, 张国材, 郑冬

(中山大学附属第一医院血液科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】回顾性分析自体与异基因造血干细胞移植治疗侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)的疗效及预后因素。【方法】36例患者均为1993年6月至2005年9月住院接受移植的侵袭性NHL患者,其中自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)23例,异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)13例,预处理方案全身照射+环磷酰胺(TBI/CY)18例,白消安+环磷酰胺(BU/CY)18例。随访时间为30个月-147个月,中位时间108个月。【结果】造血重建100%,侵袭性NHL患者Allo-HSCT后5年总生存率(OS)高于Auto-HSCT($53.83\% \pm 6.06\%$ vs $30.46\% \pm 5.42\%$, $P = 0.001$),Auto-HSCT 5年复发率较高($60.82\% \pm 7.42\%$ vs $23.16\% \pm 3.03\%$, $P = 0.001$),移植相关死亡率则Allo-HSCT较高($34.33\% \pm 4.21\%$ vs $13.43\% \pm 1.78\%$, $P = 0.011$),多因素分析:移植前完全缓解(CR)患者疗效高于原发耐药者,Allo-HSCT 5年OS高于Auto-HSCT,而预处理方案、干细胞来源、侵袭性病理类型两者生存率无差别。【结论】Allo-HSCT是治疗侵袭性NHL的有效方法,其远期复发率低,但是如何减少移植相关死亡率是目前需迫切解决的关键因素之一。

关键词:造血干细胞移植;非霍奇金氏淋巴瘤;侵袭性

中图分类号:R733.71 文献标识码:A 文章编号:1672-3554(2008)05-0620-04

Effect Comparison Between Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients of Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma // ZOU Wai-yi, TONG Xiu-zhen, XU Duo-rong, LI Juan, LUO Shao-kai, PENG Ai-hua, ZHANG Guo-cai, ZHENG Dong. (Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: 【Objective】 Retrospective study of the patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for treatment effect and prognosed factors. 【Methods】 Thirty-six cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma, among them, 23 patients received auto-HSCT, and the other 13 patients received allo-HSCT. Eighteen cases of patients received TBI/CY (total body irradiation with cyclophosphamide) as conditioning regimen and the other 18 cases received BU/CY (Busulfan/cyclophosphamide). The follow-up period was between 30 months and 147 months (median time was 108 months). 【Results】 All patients gained complete hematopoietic reconstitution. The 5-year overall survival (OS) rate of allo-HSCT was higher than that of auto-HSCT ($53.83\% \pm 6.06\%$ vs $30.46\% \pm 5.42\%$, $P = 0.001$), the relapse rate of auto-HSCT was higher than that of allo-HSCT ($60.82\% \pm 7.42\%$ vs $23.16\% \pm 3.03\%$, $P = 0.001$). Transplantation-associated death was more with allo-HSCT comparing with auto-HSCT ($34.33\% \pm 4.21\%$ vs $13.43\% \pm 1.78\%$, $P = 0.011$). Multi-factor analysis showed that patients who reached complete remission before the transplantation got a better result than patients with primary drug-resistant, the 5-year OS of allo-HSCT was higher than auto-HSCT. Conditioning regimen, source of stem cell and pathologic types of the lymphoma showed no significant difference on survival. 【Conclusions】 allo-HSCT is effective way in the treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma, with a low long-term relapse rate. But to reduce the transplantation-associated death is a current emergence.

Key words: hematopoietic stem cell transplantation; non-Hodgkin's lymphoma; aggressive

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2008, 29(5): 620-623]

很多侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 常规化疗虽可达完全缓解 (Complete remission, CR), 但极易复发, 在初次诱导化疗达 CR 后实施自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell

transplantation, Auto-HSCT) 3 年生存率较常规化疗高^[1], 但复发率仍可达 30% ~ 50%^[2], 近年研究显示异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT) 治疗惰性 NHL 其远期生存率明显提高^[3], 而国

收稿日期: 2008-04-01

基金项目: 广东省科技计划基金 (2006B36005010)

作者简介: 邹外一 (1970-), 男, 广东梅县人, 博士, 主治医师, E-mail: waiyizou@medmail.com.cn

内有关 Auto-HSCT 及 Allo-HSCT 治疗侵袭性 NHL 的疗效及复发率比较报道较少, 现回顾性分析我院 1993 年 6 月至 2005 年 9 月收治的侵袭性 NHL 患者 Auto-HSCT 及 Allo-HSCT 的疗效及预后因素, 探索提高侵袭性 NHL 疗效的途径。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

36 例患者均为 1993 年 6 月至 2005 年 9 月我院接受移植的侵袭性 NHL 患者, 男 24 例, 女 12 例, 中位年龄 32 岁(12 ~ 50)岁, 均经病理组织活检和免疫组化确诊, 资料详见表 1, 两组移植患者相关资料均相似, 13 例异基因造血干细胞供者均为 HLA 配型全相合同胞。

1.2 方 法

1.2.1 移植方式及干细胞采集 自体骨髓移植骨髓的采

集、保存、和回输参考文献^[4]方法, 采集的单个核细胞中位数为 $2.54(2.52 \sim 3.86) \times 10^8/\text{kg}$, CD34+细胞数 $1.83(1.45 \sim 2.25) \times 10^6/\text{kg}$, 自体外周血干细胞移植其动员、采集、和冻存参考文献^[5]方法, 采集单个核细胞中位数为 $5.76(4.22 \sim 8.48) \times 10^8/\text{kg}$, CD34+细胞数为 $3.45(2.55 \sim 4.36) \times 10^6/\text{kg}$ 。13 例 Allo-HSCT 供者采集 1 ~ 2 次, 单个核细胞中位数为 $6.54(4.52 \sim 8.53) \times 10^6/\text{kg}$, CD34+细胞数为 $2.85(2.33 \sim 4.45) \times 10^6/\text{kg}$ 。

1.2.2 预处理方案 参考文献^[6]预处理方案全身照射+环磷酰胺(TBI/CY)18 例, 白消安+环磷酰胺(BU/CY)18 例。TBI/CY 方案:TBI 剂量为 7 ~ 10 Gy, 剂量率平均 5.5 cGy/min, 肺剂量为 5 ~ 7 Gy, CY60 mg·kg⁻¹ 共 2 d。BU/CY 方案:BU 4 mg·kg⁻¹ 共 4 d, CY 60 mg·kg⁻¹ 共 2 d。

1.2.3 移植物抗宿主病防治 Allo-HSCT 患者采用环孢素 A(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)方案:移植前 1 d(-1 d)开始应用 CsA 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 静脉点滴。可进食后改为口服 5

表 1 36 例侵袭性 NHL 患者临床资料

Table 1 Clinical characteristics of the patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma n(%)

	Autologous SCT(n=23)	Allogeneic SCT(n=13)	P
Median age at transplantation, years (range)	32 (16 ~ 54)	33 (23 ~ 45)	0.925
Sex			
Male	16(69.6)	8(61.5)	0.382
Female	7(30.4)	5(38.5)	0.363
Histology			
DLBCL	7(30.4)	3(23.1)	0.344
LBL	10(43.5)	5(38.5)	0.469
PTCL	6(26.1)	5(38.5)	0.190
Median number of chemoregimens before transplantation (range)	6(5 ~ 10)	5(3 ~ 8)	0.781
Stage at transplantation			
Complete remission	12(52.2)	10(76.9)	0.112
No remission	8(34.8)	3(23.1)	0.285
International Prognostic Index at transplantation			
0-1	3(13.0)	3(23.0)	0.222
2-3	10(43.5)	5(38.5)	0.460
3-4	10(43.5)	5(38.5)	0.460
Time from diagnosis to SCT, months (range)	9(7 ~ 15)	7(5 ~ 15)	0.765
Disease chemosensitivity at transplant			
Sensitive	15(65.2)	10(76.9)	0.251
Resistant	8(34.8)	3(23.1)	0.211
Year of transplant			
1993-1999	12(52.2)	3 (23.1)	-
2000-2005	11(47.8)	10(76.9)	-
Source of stem cells			
Bone marrow	11(47.8)	0(0.0)	-
Peripheral blood stem cells	12(52.2)	13(100.0)	-
Preparative regimen			
Cyclophosphamide-TBI	11(47.8)	7(53.8)	0.622
Bu/cy	12(52.2)	6(47.2)	0.691

~ 8 mg·kg⁻¹, +60 d 后每 2 周减 5%, 半年左右停药。MTX 移植后第 1 天(+1 d) 15 mg/m², +3 d, +6 d, +11 d 10 mg/m²。发生 II 或 II 度以上急性移植物抗宿主病后, 应用甲泼尼松龙及其它免疫抑制剂治疗。

1.2.4 植活证据的检测 Allo-HSCT 患者分别检测外周血象、ABO 血型、性染色体及短串重复序列聚合酶链反应 (STR-PCR) 判断植入情况。

1.2.5 随访 通过门诊随访结合书信随访, 随访截止日期 2007 年 9 月 30 日。本组无 1 例失访, 随访时间为 30~147 个月, 中位时间 108 个月。

1.3 统计学方法

所有资料分析采用 SPSS10.0 软件计算机处理, 采用 Kaplan-Meier 生存模型评估移植后长期生存, 率的比较用 χ^2 检验, 多因素分析用 Fishers Exact 检验。

2 结果

2.1 造血重建

36 例患者 100% 获造血重建, 其中 23 例 Auto-HSCT 后中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 为 9~16 d (中位数 12 d), 血小板 $> 20 \times 10^9/L$ 为 10~33 d (中位数 20 d); 13 例 Allo-HSCT 后中性粒细胞 $> 0.5 \times 10^9/L$ 为 10~18 d (中位数 12 d), 血小板 $> 30 \times 10^9/L$ 为 11~39 d (中位数 21 d), 两者造血重建无明显差别, $P = 0.952$ 。

2.2 总生存率 (OS) 和无病生存率 (DFS)

随访至今, Auto-HSCT 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 69.51% \pm 9.22%、45.03% \pm 8.46%、30.46% \pm 5.42%, DFS 分别为 55.42% \pm 9.36%、42.02% \pm 8.41%、29.04% \pm 6.36%, Allo-HSCT 1 年、3 年、5 年 OS 分别 69.22% \pm 8.25%、55.01% \pm 6.34%、53.83% \pm 6.06%, DFS 分别 59.65% \pm 10.74%、50.16% \pm 8.82%、48.13% \pm 8.46%, 两者 1 年、3 年的 OS、DFS 比较无差别, 而 Allo-HSCT 患者 5 年 OS、DFS 高于 Auto-HSCT, $P = 0.002, 0.003$ 。

2.3 复发和移植相关死亡率

Auto-HSCT 1 年、3 年、5 年复发率分别 36.00% \pm 4.72%、52.00% \pm 6.59%、60.82% \pm 7.42%, 而 Allo-HSCT 1 年、3 年、5 年复发率分别 7.61% \pm 0.71%、15.53% \pm 1.42%、23.16% \pm 3.03%, 两者比较 $P = 0.001$, Allo-HSCT 相关死亡率 1 年、3 年、5 年分别为 30.74% \pm 3.87%、34.33% \pm 4.21%、34.33% \pm 4.21%, Auto-HSCT 患者 1 年、3 年、5 年分别为 13.43% \pm 1.78%、13.43% \pm 1.78%、13.43% \pm 1.78%, 两两比较 $P = 0.040, 0.011, 0.011$ 。

2.4 预后影响因素分析

结果显示: 移植前 CR NHL 移植后 5 年 OS 率高于难治复发者 (56.02% \pm 4.84% vs 31.04% \pm 4.16%, $P = 0.003$), Allo-HSCT 5 年 OS 率高于 Auto-HSCT (53.83% \pm 6.06% vs 30.46% \pm 5.42%, $P = 0.002$), 而年龄、预处理方案、干细胞来源、侵袭性 NHL 病理分型两者 5 年 OS 率无差别, 详见表 2。

表 2 36 例侵袭性 NHL 患者 HSCT 后 5 年 OS 率多因素分析

Table 2 Univariate analysis of 5-year overall survival among 36 NHL patients with HSCT ($\bar{x} \pm s$)

Variable	n	5-year OS (%)	P
Age at transplant			
≤ 30	9	43.36 \pm 6.78	0.922
> 30	14	40.82 \pm 6.86	
Disease characteristics at transplantation			0.003
Complete remission	22	56.02 \pm 4.84	
Refractory relapse	11	31.04 \pm 4.16	
Source of stem cells			0.48
Peripheral blood stem cells	25	45.88 \pm 6.74	
Bone marrow	11	41.65 \pm 5.67	
Disease characteristics at diagnosis			0.23
Diffuse large B cell	10	50.27 \pm 7.92	
Lymphoblastic	15	40.16 \pm 5.64	
Peripheral T cell, unspecified	11	43.01 \pm 6.08	
Preparative regimen			0.41
TBI/Cy	18	44.43 \pm 6.78	
Bu/Cy	18	38.87 \pm 4.13	
SCT			0.002
Autologous SCT	23	30.46 \pm 5.42	
Allogeneic SCT	13	53.83 \pm 6.06	

3 讨论

尽管 CD20 单克隆抗体联合化疗治疗 B 细胞性淋巴瘤取得很好疗效, 但其它种类的侵袭性 NHL 常规放、化疗远期疗效仍差, 研究证实 Auto-HSCT 治疗中高度 NHL 的疗效优于常规化疗, 欧洲骨髓移植登记组报道了 102 例 NHL 初次诱导化疗达 CR 患者行 Auto-HSCT 的结果显示预期 5 年 DFS 率为 70%, 而对于复发或原发耐药组 5 年 DFS 为 10%~46%^[7]。国内报道^[8] 3 年 DFS 分别为 69.7%、40.1%, 本研究结果显示: Auto-HSCT 5 年 OS 30.46% \pm 5.42%, 低于文献报道, 这可能与本组多数是血管免疫母细胞性、T 细胞性高度恶性 NHL 患者有关。

本结果显示 Auto-HSCT 的 5 年复发率达 60.82% \pm 7.42%, 而 Allo-HSCT 为 23.16% \pm 3.03%, Auto-HSCT 后复发主要因为: ①无移植物抗淋巴瘤作用效应, 无过继免疫清除微小残留病灶; ②体内肿瘤负荷和采集的干细胞内残留肿瘤细胞污染患者。因此对于有相合供者的 NHL 患者可尝试 Allo-HSCT, 德国 Freytes CO 等^[9]报道 114 例 NHL Auto-HSCT 后复发患者行 Allo-HSCT, 3 年 OS 及 DFS 分别为 33%、25%, 治疗相关死亡率为 22%。日本 Kim SW^[10]报道 Allo-HSCT 治疗 233 例 NHL, 至随访为止, 5 年 OS 40%、DFS 36%, 而总复发率为 21%, 惰性复发率为 13%、侵袭性 17%、血管免疫母细胞性 29%。虽然本组 Allo-HSCT 样本量只有 13 例, 两者 1 年、3 年的 OS、DFS 比较无差别, 近期疗

效无明显差别, 但 Allo-HSCT 5 年 OS 高于 Auto-HSCT, 这与 Allo-HSCT 中移植抗淋巴瘤作用效应减低复发有关。

Allo-HSCT 相关死亡率明显高于 Auto-HSCT, 如何降低前者的死亡率, 有报道使用减低剂量或氟达拉滨及静脉马利兰为主的预处理可降低移植相关死亡率^[11,12]。

多种因素可影响 NHL 患者造血干细胞移植后的长期生存, 疗效差别与 NHL 患者移植前的所处疾病状态有关, 对于 Auto-HSCT, 移植前处于 CR 期疗效最佳, 敏感复发次之, 而原发耐药或耐药复发疗效不佳。NHL Auto-HSCT 后复发再行 Allo-HSCT 5 年 OS 只有 24%^[7]。本组结果也显示移植前 CR 者疗效高于原发耐药者。其次, 疗效与所选择的移植方式也有关, 对于惰性淋巴瘤, Allo-HSCT 5 年无病生存率高于 Auto-HSCT, 对于血管免疫母细胞性 NHL, Allo-HSCT 与 Auto-HSCT 比较, 其复发率前者低于后者, 但 Allo-HSCT 由于移植相关死亡较高, 所以 5 年总生存率无差别, 对于侵袭性 NHL, 本结果显示 Allo-HSCT 5 年 OS 率高于 Auto-HSCT。另外 Allo-HSCT 疗效也与病理类型有关, 惰性 NHL Allo-HSCT 后生存率高于侵袭性 NHL^[13]。

总之, Allo-HSCT 治疗侵袭性 NHL 有一定疗效, 其优势是远期复发率低, 但是如何减少移植相关死亡率是目前需迫切解决的关键因素之一。

参考文献:

- [1] Baldissera RC, Nucci M, Vigorito AC, et al. Frontline therapy with early intensification and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy in unselected high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: a prospective randomized GEMOH report [J]. *Acta Haematol*, 2006, 115(1-2): 15-21.
- [2] Lerner RE, Thomas W, Defor TE, et al. The International Prognostic Index assessed at relapse predicts outcomes of autologous transplantation for diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma in second complete or partial remission [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007, 13(4): 486-492.
- [3] Law LY, Horning SJ, Wong RM, et al. High-dose carmustine, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(7): 703-711.
- [4] Lalle M, Montuoro A. Autologous bone marrow transplantation in relapses of chemotherapy-sensitive aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term outcome [J]. *J Chemother*, 2000, 12(5): 431-434.
- [5] Greb A, Bohlius J, Trelle S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2007, 33(4): 338-346.
- [6] 童秀珍, 邹外一, 许多荣, 等. 异基因造血干细胞移植患者发生口腔黏膜炎的危险因素分析 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2007, 28(5): 582-585.
- [7] Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation [J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4310-4316.
- [8] 刘开彦, 陆道培. 自体外周血造血干细胞移植治疗非霍奇金淋巴瘤 182 例临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2002, 41(6): 363-366.
- [9] Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo JD, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry [J]. *Blood*, 2004, 104(12): 3797-3803.
- [10] Kim SW, Tanimoto T E, Hirabayashi N, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan [J]. *Blood*, 2006, 108(1): 382-389.
- [11] Rezvani AR, Storer B, Maris M, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in relapsed, refractory, and transformed indolent non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 211-217.
- [12] Rodriguez R, Nademanee A, Ruel N, et al. Comparison of reduced-intensity and conventional myeloablative regimens for allogeneic transplantation in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(12): 1326-1334.
- [13] Armand P, Kim HT, Ho VT, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(4): 418-425.

(编辑 张思健)