

BEAM 方案预处理自体外周血干细胞移植 治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤

尹璿¹ 肖毅¹ 隗佳¹ 张东华¹ 孟凡凯¹ 周剑峰¹ 张义成¹

【摘要】 目的:探讨以 BEAM 方案为主的预处理后行自体外周血干细胞移植(APBSCT)对侵袭性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效。**方法:**诊断为侵袭性 NHL 患者 54 例,其中难治、复发 NHL 的挽救治疗 41 例,作为高危侵袭性 NHL 的一线缓解后治疗 13 例;经环磷酰胺加 VP-16 动员后行 BEAM 方案(51 例)或 CBV 方案(3 例)预处理的 APBSCT。**结果:**1 例未植活,3 个月后行半相异基因干细胞移植;2 例患者死于移植相关的并发症,其余患者均获得造血功能重建;移植后外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为 10 d(平均 8~25 d);血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为 15 d(平均 6~36 d)。随访时间为 6~102 个月,中位随访时间为 42.5 个月。中位生存时间为 35 个月(2~100 个月),3 年总生存率为 66.6%,3 年无病生存率为 66.4%;Cox 多因素分析显示,疾病的分期和血小板植活的时间与 NHL 患者 APBSCT 后的生存相关。**结论:**BEAM 为主的预处理方案的 APBSCT 无论作为侵袭型 NHL 的挽救治疗或高危侵袭型 NHL 的一线缓解后治疗安全,疗效肯定。

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金;外周血干细胞移植,自体;预处理方案

【中图分类号】 R 733.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2012)03-0136-04

Treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma by autologous peripheral blood stem-cell transplantation following conditioning with BEAM regimen

YIN Jin XIAO Yi WEI Jia ZHANG Donghua MENG Fankai
ZHOU Jianfeng ZHANG Yicheng

(Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430030, China)

Corresponding author: Zhang Yicheng, E-mail: yczhang@tjh. tmmu. edu. cn

Abstract Objective: To evaluate the therapeutic effectiveness and safety of autologous peripheral blood stem-cell transplantation(APBSCT) for patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma(NHL). **Method:** Fifty-four patients with aggressive NHL were retrospectively reviewed and followed-up after receiving APBSCT conditioned with BEAM(51 cases) or CBV(3 cases). **Result:** One patient who failed to engraft received second transplant using haplo-identical donor; Two patients died from treatment related toxicity(TRM); The time of ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ and platelet count $\geq 20 \times 10^9/L$ were at 10d(8-25 d) and 15 d(6-36 d) respectively. The median follow-up time was 42.5 months(6-102 months); The estimated 3-year overall survival(OS) is 66.6%; The estimated 3-year disease-free survival(DFS) is 66.4%; Cox multivariate analysis showed that the disease stage and the platelet engraftment time were correlated with survival of high risk aggressive NHL following APBSCT conditioned with BEAM. **Conclusion:** APBSCT using BEAM as conditioning regimens is a safe and effective therapy for aggressive non-Hodgkin lymphoma. It can be used either as salvage treatment or first-line consolidation for high risk aggressive non-Hodgkin lymphoma.

Key words lymphoma, non-Hodgkin; peripheral blood stem-cell transplantation, autologous; conditioning regimens

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是淋巴系统起源的,临床表现和预后都具有高度异质性恶性肿瘤,对复发或难治性侵袭性 NHL,大剂量化疗联合自体外周造血干细胞移植(APBSCT)是主要的挽救治疗手段;NHL 自体外周血干细胞移植移植总体安全性好,APBSCT 可以有效地延长患者缓解时间,部

分患者可获长期生存,其总的 5 年 DFS 可达 40%~50%^[1-5]。但对于高危的侵袭性 NHL 患者,由于其复发率高,预后差。我们对采用 BEAM 方案预处理联合 APBSCT 治疗 54 例侵袭性 NHL 患者进行回顾性分析,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

①诊断为侵袭性 NHL 患者(包括 3 级以上的滤泡性 NHL)。②复发或难治的侵袭性 NHL 或

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科(武汉,430030)

通信作者:张义成, E-mail: yczhang@tjh. tmmu. edu. cn

初治的高度侵袭性 NHL;高危因素包括诊断为 T 或 B 淋巴瘤母细胞性 NHL、NK/T 细胞淋巴瘤、转化的滤泡性 NHL 以及其他 III 期以上的侵袭性 NHL,包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤以及外周 T 细胞淋巴瘤伴纵隔大肿块或节外病变。③年龄 ≤ 65 岁,外周血白细胞 $>4.0 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$,血红蛋白 ≥ 100 g/L 者。

1.2 病例资料

2004-06—2011-10 在我院接受 APBSCT 的高危 NHL 患者 54 例,平均年龄 32(11~61)岁。所有患者均经病理组织学确诊,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤 28 例,外周 T 细胞淋巴瘤 9 例,间变 T 细胞淋巴瘤 5 例,T 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 5 例,滤泡性淋巴瘤(3 级以上或转化)4 例,B 淋巴瘤母细胞淋巴瘤 2 例,间变 B 细胞淋巴瘤 1 例。按 Ann-Arbor 分期,初诊时 IV 期的有 28 例,III 期的 19 例,II 期 6 例,I 期 1 例。NHL 患者移植前多采用 CHOP(R)或 CHOPE 方案为主的化疗,其中移植前达完全缓解(CR)者 31 例,未达 CR(含部分缓解、进展状态)23 例。移植前患者心电图,心脏彩超,肺功能,肝、肾功能检查均正常;肝炎病毒和巨细胞病毒(CMV)检查均阴性。

1.3 外周血干细胞的动员、采集及保存

1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤的患者采用 R—CHOPE 作为动员化疗,1 例滤泡性淋巴瘤和 1 例外周 T 细胞淋巴瘤使用 ESHAP 方案作为挽救化疗和动员化疗,其余患者均采用环磷酰胺(Cy)4 g/m² 联合依托泊苷(VP16)300~400 mg 作为动员化疗。化疗后密切监测患者血常规变化,当 WBC 降至最低点时使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)5~10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射,当外周血 CD34⁺ 细胞 >0.01 时,使用 Baxter CS-3000 plus 细胞分离机采集外周血干细胞 2~3 次,每次循环血量 10~15 L,采集到单个核细胞(MNC)(6.73 ± 2.28) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺ 细胞(5.58 ± 3.31) $\times 10^6/\text{kg}$ 。采集的干细胞悬液与细胞冷冻保护液(含 12%羟乙基淀粉和 10%二甲亚砜等体积混合(羟乙基淀粉和二甲亚砜的终浓度分别为 6%和 5%)),于-80℃低温冰箱冻存,预处理完毕后将解冻复温后回输给患者^[6]。

1.4 预处理方案

51 例患者采用经典 BEAM 方案^[7]:卡莫司汀(BCNU)300 mg $\cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 1$ d(-6 d),VP-16 200 mg $\cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4$ d(-5 ~ -2 d),阿糖胞苷(Ara-C)400 mg $\cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 4$ d(-5 ~ -2 d),马法兰(Mel)140 mg $\cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 1$ d(-1 d)。3 例外周 T 细胞淋巴瘤患者采用 CBV 方案。

1.5 支持治疗及并发症的预防

所有患者移植期间住无菌层流病房,常规锁骨下静脉插管。大量输液水化、碱化尿液、利尿和疏

乙磺酸钠预防出血性膀胱炎;使用脂质体前列腺素 E1 20 $\mu\text{g}/\text{d}$ 预防肝静脉闭塞病(VOD);无环鸟苷预防疱疹病毒感染;复方新诺明预防卡氏囊虫病;氟康唑预防真菌感染。输辐照后的红细胞悬液和机采血小板,维持血红蛋白 >70 g/L,血小板 $>20 \times 10^9/L$;于+5 d 开始使用 G-CSF 5~10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 皮下注射至白细胞植活。

1.6 统计学处理

对随访结果和临床资料应用 Prism3.0 软件进行数据处理。统计方法包括:所有生存率采用寿命表法,对各组生存率之间比较采用 Logrank 检验,生存率函数曲线采用 Kaplan-Meier 法;多因素分析采用 Cox 模型回归分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植后造血功能重建

1 例 B 淋巴瘤母细胞性淋巴瘤患者移植后未植活,3 个月后半相合异基因干细胞移植;另 1 例 61 岁外周 T 细胞淋巴瘤患者在预处理过程中发生上消化道出血,于移植后第 7 天出现肝功能衰竭,造血重建前死于多器官功能衰竭;其余患者均获得造血功能重建,外周血中性粒细胞绝对计数(ANC) $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间 10(8~25)d;血小板 $\geq 20 \times 10^9/L$ 的中位时间 15(6~36)d。

2.2 不良反应、移植相关并发症

54 例患者中有 24 例患者在造血重建过程中出现发热,其中血培养阳性 3 例(1 例为大肠杆菌,1 例为肺炎克雷伯杆菌,1 例为热带念珠菌);所有的患者经抗细菌或真菌治疗后得到控制。6 例患者发生 CMV 感染,其中 3 例为 CMV 血症,1 例 CMV 血症患者发展为 CMV 间质性肺炎并发肺部侵袭性真菌感染,在治疗过程中死于脑出血。5 例患者出现 I 级口腔黏膜炎;10 例患者出现胃肠道反应(I 级 7 例,II 级 3 例);3 例患者出现血性膀胱炎(I 级 2 例,II 级 1 例);2 例患者出现大便隐血弱阳性;1 例患者在预处理后出现严重的肝功能损害,移植后第 7 天死于多器官功能衰竭;所有患者均未发生 VOD。

2.3 疗效及随访

对移植后植活,且存活超过 1 个月的 51 例患者中定期检查血常规、骨髓象、肝肾功能、及影像学检查,然后评价疗效。随访截止 2011 年 10 月,随访时间为 6~102 个月,中位随访时间为 42.5 个月。51 例患者中目前有 34 例存活,最长生存时间已超过 8 年;移植失败的主要原因是原发疾病复发,有 17 例患者在移植后 1~45 个月后复发。患者总的中位生存时间为 35.7(2.0~100.0)个月,预期 3 年总生存率(OS)为 66.7%,3 年无病生存率(DFS)为 66.4%;预期 5 年 OS 62.5%,5 年 DFS 为 56.1%(图 1、2)。

在移植前处于 CR1 或经过挽救治疗达到 $\geq$ CR2 的 NHL 患者移植后的疗效要明显好于移植前未达缓解者的病例(部分缓解、未缓解、疾病进展);移植前 CR 患者的中位生存时间为 45(2~100)个月,而未达 CR 患者的中位生存时间仅为 13(3~80)个月;移植前达 CR 的患者与未达 CR 的患者预期 3 年 OS 分别为 86.6% 和 42.7%,5 年 OS 分别为 80.4% 和 38.7%(图 3, $P < 0.01$);移植前达 CR 的患者与未达 CR 的患者的 3 年 DFS 分别为 83.8% 和 38.7%,5 年 DFS 分别为 73.4% 和 28.5%(图 4, $P < 0.01$)。

利用 Cox 模型回归分析法,将患者的性别、年龄、NHL 分型、疾病分期、诊断到移植时间、回输的 CD34⁺ 细胞数、白细胞植活时间、血小板植活时间、+30 d 淋巴细胞计数等作为变量分析以上因素与侵袭性 NHL 患者 APBSCT 后的生存的关系,NHL 的疾病分期和血小板植活时间是两个独立的预后因素。

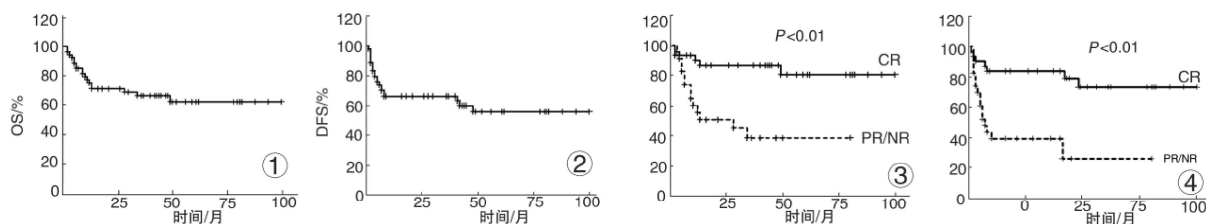
3 讨论

以放化疗为主的综合治疗是治疗侵袭性 NHL 的主要手段,对疗效较好的弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL),即使联合靶向治疗仍有约 50% 患者会复发;而对高危 DLBCL 或其他类型的病例则预后更差;对这些复发或者难治的患者,APBSCT 提供了新的挽救治疗手段,根据 CIBMTR 和 EBMT 的统计,从 20 世纪 90 年代末开始,每年约有 5 000 例 NHL 的患者进行了自体外周血干细胞移植,至今这个数字仍在增长中^[1-2]。大剂量化疗联合 APBSCT 能有效的延长患者 CR 的维持时间,部分患者可获得长期无病存活^[3]。PARMA 研究比较了 NHL 患者传统化疗方案后继续巩固化疗或自体移植后的无事件生存率(EFS)和 OS,结果提示行 APBSCT 的患者 5 年 EFS 和 OS 分别为 46% 和 53%,而继续巩固化疗患者的 5 年 EFS 和 OS 则为 12% 和 32%^[4-5]。Coral 研究比较了利妥昔单抗加 ICE 或 DHAP 方案治疗复发的 DLBCL 后行 APBSCT 的疗效,2 个方案的总体反应率(RR)、OS 和 EFS 均没有差别;但复发的时间,IPI 和以前

是否用过利妥昔单抗是重要的预后因素。由于原发病的复发仍然是 NHL 自体移植失败的主要原因,移植前经挽救化疗达 CR 者能明显减少 APBSCT 后复发,提高 APBSCT 的总体疗效^[7]。在本组 54 例接受 APBSCT 的 NHL 患者中,移植前达 CR 的患者与未达 CR 的患者 5 年 OS 分别为 80.4% 和 38.7%。对于高度侵袭性 NHL 患者,如淋巴瘤母细胞性淋巴瘤,NK/T 细胞性淋巴瘤,III、IV 期的 DLBCL 或外周 T 细胞淋巴瘤患者放化疗的疗效有限,在 CR 后一线行 APBSCT 可以减少复发,提高长期存活比例,改善预后;但对中、低危的 DLBCL,特别是在含有利妥昔单抗靶向治疗的年代 APBSCT 作为一线治疗的作用还有争议^[8-10]。

由于许多复发、难治的 NHL 患者都曾经接受过放射治疗,在大多数 APBSCT 前的预处理方案中都没有采用 TBI,为了提高患者的耐受性,减少治疗相关的死亡,减少复发,提高 APBSCT 的疗效,不同的预处理方案广泛应用于 NHL 的移植;以 BEAM 方案预处理的 APBSCT 治疗 NHL 具有更好的耐受性,移植相关病死率低,能够显著提高患者的无病生存^[11-14]。本组 54 例患者中有 51 例在 APBSCT 前采用 BEAM 预处理方案,虽有不同程度的不良反应发生,经治疗后均能治愈,无治疗相关的死亡;1 例未植活患者可能与回输的干祖细胞数量偏少有关;有 2 例治疗相关的死亡病例(肝衰竭和 CMV 肺炎)在移植前采用 CBV 方案预处理。虽然 BEAM 方案预处理的安全性好,NHL 特别是高危患者移植后的复发率仍然很高;如何将预处理方案进行改良,降低复发,提高长期生存是今后要探讨的问题。

APBSCT 虽然具有不受供者来源限制、无 GVHD 等并发症、移植相关病死率低、移植费用相对较低、受者年龄可适当放宽等优点^[15],但淋巴瘤的复发仍然是 APBSCT 失败的主要原因,因此选择恰当的患者,在恰当的时机行移植,在移植之前尽可能通过挽救治疗达到再次缓解,是减少复发提高长期生存的关键;必要时在预处理前后使用靶向治疗药物作为体内净化的措施并减少采集物中肿



CR:患者移植前处于缓解期;PR/NR:患者移植前未达到缓解。CR:患者移植前处于缓解期;PR/NR:患者移植前未达到缓解。

图 1 NHL 行 BEAM 方案预处理的 APBSCT 总生存;图 2 NHL 行 BEAM 方案预处理的 APBSCT 后无病生存;图 3 不同缓解期 NHL 行 BEAM 方案预处理移植后总生存;图 4 不同缓解期 NHL 行 BEAM 方案预处理移植后无病生存

瘤细胞的污染。对于年轻的高危的侵袭性 NHL, 特别是骨髓浸润、纵隔大肿块、中枢或睾丸浸润者由于极高的复发风险或者 APBSCT 后复发的病例, 如果有合适的供体, 异基因造血干细胞移植也是一个可以考虑的选择, 由于具有诱导移植抗淋巴瘤效应 (graft-versus-lymphoma, GVLYm)^[16], 移植后的淋巴瘤复发率相对偏低; 但由于异基因造血干细胞移植受到供者来源、移植抗宿主病 (GVHD) 和非复发致死率高等因素的限制, 在 NHL 治疗中的应用相对有限, 在选择挽救治疗方案时宜根据患者的年龄, 一般身体状况, 疾病的分型和分期, 供体来源等因素综合考虑^[17-19]。

参考文献

- [1] PASQUINI M. Part I-CIBMTR summary slides, 2005 [J]. CIBMTR News, 2006, 12: 5-8.
- [2] GRATWOHL A, BALDOMERO H, FRAUENDORFER K, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39: 71-87.
- [3] ROSENBERG S A. Autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1987, 316: 1541-1542.
- [4] PHILIP T, ARMITAGE J O, SPITZER G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1987, 316: 1493-1498.
- [5] PHILIP T, GUGLIELMI C, HAGENBEEK A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1995, 333: 1540-1545.
- [6] ZHANG D H, ZHANG L, XIAO Y, et al. Clinical observation of patients with hematological malignancies treated with hematopoietic stem cell transplantation [J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2004, 24: 345-349.
- [7] PRESS O W, LEONARD J P, COIFFIER B, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphomas [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2001: 221-237.
- [8] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 4184-490.
- [9] 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: 338-346.
- [10] HAIOUN C, LEPAGE E, GISSELBRECHT C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study [J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 3025-3030.
- [11] BETTICHER D C, MARTINELLI G, RADFORD J A, et al. Sequential high dose chemotherapy as initial treatment for aggressive sub-types of non Hodgkin lymphoma: results of the international randomized phase III trial (MISTRAL) [J]. Ann Oncol, 2006, 17: 1546-1552.
- [12] CORRADINI P, TARELLA C, ZALLIO F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation [J]. Leukemia, 2006, 20: 1533-1538.
- [13] PUIG N, DE LA RUBIA J, REMIGIA M J, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47: 1488-1494.
- [14] JO J C, KANG B W, JANG G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: Comparative analysis of efficacy and toxicity [J]. Ann Hematol, 2008, 87: 43-48.
- [15] BIERMAN P J, PHILLIPS G L. Role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma [J]. Cancer Treat Res, 2009, 144: 357-397.
- [16] BUTCHER B W, COLLINS R H. The graft-versus-lymphoma effect: clinical review and future opportunities [J]. Bone Marrow Transplant, 2005, 36: 1-17.
- [17] PALTIEL O, RUBINSTEIN C, OR R, et al. Factors associated with survival in patients with progressive disease following autologous transplant for lymphoma [J]. Bone Marrow Transplant, 2003, 31: 565-569.
- [18] DE LIMA M, VAN BESIEN K W, GIRALT S A, et al. Bone marrow transplantation after failure of autologous transplant for non-Hodgkin's lymphoma [J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 19: 121-127.
- [19] TSAI T, GOODMAN S, SAEZ R, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in patients who relapse after autologous transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 1997, 20: 859-863.

(收稿日期: 2012-02-01)