



**胡炯**，主任医师，教授，上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科造血干细胞移植病区主任。美国血液学会会员，美国血液学会髓系肿瘤学术委员会委员，中华医师协会血液学会委员，中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委。师从沈志祥教授获内科血液学硕士学位。1996年4—9月赴法国巴黎圣-路易(Saint-Louis)医院成人血液科进修成人白血病化疗以及骨髓移植。1996年10月—1997年3月获得香港大学胡应湘基金奖学金，赴香港大学医学院玛丽医院血液-肿瘤科骨髓移植中心专项进修骨髓移植。2000年3月，赴美国国立卫生研究院心、肺、血液研究所(NIH-NHLBI)，师从Cynthia Dunbar教授进行博士后研究，主攻造血干细胞移植生物学和生物芯片在白血病发病机制的研究，并接受了NIH-NHLB血液专科课程培训，于2003年12月回国。致力于白血病的临床和基础研究，临床专攻方向包括白血病特异诱导分化及靶向治疗研究，骨髓移植治疗白血病。曾获得2002—2003年度NIH优秀研究奖(FARE Award)。先后承担国家自然科学基金项目2项，上海市优秀青年医师项目1项，组织和承担多项多中心临床研究。在*Blood*、*Leukemia*、*PNAS*、*Biol BMT*、*Molecular Therapy*、*Human Gene Therapy*、*Hematology J*、*Current Opinions in Molecular Therapeutics*及*Int J Hematol*等国内外核心期刊上发表各类论文50余篇。

研究，并接受了NIH-NHLB血液专科课程培训，于2003年12月回国。致力于白血病的临床和基础研究，临床专攻方向包括白血病特异诱导分化及靶向治疗研究，骨髓移植治疗白血病。曾获得2002—2003年度NIH优秀研究奖(FARE Award)。先后承担国家自然科学基金项目2项，上海市优秀青年医师项目1项，组织和承担多项多中心临床研究。在*Blood*、*Leukemia*、*PNAS*、*Biol BMT*、*Molecular Therapy*、*Human Gene Therapy*、*Hematology J*、*Current Opinions in Molecular Therapeutics*及*Int J Hematol*等国内外核心期刊上发表各类论文50余篇。

## 复发/难治性淋巴瘤患者自体干细胞移植后巩固化疗的疗效分析

俞杨 樊星 王苓 唐暉 胡炯

上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科，上海 200025

**[摘要]** **背景与目的：**目前，大剂量化疗+自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, auto-HSCT)是部分复发/难治淋巴瘤的首选治疗方案，但其再次复发率仍较高。因此我院血液科骨髓移植病区尝试对自体干细胞移植治疗后高危复发的难治性患者进行巩固化疗，并对其临床疗效进行比较分析。**方法：**回顾性分析38例接受auto-HSCT治疗的复发/难治性淋巴瘤患者的临床资料。将auto-HSCT治疗后给予巩固化疗的19例患者作为治疗组，与仅接受auto-HSCT治疗的19例进行对照(对照组)。巩固化疗方案为Mini-BEAM或减低剂量CBV，每次化疗间隔2~3个月，共2个疗程。以auto-HSCT为随访起点，比较2组患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总体生存期(overall survival, OS)的差异。**结果：**治疗组及对照组中位随访时间分别为17.2和7.5个月。意向性分析显示2组中位PFS分别为24.7和7.8个月，治疗组明显优于对照组( $P=0.029$ )。OS呈现一定差异的趋势( $P=0.055$ )。完成治疗分析显示2组中位PFS分别为24.7和5.2个月，治疗组亦优于对照组( $P=0.01$ )。**结论：**针对高危恶性淋巴瘤患者，在自体移植基础上进一步予以巩固化疗，可延迟疾病复发、降低复发率，延长患者生存时间。

**[关键词]** 淋巴瘤；复发难治；自体干细胞移植；巩固化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.008

中图分类号: R733 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0761-04

**Efficacy of the consolidation chemotherapy after autologous stem cell transplantation in refractory/relapse lymphoma** YU Yang, FAN Xing, WANG Ling, TANG Wei, HU Jiong (Department of Hematology, Ruijin Hospital, Jiao Tong University, School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Correspondence to: HU Jiong E-mail: hujiong@medmail.com.cn

**[Abstract]** **Background and purpose:** High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation (auto-HSCT) is considered as the first line treatment for patients with relapse/refractory lymphoma after conventional chemotherapy. However, most of these patients still relapse the second time. The purpose of this study was to analyze the efficacy of the consolidation chemotherapy after autologous stem cell transplantation (HSCT) refractory/relapse lymphoma in high risk. **Methods:** A total of 38 patients with relapsed/refractory lymphoma including Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) were included, who were underwent auto-HSCT in our transplantation department from Jan. 2010 to Dec. 2013. In treatment group, 19 patients received 2 courses of consolidation chemotherapy after auto-HSCT every 2 to 3 months, with the regimen of mini-BEAM or modified mini-CBV. Another 19 patients had no chemotherapy after auto-HSCT as control group. **Results:** The median follow-up duration was 17.2 and 7.5 months in the treatment and control group respectively. The follow-up data demonstrated prolonged progression-free survival (PFS) in the treatment group than the control group [24.7 months vs 7.8 months,  $P=0.029$  under intend-to-treat analysis ITT; 24.7 months vs 5.2 months,  $P=0.01$  under per protocol analysis(pp)]. There is also a trend of improved overall survival (OS) in the treatment group ( $P=0.055$ , ITT). **Conclusion:** Consolidation chemotherapy after auto-HSCT for refractory/relapsed lymphoma patients delay the relapse and tend to improve the overall relapse rate

**[Key words]** Lymphoma; Refractory/relapse; Autologous stem cell transplantation; Consolidation chemotherapy

淋巴瘤是一组异质性极强的淋巴组织恶性肿瘤, 常规放化疗可使80%左右的霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)获得长期生存<sup>[1]</sup>, 而非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)特别是高危侵袭性NHL, 包括弥漫大B、套细胞淋巴瘤、成熟T细胞淋巴瘤等<sup>[2-4]</sup>, 常规治疗后仍有相当数量患者复发, 预后较差。针对复发/难治性淋巴瘤患者, 异体造血干细胞移植是公认的重要治疗手段, 但因适合供体少, 异体移植相关难度大, 限制了其在淋巴瘤治疗中的应用。因此, 大剂量化疗+自体造血干细胞移植(autoologous stem cell transplantation, auto-HSCT)仍是部分复发/难治淋巴瘤的首选治疗方案<sup>[1-4]</sup>, 尤其是第一次复发且对化疗敏感者, 但其再次复发率高, 对患者长期生存无明显疗效。近年来上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科骨髓移植病区尝试对auto-HSCT治疗后高危复发难治性患者进行巩固化疗, 本研究回顾了其中38例患者的临床资料, 就移植后巩固化疗的疗效进行分析。

## 1 资料和方法

### 1.1 患者资料

收集上海交通大学医学院附属瑞金医院骨髓移植病区2010年1月—2013年12月接受自体干细胞移植的复发/难治性淋巴瘤患者38例, 其中HL 10例、T细胞性NHL 22例及B细胞性NHL 6例。入选标准: ①年龄16~65岁; ②经过二线或以上方案挽救化疗达完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial release, PR)或疾病稳定状态(stable disease, SD)后行自体干细胞移植; ③接受auto-HSCT治疗时处于疾病进展期(progressive disease, PD)者均被排除。将19例auto-HSCT治疗后给予巩固化疗的患者作为治疗组, 其中位年龄29岁, 男性15例, 女性4例。以19例仅接受auto-HSCT治疗的患者作为对照(对照组), 其中位年龄38.5岁, 男性12例, 女性7例。2组患者资料见表1。

表 1 复发难治性淋巴瘤患者一般资料

Tab. 1 Clinical characteristics of patients with relapse/refractory lymphoma

Item	Treatment group	Control group	<i>P</i> value
Case	19	19	
Age/year (range)	29(18-58)	38.5(17-65)	0.28
Gender			
Male	15	12	
Female	4	7	
Diagnosis			0.40
HD	6	4	
T cell NHL	9	13	
B cell NHL	4	2	
The state before disease treated			0.36
CR	2	4	
PR	12	13	
SD	5	2	
Pretreatment			0.08
ICE	0	3	
BEAM	9	11	
CBV	10	5	
Allo-PBSCT*	1	2	
Consolidate chemotherapy			
The first course	18**	0	
The second course	13	0	

\*: Three patients accepted allo-PBSCT because of the progression of disease. \*\*: One patient's condition progressed before the consolidate chemotherapy.

### 1.2 治疗及方法

2组患者外周血干细胞动员方法均采用常规化疗(CTX 2~3 g/m<sup>2</sup> ± VP16 200 mg/m<sup>2</sup>, 第1天), G-CSF 10 μg/(kg·d)第5天起, 并监测外周血, CD34<sup>+</sup>细胞>20个/μL时进行采集。移植前患者接受预处理方案包括ICE、BEAM、CBV, 治疗组患者于移植2个月后进行巩固化疗, 巩固

化疗方案药物与预处理相同, 但剂量减低(mini-BEAM/CBV), 见表2, 每次化疗间隔2~3个月, 共2个疗程。对照组未进行任何巩固化疗。治疗后所有患者均获随访, 根据2007淋巴瘤国际工作组疗效评价修订标准进行评估, 分为CR、PR、SD、PD。总体生存期(overall survival, OS)为自体干细胞回输日至最后1次随访或死亡。无进展生存期(progression-free survival, PFS)为自体干细胞回输日至肿瘤复发或进展的时间。

表 2 治疗组自体移植后巩固化疗方案

Tab. 2 Consolidation regimen after auto-HSCT in treatment group

Chemotherapy regimen	Dose/mg · m <sup>2</sup>	Administration time
Mini-BEAM		
BCNU	60	D1
VP-16	75	D2-D5
Ara-C	100	D2-D5
Mel	30	D6
CBV		
VP-16	75	D1-D4
CTX	1 200	D2
BCNU	75	D5

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法, 2组间比较计数资料采用*t*检验, 计量资料采用χ<sup>2</sup>检验。意向性分析及完成治疗分析比较2组患者PFS和OS的差异。P<0.05为差异有统计学意义。

## 2 结 果

所有随访患者均获得造血重建恢复, 结果

表 3 治疗及对照组治疗疗效分析

Tab. 3 Analysis of the efficacy between the treatment and control groups

Item	Treatment group	Control group	<i>P</i> value
The median follow-up time/month	17.2(2.0-40)	7.5(2.5-60)	
ITT			
Patients( <i>n</i> )	19	19	
Disease progression( <i>n</i> )	9	15	
Median PFS/month	24.7	7.8	0.029
Death( <i>n</i> )	3	9	
Median OS/month	NR	17.6	0.055
PP			
Patients( <i>n</i> )	18	20	
Disease progression( <i>n</i> )	8	16	
Median PFS/month	24.7	5.2	0.01
Death( <i>n</i> )	3	9	
Median OS/month	NR	17.6	0.053

如表3所示, 治疗组及对照组中位随访时间分别为17.2和7.5个月。意向性分析显示治疗组中位PFS为24.7个月, 明显优于对照组(7.8个月,  $P=0.029$ )。2组患者中疾病进展者分别为9例及15例, 其中因疾病进展致死者分别为3例和9例, OS呈现一定差异的趋势( $P=0.055$ )。此外, 按照是否实际Auto-HSCT后巩固化疗对患者进行完成治疗分析, 其结果与意向分析一致, 2组中位PFS分别为24.7及5.2个月, 治疗组优于对照组( $P=0.01$ )。

### 3 讨 论

auto-HSCT安全性高, 移植相关死亡率低, 是目前复发及化疗敏感淋巴瘤患者首选的治疗手段。但对于复发/难治性淋巴瘤患者, 即使采用大剂量化疗和自体移植仍无法完全清除其体内残留的肿瘤细胞, 且缺乏移植抗肿瘤作用, 导致较高疾病复发率。因此, 为降低难治淋巴瘤自体移植后复发率, 对其采取进一步治疗至关重要。

本研究尝试对自体移植治疗后的淋巴瘤患者给予2个疗程巩固化疗, 使用的药物与预处理方案一致, 但采用减低剂量以使患者耐受(自体移植采用BEAM预处理, 巩固化疗方案mini-BEAM; 如移植预处理CBV, 巩固化疗为mini-CBV)。研究结果显示, 针对高危恶性淋巴瘤患者(诱导化疗未达CR, 复发/难治性淋巴瘤), 在自体移植基础上行进一步巩固化疗, 可延迟疾病复发时间, 呈现降低复发率和提高生存率的趋势, 但auto-HSCT后接受巩固化疗后, 仍有相当部分患者最终疾病复发或进展。

拥有HLA相合供者的淋巴瘤患者, 异基因造血干细胞移植是其可选择的治疗方法<sup>[5]</sup>, 但对于难治/复发者或已接受多次化疗的患者, 可能存在较强不良反应和较高的移植相关死亡率<sup>[6]</sup>。近年来减低剂量(RIC)allo-HSCT越来越多被用于治疗自体移植失败的淋巴瘤, 或可改善OS及PFS。本研究中3例患者在自体移植后复发基础上再次接受异基因造血干细胞移植, 均

获得较好近期疗效。而近来法国研究组采用自体造血干细胞移植序贯减低剂量异体造血干细胞移植治疗高危难治/复发淋巴瘤, 取得良好疗效<sup>[7]</sup>。自体移植后3个月内完成异体移植治疗。前瞻性研究入选的34例患者, 中位随访期46(8~108)个月, 5年OS和PFS率分别达到77%(61~93个月)和68%(51~85个月), 明显优于既往文献报告<sup>[8]</sup>。

因此, 对高危复发/难治性淋巴瘤患者, 自体移植治疗后进一步巩固治疗或许是改善预后的有效治疗手段, 序贯减低剂量异基因造血干细胞移植能获得较好的长期疗效, 对于缺乏供体无法进行异体移植患者, 进行2个疗程或以上的巩固化疗能一定程度上延缓疾病的进展, 提高生存率。但上述治疗策略仍需要大样本的前瞻性临床研究予以证实。

#### [参 考 文 献]

- [1] RAMCHANDREN R. Advances in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *Oncologist*, 2012, 17(3): 367-376.
- [2] FRIEDBERG J W. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [A]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2011: 498-505.
- [3] LE GOUILL S1, KRÖGER N, DHEDIN N, et al. Reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2695-703.
- [4] SHUSTOV A R, GOOLEY T A, SANDMAIER B M, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning in patients with T-cell and natural killer-cell lymphomas [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150(2): 170-178.
- [5] 郭智, 陈惠仁, 刘晓东, 等. 异基因造血干细胞移植治疗复发难治性淋巴瘤的临床研究 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2013, 22(7): 423-427.
- [6] SCHMITZ N, DREGER P, GLASS B, et al. Allogeneic transplantation in lymphoma: current status [J]. *Haematologica*, 2007, 92(11): 1533-1548.
- [7] CROCCHIOLO R, CASTAGNA L, FÜRST S, et al. Tandem autologous-allo-SCT is feasible in patients with high-risk relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(2): 249-252.
- [8] NADEMANEE A. Transplantation for non-Hodgkin lymphoma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2009, 2(4): 425-442.

(收稿日期: 2014-07-26)