

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.017

自体外周血造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的生存预后分析

曾 艳, 刘 瑜[△]

陆军军医大学第三附属医院血液科, 重庆 400042

摘要:目的 回顾性分析自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)治疗恶性淋巴瘤的临床相关指标,以及影响预后的因素。方法 收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在该院确诊的 31 例恶性淋巴瘤患者的临床资料进行回顾性分析,采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-Rank 法进行单因素分析患者预后。结果 31 例患者移植成功,无移植相关死亡;截至随访时间,移植后 3 年及 5 年总生存率分别为 85.1%和 78.5%,3 年及 5 年无进展生存率分别为 84.9%和 75.5%。单因素预后分析结果显示,年龄 ≥ 60 岁、IPI 评分 $> 2 \sim 5$ 分、肝脾肿大患者 3 年生存率明显低于年龄 < 60 岁、IPI 评分 $1 \sim 2$ 分,无肝脾肿大患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 恶性淋巴瘤患者行 APBSCT 安全有效,APBSCT 可改善患者长期生存率,而年龄、IPI 评分、肝脾肿大影响患者预后。

关键词:恶性淋巴瘤; 自体外周血造血干细胞移植; 生存分析; 预后

中图分类号:R733

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)09-1205-04

Prognosis of patients with malignant lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation

ZENG Yan, LIU Yu[△]

Department of Hematology, the Third Affiliated Hospital of Army

Medical University, Chongqing 400042, China

Abstract: Objective To investigate the clinical characteristics and effect factors of prognosis of the patients with malignant lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation (APBSCT). **Methods** Clinical data of 31 patients with malignant lymphoma who received APBSCT in the Third Affiliated Hospital of Army Medical University from January 2012 to December 2013 were analyzed retrospectively. Kaplan-Meier analysis, Log-Rank analysis were used to carry out all the calculation. **Results** A total of 31 cases were succeeded in transplantation and there was no transplantation-related death. The 3-year overall survival rate and 5-year overall survival rate were 85.1% and 78.5% respectively, the 3-year progression free survival rate and 5-year progression free survival rate were 84.9% and 75.5% respectively. Prognostic analysis showed the 3-years overall survival rate of patients aged ≥ 60 years old, with IPI score $> 2 - 5$, hepatosplenomegaly were lower than patients aged < 60 years old, with IPI score $1 - 2$, without hepatosplenomegaly. **Conclusion** APBSCT was safe and effective for patients with malignant lymphoma. It has important significance to improving therapeutic effects and long term survival of patients with lymphoma, the age, IPI score and hepatosplenomegaly effect the prognosis.

Key words: malignant lymphoma; autologous hematopoietic stem cell transplantation; survival analysis; prognosis

恶性淋巴瘤起源于淋巴结及淋巴组织,属于血液系统恶性肿瘤,约占恶性血液病的 50%。目前,针对淋巴瘤治疗方案包括化学治疗、局部放射治疗、自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)及细胞免疫治疗等。虽然常规化疗能改善部分初诊淋巴瘤患者预后,但是对于高危或复发难治淋巴瘤患者常规化疗效果不佳,而有研究报道大剂量化疗联合 APBSCT 能明显延长患者的生存时间,改善预后^[1]。现对陆军军医大学第三附属医院血液科近 5 年行 APBSCT 治疗恶性淋巴瘤患者的临床特征及生存预后因素等进行分

析,以期提高临床医师对 APBSCT 在治疗淋巴瘤中的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在本院确诊为恶性淋巴瘤,并在本院血液科行 APBSCT 的 31 例患者资料进行回顾性分析。所有研究对象均经过病理组织活检和(或)免疫组织化学染色检查证实,均符合世界卫生组织(WHO)2008 年关于淋巴瘤组织肿瘤分类诊断标准^[2]。31 例淋巴瘤患者中,男 22 例(70.97%),女 9 例(29.03%),男:女为 2.44:1.00; \geq

60 岁者 3 例(9.7%), <60 岁者 28 例(90.3%); 发病年龄为 8~64 岁, 发病中位年龄为 45 岁。

1.2 治疗入选标准 年龄小于 65 岁, 无严重的心、肝、肺、肾等器官功能障碍, 且能耐受大剂量化疗的淋巴瘤患者。

1.3 观察指标 (1)基本情况及临床特征:患者性别、年龄、B 症状、有无骨髓及淋巴结外器官受累、有无肝脾肿大等。(2)实验室指标:乳酸脱氢酶(LDH)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、Ki-67 值、乙型肝炎病毒(HBV)DNA、外周血干细胞总数、单个核细胞总数。(3)临床分期:所有患者均进行 CT 或 PET/CT 及骨髓穿刺检查, 根据 Ann Arbor 标准进行临床分期^[3]; 淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准(第 3 版)》^[4]。(4)生存预后指标:分析总生存率、无进展生存率及相关预后因素(性别、年龄、临床分期、B 症状、IPI 评分、LDH、 β_2 -MG、Ki-67 值、肝脾肿大、淋巴结外器官受累、骨髓浸润等)。

1.4 治疗方案

1.4.1 移植前常规化疗 所有患者在接受 APBSCT 前均至少行 4 次联合化疗, 化疗疗程数 4~16 次。霍奇金淋巴瘤(HL)采用 ABVD(吡柔吡星、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪)为主方案治疗。非霍奇金淋巴瘤(NHL)采用 CHOP(长春新碱、吡柔吡星、环磷酰胺、地塞米松)或 CHOPE(长春新碱、吡柔吡星、环磷酰胺、地塞米松、依托泊苷)为主方案联合化疗, 部分 CD20⁺ 的 B 细胞淋巴瘤患者加用利妥昔单抗治疗, 而 NK/T 细胞淋巴瘤则加入培门冬酶联合化疗。

1.4.2 自体外周血造血干细胞动员方案 所有患者接受 APBSCT 前均采用化疗联合重组人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员自体外周血造血干细胞, 化疗结束后观察白细胞, 待白细胞降至最低谷并开始回升时予以 G-CSF 5~10 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射, 若外周血白细胞大于 $4 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数大于 $50 \times 10^9/\text{L}$, 开始用血细胞分离机采集外周血造血干细胞, 持续 2~3 d, 每天采集 1 次。采集结束后将采集物予以羟乙基淀粉、人血清清蛋白按比例混合后冻存于 -80°C 冰箱内。具体动员方案:8 例患者采用 RCHOP 方案(利妥昔单抗、长春新碱、吡柔吡星、环磷酰胺、地塞米松), 20 例患者采用 CHOP 或 CHOPE 方案, 3 例患者采用 COP+Mit(长春新碱、环磷酰胺、地塞米松、米托蒽醌)方案。

1.4.3 预处理及干细胞回输 所有淋巴瘤患者接受 APBSCT 前均请各相关科室进行全面评估, 均采用 BEAC 方案(尼莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、环磷酰胺)预处理。预处理结束后休息 1 d, 于第 2 天回输干细胞, 同时观察患者血象变化及造血重建的时间。31 例患者动员后均采集足够的造血干细胞, 回输外周血干细胞细胞数 $3.2(0.63 \sim 38.00) \times 10^6/\text{kg}$; 回输的单

核细胞数为 $4.3(0.76 \sim 7.62) \times 10^8/\text{kg}$ 。31 例患者行 APBSCT 后造血重建时间:中性粒细胞恢复至 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的时间为 9(6~18)d; 血小板计数恢复至 $>20 \times 10^9/\text{L}$ 的时间为 12(8~22)d。

1.4.4 移植后巩固和维持治疗 接受 APBSCT 后 5 例患者予以白细胞介素-2 生物治疗及干扰素维持治疗, 5 例患者单用利妥昔单抗维持治疗。

1.5 疗效评价 疗效评价参照《血液病诊断及疗效标准》^[4]。患者每完成 3~4 个疗程正规化疗后进行 1 次疗效评估, 以后每治疗 3 个疗程后再次评估, 分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。

1.6 生存分析 总生存时间定义为患者开始行 APBSCT 至患者死亡或随访终止的时间间隔。无进展生存时间(PFS)定义为患者开始接受 APBSCT 至疾病进展、复发或死亡的时间间隔。

1.7 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。非正态分布计量资料以中位数或中位数(最小值~最大值)表示, 分析采用 Kaplan-Meier 法, 单因素生存分析比较采用 Log-Rank 法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本情况 31 例淋巴瘤患者中 HL 3 例(9.7%), NHL 28 例(90.3%), 其中 NHL 中 B 细胞淋巴瘤 17 例(60.7%), 外周 T 细胞淋巴瘤 6 例(21.4%), NK/T 细胞淋巴瘤 5 例(17.9%); 临床 I~II 期 4 例(12.9%), III~IV 期 27 例(87.1%); 有 B 症状者 20 例(64.5%)。

2.2 临床特征 31 例淋巴瘤患者中骨髓浸润 3 例(9.7%), 淋巴结外组织或器官受累 16 例(51.6%), 受累部位主要包括皮肤、胃肠道、骨骼、鼻腔、胰腺等。受累情况均经临床、骨髓穿刺、影像学(如 CT、磁共振、内窥镜)检查及病理活检结果证实。结合体格检查及影像学资料, 31 例淋巴瘤患者中肝脾肿大者 7 例(22.6%)。IPI 评分根据年龄、LDH、ECOG、临床分期、淋巴结外侵犯数 5 项指标计算。ECOG 评分 0~1 分 20 例(64.5%), >1~3 分 11 例(35.5%); IPI 评分 1~2 分 23 例(74.2%), >2~5 分 8 例(25.8%)。

2.3 实验室检查特点 LDH 升高者($\geq 250 \text{ U/L}$) 11 例(35.5%), 中位值为 492 IU/L; β_2 -MG 升高者($\geq 3 \text{ mg/L}$) 7 例(22.6%), 中位值为 3.8 mg/L。本组资料中有 HBV 感染者 7 例(22.6%)。所有患者病理标本均进行了 Ki-67 值测定, 为 50%(20%~90%), 其中 Ki-67 $\geq 80\%$ 者 4 例(12.9%)。

2.4 疗效评价 所有患者行 APBSCT 前达到 CR 者 12 例(38.7%), PR 者 19 例(61.3%)。

2.5 生存分析 所有患者均电话随访(从患者行 APBSCT 之日开始计算)至 2018 年 12 月, 随访时间为 48(3~81)个月, 3 年及 5 年总生存率分别为 85.1% 和 78.5%, 3 年及 5 年无进展生存率分别为

84.9%和 75.5%。总生存曲线见图 1。

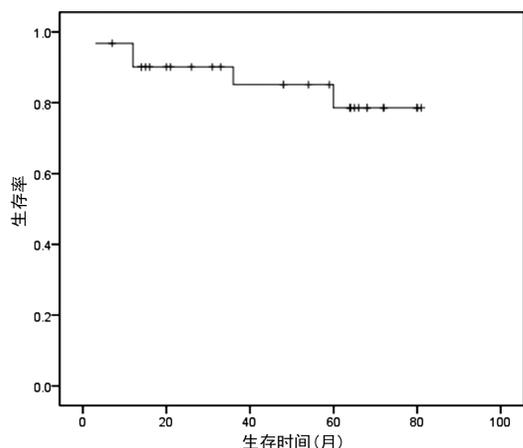


图 1 31 例行 APBSCT 治疗恶性淋巴瘤患者的总生存曲线

2.6 预后分析 对可能影响行 APBSCT 后恶性淋巴瘤患者预后的相关因素行单因素分析,结果显示:年龄 ≥ 60 岁、IPI 评分 $> 2 \sim 5$ 分、肝脾肿大患者 3 年生存率与年龄 < 60 岁、IPI 评分 1~2 分、无肝脾肿大患者比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);不同性别、B 症状、淋巴瘤类型、临床分期、移植前状态、移植后巩固治疗、骨髓浸润、淋巴结外器官受累、HBV 感染情况、LDH 水平、ECOG 评分、 β_2 -MG 水平、Ki-67 值患者间 3 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 影响行 APBSCT 后恶性淋巴瘤患者预后的单因素分析(%)

影响因素	n	3 年生存率	P
性别			0.674
男	22	83.7	
女	9	88.9	
年龄(岁)			0.012
≥ 60	3	66.7	
< 60	28	87.3	
淋巴瘤类型			0.394
HL	3	100.0	
NHL	28	83.1	
临床分期(期)			0.534
I~II	4	100.0	
III~IV	27	84.0	
LDH(U/L)			0.816
≥ 250	11	83.3	
< 250	20	84.4	
B 症状			0.069
无	11	100.0	
有	20	76.8	
IPI 评分(分)			0.023
1~2	23	89.5	
$> 2 \sim 5$	8	75.0	

续表 1 影响行 APBSCT 后恶性淋巴瘤患者预后的单因素分析(%)

影响因素	n	3 年生存率	P
ECOG 评分(分)			0.373
0~1	20	83.3	
$> 1 \sim 3$	11	76.1	
β_2 -MG(mg/L)			0.803
≥ 3	7	80.9	
< 3	24	75.5	
骨髓浸润			0.485
有	3	83.8	
无	28	100.0	
肝脾肿大			0.038
无	24	88.8	
有	7	71.4	
淋巴结外器官受累			0.483
无	15	93.3	
有	16	76.2	
移植前状态			0.075
PR	19	76.0	
CR	12	100.0	
移植后巩固治疗			0.424
有	10	88.9	
无	21	81.4	
HBV 感染			0.706
无	24	85.7	
有	7	84.4	
Ki-67 值(%)			0.662
≥ 80	4	75	
< 80	27	86.7	

3 讨论

按照 WHO 分类,淋巴瘤可以分为 HL 和 NHL 两大类,大多数 HL 对化疗敏感,预后良好。针对初诊 HL,美国国家综合癌症网络(NCCN)推荐使用 ABVD 方案化疗,APBSCT 则被推荐用于复发或难治性 HL。有研究报道 APBSCT 治疗复发或难治性 HL 可使患者 10 年无病生存率达到 80%^[5]。本研究 3 例 HL 患者移植前均使用 ABVD 方案作为首选治疗方案,经过多次联合治疗后评估疗效未达到 CR,行 APBSCT 治疗后仅 1 例患者在移植 4 年后复发,与相关文献报道结果相似^[6-7]。

NHL 发病率较 HL 高,种类繁多,异质性强,治疗方案尚不统一,预后也各不相同,但 APBSCT 支持下的大剂量化疗比普通化疗能明显改善患者预后。有研究显示,高危难治的侵袭性 NHL 患者在接受常规化疗后行 APBSCT 治疗与未行 APBSCT 患者 2 年总生存率分别为 74%和 71%,差异无统计学意义($P = 0.16$),但接受常规化疗后行 APBSCT 治疗患者 2 年无进展生存率达 69%,明显高于未行 APBSCT 患者的 56%($P = 0.005$),故 APBSCT 被推荐为复发难治性和(或)高侵袭性 NHL 的一线治疗方案^[8-9]。本

研究中 31 例患者 3 年及 5 年总生存率分别为 85.1% 和 78.5%, 3 年及 5 年无进展生存率分别为 84.9% 和 75.5%, 与文献[7]报道类似。总之, APBSCT 可使恶性淋巴瘤患者尤其是高侵袭性淋巴瘤患者长期生存获益, 其长期疗效值得肯定, 但本研究样本量较少, 且是单中心回顾性研究, 需进一步加大样本量进行多中心前瞻性研究证明。

在预后方面, 文献[10-11]报道多种因素可影响 APBSCT 治疗恶性淋巴瘤患者的生存状态, 年龄 ≥ 60 岁、IPI 评分 $> 2 \sim 5$ 分、肝脾肿大患者 3 年生存率与年龄 < 60 岁、IPI 评分 $1 \sim 2$ 分、无肝脾肿大患者比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 不同性别、B 症状、淋巴瘤类型、临床分期、移植前状态、移植后巩固治疗、骨髓浸润、淋巴结外器官受累、HBV 感染情况、LDH 水平、ECOG 评分、 β_2 -MG 水平、Ki-67 值患者间 3 年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。其中 IPI 评分、Ki-67 值水平对于判断淋巴瘤患者预后已经得到公认。Ki-67 值能反映恶性肿瘤细胞的增殖活性, 是判断恶性肿瘤侵袭及患者预后的有效指标, Ki-67 值越高提示预后越差, 美国西南肿瘤协作组早已将 Ki-67 值作为判断淋巴瘤预后的重要参数及预测肿瘤临床进展的重要指标, 但其临界值的判定目前尚无定论^[12-13]。有研究报道 Ki-67 $\geq 80\%$ 可影响年轻高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的预后^[14], 但本研究以 80% 作为临界值分析, 未发现其对恶性淋巴瘤预后的影响, 可能与病例数较少、恶性淋巴瘤包括不同亚型等有关。

利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 CD20 的单克隆抗体, 可以清除 CD20⁺ 的肿瘤细胞, 同时不损伤造血干细胞, 因此利妥昔单抗在临床上被广泛应用于 CD20⁺ 的 B 细胞淋巴瘤患者治疗。由于利妥昔单抗可抑制体液免疫, 增加患者感染概率, 故利妥昔单抗应用于行 APBSCT 治疗后的淋巴瘤患者的巩固维持治疗存在争议^[15]。本研究仅 5 例患者行 APBSCT 后予以利妥昔单抗维持治疗, 至今 5 例患者仍长期生存, 但对于利妥昔单抗在 APBSCT 后维持治疗 B 细胞淋巴瘤的疗效及安全性, 仍需进一步加大样本量研究证实。

综上所述, 大剂量化疗联合 APBSCT 对具有高危因素的恶性淋巴瘤患者可延长无病进展生存, 提高生活质量, 且移植相关病死率较低, 是一种安全、有效的治疗恶性淋巴瘤的方法。APBSCT 在恶性淋巴瘤各亚型中的有效性、移植时机、预后相关因素等仍需进一步研究。

参考文献

[1] 陈如寿, 李日彩, 陈琬, 等. 造血干细胞移植治疗恶性淋巴

瘤的临床疗效[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(14): 99-102.

- [2] CAMPO E, SWERDLOW S H, HARRIS N L, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical application [J]. Blood, 2011, 117(19): 5019-5032.
- [3] LISTER T A, CROWTHER D, SUTCLIFFE S B, et al. A committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: cotswolds meeting [J]. J Clin Oncol, 1989, 7: 1630-1636.
- [4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 110-114.
- [5] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 56-61.
- [6] EICHENAUER D A, ENGERT A, DREYLING M H. Slyphoma; ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2011, 22(6): 55-58.
- [7] 蒲欣, 陈洁平. 自体造血干细胞移植治疗高危难治淋巴瘤生存分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(12): 1620-1623.
- [8] STIFF P J, UNGER J M, COOK J R, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 2013, 369(18): 1681-1690.
- [9] NITSU N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas [J]. Int J Hematol, 2011, 92(2): 231-237.
- [10] WILLIAM B M, LOBERIZA F R, WHALEN V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013, 13(4): 417-423.
- [11] SHIN H, LEE W S, LEE H S, et al. Busulfan-containing conditioning regimens are optimal preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(11): 2490-2496.
- [12] 李佳, 胡荣, 廖爱军, 等. 非霍奇金淋巴瘤中增殖指数 Ki-67 及其临床价值 [J]. 中国实验血液学杂志, 2011, 19(4): 935-939.
- [13] MILLER T P, GROGAN T M, DAHLBERG S, et al. Prognostic significance of the ki-67-associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a prospective southwest oncology group trial [J]. Blood, 1994, 83(6): 1460-1466.
- [14] 杨萍, 景红梅, 赵伟, 等. 年轻高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征及疗效分析 [J]. 中华医学杂志, 2017, 32(97): 2485-2490.
- [15] LANINI S, MOLLOY A C, FINE P E, et al. Risk of infection in patients with lymphoma receiving rituximab: systematic review and meta-analysis [J]. BMC Med, 2011, 9: 36.