DOI:10.16016/j.1000-5404.201708193

自体造血干细胞移植治疗复发、难治性经典型霍奇金淋巴瘤的疗效观察

向茜茜,刘 耀,高 力,李佳丽,孔佩艳,刘 红,高 蕾,张 诚,文 钦,彭贤贵,孙爱华,张 曦
(400037 重庆,第三军医大学新桥医院全军血液病中心)

[摘要] **目的** 评价自体外周血造血干细胞移植对复发、难治性的经典型霍奇金淋巴瘤治疗疗效,并探讨临床预后因素。**方法** 对本中心 2000 - 2013 年所有复发、难治性经典型霍奇金淋巴瘤 97 例患者进行回顾性分析,随访至少 12 个月。按治疗方法分为自体造血干细胞移植组(n = 52)和未移植继续放化疗组(n = 45)。分析两组患者的临床特征及疗效,Kaplan-Meier 法行生存分析,COX 逐步回归进行多因素预后分析。**结果** 移植组出现Ⅳ级骨髓抑制、消化道反应及粒细胞缺乏伴发热的发生率明显高于未移植组(P < 0.05),其余并发症的发生率差异无统计学意义(P > 0.05)。中位随访 56(12 ~ 158)个月,移植组死亡 6 例,病死率 11.5%,3 年无进展生存率(progression-free survival, PFS)为(78.6 ± 6.20)%,总生存率(overall survival, OS)为(85.9 ± 5.5)%;未移植组死亡21 例,病死率 46.6%,3 年 PFS 为(43.1 ± 7.60)%,OS 为(54.1 ± 8.1)%。移植组 3 年 OS 及 PFS 均明显优于未移植组(P < 0.05)。移植前行正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)检查,PET 阴性评判为 CR 的患者,其 PFS 明显优于 PET 阳性的患者(P = 0.021),而对于 OS 差异无统计学意义(P = 0.077)。COX 多因素分析显示,未采用 ASCT、LDH 值高于正常、有骨髓侵犯是影响 PFS 的危险因素;而未采用 ASCT、LDH 值高于正常、国际预后评分≥3 以及有骨髓侵犯是影响 OS 的危险因素。**结论** 自体造血干细胞移植在治疗复发、难治性霍奇金淋巴瘤的疗效肯定,其安全性较好,在我国可作为复发、难治性经典型霍奇金淋巴瘤有效的治疗方案。

[关键词] 自体造血干细胞移植;难治复发;霍奇金淋巴瘤;疗效
[中图法分类号] R181.32; R617; R733.1 [文献标志码] A

Efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation in treatment of relapsed and/or refractory classical Hodgkin lymphoma

XIANG Xixi, LIU Yao, GAO Li, LI Jiali, KONG Peiyan, LIU Hong, GAO Lei, ZHANG Cheng, WEN Qin, PENG Xiangui, SUN Aihua, ZHANG Xi (Center of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Objective To determine the therapeutic effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) in treatment of relapsed and/or refractory classical Hodgkin lymphoma (RR-CHL), and investigate the prognostic factors. Methods Clinical data of 97 RR-CHL patients treated in our center from January 2000 to December 2013 who were followed up for at least 12 months, were collected and retrospectively in this study. According to their treatment methods, they were divided into ASCT group (n = 52) and non-transplantation group (n = 45, undergoing chemotherapy). The clinical characteristics and efficacies of the treatments were analyzed between the 2 groups. Kaplan-Meier survival analysis and COX regression model were used respectively for their survive and prognostic factors. Results The incidences of fever, neutropenia, severe bone marrow suppression, and gastrointestinal adverse reactions were obviously higher in the ASCT group than the non-transplantation group (P < 0.05), but no such difference was seen in those of other complications (P > 0.05). In the median follow-up period of 56 (12 ~ 158) months, 6 cases

[基金项目] 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项(CSTC2016shms-ztzx10003);全军后勤科研"十二五"计划重大项目(AWS14C014)
[通信作者] 张 曦,电话:(023)68755609,E-mail: zhangxxi@sina.com
[优先出版] http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20170509.2052.003.html

from the ASCT group died, with a mortality of 11.5%, and the 3-year progression-free survival (PFS) was (78.6 ± 6.20)%, and over survival (OS) was (85.9 ± 5.5)%. And in the non-transplantation group, 21 patients (46.6%) died, the 3-year PFS was (43.1 ± 7.60)%, and the OS was (54.1 ± 8.1)%. The 3-year OS and PFS in the ASCT group were obviously better than those in the non-transplantation group ($P < 0.05$). For the patients with negative results of pre-transplantation Positron emission tomography (PET) and evaluated as complete remission (CR), they had better PFS than those with positive results of PET ($P = 0.021$), but had no significant OS difference ($P = 0.077$). Multivariate regression analysis showed that the main risk factors of PFS were non-adopt ASCT, LDH value higher than normal, and bone marrow involvement. The main risk factors of OS were non-adopt ASCT, LDH value higher than normal, international prognostic score (IPS) ≥3 and bone marrow involvement. **Conclusion** ASCT is safe and effective in the treatment of RR-CHL. It should be recommended as one of effective treatment of RR-CHL in clinical practice.

[**Key words**] autologous hematopoietic stem cell transplantation; relapsed and/or refractory; Hodgkin lymphoma; efficacy

Supported by the Special Project of Science and Technology Innovation for Social Undertakings and Livelihood Guarantee of Chongqing (CSTC2016shms-ztzx10003) and the Major Project of the "Twelfth Five-year Plan" of Logistic Scientific Research of PLA (AWS14C014). Corresponding author: ZHANG Xi, Tel: 86-23-68755609, E-mail: zhangxxi@sina.com

霍奇金淋巴瘤是来源于淋巴系统的恶性肿瘤,是目前治愈率较高的恶性肿瘤,采用化疗或化疗联合局部放疗可以使约80%的经典型霍奇金淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma, CHL)患者取得病情的长期缓解甚至治愈[1]。近几年来,ABVD(表柔吡星+达卡巴嗪+长春新碱+博来霉素)、Standford V(阿霉素、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素和强的松)、递增剂量BEACOPP(环磷酰胺+长春新碱+依托泊苷+表柔吡星+甲基卞肼+博来霉素+泼尼松)等方案已在临床治疗CHL中取得了较好的效果。但仍有10%的Ⅰ~Ⅱ期良好病变,30%的Ⅰ~Ⅱ期不良病变及Ⅲ~Ⅳ期病变的CHL经标准一线方案治疗后不能达完全缓解(complete response, CR),或CR后出现复发[2]。目前对于复发、难治性霍奇金淋巴瘤(relapsed and/or refractory classical Hodgkin lymphoma, RR-CHL)的治疗仍是临床治疗中的一个巨大挑战[3]。前期研究表明,尝试大剂量解救化疗后序贯自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT),可成为RR-CHL的治疗选择,ASCT对RR-CHL的治疗上取得了进一步的效果[4]。我中心在2000-2013年,对部分RR-CHL患者实施了解救化疗后序贯ASCT,现对其疗效、安全性等报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集我中心2000-2013年经组织病理活检诊断为CHL的住院患者。部分患者为治疗缓解后在原部位或(和)新部位出现病灶,经重新取组织病理活检,排除继发的第2肿瘤,确定为原有CHL复发。2009年后开始引入了Deauville标准[5-6]评价疗效。根据此标准,3~4疗程ABVD方案化疗后行正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)检查,对于Deauville评分4或5的患者,一部分患者给予受累野放疗,一部分患者给予二线方案治疗后,再行PET检查评判,对于PET仍未转阴的患者确定为难治性病例。RR-CHL病例共计97例,其中52例患者接受了ASCT;而其余45例患者拒绝接受ASCT治疗,未行移植而继续采用化疗或化疗联合放疗治疗。所有患者均对病情有充分的知情,并签署了相关的医疗知情文书。本研究经中国注册临床试验伦理审查委员会批准,注册号为ChiCTR-ONC-16009027。

接受ASCT的52例患者中,男性35例,女性17例,中位年龄29(8~63)岁,其中≥40岁的有10例;按WHO对CHL病理亚型分类,其中富含淋巴细胞型(lymphocyte-rich, LRCHL)8例,结节硬化型(nodular sclerosis, NSCHL)19例,混合细胞型(mixed cell ularity, MCCHL)23例,少淋巴细胞型(lymphocyte-depletion, LDCHL)2例;完善PET或胸腹部CT、骨髓形态学及骨髓活检、肝肾功能、心功能、β_2微球蛋白、血乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等检查,Ann Arbor分期在Ⅰ~Ⅱ期的有19例,Ⅲ~Ⅳ期有33例;有24例患者伴有B症状;国际预后评分(international prognostic score, IPS)≥3分的有31例;LDH高于正常值的有19例;病变部位为巨大肿块的有9例;伴有结外浸润的有16例;淋巴结受累≥3处的有21例;有8例患者出现骨髓侵犯;伴红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)≥50 mm/h有18例;伴有高血压、冠心病、糖尿病、COPD等慢性基础疾病的患者有

18 例;体力状况评分(eastern cooperative oncology group, ECOG)评分≥3 分的 17 例。

未行自体造血干细胞移植的 45 例患者中,男性 32 例,女性 13 例,中位年龄 34(4~69)岁,其中≥40 岁的有 20 例;LRCHL 6 例,NSCHL 15 例,MCCHL 12 例,LDCHL 2 例;分期在Ⅰ~Ⅱ期的有 12 例,Ⅲ~Ⅳ期有 33 例;有 17 例患者伴有 B 症状;IPS≥3 分的有 23 例;LDH 高于正常值的有 18 例;病变部位为巨大肿块的有 7 例;伴有结外浸润的有 8 例;淋巴结受累≥3 处的有 10 例;有 3 例患者出现骨髓侵犯;伴 ESR≥50 mm/h 有 17 例;伴有慢性基础疾病的患者有 10 例;ECOG 评分≥3 分的 21 例。44 例患者平均给予了 7.8(4~14)个疗程的化疗,有 32 例患者在治疗期间使用二线化疗方案,有 13 例患者未使用。

1.2 造血干细胞移植前治疗

接受 ASCT 的 52 例患者移植前给予 4~11 个疗程的化疗。有 32 例患者在治疗期间对 ABVD 方案治疗效果较差,使用了 NCCN 霍奇金淋巴瘤治疗指南推荐的二线化疗方案,如 DHAP、ESHAP、GVD、ICE、MINE 等方案。有 20 例患者未使用二线治疗方案。经中大剂量的解救化疗后,移植前复查增强 CT 或 PET 检查,评判疗效达 CR 的有 16 例,部分缓解(partial response, PR)的有 27 例,未缓解或病情进展的有 9 例。其中 8 例发生骨髓侵犯的患者,干细胞动员前复查骨髓形态学及骨髓活检、流式 MRD 检测,均未发现淋巴瘤细胞。

1.3 造血干细胞动员

52 例患者均采用 MOED(米托蒽醌:6 mg/m^2×3 d;长春地辛:1.4 mg/m^2×1 d;依托泊苷:100 mg/m^2×3 d;地塞米松:10~15 mg×5 d)方案动员。当白细胞降至最低点后开始回升时(WBC>1×10^9/L)给予重组人粒细胞刺激因子(G-CSF) 5~10 μg/kg/d 动员干细胞,动员 4 天后开始采集外周血造血干细胞。最低采集目标为 2×10^{6}个 CD34$^+$细胞/kg。

1.4 预处理方案及植入评判指标

本研究自体造血干细胞移植预处理方案均采用 CEAC(洛莫司汀:200 mg/m^2×1d;环磷酰胺:1 g/m^2×4 d;阿糖胞苷:1~2 g/m^2×4 d;依托泊苷:100 mg/m^2×4 d)。预处理结束 24 h 后回输自体外周血造血干细胞。以连续 3 次血常规外周血中性粒细胞>0.5×10^9/L,未输注血小板情况下,血小板>20×10^9/L 为造血功能重建。

1.5 ASCT 主要并发症的防治

我中心对 ASCT 并发症的防治方面已建立了较为系统的方案,中心其他的 ASCT 临床研究并发症的防治也取得了较好的成果[7]。移植前 1 周开始予氟康唑胶囊、复方磺胺甲噁唑片(SMZco)、诺氟沙星胶囊三联口服肠道清洁及预防感染,静脉丙种球蛋白 0.4 g/kg 每周输注 1 次。移植后如出现发热,寻找感染灶,予广谱抗生素抗感染治疗;如出现(或疑似)真菌感染,给予广谱抗真菌药物治疗。自预处理开始予阿昔洛韦预防巨细胞病毒感染,一旦监测到 CMV-DNA 拷贝数增高和(或)出现 CMV 感染相关临床症状时,予以更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒治疗。给予低分子肝素钙、前列地尔预防肝静脉闭塞病(VOD)。移植过程中给予水化、碱化尿液,使每日尿量>2 000 mL,尿 pH 值维持在 7 左右,保护肾功能和预防出血性膀胱炎。骨髓抑制期给予成分血输注,及移植期间常规给予肝脏、心脏功能的保护,以及适当静脉营养等对症支持治疗。

1.6 ASCT 后的治疗

移植组其中 20 例患者分别为病初有巨大肿块、移植前原有肿块增大或病情进展出现新肿块,移植后给予受累野的放疗。有 33 例患者移植后接受了 1~5 个疗程减低剂量的化疗,以清除残留病及预防复发。

本研究 ASCT 治疗组 1 例患者移植 1 年后复发,给予 brentuximab vedotin 解救治疗 1 个疗程后,经 PET 检查评判疗效为 CR,因其寻找合适的供体时间较长,未能找到 HLA 全相合的供者,序贯再予 12 个疗程 brentuximab vedotin 治疗后,行父供子 HLA 5/10 相合造血干细胞移植,目前移植后 21 个月,定期复查 PET 评判为 CR,无病存活。

1.7 统计学方法

采用 IBM SPSS Statistics 23.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 或者 M(上下四分位数)表示;两组间基线资料及并发症情况比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法、独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;采用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析,Logrank 方法得到组间比较的 P 值;采用 COX 逐步回归分析方法进行预后影响因素分析,进入标准设置为 0.05,排除标准设置为 0.1,逐步回归方法采用 Forward wald 法;检验水准:$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 研究对象一般资料比较

本研究 97 例患者的基线资料如性别、CHL 的病理类型、分期、IPS 评分、ECOG 评分、LDH 增高程度、ESR 增高程度、淋巴结受累范围、是否有 B 症状、是否合并慢性病、是否伴有巨大包块、是否使用二线化疗方案、是否有结外浸润、是否有骨髓侵犯均无统计学差异($P>0.05$),详见表 1。

表1 两组霍奇金淋巴瘤患者基线资料比较(例)

组别	n	性别		年龄		病理类型				分期		B症状		伴有慢性病		二线方案	
		男	女	<40岁	>40岁	LRCHL	NSCHL	LRCHL	LDCHL	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	有	无	有	无	使用	未用
ASCT组	52	35	17	42	10	8	19	23	2	19	33	24	28	18	34	32	20
未移植组	45	32	13	25	20	16	15	12	2	12	33	17	28	10	35	32	13
统计量		0.163		7.179		6.160				1.081		0.694		0.405		0.985	
P		0.686		0.007		0.093				0.298		0.405		0.179		0.321	

组别	LDH值		巨大包块		结外浸润		淋巴结受累		骨髓侵犯		IPS评分		ECOG评分		ESR值	
	正常范围	高于正常	有	无	有	无	≥3处	<3处	有	无	<3	≥3	0~2	≥3	≥50 mm/h	<50 mm/h
ASCT组	33	19	9	43	16	36	21	31	8	44	21	31	35	17	18	34
未移植组	27	18	7	38	8	37	10	35	3	42	22	23	24	21	17	28
统计量	0.123		0.054		2.187		3.66		1.824		0.707		1.977		0.105	
P	0.726		0.817		0.139		0.056		0.177		0.4		0.16		0.746	

表2 两组霍奇金淋巴瘤患者主要并发症分析[例(%)]

组别	n	消化道反应	口腔溃疡	肺部感染	败血症	病毒感染	肛周感染
ASCT组	52	51(98.07)	9(17.30)	2(3.84)	5(9.61)	2(3.84)	3(5.76)
未移植组	45	34(75.55)[a]	12(26.66)	4(8.88)	4(8.88)	6(13.33)	2(4.44)

组别	粒缺伴发热	肝功损害	第二肿瘤	Ⅳ级骨髓抑制	发生感染	有出血症状
ASCT组	12(23.07)	2(3.84)	2(4.44)	52(100.00)	12(23.07)	13(25.00)
未移植组	2(4.44)[a]	2(4.44)	2(4.44)	28(62.22)[a]	14(31.11)	11(24.44)

a: $P<0.01$,与ASCT组比较

2.2 移植组造血干细胞采集数量及造血重建时间

ASCT组的52例患者采集物中外周血单个核细胞数:$(8.21\pm2.57)\times10^8$/kg,$CD34^+$细胞数:$(7.71\pm5.76)\times10^6$/kg。所有患者自体移植后造血功能均得到重建,中性粒细胞$>0.5\times10^9$/L的中位时间11(移植后7~14)d,血小板恢复至20×10^9/L的中位时间12(移植后8~22)d。

2.3 两组患者发生并发症的比较

两组患者相比较,ASCT组出现Ⅳ级骨髓抑制、消化道反应及粒细胞缺乏伴发热的发生率明显高于未移植组($P<0.05$),但两组患者出现感染及出血症状的发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。ASCT组患者没有因出现并发症而中断治疗;未移植组治疗过程中出现1例心脏不良事件及1例肺纤维化而中断治疗,分别在12个月后与8个月后出现本病复发。未移植组治疗期间出现1例消化道大出血,经积极抢救后存活。远期出现第2肿瘤的发生率ASCT组有3.84%,其中1例患者在ASCT治疗5年后出现急性髓系白血病,1例ASCT治疗2年后出现非霍奇金淋巴瘤。未移植组第2肿瘤发生率为4.44%,1例患者治疗结束9年后出现弥漫大B细胞淋巴瘤,1例治疗9年3个月后出现肺腺癌。并发症的发生情况详见表2。

2.4 两组患者临床疗效比较

移植组患者从移植后,未移植组患者从第4个疗程化疗结束后,观察两组患者无进展生存率(progression-free survival, PFS)及总生存率(overall survival, OS)时间。随访至2016年12月,中位随访56(12~158)个月,ASCT组疾病复发及进展10例,中位生存时间及中位复发时间未得到;死亡6例,病死率11.5%,未出现移植相关死亡病例;3年PFS为(78.6±6.20)%,OS为(85.9±5.5)%。未移植组疾病复发27例,中位生存时间:114.00(51.55~176.45)个月,中位复发时间:36.00(12.179~59.821)个月,死亡21例,病死率46.6%;3年PFS为(43.1±7.60)%,OS为(54.1±8.1)%。ASCT组OS及PFS均明显优于未移植组($P<0.05$)。两组患者生存分析见图1。

本研究中ASCT前均给予疗效评判,早期部分患者行增强CT检查评判疗效,我中心从2009年开始引入PET检查评估治疗缓解状态。在ASCT组中,16例患者移植前PET检查阴性评判为CR,另外36例患者PET有阳性结果评判疗效未达CR。PET阴性的患者3年OS为100%,PFS为100%;PET有阳性结果的患者3年OS为(78.9±8.0)%,PFS为(68.6±8.6)%。其两部分患者的生存分析见图2。从生存分析来看,移植前PET阴性评判为CR的患者,其PFS明显优于PET有阳性结果的患者($P=0.021$),而对于OS差异无统计学意义($P=0.077$)。

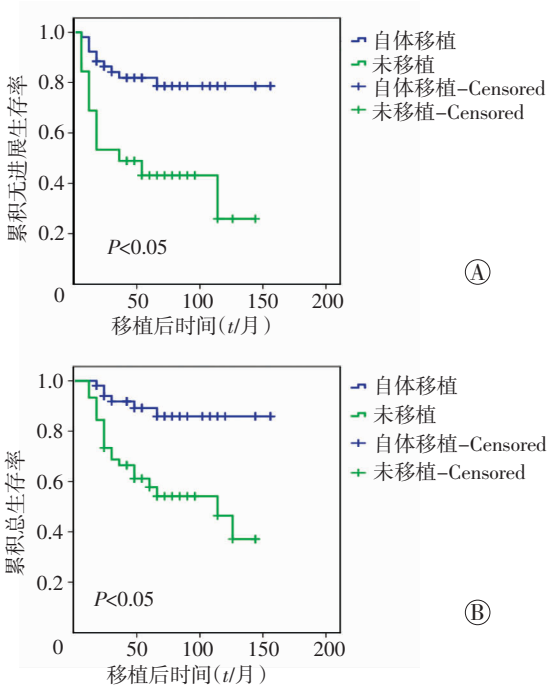

图1 RR-CHL 两组患者的无进展生存曲线(A)和总生存曲线(B)分析

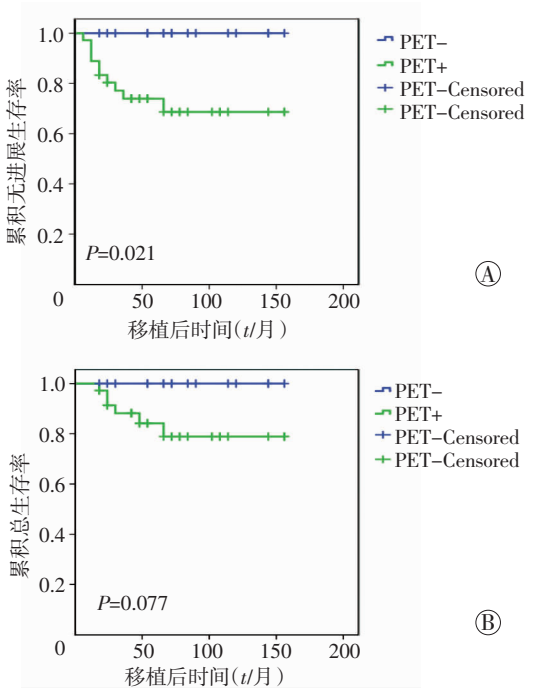

图2 移植前 PET 检查两种结果的患者无进展生存曲线(A)和总生存曲线(B)分析

2.5 两组患者预后分析

对 97 例 RR-CHL 患者采用 COX 逐步回归分析方法,对本研究的预后因素进行分析。我们发现性别、年龄、CHL 的病理类型、分期、合并 B 症状、合并慢性病、有巨大包块、有结外浸润、二线化疗方案治疗、ESR 增高、ECOG 评分这些预后因素在 OS 和 PFS 差异无统计学意义($P>0.05$)。通过 COX 回归分析结果显示:未采用 ASCT($P<0.001$)、LDH 值高于正常($P=0.014$)、有骨髓侵犯($P=0.001$)是影响 PFS 的危险因素;而未采用 ASCT($P<0.001$)、IPS 评分≥3 分($P=0.014$)、LDH 值高于正常($P=0.020$)、有骨髓侵犯($P=0.026$)是影响 OS 的危险因素。结果见表 3、4。

表 3 97 例 RR-CHL 患者 PFS 的影响因素分析

	自变量	*P*	EXP(*B*)	95% *CI*
未采用 ASCT	0.000	4.401	2.082 ~	9.306
LDH 值高于正常	0.014	2.283	1.181 ~	4.415
有骨髓侵犯	0.001	3.858	1.690 ~	8.806

表 4 97 例 RR-CHL 患者 OS 的影响因素分析

	自变量	*P*	EXP(*B*)	95% *CI*
未采用 ASCT	0.000	6.804	2.558 ~	18.095
IPS 评分≥3 分	0.014	3.083	1.259 ~	7.551
LDH 值高于正常	0.020	2.555	1.158 ~	5.636
有骨髓侵犯	0.026	3.268	1.156 ~	9.240

3 讨论

近几十年来,随着 CHL 治愈率的明显提高,临床试验仍将重点放在如何提高晚期患者、复发难治性患者的治愈率上。ASCT 技术已发展数十年,仍不断完善及改进。早期国外研究报道,早期预后不良患者和进展期患者进行 ASCT 后,疗效并没有比常规化疗更具优势[8]。但近期国外的临床研究却发现,同单独采用传统化疗相比,采用 ASCT 治疗 RR-CHL 患者的 EFS 和 PFS 显著提高,但 OS 差异率无统计学意义[9-11]。国内万文丽等[12]研究报道,对 15 例初治 CHL 患者进行 ASCT 后,其 3 年 OS 达 92.9%。我中心接受 ASCT 治疗的 52 例患者,其 3 年 OS、PFS 均明显优于未移植的常规治疗组。本研究发现,ASCT 治疗 RR-CHL 的效果优于常规化疗,即使淋巴瘤侵犯到骨髓,挽救性化疗后序贯 ASCT 也会进一步挽救患者。在对本研究的预后分析中,未采用 ASCT 也是影响 OS 及 PFS 的危险因素。

对于预处理方案的选择目前尚无指南推荐,也缺乏前瞻性随机试验比较各个方案的优劣后得出 1 个最优方案。较多的中心使用卡莫司汀 + 依托泊苷 + 阿糖胞苷 + 马法兰(BEAM)、环磷酰胺 + 卡莫司汀 + 依托泊苷(CBV)或环磷酰胺 + 卡莫司汀 + 依托泊苷 + 顺

铂(CBVP)方案[10,13-14]。2013 年美国 Nebraska 研究组[15]对 225 例行 ASCT 的 RR-CHL 进行回顾性分析,使用了 BEAM 或 CBV 作为预处理方案,研究认为除预处理方案外,也与造血干细胞有效的支持及移植前较好的解救治疗相关。我中心在 BEAM、CBV 两方案上结合、改良,使用了 CEAC 预处理方案,所有病例均造血重建,未出现移植相关死亡。与常规治疗组相比较,除了Ⅳ级骨髓抑制、粒缺伴发热及消化道反应增高($P<0.05$)外,其余并发症差异无统计学意义,这与预处理方案中化疗药物剂量明显增高有关,而感染及出血症状的发生率与常规治疗组差异无统计学意义。在我中心另 1 项双次自体造血干细胞移植治疗 T 淋巴母细胞淋巴瘤的临床研究中[7],首次移植也选用 CEAC 方案预处理,同样提示该方案比较安全且有效。

目前治疗中期的 PET 检查结果对评估 ASCT 患者预后起了重要的作用。近期 1 项前瞻性研究中[16],中期 PET 检查结果可很好地预测Ⅰ~Ⅱ期不良病变及Ⅲ~Ⅳ期病变患者的治疗成败。在 CHL 近期的研究表明,解救化疗之后行 PET 检查对 ASCT 有重要的预后价值[17],EFS 在 ASCT 前 PET 阳性的患者为 31%,而 PET 阴性的为 75%;研究证实,与 PET 阳性患者相比,PET 阴性患者 PFS 明显延长。在 MOSKOWITZ 等[18]研究中,中期疗效评估 PET 转阴的患者接受 ASCT,而 PET 阳性的患者则给予二线方案化疗 4 个周期,无疾病进展时再行 ASCT;中位随访 51 个月,中期评判 PET 阴性的患者较 PET 阳性患者的 EFS 明显延长(分别为 80% 和 28.6%)。从本研究的生存分析来看,移植前 PET 阴性评判为 CR 的患者,其 PFS 明显优于未达 PET 有阳性结果的患者。那么对于 RR-CHL 患者,在 ASCT 之前,解救治疗使患者达到 PET 阴性的状态有利于患者的长期生存。

对于 ASCT 后疾病进展和复发的患者,目前尚无标准治疗方案,可尝试 brentuximab vedotin 解救治疗后,行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。本组 1 例患者 ASCT 治疗 1 年后复发,给予 brentuximab vedotin 解救治疗后,行单倍体相合造血干细胞移植,无病存活至今,但此药的治疗花费非常高。Brentuximab vedotin 是一种 CD30 靶向抗体-药物偶联物,已有研究证实对复发或难治性 CD30 阳性的淋巴瘤有效[19]。根据 1 项Ⅱ期多中心临床试验[20]结果,FDA 批准 brentuximab vedotin 可用于 ASCT 失败的 HL 患者,及至少已行两种化疗方案且不适合接受 ASCT 的患者的治疗。在我国还没有 brentuximab vedotin 上市,且治疗费用十分昂贵,那么对未曾治愈的 CHL 患者,ASCT 是我们推荐的优选的治疗方案。

2017 NCCN 霍奇金淋巴瘤指南[21]指出:ASCT 可作为 RR-CHL 患者的最佳治疗方案,建议移植后给予 brentuximab vedotin 维持治疗 1 年。本研究发现相较于常规化放疗,自体造血干细胞移植在治疗 RR-CHL 的疗效较好,可以提高这些患者的 OS 及 PFS,预处理 CEAC 方案相对毒性小、并发症未明显增多、耐受性较好。自体造血干细胞移植治疗 RR-CHL 值得在临床进一步推广应用。

参考文献:

[1] ARMITAGE J O. Early-stage hodgkin's iymphoma[J]. N Engl J Med, 2010, 363(7): 653-662. DOI: 10.1056/NEJMra1003733.

[2] LAZARUS H M, ROWLINGS P A, ZHANG M J, *et al*. Autotransplants for hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the autologous blood and marrow transplant registry[J]. J Clin Oncol, 1999, 17(2): 534-545. DOI: 10.1200/ JCO.1999.17.2.534.

[3] KURUVILLA J, KEATING A, CRUMP M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2011, 117(16): 4208-4217. DOI: 10.1182/blood-2010-09-288373.

[4] SUREDA A, PEREIRA M I, DREGER P, *et al*. The role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma[J]. Curr Opin Oncol, 2012, 24(6): 727-732. DOI: 10.1097/CCO.0b013e32835955 7e.

[5] MEIGNAN M, GALLAMINI A, HAIOUN C, *et al*. Report on the second International workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in menton, france, 8-9 april 2010[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(12): 2171-2180. DOI: 10.3109/10428194.2010.529208.

[6] MEIGNAN M, GALLAMINI A, ITTI E, *et al*. Report on the third international workshop on interim positron emission tomography in lymphoma held in menton, france, 26-27 september 2011 and menton 2011 consensus[J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(10): 1876-1881. DOI: 10.3109/10428194.2012.677535.

[7] 李佳丽, 刘耀, 文钦, 等. 双次自体造血干细胞移植治疗 T 淋巴母细胞淋巴瘤 21 例的临床疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(12): 1350-1355. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601148.

LI J L, LIU Y, WEN Q, *et al*. Double autologous peripheral blood stem cells transplant for 21 patients with lymphoblastic lymphoma[J]. J Third Mil Med Univ, 2016, 38(12): 1350-1355. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201601148.

[8] CARELLA A M, BELLEI M, BRICE P, *et al*. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results [J]. Haematologica, 2009, 94(1): 146 – 148. DOI: 10.3324/ haematol.13484.

[9] LINCH D C, WINFIELD D, GOLDSTONE A H, *et al*. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial[J]. Lancet, 1993, 341(8852): 1051 – 1054. DOI: 10.1016/0140-6736(93)92411-l.

[10] SCHMITZ N, PFISTNER B, SEXTRO M, *et al*. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive hodgkin's disease: a randomised trial[J]. Lancet 2002, 359: 2065 – 2071. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08938-9.

[11] RANCEA M, MONSEF I, VON TRESCKOW B, *et al*. High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory Hodgkin lymphoma[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6: D9411. DOI: 10.1002/14651858.CD009411.pub2.

[12] 万文丽, 田磊, 克晓燕, 等. 62 例霍奇金淋巴瘤患者临床特征与预后分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(7): 618 – 621. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.013.
WAN W L, TIAN L, KE X Y, *et al*. Clinical characteristics and prognostic factors of 62 cases with Hodgkin lymphoma [J]. Chin J Hema, 2013, 34(7): 618 – 621. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.07.013.

[13] DI IANNI M, BALLANTI S, IODICE G, *et al*. High-dose thiotepa, etoposide and carboplatin as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with high-risk hodgkin's lymphoma[J]. Hematology, 2012, 17(1): 23 – 27. DOI: 10.1179/102453312X13221316477534.

[14] REECE D E, NEVILL T J, SAYEGH A, *et al*. Regimen-related toxicity and non-relapse mortality with high-dose cyclophosphamide, carmustine (BCNU) and etoposide (VP16-213) (CBV) and CBV plus cisplatin (CBVP) followed by autologous stem cell transplantation in patients with hodgkin's disease[J]. Bone Marrow Transplant, 1999, 23(11): 1131 – 1138. DOI: 10.1038/ sj.bmt.1701790.

[15] WILLIAM B M, LOBERIZA F R Jr, 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. DOI: 10.1016/j.clml.2013.03.009.

[16] CERCI J J, PRACCHIA L F, LINARDI C C, *et al*. 18F-FDG PET after 2 cycles of ABVD predicts event-free survival in early and advanced Hodgkin lymphoma[J]. J Nucl Med, 2010, 51(9): 1337 – 1343. DOI: 10.2967/jnumed.109.073197.

[17] MOSKOWITZ A J, YAHALOM J, KEWALRAMANI T, *et al*. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2010, 116(23): 4934 – 4937. DOI:10.1182/blood-2010-05-282756.

[18] MOSKOWITZ C H, MATASAR M J, ZELENETZ A D, *et al*. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2011, 119(7): 1665 – 1670. DOI: 10.1182/blood-2011-10-388058.

[19] YOUNES A, BARTLETT N L, LEONARD J P, *et al*. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30-positive lymphomas[J]. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1812 – 1821. DOI: 10.1056/ NEJMoa1002965.

[20] YOUNES A, GOPAL A K, Smith S E, *et al*. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18): 2183 – 2189. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0410.

[21] National Comprehensive Cancer Network v1.2017 guideline on Hodgkin lymphoma[G/OL][2017-3-1]. http://www.nccn.org/professionals/ physician_gls/f_guidelines.asp. Accessed March 1,2017.

(收稿:2017-08-18;修回:2017-09-04)
(编辑 王 红)