

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

自体造血干细胞移植治疗霍奇金淋巴瘤38例临床疗效及预后影响因素分析

黄正华, 周健, 李玉富, 刘艳艳, 周可树, 宋永平

引用本文:

黄正华,周健,李玉富,刘艳艳,周可树,宋永平. 自体造血干细胞移植治疗霍奇金淋巴瘤38例临床疗效及预后影响因素分析[J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(9): 952–955.

HUANG Zhenghua,ZHOU Jian,LI Yufu,LIU Yanyan,ZHOU Keshu,SONG Yongping. Clinical Efficacy and Prognostic Factors of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Lymphoma in 38 Cases[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2022, 49(9): 952–955.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2022.22.0034>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

原发甲状腺淋巴瘤的临床特征及预后

Clinical Characteristics and Prognosis of Primary Thyroid Lymphoma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(06): 515–518 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1561>

74例淋巴瘤母细胞淋巴瘤的临床特点及预后分析

Clinical Features and Prognosis of 74 Cases of Lymphoblastic Lymphoma

肿瘤防治研究. 2018, 45(03): 154–159 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0751>

原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤的临床特征及预后因素分析

Clinical Features and Prognostic Factors of Primary Gastrointestinal Non-Hodgkin's Lymphoma

肿瘤防治研究. 2017, 44(1): 28–33 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2017.01.006>

123例原发韦氏环弥漫大B细胞淋巴瘤临床特征与预后分析

Clinical Characteristics and Prognosis of 123 Patients with Diffuse Large B-cell Lymphoma of Waldeyer's Ring

肿瘤防治研究. 2016, 43(5): 382–386 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2016.05.013>

213例ⅢB期食管胃结合部腺癌患者术后5年随访及预后分析

Prognosis and 5-year Follow-up of 213 Cases of Stage Ⅲ B Adenocarcinoma Patient of Esophagogastric Junction Treated by Surgery

肿瘤防治研究. 2015, 42(10): 1001–1004 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2015.10.011>



杂志官网



微信公众号

自体造血干细胞移植治疗霍奇金淋巴瘤 38例临床疗效及预后影响因素分析

黄正华, 周健, 李玉富, 刘艳艳, 周可树, 宋永平

Clinical Efficacy and Prognostic Factors of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Lymphoma in 38 Cases

HUANG Zhenghua, ZHOU Jian, LI Yufu, LIU Yanyan, ZHOU Keshu, SONG Yongping

Department of Hematology, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China

Corresponding Author: SONG Yongping, E-mail: songyongping001@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and prognostic factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for Hodgkin's lymphoma (HL). **Methods** We retrospectively analyzed the data of 38 patients with HL who underwent ASCT. Kaplan-Meier and Cox methods were used to analyze the curative effect and prognostic factors after transplantation. **Results** All 38 transplanted patients obtained hematopoietic reconstitution. The CR rates before and after transplantation were 55.3% and 81.6%, respectively, and the 5-year PFS and OS were 76.1% and 79.0%, respectively. Univariate analysis showed that B symptoms, IPS score, pre-transplant remission status, extranodal invasion, and pretreatment regimen were the factors affecting the prognosis of ASCT in patients with HL. Multivariate analysis showed that B symptom was an independent risk factor affecting 5-year PFS. **Conclusion** ASCT is effective in the treatment of high-risk, relapsed, and refractory patients with HL. B symptom is an independent risk factor affecting the prognosis of transplantation.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; Autologous; Hodgkin's lymphoma; Prognosis; Curative effect

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: **目的** 探讨自体造血干细胞移植 (ASCT) 治疗霍奇金淋巴瘤 (HL) 的临床疗效以及影响预后的因素。**方法** 回顾2007年10月至2021年10月于郑州大学附属肿瘤医院经ASCT治疗的HL 38例患者资料, Kaplan-Meier和Cox方法分析移植后疗效以及预后影响因素。**结果** 38例移植患者均获得造血重建。全组患者移植前后CR率分别为55.3%和81.6%, 5年PFS和OS分别为76.1%和79.0%。单因素分析显示B症状、IPS评分、移植前缓解状态、结外受累和预处理方案 (均 $P<0.05$) 是影响HL患者ASCT预后的因素, 多因素分析显示B症状 ($P<0.05$) 是影响5年PFS的独立危险因素。**结论** ASCT治疗高危、复发难治HL患者的疗效显著, 有B症状是影响移植预后的独立危险因素。

关键词: 造血干细胞移植; 自体; 霍奇金淋巴瘤; 预后; 疗效

中图分类号: R733.4

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

霍奇金淋巴瘤 (hodgkin's lymphoma, HL) 是淋巴造血系统中常见的恶性肿瘤。其对放、化疗高度敏感, 可以使超过80%HL患者达到完全缓解并长期生存^[1], 但仍有约5%~10%的患者对初始

治疗无反应, 10%~30%的患者在一线治疗达到完全缓解后出现进展或复发^[2], 中、晚期高危患者进展复发率更高。对于这部分患者的治疗目前还有较大困难, 自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 是治疗这部分患者的重要手段之一。但目前国内还较欠缺ASCT治疗HL患者的大样本分析, 且对于ASCT疗效的影响因素还存在争议。本研究回顾了14年来在郑州大学附属肿瘤医院血液科行ASCT的HL患者资料, 并分析ASCT对患者的临床疗效和预后影响因素, 现总结如下。

收稿日期: 2022-01-10; 修回日期: 2022-07-08

作者单位: 450003 郑州, 郑州大学附属肿瘤医院血液科

通信作者: 宋永平 (1963-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事血液肿瘤和造血干细胞移植等的研究, E-mail: songyongping001@126.com

作者简介: 黄正华 (1997-), 女, 硕士在读, 住院医师, 主要从事血液肿瘤和造血干细胞移植等的研究

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2007年10月—2021年10月于郑州大学附属肿瘤医院行ASCT的HL患者38例。其中男22例、女16例，中位年龄28岁（11~61）岁。所有患者均经病理学、骨髓细胞学等检查确诊为HL。病理分型结节性淋巴细胞为主型2例、经典型36例，其中结节硬化型27例、混合细胞型8例、富于淋巴细胞型1例。Ann Arbor分期Ⅱ期14例、Ⅲ~Ⅳ期24例。结外受累20例。本研究经郑州大学附属肿瘤医院伦理委员会批准（审批编号：2018112）。

1.2 自体移植前治疗

所有患者一线方案首先采用ABVD（阿霉素25 mg/m²、博来霉素10 mg/m²、长春新碱6 mg/m²、氮烯咪胺375 mg/m²）方案4~6周期，未完全缓解继续使用DICE（地塞米松40 mg、异环磷酰胺1 g/m²、顺铂25 mg/m²、依托泊苷100 mg/m²）、BEACOPP（博来霉素10 mg/m²、依托泊苷100 mg/m²、阿霉素25 mg/m²、环磷酰胺650 mg/m²、长春新碱1.4 mg/m²、甲基苄肼100 mg/m²、泼尼松40 mg/m²）等方案化疗。移植前患者完全缓解（CR）率55.3%（21/38），部分缓解（PR）率44.7%（17/38），然后进行ASCT。

1.3 ASCT治疗

1.3.1 外周血干细胞的动员、采集及冻存 31例患者采用VP16 200 mg/(m²·d)×3d方案化疗，4例采用其他方案化疗，密切监测血常规变化，白细胞降至最低时应用重组人粒细胞刺激集落因子（rhG-CSF）动员；3例采用G-CSF 5~10 μg/(kg·d)×5 d静态方案动员。当白细胞计数>5.0×10⁹/L时，采集单个核细胞（6.45±0.91）×10⁸/kg、CD34⁺细胞（15.25±6.44）×10⁶/kg。采集终产物在无菌条件下与干细胞冻存液（南京三生生物）按体积比1:2分装后直接置于-80℃冰箱保存。

1.3.2 预处理方案 包括含有TBI（全身照射）方案和不含TBI方案。其中6例采用TBI+BU（全身照射+白消安）方案，余32例采用BEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑）方案。

1.3.3 支持治疗 预处理前所有患者接受全面体检，评估重要脏器功能，留置中心静脉导管，药浴后住百级层流病房。预处理期间充分水化、碱化尿液，所有患者根据造血干细胞移植指南常规预防真菌、病毒等感染。如出现发热，经验性使用抗生素，积极收集血、痰、局部分泌物等进行培养，根据药敏试验调整抗生素。移植期间密切监测血

常规、生化，当Hb≤60 g/L、PLT≤20×10⁹/L时输注辐照后成分血支持，+3 d天开始给予G-CSF皮下注射。不能进食患者行静脉高营养支持。

1.3.4 外周血干细胞回输 预处理结束48 h后，37℃~42℃水浴复苏干细胞并快速回输，输注前常规应用甲强龙等预防过敏。

1.4 随访及统计学方法

全部患者在移植结束后开始随访，随访观察至2021年12月。将无进展生存时间（progression free survival, PFS）及总生存时间（overall survival, OS）作为观测指标。应用SPSS26.0统计软件进行统计学分析，生存分析分别采用Kaplan-Meier法和Cox比例风险回归模型，对可能影响预后的因素进行单因素和多因素分析， $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造血重建

移植后植入标准为中性粒细胞计数连续3天≥0.5×10⁹/L，血小板脱离输注情况下连续7天≥20×10⁹/L。全部患者获得造血重建，中性粒细胞和血小板植入平均时间分别为9 d（8~17 d）和11 d（8~24 d）。

2.2 移植相关并发症

除骨髓抑制外，近期不良反应还有发热、恶心呕吐、腹泻、口腔溃疡、肝功能损害等。38例患者中发热的发生率为86.8%，发热平均发生时间为5 d（0~13 d）。此外恶心呕吐、腹泻、口腔溃疡、肝功能损害的发生率依次递减分别为78.9%、73.7%、52.6%和23.7%。所有发热患者经验性抗感染治疗后体温均恢复正常，余分别给予止泻、纠正电解质紊乱、保肝等对症治疗。

2.3 移植疗效及生存情况

全组患者中位随访时间为45月（2~173月）。30例生存，8例死亡，移植后5年OS和PFS分别为79.0%和76.1%。9例在2年内复发或进展，其中1例经PD-1单抗药物、异基因造血干细胞移植等治疗后达CR；1例患者移植后1月余出现噬血综合征，死于肺部感染；其余7例死于复发或进展。

2.4 影响移植后长期生存的危险因素

单因素分析显示，有B症状、IPS评分高危、有结外受累和移植前未达CR均为影响患者PFS和OS的危险因素（均 $P<0.05$ ），预处理方案只对PFS有明显影响（ $P<0.05$ ），见表1。多因素分析显示，只有B症状对PFS有显著影响（95%CI：1.731~3.298， $P=0.016$ ）。

表1 38例ASCT治疗HL患者预后的单因素分析
Table 1 Univariate analysis of the prognosis of 38 HL patients treated with ASCT

Characteristic	n(%)	PFS		OS	
		χ^2	P	χ^2	P
Gender		0.037	0.848	0.550	0.458
Male	22(57.9)				
Female	16(42.1)				
Age(years)		1.456	0.228	1.240	0.266
≥45	5(13.2)				
<45	33(86.8)				
B symptoms		10.204	0.001	24.572	<0.001
Yes	10(26.3)				
No	28(73.7)				
Extranodal involvement		5.224	0.022	4.325	0.038
Yes	20(52.6)				
No	18(47.4)				
Ann-Arbor stage		3.240	0.072	1.949	0.163
I - II	14(36.8)				
III -IV	24(63.2)				
Bone marrow involvement		1.352	0.245	0.406	0.524
Yes	2(5.3)				
No	36(94.7)				
Pathological type		0.780	0.854	3.181	0.365
Nodular sclerosis	27(71.1)				
Mixed cellularity	8(21.1)				
Lymphocyte rich	1(2.6)				
Lymphocyte depleted	0				
NLPHL	2(5.3)				
Status before ASCT		7.449	0.006	5.179	0.023
CR	21(55.3)				
PR	17(44.7)				
SD	0				
PD	0				
Preprocessing regimen		10.598	0.014	6.338	0.096
BEAM	32(84.2)				
With TBI plan	6(15.8)				
IPS		5.612	0.018	4.860	0.027
≥3	27(70.1)				
<3	11(28.9)				

Notes: HL: Hodgkin lymphoma; ASCT: autologous hematopoietic stem cell transplantation;PFS: progression free survival; OS: overall survival; NLPHL: nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma; B symptoms: fever, night sweats, weight loss; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease; BEAM regimen:carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan; TBI: total body irradiation; IPS: international prognostic score.

3 讨论

大部分HL患者可通过放化疗达到CR并长期生存，但仍有10%~35%高危或预后不良患者，其中一部分患者选择ASCT治疗。本研究资料显示这部分ASCT治疗患者5年PFS和OS分别为76.1%和79.0%，略优于Roerden和Xie等对复发难治HL患者行ASCT的研究结果（5年PFS和OS分别为46.1%、53%和59.5%、78.7%）^[3-4]，可能由于本文研究

对象除了复发难治还有一部分高危患者。以上说明ASCT在复发难治和高危HL患者中有良好的疗效，为该类患者长期生存提供了治疗手段。

目前，国内外研究对ASCT治疗HL患者的预后因素仍有争议。Giulino-Roth等研究显示B症状、移植时疾病状态和化疗敏感度与预后相关。其中移植时疾病状态为CR和PR患者10年EFS（无事件生存期）分别为78.0%和33.3%，OS分别为85.8%和44.4%（*P*<0.05）^[5]。Zou等研究发现与仅淋巴结受累的76例患者5年OS和FFP（无进展生存期）相比，有结外受累者预后更差，考虑与肿瘤负荷更重、基础状态更差有关^[6]。Singer等回顾性分析采用BEAM或BUCYVP16（白消安、环磷酰胺和依托泊苷）预处理后行ASCT的HL患者资料，发现BEAM组5年PFS和OS均优于BUCYVP16组（*P*<0.05），且累计复发率（CIR）和不良反应较低^[7]，喻凤宽和Halacoglu等研究也表明BEAM预处理方案更安全有效^[8-9]。国际预后指数（IPS）最初由Hesenclever等对5 023例进展期HL患者进行单因素分析，最终纳入了7个不良预后因素^[10]。Diefenbach等随访了854例进展期HL患者，结果显示从IPS=0分组到IPS≥6分组5年PFS为83%~68%，OS为98%~74%，认为IPS评分评估预后范围虽较Hesenclever的报道有所下降但仍有意义^[11]。本研究结果显示，B症状、结外受累、移植时疾病状态和预处理方案对HL患者行ASCT的预后有影响，且B症状为独立影响因素，与上述研究一致，但未能得出患者对化疗敏感度是预后影响因素以及移植时疾病状态和化疗敏感度是独立影响因素，这可能由于本研究的病例数不够或纳入病例的临床特征不同所致，因此还需扩大样本量进一步统计分析。对于IPS评分，本研究结果提示虽然其在判断HL患者预后上还存在争议，但对评估HL患者经ASCT治疗的预后依然有意义。以上分析有利于在临床中早期筛选出适合行ASCT的HL患者。对于高危而预后不良因素少的患者，尽早行ASCT治疗，有利于提高长期生存率，但有过多预后不良因素的患者，则应进行其他个性化治疗^[12-14]。

综上所述，ASCT是治疗复发难治和高危HL患者的一种有效方法。B症状、IPS评分、结外受累、移植前缓解状态和预处理方案是影响ASCT疗效的因素，且B症状是独立影响因素。采用上述不良预后因素筛选出适合行ASCT的HL患者，早期进行移植治疗提高疗效，但如何将这几个预后因素结合起来评判疗效及预后，还需进一步研究分析。

参考文献:

- [1] Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, *et al.* Hodgkin lymphoma-re view on pathogenesis, diagnosis, current and future treatment approaches for adult patients[J]. J Clin Med, 2021, 10(5): 1125.
- [2] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2020, 95(8): 978-989.
- [3] Roerden M, Söckler M, Kanz L, *et al.* Outcome after autologous stem cell transplantation in primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma-a long-term follow-up single center experience[J]. Ann Hematol, 2020, 99(2): 265-276.
- [4] Xie Y, Wang X, Leng X, *et al.* High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for patients with refractory/relapsed classical Hodgkin lymphoma: A single center experience from China[J]. Ann Hematol, 2020, 99(3): 549-555.
- [5] Giulino-Roth L, O'Donohue T, Chen Z, *et al.* Outcome of children and adolescents with relapsed Hodgkin lymphoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation: The Memorial Sloan Kettering Cancer Center experience[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(8): 1861-1870.
- [6] Zou DM, Zhou DB, Zhang Y, *et al.* Clinical characteristics and prognostic factors in Chinese patients with classical Hodgkin's lymphoma involving extranodal sites: A retrospective single-center[J]. Hematology, 2019, 24(1): 661-668.
- [7] Singer S, Dean R, Zhao Q, *et al.* BEAM versus BUCYVP16 conditioning before autologous hematopoietic stem cell transplant in patients with Hodgkin lymphoma[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(6):1107-1115.
- [8] 喻凤宽, 周健, 李玉富, 等. BEAC预处理自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(11): 1324-1325, 1340. [Yu FK, Zhou J, Li YF, *et al.* Observation of the effect of BEAC preconditioning on autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma[J]. Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu, 2011, 38(11): 1324-1325, 1340.]
- [9] Halacoglu A, Serefhanoglu S. A retrospective comparison of mitoxantrone-melphalan and BEAM conditioning regimens before autologous hematopoietic stem cell transplantation in relapsed/refractory lymphoma patients[J]. Indian J Hematol Blood Transfus, 2022, 38(1): 92-98.
- [10] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. international prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease[J]. N Engl J Med, 1998, 339(21): 1506-1514.
- [11] Diefenbach CS, Li H, Hong F, *et al.* Evaluation of the International Prognostic Score (IPS-7) and a Simpler Prognostic Score (IPS-3) for advanced Hodgkin lymphoma in the modern era[J]. Br J Haematol, 2015, 171(4): 530-538.
- [12] O'Connor OA, Lue JK, Sawas A, *et al.* Brentuximab vedotin plus bendamustine in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: An international, multicentre, single-arm, phase 1-2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(2): 257-266.
- [13] Crump M. Time to change direction in the treatment of relapsed Hodgkin lymphoma? [J]. J Clin Oncol, 2021, 39(2): 97-99.
- [14] Andrade-Gonzalez X, Ansell SM. Novel therapies in the treatment of Hodgkin lymphoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2021, 22(5): 42.

[编辑: 周永红; 校对: 邱颖慧]

作者贡献:

黄正华: 资料收集、数据统计分析和论文撰写及修改

周 健: 选题设计及论文修改

李玉富、刘艳艳、周可树、宋永平: 论文指导及审校