

造血干细胞移植治疗外周T细胞淋巴瘤的进展

周丽兰 综述 何明生 审校

摘要 外周T细胞淋巴瘤(PTCL),其免疫表型提示来源于胸腺后(或成熟)T细胞,包括大组非特异性PTCL。在全球范围内,PTCL约占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的10%,在我国约占20%~30%,明显高于西方国家。大多数PTCL侵袭性强,恶性程度高,传统的化疗方法与B细胞NHL相比疗效不佳、预后不良,5年生存率低。近年来研究表明造血干细胞移植(HSCT)对PTCL有较好的疗效,优于传统的化疗方法。本文主要总结自体造血干细胞移植(ASCT)、异基因造血干细胞移植(allo-SCT)和自体外周血干细胞移植联合自体骨髓移植(APBHSCT+ABMT)三种方式及其优劣。ASCT无供受者之间的免疫排斥反应,造血重建快,但其复发率相对较高;allo-SCT具有移植物抗淋巴瘤作用,但其有较高的治疗相关死亡率;APBHSCT+ABMT对于年龄偏大、造血功能差而难以采集足够外周血干细胞、有潜在出血和感染风险较大的PTCL患者意义较大。HSCT的移植方法、移植时机、预处理方案及强度等多种因素对移植疗效均有影响,如何根据不同PTCL患者的具体情况选择不同的移植方式、选择合适的移植时机等问题还值得进一步深入的研究。

关键词 造血干细胞移植 外周T细胞淋巴瘤 进展

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.17.015

Progress in Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma with Hematopoietic Stem Cell Transplantation

ZHOU Lilan, HE Mingsheng

Corresponding author: HE Mingsheng, E-mail: hms2001@km169.net

Department of Hematology, Yunnan Provincial Cancer Hospital, Kunming 650118, China

Abstract Peripheral T-cell lymphoma (PTCL) stems from the retro-thymic (or mature) T-cell based on the immuno-phenotype, and comprises a large group of specific PTCLs. On a global scale, PTCL approximately accounts for 10% of non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and in China it accounts for about 20% ~ 30% of NHL, which is obviously higher compared to the Western countries. Most PTCLs feature an active invasion and high malignancy. Traditional chemotherapeutic regimens have shown less curative effects and worse prognosis in treating PTCL, than in treating B-cell NHL, with a very low 5-year survival rate in PTCL patients. Recent studies have suggested that Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) has a better curative effect and is superior to traditional chemotherapy for treatment of PTCL. This review summarizes the advantages and disadvantages of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT), allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-SCT), and autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (APBHSCT) combined with autologous bone marrow transplantation (ABMT) (APBHSCT + ABMT). The benefit of Auto-HSCT is the lack of immunological rejection between the donor and the recipient. Moreover, it has a rapid reconstruction of hematopoiesis, however, the relapse rate is relatively high. Allo-SCT is provided with the effect of graft-versus-lymphoma, but the treatment-related mortality is also high. APBHSCT+ABMT has a greater significance for the older PTCL patients, who might have more feeble hematopoietic functions thus failing to muster sufficient hematopoietic stem cells, and have a higher risk of bleeding and infection. Many related factors such as methodology and timing of the transplantation, plan and intensity of the pretreatment have great impact on the curative effect. Therefore, it needs further investigations on selecting the methodology, punctuality, preconditioning, and intensity of the transplantation based on individual conditions of different PTCL patients.

Keywords Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT); Peripheral T-cell lymphoma (PTCL); Progress

1 概述

外周T细胞淋巴瘤(Peripheral T-cell lymphoma, PTCL),其免疫表型提示来源于胸腺后(或成熟)T细

胞。包括大组非特异性PTCL,包含所有T细胞类型,如血管免疫母T细胞淋巴瘤(AITL)、肠病型T细胞淋巴瘤、鼻NK/T细胞淋巴瘤和肝脾T细胞淋巴瘤等。

2007年美国国家癌症综合网(NCCN)指南首次将PTCL列入。在其指南中,PTCL治疗无论一线或二线都推荐临床试验,提示目前尚无成熟的治疗方案。在全球范围内,PTCL约占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的10%,但存在地域差异,如亚洲发生率高于欧美。在国内,周立强等^[1]分析中国医学科学院肿瘤医院1125例NHL,PTCL占有NHL的29.6%,明显高于西方国家。Savage^[2]报道:大多数PTCL疗效差,5年总生存率(OS)<30%。

2 自体造血干细胞移植

临床上大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(*autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT*)已成为治疗骨髓未受浸润的恶性淋巴瘤的主要手段,是在常规放化疗基础上的一大进步。ASCT无供受者之间的免疫排斥反应,造血重建快。自体移植中出现的骨髓抑制而引发的感染、出血、贫血症状,可在应用细胞因子、加强抗感染、输血等对症处理后可较快恢复。由于PTCL常规治疗疗效差,应用ASCT成为重要的治疗选择。

Rodriguez等^[3]对26例高危的结性PTCL进行了前瞻性HDT/ASCT治疗研究。所有患者接受多疗程Mega-CHOP方案化疗或加用2疗程IFE方案(异环磷酰胺、依托泊苷)至少取得部分缓解(PR)后接受ASCT治疗。共有19例患者符合条件进行了ASCT治疗。治疗后患者3年总生存率(OS)和无进展生存率(PFS)分别为73%、53%,而对于19例ASCT患者,移植后2年的OS、PFS和无病生存率(DFS)分别为84%、56%、63%。研究提示,对化疗敏感并进行了ASCT的患者疗效可得到明显提高。

Reimer等^[4]前瞻性多中心对83例PTCL患者的ASCT治疗进行了研究。在该研究中共有55例患者完成了ASCT。患者经4~6周期的CHOP方案化疗后达到CR或PR时接受ASCT,总有效率为66%。移植后中位随访33个月,43例患者仍然生存。预计移植后患者3年OS、PFS和DFS分别为48%、36%、53%。

Rodriguez等^[5]对123例复发、难治PTCL患者用ASCT进行了挽救治疗。在可评价疗效的119例患者中73%取得CR,11%取得PR,总有效率为84%。全部患者5年OS率、PFS率分别为45%、34%,取得CR患者的5年DFS率达到47%。

这些研究提示对化疗敏感的PTCL患者进行ASCT后,能从ASCT中获益。但由于采集的自体干细胞有时可能存在肿瘤细胞污染及缺乏移植物抗肿瘤作用等不利因素,治疗后获CR患者其复发率可达50%以上。因此,复发和原发难治性的患者应考虑选择异基因造血干细胞移植(allo-SCT)治疗。

3 异基因造血干细胞移植

异基因造血干细胞移植(*allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-SCT*)是一种根治性治疗PTCL的手段,其优点在于具有移植物抗淋巴瘤作用^[6],缺点在于较高的治疗相关死亡率(TRM)。目前allo-SCT治疗PTCL的病例数较少,经验有限。但在PTCL骨髓侵犯时,特别是发展到淋巴瘤白血病患者中,allo-SCT的治疗有一定意义,如用allo-SCT治疗AITL。但对于预后极差的PTCL亚型,如肝脾T细胞淋巴瘤,allo-SCT可能是唯一的治疗选择。

Kyriakou等^[7]分析研究了allo-SCT治疗AITL后的无复发死亡率(NRM)、复发率(RR)、PFS和OS。在45例AITL患者中,34例患者在行allo-SCT前至少经过2个疗程的化疗,11例患者在ASCT治疗失败后行allo-SCT。25例患者行清髓性allo-SCT,20例患者行降低强度的非清髓性allo-SCT。26例患者行HLA完全相合同胞间移植,21例患者行同种异体移植(其中18例为难治性AITL)。结果显示,在移植3、6、12个月NRM分别为18%、22%、25%;在移植2、3年RR分别为16%、20%,且RR在慢性移植物抗宿主病(cGVHD)患者中发生率较低;PFS和OS在移植1、3年分别为62%、53%和66%、64%。由此可见,allo-SCT对AITL有移植物抗淋巴瘤效应,故它是一种有效的治疗选择。

Majhail等^[8]报道allo-HSCT有较高的治疗相关死亡率(TRM)为25%~44%,而ASCT只有4%~10%,使allo-SCT的应用受限,非清髓移植可能降低TRM。非清髓性移植由于预处理方案相对较弱,并发症较轻,年老体弱的患者也可耐受,因而适应范围较广,并可提高移植的安全性。

4 自体外周血干细胞移植联合自体骨髓移植

在临床实践中发现,部分患者由于移植前反复化疗,骨髓造血功能严重受损,很难动员采集到足够数量和质量的骨髓造血干细胞。为了弥补这类患者外周血干细胞采集不足而再采集患者的骨髓进行联合造血干细胞移植治疗,结果显示其造血和免疫功能恢复明显快于单一自体干细胞移植治疗,临床上感染、出血并发症明显减少。

在长期的免疫重建方面,Rossini等^[9]认为骨髓来源的干细胞优于外周血干细胞,这是由于骨髓中含有支持造血干细胞生长的基质细胞等多种细胞成分。研究还表明,不论骨髓、脐血有核细胞,还是动员来的外周血单个核细胞等是造血干/祖细胞的混合物,其中祖细胞占绝大部分,因此临床的造血干细胞移植其实是干/祖细胞移植。足够量的祖细胞和少量干细胞同时植入,可以提早血象的回升,减少移植后

早期并发症所致的死亡,这是移植成功的必要条件。基础研究也表明,源于外周血的CD34⁺CD38⁻细胞的集落形成能力和维持长期造血能力相对弱于源于骨髓的CD34⁺CD38⁻细胞。Lu等^[10]研究显示,CD34⁻细胞和骨髓间充质细胞等在造血和免疫功能重建方面也起着重要作用。因此,理论上,进行自体外周血造血干细胞与骨髓的联合移植可以起到相互协同、取长补短的效果。

陈喜林等^[11]回顾性分析研究了自体外周血造血干细胞移植(APBHSCT)、自体骨髓移植(ABMT)及二者联合移植(APBHSCT+ABMT)在治疗难治性恶性淋巴瘤的疗效、不良反应、造血和免疫功能恢复速度等临床方面的差异,总结归纳3种不同移植方式在治疗难治性淋巴瘤方面的优劣。68例患者接受了ASCT治疗,其中10例为单一ABMT,46例为单一APBHSCT,12例为联合APBHSCT+ABMT移植。结果表明:ABMT、APBHSCT、APBHSCT+ABMT的治疗有效率分别为90%、86.4%、83.3%;1年生存率分别为75%、74.4%、72.7%;5生存率分别为33.0%、38.1%、40%;中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9$ L的时间分别为13、11、9天;血小板计数 $\geq 20 \times 10^9$ L的时间分别为17、14、10天。在移植后3个月时检测ABMT、APBHSCT、APBHSCT+ABMT患者T细胞亚群正常率分别0、10.8%、27.3%;6个月时分别为33.3%、32.0%、55.6%;1年时分别为60.0%、73.9%、85.7%。

APBHSCT+ABMT具有重要的临床意义,但并不是所有的淋巴瘤患者都需行联合移植治疗,目前认为对于年龄偏大、造血功能差而难以采集足够外周血干细胞、有潜在出血和感染风险较大的PTCL患者进行联合移植治疗更为安全有效,可在一定程度上缩短患者造血功能恢复的时间,从而降低患者感染、出血等风险。

5 移植疗效的影响因素

5.1 移植方式

目前ASCT已是较为成熟而安全的治疗技术,但移植中肿瘤细胞的污染是ASCT后肿瘤复发的主要原因之一。纯化的CD34⁺细胞移植应用于肿瘤细胞为CD34⁻的恶性疾病,可减少移植后肿瘤的复发^[12]。allo-SCT虽其远期复发率低,但有较高的治疗相关死亡率(TRM)而影响OS,如何减少TRM是目前allo-SCT需迫切解决的关键因素之一。

5.2 移植时机

Yang等^[13]前瞻性调查研究了64例非特异型PTCL患者行ASCT的预后因素。中位年龄44岁。根据年龄调整的国际预后指数(aa-IPI)和PTCL的预后指数(PIT),8例患者属于高危组,16例患者有2~3个

PIT因素。中位随访29.7个月,3年OS和PFS分别为53.0 \pm 7.5%和44.3 \pm 7.0%。高乳酸脱氢酶(LDH)水平、高aa-IPI、高PIT是移植后未达CR的因素;未达CR行移植和2~3个PIT因素是OS的独立预后因素。可见,选择合适的患者和在CR时行移植可提高疗效。Chen等^[14]对ASCT后长期疗效的分析显示,CR1/PR1和CR2/PR2以及原发难治淋巴瘤患者的5年无疾病生存率分别为51%、12%和0,而相应的5年生存率为76%、40%和30%,提示AHSCT对CR1/PR1状态的患者更有效,而对复发耐药的患者应采用allo-SCT。

5.3 移植前治疗及化疗敏感性

van等^[15]比较了147例初发的高侵袭性淋巴瘤患者的不同疗程化疗对ASCT的影响。其中一组用大剂量诱导化疗1疗程CHP(环磷酰胺、阿霉素、泼尼松),1疗程EMP(依托泊苷、米托蒽醌、泼尼松)后行ASCT治疗。另一组先进行3个疗程的CHOP后再进行大剂量序贯治疗。结果两组移植前的CR率分别为14%和28%,4年生存率分别为21%和50%,无事件生存率(EFS)分别为15%和49%,无病生存率分别为34%和74%。可见,移植前进行足够疗程的化疗,降低肿瘤负荷,对ASCT的疗效具有重要意义。研究也表明,对标准剂量化疗的反应可预测对移植的敏感性,化疗敏感者无病生存率高,而耐药者低。

5.4 预处理的方案及强度

预处理是APBSCT的重要环节,选择高效低毒的预处理方案能有效提高PTCL的治愈率。目前行APBSCT通常选用CBV、BEAC、BEAM或CTX加或不加依托泊苷联合全身照射(TBI)作为预处理方案。国内有研究显示预处理方案中含TBI者与行BEAM方案化疗者相比较,5年DFS无差异。但TBI组的不良反应却大于单纯BEAM组,BEAM组患者耐受性良好。在移植后进行肿瘤野局部补充放疗,减少了不良反应,取得了满意的疗效,无移植相关死亡发生。

5.5 肿瘤负荷和干细胞内残留肿瘤细胞污染

Jacqy等^[16]报道8例接受ASCT治疗的弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中,有5例(62.5%)移植中肿瘤细胞污染呈高水平,4例早期复发(移植后4个月),另1例移植后16个月复发,而3例肿瘤细胞污染水平低的患者无病生存至少30个月。由此可见,尽可能的采取一定的方法去除移植中肿瘤细胞的污染是提高疗效的关键。

综上所述,造血干细胞移植安全可靠,治疗PTCL的疗效优于传统化疗。如何根据不同PTCL患者的具体情况选择不同的移植方式、选择合适的移植时

机等问题还值得进一步深入的研究。

参考文献

- 1 周立强,孙 燕,谭文勇,等.非霍奇金淋巴瘤 1125 例临床病理分析[J].癌症进展,2006,4(5):391-397.
- 2 Savage KJ. Aggressive peripheral T-cell lymphomas (specified and unspecified types) [M]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2005. 267-277.
- 3 Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. Frontline autologous stem cell transplantation in high-risk peripheral T-cell lymphoma: a prospective study from The Gel-Tamo Study Group[J]. Eur J Haematol, 2007, 79(1): 32-38.
- 4 Reimer P, Rüdiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multi-center study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(1): 106-113.
- 5 Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted International Prognostic Index and beta-2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma[J]. Haematologica, 2007, 92(8): 1067-1074.
- 6 Corradini P, Dodero A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(11): 2172-2176.
- 7 Kyriakou C, Canals C, Finke J, et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(24): 3951-3958.
- 8 Majhail NS, Burns LJ. Hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of peripheral T-cell lymphomas[J]. Curr Hematol Rep, 2005, 4(4): 252-259.
- 9 Rossini F, Terruzzi E, Cammarota S, et al. Cytomegalovirus infection after autologous stem cell transplantation: incidence and outcome in a group of patients undergoing a surveillance program[J]. Transpl Infect Dis, 2005, 7: 122-125.
- 10 Lu LL, Liu YJ, Yang SG, et al. Isolation and characterization of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hematopoiesis-supportive function and other potentials[J]. Haematologica, 2006, 91: 1017-1026.
- 11 陈喜林,苏 航,仲凯励,等.自体外周造血干细胞联合自体骨髓移植治疗难治性淋巴瘤的临床分析[J].中国实验血液学杂志,2009,17(1):155-159.
- 12 Witzens - Harig M, Heilmann C, Hensel M, et al. Long-term follow-up of patients with non-Hodgkin lymphoma following myeloablative therapy and autologous transplantation of CD34 + -selected peripheral blood progenitor cells [J]. Stem Cells, 2007, 25(1): 228-235.
- 13 Yang DH, Kim WS, Kim SJ, et al. Prognostic factors and clinical outcomes of high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified: complete remission at transplantation and the prognostic index of peripheral T cell lymphoma are the major factors predictive of outcome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(1): 118-125.
- 14 Chen AI, McMillan A, Negrin RS, et al. Long-term results of autologous hematopoietic cell transplantation for peripheral T cell lymphoma: the Stanford experience[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2008, 14(7): 741-747.
- 15 van Imhoff GW, van der Holt B, Mackenzie MA, et al. Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: comparative analysis of Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3793-3801.
- 16 Jacquy C, Soree A, Lambert F, et al. A quantitative study of peripheral blood stem cell contamination in diffuse large -cell non -Hodgkin's lymphoma: one-half of patients significantly mobilize malignant cell [J]. Br J Haematol, 2000, 110(3):631-637.

(2009-12-07 收稿)

(2010-06-11 修回)

(周晓颖校对)

(上接第 1011 页)

- ing in ectopic pancreatic tissue in the stomach: a case report[J]. Cases J, 2008, 1(1): 249.
- 11 Margolin DJ. Endoscopy-assisted laparoscopic resection of gastric heterotopic pancreas[J]. Am Surg, 2008, 74(9): 829-831.
 - 12 Khashab MA, Cummings OW, DeWitt JM. Ligation-assisted endoscopic mucosal resection of gastric heterotopic pancreas[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(22): 2805-2808.

(2010-05-13 收稿)

(2010-08-16 修回)

(周晓颖校对)