

淋巴瘤自体造血干细胞移植指导原则



扫码阅读电子版

中国临床肿瘤学会自体造血干细胞移植工作组

通信作者:马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,哈尔滨 150010,Email:majun0322@126.com;
朱军,北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤研究所淋巴瘤内科,北京 100143,Email:
zhujun@cSCO.org.cn

【摘要】 自体造血干细胞移植(auto-HSCT)是治疗淋巴瘤的重要手段之一,在国内临床实践中的应用也日趋广泛。目前我国淋巴瘤 auto-HSCT 在整体的规范性和专业性方面与欧美等发达国家和地区尚有一定的差距,因此如何规范、合理应用 auto-HSCT 仍是国内临床医生面临的问题。基于国内主要 auto-HSCT 中心的经验和国内外相关研究进展,由中国临床肿瘤学会(CSCO)自体造血干细胞移植工作组牵头制定了该指导原则,从 auto-HSCT 的适应证、干细胞的动员与采集、干细胞的冻存与复苏、预处理、移植相关并发症、移植期间的护理等方面进行了总结,旨在指导临床医生更好地应用 auto-HSCT 治疗淋巴瘤,为患者带来最大获益。

【关键词】 淋巴瘤; 造血干细胞移植; 适应证; 造血干细胞动员; 移植预处理

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20221123-00333

Guiding principles for autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Working Group of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)

Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com; Zhu Jun, Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100143, China, Email: zhujun@cSCO.org.cn

【Abstract】 Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) is an important therapeutic option for the treatment of lymphoma, and its application in domestic clinical practice is becoming more and more widespread. At present, there is still a gap in the overall standardization and professionalism of auto-HSCT for lymphoma between China and developed countries and regions such as America and Europe, so how to apply auto-HSCT in a standardized and rational manner is still a problem faced by domestic clinicians. Based on the experience of major auto-HSCT centers in China and related research progress at home and abroad, the guiding principles are developed by the Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Working Group of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), which summarize the indications for auto-HSCT, mobilization and collection of stem cells, freezing and resuscitation of stem cells, transplantation conditioning, transplantation-related complications, and nursing care during transplantation. It aims to guide clinicians to better apply auto-HSCT for the treatment of lymphoma and bring maximum benefit to patients.

【Key words】 Lymphoma; Hematopoietic stem cell transplantation; Indications; Hematopoietic stem cell mobilization; Transplantation conditioning

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20221123-00333

在新药时代,自体造血干细胞移植(auto-HSCT)仍然是治疗某些淋巴瘤的重要手段之一,可以有效延长化疗敏感淋巴瘤患者的无进展生存(PFS)时间,甚至总生存(OS)时间。早期 auto-HSCT 存在移植前诱导治疗缓解率低、治疗相关并发症较多、支持治疗手段有限、费用相对较高等不利因素,使其在我国的推广受到限制。随着移植前诱导治疗效果的改善、支持

治疗的加强以及新药的应用,更多患者可从 auto-HSCT 中获益,但目前我国淋巴瘤 auto-HSCT 的各环节规范性与欧美等发达国家和地区尚有差距。因此,由中国临床肿瘤学会(CSCO)自体造血干细胞移植工作组牵头,国内主要 auto-HSCT 中心参与,制定了中国淋巴瘤 auto-HSCT 指导原则,以促进 auto-HSCT 工作更加专业、有序地发展,惠及更多的淋巴瘤患者。

1 auto-HSCT的适应证

auto-HSCT是淋巴瘤治疗过程中的重要步骤,筛选适宜人群进行 auto-HSCT是临床治疗获益的关键。auto-HSCT适应证的评估分为疾病评估和患者评估两个部分:疾病评估是基于现有循证医学证据及临床经验确定适合进行 auto-HSCT的疾病亚型及缓解状态,目的是评估治疗是否获益;患者评估是评估患者对 auto-HSCT 治疗的耐受性,目的是评估治疗风险。

1.1 疾病评估

auto-HSCT可作为化疗敏感患者的一线巩固治疗或挽救治疗。不同病理亚型及缓解状态下,患者接受 auto-HSCT 后的获益有差异。可考虑接受 auto-HSCT 的疾病状态如下。

1.1.1 初治患者一线治疗有效后的巩固 auto-HSCT

可考虑接受此类 auto-HSCT 的疾病状态包括套细胞淋巴瘤;高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤[国际预后指数(IPI)评分 3~5 分或年龄调整的国际预后指数(aaIPI)评分 2~3 分];高级别 B 细胞淋巴瘤,双打击;高级别 B 细胞淋巴瘤,非特指型;原发或继发中枢神经系统侵袭性淋巴瘤;进展期(超腔)原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤;一线治疗强度欠充分的高危伯基特淋巴瘤;侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤[除外局限性可放疗的 NK/T 细胞淋巴瘤、成年人 T 细胞淋巴瘤白血病、肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤,低危间变性淋巴瘤激酶阳性(ALK⁺)间变大 T 细胞淋巴瘤];进展期 NK/T 细胞淋巴瘤,或局限性原发鼻外且不能进行放疗的 NK/T 细胞淋巴瘤;淋巴母细胞淋巴瘤。

对于初始化疗敏感的淋巴瘤患者,行 auto-HSCT 的目的在于延长 OS 时间或 PFS 时间。利妥昔单抗时代研究提示,年轻初治套细胞淋巴瘤一线治疗达到完全缓解者行 auto-HSCT 巩固治疗可改善 PFS,其 OS 获益差异无统计学意义^[1]。对于初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤一线治疗达到完全缓解的患者,SWOG 9704 研究提示,IPI 评分为 3~5 分患者一线巩固 auto-HSCT 后,2 年 PFS 率较未移植患者提高 13%(69% 比 56%),两组 OS 差异无统计学意义;但 IPI 评分为 4~5 分患者 auto-HSCT 后 2 年 OS 率为 82%,显著优于未移植组(2 年 OS 率 64%, $P=0.01$)^[2]。DLCL04 研究提示,auto-HSCT 可延长 aaIPI 评分为 2~3 分患者的 PFS 时间^[3]。我国一项多中心回顾性临床研究提示,对于中期疗效评价达到部分缓解或完全缓解的中高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,行 auto-HSCT 可显著改善 OS 及 PFS^[4]。

在高级别 B 细胞淋巴瘤双打击亚型中,auto-HSCT

的一线巩固治疗地位仍有争议,有研究证实在一线治疗强度不足时(如 R-CHOP 方案),联合 auto-HSCT 组较未移植组复发时间推迟,但当一线治疗强度充分时(如 DA-EPOCH-R、R-hyper-CVAD、R-CODOX-M/IVAC 等方案),行 auto-HSCT 未见显著获益^[5]。对于高级别 B 细胞淋巴瘤,非特指型或双表达大 B 细胞淋巴瘤,目前尚未有充分的研究证实可从 auto-HSCT 中获益。但考虑到高级别 B 细胞淋巴瘤,非特指型患者预后不佳,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南建议部分中心可尝试对该类型患者行 auto-HSCT 巩固治疗。

原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者即使一线治疗达到完全缓解也容易短期内出现疾病复发进展,故多项随机对照研究探索全脑放疗及 auto-HSCT 两种巩固治疗方案的有效性,结果显示两种巩固治疗有效性相似,全脑放疗以远期认知功能受损为主要不良反应,auto-HSCT 以血液学不良反应为主要不良反应^[6-7]。考虑到全脑放疗对患者远期生命质量的影响,本工作组推荐对于一线治疗有效且能耐受 auto-HSCT 的原发中枢弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者行 auto-HSCT 巩固治疗。对于原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤,目前尚鲜见研究探索 auto-HSCT 巩固治疗的价值,考虑到进展期原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤预后不佳(主要是淋巴瘤侵及横膈以下),且进入复发难治状态挽救治疗有效率显著低于弥漫大 B 细胞淋巴瘤者^[8],故可考虑一线接受 auto-HSCT 巩固治疗。伯基特淋巴瘤是高侵袭性淋巴瘤,标准治疗为采用强化疗方案(如 Hyper-CVAD、CODOX-M、DA-EPOCH)以求达到治愈,而一旦进入复发难治状态则疾病可快速进展、危及生命,当一线治疗有效但是治疗强度不足(化疗减量或化疗延迟)时,参照高级别 B 细胞双打击淋巴瘤的研究经验,可考虑接受 auto-HSCT 巩固治疗以增加治疗强度。

侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤是一组高度异质性疾病,涵盖多个病理亚型,除 ALK⁺间变大 T 细胞淋巴瘤亚型外,其余亚型均预后不良,目前虽缺乏大样本量前瞻性随机对照研究证实 auto-HSCT 在一线巩固治疗中的地位,但单臂研究或前瞻性对照研究均提示 auto-HSCT 可能部分改善患者生存^[9-10]。成年人 T 细胞淋巴瘤白血病、肝脾 $\gamma\delta$ T 细胞淋巴瘤因预后极差,而且侵及骨髓,推荐一旦诱导治疗有效者尽快接受异基因造血干细胞移植。进展期 NK/T 细胞淋巴瘤或局限性原发鼻外且不能进行放疗的 NK/T 细胞淋巴瘤侵袭性强,一线治疗缓解后推荐接受 auto-HSCT,极高危患者可考虑接受异基因造血干细胞移植。而 ALK⁺间变大 T 细胞淋巴瘤因预后较好,不同指南对其



接受 auto-HSCT 的指征有争议,推荐采用分层管理, IPI 评分高危者接受 auto-HSCT, 而低危者可暂不考虑 auto-HSCT, 其余亚型侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤一线治疗有效者推荐接受 auto-HSCT 巩固治疗。

淋巴母细胞淋巴瘤起源于较成熟 B / T 细胞更早的前体淋巴细胞阶段, 具有部分白血病特征, 对诱导治疗达到首次缓解的淋巴母细胞淋巴瘤患者, 行 auto-HSCT 或异基因造血干细胞移植巩固治疗均可改善患者 PFS, 但 OS 的改善差异无统计学意义^[11-13]。auto-HSCT 与异基因造血干细胞移植相比, OS 时间差异亦无统计学意义^[14]。但 auto-HSCT 存在复发率高的缺点, 同时考虑到异基因造血干细胞移植的治疗相关死亡率高、经济负担及对生命质量的影响, 二次 auto-HSCT 可能是淋巴母细胞淋巴瘤患者新的选择。一项我国自主发起的前瞻性对照多中心临床研究结果显示, 二次 auto-HSCT 可最大限度清除患者肿瘤细胞, 减少复发, 与异基因造血干细胞移植相比, 具有安全性高、移植相关死亡率低的优点。二次、单次 auto-HSCT 患者的 3 年复发率分别为 36.5%、53.1%, 二次 auto-HSCT 患者的 3 年无病生存 (DFS) 率及 OS 率分别为 73.5%、76.3%, 显著优于单次 auto-HSCT 组。年轻 (< 32 岁) 患者及第 1 次移植后达到完全缓解患者将更有好的生存获益^[15]。对于初始骨髓侵犯比例不高且经诱导治疗快速达到全身及骨髓缓解的淋巴母细胞淋巴瘤患者, 推荐行 auto-HSCT 巩固治疗。

1.1.2 复发难治患者挽救性 auto-HSCT

可考虑接受此类 auto-HSCT 的疾病状态包括挽救治疗敏感的复发难治霍奇金淋巴瘤; 挽救治疗敏感的复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 一线治疗后 24 个月内复发且二线治疗敏感, 或多线治疗敏感的滤泡淋巴瘤; 挽救治疗敏感的伴有大细胞转化的滤泡淋巴瘤 / 边缘带细胞淋巴瘤; 挽救治疗敏感的套细胞淋巴瘤 (一线未接受 auto-HSCT); 挽救治疗敏感的伯基特淋巴瘤; 挽救治疗敏感且不能接受异基因造血干细胞移植的侵袭性 T 细胞淋巴瘤; 挽救治疗敏感且不能接受异基因造血干细胞移植的淋巴母细胞淋巴瘤。

对于挽救治疗敏感的淋巴瘤患者行 auto-HSCT 目的在于获得治愈疾病、延长 OS 或 PFS。auto-HSCT 是挽救治疗敏感的霍奇金淋巴瘤和弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者争取再次治愈机会的有效治疗手段^[16-19], 是当前标准治疗选择。对于惰性 B 细胞淋巴瘤有任何治疗手段均不能达到治愈, 因此 auto-HSCT 是延长 PFS 时间的手段之一, 可考虑用于多次复发但挽救治疗敏感的滤泡淋巴瘤, 或挽救治疗敏感的伴有大细胞

转化的滤泡淋巴瘤 / 边缘带细胞淋巴瘤, 或挽救治疗敏感的套细胞淋巴瘤。一线治疗后 24 个月复发且二线治疗敏感的滤泡淋巴瘤预后不佳, auto-HSCT 可以延长患者 PFS^[20-21], 对于一线治疗后 12 个月复发者 auto-HSCT 可改善 OS^[21]。此外对于其他复发难治侵袭性淋巴瘤亚型如伯基特淋巴瘤、侵袭性 T 细胞淋巴瘤^[22-23]、淋巴母细胞淋巴瘤等, 在挽救治疗敏感下, 可充分评估 auto-HSCT 和异基因造血干细胞移植的获益和风险, 如无合适供者或患者不能耐受异基因造血干细胞移植, 酌情选择接受 auto-HSCT 以延长疾病控制时间。

1.2 患者评估

auto-HSCT 前的患者评估是充分评估 auto-HSCT 风险的重要环节, 进入 auto-HSCT 前需充分了解患者的基本信息、基础疾病、既往化疗方案及耐受性、干细胞采集数量及方式等, 同时需评估患者是否有潜在感染、出血风险。接受 auto-HSCT 的患者通常限定为年龄 ≤ 65 岁且具有良好脏器功能者, 推荐通过超声心动图、心肌酶、肝肾功能等检查确认患者脏器功能。对于年龄 > 65 岁但脏器功能良好、既往化疗耐受性好者, 或年龄 ≤ 65 岁但具有明确心脏、肝脏或肾脏等脏器基础疾病者, 均需充分评估 auto-HSCT 的风险, 权衡 auto-HSCT 后生存获益及 auto-HSCT 期间风险后慎重选择接受 auto-HSCT。干细胞采集数量及方式是评估骨髓功能的重要指标, 对评估患者身体情况及预估干细胞植入时间有一定参考意义。auto-HSCT 前推荐对患者眼、耳鼻喉、口腔、肛周、妇科、皮肤等进行专科评估, 以排查潜在感染灶; 对于既往接受过非清洁切口手术患者 (如手术进入胃肠道、胆道、泌尿生殖道等, 或开放性创伤, 或有临床感染或脏器穿孔的手术) 需评估伤口愈合及术区遗留潜在感染灶可能, 谨慎评估 auto-HSCT 风险及获益。对于有中枢淋巴瘤病灶或中枢基础疾病者、有胃肠道受累或近期存在消化道溃疡或出血者, 或患者不能自理的情况, 需完成中枢神经系统或胃肠道部位再次评估, 以评估 auto-HSCT 期间出血风险。

2 自体造血干细胞的动员和采集

2.1 造血干细胞动员及采集的时机

初治患者一般在化疗 4 个周期后病情缓解 (完全缓解或部分缓解) 时动员采集造血干细胞。复发难治患者挽救治疗 2 个周期后, 如治疗有效 (完全缓解或部分缓解) 且骨髓未受到侵犯, 应尽早考虑动员并采集造血干细胞。计划移植的患者应尽量避免选择损

伤骨髓干细胞的药物,如氟达拉滨、苯达莫司汀、来那度胺等(或造血干细胞采集前来那度胺至少停药2~4周)。

2.2 造血干细胞动员方式

造血干细胞动员方式分为3种方式,疾病特异性化疗动员、稳态动员及化疗动员,目前主要采用前2种动员方式。(1)疾病特异性化疗+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员:动员前的化疗方案通常选择之前有效的化疗方案,如CHOP±R、DICE、大剂量甲氨蝶呤等,化疗后7~10 d开始应用G-CSF,推荐剂量为每天10 μg/kg;(2)稳态动员:即单纯G-CSF动员,剂量每天10 μg/kg,可有效避免一部分化疗不良反应对动员采集效果的影响;(3)化疗动员:常选择单药大剂量环磷酰胺+G-CSF动员,但目前此法已不常用。对于化疗动员失败的患者,经评估病情能够持续稳定一段时间,可以在其治疗周期结束后3~4周进入稳态动员,仍有一部分患者可成功采集到足够造血干细胞。应用CXCR4抑制剂(如普乐沙福)可以提升干细胞动员的效果。

2.3 造血干细胞采集

2.3.1 采集时机

应用G-CSF 3 d后开始监测外周血CD34⁺细胞绝对计数,外周血CD34⁺细胞绝对计数升高至5~10/μl以上时可考虑开始采集;若外周血CD34⁺细胞绝对计数<10/μl建议联合普乐沙福(0.24 mg/kg)。

单平台方法是CD34⁺细胞绝对计数的首选方法,该方法减少了室间变异和多台仪器间的系统误差。操作中需要注意:严格按照操作说明书调整细胞和抗体的最佳比;推荐采用反向抽吸法加样,以保证加入准确体积的样本和已知浓度的定量荧光微球;为避免荧光微球的丢失,在裂解细胞后不进行离心洗涤。

2.3.2 采集目标值

优质动员目标值为CD34⁺细胞 $\geq 5 \times 10^6$ /kg,达标动员目标值为CD34⁺细胞 $\geq 2 \times 10^6$ /kg;未达标但CD34⁺细胞 $\geq 1 \times 10^6$ /kg(单个核细胞数 $\geq 2 \times 10^8$ /kg)也可根据患者情况考虑行auto-HSCT。

2.3.3 采集过程中注意事项

自体造血干细胞采集前需评估患者血管条件,可选择外周静脉(首选肘正中静脉)进行一次性静脉穿刺或选择颈内、股静脉进行双腔导管置管。采集天数通常不超过3 d,每天采集时间不宜超过5 h,以免前面收集到的细胞活性下降。循环血量每次8 000~12 000 ml,也可根据患者体质量适当调节循环血量(一般不超过患者血容量的3倍)。适时采用手动收

集,手动控制开始收集和终止收集的时间能更准确收集到白膜层。采集过程中,为预防发生低血钙(主要表现为面部、手足、四肢麻木,严重者可出现抽搐或呕吐症状),可给予静脉滴注或口服葡萄糖酸钙注射液。

3 造血干细胞的冻存与复苏

干细胞冻存需要在具有资质的医疗机构的实验室生物安全柜中依照标准操作程序进行。采集的干细胞核对信息后,将含有细胞冻存保护剂二甲基亚砜(DMSO)的细胞冻存液(DMSO最大浓度不应超过10%),按比例缓慢地匀速添加至采集干细胞中,并轻轻摇晃,以保证细胞冻存液与干细胞充分混匀,将混匀后的干细胞快速分装于标记有患者信息的冻存袋中。留取干细胞样本用于采集物中细胞的数量及质量鉴定,通过流式细胞术检测确定最终CD34⁺细胞数。分装后的干细胞经程序降温后,可长期保存于超低温冰箱(-80℃)或液氮(-196℃)中。超低温冰箱保存不宜超过18个月。

干细胞复苏时,将冻存干细胞从超低温冰箱或液氮中小心取出后,将冻存袋放入37℃水浴中快速轻微震荡融化后,检查冻存袋无渗漏,表观无异常后,应立即给患者进行干细胞回输。若采集天数较多则不要一次性输注完,避免冻存液输注过多导致不良反应。

4 auto-HSCT前预处理

淋巴瘤auto-HSCT前预处理指在造血干细胞回输前对患者进行大剂量化疗和(或)放疗,旨在进一步清除体内肿瘤细胞,并为干细胞植入创造条件。

目前常用的预处理方案分为单纯化疗方案及以全身照射(TBI)为基础的放化疗联合预处理方案,预处理方案的选择主要取决于各中心经验。常用单纯化疗方案包括BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑)^[24]和CBV(环磷酰胺、卡莫司汀、依托泊苷)^[25],以及由其衍生的BEAC(将BEAM方案中美法仑替换为环磷酰胺)^[26];在卡莫司汀无法获得情况下可将其替换,如TEAM(将BEAM方案中卡莫司汀替换为塞替派)^[27]、BeEAM(将BEAM方案中卡莫司汀替换为苯达莫司汀)^[28-29]、SEAM/LEAM(将BEAM方案中卡莫司汀替换为司莫司汀、福莫司汀或洛莫司汀)^[30-31]等。此外,Bu/Cy(白消安、环磷酰胺)方案、GBM(吉西他滨、白消安、美法仑)方案等也越来越受到重视^[32]。

原发中枢神经系统淋巴瘤建议选择以塞替派为基础的预处理方案,如卡莫司汀联合塞替派(BCNU+TT),白消安、环磷酰胺联合塞替派(TBC),可提高

auto-HSCT疗效,且耐受性良好^[6,33]。

含TBI的预处理方案中常用TBI总剂量为10~12 Gy,分次放疗。常联合其他化疗药物如大剂量环磷酰胺,但以TBI为基础的预处理方案患者第二肿瘤(尤其是骨髓增生异常综合征/急性髓系白血病)发生明显增加,且部分患者计划或已接受达到器官受照限量的局部放疗剂量,因而制约了TBI的应用^[34-37]。

常用预处理方案参考剂量如下(各中心可根据实际情况酌情调整)。BEAM:卡莫司汀 300 mg/m², -7天;依托泊苷每天 200 mg/m², -6天至-3天;阿糖胞苷每天 200 mg/m², -6天至-3天,美法仑 140 mg/m², -2天。BEAC:卡莫司汀 300 mg/m², -7天,依托泊苷每天 200 mg/m², -6天至-3天;阿糖胞苷每天 200 mg/m², -6天至-3天,环磷酰胺 1 g/m², -6天至-3天。CBV:卡莫司汀 300 mg/m², -6天;依托泊苷每天 200 mg/m², -5天至-2天,环磷酰胺每天 1.2~1.8 g/m², -5天至-2天。TBI/CY:TBI 10~12 Gy(总照射剂量), -3天至-1天;环磷酰胺每天 60 mg/kg, -6天至-5天。BCNU+TT:卡莫司汀 400 mg/m², -6天;塞替派每次 5 mg/kg, 1次/12 h, -5天至-4天。TEAM:塞替派 8 mg/kg, -7天;依托泊苷每天 200 mg/m², -6天至-3天,阿糖胞苷每天 200 mg/m², -6天至-3天;美法仑 140 mg/m², -2天。BeEAM:苯达莫司汀每天 120~180 mg/m², -7天至-6天;阿糖胞苷每天 200 mg/m², -5天至-2天;依托泊苷每天 200 mg/m², -5天至-2天;美法仑 140 mg/m², -1天。SEAM:司莫司汀 250 mg/m², -7天;依托泊苷每天 200 mg/m², -6天至-3天;阿糖胞苷每天 200 mg/m², -6天至-3天;美法仑 140 mg/m², -2天。

TBI推荐分次照射,2~3次均可,如果条件不允许也可以单次照射,但总剂量不宜超过8 Gy;对于既往伴有或出现肺部问题的患者也可考虑用塞替派代替卡莫司汀,以避免卡莫司汀导致的肺部不良反应。

5 auto-HSCT相关并发症及处理原则

接受 auto-HSCT 的患者可发生多种并发症,包括中性粒细胞减少、肺部并发症、出血及血栓相关并发症、黏膜炎、腹泻、第二肿瘤等。现对于常见并发症的处理简述如下。

中性粒细胞减少伴发热很常见,主要原因为革兰阴性杆菌引起的血行感染,需要通过血培养等病原学检查帮助诊断,对于高危粒细胞缺乏患者可预防性使用氟喹诺酮类药物,一线经验性抗感染治疗应选择能覆盖铜绿假单胞菌和其他严重革兰阴性杆菌的广谱抗菌药物,在某些特定情况下需要同时覆盖严重的革

兰阳性球菌(具体参照《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南》)。在抗菌药物治疗无效时,需考虑真菌、病毒和其他病原菌感染,参照相关指南和共识尽早开始抗真菌和其他病原菌的治疗。增加移植前1~2周肠道净化的处理。

肺部并发症主要为感染性和非感染性。非感染性肺损伤主要包括肺水肿、特发性肺炎(IPS)、放化疗相关肺损伤等。IPS可由多种病因共同导致,包括弥漫性肺泡出血(DAH)、围植入期呼吸窘迫综合征等。间质性肺损伤常见于造血重建过程中,如出现不明原因发热需及时行胸部CT平扫、完善病原学检查等进行鉴别,对于非感染性的间质性肺损伤通常需要激素治疗,以及吸氧、控制液体平衡等支持治疗。

出血并发症最常见的原因是血小板减少。肠道、肺或中枢神经系统等部位出血可以是致命性的。辐照血小板输注、抗纤溶药物等为预防出血并发症的常见治疗方式,尚没有资料显示白细胞介素11和重组人促血小板生成素在预防出血方面有积极作用。

血栓并发症主要包括深静脉血栓栓塞、导管相关血栓形成等,需要根据血小板计数、有无活动性出血、肾小球滤过率等评估是否进行抗凝治疗。进行治疗选择时需要综合考虑出血和血栓并发症的风险权衡利弊。

黏膜炎通常出现在移植极期,处理多以抗感染、局部消毒、止痛及补充维生素等为主要手段,如果未发展为严重感染,多在中性粒细胞恢复后缓解。

6 auto-HSCT患者的护理

(1)病房环境准备:百级层流洁净病房或达标的简易层流设备,每月进行空气、物表、手部卫生等微生物监测;每日按照移植病房全环境保护要求清洁消毒病房;层流病房内所有物品需清洁消毒后使用;医护人员进入层流病房前严格执行手部卫生规范。(2)移植患者护理常规:对患者既往健康情况、易感部位、症状、风险、导管、心理进行全面评估;入层流病房后给予特级护理及心电监护,详细做好各项护理记录;实施保护性隔离措施,严格遵守各项无菌操作规程;每日观察中心静脉导管及易感部位情况,密切监测患者生命体征及用药后反应,准确记录出入量。(3)预防感染护理:患者注意手卫生,避免感染;给予滴眼液滴眼睛、药物涂鼻腔3次/d;保持皮肤清洁,观察口腔黏膜情况,用软毛牙刷刷牙,漱口水漱口4~6次/d。预处理化疗后,口腔护理2次/d;观察肛门周围黏膜情况,坐浴2次/d。(4)自体造血干细胞回输护理:自体造血干细胞由专人复苏及回输,严格执行双人核对

制度;准备符合要求的输注通路,必须取下输液接头,干细胞现复苏、现输注,注意生命体征变化及患者的不适主诉;收集干细胞做细菌培养并将储血袋按照医疗垃圾处理。(5)饮食原则:患者饮食需微波炉高火加热5 min进行消毒,禁止吃剩饭菜;移植患者饮食应清淡,采用新鲜食材,制作过程干净卫生,忌生冷辛辣及海鲜,应少油、少渣易消化、少刺激性的饮食,避免食用带刺、含骨头等坚硬的食物;口服药物后,进餐应与服药时间有间隔,避免呕吐。(6)心理护理:提供舒适、安静、清洁、整齐的病房环境,和患者协商制定良好的作息时间;与患者建立相互信赖的关系,鼓励患者倾诉,排除患者紧张焦虑的因素,引导患者正确对待疾病,增强治愈疾病的信心。家属积极配合,探视时提供正能量,给予患者良好的心理支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

执笔专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 冯非儿(北京大学肿瘤医院)、胡少轩(北京大学肿瘤医院)、冷馨(北京大学肿瘤医院)、刘丽丽(北京大学肿瘤医院)、马博(北京大学肿瘤医院)、马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、马淑玲(北京大学肿瘤医院)、宋卫卫(北京大学肿瘤医院)、王志国(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、吴梦(北京大学肿瘤医院)、张晨(北京大学肿瘤医院)、赵新玲(北京大学肿瘤医院)、朱军(北京大学肿瘤医院)

审阅专家(按姓氏汉语拼音字母排序) 胡炯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、黄晓军(北京大学人民医院)、姜尔烈(中国医学科学院血液病医院)、刘代红(解放军总医院)、刘启发(南方医科大学血液病研究院)、刘卫平(北京大学肿瘤医院)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院)、唐晓文(苏州大学附属第一医院)、王小沛(北京大学肿瘤医院)、许兰平(北京大学人民医院)、张曦(陆军军医大学新桥医院)、邹德慧(中国医学科学院血液病医院)

参 考 文 献

- [1] Gerson JN, Handorf E, Villa D, et al. Survival outcomes of younger patients with mantle cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(6): 471-480. DOI: 10.1200/JCO.18.00690.
- [2] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(18): 1681-1690. DOI: 10.1056/NEJMoa1301077.
- [3] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8): 1076-1088. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
- [4] Wen Q, Gao L, Xiong JK, et al. High-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation as frontline therapy for intermediate/high-risk diffuse large B cell lymphoma [J]. *Curr Med Sci*, 2021, 41(3): 465-473. DOI: 10.1007/s11596-021-2394-2.
- [5] Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20): 2260-2267. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.2157.
- [6] Ferreri AJ, Illerhaus G. The role of autologous stem cell transplantation in primary central nervous system lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127(13): 1642-1649. DOI: 10.1182/blood-2015-10-636340.
- [7] Houillier C, Taillandier L, Dureau S, et al. Radiotherapy or autologous stem-cell transplantation for primary CNS lymphoma in patients 60 years of age and younger: results of the intergroup ANOCEF-GOELAMS randomized phase II PRECIS study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(10): 823-833. DOI: 10.1200/JCO.18.00306.
- [8] Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(7): 1329-1336. DOI: 10.1080/10428190802108870.
- [9] d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3093-3099. DOI: 10.1200/JCO.2011.40.2719.
- [10] Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission: report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study [J]. *Cancer*, 2019, 125(9): 1507-1517. DOI: 10.1002/ncr.31861.
- [11] Sweetenham JW, Santini G, Qian W, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintenance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(11): 2927-2936. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.11.2927.
- [12] Yang L, Tan Y, Shi J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation should be in preference to conventional chemotherapy as post-remission treatment for adults with lymphoblastic lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(10): 1340-1344. DOI: 10.1038/s41409-018-0184-7.
- [13] Jeong SH, Moon JH, Kim JS, et al. Multicenter analysis of treatment outcomes in adult patients with lymphoblastic lymphoma who received hyper-CVAD induction followed by hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(4): 617-625. DOI: 10.1007/s00277-014-2258-y.
- [14] Levine JE, Harris RE, Loberiza FR Jr, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic lymphoma [J]. *Blood*, 2003, 101(7): 2476-2482. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1483.
- [15] Liu Y, Rao J, Li JL, et al. Tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of adult T-cell lymphoblastic lymphoma: a multiple center prospective study in China [J]. *Haematologica*, 2021, 106(1): 163-172. DOI: 10.3324/haematol.2019.226985.
- [16] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, 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)92411-1.

- [17] 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 (9323) : 2065 - 2071. DOI: 10.1016/S0140 - 6736 (02) 08938-9.
- [18] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333 (23) : 1540 - 1545. DOI: 10.1056/NEJM 199512073332305.
- [19] Mounier N, Canals C, Gisselbrecht C, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first relapse for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: an analysis based on data from the European Blood and Marrow Transplantation Registry [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (5) : 788 - 793. DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.10.010.
- [20] Jiménez-Ubieto A, Grande C, Caballero D, et al. Autologous stem cell transplantation may be curative for patients with follicular lymphoma with early therapy failure who reach complete response after rescue treatment [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36 (5) : 765 - 772. DOI: 10.1002/hon.2553.
- [21] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national lymphocare study and center for international blood and marrow transplant research analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (6) : 1163 - 1171. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.771.
- [22] Bellei M, Foss FM, Shustov AR, et al. The outcome of peripheral T-cell lymphoma patients failing first-line therapy: a report from the prospective, International T-Cell Project [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (7) : 1191 - 1197. DOI: 10.3324/haematol.2017.186577.
- [23] Schmitz N, Lenz G, Stelljes M. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for T-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2018, 132 (3) : 245 - 253. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791335.
- [24] Mills W, Chopra R, McMillan A, et al. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13 (3) : 588 - 595. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.3.588.
- [25] Weaver CH, Appelbaum FR, Petersen FB, et al. High - dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation in patients with lymphoid malignancies who have received dose-limiting radiation therapy [J]. *J Clin Oncol*, 1993, 11 (7) : 1329 - 1335. DOI: 10.1200/JCO.1993.11.7.1329.
- [26] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT - Lymphoma Working Party [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53 (12) : 1553 - 1559. DOI: 10.1038/s41409-018-0196-3.
- [27] Sellner L, Boumendil A, Finel H, et al. Thiotepa-based high-dose therapy for autologous stem cell transplantation in lymphoma: a retrospective study from the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (2) : 212 - 218. DOI: 10.1038/bmt.2015.273.
- [28] Visani G, Stefani PM, Capria S, et al. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124 (19) : 3029 - 3031. DOI: 10.1182/blood-2014-08-596668.
- [29] Chantepie SP, Garcia S, Tchernonog E, et al. Bendamustine - based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (6) : 729 - 735. DOI: 10.1002/ajh.25077.
- [30] Colita A, Colita A, Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in malignant lymphomas. retrospective comparison of toxicity and efficacy on 222 patients in the first 100 days after transplant, on behalf of the romanian society for bone marrow transplantation [J]. *Front Oncol*, 2019, 9 : 892. DOI: 10.3389/fonc.2019.00892.
- [31] Olivieri J, Mosna F, Pelosini M, et al. A Comparison of the conditioning regimens beam and feam for autologous hematopoietic stem cell transplantation in lymphoma: an observational study on 1038 patients from fondazione italiana linfomi [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (9) : 1814 - 1822. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.05.018.
- [32] Nieto Y, Thall PF, Ma J, et al. Phase II trial of high - dose gemcitabine/busulfan/melphalan with autologous stem cell transplantation for primary refractory or poor-risk relapsed hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (8) : 1602 - 1609. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.02.020.
- [33] Omuro A, Correa DD, DeAngelis LM, et al. R-MPV followed by high - dose chemotherapy with TBC and autologous stem - cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125 (9) : 1403 - 1410. DOI: 10.1182/blood-2014-10-604561.
- [34] Illerhaus G, Marks R, Ihorst G, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem - cell transplantation and hyperfractionated radiotherapy as first-line treatment of primary CNS lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (24) : 3865 - 3870. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.2117.
- [35] Hosing C, Munsell M, Yazji S, et al. Risk of therapy - related myelodysplastic syndrome/acute leukemia following high - dose therapy and autologous bone marrow transplantation for non - Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13 (3) : 450 - 459. DOI: 10.1093/annonc/mdf109.
- [36] Milligan DW, Ruiz De Elvira MC, Kolb HJ, et al. Secondary leukaemia and myelodysplasia after autografting for lymphoma: results from the EBMT. EBMT lymphoma and late effects working parties. european group for blood and marrow transplantation [J]. *Br J Haematol*, 1999, 106 (4) : 1020 - 1026. DOI: 10.1046/j.1365-2141.1999.01627.x.
- [37] Darrington DL, Vose JM, Anderson JR, et al. Incidence and characterization of secondary myelodysplastic syndrome and acute myelogenous leukemia following high-dose chemoradiotherapy and autologous stem-cell transplantation for lymphoid malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12 (12) : 2527 - 2534. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.12.2527.

(收稿日期:2022-11-23)

(本文编辑:郎华 校对:陈磊)