

利妥昔单抗免疫化疗联合自体外周血干细胞移植 治疗 CD₂₀⁺B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及其护理配合

胡桂芳,冯艳凌,王美颖,黄 莉

(海南省人民医院血液内科,海南 海口 570311)

【摘要】 目的 探讨自体外周血干细胞移植(APBSCT)联合利妥昔单抗免疫化疗对 CD₂₀⁺B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床疗效及其护理措施。方法 选取2011年2月至2013年2月期间在我院接受诊治的 NHL 患者66例,将所有患者分为对照组($n=30$)与治疗组($n=36$)。对照组患者采用 APBSCT 治疗;治疗组采用 APBSCT 联合利妥昔单抗治疗。结果 两组患者外周血干细胞的采集均在两周内完成。治疗组患者造血重建均成功,而对照组患者中有2例造血重建失败。治疗组移植后感染24例,感染率为66.67%;对照组移植后感染23例,感染率为76.67%,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组完全缓解率为91.67%,高于对照组的63.33%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 应用利妥昔单抗对于 APBSCT 造血干细胞采集以及造血重建不会造成影响,利妥昔单抗净化结合相关的护理配合治疗可提高 APBSCT 临床疗效以及改善患者的总体生存状况。

【关键词】 自体外周血干细胞移植;利妥昔单抗免疫化疗;CD₂₀⁺B 细胞性非霍奇金淋巴瘤;临床疗效;护理措施

【中图分类号】 R 473.73 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1003—6350(2014)18—2799—03

目前,对于难治的侵袭性和复发性非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)公认的一线治疗方法为自体造血干细胞移植(Autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)的高剂量治疗,但经 APBSCT 治疗后的 NHL 患者中40%~60%仍复发且最终死亡。导致复发的主要根源为移植中残留的淋巴瘤细胞,或在体内残存的淋巴瘤细胞未能清除干净所致^[1-3],而利妥昔单抗具有清除 B 淋巴细胞的作用^[4-5]。目前,针对复发难治的滤泡性淋巴瘤以及弥漫大 B 细胞淋巴瘤的标准治疗方案为自体干细胞移植加大量化疗。国外研究报道,在自体干细胞动员前采用利妥昔单抗进行体内净化,干细胞采集产物进行残存肿瘤细胞检测,有80%~90%转阴,并且对于采集与动员无明显影响^[6]。本文旨在探讨 APBSCT 联合利妥昔单抗免疫化疗对 CD₂₀⁺B 细胞性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床疗效,并总结其护理措施,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2011年2月至2013年2月期间在我院接受诊治的 NHL 患者66例,其中男性42例,女性24例。将所有患者分为对照组和治疗组。其中对照组(APBSCT组)患者30例,男性20例,女性10例;年龄6~65岁,平均(39.2±14.5)岁;初诊侵袭性Ⅲ~Ⅳ期23例,复发5例,难治2例。治疗组(利妥昔单抗免疫化疗联合 APBSCT 组)患者36例,男性

22例,女性14例;年龄6~64岁,平均(38.9±13.7)岁;初步诊断31例,复发难治4例。所有患者均经病理学诊断为 B 细胞 NHL,免疫组化确定为 CD₂₀ 阳性,结合病史、过往治疗、Ki67 表达水平证实为难治复发性或侵袭性。两组患者临床分期、移植前疾病状况、国际预后指数(IPI)及疾病构成之间比较差异均无统计学意义($P<0.05$),具有可比性,见表1。

表1 两组患者的临床资料比较(例)

特征	治疗组($n=30$)	对照组($n=30$)	检验值	P 值
国际预后指数(IPI)				
0~1	10	11	0.596	>0.05
2	11	6	0.954	>0.05
3	9	7	0.025	>0.05
4~5	6	6	0.122	>0.05
ASCT 减免状态				
第一次缓解	20	16	0.33	>0.05
第二次缓解	14	11	0.034	>0.05
第三次缓解及以上	2	3	0.462	>0.05
疾病类型				
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	27	22	0.024	>0.05
间变性大细胞淋巴瘤	2	4	0.442	>0.05
套细胞淋巴瘤	1	1	0.348	>0.05
Burkitt 淋巴瘤	3	1	0.109	>0.05
胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤	2	1	0.026	>0.05
小 B 细胞淋巴瘤	1	1	0.348	>0.05

1.2 移植前后的处理

1.2.1 移植前化疗 (1)对照组化疗方案:环磷

酰胺 600~800 mg/m², d1 (d1, 表示第 1 天); 长春新碱 1.4 mg/m², d1; 吡柔比星为 35 mg/m², d1~d2, 或者米托蒽醌 6 mg/m², d1~d3; 泼尼松 1 mg/kg, d1~d7。(2) 治疗组化疗方案: 在对照组基础上给予利妥昔单抗 375 mg/m²。两组均在移植前给予 3~4 个疗程治疗。

1.2.2 采集外周血干细胞 两组均进行常规化疗+重组人粒细胞集落刺激因子。联合化疗后, 于白细胞下降为最低时且开始回升时皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 5~10 μg/kg, 1 次/d; 在白细胞大于 5.0×10⁹/L 时开始采集。采集干细胞的前一天治疗组给予 375 mg/m² 利妥昔单抗对体内进行净化。

1.2.2.1 预处理方案 给予环磷酰胺 1.5 g/m²×4 d, 阿糖胞苷 100 mg/m², q12h×4 d, 依托泊苷 100 mg/m²×4 d, 洛莫司汀 0.2 g/m²×1 d。

1.2.2.2 移植后巩固与维持 对照组移植后给予缓慢滴注每次 100 万 U 小剂量的重组人白细胞介素-2 维持治疗, 疗程为移植后 1.5 年; 治疗组在对照组基础上加用利妥昔单抗(375 mg/m²) 维持治疗, 疗程为移植后 1.5 年。

1.2.2.3 移植后患者护理 对照组给予常规对症支持护理; 观察组在对照组基础上, 进行骨髓抑制护理, 抗感染护理及加强营养护理。

1.3 疗效评定标准 无新病灶, 所有病变的生物学以及影像学异常消失为完全缓解(Complete remission, CR); 无新病灶且病变下降>50%为部分缓解(Partial response, PR); 原病灶扩大>25%, 或出现新的病灶为疾病进展(Progressional disease, PD)。所有患者均在每个疗程结束后进行疗效评定。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计学软件对相关数据进行分析, 计数资料采用 χ^2 检验, 计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 采集的外周血干细胞数量与造血重建 两组患者外周血干细胞的采集均在两周内完成。两组患者采集的单个细胞与 CD₃₄⁺ 细胞数之间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05); 治疗组患者造血重建均成功, 而对照组患者中有 2 例患者造血重建失败。两组患者至血小板计数>2.0×10⁹/L 时间与至中性粒细胞计数绝对值>0.5×10⁹/L 时间之间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05), 见表 2。

2.2 移植后感染 治疗组移植后感染 24 例, 感染率为 66.67%; 对照组移植后感染 23 例, 感染率为 76.67%。两组患者移植后感染率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.798, P>0.05$), 见表 3。

表 2 两组外周血干细胞数量及造血重建情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	外周干细胞采集数量		造血重建	
	单个核细胞 (×10 ⁶ /kg)	CD ₃₄ ⁺ 细胞数 (×10 ⁶ /kg)	中性粒细胞计数绝对值 >0.5×10 ⁹ /L 时间(d)	血小板计数 >2.0×10 ⁹ /L 时间(d)
治疗组(n=36)	8.1±3.2	12.4±13.1	10.6±2.4	12.7±3.9
对照组(n=30)	8.3±3.5	13.1±13.6	9.7±2.2	11.3±3.4
检验值	0.242	0.212	1.575	1.538
<i>P</i> 值	0.809	0.832	0.120	0.129

表 3 两组移植后感染情况比较[例(%)]

组别	败血症		带状疱疹	腹腔结核杆菌感染	口腔黏膜病变感染	牙龈炎感染	肛周感染	总计
	草绿色链球菌	人葡萄球菌						
治疗组(n=36)	0(0.00)	0(0.00)	3(8.33)	1(2.78)	6(16.67)	8(22.22)	6(16.67)	24(66.67)
对照组(n=30)	2(6.67)	1(3.33)	3(10.00)	2(6.67)	5(16.67)	4(13.33)	6(20.00)	23(76.67)

2.3 临床疗效 对照组 2 例患者造血重建失败, 其中 1 例移植后 25 d 死于脑出血, 另 1 例移植后 22 d 死于肺部感染; 复发 5 例, 复发率为 16.67%, CR 19 例, 其余为 PR 状态, CR 率为 63.33%。治疗组 1 例患者在移植后半年出现心理衰竭及肺部感染等多器官功能衰竭死亡; 复发 3 例, 复发率为 8.33%, 其余患者目前均处于 CR 状态, CR 率为 91.67%。两组患者复发率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.428, P>0.05$), 治疗组 CR 率显著高于对照组($\chi^2=4.982, P<0.05$)。

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤是一种淋巴细胞恶性增殖的疾病。研究报道, 大剂量化疗联合自体干细胞移植可以提高非霍奇金淋巴瘤 CR 缓解率, 延长患者生存期, 但患者依旧容易复发, 严重影响患者的身体健康与生活质量^[7]。利妥昔单抗能使肿瘤细胞对化疗药物的敏感性增加, 可以更好地杀灭自体干细胞中的肿瘤细胞, 减少患者复发。尽管利妥昔单抗与化疗联合 APBSCT 治疗在临床上应用逐渐增多, 然而对于移植

后及体内净化干细胞维持治疗采用利妥昔单抗的治疗作用存在着争议。故本文主要针对难治复发与侵袭性B细胞淋巴瘤采用利妥昔单抗治疗与化疗联合APBSCT方案治疗。结果表明,与常规化疗联合APBSCT治疗方案相比,该方案对于APBSCT造血干细胞采集以及造血重建不会造成影响。

此外,有研究认为利妥昔单抗与化疗联合APBSCT治疗方案对于巩固治疗会使免疫球蛋白的时间延长,并且使患者的感染率增加^[8-9],如何减少该治疗方案带来的负面作用成为临床关心的问题。据报道,良好的护理不但可以使患者临床疗效增加,还会减少治疗过程中不良反应及并发症的发生^[10-11]。因此,本研究在治疗过程中配合相应的临床护理措施以提高疗效。护理对策:(1)发热的护理:因本组研究使用利妥昔单抗中有异体蛋白成分,故该药物的使用尤其是在最初12 h内患者易表现寒战、发热。在第三次给予患者注射该药物8 h后便会发生高热症状,最高达39.8℃,从而致使患者乏力、不适。医护人员应嘱咐患者多喝水,并采取物理降温方法,同时根据医师的嘱咐注射复方氨基比林,当患者表现出汗时,护理人员应当协助患者更换床单、衣裤,给患者一个舒适的环境。患者的体温在6 h后恢复正常。(2)骨髓抑制护理:患者的骨髓抑制在用药过程中最为明显。重组人粒细胞集落刺激因子纠正贫血,刺激造血,支持治疗,同时给予患者配合使用抗生素可预防感染。医护人员在护理工作中必须对患者发生感染的好发部位、有无感染以及感染因素征象进行评估。向患者与家属讲解发生感染的危险因素,同时护理人员还应指导其预防措施。此外,还应保持病房空气清新、整洁,定时的开窗通风。护理人员每日必须对病房进行两次紫外线消毒,每次半小时,并用洁尔灭定期擦拭桌面与地面。对于探视人数以及次数进行限制,防止感染。饮食方面应嘱咐并鼓励鼓励患者多食富含维生素、高热量以及高蛋白食物,食物利用微波炉加热消毒后才可食用,加强营养,从而增强患者的机体抵抗力。患者在睡眠前及排便后应采用1:1 000高锰酸钾溶液坐浴。护理人员应嘱咐患者注意保暖,避免着凉。所有操作必须严格在无菌条件下进行。护理人员应及时对患者体温的变化进行监测,并观察发生体温的异常。在用药第四周期结束后,若患者舌尖发生牙龈红肿、溃疡,且疼痛明显时护理人员应迅速给予患者生理盐水漱口可进行消毒,局部用锡类散喷撒溃疡面。同时嘱咐患者不能进食刺激性、过酸、过热的

食物,防止再损伤。结果表明,相对于常规治疗方案,利妥昔单抗与化疗联合APBSCT治疗联合护理措施,患者感染率无显著增加,患者CR缓解率显著提高。

综上所述,利妥昔单抗对于APBSCT前后难治复发性和(或)侵袭性CD₂₀⁺B细胞的NHL患者对于造血干细胞的采集以及造血重建不会造成影响。此外,该治疗方案结合相关的护理配合并不增加患者感染率,并且可提高患者的临床疗效以及改善其总体生存状况,值得临床上进一步研究和推广。

参考文献

- [1] Yoko I, Kousuke H, Fumio M, et al. Successful autologous stem cell transplantation for relapsed lymphoma with peripheral blood stem cells cryopreserved for ten years [J]. *Journal of Hematopoietic Cell Transplantation*, 2012, 1(1): 29-32.
- [2] Eto T, Takase K, Miyamoto T, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation with granulocyte colony-stimulating factor combined conditioning regimen as a postremission therapy for acute myelogenous leukemia in first complete remission [J]. *International Journal of Hematology*, 2013, 98(2): 186-196.
- [3] Meaghan G, Stephan AG, Morris K, et al. Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: A Pediatric Oncology Group study: A Report from the Children's Oncology Group [J]. *Pediatric Blood & Cancer*, 2012, 59(5): 902-907.
- [4] 汪菲, 崔亮, 王晓雄, 等. 原发性肾上腺非霍奇金淋巴瘤(附9例报告) [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(11): 2074-2077.
- [5] Hung YC, Bauer J, Horsley P, et al. Changes in nutritional status, body composition, quality of life, and physical activity levels of cancer patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Supportive Care in Cancer*, 2013, 21(6): 1579-1586.
- [6] Lindsay CD, Gillian ZH. Relationship of CD₃₄⁺ cells infused and red blood cell transfusion requirements after autologous peripheral blood stem cell transplants: a novel method of analysis [J]. *Transfusion*, 2012, 52(4): 782-786.
- [7] 贾存东, 马英, 杨顺娥, 等. 自体干细胞移植支持下的大剂量化疗一线治疗恶性淋巴瘤[J]. *中国癌症杂志*, 2008, 18(1): 55-58.
- [8] Lisa L, David L. Non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Medicine*, 41(5): 282-289.
- [9] 黄闪, 王瑾, 李登举, 等. 凋亡抑制蛋白XIAP在急性髓系白血病和淋巴瘤骨髓组织中的表达及意义[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(20): 3857-3859.
- [10] 罗帼英. 利妥昔单抗联合化疗治疗恶性淋巴瘤的护理[J]. *当代护士(学术版)*, 2010, 6: 40-41.
- [11] 黄坚华, 赵波, 钱海, 等. 联合化疗颅内原发恶性淋巴瘤患者的护理[J]. *中国实用护理杂志*, 2012, 28(22): 12.

(收稿日期:2014-07-04)