

# TBI 与 TMLI 联合化疗在非血缘脐血移植中应用的对比研究

王钦瑶<sup>1</sup>, 沈建军<sup>1</sup>, 刘 磊<sup>1</sup>, 沈 琦<sup>1</sup>, 吴韦炜<sup>1</sup>, 吴爱东<sup>1</sup>, 孙自敏<sup>2</sup>, 张红雁<sup>1</sup>

**摘要** 目的 对比研究全身照射(TBI)与全骨髓全淋巴照射(TMLI)联合化疗的预处理方案应用于非血缘脐血移植(UCBT)治疗恶性血液病的安全性及疗效。方法 回顾性分析应用 UCBT 治疗恶性血液病的 45 例患者资料,根据预处理方案的不同,分为 TBI 组(31 例)和 TMLI 组(14 例)。TBI 由电子直线加速器实施,TMLI 采用螺旋断层调强放射治疗技术实施。分析比较两组的造血重建情况、危及器官(OAR)受量及急慢性不良反应,并评估 TMLI 剂量爬坡的安全性及疗效。结果 TBI 组和 TMLI 组中性粒细胞植入的中位时间分别为 19.50(16~29) d 和 16.50(12~38) d ( $P=0.005$ ),42 d 内累积植入率为 90.32%(95% CI: 88.17%~92.47%) 和 100%(95% CI: 97.14%~102.86%) ( $P=0.025$ ),TMLI 组胃肠道反应较小、总体治疗时间较短。结论 TMLI 为难治性白血病患者、不能耐受大剂量化疗或无法坚持完成 TBI 的患者提供了新选择,且当 TMLI 剂量攀升至 15 Gy 时,不良反应仍可耐受。

**关键词** 全身照射;全骨髓全淋巴照射;螺旋断层调强放射治疗;白血病;非血缘脐血移植;危及器官

中图分类号 R 733.7

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)10-1640-06  
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.10.026

脐血移植(cord blood transplantation, CBT)具备来源广泛、移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)发生率低、能耐受较大的组织相容性抗原差异等优势,已成为血液系统疾病的重要治疗方法<sup>[1]</sup>。移植前预处理方案的选择对移植后造血和免疫系统重建、移植相关合并症发生率及预后都有影响<sup>[2]</sup>,全身照射(total body irradiation, TBI)可以对化疗药物不容易到达的区域(脑、睾丸)进行治疗。一些研究<sup>[3-4]</sup>表明进行 TBI 的患者有剂量依赖性,放疗剂量越高,疾病复发率越低,但是由于治疗相关急慢性不良反应的增加,最终导致总生存没有改善。

全骨髓全淋巴照射(total marrow and lymphoid irradiation, TMLI)与传统 TBI 相比,靶区剂量高而危及器官(organ at risk, OAR)保护好,可有效降低急慢性不良反应的发生率<sup>[5]</sup>。该研究分析比较 TBI 组与 TMLI 组患者的造血系统重建情况、OAR 受量及相关不良反应,并评估 TMLI 剂量爬坡的安全性及疗效。

## 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 选择 2015 年 1 月 1 日—2020 年 7 月 1 日期间在安徽医科大学附属省立医院进行非血缘脐血移植(unrelated cord blood transplantation, UCBT)的恶性血液病患者作为研究对象,共收集到 45 例资料完整的病例,根据移植前预处理方案的不同,将患者分为 TBI 组与 TMLI 组。见表 1。

**1.1.1 TBI 组** 预处理方案为 TBI + 阿糖胞苷(cytarabine, Ara-C) + 环磷酰胺(cyclophosphamide, Cy),TBI 采用电子直线加速器在移植前第 7~6 天实施,每次 3 Gy,2 次/d,2 d 完成,共 12 Gy;移植前第 5~4 天, Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> Q12 h;移植前第 3~2 天, Cy 60 mg/kg。共 31 例患者,男 15 例、女 16 例,中位年龄 28(13~50)岁,中位体质量 60(37~77) kg。急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL) 15 例,其中第 1 次完全缓解(the first complete remission, CR1) 12 例,第 2 次完全缓解(CR2) 2 例,未缓解(non-remission, NR) 1 例;急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML) 15 例,其中 CR1 7 例,CR2 8 例;浆细胞白血病(CR1) 1 例。人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型完全相合 1 例、1 个位点不合 12 例、2 个位点不合 18 例。ABO 血型不合 20 例。

**1.1.2 TMLI 组** 预处理方案为 TMLI + 氟达拉滨(fludarabine, Flu) + Cy, TMLI 在移植前第 6~4 天应用螺旋断层放疗设备(tomotherapy, TOMO)进行实施, TMLI 12~15 Gy/3f/3d; Flu 30 mg/m<sup>2</sup>, 3 d; Cy 60 mg/kg, 2 d。共 14 例患者,男 7 例、女 7 例,中位年龄 34.50(19~53)岁,中位体质量 61.15(40~102) kg,均有髓外浸润。ALL 5 例(CR1 1 例、CR2 4 例)、

2021-06-30 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81470350)

作者单位:安徽医科大学附属省立医院<sup>1</sup> 肿瘤放疗科、<sup>2</sup> 血液科,合肥 230001

作者简介:王钦瑶,女,硕士研究生;

张红雁,女,主任医师,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: zhanghongyan3334@qq.com

AML 2 例( CR2)、T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病 3 例( CR2 1 例、NR 2 例)、噬血细胞综合征( CR1)、NK/T 细胞淋巴瘤( CR1)、间变性 T 细胞淋巴瘤( NR) 及原发性浆细胞白血病( CR1) 各 1 例。HLA 全相合 1 例, 1 个位点不合 5 例, 2 个位点不合 8 例。ABO 血型不合者 10 例。其中, TMLI 组根据处方剂量的不同可再分为 3 组: 12 Gy 组 5 例, 13.5 Gy 组 4 例, 15 Gy 组 5 例。

**1.2 入组条件** ① 性别不限, 5 岁 ≤ 年龄 ≤ 65 岁; ② 体质量 ≥ 25 kg, KPS ≥ 70 分, 无严重的心肺肝肾功能异常; ③ 所有患者均诊断明确, 具备非血缘脐血造血干细胞移植适应证; ④ 能配合且能耐受全程放疗; ⑤ 均签署放疗治疗知情同意书。

**1.3 排除条件** ① 既往有放疗史的患者( 超过 20% 骨髓区域或任何区域接受超过 20 Gy 的照射); ② 怀孕或哺乳期女性; ③ 重度精神心理疾病; ④ 其他不适因素。

表 1 患者基本情况统计 [M( P<sub>25</sub> P<sub>75</sub>) ]

| 患者特征           | TBI( n = 31)      | TMIL( n = 14)    | P 值   |
|----------------|-------------------|------------------|-------|
| 性别( n)         |                   |                  | 0.920 |
| 男              | 15                | 7                |       |
| 女              | 16                | 7                |       |
| 年龄( 岁)         | 28( 13 ~ 50)      | 34.50( 19 ~ 53)  | 0.06  |
| 体质量( kg)       | 60( 37 ~ 77)      | 61.15( 40 ~ 102) | 0.713 |
| 随访时间( 月)       | 41.77( 1 ~ 67.53) | 9.47( 2 ~ 20.83) | 0.012 |
| 疾病类别           |                   |                  | 0.002 |
| AML            | 15                | 2                |       |
| ALL            | 15                | 5                |       |
| 浆细胞白血病         | 1                 | 1                |       |
| T 淋巴母细胞淋巴瘤/白血病 | 0                 | 3                |       |
| NK/T 细胞淋巴瘤     | 0                 | 1                |       |
| 间变性 T 细胞淋巴瘤    | 0                 | 1                |       |
| 噬血细胞综合征        | 0                 | 1                |       |
| 移植前疾病状态( n)    |                   |                  | 0.028 |
| CR1            | 20                | 4                |       |
| CR2            | 10                | 7                |       |
| NR             | 1                 | 3                |       |
| HLA 匹配情况( n)   |                   |                  | 1.00  |
| HLA 全相合        | 1                 | 1                |       |
| HLA 1 个位点不合    | 12                | 5                |       |
| HLA 2 个位点不合    | 18                | 8                |       |
| ABO 血型( n)     |                   |                  | 0.909 |
| 匹配             | 11                | 4                |       |
| 不匹配            | 20                | 10               |       |

**1.4 TBI 实施方法** TBI 开始的前 3 d 进行模拟定位, 在患者体表勾画出需要遮挡的肺部区域。使用西门子 KD-2 型直线加速器 6 MV-X 进行大面积照射, 剂量率为 6 ~ 7 cGy/min, 照射总剂量为 12 Gy。

治疗第 1 天上、下午患者在 TBI 治疗亭内取半坐立位进行前后和后前体位各治疗 1 次, 注意屏蔽晶体、肺部及生殖器; 第 2 天上、下午患者取侧卧位行前后和后前体位各治疗 1 次, 治疗时使用多通道半导体剂量仪进行实时监测。

**1.5 TMLI 实施方法** 定位时患者取仰卧位, 使用头颈肩大面罩及体膜固定头部、躯干及肢体。4D-CT 模拟定位机以每层 5 mm 分 2 次进行扫描, 第 1 次从颅顶扫描至股骨下缘, 第 2 次从足底扫描至股骨上缘, 衔接处放置铅丝进行标记, 衔接的重合部位至少 10 cm。吞咽钡剂方便勾画食管。定位 CT 图像上传至 Pinnacle 医生工作站, 临床靶区( clinical target volume, CTV) 包括所有含骨髓的骨骼( 颅骨、锁骨、胸骨、椎骨、盆骨、四肢骨等)、全淋巴系统及脾脏, 有中枢神经系统侵犯的患者靶区应包括大脑, 有性腺侵犯的应包括睾丸或者卵巢; CTV 外扩 5 mm 为计划靶区( planning target volume, PTV), 肋骨、四肢、肩胛骨及棘突外扩 5 ~ 10 mm。放疗剂量率为 880 Mu/min。12 Gy 组 5 例, 85% PTV 12 Gy/3f/3d; 13.5 Gy 组 4 例, 85% PTV 13.5 Gy/3f/3d; 15 Gy 组 5 例, 85% PTV 15 Gy/3f/3d。OAR 包括: 眼球、晶体、甲状腺、口底、双肺、食管、胃、小肠、直肠、心脏、双肾、肝脏、膀胱等。

**1.6 急性移植抗宿主病( acute graft versus host disease, aGvHD) 和其他并发症的预防及支持治疗**

环孢菌素 A 及吗替麦考酚酯联合应用预防 aGvHD; 阿昔洛韦预防巨细胞病毒感染; 前列地尔联合低分子肝素预防肝静脉闭塞病; 水化、碱化尿液, 利尿剂及美司钠联合应用预防出血性膀胱炎。移植后第 6 天开始使用粒细胞集落刺激因子刺激骨髓造血; 血小板  $< 20 \times 10^9/L$  时输注辐照后的血小板悬液; 血红蛋白  $< 60 g/L$  时输注辐照后的红细胞悬液。

**1.7 观察指标** 随访的截止日期为 2020 年 8 月 1 日, 随访中位时间为 20.83( 1 ~ 67.53) 个月, 比较两组患者的造血系统重建情况、急慢性不良反应、复发及死亡情况, 评估 TMLI 的安全性及疗效。粒细胞植入时间判定为外周血中性粒细胞绝对值连续 3 d 大于或等于  $0.5 \times 10^9/L$  的第 1 天; 血小板植入时间为不依赖血小板输注, 血小板计数连续 7 d 大于或等于  $20 \times 10^9/L$  的第 1 天。TBI 组应用多通道半导体剂量仪进行实时剂量监测; TMLI 组计算 OAR 的 Mean D<sub>50</sub>, D<sub>50</sub> 为 50% 的靶区体积受到的照射剂量。

**1.8 统计学处理** 采用 SPSS 26.0 软件及 R 软件

分析包(4.0.3)进行分析。 $\chi^2$  检验比较两组资料百分率, Mann-Whitney 检验比较两组中位数。利用竞争风险模型分析中性粒细胞及血小板累积植入率、GvHD、非复发死亡率、复发率, 并进行 Grey 检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 造血系统重建** TBI 组和 TMLI 组中性粒细胞植入的中位时间分别为 19.50(16~29) d 和 16.50(12~8) d ( $P = 0.005$ ), 42 d 内累积植入率为 90.32% (95% CI: 88.17% ~ 92.47%) 和 100% (95% CI: 97.14% ~ 102.86%) ( $P = 0.025$ ); TBI 组和 TMLI 组血小板植入的中位时间分别为 43.20(28~108) d 和 38(33~102) d ( $P = 0.792$ ), 120 d 累积植入率为 74.19% (95% CI: 71.47% ~ 76.92%) 和 100% (95% CI: 96.02% ~ 103.98%) ( $P = 0.144$ )。见图 1。

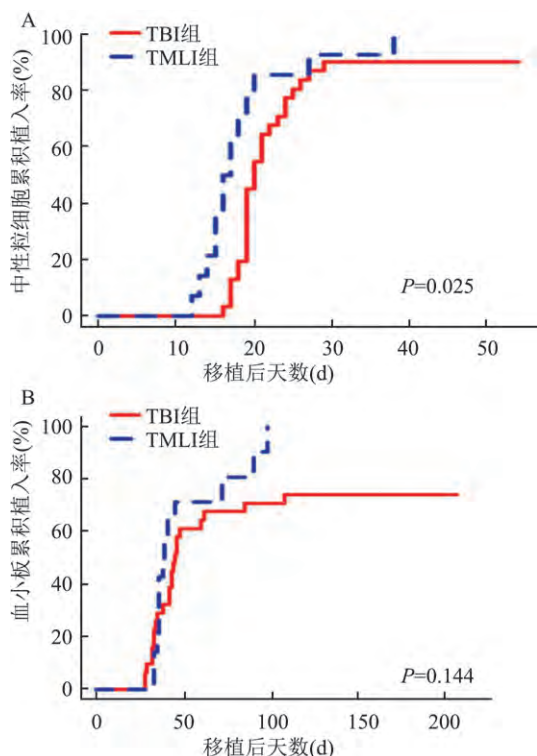


图1 造血系统重建情况

A: 中性粒细胞累积植入率; B: 血小板累积植入率

**2.2 TBI 剂量监控结果** TBI 是一种区别于常规大野照射的特殊放疗技术, 存在剂量率低、患者体位不易固定等不足之处, 为保证患者得到准确均匀剂量的照射, 本研究使用多通道半导体剂量仪实时测量皮下最大剂量点的吸收剂量。监测的部位包括额、

双肺、脐、膝及踝部, 根据监测结果进行补偿校正。见表 2。

表2 31 例患者剂量监测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 监测部位 | 预照剂量<br>(Gy) | 实照剂量<br>(Gy) | 预照与实照<br>剂量偏差(%) | 各部位相对<br>剂量分布 |
|------|--------------|--------------|------------------|---------------|
| 额    | 12           | 11.82 ± 0.11 | -1.50            | 0.985         |
| 左肺   | 7            | 7.02 ± 0.16  | 0.29             | 0.585         |
| 右肺   | 7            | 6.82 ± 0.21  | -2.57            | 0.568         |
| 脐部   | 12           | 12.00 ± 0.00 | 0.00             | 1.000         |
| 膝部   | 12           | 11.94 ± 0.32 | -0.50            | 0.995         |
| 踝部   | 12           | 12.02 ± 0.13 | 0.17             | 1.002         |

**2.3 TMLI 剂量参数统计及分析** TMLI 中各组危及器官中值剂量  $D_{50}$  的平均值如图 2 所示。3 组患者左、右晶体的 Mean  $D_{50}$  小于 3 Gy, 左、右眼球、左、右肺以及左、右肾均低于 6 Gy。其示意图见图 3。

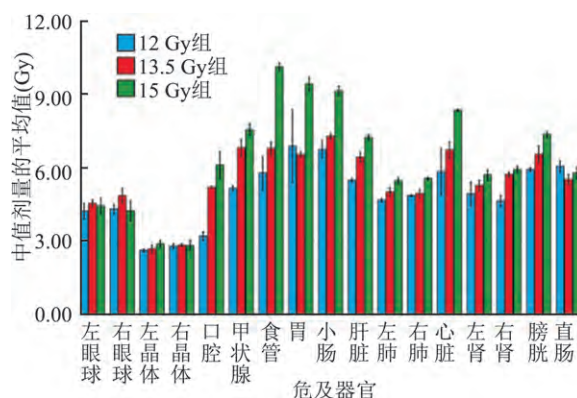


图2 TMLI 组危及器官中值剂量  $D_{50}$  统计平均值及标准差示意图

**2.4 两组放射治疗时间** TBI 组平均总治疗时间为 182.65 min, 单次治疗时间 45.66 min; TMLI 组平均总治疗时间为 148.66 min, 单次治疗时间为 49.55 min。TMLI 组完成全部放射治疗的时间较 TBI 组短。

**2.5 两组移植后副反应及结局** TBI 组中, aGvHD 共 6 例, 其中 I 度 2 例、III ~ IV 度 4 例; 2 例慢性移植物抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGvHD) 2 例; 无 1 例间质性肺炎及肝静脉闭塞病; 出血性膀胱炎 4 例; 7 例复发, 13 例死亡。TMLI 组中, aGvHD 共 4 例, 其中 I ~ II 度 3 例、IV 度 1 例; cGvHD 1 例; 出血性膀胱炎 2 例; 肝静脉闭塞病 1 例; 无 1 例间质性肺炎; 复发 2 例, 死亡 2 例。根据 RTOG 急性毒副作用分级评价标准, 患者放疗后未见 IV 级毒副反应, 出现的发热、腮腺肿痛、口腔炎、出血性膀胱炎、恶心呕吐等胃肠道反应均属于 I ~ III 级, 患者可耐受。见表 3、图 4。

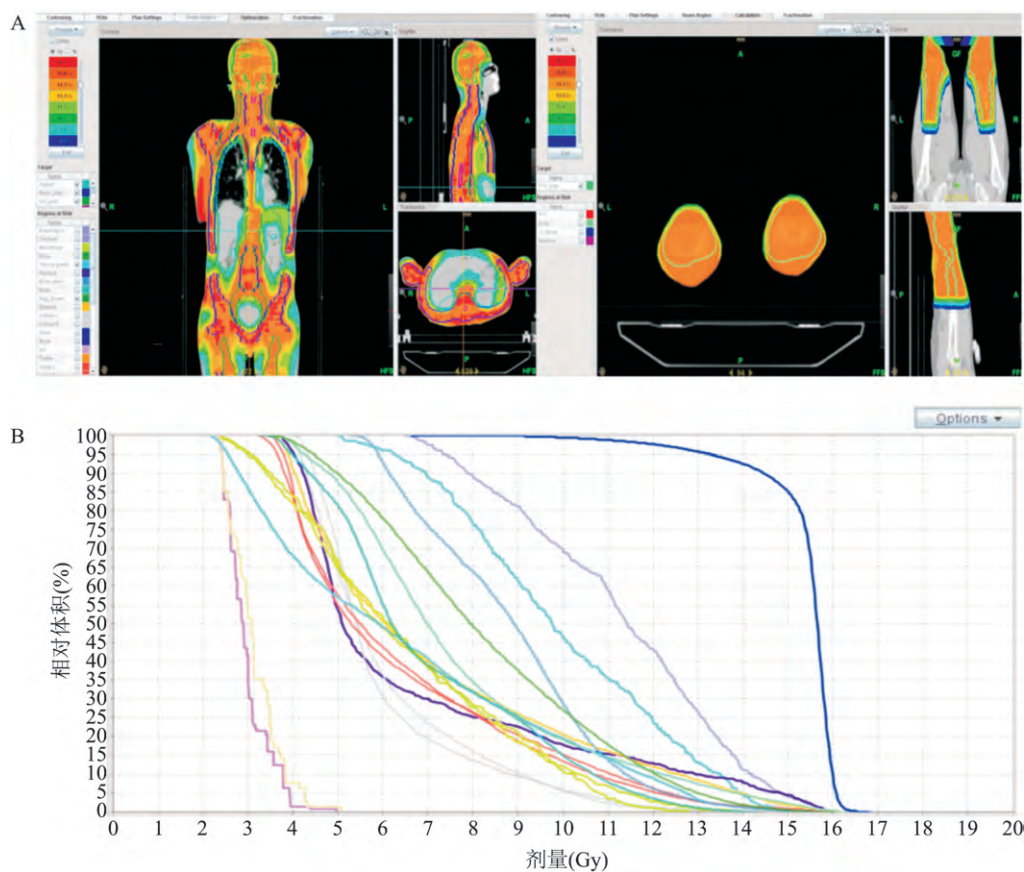


图3 1例接15 Gy照射的患者TMLI剂量分布示意图与剂量体积直方图

A: TMLI 剂量分布示意图; B: TMLI 剂量体积直方图

表3 两组移植后副反应及结局 [n( % )]

| 项目       | TBI组(n=31)           | TMLI组(n=14)         | P值    |
|----------|----------------------|---------------------|-------|
| 发热       | 12(38.71)            | 5(35.71)            | 0.848 |
| 腮腺肿痛     | 7(22.58)             | 1(7.14)             | 0.405 |
| 头痛       | 10(32.26)            | 6(42.86)            | 0.725 |
| 胃肠道反应    | 23(74.19)            | 5(28.57)            | 0.014 |
| 口腔炎      | 10(32.26)            | 2(14.29)            | 0.369 |
| 出血性膀胱炎   | 4(12.90)             | 2(14.29)            | 1.000 |
| 肝功能损害    | 6(19.35)             | 1(7.14)             | 0.547 |
| 肝静脉闭塞病   | 0(0.00)              | 1(7.14)             | 0.311 |
| 白内障      | 1(3.22)              | 0(0.00)             | 1.000 |
| aGvHD    |                      |                     |       |
| I ~ II   | 2(6.45)              | 3(21.43)            | 0.333 |
| III ~ IV | 4(12.90)             | 1(7.14)             | 0.955 |
| cGvHD    |                      |                     |       |
| 广泛型      | 1(3.22)              | 0(0.00)             | 1.000 |
| 局限型      | 1(3.22)              | 1(7.14)             | 0.530 |
| 复发率      | 25.28(20.79 ~ 29.76) | 15.38(7.03 ~ 23.73) | 0.515 |
| 非复发病死率   | 23.14(19.52 ~ 26.77) | 8.46(0.11 ~ 16.81)  | 0.201 |

### 3 讨论

TMLI 治疗计划设计的难点在于靶区结构复杂、照射跨度大及正常组织多,使得治疗计划设计相比于其他常规照射治疗计划设计更加复杂。TOMO 具

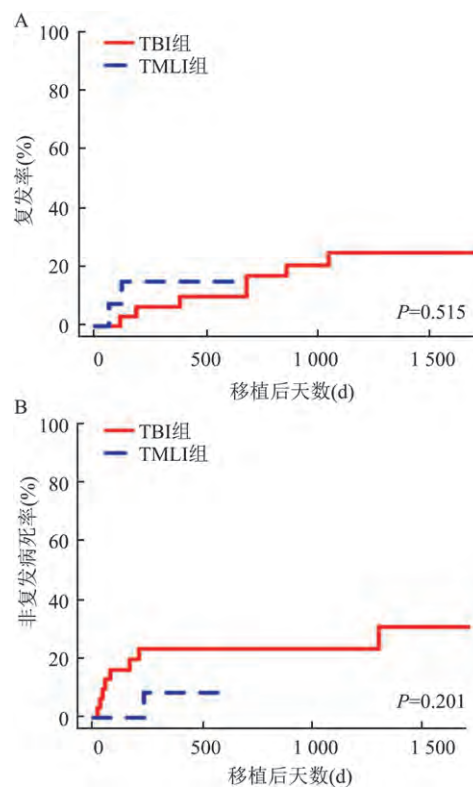


图4 移植后复发率及非复发病死率

有调制能力高、靶区适形度好以及螺旋断层式照射连续不间断等技术优势,是实现 TMI、TMLI 等靶向全身治疗的最佳设备<sup>[6]</sup>。基于 TOMO 的 TMLI 计划可以实现全骨髓、全淋巴区域、脾脏等区域的剂量“雕刻”,更好地保护晶体、口腔、肺、膀胱、胃、小肠等危及器官,使剂量提升成为可能<sup>[7]</sup>。与常规 TBI 治疗相比,TMI 治疗对肾脏、心脏和肠道的平均剂量减少了约 40%<sup>[8]</sup>。

难治复发性白血病预后很差,异基因造血干细胞移植给这类患者提供了挽救性治疗机会,许多研究主张应用超强移植预处理方案以最大限度杀伤肿瘤细胞<sup>[9-10]</sup>。Wong et al<sup>[11]</sup>报道对于难治复发白血病患者,15 Gy 的 TMI 联合 Cy 和依托泊苷作为骨髓移植预处理方法是可行的,患者可耐受相关不良反应。美国 City of Hope 医院随后的临床试验<sup>[12]</sup>提出 TMLI 剂量提升到 2 000 cGy 联合 Cy 及依托泊苷作为复发难治性白血病预处理方法是安全的,非复发死亡率小于 10%,且基于 TOMO 的 TBI 较经典传统 TBI 的危及器官受量更低。City of Hope 医院采用的是常规分割放疗,12 Gy 组、13.5 Gy 组、15 Gy 组治疗方式均为 1.5 Gy/Bid 4~5 d 完成。而本研究采用单次低分割放疗,单次放疗剂量分别为 4、4.5、5 Gy 3 d 完成。根据生物效应剂量(biological effective dose, BED)公式  $BED = n \times d \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$ ,可计算出低分割治疗方式有着较高的生物效应剂量。本研究设计的分割方式可能会获得更好的生物学效应,得到更好的清髓效果,以利于造血干细胞植入,快速重建造血系统。根据两组患者造血重建相关数据,可算出 TMLI 组中性粒细胞植入中位时间较 TBI 组提前,植入速率更快,可以减少粒细胞缺乏带来的相关感染及死亡。由于时间及条件的限制,本研究未对两组患者的免疫重建规律进行比较,放疗可以导致患者外周血淋巴细胞及其亚群的变化,从而对免疫功能产生影响<sup>[13]</sup>,下一步需要将这部分纳入研究,并进行相关机制分析。

患者全身放疗后,可见 I~III 级的发热、头痛、恶心、呕吐、黏膜炎等急性放射相关不良反应,未见 IV 级致死性副反应。为减轻患者相关不良反应,可于 TBI 前给予抑酸护胃、降低颅内压等预防性处理。TMLI 组患者的胃肠道反应较 TBI 组小,基于 TOMO 的 TMLI 剂量攀升至 15 Gy 时,未观察到剂量限制毒性反应,但远期不良反应仍需要继续随访。TBI 作为预处理方案的造血干细胞移植患者中有 5%~20% 会出现髓外复发,由于 TMLI 计划规避了许多

危及器官,这是否会使髓外复发率提高,Kim et al<sup>[14]</sup>报告了 101 例接受 allo-HSCT 后复发的患者,预处理方案为 TMI 联合化疗,患者的中位随访时间为 13 个月。9 例患者靶区内出现复发( $\geq 12$  Gy) 5 例患者在接受 10.1~11.4 Gy 照射的区域内复发,5 例患者在接受 3.6~9.1 Gy 照射的区域复发,复发部位无剂量依赖性。髓外复发的风险与标准 TBI 相似,TMI 并没有增加非靶区复发的风险,且接受  $\geq 10$  Gy 照射的患者与  $< 10$  Gy 的髓外复发率差异无统计学意义。

基于 TOMO 的 TMLI 计划为经过多次化疗后无法耐受大剂量化疗的患者、复发难治性白血病患者或者一般情况稍差的老年患者提供了选择。TMLI 可以提高照射剂量,副反应更小,完成整个治疗时间较少,减少患者不自主运动引起的误差。建议与血液科医师配合进一步探索,寻找针对中国人的最高安全剂量,为造血干细胞移植患者制定最合适的治疗方案。

## 参考文献

- [1] 李桂芳,汪丽钰,孙光宇,等. 清髓性不含抗胸腺细胞球蛋白方案的非血缘脐血移植后免疫重建与巨细胞病毒感染情况分析[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(8): 1128-32.
- [2] Piñana J L, Sanz J, Esquirol A, et al. Umbilical cord blood transplantation in adults with advanced hodgkin's disease: high incidence of post-transplant lymphoproliferative disease[J]. Eur J Haematol, 2016, 96(2): 128-35.
- [3] Zeverino M, Agostinelli S, Taccini G, et al. Advances in the implementation of helical tomotherapy - based total marrow irradiation with a novel field junction technique[J]. Med Dosim, 2012, 37(3): 314-20.
- [4] Hall M D, Schultheiss T E, Smith D D, et al. Dose response for radiation cataractogenesis: a meta-regression of hematopoietic stem cell transplantation regimens[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 91(1): 22-9.
- [5] Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, et al. Dose escalation of total marrow irradiation in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(7): 1110-6.
- [6] 朱峰,楼晓,常冬妹,等. 基于螺旋断层放射治疗技术的全骨髓照射治疗计划设计质量评估方法研究[J]. 中国医学装备, 2018, 15(12): 48-52.
- [7] 孔凡洋,蔺亚雷,刘乐乐,等. 基于螺旋断层治疗的儿童全骨髓全淋巴照射临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(10): 911-5.
- [8] Haraldsson A, Engellau J, Lenhoff S, et al. Implementing safe and robust total marrow irradiation using helical tomotherapy-A practical guide[J]. Phys Medica, 2019, 60: 162-7.

- [9] Nagler A P , Savani B N D P , Labopin M P , et al. Outcomes after use of two standard ablative regimens in patients with refractory acute myeloid leukaemia: a retrospective , multicentre , registry analysis [J]. *Lancet Haematol* , 2015 2( 9 ) : e384 – 92.
- [10] Sakellari I , Gavrilaki E , Chatziioannou K , et al. Long-term outcomes of total body irradiation plus cyclophosphamide versus busulfan plus cyclophosphamide as conditioning regimen for acute lymphoblastic leukemia: a comparative study [J]. *Ann Hematol* , 2018 97( 10 ) : 1987 – 94.
- [11] Wong J Y C , Forman S , Somlo G , et al. Dose escalation of total marrow irradiation with concurrent chemotherapy in patients with advanced acute leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2013 85( 1 ) : 148 – 56.
- [12] Stein A , Palmer J , Tsai N C , et al. Phase I trial of total marrow and lymphoid irradiation transplantation conditioning in patients with relapsed/refractory acute leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant* , 2017 23( 4 ) : 618 – 24.
- [13] 杨 婧 , 高 劲 , 肖 亮 , 等. 调强放疗前后外周血淋巴细胞及其亚群的变化分析 [J]. *安徽医科大学学报* , 2019 54( 1 ) : 102 – 7.
- [14] Kim J H , Stein A , Tsai N , et al. Extramedullary relapse following total marrow and lymphoid irradiation in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* , 2014 89( 1 ) : 75 – 81.

## Comparative study on the application of TBI and TMLI combined with chemotherapy in unrelated cord blood transplantation

Wang Qinyao , Shen Jianjun , Liu Lei , et al

( Dept of Oncological Radiotherapy , The Affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230001 )

**Abstract Objective** To compare the efficacy and safety of total body irradiation ( TBI ) and total bone marrow and lymphoid irradiation ( TMLI ) combined with chemotherapy for unrelated cord blood transplantation ( UCBT ) in the treatment of hematological malignancies. **Methods** Retrospective analysis was performed on 45 patients with hematological malignancies who received UCBT in the affiliated Provincial Hospital of Anhui Medical University. They were divided into TBI group ( 31 cases ) and TMLI group ( 14 cases ) according to different conditioning regimens , in which TBI was performed by electron linear accelerator and TMLI was performed by tomotherapy. The hematopoietic reconstruction , the dose of organs at risk ( OAR ) , the acute and chronic toxic and side effects , and the safety and effectiveness of TMLI dose climbing in the two groups were analyzed and compared. **Results** The median time of neutrophil engraftment in the TBI group and the TMLI group was 19.50 ( 16 – 29 ) days and 16.50 ( 12 – 38 ) days respectively (  $P=0.005$  ) , and the cumulative neutrophil engraftment rate by day 42 was 90.32% ( 95% CI: 88.17% – 92.47% ) and 100% ( 95% CI: 97.14% – 102.86% ) (  $P=0.025$  ) , respectively. The gastrointestinal reaction in the TMLI group was less and the overall treatment time was shorter. **Conclusion** TMLI provides a new option for patients with refractory leukemia , who cannot tolerate high-dose chemotherapy or cannot adhere to complete TBI. When TMLI dose climbs to 15 Gy , adverse reactions can be tolerated.

**Key words** total body irradiation; total marrow and lymphoid irradiation; tomotherapy; leukemia; unrelated cord blood transplantation; organ at risk