DOI:10.16016/j.1000-5404.201905099

CEAC 预处理后行自体造血干细胞移植对非霍奇金淋巴瘤患者的疗效评价

杨懿春,岑雪波,罗小华,王 欣,唐晓琼,肖 青,张红宾,陈建斌,刘 林,王 利 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液内科

[**摘要**] **目的** 评价 CEAC 预处理方案(洛莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷及环磷酰胺)联合自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)治疗非霍奇金淋巴瘤患者的临床效果及不良反应。**方法** 回顾性分析本院 2011-2017 年以 CEAC 方案预处理治疗后行 auto-HSCT 的 102 例非霍奇金淋巴瘤患者资料,进行生存因素分析,观察临床疗效、中性粒细胞及血小板重建时间、预处理相关毒性的发生情况。**结果** 100 例(98.0%)患者造血重建成功,中性粒细胞中位植入时间 10(7~17)d,血小板中位植入时间 12(7~33)d。恶心呕吐、发热、感染、肝脏毒性及腹泻为主要不良反应。中位随访时间 42 个月,25 例(24.5%)出现疾病进展,18 例(17.6%)死亡,其中 9 例(8.8%)因疾病进展死亡;3 年总生存率为 81.3%,3 年无进展生存率为 77.5%。单因素分析显示疾病类型是总生存率(P<0.001)和无进展生存率(P<0.001)的预后因素,IPI 评分是无进展生存率(P=0.041)的预后因素;多因素分析显示疾病类型(HR=0.144,95%CI 0.052~0.400,P<0.001)是总生存率的独立预后因素,同时疾病类型(HR=0.291,95%CI 0.133~0.637,P=0.002)和移植前状态(HR=1.940,95%CI 1.192~3.159,P=0.008)是无进展生存率的独立预后因素。预处理相关毒性以恶心呕吐、腹泻、发热和感染发生率较高,移植相关病死率为 1.96%。**结论** CEAC 预处理方案对非霍奇金淋巴瘤患者行 auto-HSCT 具有较好的疗效和可接受的不良反应。

[**关键词**] 自体造血干细胞移植;非霍奇金淋巴瘤;CEAC 预处理方案
[**中图法分类号**] R181.32; R730.59; R733.4 [**文献标志码**] A

Efficacy of CEAC regimen before autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: analysis of 102 cases

YANG Yichun, CEN Xuebo, LUO Xiaohua, WANG Xin, TANG Xiaoqiong, XIAO Qing, ZHANG Hongbin, CHEN Jianbin, LIU Lin, WANG Li Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of CEAC conditioning regimen combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of non-Hodgkin lymphoma. **Methods** We conducted a retrospective analysis of 102 patients with non-Hodgkin lymphoma, who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation after CEAC conditioning regimen in our hospital from 2011 to 2017. The factors affecting the patients' survival, clinical efficacy of the treatment, neutrophil and platelet reconstitution time, and adverse events associated with the conditioning regimen were analyzed. **Results** Hematopoietic reconstruction was achieved successfully in 100 of the 102 patients. The median time of neutrophil and platelet reconstitution time was 10 d (7~17 d) and 12 d (7~33 d) in these cases, respectively. The main adverse reactions included nausea, vomit, fever, liver toxicity and diarrhea. The patients were followed up for a median of 42 months, during which disease progression

[**基金项目**] 重庆市科卫联合医学科研项目重点项目(2018ZDXM001)
[**通信作者**] 王 利,E-mail:liwangls@yahoo.com

occurred in 25 (24.5%) cases; death occurred in 18 (17.6%) cases, and 9 (8.8%) of these cases resulted from disease progression. The overall 3-year survival rate of the patients was 81.3%, with an overall 3-year progression-free survival rate of 77.5%. Univariate analysis showed that the disease type was a prognostic factor for the overall survival ($P<0.001$) and progression-free survival ($P<0.001$), and IPI score was a prognostic factor for progression-free survival ($P=0.041$). Multivariate analysis showed that the disease type ($HR=0.144$, 95% CI: 0.052~0.400, $P<0.001$) was an independent prognostic factor for the overall survival; the disease type ($HR=0.291$, 95% CI: 0.133~0.637, $P=0.002$) and the pretransplant status ($HR=1.940$, 95% CI: 1.192~3.159, $P=0.008$) were independent prognostic factors for progression-free survival. The toxic reactions related with the conditioning regimen included nausea, vomiting, diarrhea, fever, and infections, and the transplant-related mortality rate was 1.96%. **Conclusion** CEAC conditioning regimen can achieve a good efficacy with tolerable adverse reactions in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma.

[**Key words**] autologous hematopoietic stem cell transplantation; non-Hodgkin lymphoma; CEAC conditioning regimen

Supported by the Key Joint Medical Research Project of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Municipal Health Commission (2018ZDXM001). Corresponding author: WANG Li, E-mail: liwangls@yahoo.com

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL)是一类具有多种亚型、异质性较强的恶性肿瘤[1],其预后与病理类型、疾病分期及治疗方案等多种因素有关。尽管近年来NHL治疗领域取得的进展较多,如单克隆抗体、靶向药物以及肿瘤免疫治疗等新方法的开展,使淋巴瘤患者尤其在复发难治阶段得以有更多的治疗机会[2],但仍难以取得持续稳定的疗效。初诊初治阶段尽可能清除肿瘤负荷,仍然是淋巴瘤患者提高长期生存时间的关键因素,其中,化疗联合自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)是该阶段的主要治疗手段,对NHL患者总生存时间起着至关重要的作用。

预处理是自体造血干细胞移植重要的环节之一。预处理方案的强度直接影响移植疗效,而其毒性随着其抗肿瘤效力的增强而增加,低强度的预处理方案会因微小残留病灶导致复发的风险高。因此,预处理方案的选择也一直是自体造血干细胞移植的主要研究方向。目前较为经典的预处理方案包括:BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷及马法兰)、CBV(环磷酰胺、卡莫司汀及依托泊苷)、BuCyE(白消安、环磷酰胺及依托泊苷)和CEAC(洛莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷及环磷酰胺)等,其中CEAC方案在淋巴瘤自体移植中显示出良好的疗效和较低的毒性特征。本研究回顾性分析本院2011-2017年以CEAC预处理方案治疗的102例非霍奇金淋巴瘤患者的资料,旨在评价CEAC预处理方案对非霍奇金淋巴瘤患者行自体造血干细胞移植的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集本院2011-2017年行自体造血干细胞移植治疗的102例年轻初治经年龄调整的国际预后指数(age-adjusted International Prognostic Index, aaIPI)评分中高危或低危但具有不良预后因素的非霍奇金淋巴瘤患者资料。纳入标准:①经淋巴结活检诊断为非霍奇金淋巴瘤,②符合2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类标准[3]。排除标准:有严重心、肝、肾脏及精神疾病或认知障碍的患者。

1.2 治疗方案及支持治疗

1.2.1 移植前治疗 102例患者移植前有68例为完全缓解(complete response,CR),22例为部分缓解(partial response,PR),12例为疾病进展(progressive disease,PD)。移植前化疗方案包括CHOP、R-CHOP、R-ECHOP等,平均化疗4个周期。

1.2.2 预处理方案 所有患者完善移植前相关检查后接受CEAC预处理方案:洛莫司汀(CCNU)200 mg/m^2,qd,-6 d;依托泊苷100 mg/m^2,qd,-5~-2 d;阿糖胞苷(Ara-C)100 mg/m^2,qd,-5~-2 d;环磷酰胺(CTX)1 500 mg/m^2,q12 h,-5~-2 d;-1 d休息。

1.2.3 支持治疗 患者移植后均予重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)10 μg/kg直至外周血白细胞≥4.0×10^9/L。移植前预防感染:予复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺孢子虫感染,阿昔/更昔洛韦预防病毒感染,氟康唑预防真菌感染。另外,予5-羟色胺受体拮抗剂缓解胃肠道反应,呋塞米利尿,水化、碱化尿液以

及美司钠预防出血性膀胱炎。血小板<20×10^9/L 时输注单采血小板,血红蛋白<60 g/L 时输注红细胞悬液。

1.3 随访

出院后通过门诊或电话随访,每 4 周 1 次,截止日期为 2018 年 4 月 30 日,结局变量为疾病进展和死亡。总生存期(overall survival,OS)定义为自 auto-HSCT 至因任何原因导致的死亡或末次随访时间。无进展生存期(progress free survival,PFS)定义为自 auto-HSCT 至疾病进展、死亡或末次随访时间。随访过程中无患者失访。

1.4 疗效评价指标

1.4.1 造血重建标准 中性粒细胞植入定义为没有集落因子刺激下中性粒细胞≥0.5×10^9/L 连续 3 d 以上的第 1 天,血小板植入定义为未予血小板输注时血小板≥20×10^9/L 连续 3 d 以上的第 1 天[4]。

1.4.2 不良反应及结局指标 自预处理方案的第 1 天开始评价预处理相关毒性及预后,预处理相关毒性评价根据美国国立癌症研究所的常规毒性评定标准(NCI-CTC)[5]。疗效评价根据国际淋巴瘤工作组(IWC)疗效标准进行,具体分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定以及疾病进展[6]。结局指标为总生存率和无进展生存率。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。总生存率和无进展生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析。Log rank 检验用于单因素分析,COX 比例风险回归模型用于多因素分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

研究共纳入 102 例非霍奇金淋巴瘤患者,其中男性 71 例,女性 31 例,中位年龄 42(16~66)岁。B 淋巴细胞淋巴瘤 66 例,T 淋巴细胞淋巴瘤 36 例;其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤 47 例,滤泡淋巴瘤 5 例,套细胞淋巴瘤 6 例,Burkitt 淋巴瘤 5 例,小淋巴细胞淋巴瘤 2 例,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 2 例,前 B 细胞淋巴母细胞淋巴瘤 2 例,结外 NK/T 细胞淋巴瘤 9 例,外周 T 细胞淋巴瘤 9 例,间变大细胞淋巴瘤 4 例,蕈样霉菌病 3 例,血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 1 例,前 T 细胞淋巴母细胞淋巴瘤 7 例。纳入研究的患者移植前临床特征见表 1。

2.2 造血重建时间

中性粒细胞植入中位时间 10(7~17)d,血小板植入中位时间 12(7~33)d。1 例中性粒细胞和血小板均未重建成功,1 例血小板未重建成功,其余均造血重建成功。

表 1 102 例非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征及其对预后的单因素分析

临床特征	例数	无进展生存[例(%)]	*P* 值	总生存[例(%)]	*P* 值
年龄					
<35 岁	28	21(75.0)	0.237	21(75.0)	0.850
≥35 岁	74	56(75.7)		63(85.1)	
性别					
男	71	53(74.6)	0.247	58(81.6)	0.844
女	31	24(77.4)		26(83.8)	
疾病类型					
B 淋巴细胞淋巴瘤	66	58(87.9)	<0.001	62(93.9)	<0.001
T 淋巴细胞淋巴瘤	36	19(52.7)		22(61.1)	
Ann Arbor 分期					
Ⅰ~Ⅱ期	16	14(87.5)	0.167	14(87.5)	0.390
Ⅲ~Ⅳ期	86	63(73.2)		70(81.4)	
IPI 评分					
0~2 分	79	62(78.5)	0.041	67(84.8)	0.190
3~4 分	23	15(65.2)		17(73.9)	
B 症状					
有	34	25(73.5)	0.956	27(79.4)	0.731
无	68	52(76.5)		57(83.8)	
移植前疾病状态					
完全缓解 CR	68	58(85.3)	0.106	59(86.8)	0.172
部分缓解 PR	22	15(68.2)		17(77.3)	
疾病进展 PD	12	4(33.3)		8(66.7)	

2.3　生存分析

2.3.1　移植后总生存率　　中位随访时间为42(3~113)个月,25例(24.5%)出现疾病进展,18例(17.6%)死亡,其中9例因疾病进展死亡,3例因脓毒血症死亡,2例因继发性溶血性贫血死亡,2例因肝功能衰竭死亡,1例因恶性心律失常死亡,1例因继发第二肿瘤死亡。截止随访结束,3年总生存率为81.3%,3年无进展生存率为77.5%(图1)。

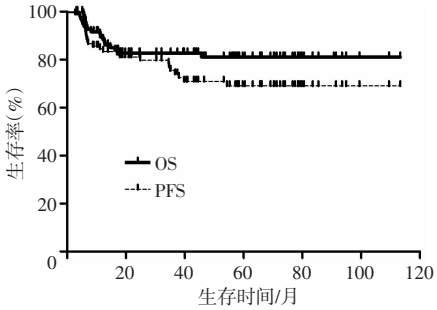
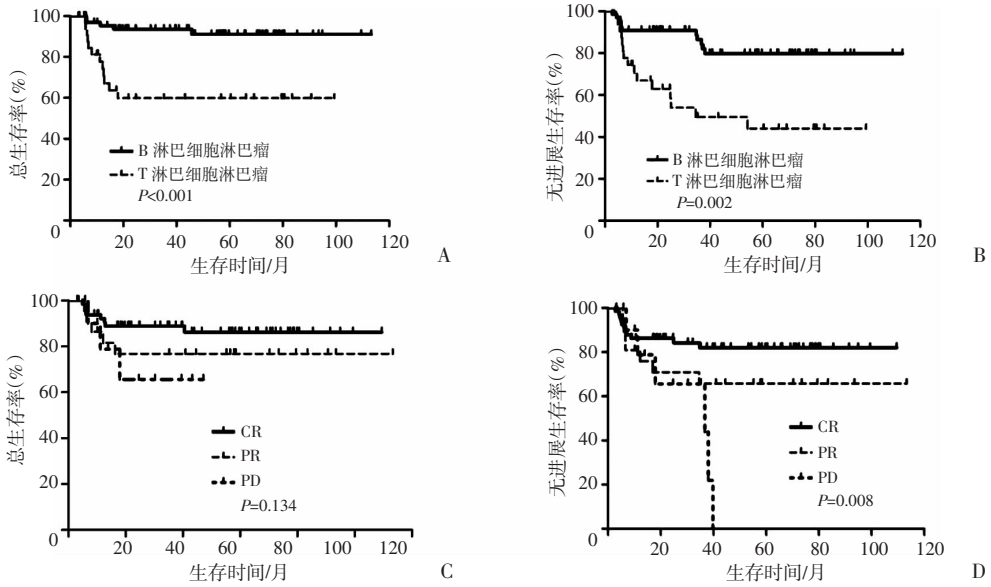


图1　CEAC预处理后非霍奇金淋巴瘤患者的总生存和无进展生存曲线

2.3.2　生存相关的单因素分析及多因素分析　　单因素分析结果显示,疾病类型是影响总生存率(P<0.001)和无进展生存率(P<0.001)的预后因素,IPI评分是影响无进展生存率(P=0.041)的预后因素(表1)。多因素分析结果表明疾病类型(HR=0.144,95%CI 0.052~0.400,P<0.001)是影响总生存率的独立预后因素,同时疾病类型(HR=0.291,95%CI 0.133~0.637,P=0.002)和移植前状态(HR=1.940,95%CI 1.192~3.159,P=0.008)是影响无进展生存率的独立预后因素(表2)。B淋巴细胞淋巴瘤经CEAC预处理方案联合auto-HSCT治疗后OS、PFS均高于T淋巴细胞淋巴瘤,而移植前达到完全缓解的患者PFS较部分缓解和疾病进展者高(图2)。经Kruskal-Wallis检验将移植前疾病状态两两比较,显示移植前完全缓解(P=0.023)和部分缓解(P=0.048)者均较疾病进展的总生存率高,而移植前完全缓解和部分缓解间差异无统计学意义;移植前完全缓解(P=0.002)和部分缓解(P=0.010)较疾病进展的无进展生存率高,而移植前完全缓解和部分缓解间差异无统计学意义。

表2　不同临床特征对患者预后的多因素分析

临床特征	OS			PFS		
	相对危险度(HR)	95%可信区间	P值	相对危险度(HR)	95%可信区间	P值
年龄			0.850			0.303
性别			0.844			0.211
疾病类型	0.144	0.052~0.400	<0.001	0.291	0.133~0.637	0.002
Ann Arbor分期			0.390			0.167
IPI评分			0.290			0.129
B症状			0.731			0.859
移植前状态			0.134	1.940	1.192~3.159	0.008



A、B:不同疾病类型以CEAC预处理方案治疗后的总生存曲线(A)和无进展生存曲线(B);C、D:不同移植前疾病状态以CEAC预处理方案治疗后的总生存曲线(C)和无进展生存曲线(D)

图2　患者不同情况生存相关的多因素分析

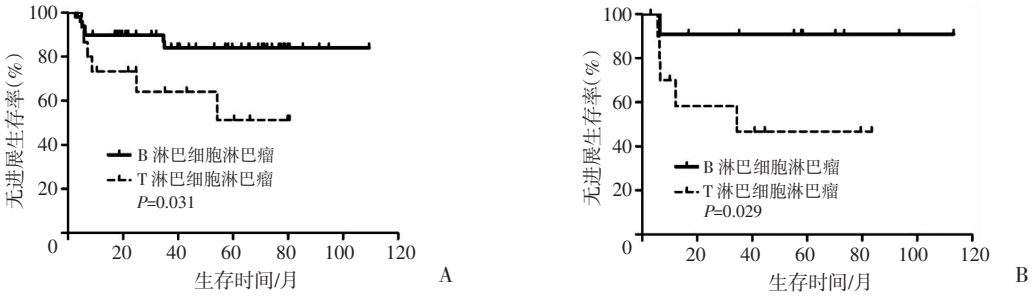
2.3.3　亚组分析　　多因素分析中,移植前获得完全缓解者 PFS 优于移植前非完全缓解者。进一步对移植前疾病状态的不同病理类型进行亚组分析,结果显示移植前获得完全缓解($P=0.031$)或部分缓解($P=0.029$)的 B 淋巴细胞淋巴瘤 PFS 均优于同一疾病状态的 T 淋巴细胞淋巴瘤(图 3)。将 B 淋巴细胞淋巴瘤分为弥漫大 B 细胞淋巴瘤和非弥漫大 B 细胞淋巴瘤两大类,T 淋巴细胞淋巴瘤分为外周 T 细胞淋巴瘤和非外周 T 细胞淋巴瘤两大类进行亚组分析,结果显示弥漫大 B 细胞淋巴瘤较非弥漫大 B 细胞淋巴瘤的总生存率($P=0.048$)和无进展生存率($P=0.049$)高,外周 T 细胞淋巴瘤较非外周 T 细胞淋巴瘤的总生存率($P=0.561$)和无进展生存率($P=0.837$)稍高,但差异无统计学意义。具体见图 4。

2.4　预处理相关毒性

预处理相关毒性以恶心呕吐、腹泻、发热和感染发生率较高,移植相关病死率为 1.96%。

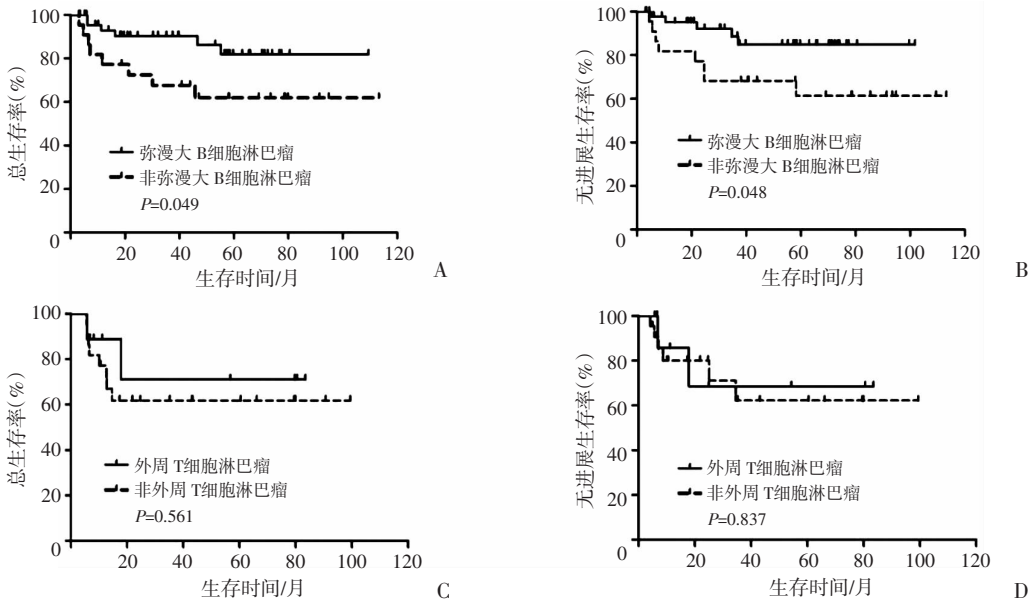
2.4.1　感染　　移植过程中 54 例(52.9%)出现有病原学依据的感染,其中肺部感染 14 例,肠道感染 5 例,尿路感染 1 例,粒细胞缺乏伴感染 28 例,败血症 3 例,3 例因脓毒血症死亡。

2.4.2　其他相关毒性　　移植过程中 68 例(66.7%)出现 2 级以上恶心呕吐,57 例(55.9%)出现 2 级以上腹泻,26 例(25.5%)出现 2 级以上黏膜炎,87 例(85.3%)出现 1 级以上发热,见表 3。其中出血病例中膀胱出血 3 例,结膜出血 2 例,鼻出血 2 例,皮下出血 2 例,消化道出血 1 例,阴道出血 1 例。2 名患者因感染性休克于移植后 100 d 内死亡,移植相关病死率为 1.96%。



A:移植前完全缓解者不同疾病类型以 CEAC 预处理方案治疗后的无进展生存曲线;B:移植前部分缓解者不同疾病类型以 CEAC 预处理方案治疗后的无进展生存曲线

图 3　移植前不同疾病状态对 PFS 的影响



A、B:弥漫大 B 细胞淋巴瘤与非弥漫大 B 细胞淋巴瘤经 CEAC 预处理方案治疗后的总生存曲线(A)和无进展生存曲线(B);C、D:外周 T 细胞淋巴瘤与非外周 T 细胞淋巴瘤经 CEAC 预处理方案治疗后的总生存曲线(C)和无进展生存曲线(D)

图 4　淋巴瘤亚组多因素分析

表 3 102 例非霍奇金淋巴瘤患者的预处理相关毒性[例(%)]

预处理毒性	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
恶心呕吐	5(4.9)	29(28.4)	62(60.8)	6(5.9)	0(0.0)
腹泻	34(33.3)	11(10.8)	36(35.3)	20(19.6)	1(1.0)
黏膜炎	59(57.8)	17(16.7)	23(22.5)	3(3.0)	0(0.0)
皮疹	60(58.8)	32(31.4)	8(7.8)	2(2.0)	0(0.0)
出血	92(90.2)	2(2.0)	4(3.9)	4(3.9)	0(0.0)
肝损害	46(45.1)	30(29.4)	26(25.5)	0(0.0)	0(0.0)
发热	15(14.7)	49(48.0)	36(35.3)	2(2.0)	0(0.0)

3 讨论

研究显示自体造血干细胞移植可提高年轻初治高危非霍奇金淋巴瘤的 PFS 和 OS[7],其中,预处理方案作为自体造血干细胞移植的重要步骤,一直是自体造血干细胞移植的研究热点。预处理方案中,CEAC 对于复发 NHL 的患者 5 年 OS 率与 BEAM 相似,优于 BEAC/CBV 方案;对于复发性 HL 患者,CEAC 方案 5 年 OS 率与 BEAM/CBV 相似[8]。本研究纳入 102 例年轻初治 aaIPI 评分中高危或低危但具有不良预后因素的患者,经 CEAC 预处理方案治疗中位随访 42 个月后,3 年总生存率为 81.3%,3 年无进展生存率为 77.5%。SHI 等[9]对 CBV、BEAM、BEAC 预处理方案的回顾性研究结果显示,CBV、BEAM、BEAC 的总生存率分别为 68.8%、77.8%、81.8%,无进展生存率分别为 43.8%、66.7%、67.5%。本研究结果显示 CEAC 方案的总生存率较高,与文献[9]报道的 BEAC 方案相似,优于 BEAM/CBV 方案,无进展生存率优于 BEAC/BEAM/CBV 方案。

整体而言,B 淋巴细胞淋巴瘤的预后优于 T 淋巴细胞淋巴瘤[10]。贺莹[11]报道 46 例 B 淋巴细胞淋巴瘤经 CEAC 预处理方案治疗的有效率为 60.87%,D'AMORE 等[12]报道除外间变性淋巴瘤激酶阳性间变性大细胞淋巴瘤的初治患者一线治疗缓解后经 BEAM/BEAC 预处理,5 年总生存率 51%,5 年无进展生存率 44%。本研究得出相似结论,多因素分析显示疾病类型是总生存率和无进展生存率的独立预后因素,B 淋巴细胞淋巴瘤经 CEAC 预处理方案治疗的 OS 和 PFS 均优于 T 淋巴细胞淋巴瘤。多因素分析还显示移植前疾病状态是影响无进展生存率的独立预后因素,移植前完全缓解可延长无进展生存率,对总生存率的影响差异无统计学意义。多项研究表明移植前完全缓解有利于提高无进展生存率,甚至提高总生存率[13-14],本结果也证实了此观点。我们进一步对移植前不同状态根据病理类型进行亚组分析,结果提示在移植前完全缓解和部分缓解下,B 淋巴细胞淋巴瘤的生存率均优于 T 淋巴细胞淋巴瘤,表明 B 淋巴细胞淋巴瘤经 CEAC 方案治疗效果较好。

在靶向治疗时代,将自体造血干细胞移植作为年轻初治高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤的巩固治疗尚存在争议,支持者认为自体造血干细胞移植作为巩固治疗可提高弥漫大 B 细胞淋巴瘤的无进展生存率和总生存率。PYTLÍK 等[15]研究显示年轻高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤经 BEAM 治疗后,5 年 PFS 率与 OS 率分别为 60%与 61%。另一项Ⅲ期临床实验显示年轻高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤经 BEAM 预处理方案治疗,3 年无进展生存率 70%,3 年总生存率 81%[16]。本研究将影响生存率的不同病理类型根据 B/T 细胞淋巴瘤亚型进行亚组分析,结果显示 B 淋巴细胞淋巴瘤组的弥漫大 B 细胞淋巴瘤较非弥漫大 B 细胞淋巴瘤经 CEAC 预处理治疗后有更高的生存率;弥漫大 B 细胞淋巴瘤 3 年总生存率 87%,3 年无进展生存率 86%,与 PYTLÍK 等[15]报道的 BEAM 方案总生存率相似,无进展生存率较高。外周 T 细胞淋巴瘤对常规化疗疗效较差,自体造血干细胞移植作为一线巩固治疗是其重要的治疗手段,YIN 等[17]进行荟萃分析评估自体造血干细胞移植在外周 T 细胞淋巴瘤治疗中的价值,结果显示自体造血干细胞移植有改善生存的趋势。NLG-T-01 研究[12]评估除外间变性淋巴瘤激酶阳性间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma,ALCL)的 160 例初治外周 T 细胞淋巴瘤患者以 BEAM/BEAC 方案预处理自体造血干细胞移植作为巩固治疗,PFS 和 OS 分别为 44%和 51%。本研究结果显示外周 T 细胞淋巴瘤总生存率约 64%,无进展生存率约 70%,优于 BEAM/BEAC 方案。亚组分析提示 T 淋巴细胞淋巴瘤组的外周 T 细胞淋巴瘤与非外周 T 细胞淋巴瘤总生存率与无进展生存率差异无统计学意义,可能与纳入病例数较少有关。

本研究中 100 例造血重建成功,中性粒细胞植入中位时间 10(7~17)d,血小板植入中位时间 12(7~33)d。与 SHI 等[9]报道的 129 例非霍奇金淋巴瘤经

CBV(16 例)、BEAM(36 例)及 BEAC(77 例)方案治疗后中性粒细胞/血小板中位植入时间(10.5/11.5 d、11/13 d、11/12 d)相似。本研究中 2 名患者于移植后 100 d 内死亡,2 例均因脓毒血症死亡,TMR 为 1.96%,明显低于其他文献报道的结果。本研究中预处理相关不良反应主要为恶心呕吐、腹泻、黏膜炎、发热、肝功能损害、皮疹,经积极对症处理,绝大部分患者可耐受,不良反应的发生率与周沙等[18]报道 CEAC 方案治疗的淋巴瘤结果相似,感染的发生率低于 BEAM 方案,但较 CBV 和 BEAC 方案高。

本研究结果显示,CEAC 预处理方案应用于淋巴瘤自体移植具有较好长期缓解率和总生存率,对 B 淋巴细胞淋巴瘤的疗效优于 T 淋巴细胞淋巴瘤,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤的生存率较非弥漫大 B 细胞淋巴瘤高,在积极支持治疗下,具有可耐受的不良反应。本研究因病例数较少等原因,对各个淋巴瘤亚型分析未细化,今后将积累更多病例并期待多中心前瞻性随机对照研究来全面评估各种预处理方案的优劣,进一步指导临床工作。

参考文献:

[1] CHIHARA D, NASTOUPIL L J, WILLIAMS J N, *et al*. New insights into the epidemiology of non-Hodgkin lymphoma and implications for therapy[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(5): 531-544. DOI: 10.1586/14737140.2015.1023712.

[2] SAKELLARI I, MALLOURI D, BATSIS I, *et al*. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan versus a newly designed intravenous busulfan-based Busulfex, etoposide and melphalan conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplant: a retrospective matched-pair analysis in advanced Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(11): 3071-3081. DOI: 10.3109/10428194.2015.1028054.

[3] 朱雄增. WHO(2008)恶性淋巴瘤分类解读[J]. 诊断病理学杂志, 2009, 16(4): 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2009.04.01.
ZHU X Z. Interpretation of malignant lymphoma classification WHO(2008)[J]. Chin J Diagn Pathol, 2009, 16(4): 241-245. DOI: 10.3969/j.issn.1007-8096.2009.04.01.

[4] LIU H, RICH E S, GODLEY L, *et al*. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions[J]. Blood, 2011, 118(24): 6438-6445. DOI: 10.1182/blood-2011-08-372508.

[5] CHUNG A E, SHOENBILL K, MITCHELL S A, *et al*. Patient free text reporting of symptomatic adverse events in cancer clinical research using the national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. J Am Med Inform Assoc, 2019, 26(4): 276-285. DOI: 10.1093/jamia/ocy169.

[6] CHESON B D, PFISTNER B, JUWEID M E, *et al*. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586. DOI: 10.1200/jco.2006.09.2403.

[7] STIFF P J, UNGER J M, COOK J R, *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.

[8] GUPTA A, GOKARN A, RAJAMANICKAM D, *et al*. Lomustine, cytarabine, cyclophosphamide, etoposide—An effective conditioning regimen in autologous hematopoietic stem cell transplant for primary refractory or relapsed lymphoma: Analysis of toxicity, long-term outcome, and prognostic factors[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(5): 926-933. DOI: 10.4103/0973-1482.181183.

[9] SHI Y W, LIU P, ZHOU S Y, *et al*. Comparison of CBV, BEAM and BEAC high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: Efficacy and toxicity[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2017, 13(5): e423-e429. DOI: 10.1111/ajco.12610.

[10] 勇威本, 郑文, 卫燕, 等. 中、高度恶性 T 和 B 细胞淋巴瘤的临床比较[J]. 中华血液学杂志, 2002, 23(8): 428-429.
YONG W B, ZHENG W, WEI Y, *et al*. Clinical comparison of middle-and highly malignant T-and B-cell lymphoma[J]. Chin J Hematol, 2002, 23(8): 428-429.

[11] 贺莹. 利妥昔单抗联合自体造血干细胞移植治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的疗效观察[J]. 中国民康医学, 2019, 31(7): 62-64.
HE Y. Effect of rituximab combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation on patients with B cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Med J Chin People Health, 2019, 31(7): 62-64.

[12] D'AMORE F, RELANDER T, LAURITZSEN G F, *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.

[13] CORRADINI P, TARELLA C, ZALLIO F, *et al*. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1533-1538. DOI:10.1038/sj.leu.2404306.

[14] 蒲欣,陈洁平.自体造血干细胞移植治疗高危难治淋巴瘤生存分析[J].重庆医学,2016,45(12):1620-1623,1626. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.011.
PU X, CHEN J P. Survival analysis of patients with high risk refractory lymphoma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chongqing Med, 2016, 45(12): 1620-1623, 1626. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.12.011.

[15] PYTLÍK R, BELADA D, KUBÁČKOVÁ K, *et al*. Treatment of high-risk aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas with rituximab, intensive induction and high-dose consolidation: long-term analysis of the R-MegaCHOP-ESHAP-BEAM Trial[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(1): 57-64. DOI: 10.3109/10428194.2014.904509.

[16] YOON J H, KIM J W, JEON Y W, *et al*. Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. Korean J Intern Med, 2015, 30(3): 362-371. DOI:10.3904/kjim.2015.30.3.362.

[17] YIN J, WEI J, XU J H, *et al*. Autologous stem cell transplantation as the first-line treatment for peripheral T cell lymphoma: results of a comprehensive meta-analysis[J]. Acta Haematol, 2014, 131(2): 114-125. DOI:10.1159/000353778.

[18] 周沙,曾东风,张曦,等. CEAC 预处理方案在自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤临床观察[J].中国输血杂志,2015,28(11):1300-1303. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.11.002.
ZHOU S, ZENG D F, ZHANG X, *et al*. Clinical observation of CEAC preconditioned regimens in autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) for patients with malignant lymphoma[J]. Chin J Blood Transfus, 2015, 28(11): 1300-1303. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.11.002.

(**收稿**:2019-05-15;**修回**:2019-08-11)

(编辑 汪勤俭)