

· 专家述评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.001

## 恶性淋巴瘤自体造血干细胞移植的预处理进展\*

周 沙, 张 曦<sup>△</sup>

(陆军军医大学第二附属医院血液科, 重庆 400031)

[中图分类号] R552

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0289-05



张曦

自体造血干细胞移植 (ASCT) 是治疗恶性淋巴瘤 (ML) 的重要手段之一, 近年来大剂量化疗联合 ASCT 治疗 ML 的临床研究报道越来越多<sup>[1]</sup>。预处理是 ASCT 的重要环节, 是指在造血干细胞回输之前对患者进行大剂量化疗和(或)放疗及免疫抑制治疗, 进一步清除患者体内肿瘤细胞, 为造血干细胞回输做准备。预处理在杀伤肿瘤细胞的同时会对机体正

常细胞产生杀伤作用, 也就是预处理相关毒性。随着预处理强度的增大, 杀伤肿瘤细胞的能力增强, 预处理相关毒性也随之增大, 而低强度的预处理方案杀伤肿瘤细胞能力较弱, 残余的肿瘤细胞引起疾病复发风险增大, 因而理想的预处理方案应该是不仅在能够最大程度杀伤肿瘤细胞, 而且要尽可能减低预处理相关毒性。因此, 选择合适的预处理方案对 ASCT 的成败和疗效非常重要。在近几十年的发展, 预处理方案也出现了多样化。20 世纪 70 年代出现了全身照射 (TBI)/环磷酰胺 (cyclophosphamide, Cy) 预处理方案成功进行骨髓移植的报道, 80 年代出现了马法兰 (busulfan, Bu)/Cy 的预处理方案<sup>[2]</sup>。之后各移植中心开始尝试各种改良方案, 目前为止, 淋巴瘤自体移植预处理方案的选择均是各中心经验性选择, 并没有标准方案。就这一临床问题, 本文将总结目前 ASCT 治疗 ML 常用的预处理方案的疗效及相关毒性及该领域的一些相关进展。

## 1 目前淋巴瘤自体移植常用预处理方案

1.1 含 TBI 的放化疗联合预处理方案 含 TBI 的预处理方案的首次报道见于 1965 年用于治疗急性白血病的骨髓移植<sup>[3]</sup>。从 1970 年开始用于非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的治疗。TBI 的主要作用是清除病变骨髓和(或)减轻肿瘤负担, 为正常造血干细胞的植入腾空位置<sup>[4]</sup>。TBI 在大量杀伤体内肿瘤细

胞的同时, 也对患者的造血系统和免疫系统有很强的抑制作用, 这两种作用均随 TBI 剂量的增加而逐渐增强。20 世纪 70 年代末至 80 年代初, TBI 大多采用单次照射, 处方剂量为 8~10 Gy, 但单次照射间质性肺炎导致的死亡风险高。因此 80 年代中期以后, 大多数中心采用分次全身照射 (FTBI), 总剂量 12 Gy, 分为 3 d, 每天再分 2 次照射, 降低了肺炎、恶心、呕吐的发生率。进一步增强剂量达 15~16 Gy, 虽然降低了复发率但并没有改善总生存率 (OS), 且这一优势被非复发相关的治疗相关死亡 (TRM) 抵消<sup>[4]</sup>。为进一步消灭体内肿瘤细胞, TBI 常联合其他的化疗药物, 如 Cy、Bu、美法仑 (melphalan, Mel)、依托泊苷 (etoposide, E/VP-16)、阿糖胞苷 (cytarabine arabinoside, Ara-C) 等<sup>[5]</sup>。目前常用的组合为 TBI/Cy、TBI/Cy/E 等。

1988 年 MSKCC 中心报道了 31 例行 ASCT 的预后不良或复发的 ML 患者, 预处理方案为 TBI/Cy, 14 例诱导缓解后即行 ASCT 的患者中位随访时间 49.2 个月, 79.0% 的患者达无病生存 (DFS), 17 例复发或传统治疗失败的患者中位生存时间仅为 5.2 个月<sup>[5]</sup>。GULATI 等<sup>[6]</sup>报道了 26 例行 TBI/Cy 预处理方案的霍奇金淋巴瘤 (HL) 患者, 中位生存时间 (3.8 年) 时 7 例 (27%) 持续无进展生存 (PFS), 6 例 (23%) 死于预处理相关毒性, 中位随访 (4.5 年) 时 10 例存活。早期的研究表明 TBI/Cy 预处理方案有一定的疗效<sup>[6-7]</sup>, 但由于样本量较少、随访时间较短、淋巴瘤类型不一等均使评价 TBI/Cy 预处理方案的疗效受到一定限制。目前 Bu/Cy 预处理方案较多的报道是用于滤泡细胞淋巴瘤 (FL)、套细胞淋巴瘤 (MCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤 (PTCL)。FORAN 等<sup>[7]</sup>报道了 TBI/Cy 预处理方案的 ASCT 治疗 27 例 FL 患者, 中位随访时间 (2.4 年) 时共 17 (63%) 例生存, 中位生存时间 (8.5 年) 时, 早期死亡 2 例 (7.4%), 晚期 2 例 (7.4%) 发生骨髓增生异常综合征 (MDS)。GYAN 等<sup>[8]</sup>报道了 86 例行 TBI/Cy 预处理方案的 ASCT 的 FL 患者, 9 年 OS 达 76%, PFS 达 64%, 12 例 (14%) 发生第二肿瘤, 其中 6 例 (7%) 为 MDS/急性白血病 (AML)。MILPIED 等<sup>[9]</sup>报道了 17 例行 ASCT 的 MCL 患者, 其中 13 例预处理方案是含 TBI 的 (11 例 TBI/Cy, 2 例 TBI/CBV)。早期 TRM 率为 0, 中位随访时间 36 个月, 4 年总 DFS、OS 分别为 48%、80%。PETERLIN 等<sup>[10]</sup>报道了 72 例行 ASCT 的 MCL 患者,

\* 基金项目: 重庆市社会事业与民生保障科技创新专项 (cstc2016shms-ztxx10003)。作者简介: 周沙 (1990—), 住院医师, 硕士, 主要从事淋巴瘤干细胞移植研究。张曦 (1972—), 陆军军医大学新桥医院全军血液病中心 (中华骨髓库重庆造血干细胞移植中心、重庆市医学重点学科、重庆市血液内科医疗质量控制中心) 主任, 主任医师、教授, 博士研究生导师。主要从事“造血干细胞移植”的临床与基础研究。主持国家、省部级课题 22 项; 发表 SCI 论文 45 篇, 最高影响因子 24.008; 主编专著 1 部, 副主编 2 部; 获重庆市科技进步一等奖/二等奖共 3 项、军队医疗/科技成果二等奖共 3 项; 获国家发明专利 12 项中华医学会血液学分会常务委员、重庆市医学会血液病专委会主任委员、中国抗癌协会血液肿瘤专委会常务委员、中国医师协会血液科医师分会常务委员、中国生理学会血液专委会造血微环境学组副组长、中国实验血液学委员会全国委员、重庆市科技创新领军人才、重庆市百千万工程领军人才; 《JHO》《第三军医大学学报》《重庆医学》等杂志编委; 《Hematology》《Oncotarget》《Leukemia research》《Stem cells》等审稿专家。△ 通信作者, E-mail: zhangxxi@sina.com。

其中 44 例预处理方案为含 TBI 的(37 例为 TBI/Cy),3 年 OS、PFS 分别为 72.5%、57.0%。REIMER 等<sup>[11]</sup>报道了 21 例行 TBI/Cy 预处理方案的 ASCT 的 PTCL 患者,移植后中位随访时间 7 个月,随访结束时,共 17 例存活(81%),TRM 率为 0,3 级预处理相关不良反应主要包括口腔黏膜炎(67%)及恶心呕吐(27%)。REIMER 等<sup>[12]</sup>报道了 55 例行 TBI/Cy 预处理方案的 ASCT 的 PTCL 患者,移植后总反应率为 66%,3 年 OS 为 71%,病死率仅为 11%。以上这些数据显示出 TBI/Cy 预处理方案对于 FL、MCL、PTCL 均显示出较好的疗效,但 TBI/Cy 预处理方案是否优于其他预处理方案还需要大样本、随机对照试验来进一步验证。

TBI/Cy 的预处理方案对移植时达到完全缓解或部分缓解的患者生存明显提高,但移植时疾病进展或复发患者移植后复发率仍很高<sup>[6]</sup>,复发是移植失败的主要原因,为了减少复发率,有研究中心试图在 TBI/Cy 预处理方案中加入具有抗淋巴瘤细胞活性的 VP-16,从而组成 TBI/Cy/E 的预处理方案<sup>[6,13]</sup>。GULATI 等<sup>[6]</sup>用 TBI/Cy/E 的预处理方案治疗 44 例复发难治性 NHL 患者,中位随访时间为 42 个月,DFS 为 57%。WEAVER 等<sup>[13]</sup>用 TBI/Cy/E 预处理方案治疗 53 例淋巴瘤患者(NHL 43 例,HL 10 例),中位随访时间 643 d,2 年 OS、无病生存率(EFS)、复发率分别为 54%、45%、43%。GUTIERREZ-DELGADO 等<sup>[14]</sup>报道了 42 例复发难治性 HL 行 TBI/Cy/E 预处理的 ASCT,5 年 OS、EFS、复发率分别为 57%、49%、36%。KRISHNAN 等<sup>[15]</sup>研究中 TBI/Cy/E 预处理方案治疗高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤的 4 年 OS、PFS、复发/进展率分别为 52.7%、42.0%、42.1%。最初在 TBI/Cy 预处理方案中加入 VP-16 的目的是降低疾病的复发率,然而笔者发现 TBI/Cy/E 预处理方案的复发率仍为 34%~54%,目前也并没有数据显示 TBI/Cy/E 预处理方案的复发率较 TBI/Cy 或其他处理方案的复发率明显降低,因而 TBI/Cy/E 预处理方案是否优于 TBI/Cy 或其他预处理方案还需进一步随机对照试验来证明。

含 TBI 的预处理方案在发挥其抗肿瘤作用的同时也给患者带来不可避免的巨大的毒副作用。含 TBI 的预处理方案常见的早期毒性反应为恶心、呕吐、黏膜炎等,晚期并发症为终末器官衰竭、第二肿瘤,尤其是血液学肿瘤 MDS/AML 的发生,增加了患者非复发死亡率(NRM),特别是 5 年后的 NRM<sup>[16]</sup>。HOSING 等<sup>[17]</sup>报道了 493 例行 ASCT 的 NHL 患者,预处理方案均含 TBI,中位随访 21 个月,共 22 例发生移植相关的 MDS/AML(tMDS/tAML),5 年累积发生率为 14.2%。单因素分析表明移植前使用 TBI 是继发 tMDS/tAML 的主要不良因素。多因素分析表明 TBI 是继发 tMDS/tAML 的独立危险因素。MONTOTO 等<sup>[16]</sup>报道的 693 例淋巴瘤患者中共 64 例发生第二肿瘤(中位时间为 7 年),5、10、15 年第二肿瘤发生率分别为 2%、5%、21%,其中 54 例发生在 TBI 预处理方案中,仅有 10 例发生在单纯化疗组中,含 TBI 的预处理方案较不含 TBI 的预处理方案明显增加了第二肿瘤的发生。EL-NAJJAR 等<sup>[18]</sup>报道了 TBI 或 BEAM 预处理方案治疗 FL,中位随访时间 73 个月,第二肿瘤的发生率 TBI 和 BEAM 组分别为 9.7%、7.9%( $P=0.19$ ),其中 tMDS/tAML 的发生率分别为 3.4%、2.8%( $P=0.57$ )。GYAN 等<sup>[8]</sup>报道的含 TBI 的预处理方案治疗 FL 中,中位随访时间 9 年,第二肿瘤共 12 例,其中 3 例 AML、3 例 MDS,10 年后第二肿瘤发生率约为 16%。综上,

含 TBI 的预处理方案较不含 TBI 的预处理方案的第二肿瘤发生率明显增加,尤其是 MDS/AML(tMDS/tAML)的发生率明显提高,这也是目前含 TBI 的预处理方案在临床上较受限的主要原因。

**1.2 单纯化疗方案** TBI 有其自身的优点:对保护区行适当的治疗,剂量累积不需血管供应,与化疗药物无交叉耐药,对某些部位有潜在的保护作用<sup>[19]</sup>。然而,由于剂量限制,对于初始化疗后巩固性或挽救性放疗者,TBI 的使用受到限制。更重要的是,很大一部分患者使用 TBI 预处理方案后发生第二肿瘤的风险增加。因此许多移植中心开始从含 TBI 的预处理方案转向不含 TBI 的化疗方案<sup>[20]</sup>。目前不含 TBI 的单纯化疗方案可分为以大剂量 BCNU(卡莫司汀,carmustine)为基础的预处理方案和以 Bu 为基础的方案。

基于化疗的预处理方案通常是一种烷化剂联合 2~3 种其他化疗药<sup>[21]</sup>。BCNU 是常用的烷化剂之一,BCNU 常联合 VP-16、Ara-C、Cy、Bu 等组成 BEAM、CBV、BEAC 等预处理方案,其中以 BEAM、CBV 方案最为常用。BEAM 预处理方案的 ASCT 治疗复发难治性淋巴瘤的 5 年 OS 为 41%~74%,5 年 PFS 为 35%~50%<sup>[18,22-23]</sup>。CBV 预处理方案 5 年 OS 为 44%~71%,5 年 PFS 为 38%~65%<sup>[24-28]</sup>。WILLIAM 等<sup>[27]</sup>分析了 1984—2007 年布拉斯加州淋巴瘤研究小组行 ASCT 后 2 年无病生存的 225 例 HL(BEAM 144 例,CBV 81 例),比较 BEAM、CBV 预处理方案对 ASCT 远期疗效的影响,中位随访时间 8 年,结果显示两组 5 年 OS 分别为 95%、87%( $P=0.07$ ),PFS 分别为 92%、73%( $P<0.01$ );10 年 OS 分别为 84%、66%( $P=0.02$ ),PFS 分别为 79%、59%( $P=0.01$ ),进展率为 4%、24%( $P<0.01$ )。因此认为 ASCT 移植后无病生存的 HL 患者 BEAM 较 CBV 有较长的生存期和较低的疾病进展风险。国内 CHEN 等<sup>[31]</sup>研究了 1995—2008 年行 ASCT 的 4 917 例淋巴瘤患者(HL 3 905 例,NHL 1 021 例),预处理方案包括:BEAM(1 730 例)、CBV(1 853 例)、BuCy(789 例)、含 TBI 的方案(545 例),其中 CBV 组又依据 BCNU 的剂量分为高剂量 CBV 组(BCNU 中位剂量 450 mg/m<sup>2</sup>)和低剂量 CBV 组(BCNU 中位剂量 300 mg/m<sup>2</sup>),分析了不同预处理方案的间质性肺炎(IPS)发生率、TRM、PFS、OS。BEAM、低剂量 CBV、高剂量 CBV 的 1 年 IPS 发生率分别为 3%、3%、6%,TRM 分别为 4%、7%、8%;3 年 OS HL 分别为:79%、73%、68%;NHL 分别为:64%、60%、52%;3 年 PFS HL 分别为:62%、60%、57%;NHL 分别为:51%、52%、41%。BEAM 较 CBV 有延长 OS、PFS 的趋势且 1 年 TRM 较低,1 年 IPS 与低剂量 CBV 相当,较高剂量 CBV 低。亚组分析显示,对于 FL,低剂量 CBV 组在病死率上较 BEAM 和高剂量 CBV 低( $P=0.006,0.002$ );对于 DLBCL,高剂量的 CBV 较 BEAM 和低剂量的 CBV 效果差( $P=0.001,0.003$ );而对于 MCL,各处理方案无明显差别;对于 HL,BEAM 预处理方案较其他预处理方案疗效好。

Bu 也是常用的烷化剂之一,具有高度亲脂性,对许多恶性血液肿瘤有效,目前已经清楚地显示其在淋巴瘤细胞系中的作用<sup>[21]</sup>。以 Bu 为基础的预处理方案早先用于急性白血病<sup>[31-32]</sup>。BuCy 联合或不联合 VP-16 是最常见以 Bu 为基础的预处理方案。BuCy 预处理的 ASCT 治疗 ML 的长期生存率达 50%~67%<sup>[29,33-36]</sup>,但有报道复发率可达 57%<sup>[34]</sup>。加入 VP-

16 组成 BuCyE 方案似乎可以提高疗效<sup>[37]</sup>。以 BuCyE 预处理方案的 ASCT 治疗 ML 的长期生存率为 43%~72% 不等<sup>[37-39]</sup>。早期研究中 Bu 为口服,很容易因超剂量而引起致命性的肺毒性、肝脏毒性、植入失败、移植后持续恶性疾病等,后来静脉注射 Bu 在异基因移植中的应用表明可降低 VOD(肝静脉闭塞病)和 TRM<sup>[39]</sup>。DEAN 等<sup>[40]</sup>用 BuCyE 预处理方案的 ASCT 治疗 604 例复发、难治性 NHL,其中口服 Bu 468 例,静脉注射 Bu 136 例。口服、静脉注射 Bu 组 1 年 OS、非复发生存率(RFS)、复发率分别为:76%、84%、63%、73%、31%、24%。不良反应方面,口服 Bu 组的严重口腔黏膜炎发生率较静脉注射 Bu 组高,100 d TRM 两组分别为 5.8%、2.9%,静脉注射 Bu 组较口服 Bu 组 OS、RFS 高而复发率、不良反应发生率。KIM 等<sup>[41]</sup>比较了 65 例行 BEAM 或 BuCyE 预处理方案的 ASCT 的 NHL 患者,其中 43 例接受 BEAM 预处理方案,22 例接受 BuCyE 预处理方案,中性粒细胞和血小板植入时间 BuCyE 组明显加快,BEAM、BuCyE 的总生存时间分别为:30.6 个月、22.6 个月( $P=0.842$ ),无事件生存时间分别为:11.3 个月、16.1 个月( $P=0.626$ )。表明 BuCyE 与 BEAM 方案的生存结果和不良反应相似,且造血重建 BuCyE 组较 BEAM 明显快。

以 BCNU 为基础的预处理方案常见的不良反应包括:口腔黏膜炎、恶心呕吐、肝肾损伤等,有报道肺毒性的发生率高达 16%~64%,这与 BCNU 抑制谷胱甘肽还原酶组织解毒系统有关,而且肺毒性与 BCNU 呈剂量相关性<sup>[42]</sup>,IPS 的发生率为 7%~17% 不等。CHOPRA 等<sup>[22]</sup>报道的 BEAM 预处理方案(BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>)的 ASCT 治疗 155 例 HL,11 例(7%)发生 IPS。ARGIRIS 等<sup>[43]</sup>采用 BEAM 预处理方案(BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>)的 ASCT 治疗 40 例 HL 患者,IPS 发生率为 15%;MILLS 等<sup>[23]</sup>BEAM 预处理方案(BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>)的 ASCT 治疗 155 例 NHL,不明原因肺炎发生率为 17%;2015 年 CHEN 等<sup>[29]</sup>回顾性分析了 BEAM、CBV、BuCy、TBI 等预处理方案的 ASCT 治疗 HL 和 NHL 的疗效,1 年 IPS 的发生率分别为 BEAM(BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>)3%、CBV(BCNU 300 mg/m<sup>2</sup>)3%、CBV(BCNU 450 mg/m<sup>2</sup>)6%、BuCy 4%、TBI 5%,大剂量 BCNU 组 IPS 发生率最高。以 Bu 为基础的预处理方案,肝脏毒性是最常见的致命性毒性<sup>[32,38]</sup>,肝静脉闭塞病(OVD)的发生率较高,尤其是口服 Bu 时,有报道 VOD 的发生率为 2.6%~15.0%<sup>[35]</sup>。COPELAN 等<sup>[34]</sup>采用以 BuCyE 为预处理方案的 ASCT 治疗 382 例 NHL,11 例(2.6%)发生严重 VOD。HANEL 等<sup>[37]</sup>采用以 BuCyE 为预处理方案的 ASCT 治疗 53 例难治、复发、高危淋巴瘤患者,肝毒性发生率为 15.0%,严重 VOD 发生率为 5.8%。DE MAGALHAES-SILVERMAN 等<sup>[33]</sup>采用以 BuCy 为预处理方案的 ASCT 治疗 20 例难治复发性 NHL,3 例发生 VOD(15.0%)。

## 2 淋巴瘤自体移植预处理方案的进展

尽管 BEAM、BEAC 等预处理方案被认为是目前淋巴瘤自体移植中较经典的方案,但仍有移植中心在不断尝试新的、改进的预处理方案,以期能够取得更好的疗效。2017 年美国血液学年会(ASH)关于淋巴瘤自体移植预处理方案也有一些最新进展。

**2.1 放射免疫疗法** 含 TBI 的预处理方案由于剂量限制及器官毒性而使用受限,而放射免疫疗法(RIT)是一种提高目标

部位射线吸收剂量并减少主要器官剂量,从而靶向杀伤肿瘤细胞而对器官毒性较小的治疗手法。

一项美国的研究<sup>[44]</sup>用<sup>131</sup>I-托西莫单抗联合 VP-16、Cy 组成的预处理方案用于复发难治性 NHL,共纳入 108 例患者,中位随访 10.01 年,侵袭性淋巴瘤、惰性淋巴瘤及 MCL 的 5 年和 10 年 PFS 分别为 55%、62%、61%、46%和 56%、42% ,5 年和 10 年 OS 分别为 69%、80%、67%、61%和 70%、48%。最常见的剂量限制性毒性为肺部(70 例)、肝脏(27 例)和肾脏(6 例),中性粒细胞和血小板重建时间均为 12、30、100 d,非复发死亡分别为 0 和 2.8%。

**2.2 单纯化疗方案的改进** 一项加拿大的研究<sup>[45]</sup>报告比较了 Be-EAM(苯达莫司汀、VP-16、Ara-C、Mel)预处理方案和 BEAM/BEAC 预处理方案的疗效,该研究回顾性分析了 2012 年 1 月至 2016 年 9 月在 Hôpital Maisonneuve Rosemont (HMR 中心)行自体移植的 14 例淋巴瘤患者,其中 96 例患者接受了 BEAM/BEAC 预处理方案,50 例患者接受了 Be-EAM 预处理方案,两组分别中位随访 34、16 个月,16 个月 OS 分别为 86.3%、98.0%( $P=0.101$ )。而在预处理相关毒性方面,Be-EAM 预处理方案组血小板重建较晚、菌血症、急性肾损伤发生率较高,导致住院时间长,花费更高。但 Be-EAM 组未观察到预处理相关死亡,BEAM/BEAC 组中 1 人死亡。Be-EAM 预较 BEAM/BEAC 预处理方案相关毒性较大,但有提高 OS 的趋势。

另一项加拿大的研究<sup>[46]</sup>报道了吉西他滨联合大剂量 Bu (200 mg/m<sup>2</sup>)的预处理方案用于复发难治性淋巴瘤的自体移植中。该研究共纳入 40 例患者,吉西他滨为剂量递增设计,吉西他滨剂量为 1.5 g/m<sup>2</sup> 时未观察到剂量限制性毒性,当剂量升至 2.0 g/m<sup>2</sup> 时 8 例患者中 2 例发生 3 度以上腹泻,后续患者均接受吉西他滨 1.5 g/m<sup>2</sup>。中位随访 10 个月,PFS 和 OS 分别为 59.3%、93.8%。吉西他滨(1.5 g/m<sup>2</sup>)联合大剂量 Bu (200 mg/m<sup>2</sup>)的预处理方案对于复发难治性淋巴瘤疗效可。

一项我国西南地区的研究<sup>[47]</sup>报道了组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他/西达苯胺(chi)联合 CGB(克拉屈滨、吉西他滨、白消安)组成 chiCGB 预处理方案,其用于 43 例复发难治性淋巴瘤患者,中位随访时间 10.3 个月,PFS 和 OS 分别为 78.2% 和 89.5%。亚组分析显示,弥漫大 B 细胞淋巴瘤 PFS、OS 分别为 81.7%和 100.0%,NK/T 细胞淋巴瘤的 PFS、OS 分别为 73.7%和 78.8%,HL 的 PFS、OS 分别为 75%、100%。在预处理相关毒性方面,90.7%的患者发生 III 度粒细胞缺乏性发热、9.3%患者发生 III 度黏膜炎、4.7%患者发生 III 度皮炎,但均可耐受。chiCGB 预处理方案对于复发难治性淋巴瘤有效且毒性可耐受。

综上所述,几类预处理方案各有优缺点。含 TBI 的预处理方案 5 年 OS 达 38%~80% 不等,但第二肿瘤发生风险高,而对于移植前已行放疗的患者,TBI 的使用受限;以 BCNU 为基础和以 Bu 为基础的单纯大剂量化疗的预处理方案 5 年 OS 为 41%~95%,但复发率有报道高达 57%,复发是移植失败的主要原因。2017 年 ASH 会议上报道最多的也是对于复发难治淋巴瘤的预处理方案的探索,新的放射免疫疗法和单纯化疗方案中新药加入及剂量调整都显示出了一定的疗效,但仍需大量的临床研究来进一步探讨更优的预处理方案。

## 参考文献

[1] MUSSO M, SCALONE R, MARCACCI G, et al. Fote-

- mustine plus etoposide, cytarabine and melphalan (FEAM) as a new conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-SCT: a multicenter feasibility study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(7): 1147-1153.
- [2] LIU H W, SEFTEL M D, RUBINGER M, et al. Total body irradiation compared with BEAM: Long-term outcomes of peripheral blood autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(2): 513-520.
- [3] HILL-KAYSER C E, PLASTARAS J P, TOCHNER Z, et al. TBI during BM and SCT: review of the past, discussion of the present and consideration of future directions [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2011, 46(4): 475-484.
- [4] 王健民, 吴涛. 造血干细胞移植预处理研究现状[J]. *内科理论与实践*, 2010, 5(1): 4-8.
- [5] GULATI S, SHANK B, BLACK P, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with poor prognosis lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(8): 1303-1313.
- [6] GULATI S, YAHALOM J, ACABA L, et al. Treatment of patients with relapsed and resistant non-Hodgkin's lymphoma using total body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 1992, 10(6): 936-941.
- [7] FORAN J M, APOSTOLIDIS J, PAPAMICHAEL D, et al. High-dose therapy with autologous haematopoietic support in patients with transformed follicular lymphoma: a study of 27 patients from a single centre[J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(8): 865-869.
- [8] GYAN E, FOUSSARD C, BERTRAND P A, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by the GOELAMS with final results after a median follow-up of 9 years[J]. *Blood*, 2009, 113(5): 995-1001.
- [9] MILPIED N, GAILLARD F, MOREAU P, et al. High-dose therapy with stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: results and prognostic factors, a single center experience[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 22(7): 645-650.
- [10] PETERLIN P, LEUX C, GASTINNE T, et al. Is ASCT with TBI superior to ASCT without TBI in mantle cell lymphoma patients? [J]. *Transplantation*, 2012, 94(3): 295-301.
- [11] REIMER P, SCHERTLIN T, RÜDIGER T, et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: first results of a prospective multicenter study [J]. *Hematol J*, 2004, 5(4): 304-311.
- [12] REIMER P, RUEDIGER T, GEISSINGER E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(1): 106-113.
- [13] WEAVER C H, PETERSEN F B, APPELBAUM F R, et al. High-dose fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by autologous stem-cell support in patients with malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(12): 2559-2566.
- [14] GUTIERREZ-DELGADO F, HOLMBERG L, HOOPER H, et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiopeta compared to a radiation-based regimen [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(3): 279-285.
- [15] KRISHNAN A, PALMER J M, TSAI N, et al. Matched-cohort analysis of autologous hematopoietic cell transplantation with radioimmunotherapy versus total body irradiation-based conditioning for poor-risk diffuse large cell lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(3): 441-450.
- [16] MONTOTO S, CANALS C, ROHATINER A, et al. Long-term follow-up of high-dose treatment with autologous haematopoietic progenitor cell support in 693 patients with follicular lymphoma: an EBMT registry study[J]. *Leukemia*, 2007, 21(11): 2324-2331.
- [17] 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.
- [18] EL-NAJJAR I, BOUMENDIL A, LUAN J-J, et al. The impact of total body irradiation on the outcome of patients with follicular lymphoma treated with autologous stem-cell transplantation in the modern era: a retrospective study of the EBMT lymphoma working party (aEuro)[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2224-2229.
- [19] GUPTA T, KANNAN S, DANTKALE V, et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with leukemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2011, 4(1): 17-29.
- [20] FERNANDEZ H F, ESCALÓN M P, PEREIRA D, et al. Autotransplant conditioning regimens for aggressive lymphoma: are we on the right road? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(6): 505-513.
- [21] SAKELLARI I, MALLOURI D, BATSIS I A, 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 lympho-

- mas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(11):3071-3081.
- [22] CHOPRA R, MCMILLAN A K, LINCH D C, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients[J]. *Blood*, 1993, 81(5):1137-1145.
- [23] 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.
- [24] REECE D E, BARNETT M J, CONNORS J M, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease[J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(10):1871-1879.
- [25] BIERMAN P J, ANDERSON J R, FREEMAN M B, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy[J]. *Ann Oncol*, 1996, 7(2):151-156.
- [26] FLEMING D R, WOLFF S N, FAY J W, et al. Protracted results of dose-intensive therapy using cyclophosphamide, carmustine, and continuous infusion etoposide with autologous stem cell support in patients with relapse or refractory Hodgkin's disease: a phase II study from the north American marrow transplant group[J]. *Leuk Lymphoma*, 1999, 35(1):91-98.
- [27] WILLIAM B M, LOBERIZA F R, WHALEN V, et al. Impact of conditioning regimen on outcome of 2-year disease-free survivors of autologous stem cell transplantation for Hodgkin lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2013, 13(4):417-423.
- [28] GARFIN P M, LINK M P, DONALDSON S S, et al. Improved outcomes after autologous bone marrow transplantation for children with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: twenty years experience at a single institution[J]. *Biol Blood Marrow Transplantat*, 2015, 21(2):326-334.
- [29] CHEN Y B, LANE A A, LOGAN B R, et al. Impact of conditioning regimen on outcomes for patients with lymphoma undergoing high-dose therapy with autologous hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplantat*, 2015, 21(6):1046-1053.
- [30] GEORGE W, SANTOS M D, PETER J, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide[J]. *The New England*, 1983, 309(22):1347-1354.
- [31] KROGER N, HOFFKNECHT M, HANEL M, et al. Busulfan, cyclophosphamide and etoposide as high-dose conditioning therapy in patients with malignant lymphoma and prior dose-limiting radiation therapy[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21(12):1171-1175.
- [32] COPELAN E A, PENZA S L, POHLMAN B, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(12):1243-1248.
- [33] DE MAGALHAES-SILVERMAN M, LISTER J, RYBKA W, et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy2) as preparative regimen for patients with lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1997, 19(8):777-781.
- [34] WEAVER C H, SCHWARTZBERG L, RHINEHART S, et al. High-dose chemotherapy with BUCY or BEAC and unpurged peripheral blood stem cell infusion in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21(4):383-389.
- [35] YUSUF R Z, DEY B, YEAP B Y, et al. Autologous SCT with a dose-reduced BU and CY regimen in older patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 43(1):37-42.
- [36] ULRICKSON M, ALDRIDGE J, KIM H T, et al. Busulfan and cyclophosphamide (Bu/Cy) as a preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin lymphoma: a single-institution experience[J]. *Biol Blood Marrow Transplantat*, 2009, 15(11):1447-1454.
- [37] HANEL M, KROGER N, SONNENBERG S, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(2):96-102.
- [38] WADEHRA N, FARAG S, BOLWELL B, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplantat*, 2006, 12(12):1343-1349.
- [39] KIM J G, SOHN S K, CHAE Y S, et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i. v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 40(10):919-924.
- [40] DEAN R M, POHLMAN B, SWEETENHAM J W, et al. Superior survival after replacing oral with intravenous busulfan in autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma with busulfan, cyclophosphamide and etoposide[J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(2):226-234.
- [41] KIM J E, LEE D H, YOO C, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity [J]. *Leuk Res*, 2011, 35(2):183-187.
- [42] ALESSANDRINO E P, BERNASCONI P, COLOMBO A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous (下转第 298 页)

- loma[J]. *Lancet*, 2015, 385(9983):2197-2208.
- [2] PALUMBO A, AVETLOISEAU H, OLIVA S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26):2863.
- [3] PODHORECKA M, SKLADANOWSKI A, BOZKO P. H2AX phosphorylation: its role in DNA damage response and cancer therapy[J]. *J Nucl Sci*, 2010, 2010(1):286-293.
- [4] MAHTOUK K, MOREAUX J, HOSE D, et al. Growth factors in multiple myeloma: a comprehensive analysis of their expression in tumor cells and bone marrow environment using affymetrix microarrays[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10(1):1-18.
- [5] SPRYNSKI A C, HOSE D, CAILLOT L, et al. The role of IGF-1 as a major growth factor for myeloma cell lines and the prognostic relevance of the expression of its receptor[J]. *Blood*, 2009, 113(19):4614-4626.
- [6] SEDELNIKOVA O A, BONNER W M.  $\gamma$ -H2AX in cancer cells, a potential biomarker for cancer diagnostics, prediction and recurrence[J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(24):2909-2913.
- [7] OLIVE P L, BANUELOS C A, DURAND R E, et al. Endogenous and radiation-induced expression of gamma-H2AX in biopsies from patients treated for carcinoma of the uterine cervix[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 94(1):82-89.
- [8] ZHANG J, CHENG L, ZHOU L. Prognostic significance of  $\gamma$ -H2AX in laryngeal squamous cell carcinoma after surgery[J]. *Chin Med J*, 2014, 127(14):2664-2667.
- [9] MATSUDA Y, WAKAI T, KUBOTA M, et al. DNA damage sensor  $\gamma$ -H2AX is increased in preneoplastic lesions of hepatocellular carcinoma[J]. *Sci World J*, 2013, 2013(3):597095.
- [10] STAFF S, TOLONEN T, LAASANEN S L, et al. Quantitative analysis of  $\gamma$ -H2AX and p53 nuclear expression levels in ovarian and fallopian tube epithelium from risk-reducing salpingo-oophorectomies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Inte J Gynecol Pathol*, 2014, 33(3):309-316.
- [11] THANAN R, PAIROJKUL C, PINLAOR S, et al. Inflammation-related DNA damage and expression of CD133 and Oct3/4 in cholangiocarcinoma patients with poor prognosis[J]. *Free Radi Biol Med*, 2013, 65(4):1464-1472.
- [12] OKA K, TANAKA T, ENOKI T, et al. DNA damage signaling is activated during cancer progression in human colorectal carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(3):246-252.
- [13] NAGELKERKE A, VAN KUIJK S J, SWEEP F C, et al. Constitutive expression of  $\gamma$ -H2AX has prognostic relevance in triple negative breast cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2011, 101(1):39-45.
- [14] MATTHAIOS D, FOUKAS P G, KEFALA M, et al.  $\gamma$ -H2AX expression detected by immunohistochemistry correlates with prognosis in early operable non-small cell lung cancer[J]. *Onco Ther*, 2012, 5:309-314.
- [15] CHATZIMICHAIL E, MATTHAIOS D, BOUROS D, et al.  $\gamma$ -H2AX; a novel prognostic marker in a prognosis prediction model of patients with early operable non-small cell lung cancer[J]. *Int J Genomics*, 2014, 2014(2):160236.
- (收稿日期:2017-06-24 修回日期:2017-09-03)
- 
- (上接第 293 页)
- peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(3):309-313.
- [43] ARGIRIS A, SEROPIAN S, COOPER D L. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkin's disease[J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(6):665-672.
- [44] CHOW V A, JOSEPH R, ANDREW S, et al. A phase II trial evaluating the efficacy of radioiodinated tositumomab (anti-CD20) antibody, etoposide and cyclophosphamide followed by autologous transplantation, for high-risk relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma[C]. 59th Annual Meeting Exposition, Atlanta, 2017.
- [45] BOISJOLY J A, PHILIPPE B, COHEN B S, et al. Impact of carmustine(BCNU) substitution for bendamustine in the conditioning regimen prior to autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of lymphoma[C]. 59th Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 2017.
- [46] MARTA D, DOUGLAS A S, PETER D F, et al. Phase I / II study of infusional gemcitabine and high-dose melphalan conditioning prior to autologous stem cell transplantation for patients with relapsed/refractory lymphoma; interim safety analysis[C]. 59th Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 2017.
- [47] JI J, LIU T, KUANG P, et al. Chidamide, a HDAC inhibitor, combined with cladribine, high dose gemcitabine and busulfan with autologous stem cell transplantation in patients with relapsed/refractory and poor-risk lymphoma[C]. 59th Annual Meeting and Exposition, Atlanta, 2017.
- (收稿日期:2017-06-18 修回日期:2017-08-26)