

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.03.002

γ -H2AX 的表达对初诊多发性骨髓瘤患者的预后影响*

曹 春,徐 莉,冯 娟,唐海龙,董红娟,顾宏涛,舒汨汨,白庆咸,
梁 蓉,张 涛,杨 岚,董宝侠,陈协群[△],高广勋

(第四军医大学第一附属医院血液内科/中国人民解放军血液病专病中心,西安 710032)

[摘要] 目的 探讨初诊多发性骨髓瘤(MM)患者骨髓中 γ -H2AX 的表达水平及其与患者预后的关系。方法 选择该院初诊的 MM 患者为病例组,非造血系统肿瘤并经骨髓涂片和活检检查未见明显形态异常者为对照组。采用免疫组织化学染色检测病例组和对照组骨髓中 γ -H2AX 的表达水平,IPP 半定量分析并比较其表达差异,并根据病例组 γ -H2AX 的表达量将其分为强表达和弱表达两组,探究 γ -H2AX 表达量与 MM 患者预后的关系。结果 病例组患者骨髓中 γ -H2AX 表达显著高于对照组($P<0.05$);且强表达组 MM 患者 γ -H2AX 的表达水平明显强于弱表达组($P<0.05$)。结论 γ -H2AX 在 MM 患者的骨髓组织中表达水平增多,其强表达预示 MM 患者较短的生存时间。

[关键词] 多发性骨髓瘤;DNA 断裂,双链;免疫组织化学;预后; γ -H2AX

[中图分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)03-0294-05

Influence of γ -H2AX expression on prognosis in patients with newly diagnosed multiple myeloma*

CAO Chun, XU Li, FENG Juan, TANG Hailong, DONG Hongjuan, GU Hongtao, SHU Mimi, BAI Qingxian,
LIANG Rong, ZHANG Tao, YANG Lan, DONG Baoxia, CHEN Xiequn[△], GAO Guangxun

(Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University/Hematological
Disease Center of PLA, Xi'an, Shaanxi 710032)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of bone marrow γ -H2AX in the patients with multiple myeloma(MM) and its correlation with the prognosis. **Methods** The patients with newly diagnosed MM in this hospital were selected as the case group, and the patients with non-hemopoietic system tumor without obvious morphological abnormalities by bone marrow smear and biopsy served as the control group. The immunohistochemistry was adopted to detect the expression level of bone marrow γ -H2AX in the cases group and control group, the image-Pro Plus(IPP) semiquantitative analysis was performed. The expression differences were compared between the two groups, moreover the case group was re-divided into the strong expression group and weak expression group according to γ -H2AX expression level. Then the relation ship between γ -H2AX expression level and the prognosis in the patients with MM. **Results** The bone marrow γ -H2AX expression level in the case group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$); the level of γ -H2AX expression in the strong expression group was significantly stronger than that in the weak expression group ($P<0.05$). **Conclusion** The level of γ -H2AX expression was higher among MM patients, and the over expression of γ -H2AX predicts the shorter survival time.

[Key words] multiple myeloma; DNA breaks, double strand; immunohistochemistry; prognosis; γ -H2AX

多发性骨髓瘤(MM)是血液系统第二常见的恶性肿瘤,病理特点为骨髓中浆细胞恶性克隆并分泌大量免疫球蛋白或其片段(M蛋白),造成靶器官损害并引发相关临床表现。在新药时期,靶向治疗明显改善了患者的临床预后,但并不能完全治愈 MM,大多数患者最终仍死于疾病的进展和复发^[1]。虽然 Durie-Salmon、国际分期体系(ISS)、R-ISS、mSmart 等预后分期体系及危险分层体系目前已在临床用于患者的预后评估^[2],但仍不能完全有效地评估患者预后。此外,随着对 MM 发病的分子生物学的研究不断深入,其他潜在预测患者预后的生物学标志也越来越受到关注。 γ -H2AX 是 DNA 双链断裂(DSB)的早期标志物, γ -H2AX 灶是细胞老化和肿瘤发生的标志,由 γ -H2AX 蛋白在 DSB 位点上大量聚集而成^[3]。有研究表明,在肿瘤增殖、浸润和转移过程中, γ -H2AX 均扮演了相当重要的角色。更有研究发现, γ -H2AX 表达增高与肿瘤患者的不良预

后关系密切。因此本研究拟探究 MM 患者骨髓中 γ -H2AX 的表达情况及其与患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日本院确诊的初诊 MM 患者为病例组,MM 的诊断标准是中国 MM 工作组于 2015 年制定的《中国 MM 诊治指南》,在此之前的患者均依据 2015 年的指南来重新评估其病历及诊断,符合者纳入研究,并排除不符合者,疾病分期采用 2005 年 ISS 系统。对照组则选择本院非造血系统肿瘤者经骨髓细胞涂片和活检均显示其造血系统无明显异常者。所有 MM 患者及对照者均在取骨髓活检组织前均已签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床和病理资料的收集 (1)一般人口学资料:性别,年龄,联系方式等;临床检查资料:血常规、血生化、免疫球蛋白

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81172247);陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2016JM8107;2017JM8025);陕西省社会发展科技攻关项目(2016SF-071)。 作者简介:曹春(1989—),住院医师,硕士,主要从事多发性骨髓瘤研究。 [△] 通信作者, E-mail: xiequnchen@fmmu.edu.cn。

系列、免疫固定电泳、乳酸脱氢酶(LDH)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血清游离轻链、X 射线、磁共振(MRI)、正电子发射计算机断层显像(PET-CT)等;细胞、分子遗传学资料:流式细胞学和 FISH 结果;治疗:治疗方案和疗效评估。(2)病理资料:收集病例组 MM 患者和对照者的骨髓活检标本。

1.2.2 免疫组织化学检测 γ -H2AX 在骨髓中的表达 (1)石蜡包埋组织切片,烤片 2 h;(2)二甲苯梯度乙醇常规脱蜡至水;(3)柠檬酸钠 100 $^{\circ}$ C 水浴修复抗原 20 min,磷酸缓冲盐溶液(PBS)冲洗 5 min $\times$ 3 次;(4)3%的过氧化氢阻断 30 min,PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,山羊血清封闭 2 h;(5)兔抗人 γ -H2AX 多克隆抗体(Abcam,ab2893,1:1 000)4 $^{\circ}$ C 过夜,PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,SP-9001 兔 SP 试剂盒(北京中杉金桥)中生物素标记的二抗室温孵育 2 h,PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次,辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素室温孵育 2 h,PBS 冲洗 5 min $\times$ 3 次;(6)二氨基联苯胺(DAB)显色(北京中杉金桥),苏木素复染,0.5%盐酸乙醇分化;(7)梯度乙醇脱水,二甲苯透明;(8)树胶封片。

1.2.3 免疫组织化学结果判读 每张切片随机取 5 个尽可能避开骨髓间质部分的视野($\times$ 400),采用显微成像系统(Olympus bx50)拍摄照片,然后利用 Image-ProPlus6.0(IPP)图像分析系统对图片进行分析,测量每张照片的累积光密度值(integral optical density, IOD),并计算其平均光密度(mean density, MD)值,MD=IOD/区域面积 $\times$ 5,表示每个测试者骨髓组织中 γ -H2AX 的相对表达量。再分别计算病例组和对照组所有入组患者 MD 的均值,分别用 MD1 和 MD2 表示,比较其 γ -H2AX 表达的差异性。对于病例组患者,根据 MD1 值将其分为两组,一组为 γ -H2AX 相对表达量大于或等于 MD1 所代表的患者,定义为 γ -H2AX 强表达组;另一组为 γ -H2AX 表达量小于 MD1 者,定义为 γ -H2AX 弱表达组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确性检验分析;生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制患者生存曲线,Log-rank 检

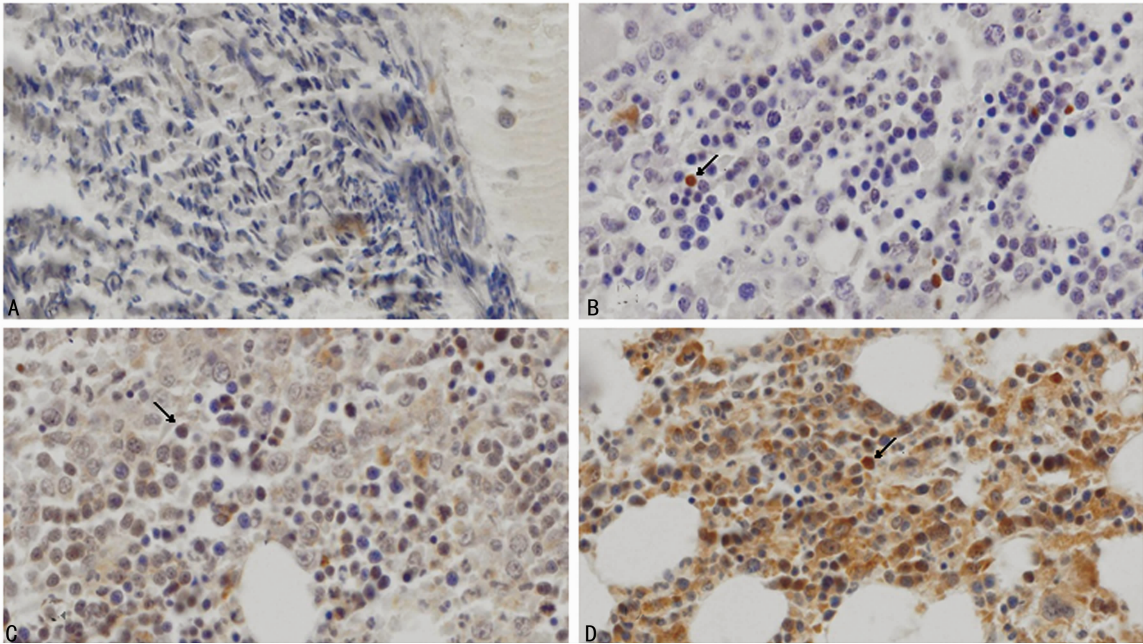
作单因素分析;Cox 比例风险回归模型进行多因素分析,并确定 95% 的置信区间(CI),以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床资料的统计 病例组共入组 102 例初诊 MM 患者,其中男 61 例,女 41 例,中位发病年龄为 56.5(32~77)岁;对照组 32 例,其中男 15 例,女 17 例,中位年龄 35.5(23~65)岁。病例组患者 ISS 分期:I 期 18 例,II 期 34 例,III 期 50 例;M 蛋白分型:IgG 型 42 例,IgA 型 26 例,IgD1 例,IgM1 例, λ 轻链型 24 例, κ 轻链型 8 例;LDH 均值为(178.6 $\pm$ 79.6) μ mol/L。FISH 结果采用 2015 年国际 MM 工作组(IMWG)分类标准,将 FISH-MM 系列阴性视为正常组,48 例;探针检测到 del(17p),t(4;14)(p16;q32)或 t(14;16)(q32;q23)易位中任何一项视为高危组,10 例;介于两者之间为标危组,44 例。入组患者治疗方案及治疗效果见表 1,连续 4 个疗程治疗结束后根据 IMWG 疗效标准评估疗效反应将部分缓解(PR)及其以上的治疗效果视为治疗有效,其余记为疗效欠佳,治疗的总体有效率为 61.8%。对入组患者电话随访至 2016 年 12 月 31 日,75 人存活,27 人死亡,中位生存时间为 23(6~51)个月。

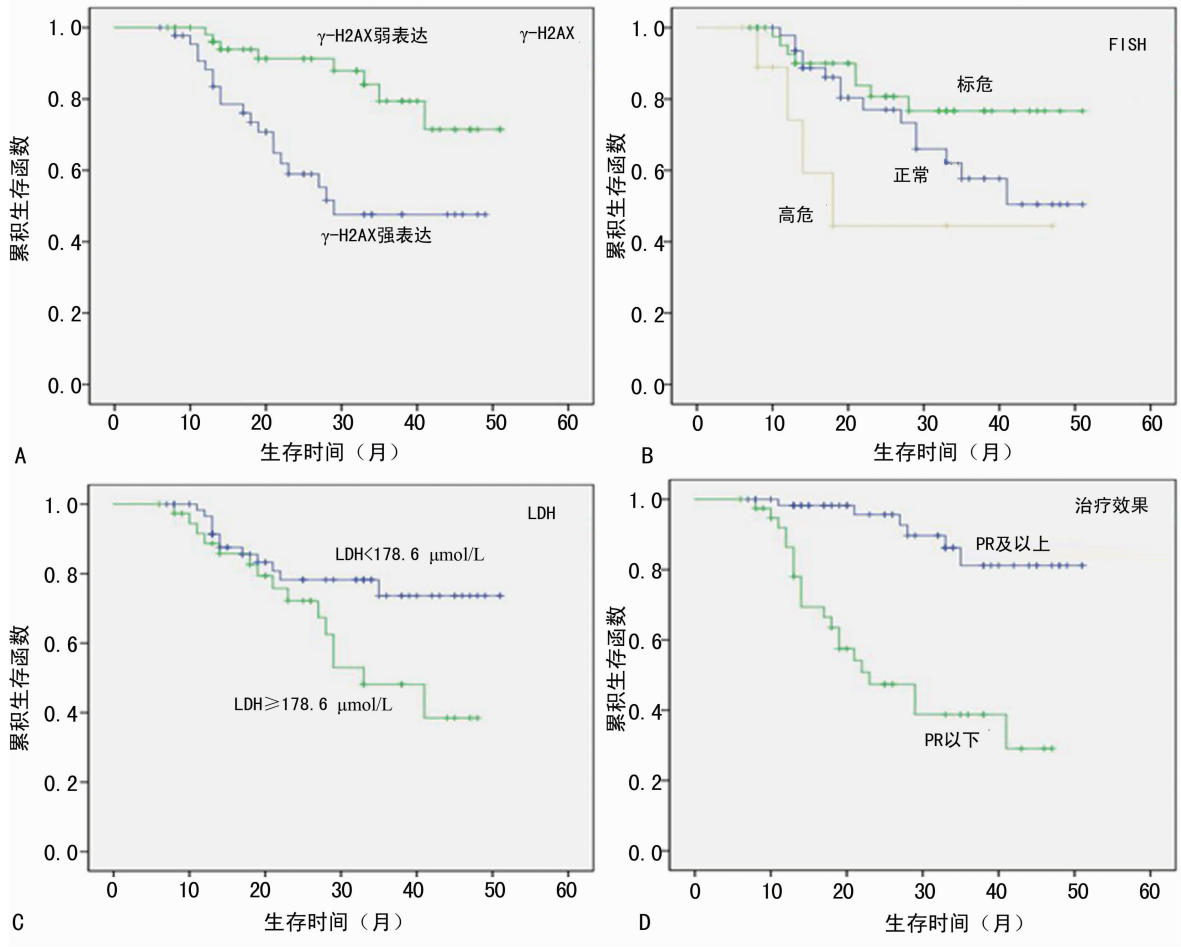
2.2 γ -H2AX 在病例及对照组间的表达 病例组及对照组骨髓中均可见 γ -H2AX 的表达,阳性细胞表达定位在细胞核内,表现为棕色、棕黄色或黄色的颗粒物质。病例组 γ -H2AX 表达的 MD 值为(6.78 $\pm$ 3.47),对照组为(1.10 $\pm$ 0.83),病例组 MM 患者的 γ -H2AX 表达明显强于对照组($P<0.05$),见图 1。

表 1 各诱导方案的治疗效果			
治疗方案	<i>n</i>	有效(<i>n</i>)	有效率(%)
含硼替佐米	63	45	71.4
含沙利度胺	27	14	51.9
其他方案	12	4	33.3
合计	102	63	61.8



A:对照组 γ -H2AX 的 IHC 染色;B、C、D:病例组患者 γ -H2AX 的 IHC 染色;B: γ -H2AX 弱表达组;C、D: γ -H2AX 强表达组

图 1 γ -H2AX 在不同骨髓组织中的表达情况($\times$ 400)



A:γ-H2AX 染色结果;B:FISH 结果;C:LDH 水平;D:治疗效果对患者生存时间的影响

图 2 患者生存曲线与各影响因素的关系

2.3 γ-H2AX 的表达与患者临床特征间的关系 γ-H2AX 蛋白的表达与患者的年龄、性别、疾病类型、疾病分期及 FISH 结果等均无明显相关性($P>0.05$),见表 2。

表 2 γ-H2AX 的表达与 MM 患者不同临床病理特征的关系				
项目	<i>n</i>	强表达病例[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)			0.038	1.000
≤65	82	39(47.6)		
>65	20	10(50.0)		
性别			0.278	0.687
男	61	28(45.9)		
女	41	21(51.2)		
类型			5.376	0.319
IgG	42	17(40.5)		
IgA	26	12(46.2)		
IgD	1	1(100.0)		
IgM	1	1(100.0)		
κ 轻链型	8	3(37.5)		
λ 轻链型	24	15(62.5)		
ISS 分期			5.958	0.050
I	18	4(22.2)		

续表 2 γ-H2AX 的表达与 MM 患者不同临床病理特征的关系				
项目	<i>n</i>	强表达病例[<i>n</i> (%)]	χ^2	<i>P</i>
Ⅱ	34	19(55.9)		
Ⅲ	50	26(52.0)		
FISH 结果			4.723	0.089
正常	48	18(37.5)		
标危	44	24(54.5)		
高危	10	7(70.0)		

2.4 γ-H2AX 的表达与 MM 患者预后的关系 由 Kaplan-Meier 生存曲线图和 Log-rank 检验的单因素分析可知患者的 LDH 水平、FISH 结果、治疗效果和 γ-H2AX 染色结果都是影响患者平均存活时间的因素($P<0.05$);而年龄、性别和 ISS 分期则与其平均存活时间无明显相关($P>0.05$),见表 3、图 2。

表 3 MM 患者生存的 Log-rank 单因素分析			
项目	<i>n</i>	生存期(95%CI,月)	<i>P</i>
年龄(岁)			0.487
≤65	82	40.1(36.4,43.8)	
>65	20	38.7(29.8,47.6)	
性别			0.825

续表 3 MM 患者生存的 Log-rank 单因素分析			
项目	<i>n</i>	生存期(95%CI,月)	<i>P</i>
男	62	40.0(35.5,44.4)	0.282
女	40	36.3(31.6,41.0)	
ISS 分期			0.040
I	18	46.1(39.8,52.4)	
II	34	39.6(33.2,46.0)	
III	50	36.0(31.5,40.5)	
LDH(μ mol/L)			0.048
<178.6	64	42.6(38.5,46.8)	
$\geq$ 178.6	38	33.8(28.7,38.9)	<0.01
FISH 结果			
正常	48	38.4(33.5,43.3)	
标危	44	43.4(38.7,48.1)	<0.01
高危	10	28.3(15.8,40.8)	
治疗效果			<0.01
有效	63	46.3(43.1,49.5)	
疗效欠佳	39	27.9(22.8,33.1)	<0.01
γ -H2AX 染色			
强表达	49	33.0(27.9,38.2)	
弱表达	53	44.9(41.1,48.6)	

2.5 影响患者生存的多因素分析 为进一步探讨上述各因素是否为患者的独立预后因素,Cox 比例风险回归模型的多因素分析显示,FISH 结果和 LDH 水平不作为患者的预后独立危险因素($P>0.05$),而 γ -H2AX 染色结果和治疗效果均与患者的预后相关($P<0.05$)。即 γ -H2AX 的高表达与患者的不良预后有关,可作为患者预后的独立相关因素,见表 4。

表 4 影响患者生存的多因素分析

危险因素	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
FISH ^a	—	—	0.183
FISH(0) ^b	参照	—	—
FISH(1) ^c	0.853	0.266,2.733	0.789
FISH(2) ^d	0.393	0.110,1.406	0.151
LDH	0.689	0.311,1.529	0.360
治疗效果	0.154	0.061,0.390	<0.01
γ -H2AX 染色	4.134	1.700,10.051	<0.01

^a:所有 FISH 结果对患者的生存影响分析;^b:正常组 FISH 结果作为参照;^c:标危组和正常组 FISH 结果比较后对患者的生存影响分析;^d:高危组和正常组 FISH 结果比较后对患者的生存影响分析

3 讨 论

MM 患者的临床表现多样,预后差异也较大。从发病到病程演变,MM 细胞不断接受来自骨髓微环境中各种因子的刺激,相互作用下可调整 MM 细胞的功能状态并介导促肿瘤生长因子的产生,如白细胞介素 6(IL-6)和胰岛素样生长因子(IGF-1)等,因此针对 MM 细胞及其所处环境的一些生物因子的变化研究,更能解释疾病的发展与转归^[4-5]。

γ -H2AX 是细胞发生 DSB 后,H2AX 组蛋白上的第 139

位的丝氨酸发生磷酸化而形成的,因此是 DSB 的早期标志物。外源性或内源性损伤造成 DSB 后, γ -H2AX 的修复作用重大,它可阻滞细胞周期诱导细胞凋亡并促进 DNA 修复,保持基因的稳定性。而未被修复或错误修复的细胞则可能会发生细胞凋亡、突变或转变为肿瘤细胞。未完全修复的细胞,其 γ -H2AX 灶将进一步扩大。一般内源性 γ -H2AX 灶在正常人原代细胞和组织中很少表达,但在肿瘤细胞和癌前病变中,即使无外源性 DSB,也可检测到高水平的 γ -H2AX^[6-7]。有研究者发现黑色素瘤、结肠癌、骨肉瘤、纤维肉瘤和宫颈癌等癌组织中 γ -H2AX 表达增高,这预示着 γ -H2AX 与肿瘤的发生密切相关^[8]。MATSUDA 等^[9]研究发现肝癌的癌前病变组织内 γ -H2AX 表达增加,是预测肝癌发生的重要生物学事件;另有研究发现 BRCA1/ BRCA2 突变的输卵管上皮细胞(此类细胞高风险向肿瘤细胞转变)中 γ -H2AX 异常高表达^[10]。以上均提示 DNA 损伤反应在肿瘤的发生中扮演重要角色。本研究中 γ -H2AX 的半定量工作由 IPP 软件完成,因 γ -H2AX 表达于细胞核,所以 IPP 识别图中所有细胞核部位的着色,但未区分 MM 细胞和其他基质细胞,因此 γ -H2AX 的表达量是指患者发生 MM 后骨髓中 γ -H2AX 表达的整体情况。结果显示病例组和对照组的骨髓组织中均有 γ -H2AX 的表达,但 γ -H2AX 在 MM 患者骨髓中的表达明显强于对照组,这一结果与上述基础结论相符,说明 γ -H2AX 的高表达是随 MM 发生而出现的。单克隆免疫球蛋白疾病(MGUS)可向 MM 高风险转化,被认为是 MM 的癌前病变, γ -H2AX 在其骨髓中是否同样高表达,尚未可知。

此外, γ -H2AX 与肿瘤的发展和预后也关系密切。THANAN 等^[11]研究发现部分 CD133 和 Oct3/4 阳性的胆管癌患者, γ -H2AX 大量表达,从而造成细胞基因组失稳定,使肿瘤的侵袭性增强。OKA 等^[12]发现在结肠癌进展的过程中,由氧化、复制和机械应力引起的 DNA 损伤反应(DDR)始终处于激活状态,但由 DDR 引发的肿瘤细胞凋亡却极少,相反, γ -H2AX 的表达却持续维持在较高水平,提示 γ -H2AX 的高表达与结肠癌的不良预后有关。在部分临床预后较差的三阴性乳腺癌患者的病理组织中也可检测到大量表达的 γ -H2AX^[13]。另有研究证明 γ -H2AX 是非小细胞肺癌患者的独立预后危险因素, γ -H2AX 高表达患者的生存时间相对较短;对术后喉部鳞状细胞癌患者的预后研究也得出了同样的结论^[8,14-15]。

以上研究说明 γ -H2AX 的高表达与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。本研究已经明确 MM 患者的 γ -H2AX 表达高于对照者,为进一步探讨 γ -H2AX 与 MM 患者预后的关系,分析了 γ -H2AX 的表达与患者的临床病理特征之间的关系,结果显示 γ -H2AX 在不同年龄和不同性别的患者中的表达差异无统计学意义($P>0.05$),在不同疾病类型、分期及不同遗传学分层的患者中的表达差异无统计学意义($P>0.05$)。单因素分析显示 γ -H2AX 高表达与 MM 患者的生存时间呈负相关关系;多因素分析进一步提示 γ -H2AX 的高表达是 MM 患者生存时间的独立危险因素。

综上所述, γ -H2AX 在 MM 患者的骨髓组织中的表达水平增高,且 γ -H2AX 的强表达与 MM 患者的生存时间呈负相关,预示患者较差的临床结局,因此 γ -H2AX 的表达升高可能是影响 MM 患者生存的不良预后因素。

参考文献

[1] ROLLIG C,KNOP S,BORNHAUSER M. Multiple mye-

- 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 Med*, 2010, 51(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] SPRYSKI 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. γ -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 γ -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 γ -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 γ -H2AX and p53 nuclear expression levels in ovarian and fallopian tube epithelium from risk-reducing salpingo-oophorectomies in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Int 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 γ -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. γ -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. γ -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)