

【临床研究】

作者简介:陈香丽(1978-),女,河南郑州人,博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:血液系统疾病的造血干细胞移植。

nificant difference in mononuclear cell values of patients between the two groups ($t = 0.977, P > 0.05$). There was no significant difference in CD34⁺ cells level of patients between the two groups ($P > 0.05$). The patients in both groups all reached IV degree of bone marrow suppression after pretreatment, and the time of reaching IV degree of bone marrow suppression after pretreatment of patients in the observation group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.05$). The implantation time of neutrophils and platelets (PLT) of patients in the observation group were significantly earlier than those in the control group ($P < 0.05$). The time of thrombopoietin application during transplantation of patients in the observation group was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the minimum value of PLT, duration of granulocyte deficiency, time of granulocyte colony-stimulating factor application, number of PLT transfusions and number of red blood cells transfused for patients between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the incidences of nausea/vomiting, fever, diarrhea, oral mucositis, liver injury, hypokalemia, bleeding and adverse cardiac reactions of patients between the two groups ($P > 0.05$); the incidences of Class III/IV serious adverse reactions of patients in the two groups were low, and there was no hepatic vein occlusive disease and transplantation related mortality. Three months after transplantation, complete remission (CR) was obtained in 15 patients (100.0%), and the early overall response rate (ORR) was 100.0% (15/15) in the observation group; in the control group, CR was obtained in 15 cases (78.9%), partial remission in 1 case (5.3%), stable disease in 1 case (5.3%), progressive disease in 2 cases (10.5%), and the early ORR was 84.2% (16/19); there was no significant difference in early ORR of patients between the two groups ($P > 0.05$). There was no recurrence or death in the observation group, and the progress free survival (PFS) rate and overall survival (OS) rate of patients were both 100.0%. In the control group, 3 patients relapsed and 1 patient died due to disease progression, the PFS rate and OS rate of patients were 84.2% and 94.7% respectively. There was no significant difference in the PFS rate and OS rate of patients between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** CLGAB regimen has ideal myeloablative effect, tolerable pretreatment toxicity, rapid hematopoietic reconstruction, good early efficacy and low recurrence rate, it is a feasible and effective pretreatment regimen for ASCT of lymphoma.

Key words: lymphoma; autologous hematopoietic stem cell transplantation; pretreatment regimen; cladribine; gemcitabine; cytosine arabinoside; busulfan

淋巴瘤是血液系统最常见的恶性肿瘤,其病死率在我国恶性肿瘤中位居第 10 位^[1],5 a 生存率仅为 37.2%^[2]。研究报道,自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)可显著延长高侵袭性、高危、复发/难治性淋巴瘤患者生存期^[3-4],国内外的指南及共识均推荐 ASCT 用于这部分患者的一线巩固治疗和复发后挽救治疗^[5-6]。预处理是影响 ASCT 疗效的关键,目前临床上常用的淋巴瘤 ASCT 预处理方案尚不统一^[7-8]。已有研究证实,克拉屈滨(cladribine)、吉西他滨(gemcitabine)、白消安(busulfan)3 种药物组合对淋巴瘤细胞的协同杀伤作用明显,用于淋巴瘤 ASCT 的预处理安全有效^[9-11];另外,阿糖胞苷(cytosine arabinoside)也有较好的抗淋巴瘤活性,与克拉屈滨联用有显著协同增效作用^[12]。基于此,本研究设计克拉屈滨、吉西他滨、阿糖胞苷、白消安(CLGAB)联合新型预处理方案,探讨其在高危、高侵袭性或复发/难治恶性淋巴瘤患者治疗中的应用效果,以期为临床治疗高危、高侵袭性或复发/难治恶性淋巴瘤患者预处理方案的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用前瞻性、开放性、同期病例对照临床研究方法,选择 2020 年 1 月至 2021 年 12 月在河南省人民医院血液科行 ASCT 治疗的 34 例高危、高侵袭性或复发/难治恶性淋巴瘤患者为研究对

象,其中男 22 例(64.7%),女 12 例(35.3%);年龄 40.5 (14 ~ 62) 岁;淋巴瘤病理类型:B 细胞淋巴瘤 25 例(73.5%),霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)2 例(5.9%),T 细胞淋巴瘤 7 例(20.6%)。病例纳入标准:(1)符合 WHO 造血与淋巴组织肿瘤分类标准(2017 年修订版)^[13],并经病理学及免疫组织化学检测确诊;(2)高侵袭性(MYC 蛋白表达 > 40%,BCL-2 蛋白表达 > 50%的双表达淋巴瘤,或同时存在 MYC 和 BCL-2 或 BCL-2 基因重排的双打击淋巴瘤)、高危、复发或难治性淋巴瘤的患者;(3)移植前疾病状态完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR);(4)病历资料完整;(5)知情同意并签署知情同意书。病例排除标准:(1)患有严重心、肝、肺、肾、脑等基础疾病,不能耐受大剂量化学治疗药物的患者;(2)体能状态评分 ≥ 3 分者;(3)有对预处理方案中任何药物过敏史或其他严重不良反应者;(4)移植前合并未有效控制的活动性感染性疾病者;(5)其他研究者判断不适合参加本试验者。按照预处理方案不同将患者分为观察组($n = 15$)和对照组($n = 19$)。2 组患者的基本临床特征比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性(见表 1)。本研究已获得河南省人民医院伦理委员会审核批准,患者签署知情同意书。本研究已在临床试验注册处注册(注册号:ChiCTR2100042685)。

表 1 2 组患者的基本临床特征比较

Tab. 1 Comparison of clinical characteristics of patients between the two groups

临床特征	对照组 (n = 19)	观察组 (n = 15)	P
年龄/岁	45 (27, 62)	39 (14, 62)	0. 231
性别			
男/例 (%)	12 (63. 2)	10 (66. 7)	1. 000
女/例 (%)	7 (36. 8)	5 (33. 3)	
疾病类型			
B 细胞/例 (%)	13 (68. 4)	12 (80. 0)	0. 739
T 细胞/例 (%)	5 (26. 3)	2 (13. 3)	
HL/例 (%)	1 (5. 3)	1 (6. 7)	
淋巴瘤国际预后指数评分			
≤2 分/例 (%)	11 (57. 9)	9 (60. 0)	1. 000
>2 分/例 (%)	8 (42. 1)	6 (40. 0)	
疾病分期			
I / II 期/例 (%)	5 (26. 3)	4 (26. 7)	1. 000
III / IV 期/例 (%)	14 (73. 7)	11 (73. 3)	
乳酸脱氢酶升高			
是/例 (%)	11 (57. 9)	6 (40. 0)	0. 491
否/例 (%)	8 (42. 1)	9 (60. 0)	
骨髓浸润			
有/例 (%)	4 (21. 1)	5 (33. 3)	0. 462
无/例 (%)	15 (78. 9)	10 (66. 7)	
B 症状			
有/例 (%)	8 (42. 1)	5 (33. 3)	0. 728
无/例 (%)	11 (57. 9)	10 (66. 7)	
移植前疾病状态			
CR/例 (%)	12 (63. 2)	11 (73. 3)	0. 715
PR/例 (%)	7 (36. 8)	4 (26. 7)	
确诊至移植时间			
<12 个月/例 (%)	11 (57. 9)	10 (66. 7)	0. 601
≥12 个月/例 (%)	8 (42. 1)	5 (33. 3)	
是否为复发/难治			
是/例 (%)	8 (42. 1)	6 (40. 0)	0. 901
否/例 (%)	11 (57. 9)	9 (60. 0)	
移植前化学治疗次数			
≤6 次/例 (%)	9 (47. 4)	8 (53. 3)	0. 730
>6 次/例 (%)	10 (52. 6)	7 (46. 7)	

1.2 方法

1.2.1 自体外周血干细胞动员、采集和保存 干细胞动员采用化学治疗联合粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 方案。化学治疗方案包括: (1) CA 方案: 环磷酰胺 750 mg · m⁻², 第 1 天; 阿糖胞苷 1 g · m⁻², 第 1 ~ 5 天。 (2) R-hyper-CAVD-B 方案: 美罗华 750 mg · m⁻², 第 0 天; 甲氨蝶呤 1. 0 g · m⁻², 第 1 天; 阿糖胞苷 2. 0 ~ 3. 0 g · m⁻², 每 12 h 1 次, 第 2 ~ 3 天。 (3) 大剂量环磷酰胺: 环磷酰胺 3. 0 g · m⁻², 分 3 d。 (4) 依托泊苷: 依托泊苷 1. 6 g · m⁻², 分 3 d。当白细胞 (white blood cell, WBC) 计数降至最低开始回升时, 给予 G-CSF 5 ~ 10 μg · kg⁻¹ 皮下注射; 当 WBC ≥ 5 × 10⁹ L⁻¹ 或外周血 CD34⁺ 细胞 ≥ 20 × 10⁶ L⁻¹ 时开始采集干细胞; 最低采集成功标准: 单个核细胞 (mononuclear cell, MNC) 计数 ≥ 4 × 10⁸ kg⁻¹、CD34⁺ 细胞计数 ≥ 2 × 10⁶ kg⁻¹; 采集到的自体造血干细胞

加入细胞保存液中 (干细胞: 保存液为 1 : 2), 使用程控降温机降温后, 置于 -80 ℃ 冰箱中保存备用。

1.2.2 预处理及干细胞回输 干细胞输注日设计为第 0 天 (0 d)。对照组患者给予卡莫司汀/苯达莫司汀/司莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑 (BEAM-L) 预处理方案: 卡莫司汀 300 mg · m⁻² · d⁻¹ (-7 d), 或苯用达莫司汀 200 mg · m⁻² · d⁻¹ (-7 d 和 -6 d) 或司莫司汀 300 mg · m⁻² · d⁻¹, -7 d; 依托泊苷 100 mg · m⁻², 每 12 h 1 次, -6 d ~ -3 d; 阿糖胞苷 200 mg · m⁻², 每 12 h 1 次, -6 d ~ -3 d; 美法仑 140 mg · m⁻² · d⁻¹, -2 d。观察组患者给予 CLGAB 预处理方案: 克拉屈滨 5 mg · m⁻² · d⁻¹, -6 d ~ -2 d; 吉西他滨 1 250 mg · m⁻² · d⁻¹, -6 d; 阿糖胞苷 1. 5 g · m⁻², 每 12 h 1 次, -5 d 和 -4 d; 白消安 0. 8 mg · kg⁻¹, 每 6 h 1 次, -5 d ~ -2 d。上述药物用药方法均为静脉注射。所有患者在 1 ~ 2 d 回输完融化复温后的冻存干细胞, 地塞米松或异丙嗪应用于回输干细胞前预防输血过敏反应。

1.2.3 支持治疗 移植期间患者入住百级层流病房或移植仓, 给予无菌饮食, 每日口腔护理, 常规预防细菌、真菌、病毒、卡氏肺孢子菌感染; 预防性应用前列地尔以减少静脉闭塞性疾病 (veno occlusive disease, VOD) 的发生; 强化学治疗期间给予强有力的止吐、保肝、护胃、水化、碱化等对症处理; 经口摄入不足时给予适当肠外静脉营养支持治疗, 维持水电解质平衡。干细胞回输后, 从 +4 d 开始分别给予 G-CSF、血小板生成素 (thrombopoietin, TPO) 促进粒细胞系统 (粒系) 和巨核细胞系统 (巨核系) 植入, 当中性粒细胞稳定 ≥ 1. 0 × 10⁹ L⁻¹ 时停用 G-CSF, 当血小板 (platelet, PLT) 稳定 ≥ 30 × 10⁹ L⁻¹ 时停用 TPO; 血红蛋白 (hemoglobin, Hb) ≤ 70 g · L⁻¹ 时输注辐照悬浮红细胞, PLT 计数 ≤ 20 × 10⁹ L⁻¹ 或有出血倾向时输入辐照机采血小板。

1.2.4 随访 移植后患者定期来院复诊, 评估移植后疾病状态, 通过住院、门诊或电话随访相结合的方式进行随访, 末次随访时间至 2022 年 3 月 15 日。

1.3 观察指标 包括预处理后对肿瘤细胞杀伤作用、造血重建结果 (移植后粒系和巨核系植入时间)、预处理非血液学毒性作用、移植期间应用 G-CSF、TPO 和输血情况、移植疗效和生存情况。对肿瘤细胞杀伤作用: 具体评价指标为预处理后达 IV 度骨髓抑制时间、粒细胞缺乏持续时间、PLT 最低值。造血重建标准: 移植后中性粒细胞计数 ≥ 0. 5 × 10⁹ L⁻¹ 连续 3 d 为中性粒细胞成功植入, 植入时间为达到重建标准的第 1 天, 记录中性粒细胞成功植入时间; 在不输 PLT 情况下, PLT 计数 ≥ 20 × 10⁹ L⁻¹ 连续

3 d 为 PLT 成功植入,植入时间为达到重建标准的第 1 天,记录 PLT 成功植入时间。预处理毒性依据美国国立癌症研究所规定的不良反应评定标准^[14]进行评估。疗效评价:依据 Lugano2014 治疗效果评价标准分为 CR、PR、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD)。移植疗效早期总反应率(overall response rate,ORR)定义为移植 3 个月后达 CR 和 PR 的百分比之和,总生存期(overall survival,OS)定义为从干细胞输注日开始至末次随访或死亡的时间,无进展生存期(progress free survival,PFS)定义为从干细胞输注日开始至出现疾病进展、复发、死亡或末次随访的时间。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 21.0 软件进行数据统计与分析。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(最小值,最大值)表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 Fisher 精确检验;采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,Log-rank 检验比较 2 组患者生存差异;*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者干细胞动员及采集结果比较 2 组患者均干细胞动员成功,采集到了足够干细胞。观察组和对照组采集到的 MNC 值分别为 (11.03 ± 3.64) $\times 10^8 \text{ kg}^{-1}$ 和 (9.72 ± 3.90) $\times 10^8 \text{ kg}^{-1}$,2 组采集到的 MNC 值比较差异无统计学意义(*t* = 0.977, *P* > 0.05)。观察组和对照组采集到的 CD34⁺ 细胞水平分别为 $16.68(3.48,80.00) \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$ 和 $11.82(2.66,86.00) \times 10^6 \text{ kg}^{-1}$,2 组采集到的 CD34⁺ 细胞水平比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 2 组患者预处理后对肿瘤细胞的杀伤效果及造血重建比较 结果见表 2。2 组患者预处理后均达到Ⅳ度骨髓抑制。观察组患者预处理后达Ⅳ度骨髓抑制时间显著短于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。观察组患者中性粒细胞和 PLT 植入时间显著早于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05);观察组移植期间应用 TPO 时间显著短于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。2 组患者的 PLT 最低值、粒细胞缺乏持续时间、应用 G-CSF 时间、输注 PLT 数量及输注红细胞数量比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.3 2 组患者非血液学不良反应发生情况比较 结果见表 3。2 组患者恶心/呕吐、发热、腹泻、口腔黏膜炎、肝损伤、低血钾、出血及心脏毒性不良反应发生率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05);2 组患者的Ⅲ/Ⅳ级严重不良反应发生率较低,患者未发生肝静脉闭塞性疾病及移植相关死亡(transplantation related mortality,TRM)。

表 2 2 组患者骨髓抑制及造血重建指标比较
Tab.2 Comparison of the indexes of myeloablative effect and hematopoietic co-construction in patients between the two groups

指标	对照组(<i>n</i> = 19)	观察组(<i>n</i> = 15)	<i>Z</i> / <i>t</i>	<i>P</i>
达Ⅳ度骨髓抑制时间	+2(−3, +5)	+1(−2, +4)	−2.122	0.033
PLT 最低值/ $\times 10^9 \text{ L}^{-1}$	10(2,21)	11(1,20)	−0.105	0.925
粒细胞缺乏持续时间/d	7.47 ± 2.09	7.53 ± 1.73	0.089	0.930
中性粒细胞植入时间/d	10(8,13)	9(7,10)	−2.046	0.043
PLT 植入时间/d	12(8,18)	9(7,12)	−2.705	0.006
应用 G-CSF 时间/d	8.84 ± 1.95	7.93 ± 1.94	−1.351	0.187
应用 TPO 时间/d	11.63 ± 4.04	7.40 ± 2.67	−3.491	0.001
输注 PLT 数量/U	3.90 ± 2.23	3.47 ± 1.30	−0.699	0.490
输注红细胞数量/U	0(0,4)	0(0,4)	−0.291	0.748

表 3 2 组患者不良反应发生情况比较
Tab.3 Comparison of adverse reactions of patients between the two groups

不良反应	对照组(<i>n</i> = 19)	观察组(<i>n</i> = 15)	<i>P</i>
恶心、呕吐			
Ⅰ~Ⅳ级	17(89.5)	9(60.0)	0.100
Ⅲ/Ⅳ级	3(15.8)	0(0.0)	0.238
发热			
Ⅰ~Ⅳ级	14(73.7)	7(46.7)	0.160
Ⅲ/Ⅳ级	5(26.3)	4(26.7)	1.000
口腔黏膜炎			
Ⅰ~Ⅳ级	6(31.6)	10(66.7)	0.082
Ⅲ/Ⅳ级	2(10.5)	3(20.0)	0.634
腹泻			
Ⅰ~Ⅳ级	13(68.4)	7(46.7)	0.296
Ⅲ/Ⅳ级	2(10.5)	0(0.0)	0.492
肝损伤			
Ⅰ~Ⅳ级	6(31.6)	5(33.3)	1.000
Ⅲ/Ⅳ级	1(5.3)	1(6.7)	1.000
低血钾			
Ⅰ~Ⅳ级	4(21.1)	3(20.0)	1.000
Ⅲ/Ⅳ级	0(0.0)	1(6.7)	0.441
出血			
Ⅰ~Ⅳ级	4(21.1)	3(20.0)	1.000
Ⅲ/Ⅳ级	0(0.0)	0(0.0)	—
心脏毒性			
Ⅰ~Ⅳ级	1(5.3)	0(0.0)	1.000
Ⅲ/Ⅳ级	0(0.0)	0(0.0)	—

2.4 2 组患者移植后 3 个月疗效比较 移植后 3 个月,观察组患者获得 CR 15 例(100.0%),早期 ORR 为 100.0%(15/15);对照组患者获得 CR 15 例(78.9%),PR 1 例(5.3%),SD 1 例(5.3%),PD 2 例(10.5%),早期 ORR 为 84.2%(16/19)。2 组患者早期 ORR 比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.5 2 组患者的生存情况比较 结果见图 1 和图 2。观察组和对照组患者接受移植后维持巩固治疗(来拿度胺、西达苯胺等药物)分别有 5 例(33.3%)、9 例(47.4%)。观察组随访时间为 13.0(3,27)个月,无复发和死亡病例,PFS 率和 OS 率均为 100.0%。对照组随访时间为 11.5(3,27)个月,3 例患者复发,1 例因疾病进展死亡,PFS 率和 OS 率分别为 84.2%、94.7%。2 组患者的 PFS 率、OS 率比较差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

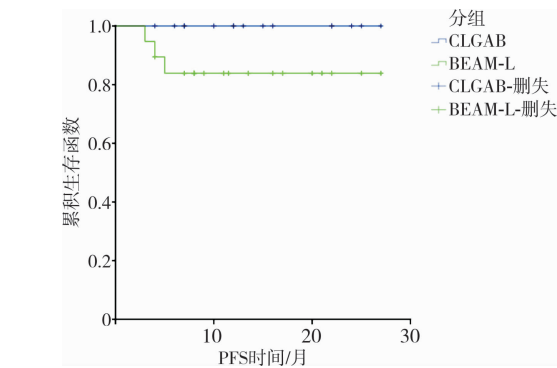


图 1 2 组患者的 PFS 生存曲线
Fig. 1 Survival curve of PFS of patients in the two groups

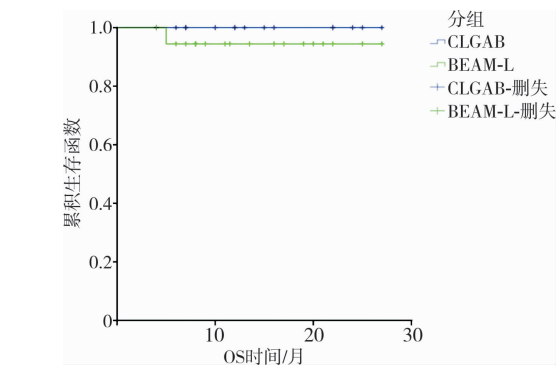


图 2 2 组患者的 OS 生存曲线
Fig. 2 Survival curve of OS of patients in the two groups

3 讨论

预处理方案是影响淋巴瘤 ASCT 疗效极为重要的因素,理想的预处理方案不仅需要最大程度地杀伤肿瘤细胞,还要尽可能减低预处理相关毒性,达到降低移植后复发、延长生存的目的;这需要预处理方案中各种药物间具有相互协同的增效作用,最好是能覆盖不同状态的肿瘤细胞,以达到最大疗效。克拉屈滨为嘌呤类似物,会破坏 DNA 的合成和修复,不论是对静止期还是分裂期淋巴细胞均可有效地促进其凋亡^[9-11];吉西他滨为嘧啶类化学治疗药,具有自我增效的特点,且对多药耐药的肿瘤细胞更敏感^[10-11];阿糖胞苷和白消安是造血干细胞移植经典的预处理药物,杀伤肿瘤细胞作用较强^[10-12]。因此,推测 CLGAB 方案具有覆盖面广、相互协同增效的特点。

回输足量干细胞是移植成功的先决条件,干细胞回输后及早地造血重建是 ASCT 疗效的有力保障,及早的造血重建与最佳的生存率、更低的 TRM 发生率相关^[15]。本研究结果显示,2 组患者采集到的干细胞数量充足且 2 组回输干细胞数量比较差异无统计学意义,观察组患者预处理后达 IV 度骨髓抑制时间显著短于对照组,中性粒细胞和 PLT 植入时间上显著早于对照组,而且中性粒细胞植入时间和 PLT 植入时间也早于既往大多数文献报道结

果^[10,16-17];平均粒细胞缺乏持续时间与对照组比较差异无统计学意义;这说明 CLGAB 方案能快速、彻底地清除患者体内残留的肿瘤细胞,这为回输的干细胞顺利植入做好了准备,也促使中性粒细胞和 PLT 植入更快速。而 CLGAB 较快的造血重建能减少患者移植期间感染和出血的风险,有利于提高移植安全性。另外,本研究结果显示,观察组患者 TPO 应用时间也显著短于对照组,这潜在地减少了患者的住院费用。

预处理不良反应主要有口腔黏膜炎、发热、恶心/呕吐、腹泻等。CHANTEPIE 等^[18] 研究报道,BeEAM 方案预处理具有较好安全性,虽然肾脏毒性发生率稍高,且 12.3% 的患者出现 II 级以上肾功能损伤,但损伤多是可逆的,加强水化等对症治疗后肾功能可恢复。SINGER 等^[19] 研究报道,BuCyE 方案的 II 级以上黏膜炎的发生率达 56.0%。本研究结果显示,2 组患者恶心/呕吐、发热、腹泻、口腔黏膜炎、肝损伤、低血钾、出血及心脏毒性不良反应发生率比较差异无统计学意义,且 2 组患者的 III/IV 级严重不良反应发生率较低,未发生肝静脉闭塞性疾病及 TRM,经相应的对症支持治疗后均好转、恢复,这说明 2 种预处理方案均具有较好的安全性。但本研究结果显示,观察组口腔黏膜炎的发生率较对照组稍高,这可能与 CLGAB 方案中的白消安和吉西他滨的黏膜毒性较大有关^[19-20];但与 SINGER 等^[19] 报道相比较,CLGAB 方案的黏膜炎发生率并没有增加,说明 CLGAB 方案具有可耐受的毒性,是安全可行的预处理方案。

ASCT 的疗效与诸多因素有关,包括淋巴瘤的分期、淋巴瘤国际预后指数评分、骨髓浸润、移植前疾病状态、疾病类型等^[10,15-17]。本研究结果显示,观察组无复发死亡病例,PFS 率和 OS 率均为 100.0%;对照组 3 例复发,1 例因疾病进展死亡,PFS 率和 OS 率分别为 84.2%、94.7%;对照组与观察组患者的 PFS、OS 率比较差异无统计学意义;这说明 CLGAB 方案可获得较理想的疗效,但其与 BEAM-L 方案 PFS 率和 OS 率比较差异无统计学意义可能与本研究的样本量较小且随访时间较短有关。JI 等^[10] 应用 ChiCGB(西达苯胺、克拉屈滨、吉西他滨、白消安)预处理方案治疗 105 例高危或复发/难治淋巴瘤患者,结果显示,移植后 100 d TRM 为 0,4 a 的 PFS 率和 OS 率分别为 80.6% 和 86.1%。本研究 CLGAB 方案与 JI 等^[10] 应用 ChiCGB 方案预处理后的 PFS 率和 OS 率相似,但 ChiCGB 方案中西达苯胺价格较昂贵,而 CLGAB 方案中阿糖胞苷相对便宜,说明 CLGAB 方案具有更强的临床实用性。

综上所述,CLGAB 预处理方案杀伤肿瘤细胞效果理想且具有良好的安全性,造血重建快,疾病复发

率低,且 CLGAB 方案中的药物均易获取,价格便宜,具有良好的应用前景。但目前不能获取 CLGAB 方案的长期生存结果和针对不同淋巴瘤类型的亚组分析结果,后续需要增加样本量、延长随访时间和扩大病理类型进一步深入研究,以更加准确地评估 CLGAB 方案的优劣,为淋巴瘤患者的治疗探索一个更优的预处理方案。

参考文献:

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志,2019,41(1):19-28.
ZHENG R S,SUN K S,ZHANG S W, *et al.* Report of cancer epidemiology in China,2015[J]. *Chin J Oncol*,2019,41(1):19-28.
- [2] ZENG H,CHEN W,ZHENG R, *et al.* Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. *Lancet Glob Health*,2018,6(5):e555-e567.
- [3] WULLENKORD R,BERNING P,NIEMANN A L, *et al.* The role of autologous stem cell transplantation (ASCT) in aggressive B-cell lymphomas: real-world data from a retrospective single-center analysis[J]. *Ann Hematol*,2021,100(11):2733-2744.
- [4] ZOELLNER A K,UNTERHALT M,STILGENBAUER S, *et al.* Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*,2021,8(9):e648-e657.
- [5] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国临床肿瘤学会淋巴瘤联盟. 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):927-934.
HEMATOLOGY ONCOLOGY COMMITTEE OF CHINA ANTI-CANCER ASSOCIATION, LEUKEMIA & LYMPHOMA GROUP, SOCIETY OF HEMATOLOGY AT CHINESE MEDICAL ASSOCIATION, CHINESE UNION OF LYMPHOMA RESEARCH, CHINESE SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY. The Chinese expert consensus on hematopoietic stem cell transplantation for malignant lymphoma(2018)[J]. *Chin J Oncol*,2018,40(12):927-934.
- [6] GIRALT S,COSTA L,SCHRIEBER J, *et al.* Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: consensus guidelines and recommendations[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2014,20(3):295-308.
- [7] CHEN Y B,LANE A A,LOGAN B, *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 Transplant*,2015,21(6):1046-1053.
- [8] SHI Y,LIU P,ZHOU S, *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.
- [9] XU L,JIAO J,SUN X, *et al.* Cladribine induces ATF4 mediated apoptosis and synergizes with SAHA in diffuse large B-cell lymphoma cells[J]. *Int J Med Sci*,2020,17(10):1375-1384.
- [10] JI J,LIU Z,KUANG P, *et al.* A new conditioning regimen with chidamide,cladribine,gemcitabine and busulfan significantly improve the outcome of high-risk or relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas[J]. *In J Cancer*,2021,149(12):2075-2082.
- [11] JI J,VALDEZ B C,LI Y, *et al.* Cladribine, gemcitabine, busulfan, and SAHA combination as a potential pretransplant conditioning regimen for lymphomas: a preclinical study[J]. *Exp Hematol*,2016,44(6):458-465.
- [12] 周笑,杨隼,蔡宇,等. 阿糖胞苷联合氟达拉滨或克拉屈滨预处理的异基因造血干细胞移植治疗 72 例未缓解急性髓系白血病的临床分析[J]. 临床血液学杂志,2020,33(7):469-474.
ZHOU X,YANG J,CAI Y, *et al.* Conditioning regimens including cytarabine plus fludarabine or cladribine may improve the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 72 patients with refractory/relapsed acute myeloid leukemia[J]. *J Clin Hematol*,2020,33(7):469-474.
- [13] SWERDLOW S H,CAMPO E,HARRIS N L. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues[M]. 4th ed. Lyon:LARC Press,2017.
- [14] 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.
- [15] 平措卓嘎,左旭盈,王剑利,等. 化疗序贯自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤的疗效评价及影响因素分析[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(3):509-513.
PINGCUO Z G,ZUO X Y,WANG J L, *et al.* Efficacy evaluation and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation following chemotherapy in the treatment of lymphoma[J]. *Mod Oncol*,2022,30(3):509-513.
- [16] 王清松,王凌云,王萍. 恶性淋巴瘤患者自体造血干细胞移植治疗后的生存及预后因素分析[J]. 实用癌症杂志,2020,35(5):756-759.
WANG Q S,WANG L Y,WANG P. Analysis of survival and prognosis factors in patients with malignant lymphoma after autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Pract J Cancer*,2020,35(5):756-759.
- [17] 曹琳琳,丁凯阳,宋浩,等. 自体造血干细胞移植治疗恶性淋巴瘤的疗效及影响因素[J]. 中国组织工程研究,2021,25(13):1993-1998.
CAO L L,DING K Y,SONG H, *et al.* Efficacy and influencing factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of malignant lymphoma[J]. *Chin J Tissue Eng Res*,2021,25(13):1993-1998.
- [18] CHANTEPIE S P,GARCIAZ S,TCHERNONOG E, *et al.* Bendamustine-based conditioning prior to autologous stem cell transplantation (ASCT): results of a French multicenter study of 474 patients from Lymphoma Study Association (LYSA) centers[J]. *Am J Hematol*,2018,93(6):729-735.
- [19] SINGER S,SHARMA N,DEAN R, *et al.* BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas[J]. *Bone Marrow Transplant*,2019,54(10):1553-1561.
- [20] 姚因因,林莉莉,黄珊,等. 312 例吉西他滨的不良反应分析[J]. 药实践杂志,2020,38(2):174-178.
YAO N N,LIN L L,HUANG S, *et al.* Analysis of adverse reactions in 312 cases of gemcitabine[J]. *J Pharm Pract*,2020,38(2):174-178.

(本文编辑:周二强)