

# C+SCAV 和 SEAM 两种预处理方案自体造血干细胞移植治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效与安全性比较

李嘉琦 张莹 耿洪智 贾思寻 吴小津 周进 宗香萍 杨贞 陈晓晨 马超  
陈广华 戴海萍 李彩霞 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科,江苏省血液研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,苏州大学造血干细胞移植研究所,苏州 215006

通信作者:李彩霞,Email:licaixia@suda.edu.cn

**【摘要】 目的** 比较 C+SCAV(克拉屈滨+司莫司汀+环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷)和 SEAM(司莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑)两种预处理方案在非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者自体造血干细胞移植(auto-HSCT)中的疗效与安全性。**方法** 对 2018 年 3 月至 2021 年 5 月期间在苏州大学附属第一医院血液科接受 auto-HSCT 的 61 例 NHL 患者进行回顾性分析。**结果** ①61 例 NHL 患者中,男 37 例,女 24 例;中位年龄 48(21~66)岁,C+SCAV 方案组 19 例,SEAM 方案组 42 例,两组在基线特征方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。②C+SCAV 组、SEAM 组中性粒细胞植入中位时间分别为 10(8~15)d、9(7~16)d( $P=0.103$ ),血小板植入的中位时间分别为 13(9~22)d、12(7~30)d( $P=0.403$ ),差异均无统计学意义。③C+SCAV 组、SEAM 组移植后 1 年无进展生存(PFS)率分别为(76.5±10.3)%、(78.4±6.8)%( $P=0.841$ ),总生存(OS)率分别为 100.0%、(95.2±3.3)%( $P=0.339$ )。④对于移植前达完全缓解(CR)状态的患者,C+SCAV 组、SEAM 组移植后 1 年 PFS 率分别为(92.3±7.4)%、(82.5±7.2)%( $P=0.406$ )。⑤C+SCAV 组、SEAM 组非血液系统严重不良反应( $\geq 3$ 级)发生率分别为 10.5%(2/19)、40.5%(17/42)( $P=0.013$ ),严重黏膜炎的发生率分别为 5.3%(1/19)、31.0%(13/42)( $P=0.015$ ),严重感染( $\geq 3$ 级)的发生率分别为 10.5%(2/19)、19.0%(8/42)( $P=0.389$ )。**结论** 采用 C+SCAV 预处理方案 auto-HSCT 治疗 NHL 患者可获得与 SEAM 预处理方案相似的移植后 1 年后生存率,非血液系统严重不良反应发生率较低且不会增加严重感染的风险。

**【关键词】** 克拉屈滨; 自体造血干细胞移植; 预处理; 非霍奇金淋巴瘤

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.009

## A comparison of C+SCAV and SEAM conditioning regimens in efficacy and safety in autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma patients

Li Jiaqi, Zhang Ying, Geng Hongzhi, Jia Sixun, Wu Xiaojin, Zhou Jin, Zong Xiangping, Yang Zhen, Chen Xiaochen, Ma Chao, Chen Guanghua, Dai Haiping, Li Caixia, Wu Depei

Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, National Clinical Research Center for Hematologic Diseases, Jiangsu Institute of Hematology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Institute of Blood and Marrow Transplantation, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Li Caixia, Email: licaixia@suda.edu.cn

**【Abstract】 Objective** This study aimed to compare the efficacy and safety of cladribine, smustine, etoposide, cyclophosphamide, and cytarabine (C+SCAV) and smustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (SEAM) conditioning regimens in autologous stem cell transplantation (auto-HSCT) for non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** A retrospective analysis was conducted on 61 NHL patients who received auto-HSCT in the Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Suzhou University, from March 2018 to May 2021. The C + SCAV group and SEAM group had 19 and 42 patients, respectively. **Results** ① Among the 61 patients with NHL, 37 were male and 24 were female. The

median age was 48 (21–66) years old. There were 19 cases in the C+SCAV group and 42 cases in the SEAM group. There was no significant difference in the baseline characteristics between the two groups ( $P > 0.05$ ). ② The median time to neutrophil and platelet engraftment in the C+SCAV cohort were 10 (8–15) days and 13 (9–22) days, respectively, which does not differ from the SEAM group ( $P = 0.103$ ,  $P = 0.403$ ). ③ No differences existed between the two groups in terms of survival. The 1-year progression-free survival (PFS) was  $(76.5 \pm 10.3)\%$  for patients receiving C+SCAV and  $(78.4 \pm 6.8)\%$  for those who received SEAM ( $P = 0.841$ ). The 1-year overall survival was 100.0% for the C+SCAV group and  $95.2 \pm 3.3\%$  for the SEAM group ( $P = 0.339$ ). ④ The 1-year PFS of patients with complete remission in the C+SCAV group was similar to those who in the SEAM group [ $(92.3 \pm 7.4)\%$  vs  $(82.5 \pm 7.2)\%$ ,  $P = 0.406$ ]. ⑤ The incidence of non-hematological serious adverse events ( $\geq$  grade 3) in the C+SCAV group and SEAM group were 10.5% (2/19) and 40.5% (17/42) ( $P = 0.013$ ), the incidence of severe mucositis was 5.3% (1/19) and 31.0% (13/42) ( $P = 0.015$ ), and the incidence of severe infection ( $\geq$  grade 3) was 10.5% (2/19) and 19.0% (8/42) ( $P = 0.389$ ), respectively. Conclusion C + SCAV conditioning regimen appeared to be no different from the SEAM regimen in terms of survival. It can lower the incidence of SAE and does not increase the risk of severe infection. As a result, it can be used as an alternative conditioning regimen for lymphoma patients undergoing auto-HSCT.

**【Key words】** Cladribine; Autologous stem cell transplantation; Conditioning regimen; Non-Hodgkin lymphoma

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.08.009

自体造血干细胞移植(auto-HSCT)是高度侵袭性或复发/难治性(R/R)非霍奇金淋巴瘤(NHL)的标准治疗方法。其中,移植前预处理方案是 auto-HSCT 成功的关键因素之一。BEAM 方案(卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑)是目前应用最广泛的 auto-HSCT 预处理方案,约 50% 以上的患者可获得长期无进展生存<sup>[1-2]</sup>,但该方案不良反应较多,尤其是美法仑所致的黏膜炎使感染的风险增加,严重影响患者的生存质量及预后<sup>[3]</sup>,因而设计出一种高效低毒性的预处理方案是长期以来的客观需求。克拉屈滨是一种嘌呤核苷类似物,可以多途径杀伤肿瘤细胞,并与阿糖胞苷有协同增效作用<sup>[4-5]</sup>,在针对 NHL 患者的治疗中亦显示出良好的疗效与安全性<sup>[6-7]</sup>。因此,为进一步降低预处理的不良反应,本中心设计了 C+SCAV 预处理方案(克拉屈滨+司莫司汀+环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷)应用于 auto-HSCT 治疗 NHL 患者。当前卡莫司汀在国内持续供应短缺使得 BEAM 方案的应用难以实现,而司莫司汀同为亚硝基脲类药物,与卡莫司汀具有相似的抗肿瘤活性、临床毒性、骨髓抑制性及相似的代谢转归<sup>[8]</sup>,由司莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑组成的 SEAM 预处理方案具有较好的疗效和安全性<sup>[9-11]</sup>。本研究对 19 例采用 C+SCAV 方案和 42 例采用 SEAM 预处理 auto-HSCT 的 NHL 患者进行回顾性分析,以期探讨 C+SCAV 预处理方案 auto-HSCT 治疗 NHL 的疗效和安全性。

## 病例与方法

### 一、病例资料

回顾性分析 2018 年 3 月 30 日至 2021 年 5 月 30 日我院 61 例采用 C+SCAV 或 SEAM 预处理方案 auto-HSCT 的 NHL 患者,其中,19 例采用 C+SCAV 方案,42 例采用 SEAM 方案。诊断分型采用 2016 年版 WHO 造血与淋巴系统肿瘤分类标准<sup>[12]</sup>,临床分期采用 Ann Arbor 分期标准,体能状态评分采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分系统。预后风险分层采用国际预后指数,疗效评价采用 2014 年版 Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准<sup>[13]</sup>。

### 二、移植方案

预处理方案:①C+SCAV 方案:司莫司汀  $250 \text{ mg/m}^2$ , -8 d;依托泊苷  $150 \text{ mg/m}^2$  每 12 h 1 次, -7 d ~ -5 d;环磷酰胺  $1.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -4 d, -3 d;阿糖胞苷  $500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -7 d ~ -3 d(克拉屈滨结束 4 h 后给药);克拉屈滨  $6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -7 d ~ -3 d。②SEAM 方案:司莫司汀  $250 \text{ mg/m}^2$ , -8 d;依托泊苷  $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -7 d ~ -4 d;阿糖胞苷  $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -7 d ~ -4 d;美法仑  $140 \text{ mg/m}^2$ , -3 d。回输后第 1 d 开始予重组人粒细胞刺激因子(G-CSF)  $300 \mu\text{g/d}$  直到外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)  $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$  连续 3 d。其他对症支持治疗主要包括成分输血、抗感染治疗、营养支持以及维持水、电解质、酸碱平衡等。

### 三、定义及标准

粒细胞植入定义为回输后 ANC 超过  $0.5 \times 10^9/L$  连续 3 d。血小板植入定义为血小板计数超过  $20 \times 10^9/L$  连续 3 d 且脱离血小板输注。疗效评估采用 2014 年版 Lugano 非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准,将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)以及疾病进展(PD)。无进展生存(PFS)期定义为自体造血干细胞回输至疾病复发、进展、末次随访或各种原因死亡的时间。总生存(OS)期定义为自体造血干细胞回输到死亡或末次随访的时间。从预处理的第 1 d 开始评估不良反应,评估标准依据 CTCAE 5.0 版。

### 四、随访

通过住院或门诊复查以及电话随访等形式进行随访,随访截至 2021 年 11 月 30 日。C+SCAV 组的中位随访时间为 17.5(6.2~39.9)个月,SEAM 组的中位随访时间为 22.7(0.5~43.5)个月。

### 五、统计学处理

采用 SPSS 26.0 和 GraphPad Prism 8.0 软件进行数据分析。分类变量以百分比表示,并使用卡方检验进行比较。服从正态分布的计量资料采用“mean±SD”表示,非正态分布的计量资料应用“中位数(范围)”表示,并分别采用 *t* 检验和 Mann-Whitney *U* 检验进行组间比较。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析。将单因素分析中  $P < 0.2$  的变量纳入 Cox 回归进行多因素分析。 $P$  值小于 0.05 被认为具有统计学意义。

## 结 果

### 一、患者基本临床特征

61 例 NHL 患者中,男 37 例,女 24 例,中位年龄 48(21~66)岁。其中 C+SCAV 组 19 例,SEAM 组 42 例。78.7% 的患者在移植前达到 CR,16.4% 的患者在移植前达到 PR,而移植前疾病状态为 SD 的患者占 4.9%。两组患者在年龄、性别、病理类型、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、有无骨髓受累、LDH 水平、IPI 评分、既往治疗线数和移植前疾病状态等方面的差异均无统计学意义(表 1)。

### 二、造血重建

C+SCAV 组回输的中位单个核细胞(MNC)数为  $6.32(1.69 \sim 17.4) \times 10^8/kg$ ,中位 CD34<sup>+</sup>细胞数为  $4.70(1.24 \sim 10.34) \times 10^6/kg$ 。SEAM 组回输的中位 MNC 为  $6.24(1.27 \sim 20.15) \times 10^8/kg$ ,中位 CD34<sup>+</sup>细胞为  $4.90(1.91 \sim 21.24) \times 10^6/kg$ 。两组回输 MNC

和 CD34<sup>+</sup>细胞差异均无统计学意义( $P = 0.918$ ,  $P = 0.144$ )。

C+SCAV 组所有患者均获得造血重建,而 SEAM 组有 1 例老年患者在造血重建前因肾功能衰

表 1 C+SCAV 和 SEAM 预处理方案用于非霍奇金淋巴瘤自体造血干细胞移植患者的临床特征

临床特征	C+SCAV 组 (19 例)	SEAM 组 (42 例)	统计量	<i>P</i> 值
年龄[岁, <i>M</i> (范围)]	45(23~66)	48.5(21~66)	-0.156	0.876
性别[例(%)]			0.072	0.788
女	7(36.8)	17(40.5)		
男	12(63.2)	25(59.5)		
肿瘤细胞来源[例(%)]			1.545	0.214
T 细胞淋巴瘤	8(42.1)	11(26.2)		
B 细胞淋巴瘤	11(57.9)	31(73.8)		
病理类型[例(%)]			-0.479	0.632
DLBCL	9(47.4)	19(45.2)		
FL	2(10.5)	5(11.9)		
PTCL-NOS	6(31.6)	8(19.0)		
NKTCL	1(5.3)	3(7.1)		
MCL	0(0)	3(7.1)		
其他*	1(5.3)	4(9.5)		
Ann Arbor 分期[例(%)]			1.120	0.290
I+II 期	6(31.6)	8(19.0)		
III+IV 期	13(68.4)	34(81.0)		
有 B 症状[例(%)]	13(68.4)	19(45.2)	2.819	0.093
骨髓受累[例(%)]	6(31.6)	8(19.0)	1.120	0.290
LDH 升高[例(%)]	8(42.1)	11(26.2)	1.545	0.214
ECOG 评分[例(%)]			2.302	0.129
0~1 分	15(78.9)	39(92.9)		
≥2 分	4(21.1)	3(7.1)		
IPI 评分[例(%)]			0.099	0.753
<3 分	13(68.4)	27(64.3)		
≥3 分	6(31.6)	15(35.7)		
既往治疗线数[例(%)]			0.057	0.811
≤2 线	13(68.4)	30(71.4)		
>2 线	6(31.6)	12(28.6)		
移植前疾病状态[例(%)]			-0.120	0.904
CR	15(78.9)	33(78.6)		
PR	2(10.5)	8(19.0)		
SD	2(10.5)	1(2.4)		
随访时间[月, <i>M</i> (范围)]	17.5 (6.2~39.9)	22.7 (0.5~43.5)	-1.503	0.133

注: C+SCAV: 克拉屈滨+司莫司汀+环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷; SEAM: 司莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑; DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; FL: 滤泡性淋巴瘤; PTCL-NOS: 外周 T 细胞淋巴瘤非特指型; NKTCL: NK/T 细胞淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 病情稳定。\* 包括高级别 B 细胞淋巴瘤 2 例、B 细胞淋巴瘤 2 例、间变大细胞淋巴瘤 1 例

竭死亡,其余患者均实现造血重建。C+SCAV 组、SEAM 组中性粒细胞植入中位时间分别为 10(8~

15)d、9(7~16)d( $P=0.103$ ),血小板植入的中位时间分别为13(9~22)d、12(7~30)d( $P=0.403$ ),差异均无统计学意义。

### 三、生存分析

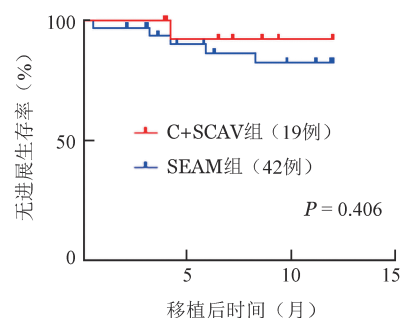
截至2021年11月,C+SCAV组中6例出现疾病进展,未出现死亡;SEAM组中10例出现疾病进展,3例死亡。两组的中位PFS和OS期均未达到。C+SCAV组、SEAM组移植后1年PFS率分别为(76.5±10.3)%、(78.4±6.8)%( $P=0.841$ ,图1A),OS率分别为100.0%、(95.2±3.3)%( $P=0.339$ ,图1B),差异均无统计学意义。

对移植前处于CR状态的患者进行分析,C+SCAV组和SEAM组的1年PFS率分别为(92.3±7.4)%和(82.5±7.2)%( $P=0.406$ ,图2),无显著差异。而针对移植前未达到CR的患者,C+SCAV组4例中有3例出现疾病进展,SEAM组9例患者中有3例出现疾病进展。

### 四、安全性分析

对于血液系统不良反应,本研究中所有患者均发生IV级中性粒细胞减少和血小板减少;C+SCAV组、SEAM组分别有16例(84.2%)、31例(73.8%)患者发生3级及以上的严重贫血( $P=0.359$ )。

两种预处理方案相关的非血液系统不良反应主要包括黏膜炎、呕吐、腹泻、肝肾毒性、感染等。C+SCAV组有2例患者发生3级及以上的不良反(严重不良反应),而SEAM组有17例患者发生严重不良反应,C+SCAV组的严重不良反应( $\geq 3$ 级)发生率低于SEAM组(10.5%对40.5%, $P=0.013$ )。黏膜炎是最常见的非血液系统不良反应,在80.3%(49/61)的患者中均有发生,C+SCAV组较SEAM组在黏膜炎的发生率上有着明显优势[63.2%(12/19)对88.1%(37/42), $P=0.028$ ]。此外,黏膜炎也是最



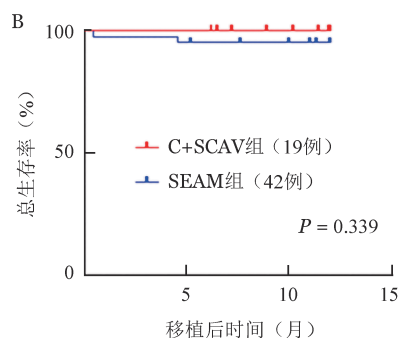
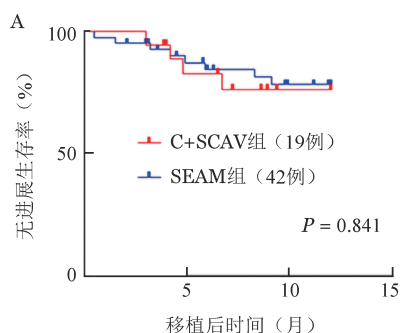
C+SCAV: 克拉屈滨+司莫司汀+环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷; SEAM: 司莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑

图2 完全缓解后以C+SCAV或SEAM预处理方案行自体造血干细胞移植的非霍奇金淋巴瘤患者移植后无进展生存曲线

常见的严重不良反应,共有14例患者(23.0%)发生 $\geq 3$ 级严重黏膜炎,在C+SCAV组、SEAM组中的发生率分别为5.3%(1/19)、31.0%(13/42)( $P=0.015$ )。对于化疗所致的恶心呕吐,C+SCAV组较SEAM组发生率也有明显减低[73.7%(14/19)对92.9%(39/42), $P=0.049$ ]。此外,两组中分别有6例(31.6%)、15例(35.7%)患者出现肝肾毒性( $P=0.753$ ),其中,1例患者在接受SEAM预处理方案后第14天死于化疗所致的肾功能衰竭,而在C+SCAV组中未见相关情况发生。C+SCAV组、SEAM组分别有2例(10.5%)、8例(19.0%)患者发生 $\geq 3$ 级严重感染( $P=0.389$ )。

## 讨 论

NHL是一类起源于淋巴系统恶性肿瘤,具有高度异质性<sup>[14-15]</sup>。对于高度侵袭性及R/R NHL,auto-HSCT是标准的挽救治疗手段,疗效优于传统化疗<sup>[16-17]</sup>。移植前预处理方案在auto-HSCT过程中发挥着重要的作用,理想的预处理方案不仅要有较



C+SCAV: 克拉屈滨+司莫司汀+环磷酰胺+阿糖胞苷+依托泊苷; SEAM: 司莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑

图1 C+SCAV和SEAM预处理方案组移植后1年无进展生存(A)和总生存(B)曲线

好的疗效,而且相关不良反应少。克拉屈滨既可以作用于增殖期的细胞,又可以抑制静止期的细胞,通过多种途径促使肿瘤细胞凋亡<sup>[4,18]</sup>。在一项联合克拉屈滨治疗套细胞淋巴瘤和惰性淋巴瘤的研究中,总缓解率达 92%,且不良反应可控<sup>[19]</sup>。陈莉等<sup>[20]</sup>报道 66 例采用西达本胺+克拉屈滨+吉西他滨+白消安(ChiCGB)预处理方案进行 auto-HSCT 的 NHL 患者,移植后 1 年 OS 率、PFS 率分别为 84.85%、71.21%,初步揭示了克拉屈滨用于 auto-HSCT 预处理方案治疗 NHL 的可行性。此外,克拉屈滨能增加细胞内阿糖胞苷浓度,进一步增强两者的抗肿瘤效应<sup>[5,21]</sup>。因此,为降低药物毒性、提高疗效,我们设计了 C+SCAV 预处理方案并与同期 SEAM 方案进行对照。

造血重建是 auto-HSCT 成功的关键,在一定范围内,造血重建时间越短患者生存预后越佳,移植所致死亡率明显下降。本项研究中,61 例患者中有 60 例在移植后 15 d 内完成造血重建,粒系和巨核系重建的中位时间在两组之间无统计学差异。这一结果也与既往报道的大多数基于亚硝基脲的预处理方案<sup>[22-23]</sup>一致。表明 C+SCAV 方案能快速且有效实现造血重建。

2015 年国际血液和骨髓移植研究中心(CIBMTR)针对 3905 例采用不同预处理方案进行 auto-HSCT 的 NHL 患者进行研究,移植后 3 年 PFS 率:BEAM 组 51%,CBV 低剂量组 52%,CBV 高剂量组 41%,BuCy 组 49%,含 TBI 方案组 50%;移植后 3 年 OS 率:BEAM 组 64%,CBV 低剂量组 60%,CBV 高剂量组 52%,BuCy 组 59%,含 TBI 方案组 59%;移植后 1 年治疗相关死亡率为 4%~8%<sup>[1]</sup>。2018 年 EBMT 淋巴瘤工作组纳入 1149 例 NHL 患者,针对 BEAC 和 BEAM 预处理方案进行匹配对照研究,BEAC 组 2 年 PFS 率、OS 率分别为 63%、78%,BEAM 组 2 年 PFS 率、OS 率分别为 63%、77%<sup>[24]</sup>。国内 2019 年发表的一项回顾性研究对比了改良 BuCy 和 SEAM 预处理方案在淋巴瘤 auto-HSCT 的疗效,结果显示两组患者的 2 年 PFS 率分别为 79%、70%,2 年 OS 率分别为 81%、78%<sup>[8]</sup>。本研究中,C+SCAV 组移植后 1 年 PFS 率、OS 率分别为 76.5%、100.0%,SEAM 组分别为 78.4%、95.2%,两组间在生存方面无明显统计学差异,也不低于既往报道,显示了 C+SCAV 方案的有效性及其可行性。

黏膜炎是造血干细胞移植的一种严重且常见的不良反应,通常是由移植前大剂量化疗所致,相

关研究表明在造血干细胞移植中黏膜炎的发生率约为 80%,可影响造血重建、增加感染风险<sup>[25-26]</sup>。本研究结果显示,C+SCAV 方案具有较低的黏膜炎发生率。

综上所述,本组病例结果显示,采用 C+SCAV 作为 NHL 患者 auto-HSCT 的预处理方案在生存方面与 SEAM 方案相似,并可降低严重非血液系统不良反应(尤其是黏膜炎)的发生率且未见重症感染风险的增加,提示 C+SCAV 方案可作为 NHL 患者 auto-HSCT 的备选预处理方案,本研究为回顾性,C+SCAV 组例数有限,上述结论尚待验证。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 李嘉琦:资料收集、收集分析及文章撰写;李彩霞、吴德沛:研究设计、文章审核;其他作者:资料收集

### 参考文献

- [1] Chen YB, Lane AA, 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.02.005.
- [2] Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, et al. A review of autologous stem cell transplantation in lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2017, 12(3): 217-226. DOI: 10.1007/s11899-017-0382-1.
- [3] Riley P, McCabe MG, Glenn AM. Oral cryotherapy for preventing oral mucositis in patients receiving cancer treatment [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(10): 1365-1366. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.2680.
- [4] Sigal DS, Miller HJ, Schram ED, et al. Beyond hairy cell: the activity of cladribine in other hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2010, 116(16): 2884-2896. DOI: 10.1182/blood-2010-02-246140.
- [5] Woelich SK, Braun JT, Schoen MW, et al. Efficacy and toxicity of induction therapy with cladribine, idarubicin, and cytarabine (IAC) for acute myeloid leukemia [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(2): 713-717. DOI: 10.21873/anticancer.11368.
- [6] Jager G, Neumeister P, Quehenberger F, et al. Prolonged clinical remission in patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type treated with cladribine: 6 year follow-up of a phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(11): 1722-1723. DOI: 10.1093/annonc/mdl126.
- [7] Inwards DJ, Fishkin PA, LaPlant BR, et al. Phase I trial of rituximab, cladribine, and temsirolimus (RCT) for initial therapy of mantle cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(2): 346. DOI: 10.1093/annonc/mdx814.
- [8] Huang H, Zhang L, Jiang Y, et al. Modified BuCy is an alternative conditioning regimen for lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(5): 1259-1266. DOI: 10.1007/s00277-018-3576-2.
- [9] 王三斌,郭坤元,胡灯明,等.以 SEAM 预处理方案行自体外周血

- 干细胞移植治疗非何杰金淋巴瘤[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(25): 4811-4814. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2008.25.003.
- [10] 冯静, 王三斌. SEAM 预处理方案用于复发难治非霍奇金淋巴瘤自体造血干细胞移植的效果分析[J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(7): 395-399. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210105-00008.
- [11] Zhang L, Yang H, Qian C, et al. Efficacy and toxicity of SEAM (semustine, etoposide, cytarabine, and melphalan) conditioning regimen followed by autologous stem cell transplantation in lymphoma[J]. Hematology, 2022, 27(1): 404-411. DOI: 10.1080/16078454.2022.2051864.
- [12] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [13] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [14] Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858. DOI: 10.1056/NEJMra2027612.
- [15] Thieblemont C, Briere J, Mounier N, et al. The germinal center/activated B-cell subclassification has a prognostic impact for response to salvage therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: a bio-CORAL study[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(31): 4079-4087. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.4423.
- [16] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, 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.
- [17] Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(8): 1076-1088. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30444-8.
- [18] Galmarini CM, Mackey JR, Dumontet C. Nucleoside analogues: mechanisms of drug resistance and reversal strategies[J]. Leukemia, 2001, 15(6): 875-890. DOI: 10.1038/sj.leu.2402114.
- [19] Puvvada SD, Guillen-Rodriguez J, Kumar A, et al. Phase 2 open-label study of bortezomib, cladribine, and rituximab in advanced, newly diagnosed, and relapsed/refractory mantle-cell and indolent lymphomas[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(1): 58-64. DOI: 10.1016/j.clml.2017.09.001.
- [20] 陈莉, 王凌云, 郭彩玲, 等. ChiCGB 方案对非霍奇金淋巴瘤行自体造血干细胞移植的预处理效果[J]. 西部医学, 2021, 33(3): 400-405. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.03.019.
- [21] Ye P, Pei R, Jin J, et al. Modified cladribine, cytarabine, and G-CSF as a salvage regimen in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia: a bridge to myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2019, 98(9): 2073-2080. DOI: 10.1007/s00277-019-03723-w.
- [22] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(27): 4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [23] Dahi PB, Lazarus HM, Sauter CS, et al. Strategies to improve outcomes of autologous hematopoietic cell transplant in lymphoma[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(7): 943-960. DOI: 10.1038/s41409-018-0378-z.
- [24] Robinson SP, Boumendil A, Finel H, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT- Lymphoma Working Party[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(12): 1553-1559. DOI: 10.1038/s41409-018-0196-3.
- [25] Chaudhry HM, Bruce AJ, Wolf RC, et al. The incidence and severity of oral mucositis among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients: a systematic review[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(4): 605-616. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.014.
- [26] McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, et al. Chemotherapy-induced constipation and diarrhea: pathophysiology, current and emerging treatments[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 414. DOI: 10.3389/fphar.2016.00414.

(收稿日期:2021-10-14)

(本文编辑:徐茂强)