

淋巴瘤自体造血干细胞移植中苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑 (BeEAM) 预处理方案的安全性

孔 黛, 王新凯, 裴晓杭, 连 成, 牛晓娜, 白炎亮, 牛俊伟, 朱尊民, 刘忠文

<https://doi.org/10.12307/2023.623>

投稿日期: 2022-06-15

采用日期: 2022-08-08

修回日期: 2022-08-30

在线日期: 2022-09-26

中图分类号:

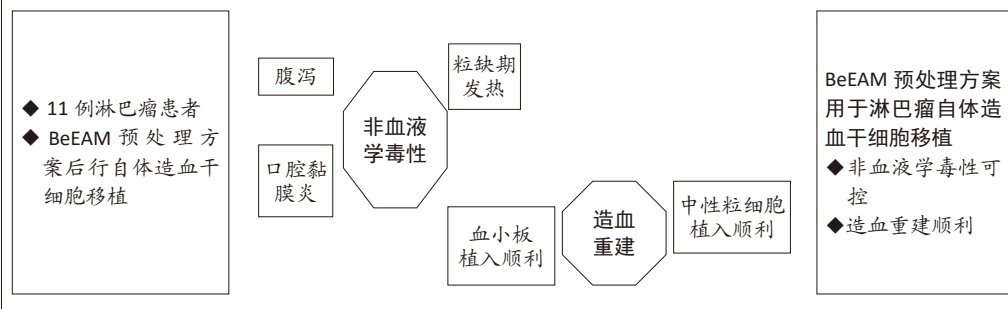
R459.9; R318; R733

文章编号:

2095-4344(2023)19-02975-05

文献标识码: A

文章快速阅读: 苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑 (BeEAM) 预处理方案在淋巴瘤自体造血干细胞移植中的安全性分析



文题释义:

自体造血干细胞移植: 指患者本人的造血干细胞移植。它多用于某些血液系统疾病、实体瘤或者是自身免疫性疾病的治疗, 血液系统疾病有高危淋巴瘤、难治复发淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。相对异基因造血干细胞移植来说, 自体造血干细胞移植风险更小, 并发症更少, 但对于恶性肿瘤来说, 它的弊端在于复发率更高。

预处理: 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, 以进一步清除患者体内肿瘤细胞, 为造血干细胞回输做准备。理想的预处理方案应该既能最大程度杀伤肿瘤细胞, 又尽可能减低预处理相关毒性。目前为止, 淋巴瘤自体造血干细胞移植并没有标准方案。

摘要

背景: 近年来单克隆抗体、小分子靶向药物和免疫治疗等新药的应用显著提高了恶性淋巴瘤患者的近期疗效和长期生存, 但自体造血干细胞移植在恶性淋巴瘤整体治疗中仍然具有重要的地位。在自体造血干细胞移植的整个过程中非常重要的一个环节就是预处理, 但目前尚无标准的预处理方案。

目的: 探讨苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑(BeEAM)预处理方案用于淋巴瘤自体造血干细胞移植的安全性、有效性。

方法: 选择2021-07-05/2022-05-31于河南省人民医院血液科行BeEAM预处理方案自体造血干细胞移植的11例淋巴瘤患者纳入研究, 对患者的临床特征、预处理相关非血液学毒性、造血重建进行分析。

结果与结论: ①BeEAM预处理方案的非血液学毒性主要为口腔黏膜炎、腹泻、粒缺期发热, 发生率分别为72.7%, 63.6%, 90.9%; ②中性粒细胞植入中位时间9(8-11) d, 血小板植入中位时间10(7-16) d; ③BeEAM预处理方案用于淋巴瘤自体造血干细胞移植, 非血液学毒性可控, 造血重建顺利, 100 d 移植相关死亡率为0%, 截至随访期末移植相关死亡率为0%, 显示出良好的疗效和安全性。中国临床试验注册中心: 注册号ChiCTR2100048295。

关键词: 霍奇金淋巴瘤; 非霍奇金淋巴瘤; 自体造血干细胞移植; 预处理方案; 非血液学毒性; 造血重建

Safety of bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan (BeEAM) as preconditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with lymphomas

Kong Dai, Wang Xinkai, Pei Xiaohang, Lian Cheng, Niu Xiaona, Bai Yanliang, Niu Junwei, Zhu Zunmin, Liu Zhongwen

Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China
Kong Dai, Master, Attending physician, Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Corresponding author: Liu Zhongwen, MD, Chief physician, Department of Hematology, Henan Provincial People's Hospital, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

Abstract

BACKGROUND: In recent years, the application of new drugs such as monoclonal antibodies, small molecule targeted drugs and immunotherapy has significantly improved the short-term efficacy and long-term survival of patients with malignant lymphoma, but autologous hematopoietic stem cell transplantation still plays an important role in the overall treatment of malignant lymphoma. Preconditioning is a very important step in the whole process of autologous hematopoietic stem cell transplantation, but there is no standard preconditioning program at present.

河南省人民医院血液科, 郑州大学人民医院, 河南省郑州市 450000

第一作者: 孔黛, 女, 1987年生, 河南省商丘市人, 汉族, 2012年郑州大学毕业, 硕士, 主治医师, 主要从事恶性血液病诊治及造血干细胞移植研究。

通讯作者: 刘忠文, 博士, 主任医师, 河南省人民医院血液科, 郑州大学人民医院, 河南省郑州市 450000

<https://orcid.org/0000-0002-9345-7098> (孔黛)

基金资助: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ202102041), 项目负责人: 刘忠文

引用本文: 孔黛, 王新凯, 裴晓杭, 连成, 牛晓娜, 白炎亮, 牛俊伟, 朱尊民, 刘忠文. 淋巴瘤自体造血干细胞移植中苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑 (BeEAM) 预处理方案的安全性 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(19):2975-2979.



OBJECTIVE: To investigate the safety and effectiveness of Bendamustine, Etoposide, Cytarabine (Melphalan) BeEAM as preconditioning in autologous hematopoietic cell transplantation for patients with lymphomas.

METHODS: From July 5, 2021 to May 31, 2022, 11 patients with lymphoma who underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation with BeEAM preconditioning regimen in Department of Hematology of Henan Provincial People's Hospital were enrolled in the study. The clinical characteristics, pretreating-related non-hematologic toxicity, and hematopoietic reconstitution of the patients were analyzed.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) The non-hematological toxicity of BeEAM pretreatment regimen mainly included oral mucositis, diarrhea and fever at granulosa stage, with the incidence of 72.7%, 63.6%, 90.9%, respectively. (2) The median time of neutrophil implantation was 9(8–11) days, and that of platelet implantation was 10(7–16) days. (3) BeEAM pretreatment regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation of lymphoma has controllable non-hematologic toxicity and rapid hematopoietic reconstruction, with transplant-related mortality of 0% at 100 days and transplant-related mortality of 0% at the end of follow-up period, showing good efficacy and safety. Chinese Clinical Trial Registry: identifier No. ChiCTR2100048295.

Key words: Hodgkin's lymphoma; non-Hodgkin's lymphoma; autologous hematopoietic stem cell transplantation; preconditioning regimen; non-hematological toxicity; hematopoietic reconstruction

Funding: Joint Project of Henan Provincial Medical Science and Technology Project, No. SBGJ202102041 (to LZW)

How to cite this article: KONG D, WANG XK, PEI XH, LIAN C, NIU XN, BAI YL, NIU JW, ZHU ZM, LIU ZW. Safety of bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan (BeEAM) as preconditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with lymphomas. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2023;27(19):2975-2979.

0 引言 Introduction

近年来,在淋巴瘤治疗领域新药及新的治疗手段不断涌现,明显提高了恶性淋巴瘤患者的近期疗效和长期生存,但自体造血干细胞移植的地位仍然不可取代。在自体造血干细胞移植过程中非常重要的一个环节就是预处理,但目前尚无标准的预处理方案,苯达莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷、美法仑(BeEAM)方案在淋巴瘤自体造血干细胞移植中应用较广泛。然而卡莫司汀相关的肺毒性也导致该方案存在一定缺陷。在多项临床研究中,一些新的药物替代卡莫司汀显示出其可行性,特别是以苯达莫司汀替代卡莫司汀,初步显示出良好的疗效和安全性^[1-2]。该研究拟探索苯达莫司汀替代卡莫司汀用于移植预处理方案在中国人群的疗效和安全性,旨在寻找一个使用更加方便、同时可能也会是更加适合中国人群的治疗方案。现对已入组并完成自体造血干细胞移植的11例淋巴瘤患者的临床特征、预处理相关非血液学毒性、造血重建进行分析,报道如下。

1 对象和方法 Subjects and methods

1.1 设计 前瞻性单臂临床研究,非盲法评估。

1.2 时间及地点 2021-07-05/2022-05-31 在河南省人民医院血液科完成。

1.3 对象 2021-07-05/2022-05-31 选择河南省人民医院血液科临床试验“BeEAM(苯达莫司汀,依托泊苷,阿糖胞苷,美法仑)方案用于淋巴瘤自体移植前预处理的临床研究”(中国临床试验注册中心:注册号 ChiCTR2100048295)入组的11例淋巴瘤患者,其中霍奇金淋巴瘤1例,非霍奇金淋巴瘤10例,采用2016年WHO淋巴瘤组织肿瘤分类标准。所有患者均经组织病理学、免疫组织化学、骨髓流式细胞学及T细胞受体基因重排/免疫球蛋白重链基因重排(TCR/IGH)确诊,PET-CT进行分期及疗效评估。

该临床研究的实施符合《赫尔辛基宣言》和河南省人民医院对研究的相关伦理要求[(2021)伦审第(75)号]。所有患者均签署化疗知情同意书,充分知情可能发生的并发症和风险,同意在治疗中根据病情对预定的治疗方案做出调整。

纳入标准: ①年龄 18-65 岁; ②东部肿瘤协作组(ECOG)

体力状况 0-1 分、预计生存期超过 3 个月; ③经研究者判断符合自体造血干细胞移植适应证:适用于具有不良预后因素的侵袭性非霍奇金淋巴瘤的一线诱导化疗后的巩固治疗,也适用于复发后对化疗敏感非霍奇金淋巴瘤的挽救治疗,以及对化疗敏感的复发或原发难治的霍奇金淋巴瘤的挽救治疗; ④主要器官功能正常。

排除标准: ①无法收集 CD34⁺ 细胞数量 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ 的患者; ②有中枢神经系统侵犯的淋巴瘤患者; ③已知乙型肝炎(HBV)、丙型肝炎(HCV)感染者(HBV 感染指 HBsAg 阳性且 HBV-DNA 可测); 以及其他获得性、先天性免疫缺陷疾病受试者,包括但不限于艾滋病病毒感染; ④移植前 30 d 内存在需要全身抗生素、抗真菌药物、抗病毒治疗的严重活动性感染性疾病。

1.4 方法

1.4.1 移植前治疗方案 11 例患者具体治疗方案见表 1^[3]。淋巴瘤中枢侵袭危险因素评分(CNS-IPI)高危组或 BCL-2 及 C-MYC 双表达或 C-MYC、BCL-2 和 / 或 BCL-6 基因重排的“双打击”“三打击”的弥漫大 B 细胞淋巴瘤预防性鞘内注射 4 次,脑脊液检测无异常。三联鞘内注射用药:甲氨蝶呤 15 mg、阿糖胞苷 50 mg、地塞米松 5 mg,缓慢推注 10 min。

1.4.2 自体造血干细胞动员和采集 自体造血干细胞动员均采用常规化疗联合重组人粒细胞集落刺激因子方案。化疗主要包括 DHAP(地塞米松 40 mg/d, d1-4; 顺铂 100 mg/m², 24 h 连续输注, d1; 阿糖胞苷 2 g/m², 1 次/12 h, d2)、CA(环磷酰胺 3 g/m², d1; 阿糖胞苷 2 g/m², 1 次/12 h, d2)、GDP(吉西他滨 1 g/m², d1, d8; 顺铂 75 mg/m², d1; 地塞米松 40 mg, d1-4)方案。重组人粒细胞集落刺激因子剂量为 5-10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射(每日总剂量分 2 次应用, 1 次/12 h),采集目标 CD34⁺ 细胞 $\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$ ^[4]。

1.4.3 预处理方案 BeEAM 方案:苯达莫司汀 160 mg/(m²·d), -8 d, -7 d; 依托泊苷 100 mg/(m²·d), -6 d 至 -3 d; 阿糖胞苷 300 mg/m², 1 次/12 h, -6 d 至 -3 d; 美法仑 140 mg/(m²·d), -2 d。

1.4.4 安全性评估 所有非血液学毒性的分级均依照 CTCAE v3.0 版^[5]。

表 1 | 淋巴瘤 11 例患者基本特征
Table 1 | Basic features of 11 patients with lymphoma

例号	性别	年龄 (岁)	诊断	Ann Arbor 分期	IPI 评分 (NHL)	ASCT 前化疗方案	ASCT 前疾病状态	CD34 ⁺ 细胞数 (10 ⁶ /kg)
1	男	46	DLBCL non-GCB 双表达	IV期 B 组	3	R-DA-EPOCH×6	CR1	30.83
2	男	50	DLBCL non-GCB	III期 A 组	2	RCHOP	CR1	11.82
3	男	48	DLBCL non-GCB C-MYC、BCL-6 双打击	IV期 A 组	3	RCHOP×2、RDHAP×4	PR	8.90
4	男	27	DLBCL non-GCB 双表达	IV期 A 组	3	R-DA-EPOCH×6	CR1	8.90
5	女	61	DLBCL non-GCB (FL 3A 级转化)	III期 B 组	4	RCHOP×14、R2+BTki×6	CR3	2.67
6	女	52	MCL	IV期 B	4	R-hyperCVAD×6	CR1	4.47
7	男	30	PTCL-NOS	IV期 A 组	2	CHOPE×4、DHAP×2	CR1	7.36
8	女	55	DLBCL non-GCB	III期 B 组	2	RCHOP×5、BR×1	CR1	2.89
9	女	34	PMBCL	II期 B 组	3	R-DA-EPOCH×4、R-DHAP×2	PR	4.98
10	女	50	DLBCL non-GCB 双表达	IV期 A 组	3	RCHOP×4、R-DHAP×2	CR1	16.85
11	男	29	cHL 混合型	II期 B 组	-	ABVD×8、GVD+PD-1×6	CR2	10.84

表注: DLBCL non-GCB 为弥漫大 B 细胞淋巴瘤非生发中心来源; MCL 为套细胞淋巴瘤; PTCL-NOS 为外周 T 细胞淋巴瘤非特指型; PMBCL 为原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤; cHL 为经典霍奇金淋巴瘤; IPI 为淋巴瘤国际预后指数; NHL 为非霍奇金淋巴瘤; ASCT 为自体造血干细胞移植。R-DA-EPOCH: 利妥昔单抗 375 mg/m², d0; 依托泊苷 50 mg/(m²·d), d1-4, 1 次/6 h, 连续输注; 长春新碱 0.4 mg/(m²·d), d1-4, 1 次/6 h, 连续输注; 多柔比星 10 mg/(m²·d), d1-4, 1 次/6 h, 连续输注; 环磷酰胺 750 mg/m², d5; 泼尼松 60 mg/(m²·d), d1-5。RCHOP: 利妥昔单抗 375 mg/m², d0; 环磷酰胺 750 mg/m², d1; 多柔比星 40-50 mg/m², d1; 长春新碱 1.4 mg/m², d1(最大剂量 2 mg); 泼尼松 100 mg, d1-5。RDHAP: 利妥昔单抗 375 mg/m², d0; 地塞米松 40 mg/d, d1-4; 顺铂 100 mg/m², 24 h 连续输注, d1; 阿糖胞苷 2 g/m², 1 次/12 h, d2。R2+BTki: 利妥昔单抗 375 mg/m², d0; 伊布替尼 560 mg, d1-21; 来那度胺 25 mg, d1-21。R-hyperCVAD: 利妥昔单抗 375 mg/m², d1; 甲氨蝶呤 1 g/m², d2(亚叶钙解救); 阿糖胞苷 3 g/m², 1 次/12 h, d3-4。CHOPE: 环磷酰胺 750 mg/m², d1; 长春新碱 1.4 mg/m², d1; 多柔比星 40-50 mg/m², d1; 依托泊苷 100 mg/m², d1-3; 泼尼松 100 mg, d1-5。DHAP: 地塞米松 40 mg/d, d1-4; 顺铂 100 mg/m², 24 h 连续输注, d1; 阿糖胞苷 2 g/m², 1 次/12 h, d2。ABVD: 多柔比星 25 mg/m², d1, d15; 博来霉素 10 mg/m², d1, d15; 长春新碱 6 mg/m², d1, d15; 达卡巴嗪 375 mg/m², d1, d15。GVD+PD-1: 吉西他滨 1 g/m², d1; 长春瑞滨 30 mg, d1; 多柔比星脂质体 25 mg/m², d1; 卡瑞利珠单抗 200 mg, d2。CR1: 第 1 次完全缓解; PR: 部分缓解; CR2: 第 2 次完全缓解; CR3: 第 3 次完全缓解

1.4.5 疗效评价标准及造血重建评估标准 采用国际淋巴瘤疗效标准进行疗效评价^[6]。连续 3 d 中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9 L^{-1}$ 的第 1 天定义为中性粒细胞植活日期; 连续 7 d 不输注血小板且血小板计数 $\geq 20 \times 10^9 L^{-1}$ 的第 1 天定义为血小板植活日期。

1.4.6 自体造血干细胞移植后维持治疗 弥漫大 B 细胞淋巴瘤以来那度胺维持至自体移植后 12 个月; 套细胞淋巴瘤以利妥昔单抗维持至自体移植后 12 个月; 外周 T 细胞淋巴瘤以西达本胺维持至自体移植后 12 个月; 霍奇金淋巴瘤患者未行维持治疗。

1.4.7 随访 所有患者以门诊或住院形式进行随访, 随访截止至 2022-07-15, 中位随访 9(1.5-12.5) 个月。无进展生存

期定义为从自体造血干细胞回输到疾病进展、复发、死亡或最后 1 次随访的时间。总生存期是指从自体造血干细胞回输开始至因任何原因引起死亡的时间(失访患者为最后 1 次随访时间; 研究结束时仍然存活患者, 为随访结束日)。

1.5 主要观察指标 ①预处理方案相关非血液学毒性, 包括口腔黏膜炎、腹泻、发热、肝功能(以谷丙转氨酶、碱性磷酸酶、胆红素进行评估)、肾功能(以肌酐、血尿、蛋白尿进行评估)、心脏功能(以肌酸激酶同工酶进行评估), 观察时间窗为入组直至自体造血干细胞移植后 30 d, 其中肝脏、肾脏、心脏功能每周评估 1 次, 在出现相应脏器功能损害时增加相关检测; ②中性粒细胞植活中位时间、血小板植活中位时间。

1.6 统计学分析 以中位数(范围)进行描述。文章统计学方法已经通过河南省人民医院统计学专家审核。

2 结果 Results

2.1 参与者数量分析 11 例淋巴瘤患者均进入结果分析。

2.2 患者基本资料 纳入 11 例淋巴瘤患者, 男 6 例, 女 5 例, 中位年龄 48(27-61) 岁; 6 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤、1 例原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤、1 例滤泡淋巴瘤复发后转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 1 例套细胞淋巴瘤, 1 例外周 T 细胞淋巴瘤非特指型, 1 例经典霍奇金淋巴瘤。9 例患者属于 Ann Arbor III / IV 期, 7 例患者国际预后指数 (IPI) 评分属于中高危组。患者具体信息见表 1。

2.3 造血重建情况 回输 CD34⁺ 细胞中位数 7.36(2.67-30.83) $\times 10^6/kg$, 11 例患者造血重建顺利, 中性粒细胞植活中位时间 9(8-11) d, 血小板植活中位时间 10(7-16) d。

2.4 预处理相关非血液学毒性情况 主要不良反应为口腔黏膜炎、腹泻、粒缺期发热(仅 1 例血培养报出表皮葡萄球菌), 发生率分别为 72.7%, 63.6%, 90.9%, 但腹泻多为轻度腹泻, 对症处理后临床症状迅速缓解, 而粒缺期发热经验性抗感染治疗后也均有效控制。具体情况见表 2。

表 2 | 淋巴瘤 11 例患者预处理相关非血液学毒性汇总
Table 2 | Summary of preconditioning-related non-hematologic toxicity in 11 patients with lymphoma

例号	性别	年龄 (岁)	口腔黏膜炎	腹泻	发热	败血症	肝功能异常	肾功能损伤	心肌损伤 (CK-MB)
1	男	46	0 级	0 级	2 级	未检出	0 级	0 级	0 级
2	男	50	2 级	1 级	2 级	未检出	0 级	0 级	0 级
3	男	48	0 级	0 级	1 级	未检出	0 级	0 级	0 级
4	男	27	3 级	1 级	2 级	未检出	0 级	0 级	0 级
5	女	61	3 级	2 级	2 级	表皮葡萄球菌	0 级	0 级	0 级
6	女	52	2 级	2 级	3 级	未检出	0 级	0 级	0 级
7	男	30	0 级	1 级	1 级	未检出	0 级	1 级	0 级
8	女	55	2 级	2 级	2 级	未检出	1 级	0 级	0 级
9	女	34	1 级	0 级	0 级	未检出	0 级	0 级	0 级
10	女	50	2 级	0 级	1 级	未检出	0 级	0 级	0 级
11	男	29	1 级	1 级	2 级	未检出	1 级	0 级	0 级

表注: CK-MB 为肌酸激酶同工酶

2.5 生存分析 11 例患者移植相关死亡率为 0。例 1 患者初诊时颈椎占位, 自体造血干细胞移植后 3 个月中枢复发。例

3 及例 9 患者自体造血干细胞移植后疗效评估完全缓解。其余患者截止随访期末均持续处于完全缓解状态。截止随访期末, 中位无进展生存期及中位总生存期均未达到。

3 讨论 Discussion

在近几十年的发展, 预处理方案也出现了多样化, 但到目前为止, 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^[7]。卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑 (BEAM 方案) 自 20 世纪 80 年代以来, 是非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤患者进行自体造血干细胞移植的最常用方案之一^[8], 在霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤等病理亚型中也体现出了降低移植相关死亡率、延长无进展生存期和总生存期的优势^[9]。但 BEAM 方案在安全性方面存在重大缺陷, 有研究结果显示, 卡莫司汀相关肺毒性发生率为 16%–64%, 并且呈剂量相关性; 影像学方面, 卡莫司汀相关间质性肺炎发生率为 2%–23%^[10–12]。许多研究尝试用新的药物取代卡莫司汀, 其中苯达莫司汀组成的 BeEAM 方案显示出了良好的安全性和疗效^[1]。

VISANI 等^[13–14]在 43 例难治 / 复发淋巴瘤 (霍奇金淋巴瘤 15 例, 非霍奇金淋巴瘤 28 例) 的研究中首次建立了 BeEAM 方案, 移植相关死亡率为 0%, 经过 41 个月的随访, 3 年无进展生存期为 72%, 中位总生存期未达到。另外 2 项 BeEAM 方案的研究表明, 两三年的无进展生存率和总生存率分别约为 70% 和 85%^[15–16]。VISANI 等^[17]在 61 例难治 / 复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中进行的一项 II 期研究表明, 50% 的患者在开始 BeEAM 预处理的自体造血干细胞移植前处于部分缓解或进展期, 中位随访 10.5 个月后, 移植相关死亡率为 3%, 68% 的患者仍处于完全缓解。回顾该研究中 11 例患者, 入组时 2 例部分缓解, 1 例第 2 次完全缓解, 1 例第 3 次完全缓解, 7 例第 1 次完全缓解, 截至随访期末移植相关死亡率为 0%, 11 例患者在自体造血干细胞移植后 1 个月时均处于完全缓解状态, 但在 3 个月随访时例 3 患者中枢复发, 此例患者诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤非生发中心来源伴 C-MYC、BCL-6 双打击, 初诊时颈椎占位, 虽在自体造血干细胞移植前行鞘内注射进行中枢预防, 但仍是中枢浸润的高危患者。而目前苯达莫司汀在原发中枢神经系统淋巴瘤中的疗效只有有限的报道, 没有药代动力学评价, 苯达莫司汀是否可以通过血脑屏障并无定论^[18–19]。因此, BeEAM 方案可能不太适合中枢神经系统复发风险增加的淋巴瘤患者, 如乳腺、睾丸受累、合并大包块、结外受累和高血清乳酸脱氢酶水平等^[20]。由于该研究随访时间较短, 中位无进展生存期及中位总生存期均未达到。

VISANI 等^[13]研究中中性粒细胞植活中位时间 10(8–12) d, 血小板植活中位时间 13(8–39) d, 而作者进行的这项研究中 11 例患者造血重建顺利, 中性粒细胞植活中位时间 9(8–11) d, 血小板植活中位时间 10(7–16) d。研究中造血重建时间似乎更快, 考虑这与该研究中回输 CD34⁺ 细胞中位数较高相关

[7.36(2.67–30.83)×10⁶/kg vs. 6(2.4–15.5) ×10⁶/kg]。此外多篇文章对 BeEAM 与 BEAM 方案进行对比研究, 认为 2 种方案治疗下的造血重建时间无统计学差异^[21–22]。

ISIDORI 等^[23]对与 BeEAM 相关的主要研究进行非血液学毒性汇总分析, 口腔黏膜炎发生率 17%–89%, 腹泻发生率 10%–53%, 肾毒性发生率 0%–48%, 心脏毒性发生率 0%–13%。FRANKIEWICZ 等^[22]对 BeEAM 及 BEAM 的安全性进行对比, 在非血液学毒性方面, 恶心、呕吐、腹泻、黏膜炎、粒缺期发热、肾损伤、心律失常等均无统计学差异。该研究中观察到的主要非血液学毒性为口腔黏膜炎、腹泻、粒缺期发热 (仅 1 例血培养报出表皮葡萄球菌), 发生率分别为 72.7%, 63.6%, 90.9%; 重度口腔黏膜炎 (≥ 3 级) 发生率为 25%, 经对症使用促进黏膜修复药物可减轻患者不适症状, 而随着造血重建口腔黏膜炎也均痊愈; 腹泻多为轻度腹泻, 对症处理后临床症状迅速缓解, 而粒缺期发热经验性抗感染治疗后也均有效控制; 该研究中仅观察到 1 例一过性 1 级肾功能损伤, 发生率为 12.5%, 肌酐在后续肾功能复查中恢复正常。CHANTEPIE 等^[24]研究中急性肾功能损伤发生率为 27.9%, 出现中位时间为预处理开始后第 6(1–35) 天, 86% 出现肾功能损伤的患者中, 肌酐水平在中位时间 10(1–77) d 内恢复正常。在多因素分析中, 移植前慢性肾功能衰竭、苯达莫司汀剂量 > 160 mg / m² 和年龄 > 55 岁是急性肾功能损伤的独立预后因素, 并建议对于有高危因素的患者, 可通过降低苯达莫司汀剂量来降低肾损伤发生风险。

HUESO 等^[25]在套细胞淋巴瘤中对比了 BeEAM 与 BEAM 的治疗效果, BeEAM 组 3 年无进展生存期显著高于 BEAM 组 (84% vs. 63%, P=0.03)。LACHANCE 等^[26]研究中纳入 227 例难治 / 复发非霍奇金淋巴瘤, 对比 BEAM 与 BeEAM 两组患者, BeEAM 组患者在 48 个月总生存期存在着显著优势 (86% vs. 73%, P=0.006)。这提示, 在难治 / 复发的非霍奇金淋巴瘤及套细胞淋巴瘤中选择 BeEAM 或许更有优势。

综上所述, 淋巴瘤患者自体造血干细胞移植应用 BeEAM 作为预处理方案, 长期无进展生存期及总生存期国外文献中报道数据令人满意, 但因临床试验 (注册号 ChiCTR2100048295) 属于前期开展阶段, 纳入病例数较有限, 且随访时间较短, 在中国人群中的数据有待进一步扩大样本量并进行跟踪随访, 但研究结果提示 BeEAM 作为预处理方案造血重建迅速, 非血液学毒性可控, 具有良好的安全性。

致谢: 感谢河南省人民医院血液内科全体医护人员。

作者贡献: 试验设计为孔黛、刘忠文; 试验实施、资料收集及评估均为全体作者; 资料收集、统计分析为孔黛。

利益冲突: 文章的全部作者声明, 在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章, 根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款, 在合理引用的情况下, 允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展, 同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《观察性临床研究指南》(STROBE 指南); 文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重; 文章经小同行外审专家双盲审稿, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

- [1] ISIDORI A, CHRISTOFIDES A, VISANI G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2499-2509.
- [2] 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. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2017;13(5):e423-e429.
- [3] QUALLS D, ABRAMSON JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2019;104(1):25-34.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗淋巴瘤联盟. 淋巴瘤自体造血干细胞动员和采集中国专家共识 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020,41(12):979-983.
- [5] TROTTI A, COLEVAS AD, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):176-181.
- [6] CHESON BD, PFISTER B, JUWEID ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):579-586.
- [7] 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, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 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.
- [8] 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 Clin Oncol*. 1995;13(3):588-595.
- [9] LANE AA, CHEN YB, LOGAN BR, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (AutoHCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(2):S45-S46.
- [10] ALESSANDRINO EP, BERNASCONI P, COLOMBO A, et al. Pulmonary toxicity following carmustine-based preparative regimens and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25(3):309-313.
- [11] CAO TM, NEGRIN RS, STOCKERL-GOLDSTEIN KE, et al. Pulmonary toxicity syndrome in breast cancer patients undergoing BCNU-containing high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6(4):387-394.
- [12] ISIDORI A, PICCALUGA PP, LOSCOCCO F, et al. High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(4):451-464.
- [13] VISANI G, MALERBA L, STEFANI PM, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood*. 2011;118(12):3419-3425.
- [14] VISANI G, STEFANI PM, CAPRIA S, et al. Bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan, and autologous stem cell rescue produce a 72% 3-year PFS in resistant lymphoma. *Blood*. 2014;124(19):3029-3031.
- [15] MITCHELL JL, LIONIKIENE AS, FRASER SR, et al. Functional factor XIII-A is exposed on the stimulated platelet surface. *Blood*. 2014;124(26):3982-3990.
- [16] MARTÍN A, REDONDO AM, VALCÁRCEL D, et al. A Phase 2 Study from Spanish Geltamo Group Investigating the Efficacy and Safety of Bendamustine As Part of Conditioning Regimen for Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Aggressive Lymphomas: Second Interim Analysis. *Blood*. 2014;124(21):2524.
- [17] VISANI G, GUIDI S, SCALZULLI P, et al. Benda-BEAM High-Dose Therapy Prior to Auto-SCT is Effective in Resistant/Relapsed DLBCL. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):S38.
- [18] CHAMBERLAIN MC. Salvage therapy with bendamustine for methotrexate refractory recurrent primary CNS lymphoma: a retrospective case series. *J Neurooncol*. 2014;118(1):155-162.
- [19] RENFROW JJ, DETROYE A, CHAN M, et al. Initial experience with bendamustine in patients with recurrent primary central nervous system lymphoma: a case report. *J Neurooncol*. 2012;107(3):659-663.
- [20] BOEHME V, ZEYNALOVA S, KLOESS M, et al. Incidence and risk factors of central nervous system recurrence in aggressive lymphoma—a survey of 1693 patients treated in protocols of the German High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2007;18(1):149-157.
- [21] SALEH K, DANU A, KOSCIELNY S, et al. A retrospective, matched paired analysis comparing bendamustine containing BeEAM versus BEAM conditioning regimen: results from a single center experience. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(11):2580-2587.
- [22] FRANKIEWICZ A, SADUŚ-WOJCIECHOWSKA M, NAJDA J, et al. Comparable safety profile of BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) as conditioning before autologous haematopoietic cell transplantation. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(2):113-117.
- [23] ISIDORI A, LOSCOCCO F, GUIDUCCI B, et al. Benda-EAM prior to ASCT and renal toxicity: Much ado about nothing. *Am J Hematol*. 2019;94(4):E104-E105.
- [24] CHANTEPIE SP, 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. *Am J Hematol*. 2018;93(6):729-735.
- [25] HUESO T, GASTINNE T, GARCIAZ S, et al. Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(6):1076-1084.
- [26] LACHANCE S, BOURGUIGNON A, BOISJOLY J A, et al. Bendamustine-Based Conditioning Prior to Autologous Hematopoietic Cell Transplant Improves Outcomes in Patients With Elapsed-Refractory Non-Hodgkin Lymphoma[C]//Bone Marrow Transplantation. London: Springer Nature, 2021;56(SUPPL 1):60-61.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)