

含苯达莫司汀预处理方案在淋巴瘤自体移植中疗效及安全性分析

刘昊东¹ 刘丽萍² 孙振容¹ 赖琴城¹ 孙艳花² 王宝宏² 冉学红²

[摘要] 目的:探讨含苯达莫司汀的移植预处理方案[BeEAM(苯达莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+马法兰)和 BeEAC(苯达莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺)]在淋巴瘤自体造血干细胞移植(ASCT)中的疗效及安全性。方法:回顾性分析 2020 年 10 月—2022 年 5 月在潍坊市人民医院血液科接受 ASCT 的 13 例非霍奇金淋巴瘤患者,分析造血重建时间,并评估疗效及不良反应。结果:ASCT 前完全缓解 10 例,部分缓解 3 例。13 例患者移植后均造血重建,中性粒细胞中位植活时间 10(9~16)d,血小板中位植活时间 14(9~22)d。移植后中位随访 11(3~19)个月,患者移植后 3 个月完全缓解率为 84.6%(11/13),主要的 2 级以上不良反应为发热性中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎,无移植相关死亡。结论:BeEAM 和 BeEAC 预处理后 ASCT 均是治疗恶性淋巴瘤安全、有效的方法,其远期疗效尚待长期随访观察。

[关键词] 自体造血干细胞移植;淋巴瘤;苯达莫司汀;预处理方案

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.013

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Safety and efficacy of bendamustine in the conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with lymphoma

LIU Haodong¹ LIU Liping² SUN Zhenrong¹ LAI Qincheng¹ SUN Yanhua²
WANG Baohong² RAN Xuehong²

(¹Affiliated Hospital of Weifang Medical University, School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang, 261053, China; ²Department of Hematology, Weifang People's Hospital)

Corresponding author: RAN Xuehong, E-mail: ranxuehong1967@163.com

Abstract Objective: To explore the safety and efficacy of bendamustine in the conditioning regimen for autologous hematopoietic stem cell transplantation(ASCT) in patients with lymphoma. **Methods:** From October 2020 to May 2022, 13 patients with malignant lymphoma who underwent ASCT in our hospital were retrospectively analyzed. The time of hematopoietic reconstitution was analyzed, and the curative effect and adverse events were evaluated. **Results:** Ten patients achieved complete remission and 3 patients achieved partial remission before ASCT. All 13 patients achieved hematopoietic reconstitution after ASCT. The median engraftment time of neutrophils was 10(9-16) days, and the median engraftment time of platelets was 14(9-22) days. The median follow-up was 11(3-19) months after ASCT, and the complete remission rate was 84.6%(11/13) at 3 months after transplantation. The main adverse events above grade 2 were febrile neutropenia, nausea, vomiting, diarrhea, and oral mucositis. There were no transplant-related death. **Conclusion:** ASCT after BeEAM and BeEAC conditioning is a safe and effective method for the treatment of malignant lymphoma. The long-term efficacy of the conditioning regimen needs to be evaluated by long-term follow-up.

Key words autologous stem cell transplantation; lymphoma; bendamustine; conditioning regimen

淋巴瘤是血液系统最常见的恶性肿瘤,如何提高淋巴瘤患者的治疗疗效一直是领域研究的重点。大剂量化疗后行自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)可

提高患者的无病生存率,在复发/难治性淋巴瘤的整体治疗中具有重要地位^[1-2]。常用的预处理方案包括 BEAM 方案(卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑)、BEAC 方案(卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺)、CBV 方案(环磷酰胺+依托泊苷+卡莫司汀)^[3-4]。由于卡莫司汀短缺及其毒性,寻找其他替代药物是临床的迫切需求。苯达莫司汀(bendamustine)是一种兼具烷化剂和抗代

¹潍坊医学院附属医院(临床医学院),潍坊医学院(山东潍坊,261053)

²潍坊市人民医院血液内科

通信作者:冉学红, E-mail: ranxuehong1967@163.com

谢作用的双功能氮芥衍生物,与其他烷化剂无交叉耐药,在其他烷化剂耐药的基础上,仍具有杀伤肿瘤细胞的作用^[5-6]。Visani 等^[7]报道了一项针对 43 例淋巴瘤患者的 I/II 期研究,探索 BeEAM(苯达莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+马法兰)预处理方案中苯达莫司汀的最佳剂量及该预处理方案的疗效和安全性,结果表明苯达莫司汀的最高剂量水平 200 mg/m² 是安全可耐受的,中位随访 18 个月,完全缓解(CR)率达 81%,且后续的随访结果表明,3 年无进展生存(PFS)率为 72%^[7-8]。研究报道含苯达莫司汀预处理方案最常见的 3~4 级不良反应包括黏膜炎、消化道症状、发热、败血症和急性肾衰竭等^[9-11]。由于国外对含苯达莫司汀预处理方案的疗效及安全性报道不一,且缺乏国人的疗效及安全性数据,本研究对符合 ASCT 的恶性淋巴瘤患者给予 BeEAM 或 BeEAC(苯达莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺)预处理,并对其疗效及安全性进行初步探索。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2020 年 10 月—2022 年 5 月在我院血液科接受 ASCT 的 13 例恶性淋巴瘤患者。纳入标准:①经活检病理组织学和免疫组织化学以及原位杂交检测符合 WHO 2016 中淋巴瘤诊断标准^[12]的患者;②中高危侵袭性淋巴瘤、高危或复发难治恶性淋巴瘤;③接受首次 ASCT,预处理方案为 BeEAM 或 BeEAC;④无其他肿瘤。根据上述标准共有 13 例患者入组,本研究获得院内临床科研伦理委员会批准审批,并签署知情同意书。

1.2 预处理方案

BeEAM 方案:苯达莫司汀 150~160 mg/m², 静脉滴注,第-8~-7 天;依托泊苷 100 mg/m², 静脉滴注,12 h/次,第-6~-3 天;阿糖胞苷 100 mg/m², 静脉滴注,12 h/次,第-6~-3 天;马法兰 140 mg/m², 第-2 天。BeEAC 方案:苯达莫司汀 150~160 mg/m², 静脉滴注,-7~-6 天;依托泊苷 100 mg/m², 静脉滴注,12 h/次,第-5~-2 天;阿糖胞苷 100 mg/m², 静脉滴注,12 h/次,第-5~-2 天;环磷酰胺 1000 mg/m², 静脉滴注,第-5~-2 天。

1.3 支持治疗

所有患者常规口服阿昔洛韦、氟康唑行病毒、真菌预防。常规予以止吐、水化、碱化尿液以及美司钠预防出血性膀胱炎,前列地尔预防肝静脉闭塞病。所有患者干细胞回输后 24~48 h 予以聚乙二醇化粒细胞集落刺激因子 6 mg 促进粒系重建。自体干细胞回输后血小板 < 75 × 10⁹/L 时给予重组人促血小板生成素促进巨核系重建。监测血常规,必要时输注滤白机采血小板和滤白悬浮红细胞。

1.4 造血重建标准

移植后粒细胞重建定义为不使用粒细胞集落刺激因子刺激下中性粒细胞绝对值 ≥ 0.5 × 10⁹/L, 连续 3 d 以上的第 1 天;血小板重建定义为未输注血小板的情况下血小板 ≥ 20 × 10⁹/L, 连续 3 d 以上的第 1 天^[13]。

1.5 安全性评价

自预处理方案开始的第 1 天开始评价预处理相关毒性及预后,预处理相关不良反应评价根据 2017 年美国卫生和公共服务部发布的常见不良反应术语评定标准(CTCAE5.0)。移植相关死亡定义为移植后与原发疾病无关的治疗相关死亡。

1.6 疗效评估和随访

疗效评价采用 2014 年 Lugano 会议修订标准^[14]进行,具体分为 CR、部分缓解(PR)、疾病稳定和疾病进展。移植早期疗效评估在回输造血干细胞后 3 个月进行。

2 结果

2.1 临床特征

13 例恶性淋巴瘤患者中,男 10 例,女 3 例;中位年龄 50(15~66)岁;均为非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL),包括原发弥漫大 B 细胞淋巴瘤 7 例,外周 T 细胞淋巴瘤-非特指 1 例,伯基特淋巴瘤 1 例,套细胞淋巴瘤 1 例,间变大细胞淋巴瘤 1 例,血管免疫性母细胞性 T 细胞淋巴瘤 2 例;2014 年 Lugano 分期 II 期 2 例,III 期 3 例,IV 期 8 例;IPI 评分低危 3 例,中低危 2 例,中高危 3 例,高危 5 例;乳酸脱氢酶 > 250 U/L 8 例,大肿块 3 例,EBV 感染相关 1 例,累及骨髓 2 例;移植前达 CR 10 例,PR 3 例。

2.2 造血重建情况

移植时回输的干细胞采集物 CD34⁺ 细胞中位数为 6.38 × 10⁶/kg (1.00 × 10⁶/kg ~ 8.16 × 10⁶/kg)。13 例患者粒细胞重建时间 10(9~16)d, 血小板重建时间 14(9~22)d, 无植入失败。移植期间输注滤白红细胞中位数为 0(0~1)U, 输注滤白机采血小板中位数为 5(2~9)U。

2.3 疗效分析

移植后 3 个月,11 例(84.6%)患者获得 CR, 2 例(15.4%)患者疾病进展。在 ASCT 后获得 CR 的 11 例患者中,8 例(72.7%)在移植前处于 CR 状态,3 例(27.3%)在移植前处于 PR 状态。移植前达 CR 的 10 例患者在移植后 3 个月,8 例患者为 CR,2 例患者为疾病进展;移植前达 PR 的 3 例患者在移植后 3 个月,均为 CR。中位随访时间 11(3~19)个月,2 例(15.4%)患者复发或进展。

2.4 不良反应

研究期间未发生肝静脉闭塞病,移植 100 d 内移植后非复发死亡率为 0。9 例患者出现发热性中

性粒细胞减少,13 例患者出现不同程度的贫血,均给予血小板输注,7 例患者出现恶心、呕吐,6 例患者出现腹泻等胃肠道症状,5 例患者出现口腔黏膜炎,2 例患者出现急性肾损伤,无一例出现肝功能异常、心律失常,见表 1。

表 1 13 例患者的不良反应 例(%)

不良反应	1~2 级	3~4 级
发热性中性粒细胞减少	7(53.8)	2(15.4)
贫血	12(92.3)	1(7.7)
胃肠道毒性		
腹泻	6(46.2)	0
恶心、呕吐	7(53.8)	0
口腔黏膜炎	4(30.8)	1(7.7)
急性肾损伤	2(15.4)	0

3 讨论

ASCT 适用于对化疗敏感、年龄相对年轻,且体能状态较好的具有不良预后因素的 NHL 患者一线诱导化疗后进行巩固治疗,也适用于一线治疗失败后挽救治疗敏感患者的巩固治疗^[15]。含卡莫司汀方案是 ASCT 经典的预处理方案,然而卡莫司汀在国内短缺,因此探索替代卡莫司汀的预处理方案具有重要意义。Visani 等^[7-8]初步报道了预处理方案 BeEAM 在复发/难治性淋巴瘤中的数据,中位随访 18 个月,81% 的患者达 CR,非复发死亡率为 0,3 年 PFS 率达 72%,且不良反应可控。然而来自法国 LYSA 中心的回顾性分析表明,给予苯达莫司汀预处理的 474 例患者,非复发死亡率为 3.3%,132 例(27.9%)发生急性肾衰竭^[16]。因国外对苯达莫司汀用于预处理仍缺乏大规模的前瞻性随机对照研究,且国内更是缺乏含苯达莫司汀预处理方案的数据,我们回顾性分析了 13 例恶性淋巴瘤患者以苯达莫司汀替代卡莫司汀进行预处理的有效性及其安全性。

因既往回顾性研究中纳入患者的病理类型、预处理方案具体用药剂量存在差异,故其研究的结果不同。据报道,对 NHL 患者进行 BEB(白消安、依托泊苷和苯达莫司汀)预处理,中性粒细胞植入的中位时间为 11 天,血小板植入的中位时间为 10 天,3 个月 CR 率为 81.8%,2 年 PFS 和 OS 率分别为 73.0% 和 89.8%^[17]。本研究纳入 13 例淋巴瘤患者,接受 BeEAM 或者 BeEAC 方案预处理,所有患者移植后均造血重建,中性粒细胞中位植活时间为 10 d,血小板中位植活时间为 14 d,移植后 3 个月 CR 率达 84.6%,与以往基于苯达莫司汀的预处理方案相比,在植入和治疗反应方面无显著差异,提示苯达莫司汀为基础的预处理方案联合 ASCT 有可能成为治疗淋巴瘤的有效方案,但因随访时间

尚短,对 PFS 及 OS 进行统计学分析不合适。

苯达莫司汀的毒性是可接受的。基于苯达莫司汀的预处理方案,最常见的 3~4 级不良反应包括黏膜炎、消化道症状、发热、败血症和急性肾衰竭等^[9-11]。在 Chantepie 等^[16]和 Redondo 等^[18]报道的 BeEAM 的大规模研究中,急性肾损伤的发生率高达 23.3%~27.9%;在多变量分析中,移植前慢性肾衰竭、苯达莫司汀剂量 $>160\text{ mg/m}^2$ 和年龄 >55 岁是急性肾衰竭的独立预后因素^[16]。本研究应用苯达莫司汀代替卡莫司汀组成的预处理方案 BeEAM 或 BeEAC 方案,苯达莫司汀的用量为 150~160 mg/m^2 ,仅有 2 例患者在苯达莫司汀预处理后几天内肌酐水平短暂升高,而没有相应的临床症状,可能与苯达莫司汀调整剂量有关。Garciaz 等^[11]研究报道心律失常的发生率最高,但 Garciaz 的研究中苯达莫司汀的中位剂量为 200 mg/m^2 ,而本研究中苯达莫司汀剂量减低,无一例患者出现心律失常。目前观察到的其他 2 级以上不良反应,如口腔黏膜炎,与既往 BEAM 或 BEAC 方案比较,差异无统计学意义,通过适当治疗,可以较容易得到控制。上述发现均提示该方案作为淋巴瘤 ASCT 治疗的预处理方案是相对安全的。

在移植后获得 CR 的 11 例患者中,3 例在 ASCT 前达 PR 或难治性状态,而在 ASCT 后获得 CR。移植后 3 个月内 2 例患者出现早期复发,均为血管免疫母细胞淋巴瘤,Ⅲ期 A,IPI 评分分别为低危和中低危,但一线治疗效果不佳,移植前接受二线以上治疗,移植前疗效评价 CR。影响淋巴瘤患者移植疗效的因素众多,多因素分析发现移植前是否达 CR 是影响 PFS 和 OS 的唯一预后因素^[18]。本研究也支持上述结论,但因病例数太少,随访时间太短,无法行多因素分析进一步明确有无其他不良预后因素。

本研究结果表明,以 BeEAM 或 BeEAC 方案作为淋巴瘤 ASCT 的预处理方案可能安全、有效,为淋巴瘤自体移植预处理方案提供了一种新的选择。然而,由于本研究病例数少,随访时间短,无法对 PFS 及 OS 进行统计分析,后续将进行多中心、前瞻性、随机对照研究,进一步评估苯达莫司汀预处理方案的优劣。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, et al. Non-Hodgkin lymphoma[J]. Lancet, 2017, 390(10091): 298-310.
- [2] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(2): 116-132.
- [3] 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[J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(11):2499-2509.
- [4] 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):e423-429.
- [5] Ogura M, Uehida T, Taniwaki M, et al. Phase I and pharmacokinetic study of bendamustine hydrochloride in relapsed or refractory indolent B cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(9):2054-2058.
- [6] Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(1):309-317.
- [7] 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 [J]. *Blood*, 2011, 118(12):3419-3425.
- [8] 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[J]. *Blood*, 2014, 124(19):3029-3031.
- [9] Noesslinger T, Moestl M, Tinchon C, et al. Autologous stem cell transplantation with bende-EAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) in aggressive non Hodgkin and Hodgkin's lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 124(21):3982-3982.
- [10] Martino M, Messina G, Moscato T, et al. Bendamustine Plus Melphalan As Conditioning Regimen for Second Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: Single Centre Experience[J]. *Blood*, 2014, 124(21):2516-2516.
- [11] Garciaz S, Coso D, Schiano de Collella JM, et al. Bendamustine-based conditioning for non-Hodgkin lymphoma autologous transplantation: an increasing risk of renal toxicity[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2):319-321.
- [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.
- [13] Xiong YY, Fan Q, Huang F, et al. Mesenchymal stem cells versus mesenchymal stem cells combined with cord blood for engraftment failure after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a pilot prospective, open-label, randomized trial [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(2):236-342.
- [14] 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.
- [15] 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):927-993.
- [16] 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 [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(6):729-735.
- [17] Kim DY, Chung JS, Jo JC, et al. Phase II study of safety and efficacy of BEB (bendamustine, etoposide, and busulfan) conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(4):819-828.
- [18] Redondo AM, Valcarcel D, Gonzalez-Rodriguez AP, et al. Bendamustine as part of conditioning of autologous stem cell transplantation in patients with aggressive lymphoma: a phase 2 study from the GELTAMO group [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(5):797-807.

(收稿日期:2022-08-20)

(本文编辑:阮方)