

注射用盐酸美法仑在血液恶性肿瘤自体造血干细胞移植及其序贯嵌合抗原受体细胞治疗中的近期疗效及副作用*

明茜 余秋霞 张晓颖 同茜雯 徐金环 王珏 朱晓健 王娜 黄丽芳 曹阳 孟凡凯
张东华 张义成 肖毅*

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科,湖北武汉 430030

摘要 目的:观察注射用盐酸美法仑应用于血液恶性肿瘤患者自体造血干细胞移植(auto-HSCT)及其序贯嵌合抗原受体T细胞(CART)治疗前预处理的近期疗效及毒副作用。方法:回顾性分析2019年8月-2021年5月在华中科技大学同济医学院附属同济医院接受含注射用盐酸美法仑(迈维宁,Evomela,用量120~200 mg/m²)的预处理方案进行auto-HSCT及auto-HSCT序贯CART细胞治疗的45例恶性血液肿瘤患者的临床资料。结果:45例恶性血液肿瘤患者中,无植入失败病例;42例患者粒细胞植入良好,中位植活时间为12.6(7~23) d,2例患者粒细胞植入不良;42例患者血小板植入良好,中位植活时间为12.4(5~26) d,2例患者血小板植入不良;另1例血小板和白细胞均植入不良。37例(82.2%)患者发生口腔黏膜炎,25例(45.4%)为I~II级,12例(26.6%)为III~IV级;32例(71.1%)患者发生恶心呕吐,26例(57.8%)为I~II级,6例(13.3%)为III~IV级;37例(82.2%)患者出现胃肠炎,28例(62.3%)为I~II级,9例(20.0%)为III级;7例(15.5%)患者出现肝脏毒性损伤,6例(13.3%)为II级,1例(2.2%)为III级;5例(1.1%)患者出现心脏毒性损伤,4例(8.9%)为I~II级,1例(2.2%)为III级;1例(2.2%)患者出现II级中枢神经系统症状;45例患者中未出现肾脏毒性损伤。结论:注射用盐酸美法仑作为预处理用药应用于恶性血液肿瘤患者auto-HSCT及auto-HSCT序贯CART细胞治疗,疗效确切,毒副作用可控。

关键词 迈维宁;血液恶性肿瘤;自体造血干细胞移植;嵌合抗原受体T细胞;疗效;毒副作用

中图分类号 R457.7

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220106

Melphalan hydrochloride for injection in autologous hematopoietic stem cell transplantation and autologous hematopoietic stem cell transplantation sequential CART cell therapy for hematologic malignancies: recent efficacy and toxicity MING Xi, YU Qiu-xia, ZHANG Xiao-ying, TONG Xi-wen, XU Jin-huan, WANG Jue, ZHU Xiao-jian, WANG Na, HUANG Li-fang, CAO Yang, MENG Fan-kai, ZHANG Dong-hua, ZHANG Yi-cheng, XIAO Yi*. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China Corresponding author: XIAO Yi, E-mail: yixiao@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To study the recent efficacy and toxicity of Melphalan hydrochloride for injection in autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and auto-HSCT sequential chimeric antigen receptor T cell (CART) therapy of patients with hematologic malignancies. Methods: The clinical data of 45 hematologic malignancies patients who underwent auto-HSCT or auto-HSCT sequential CART cell therapy with Evomela (Melphalan hydrochloride for injection, dose of 120 to 200 mg/m²) in Tongji Hospital of Tongji Medical College in Huazhong University of Science and Technology between August, 2019 and May, 2021 were retrospectively analyzed. Results: There was no implantation failure among 45 patients with hematologic malignancies. A total of 42 cases had good granulocyte function with a median implantation day of 12.6 days (7-23) and 2 cases had poor granulocyte function. Forty-two cases had good platelet function with a median implantation time of 12.4 days (5-26) and 2 cases had poor platelet function. One case had poor granulocyte function and poor platelet function both. Thirty-seven cases (82.2%) had oral mucositis, including 25 cases (45.4%) of grade I-II and 12 cases (26.6%) of grade III-IV. Thirty-two cases (71.1%) had nausea and vomiting, including 26 cases (57.8%) of grade I-II and 6 cases (13.3%) of grade III-IV. Thirty-seven cases (82.2%) had gastroenteritis, including 28 cases (62.3%) of grade I-II and 9 cases (20.0%) of grade III. Seven cases (15.5%) had hepatotoxic damage, including 6 cases (13.3%) of grade II and 1 case (2.2%) of grade III. Five cases (1.1%) had cardiotoxic damage, including 4 cases (8.9%) of grade I-II and 1 case (2.2%) of grade III. One case (2.2%) had grade II central nervous system symptoms.

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:81873444);湖北省卫健委面上项目(No:WJ2019M126)

* 通信作者:肖毅,E-mail:yixiao@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

No nephrotoxic injury occurred in 45 cases. Conclusion: Evomela, as a conditioning regimen drug, is of precise therapeutic effects and controllable toxic side effects in auto-HSCT and auto-HSCT sequential CART cell therapy for hematologic malignancies.

Key words Evomela; Hematologic malignancies; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Chimeric antigen receptor T cell; Efficacy

自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 是有效治疗血液恶性肿瘤的方法^[1], 华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科在 auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗复发/难治型恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤 (Multiple myeloma, MM) 上取得了重要成果^[2-4]。在 auto-HSCT 治疗中, 无论是否序贯 CART 细胞, 预处理方案对造血干细胞移植的治疗反应率和生存率均有着重要影响。目前国际上对 auto-HSCT 的化疗预处理共识指出, MM 首选高剂量美法仑 (high dose Melphalan, HDM) 预处理方案^[5], 恶性淋巴瘤首选 BEAM (即卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑) 预处理方案^[6]。另一种用于恶性血液肿瘤 auto-HSCT 前预处理的 GBM [吉西他滨、百消安 (白舒非, Busulfan)、美法仑] 方案^[7], 正处 II 期临床试验, 这 3 种方案中都包含有美法仑。

迈维宁 (注射用盐酸美法仑, Evomela, 进口药品注册证号: H20180073) 是我国第一个获批的针剂美法仑, 在 2018 年 11 月被批准免临床试验上市后广泛应用于 auto-HSCT 治疗过程中^[8]。本研究回顾性分析 45 例血液系统恶性肿瘤患者临床资料, 分析迈维宁在 auto-HSCT 及 auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗中的近期疗效和毒副作用。

资料与方法

一般资料 回顾性分析 2019 年 8 月-2021 年 5 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科接受含迈维宁预处理方案进行 auto-HSCT 及 auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗的 45 例 (男 24, 女 21) 血液恶性肿瘤患者资料, 中位年龄 44 岁 (17 ~ 65 岁), 其中接受 auto-HSCT 17 例, 接受 auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗 28 例。原发病、分期、ECOG 评分和化疗等情况, 见表 1。

治疗

1. 预处理方案。

① 25 例患者接受改良版 BEAM 方案: 司莫司汀 270 mg/m², 口服, -7 d; 阿糖胞苷 400mg/(m² · d), 静脉滴注, -6 d ~ -3 d; 依托泊苷 200 mg/(m² · d), 静脉滴注, -6d ~ -3d; 迈维宁 140mg/m², 静脉滴注,

表 1 患者基本情况

项目	数值
性别 [例 (%)]	
男	24 (53.3)
女	21 (46.7)
年龄 [岁, M (P25, P75)]	44 (17 ~ 65)
疾病种类 [例 (%)]	
伯基特淋巴瘤	4 (8.9)
弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	24 (53.3)
滤泡性淋巴瘤	1 (2.2)
霍奇金淋巴瘤	1 (2.2)
套细胞淋巴瘤	2 (4.4)
多发性骨髓瘤	9 (20)
T 淋巴瘤	1 (2.2)
高级别 B 细胞淋巴瘤	1 (2.2)
间变性大细胞淋巴瘤	1 (2.2)
纵隔大 B 细胞淋巴瘤	1 (2.2)
Ann arbor 分期 [例 (%)]	
I 期	3 (6.7)
II 期	7 (15.6)
III 期	16 (35.6)
IV 期	19 (42.2)
ECOG 评分 [例 (%)]	
0 ~ 1 分	42 (93.3)
2 分	2 (4.4)
3 ~ 4 分	1 (2.2)
经历化疗方案种数 [M (P25, P75)]	3 (1 ~ 7)
1 种	12 (26.7)
2 种	10 (22.2)
≥ 3 种	23 (51.1)
移植前疾病状态 [例 (%)]	
完全缓解	17 (37.8)
部分缓解	9 (20.0)
疾病稳定	5 (11.1)
疾病进展	14 (31.1)
移植前器官功能不全 [例 (%)]	
无	35 (77.8)
心律失常	1 (2.2)
真菌性肺炎	1 (2.2)
中枢侵犯	4 (8.9)
心功能不全	3 (6.7)
肾功能不全	1 (2.2)

-2 d。② 4 例患者接受多美素 + 改良版 BEAM 方案: 多美素 40 mg, 静脉滴注, -7 d; 另 4 种药的用法

用量同①方案。③7例接受HDM方案:迈维宁 $100\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-3\text{ d} \sim -2\text{ d}$ 。④1例接受多美素+HDM方案:多美素 20 mg ,静脉滴注, -3 d ;迈维宁 $100\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-3\text{ d} \sim -2\text{ d}$ 。⑤4例患者接受改良版BEAM方案:司莫司汀 $270\text{ mg}/\text{m}^2$,口服, -7 d ;阿糖胞苷 $400\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-6\text{ d} \sim -3\text{ d}$;依托泊苷 $200\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-6\text{ d} \sim -3\text{ d}$;迈维宁 $140\text{ mg}/\text{m}^2$,静脉滴注, -2 d ;氟达拉滨 $50\text{ mg}/\text{d}$,静脉滴注, $-4\text{ d} \sim -1\text{ d}$ 。⑥4例患者接受GBM方案:吉西他滨 $1\ 800\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-8\text{ d} \sim -3\text{ d}$;白舒非 $3.2\text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,静脉滴注, $-8\text{ d} \sim -5\text{ d}$;迈维宁 $60\text{ mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{d})$ 静脉滴注, $-3\text{ d} \sim -2\text{ d}$ 。

由于BEAM方案中需使用卡莫司汀,该药目前在国内无法获得,我们将其更换为与卡莫司汀同为亚硝基脲衍生物的司莫司汀(即前文中“改良版BEAM方案”),其为洛莫司汀的衍生物,与卡莫司汀抗肿瘤活性、临床毒副作用相似,并且通过类似的降解产物发挥抗肿瘤作用^[9]。

多美素(盐酸多柔比星脂质体注射液)作为脂质体包裹形式下的多柔比星,有良好的穿透能力,可以穿透血脑屏障及肿瘤包块深部,且代谢半衰期长^[10]。因此本中心在移植或移植序贯CART细胞治疗前的预处理中,给予肿瘤包块较大、中枢侵犯风险较高或有中枢侵犯的患者加用多美素。

2. auto-HSCT和auto-HSCT序贯CART细胞治疗。

由于不同患者自身基础条件不同,自体造血干细胞采集数目有较大差异,CD34+细胞中位数 6.13×10^6 个/kg,其中32例患者回输 4.0×10^6 /kg及以上,13例输注 4.0×10^6 个/kg以下。28例患者auto-HSCT后序贯CART细胞治疗,其中17例序贯CD19+CD22治疗,6例序贯CD19+CD20,4例序贯CD19+CD20+CD22,1例序贯CD20+CD22,见表2。

3. 辅助治疗及检测。

所有患者预处理过程中给予阿昔洛韦、复方磺胺甲噁唑、卡泊芬净预防感染,以及保护脏器、营养支持治疗;每日查血常规;每周1次检查血浆及单个核细胞EBV-DNA定量、血清CMV-DNA定量;每周检测肝、肾功能及血电解质2次。

近期疗效及毒副作用评价

1. 造血重建。中性粒细胞(ANC)植入定义为未使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)情况下 $\text{ANC} \geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续3 d,干细胞回输至 $\text{ANC} \geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 持续3 d

表2 预处理方案及CART治疗[例(%)]

项目	例数及构成比
预处理方案	
BEAM	25(55.6)
多美素+B	4(8.9)
BEAMF	4(8.9)
GBM	4(8.9)
HDM	7(15.6)
多美素+H	1(2.2)
序贯CART	
CD19+CD22	17(37.8)
CD19+CD20	6(13.3)
CD19+CD20+CD22	4(8.9)
CD20+CD22	1(2.2)

的第1天为ANC植入时间;血小板植入定义为无血小板输注下 $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 持续7 d,干细胞回输到 $\text{PLT} \geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 持续7 d的第1天为血小板植入时间。造血重建不良定义为ANC或血小板植入时间超过干细胞回输后28 d。植入失败定义为干细胞回输后180 d粒细胞或血小板仍未植入^[11]。

2. 移植后疗效评价。评价参考最新版指南(即2014版Lugano分类标准)^[12]。完全缓解(CR)为病变及症状完全消失,部分缓解(PR)为可测量病变减少50%及以上,疾病稳定(SD)为可测量病变减少<50%,疾病进展(PD)为症状加重病变增多。移植治疗后3个月行全身PET/CT评估疗效,获得CR或PR评价为近期有效,获得CR、PR或SD为疾病控制。

3. 药物不良反应。评价参照最新版(即2015版)美国国立癌症研究患者报告结果通用不良事件术语标准(PRO-CTCAE)^[13]。

统计学分析 应用SPSS 24.0统计学软件,计量资料(植入数量、植活天数等)以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料(疗效、不良反应发生情况)以百分数(%)表示。

结 果

疗效评价 45例血液恶性肿瘤患者中,无植入失败病例。非CR患者有10例移植后获得CR(45.5%,10/22)。17例移植前CR患者,3例未达评估时间,1例失访,11例移植后保持CR,1例非移植死亡,1例进展为PD;9例移植前PR患者,2例未达评估时间,5例移植后获得CR,1例仍为PR,1例进展为PD;5例移植前SD患者,2例未达评估时间,1例移植后获得CR,2例达到PR;14例移植前PD患者,2例未达评估时间,1例失访,4例移植后获得

CR,5 例达到 PR,2 例为 SD,见表 3。

表 3 疗效评价

项目	数值(n=45)
ANC 植入[例(%)]	
良好	42(93.3)
不良	3(6.7)
ANC 植活天数[d,M(P25,P75)]	12.6(7~23)
PLT 植入[例(%)]	
良好	42(93.3)
不良	3(6.7)
PLT 植活天数[d,M(P25,P75)]	12.4(5~26)
移植后 3 个月疾病状态(例)	
非移植相关死亡	1
失访	2
未达评估时间	9
达评估时间	33
CR[例(%)]	21(63.7)
PR[例(%)]	8(24.3)
SD[例(%)]	2(6.0)
PD[例(%)]	2(6.0)

毒副作用 45 例患者中无移植相关死亡病例。毒副作用发生情况,见表 4。

表 4 毒副作用发生情况[例(%)]

毒副作用	发生情况
口腔黏膜炎	
I	13(28.9)
II	12(26.5)
III	11(24.4)
IV	1(2.2)
恶心呕吐	
II	26(57.8)
III	5(11.1)
IV	1(2.2)
腹泻	
I	3(6.7)
II	25(55.6)
III	9(20.0)
中枢神经系统症状	
II	1(2.2)
肝脏毒性	
II	6(13.3)
III	1(2.2)
心脏毒性	
I	3(6.7)
II	1(2.2)
III	1(2.2)

讨 论

auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗方案,即先给予患者 auto-HSCT,移植后 3~8 d 内输注 CART 细胞。auto-HSCT 序贯 CART 治疗的预处理方案同 auto-HSCT,该方案目前处于 I/II 期临床阶段。本中心研究报道,接受单纯 CART 治疗 3 个月后患者总缓解率为 75%(6/8),auto-HSCT 序贯 CART 细胞治疗 3 个月后的总缓解率为 100%(6/6),疗效要优于单纯 CART 细胞治疗^[2,3]。在欧洲血液和移植骨髓协会(European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)统计的美法仑用于 auto-HSCT 前预处理的 1964 例 MM 患者中^[14],美法仑使用 200 mg/m² (1719 例)与 140 mg/m² (245 例)剂量组的患者,中性粒细胞和血小板植入的中位时间无明显差异,3 个月内早期非复发死亡率也无明显差异,说明一定剂量美法仑用于 MM 的 auto-HSCT 前预处理的安全性和有效性。但目前多用 200 mg/m² 美法仑方案以达到足够强的骨髓强度,140 mg/m² 主要用于 ≥70 岁老年人或肾小球滤过率 ≤30 mL/min 的患者^[15]。

在国外,将 BEAM 中卡莫司汀替换为其他药物,并含有美法仑作为移植前预处理方案也有同样的治疗效果^[16,17]。本研究使用含迈维宁的预处理方案,用司莫司汀替换卡莫司汀,在治疗血液恶性肿瘤中,无植入失败。达到评估时间的患者近期有效率(CR + PR)为 87.8%(29/33),疾病控制率(CR + PR + SD)为 93.9%(31/33),无移植相关死亡病例,毒副作用主要为口腔黏膜炎及胃肠炎,表现为口腔黏膜溃疡疼痛、腹泻,症状较轻,多在使用美法仑 1 周左右出现,对症处理后可缓解。有 2 例患者出现仅粒细胞植入不良,2 例患者出现仅血小板植入不良,1 例患者同时出现粒细胞和血小板植入不良。该病例原发病为滤泡性淋巴瘤,尽管回输 CD34 + 细胞数 4.79 × 10⁶ 个/kg,数目满足移植要求,但患者在病程中多次出现骨髓侵犯,接受化疗强度较大,且化疗过程中也多次出现骨髓抑制,因此植入不良原因考虑造血干细胞质量不佳。有 1 例出现 II 级中枢神经系统症状,该病例原发病为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤,于自体移植后第 8 天(CART 细胞输注后第 5 天)出现一过性意识丧失、四肢抽搐,给予药物治疗后未再发生。一项多中心的临床研究中,48 例淋

(下转第 85 页)

- pericardiectomy for chronic constrictive pericarditis in a large single-centre cohort[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*,2015,48(6): e110-116.
- 23 Chowdhury UK,Subramaniam GK,Kumar AS, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: a clinical echocardiographic, and hemodynamic evaluation of two surgical techniques[J]. *Ann Thorac Surg*, 2006,81(2): 522-529.
- 24 Zhu P,Mai M,Wu R, et al. Pericardiectomy for constrictive pericarditis: single-center experience in China[J]. *J Cardiothorac Surg*,2015, 10(34): 1-5.
- 25 Wang H,Li Q,Xue M, et al. Cardiac myxoma: A rare case series of 3

- patients and a literature review[J]. *J Ultrasound Med*,2017,36(11): 2361-2366.
- 26 Paolillo V, Gastaldo D, Barretta A, et al. Idiopathic organized thrombus of the tricuspid valve mimicking valvular tumor[J]. *Tex Heart Inst J*,2004,31(2): 192-193.
- 27 Fabijani? D,Rudez I,Kardum D, et al. Pulmonary embolism due to the right atrial myxoma[J]. *Coll Antropol*,2006,30(4):933-936.
- 28 Harris C,Croce B, and Munkholm-Larsen S. Tricuspid valve disease [J]. *Ann Cardiothorac Surg*,2017,6(3): 294.

(2020-05-12 收稿 2021-06-04 修回)

(上接第31页)

巴瘤预处理方案中使用洛莫司汀替换卡莫司汀^[6],化疗毒性、植入率、移植相关死亡率均相仿,主要不良反应为口腔黏膜炎(26/48),经治疗后症状均可控。有临床研究发现,10例使用顺铂联合地塞米松替换卡莫司汀方案预处理的淋巴瘤患者,70%患者获得CR,8例发生I~II级口腔黏膜炎,2例发生III~IV级口腔黏膜炎,在造血干细胞植入后症状均得到控制^[18]。

参考文献

- 1 DSouza A, Fretham C, Lee SJ, et al. Current use of and trends in hematopoietic cell transplantation in the united states[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2020,26(8): e177-e182.
- 2 Wu J,Meng F,Cao Y, et al. Sequential CD19/22 CAR T-cell immunotherapy following autologous stem cell transplantation for central nervous system lymphoma[J]. *Blood Cancer J*[J], 2021, 11(7): 131.
- 3 Wei J,Mao Z,Wang N, et al. Long-term outcomes of relapsed/refractory double-hit lymphoma (r/r DHL) treated with CD19/22 CAR T-cell cocktail therapy[J]. *Clin Transl Med*,2020,10(5): e176.
- 4 龚瑾,徐金环,肖毅.抗CD19/CD22嵌合抗原受体T细胞序贯治疗恶性淋巴瘤并发长QT间期综合征1例[J]. *内科急危重症杂志*,2021,27(2):166-169.
- 5 Al Hamed R,Bazarbachi AH,Malard F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*,2019,9(4):44.
- 6 Colita A,Colita A,Bumbea H, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in malignant lymphomas. Retrospective comparison of toxicity and efficacy on 222 patients in the first 100 days after transplant on behalf of the romanian society for bone marrow transplantation[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 892.
- 7 Nieto Y, Thall PF, Ma J, et al. Phase II trial of high-dose gemcitabine/busulfan/melphalan with autologous stem cell transplantation for primary refractory or poor-risk relapsed hodgkin lymphoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2018,24(8):1602-1609.
- 8 Monahan K,Kleman A,Thapa B, et al. Propylene glycol-free melphalan versus PG-Melphalan as conditioning for autologous hematopoietic cell transplantation for myeloma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020,26(12): 2229-2236.
- 9 Kelsey P,Pearce R,Perry J, et al. Substituting carmustine for lomustine is safe and effective in the treatment of relapsed or refractory Lymphoma-a retrospective study from the BSBMT (BEAM versus LEAM) [J]. *Bone Marrow Transplant*,2021,56(3):730-732.
- 10 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟,中华医学会血液学分会白血病·淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会. 脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤和多发性骨髓瘤的中国专家共识(2019年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*,2019,24(5):445-453.
- 11 Shi MM,Kong Y,Song Y, et al. Atorvastatin enhances endothelial cell function in posttransplant poor graft function[J]. *Blood*, 2016, 128(25):2988-2999.
- 12 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.
- 13 Dueck AC,Mendoza TR,Mitchell SA, et al. Validity and reliability of the US national cancer institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE) [J]. *JAMA Oncol*. 2015,1(8):1051-1059.
- 14 Auner HW,Iacobelli S,Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect autologous transplant outcomes in lymphoma and myeloma (CALM) study. A report by the EBMT chronic malignancies working party[J]. *Haematologica*,2018,103(3):514-521.
- 15 Sweiss K,Vemu B,Hofmeister CC, et al. Development of a method for clinical pharmacokinetic testing to allow for targeted Melphalan dosing in multiple myeloma patients undergoing autologous transplant [J]. *Br J Clin Pharmacol*. 2020,86(11):2165-2173.
- 16 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 [J]. *Bone Marrow Transplant*,2020,55(6):1076-1084.
- 17 Marchesi F,Capria S,Pedata M, et al. BEAM conditioning regimen ensures better progression-free survival compared with TEAM but not with FEAM in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplant[J]. *Leuk Lymphoma*,2020,61(9):2238-2241.
- 18 Ron-Magana AL, Fernandez-Vargas OE, Barrera-Chairez E, et al. BEAM-Modified conditioning therapy with cisplatin + dexamethasone instead of carmustine prior to autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in patients with hodgkin and non-hodgkin lymphoma[J]. *Ann Transplant*,2019,24:584-587.

(2021-08-05 收稿 2021-10-08 修回)