

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.24.002

不同预处理方案自体造血干细胞移植治疗淋巴瘤疗效观察*

卢英豪,王季石[△],张燕,赵鹏,李燕,柴笑,亢倩

(贵州医科大学附属医院血液科/贵州省造血干细胞移植中心/贵州省血液病诊疗质控中心,贵阳 550004)

[摘要] **目的** 探讨自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗淋巴瘤患者移植相关并发症的预防及处理,同时比较不同预处理方案的疗效及不良反应。**方法** 选择 2006 年 6 月至 2015 年 6 月于该院血液科行 auto-HSCT 治疗的 87 例淋巴瘤患者作为研究对象。按照移植预处理方案不同,将其分为 BEAM 方案预处理组(41 例)和 BEAC 方案预处理组(46 例)。**结果** 两组患者的性别、年龄、淋巴瘤分期、中位随访时间及病理类型等差异均无统计学意义($P>0.05$)。87 例患者均成功获得造血重建, BEAC 组与 BEAM 组比较,中性粒细胞植入时间差异无统计学意义[11(8~15)d vs. 12(8~16)d, $P=0.5897$],而血小板植入时间 BEAC 组优于 BEAM 组[13(10~17)d vs. 15(11~19)d, $P=0.0153$]。两组患者预处理不良反应相似,无肝静脉闭塞病及移植相关死亡发生。中位随访 61(3~120)个月,预期 3 年生存率分别为 83.23% 和 86.56% ($P=0.6393$),5 年生存率分别为 69.47% 和 77.60% ($P=0.4799$)。**结论** BEAM 和 BEAC 预处理方案 auto-HSCT 都是治疗淋巴瘤安全、有效的方法,其远期疗效尚待长期随访观察。

[关键词] 造血干细胞移植;淋巴瘤;造血重建**[中图分类号]** R733**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)24-3316-04

The effect observation of different conditioning regimen for lymphoma with autologous hematopoietic stem cell transplantation*

Lu Yinghao, Wang Jishi[△], Zhang Yan, Zhao Peng, Li Yan, Chai Xiao, Kang Qian

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University/the Hematopoietic Stem Cell Transplant Center of Guizhou Province/Quality Control Center of Blood Diseases Diagnosis and Treatment,

Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prevention and treatment of transplant-related complications, and compare the efficacy and adverse effects of different conditioning regimen after autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) for lymphoma patients. **Methods** Between June 2006 and June 2015, 87 consecutive patients with lymphoma treated with auto-HSCT were received in hematology department of our Hospital. According to conditioning regimen, the patients were divided into BEAM conditioning regimen group ($n=41$) and BEAC conditioning regimen group ($n=46$). **Results** Between the two groups, the distribution of gender, age, lymphoma stage, the median follow-up time and the pathological type were not significantly different ($P>0.05$). All patients achieved hematopoietic reconstruction successfully. The median time to neutrophil engraftment was 11 days (range 8–15 days) in BEAC group and 12 days (range 8–16 days) in BEAM group ($P=0.5897$). The median time of platelet engraftment in BEAC group (13 days, range 10–17 days) was superior than that in BEAM group (15 days, range 11–19 days), with significant difference ($P=0.0153$). The adverse effects of conditioning regimen in both groups were similar, there was no hepatic vein occlusion disease and transplant-related deaths occurred. The 3-year survival rate for the BEAC and BEAM groups was 83.23% and 86.56% respectively ($P=0.6393$). The 5-year survival rate for the BEAC and BEAM groups was 69.47% and 77.60% respectively ($P=0.4799$). **Conclusion** The results show that BEAM and BEAC conditioning regimen are safe and effective for lymphoma with auto-HSCT, however, the long-term efficacy will wait for the long-term follow-up.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; lymphoma; hemopoietic reconstruction

恶性淋巴瘤是淋巴造血系统常见的恶性肿瘤,对放化疗敏感,对于低危的淋巴瘤患者可以使获得生存,但对高危难治的患者疗效差。大剂量化疗(high-dose chemotherapy, HDC)序贯自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)能改善复发难治霍奇金淋巴瘤及非霍奇金淋巴瘤患者的长期生存期^[1-2]。预处理是自体造血干细胞移植的重要环节,选择高效低毒的预处理方案能有效地提高患者的生存期。目前常用的预处理方案有 BEAC 方案、BEAM 方案、CBV 方案、BAVC 方案、TBI/CY 方案、BU/CY 方案等,选择何种预处理方案能更加有效地提高疗效和安全性

在临床上仍有争议。本研究以本院血液科自体造血干细胞移植治疗的 87 例患者为分析对象,旨在为淋巴瘤采用何种预处理方案提供参考,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 6 月至 2015 年 6 月于本院血液科行 auto-HSCT 治疗的 107 例淋巴瘤患者作为研究对象,其中,取临床资料和随访资料完整的 87 例患者作为分析对象,男 51 例,女 36 例,年龄 7~62 岁,中位年龄 42 岁。非霍奇金淋巴瘤(NHL)67 例,霍奇金淋巴瘤(HL)20 例,均符合相关疾病诊断标准。按照移植预处理方案不同分为 BEAM 方案预处理组

(41 例)和 BEAC 方案预处理组(46 例),两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	BEAM 组($n=41$)	BEAC 组($n=46$)	P
性别(n/n ,男/女)	24/17	27/19	0.988 0
中位年龄[M(P ₂₅ ~P ₇₅),岁]	42(8~61)	42(7~62)	0.932 2
淋巴瘤分期(n)			1.000 0
I~II	3	4	
III~IV	38	42	
病理类型(n)			0.912 6
B-NHL	25	26	
T-NHL	7	9	
HL	9	11	
移植前状态(n)			0.683 2
CR	36	39	
PR	5	7	
LDH 水平(n)			0.682 8
≤250 U/L	31	33	
>250 U/L	10	13	
IPI 评分(n)			0.849 5
≤2 分	17	20	
>2 分	24	26	

CR:完全缓解;PR:部分缓解;LDH:乳酸脱氢酶;IPI:国际预后指数。

1.2 方法

1.2.1 造血干细胞动员及采集 患者均采用化疗联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员造血干细胞。其中,30 例采用大剂量环磷酰胺(CTX)+G-CSF 方案:CTX $2.0 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,连用 2 d;另有 57 例采用 MOEP+G-CSF 方案:其中 MOEP 为米托蒽醌 $6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,3 d;长春新碱 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,1 d;依托泊苷 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,5 d;地塞米松 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$,5 d,均为静脉给药。当外周血白细胞计数(WBC) $<1 \times 10^9/\text{L}$ 时,予 G-CSF $300 \mu\text{g}/\text{d}$ 皮下注射;当骨髓功能恢复至 WBC 计数达 $10 \times 10^9/\text{L}$ 以上时,分离外周血造血干细胞,分 1 次或 2 次采集,每次采集循环血量为 10 L 左右,采集的干细胞量要求 $\text{CD}34^+$ 细胞大于或等于 $2 \times 10^6/\text{kg}$,单个核细胞数(MNC) $\geq 3 \times 10^8/\text{kg}$,采集的干细胞悬液与细胞冷冻保护液(含 12%羟乙基淀粉和 10%二甲亚砜)按 4:1 体积比混合,然后放入 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 超低温冰箱冻存备用。

1.2.2 造血干细胞的回输 在预处理结束后 0 d 开始回输外周血干细胞,40 $^\circ\text{C}$ 水浴快速复温后快速输入,输前 30 min 给予地塞米松 5 mg 静脉注射,5%碳酸氢钠 250 mL 静脉滴注。患者移植后 3 d 开始给予 G-CSF $5 \sim 10 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续皮下注射至 WBC 升高至 $10 \times 10^9/\text{L}$ 以上停用。

1.2.3 预处理方案 41 例淋巴瘤患者采用 BEAM 方案:卡莫司汀移植前 6 d $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注+依托泊苷移植前 2~5 d $100 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每 12 小时静脉滴注+阿糖胞苷移植前 2~5 d $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每 12 小时静脉滴注+左旋苯丙氨酸氮芥移植前 1 d $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ 口服或静脉滴注;46 例淋巴瘤患者采用 BEAC 方案:卡莫司汀移植前 6 d $300 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注+依托泊苷移

植前 2~5 d $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 每 12 小时静脉滴注+阿糖胞苷移植前 2~5 d $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 每 12 小时静脉滴注+CTX 移植前 2~5 d $1.5 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注。

1.2.4 支持治疗及主要并发症的预防

1.2.4.1 一般支持治疗 所有患者移植前行全面体检,清除口腔、咽、耳鼻喉道、呼吸道及肛周等感染灶;以 1:2 000 的氯己定药浴后进入百级层流洁净室进行移植前预处理,直到中性粒细胞达 $2.0 \times 10^9/\text{L}$ 以上;给予复方丹参、低分子肝素、前列地尔等预防肝静脉闭塞病,同时给予复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫肺炎、更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,给予氟康唑、伊曲康唑或米卡芬净预防真菌感染,每周检测是否有巨细胞病毒感染。根据血常规情况给予成分输血支持治疗,维持血红蛋白在 $60 \text{ g}/\text{L}$ 以上,血小板大于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 。

1.2.4.2 出血性膀胱炎的预防 患者在预处理期间予水化、碱化尿液,同时给予呋塞米利尿,在每次应用 CTX 时给予美司钠预防出血性膀胱炎,分别在静脉滴注 CTX 前及输注 CTX 后 4 h 及 8 h 给予美司钠的总量为 CTX 的 160%。

1.2.5 疗效评价

1.2.5.1 造血重建标准 移植后连续 3 d 中性粒细胞绝对值大于或等于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 为中性粒细胞重建;不输血小板,连续 7 d 血小板计数大于或等于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 为血小板重建;以达到重建标准的第 1 天作为造血重建时间。

1.2.5.2 疗效及不良反应评价标准 按照 NHL 国际疗效判断标准(RECIST)进行疗效评价,评价标准分为 CR、PR、NR。不良反应根据 WHO 抗癌药物不良反应分级标准评价。

1.2.6 随访 随访过程中观察患者症状、体征变化,监测 CT、血常规、生化及骨髓等。随访终止为患者死亡或末次随访,末次随访时间为 2015 年 6 月。移植后中位随访时间 61(3~120)个月。

1.3 统计学处理 本研究数据采用 SPSS20.0 统计学软件进行统计学处理,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 t 检验,计数资料用率表示,比较采用 χ^2 检验,偏态分布的资料用 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示,比较采用秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 外周血干细胞的采集 所有患者干细胞动员均 1 次获得成功,一般采集 1~3 次,BEAM 组采集的干细胞平均数量为 $\text{CD}34^+$ 细胞 $(5.46 \pm 1.16) \times 10^6/\text{kg}$,MNC 为 $(8.67 \pm 1.31) \times 10^8/\text{kg}$;BEAC 组采集的干细胞平均数量为 $\text{CD}34^+$ 细胞 $(5.51 \pm 1.22) \times 10^6/\text{kg}$,MNC 为 $(8.91 \pm 1.16) \times 10^8/\text{kg}$;两组细胞均数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 造血功能重建 本研究 87 例(100%)患者均成功获得造血重建,BEAC 组与 BEAM 组比较,中性粒细胞植入时间差异无统计学意义[11(8~15)d vs. 12(8~16)d, $P=0.589 7$],而血小板植入时间 BEAC 组优于 BEAM 组[13(10~17)d vs. 15(11~19)d, $P=0.015 3$],见表 2。

2.3 不良反应及移植并发症 本研究 87 例患者有 33 例(37.9%)在移植期间出现口腔黏膜溃疡,给予 2.5%碳酸氢钠+复合维生素 B+制霉菌素漱口及康复新口服,同时加强口腔护理,所有患者在干细胞植入后口腔溃疡逐渐愈合。26 例患者出现不同程度肝功能损伤,5 例患者出现轻度肾功能损伤,给予保肝、护肾处理后很快好转。BEAC 组有 12 例(26.1%)患者出现粒细胞缺乏伴发热,BEAM 组有 25 例(61.0%)患者出现粒细胞缺乏伴发热,两组差异有统计学意义

表 2 不同预处理方案淋巴瘤患者自体造血干细胞移植疗效比较

组别	n	中性粒细胞植入时间 [M(P ₂₅ ~P ₇₅),d]	血小板植入时间 [M(P ₂₅ ~P ₇₅),d]	中位随访时间 [M(P ₂₅ ~P ₇₅),月]	3 年生存率(%)	5 年生存率(%)
BEAC 组	46	11(8~15)	13(10~17)	61(3~119)	83.23	69.47
BEAM 组	41	12(8~16)	15(11~19)	60(4~120)	86.56	77.60
P		0.589 7	0.015 3	0.615 0	0.639 3	0.479 9

表 3 淋巴瘤患者自体造血干细胞移植不同预处理方案相关不良反应比较(n)

WHO 不良反应分级	口腔黏膜溃疡	肝功能损伤	肾功能损伤	粒细胞缺乏伴发热	心血管不良反应	胃肠道不良反应	出血性膀胱炎
BEAM 组(n=41)							
1	3	7	1	5	1	16	1
2	6	5	1	7	2	5	1
3	6	1	0	11	1	2	0
4	0	0	0	2	0	0	0
BEAC 组(n=46)							
1	3	8	2	1	2	17	9
2	7	4	1	3	1	4	3
3	8	1	0	8	2	4	2
4	0	0	0	0	0	0	0
P	0.807 1	0.725 9	1.000 0	0.001 0	1.000 0	0.869 9	0.002 1

($P=0.001 0$); 给予抗感染等对症处理, 所有发热患者经治疗后病情得到有效控制。两组出血性膀胱炎的发生率差异也有统计学意义($P=0.002 1$), BEAC 组出血性膀胱炎的发生率明显高于 BEAM 组(30.4% vs. 4.9%)。两组胃肠道及心血管不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者均无肝静脉闭塞综合征(VOD)、肺间质纤维化等移植并发症发生(表 3)。

2.4 生存分析 46 例 BEAC 组患者中位随访 61(3~119)个月, 22 例(47.8%)患者存活; 41 例 BEAM 组患者中位随访 60(4~120)个月, 25 例(61.0%)患者存活。BEAC 组和 BEAM 组比较, 预期 3 年生存率分别为 83.23% 和 86.56% ($P=0.639 3$), 5 年生存率分别为 69.47% 和 77.60% ($P=0.479 9$), 经用 χ^2 检验对两组生存率比较, 差异无统计学意义, 见表 3、图 1。

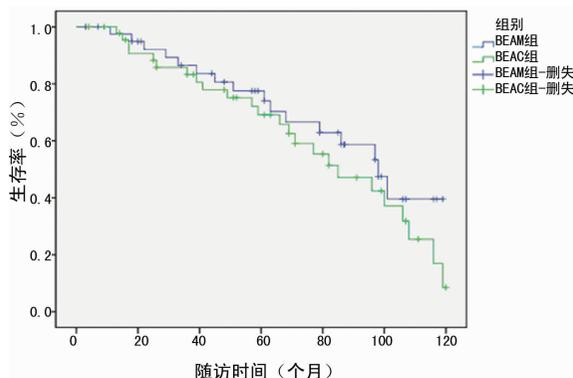


图 1 两组生存率比较

3 讨论

恶性淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤, 其发病率近年来呈上升趋势。目前认为, HDC 后应用自体干细胞

移植仍然是巩固化疗疗效的最佳方法, 可以改善恶性淋巴瘤患者的长期无进展生存率, 延长患者生存期。对于初治后复发耐药的恶性淋巴瘤患者, auto-HSCT 已经成为的标准治疗方法^[3-6]。

目前, 缺乏数据显示 HDC 怎样影响 auto-HSCT 的成功率^[7]。恶性淋巴瘤患者常用的大剂量预处理方案有 BEAM (卡莫司汀 BCNU、依托泊苷、阿糖胞苷、马法兰)、BEAC (BCNU、依托泊苷、阿糖胞苷、CTX)、CBV (CTX、BCNU、依托泊苷)、BuCyE (白消安、CTX、依托泊苷) 和联合全身照射方案^[8]。HDC 方案中 BEAM/BEAC 是目前最常用的预处理方案^[9]。尽管已经明确了 BEAM 和 BEAC 预处理方案的疗效及不良反应, 但是两者的疗效和不良反应比较的研究内容有限^[10-11]。

本研究 87 例淋巴瘤患者采用 BEAM 和 BEAC 预处理方案自体造血干细胞移植治疗的疗效。中位随访 61(3~120)个月, 发现 BEAC 组与 BEAM 组的预期 3 年生存率分别为 83.23% 和 86.56% ($P=0.639 3$), 5 年生存率分别为 69.47% 和 77.60% ($P=0.479 9$), 两组比较差异无统计学意义。文献^[12-13]报道了 BEAM 和 BEAC 两种预处理方案疗效及结果相似; 而 Jo 等^[14]的研究显示 BEAM 预处理疗效及结果优于 BEAC。

另外, 发现 BEAM 组患者粒细胞缺乏伴发热的发生率明显高于 BEAC 组, 两组差异有统计学意义($P=0.001 0$), 分析原因考虑可能与大剂量马法兰导致骨髓抑制重有关; 而出血性膀胱炎的发生率 BEAC 组明显高于 BEAM 组, 差异也有统计学意义($P=0.002 1$), 分析原因考虑可能与使用大剂量 CTX 有关, 因 CTX 的代谢产物丙烯醛可以导致膀胱黏膜化学性炎症。BEAM 组胃肠道不良反应发生频率高于 BEAC 组, 但两组差异无统计学意义($P>0.05$), 且这些不良反应是可控的, 患者能很好地耐受, 不影响自体造血干细胞移植的顺利进行。

本研究显示, BEAM 和 BEAC 组中性粒细胞植入时间无明显差异, 血小板植入时间 BEAM 组长于 BEAC 组, 差异具有统计学意义 ($P=0.0153$)。Berber 等^[8]对比了 BuCyE 组及 BEAM 组中性粒细胞及血小板植入情况, BuCyE 组中性粒细胞及血小板植入时间分别是 12(8~14)d 及 14.5(10~32)d, BEAM 组中性粒细胞及血小板植入时间分别是 13(9~18)d 及 15(11~29)d, 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。Sharma 等^[15]比较了 BEAM 及 LEAM 方案在 auto-HSCT 中治疗淋巴瘤的疗效, BEAM 组中性粒细胞及血小板植入时间分别是 12(8~41)d 及 18.5(10~37)d, LEAM 组中性粒细胞及血小板植入时间分别是 15(10~25)d 及 22(12~35)d, 两组差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究发现 BEAM 组患者血小板植入时间延迟, 考虑可能与大剂量左旋苯丙氨酸氮芥导致严重的骨髓抑制有关。

所有患者无早期治疗相关死亡 (TRM)。两组相比较的文献资料较少, Jantunen 等^[6]采用 auto-HSCT 治疗 88 例老年 (大于 60 岁) 非霍奇金淋巴瘤患者, BEAM 组早期 TRM 高于 BEAC 组, 分别为 18% 及 9%, 但两者差异无统计学意义 ($P>0.05$)。Chen 等^[17]的研究显示患者年龄、性别、耐药与否、过去接受化疗方案的疗程次数、早年移植、吸烟史及采用骨髓均可增加 TRM 发生风险, 患者不同的并发症、支持治疗的重要变化和患者的选择过去被证实与移植后 TRM 的发生相关。本研究没有发生移植相关死亡, 一方面考虑所选患者偏年轻, 体能状态较好, 能耐受大剂量化疗; 另一方面考虑可能与目前移植技术提高, 以及对于移植相关并发症防治措施的改进有关。

总之, 本研究显示两组的总生存期没有差异, 两组不良反应发生率相似, 且患者均可耐受, 无移植相关死亡, 两种方案均可作为淋巴瘤自体移植的预处理优选方案。回顾性研究由于患者数量有限, 结果具有局限性, 应该有更多的前瞻性随机研究来证实哪种 HDC 预处理方案更优。

参考文献

- [1] Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: yesterday, today, and tomorrow[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(18):2927-2929.
- [2] Lahoud OB, Sauter CS, Hamlin PA, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in older patients with lymphoma[J]. *Curr Oncol Rep*, 2015, 17(9):42.
- [3] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13):1287-1295.
- [4] Salar A, Sierra J, Gandarillas M, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(4):405-412.
- [5] Wadehra N, Farag S, Bolwell B, et al. Long-term outcome of Hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(12):1343-1349.
- [6] Iams W, Reddy NM. Consolidative autologous hematopoietic stem-cell transplantation in first remission for non-Hodgkin lymphoma: current indications and future perspective[J]. *Ther Adv Hematol*, 2014, 5(5):153-167.
- [7] Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 25(12):1243-1248.
- [8] Berber I, Erkurt MA, Nizam I, et al. Can BuCyE conditioning regimen be an alternative treatment to BEAM at autologous transplantation in malignant lymphoma patients? a single center experience[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(9):16308-16314.
- [9] Hänel M, Kröger N, Sonnenberg S, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2002, 81(2):96-102.
- [10] Buadi FK, Micallef IN, Ansell SM, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for older patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(11):1017-1022.
- [11] Jantunen E, Itälä M, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly (>60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(4):367-372.
- [12] Salar A, Sierra J, Gandarillas M, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(4):405-412.
- [13] Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for high-dose therapy in patients with non-Hodgkin's lymphoma? A single centre analysis on toxicity and efficacy[J]. *Leuk Lymphoma*, 2003, 44(7):1151-1158.
- [14] Jo JC, Kang BW, Jang G, et al. BEAC or BEAM high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients; comparative analysis of efficacy and toxicity[J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(1):43-48.
- [15] Sharma A, Kayal S, Iqbal S, et al. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS[J]. *Springerplus*, 2013, 2(1):1-6.
- [16] Jantunen E, Itälä M, Juvonen E, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly (>60 years) patients with non-Hodgkin's lymphoma: a nation-wide analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(4):367-372.
- [17] Chen YB, Lane AA, Logan BR, 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.