

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.2014.01.030

自体外周血造血干细胞移植术治疗淋巴瘤 44 例疗效分析

郭毅刚¹, 肖青¹, 冯雪莲², 刘林¹

(重庆医科大学附属第一医院 1. 血液内科; 2. 内分泌科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评价自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT)治疗淋巴瘤的临床疗效。**方法:**回顾分析我院干细胞移植中心 44 例行 AHSCT 的淋巴瘤患者临床资料。44 例被诊断为淋巴瘤的患者在经过数个疗程的化疗后达到完全缓解或部分缓解后在我院行自体干细胞移植后, 随访治疗。**结果:**44 例 AHSCT 治疗淋巴瘤患者中, 有 1 例死于动员化疗后并发的真菌感染, 其余 43 例均获得造血重建, 中位随访时间为 17 个月(1~53 个月)。43 例移植成功患者中, 存活 32 例(74%), 死亡 11 例。11 例死亡患者中 9 例(21%)复发后经过一段时间的姑息治疗后死亡, 1 例患者死于移植相关并发症, 1 例死于非移植相关并发症。患者截止随访时间时的总生存率和无病生存率均为 72%。平均生存时间为(3.7±0.6)年, 3 年生存率为 68%, 估计 5 年生存率为 51%。AHSCT 后维持治疗者未见复发。**结论:**AHSCT 治疗淋巴瘤具有技术条件成熟、适应证广泛、治疗效果显著的特点, 是淋巴瘤治疗方案中的重要组成部分。

【关键词】自体造血干细胞移植; 淋巴瘤; 利妥昔单抗**【中图分类号】**R55**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2012-06-06

Efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation for 44 patients with lymphoma

Guo Yigang¹, Xiao Qing¹, Feng Xuelian², Liu Lin¹

(1. Department of Hematology; 2. Department of Endocrine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) in the treatment of lymphoma. **Methods:** Clinical data of 45 patients with lymphoma who received AHSCT in our hospital stem cell transplant center were retrospectively analyzed. All patients with lymphoma achieved complete remission or partial remission after several courses of radiotherapy and chemotherapy, and then they received AHSCT and follow-up treatment in our hospital. **Results:** Among 44 patients treated by AHSCT, 1 patient died of cardiac toxicity induced by cyclophosphamide in the pretreatment and the other 43 patients all

作者介绍: 郭毅刚, Email: gouasme@yeah.net,

研究方向: 血液病的诊断及治疗, 现工作单位: 十堰市太和医院血液内科。

通信作者: 刘林, Email: Liul7776@yahoo.com.cn.

obtained hematopoietic reconstitution; the median follow-up time was 17(1-53) months. Thirty-two patients survived(74%) and 11 died among the 43 patients who had successful AHSCT. Nine patients(21%) died in the period of palliative care after

本次通过对重庆主城区 50 000 多例健康体检成年人群的血细胞计数分析结果进行分析, 各个地区有必要建立本地区成年人静脉血血细胞计数主要参数的参考区间, 即使是同一地区, 也应随着时间的改变, 定期进行参考区间的更新。

参 考 文 献

[1] 方伟祯, 陈梅, 蔡振华. 健康成年人静脉血细胞计数参考区间调查[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(10): 1311-1312.

[2] 赵辉, 邵素华, 谢东坡. 分析数据中离群值的处理方法[J]. 周口师范学院学报, 2004, 21(5): 70-71.

[3] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程[M]. 第 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 126-137.

[4] 陈伟, 胡波, 邓光贵, 等. 重庆市 3015 例健康成人静脉血细胞各参数参考区间调查[J]. 中华检验医学杂志, 2000, 23(1): 48.

[5] 北京协作组. 北京市成人静脉血各种血细胞参数正常参考区间调查[J]. 中华医学检验杂志, 1996, 19(3): 179-181.

[6] 孙朝辉, 潘芳, 符玉文, 等. 广东地区 1233 例健康人静脉血细胞参数参考值调查报告[J]. 实用医学杂志, 2000, 16(12): 1051-1052.

(责任编辑: 唐秋姗)

recurrence, 1 patient died of viral hepatitis B and 1 patient died of evans syndrome among the 11 died patients. Both the overall rate and disease-free survival rate was 72% until follow-up finished. Means survival time was (3.7 ± 0.6) years, 3-year survival rate was 68% and estimated 5-year survival rate was 51%. **Conclusions:** With the advantages of ripe technical conditions, wide range of indications and significant treatment effect, AHST is the important part of treatment regimens for lymphoma.

【Key words】autologous hematopoietic stem cell transplantation; lymphoma; rituximab

自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHST) 治疗淋巴瘤自 20 世纪 80 年代兴起以来,大量的淋巴瘤患者从中获益。最早报道的使用大剂量化疗联合 AHST 治疗淋巴瘤的是 1978 年的 Appelbaum,此后大量的临床试验证实了大剂量化疗联合 AHST 治疗淋巴瘤较常规化疗更为有效的提高了患者的总生存率和无病生存率。据统计,1990 年至 1996 年 AHST 治疗非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkins' lymphoma, NHL) 已达 5 000 例,霍奇金淋巴瘤 (hodgkin's lymphoma, HL) 近 2 000 例;2000 年北美地区采用 AHST 治疗 NHL 3 500 例,HL 1 000 例^[1]。AHST 具有无人类白细胞抗原 (human leucocyte antigen, HLA) 配型限制、无移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)、适用范围广等特点被广泛的应用于淋巴瘤的治疗。随着移植技术的不断提高,新的靶向药物在移植前后的应用,移植后免疫调节药物的应用,移植患者复发率的不断减少,患者无病生存时间的不断延长,接受 AHST 的淋巴瘤患者越来越多。本实验组对本院干细胞移植中心自 2007 年 6 月至 2011 年 12 月期间的 44 例 AHST 治疗淋巴瘤的患者进行了病历回顾分析和随访,评价其治疗淋巴瘤的疗效。

1 材料与方法

1.1 对象

采用回顾性分析的方法,分析自 2007 年 6 月至 2011 年 12 月之间,我院造血干细胞移植中心的 44 例 AHST 治疗淋巴瘤的病例。其中男性 33 例,女性 11 例。年龄 17~69 岁,中位年龄 44 岁。HL 8 例 (其中混合细胞型 4 例,结节硬化型 2 例,临床分型不明 2 例),NHL 36 例 (其中 B 细胞淋巴瘤 20 例, T/NK 细胞淋巴瘤 10 例,其他分类不明患者 6 例, B 细胞淋巴瘤中弥漫大 B 细胞型 19 例)。见图 1。

1.2 入选标准

年龄小于 70 岁,无严重的心、肺、肝、肾等重要脏器的功能障碍,能够耐受超大剂量放化疗的淋巴瘤患者。

1.3 临床诊断标准、分期、分组及疗效评价标准

参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》第 3 版^[2]。

1.4 常规的前期化疗方案

根据病理分型及临床分期进行选择,HL 一般采用 ABVD (吡柔比星、博来霉素、长春地辛、达卡巴嗪) 方案化疗 1、2 个疗程缓解后即行自体干细胞移植, NHL 一般采用 CHOP (环磷酰胺、吡柔比星、长春地辛、地塞米松) 方案化疗, 2 个疗程内未缓解者加用依托泊苷或甲氨蝶呤等。44 例患者中有 3 例患者在前期化疗中加用了美罗华。

1.5 干细胞的动员及采集

1 例患者死于动员化疗后并发的真菌感染, 27 例患者均采用 MOED (米托蒽醌+长春新碱+依托泊苷+地塞米松) 联合重组人粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 方案动员: 米托蒽醌 8 mg 静脉注射 d1~d3; 长

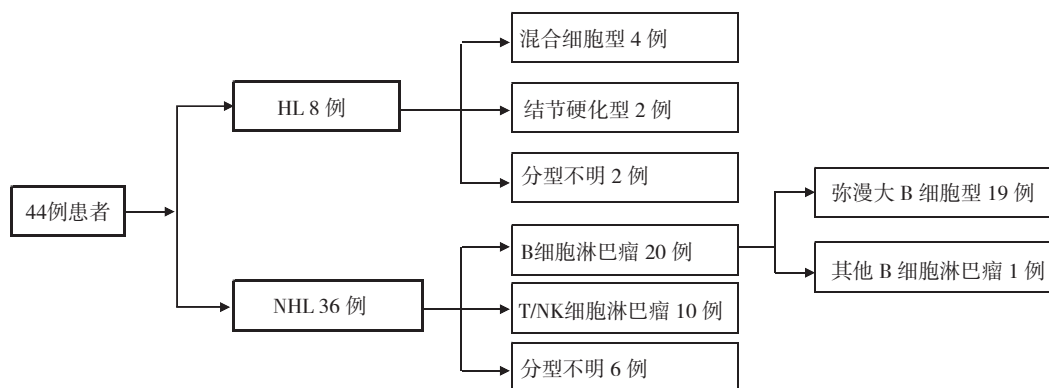


图 1 移植患者淋巴瘤病理类型分布示意图

Fig.1 Distribution diagram of lymphoma pathological type of transplant patients

春地辛;依托泊苷 100 mg d1~d3;地塞米松 20 mg d1~d5,化疗结束后观察血象,在血象降至最低刚开始回升时即予以 G-CSF 7~10 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,连续注射至干细胞采集结束,白细胞(white blood cell,WBC)大于 10.0×10^9 个/L 时开始自体外周血干细胞采集,将采集物在无菌条件下与二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide,DMSO)、羟乙基淀粉、人血白蛋白混合,使 DMSO、羟乙基淀粉、人血白蛋白的终浓度分别保持在 5%、3%、4%。将混合液分装成若干小袋(每袋 50 ml 左右),用平板将冻存袋尽量压平以便均匀降温。贴上标签,注明患者姓名、年龄、性别、住院号、床号后直接置于 -80°C 冰箱中保存。1 例患者因为原发病灶系肝脏,为防止肝功能恶化,动员前未联合化疗,直接予以 G-CSF 动员干细胞入血,4 例患者使用了加用美罗华的 R-MOED 方案(在化疗开始前 1 d 予以患者 600 mg 美罗华一次性静脉注射),2 例患者使用了 MOED+MTX 方案进行动员前的化疗。2 例患者使用了 VP-16+HD-Acr-C 方案、4 例患者使用了 CMOED 方案、2 例患者使用了 CHOP+MTX 方案、1 例患者使用了 ECHOP 方案进行动员前的化疗。

1.6 预处理及干细胞回输

所有患者在移植前均进行系统评估,于移植前第 7 天入住无菌层流病房,均采用 CEAC 方案预处理:洛莫司汀 200 mg/m^2 d6;依托泊苷 100 mg/m^2 d2~d5;阿糖胞苷 100 mg/m^2 Q12 h d2~d5;环磷酰胺 1 500 mg/m^2 d2~d5。化疗结束后休息 1 d,化疗结束后第 2 天开始回输干细胞,为第 0 天。干细胞回输后每天观察血常规。同时在 WBC 低于 0.5×10^9 个/L 或移植后第 2 天开始予以 G-CSF 300 μg QD,皮下注射,在患者 WBC 数升至 10.0×10^9 个/L 时停止 G-CSF 的注射。以中性粒细胞绝对值的恢复为造血重建的初步判断标准,以中性粒细胞绝对值 $\geq 0.5 \times 10^9$ 个/L (WBC $\geq 1.0 \times 10^9$ 个/L)、血小板 $\geq 20 \times 10^9$ 个/L(不输血小板)以上指标维持 3 d 以上及胸骨骨髓增生活跃为造血重建的明确指标。

1.7 移植后巩固治疗

移植后予以患者胸腺五肽、白介素 2 生物治疗,有 1 例患者使用美罗华巩固治疗。

1.8 随访

患者移植后第 1~2 年,每月复查血象、生化检查。每 1~2 月门诊复查 1 次,每 3~4 月予影像学检查 1 次。2 年后改为每半年复查影像学 1 次;5 年后为每半年体格检查及影像学检查 1 次。有条件者行 PET/CT 检查。

2 结果

2.1 干细胞采集效果及移植后造血重建

43 例患者(除外死于动员化疗后并发的真菌感染患者 1 例)采集物中单个核细胞(mononuclear cell,MNC)比例均大于 95%,MNC 均大于 5.0×10^8 个/kg,平均为 $(7.4 \pm 2.6) \times 10^8$ 个/kg。所有移植患者均获得造血重建。预处理后患者 WBC 降为 0 的最短时间为 6 d、最长为 14 d、中位时间 9 d;WBC 恢复至 $>0.5 \times 10^9$ 个/L 的最短时间 6 d,最长 13 d,中位时间

8 d;血小板恢复至 $>20 \times 10^9$ 个/L 的时间最短 9 d,最长 20 d,中位时间 12 d。

2.2 生存期和生存率

本研究所统计的患者系 2007 年 6 月至 2011 年 12 月之间(共 54 个月)我院 AHSCT 治疗淋巴瘤的病例,共 43 例(除外死于动员化疗后并发的真菌感染患者 1 例)。2007 年 5 例,2008 年 7 例,2009 年 10 例,2010 年 8 例,2011 年 13 例。43 名移植成功患者中,截止 2011 年 12 月 30 日,淋巴瘤复发者 9 例(21%),其中 2 例患者移植后 3 个月内复发,2 例患者移植后 3~6 个月内复发,复发最快者仅在移植后 30 d 内。最长者在移植后 27 个月复发。复发患者无病生存时间平均为 10.8 个月,中位生存时间 10 个月。其余患者截止统计时均未随访到复发。截止 2011 年 12 月 30 日,随访到死亡患者的 11 例(2 名女性、9 名男性),占总人数 25%,其中 2 例患者的死亡与本病及本病复发无关(1 例于移植后 5 个月内死于急性乙型重症肝炎、另 1 例于移植后 5 个月内死于并发的 Evans 综合征)。2 例 HL 患者在统计截止期前死亡,其移植后无病生存时间均超过 27 个月。2 名女性患者复发后 3 个月内因合并严重的病毒感染及肺部真菌感染死亡。其余 5 名患者在复发后经历了进一步的化疗及对症支持治疗,复发后最长生存时间为 29 个月,最短 9 个月,中位时间为 15 个月。Kaplan-Meier 生存曲线法估算 43 例移植成功患者平均生存时间为 (3.7 ± 0.6) 年,3 年生存率为 68%、5 年生存率为 51%。截止 2011 年 12 月 30 日,未复发患者 32 例中,2 例患者因并发本病以外的疾病已经死亡,剩余 30 例患者随访至今未复发,随访最长时间 53 个月,最短时间 29 d,均值 20.8 个月,中位时间 18.3 个月。见表 1、图 2。

表 1 每年移植病例数统计

Tab.1 Statistics of annual transplantation cases

年份(年)	移植病例数(n)	无病存活例数(n)	生存率(%)
2007	5	2	40
2008	7	5	71
2009	10	6	60
2010	8	6	75
2011	13	13	100
总计	43	32	74

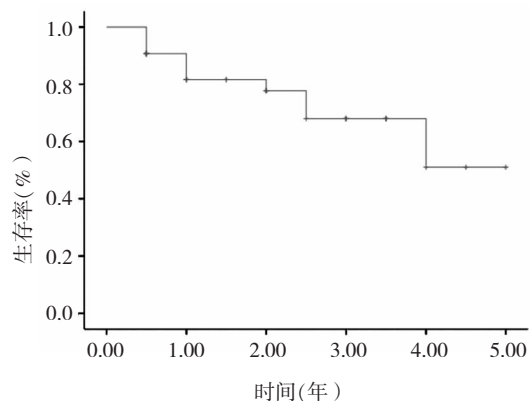


图 2 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig.2 Kaplan-Meier survival curve

3 讨 论

淋巴瘤作为一种血液系统实体瘤,其发病率在世界范围内相对较低,我国淋巴瘤总发病率为2.23/10万,其中男性占62.33%^[3]。HL在欧洲的粗略发病率^[4]是2.2/10万,死亡率为0.7/10万;NHL在我国较多见,是起源于淋巴结及淋巴组织的恶性肿瘤,其发病率和病死率已居恶性肿瘤第5位。其中恶性程度较高、进展较快的侵袭性NHL又占有较大的比例^[5];随着经济的快速发展,环境污染的不断加重以及诊断水平的不断提高,淋巴瘤在我国的发病率呈现上升趋势。根据组织病理学特征将淋巴瘤分为HL和NHL,其中NHL占85%。2008年WHO对于淋巴瘤做出了新的分类系统^[6],在浮分类系统中HL的分类没有大的改动,但是对NHL结合临床实践、形态学、免疫学、遗传学的综合信息做出了更为科学合理的分类,将其分为B细胞淋巴瘤和T/NK细胞淋巴瘤2大类。其中B细胞淋巴瘤又分为前体B细胞淋巴瘤和成熟B细胞淋巴瘤2大类;T/NK细胞淋巴瘤又分为前体T细胞淋巴瘤、成熟T细胞和NK细胞淋巴瘤、Sezary综合征和原发皮肤外周T细胞淋巴瘤罕见亚型。淋巴瘤的临床分期主要根据改良的Ann Arbor分期系统进行。结合不同的分期及病理分型,临床选用不同的治疗方案。2011年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)淋巴瘤最新诊疗指南^[7]对淋巴瘤的化疗方案的具体选择做了非常详细的介绍。

多数的HL预后良好,早期HL国际推荐使用ABVD方案作为首选化疗方案,对于不良因素较多的HL推荐使用改良的Stanford V方案(阿霉素、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素和泼尼松)或扩大剂量的BEACOPP方案(博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、丙卡巴肼)。本研究所纳入的HL病例均将ABVD方案作为治疗的首选方案。AHSCT被推荐用于难治或复发的HL,据相关数据^[3]显示难治或复发的HL经AHSCT后,10年无病生存率可达80%。本研究所纳入的8例HL患者均在接受了多次标准方案化疗后缓解不理想或缓解后迅速复发,仅有1例在移植后4年内复发,复发率为22.22%。

NHL相对于HL来说,发病率高(占淋巴瘤总发病率的85%),种类多而复杂,起病方式复杂多变,

极不典型,多中心起源、跳跃式播散,预后差。其临床分期仍然采用改良的Ann Arbor分期系统^[9],首选的化疗方案为CHOP-R方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松、利妥昔单抗),还有CVP-R方案(环磷酰胺、长春新碱、泼尼松、利妥昔单抗)及FCR方案(氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗)推荐使用。多数患者经一线治疗均能治愈^[10,12],但仍有15%~20% I、II期患者及35%~40% III、IV期或具有危险因素的患者在一线治疗后复发。根据NCCN最新指南^[8],AHSCT被推荐用于大多数NHL的治疗。55岁以下,重要脏器功能正常,属缓解期短、难治、易复发的侵袭性淋巴瘤,4个疗程CHOP方案使淋巴结缩小超过3/4者,均可考虑全淋巴结放疗及大剂量联合化疗后进行异基因或自身骨髓(或外周造血干细胞)移植,以期最大限度地杀灭肿瘤细胞,取得长期缓解和无病存活^[3]。相关文献^[3]指出,AHSCT治疗侵袭性淋巴瘤,其中40%~50%获得肿瘤负荷缩小,18%~25%的复发病例被治愈,长期生存率较常规化疗增加30%以上。本研究中,NHL患者复发者有9例,复发率为25%。

真菌系条件性致病菌,真菌感染已成为化疗后粒细胞缺乏患者的主要并发症及死亡原因^[13]。有报道显示采用大剂量阿糖胞苷进行化疗的患者真菌感染率高达30%^[14]。本组患者在动员化疗过程中1例患者死于化疗后粒细胞缺乏期并发的真菌感染,2例移植成功患者在复发后3个月内死于严重的肺部真菌感染。

AHSCT需在干细胞采集前先用联合化疗清除病灶并进一步促使干细胞增殖,在联合化疗结束,WBC降至最低刚开始回升时开始使用rhG-CSF动员,即MNC($2\sim6$) $\times 10^8$ 个/kg或CD34⁺细胞含量达到 3×10^6 个/kg、粒-单核细胞集落形成单位达到 3×10^4 个/kg。MOED方案^[15]作为一种高效、骨髓抑制作用较强,医疗费用相对较低的方案,是首选的动员方案。利妥昔单抗是治疗淋巴瘤的靶向药物,具有清除微小病灶的作用,在动员方案中加用可以有效地预防复发。有4例患者在动员方案中使用了美罗华。在本组病例中根据患者实际情况灵活地选用动员化疗方案,极大地提高了干细胞采集的成功率,同时也有效地降低了肿瘤的复发率。

AHSCT治疗淋巴瘤自开展以来,患者获益较为

明显。Schouten 等^[16]的 CUP 试验比较了 HDT-ASCT 与标准治疗方案的效果。经过 3 个周期的标准 CHOP 方案化疗的 89 例复发的滤泡性淋巴瘤患者随机分配到 3 个周期原方案巩固化疗组和 HDT-ASCT 组,HDT-ASCT 组又随机分为体外干细胞净化组和非净化组,结果显示 HDT-ASCT 组的无病生存率和总生存率明显延长,体外干细胞净化与否对结果没有影响。欧洲套细胞淋巴瘤网的 1 项随机对照研究^[17]表明 CHOP 方案化疗联合 HDT-ASCT 较 CHOP 方案化疗联合 IFN 治疗套细胞淋巴瘤具有明显的优势。230 例患者被随机分配到 CHOP 方案化疗联合 HDT-ASCT 组和 CHOP 方案化疗联合 IFN 治疗组,在诱导治疗中即获得缓解或部分缓解并按计划完成治疗的有 122 例,分析结果显示 HDT-ASCT 组的无病生存率较 IFN 组明显延长,但 3 年总生存率没有显著差异。综上,AHSCT 治疗淋巴瘤较常规化疗可使患者获得更长的生存期。

本研究根据收集的信息用 Kaplan-Meier 生存曲线法估算 3 年生存率为 64%,5 年生存率为 58%。在观察时间内的疾病复发率及死亡率均低于已有的研究报道水平。本组病例统计结果表明,AHSCT 治疗淋巴瘤具有技术条件成熟、适应症广泛、治疗效果显著的特点,是淋巴瘤治疗方案中的重要组成部分。

参 考 文 献

- [1] Kim SW, Tanimoto TE, Hirabayashi N, et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: a nationwide survey in Japan[J]. Blood, 2006, 108(1): 382-389.
- [2] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [3] 陈灏珠, 林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 上海: 人民卫生出版社, 2009.
- [4] Eichenauer DA, Engert A, Dreyling M. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2011, 22(s6): vi55-vi58.
- [5] 陶晓明, 张 华. 侵袭性非霍奇金淋巴瘤治疗进展[J]. 内科, 2011, 6(5): 194-497.
- [6] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications[J]. Blood, 2011, 117(19): 5019-5032.
- [7] NCCN.org. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines™) Non-Hodgkin's lymphomas, Version 3.2011[EB/OL] (2011-05-18)[2012-06-01]. <http://www.nccn.org/members/network.asp>.
- [8] 管忠震, 石元凯. 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南(中国版), 2010 年第 1 版(源自英文版 V.1.2010)[EB/OL] (2010-01-01)[2012-06-01]. <http://www.nccnchina.org.cn/nccn-guidelines-china.aspx>.
- [9] Brusamolino E, Baciqualupo A, Barosi G, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up management, and follow-up[J]. Haematologica, 2009, 94(4): 550-565.
- [10] Aleman BM, Raemaekers JM, Tomigi R, et al. Involved field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1): 19-30.
- [11] Jabbour E, Hosing C, Ayers G, et al. Pretransplant positive positron emission tomography/gallium scans predict poor outcome in patients with recurrent/refractory Hodgkin lymphoma[J]. Cancer, 2007, 109(12): 2481-2489.
- [12] Josting A, Raemakers JM, Diehl V, et al. New concepts for relapsed Hodgkin's disease[J]. Ann Oncol, 2002, 13(1): 117-121.
- [13] 宋善俊, 陆道培, 郝玉书. 白血病[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2004: 358-369.
- [14] Weaver CH, Schulman KA, Wdson Relyea B, et al. Randomized trial of flgrastim, sargramostim or sequential sargramostim and flgrastim after myelosuppressive chemotherapy from the harvesting of peripheral blood stem cells[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(1): 43-53.
- [15] Segal RE, Minamoto GY. Therapy for fungal infections in leukemia[J]. Curr Oncol Rep, 2001, 3(3): 201-208.
- [16] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(21): 3918-3927.
- [17] Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression free survival in mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network[J]. Blood, 2005, 105(7): 2677-2684.

(责任编辑: 冉明会)