

大剂量美法仑与环磷酰胺、依托泊苷联合白消安预处理方案在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的比较

谷景立 李娟 刘俊茹 邹外一 黄蓓晖 郑冬 王荷花

中山大学附属第一医院血液科, 广州 510080

通信作者: 李娟, Email: 13719209240@163.com

【摘要】 目的 比较大剂量美法仑(HDM)和环磷酰胺、依托泊苷联合白消安(CVB)预处理方案应用于新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)患者自体造血干细胞移植(ASCT)的安全性、近期及远期疗效。**方法** 回顾性分析2011年1月至2017年8月期间接受PAD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)方案诱导治疗序贯ASCT的NDMM患者共123例,按接受预处理方案分为CVB组(82例)和HDM组(41例)。**结果** ①非血液学不良反应方面两者无显著区别。②CVB组中性粒细胞植入和血小板植入较HDM组快,中性粒细胞植入时间为第10(9~35)天对第11(9~12)天($z = -3.433, P = 0.001$);血小板植入时间为11(7~55)d对HDM组13(10~35)d($z = -3.506, P < 0.001$);但CVB组也更早进入粒细胞缺乏(粒缺)及显著血小板减少,最终粒缺及显著血小板减少持续时间两组间尚未显示出差别;但CVB组的发热持续时间以及相应抗生素使用时间显著延长。③CVB组经过移植后获得传统疗效进步的患者比例显著低于HDM组(9/46对14/28, $P = 0.021$);而且移植后3个月CVB组的微小残留病(MRD)阴性率有低于HDM组的趋势(31.7%对48.8%, $P = 0.065$)。④无论单因素还是多因素分析均显示两种预处理方案并不影响接受PAD诱导序贯ASCT及维持治疗的NDMM患者的至进展时间(TTP) ($P = 0.619$)及总生存(OS)时间($P = 0.295$)。**结论** HDM预处理方案血液学不良反应、减低MM肿瘤负荷以及使用方便性方面较CVB方案具有优势,但采用两种预处理方案的ASCT治疗MM的TTP和OS未见明显差异。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 移植预处理

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.004

High dose melphalan (HDM) is superior to cyclophosphamide plus etoposide and busulfan (CVB) as the conditioning regimen in autologous stem cell transplantation for multiple myeloma

Gu Jingli, Li Juan, Liu Junru, Zou Waiyi, Huang Beihui, Zheng Dong, Wang Hehua

The First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: Li Juan, Email: 13719209240@163.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy, response and survival between high-dose melphalan (HDM) and cyclophosphamide + etoposide + busulfan (CVB) as the conditioning regimen in autologous stem cell transplantation (ASCT) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). **Methods** Retrospectively enrolled 123 consecutive NDMM patients who had received PAD induction with subsequent ASCT from Jan 2011 to Aug 2017. The CVB group and HDM group had 82 and 41 patients respectively. **Results** ①No differences existed between these 2 groups in non-hematological side effects. ②Patients of CVB group had faster neutrophil and platelet engraftment time, with the median neutrophil engraftment time of 10(9-35) day vs 11(9-12) day for patients of HDM group ($z = -3.433, P = 0.001$), and with median platelet engraftment time of 11(7-55) day vs 13(10-35) day for patients of HDM group ($z = -3.506, P < 0.001$). CVB group entered neutropenia and severe thrombocytopenia more earlier than the HDM group, resulting similar neutropenia duration and severe thrombocytopenia duration between the CVB group and HDM group. However, patients of CVB group had significantly longer fever persistent time and antibiotic administration time. ③The response rate was significantly lower in patients of CVB group vs. patients of HDM group (9/46 vs 14/28, $P = 0.021$). Further, the minimal residual disease (MRD)

negative rate at 3rd month post-transplantation seemed to be lower in CVB group than that in HDM group (31.7% vs 48.8%, $P=0.065$). ④Both the univariate and multivariate analysis showed that HDM and CVB groups had similar duration to progression (TTP) ($P=0.619$) and overall survival (OS) ($P=0.295$).

Conclusion HDM conditioning regimen is superior to CVB regimen in hematological side effects, tumor burden reduction and administration convenience. However, these two regimen had similar TTP and OS in MM patients receiving ASCT.

【Key words】 Multiple myeloma; Autologous stem cell transplantation; Conditioning

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.004

多发性骨髓瘤(MM)仍然是不可治愈的浆细胞恶性肿瘤^[1],自体造血干细胞移植(ASCT)可提高MM的缓解深度,延长无进展生存(PFS)和总生存(OS)时间^[2]。无论是在传统治疗时代还是新药治疗时代,ASCT均优于持续化疗^[3-4],ASCT目前仍是适合移植的新诊断MM(NDMM)患者的首选治疗。从2002年起大剂量美法仑(HDM)^[5]是MM ASCT最广泛应用的预处理方案。不含美法仑的方案如CVB方案(环磷酰胺、依托泊苷联合白消安)^[6]在传统治疗时代也被尝试应用于NDMM的移植预处理,既往文献显示CVB预处理方案用于MM患者的ASCT,与HDM疗效相当^[7-8]。但新药时代其疗效如何?本研究比较了我中心CVB和HDM预处理方案应用于ASCT的安全性、近期及远期疗效,结果显示HDM优于CVB方案,现报道如下。

病例与方法

一、病例

回顾性分析2011年1月至2017年8月期间所有在我科接受PAD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)方案诱导序贯单次ASCT治疗的NDMM患者共123例。所有患者均符合IMWG MM诊断标准^[9]。排除标准:①难治复发患者;②因肾功能异常或年龄因素接受减量预处理的患者;③接受HDM+硼替佐米预处理的患者。123例患者中男82例,女41例,中位年龄55(33~69)岁。本研究经中山大学附属第一医院伦理委员会批准。

二、治疗方法

1. 诱导治疗:所有患者均接受4(2~8)个疗程的PAD方案诱导治疗:硼替佐米 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉推注,第1、4、8、11天;脂质体阿霉素 $40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1天;地塞米松 20 mg/d ,静脉滴注,第1~4天。

2. ASCT:除1例患者接受单纯G-CSF动员外,其余122例均接受大剂量环磷酰胺+G-CSF动员造血干细胞。分别有41例及82例患者接受了

HDM或CVB方案预处理。HDM方案:美法仑 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,-3~-2 d;CVB方案:环磷酰胺 $50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,-3~-2 d;依托泊苷 $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,-5~-4 d;白消安 0.8 mg/kg 每6 h 1次静脉滴注,-8~-6 d。所有患者在移植预处理过程中即予以阿昔洛韦、诺氟沙星、伏立康唑预防感染,使用环磷酰胺期间予以美司钠预防出血性膀胱炎,自体造血干细胞回输后每日监测血常规,出现粒细胞缺乏(粒缺)后予以G-CSF $300\text{ }\mu\text{g/d}$ 升白细胞支持治疗。

3. 维持治疗:在造血重建后,根据M蛋白的类型,患者分别接受沙利度胺/来那度胺、干扰素 α (IFN- α)、沙利度胺+IFN- α 维持治疗^[10]。共有116例(94.3%)患者接受了维持治疗,接受单纯沙利度胺、IFN- α 、沙利度胺+IFN- α 、来那度胺的患者分别为66例(53.7%)、20例(16.3%)、18例(14.6%)和12例(9.8%)。

三、造血重建、预处理不良反应及疗效评价

中性粒细胞植入定义为无使用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的第1天为中性粒植入时间;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。预处理方案的不良反应评价参照美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)。造血重建不良定义为粒细胞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。

采用2016年IMWG疗效标准^[11]评价疗效,分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGCR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。6色流式细胞仪被应用于患者骨髓MRD检测,骨髓液分为3管检测,以CD45、SSC、CD38设门,3管的抗原检测方案分别为:CD45、CD38、CD19、CD56、CD20;CD45、CD38、CD54、CD138;CD45、CD38、CD19、胞质 κ 、胞质 λ ;每管检测 $(1\sim 2)\times 10^6$ 骨髓单个核细胞,

检测敏感度为 $10^{-4} \sim 5 \times 10^{-5}$,具体检测方法参照文献[12]标准。

四、随访及相关定义

随访时间截至2019年4月30日。以FISH检出17p-、t(4;14)或t(14;16)阳性定义为高危细胞遗传学异常。移植至疾病进展(TTP)时间定义为自体干细胞回输至疾病进展、患者死亡或随访截止时间。疾病进展定义为出现以下任意1项:①与缓解时最低值相比,血M蛋白绝对增加值 ≥ 5 g/L;②尿M蛋白绝对值 ≥ 200 mg/24 h;③骨髓瘤细胞比例 $\geq 10\%$;④新发骨质破坏病灶/浆细胞瘤或原有骨质破坏病灶/浆细胞瘤增大;⑤由MM导致的新发高钙血症^[11]。总生存(OS)定义为自体干细胞回输至任何原因导致的死亡时间或随访截止时间。

五、统计学处理

应用SPSS 18.0进行统计学分析。计数资料比较采用 χ^2 检验或精确概率法,符合正态分布的计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U 检验。生存分析采用Kaplan-Meier

法,组间比较应用Log-rank检验。采用Cox模型进行多因素分析,以后退法进行统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:根据所接受的预处理方案不同,123例NDMM患者分为CVB组(82例)和HDM组(41例)。两组患者的起病中位年龄、性别、骨髓瘤分型、DS分期、血钙、血肌酐、HGB以及骨髓瘤细胞比例差异无统计学意义(表1)。CVB组和HDM组分别有5例和12例患者FISH信息不全未能判断是否存在高危细胞遗传学异常,在FISH信息齐全患者当中,CVB组和HDM组高危细胞遗传学异常患者比例差异无统计学意义(表1)。

2. 非血液学不良反应:CVB组和HDM组的非血液学不良反应比较见表2。非血液学不良反应主要为黏膜炎,其次为肝功能损害。CVB组有3例患者新发心律失常(心房纤颤),其中2例需要药物治疗,无心功能不全发生。两组患者中均未见中枢神

表1 不同预处理方案ASCT治疗NDMM患者基线临床特征比较

临床特征	CVB组(82例)	HDM组(41例)	统计量	P值
年龄[岁, M (范围)]	55(33~69)	56(35~66)	0.062	0.951
性别(例,男/女)	55/27	27/14	0.018	0.892
骨髓瘤分型[例(%)]			0.342	0.952
IgG型	48(58.5)	26(63.4)		
IgA型	17(20.7)	8(19.5)		
IgD型	2(2.4)	1(2.4)		
轻链型	15(18.3)	6(14.6)		
ISS分期[例(%)]			4.936	0.085
I期	26(31.7)	14(34.1)		
II期	33(40.2)	22(53.7)		
III期	22(26.8)	4(9.8)		
缺失	1(1.2)	1(2.4)		
DS分期[例(%)]			2.022	0.115
II期	3(3.7)	5(12.2)		
III期	79(96.3)	36(87.8)		
细胞遗传学异常[例(%)]			0.003	0.954
高危*	19/77(24.7)	7/29(24.1)		
非高危	58/77(75.3)	22/29(75.7)		
血肌酐[μ mol/L, M (范围)]	85(37~661)	92(31~403)	0.044	0.965
血钙[mmol/L, M (范围)]	2.37(1.80~4.04)	2.42(1.86~3.64)	0.918	0.359
HGB[g/L, M (范围)]	100(57~180)	96(44~154)	0.609	0.542
血LDH[U/L, M (范围)]	159(84~517)	168(58~333)	0.530	0.596
骨髓瘤细胞比例[%, M (范围)]	20.8(1.8~84.5)	24(1.0~85.0)	0.674	0.500

注:ASCT:自体造血干细胞移植;NDMM:新诊断多发性骨髓瘤;CVB:环磷酰胺+依托泊苷+白消安;HDM:大剂量美法仑;ISS:国际分期系统;DS分期:Durie-Salmon分期;*高危为FISH检测为17p-/t(4;14)/t(14;16),FISH检测位点包括1q21扩增、13q-、17p-、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)

表 2 预处理方案为 CVB 与 HDM 多发性骨髓瘤患者 ASCT 后非血液学不良反应比较(例)

NCI-CTC 不良反应	CVB 组(82 例)				HDM 组(41 例)			
	1 级	2 级	3 级	4 级	1 级	2 级	3 级	4 级
黏膜炎	18	15	5	0	9	7	1	0
CNS 毒性	0	0	0	0	0	0	0	0
心脏毒性	0	1	2	0	0	0	0	0
肝脏毒性	3	2	0	0	2	0	0	0
VOD	0	0	0	0	0	0	0	0
肾脏毒性	0	0	0	0	0	0	0	0

注:NCI-CTC 美国国立癌症研究所通用毒性标准;CNS:中枢神经系统;VOD:肝小静脉闭塞病;CVB:环磷酰胺+依托泊苷+白消安;HDM:大剂量美法仑

经系统(CNS)不良反应、肾脏不良反应以及肝小静脉闭塞病(VOD)发生。两组均未发生移植相关死亡。

3. 造血重建:造血重建分析只纳入未使用 TPO 和(或)IL-11 的 51 例患者,其中 CVB 组 23 例,HDM 组 28 例。CVB 组和 HDM 组回输 CD34⁺细胞数差异无统计学意义[(3.94±2.63)×10⁶/kg 对 (3.42±1.94)×10⁶/kg, $z = -1.13$, $P = 0.261$];两组回输物 CD34⁺细胞比例差异也无统计学意义[(1.18±0.88)% 对 (1.04±0.78)%, $z = -0.806$, $P = 0.422$]。CVB 组和 HDM 组分别有 2 例和 1 例患者发生造血重建不良。

中性粒细胞植入的比较:CVB 组和 HDM 组中位进入粒缺时间分别为干细胞回输后第 3(3~4)天和第 5(2~6)天,CVB 组进入粒缺时间显著提前($z = -4.568$, $P < 0.001$);CVB 组和 HDM 组的中性粒细胞植入时间分别为 10(9~35)d 和 11(9~12)d,CVB 组中性粒细胞植入较 HDM 组提早 1 d($z = -3.433$, $P = 0.001$)。虽然 CVB 组和 HDM 组中位粒缺持续时间未见显著差异[6(5~31)d 对 6(4~17)d, $z = -1.158$, $P = 0.247$];但 CVB 组的中位持续发热时间较 HDM 组显著延长[3(1~15)d 对 2(0~11)d, $z = -2.641$, $P = 0.008$];中位抗生素使用时间也较 HDM 组显著延长[6(3~30)d 对 5(0~20)d, $z = -2.735$, $P = 0.006$]。CVB 组发生 2 例血流感染,HDM 组未见血流感染发生。

血小板植入的比较:CVB 组和 HDM 组血小板开始低于 20×10⁹/L 的时间分别为 5(3~7)d 和 6.5(4~9)d;血小板植入时间分别为 11(7~55)d 和 13(10~35)d;CVB 组血小板开始低于 20×10⁹/L 以及血小板植入的时间均较 HDM 组显著提前($z = -5.331$, $P < 0.001$; $z = -3.506$, $P < 0.001$)。但是两组患者血小板低于 20×10⁹/L 持续时间比较尚未

见统计学差异[5(2~50)d 对 6(2~29)d, $z = -0.711$, $P = 0.477$]。

4. 移植前后疗效比较:诱导治疗后以及造血干细胞动员后,两组之间疗效的差异无统计学意义(表 3),49 例患者在预处理前获得 CR,这些患者在移植后均持续 CR。如患者在移植后 3 个月疗效评价优于移植前疗效评价,则定义患者经过移植获得疗效进步。结果显示 46 例未在移植前获得 CR 的 CVB 组患者经过移植后仅有 9 例患者获得疗效进步,而 28 例未在移植前获得 CR 的 HDM 组患者经过移植后有 14 例获得疗效进步,CVB 组患者经过移植获得疗效进步的比例显著低于 HDM 组(19.6% 对 50.0%, $P = 0.021$)。移植后 CVB 组和 HDM 组疗效的差异无统计学意义(表 3),分别有 42 例(51.2%)和 22 例(53.7%)患者获得 CR。两组移植后 3 个月 MRD 阴性率分别为 31.7% 对 48.8% ($\chi^2 = 3.403$, $P = 0.065$)。

5. 长期生存比较:CVB 组中位随访 28.0(4.0~68.2)个月,发生疾病进展 18 例,死亡 11 例;HDM 组中位随访 63.1(7.3~92.5)个月,发生疾病进展 16 例,死亡 9 例。两组中位 TTP 时间分别为未达到及 (74.6±4.4)个月,差异无统计学意义($P = 0.619$);两组中位 OS 时间分别为 (54.6±6.9)个月及未达到,差异无统计学意义($P = 0.289$)。CVB 组和 HDM 组分别有 1 例和 2 例患者新发急性淋巴细胞白血病死亡,各有 1 例分别在移植后 4 个月以及 7 个月因严重肺部感染死亡。剔除上述非骨髓瘤相关死亡,CVB 组和 HDM 组中位 OS 均未达到($P = 0.295$)。

进一步对预后进行多因素分析,纳入变量包括发病年龄、预处理方案、ISS 分期、LDH 水平、有无高危细胞遗传学异常、移植后 3 个月 MRD。预处理方案均不是影响 TTP 或 OS 的预后因素。影响 TTP 的

表3 不同预处理组NDMM患者诱导后、动员后及移植后的疗效评价[例(%)]

疗效	CVB组 (82例)	HDM组 (41例)	统计量	P值
诱导后				
IMWG疗效			1.817	0.611
CR	30(36.6)	12(29.3)		
VGPR	39(47.6)	19(46.3)		
PR	9(11.0)	8(19.5)		
SD	4(4.8)	2(4.8)		
MRD阴性	16(19.5)	10(24.4)	0.390	0.532
动员后				
IMWG疗效			2.521	0.472
CR	36(43.9)	13(31.7)		
VGPR	33(40.2)	21(51.2)		
PR	9(11.0)	6(14.6)		
SD	4(4.8)	1(2.4)		
移植后				
IMWG疗效			0.786	0.853
CR	42(51.2)	22(53.7)		
VGPR	32(39.0)	15(36.6)		
PR	4(4.9)	3(7.3)		
SD	4(4.8)	1(2.4)		
MRD阴性	26(31.7)	20(48.8)	3.403	0.065

注:NDMM:新诊断多发性骨髓瘤;CVB:环磷酰胺+依托泊苷+白消安;HDM:大剂量美法仑;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;MRD:微小残留病

独立预后因素为移植后3个月MRD阴性($HR = 0.393$, 95% CI 0.166 ~ 0.934, $P = 0.034$),影响OS的独立预后因素包括移植后3个月MRD阴性($HR = 0.077$, 95% CI 0.009 ~ 0.644, $P = 0.018$)以及LDH ≤ 240 U/L ($HR = 0.250$, 95% CI 0.065 ~ 0.957, $P = 0.043$)。

讨 论

本研究我们比较了CVB和HDM预处理方案ASCT治疗NDMM的不良反应、造血重建、缓解率及远期生存。结果显示:①非血液学不良反应方面两者无明显区别;②首次阐明CVB组虽然造血重建较HDM快,但也更早出现粒缺及显著血小板减少,最终粒缺及显著血小板减少持续时间两组间尚未显示出差别,但CVB组的发热以及相应抗生素使用时间显著延长;③首次报道了在预处理前后缓解程度进步方面,CVB组不如HDM组;而且移植后3个月CVB组的MRD阴性率低于HDM组(31.7%对48.8%, $\chi^2 = 3.403$, $P = 0.065$);④无论单因素还是

多因素分析均显示两种预处理方案并不影响接受PAD诱导序贯ASCT及维持治疗的NDMM患者的长期生存。

与以往单纯比较预处理方案造血重建时间的研究不同^[6-8],我们同时比较了患者开始进入粒缺和显著血小板减少的时间。我们的研究首次报道了CVB和HDM预处理后造血重建的动力学有显著差别,CVB组显示出快降快升的造血重建规律,这可能与CVB方案在干细胞回输前开始应用时间较早(-8 d)有关。值得一提的是,虽然CVB组和HDM组的粒缺持续时间尚未显示出差异,但CVB组患者进入粒缺时间较早,他们发热持续时间以及抗生素使用时间均显著延长,而且只有CVB组发生了严重的败血症。上述结果表明CVB预处理方案在粒缺方面的血液毒性较HDM方案严重,CVB预处理将导致抗感染所产生的医疗费用更多。

在预处理方案对NDMM患者的近期疗效评价方面,以往的研究仅仅比较移植前后的缓解程度,结果均显示CVB组和HDM组在移植前后的缓解率无差异^[6-8]。本研究也显示相同的结果。但是绝大部分患者在诱导后进行大剂量环磷酰胺动员,大剂量环磷酰胺可使部分患者疗效进步。为了消除动员对疗效进步的影响,我们比较了两种预处理方案在动员后和移植后3个月的疗效差异。结果显示HDM方案可使更多患者缓解程度加深,CVB方案预处理后的缓解深度进步并没有HDM组明显,提示在降低MM肿瘤负荷方面,CVB组不如HDM组。而且HDM组移植后3个月MRD阴性率高于CVB组($P = 0.065$),提示HDM预处理方案在诱导更深度缓解方面可能优于CVB预处理方案。

美法仑是MM患者ASCT预处理中的核心药物。1983年英国的Mcelwain及Powles^[13]首次在Lancet上报道应用大剂量美法仑(100 ~ 140 mg/m²)治疗9例MM患者,首次论证了美法仑的剂量与MM的疗效相关。2002年,Moreau等^[5]比较了200 mg/m²美法仑与TBI联合140 mg/m²美法仑治疗NDMM患者的疗效,结果显示两组疗效相当,但200 mg/m²美法仑的不良反应更少,从而确立了美法仑200 mg/m²在MM ASCT预处理中的地位^[5]。2002年以来,在美法仑200 mg/m²基础上有更多的预处理方案尝试应用于MM ASCT,其中美法仑联合白消安方案PFS优于美法仑200 mg/m²^[14]。

不含美法仑的预处理方案如本研究中的CVB方案适用于难以获取美法仑的地区,既往研究显

示 CVB 方案和 HDM 方案的疗效及不良反应无差异^[6-8]。但我们的研究显示 CVB 方案血液学不良反应和近期疗效不如 HDM 方案。与已报道文献比较,我们的研究报道的病例数最多;虽然我们的研究为回顾性,但所有患者均为 NDMM 患者,接受高度统一的 PAD 诱导治疗以及大剂量环磷酰胺+G-CSF 干细胞动员,也排除了接受减低剂量预处理或在预处理中联合使用硼替佐米等混杂因素的影响,因此本组患者更有利于比较 HDM 和 CVB 预处理之间的差异。而且本研究的随访时间长,可以较好地比较两种预处理方案对远期疗效的影响。

本研究显示 HDM 预处理方案在发热及抗生素使用持续时间方面优于 CVB 预处理方案;在缓解深度进步方面也优于 CVB 方案;而且 CVB 预处理方案需要一周时间而 HDM 预处理方案只需要 1~2 d,在应用的方便性以及干细胞回输前的住院时间上,HDM 预处理方案优于 CVB 组。综上,虽然两种预处理方案的 ASCT 对 MM 患者的 TTP 和 OS 时间无明显影响,HDM 预处理方案无论在血液学不良反应、减低 MM 肿瘤负荷还是使用方便性方面,均优于 CVB 方案。以 HDM 为基础的方案仍然应该是目前 MM 患者预处理的首选方案。

参考文献

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [2] Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group[J]. Br J Haematol, 2006, 133(4): 389-396. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06042.x.
- [3] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome [J]. N Engl J Med, 1996, 335(2):91-97. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.
- [4] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma [J]. N Engl J Med, 2017, 376(14):1311-1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.
- [5] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial [J]. Blood, 2002, 99(3):731-735. DOI: 10.1182/blood.v99.3.731.
- [6] Cogle CR, Moreb JS, Leather HL, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as conditioning for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2003, 73(3):169-175. DOI: 10.1002/ajh.10342.
- [7] Benson DM Jr, Elder PJ, Lin TS, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [J]. Leuk Res, 2007, 31(8): 1069-1075. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.09.021.
- [8] 张春阳,傅卫军,奚昊,等.美法仑、环磷酰胺、依托泊苷预处理在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的应用[J].中华血液学杂志, 2013, 34(4):313-316. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.04.014.
- [9] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12):e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [10] 李娟,蔡嘉惠,黄蓓晖,等.沙利度胺与干扰素在多发性骨髓瘤维持治疗中的临床应用[J].中华医学杂志, 2011, 91(48): 3417-3420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.48.009.
- [11] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8):e328-e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [12] Gu J, Liu J, Chen M, et al. Longitudinal Flow Cytometry Identified "Minimal Residual Disease" (MRD) Evolution Patterns for Predicting the Prognosis of Patients with Transplant-Eligible Multiple Myeloma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(12):2568-2574. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.07.040.
- [13] McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma [J]. Lancet, 1983, 2(8354): 822-824. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)90739-0.
- [14] Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2019, 6(5):e266-e275. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30023-7.

(收稿日期:2019-05-14)

(本文编辑:刘爽)