

多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后长期随访的单中心结果

隋伟薇 邹德慧 安刚 易树华 邓书会 黄文阳 王婷玉 李健
刘宏 傅明伟 吕瑞 刘薇 徐燕 李增军 赵耀中 邱录贵

【摘要】 目的 评价诱导治疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)治疗、移植后巩固维持治疗的整体方案治疗多发性骨髓瘤(MM)患者的有效性和长期随访结果。方法 回顾性分析2005年1月1日至2016年2月1日接受整体方案治疗的144例MM患者资料,总结其长期随访结果,分析移植前疗效、移植后缓解深度,以及早期移植、晚期移植、不同预后分期系统等因素对患者生存的影响。结果 144例患者中获得部分缓解(PR)以上治疗反应率为89.4%[完全缓解(CR)率64.1%]。中位随访47(6~121)个月,患者中位总体生存(OS)和无进展生存(PFS)时间分别为120.9和56.9个月;早期和晚期移植组患者的中位OS分别为120.9和50.1个月,中位PFS时间分别为60.2和16.7个月(P 值均 <0.001)。127例可进行修订的国际分期系统(R-ISS)分期患者中,I期(43例)、II期(64例)、III期(20例)患者的中位OS时间分别为120.9、88.4、35.6个月,组间差异有统计学意义($P=0.000$)。对早期和晚期移植组患者进行亚组生存分析,R-ISS III期患者中位OS时间差异有统计学意义(35.6个月对15.8个月, $P=0.031$);两组患者各期中位PFS时间差异均有统计学意义(I期:72.1个月对18.9个月;II期:53.4个月对16.7个月;III期:28.5对5.9个月, P 值分别为0.000、0.012、0.001)。多因素分析结果显示R-ISS III期是影响患者OS的危险因素($HR=8.486,95\%CI 2.549\sim 28.255,P=0.003$),移植后未获得CR是影响患者PFS的危险因素($HR=2.412,95\%CI 1.364\sim 4.266,P=0.002$)。结论 以新药为基础的化疗联合ASCT的整体治疗方案对适合移植的MM患者是有效的,可进一步提高缓解率和缓解深度,延长患者的PFS和OS时间。早期较晚期移植可明显延长患者的OS和PFS时间。R-ISS分期和移植前疗效是影响患者生存的预后因素。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 造血干细胞移植; 预后

基金项目: 科技部卫生行业公益性研究重大专项(201002024); 卫生部卫生公益性行业科研专项(201202017); 卫生部部属(管)医院临床学科重点项目(2010-2012); 国家自然科学基金(81360353); 天津市科技计划(12ZCDZSY17600)

Long-term follow-up of multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center results Sui Weiwei, Zou Dehui, An Gang, Yi Shuhua, Deng Shuhui, Huang Wenyang, Wang Tingyu, Li Jian, Liu Hong, Fu Mingwei, Lyu Rui, Liu Wei, Xu Yan, Li Zengjun, Zhao Yaozhong, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and long-term outcome of a combined protocol for multiple myeloma (MM), including induction therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) and consolidation and maintenance therapy. **Methods** Clinical records of 144 patients with MM from January 1, 2005 to February 1, 2016 were retrospectively analyzed. **Results** The overall response rate (ORR) after ASCT was 100.0%, in which the complete remission (CR) was 64.1% and the best treatment response rate of superior to PR was 89.4%. During a median follow-up of 47 months, patients with an overall survival (OS) and progression free survival (PFS) was 120.9 and 56.9 months respectively. 5y-OS (73.7 \pm 4.7)%, 7y-OS (60.5 \pm 6.3)%; 3y-PFS (69.2 \pm 4.2)%, 5y-PFS (47.8 \pm 5.3)%. The median OS

and PFS between the first line transplantation group and salvage transplantation group were 120.9 months vs 50.1 months and 60.2 months vs 16.7 months (all $P=0.000$). In 127 patients with R-ISS staging, the median survival of I, II, III stage was 120.9 months ($n=43$), 88.4 months ($n=64$), 35.6 months ($n=20$), respectively ($P=0.000$). For subgroup analysis of survival in early and late ASCT, the median OS of patients with R-ISS stage III (35.6 months vs 15.8 months, $P=0.031$) and the median PFS of two groups (phase I: 72.1 months vs 18.9 months, $P=0.000$; II: 53.4 months vs 16.7 months, $P=0.012$; III: 28.5 months vs 5.9 months, $P=0.001$) were different. Multivariate analysis showed that only R-ISS and the degree of remission before transplantation had impact on OS ($HR=8.486$, 95% CI 2.549–28.255, $P=0.003$) and PFS ($HR=2.412$, 95% CI 1.364–4.266, $P=0.002$), respectively. **Conclusion** The combined protocol containing ASCT is effective for MM patients, improving remission rate and remission depth, prolonging PFS and OS. First line transplantation could significantly prolong the OS and PFS as compared with salvage transplantation. R-ISS and pre-transplantation remission depth are prognostic factors for survival.

【Key words】 Multiple myeloma; Hematopoietic stem cell transplantation; Prognosis

Fund program: Ministry of Science and Technology Major Research of Health Industry Public Welfare (201002024); Ministry of Health Special Research of Public Welfare Industry (201202017); Department of Health Hospital Clinical Program (2010-2012); National Natural Science Foundation of China(81360353); Science and Technology Infrastructure Program of Tianjin(12ZCDZSY17600)

诱导化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)显著改善了初诊多发性骨髓瘤(MM)患者的无进展生存(PFS)和总体生存(OS)。这是目前适合移植、年龄小于65岁的MM患者的标准治疗方案。近20年由于各种新药广泛应用于临床,不管是否接受移植,MM患者的预后均得以改善。而中国患者接受含有ASCT的一线整体治疗的远期临床疗效却鲜有报道。在本文中我们回顾性分析了我中心接受整体治疗方案的144例MM患者的临床资料,以评价其有效性及远期疗效。

病例与方法

1. 病例:以2005年1月至2016年2月完成整体治疗方案(以新药为基础诱导治疗,联合ASCT治疗,移植后给予新药维持/巩固治疗)的144例适合移植的初诊MM患者为研究对象。诊断符合2014国际骨髓瘤工作组(IMWG)诊断标准^[1],分期采用Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)^[2]和2015修订的国际分期系统(R-ISS)^[3]。风险分层目前没有最佳方式,我们结合R-ISS、髓外侵犯和原发浆细胞白血病作为本研究的预后分层标准^[4]。我院自2005年起开展免疫固定电泳检测;2007年采用间期荧光免疫杂交(iFISH)技术检测IgH重排、p53缺失和13q14缺失;2008年后采用CD138磁珠分选/富集的浆细胞iFISH检测IgH重排、p53缺失、13q14缺失和1q21扩增;若FISH检测IgH重排阳性,则进一步检测t(4;14)、t(11;14)、t(14;16);2015年增加了t(14;20)检测项目。

2. 诱导治疗方案:144例患者中,传统诱导组10

例,接受VAD(长春新碱+多柔比星+地塞米松)方案诱导;新药诱导组134例,其中105例接受以硼替佐米为基础的诱导治疗方案,23例接受以沙利度胺为基础的诱导治疗方案,3例接受以来那度胺为基础的诱导治疗方案,3例接受硼替佐米和来那度胺联合治疗。

3. 外周血干细胞(PBSC)的动员和采集:PBSC动员按我院常规进行。采用美国Cridian BCT公司的COBE Spectra和德国费森尤斯公司的COM.TEC两种型号血细胞分离机进行PBSC采集,-80℃冰箱冻存备用。中位采集次数1.8(1~4)次;中位采集单个核细胞(MNC)为 $9.73(5.35\sim 16.85)\times 10^8/\text{kg}$, $CD34^+$ 细胞数为 $3.78(1.16\sim 11.18)\times 10^6/\text{kg}$ 。中位回输的MNC为 $5.29(1.20\sim 14.50)\times 10^8/\text{kg}$, $CD34^+$ 细胞数为 $2.30(0.85\sim 8.36)\times 10^6/\text{kg}$ 。

4. 移植预处理方案:预处理方案给予HD-Mel-200/CBV方案。大剂量马法兰($200\text{ mg}/\text{m}^2$, -2 d,静脉点滴)或联合硼替佐米($1\text{ mg}/\text{m}^2$, -6、-3、+1 d,静脉推注或皮下注射);应用硼替佐米的患者联合地塞米松($10\sim 20\text{ mg}$, -6、-5、-3、-2、+1、+2 d,静脉点滴)。部分患者无法购得静脉马法兰,故给予CBV(环磷酰胺 $60\text{ mg}/\text{kg}$, -3、-2 d;白消安 $0.8\text{ mg}/\text{kg}$,每6 h 1次, -7、-6、-5 d;依托泊苷 $10\text{ mg}/\text{kg}$, -4、-3、-2 d)方案预处理。

5. 移植时机及造血重建:如果患者在一线治疗期间接受ASCT治疗,即为早期移植;如果患者在复发后接受ASCT作为挽救性治疗即为晚期移植。于移植0天回输PBSC,并记录ASCT后中性粒细胞绝对计数(ANC) $>0.5\times 10^9/\text{L}$ 和PLT $>20\times 10^9/\text{L}$ 的中位

时间。

6. 移植后维持治疗:患者移植后均给予1~2年的维持/巩固治疗,维持治疗以DT(沙利度胺联合地塞米松)方案为主,如有深静脉血栓或2级以上周围神经炎的患者选择干扰素或来那度胺维持治疗;移植1年内有条件的患者接受至少2次BD(硼替佐米联合地塞米松)方案巩固治疗。

7. 疗效评估:疗效评估参照IMWG制订的MM疗效标准^[2],分为完全缓解(CR)、很好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和病情进展(PD),深度缓解包括VGPR、接近完全缓解和CR。对患者移植前、后及长期随访期间进行疗效评价。观察患者周围神经炎、深静脉血栓、腹痛腹泻或肠梗阻发生率和严重程度以及病毒感染发生率等药物不良反应。

8. 随访:通过病例查询和电话随访方式进行随访。随访截止时间为2016年7月7日,所有患者均随访至移植后6个月以上。OS时间定义为自诊断之日至患者死亡或随访结束,PFS时间定义为自诊断之日至复发或死亡或随访结束。

9. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。组间率的比较采用 χ^2 检验;预后影响因素的单因素分析采用Kaplan-Meier法;多因素生存分析应用Cox回归模型。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征:144例患者中,男95例,女49例,中位年龄50(28~65)岁。M蛋白类型:IgG 44例,IgA 68例,IgM 1例,IgD 8例,寡分泌4例,Kappa 5例,Lambda 12例,Missing 2例。ISS分期I、II、III期分别为50、39、50例;R-ISS分期I、II、III期分别为43、64、20例;D-S分期I、II、III期分别为1、11、132例。骨髓外病灶者12例。早期移植者133例,晚期移植者11例。其中135例进行了染色体核型检测,128例进行了分子细胞遗传学检测(均为新药诱导组)(表1)。

2. 患者治疗反应:①移植前:新药诱导组(134例)深度缓解率较传统化疗组(10例)高(76.1%对50.0%, $\chi^2=3.942$, $P=0.047$)。②移植后:144例完成ASCT的患者中2例植入前因严重并发症死亡,剩余142例患者均植入成功,移植后总反应率为100.0%,且均获得PR及以上疗效,结果显示移植前后新药诱导组(76.1%对90.2%, $\chi^2=5.661$, $P=0.017$)、传统化

疗组(50.0%对80.0%, $\chi^2=19.780$, $P=0.000$)的深度缓解率差异有统计学意义,但移植后两组的深度缓解率差异无统计学意义(90.2%对80.0%, $\chi^2=1.014$, $P=0.314$),即使传统诱导化疗组,也可通过ASCT获得较高比例深度缓解。③根据移植时间进行的疗效亚组分析和整体患者的移植前后疗效分析结果见表2。

表1 受检患者细胞遗传学特征

FISH ^a	例数(%)	染色体核型检测 ^b	例数(%)
IgH重排	51(39.8)	正常核型	119(88.1)
del(17p)	12(9.4)	复杂核型	11(8.1)
1q2扩增	34(26.6)	亚二倍体核型	5(3.7)
del(13q)	37(28.9)	超二倍体核型	5(3.7)
t(11;14)	12(9.4)	其他异常核型	4(3.0)
t(4;14)	3(2.3)		
t(14;16)	15(11.7)		
t(14;20)	0		

注:^a检测例数为128例;^b检测例数为135例

表2 早晚期移植患者移植前后疗效比较[例(%)]

治疗反应	早期移植组 (133例)	晚期移植组 (11例)	χ^2 值	P值
移植前				
总反应	133(100.0)	8(72.7)	31.214	0.000
疾病稳定	0	3(27.3)		
部分缓解	29(21.8)	5(45.5)		
>部分缓解	104(78.2)	3(27.3)	29.753	0.000
完全缓解	51(38.3)	1(9.1)		
VGPR+nCR	53(39.8)	2(18.2)		
移植后 ^a				
总反应	132(100.0)	10(100.0)		
疾病稳定	0	0		
部分缓解	10(7.6)	5(50.0)		
>部分缓解	122(92.4)	5(50.0)	42.836	0.000
完全缓解	88(66.7)	3(30.0)		
VGPR+nCR	34(25.8)	2(20.0)		

注:VGPR:很好的部分缓解;nCR:接近完全缓解;^a有2例患者未植活,早期移植组为132例,晚期移植组为10例

3. 造血干细胞植入:2例患者于移植期间死亡,余142例患者均获得造血干细胞植入,ASCT后ANC $>0.5\times 10^9/L$ 和PLT $>20\times 10^9/L$ 的中位时间分别为11(10~14)d和13(10~44)d。

4. 长期生存分析:所有患者中位随访47(6~121)个月,62例患者复发,35例患者死亡。患者中位OS和PFS时间分别为120.9和56.9个月。5年OS率为(73.7 \pm 4.7)%,7年OS率为(60.5 \pm 6.3)%;2年

PFS 率为(80.2±3.4)%, 3年PFS 率为(69.2±4.2)%, 5年PFS 率为(47.8±5.3)%(图1)。

①根据移植时机进行分组生存分析:早、晚期移植组患者的中位OS时间分别为120.9、50.1个月,中位PFS时间分别为60.2、16.7个月(*P*值均<0.001)(图2)。

②根据R-ISS分期进行分层生存分析:127例可进行R-ISS分期患者中,I期(43例)、II期(64例)、III期(20例)患者的中位OS时间分别为120.9、88.4、35.6个月,组间差异有统计学意义(*P*=0.000);中位PFS时间分别为72.1、51.8、28.5个月,I、III期间差异有统计学意义(*P*=0.004),而I、II期以及II、III期间差异无统计学意义(*P*值分别为0.090和0.245)。对早期和晚期移植组患者进行亚组生存分析,R-ISS III期患者中位OS时间差异有统计学意义(35.6个月对15.8个月,*P*=0.031);两组患者各期中位PFS时间差异均有统计学意义(I期:72.1个月对18.9个月;II期:53.4个月对16.7个月;III期:28.5个

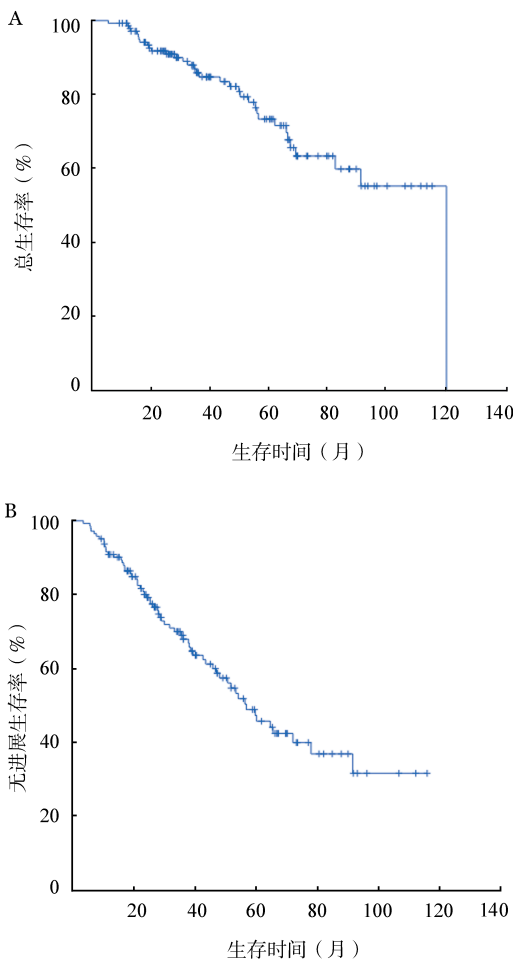


图1 144例多发性骨髓瘤患者的总生存(A)和疾病无进展生存(B)曲线

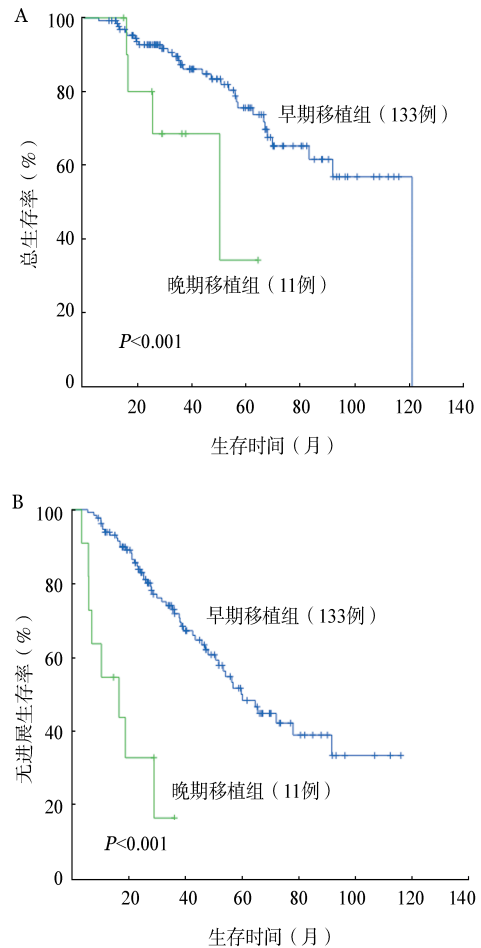


图2 早晚期移植对多发性骨髓瘤患者总生存(A)和疾病无进展生存(B)的影响

月对5.9个月,*P*值分别为0.000、0.012、0.001)。

③根据移植前后疗效进行分组生存分析:早期移植组中,移植后CR组患者的中位PFS时间较未获CR组明显延长(65.6个月对48.1个月,*P*=0.039),但中位OS时间差异无统计学意义(120.9个月对83.0个月,*P*=0.399)。

④根据诱导治疗方案进行分组生存分析:接受任何一种新药为基础的化疗均比传统化疗方案明显延长OS(*P*=0.001)和PFS(*P*=0.004);以硼替佐米或沙利度胺为基础的治疗方案组患者的OS时间差异无统计学意义(未达到对120.9个月,*P*=0.279),但后者的中位PFS时间较前者延长,差异有统计学意义(未达到对54.2个月,*P*=0.017)。

⑤影响生存的多因素分析:目前已知对预后不良影响的因素包括:DS分期、ISS分期、细胞遗传学异常(17p缺失、1q21扩增、RB-1、IgH/CCND1、IgH/FGFR3、IgH/MAF、复杂核型、亚二倍体、超二倍

体)、髓外侵犯、移植前缓解深度及其他异常。

多因素分析结果显示R-ISS III期是影响患者OS时间的危险因素($HR=8.486$, $95\% CI$ 2.549~28.255, $P=0.003$),移植后未获得CR是影响患者PFS时间的危险因素($HR=2.412$, $95\% CI$ 1.364~4.266, $P=0.002$)。

5. 治疗相关不良反应:142例ASCT患者获得造血重建。2例死亡(1例为一线移植期间心衰死亡;1例为复发挽救患者,移植前接受过放化疗,移植期间因严重感染死亡),总体移植相关死亡率为1.4%。主要不良反应包括:外周神经病变(PN)60例(42.3%)。发生III~IV级严重感染者6例(出现于诱导治疗和ASCT期间各3例),无感染相关死亡。深静脉血栓(DVT)5例(3.5%)。移植期间发生口腔黏膜溃疡或糜烂126例(88.7%),腹泻119例(83.8%),重度肝功能损害13例(9.2%),带状疱疹病毒感染15例(10.6%),造血重建和对症治疗后移植期间发生的不良反应可完全恢复。无患者发生肺损伤。

讨 论

在过去二十年中适合移植的MM患者的整体治疗取得了重大进展,对于有治疗指征且适合移植的患者,采用新药为基础的治疗,联合造血干细胞移植,<60岁以下患者10年OS率约为30%^[5]。

诱导治疗中联合沙利度胺或硼替佐米可以明显提高MM患者的缓解率和缓解深度,进而提高其PFS和OS率。目前标准的诱导治疗为含有沙利度胺或硼替佐米的三药联合方案,四药或以上联合诱导方案因不良反应并不能提高疗效^[6]。研究发现能获得VGPR及以上疗效预示着可长期控制疾病稳定,进而转化为生存获益,显著延长患者的生存时间^[7]。我中心设计的诱导方案为含有硼替佐米、沙利度胺的两药、三药或四药以上联合化疗, $\geq PR$ 、nCR和CR率分别为97.81%、27.7%和37.2%。较同期接受常规化疗的患者疗效明显提高,且增加缓解深度。目前有比较三药方案的III期前瞻性临床试验,结果显示VTD方案作为移植前的诱导方案优于VCD方案,可以明显提高初诊适合移植的MM患者的总体反应率(92.3%对83.4%)和深度缓解率($\geq VGPR$ 率66.3%对56.2%)^[8]。我们比较了不同新药为基础的诱导方案患者对预后的影响,发现不同组间PFS和OS差异无统计学意义,可能原因包括样本量偏少、诱导治疗期间接受方案种类偏多、诱导疗

程数量不统一等。但同时也发现以沙利度胺为基础的诱导方案可使不伴有髓外侵犯的初诊患者获得中位120.9个月的长期生存,极大降低了医疗费用,减轻患者经济负担。

对于ASCT时机的选择始终存在争议,患者早期接受移植是合理的治疗,还是延迟移植更有利于患者,目前尚无前瞻、随机的临床试验提供较高级别的循证医学证据。Attal等^[9]通过研究发现早期移植可以提高患者的深度缓解率,CR率为58%,而晚期移植组CR率为46%;与晚期与之比较,早期移植组还可以提高患者的3年PFS率(48%对61%);但3年OS率在两组中的差异未见统计学意义^[9]。我们的研究结果显示早期移植组患者的中位OS和PFS均显著优于晚期移植组。本研究中患者中位PFS时间为56.9个月,2年PFS率为(80.2 \pm 3.4)%。优于Palumbo等^[10]报道的38个月和Gay等^[11]报道的72%。这两个临床试验在诱导和维持治疗中均未应用硼替佐米是导致疗效较我们报道的结果略差的主要原因,同时需要更长时间随访以确定在OS方面是否存在差异。

移植后未达到CR的患者有必要行巩固治疗,对于极高危患者硼替佐米或来那度胺的维持治疗是获得长期疾病控制和OS改善的合理选择^[12]。在我们的研究中对于移植后有条件者均进行含有硼替佐米的巩固治疗,主要为了明确风险分层后哪组患者能从巩固治疗中获益,但因为是非随机临床试验,导致样本量不足,暂时未见差异有统计学意义。我中心采用DT方案维持治疗可以进一步降低移植后患者的残留肿瘤负荷,延长缓解时间,长期控制疾病^[13]。

多因素分析发现仅R-ISS分期对患者OS有影响,R-ISS分期III期的高危患者中位OS和PFS分别为35.6和28.5个月,预后差,生存时间和缓解时间较中低危组明显缩短。虽然早期移植较晚期移植在一定程度上改善高危组患者的生存,但本研究方案尚无法有效改善或克服不良预后因素对生存的影响。对于高危患者给予硼替佐米或来那度胺维持治疗、双次ASCT治疗、异基因造血干细胞序贯移植等治疗,是获得长期疾病控制和OS改善的合理选择。将新药(新一代蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂、组蛋白酶去乙酰化、靶向单克隆抗体、免疫治疗等)合理应用于MM整体治疗的不同阶段应该可以改善结局和利于疾病长期控制^[12]。

虽然超过半数的患者出现了不同程度的移植

相关并发症,主要为粒细胞缺少、血小板减少、发热、口腔溃疡或糜烂、腹泻以及肝功能损害,但经过相应抗感染治疗、加强护理、对症输注血小板和保肝治疗后都能得到控制并恢复。由此可见,诱导治疗联合ASCT治疗、移植后巩固维持治疗的整体方案治疗MM疗效确切,安全性较好。

综上,以新药为基础的诱导化疗联合ASCT的整体治疗方案对适合移植的MM患者是有效的,可进一步提高缓解率和缓解深度,延长患者的PFS和OS时间,使总体中位OS长达120.9个月。一线移植较挽救移植可明显延长患者的OS和PFS。R-ISS和移植前疗效是影响患者生存的预后因素。根据国情,以沙利度胺为基础的治疗更容易被大部分中国患者接受,以沙利度胺为基础的整体治疗可使不伴有髓外侵犯的患者获得长期生存。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23(1): 3-9. DOI: 10.1038/leu.2008.291.
- [3] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [4] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(1): 78-88. DOI: 10.1002/ajh.22237.
- [5] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2521-2526. DOI: 10.1182/blood-2007-08-104984.
- [6] McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 496-503. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.496.
- [7] Harousseau JL, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. Achievement of at least very good partial response is a simple and robust prognostic factor in patients with multiple myeloma treated with high-dose therapy: long-term analysis of the IFM 99-02 and 99-04 Trials[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(34): 5720-5726. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1060.
- [8] Moreau P, Hulin C, Macro M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial[J]. *Blood*, 2016, 127(21): 2569-2574. DOI: 10.1182/blood-2016-01-693580.
- [9] 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.
- [10] Palumbo A, Bringhen S, Bruno B, et al. Melphalan 200 mg/m² versus melphalan 100 mg/m² in newly diagnosed myeloma patients: a prospective, multicenter phase 3 study[J]. *Blood*, 2010, 115(10): 1873-1879. DOI: 10.1182/blood-2009-09-241737.
- [11] Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1617-1629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7.
- [12] Lehnert N, Hayden PJ, Goldschmidt H, et al. Management of high-risk Myeloma: an evidence-based review of treatment strategies[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(8): 753-765. DOI: 10.1080/17474086.2016.1204908.
- [13] 邹德慧, 隋伟薇, 易树华, 等. 一线自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤疗效及预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(4): 299-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.04.011.

(收稿日期:2016-12-07)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,本刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部