

含硼替佐米方案诱导序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤——单中心 200 例长期随访结果

吴琼 刘俊茹 黄蓓晖 邹外一 谷景立 陈美兰 邝丽芬 郑冬 许多荣
周振海 王荷花 苏畅 童秀珍 李娟

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 评价含硼替佐米方案诱导-自体造血干细胞移植(ASCT)-维持治疗的整体策略治疗多发性骨髓瘤(MM)的疗效和安全性。方法 回顾性和前瞻性分析2006年12月1日至2018年4月30日接受含硼替佐米方案诱导-ASCT-维持治疗的整体策略的200例MM患者,分析不同阶段的近期疗效以及长生存,动态分析不同阶段影响疾病进展时间(TTP)和总生存(OS)的危险因素,总结移植后TTP \geq 6年患者的临床特征。结果 诱导、移植和维持治疗后的完全缓解(CR)率和 \geq 非常好的部分缓解(VGPR)率分别为31.0%和75.5%、51.8%和87.7%、73.6%和93.4%,诱导4个疗程和 \geq 5个疗程疗效差异无统计学意义。流式细胞术检测微小残留病(MRD)阴性率在诱导后、移植后3个月分别为17.6%和38.2%,随着维持治疗的进行,MRD转阴率逐渐增加。大剂量环磷酰胺+G-CSF动员成功率为95.5%,移植相关死亡率为0。该组患者中位TTP 75.3个月,中位OS 99.5个月,诱导后达CR和MRD阴性患者TTP明显延长,三药诱导和早期移植患者的TTP和OS均明显延长。初诊时LDH \geq 240 U/L、高危FISH、ISS分期和HBsAg是影响TTP的危险因素,移植后和维持后只有MRD和高危FISH是影响患者TTP的危险因素。移植后TTP \geq 6年患者具有以下临床特点:M蛋白类型为轻链型,ISS分期为I期,起病时HGB和PLT正常、LDH不高,HBsAg阴性,无17p-,对治疗反应好且能维持。结论 含硼替佐米诱导-ASCT-维持治疗的整体治疗策略可以明显提高MM患者近期疗效和长生存,不同阶段影响TTP的预后因素是动态变化的,对治疗的反应尤其MRD水平的缓解在预后因素中扮演了更重要的角色。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 硼替佐米; 微小残留病

基金项目:广东省自然科学基金(2016A030313197);中山大学5010临床研究项目(2017005)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.002

Bortezomib- based induction chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation and maintenance in 200 patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from single center

Wu Qiong, Liu Junru, Huang Beihui, Zou Waiyi, Gu Jingli, Chen Meilan, Kuang Lifen, Zheng Dong, Xu Duorong, Zhou Zhenhai, Wang Hehua, Su Chang, Tong Xiuzhen, Li Juan

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

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

【Abstract】 Objective To study the efficacy, safety and long-term outcomes of integrated strategy of bortezomib-based induction regimens followed by autologous hematopoietic stem cell (ASCT) and maintenance therapy in Chinese multiple myeloma (MM) patients. **Methods** 200 MM patients receiving integrated strategy of bortezomib--based induction regimens followed by ASCT and maintenance therapy were retrospectively and prospectively analyzed from December 1, 2006 to April 30, 2018. **Results** The complete remission rates (CR) and better than very good partial remission rates (VGPR) after induction therapy, transplantation and maintenance therapy were respectively 31% and 75.5%, 51.8% and 87.7%,

73.6% and 93.4% . There was no difference between 4 cycles and more than 5 cycles induction chemotherapy. The negative rate of MRD detection by flow cytometry was 17.6% and 38.2% respectively after induction and 3 months after transplantation. The negative rate of MRD gradually increased during the maintenance therapy. The success rate of high dose CTX combined with G-CSF mobilization was 95.5% and transplantation related mortality (TRM) was zero. The median time to progress (TTP) was 75.3 months and the median overall survival (OS) was 99.5 months. TTP of patients obtaining CR and negative MRD after induction were longer than those of no CR and positive MRD. TTP and OS of patients receiving triple-drug induction and ASCT in early stage were longer than those of double-drug induction and ASCT in late stage. LDH \geq 240 U/L, high risk cytogenetics, ISS II+III stage and HBsAg positive were prognostic factors at diagnosis. However, only MRD and high risk cytogenetics were independent prognostic factors after transplantation and maintenance therapy. The clinical characteristics of patients of TTP \geq 6 years were listed below: light-chain type M protein, ISS I stage, normal level of hemoglobin and platelet, normal LDH, HBsAg negative, chromosome 17p- negative, good response and sustained good response. **Conclusions** Integrated strategy of bortezomib-based induction regimens followed by ASCT and maintenance therapy can significantly improve the short-term and long-term efficacy. The prognostic factors of TTP in different disease stages were different. Response to treatment, especially MRD, played a more important role in prognostic factors.

【Key words】 Multiple myeloma; Autologous stem cell transplantation; Bortezomib; Minimal residual disease

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.06.002

近十几年多发性骨髓瘤(MM)的疗效和生存期有了很大进步,即使在新药年代,自体造血干细胞移植(ASCT)的地位仍然不可替代,新药序贯ASCT是目前年龄 \leq 65岁MM患者的一线治疗选择^[1-3]。但新药序贯ASCT在中国MM患者中的疗效和生存状况如何,影响疗效和生存的因素有哪些,哪些患者可以从该方法中最能获益等问题目前尚无相关的大宗报道。随着新药序贯移植以及微小残留病(MRD)检测在MM中的应用^[4],影响MM患者预后的高危因素是否有变化目前尚无定论。本中心自2006年开始应用含硼替佐米方案诱导-ASCT-维持治疗的整体策略治疗200例MM患者,现将结果报道如下。

病例与方法

一、病例资料和研究方法

回顾性研究(2006年12月1日至2010年12月31日止)+前瞻性临床研究(2011年1月1日起),应用含硼替佐米的诱导化疗序贯ASCT后续维持治疗200例MM患者,所有患者均符合《血液病诊断及疗效标准》^[5](2014年前诊断)和IMWG 2014诊断标准^[6](2014年后诊断)。其中新诊断179例,复发/难治21例,男性130例(64.7%),女性70例(34.8%),中位年龄53(27~69)岁。

二、治疗方案

1. 诱导治疗:所有患者均采用含硼替佐米的方

案作为诱导治疗,诱导治疗的具体用药见我科2014年发表文章^[7]。中位诱导4(1~10)个疗程。65例(32.5%)应用VD方案,135例(67.5%)应用PAD方案,9例(4.5%)因VD/PAD疗效不佳改为VDDT四药联合。

2. 造血干细胞动员和采集:178例患者采用大剂量环磷酰胺(CTX)+G-CSF方案进行外周血干细胞动员,其中应用长效G-CSF者33例。CTX 3.0 g/m²,第1天,G-CSF 300 μ g/d,第2天起,一直应用到干细胞采集。如第1次动员失败,第2次动员将CTX加量至5 g/m²。应用长效G-CSF的患者,在CTX结束后24 h应用1剂长效G-CSF 6 mg。观察血象下降至粒细胞缺乏,待白细胞计数上升至 $>2.0 \times 10^9$ /L行外周血造血干细胞采集,应用德国费森尤斯公司的血细胞分离机分离外周血单个核细胞(MNC),最终能够采集的细胞数量要求MNC $>2.0 \times 10^8$ /kg和CD34⁺细胞 $>2.0 \times 10^6$ /kg。1例患者应用G-CSF单药(300 μ g/d,第1~5天)动员外周血干细胞。21例患者采用G-CSF(300 μ g/d,第1~5天)单药动员后采集骨髓。

3. 预处理方案:102例(51.0%)患者接受美法仑(Mel)200 mg/m²预处理,9例患者因肾功能不全采用了减量Mel方案,Mel 140 mg/m² 6例,Mel 100 mg/m² 3例;硼替佐米联合Mel 5例(2.5%)(硼替佐米 1.0 mg/m², -6、-3、1、4 d, Mel 200 mg/m²)。接受CVB方案84例(42.0%)(白消安 0.8 mg/kg,

静脉滴注,每6 h 1次,-8、-7、-6 d;足叶乙甙 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,-5、-4 d;CTX $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,静脉滴注,-3、-2 d)。

4. 维持治疗:移植后血象恢复即开始给予维持治疗。维持治疗方案参见文献[8]。不能耐受或因不良反应不能应用沙利度胺和干扰素的患者改为来那度胺 10 mg/d 维持。

三、疗效评价

采用IMWG 2006疗效标准^[9]评价疗效,分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。在诱导化疗结束后,ASCT后第1年每3个月1次、1年以后每半年1次进行上述疗效评价,同时应用流式细胞术进行骨髓MRD检测,流式细胞术MRD的抗体标志为CD38/CD45/CD19/CD20/CD56/CD54/CD138/cκ/cλ。检测细胞数 1×10^6 个,以检测出 ≥ 20 个异常表型的浆细胞为阳性,检测的敏感度为 $10^{-4} \sim 10^{-5}$ 。

四、随访

所有患者均随访至2018年4月30日,中位随访时间42.0(6.6~144.5)个月。采用电话的方式进行随访。

五、统计学处理

采用SPSS 13.0统计软件进行分析。计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的计量资料采用秩和检验。总生存(OS)期指患者从接受含硼替佐米的诱导方案治疗直至各种原因导致死亡的时间,早期移植和晚期移植患者进行OS比较时,均采用从诊断到各种原因导致死亡的时间。疾病进展时间(TTP)指从接受治疗直至疾病客观进展的时间。生存分析采用Kaplan-Meier法,采用Cox回归进行影响生存的单因素和多因素分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、一般资料

200例MM患者的一般资料见表1。

二、疗效评估

诱导化疗总反应率(ORR, CR+VGPR+PR)为93.0%,其中CR率为31.0%, \geq VGPR率为75.5%。疗效在移植后和维持后得到进一步提高,移植后CR率和 \geq VGPR率均明显高于诱导后,维持后CR率和 \geq VGPR率明显高于移植后,差异均具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

对20例接受 ≥ 5 个疗程诱导化疗的MM患者进

表1 200例多发性骨髓瘤患者的一般资料

项目	例数	百分数(%)
性别		
男	130	64.7
女	70	34.8
M蛋白类型		
IgG	108	54.0
IgA	40	20.0
IgD	5	2.5
轻链	47	23.5
ISS分期		
I	61	30.5
II	82	41.0
III	54	27.0
未能评估	3	1.5
DS分期		
II	13	6.5
III	186	93.0
未能评估	1	0.5
HGB		
> 100 g/L	92	46.0
$\leq 100 \text{ g/L}$	108	54.0
肾功能		
A	140	70.0
B	60	30.0
PLT		
> $100 \times 10^9/\text{L}$	188	94.5
$\leq 100 \times 10^9/\text{L}$	11	5.5
LDH $\geq 240 \text{ U/L}$	31	16.1
血钙 $\geq 2.8 \text{ mmol/L}$	20	10.2
淀粉样变	12	6.5
髓外浸润	56	29.8
细胞遗传学		
13q-	42/139	30.2
1q21扩增	44/112	39.3
t(11;14)	12/116	10.3
t(4;14)	21/115	18.3
t(14;16)	3/115	2.6
17p-	15/149	10.1

行分析,4个疗程后疗效评估有12例达PR,8例达VGPR。继续增加相同方案化疗疗程数,结果显示仅有3例(15%)疗效得到进步,1例从VGPR进步到CR,2例从PR进步到VGPR,17例(85%)仍维持原疗效。4个疗程和 ≥ 5 个疗程疗效相比差异无统计学意义($P = 0.748$)。

1. 两药和三药诱导疗效比较:对VD两药诱导和PAD三药诱导疗效进行分析,三药诱导的VGPR率、 \geq VGPR以及ORR率均较两药诱导明显升高(表3)。

表2 200例多发性骨髓瘤患者治疗不同阶段疗效分析[例数(%)]

治疗阶段	例数	完全缓解	非常好的部分缓解	≥非常好的部分缓解	部分缓解	总反率
诱导后	200	62(31.0)	89(44.5)	151(75.5)	35(17.5)	186(93.0)
移植后	195	101(51.8 ^a)	70(35.9)	171(87.7 ^a)	17(8.7)	1878(96.4)
维持后	182	134(73.6 ^{ab})	36(19.8)	170(93.4 ^{ab})	7(3.8)	177(97.3)

注:与诱导后相比,^a*P*<0.05;与移植后相比,^b*P*<0.05

表3 两药和三药诱导后疗效比较[例数(%)]

治疗方案	例数	完全缓解	非常好的部分缓解	≥非常好的部分缓解	部分缓解	总反率
VD	65	18(27.7)	21(32.3)	39(60.0)	15(23.1)	54(83.1)
PAD	135	43(31.9)	66(48.9)	109(80.7)	18(13.3)	127(94.1)
<i>P</i> 值		0.550	0.027	0.002	0.082	0.013

注:VD:硼替佐米+地塞米松;PAD:硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松

2. 诱导后流式细胞术MRD评估:应用多参数流式细胞术对达CR的患者进行骨髓MRD评估,结果显示诱导治疗后有33例(17.6%)患者获MRD阴性,MRD转阴率在移植后3个月得到明显提高,达38.2%,与诱导治疗后MRD阴性率相比差异有统计学意义(*P*=0.000)。随着维持治疗的进行,MRD转阴率得到进一步提高,移植后1年达60.6%,与移植后3个月相比差异有统计学意义(*P*=0.011)。

三、造血干细胞的动员和采集

178例患者接受大剂量CTX联合G-CSF动员外周血造血干细胞,170例(95.5%)动员成功,大剂量CTX+长效G-CSF动员均一次成功(33/33,100%)。大剂量CTX联合短效G-CSF的患者一次动员成功率为90.3%(131/145),6例两次动员(第二次动员CTX增至5g/m²)成功,5例一次动员失败后改为骨髓移植,2例一次动员失败后改为外周血+骨髓移植,1例两次动员失败后改为外周血+骨髓移植,1例采用G-CSF单药动员外周血造血干细胞。动员采集中位MNC为5.21(1.68~14.85)×10⁸/kg,中位CD34⁺细胞为4.74(0.13~28.50)×10⁶/kg。21例患者采用G-CSF单药动员后采集骨髓,采集骨髓MNC为4.46(1.68~7.61)×10⁸/kg。

四、干细胞回输和造血重建

171例患者接受外周血造血干细胞移植,25例接受骨髓移植,4例接受外周血+骨髓移植,移植相关死亡率为0。回输中位MNC 3.705(0.6~15.76)×10⁸/kg,中位CD34⁺细胞3.11(0.24~24.1)×10⁶/kg,粒

系重建中位时间和巨核系重建中位时间均为11d。新诊断和复发/难治MM患者粒系重建的中位时间分别为10d和12d,巨核系重建中位时间分别为11d和15d,新诊断和复发/难治患者的中位粒系和巨核系重建时间相比差异均有统计学意义(*P*<0.05)。进一步分析HDMel和CVB预处理方案对造血重建以及移植后疗效影响,CVB组的粒系和巨核系的中位重建时间分别较HDMel组缩短1d和2d,但CVB组发热时间和抗生素应用时间要长于HDMel组,中位发热时间分别为4(0~16)d和1.5(0~11)d,中位抗生素应用时间为9(3~19)d和5.5(0~22)d,差异均具有统计学意义(*P*均<0.001)。不同预处理方案对移植后近期疗效无差异,两组3年的TTP和OS相比差异无统计学意义,非血液系统不良反应如黏膜炎、腹泻、心脏毒性、肝肾毒性、中枢神经系统毒性、出血性膀胱炎等相比差异均无统计学意义,两组患者均无移植相关死亡。

五、生存分析

1. 总生存分析:本组患者中位随访时间42.0(6.6~144.5)个月,中位TTP 75.3个月,中位OS 99.5个月。

2. 疗效和长生存的关系:CR患者中位TTP 88.9个月,未达到CR的患者中位TTP为49.6个月,两者相比差异具有统计学意义(*P*=0.043)。CR患者中位OS为99.5个月,未达到CR患者的中位OS为78.4个月,两者之间比较差异无统计学意义(*P*=0.098),见图1。

诱导后流式细胞术检测MRD阴性患者和阳性者的中位TTP分别为“未达到”和67.3个月(*P*=0.019),中位OS分别为“未达到”和83.8个月(*P*=0.043),相比均有统计学意义,见图2。

3. 二药和三药诱导对生存的影响:分析二药和三药诱导对患者长生存的影响,VD诱导组和PAD诱导组中位TTP分别为42.3个月和75.3个月,差异有统计学意义(*P*=0.002)。两组中位OS分别为64.0个月和未达到,差异有统计学意义(*P*=0.012)。

4. 移植时机对生存的影响:早期移植和晚期移植患者的中位TTP分别为111.8个月和27.2个月,二组相比差异有统计学意义(*P*=0.000)。中位OS分别为122.0个月和58.3个月,二组相比差异也有统计学意义(*P*=0.001)。

5. 不同阶段危险因素分析:分别对初诊时、诱导后、移植后、维持治疗后几个阶段影响TTP的危险因素进行分析,发现不同阶段的危险因素不同。

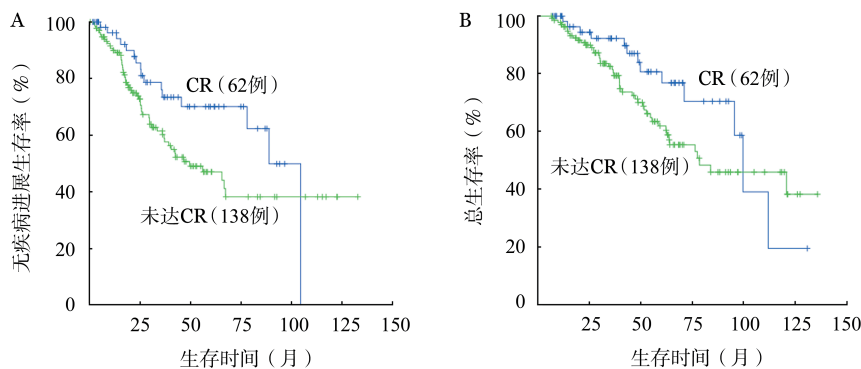


图1 诱导后是否CR对无进展生存(A)和总生存(B)的影响

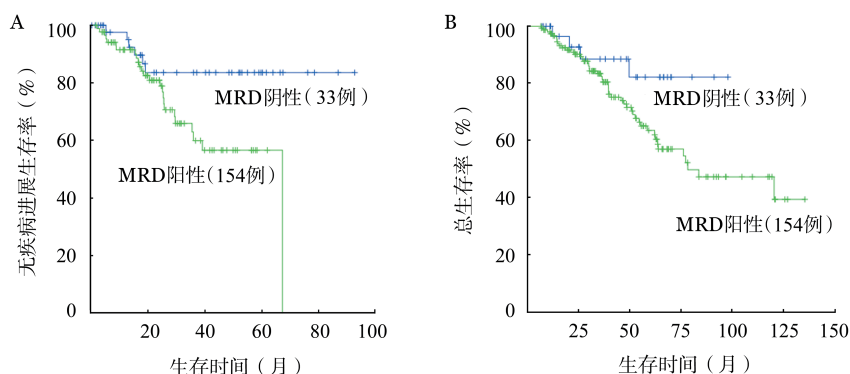


图2 诱导后微小残留病(MRD)阴性对无进展生存(A)和总生存(B)的影响

初诊时 LDH \geq 240 U/L、高危 FISH [具备 t(4; 14)、t(14; 16)、17p- 任何一项者]、ISS 分期 II + III 和 HBsAg 阳性是影响预后的危险因素,随着治疗的进行和疗效的提高,影响预后的危险因素也发生了改变。诱导后 ISS 分期、HBsAg 已经不再是危险因素,而是替换为诱导后 MRD,移植后和维持后 LDH 也不再是独立的危险因素,只有 MRD 和高危 FISH 是影响疾病的预后因素。详见表 4。

分别对初诊时、诱导后、移植后、维持治疗后几个阶段影响 OS 的危险因素进行分析,初诊时、诱导后和移植后均显示高危 FISH 是独立危险因素,随着治疗的进行和疗效的提高,危险因素也发生了改变。在维持治疗后,高危 FISH 不再是独立的危险因素,仅有维持后 MRD 是否转阴成为影响疾病的独立预后因素。

6. 移植后 TTP \geq 6 年患者的临床特征分析:移植后 TTP \geq 6 年的患者有 42 例(38.9%)、2~6 年的 36 例(33.3%)、<2 年 30 例(27.8%)。移植后 TTP \geq 6 年患者临床特点如下:M 蛋白类型为轻链型、ISS 分期为 I 期、起病时 HGB 和 PLT 正常、LDH 不高,HBsAg 阴性、无 17p-、对治疗反应好且能维持。

表 4 不同阶段影响疾病进展时间的多因素分析

因素	风险比	95% CI	P 值
初诊时			
LDH \geq 240 U/L	2.987	1.382 ~ 6.455	0.005
ISS II + III 期	1.748	1.019 ~ 2.999	0.043
HBsAg 阳性	2.283	1.034 ~ 5.041	0.041
高危 FISH	5.12	2.354 ~ 11.135	0.000
诱导后			
LDH \geq 240 U/L	4.32	1.537 ~ 12.146	0.006
高危 FISH	3.681	1.396 ~ 9.711	0.008
MRD ⁺	3.682	1.004 ~ 13.507	0.049
移植后			
高危 FISH	3.567	1.329 ~ 9.575	0.012
MRD ⁺	4.016	1.463 ~ 11.026	0.007
维持后			
高危 FISH	8.067	1.885 ~ 34.527	0.005
MRD ⁺	8.594	1.766 ~ 41.820	0.008

注:MRD:微小残留病

讨 论

我们应用含硼替佐米诱导-ASCT-维持治疗的整体策略治疗 200 例 MM 患者,从近期疗效来看,含硼替佐米的诱导方案总反应率和缓解深度均较传

统治治疗方案明显提高^[10-11],诱导治疗的CR率和 \geq VGPR率达31%和75.5%,序贯移植和维持治疗可使疗效得到进一步提高。对不同阶段流式细胞术检测MRD疗效也进行了分析,诱导后流式细胞术检测MRD阴性可达17.6%,移植后3个月MRD转阴率相比诱导后得到明显提高,随着维持治疗MRD转阴率不断提高。

从远期疗效来看,含硼替佐米诱导序贯ASCT和维持方案的中位TTP和中位OS分别长达75.3个月和99.5个月。我们的临床研究结果证实无论从近期疗效还是远期疗效,该整体治疗策略都取得一个很好的效果,与美国Mayo中心报道的结果^[12]相近。

关于移植前的诱导治疗目前指南已经推荐应用含有新药的方案,三药诱导较两药诱导可以提高诱导缓解率,从而进一步提高患者长生存^[13-14]。我们对含硼替佐米的两药(VD)和PAD(三药)诱导方案进行比较,结果发现无论近期疗效还是远期疗效,三药诱导均优于两药诱导。这也进一步证实了对于移植前的诱导治疗必须要包括含新药的三药诱导治疗。对于诱导治疗的疗程数也进行分析,对于那些在4个疗程达到PR或VGPR的患者,在此基础上再增加疗程数并不能进一步提高疗效。这证实了含硼替佐米的诱导方案在4个疗程基本达到疗效的高峰,再增加同一作用机制药物的方案并不能进一步提高疗效,徒增医疗费用。而且,最近Mayo中心的研究结果^[15]还证实4个疗程和4个疗程以上的诱导治疗对长期生存也无影响。

我们分析了影响移植患者疗效的因素,结果显示诱导后的疗效对长生存有影响,诱导后达到CR的患者中位TTP较未达CR患者TTP明显延长,OS相比差异无统计学意义。进一步分析流式细胞术检测MRD阴性对长生存的影响,诱导后获得MRD阴性者,不仅其TTP获益,OS也大于未获MRD阴性的患者。这也进一步说明,随着新药序贯移植疗效的提高,单纯传统意义的疗效可能并不能很好地反映治疗方案的获益,更深层次的疗效评估可以更好地反映疗效以及患者的预后。

随着各种新药的应用,新药取得的缓解率和缓解深度已经明显提高,甚至可以和移植取得的疗效相媲美。因此在目前新药年代,移植的地位受到挑战,选择移植的时机也在争论之中。Attl等^[16]的研究显示早期移植可以提高患者的缓解率,尤其可以提高MRD转阴率,在多因素分析中显示MRD转阴

是影响无进展生存(PFS)很强烈的预后因素,他们的结果显示早期移植组的中位PFS为50个月,而晚期移植组仅为36个月($P < 0.001$),但OS在两组中的差异目前尚未见统计学意义。之前我们的结果^[7]显示早期移植和晚期移植仅显示两组患者的PFS有差异,OS并无差异。但随着随访时间的延长,早期移植和晚期移植不仅在TTP有区别,OS也逐渐显示出差别。我们的结果表明,对于适合移植的MM患者尽可能早期进行ASCT,尤其在中国新药获取有限的情况下,更要创造条件进行早期移植。

我们应用大剂量CTX+G-CSF的方案进行外周血造血干细胞动员,动员成功率为95.5%,其中一次动员成功率达90.3%,33例应用大剂量CTX+长效G-CSF动员全部成功。另外,我们对动员后的疗效也进行了观察,20例(11.1%)患者疗效在动员后得到进步。从我们的临床观察可以看到,大剂量CTX联合G-CSF包括长效的G-CSF是MM造血干细胞动员安全有效的方法,且动员可使部分患者的疗效得到进一步提高。

在预处理方案的选择上我们比较了大剂量美法仑和CVB方案,结果显示两者从短期疗效和长期疗效均无明显差异,在非血液系统不良反应方面二者也无显著差异。在造血重建上CVB组的粒系和巨核系的中位重建时间分别较HDM缩短1d和2d,差异具有统计学意义。我们的结果显示CVB方案是一个安全有效的预处理方案选择,可作为HDM的替代方案。

我们在临床实践中发现接受新药+移植方案的MM患者预后异质性极大,有些患者TTP可长达6~10年,而近30%的患者则在移植后短期内复发,如何早期判断哪些患者可以从这种治疗模式中真正获益,哪些患者即便采取这种方案亦预后不佳,有望真正对适合移植患者进行精准分层及治疗,改善适合移植MM患者的总体预后。我们对移植后TTP超过6年的患者进行分析,发现移植后TTP \geq 6年患者具有以下临床特点:M蛋白类型为轻链型、ISS分期为I期、起病时HGB和PLT正常、LDH不高、HBsAg阴性、无17p-、对治疗反应好且能维持。具备以上临床特点的患者最能从该整体治疗中获益,我们目前也正在总结移植后TTP $<$ 2年患者的高危因素,对于具有高危因素的患者进行Tandem ASCT或者有合适供者的患者进行异基因造血干细胞移植,从而期望改善这些患者预后。或者进入更新的治疗方案,如单克隆抗体、CAR-T细胞治疗等。

在对预后因素的分析过程中我们有了新的发现,结果显示在MM的不同阶段,影响预后的危险因素并不完全相同。在目前对预后因素分析中,着重于新诊断时的高危因素^[17-18],如LDH升高、不良细胞遗传学、ISS分期等,尚无研究对治疗后的预后因素进行动态观察。我们的结果显示在治疗后MM的预后因素发生了改变,对治疗的反应尤其MRD水平的缓解在预后因素中扮演了更重要的角色,一旦在治疗后获得MRD阴性,ISS分期、LDH升高等不再是影响患者TTP的预后因素,也进一步证实了MM的预后因素并不是一成不变的,随着治疗的进行和深层次疗效的获得,可使MM患者的预后发生改变,对治疗的深层次缓解有可能会替代ISS分期、LDH等成为新的预后因素。

通过我们单中心200例MM患者的长期随访观察,含硼替佐米诱导-ASCT-维持治疗的整体治疗策略可以明显提高MM患者近期疗效和长生存,整体治疗策略应用安全,移植相关死亡率为0。诱导后达CR和MRD阴性患者TTP大于未获CR和MRD阴性者,早期移植的TTP和OS均明显长于晚期移植,三药诱导优于两药诱导。我们的结果证实含硼替佐米的诱导化疗序贯ASCT对于国人来说是适合移植的MM患者的一线选择,对于适合ASCT的患者要早期进行移植,根据特点识别高危因素以便采取精准分层从而改善这些患者的预后。

参考文献

- [1] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4):iv52-52iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
- [2] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (7):719-734. DOI: 10.1002/ajh.24402.
- [3] 李娟. 我如何治疗年轻的多发性骨髓瘤患者 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38 (6):465-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.001.
- [4] 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):e328-328e346. DOI: 10.1016/S1470-2045 (16)30206-6.
- [5] 张之南, 沈梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- [6] 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-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045 (14)70442-5.
- [7] 黄蓓晖, 李娟, 刘俊茹, 等. 以硼替佐米为基础的诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤临床分析 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53 (11): 865-872. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.11.006.
- [8] 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.
- [9] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (9):1467-1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [10] Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 1990, 33 (2):86-89.
- [11] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (24):2946-2955. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.6820.
- [12] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (5): 1122-1128. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
- [13] Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 116 (5): 679-686. DOI: 10.1182/blood-2010-02-268862.
- [14] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9758):2075-2085. DOI: 10.1016/S0140-6736 (10)61424-9.
- [15] Chakraborty R, Muchtar E, Kumar SK, et al. Impact of duration of induction therapy on survival in newly diagnosed multiple myeloma patients undergoing upfront autologous stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182 (1):71-77. DOI: 10.1111/bjh.15244.
- [16] 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.
- [17] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (15): 3412-3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- [18] 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.

(收稿日期:2018-10-27)

(本文编辑:董文革)