

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.40.016 [http://www.crter.org]
何蓉会, 刘林. 自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的新进展[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(40):7125-7131.

自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的新进展*

何蓉会, 刘林(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆市 400016)

文章亮点:

1 此问题的已知信息: 自体造血干细胞移植是治疗多发性骨髓瘤的重要手段, 随着基础研究与临床工作的深入, 该项技术不断成熟, 移植相关并发症及死亡率也明显降低。

2 文章增加的信息: 通过大量的临床研究及论著分析, 从多层次对造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤进行了阐述, 对新药的运用及移植后的巩固维持治疗作了较系统的分析, 尤其关注患者的生存预后问题。

3 临床应用的意义: 该技术有望成为根治骨髓瘤的手段。

关键词:

干细胞; 干细胞综述; 多发性骨髓瘤; 造血干细胞移植; 化疗; 预处理; 硼替佐米; 沙利度胺

主题词:

干细胞; 多发性骨髓瘤; 造血干细胞移植; 移植, 自体

摘要

背景: 自体造血干细胞移植是治疗多发性骨髓瘤的有效手段, 诱导化疗后行自体造血干细胞移植已成为多发性骨髓瘤的标准治疗方案, 多单位、多中心进行了大规模的研究报道。如何减少药物毒副作用、移植相关并发症及改善长期生存是目前关注的重点。

目的: 综述自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的新进展。

方法: 应用计算机检索 2006 年 1 月至 2012 年 11 月 PubMed、CNKI 数据库、维普数据库、万方数据库、free medicaljournals.com 网络资源关于自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的文献。英文检索词“Autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma”; 中文检索词“自体造血干细胞移植, 多发性骨髓瘤”。选中相关性强的 46 篇进行综述。

结果与结论: 大剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效优于传统化疗。但单次自体造血干细胞移植后仍有许多患者不能得到很好的缓解, 疾病最终难免复发; 异基因造血干细胞移植受到供体来源限制, 且治疗相关病死率高, 运用受到限制。因此目前的新发展方向包括: 在单次自体造血干细胞移植的基础上进行 2 次自体造血干细胞移植、自体联合减低预处理强度的异体移植以及药物巩固维持治疗。新型药物蛋白酶抑制剂及免疫调节剂在诱导缓解、预处理、尤其是巩固维持阶段的使用, 使多发性骨髓瘤的治疗总体反应率及长期生存得到显著改善。

New progress of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma

He Rong-hui, Liu Lin (Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract

BACKGROUND: Autologous hematopoietic stem cell transplantation is an effective treatment for multiple myeloma. After chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation becomes a standard therapeutic regimen for multiple myeloma, and numerous units and centers have reported that. How to reduce toxic and adverse reactions of the drugs, transplantation-related complications and improvement of long-term survival have been present foci.

OBJECTIVE: To summarize the new progress of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma.

METHODS: We retrieved PubMed and China National Knowledge Infrastructure database, Vip database, Wanfang database, free medicaljournals.com source for articles published from January 2006 to November 2012 concerning autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma. The key words were “autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma”. A total of 46 articles were included.

RESULTS AND CONCLUSION: Large-dose chemotherapy combined with autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma obtained better outcomes compared with the traditional chemotherapy. However, many patients could not relieve after single autologous hematopoietic stem cell transplantation, and the disease recurred finally. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was limited by donor source, and

何蓉会★, 女, 1987年生, 四川省南充市人, 汉族, 在读硕士, 主要从事血液疾病的临床诊疗及造血干细胞移植治疗恶性血液病的研究。
heronghui217@126.com

通讯作者: 刘林, 博士, 主任医师, 教授, 硕士生导师, 重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆市 400016

中图分类号: R318
文献标识码: A
文章编号: 2095-4344
(2013)40-07125-07

收稿日期: 2013-03-04
修回日期: 2013-03-19
(201303036/M·Q)

He Rong-hui★, Studying for master's degree, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China
heronghui217@126.com

Corresponding author: Liu Lin, M.D., Chief physician, Professor, Master's supervisor, Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Received: 2013-03-04
Accepted: 2013-03-19

treatment-associated fatality rate was high, so its use was confined. Therefore, present new development direction included twice autologous hematopoietic stem cell transplantation, autologous transplantation combined with allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning regimens as well as drug on the basis of single autologous hematopoietic stem cell transplantation. Novel drug proteasomes inhibitor and immunomodulator in inducer remission, pretreatment and sustaining stages obviously improved total reaction rate of multiple myeloma therapy and long-term survival.

Subject headings: stem cells; multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; transplantation, autologous

He RH, Liu L. New progress of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(40):7125-7131.

0 引言 Introduction

多发性骨髓瘤是血液系统恶性疾病,由骨髓中的浆细胞单克隆性增生引起,临床常见表现为骨痛、病理性骨折、本周蛋白尿、贫血、感染以及慢性肾功能不全,并伴随高钙血症、血沉增快及免疫球蛋白电泳出现单克隆免疫球蛋白峰等。好发于中老年人,近年来多发性骨髓瘤发病率明显增高,且发病年龄呈年轻化趋势。传统化学治疗(化疗)反应率低,其中位生存期二三年,且反复大剂量烷化剂使用可造成骨髓微环境破坏,血细胞生成延迟,反而加重了患者免疫功能缺陷^[1]。如何减少不良反应、提高生存质量、改善总体预后,成为每一位血液科医生关注的问题。

自体造血干细胞移植因其无供者来源限制、移植相关死亡率低、无移植物抗宿主病,得到了广泛的开展。临床研究证明自体造血干细胞移植治疗可显著提高患者的治疗反应率并延长生存期。周芳等^[2]观察高剂量化疗联合自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效,与传统长春新碱+阿霉素+地塞米松(VAD)方案比较,完全缓解率分别为42.9%、13.3%,有效率(完全缓解+缓解)分别为78%、40%,差异均有显著性意义。近年来随着沙利度胺、来那度胺、硼替佐米等新药的应用,使多发性骨髓瘤的疗效及预后有了很大的改善。文章就自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的现状与趋势进行综述。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

检索人及检索时间:第一作者于2012年11月检索。

检索文献时限及数据库:检索2006年1月至2012年11月PubMed、CNKI数据库、维普数据库、万方数据库、free medicaljournals.com网络资源。

检索关键词:英文检索词“Autologous hematopoietic stem cell transplantation, multiple myeloma”;中文检索词“自体造血干细胞移植,多发性骨髓瘤”。

检索文献类型:研究原著、论著、综述、病例报告、Meta分析等。

检索文献量:计算机检索得到256篇文献。

1.2 入选标准

纳入标准:①文章所述内容与造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤密切相关。②具有原创性、创新性,论据充分、数据真实。③观点明确,分析全面的文章。

排除标准:①重复研究类文章。②陈旧的综述文献。③文献摘要数据不完善。④临床前研究。

1.3 数据的提取 计算机检索得到256篇文献,第一作者对资料进行初审,选取需要的相关文献通过馆际互借、PubMed、CNKI数据库、万方数据库、维普数据库等查找全文及最新的文献摘要,选中相关性强的46篇进行综述。

1.4 质量评估 符合纳入标准的46篇文献中,国内16篇,国外30篇。其中研究原著16篇,论著12篇,研究原著摘要及会议摘要7篇,系统评价及Meta分析4篇,病例报告3篇,综述4篇。

2 结果 Results

2.1 概述 自体造血干细胞移植是在预处理前采集自身造血干细胞体外保存,于患者接受超大剂量放、化疗(预处理)后回输,以重建造血功能和免疫功能。多发性骨髓瘤的传统化疗反应率低,严重的骨髓抑制可加重患者免疫功能不全,而自体移植有望根治本病,获得长期无病生存。NCCN指南明确指出自体造血干细胞移植已成为年轻、适合移植多发性骨髓瘤(年龄≤65岁、肾功能正常、一般状况良好)患者的一线标准治疗方案。双次移植有可能进一步提高治疗反应率、无事件存活率和(或)总存活率;免疫调节药物沙利度胺及其衍生物来那度胺和蛋白酶体抑制剂硼替佐米等新型抗骨髓瘤药物提高了治疗的反应率和缓解率;尽管如此,多发性骨髓瘤仍然是难以治愈的疾病,新药并不能替代自体造血干细胞移植。异基因造血干细胞移植有治愈多发性骨髓瘤的可能,但清髓性预处理的高移植相关死亡率限制了其应用。近年来,联合移植即自体造血干细胞移植后进行减低剂量

预处理的异基因造血干细胞移植(allo-RICT)的研究初步显示了其疗效和可行性^[3]。

2.2 单次自体造血干细胞移植(SAHSCT)

2.2.1 移植前诱导治疗 目标: 快速控制疾病; 力争最大限度的缓解; 尽可能恢复疾病相关损伤(如肾功能不全等); 力求治疗不良反应最小; 降低疾病早期死亡; 最低限度地影响干细胞采集。马法兰等烷化剂具有干细胞毒性, 会影响干细胞动员采集, 初治多发性骨髓瘤患者在不排除行干细胞移植情况下应尽量避免使用马法兰。新药来那度胺也会对干细胞产生累积毒性, 应用来那度胺的患者最好在最初6个月采集自体造血干细胞^[4-5]。长春新碱(vincristin)、多柔比星(doxorubicin)、地塞米松(deamethasone)(VAD)为经典的诱导方案, 一般治疗4-6个疗程, 总体反应率40%左右, 其中完全缓解(CR)和非常好的部分缓解(VGPR)率<20%, 真正的完全缓解率为5%-10%^[6]。含硼替佐米、脂质体多柔比星或沙利度胺等新型药物的治疗方案能提高一线治疗的疗效^[7-13]。

李娟等^[7]报道含硼替佐米的诱导化疗(硼替佐米+地塞米松或硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)总反应率为88.7%, ≥接近完全缓解(nCR)率为66.1%, 完全缓解率为24.2%。患者在接受造血干细胞移植后, 完全缓解率升至50.0%, ≥接近完全缓解率升至82.3%。梁蓉等^[8]采用硼替佐米+阿霉素+地塞米松(PAD)方案治疗复发或难治性多发性骨髓瘤4-6个疗程后, 所有患者移植前均达到完全缓解或非常好的部分缓解, 干细胞采集充分, 安全有效, 移植后造血功能均快速顺利重建。Lentzsch等^[9]报道苯达莫司汀+来那度胺+地塞米松(BLD)治疗复发难治多发性骨髓瘤, 部分缓解率24%, 微小缓解率24%; 1年总生存期93%; 中位无进展生存6.1个月, 1年无进展生存20%。Mikhael等^[14]以环磷酰胺+Carfilzomib+沙利度胺+地塞米松(CYCLONE)治疗初治多发性骨髓瘤, 4周期后总反应率96% (≥非常好的部分缓解75%, 完全缓解29%)。

2.2.2 干细胞动员采集及预处理方案 粒细胞集落刺激因子联合化疗: 不同单位采用不同的化疗方案动员自体外周血干细胞, 如MOED(米托蒽醌, 长春地辛, 依托泊苷, 地塞米松)+粒细胞集落刺激因子, 环磷酰胺+粒细胞集落刺激因子等, 于联合化疗后白细胞降至最低时开始应用粒细胞集落刺激因子[5 μg/(kg·d), 皮下注射], 当白细胞 $>5.0 \times 10^9 L^{-1}$ 时开始采集自体外周血干细胞。用血细胞分离机采集两三天, 每次循环血量8 000-12 000 mL, 获得单个核细胞数(6-8) $\times 10^8/kg$ 。环磷酰胺+粒细胞集落刺激因子可使循环中干细胞数量增加18倍, 因而对于一些采集较为困难的患者, 可以使用环磷酰胺联合粒细胞集落刺激因子的方案提高采集的成功率。尽管使用联合方

案所需的时间缩短、采集的细胞数更多, 中性粒细胞以及血小板的植入时间却长于单用粒细胞集落刺激因子, 这是由于环磷酰胺等化疗药物破坏了骨髓微环境, 造成了干细胞植入环境的缺陷^[1,5]。

预处理方案也是影响造血干细胞移植临床疗效的主要因素之一。目前认为马法兰140-200 mg/m²是造血干细胞移植经典的预处理方案, 在+1、+2 d回输自体外周血干细胞。研究表明硼替佐米与马法兰具有协同作用, 无论对初治还是复治的多发性骨髓瘤均取得了更高的有效率和长期生存率。IFM一项二期试验采用硼替佐米联合大剂量马法兰作为预处理方案: Bor-HDM(硼替佐米1 mg/m²×4+马法兰200 mg/m²), 干细胞移植后非常好的部分缓解以上的缓解率达70%, 包括完全缓解32%, 无毒性相关死亡报道, 也未增加血液学毒性^[15]。由于硼替佐米是转录抑制剂, 可上调抗凋亡蛋白MCL-1, 先给予硼替佐米会使进入细胞周期的细胞减少, 减弱马法兰的作用, 而在马法兰之后序贯硼替佐米治疗, 移植前获得的凋亡细胞更多, 提示这种给药方式更好, 但是适用于何类患者及方案的优化设计有待于进一步探讨。

2.2.3 自体造血干细胞移植的疗效 大量临床研究结果显示, 在常规化疗基础上进行自体造血干细胞移植能显著提高多发性骨髓瘤的完全缓解、非常好的部分缓解, 移植治疗组的长期生存显著优于传统化疗组。李娟等^[7]回顾性分析接受含硼替佐米方案诱导化疗序贯自体造血干细胞移植治疗62例多发性骨髓瘤患者, 诱导化疗总反应率为88.7%, ≥接近完全缓解66.1%, 完全缓解24.2%; 接受自体造血干细胞移植后, 完全缓解升至50.0%, ≥接近完全缓解升至82.3%。完全缓解/接近完全缓解患者组1年、2年、3年总生存期率分别为97.6%、89.0%、78.8%, 中位生存期尚未达到, 中位无进展生存期30个月; ≤部分缓解组1年、2年、3年总生存期分别为83.3%、64.9%和46.4%, 中位生存期36个月。梁蓉等^[8]采用硼替佐米+阿霉素+地塞米松(PAD)方案治疗复发或难治性多发性骨髓瘤, 移植前采用硼替佐米+阿霉素+地塞米松方案化疗后达到接近完全缓解和非常好的部分缓解, 自体造血干细胞移植后随访1年, 维持治疗病情平稳。多中心也报道了类似的结论, 自体造血干细胞移植治疗获得较传统化疗具有显著差异的完全缓解及非常好的部分缓解率^[16-17]。英国医学研究理事会(Medical Research Council, MRC)研究得出: 移植治疗组患者完全缓解、无事件存活率和中位生存期均显著优于化疗组(完全缓解分别为44%和8%, $P < 0.001$; 无事件存活分别为32个月和20个月, $P < 0.01$; 中位生存期分别为54.1个月和42.3个月, $P=0.04$), 尤其对于预后不良者(β2微球蛋白 >8 mg), 移植治疗组的疗效优势更

加明显。因此与传统化疗相比, 大剂量化疗后移植治疗反应率更高, 且延长完全缓解持续时间, 无事件存活期延长, 最终也能延长总生存期^[18-19]。

2.3 双次自体造血干细胞移植(DAHSCT) 适合单次自体造血干细胞移植的多发性骨髓瘤患者是否需要双次自体造血干细胞移植应根据第1次移植的疗效而定。自2007年以来, NCCN指南就推荐适合自体造血干细胞移植的患者, 如果第1次移植未达到非常好的部分缓解以上疗效, 建议进行2次自体造血干细胞移植; 而在第1次移植达到非常好的部分缓解以上疗效, 则建议不再进行第2次自体造血干细胞移植。第2次自体造血干细胞移植的预处理方案仍以马法兰200 mg/m²为宜。

Zamagni等^[20]进行了一项回顾性分析研究, 随访时间长达10年, 结果指出接受双次移植的患者获得更优的无进展生存及缓解率。“Bologna 96”Study入组321例新诊断的年轻多发性骨髓瘤, 随机分为单次自体造血干细胞移植组(A组163例)、双次自体造血干细胞移植组(B组158例), 后者较前者获得更好的不低于接近完全缓解(33%比47%, $P=0.008$)。接受单次或者双次自体造血干细胞移植者诱导缓解后获得完全缓解或接近完全缓解分别为73%和52% ($P=0.010$); 对诱导化疗无反应的患者移植后接近完全缓解为11%(A)比12%(B) ($P=0.20$), 两者比较差异无显著性意义。两组比较, 双次自体造血干细胞移植延长无复发生存时间(中位时间42 vs. 23个月, $P < 0.001$)和无事件生存时间(中位时间35 vs. 23个月, $P=0.001$)。影响无复发生存时间和无事件生存时间最重要的独立因素是接近完全缓解($P < 0.001$), 其他影响无事件生存时间的因素包括: 血小板计数高于 $150 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ ($P=0.004$)、随机入组双次自体造血干细胞移植($P=0.005$)、血清球蛋白初诊时大于10 g/L ($P=0.01$), 以及年龄小于55岁 ($P=0.04$)。第一次移植后未达到接近完全缓解者, 双次自体造血干细胞移植显著延长无复发生存时间和无事件生存时间($P < 0.001$); 相反, 获得完全缓解或接近完全缓解的患者并无明显获益。因其有使长期无事件生存时间和总生存期达到30%–50%的可能, 双次自体造血干细胞移植被视为年轻初诊多发性骨髓瘤患者的标准治疗方案^[18]。另一项临床观察结果显示双次移植与三次移植比较, 完全缓解、总生存期、不良反应均无显著差异^[21]。部分研究指出, 对初始未治疗的患者序贯自体移植可延长无事件生存时间, 但与总生存期无关^[22]。

2.4 自体联合减低预处理强度异体移植(RIC allo-HSCT) 虽然自体造血干细胞移植较传统化疗改善了多发性骨髓瘤预后, 但无论是单次还是双次自体造血干细胞移植均不是治愈性治疗手段, 患者多在10年内发生疾

病进展。因此, 如何治愈多发性骨髓瘤一直是血液病学家思考的问题, 异基因造血干细胞移植被认为有可能治愈多发性骨髓瘤, 但由于其高移植相关死亡率限制了运用。

近期的另一个发展趋势是在自体造血干细胞移植基础上联合减低剂量预处理的异基因干细胞移植(allo-HSCT), 方法为马法兰预处理自体造血干细胞移植后3个月, 减低剂量的预处理(马法兰联合放化疗或者抗胸腺细胞球蛋白)联合异基因干细胞移植。扈江伟等^[23]对1例初治多发性骨髓瘤采用全身照射2次预处理后行HLA同胞相合异基因移植, 患者获得非常好的部分缓解。HOVON-50试验显示: 接受全相合减低预处理强度的异基因移植患者的无进展生存较接受2次移植及第一次移植后维持治疗的患者具有明显优势($HR=0.75$, 95%CI 0.55–1.03, $P=0.07$)。但异基因造血干细胞移植患者较好的无进展生存并未使总生存期延长, 异基因造血干细胞组61%, 二次移植或维持治疗组51% ($HR=0.84$, 95%CI 0.56–1.24, $P=0.38$)^[24]。CIBMTR analysis证实, 自体联合减低预处理强度异体移植的1年总生存期增加, 移植相关死亡下降, 预期5年无进展生存和总生存期为14%、29%; 多因素分析, 高龄、移植与确诊后长的时间间隔、无关供者为影响总生存期的不良因素, 无、1个、2个、3个高危因素的患者5年生存率分别为41% (36%–47%), 32% (27%–37%), 25% (19%–31%), 3% (0%–11%) ($P < 0.0001$)。其他多中心大样本研究也显示出非清髓性移植可改善总生存期及无进展生存^[25-26]。

2.5 新药在自体移植后的巩固维持治疗 巩固治疗指自体干细胞移植后短期的化学治疗, 旨在提高治疗反应率; 更重要的是维持多发性骨髓瘤诱导治疗的疗效, 维持治疗旨在保持阶段的作用以得到持续的缓解状态、延长无进展生存和总生存期, 维持好的生活质量。新药的临床研究不断扩大, 其在诱导化疗、预处理中的疗效得到证实, 在巩固维持治疗中作用也令人鼓舞^[27]。

2.5.1 蛋白酶体抑制剂 硼替佐米(Bortezomib)可提高多发性骨髓瘤治疗的总反应率, 临床研究表明其在巩固维持治疗阶段的疗效是肯定的^[28]。赵莹等^[29]报道使用硼替佐米+地塞米松(VD)方案巩固治疗完全缓解/接近完全缓解率达25%, 与自体造血干细胞移植的疗效相似。加拿大的一项关于硼替佐米的II期试验结果: 有t(4; 14)的患者接受4个周期DBD诱导治疗[脂质体阿霉素30 mg/m²(d4)+硼替佐米1.3 mg/m² (d1, 4, 8, 11)+第1周期地塞米松40 mg (d1–4, 8–11, 15–18), 第2–4周期地塞米松40 mg (d1–4, 11–14)], 每21 d为1个疗程; 以8周期CyBor-P[环磷酰胺

300 mg/m² (d1, 8, 15, 22) + 硼替佐米 1.5 mg/m² (d1, 8, 15) + 泼尼松 100 mg (隔日1次) 巩固, 每28 d为1个疗程; 再以地塞米松 40 mg/周维持治疗, 直至疾病进展。23例可评估患者中, 严格完全缓解6例(26%), 完全缓解4例(17%), 非常好的部分缓解9例(39%), 部分缓解2例(9%), 稳定2例(9%)。预期2年无进展生存47.7%, 中位无进展生存23.2个月, 2年总生存期76.8%, 中位总生存期尚未达到; 与单次或双次移植的无进展生存、总生存期比较是有利的^[30]。Cavo等^[31]的研究证实VTD方案(硼替佐米-沙利度胺-地塞米松)疗效优于TD方案(沙利度胺-地塞米松)维持治疗, 完全缓解(60.6%比46.6%)、完全缓解/接近完全缓解(73.1%比60.9%), VTD组显著改善了完全缓解/接近完全缓解, 3年无进展生存VTD组更高(60%比48%)。2或3级周围神经病变在VTD组更多见(8.1%比2.4%)。越来越多的研究显示硼替佐米的优越性^[32-33]。

2.5.2 免疫调节剂

沙利度胺(Thalidomide): 沙利度胺在巩固维持治疗中的获益同样是得到肯定的^[28]。International Myeloma Working Group(IMWG)对沙利度胺在自体干细胞移植后维持治疗中的作用达成共识, 含沙利度胺维持治疗的6项研究中提高了反应率、延长了无进展生存及总生存期; 对于老年患者, 两项试验也明显延长无进展生存, 但对总生存期无改善^[34]。Abdelkefi等^[35]将年龄小于60岁的195例患者随机分为两组, A组接受序贯自体移植($n=97$), B组自体造血干细胞移植后以沙利度胺(+90 d, 100 mg/d, 6个月)维持。中位随访时间33个月(6-46个月), 3年总生存期分别为65%、85% ($P=0.04$)。3年无进展生存分别57%、85% ($P=0.02$), 沙利度胺维持治疗疗效优于双次自体移植。医学研究理事会(MRC)的Meta分析入组820例新发多发性骨髓瘤患者, 随机分为沙利度胺维持组及无沙利度胺组, 使用间期荧光原位杂交监测。含沙利度胺组无进展生存明显获益($P < 0.001$); 中位总生存期两组相似($P=0.40$)。具有预后良好期荧光原位杂交的患者接受沙利度胺维持的无进展生存延长($P=0.004$), 有获得更长生存期的趋势; 有不良间期荧光原位杂交的患者无进展生存无获益且总生存期更差($P=0.009$)。揭示出沙利度胺维持治疗能改善无进展生存, 与总生存期可能相关; 间期荧光原位杂交监测对于维持治疗的临床评估具有重要意义^[36]。

来那度胺(lenalidomide): 有关研究指出来那度胺的疗效是肯定的, 也有研究指出其在维持治疗中的作用尚有争议。Kneppers等报道使用来那度胺 10 mg (d1-21)每28天1次(预计24周期), 作为多发性骨髓瘤非清髓性异基因移植后的维持治疗。多数患者因急性移植物抗宿主病终止治疗, 37%的患者疗效有所改

善, 1年无进展生存 69%。来那度胺增加HLADR⁺T细胞和调节性T细胞, 因其诱导急性移植物抗宿主病, 来那度胺 10 mg/d方案维持在非清髓性异基因造血干细胞移植中不可行^[37]。另一项研究联合来那度胺与IPH2101(一种新的抑制性KIR抗体)则能增加自然杀伤细胞的抗骨髓瘤活性^[38]。有研究表明含来那度胺的方案治疗复发、难治多发性骨髓瘤可行且疗效显著^[39]。需更多的研究来指导来那度胺在多发性骨髓瘤中的应用。

2.5.3 其他

Carfilzomib: 是新型静脉用蛋白酶体抑制剂, 在诱导及巩固治疗阶段均显示出较好的获益, 不良反应可耐受^[14,40]。

MLN9708: 一种新型口服蛋白酶体抑制剂, 一项1/2期研究报告其联合沙利度胺、地塞米松治疗多发性骨髓瘤有效^[41]。

Pomalidomide: 活性最强的免疫调节药, 2012年亚特兰大血液学年会推荐其剂量为4 mg, 相当于来那度胺25 mg, 沙利度胺为800 mg。其强大的活性意味着它可以克服对其他免疫调节剂的耐药, 用于耐药和难治性多发性骨髓瘤患者的一种新药^[42]。

3 小结 Conclusion

对65岁以下一线化疗敏感的多发性骨髓瘤患者, 大剂量化疗联合自体造血干细胞移植是其标准治疗手段, 疗效优于传统化疗。单用马法兰200 mg/m²可作为自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤标准预处理方案^[5,43]。但单次自体造血干细胞移植后仍有许多患者不能得到很好的缓解, 疾病最终难免复发; 异基因造血干细胞移植受到供体来源限制, 且治疗相关病死率高, 运用受到限制。因此目前的新发展方向包括: 在单次自体造血干细胞移植的基础上进行2次自体造血干细胞移植、自体联合减低预处理强度的异体移植以及药物巩固维持治疗。新型药物蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂在诱导缓解、预处理、尤其是巩固维持阶段的使用, 使多发性骨髓瘤的治疗总体反应率及长期生存得到显著改善。对于老年患者, 研究者也在探索更加安全有效的手段来提高治疗反应率, 许力等^[44]采用改良VAD方案(长春新碱0.4 mg/d, 第1-4天静脉滴注, 维持8 h; 表柔比星15 mg/d, 第1-4天静脉滴注维持8 h; 地塞米松20 mg/d, 第1-4, 9-12, 17-20天, 分次口服; 每28天为1个疗程)治疗老年多发性骨髓瘤13例, 与常规VAD方案比较, 有效率相似, 粒细胞减少、感染等不良反应明显降低。自体造血干细胞移植是多发性骨髓瘤治疗的核心环节^[45-46], 新型药物仍在不断研究中, 联合自体移植有望进一步改善多发

性骨髓瘤患者的预后, 需要通过大规模前瞻性研究及临床观察筛选出最佳治疗方案, 为多发性骨髓瘤患者实施综合的个体化治疗方案。

作者贡献: 第一作者构思并设计本综述, 同时搜集筛选资料、解析相关数据, 起草综述; 第二作者负责审核。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

学术术语: 多发性骨髓瘤—是一种恶性浆细胞病, 其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞, 而浆细胞是 B 淋巴细胞发育到最终功能阶段的细胞。因此多发性骨髓瘤可以归到 B 淋巴细胞淋巴瘤的范围。目前 WHO 将其归为 B 细胞淋巴瘤的一种, 称为浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤。其特征为骨髓浆细胞异常增生伴有单克隆免疫球蛋白或轻链(M 蛋白)过度生成, 极少数患者可以是不产生 M 蛋白的未分泌型多发性骨髓瘤。多发性骨髓瘤常伴有多发性溶骨性损害、高钙血症、贫血、肾脏损害。由于正常免疫球蛋白的生成受抑, 因此容易出现各种细菌性感染。

作者声明: 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] 苗瑞新.造血干/祖细胞动员临床研究新进展[J].国际移植与血液净化杂志,2006,4(3):32-35.
- [2] 周芳,易平勇,刘晰宇,等.自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤疗效分析[J].中外医学研究, 2011,9(20):28-29.
- [3] 邹德慧,邱录贵.造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤(附视频)[J/CD].中华移植杂志:电子版,2010,4(1):47-51.
- [4] Cavo M, Rajkumar SV, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group consensus approach to the treatment of multiple myeloma patients who are candidates for autologous stem cell transplantation. Blood. 2011;117(23):6063-6073.
- [5] 黄文荣,于力.适合造血干细胞移植多发性骨髓瘤患者的治疗[J].中国实验血液学杂志,2011,19(1):249-253.
- [6] Koreth J, Cutler CS, Djulbegovic B, et al. High-dose therapy with single autologous transplantation versus chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Biol Blood Marrow Transplant. 2007;13(2):183-196.
- [7] 李娟,刘俊茹,黄蓓晖,等.含硼替佐米的诱导化疗序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性[J].中华内科杂志, 2012,51(4):279-283.
- [8] 梁蓉,陈协群,白庆成,等.PAD序贯自体造血干细胞移植治疗难治多发性骨髓瘤(附22例)[J].现代肿瘤医学, 2011,19(3):531-533.
- [9] Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. Blood. 2012;119(20):4608-4613.
- [10] Eom HS, Min CK, Cho BS, et al. Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma. Jpn J Clin Oncol. 2009;39(7):449-455.
- [11] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. Blood. 2012;120(8):1589-1596.
- [12] 郭智,陈惠仁,何学鹏,等.硼替佐米联合自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的临床分析[J].实用癌症杂志,2011, 26(1):71-73.
- [13] 冯术青,李晓宇,朱梦波,等.VD方案联合自体造血干细胞移植治疗难治性不分泌型多发性骨髓瘤一例并文献复习[J].白血病·淋巴瘤,2011,20(2):108-110.
- [14] Mikhael JR, Reeder CB, Libby III EN, et al. Results From the Phase II Dose Expansion of Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide and Dexamethasone (CYCLONE) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012;120:Abstracts 445.
- [15] Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). Blood. 2010;115(1):32-37.
- [16] 宋晓晨,周芳.硼替佐米联合左旋苯丙氨酸氮芥预处理自体干细胞移植治疗多发性骨髓瘤三例[J].白血病·淋巴瘤,2012,21(4):239-240.
- [17] 刘辉,常乃柏,李江涛,等.自体外周造血干细胞移植治疗21例多发性骨髓瘤的临床疗效及预后因素评价[J].临床血液学杂志,2011, 24(2):145-147.
- [18] Perrone CM, Ceccolini G, Lauta M, et al. Superiority of Double over Single Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma and Prognostic Impact of Complete Response: Final Analysis of "Bologna 96" Study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2007; 110: Abstract 730.
- [19] Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. Blood. 2011;118(3):529-534.
- [20] Zamagni E, Di Raimondo F, Patriarca F, et al. Ten Year-Long Term Survival After up-Front Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Results From Two Prospective Clinical Trials. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2012;120: Abstract 594.
- [21] Ludwig H, Spicka I, Linkesch W, et al. Double Transplantation with Melphalan (200mg/m²) Compared with Triple Transplantation with Intermediate Dose Melphalan (100mg/m²) in Patients with Multiple Myeloma. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2008;112:Abstract 3317.
- [22] Kumar A, Kharfan-Dabaja MA, Glasmacher A, et al. Tandem versus single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2009;101(2):100-106.
- [23] 扈江伟,江岷,胡亮钉,等.自体及减低强度的异基因外周血干细胞序贯移植治疗多发性骨髓瘤1例并文献复习[J].临床血液学杂志, 2011,24(5):557-559.

- [24] Lokhorst HM, van der Holt B, Cornelissen JJ, et al. Donor versus no-donor comparison of newly diagnosed myeloma patients included in the HOVON-50 multiple myeloma study. *Blood*. 2012;119(26):6219-6225.
- [25] Kumar S, Zhang MJ, Li P, et al. Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis. *Blood*. 2011;118(7):1979-1988.
- [26] Kröger N, Schwerdtfeger R, Kiehl M, et al. Autologous stem cell transplantation followed by a dose-reduced allograft induces high complete remission rate in multiple myeloma. *Blood*. 2002;100(3):755-760.
- [27] Harousseau JL. How to select among available options for the treatment of multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 10: x334-338.
- [28] 路瑾, 黄晓军. 多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植的若干技术细节进展[J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(2): 171-173.
- [29] 赵莹, 李娟, 周振海, 等. 硼替佐米联合地塞米松方案诱导后续不同方法巩固治疗多发性骨髓瘤长期疗效观察[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(8): 729-731.
- [30] Reece DE, Rodriguez GP, Szwajcer D, et al. Bortezomib-Based Therapy without Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients with t(4;14): A Canadian National Trial. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011;118:Abstract 3982.
- [31] Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2012;120(1):9-19.
- [32] Mateos MV, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, et al. Outcome according to cytogenetic abnormalities and DNA ploidy in myeloma patients receiving short induction with weekly bortezomib followed by maintenance. *Blood*. 2011;118(17): 4547-4553.
- [33] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al. Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial. *Blood*. 2012;120(13):2581-2588.
- [34] Ludwig H, Durie BG, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma. *Blood*. 2012; 119(13):3003-3015.
- [35] Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, et al. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*. 2008;111(4):1805-1810.
- [36] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012;119(1): 7-15.
- [37] Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood*. 2011;118(9):2413-2419.
- [38] Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood*. 2012;119(20):4608-4613.
- [39] Benson DM Jr, Bakan CE, Zhang S, et al. IPH2101, a novel anti-inhibitory KIR antibody, and lenalidomide combine to enhance the natural killer cell versus multiple myeloma effect. *Blood*. 2011;118(24):6387-6391.
- [40] Sonneveld P, Asselbergs E, Zweegman S, et al. Carfilzomib Combined with Thalidomide and Dexamethasone (CTD) Is an Highly Effective Induction and Consolidation Treatment in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma (MM) Who Are Transplant Candidate. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2012;120:Abstract 333.
- [41] Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. A Phase 1/2 Study of Weekly MLN9708, an Investigational Oral Proteasome Inhibitor, in Combination with Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma (MM). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2012; 54:Abstract 332.
- [42] Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012;119(23):5397-5404.
- [43] 刘红艳, 夏凌辉, 郭静明, 等. 造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的进展[J]. *武汉大学学报:医学版*, 2008, 29(2): 276-278.
- [44] 许力, 林金盈, 阳文捷, 等. 改良VAD方案治疗老年多发性骨髓瘤13例[J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(2): 365-366.
- [45] Rotta M, Storer BE, Sahebi F, et al. Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting. *Blood*. 2009;113(14):3383-3391.
- [46] 李晓林, 付杰, 薛燕, 等. 自体造血干细胞移植治疗老年人恶性血液病临床观察[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(3): 235-236.