

# 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

刘辉<sup>1</sup> 常乃柏<sup>1</sup> 李江涛<sup>1</sup> 宁尚勇<sup>1</sup> 裴蕾<sup>1</sup> 程玮<sup>1</sup> 田园<sup>1</sup>

**【摘要】** 目的:评价自体外周造血干细胞移植(APBSCT)治疗 21 例多发性骨髓瘤(MM)患者的临床疗效以及影响预后的相关因素。方法:21 例 MM 患者中有 2 例患者复发后行 2 次 APBSCT,因此共行 APBSCT 23 例次。5 例患者在诱导治疗时采用硼替佐米(万珂)联合方案,其他患者多数采用长春新碱、阿霉素加地塞米松(VAD)方案诱导治疗。在诱导治疗后给予环磷酰胺(Cy)联合依托泊苷(VP-16)化疗加粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员造血干细胞。预处理方案采用马法兰(M) 200 mg/m<sup>2</sup> 或 M 140 mg/m<sup>2</sup> 联合 VP-16 1000 mg 及司莫司汀(BCNU) 200 mg。结果:动员后患者采集的单个核细胞(MNC)中位数为 7.01×10<sup>8</sup>/kg;CD34<sup>+</sup> 细胞为 6.26×10<sup>6</sup>/kg。APBSCT 后中性粒细胞恢复至>0.5×10<sup>9</sup>/L 的中位时间 9(7~13) d。23 例次移植后,8 例(34.8%)获得完全缓解(CR),9 例(39.1%)获得非常好的部分缓解(VGPR)。本组患者的中位生存期(OS)35 个月,中位无进展生存期(PFS)22 个月。Ⅲ期和Ⅱ期患者的 OS 及 PFS 均差异无统计学意义(均 P>0.05)。取得 CR 加 VGPR 组患者的中位生存期尚未达到,中位 PFS 37 个月;部分缓解(PR)组患者中位 OS 37 个月,中位 PFS 18 个月。结论:APBSCT 作为 MM 诱导后的强化治疗缓解率高,无病存活期长。硼替佐米诱导治疗续贯造血干细胞移植 CR 率有可能进一步提高。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤;自体外周造血干细胞移植;硼替佐米

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2011)03-0145-03

## Analysis of therapeutic effect and prognosis of autologous peripheral stem cell transplantation for 21 patients with multiple myeloma

LIU Hui CHANG Naibai LI Jiangtao NING Shangyong  
PEI Lei CHENG Wei TIAN Yuan

(Department of Hematology, Beijing Hospital, Beijing, 100730, China)

**Abstract Objective:** To evaluate the clinical efficiency and prognostic factors of autologous peripheral stem cell transplantation (APBSCT) for 21 cases of multiple myeloma (MM). **Method:** Two of 21 patients relapsed after APBSCT, after that these two patients received the second APBSCT, thus there were 23 case-times APBSCT altogether. 5 patients used bortezomib as induction therapy. Other patients were induced with VAD regimen (vincristine, doxorubicin and dexamethasone). 21 patients were mobilized by combined chemotherapy (Cy+VP-16) and G-CSF regimen. The conditioning regimen was melphalan (M) 200 mg/m<sup>2</sup> or M 140 mg/m<sup>2</sup> combined with VP-16 1000 mg and carmustine (BCNU) 200 mg. **Result:** The amount of mononuclear cells (MNC) in harvest were 7.01×10<sup>8</sup>/kg. CD34<sup>+</sup> cells in harvest were 6.26×10<sup>6</sup>/kg. The mean time of neutrophil recovering to 0.5×10<sup>9</sup>/L after APBSCT was 9 days (7~13 days). After 23 times of APBSCT, 8 of them (34.8%) achieved complete remission (CR) and 9 (39.1%) received a very good partial remission (VGPR). The median overall survival time (OS) of all the patients were 35 months. The median progression-free survival (PFS) period was 22 months. The OS and PFS had no statistically difference between stage III and stage II patients (P>0.05). The median OS did not reached in those patients achieved CR or VGPR. The median PFS was 37 months. The median OS and median PFS were 37 months and 18 month respectively in those patients achieved PR. **Conclusion:** APBSCT can improve the response and survival of MM patients. Bortezomib induction therapy followed by APBSCT can further improve the CR rate.

**Key words** multiple myeloma; autologous peripheral stem cell transplantation; bortezomib

多发性骨髓瘤(MM)是一种发生于骨髓浆细胞的恶性肿瘤。诱导治疗后行自体造血干细胞移植作为巩固治疗能够提高治疗反应率、延长疾病无进展生存和总生存,是年轻患者(65岁以下)的一线治疗选择<sup>[1-2]</sup>。近年,随着沙利度胺、雷那度胺、硼替佐米等药物的使用,MM患者的疗效明显提高,将这些治疗与自体造血干细胞移植(APBSCT)联

合会进一步提高疗效<sup>[3]</sup>。现将我科 21 例 MM 患者进行 APBSCT 治疗的结果报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

21 例 MM 患者均系我院住院患者。无严重心、肺、肝、肾等脏器并发症,能耐受超大剂量化疗。其中男 13 例,女 8 例,中位年龄 56(36~65)岁。临床分型为 IgG 16 例, IgA 3 例, IgD 2 例。临床分期按 Durie-Salmon 分期标准:本组病例 II A 4 例, III

<sup>1</sup> 卫生部北京医院血液科(北京,100730)

通信作者:常乃柏, E-mail: changnaibai@sohu.com

A 14 例, III B 3 例。21 例患者中有 2 例患者复发后行 2 次 APBSCT, 因此共行 APBSCT 23 例次。

1.2 APBSCT 前治疗

APBSCT 前所有患者均接受过化疗, 5 例患者采用硼替佐米(万珂)联合方案治疗; 14 例患者采用 VAD(长春新碱加阿霉素加地塞米松)联合沙利度胺方案化疗, 2 例患者移植前曾在外院采用过 MP(马法兰加泼尼松)和 M<sub>2</sub>(马法兰加卡氮芥加环磷酰胺加泼尼松)方案治疗。

1.3 PBSCT 动员采集、保存及回输

均采用化疗联合 G-CSF 动员 APBSCT。方案: Cy 1.0~1.2 g·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×2 d, VP-16 500 mg×2 d, 化疗后当外周血 WBC 降至 1×10<sup>9</sup>/L 后开始用 rhG-CSF 300 μg/d。白细胞>4.0×10<sup>9</sup>/L, 血小板>50×10<sup>9</sup>/L 时开始采集 APBSCT, 用 COBE 血细胞分离机持续采集 2 d, 每次采集循环血量 8000~12000 ml。APBSCT 悬液加入等量的保护液(由血浆和二甲基亚砷组成), 二甲基亚砷终浓度 10%, 程序降温, -196℃ 液氮保存, 回输时, 40℃ 水浴中迅速解冻, 回输 APBSCT。

1.4 预处理方案及移植后治疗

在 23 例次移植中, 16 例次患者采用马法兰(M)200 mg/m<sup>2</sup>, 4 例次采用马法兰 140 mg/m<sup>2</sup> 加 VP-16 1000 mg 加 BCNU 200 mg, 另外 3 例次患者采用马法兰 140 mg/m<sup>2</sup>, 2 例年龄较大(分别为 63 岁和 65 岁), 1 例为 2 次移植患者。0 d 回输 APBSCT。移植后 17 例服用反应停维持治疗, 剂量 100~200 mg/d, 1 例患者由于末梢神经炎较重, 采用干扰素维持治疗, 另 3 例(2000 年以前移植的患者)间断用 MP 化疗。

1.5 疗效评价

本组 MM 患者对 APBSCT 治疗的疗效评价采用 EBMT/IBMTR/ABMTR 疗效标准判断。所有患者随访至 2010 年 3 月。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析, 疾病分期及缓解情况对生存期的影响组间比较采用 Logrank 检验, 应用 SPSS16.0 统计软件包分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血干细胞采集

23 例次动员后采集的中位单个核细胞(MNC)为 7.01×10<sup>8</sup>/kg(3.37×10<sup>8</sup>~12.78×10<sup>8</sup>/kg), 采集的中位 CD34<sup>+</sup> 细胞为 6.26×10<sup>6</sup>/kg(1.69×10<sup>6</sup>~23.15×10<sup>6</sup>/kg)。中位采集次数为 2 次。所有患者均采集到足够的造血干细胞。

2.2 造血功能重建

23 例次 APBSCT 后中性粒细胞恢复至>0.5×10<sup>9</sup>/L 的中位时间 9(7~13)d。23 例次 APB-

SCT 中有 10 例次血小板未降至 20×10<sup>9</sup>/L 以下, 有 13 例次血小板降至 20×10<sup>9</sup>/L 以下, 血小板恢复至>20×10<sup>9</sup>/L 的中位时间是 10(8~15) d, 这些患者均需输注 1~2 U 血小板作为支持治疗。

2.3 疗效评价

2.3.1 治疗反应率 23 例次 APBSCT 后达到 CR 的 8 例(34.8%), VGPR 的 9 例(39.1%), 其余为 PR。应用硼替佐米诱导治疗的 5 例患者 1 例在移植前达到 CR, 其余 4 例患者移植前为 VGPR, 移植后达到 CR 的患者 4 例(80%), 1 例 VGPR(20%); 其余患者移植后达到 CR 的患者 4 例, CR 率 22.2%, VGPR 的患者 8 例, VGPR 率 44.4%。

2.3.2 生存评价 21 例患者中有 2 例分别在存活 18 个月和 41 个月后发现疾病进展之后失访。可评价总生存的 19 例患者中位 OS 35 个月; 23 例次移植后的中位 PFS 22 个月。III 期患者中位 OS 33.5 个月, 中位 PFS 21 个月; II 期患者中位 OS 80 个月, 中位 PFS 44.5 个月。经统计学分析比较 III 期和 II 期患者的 OS 及 PFS 均差异无统计学意义(P>0.05)。取得 CR 或 VGPR 的 16 例患者仅 3 例死亡, 其余患者均存活, 其中位生存期尚未达到; 这些的患者中位 PFS 37 个月; PR 患者中位 OS 37 个月, 中位 PFS 18 个月。CR 加 VGPR 组患者与 PR 组患者的 OS 比较 P>0.05; CR 加 VGPR 组患者与 PR 组患者的 PFS 比较 P>0.05, 生存曲线见图 1。CR 组患者的中位 OS 和 PFS 均未达到, CR 组与 PR 组 OS 和 PFS 比较均 P>0.05, 生存曲线见图 2、3。

3 讨论

1996 年法国骨髓瘤协作组随机多中心临床试验结果显示对 65 岁以下的 MM 患者, 自体造血干细胞移植(ASCT)较传统化疗相比能明显提高患者的 CR 或 VGPR 率以及 OS 和 PFS<sup>[1]</sup>。2003 年英

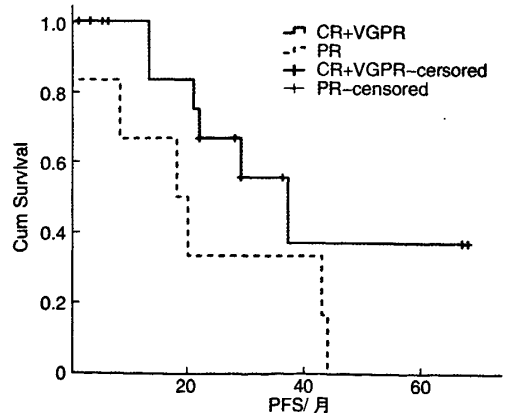


图 1 CR 加 VGPR 组与 PR 组 PFS 比较

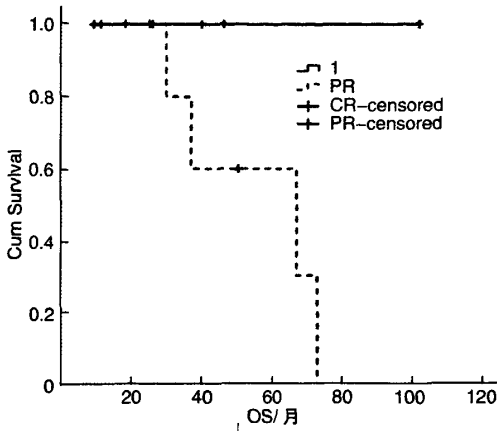


图 2 CR 组与 PR 组 OS 比较

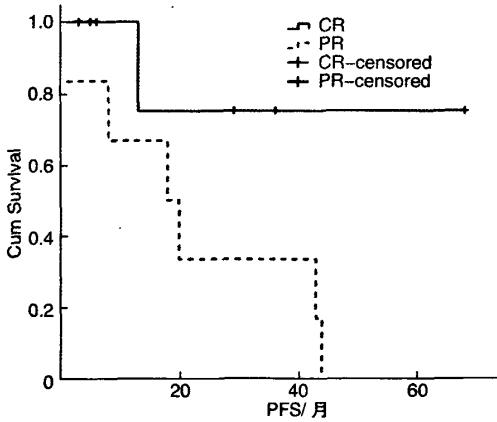


图 3 CR 组与 PR 组 PFS 比较

国随机研究结果也显示 ASCT 能够增加 CR 率延长总生存期<sup>[2]</sup>。基于这些研究结果 ASCT 被推荐为较年轻新诊断 MM 患者诱导治疗后的一线治疗方案。

影响 APBSCT 造血重建的关键因素之一是造血干细胞采集的数量。我们采用以中剂量 Cy 为主的联合化疗加 G-CSF 作为动员方案,所有患者均采集到足够的造血干细胞。本研究中 5 例患者在诱导治疗中应用含硼替佐米的方案,该 5 例患者均采集到足够的外周造血干细胞。本研究 23 例次 APBSCT 后中性粒细胞恢复的中位时间 9 d。患者血小板恢复至  $20 \times 10^9/L$  以上的中位时间为 10 d,有 10 例患者血小板未降至  $20 \times 10^9/L$  以下,诱导治疗采用硼替佐米的 5 例患者中性粒细胞和血小板恢复未受到影响。Eom 等<sup>[4]</sup>比较了含硼替佐米方案与 VAD 对 ASCT 的影响,结果显示含硼替佐米诱导治疗的患者粒细胞和血小板重建的时间分别为 10 d 和 10 d,VAD 诱导治疗的患者粒细胞和血小板重建的时间分别为 10 d 和 11 d,其结果与本

研究结果相符。

本研究中患者在 APBSCT 后获得了很好的治疗反应率,获得 VGPR 以上治疗反应(CR 加 VG-PR)的患者达 73.9%。硼替佐米诱导治疗后仅 1 例获得 CR,在进行 APBSCT 后共 4 例(80%)获得 CR。IFM 2005/02 研究结果也显示<sup>[5]</sup>,有症状的 MM 患者在 ASCT 前接受硼替佐米联合地塞米松组的患者较 VAD 组患者 CR 或接近 CR 率明显升高,分别为 40%,22%( $P < 0.01$ )。在本研究中 Durie-Salmon 分期对患者 OS 及 PFS 的影响差异无统计学意义。取得 CR 加 VGPR 组患者的中位生存期尚未达到,中位 PFS 37 个月较 PR 组中位 PFS 18 个月延长,生存曲线分离,但尚未达到统计学差异。CR 组患者的中位 OS 和 PFS 均未达到,CR 组与 PR 组 OS 和 PFS 比较差异虽也未达到统计学意义(均  $P > 0.05$ ),但趋势明显,而且生存曲线显示 2 组患者的 OS 和 PFS 明显分离,差异无统计学意义可能因 CR 组发生终点事件少所致,尚需长期随访以进一步判断 CR 对生存的影响。Eom 等<sup>[4]</sup>的研究结果也显示硼替佐米用于自体造血干细胞移植前的诱导治疗与 VAD 诱导治疗相比虽然高质量的缓解率较高,但对患者的生存情况的影响尚未达到统计学差异。

参考文献

[1] ATTAL M, HAROUSSEAU J L, STOPPA A M, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroup Francais du Myeloma[J]. N Engl J Med, 1996, 335: 91-97.

[2] CHILD J A, MORGAN G J, DAVIES F E, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 1875-1883.

[3] HAROUSSEAU J L, ATTAL M, LELEU X, et al. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma; results of an IFM phase II study[J]. Hematologica, 2006, 91: 1498-1505.

[4] EOM H S, MIN C K, CHO B S, 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[J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39: 449-455.


[5] CAVO M, TACCHETTI P, PATRIARCA F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front Velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood, 2008, 112: 65-65.

(收稿日期: 2010-06-07)

# 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

作者: [刘辉](#), [常乃柏](#), [李江涛](#), [宁尚勇](#), [裴蕾](#), [程玮](#), [田园](#), [LIU Hui](#), [CHANG Naibai](#),  
[LI Jiangtao](#), [NING Shangyong](#), [PEI Lei](#), [CHENG Wei](#), [TIAN Yuan](#)

作者单位: [卫生部北京医院血液科, 北京, 100730](#)

刊名: [临床血液学杂志](#) 

英文刊名: [JOURNAL OF CLINICAL HEMATOLOGY](#)

年, 卷(期): 2011, 24(2)

## 参考文献(5条)

1. [CAVO M;TACCHETTI P;PATRIARCA F Superior complete response rate and progression-free survial after autologous transplatation with up-front Velcade-thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma 2008](#)
2. [EOM H S;MIN C K;CHO B S Retrospective comparison of bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone \(VAD\) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma 2009](#)
3. [HAROUSSEAU J L;ATTAL M;LELEU X Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stme cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma:results of an IFM phase II study 2006](#)
4. [CHILD J A;MORGAN G J;DAVIES F E High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma\[外文期刊\] 2003](#)
5. [ATTAL M;HAROUSSEAU J L;STOPPA A M A prospective, randomized trail of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroup Francais du Myeloma\[外文期刊\] 1996](#)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcxxyz201102006.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcxxyz201102006.aspx)