

· 论 著 ·

18 例多发性骨髓瘤行自体造血干细胞移植临床疗效观察*

周洪静, 王利[△], 王先选, 张红宾, 肖青, 唐晓琼, 王欣, 王建渝, 陈建斌, 刘林

(重庆医科大学附属第一医院血液科, 重庆 400016)

摘要:目的 探讨自体外周血造血干细胞移植(APBSCT)治疗多发性骨髓瘤(MM)的疗效。方法 该院自 2006 年 12 月至 2011 年 10 月,对 18 例 MM 患者,采用化疗联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员造血干细胞,以口服或静脉注射美法仑预处理后行 APBSCT 治疗,并评价其疗效。结果 17 例患者移植成功,1 例植入失败。移植后随访 3~60 个月,13 例获得完全缓解(CR),6 例 CR 后复发,复发患者中 1 例经万珂治疗后再次获得 CR。1 例患者行 2 次移植达到非常好的部分缓解(VGPR)。结论 MM 患者行 APBSCT 安全有效且耐受性好。移植后维持治疗对于延长无事件生存期(EFS)及总生存期(OS)具有重要意义。

关键词:自体造血干细胞移植;多发性骨髓瘤;疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.13.002

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)13-1444-03

Therapeutic effect observation of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 18 cases of multiple myeloma*

Zhou Hongjing, Wang Li[△], Wang Xianxuan, Zhang Hongbin, Xiao Qing,

Tang Xiaojiong, Wang Xin, Wang Jianyu, Chen Jianbin, Liu Lin

(Department of Hematology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of autologous peripheral blood stem cell transplantation(APBSCT) in treating multiple myeloma(MM). **Methods** 18 cases of MM in this hospital from December 2006 to October 2011 were given the chemotherapy combined with granulocyte colony stimulating factor(G-CSF) for mobilizing hematopoietic stem cells. APBSCT was performed after the pretreatment of oral or intravenous melphalan. The effects were evaluated. **Results** 17 cases were succeeded in transplantation and 1 case failed. Follow up lasted for 3-60 months after transplantation, 13 cases achieved complete remission(CR) and 6 cases relapsed after CR. Among the relapsed cases, 1 case got CR again after bortezomib treatment. 1 case got VGPR after second APBSCT. **Conclusion** APBSCT is a safe and efficient therapy and well tolerable for MM. Maintenance treatment after APBSCT has the important significance to prolong the event free survival(EFS) and overall survival(OS).

Key words: autologous peripheral blood stem cell transplantation; multiple myeloma; efficiency

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)系血液系统恶性肿瘤,来源于骨髓浆细胞,临床上常有溶骨性改变、骨痛、病理性骨折及贫血等表现,肾功能受损及感染为其常见并发症。传统化疗存在完全缓解率低、持续缓解时间短及难以治愈等难题。近年来随着对 MM 分子生物学的深入研究,一些新药及治疗新方法如造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)已广泛应用于临床。目前化疗联合自体外周血造血干细胞移植(autologous peripheral blood stem cell transplantation, APBSCT)已成为 65 岁以下 MM 患者的一线治疗方案,本院自 2006 年 12 月至 2011 年 10 月采用 APBSCT 治疗 18 例 MM 患者,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2006 年 12 月至 2011 年 10 月在本院治疗的 MM 患者 18 例,均符合国内 MM 诊断标准。其中男 12 例,女 6 例;年龄 40~70 岁,中位 54 岁。分型:IgG 型(8 例),其他类型(10 例)。分期:II 期 5 例,III 期 13 例。行 APBSCT 前所有患者均接受 MP(苯丁酸氮芥 10 mg·m⁻²·d⁻¹口服 4 d,泼尼松 2 mg·kg⁻¹·d⁻¹口服 4 d)、VAD(长春新碱 0.4 mg/d 静脉滴注 4 d,阿霉素 10 mg/d 静脉滴注 4 d,地塞米松 40 mg/d 静脉滴注 4 d)或 CHOP(环磷酰胺 750 mg/m² 静脉滴注 1 d,阿霉素 50 mg/m² 静脉滴注 1 d,长春新碱 1.4 mg/m²

静脉滴注 1 d,泼尼松 100 mg/m² 口服 5 d)方案化疗,移植前达到完全缓解(CR)5 例,部分缓解(PR)12 例,无效(NR)1 例。

1.2 方法

1.2.1 自体外周血造血干细胞(APBSC)的动员及采集 均采用化疗联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)动员 APBSC,方案为:米托蒽醌 6 mg·m⁻²·d⁻¹×3 d,长春地辛 4 mg/d×1 d,依托泊苷 100 mg/d×3 d,地塞米松 20 mg/d×5 d。化疗后当白细胞降至最低时皮下注射 G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,持续 5~9 d,当外周血 WBC>5.0×10⁹/L 时采集 APBSC。使用血细胞分离机采集 2~3 d,每天 1 次,每次循环血量 8 000~16 000 mL,共采集单个核细胞(MNC)8.12×10⁸/kg[(3.64~12.6)×10⁸/kg]。

1.2.2 预处理方案 16 例采用口服美法仑(200 mg/m²),2 例采用静脉注射美法仑(160 mg/m²)联合依托泊苷(150 mg×4 d)方案。

1.2.3 支持治疗 患者药浴后入百级无菌层流病房,氟康唑、复方磺胺甲噁唑及诺氟沙星口服预防感染,预处理过程中碱化、水化尿液。于移植后 1 d 开始应用 G-CSF 5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,至白细胞(WBC)>1.0×10⁹/L,血红蛋白(Hb)<70 g/L 时输注红细胞悬液,血小板(PLT)低于 20×10⁹/L 或者有出血症状时输入 PLT,体温(T)>38 ℃时静脉使用广谱抗菌药物。

1.2.4 移植后治疗 15 例口服沙利度胺 100 mg, 每天 2 次; 5 例肌内注射 α -干扰素 300 万个单位, 每天 1 次; 1 例在移植后 5 个月行第 2 次移植。病情复发者依经济情况分别给予标准剂量联合化疗或联合万珂的化疗。

2 结果

2.1 造血重建情况 17 例患者获得造血重建。于移植后 4.32 d[(1~7)d]外周血 WBC 降至最低, 于术后 6.5 d[(2~11)d]外周血 PLT 降至 $20 \times 10^9/L$ 以下, 中性粒细胞绝对计数 (ANC) $> 0.5 \times 10^9/L$ 的中位时间为 11.52 d(9~22 d)。1 例患者植入失败。

2.2 治疗效果 中位随访时间为 31.5 个月(3~60 个月)。13 例患者获得 CR, 移植前、后均为 CR 状态的有 5 例, 其中 1 例患者复发(28 个月后), 经过 3 个疗程硼替佐米治疗再次获得 CR; 7 例患者移植后由移植前的 PR 转为 CR; 1 例患者由移植前的 NR 转为 CR。有 4 例患者移植前后均为 PR。1 例移植前为 PR 的患者行双次移植, 第 1 次移植后仍为 PR, 第 2 次移植后达到非常好的部分缓解(VGPR)。其中 15 例服用沙利度胺患者中 11 例持续处于 CR, 1 例在移植后 1 年出现单一 β_2 -微球蛋白增高, 将沙利度胺加量至 200 mg, 2 次/天, 6 个月后随访 β_2 -微球蛋白降至正常。1 例患者移植后 7 个月复发, 拒绝行标准化疗, 仅给予环磷酰胺 100 mg/d、沙利度胺 100 mg/d, 口服维持治疗, 病情仍然稳定, 至今已无病生存 17 个月。就分型来看, IgG 型的 MM 患者行 APBSCT 后达到 CR 的为 100.00%(8/8), 其他类型行 APBSCT 成功率为 70.00%(7/10)。移植后达到 CR 又复发: IgG 型为 25.00%(2/8), 其他类型为 57.14%(4/7), 复发患者中 1 例经万珂治疗后再次获得 CR。

2.3 并发症 5 例出现肝酶增高, 5 例出现口腔黏膜炎, 4 例腹泻, 均经对症处理后好转。2 例移植后 1 年内并发严重感染死亡。

3 讨论

本院 18 例 MM 患者均采用化疗联合 APBSCT, 13 例患者随访 3~60 个月仍处于 CR 状态, 有 1 例 CR 患者移植后已随访 5 年, 仍无病生存, 已达到临床治愈, 表明化疗后行 APBSCT 是治疗 MM 安全有效的方法。已有多项临床研究显示, 对于 65 岁以下的 MM 患者, 大剂量化疗联合 APBSCT 与传统化疗方案相比, 可以明显提高 CR 率、延长无事件生存期(EFS)及总生存期(OS), 改善患者预后。美国国立综合癌症网络(NC-CN)指南(2009 年)将化疗后联合 APBSCT 推荐为 65 岁以下 MM 患者标准一线治疗方案^[1], 尤其对于化疗后取得 CR 的患者, 行 APBSCT 能显著延长患者的 EFS 和 OS^[2]。对于老年患者, APBSCT 也是可行的选择。一多中心回顾性分析 1999~2010 年 84 例接受 APBSCT 治疗的 MM 患者, 平均年龄 72 岁, 移植后 100 d 总反应率为 85%(CR 18%, VGPR 12%, PR 55%), 5 年的 EFS 及 OS 分别为 27% 和 67%, 显示 APBSCT 对于 70 岁以上的 MM 患者也是安全可行的, 单一年龄因素不应成为自体移植的排除标准^[3]。本科行 APBSCT 的最高年龄为 70 岁, 该患者在移植后也达到 CR, 移植耐受性良好。

本科 IgG 型患者行 APBSCT 后 CR 率高, 获得 CR 后复发率相对较低。推测 MM 患者行 APBSCT 疗效可能与患者的分型相关。有一研究中心收集了 1998~2005 年行大剂量美法仑(200 mg/m^2)联合自体移植的 77 例 MM 患者, 研究分为 2 组, IgD 型 10 例, 其他类型 67 例; IgD 型的 EFS 和 OS 分别为 6.9、12.0 个月, 其他类型的 EFS 和 OS 分别为 11.5、55.5 个

月, 通过多变量分析后确定移植时患者型别 IgD 为生存不良的预后因素。此研究显示 IgD 型患者行 APBSCT 后疗效较其他类型差^[4]。综合相关文献, 一致认为 IgG 型行 APBSCT 后预后较好, 而 IgD 型预后较差。但因 IgD 型发病率低, 各中心病例数较少, 还需要扩大病例数进一步研究和观察。

移植后维持治疗可以延长患者生存期及提高患者生活质量。本院接受 APBSCT 的患者中, 15 例移植后 1 个月开始服用沙利度胺(100 mg, 2 次/天), 11 例患者持续处于 CR, 1 例在移植后 1 年出现单一 β_2 -微球蛋白增高, 将沙利度胺加量至 200 mg, 2 次/天, 6 个月后随访 β_2 -微球蛋白降至正常。1 例患者移植后 7 个月复发, 拒绝行标准化疗, 仅给予环磷酰胺 100 mg/d、沙利度胺 100 mg/d, 口服维持治疗, 病情仍然稳定, 至今已无病生存 17 个月。对于复发难治性 MM, 沙利度胺也可起到一定疗效。Blade 等^[5]报道, 移植后持续使用沙利度胺、来那度胺、硼替佐米等新型药物进行巩固维持治疗是一个重要的治疗手段, 对于复发难治性 MM 患者单一口服沙利度胺的反应率为 30%~40%, 联合应用地塞米松后, 加或不加细胞毒性药物都可使反应率升至 50%~65%。

硼替佐米为新型蛋白酶体抑制剂, 国外的临床研究表明硼替佐米对初治以及复发难治 MM 患者均有良好疗效, 以硼替佐米为主的联合化疗方案已被 NCCN 指南推荐作为 MM 患者初治(移植或者非移植)以及拯救性治疗的选择。本院 1 例 MM 患者移植后复发且合并骨髓瘤病, 使用硼替佐米 2 个疗程肌酐降至正常, 3 个疗程后又达到 CR。国外文献也显示硼替佐米对于复发 MM 治疗有效, 肾功能损害不为其禁忌证。Morabito 等^[6]报道, 对比合并肾功能损害与肾功能正常的 MM 患者对硼替佐米的反应, 其结果是肾功能损害组对硼替佐米的反应率高于对照组, 且不影响预处理期间肾功能状态, 两组患者 EFS 也接近。有报道称, 对于合并肾衰竭需要透析的 MM 患者在使用硼替佐米时无需减量^[7]。国外有大量临床试验表明, 包含硼替佐米的化疗方案对合并肾功能损害的 MM 患者有良好效果, 随着病情好转, 肾功能有不同程度恢复, 部分需要规律血透患者可以减少血透次数甚至脱离血液透析^[8-10]。一项 5 例 MM 行 APBSCT 的研究中, 在移植前、预处理方案及移植后巩固维持方案中均使用硼替佐米, 均可动员得到满意的 $CD34^+$ 细胞数, 造血重建顺利, 无移植相关死亡, 随访至今 5 例患者仍处于无疾病生存状态, 表明硼替佐米联合自体移植治疗 MM 有效, 且移植后继续使用可显著延长患者生存期及提高患者生活质量^[11]。

本院有 1 例患者进行了双次自体移植, 移植前为 PR 状态, 第 1 次移植后仍为 PR, 第 2 次移植后达到 VGPR, 比第 1 次移植取得更好的疗效。Schmidt-Hieber 等^[12]报道 228 例年龄小于 65 岁的 MM 患者, 行单次 APBSCT 组 OS 为 59 个月, 双次 APBSCT 组 OS 为 73 个月, 结果显示差异有统计学意义。该报道中 5 年随访时间里, 双次移植组平均 EFS 和 OS 明显优于单次移植组。提示双次移植疗效优于单次移植, 尤其是首次移植未达到 CR 或者 VGPR 的患者, 将可能获益于第 2 次移植。

本中心病例资料显示, APBSCT 是治疗 MM 安全有效的方法, 年龄、肾功能损害等危险因素并不成为移植的禁忌, 移植后巩固维持治疗对于延长患者 EFS 及 OS 有必要, IgG 型预后更佳, IgD 型预后偏差, 双次 APBSCT 优于单次 APBSCT, 但因病例数不多, 远期疗效还需扩大病例数进一步观察。

参考文献:

[1] Stewart AK, Richardson PG, San-Miguel JF. How I treat

- multiple myeloma in younger patients[J]. *Blood*, 2009, 114(27):5436-5443.
- [2] Nadal E, Giné E, Bladé J, et al. High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(1):61-64.
- [3] Bashir Q, Shah N, Parmar S, et al. Feasibility of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients aged \geq 70 years with multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(1):118-122.
- [4] Chong YP, Kim S, Ko OB, et al. Poor outcomes for IgD multiple myeloma patients following high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: a single center experience[J]. *J Korean Med Sci*, 2008, 23(5):819-824.
- [5] Blade J, Cibeira MT, Fernandez DC, et al. Multiple myeloma[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21 Suppl 7:S313-319.
- [6] Morabito F, Gentile M, Ciolli S, et al. Safety and efficacy of bortezomib-based regimens for multiple myeloma patients with renal impairment: a retrospective study of Italian Myeloma Network GIMEMA[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(3):223-228.
- [7] Piro E, Molica S. A systematic review on the use of bortezomib in multiple myeloma patients with renal impairment: what is the published evidence? [J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(3):163-168.
- [8] Roussou M, Kastiris E, Migkou M, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(5):890-895.
- [9] Ludwig H, Drach J, Graf H, et al. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2007, 92(10):1411-1414.
- [10] Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study[J]. *Blood*, 2007, 109(6):2604-2606.
- [11] Zhang Q, Bai H, Wang CB, et al. Bortezomib combined with autologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation for therapy of patients with multiple myeloma[J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2011, 19(5):1234-1236.
- [12] Schmidt-Hieber M, Blau IW, Trenscher R, et al. Reduced-toxicity conditioning with fludarabine and treosulfan prior to allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(7):389-396.

(收稿日期:2012-12-01 修回日期:2013-02-22)

(上接第 1443 页)

- Isolation of angiotensin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning[J]. *Cell*, 1996, 87(7):1161-1169.
- [14] 段海峰. 骨髓间充质干细胞携带肝细胞生长因子治疗心肌缺血的实验研究及其相关的机制探讨[D]. 北京:中国人民解放军军事医学科学院, 2004.
- [15] 王志刚, 欧惠芳, 黄一东, 等. 心腔内注射腺病毒携带肝细胞生长因子转染大鼠急性缺血心肌的实验研究[J]. *中国心血管病研究杂志*, 2004, 2(7):560-562.
- [16] 徐菲菲, 刘秀华, 蔡莉蓉. 缺氧诱导因子-1 α 在缺氧预处理预防心肌细胞损伤中的作用[J]. *生理学报*, 2004, 56(5):609-614.
- [17] Paul SA, Simons JW, Mabeesh NJ. HIF at the crossroads between ischemia and carcinogenesis[J]. *J Cell Physiol*, 2004, 200(1):20-30.
- [18] Emanuelli C, Salis MB, Van Linthout S, et al. Akt/protein kinase B and endothelial nitric oxide synthase mediate muscular neovascularization induced by tissue kallikrein gene transfer[J]. *Circulation*, 2004, 110(12):1638-1644.
- [19] 谢荣禄, 尹瑞兴. 碱性成纤维细胞生长因子与冠心病关系的研究进展[J]. *中国实用内科杂志*, 1999, 19(9):561-563.
- [20] 刘莹, 孙立军, 宦怡, 等. 外源性碱性成纤维生长因子对犬急性心肌梗死后血管生成作用[J]. *实用放射学杂志*, 2003, 19(5):385-388.
- [21] Dimmeler S, Zeiher AM. Akt takes center stage in angiogenesis signaling[J]. *Circ Res*, 2000, 86(1):4-5.
- [22] 刘秀华. 缺血后处理内源性心脏保护的研究进展[J]. *生理学报*, 2007, 59(5):628-634.
- [23] Fujita M, Asanuma H, Hirata A, et al. Prolonged transient acidosis during early reperfusion contributes to the cardioprotective effects of postconditioning[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 292(4):H2004-2008.
- [24] 王立峰. 一种新的低氧应激反应基因 NDRG2 的确定及其功能的初步研究[D]. 西安:第四军医大学, 2006.
- [25] Salnikow K, Su W, Blagosklonny MV, et al. Carcinogenic metals induce hypoxia-inducible factor-stimulated transcription by reactive Oxygen species-independent mechanism[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(13):3375-3378.
- [26] 孙应彪, 朱玉真. 镍对小鼠外周血红细胞膜 ATPase 活性的影响[J]. *中国工业医学杂志*, 2002, 15(6):355-356.
- [27] 金惠铭. 病理生理学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 1996.
- [28] Rosenkilde MM, Schwartz TW. The chemokine system—a major regulator of angiogenesis in health and disease[J]. *APMIS*, 2004, 112(7/8):481-495.
- [29] Zukowska Z, Grant DS, Lee EY. A novel mechanism for ischemic angiogenesis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2003, 13(2):86-92.
- [30] Shiojima I, Walsh K. Role of Akt signaling in vascular homeostasis and angiogenesis[J]. *Circ Res*, 2002, 90(12):1243-1250.

(收稿日期:2012-09-08 修回日期:2013-01-25)