

# 美法仑联合自体外周血造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤： 无进展生存单中心临床分析

胡琴<sup>1</sup> 陈刚<sup>1</sup> 徐建丽<sup>1</sup> 张凯乐<sup>1</sup> 杨蕊雪<sup>1</sup> 韩春霞<sup>1</sup> 侯佳<sup>1</sup> 江明<sup>1</sup> 袁海龙<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:对行静脉大剂量美法仑联合外周血自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)进行回顾性分析研究。方法:回顾性分析 2019 年 8 月—2022 年 6 月接受静脉大剂量无丙二醇美法仑预处理联合外周血自体造血干细胞移植的连续 42 例初治 MM 患者的临床资料,评估其临床疗效及 PFS。结果:42 例 MM 患者均顺利完成造血重建,无移植相关死亡。截止随访终止日期,纳入研究的所有患者 3 年预期 PFS 率为 72.7%(95%CI 55.26%~90.14%);3 年预期总生存率为 88.3%(95%CI 71.05%~105.55%)。将移植后疾病状态分为严格意义的完全缓解(sCR)+完全缓解(CR)组(30 例)和非常好的部分缓解(VGPR)+部分缓解(PR)组(12 例),sCR+CR 组的 3 年预期 PFS 率为 81.1%(95%CI 63.40%~98.74%),VGPR+PR 组的 3 年预期 PFS 率为 45.7%(95%CI 4.15%~87.25%),差异有统计学意义( $P=0.012$ )。对于行美法仑联合外周血自体造血干细胞移植的 MM 患者,造血重建时间、CD34<sup>+</sup>细胞输注数量及中位年龄不是 PFS 的独立影响因素。自体移植后微小残留病阴性患者的 2 年预期 PFS 率为 83.1%(95%CI 64.28%~101.92%),微小残留病阳性患者的 2 年预期 PFS 率为 49.6%(95%CI 14.91%~84.29%),差异有统计学意义( $P=0.004$ )。纳入研究的所有患者中,标危患者 3 年预期 PFS 率为 73.8%(95%CI 49.50%~98.10%),高危患者 3 年预期 PFS 率为 71.4%(95%CI 47.68%~95.11%),差异无统计学意义( $P=0.318$ )。结论:静脉无丙二醇美法仑可安全应用于患者的自体外周血造血干细胞。移植后呈 sCR+CR 的 MM 患者 PFS 较 VGPR+PR 患者的 PFS 得到显著改善。行自体移植后微小残留病阴性可以使 PFS 获益。大剂量美法仑联合外周血自体造血干细胞移植能克服 mSMART3.0 分层高危的不良因素,显著提升 MM 患者的 CR 率。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤;自体移植;预后;静脉美法仑

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2023.09.011

**[中图分类号]** R733.3 **[文献标志码]** A

## Melphalan combined with autologous transplantation in the treatment of multiple myeloma: a single center clinical analysis of progression-free survival

HU Qin CHEN Gang XU Jianli ZHANG Kaile YANG Rui xue  
HAN Chunxia HOU Jia JIANG Ming YUAN Hailong

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, 830000, China)

Corresponding author: YUAN Hailong, E-mail: snail612s@163.com

**Abstract Objective:** To retrospectively analyze the progression-free survival(PFS) of patients with multiple myeloma(MM) treated by intravenous high-dose melphalan combined with peripheral blood autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Methods:** The clinical data of 42 consecutive patients with newly diagnosed MM who received intravenous high-dose melphalan pretreatment without propanediol combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation from August 2019 to June 2022 were analyzed retrospectively, and the clinical efficacy and PFS were evaluated. **Results:** All 42 patients with MM completed hematopoietic reconstitution successfully and there was no transplant-related death. By the end of the follow-up date, the 3-year expected PFS of all patients enrolled in the study was 72.7%(95%CI 55.26%-90.14%), and the 3-year expected overall survival was 88.3%(95%CI 71.05%-105.55%). Patients were divided into sCR+CR group( $n=30$ ) and VGPR+PR group( $n=12$ ) according to the disease status after transplantation. The 3-year expected PFS of sCR+CR group was 81.1%(95%CI 63.40%-98.74%), and the 3-year expected PFS of VGPR+PR group was 45.7%(95%CI 4.15%-87.25%), there was a significant difference between the 2 groups( $P=0.012$ ). For MM patients who re-

<sup>1</sup>新疆医科大学第一附属医院血液科(乌鲁木齐,830000)

通信作者:袁海龙,E-mail:snail612s@163.com

ceived melphalan combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation, the hematopoietic reconstitution time, the number of CD34<sup>+</sup> cells and the median age were not independent influencing factors of PFS. The 2-year expected PFS of MRD-negative patients after autologous transplantation was 83.1% (95% CI 64.28%-101.92%), and the 2-year expected PFS of MRD-positive patients was 49.6% (95% CI 14.91%-84.29%), there was a significant difference between the 2 groups ( $P=0.004$ ). Among all the patients included in the study, the 3-year expected PFS of standard risk patients was 73.8% (95% CI 49.50%-98.10%), and that of high-risk patients was 71.4% (95% CI 47.68%-95.11%), there was no significant difference between the 2 groups ( $P=0.318$ ).

**Conclusion:** Intravenous melphalan without propylene glycol can be safely used in patients with autologous peripheral blood stem cells. The PFS of MM patients with sCR+CR after transplantation is significantly better than that of VGPR+PR patients. Negative MRD after autologous transplantation can benefit PFS. High-dose melphalan combined with autologous peripheral blood stem cell transplantation can overcome the high risk factors of mSMART3.0 stratification and significantly increase the rate of CR in patients with MM.

**Key words** multiple myeloma; autologous transplantation; prognosis; intravenous melphalan

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种浆细胞恶性血液肿瘤, 发病率占所有肿瘤的 1%~1.8%, 尽管过去的 20 年中 MM 患者的生存有了显著改善, 但与普通人群相比, 只有 10%~15% 的患者达到或超过预期生存<sup>[1]</sup>。虽然不断有新药用于 MM 的治疗, 但对于适合移植的 MM 患者, 自体外周血造血干细胞移植 (autologous peripheral blood stem cell transplantation, auto-PBSCT) 已经被 ASCO<sup>[2]</sup> 和 ESMO<sup>[3]</sup> 等国际指南推荐为一线巩固治疗方案, 与包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂等新药方案相比, auto-PBSCT 也显示出提高患者长期生存的优势<sup>[4-5]</sup>。在 1996 年发表的一项具有里程碑意义的临床试验 [法国骨髓瘤工作组 (IFM) 试验] 中, 与传统化疗相比, 大剂量美法仑化疗序贯 auto-PBSCT 即 HDM-ASCT 可导致更高的完全缓解 (CR) 率 (22% : 5%)、总有效率 (81% : 57%) 和 5 年存活率 (52% : 12%,  $P=0.03$ )<sup>[6]</sup>。而且 auto-PBSCT 的移植并发症较少, 移植相关病死率低, 移植后患者生活质量较高, 一些高龄且符合移植条件的患者也可以接受该治疗<sup>[7]</sup>。IFM 的一项关键研究以随机方式将 HDM-ASCT 与传统化疗进行了比较, 报道了移植患者更好的无进展生存率 (progression-free survival, PFS) 和总生存率 (overall survival, OS)<sup>[8]</sup>。静脉美法仑自 2019 年在中国上市应用以来, 我中心采用大剂量美法仑为预处理方案, 共行 auto-PBSCT 治疗 42 例 MM 患者。本研究回顾性分析 42 例自体移植患者的临床疗效及移植后 PFS, 并对不同危险度、缓解程度以及微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 状态对 MM 患者自体移植后 PFS 的影响进行初步探讨。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2019 年 8 月—2022 年 6 月在我院接受大剂量静脉美法仑预处理后行 auto-PBSCT 的 42 例初治 MM 患者, 其中男 25 例, 女 17 例; 中

位年龄 57 (43~69) 岁; M 蛋白类型: IgG 型 18 例, 轻链型 11 例, IgA 型 10 例, 不分泌型 2 例, IgD 型 1 例。所有患者均符合 2016 年国际骨髓瘤工作组 (International Myeloma Work Group, IMWG)<sup>[9]</sup> 制订的诊断标准。42 例患者按照 Durie-Salmon 分期: III 期 33 例 (78.6%), II 期 9 例 (21.4%); 按照国际分期系统 (ISS) 分期: I 期 10 例 (23.8%), II 期 14 例 (33.3%), III 期 18 例 (42.9%)。参照 2018 年骨髓瘤 Mayo 分层与风险适应证 (mSMART) 3.0 标准对患者进行危险度分层<sup>[10]</sup>, 标危 28 例 (66.7%), 高危 14 例 (33.3%), 14 例高危患者均发生 1q+ 突变, 其中 9 例为单纯 1q+ 突变, 3 例同时有 1q+ 突变和髓外累及, 1 例同时有 1q+ 突变和 del(17p), 1 例同时有 1q+ 突变和 P53 突变。42 例患者中 3 例有髓外病变, 其中 2 例为软组织累及, 1 例为骨旁累及。5 例伴肾功能不全, 均为轻度肾功能不全。

33 例患者在移植前使用一代流式即多参数流式细胞术 (MFC) 进行 MRD 检测, 其中 18 例 (54.5%) 阴性, 15 例 (45.5%) 阳性。

### 1.2 诱导方案

42 例患者中, 移植前 29 例使用 VRD (硼替佐米+来那度胺+地塞米松) 方案, 20 例使用 VTD (硼替佐米+沙利度胺+地塞米松) 方案, 2 例使用 VCD (硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松) 方案。5 例年龄 ≥ 65 岁的患者均采用三药联合诱导方案, 其中 3 例接受 VTD 方案, 2 例接受 VRD 方案, 1 例先后接受 VTD、VRD 方案。42 例患者接受诱导治疗的中位疗程数为 5 (4~15) 个。

### 1.3 造血干细胞动员方案

42 例患者中 32 例第 1 次外周血干细胞动员即成功采集足够的干细胞, 其中 18 例采用环磷酰胺 (CTX)+ 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 方案, 10 例采用 G-CSF+ 普乐沙福方案, 3 例采用 CTX+ G-CSF+ 普乐沙福方案, 1 例采用 DECP 方案; 10 例患者进行 2 次动员, 第 1 次动员方案均为

CTX+G-CSF方案,其中9例第2次动员方案为DECP+G-CSF,1例为DECP+G-CSF+普乐沙福。42例MM患者的中位单核细胞计数为 $10.23 \times 10^8/\text{kg}$ ( $5.72 \times 10^8/\text{kg} \sim 22.51 \times 10^8/\text{kg}$ ),中位CD34<sup>+</sup>细胞数为 $3.50 \times 10^6/\text{kg}$ ( $0.25 \times 10^6/\text{kg} \sim 20.50 \times 10^6/\text{kg}$ )。

#### 1.4 预处理方案

对于此次适合移植的42例MM患者在移植前均需进行预处理,预处理常规方案为140~200 mg/m<sup>2</sup>静脉美法仑,静脉美法仑的剂量为140~200 mg/m<sup>2</sup>,中位剂量为200 mg/m<sup>2</sup>。其中5例年龄≥65岁的患者同样采用静脉美法仑的预处理方案,平均剂量为160 mg/m<sup>2</sup>。

#### 1.5 疗效评价标准

采用IMWG评价标准<sup>[9]</sup>,分为严格意义的完全缓解(sCR)、CR、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定以及进展。总有效率为sCR+CR+VGPR+PR的例数/总例数×100%。PFS时间定义为:自接受auto-PBSCT治疗至疾病进展、复发或死亡的时间;OS时间定义为:自接受auto-PBSCT至死亡或随访终止的时间。一代流式MRD阴性:应用MFC进行MRD检测即检测骨髓无表型异常的克隆性浆细胞,流式采用EuroFlow标准操作规程(或者应用经过验证的等效方法),最低检测灵敏度为10<sup>5</sup>个有核细胞中可检测出1个克隆性浆细胞。PFS为研究的主要结局,患者移植后疗效评估及MRD状态为研究的次要结局。

#### 1.6 随访

通过病历查询、门诊随访和电话等方式对患者随访,所有患者随访截至2022年9月30日,无患者失访,中位随访时间为19(3~36)个月。随访过程中定期检测患者的MRD状态、血尿游离轻链、免疫固定电泳等指标,移植前使用MFC对患者进行MRD检测,对于移植前MRD呈阴性的患者,每3个月行骨髓穿刺和MRD检测,对于移植前MRD阳性的患者,每2个月行骨髓穿刺和送检MRD,检测患者MRD状态。

#### 1.7 维持治疗

42例MM患者均在auto-PBSCT后接受维持治疗,标危患者采用单药来那度胺治疗,高危患者采用来那度胺联合伊沙佐米治疗。故本研究中28例采用来那度胺维持治疗方案,14例采用来那度胺联合伊沙佐米维持治疗方案。42例患者中4例维持治疗后MRD由阳性转为阴性,其中3例采用来那度胺联合伊沙佐米维持治疗方案,1例采用来那度胺维持治疗方案。

#### 1.8 统计学处理

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析。组间比较采用 $\chi^2$ 检验;生存曲线采用Kaplan-Meier法

绘制,OS率和PFS率采用Kaplan-Meier生存分析,单因素生存比较采用log-rank检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 造血重建标准

42例MM患者干细胞均成功植入,以中性粒细胞大于 $0.5 \times 10^9/\text{L}$ 的连续3d中的第1天为中性粒细胞植入日期;以脱离输注血小板时,血小板大于 $20 \times 10^9/\text{L}$ 的连续7d中的第1天为血小板植入日期。本研究患者中性粒细胞中位植入时间为13(13~15)d;患者血小板中位植入时间为16(12~25)d。

### 2.2 缓解深度评估

疾病缓解深度可提示患者预后,能成为观察疗效的早期征象,故分别于移植前(诱导治疗后)和自体移植后的每3个月对患者完善骨髓穿刺、免疫固定电泳等检查评估其疗效。截至随访终止日期,42例MM患者在诱导治疗后均行缓解深度评估,42例患者移植前缓解状态:sCR 2例,CR 16例,VGPR 8例,PR 16例;移植后sCR+CR 30例(sCR 14例,CR 16例),VGPR 8例,PR 4例。移植前和移植后sCR+CR率分别为42.9%(18/42)和71.4%(30/42),差异有统计学意义( $P = 0.008$ )。MM患者行HDM-ASCT后缓解深度得到明显改善。

MRD对MM预后有明显影响,故分别于移植前(诱导治疗后)和auto-PBSCT后的每3个月对患者完善骨髓穿刺外送MFC检查评估其MRD状态。33例患者移植前行MRD检测,MRD阳性15例,MRD阴性18例,MRD阳性患者中6例auto-PBSCT后转阴性。纳入研究的42例患者移植后均行MRD检测,MRD阳性14例,其中4例维持治疗后MRD转阴性;MRD阴性28例,其中3例随访过程中MRD转阳性。Auto-PBSCT后MRD阴性率为66.7%(28/42),较诱导化疗后54.5%(18/33)进一步提升,其中6例患者移植后MRD状态由移植前的阳性转为阴性,MRD的转阴率为14.3%(6/42),6例患者移植前后MRD状态均为阳性,未转阴性。移植前后患者的MRD转阴率比较,差异无统计学意义。

### 2.3 随访及整体生存

随访截至2022年9月30日,42例MM患者中位随访时间19(3~36)个月。移植后8例(4例标危、4例高危)复发,其中骨髓复发4例,髓外复发3例,生化学复发1例。8例复发患者中2例死亡,均为本病相关死亡。治疗期间患者安全性良好,移植后100d内恶心、呕吐14例(33.3%),口腔黏膜炎28例(66.7%),其中3/4级4例(9.5%),100d内移植相关死亡0例。

至随访截止日期,42例患者3年预期PFS率

为 72.7% (95%CI 55.26%~90.14%), 3 年预期 OS 率为 88.3% (95%CI 71.05%~105.55%), 见图 1、2。

#### 2.4 疗效与 PFS

根据患者移植前后的缓解状态将患者分别分组,再分别计算 2 组患者的 PFS,评估患者的缓解状态是否可以改善 MM 的预后。将移植前疗效分为 sCR+CR 组(18 例)和 VGPR+PR 组(24 例),sCR+CR 组的 3 年预期 PFS 率为 79.5% (95%CI 58.53%~100.47%),VGPR+PR 组的 3 年预期 PFS 率为 63.5% (95%CI 32.14%~94.86%),差异无统计学意义( $P=0.585$ )。将移植后疾病状态分为 sCR+CR 组(30 例)和 VGPR+PR 组(12 例),sCR+CR 组的 3 年预期 PFS 率为 81.1% (95%CI 63.40%~98.74%),VGPR+PR 组的 3 年预期 PFS 率为 45.7% (95%CI 4.15%~87.25%),差异有统计学意义( $P=0.012$ ) (图 3、4)。移植前 sCR+CR 的 MM 患者 PFS 较 VGPR+PR 患者的 PFS 未得到显著改善,而移植后 sCR+CR 的 MM 患者 PFS 较 VGPR+PR 患者的 PFS 得到显著改善。

#### 2.5 MRD 与 PFS

根据患者移植前后的 MRD 状态将患者分别分组,再分别计算 2 组患者的 PFS,评估患者的 MRD 状态是否可以进一步提高 MM 的 PFS。42 例患者中 33 例移植前行 MRD 检测,移植前 MRD 阴性(18 例)患者的 2 年预期 PFS 率为 86.7% (95%CI 69.45%~103.95%),移植前 MRD 阳性(15 例)患者的 2 年预期 PFS 率为 85.1% (95%CI 66.09%~104.11%),差异无统计学意义( $P=0.805$ )。移植后 MRD 阴性(28 例)患者的 2 年预期 PFS 率为 83.1% (95%CI 64.28%~101.92%),MRD 阳性(14 例)患者的 2 年预期 PFS 率为 49.6% (95%CI 14.91%~84.29%),差异有统计学意义( $P=0.004$ )。移植前 MRD 阴性较 MRD 阳性患者的 PFS 无显著改善,而移植后 MRD 阴性较 MRD 阳性患者的 PFS 得到显著改善(图 5、6)。

#### 2.6 不同临床特征对 PFS 的影响

此次纳入研究的患者中 $\geq 65$ 岁者偏少,故分别根据患者的中位年龄、粒系植入时间中位数、血小板植入时间及 CD34<sup>+</sup>计数中位数分组,再分别计算各分组中 2 组患者的 PFS,评估 MM 患者的 PFS 是否存在差异。本研究 42 例 MM 患者的中位年龄为 57 岁,中位粒系植入时间为 13 d,中位血小板植入时间为 16 d,中位 CD34<sup>+</sup>计数为  $3.5 \times 10^6/\text{kg}$ ,故按照各组特征的中位数进行分组比较。发现粒系植入时间 $\geq 13$  d 组与 $< 13$  d 组患者的

PFS 差异无统计学意义( $P=0.749$ ),血小板植入时间 $\geq 16$  d 组与 $< 16$  d 组患者的 PFS 差异无统计学意义( $P=0.744$ ),CD34<sup>+</sup> $\geq 3.5 \times 10^6/\text{kg}$  组和 CD34<sup>+</sup> $< 3.5 \times 10^6/\text{kg}$  组患者的 PFS 差异无统计学意义( $P=0.800$ ),年龄 $\geq 57$  岁组及 $< 57$  岁组患者的 PFS 差异无统计学意义( $P=0.672$ )。42 例患者中 5 例年龄 $\geq 65$  岁,5 例患者移植后有 1 例复发,5 例均存活。对于行 HDM-ASCT 的 MM 患者,造血重建时间、CD34<sup>+</sup>细胞输注数量及年龄不是 PFS 的独立影响因素(图 7~10)。

为进一步研究 mSMART3.0 危险分层中高危和标危患者的 PFS 是否存在差异,患者在诊断时均完善 FISH 检查,根据 mSMART3.0 对患者进行分组,分别计算 2 组患者的 PFS。42 例 MM 患者中,标危(28 例)患者的 3 年预期 PFS 率为 73.8% (95%CI 49.50%~98.10%),高危(14 例)患者的 3 年预期 PFS 率为 71.4% (95%CI 47.68%~95.11%),差异无统计学意义( $P=0.318$ ),提示 mSMART3.0 分期不是 MM 患者 PFS 的独立影响因素(图 11)。

### 3 讨论

近年来随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和抗 CD38 单抗等新药的不断出现,MM 的疗效得到了很大提高,同时患者的 PFS 及 OS 得到了一定程度的延长,但 auto-PBSCT 仍然是治疗初诊和复发 MM 患者不可或缺的重要一部分<sup>[11-12]</sup>。近几十年来,MM 发病率逐渐上升,发病年龄随之增长,但年龄并不是 auto-PBSCT 的限制条件。梁惠如等<sup>[13]</sup>进行的研究结果表明,接受干细胞移植治疗的 65 岁及以上的患者在移植后 100 d 内死亡率为 2.27%,而年龄在 65 岁以下的患者在移植后 100 d 内死亡率为 2.39%。说明老年 MM 患者接受干细胞移植的疗效与年轻患者相似,因此年龄不应该成为限制老年 MM 患者接受干细胞移植治疗的禁忌证。应根据患者的体能评分,脏器功能等因素综合判断是否适合 auto-PBSCT。IFM 研究也表明<sup>[14]</sup>,即使在新药时代,auto-PBSCT 可显著改善 MM 患者的 PFS,提高 MRD 阴性率。

注射用盐酸美法仑是一种新型的美法仑制剂,于 2018 年 11 月在我国获批上市,用于 MM 患者 auto-PBSCT 前预处理。相比于传统美法仑制剂,其可直接用生理盐水复溶,而无需传统美法仑复溶时所需的助溶剂丙二醇,从而消除了输注丙二醇的潜在毒性<sup>[15]</sup>。新型美法仑制剂复溶后稳定性好,在溶液浓度为 0.45 mg/mL 时稳定性是传统美法仑的 5 倍,并且室温下可稳定保存 4 h<sup>[16]</sup>,因此能够支持患者更长时间输注,降低患者短时间内大量输液的潜在风险。

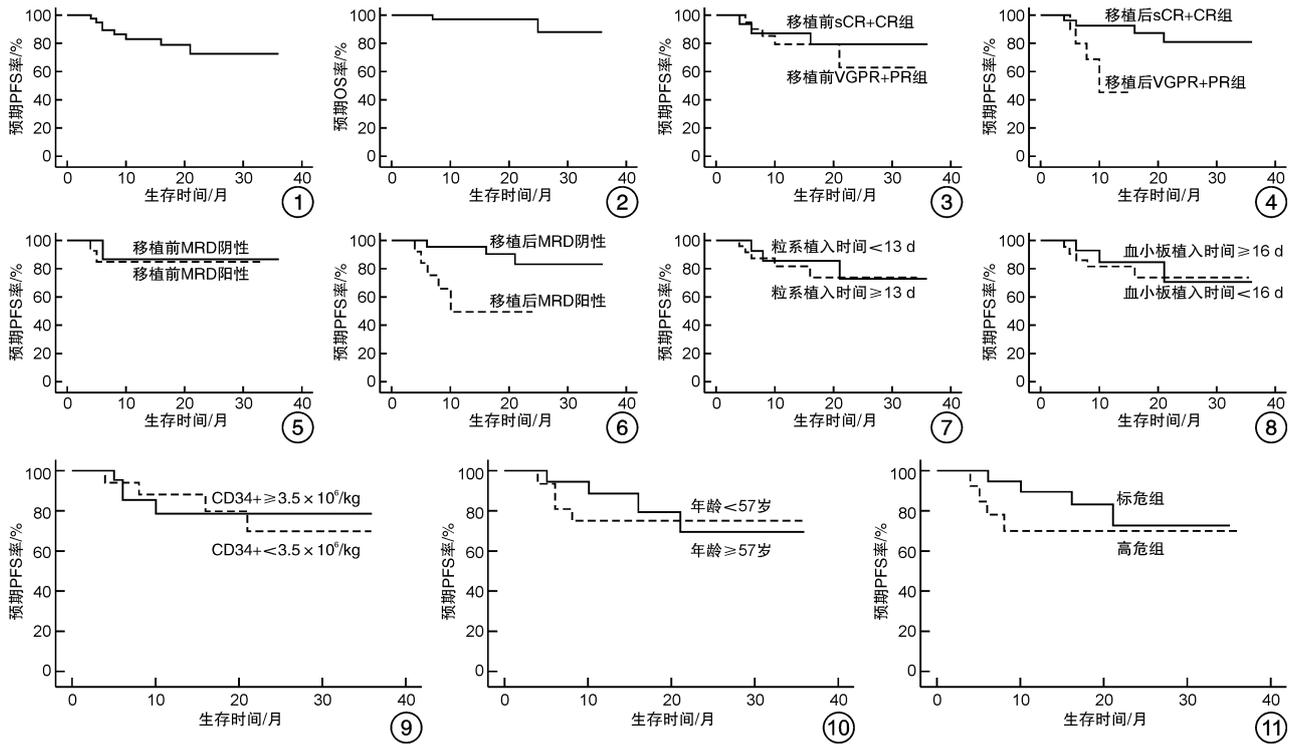


图 1 42 例 MM 患者的 PFS; 图 2 42 例 MM 患者的 OS; 图 3 移植前疗效评估 sCR+CR 组和 VGPR+PR 组 PFS 比较; 图 4 移植后疗效 sCR+CR 组和 VGPR+PR 组 PFS 比较; 图 5 移植前 MRD 阴性和 MRD 阳性患者的 PFS 比较; 图 6 移植后 MRD 阴性和 MRD 阳性患者的 PFS 比较; 图 7 粒系植入时间  $\geq 13$  d 与  $< 13$  d 患者的 PFS 比较; 图 8 血小板植入时间  $\geq 16$  d 与  $< 16$  d 患者的 PFS 比较; 图 9  $CD34^+ \geq 3.5 \times 10^6/kg$  和  $< 3.5 \times 10^6/kg$  患者的 PFS 比较; 图 10 年龄  $\geq 57$  岁和  $< 57$  岁患者的 PFS 比较; 图 11 mSMART3.0 高危和标危患者的 PFS 比较

即使在新药时代,对于适合移植的 MM 患者,大剂量美法仑仍然是 auto-PBSCT 的标准预处理方案<sup>[17]</sup>,被多个国内外指南推荐应用。大剂量美法仑一直被推荐用于小于 65 岁的 MM 患者,因美法仑胃肠道反应、血液反应、感染性反应以及较少见的肾脏、心脏和呼吸系统反应等不良反应<sup>[18]</sup>,对于大于 65 岁的患者多采用美法仑  $140 \text{ mg/m}^2$  预处理方案。大量研究表明 HDM-ASCT 可显著延长 65 岁或更年轻 MM 患者的 PFS 和 OS<sup>[19]</sup>。大剂量化疗在反应深度和有效率方面的优势表明, HDM-ASCT 和多药、新型药物为主的方案是互补的,而不是相互排斥的,它们的结合已经表明,可以在相当大比例的患者中实现长期疾病控制,中位 PFS 超过 8~10 年<sup>[8,20]</sup>。美法仑在 MM 的治疗中不可或缺,过去国内一直处于无药的困境,随着 2019 年静脉美法仑在中国的上市,问题得以解决,而且 HDM-ASCT 在 MM 患者中的应用越来越广泛。

纳入本研究的 42 例 MM 患者进行评估后, sCR+CR 率由诱导化疗后的 42.9% (18/42) 提高到 auto-PBSCT 后的 71.4% (30/42),造血干细胞移植治疗后 MM 的缓解率明显升高,差异有统计学意义 ( $P=0.008$ )。本研究结果与隋伟薇等<sup>[21]</sup>的研究结果一致。新药的出现提高了 MM 的缓解率

并且改善患者预后,但是无法获得长期 PFS,通过本研究结果对比可以发现,行 HDM-ASCT 后 MM 患者的缓解率明显高于新药。本研究结果显示移植前达 CR 及以上,移植后的 PFS 与移植前 VGPR 及 PR 的患者差异无统计学意义 ( $P=0.585$ )。可能与目前病例相对较少,而各缓解程度分组例数仍然相对较少有关,需要进一步累积病例,对患者移植前后的缓解程度进行分层从而分析是否存在差异。也表明对于造血干细胞移植前达 PR 及以上的患者可以使其长期生存获益,而对于 PR 患者可以通过自体移植使患者获得长期生存。移植后达 CR 及以上的患者可以获得更好的 PFS。移植后疾病状态是影响 MM 患者预后的因素。

本研究发现移植前 MRD 阴性不是 PFS 的独立影响因素,因此次纳入研究的 42 例患者中 9 例移植前未行 MRD 检测,可能对研究结论有影响。对于诱导治疗后 MRD 阴性是否为 MM 患者 PFS 的获益因素,还需要进行前瞻性的试验来验证。Munshi 等<sup>[22]</sup>的 meta 研究通过系统文献回顾和荟萃分析发现,与 MRD 阳性患者相比,MRD 阴性 MM 患者的 PFS 得到显著改善。本研究发现移植后 MRD 阴性患者的 2 年预期 PFS 率为 83.1%, MRD 阳性患者的 2 年预期 PFS 率为 49.6%,行 HDM-ASCT 后 MRD 阴性患者的疗效明显高于

MRD 阳性患者,MRD 阴性可以使 PFS 获益。

目前有研究表明在接受一线治疗的患者中,MRD 被发现是 PFS 的替代终点<sup>[23]</sup>。最近的研究已经证明了 MRD 作为预测 PFS 和 OS 预后生物标志物的有效性<sup>[22]</sup>,其中 MRD 阴性状态的实现与 PFS 和 OS 的显著改善有关,同时表明 MRD 可以满足成为临床上有效的 PFS 和 OS 在 MM 中替代生物标志物的所有先决条件,包括取代 CR 的预后价值,展示在疾病环境中的广泛适用性,以及无论 MRD 评估的方法如何,都能产生一致的结果。

本研究发现 HDM-ASCT 后 MRD 仍然阳性的患者 PFS 明显缩短,为了提高 MM 患者的预后,获得更长的 PFS,对于此类 MRD 阳性的患者是否可以给予巩固治疗,如移植前有效的诱导方案或者含 Dara 单抗等方案,使其 MRD 由阳性转为阴性,以此提高患者的 PFS,还需要进一步研究。

本研究发现对于行 HDM-ASCT 的 MM 患者,造血重建时间、CD34<sup>+</sup> 细胞输注数量及中位年龄不是其 PFS 的独立影响因素。因此次纳入的样本量较少,其中 65 岁及以上患者仅 5 例,故 ≥65 岁对 PFS 的影响暂未研究。本研究发现 mSMART3.0 标准中高危和标危患者的 PFS 差异无统计学意义( $P=0.318$ ),HDM-ASCT 治疗 MM 患者可以克服 mSMART3.0 标准高危的不利影响。但 Nunnelee 等<sup>[24]</sup> 的回顾性研究则表明,与标准风险组相比,高风险组的 PFS 和 OS 仍然较低。可能与纳入本研究的例数较少,随访时间较短等有关,需扩大样本量进行进一步研究。

美法仑的一项 II b 期临床研究结果显示,大剂量环糊精包裹的静脉预处理联合 auto-PBSCT 治疗 MM 患者安全有效。61 例患者全部实现清髓(中位清髓时间为移植后第 5 天),中性粒细胞及血小板中位植入时间分别为 12 d 和 13 d;患者移植前总缓解率为 82%,auto-PBSCT 后 100 d 总缓解率为 100%;无治疗相关死亡发生;黏膜炎整体发生率为 75%,其中仅 13% 的患者发生 3 级黏膜炎;其他非血液学治疗相关不良反应发生率 ≥25%,包括腹泻、恶心、乏力、低钾血症、呕吐等,经对症治疗后缓解<sup>[25]</sup>。本研究发现治疗期间患者安全性良好,移植后 100 d 内恶心、呕吐发生率低,其中 3/4 级口腔黏膜炎仅 4 例,无移植相关死亡。提示美法仑用于中国 MM 患者的 auto-PBSCT 预处理疗效好,安全性高。

总之,HDM-ASCT 在 MM 的治疗中仍然安全有效,可以进一步提高 MM 的疗效,HDM-ASCT 后 MRD 阴性患者的 PFS 获益。对于初诊适合移植的 MM 患者,建议移植前后完善 MRD 检测进一步评估疗效。本研究存在样本量较小、随访时间相对较短,目前仍使用一代流式检测 MRD 等不足,

且暂时还不能对不同年龄段的患者分层研究,未来还需进一步开展大样本、多中心的临床研究,积累更多病例后对不同年龄进行分层研究,仍然需要做这种更长的随访时间,收集更多的病例。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma-an IMWG Research Project[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(12):123.
- [2] Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, et al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): 1228-1263.
- [3] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(3):309-322.
- [4] Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(6):e456-e468.
- [5] Gay F, Musto P, Rota-Scalabrini D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12):1705-1720.
- [6] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. Randomized Trial of Autologous Bone Marrow Transplantation and Chemotherapy in Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(2):91-97.
- [7] Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 589-597.
- [8] Mina R, Gay F. The role of autologous stem-cell transplantation in multiple myeloma in 2021[J]. *Curr Opin Oncol*, 2021, 33(6):642-647.
- [9] 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-e346.
- [10] Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the

- treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3):353-367.
- [11] Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies [J]. *JCO Oncol Pract*, 2020, 16(2):56-66.
- [12] 李娟, 刘俊茹. 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的优化和生存趋势 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(7):449-453.
- [13] 梁惠如, 邹茂权, 萧杏贤, 等. 自体造血干细胞移植治疗不同年龄段多发性骨髓瘤的安全性和有效性分析 [J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(9):693-696.
- [14] Devarakonda S, Efebera Y, Sharma N. Role of Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4):863.
- [15] Zar T, Graeber C, Perazella MA, et al. Treatment, and Prevention of Propylene Glycol Toxicity [J]. *Semin Dial*, 2007, 20(3):217-219.
- [16] Singh R, Chen J, Miller T, et al. Solution stability of Captisol-stabilized melphalan (Evomela) versus Propylene glycol-based melphalan hydrochloride injection [J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(10):1024-1029.
- [17] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(12):1685-1717.
- [18] Kazandjian D, Dew A, Hill E. The changing role of high dose melphalan with stem cell rescue in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma in the era of modern therapies-back to the future! [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2020, 33(1):101150.
- [19] Stadtmayer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7):589-597.
- [20] Tacchetti P, Pantani L, Patriarca F, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone followed by double autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GIMEMA-MMY-3006): long-term follow-up analysis of a randomised phase 3, open-label study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(12):e861-e873.
- [21] 隋伟薇, 邹德慧, 安刚, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6):499-504.
- [22] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(23):5988-5999.
- [23] Avet-Loiseau H, Ludwig H, Landgren O, et al. Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(1):e30-e37.
- [24] Nunnelee J, Cottini F, Zhao Q, et al. Improvement in Post-Autologous Stem Cell Transplant Survival of Multiple Myeloma Patients: A Long-Term Institutional Experience [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(9):2277.
- [25] Hari P, Aljitawi OS, Arce-Lara C, et al. A Phase IIb, Multicenter, Open-Label, Safety, and Efficacy Study of High-Dose, Propylene Glycol-Free Melphalan Hydrochloride for Injection (EVOMELA) for Myeloablative Conditioning in Multiple Myeloma Patients Undergoing Autologous Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(12):2100-2105.

(收稿日期:2023-01-13)

(上接第 664 页)

- [19] Xie C, Zhao H, Bao X, et al. Pharmacological characterization of hetrombopag, a novel orally active human thrombopoietin receptor agonist [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(11):5367-5377.
- [20] Mei H, Liu X, Li Y, et al. A multicenter, randomized phase III trial of hetrombopag: a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of immune thrombocytopenia [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):37.
- [21] Mei H, Chen X, Zhou J, et al. Safety and efficacy of hetrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: a single-arm, open-label, multi-center phase 1 study [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(2):30.
- [22] 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗肿瘤药物治疗安全管理专家委员会. 海曲泊帕临床应用指导原则 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(10):577-582.
- [23] Syed YY. Hetrombopag: First Approval [J]. *Drugs*, 2021, 81(13):1581-1585.
- [24] Yang W, Zhao X, Liu X, et al. Hetrombopag plus porcine ATG and cyclosporine for the treatment of aplastic anaemia: early outcomes of a prospective pilot study [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2023, 12(1):16.
- [25] Mei H, Liu X, Li Y, et al. Dose tapering to withdrawal stage and long-term efficacy and safety of hetrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia: Results from an open-label extension study [J]. *J Thromb Haemost*, 2022, 20(3):716-728.
- [26] Abbasi AM, Shaikh MU, Ali N, et al. Response of Eltrombopag in immune thrombocytopenia and acquired idiopathic aplastic anemia: A single-center experience [J]. *Leuk Res Rep*, 2022, 17:100295.

(收稿日期:2023-02-23)