

# 自体造血干细胞移植治疗老年初治多发性骨髓瘤的疗效分析

徐丽萍, 杨诗雨, 叶佩佩, 袁娇娇, 曹俊杰, 陈冬, 裴仁治, 陆滢

**【摘要】目的** 评估老年初治(ND)多发性骨髓瘤(MM)患者接受自体造血干细胞移植(ASCT)的疗效及对生存的影响。**方法** 回顾性分析2017年1月至2023年12月在宁波大学附属人民医院血液科确诊并接受ASCT治疗的47例老年NDMM患者的临床资料,并与同期经诱导治疗后未接受ASCT(non-ASCT)的69例NDMM患者进行疗效及生存比较。**结果** ASCT组患者移植后均顺利获得造血重建,无移植相关死亡。ASCT组严格意义的完全缓解(sCR)率(34.0% vs 13.0%)、sCR/完全缓解(CR)率(70.2% vs 36.2%)及总缓解率(ORR)(100.0% vs 75.4%)均显著高于non-ASCT组(均 $P < 0.05$ )。ASCT组的中位总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)较non-ASCT组久(均 $P < 0.05$ )。**结论** 在诱导治疗的基础上给予ASCT有望进一步提高老年NDMM患者的疗效和生存时间,且安全性良好。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤;老年人;自体造血干细胞移植;疗效

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.03.010

**【中图分类号】** R733.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)03-0257-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种无法治愈的恶性浆细胞增殖性疾病,其发病率在血液系统肿瘤中居第二位<sup>[1]</sup>。随着人口老龄化,MM疾病负担显著加重,我国2016—2019年间新发病例数由6.98万例增长至10.19万例<sup>[2]</sup>。大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)对MM患者效果显著,已成为年轻MM患者治疗的首选方案<sup>[1]</sup>。然而,老年MM患者接受ASCT的比例较低<sup>[3]</sup>,且国内对于ASCT在老年MM患者的研究主要集中在接受ASCT这一群体的疗效及预后,鲜有基于对照设计的生存获益及疗效评估<sup>[4]</sup>。为此,本研究对47例接受ASCT和69例未接受ASCT的≥60岁初治(ND)MM患者的临床资料进行分析,以探索ASCT对老年NDMM的疗效及安全性,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

回顾性选取2017年1月至2023年

**基金项目:** 浙江省医药卫生科技计划项目(2024KY1602);宁波市省市共建医学重点学科(2022-S05);宁波市医学科技计划项目(2022Y37)

**作者单位:** 315211 宁波,宁波大学医学部(徐丽萍、杨诗雨);宁波大学附属人民医院(叶佩佩、袁娇娇、曹俊杰、陈冬、裴仁治、陆滢)

**通信作者:** 陆滢, Email: rmluying@nbu.edu.cn

4月宁波大学附属人民医院收治的NDMM患者116例。纳入标准:(1)符合MM诊断标准<sup>[5]</sup>,且为ND;(2)年龄≥60岁;(3)经评估可承受化疗者。排除标准:(1)合并严重心、肺、肝、肾功能障碍者;(2)合并其他恶性肿瘤者;(3)不配合研究者。按照患者是否在诱导治疗后接受ASCT分为ASCT组(47例)和non-ASCT组(69例)。本研究获得宁波大学附属人民医院医学伦理委员会批准,所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 诱导治疗** 患者确诊后即开始接受一线诱导治疗,治疗方案为包含蛋白酶体抑制剂和/或免疫调节剂的三联疗法,包括VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)、PCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)、PAD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)、VBD(硼替佐米+泊马度胺+地塞米松)、ITD(伊莎佐米+沙利度胺+地塞米松)及IRD(伊莎佐米+来那度胺+地塞米松)。ASCT组接受3~6个疗程诱导治疗后序贯ASCT,non-ASCT组患者仅接受诱导及巩固治疗。

**1.2.2 造血干细胞动员和采集** 17例患者采用大剂量环磷酰胺联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)方案动员,5例患者单独使用G-CSF动员,15例患者采用G-CSF联合普乐沙福方案动员,10例患者采用阿糖胞苷、依托泊苷联合聚乙二醇化重组人粒细胞刺

激因子方案动员。连续采集1~3次外周血自体干细胞,采集的单个核细胞中位数为14.71(10.55~20.9) $\times 10^8$ 个/kg,CD34<sup>+</sup>细胞中位数为4.65(2.52~8.73) $\times 10^6$ 个/kg。

1.2.3 预处理方案及造血重建标准 60~65岁患者采用美法仑200 mg/m<sup>2</sup>方案进行预处理,对于肾功能受损(血清肌酐清除率<60 ml/min)或年龄超过65岁的患者,美法仑的剂量调整为140 mg/m<sup>2</sup>。中性粒细胞植入指停用G-CSF后连续3d中性粒细胞绝对计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ,血小板植入指脱离血小板输注时连续7d血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 。

1.2.4 维持治疗 ASCT组37例患者在移植后接受维持治疗,其中伊莎佐米联合地塞米松17例,来那度胺或沙利度胺18例,达雷妥尤单抗2例。non-ASCT组巩固化疗结束后25例患者接受维持治疗,其中伊莎佐米联合地塞米松11例,来那度胺或沙利度胺10例,达雷妥尤单抗1例,含硼替佐米方案3例。

1.3 随访 通过查阅病历及电话等方式进行随访,随访至2023年12月。观察患者总生存期(OS)及无进展生存期(PFS),OS为从诊断至死亡或随访截止时间的间隔,PFS为从诊断至疾病进展或死亡的时间间隔。

1.4 疗效评估及不良反应 疗效评估采用《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》<sup>[6]</sup>的缓解标准进行判断,分为严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)、疾病进展(PD),总缓解率(ORR)为sCR、CR、VGPR及PR的比率之和。根据美国国家癌症研究所不良事件常用术语标准(CTCAE)5.0版评估不良反应,治疗相关死亡率(TRM)定义为ASCT后100d的死亡率。

1.5 统计方法 使用SPSS 26.0软件进行数据处理。计数资料以例数(百分比)形式表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法;正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(范围)表示,组间比较采用非参数秩和检验;PFS和OS采用Kaplan-Meier法,并使用Log-rank法比较生存曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 临床特征 ASCT组和non-ASCT组患者年龄、ISS分期及接受维持治疗方面差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 移植后造血重建及并发症 47例患者共行51次ASCT(4例患者行双次ASCT),所有患者均成功实现了造血重建。中性粒细胞和血小板植入时间的中位数分别为12(11,13)d、13(12,15)d。

ASCT组患者移植后均出现了IV度骨髓抑制;29例(61.7%)患者出现了不同程度的消化不良反应,主要表现为恶心呕吐、腹泻腹胀等;7例(14.9%)患者出现了粒缺期感染发热,以肺部感染为主;7例(14.9%)患者出现口腔黏膜炎;8例患者出现植入综合征(17.0%);2例(4.3%)患者出现肝功能损害;1例(2.1%)患者出现新发肾功能损害。所有患者均未发生出血性膀胱炎、心脏毒性、肝静脉闭塞等严重并发症,TRM为0。

2.3 疗效评价 ASCT组获得sCR率、sCR/CR率、ORR率均高于non-ASCT组( $\chi^2=7.29、12.91、13.57$ ,均 $P < 0.05$ ),见表2。

2.4 生存分析 所有患者中位随访时间35.7(26.9,44.5)个月。ASCT组中有6例患者分别在移植后的4.9、16.2、18.9、26.6、31.4及42.9个月因复发死亡,1例患者在移植后13.4个月死于肺栓塞。non-ASCT组患者中有6例死于严重的肺部感染,2例患者死于颅内出血,其余29例患者均因本病复发或进展而死亡。两组患者中位OS和中位PFS差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),见图1。

## 3 讨论

MM是一种高度异质性的血液系统恶性肿瘤,好发于老年人群<sup>[1]</sup>。相较于发达国家,我国MM患者呈现发病年龄更早、诊断分期更晚、预后更差的特点<sup>[2]</sup>。尽管新型蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米、伊沙佐米)和免疫调节剂(如来那度胺)的应用显著延长了患者生存期<sup>[7-9]</sup>,但疾病复发仍不可避免,且晚期复发患者的OS优于早期复发者<sup>[10]</sup>。因此,如何实现疗效最大化并维持其疗效是MM治疗的核心问题。

目前指南推荐65岁以下适合移植患者首选新药诱导序贯ASCT,这一年龄限制主要基于IFM99-06

表1 两组老年NDMM患者基线特征比较

项目	ASCT组(n=47)	non-ASCT组(n=69)	$\chi^2(t)$ [Z]值	P值
年龄(岁)	66.1±4.1	70.2±3.9	(5.34)	< 0.05
性别[例(%)]			1.21	> 0.05
	男	32(68.1)		
	女	15(31.9)		
骨髓浆细胞比例(%)	27.5(17.1, 43.8)	29.5(14.8, 51.0)	[0.70]	> 0.05
髓外浸润[例(%)]			0.26	> 0.05
	有	9(19.1)		
	无	38(80.9)		
肌酐[例(%)]			2.94	> 0.05
	< 177 $\mu\text{mol/L}$	37(78.7)		
	$\geq 177 \mu\text{mol/L}$	9(19.1)		
	不详	1(2.1)		
分型[例(%)]			1.35	> 0.05
	IgG型	20(42.6)		
	IgA型	13(27.7)		
	IgD型	2(4.3)		
	轻链型	11(23.4)		
	不分泌型	1(2.1)		
ISS分期[例(%)]			8.57	< 0.05
	I期	11(23.4)		
	II期	16(34.0)		
	III期	16(34.0)		
	未评估	4(8.5)		
R-ISS分期[例(%)]			5.79	> 0.05
	I期	6(12.8)		
	II期	29(61.7)		
	III期	8(17.0)		
	未评估	4(8.5)		
mSMART3.0分层[例(%)]			0.15	> 0.05
	标危	14(29.8)		
	高危	28(59.6)		
	未评估	5(10.6)		
IFM简易评分[例(%)]			4.37	> 0.05
	0分	25(53.2)		
	1分	22(46.8)		
	$\geq 2$ 分	0		
维持治疗[例(%)]			20.29	< 0.05
	是	37(78.7)		
	否	10(21.3)		

注:NDMM为初诊多发性骨髓瘤,ASCT为自体造血干细胞移植,non-ASCT为非自体造血干细胞移植,ISS为国际预后分期,R-ISS为修订的国际预后分期,mSMART为梅奥骨髓瘤分层及风险调整治疗,双打击MM为存在任意两个高危细胞遗传学异常,IFM为法国骨髓瘤工作组

表2 两组老年NDMM患者疗效比较

组别	sCR	CR	VGPR	PR	SD	PD	sCR/CR	ORR
ASCT	16(34.0)	17(36.2)	12(25.5)	2(4.3)	0	0	33(70.2)	47(100.0)
non-ASCT	9(13.0)	16(23.2)	20(29.0)	7(10.1)	10(14.5)	7(10.1)	25(36.2)	52(75.4)

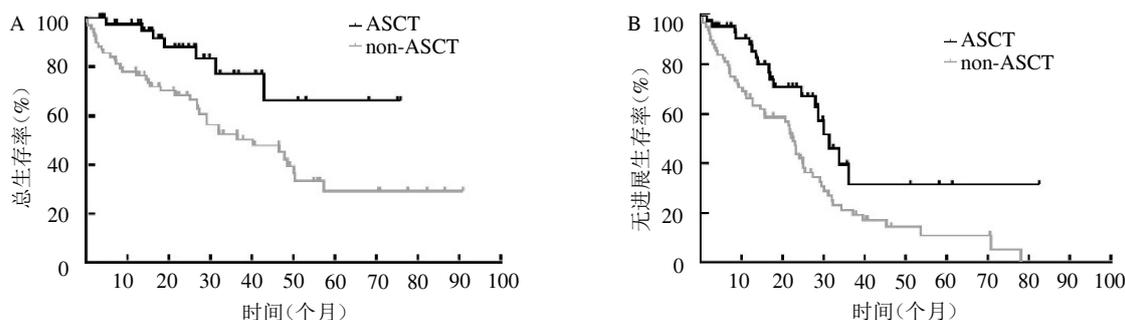
注:ASCT为自体造血干细胞移植,non-ASCT为非自体造血干细胞移植,sCR为严格意义的完全缓解,CR为完全缓解,VGPR为非常好的部分缓解,PR为部分缓解,SD为病情稳定,PD为疾病进展,ORR为总缓解率

试验的结果:65~75岁患者使用低剂量马法兰预处理后序贯ASCT方案的OS并未优于马法兰、泼尼松联合沙利度胺巩固治疗方案<sup>[11]</sup>。然而,随着移植技术的优化及新药联合方案的进展,国外多项回顾性研究表明,老年与年轻MM患者接受ASCT后的缓解率、OS及PFS均无显著差异<sup>[12-15]</sup>,这提示年龄不应作为ASCT的绝对限制因素。

本研究结果显示,ASCT组的sCR率、sCR/CR率及ORR均优于non-ASCT组(均 $P < 0.05$ ),与Mian等<sup>[16]</sup>报道结果一致。生存分析显示,ASCT组

中位PFS及OS均较non-ASCT组显著延长(均 $P < 0.05$ ),与文献<sup>[16-17]</sup>的研究趋势相符。这提示ASCT与新药的优化组合可进一步提高老年MM患者的缓解率,并使PFS和OS获益。

ASCT可能增加老年虚弱患者的严重不良事件风险,因此精准识别适合移植的个体至关重要。本研究通过IFM简易评分筛选非虚弱患者,47例ASCT组患者动员后均采集到足够的外周血自体干细胞,移植期间不良反应均在可控范围内,TRM为0,中性粒细胞和血小板植入时间与年轻患者相当。



注: ASCT 为自体造血干细胞移植, non-ASCT 为非自体造血干细胞移植  
图1 ASCT 组与 non-ASCT 组的总生存(A)和无进展生存(B)曲线

这证实 ASCT 对于经过虚弱评估后精确筛选的老年 NDMM 患者是安全的。因而,临床决策应弱化单纯年龄限制。

本研究存在若干局限性:首先,本研究为单中心、回顾性分析,存在患者诱导治疗方案不完全一致、部分患者随访时间不够长等问题。此外,与 ASCT 组相比, non-ASCT 组患者初诊时年龄更大、预后分层更高危,可能对疗效和预后的评估存在一定影响。

综上所述,在诱导治疗基础上给予 ASCT 有望进一步提高老年 NDMM 患者的疗效和生存时间,且安全性良好。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 徐丽萍、叶佩佩、袁娇娇:实验操作、论文撰写;徐丽萍、杨诗雨:数据整理、统计学分析;曹俊杰、陈冬、裴仁治、陆滢:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

[1] VAN DE DONK N W C J, PAWLYN C, YONG K L. Multiple myeloma[J]. *Lancet*, 2021, 397(10272): 410-427.  
 [2] LIU J M, LIU W P, MI L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016: An analysis of the global burden of disease study 2016[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 136.  
 [3] LIU W P, JI J, ZOU D H, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation activity for lymphoma and multiple myeloma in China[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58(3): 349-352.  
 [4] 黄蓓晖,李娟,邹外一,等.老年多发性骨髓瘤患者接受自体造血干细胞移植的疗效和安全性:单中心回顾性研究[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(2): 141-145.  
 [5] ANDERSON K C, ALSINA M, ATANACKOVIC D, et al. Multiple myeloma, version 2.2016: Clinical practice guidelines in oncology[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(11): 1398-1435.  
 [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(5): 480-487.  
 [7] AVET-LOISEAU H, BAHLIS N J, CHNG W J, et al. Ixazomib significantly prolongs progression-free survival in high-risk relapsed/refractory myeloma patients[J]. *Blood*, 2017, 130(24): 2610-2618.

[8] MOREAU P. How I treat myeloma with new agents[J]. *Blood*, 2017, 130(13): 1507-1513.  
 [9] KUMAR S K, DISPENZIERI A, LACY M Q, 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.  
 [10] MAJITHIA N, RAJKUMAR S V, LACY M Q, et al. Early relapse following initial therapy for multiple myeloma predicts poor outcomes in the era of novel agents[J]. *Leukemia*, 2016, 30(11): 2208-2213.  
 [11] FACON T, MARY J Y, HULIN C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): A randomised trial[J]. *Lancet*, 2007, 370(9594): 1209-1218.  
 [12] AUNER H W, SZYDLO R, HOEK J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: Increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2): 209-215.  
 [13] SHARMA M, ZHANG M J, ZHONG X, et al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11): 1796-1803.  
 [14] LEMIEUX C, MUFFLY L S, REZVANI A, et al. Outcomes with autologous stem cell transplant vs. non-transplant therapy in patients 70 years and older with multiple myeloma[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(2): 368-375.  
 [15] MIZUNO S, KAWAMURA K, HANAMURA I, et al. Efficacy and safety of autologous stem cell transplantation in patients aged  $\geq$  65 years with multiple myeloma in the era of novel agents[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(10): 1595-1604.  
 [16] MIAN H, MIAN O S, ROCHWERG B, et al. Autologous stem cell transplant in older patients (age  $\geq$  65) with newly diagnosed multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Geriatr Oncol*, 2020, 11(1): 93-99.  
 [17] RAGO A, ANNIBALI O, TOMARCHIO V, et al. Autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients over 70 years: A GIMEMA Lazio Working Group experience in a retrospective case-control study[J]. *Eur J Haematol*, 2022, 109(3): 250-256.

收稿日期:2024-12-01  
(本文编辑:孙海儿)