

自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤临床疗效分析

陈城 高思奇 吴清扬 王明鑫 王琳
成都中医药大学

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11852

[摘要] 自体造血干细胞移植是一种利用患者自身造血干细胞重建正常造血和免疫功能的治疗手段。本文聚焦于自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的应用,探讨了其作用机制、治疗效果、优势以及潜在风险和并发症。自体造血干细胞移植技术能够有效清除多发性骨髓瘤病灶,恢复患者的造血功能,降低复发风险,并延长生存期。然而,自体造血干细胞移植也可能引发感染、出血等不良反应,需要在治疗过程中加以重视。

[关键词] 自体造血干细胞移植; 多发性骨髓瘤; 临床疗效; 治疗机制; 复发风险
中图分类号: R457.7 文献标识码: A

Clinical efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma

Cheng Chen Siqi Gao Qingyang Wu Mingxin Wang Lin Wang
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a therapeutic approach that utilizes a patient's own hematopoietic stem cells to restore normal hematopoietic and immune functions. This article focuses on its application in the treatment of multiple myeloma, exploring its mechanisms of action, therapeutic effects, advantages, and potential risks and complications. Research findings indicate that this technique can effectively eliminate multiple myeloma lesions, restore hematopoietic function, reduce the risk of relapse, and prolong survival. However, autologous HSCT may also cause adverse reactions such as infections and bleeding, which need to be carefully managed during the treatment process.

[Key words] Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Multiple myeloma; Clinical efficacy; Treatment mechanism; Recurrence risk

多发性骨髓瘤 (Multiple Myeloma, MM) 是一种起源于浆细胞的血液系统恶性肿瘤,在血液系统肿瘤中发病率位居第二。该疾病的病理特征为骨髓内恶性浆细胞的异常克隆性增生,临床主要表现为贫血、骨破坏、肾功能损伤、高钙血症以及反复感染等。由于其高度异质性、症状多样性、治疗难度大、易复发和易产生耐药性等特点,多发性骨髓瘤至今仍属于无法彻底治愈的疾病^{[1][2][3]}。然而,随着自体造血干细胞移植 (Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation, auto-HSCT)、新药以及新疗法的应用,无论是新发还是复发患者的无进展生存 (Progression-Free Survival, PFS) 及总生存 (Overall Survival, OS) 都得到了显著改善^[4]。目前指南推荐三药或四药联合诱导治疗,随后进行 auto-HSCT 和来那度胺维持治疗作为 MM 的一线治疗方案^[5]。本文旨在综述自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的临床疗效,分析其治疗机制、优势以及存在的复发风险。

1 自体造血干细胞移植过程中的关键技术及风险

自体造血干细胞移植 (Auto-HSCT) 是一种基于患者自身造血干细胞的移植技术,具备独特的临床优势。与异基因移植相比,Auto-HSCT 无需依赖供者匹配,适用年龄范围广,术后恢复周期短,并发症发生率低,且患者术后生活质量较高。在临床应用中,Auto-HSCT 能够显著促进造血功能的重建,有效降低移植相关风险,同时减少治疗成本。目前,该技术已成为化疗敏感性疾病的常规治疗手段,广泛应用于恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、白血病以及部分实体瘤的治疗领域。^{[6][7]}

1.1 Auto-HSCT 过程中需要优化的关键技术。①移植前化疗的优化:骨髓微环境由不同组群的细胞及维系它们生存的细胞间基质组成,如骨髓基质细胞 (bone marrow stromal cells, BMSCs)、破骨细胞 (osteoclasts, OCs)、成骨细胞 (osteoblasts, OBs)、骨细胞及免疫细胞等多种细胞成分以及细胞因子、趋化因子、生长因子、细胞外基质等非细胞成分^[9]。移植前化疗需在减少肿瘤残留和保护造血干细胞及骨髓微环境之间找到平衡。对于

表1 新诊断多发性骨髓瘤接受或不接受 auto-HSCT 的 PFS 期及 OS 率对比

临床试验	分期	入组例数 (例)	试验方案	中位随访期 (月)	中位 PFS 期	OS 率
EMN02 ^[6]	III 期	1 197	R1: 早期 auto-HSCT 比 VMP	60.5	57.0 个月比 42.0 个月	63% 比 69%
DETERMINATION ^[8]	III 期	722	VRD 比 VRD+大剂量美法仑+auto-HSCT	76.0	46.2 个月比 67.5 个月	5 年 79.2% 比 80.7%
IFM 2009 ^[7]	III 期	700	VRD 诱导及巩固+auto-HSCT 比 VRD	93	47.3 个月比 35.0 个月	NR
CARDAMON ^[9]	II 期	278	KCD 诱导+auto-HSCT 比 KCD	32.1	2 年 75% 比 68%*	NA
FORTE ^[10]	III 期	474	KRD 诱导及巩固+auto-HSCT 比 KCD 诱导及 巩固+auto-HSCT 比 KRD 治疗 12 疗程	51	NR 比 53 个月 比 55.3 个月	76% 比 86% 比 85%

注:*, 无进展生存率; auto-HSCT, 自体造血干细胞移植; VMP, 硼替佐米-美法仑-泼尼松; VRD, 硼替佐米-来那度胺-地塞米松; KCD, 卡非佐米-环磷酰胺-地塞米松; KRD, 卡非佐米-来那度胺-地塞米松; NR, 未达到; NA, 无存在意义或不存在的数值。

高危初诊患者或难治复发患者,需在规范化疗基础上,结合分子发病特征和药物敏感试验,增加药物组合或联合单克隆抗体、BTK 抑制剂、免疫调节剂等,以实现个体化治疗目标。然而,这些策略可能进一步损伤造血干细胞和骨髓微环境,导致采集失败或移植后并发症增加^[10]。②移植预处理化疗的优化:预处理方案旨在清除体内残留肿瘤细胞,为造血干细胞植入创造条件。优化预处理方案是提高移植成功率和患者生存率的重要方向。对于老年人或耐受能力不足的患者,减低剂量的预处理方案可保证疗效和安全性^[11]。针对不同疾病,如急性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤和自身免疫性疾病,预处理方案存在差异,因此,针对不同疾病设计预处理方案十分重要。③移植后并发症及处理:移植后可能出现植入不良或失败,主要原因是干细胞质量差、数量不足、骨髓微环境损伤等。处理方式包括再次采集和移植干细胞、间充质干细胞治疗、改善骨髓微环境等,以促进植入^[12]。移植后免疫功能低下是另一个重要问题,患者易感染,特别是对巨细胞病毒、带状疱疹病毒等免疫力下降,可能影响长期预后和生活质量。随着医疗技术进步和新型药物的出现^[13],多发性骨髓瘤患者的生存期延长,但多次复发和挽救性治疗增加了感染风险,成为影响预后和医疗负担的主要因素。④造血干细胞的质量控制:确保造血干细胞的质量和数量是 auto-HSCT 成功的关键。采集方法包括单纯使用粒细胞集落刺激因子、联合化疗药物或新型动员剂如普乐沙福等。顺利植入的最小 CD34+ 细胞计数为 $(1\sim 2)\times 10^6/\text{kg}$ 体重,最佳数目为 $5\times 10^6/\text{kg}$ 体重,超过 $8\times 10^6/\text{kg}$ 体重并无额外获益。采用程序性冷冻技术结合合适的冷冻保护剂,可提高细胞在冷冻和解冻过程中的存活率,液氮罐冻存可长期保持活性^{[14][15][16]}。

2 自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的临床疗效

2.1 新药时代,自体造血干细胞移植对于多发性骨髓瘤的治疗仍具有有效性。根据目前指南,大剂量美法仑序贯 auto-HSCT 一直是年龄 ≤ 65 岁的新诊断多发性骨髓瘤患者的标准治疗方案^[17]。诱导化疗是初诊患者常用治疗方式,有助于减轻肿瘤负荷、改善疾病症状,一般为 4~6 个疗程^[18]。随着三联方案(如硼替佐米-来那度胺-地塞米松,VRD)等强效诱导治疗的出现,诱导后的缓解率显著提高^[19],早期 auto-HSCT 的必要性逐渐受到质疑。为此,自 2015 年以来,学者们开展了多项临床试验,以验证早期 auto-HSCT 在新诊断 MM 患者中的作用。

EMN02/HOVON95 研究:支持将 auto-HSCT 作为新诊断 MM 患者的强化治疗手段,并推荐使用巩固治疗^[20]。III 期 IFM2009 研究:证实与单纯 VRD 方案相比,VRD 序贯美法仑和 auto-HSCT 联合来那度胺维持治疗 1 年,显著延长了患者的无进展生存期(PFS),且未显著增加第二肿瘤的发生率^[21]。DETERMINATION 试验:在 MM 成人患者中,与 VRD 单独治疗相比,VRD 联合 auto-HSCT 与更长的 PFS 相关^[22]。以上这三项随机临床试验的结果一致显示,接受 auto-HSCT 治疗的患者,其 PFS 优于仅接受化疗的患者。

在 II 期随机 CARDAMON 临床试验的最终结果中,研究发现单纯使用卡非佐米-环磷酰胺-地塞米松(Carfizomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone, KCD)方案进行化疗的效果并不优于联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)。而 FORTE 研究进一步对比了三种不同的治疗方案,在中位随访时间为 51 个月时,卡非佐米-来那度胺-地塞米松(Carfizomib-Lenalidomide-Dexamethasone, KRd)联合 auto-HSCT 的方案虽然尚未达到中位无进展生存期(PFS),但该方案的持续微小残留病变(minimal residual disease, MRD)阴性率较高,这也使得患者的无进展生存期得到了显著改善。近期的 auto-HSCT 临床试验报告中总结了相关的生存指标(见表 1)。基于临床验证证实的生存获益,目前推荐对符合条件的多发性骨髓瘤(MM)患者进行 auto-HSCT^[23]。

2.2 自体造血干细胞移植能有效应对 MM 患者复发。MM 患者极易复发^[24],在这种情况下,二次 auto-HSCT 可作为复发 MM 的挽救性治疗方案。在 GMMG III 期试验 ReLapsE 中,挽救性移植组的中位 PFS 期为 20.7 个月,而对照组为 18.8 个月(HR=0.87, P=0.34)^[25]。此外,III 期 BSBMT/UKMF 骨髓瘤 X 研究也表明,在首次复发的 MM 患者中,接受挽救性 auto-HSCT 的患者中位 PFS 和总生存率(OS)优于每周接受环磷酰胺治疗的患者^[26]。值得注意的是,挽救性自体造血干细胞移植(auto-HSCT)的治疗时机对其疗效具有显著影响,对于适合移植的多发性骨髓瘤患者,建议在首次复发时尽早考虑挽救性 auto-HSCT,以最大限度地发挥其治疗潜力,延长无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

3 结语

自体造血干细胞移植(auto-HSCT)在多发性骨髓瘤(MM)治疗中展现了显著的疗效,能够有效清除病灶、恢复造血功能,并延长患者的生存期。然而,该方法也存在一定的风险和副作用,如感染、出血等,需要在治疗中加以注意。

未来,随着新型治疗药物的不断涌现和移植技术的持续进步,auto-HSCT在多发骨髓瘤治疗中的应用前景将更加广阔。

【参考文献】

[1]魏依昕,张连生,李莉娟,等.多发性骨髓瘤骨微环境改变与治疗进展[J].中国免疫学杂志,2024,40(5):1010-1015.

[2]赵艺涵,孙旭杭,赵琳,等.外泌体miRNA治疗多发性骨髓瘤的作用与机制[J].中国组织工程研究,2025,29(31):6743-6752.

[3]秦小琪,夏玲,牛园满,等.初诊多发性骨髓瘤血小板减少患者临床特征及预后分析[J].中国肿瘤临床,2024,(12):607-610.

[4]陶怡,糜坚青.2023年美国国立综合癌症网络(NCCN《多发性骨髓瘤指南》(第2版)更新解读[J].诊断学理论与实践,2023,22(2):121-126.

[5]DIMOPOULOSMA,MOREAUP,TERPOSE,etal.Multiplemyeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J].Ann Oncol,2021,32(3):309-322.

[6]自体造血干细胞移植规范[J].中国医药生物技术,2022,17(1):75-93.

[7]李诗文,刘卓刚.自体造血干细胞移植后血液重建影响因素研究进展[J].现代肿瘤医学,2021,29(2):358-361.

[8]郝牧,邱录贵.多发性骨髓瘤肿瘤生物学研究进展[J].中国细胞生物学学报,2022,44(1):111-119.

[9]AL HAMED R,BAZARBACHI AH,MALARD F, et al. Current status of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma[J].Blood Cancer J,2019,9(4):44.

[10]MAQBOOL S,BALLOCH MF,KHAN MAK,et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation conditioning regimens and chimeric antigen receptor T cell therapy in various diseases[J].World J Transplant,2024,14(1):87532.

[11]VISRAM A,BREDESON C,ALLAN D, et al. Long term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers[J].Blood Cancer J,2018,8(1):14.

[12]杨丽萍,卢馨怡,王鑫炜.新药时代多发性骨髓瘤住院患者感染的临床特征及危险因素分析[J].中国实验血液学杂志,2024,第32卷(6):1790-1797.

[13]张天钰,周双白,李青峰.干细胞冷冻保护剂的研究进展[J].组织工程与重建外科杂志,2019,第15卷(6):425-427.

[14]王荣孝,李建英,邢江涛.新改良外周血造血干细胞冷冻技术的临床应用观察[J].世界最新医学信息文摘,2016,(7):72,71.

[15]富浩轩,付华来,王捷.气相液氮罐内温度差异对脐带血造血干细胞保存质量的影响[J].临床输血与检验,2021,23(1):50-54.

[16]KUMAR SK,CALLANDER NS,ADEKOLA K,et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024,NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J].J Natl Compr Canc Netw,2023,21(12):1281-1301.

[17]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.

[18]贾静,陈文明,耿传营.VRD耐药多发性骨髓瘤患者的临床特征及预后分析[J].肿瘤,2023,第43卷(9):701-709.

[19]CAVO M,GAY F,BEKSAC M,et al. Autologous hematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib melphalan-prednisone,with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/H095): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J].Lancet Haematol,2020,7(6):e456-e468.

[20]PERROT A,LAUWERS-CANCES V,CAZAUBIEL T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: Long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial[J].Blood,2020,136:39.

[21]RICHARDSON PG,JACOBUS SJ,WELLER EA, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma[J].N Engl J Med,2022,387(2):132-147.

[22]高锦宏,高大.自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的进展[J].中国医学前沿杂志(电子版),2024,第16卷(9):26-32,7.

[23]王宁方,赵崇山,尤月明.多发性骨髓瘤患者骨髓单核细胞免疫表型特点及其临床意义[J].中国实验血液学杂志,2024,第32卷(6):1781-1789.

[24]GOLDSCHMIDT H,BAERTSCH MA,SCHLENZKA J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial RelapsE[J].Leukemia,2021,35(4):1134-1144.

[25]COOK G,ROYLE KL,O'CONNOR S,et al. The impact of cytogenetics on duration of response and overall survival in patients with relapsed multiple myeloma(long-term follow-up results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse[Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial[J].Br J Haematol,2019,185(3):450-467.

作者简介:

陈城(2004--),男,汉族,四川成都人,本科在读,研究方向: 中医临床。

高思奇(2004--),男,汉族,四川眉山人,本科在读,研究方向: 中医临床。

吴清扬(2004--),女,汉族,四川乐山人,本科在读,研究方向: 中医临床。

王明鑫(2004--),男,汉族,四川绵竹人,本科在读,研究方向: 中医临床。

王琳(2004--),女,汉族,四川攀枝花人,本科在读,研究方向: 中医临床。