



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.017

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.01.017

· 论著摘要 ·

螺旋断层放射治疗联合马法兰用于合并髓外病变的新诊断多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植前预处理的前瞻性随机对照研究

魏明睿 李鹏鹏 周怡 吴江 刘明辉 熊蓓 叶丹 陈飞 周芙玲

[摘要] **目的** 探讨螺旋断层放射治疗(TOMO)联合马法兰(Mel)作为合并髓外病变(EMD)的新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)患者在接受自体造血干细胞移植(ASCT)前预处理方案的疗效、安全性及对生存期的影响。**方法** 选取合并 EMD 的 NDMM 患者 12 例,前期接受 4 个周期的诱导化疗,经疗效评估后进行干细胞动员和 ASCT,其后随机分为对照组和研究组,每组各 6 例。对照组采用 Mel $100\text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预处理,研究组采用 TOMO 全骨髓放疗(TMI-TOMO) $10\text{ Gy}/2\text{F} + \text{Mel } 70\text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预处理。收集两组患者的基线资料、临床指标及不良反应并进行比较。**结果** 本研究纳入 12 例患者,诊断时均合并 EMD,中位随访时间为 33.7 个月,两组患者总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。研究组开始出现中性粒细胞缺乏和 PLT 减少的时间均早于对照组,PLT 减少持续时间显著长于对照组($P < 0.05$)。研究组无严重的肝脏、肾脏或心脏不良反应,胃肠道反应和口腔黏膜炎为常见不良反应,对照组 3 例(50%)出现 1~2 级的肝脏和心脏不良反应,未发生移植相关死亡。**结论** TMI-TOMO 联合 Mel 预处理方案在合并 EMD 并接受 ASCT 的多发性骨髓瘤(MM)患者中,其生存获益有限,且未能显著改善 OS 和 PFS,但在移植相关不良反应控制方面可能具有优势。

[关键词] 螺旋断层放射治疗; 髓外病变; 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 预处理方案

[中图分类号] R551.3;R457.7**[文献标识码]** A

多发性骨髓瘤(MM)是一种以克隆性浆细胞异常增殖为特征的恶性疾病,目前尚无治愈方法,严重威胁着患者的生命安全^[1]。髓外病变(EMD)是 MM 的一种高危因素。较为广泛的 EMD 定义包括 EMD 包括骨旁浆细胞瘤和软组织浆细胞瘤。尽管自体造血干细胞移植(ASCT)被广泛应用于治疗 MM 并已证明具有显著疗效,但其对合并 EMD 患者预后的具体影响仍不完全明确。全身骨髓放疗(TMI)是预处理中常用的放疗方式,而螺旋断层放射治疗(TOMO)是目前世界较为先进的调强适形放疗技术^[2-3]。本研究旨在评估 TOMO 全骨髓放疗(TMI-TOMO)联合马法兰(Mel)用于合并 EMD 的 MM 患者在接受 ASCT 前预处理方案的疗效、安全性及对生存期的影响。

对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 2 月~2023 年 2 月武汉大学中南医院血液科收治的 12 例 MM 患者为研究对象,采用随机数字表法将其随机分为研究组(6 例)和对照组(6 例)。纳入标准:(1)年龄 18~75 岁;(2)通过正电子发射断层成像(PET)-CT、

CT、MRI 或病理活检诊断 EMD;合并 EMD 的新诊断多发性骨髓瘤(NDMM);(3)前期接受 4 个周期诱导化疗,经疗效评估后进行造血干细胞动员和 ASCT;(4)预计生存期 ≥ 3 个月。本研究经武汉大学中南医院医学伦理委员会审核批准(临研伦 2023033),所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)基线资料及临床指标收集:包括年龄、性别、M 蛋白分型、Durie-Salmon(DS)分期、高危细胞遗传学[包括 $\text{del}(17\text{p})$ 、 $\text{t}(4;14)$ 、 $\text{t}(14;16)$ 、 $\text{t}(14;20)$ 、 p53 mutation、 $\text{gain}(1\text{q})$ 、 $\text{del}(1\text{p})$]、诱导化疗周期数、预处理前疗效[严格意义完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)]、EMD 部位、WBC 计数、Hb、PLT 计数、ALT、AST、总胆红素、肌酐、乳酸脱氢酶、血钙离子、 β_2 微球蛋白。

(2)预处理方案:①对照组移植前预处理方法:Mel 推荐剂量为 $100\text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (Mel200),ASCT 前连续 2 天(第-2天和第-1天)静脉输注。②研究组移植前预处理方法:化疗:Mel 剂量为 $70\text{ mg} \cdot (\text{m}^2)^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (Mel140),输注时间及方法同对照组。移植前第 5 天(-5 天)给予 10 Gy 的照射剂量。应用 6~18 MV 直线加速器,患者侧卧于单一照射野内,用 1 cm 厚有机玻璃框罩着,放射源距离人体侧面体表 4 m。采用前后位与前位交替,水平束向对穿照射,以 2 570 伦琴剂量仪刻度的热光元件检测实际受照射剂量、并调整各部位受照射剂量,使

基金项目:武汉大学中南医院学科建设平台优势学科(XKJS202021);武汉大学中南医院人才攀登项目(PDJH202217)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液科(魏明睿、李鹏鹏、周怡、吴江、刘明辉、熊蓓、叶丹、陈飞、周芙玲);武汉大学全周期生命健康研究中心(周芙玲)

通讯作者:周芙玲,E-mail:zhoufuling@whu.edu.cn

患者腹部受照射剂量相差在 10% 以内,总剂量为 10 Gy,一天内分 2 次,间隔 5 h,剂量率 4.99 ~ 6.96 cGy/min。

(3)评价指标:记录两组患者干细胞植入情况、移植后 100 d 的疗效、总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)及不良反应发生情况。干细胞植入情况包括开始出现中性粒细胞缺乏及 PLT 减少的时间、中性粒细胞缺乏及 PLT 减少持续时间、中性粒细胞及 PLT 植入时间。中性粒细胞植入标准为连续 3 d 中性粒细胞计数 $>0.5 \times 10^9/L$;PLT 植入标准为未接受输注 PLT 的情况下,PLT 计数连续 7 天 $>20 \times 10^9/L$ 。OS 定义为自干细胞输注开始至患者死亡或末次随访时间;PFS 定义为自干细胞输注开始至疾病进展、死亡或末次随访时间。疗效评估依据 2016 年国际多发性骨髓瘤工作组(IMWG)标准^[4]。不良反应依据常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版^[5]。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 Student's *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,两组间生存差异比较采用 log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者基线资料和临床指标比较:研究组中 EMD 最

常见的部位为脊柱(3 例),其次为肋骨(1 例)和脾脏(1 例)。其中 1 例患者表现为多部位 EMD,包括淋巴结浸润合并颅骨、锁骨等部位伴软组织形成。对照组中 EMD 分布在脊柱(3 例)和肋骨(3 例)。两组患者基线资料和临床指标比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2. 两组患者疗效、OS 和 PFS 比较:移植后 100 d,对照组 3 例达到 sCR,2 例达到 CR,1 例达到 PR。研究组 5 例患者获得了缓解,其中 4 例患者达到 sCR;1 例预处理前 CR 的患者在移植后 2.2 个月复发,随后在移植后 9.7 个月重新达到 CR 状态。两组患者的中位 OS 均未达到,对照组中位 PFS 为 17.4 个月,研究组中位 PFS 为 16.0 个月;两组患者 OS 和 PFS 比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 两组患者干细胞植入情况比较:研究组开始出现中性粒细胞缺乏和 PLT 减少的时间均早于对照组,PLT 减少持续时间显著长于对照组($P < 0.05$)。两组患者中性粒细胞缺乏持续时间、中性粒细胞植入时间和 PLT 植入时间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

4. 两组患者不良反应比较:两组患者各项移植相关不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。但对照组 3 例(50.0%)患者出现了器官不良反应,分别为一过性的转氨酶升高、转氨酶升高合并胸闷气短和一过性的高敏肌钙蛋白升高。

表 1 两组患者基线资料和临床指标比较[例,(%)]

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性 ^a	M 蛋白分型			DS 分期 (I期/II期/III期)	高危细胞 遗传学 ^a	诱导化疗周期数 [$M(P_{25}, P_{75})$]	预处理前疗效				
				IgA	IgG	轻链/无分泌型				sCR	CR	VGPR	PR	SD
对照组	6	55 ± 4	4(66.7)	1(16.7)	3(50.0)	2(33.3)	0/0/6	4(66.7)	4(4,4)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	2(33.3)	0(0)
研究组	6	55 ± 8	4(66.7)	1(16.7)	2(33.3)	3(50.0)	0/0/6	5(83.3)	4(3,5)	2(33.3)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)	1(16.7)
χ^2/U 值		-0.229	-		0.400		-	-	-0.361				1.333	
<i>P</i> 值		0.825	1.000		0.819		-	1.000	0.818				0.856	

组别	例数	WBC 计数[$\times 10^9/L$, $M(P_{25}, P_{75})$]	Hb (g/L)	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	ALT (U/L)	AST (U/L)	总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	乳酸脱氢酶 (U/L)	血钙离子 (mmol/L)	β_2 微球蛋白 (mg/L)
对照组	6	3.01(2.32,4.30)	112.9 ± 9.2	182 ± 26	19 ± 11	22 ± 7	8.6 ± 3.4	62.1 ± 7.4	181 ± 42	2.14(2.03,2.20)	1.7(1.5,3.2)
研究组	6	3.48(2.96,5.30)	111.0 ± 17.7	135 ± 59	13 ± 4	19 ± 3	15.5 ± 7.5	59.6 ± 12.7	180 ± 42	2.07(1.95,2.14)	3.3(2.1,3.4)
χ^2/U 值		-0.961	-0.228	-1.793	-0.173	-1.041	2.056	-0.409	-0.034	-1.845	-1.826
<i>P</i> 值		0.394	0.825	0.103	0.268	0.322	0.067	0.691	0.973	0.065	0.082

注:^a:采用 Fisher 精确检验

表 2 两组患者干细胞植入情况比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	开始出现中性粒细胞 缺乏的时间(d)	中性粒细胞缺乏 持续时间(d)	中性粒细胞 植入时间(d)	开始出现 PLT 减少 的时间(d)	PLT 减少 持续时间(d)	PLT 植入时间(d)
对照组	6	6(4,6)	5(4,7)	10(10,12)	8(6,8)	2(1,4)	10(9,10)
研究组	6	2(1,3)	7(5,10)	10(9,11)	4(0,6)	6(4,13)	11(10,13)
<i>U</i> 值		-2.594	-1.645	-1.152	-2.436	-2.613	-1.753
<i>P</i> 值		0.009	0.132	0.310	0.015	0.009	0.093

表 3 两组患者不良反应比较[例,(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	口腔黏膜炎	感染性疾病	心脏不良反应	肝脏不良反应	肾脏不良反应
对照组	6	3(50.0)	5(83.3)	1(16.7)	6(100.0)	2(33.3)	2(33.3)	0(0)
研究组	6	5(83.3)	3(50.0)	3(50.0)	6(100.0)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2 值		-	-	-	-	-	-	-
<i>P</i> 值		0.545	0.545	0.545	-	0.455	0.455	-

注:均采用 Fisher 精确检验

讨 论

MM 是一种全身性的血液系统恶性肿瘤,且对放疗高度敏感。传统的全身照射(TBI)虽然能够覆盖全身,但其对正常器官的照射会增加移植相关不良反应。TMI 作为一种改良方式,通过精准靶向全身骨髓,可显著降低对正常器官的辐射量,在 MM 患者进行 ASCT 前预处理方案中得到了广泛应用^[6-7]。

EMD 与 MM 不良预后、较短的生存期及高复发率密切相关^[8]。局部放疗在缓解疼痛、解除神经系统压迫和改善 MM 患者的运动功能方面是一种有效的治疗手段,但在 EMD 中的应用尚未达成共识^[9]。我们将放疗作为 MM 的全身性治疗辅助手段,而非针对局部病灶的治疗。本研究中 Mel 和 TMI-TOMO 的剂量选择是基于既往研究和临床实践的综合考虑。Lin 等^[7]采用 Mel140 + TMI 8Gy 的预处理方案,不良反应与 Mel200 组相似。Cailleteau 等^[10]也采用了相同的 Mel140,但 TMI 最大剂量增加到了 14Gy。Mel200 是 MM 患者 ASCT 预处理方案中的标准剂量^[11]。基于 TMI-TOMO 的联合应用,我们适当降低了 Mel 的剂量,结果显示研究组的 OS 和 PFS 未显示出相较于对照组或相关文献中的显著生存获益。这可能与较高的肿瘤负荷、较为严重的高危细胞遗传学特征有关^[12]。此外,本研究中部分患者的随访未获得如 5 年或 10 年的长期随访数据,这也限制了对患者生存情况的全面评估。这一结果表明,尽管 TMI + Mel 方案可能在缓解某些患者的病情方面具有潜力,但对于合并 EMD 的患者群体,治疗效果可能依然受限。因此,针对 EMD 患者仍需要进一步探索更为有效的治疗方案以提升疗效。

在本研究中,我们观察到研究组出现中性粒细胞缺乏和 PLT 减少的时间更早,且 PLT 减少持续时间更长。这与 Moreau 等^[13]的研究结果部分一致,表明放疗可能会损害骨髓微环境影响造血干细胞植入。TMI 对造血恢复的影响仍需进一步研究。

含 TBI 的骨髓移植预处理方案通常伴随一系列不良反应,包括恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎和间质性肺病等,在长期随访中还观察到了白内障、骨病和继发恶性肿瘤等远期不良反应^[14]。相比之下,TMI 的不良反应较低。Patel 等^[6]在 Mel200 + TMI 递增剂量的研究中观察到 3 级不良反应(如腹泻、恶心和口腔黏膜炎),但无 4 级及以上的不良反应。本研究中观察到恶心、呕吐、腹泻、口腔黏膜炎等常见的不良反应,这些反应通常与放疗和化疗相关。相比于研究组,在对照组中我们观察到了 1 ~ 2 级肝脏和心脏方面的不良反应。这些结果表明,TMI-TOMO 联合 Mel140 方案可能在减少器官不良反应方面具有潜在优势。然而,研究组不良反应较轻可能部分归因于 Mel 剂量的减少。Auner 等^[15]在一项针对接受 ASCT 的 MM 患者大样本研究中称不能排除 Mel200 与某些器官不良反应增加的相关性。Mel200 和 Mel140 的不良反应可能本身存在差异,但 TMI-TOMO 的精准照射也在降低不良反应方面发挥了重要作用。这一方案在移植相关不良反应控制方面的优势值得进一步探索。

本研究存在若干局限性。首先,本研究样本量较小。EMD 在 MM 中的发生率约为 5% ~ 20%,仍是一种相对少见的表现^[16]。此外,本中心能够接受 ASCT 的 MM 患者数量有限。尽管本研究为探索 TMI-TOMO 在合并 EMD 的 MM 患者中的应用

提供了初步的临床数据,但其结果的普适性和可信度仍然受到限制。其次,大部分患者在 ASCT 前疗效已达到 CR 或 VGPR,移植后的短期疗效评估可能更多反映了移植前状态而非预处理方案的差异。此外,部分患者未能获取长期随访数据(如 5 年或 10 年生存),这限制了对该方案远期生存影响的全面评估。为了进一步验证这一预处理方案在 MM 患者中的疗效和安全性,仍需开展大规模的前瞻性随机对照研究。

参 考 文 献

- [1] Maybury B, Cook G, Pratt G, et al. Augmenting Autologous Stem Cell Transplantation to Improve Outcomes in Myeloma[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(11): 1926-1937.
- [2] Somlo G, Spielberger R, Frankel P, et al. Total marrow irradiation: a new ablative regimen as part of tandem autologous stem cell transplantation for patients with multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(1): 174-182.
- [3] Falcinelli L, Mendichi M, Chierchini S, et al. Pulmonary function in stereotactic body radiotherapy with helical tomotherapy for primary and metastatic lung lesions[J]. Radiol Med, 2021, 126(1): 163-169.
- [4] 朱婉秋, 陈文明. IMWG 多发性骨髓瘤诊断标准解读[J]. 临床血液学杂志, 2017(4): 507-509.
- [5] Lee WJ, Lee ST, Shin YW, et al. Teratoma Removal, Steroid, IVIG, Rituximab and Tocilizumab(T-SIRT) in Anti-NMDAR Encephalitis[J]. Neurotherapeutics, 2021, 18(1): 474-487.
- [6] Patel P, Oh AL, Koshy M, et al. A phase 1 trial of autologous stem cell transplantation conditioned with melphalan 200 mg/m² and total marrow irradiation (TMI) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(7): 1666-1671.
- [7] Lin SC, Hsieh PY, Shueng PW, et al. Total marrow irradiation as part of autologous stem cell transplantation for Asian patients with multiple myeloma[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013: 321762.
- [8] 陶昊, 种南南, 张超光, 等. 以侵犯脑膜为首发表现的多发性骨髓瘤一例[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(10): 718-719.
- [9] Tsang RW, Campbell BA, Goda JS, et al. Radiation Therapy for Solitary Plasmacytoma and Multiple Myeloma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 101(4): 794-808.
- [10] Cailleteau A, Maingon P, Choquet S, et al. Phase 1 Study of the Combination of Escalated Total Marrow Irradiation Using Helical Tomotherapy and Fixed High-Dose Melphalan(140 mg/m²) Followed by Autologous Stem Cell Transplantation at First Relapse in Multiple Myeloma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2023, 115(3): 677-685.
- [11] Ali MO, Al Hadidi S. High dose (conditioning) regimens used prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(9): 572-580.
- [12] 黎鑫琦, 商豫凤, 陈国鹏, 等. 双打击多发性骨髓瘤的 Nomogram 预测模型的构建与验证[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(8): 535-538.
- [13] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergrupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial[J]. Blood, 2002, 99(3): 731-735.
- [14] Bolling T, Kreuziger DC, Ernst I, et al. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults[J]. Strahlenther Onkol, 2011, 187(5): 311-315.
- [15] Auner HW, Iacobelli S, Sbianchi G, et al. Melphalan 140 mg/m² or 200 mg/m² for autologous transplantation in myeloma: results from the Collaboration to Collect Autologous Transplant Outcomes in Lymphoma and Myeloma (CALM) study. A report by the EBMT Chronic Malignancies Working Party[J]. Haematologica, 2018, 103(3): 514-521.
- [16] Gagemann N, Eikema DJ, Iacobelli S, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT[J]. Haematologica, 2018, 103(5): 890-897.

(收稿日期: 2025-02-17)

(本文编辑: 余晓曼)