



硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析

梁贻隐 任汉云 岑溪南 李渊 王莉红 欧晋平 董玉君 尹玥
王文生 刘微 王倩 邱志祥 王茫桔 许蔚林 孙玉华

【摘要】 目的 研究硼替佐米为主的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床疗效及安全性。方法 80 例患者采用硼替佐米联合地塞米松或硼替佐米联合地塞米松及阿霉素方案化疗。其中 16 例患者化疗后联合自体或异基因造血干细胞移植巩固治疗。评价其疗效及不良反应,并进行生存分析。结果 80 例患者中位年龄 57(25~78)岁,总反应率 80%,完全缓解(CR)率 46.3%。中位随访 25(1~81)个月,患者 1 年及 2 年总生存(OS)率分别为 81.4%和 72.9%,1 年及 2 年无进展生存(PFS)率分别为 76.0%和 62.5%。其中 16 例患者化疗后序贯造血干细胞移植治疗,序贯移植组及单纯化疗组患者 2 年 OS 率分别为 100.0%和 66.0%($P=0.029$),2 年 PFS 率分别为 73.9%和 58.7%($P=0.447$)。单因素分析中,影响 OS 的因素包括 Durie-Salmon 分期(肾功能是否异常)($P=0.010$)、国际分期系统分期($P=0.009$)、用药后是否达 CR 及非常好的部分缓解(VGPR)($P=0.002$)、是否序贯造血干细胞移植($P=0.029$);影响 PFS 的因素包括性别($P=0.026$)及是否存在髓外病变($P=0.025$)。多因素分析中,延长 OS 的因素为最佳疗效达 CR 及 VGPR($P=0.001$)、Durie-Salmon 分期 A 组(无肾功能异常)($P=0.006$)及序贯造血干细胞移植治疗($P=0.052$);延长 PFS 的因素为男性($P=0.020$)及不伴髓外病变($P=0.030$)。结论 硼替佐米为主的化疗可有效地治疗初治及难治复发的多发性骨髓瘤患者,联合自体或异基因造血干细胞移植可以进一步提高患者 OS 率。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 造血干细胞移植; 存活率分析

Bortezomib-based chemotherapy for patients with multiple myeloma: a single center experience

Liang Zeyin, Ren Hanyun, Cen Xinan, Li Yuan, Wang Lihong, Ou Jinping, Dong Yujun, Yin Yue, Wang Wensheng, Liu Wei, Wang Qian, Qiu Zhixiang, Wang Mangju, Xu Weilin, Sun Yuhua. Department of Hematology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Ren Hanyun, Email: renhy0813@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate the efficacy and safety of bortezomib-based chemotherapy for 80 patients with multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 80 cases with a median age of 57 (range: 25–78) years were enrolled in the study. Bortezomib-based regimens included VD (bortezomib and dexamethasone) and PAD (bortezomib, doxorubicin and dexamethasone). 16 of the 80 patients received autologous or allo-hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Results** The overall response (OR) rate was 80%, including a complete response (CR) of 46.3%. After a median follow-up of 25 months, the 1-year and 2-year overall survival (OS) was 81.4% and 72.9%, and the 2-year progression-free survival (PFS) was 76% and 62.5%, respectively. The 2-year OS and PFS were 100% and 73.9% in patients with HSCT, while both were 66% ($P=0.029$) and 58.7% ($P=0.447$) in patients without HSCT. In univariate analysis, Durie-Salmon group, ISS stage, CR and very good partial response (VGPR), and HSCT were prognostic factors for OS. Gender and extramedullary plasmacytomas were important prognostic factors for PFS. Multivariate analysis by Cox regression revealed that CR and VGPR, Durie-Salmon group A, and HSCT were prognostic factors for better OS; while male and patients without extramedullary plasmacytomas were prognostic factors for longer PFS. **Conclusion** MM patients could benefit from bortezomib-based chemotherapy with satisfactory efficacy and safety. HSCT could improve the OS for

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.010

基金项目:卫生公益性行业科研专项(2012020217)

作者单位:100034 北京大学第一医院血液科

通信作者:任汉云,Email:renhy0813@163.com



young MM patients.

【Key words】 Multiple myeloma; Bortezomib; Hematopoietic stem cell transplantation; Survival analysis

随着硼替佐米、来那度胺等多种有效的新药进入临床应用,以及年轻及适合移植的中老年多发性骨髓瘤(MM)患者进行自体造血干细胞移植(auto-HSCT)巩固治疗比例的增加,大大改善了MM患者的完全缓解(CR)率及总体生存(OS)率^[1-5]。硼替佐米在MM的治疗中疗效明显,且耐受性好,但由于MM患者临床过程及预后异质性强,即使应用硼替佐米为基础的化疗,仍有部分患者出现疾病进展(PD),预后较差。本研究中我们回顾性分析了采用硼替佐米为基础的化疗方案治疗MM患者的疗效及安全性,同时对适合移植的患者进行序贯 auto-HSCT 或异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)巩固治疗,旨在探讨MM患者的临床特征和治疗反应等因素对其预后的影响。

病例和方法

1. 病例:以我院2006年4月至2012年12月间采用硼替佐米为主的化疗方案治疗的80例MM患者为研究对象,80例患者资料完整且均完成2个及2个以上疗程,其中初治67例,难治复发13例,其中适合移植的16例患者进行 auto-HSCT 或 allo-HSCT 治疗。所有患者均符合国际骨髓瘤工作组(IMWG)MM诊断标准^[6],并采用 Durie-Salmon (D-S)及国际分期系统(ISS)分期标准^[7]进行分期。

2. 化疗方案:55例患者(初治46例,难治复发9例)采用VD(硼替佐米 1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松 20 mg/m²,第1、4、8、11天)方案化疗,25例(初治21例,难治复发4例)采用PAD(硼替佐米、地塞米松用法同上;阿霉素 10 mg/d,第1~4天)方案化疗,每3~4周为1个疗程。诱导化疗初始均加用沙利度胺 200 mg/d 口服。治疗中若出现不良反应,根据具体情况调整药物剂量或延迟疗程。适合移植的16例患者采用加大剂量化疗、自体造血干细胞单采及 auto-HSCT(13例)或 allo-HSCT(3例)。预处理方案采用大剂量马法兰(200 mg/m²)8例,其中2例联合硼替佐米[1.3 mg/m²,移植前(-)6、-3 d,移植后(+)1、+4 d],采用 BEAM(卡莫司汀 300 mg/m²,依托泊苷 800 mg/m²,阿糖胞苷 1 600 mg/m²,马法兰 140 mg/m²)方案8例。

3. 随访及疗效评价:MM患者的治疗反应根据IMWG的反应标准^[6],分为CR、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和PD。观察总反应率(CR、VGPR、PR率总和)、起效时间(达PR标准时间)、最佳疗效时间(达CR及VGPR时间)、复发时间、OS率及无进展生存(PFS)率。OS时间为自开始硼替佐米治疗至最后1次随访或死亡;PFS时间为自开始硼替佐米治疗至疾病复发或进展。进展或复发标准根据文献^[6]标准判断。最佳疗效为硼替佐米为基础化疗方案诱导治疗后最佳疗效,不包括巩固强化(如HSCT)及维持治疗后所获得疗效。肾功能反应:肾功能恢复正常的标准为患者内生肌酐清除率(CrCl)恢复至≥60 ml/min,肾功能好转标准为CrCl恢复至30~59 ml/min^[8]。

疗程中监测血常规、肝肾功能、电解质,用药前后定期观察的内容包括体格检查、血常规、骨髓象、血清免疫球蛋白定量、血尿免疫固定电泳、肝肾功能、血清LDH和β₂微球蛋白结果及X线骨骼平片,并选择性进行PET-CT等检查。以住院、门诊及电话等方式进行随访。随访截止日期为2013年6月,患者中位随访时间为25(1~81)个月。

4. 不良反应:按照美国国立癌症研究院不良事件通用名(NCI-CTCAE)3.0版标准进行评价。

5. 统计学处理:采用SPSS 13.0软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier曲线方法进行生存分析,显著性检验采用Log-rank方法,将单因素分析中P<0.2的影响因素采用COX比例风险回归模型进行多因素分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:80例患者中男47例,女33例,中位年龄58(38~78)岁。单克隆免疫球蛋白类型:IgG型22例,IgA型16例,IgD型5例,轻链型35例(轻链κ型19例,轻链λ型16例),未分泌型2例。ISS分期:I、II、III期分别为12(15.0%)、22(27.5%)、46(57.5%)例。Durie-Salmon分期:I、II、III分别为6(7.5%)、14(17.5%)、60(75.0%)例;Durie-Salmon分组:B组25例(31.3%)(血肌酐≥176.8 μmol/L),A组55例。16例(20.0%)患者合并



免疫球蛋白轻链型淀粉样变性, 11例(13.8%)患者合并髓外病变。初治MM患者67例(83.8%), 复发难治MM患者13例(16.3%)。发病时骨髓中平均骨髓瘤细胞比例为0.335(0.105~0.965); 平均肌酐为213(31~1100) $\mu\text{mol/L}$, 中位CrCl为62.2(3.8~131.0) ml/min, 其中28例伴有肾功能不全(CrCl<60 ml/min), 13例接受血液透析。发病时患者平均血钙为2.41(1.54~3.97) $\mu\text{mol/L}$, 平均LDH为176(61~1074) $\mu\text{mol/L}$, 平均 β_2 微球蛋白水平为7.52(1.48~22.10) mg/L。

2. 疗效观察: 80例患者接受硼替佐米联合化疗平均疗程为4(2~8)个, 总反应率80.0%(CR率46.2%, VGPR率20.0%, PR率13.8%), SD率17.5%, PD 2.5%。中位起效疗程数为1.5(1~4)个, 中位起效时间为31(11~133)d; 达最佳疗效中位疗程数为2.5(1~5)个, 中位时间为81.7(12~230)d。初治及难治复发患者CR率分别为49.2%和44.4%($P=0.221$), 总反应率分别为77.6%和92.3%($P=0.225$), 差异均无统计学意义。16例序贯造血干细胞移植治疗的患者中, 移植前疗效评估: CR 5例、VGPR 6例、PR 1例、SD 3例、PD 1例。其中11例未达CR的患者, 经移植治疗后6例获得CR。

患者中位随访时间为25(1~81)个月, 80例患者中50例存活, 30例死亡。患者1年及2年OS率分别为81.4%和72.9%(图1a), 1年及2年PFS率分别为76%和62.5%(图1b), 中位无疾病进展时间为21(1~81)个月, 1年及2年累计复发率分别为24%和37.5%, 复发或PD后中位生存时间为11(1~50)个月。达CR及VGPR患者53例, 在随访中31例维持原有缓解状态, 中位持续缓解时间为21(1~81)个月。22例患者在巩固和维持治疗中出现PD, 复发

或PD率为41.5%, 中位复发时间为17(1~69)个月, 复发后中位生存时间为11(1~50)个月。37例获得CR的患者中16例(43.2%)复发或PD, 复发或PD后中位生存时间为10(1~37)个月。30例死亡患者死因主要为复发或PD(43.3%)、各种重症感染(23.3%)及肾功能衰竭(16.7%)。

化疗前肾功能异常的28例患者中, 18例(64.3%)患者经中位1.4(1~3)个疗程治疗后肾功能好转, 中位肾功能好转时间为53(10~180)d, 16例(57.1%)患者肾功能恢复正常。13例接受血液透析患者中4例经过治疗后脱离血液透析。

3. 预后因素分析: 80例MM患者的OS及PFS率见图1。67例初治及13例复发患者, 2年OS率分别为75.0%和61.7%($P=0.895$), 2年PFS率分别为65.1%和47.6%($P=0.375$)。16例适合移植的患者进行造血干细胞移植, 其中13例为auto-HSCT, 3例为allo-HSCT。移植组及单纯化疗组患者2年OS率分别为100.0%及66.0%($P=0.029$), 2年PFS率分别为73.9%和58.7%($P=0.447$)。

单因素分析显示影响OS的因素为DS分组($P=0.010$)、ISS分期($P=0.009$)、用药后是否达CR及VGPR($P=0.002$), 是否序贯造血干细胞移植($P=0.029$)。而性别、年龄分组、治疗前疾病状态、DS分期、是否合并淀粉样变性及髓外病变、化疗方案(VD组及PAD组)等因素对OS率的影响差异无统计学意义(P 值均>0.05); 影响PFS的因素为性别($P=0.026$)及是否存在髓外病变($P=0.025$)。而年龄、治疗前疾病状态、DS分期及分组、ISS分期、是否合并淀粉样变性及髓外病变、化疗方案、最佳疗效、是否序贯移植等对PFS率的影响差异无统计学意义(P 值均>0.05)(表1)。

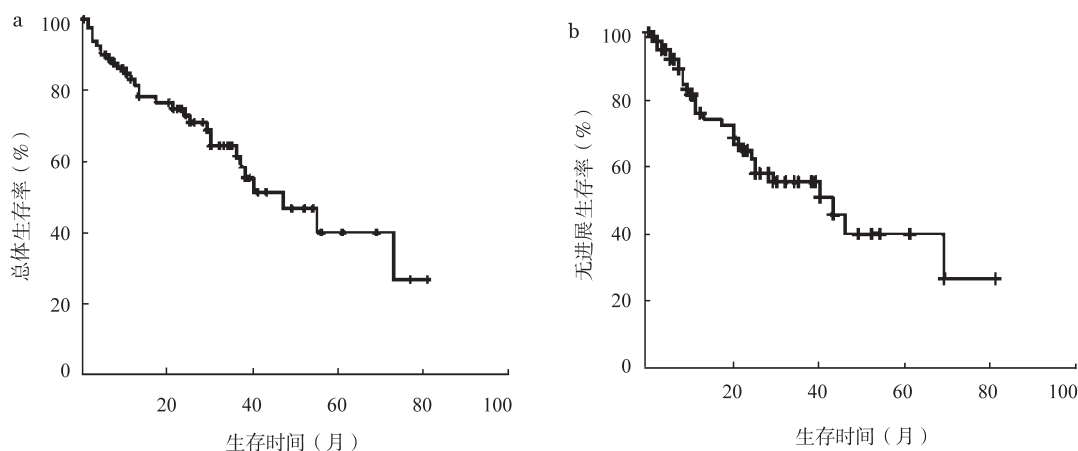


图1 80例多发性骨髓瘤患者的总生存率(a)及无进展生存率(b)



表 1 80 例多发性骨髓瘤患者影响总生存(OS)及无进展生存(PFS)率的单因素分析

影响因素	例数	2年 OS		2年 PFS	
		率(%)	P值	率(%)	P值
年龄(<65岁/≥65岁)	57/23	73.1/73.3	0.553	65.4/58.0	0.700
性别(男/女)	47/33	77.2/72.6	0.708	74.4/45.4	0.026
治疗前疾病状态(初治/复发)	67/13	75.0/61.7	0.895	65.1/47.6	0.375
ISS分期(I期/II期/III期)	12/22/46	100.0/89.5/50.6	0.009	82.5/79.1/50.3	0.366
DS分期(I期/II期/III期)	6/14/60	83.3/92.9/68.4	0.363	83.3/85.1/56.2	0.346
DS分组(A组/B组)	55/25	84.3/50.6	0.010	62.4/62.4	0.627
合并淀粉样变性(是/否)	16/64	75.3/62.5	0.243	52.2/62.5	0.918
存在髓外病变(是/否)	11/69	76.2/64.5	0.228	65.0/47.1	0.025
疗效(≥VGPR组/≤PR组)	53/27	80.4/57.2	0.002	62.3/63.2	0.715
序贯移植治疗(是/否)	16/64	100.0/66.0	0.029	73.9/58.7	0.447

注:ISS:国际预后指数; DS:Durie-Salmon; VGPR:非常好的部分缓解; PR:部分缓解

多因素分析显示影响 OS 的因素为最佳疗效是否达 CR 及 VGPR ($P=0.001$)、DS 分组 ($P=0.006$) 和是否序贯造血干细胞移植治疗 ($P=0.052$)。而影响 PFS 的因素为性别 ($P=0.020$) 及髓外病变 ($P=0.030$) (表 2)。

表 2 80 例多发性骨髓瘤患者影响总生存(OS)及无进展生存(PFS)率的多因素分析

影响因素	RR	95% 的可信区间	P值
影响 OS 因素			
疗效(≥VGPR组/≤PR组)	0.28	0.13~0.59	0.001
DS 分组(A组/B组)	2.82	1.35~5.89	0.006
序贯移植治疗(是/否)	0.24	0.06~1.01	0.052
影响 PFS 因素			
性别(男/女)	3.83	1.65~8.86	0.020
存在髓外病变(是/否)	4.55	1.70~12.20	0.030

注:将单因素分析中 $P < 0.2$ 的影响因素采用 COX 比例风险回归模型进行多因素分析; VGPR:非常好的部分缓解; PR:部分缓解; DS:Durie-Salmon

4. 不良反应评估:所有病例均可评价不良反应。不良反应包括血小板减少、末梢神经炎、乏力、腹泻、白细胞减少、感染及肝功能损害等。其中 17.2% 患者发生 3~4 级以上的末梢神经炎, 23.4% 的患者发生 3~5 级的腹泻。40.7% 的患者发生 3~4 级的血液学毒性, 经成分输血等治疗后均可好转。少见不良反应包括急性呼吸窘迫综合征 1 例, 中枢性高热 1 例, 并发急性左心衰及急性心肌梗死 5 例, 窦性心动过缓 2 例, 心室颤动 1 例, 主要与既往存在冠心病及淀粉样变性累及心脏有关。以上不良反应经治疗多可好转。17 例(21.2%) 患者因严重不良反应终止治疗, 其原因分别为重症感染 6 例, 心脏不良反应 3 例, 重度末梢神经炎 3 例, 肾功能恶化 1 例, 急

性呼吸窘迫综合征 1 例, 中枢性高热 1 例。

讨 论

硼替佐米是第一个上市的蛋白酶体抑制剂, 主要通过抑制蛋白酶体功能, 诱导细胞凋亡和抑制血管生成杀伤 MM 细胞, 并可作用于骨髓微环境, 干扰 MM 细胞黏附, 调节多种细胞因子的生成, 进而可逆转 MM 细胞对常规化疗的耐药性^[9]。多项 III 期临床试验结果证实, 硼替佐米单独用药或与化疗药物联合应用可有效提高 MM 患者缓解率, 提高患者的 OS 率, 其总反应率可达 78.5%~91.0%, CR 率达 14.8%~33.0%^[2-5]。本研究患者 CR 率较文献报道高, 我国多个中心应用该方案治疗 MM 患者总反应率与国外报道接近, 但 CR 率偏高, 国内应用硼替佐米为基础的方案治疗初治 MM 患者的总反应及 CR 率分别为 92.3% 及 40.9%^[10]。而我国针对难治复发 MM 患者的多中心研究中, 不同剂量硼替佐米联合地塞米松治疗的总反应率为 72.2%~89.0%, CR 率为 22.2%~33.3%^[11], 可能提示我国 MM 患者对硼替佐米更敏感。另外, 我国游离轻链检测不普及, 本研究 80 例患者中仅 5 例评价疗效时应用了该指标, 今后应引入该指标评价严格意义上的 CR (sCR) 率^[6]。多项研究经长期随访发现, MM 患者诱导治疗后的缓解程度与患者生存相关^[5, 12-13]。我们的研究结果显示疗效达 CR 及 VGPR 是影响患者 OS 率的独立预后良好因素, 表明 MM 患者治疗后缓解程度可作为判断预后的标志之一。

硼替佐米为基础的诱导化疗后如何巩固, 维持治疗是各临床研究的重点。多项国际随机临床试验中, 对适合进行干细胞移植的患者诱导治疗中使用含硼替佐米方案显示诱导治疗或移植后均明显



提高VGPR及OS率^[2-4],并有治愈MM的可能性^[12],可显著改善MM患者的预后。本研究中,影响OS率的因素可能还包括是否序贯造血干细胞移植($P=0.052$),序贯造血干细胞移植治疗后,6例(54.5%)移植前疗效 \leq CR的患者获得CR,且移植组患者OS率提高。同时,化疗序贯造血干细胞移植患者2年PFS率高于单纯化疗组患者,但超过3年的随访时间后,序贯移植组与单纯化疗组患者生存曲线出现交叉(结果未显示),可能存在影响PFS的其他因素,今后需扩大样本数,进一步分析影响PFS的其他因素。综上,对适合进行造血干细胞移植的患者选择序贯造血干细胞移植治疗,提升患者最佳疗效,延长患者OS时间。

肾功能损害是MM患者的重要临床表现,也是影响患者疗效及预后的重要因素,其发生主要机制为单克隆轻链沉积。既往研究中,在肾功能损害的患者中应用硼替佐米安全有效,并可改善患者的肾功能^[14-15]。本研究中,化疗前肾功能异常的28例患者中,64.3%患者经中位1.4(1~3)个疗程治疗后肾功能好转,中位肾功能好转时间为53(10~180)d。其中57.1%患者肾功能恢复正常,13例接受血液透析患者中4例脱离血液透析,表明硼替佐米为主的方案可使多数肾功能受累患者快速受益。同时,本研究多因素分析中,肾功能也是影响OS的独立危险因素,Durie-Salmon A组及B组患者的2年OS分别为84.3%及50.6%;而死亡患者中,16.7%的患者死于肾功能衰竭。因此,硼替佐米为主的方案可安全有效的缓解肾功能不全,对于改善MM患者的预后及生活质量有重要意义。

在影响PFS的危险因素中,我们的结果显示存在髓外病变的患者2年PFS率(47.1%)较不存在者(65.0%)低,前者易出现PD或复发,与文献^[16]的报道结果相符,可能与侵犯髓外的MM细胞对化疗不敏感,并易成为复发根源有关。同时我们的研究在排除了男女患者在年龄、是否初治、是否存在髓外病变、ISS分期、DS分期及分组、最佳疗效、治疗疗程和硼替佐米用量等方面的差异有统计学意义的基础上,还发现性别也是影响PFS的独立危险因素,女性患者2年PFS率较男性低(分别为45.4%和74.4%)。Boyd等^[17]对1960例MM患者的分子遗传学检查结果进行分析,发现女性患者5种常见IgH相关基因易位的检出率明显高于男性,尤以t(4;14)及t(14;16)为著;另外,女性患者13q缺失及+1q发生率均明显高于男性,该Ⅲ期临床试验(MRC

Myeloma IX)中,女性患者OS及PFS率更低,而上述分子遗传学异常均提示预后不良。性别对MM疗效的影响鲜有报道,可能存在男女之间分子遗传学机制的差异,也可能存在病例选择等因素的偏差,可在扩大病例数的基础上进一步分析。

本研究为单中心回顾性分析,结果证实硼替佐米联合化疗治疗MM安全有效,可获得明显的治疗反应和高治疗缓解率。对于适于干细胞移植的患者联合 auto-HSCT或 allo-HSCT可以进一步提高患者OS率。预后因素中,ISS分期、Durie-Salmon分组、治疗反应是患者OS的影响因素。近年来,分子遗传学异常作为判断MM预后的重要指标逐渐用于临床^[18]。在应用新药治疗MM的时代,今后应在扩大病例数的基础上,综合ISS分期、是否获得高质量的治疗反应率及分子遗传学标志物等指标,建立更精确的预后分析系统。

参 考 文 献

- [1] Kastritis E, Zervas K, Symeonidis A, et al. Improved survival of patients with multiple myeloma after the introduction of novel agents and the applicability of the International Staging System (ISS): an analysis of the Greek Myeloma Study Group (GMSG)[J]. *Leukemia*, 2009, 23(6):1152-1157.
- [2] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4621-4629.
- [3] Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study [J]. *Blood*, 2012, 120(8): 1589-1596.
- [4] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study [J]. *Lancet*, 2010, 376 (9758): 2075-2085.
- [5] Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone [J]. *Blood*, 2010, 116(19): 3743-3750.
- [6] Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2009, 23(1):3-9.
- [7] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging



system for multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3412-3420.

[8] 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 Haemat, 2011, 126(3):163-168.

[9] Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications [J]. Blood, 2003, 101(6): 2377-2380.

[10] 陈晨, 赵川莉, 侯明, 等. 硼替佐米为主方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(4): 265-267.

[11] Yuan ZG, Jin J, Huang XJ, et al. Different dose combinations of bortezomib and dexamethasone in the treatment of relapsed or refractory myeloma: an open-label, observational, multi-center study in China [J]. Chin Med J, 2011, 124(19): 2969-2974.

[12] Moreau P, Attal M, Pégourié B, et al. Achievement of VGPR to induction therapy is an important prognostic factor for longer PFS in the IFM 2005-01 trial [J]. Blood, 2011, 117(11): 3041-3044.

[13] Martinez-Lopez J, Blade J, Mateos MV, et al. Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation [J]. Blood, 2011, 118(3): 529-534.

[14] Dimopoulos MA, Richardson PG, Schlag R, et al. VMP (Bortezomib, Melphalan, and Prednisone) is active and well tolerated in newly diagnosed patients with multiple myeloma with moderately impaired renal function, and results in reversal of renal impairment: cohort analysis of the phase III VISTA study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(36): 6086-6093.

[15] Ludwig H, Adam Z, Hajek R, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib- doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4635-4641.

[16] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients [J]. Ann Oncol, 2010, 21(2): 325-330.

[17] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. Gender disparities in the tumor genetics and clinical outcome of multiple myeloma [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011, 20(8): 1703-1707.

[18] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project [J]. Leukemia, 2013, 27(3): 711-717.

(收稿日期: 2013-09-21)
(本文编辑: 刘志红)

第六届中国医学科学院血液病医院血液学(造血干细胞移植)高峰论坛会议通知(第二轮)

由中国医学科学院血液病医院(血液学研究所)主办、厦门大学附属第一医院承办的第六届中国医学科学院血液病医院血液学(造血干细胞移植)高峰论坛定于2014年4月10-12日在厦门举办。

本届论坛将邀请国际及国内著名专家进行专题报告。主要议题包括:造血干细胞移植新进展、人多能干细胞的造血分化、细胞治疗、造血干细胞移植治疗恶性血液病、造血干细胞移植后免疫治疗、移植抗宿主病的诊疗、造血干细胞移植后感染的防治、脐血移植、半倍体造血干细胞移植等。诚邀国内造血干细胞移植临床和研究领域同仁莅临参会。与会代表将授予国家级继续教育 I 类学分 10 分。

会议注册费: 1200 元/人(含会务费、资料费及餐费), 住宿及交通费用自理。

转账时请务必注明“中国医学科学院血液病医院血液学(造血干细胞移植)会议注册费”。

单位户名: 天津美信会议服务有限公司; 银行账号: 7977 0188 0000 07582; 开户银行: 中国光大银行天津金融街支行。

会议时间: 2014 年 4 月 10 日全天报到, 2014 年 4 月 11 日全天、12 日上午为会议时间。

住宿标准: 厦门瑞颐大酒店(厦门市思明区鹭江道 12 号), 820 元/天(双人间、含早餐), 850 元/天(单人间、含早餐)。报到后在入住酒店办理住宿。

会务组联系人: 姜尔烈(15122538106); 阎嶂松(15822652857); 褚正达(13920075263); 杨晓明(13752229441), 传真 022-87615057)

中国医学科学院血液学研究所血液病医院

报名回执(可复印)

姓名		性别		职称	
单位及科室					
通讯地址				邮编	
手机			Email		
住宿要求(请打√)	标准间	大床房	不住宿	其他要求	

电子回执(下载网址: <http://www.chinablood.com.cn>)请发送至邮箱: tjihhsct@yahoo.com