

BCD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者 疗效观察及预后分析^{*}

深圳罗湖区人民医院 龚辉 陈姣 杜芳 康春香^{1*}, 深圳 518001

摘要 目的: 探讨初发多发性骨髓瘤(MM)患者的细胞遗传学异常和硼替佐米联合环磷酰胺、地塞米松(BCD方案)治疗的临床疗效。方法: 收集48例初发MM患者的临床资料, 取患者骨髓细胞培养采用R显带技术行染色体核型分析, 用DNA序列探针进行基因(1q21扩增、13q14、p53缺失、IGH重排)分析, 患者均采用BCD联合化疗方案治疗并于2、4、6个周期分析疗效; 分析总体疗效及细胞遗传学异常患者的疗效和生存情况。结果: 48例MM患者中, 细胞遗传学异常29例(60.42%); 13q14的检出率为37.5%(18/48), P53缺失的检出率为14.58%(7/48), 1q21扩增检出率为41.67%(20/48), IgH重排检出率为35.42%(17/48)。大部分患者在2个疗程后开始显效, 随疗程增加疗效明显, 6个疗程后21例(43.75%)完全缓解(CR), 总有效率为81.25%(39/48); 细胞遗传学正常患者CR率为84.21%, 总有效率(ORR)89.47%, 核型异常、13q14、P53缺失、1q21扩增、IgH重排患者的CR率和总有效率均低于正常患者($P < 0.05$), 治疗过程不良事件均可耐受。结论: 细胞遗传学异常可影响BCD方案治疗初发MM的疗效及预后, 初发MM患者做细胞遗传学检测对指导临床治疗有一定的帮助。

关键词 多发性骨髓瘤; 细胞遗传学异常; 硼替佐米; 疗效; 预后

中图分类号 R733.3 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzz20190513

Curative effectiveness and prognosis of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (BCD) regimen in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma GONG Hui, CHEN Jiao, DU Fang, KANG Chun-xiang¹. Shenzhen Luohu District People's Hospital, Shenzhen 518001, China

Abstract Objective: To investigate the cytogenetic abnormalities of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) and the clinical efficacy of bortezomib combined with cyclophosphamide and dexamethasone (BCD regimen). Methods: The clinical data of 48 patients with newly diagnosed MM admitted to our hospital were collected. The patient's bone marrow cells were cultured by R-banding technique for karyotype analysis, and DNA sequence probes were used for gene analysis (1q21 amplification, 13q14, p53 deletion, IGH rearrangement). All patients received BCD chemotherapy and the therapeutic efficacy was investigated at cycle 2, 4 and 6. Moreover, the therapeutic efficacy and long-term survival data were analyzed among the patients with different types of cytogenetic abnormalities. Results: Among 48 patients with MM, there were 29 cases (60.42%) of abnormal karyotype, 18 cases (37.5%) of abnormal 13q14, 20 cases (41.67%) of abnormal 1q21 amplification, 17 cases (35.42%) of abnormal IgH rearrangement. Most of the patients started to be effective after 2 courses of treatment, and the curative effectiveness was obvious with the course of treatment. After 6 courses of treatment, 21 cases obtained complete remission (CR) (43.75%, 21/48), and the total effective rate was 81.25% (39/48). The CR in normal karyotype patients was 84.21%, and the total effective rate (ORR) was 89.47%. As compared with normal controls, the CR and total effective rate in patients with abnormality karyotype, 13q14, P53 deletion, 1q21 amplification, IgH rearrangement were significantly reduced as compared with those with normal karyotype ($P < 0.05$). The adverse reactions in the treatment process were tolerable. Conclusion: The cytogenetic abnormalities can influence the efficacy and prognosis of newly diagnosed MM patients treated with BCD regimen. The detection of cytogenetic abnormalities has a certain reference value for the treatment of primary MM.

Key words Multiple myeloma; Cytogenetic abnormalities; Bortezomib; Efficacy; Prognosis

*基金项目:深科技创新 2017(No:131)

¹中山大学附属第八医院

*通信作者:康春香, E-mail:334656273@qq.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的血液系统常见恶性肿瘤^[1]。MM的特征是染色体不稳定, MM的遗传学改变多为同时包含数量和结构改变的复杂核型异常, 细胞遗传学异常(CA)对预后有重要影响^[2,3]。

以硼替佐米(bortezomib)为基础,联合环磷酰胺(cyclophosphamide)、地塞米松(dexamethasone)即BCD方案是众多MM指南推荐方案^[4],本文分析初发MM患者的细胞遗传学异常,并观察采用BCD方案治疗的临床效果。

资料与方法

一般资料 收集2013年1月~2018年12月深圳罗湖区人民医院血液科采用BCD方案治疗的48例初发MM患者的临床资料,诊断均参照文献^[5]标准。48例(男26例,女22),初诊年龄42~81岁,中位年龄57岁。Durie-Salmon(D-S)分期:I A期8例,II A期7例,II B期9例,III A期14例,III B期10例。国际分期系统(ISS)分期:I期7例,II期18例,III期23例。

染色体及基因检测 取患者骨髓细胞培养采用R显带技术进行染色体核型分析,用DNA序列探针进行基因分析。检测位点包括1q21扩增、13q14.3、p53缺失(17p-)、IGH重排。阈值:参考值按照欧洲骨髓瘤工作组设定标准,13q-、p53缺失和1q21的阈值均设置为20%。

治疗方法 48例患者均采用BCD方案进行治疗。硼替佐米1.3 mg/m² d1、d4、d8、d11,静脉推注(18例)或皮下注射(30例);环磷酰胺300 mg/d d1~5;地塞米松10~20 mg/d,(d1~2、d4~5、d8~9、d11~12,或d1~4、d8~11)静脉滴注;对于合并糖尿病、年龄>70岁或ECOG评分≥2分的患者,地塞米松减量为20 mg d1~4。治疗过程若出现硼替佐米相关的周围神经病变2级,硼替佐米剂量改为1 mg/m²或每周1次皮下注射,出现3级周围神经病变后暂停使用。4周为1个疗程,共治疗6个疗程。

疗效评价 分别于第2、4、6个疗程后进行临床疗效分析;于第6疗程后对不同核型和基因异常患者进行临床疗效分析。判断本病的疗效标准主要参照2014年IMWG标准^[5],分为完全缓解(complete response,CR)、非常好的部分缓解(very good partial response,VGPR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD),总有效率(ORR=CR+VGPR+PR)。用药前、后检查临床相关指标,包括骨髓细胞学、血M蛋白定量、血β₂-微球蛋白(β₂-MG)水平、乳酸脱氢酶(LDH)、血常规、肝肾功能、电解质、血沉(ESR)等。

不良事件评估 按照美国国立癌症研究院常见

不良事件评价标准(NCI-CTCAE)4.0标准^[6]评估血液学不良事件及非血液学不良事件。

随访 全部患者均接受门诊或电话随访。观察无进展生存(progression free survival,PFS)时间和总生存(OS)时间。PFS期定义为从开始治疗至疾病进展或复发的时间;OS期定义为从开始治疗至死亡的时间,末次随访仍无以上事件发生则计算至末次随访日^[7]。

统计学处理 采用SPSS 23.0统计学软件,计数资料采用百分数表示,采用χ²分析,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

细胞遗传学异常检出率 48例MM患者中,29例(60.42%)检出细胞遗传学异常,其中复杂核型18.75%(9/48);13q14的检出率37.5%(18/48),P53缺失的检出率14.58%(7/48),1q21扩增检出率41.67%(20/48),IGH重排检出率35.42%(17/48)。检出2个基因异常的20.83%(10/48),检出>2个基因异常的8.33%(4/48)。

疗效分析 大部分患者在1个疗程后开始显效,2个疗程后有明显的效果,CR多在3~4个疗程后,第2疗程后CR率为25%(12/48),总有效率为60.41%(29/48);4个疗程后CR率为35.41%(17/48),总有效率为70.83%(34/48);6个疗程后CR率为43.75%(21/48),总有效率为81.25%(39/48),第6疗程与第2疗程CR率和ORR比较,差异有统计学意义(均P<0.05),见表1。

细胞遗传学异常与疗效分析 患者接受6个疗程BCD方案治疗后,细胞遗传学正常患者CR率为84.21%,总有效率为89.47%,核型异常、13q14、P53缺失、1q21扩增、IGH重排的CR率和ORR均低于正常者(均P<0.05),见表2。

随访情况 所有患者均随访至2018年12月,中位随访时间46(14~68)个月,患者中位PFS时间为27.3个月,中位OS时间为47.7个月。分析核型、1q21、13q14、P53、IGH重排细胞遗传学异常对PFS、OS的影响。对PFS有显著影响的是13q14、1q21、IGH重排(P值分别为0.025、0.008、和0.027),对OS有显著影响的是13q14、P53和IGH重排(P值分别为0.005、0.025和0.009),见表3。

不良事件 48例患者在治疗后均出现不同程度的不良事件,26例(54.16%)出现胃肠道反应,表现为腹胀、纳差,其中14例(29.16%)出现腹泻,为

表 1 48 例 MM 患者的疗效

疗程	CR	VGPR	PR	SD	PD	CR(%)	ORR(%)
2	12	7	10	16	3	25.00*	60.41*
4	17	6	11	11	3	35.41	70.83
6	21	8	10	7	2	43.75	81.25

注:与第 6 疗程比较, $P < 0.05$

表 2 细胞遗传学异常患者疗效分析

类型	人数	CR	VGPR	PR	SD	PD	CR(%)	ORR(%)
核型								
正常	19	16	1	0	1	1	84.21	89.47
异常	29	5	7	6	10	1	17.24*	62.09*
1q21								
阳性	20	4	6	2	7	1	30.00*	60.00*
阴性	28	17	2	4	4	1	60.71	82.14
13q14								
阳性	18	3	5	2	7	1	16.67*	55.56*
阴性	30	18	3	4	4	1	60.00	83.33
P53								
阳性	7	2	1	0	3	1	28.57*	42.85*
阴性	41	19	7	6	8	1	46.34	78.05
IgH								
阳性	17	2	3	5	6	1	11.76*	58.82*
阴性	31	19	5	1	5	1	61.29	80.65

注:与正常或阴性者比较, * $P < 0.05$

表 3 48 例 MM 患者 PFS 和 OS 分析

核型或基因	例	PFS(月)	P 值	OS 期(月)	P 值
核型					
异常	29	28.6	0.007	32.4	0.009
正常	19	49.3		49.7	
1q21					
阳性	20	26.3	0.008	38.2	0.416
阴性	28	47.2		41.5	
13q14					
阳性	18	35.8	0.025	37.6	0.005
阴性	30	40.6		41.2	
P53					
阳性	7	23.8	0.812	26.9	0.025
阴性	41	38.4		38.6	
IgH					
阳性	17	24.6	0.027	28.3	0.009
阴性	31	40.7		41.6	

1~2 级, 给予对症支持治疗均可好转。20 例 (41.6%) 发生周围神经病变, 表现为末梢神经炎, 1~2 级 15 例, 3~4 级 5 例, 表现为肢体麻木感。血液系统毒性: 12 例 (25%) 出现不同程度的血小板减少, 为 1~2 级, 治疗结束后均可恢复。中性粒细

胞减少 7 例 (14.58%), 为 1 级, 治疗结束后可恢复, 个别给予粒细胞集落刺激因子。病毒感染: 5 例 (10.42%) 出现带状疱疹病毒感染, 6 例 (12.5%) 出现单纯疱疹病毒感染, 经药物治疗后好转。无 1 例因不良事件导致死亡。

讨 论

MM 是一种异质性疾病^[8]。MM 的初发事件多为累及免疫球蛋白重链(IgH)的染色体易位和超二倍体。40% 病例有 IgH 易位,常累及伴随的染色体位点。本研究检出率为 35.42%,是影响患者 PFS 和 OS 的独立预后不良因素。13q14 染色体缺失是 MM 最常见的染色体异常之一,早期有研究者认为 13q14 是 MM 患者独立的不良预后因素^[9],本研究检出率为 37.5%,且同时合并其他基因异常。国外学者发现 13q14 并非独立的预后因素,其预后差主要与合并 P53 和 IgH 重排等其他不良预后因素有关^[10]。P53 基因是疾病进展期的继发性改变,疾病进展患者的检出率明显高于初诊患者^[11]。本研究 P53 缺失的检出率为 14.58%,进一步分析结果提示 P53 缺失对 OS 有显著不良影响,是 OS 的独立预后不良因素。1q21 扩增是 MM 中常见的一种细胞遗传学异常,2016 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)将 1q21 扩增定义为高危遗传学异常之一,初治 MM 患者检出率为 30%~40%^[12],本研究结果为 41.67%,提示 1q21 扩增对 PFS 有显著不良影响。国外有研究认为是影响患者 PFS 和 OS 的独立预后不良因素^[13]。

MM 对多种细胞毒性药物敏感,但疗效短暂,大多数患者复发。目前治疗目标是尽最大可能使患者达 CR 或非常好的 PR,提高患者的总体生存期和无病生存期^[14]。

硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,可通过多种细胞信号转导通路调节细胞周期停滞、细胞凋亡、血管生长受抑,在肿瘤细胞凋亡中发挥重要作用^[15]。环磷酰胺在体内经肝细胞色素 P-450 酶水解成醛磷酰胺再转移到肿瘤组织中形成磷酰胺氮介与细胞的 DNA 发生烷化作用,形成交叉联结,从而抑制肿瘤的生长繁殖。多个研究显示^[16,17],硼替佐米联合化疗治疗 MM 患者起效快且缓解率高。BCD 方案对细胞遗传学异常患者的疗效有着不同的影响。本研究中细胞遗传学异常患者 CR 率为 17.24%,而细胞遗传学正常患者 CR 率为 84.21% ($P < 0.05$)。核型异常、13q14、P53 缺失、1q21 扩增、IgH 重排的 CR 率和总有效率均低于正常者 ($P < 0.05$)。

细胞遗传学分析有利于指导临床治疗方案的选择,对预后差的细胞遗传学异常通过硼替佐米联合环磷酰胺和地塞米松治疗有利清除侵袭性克隆,使患者获得更长的生存时间。

参 考 文 献

- Kumar SK. Management of multiple myeloma [J]. Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5S):624-627.
- Sun T, Wang S, Sun H, et al. Improved survival in multiple myeloma, with a diminishing racial gap and a widening socioeconomic status gap over three decades [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 7(1):1-10.
- 吴昊, 张慧, 侯健, 等. 532 例多发性骨髓瘤患者细胞遗传学异常及对预后的影响 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(9): 739-743.
- 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南: 2015 年修订 [J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12):1066.
- Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 538-548.
- US Department of Health and Human Services. Common terminology criteria for adverse events(CTCAE) version 4.0 [S]. National Cancer Institute, 2009:1-3.
- 杨强, 侯健, 陈文明, 等. 双克隆免疫球蛋白多发性骨髓瘤六例报告并文献复习 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(7):614-616.
- 侯健, 傅卫军. 多发性骨髓瘤及其相关疾病 [M]. 上海: 科学技术出版社, 2002. 159 -160.
- Fonseca R, Harrington D, Oken MM, et al. Biological and prognostic significance of interphase fluorescence in situ hybridization detection of chromosome 13 abnormalities (delta13) in multiple myeloma: an eastern cooperative oncology group study [J]. Cancer Res, 2002, 62(3):715-720.
- Avet-Loiseau H, Attal M, Campion L, et al. Long-term analysis of the IFM 99 trials for myeloma: cytogenetic abnormalities t(4;14), del(17p), 1q gains play a major role in defining long-term survival [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(16):1949-1952.
- Tiedemann RE, Gonzalez-Paz N, Kyle RA, et al. Genetic aberrations and survival in plasma cell leukemia [J]. Leukemia, 2008, 22(5): 1044-1052.
- Bahmanyar M, Qi X, Chang H. Genomic aberrations in anaplastic multiple myeloma: high frequency of 1q21 (CKS1B) amplifications [J]. Leuk Res, 2013, 37(12):1726-1728.
- Grzasko N, Hajek R, Hus M, et al. 1 amplification has similar prognostic value to del(17p13) and t(4;14)(p16;q32) in multiple myeloma patients: analysis of real-life data from the Polish Myeloma Study Group [J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(1):1-15.
- Flores-Montero J, Sanoja-Flores L, Paiva B, et al. Next generation flow for highly sensitive and standardized detection of minimal residual disease in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2017, 31(10):2094-2103.
- Shah JJ, Orlowski RZ. Proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma [J]. Leukemia, 2009, 23(11):1964-1979.
- 吴学琼, 黄丽芳, 田野等. 硼替佐米为主的化疗方案治疗多发性骨髓瘤 50 例临床分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2011, 17(5): 290-292.
- 杜国心, 刘尚勤, 朱晓玲, 等. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的回顾性分析 [J]. 内科急危重症杂志, 2012, 8(1):45-47.

(2019-04-01 收稿 2019-07-20 修回)