

硼替佐米为基础的化疗序贯自体造血干细胞移植治疗伴1q21扩增初治多发性骨髓瘤患者疗效分析

黄文阳 邹德慧 刘薇 安刚 徐燕 隋伟薇
邓书会 李承文 刘宏 李健 邱录贵

【摘要】 目的 探讨硼替佐米为基础的化疗序贯自体造血干细胞移植(ASCT)治疗伴有1q21扩增的初治多发性骨髓瘤(MM)患者的疗效和预后影响因素。方法 回顾性分析2008年1月至2015年8月以硼替佐米为基础的化疗序贯ASCT以及移植后维持和(或)巩固治疗伴有1q21扩增的35例初治MM患者资料。结果 ①35例患者中,男22例,女13例,中位发病年龄49(33~63)岁。单纯检出1q21扩增者仅为3例(8.6%),其余32例均合并其他细胞遗传学异常,包括13q14缺失、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)、17p缺失和复杂核型。②ASCT后获得完全缓解者20例(57.0%),获得非常好的部分缓解者13例(37.1%),获得部分缓解者2例(5.7%)。中位随访24(8~85)个月,预期3年无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率分别为(66.5±9.7)%和(69.6±9.9)%。③按合并其他高危或非高危细胞遗传学异常对患者进行分组,高危组(13例)中位PFS和OS时间分别为26个月和28个月,非高危组(22例)中位PFS和OS时间分别为54个月和未达到,高危组与低危组3年预期PFS率[(28.0±15.9)%对(71.5±12.7)%], $\chi^2=5.404, P=0.020$]和OS率[(36.5±16.4)%对(92.3±7.4)%], $\chi^2=7.596, P=0.006$]差异均有统计学意义。结论 1q21扩增很少单独发生,常伴发其他细胞遗传学异常。硼替佐米为基础的化疗序贯ASCT治疗初治MM患者疗效良好,合并其他高危细胞遗传学异常是影响该亚组患者PFS和OS的不良预后因素。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 1q21扩增; 硼替佐米; 造血干细胞移植; 生存

基金项目: 科技部卫生行业公益性研究重大专项(201002024); 卫生公益性行业科研专项(201202017); 卫生部部属(管)医院临床学科重点项目(2010-2012); 国家自然科学基金(81360353); 天津市科技计划(12ZCDZSY17600)

Prognostic factors in newly diagnosed multiple myeloma patients with 1q21 amplification/gain treated with bortezomib-based regimens followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation

Huang Wenyang, Zou Dehui, Liu Wei, An Gang, Xu Yan, Sui Weiwei, Deng Shuhui, Li Chengwen, Liu Hong, Li Jian, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zou Dehui, Email: zoudehui@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To explore the prognostic factors in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients with 1q21 amplification/gain treated with bortezomib-based regimens followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT). **Methods** We retrospectively assayed 35 NDMM patients with 1q21 amplification/gain who received bortezomib-based chemotherapy followed by ASCT and maintenance therapy between January 2008 and August 2015. **Results** ①The median age of 35 patients were 49(33-63)years old. Ratio of male to female was 22:13. Monosomy1q21 amplification/gain was only seen in 3(8.6%) patients, the other 32 patients were with additional cytogenetic abnormalities including 13q14 deletion, t(11,14), t(4,14), t(14,16), 17p deletion and complex karyotype aberrations.

②The complete remission (CR) rate was 57.0%(20/35), the very good partial remission(VGPR) rate was 37.1%(13/35) and the partial remission (PR) rate was 5.7%(2/35) after ASCT. At a median follow-up of 24 (8–85) months, 3-year estimated progression free survival (PFS) and overall survival (OS) rate were (66.5±9.7)% and (69.6±9.9)%, respectively. ③As 13 patients with high-risk cytogenetic abnormalities, the median PFS and OS time was 26 and 28 months. The 3-year estimated PFS and OS was (28.0±15.9)% and (36.5±16.4)%, respectively. Another 22 patients without other high-risk cytogenetic abnormalities, the median PFS and OS time was 54 months and not reached. The 3-year estimated PFS and OS was (71.5±12.7)% and (92.3±7.4)% in this group, respectively. The presence of additional other high-risk cytogenetic abnormalities resulted in significantly shortened PFS ($\chi^2 = 5.404, P = 0.020$) and OS ($\chi^2 = 7.596, P = 0.006$) compared with no high-risk cytogenetic patients. **Conclusion** NDMM patients with isolated 1q21 amplification/gain were rarely and usually had additional other cytogenetic abnormalities. The outcomes in this group treated with bortezomib-based chemotherapy followed by ASCT and maintenance therapy were satisfied, additional other high-risk cytogenetic abnormalities made PFS and OS further shortened.

【Key words】 Multiple myeloma; 1q21 amplification/gain; Bortezomib; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Survival

Fund program: Science and Technology Department Health Industry Public Welfare Research Major Special Projects (201002024); Research Project of Public Health Welfare Industry in Ministry of Health (201202017); The Ministry of Health of China Key Project of Hospital Clinic Subject (2010-2012); Chinese National Natural Science Foundation (81360353); Tianjin Science and Technology Program (12ZCDZSY17600)

已有大量的研究表明细胞遗传学改变是影响多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者生存的主要预后因素之一。多数研究者认为 1q21 扩增是不良预后因素,即使接受包括免疫调节药物(IMiD)、蛋白酶体抑制剂(PI)和(或)干细胞移植等治疗,合并 1q21 扩增患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)仍明显差于无 1q21 扩增的患者;然而其相关性在接受不同治疗的临床试验中不尽相同^[1-7]。同时 1q21 扩增常伴发其他的细胞遗传学异常改变,并非所有的研究结果均证实其是独立的预后因素^[8-9]。目前鲜有研究探索伴发不同的其他细胞遗传学改变对 1q21 扩增 MM 患者的预后影响。在本研究中,我们对以硼替佐米为基础的诱导化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)治疗伴 1q21 扩增的初治 MM 患者进行回顾性分析,旨在探讨新药联合 ASCT 治疗对该亚群患者预后的影响。

病例与方法

1. 病例:2008 年 1 月至 2015 年 8 月于我院接受 BDH-MM 2008/02 和 2014/03 前瞻性临床研究治疗,同时以硼替佐米为基础化疗序贯 ASCT 以及移植后维持和(或)巩固治疗的初治 MM 患者。其中 35 例合并 1q21 扩增(阳性率 $\geq 20\%$)纳入本研究。诊断和疗效评估参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准^[10-11],分期采用 Durie-Salmon(DS)分期、国际分期系统(ISS)。疗效分为完全缓解(CR)、很好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、病情稳定(SD)和病

情进展(PD)。

2. FISH 分析:抽取患者骨髓标本,采用德国美天旋生物技术有限公司抗 CD138 磁珠进行浆细胞分选、富集(纯度 $> 90\%$)。应用 DNA 探针(美国 Abbott 公司产品)间期 FISH(iFISH)技术检测以下改变:13q14 缺失、17p 缺失、t(11;14)、t(4;14)和 t(14;16)。应用细菌人工染色体(bacterial artificial chromosome, BAC)探针(RP11-307C12,美国 Vysis 公司产品)检测 1q21 扩增。三色荧光显微镜下观察计数 200 个间期细胞;阳性阈值采用欧洲骨髓瘤网络标准:缺失或者扩增探针的阳性阈值为 20%,异位或者断裂探针的阳性阈值为 10%。全组病例同时进行常规 G 显带染色体核型分析。

3. 治疗方案:给予硼替佐米为基础的诱导化疗方案,主要包括 PAD(硼替佐米+表柔比星+地塞米松)/VDD(硼替佐米+脂质体多柔比星+地塞米松)方案 18 例、VCD(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案 13 例、VD(硼替佐米+地塞米松)方案 2 例和 VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案 2 例。

采用大剂量环磷酰胺(50 mg/kg,连续 2 d)联合 rh-G-CSF 动员方案,采集的 CD34⁺细胞 $> 2.0 \times 10^6/\text{kg}$ 。所有患者接受单次 ASCT 治疗。33 例患者应用大剂量美法仑(200 mg/m², -2 d)或联合硼替佐米(1 mg/m², -6、-3、+1 d)方案预处理;2 例患者应用 CBV(环磷酰胺 60 mg/kg, -3、-2 d;白消安 0.8 mg/kg, 每 6 h 1 次, -7、-6、-5 d;依托泊苷 10 mg/kg, -4、-3、-2 d)方案预处理。

患者移植后均给予1~2年的维持和(或)巩固治疗。①维持治疗:33例患者应用Td(沙利度胺联合低剂量地塞米松)方案,2例应用Rd(来那度胺联合低剂量地塞米松)方案。②巩固治疗:25例患者移植后1年内接受了2~4个疗程VD(硼替佐米联合地塞米松)方案。

4. 细胞遗传学危险度分组:根据合并的其他细胞遗传学异常特征,我们进一步将患者分为合并高危或非高危细胞遗传学异常组。高危组定义为合并17p缺失、t(4;14)、t(14;16)或复杂染色体核型的患者;合并其他细胞遗传学异常或未合并其他细胞遗传学异常者定义为非高危组。

5. 随访:随访截止时间为2016年6月30日。OS时间定义为自诊断之日起至患者死亡或随访终点的间隔时间。PFS时间定义为自诊断之日起至复发、死亡或随访终点的间隔时间。

6. 统计学处理:采用SPSS19.0软件进行统计学分析。生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线评估。生存率比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征:35例患者中,男22例,女13例,中位发病年龄49(33~63)岁。IgG、IgA、IgD和轻链型分别为13例(37.1%)、9例(25.7%)、4例(11.4%)和9例(25.7%)。DS分期均为Ⅲ期;ISS分期Ⅰ期11例(31.4%),Ⅱ期12例(34.3%),Ⅲ期12例(34.3%)。

35例患者1q21扩增的中位阳性率为89%(22%~100%)。iFISH检测单独检出1q21扩增者4例,其中1例合并复杂染色体核型异常;其余31例均合并其他细胞遗传学异常,包括13q14缺失(19例次)、t(11;14)(12例次)、t(4;14)(9例次)、t(14;16)(1例次)和17p缺失(3例次)。

2. 总体治疗反应和生存分析:ASCT前患者均获得≥PR的治疗反应。中位诱导治疗4(4~6)个疗程。ASCT后均重建造血,无移植相关死亡(TRM)发生。ASCT后获得CR者20例(57.0%),获得VGPR者13例(37.1%),获得PR者2例(5.7%)。

截至随访终点,中位随访24(8~85)个月。35例患者中,15例(42.9%)发生复发或PD(其中10例死亡)。全组患者中位PFS和OS时间分别为52和62个月,3年预期PFS和OS率分别为(66.5±9.7)%和(69.6±9.9)% (图1)。

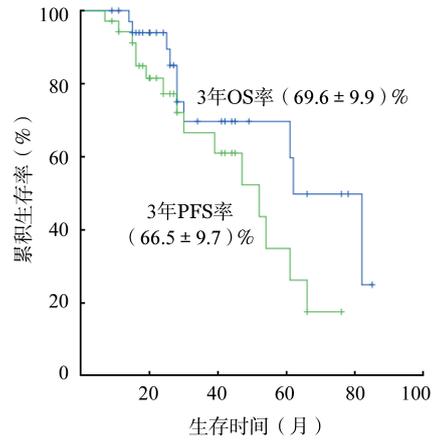


图1 35例伴1q21扩增多发性骨髓瘤患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)曲线

3. 合并其他细胞遗传学异常对患者生存的影响:如前所述,纳入本研究的35例患者中绝大多数(91.4%)合并其他细胞遗传学异常。截至随访终点,13例高危组患者中9例(69.2%)发生复发或PD,其中8例死亡;22例低危组患者中6例(27.3%)发生复发或PD,其中2例死亡。

高危组与非高危组比较,患者的中位PFS时间(26个月对54个月)和OS时间(28个月对未达到)均较短,3年预期PFS率[(28.0±15.9)%对(71.5±12.7)%], $\chi^2 = 5.404, P = 0.020$ 和OS率[(36.5±16.4)%对(92.3±7.4)%], $\chi^2 = 7.596, P = 0.006$ 均较低,差异均有统计学意义(图2)。

讨 论

1q扩增是MM常见的细胞遗传学异常,30%~50%初治的患者存在该异常^[1-2,12]。基因芯片技术检测发现最小扩增区域位于1q21.1~q23.3,包含多种可能与MM发病机制相关的关键基因,如CKS1B和PMSD4基因,分别调节MM细胞周期进程及对硼替佐米耐药,而1q21扩增导致ILF2高表达,促进MM细胞对基因组不稳定性的耐受,驱动其对DNA损伤药物(包括美法仑)的耐药^[12-13]。

临床研究结果中1q21扩增对MM患者预后价值和意义目前尚存在争议。多数研究者认为1q21扩增是MM患者的不良预后因素^[1-7]。Boyd等^[3]的研究结果显示,伴1q扩增患者的中位OS时间较无1q扩增者缩短(52个月对70个月, $P < 0.001$),将其他确定的高危细胞遗传学改变[包括17p缺失、t(4;14)、t(14;16)和t(14;20)]去除后,1q扩增对预后的不良影响仍然存在。Shah等^[6]结合Myeloma IX、

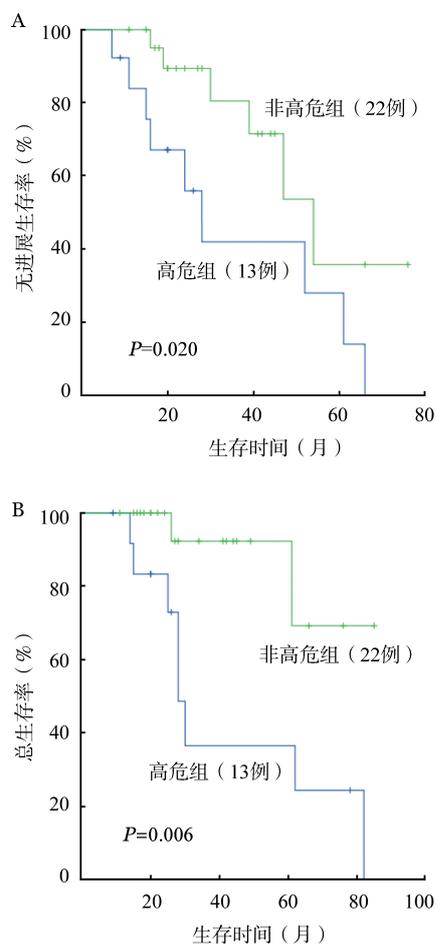


图2 合并其他细胞遗传学异常对伴1q21扩增多发性骨髓瘤患者无进展生存(A)和总生存(B)的影响

XI的研究结果,对1905例MM患者(迄今最大系列)进行Meta分析,认为1q21扩增是影响患者OS的危险因素($HR = 1.68, P = 2.18 \times 10^{-14}$)。另一项回顾性分析的研究结果显示,MM患者接受PI和(或)IMiD等新药为基础的诱导治疗和一线ASCT治疗,伴与不伴1q扩增MM患者的中位PFS时间分别为2.1年和4.4年($P = 0.003$),OS时间分别为4.4年和未达到($P = 0.005$)^[7]。

然而并非所有的研究结果均证实1q21扩增是影响MM患者预后的独立因素。美国梅奥诊所Fonseca等^[8]的早期研究结果显示,对于接受ASCT的患者,伴1q21扩增者的生存期较无1q扩增者缩短;但1q21扩增常常伴有13q14、t(4;14)等异常,多因素分析结果并未显示1q21扩增是影响其预后的独立因素。Chng等^[9]的研究结果与此类似,认为具有充分依据的不良预后细胞遗传学改变仅为t(4;14)、t(14;16)(q32;q23)和17p13缺失。因而在包含欧洲骨髓瘤网络^[14]、美国梅奥诊所mSMART^[15]

以及近期IMWG的R-ISS^[16]预后分期系统中,1q21扩增并未被定义为高危的细胞遗传学异常标志。

1q21扩增常伴发其他的细胞遗传学异常改变。目前鲜有研究探索伴发不同的其他细胞遗传学改变对1q21扩增MM患者预后的影响。我们以及其他的一些研究结果显示,同时存在多个细胞遗传学异常较单一遗传学异常者预后更差。Grzasko等^[17]对104例MM患者进行研究,其中87例接受以沙利度胺为基础的诱导治疗,结果显示伴与不伴1q扩增患者的PFS时间分别为33.9个月和10.3个月($P = 0.002$),OS时间分别为26.6个月和62.4个月($P = 0.018$)。同时合并其他细胞遗传学异常者的OS时间明显较单独1q21扩增者短,如合并与未合并13q缺失者的OS时间分别为18.9个月和58.4个月($P = 0.004$),合并与未合并17p缺失者的OS时间分别为12.0个月和46.5个月($P = 0.036$)。我们前期对60例以新药为基础的诱导治疗序贯ASCT治疗初治MM患者进行回顾性研究,单因素分析结果显示IgH重排、p53缺失、13q14缺失和1q21扩增等均为影响患者生存的不良预后因素;但去除合并t(4;14)、t(14;16)和p53缺失患者,13q14缺失及1q21扩增与PFS和OS均无相关性^[18]。在本研究中我们的结果显示,1q21扩增单独发生的检出率仅为8.6%,常伴发其他细胞遗传学异常。本组所有患者均接受硼替佐米联合一线治疗序贯ASCT,以及移植后IMiD维持治疗,大多数(71.4%)患者同时给予硼替佐米为基础的移植后巩固治疗,结果显示单独发生1q21扩增可能并非影响疗效和预后的独立因素,未合并其他高危细胞遗传学异常患者与之前报道^[18]的1q21扩增阴性患者的生存状况类似,而合并其他高危细胞遗传学异常[如17p缺失、t(4;14)、t(14;16)或复杂染色体核型]是影响该亚组患者PFS和OS的不良预后因素。

近期Shah等^[6]也得到类似的结果,并针对MM患者首次提出“双打击”和“三打击”的概念,认为至少发生以下三种不良细胞遗传学改变中的2种或均存在:①预后不良的IgH异位,如t(4;14)、t(14;16)、t(14;20);②1q扩增;③17p缺失。“双打击”是影响患者PFS($HR = 2.23, P = 7.92 \times 10^{-26}$)和OS($HR = 2.67, P = 8.13 \times 10^{-27}$)的预后不良因素;而“三打击”同样也是影响患者OS的预后不良因素($HR = 6.23, P = 1.31 \times 10^{-7}$),患者的OS时间仅为19个月。同时“双打击”和“三打击”对疗效的影响与患者的ISS分期无关。虽然高强度治疗组(Myeloma XI)较

Myeloma IX 提高了“双打击”患者的 PFS 时间(19.7个月对14.4个月),仍有约半数的患者ASCT后12个月内复发,“双打击”是影响全组患者PFS($HR = 2.67, P = 8.13 \times 10^{-27}$)和接受非高强度治疗患者PFS($HR = 3.19, P = 1.23 \times 10^{-18}$)的预后不良因素。

综上,MM疾病基因组学的复杂性需要建立更好的预后分层模型。目前对于MM细胞遗传学亚组患者生存分析的样本量较小且多为回顾性分析,需要多中心协作、前瞻性研究去更好地解答这些问题。本研究虽为单中心、小样本的回顾性研究,但初步结果证实合并多个不良细胞遗传学异常可能是新药治疗时代评价MM患者预后更有价值的因素。对于这些患者需要在将来研究探索更有效的治疗策略,如联合PI、IMiD和ASCT一线治疗,以及早期联合allo-HSCT或免疫治疗(如单克隆抗体)、细胞治疗等。

参考文献

- [1] Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2006, 108 (5): 1724-1732. DOI: 10.1182/blood-2006-03-009910.
- [2] An G, Xu Y, Shi L, et al. Chromosome 1q21 gains confer inferior outcomes in multiple myeloma treated with bortezomib but copy number variation and percentage of plasma cells involved have no additional prognostic value [J]. *Haematologica*, 2014, 99 (2): 353-359. DOI: 10.3324/haematol.2013.088211.
- [3] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. *Leukemia*, 2012, 26 (2):349-355. DOI: 10.1038/leu.2011.204.
- [4] Nahi H, Våtsveen TK, Lund J, et al. Proteasome inhibitors and IMiDs can overcome some high-risk cytogenetics in multiple myeloma but not gain 1q21 [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 96 (1): 46-54. DOI: 10.1111/ejh.12546.
- [5] Biran N, Malhotra J, Bagiella E, et al. Patients with newly diagnosed multiple myeloma and chromosome 1 amplification have poor outcomes despite the use of novel triplet regimens [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(6): 616-620. DOI: 10.1002/ajh.23705.
- [6] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients [J]. *Leukemia*, 2018, 32(1): 102-110. DOI: 10.1038/leu.2017.179.
- [7] Shah GL, Landau H, Londono D, et al. Gain of chromosome 1q portends worse prognosis in multiple myeloma despite novel agent-based induction regimens and autologous transplantation [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58(8): 1823-1831. DOI: 10.1080/10428194.2016.1260126.
- [8] Fonseca R, Van Wier SA, Chng WJ, et al. Prognostic value of chromosome 1q21 gain by fluorescent in situ hybridization and increase CKS1B expression in myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (11): 2034-2040. DOI: 10.1038/sj.leu.2404403.
- [9] Chng WJ, Dispenzieri A, Chim CS, et al. IMWG consensus on risk stratification in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28 (2):269-277. DOI: 10.1038/leu.2013.247.
- [10] 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): e538-548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [11] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (8): e328-328e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [12] Walker BA, Leone PE, Chiecchio L, et al. A compendium of myeloma-associated chromosomal copy number abnormalities and their prognostic value [J]. *Blood*, 2010, 116 (15): e56-65. DOI: 10.1182/blood-2010-04-279596.
- [13] Marchesini M, Ogoti Y, Fiorini E, et al. ILF2 is a regulator of RNA splicing and DNA damage response in 1q21-amplified multiple myeloma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 32 (1): 88-100.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.05.011.
- [14] Engelhardt M, Terpos E, Kleber M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2014, 99(2): 232-242. DOI: 10.3324/haematol.2013.099358.
- [15] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91 (1): 101-119. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
- [16] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: areport from International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33 (26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [17] Grzasko N, Hus M, Pluta A, et al. Additional genetic abnormalities significantly worsen poor prognosis associated with 1q21 amplification in multiple myeloma patients [J]. *Hematol Oncol*, 2013, 31(1): 41-48. DOI: 10.1002/hon.2018.
- [18] 邹德慧, 隋伟薇, 易树华, 等. 一线自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤疗效及预后因素分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34 (4): 299-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.04.011.

(收稿日期:2018-03-27)

(本文编辑:刘志红)