

存活10年以上非移植多发性骨髓瘤25例临床分析

申曼 李新 杨光忠 张佳佳 汤然 黄仲夏 陈文明

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科,北京 100020

通信作者:陈文明,Email:13910107759@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.02.014

Clinical analysis of 25 patients with non transplanted multiple myeloma who survived for more than 10 years

Shen Man, Li Xin, Yang Guangzhong, Zhang Jiajia, Tang Ran, Huang Zhongxia, Chen Wenming

Department of Hematology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

Corresponding author: Chen Wenming, Email: 13910107759@163.com

多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性增殖性疾病,在肿瘤中占1%,在血液系统肿瘤中占10%^[1]。近年来随着新药陆续应用于临床,MM患者的缓解与生存得到极大改善,其中位生存期较传统化疗时代明显延长^[2],总生存期超过10年的患者被认为长期存活,其比例不足10%^[3-4]。目前,一线接受造血干细胞移植被认为是MM患者长期存活的影响因素^[5-6],而有关非移植长期存活MM患者的临床特征报道少见。本研究回顾性分析我中心近年来收治的非移植MM患者,筛选出生存期达10年以上的病例并总结其临床特征。

病例与方法

1. 病例:本研究回顾性分析2005年7月至2011年7月我中心收治的301例非移植MM患者,生存期大于10年者共25例,在同期住院MM患者中占8.3%。

2. 治疗及疗效评估:25例患者的诱导化疗方案中,11例接受含硼替佐米的方案,包括BD方案(硼替佐米+地塞米松)和BCD方案(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松);2例患者接受含沙利度胺的CTD方案(环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松);9例患者接受VAD方案(长春新碱+阿霉素+地塞米松);3例患者接受M2方案(美法仑+卡莫司汀+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)。疗效判断参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)的统一标准^[7],记录最佳疗效、最佳缓解时间(time to best response, TBR)、确诊1年时疗效、维持治疗方案及复发后再治疗疗效。深度缓解包括完全缓解(CR)及非常好的部分缓解(VGPR)。维持治疗定义为维持药物至少持续应用6个月。无进展生存(PFS)时间定义为自治疗之日起至疾病进展或随访终止时间,总生存(OS)时间定义为自确诊之日起至因任何原因死亡或随访终止时间。

3. 随访:通过查阅患者住院病历的方式随访,以死亡为随访终点,并记录患者的OS时间。随访至2021年7月,中位随访时间为136(120~193)个月。

4. 统计学处理:采用SPSS 24.0软件进行统计学分析。

计量资料用 M (范围)表示,计数资料用例数(百分比)表示。应用Kaplan-Meier法绘制患者OS及PFS曲线,生存曲线的比较采用Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 临床特征:25例患者初诊时中位年龄为56(48~74)岁,65岁以上患者5例(20%)。男9例,女16例,ISS分期I、II期患者22例(88%),III期患者3例(12%)。中位美国东部肿瘤协作组活动状态(ECOG-PS)评分1(1~2)分, ≥ 2 分患者5例(20%)。IgG型患者14例(56%),IgA型6例(24%),轻链型4例(16%),其他1例(4%)。MM轻链类型 $\kappa/\lambda = 1.0$ 。肾功能不全患者1例(4%),高钙血症1例(4%),LDH升高1例(4%),HGB < 100 g/L者7例(28%)。中位骨髓浆细胞比例17%(11%~84%),1例(4%)患者有髓外病变,无细胞遗传学高危患者。值得注意的是,10余年前细胞遗传学检测尚未普及,11例患者缺失初诊时细胞遗传学数据;14例中5例接受FISH检测,均为阴性,余9例进行了染色体G显带检测,其中8例为正常染色体核型,仅1例为非超二倍体复杂核型,根据IMWG的细胞遗传学危险分层,均为标危组^[8]。

2. 治疗及疗效:本组患者初始诱导治疗后中位TBR为112(56~210)d,中位诱导治疗疗程数为4(3~8)个疗程,诱导治疗后14例(56%)患者获得CR,9例(36%)获得VGPR,2例(8%)患者获得部分缓解(PR),深度缓解率达92%。24例(96%)患者接受了维持治疗,4例(16%)患者接受干扰素、美法仑方案,20例(80%)接受免疫调节剂、硼替佐米方案。确诊1年时14例(56%)患者获得CR,深度缓解率为84%,总体反应率(ORR,达到PR及以上患者所占百分比)为100%。25例患者首次复发时有7例为症状复发,另外18例(72%)虽无症状但达到治疗指征即启动二线治疗。再治疗ORR为100%。本组患者中位治疗线数为4(2~6)线。

3. 生存:患者预计中位OS时间为148.0(138.0~157.9)个月,至随访结束,25例患者中有15例存活,其中2例(8%)患

者已生存超过20年。25例患者诱导治疗后的中位PFS (PFS₁)时间为58(17~111)个月,PFS₁时间大于5年的患者有12例(48%)。根据诱导方案中是否含有硼替佐米和(或)沙利度胺分为新药及传统化疗两组,两组间PFS₁时间的差异无统计学意义(58个月对50个月, $P=0.858$)。首次复发后再治疗的中位PFS (PFS₂)时间为28.5(4.0~132.0)个月,PFS₂时间大于2年的患者有14例(56.0%),PFS₂时间较PFS₁时间明显缩短(28.5个月对58.0个月, $P=0.012$)。

对10例死亡患者的死因进行分析,1例死于急性脑血管事件,余9例死于疾病进展,其中5例患者合并髓外病变,1例合并浆细胞白血病。值得注意的是,9例患者在多线(2~5线)治疗复发时合并髓外病变,7例出现骨旁髓外病变后中位生存21(4~125)个月,余2例患者出现非骨旁髓外病变后2个月内死亡(1例表现为胸腔积液浆细胞浸润,另1例为肺内浆细胞瘤)。合并第二肿瘤者2例,1例合并急性髓系白血病,1例合并结肠癌,均经病理证实。

讨 论

MM是一种异质性较强的血液系统肿瘤,患者生存期差别较大。2020年版中国多发性骨髓瘤诊治指南中提出MM预后因素主要可以分为宿主因素、肿瘤特征、治疗方式及对治疗的反应三个方面^[9]。本研究通过对我中心收治的MM患者进行长达10年的随访,筛选出25例生存期大于10年的非移植MM患者,观察其基线临床特征(宿主因素及肿瘤特征)及对治疗的反应。

基线临床特征方面,首先,本组患者中位确诊年龄为54岁,而文献报道的MM中位发病年龄为70岁^[10]。一项纳入1119例患者的研究生存期大于10年MM患者的中位年龄为54岁^[11]。另一项来自美国的研究证实,发病的中位年龄与生存期明确相关,年轻患者更易获得长期生存,可能与脏器功能好、更易耐受联合化疗有关^[11]。其次,文献^[11,13]报道HGB水平较高的患者预后良好,因其既能反映骨髓受累程度较轻,同时具有较好的化疗耐受性,本组有18例(72%)患者初诊HGB水平大于100g/L。2015年IMWG在ISS分期的基础上引入细胞遗传学与LDH水平,提出了R-ISS分期系统,并报道R-ISS I期、II期、III期患者的5年OS率分别为82%、62%、40%,5年PFS率分别为55%、36%、24%^[14]。本组患者中ISS分期I、II期患者占88%,仅1例LDH升高,且5年PFS率为48%,与文献报道的R-ISS分期I期患者相近,遗憾的是,本研究患者纳入时间至少为10年前,彼时细胞遗传学检测尚未普及,故无法进行R-ISS分期。

治疗反应方面,2018年Mellors等^[15]指出,TBR是影响生存的重要因素之一,达到平台期至少需要120d的患者的OS时间和PFS时间更长。TBR延长可能代表“持续应答者”表型,是一种独立于一线自体造血干细胞移植治疗、应答深度、ISS分期和细胞遗传学风险等生物标志物的生存优势^[15]。此外,2019年一项前瞻性非随机临床试验纳入626例新诊断MM患者,其中早期反应者(TBR < 90 d)的OS率较晚期反

应者(TBR ≥ 90 d)明显降低^[16]。相似地,本组患者中位TBR为112 d,TBR > 120 d者占44%,TBR > 90 d者占92%,符合缓慢的缓解方式。

关于缓解深度与疗效维持两者在预示长期生存中孰轻孰重,不同学者存有争议^[13,17]。Usmani等^[13]关注确诊1年时的CR率并指出患者维持CR状态1年对长期生存有益,该观点兼顾缓解深度及疗效维持两方面因素。Rodríguez-Otero等^[18]认为MM病情控制达到5年预示长期生存。本研究的1年深度缓解率为84%,中位PFS₁时间可达58个月,与上述结论相似,提示长期而稳定的深度缓解对OS期达到10年有帮助。

维持治疗有助于骨髓瘤残留灶的清除从而进一步延长PFS时间,此外维持治疗还能改善患者的生活质量^[19],本研究中96%患者接受过维持治疗。本组患者首次复发后新药(硼替佐米、免疫调节剂)的应用比例为80%,再治疗ORR可达100%,符合报道中提到的复发后应用新药可明显延长患者的OS时间^[20],再治疗有反应也可预示长期生存^[11]。本研究的局限性为例数较少,未能进行统计学分析;时间跨度较长,治疗方案不统一;细胞遗传学检测率低等。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21387.
- [2] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. Blood, 2008, 111(5):2516-2520. DOI:10.1182/blood-2007-10-116129.
- [3] Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004 [J]. Ann Oncol, 2005, 16(3):481-488. DOI: 10.1093/annonc/mdi098.
- [4] Rachev B, Mitry E, Shah A, et al. Survival from multiple myeloma in England and Wales up to 2001 [J]. Br J Cancer, 2008, 99 Suppl 1: S110-S112. DOI: 10.1038/sj.bjc.6604607.
- [5] Hsieh RW, Go RS, Abeykoon JP, et al. Characteristics of long-term survivors with multiple myeloma: A National Cancer Data Base analysis [J]. Cancer, 2019, 125(20):3574-3581. DOI: 10.1002/cncr.32357.
- [6] Lehnert N, Becker N, Benner A, et al. Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response [J]. Cancer Med, 2018, 7(2):307-316. DOI: 10.1002/cam4.1283.
- [7] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. Leukemia, 2006, 20(9):1467-1473. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284.
- [8] Sonneveld P, Avet-Loiseau H, Lonial S, et al. Treatment of multiple myeloma with high-risk cytogenetics: a consensus of the International Myeloma Working Group [J]. Blood, 2016, 127(24):2955-2962. DOI: 10.1182/blood-2016-01-631200.
- [9] 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(2020年修订)[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(5): 341-346. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.
- [10] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(11):1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [11] Tsuchiya J, Murakami H, Kanoh T, et al. Ten-year survival and prognostic factors in multiple myeloma. Japan Myeloma Study Group[J]. Br J Haematol, 1994, 87(4):832-834. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb06745.x.
- [12] Brenner H, Gondos A, Pulte D. Expected long-term survival of patients diagnosed with multiple myeloma in 2006-2010 [J]. Haematologica, 2009, 94(2): 270-275. DOI: 10.3324/haematolo.13782.
- [13] Usmani SZ, Hoering A, Cavo M, et al. Clinical predictors of long-term survival in newly diagnosed transplant eligible multiple myeloma - an IMWG Research Project [J]. Blood Cancer J, 2018, 8(12):123. DOI: 10.1038/s41408-018-0155-7.
- [14] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26):2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [15] Mellors PW, Binder M, Buadi FK, et al. Time to plateau as a predictor of survival in newly diagnosed multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2018, 93(7):889-894. DOI: 10.1002/ajh.25113.
- [16] Yan Y, Mao X, Liu J, et al. The impact of response kinetics for multiple myeloma in the era of novel agents [J]. Blood Adv, 2019, 3(19): 2895-2904. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000432.
- [17] Wang M, Delasalle K, Feng L, et al. CR represents an early index of potential long survival in multiple myeloma [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(3):498-504. DOI: 10.1038/bmt.2009.176.
- [18] Rodríguez-Otero P, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Predicting long-term disease control in transplant-ineligible patients with multiple myeloma: impact of an MGUS-like signature [J]. Blood Cancer J, 2019, 9(4):36. DOI: 10.1038/s41408-019-0176-x.
- [19] Vogl DT, Delforge M, Song K, et al. Long-term health-related quality of life in transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma receiving lenalidomide and dexamethasone [J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(2):398-405. DOI: 10.1080/10428194.2017.1334125.
- [20] Premkumar V, Bhutani D, Lentzsch S. Modern Treatments and Future Directions for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2020, 20(11):736-743. DOI: 10.1016/j.clml.2020.06.023.

(收稿日期:2021-06-03)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

2022年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部