

自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑治疗 多发性骨髓瘤3例[☆]

孙志强, 王季石, 卢英豪, 谢润兰, 龙正美

Autologous peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation in combination with bortezomib and high-dose melphalan for multiple myeloma in 3 cases

Sun Zhi-qiang, Wang Ji-shi, Lu Ying-hao, Xie Run-lan, Long Zheng-mei

Department of
Hematology, Affiliated
Hospital of Guiyang
Medical College,
Guiyang 550004,
Guizhou Province,
China

Sun Zhi-qiang[☆],
Doctor, Associate
chief physician,
Department of
Hematology, Affiliated
Hospital of Guiyang
Medical College,
Guiyang 550004,
Guizhou Province,
China
zhqsun69@163.com

Received: 2009-09-22
Accepted: 2009-12-25

Abstract

BACKGROUND: Autologous peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation (HSCT) in combination with high-dose chemotherapy significantly improves complete remission and survival rate of multiple myeloma patients. However, the relapse rate is high. Bortezomib is 26S proteasomes inhibitor, and effective on the primary treatment of multiple myeloma.

OBJECTIVE: To evaluate the curative effect of HSCT in combination with bortezomib and high dose-melphalan for multiple myeloma.

METHODS: A retrospective analysis of 3 patients with a stage- III multiple myeloma admitted to Department of Hematology, Affiliated Hospital of Guiyang Medical College from October 2006 to May 2007, was conducted. Chemotherapy and granulocyte colony-stimulating factor were used to mobilize autologous peripheral blood hemopoietic stem cells. All patients were pretreated with 200 mg/m² melphalan via intravenous drip 3 days before transplantation, followed by HSCT 48 hours after drug termination.

RESULTS AND CONCLUSION: All patients obtained prompt and sustained hematopoietic reconstitution, and bone marrow depression restored 30 days following HSCT. Case 1 and 2 obtained complete remission, and case 3 obtained partial remission. Results show that HSCT in combination with bortezomib and high-dose melphalan is a safe and feasible treatment on multiple myeloma. The patients have good tolerance to pretreatment.

Sun ZQ, Wang JS, Lu YH, Xie RL, Long ZM. Autologous peripheral blood hemopoietic stem cell transplantation in combination with bortezomib and high-dose melphalan for multiple myeloma in 3 cases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu yu Linchuang Kangfu. 2010;14(10): 1882-1884. [http://www.crter.cn http://en.zgckf.com]

摘要

背景: 自体外周血造血干细胞移植联合大剂量化疗能明显提高多发性骨髓瘤患者完全缓解率和生存率,但复发率较高。硼替佐米是 26S 蛋白酶体抑制剂,对初治多发性骨髓瘤具有显著疗效。

目的: 评价自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑对多发性骨髓瘤患者的疗效。

方法: 回顾性分析 2006-10/2007-05 贵阳医学院附属医院血液科收治的 3 例多发性骨髓瘤患者,均采用化疗加粒细胞集落刺激因子方案进行自体外周血造血干细胞的动员。于移植前 3 d 静脉滴注美法仑 200 mg/m² 作为预处理方案,停药 48 h 后回输自体外周血造血干细胞。

结果与结论: 3 例患者均获造血重建,细胞移植后 30 d 骨髓抑制恢复正常,骨痛改善。细胞移植后,第 1, 2 例患者获得完全缓解,第 3 例患者获得部分缓解。提示自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑是治疗多发性骨髓瘤的有效手段,患者对预处理方案耐受性较好。

关键词: 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 美法仑; 自体; 移植; 外周血造血干细胞; 干细胞

doi:10.3969/j.issn.1673-8225.2010.10.037

贵阳医学院附属
医院血液科,贵州省
贵阳市
550004

孙志强[☆], 男,
1969 年生,贵州省
遵义市人,汉族,
2001 年贵阳医
学院毕业,博士,
副主任医师,主
要从事干细胞
移植方面的研究。
zhqsun69@
163.com

中图分类号:R394.2
文献标识码:B
文章编号:1673-8225
(2010)10-01882-03

收稿日期 2009-09-22
修回日期 2009-12-25
(20090922002/
ZS-A)

孙志强, 王季石, 卢英豪, 谢润兰, 龙正美. 自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑治疗多发性骨髓瘤 3 例[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(10):1882-1884. [http://www.crter.org http://cn.zgckf.com]

0 引言

多发性骨髓瘤是骨髓浆细胞恶性疾病,目前仍被认为是难以治愈的疾病之一。硼替佐米是蛋白酶体抑制剂类新型抗肿瘤药物,在临床 II/III 期试验中治疗复发及难治性多发性骨髓瘤已取得很好疗效。

自体外周血干细胞移植已广泛地应用于多发性骨髓瘤的治疗,目前大量临床资料证明大剂量化疗联合自体外周血干细胞移植可提高多

发性骨髓瘤的治疗反应率及完全缓解率。

作者所在单位在临床中开展了自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑治疗 3 例多发性骨髓瘤患者,现对其结果予以总结。

1 病例介绍

1.1 对象 2006-10/2007-05 贵阳医学院附属医院血液科收治的 3 例多发性骨髓瘤患者,均经骨髓常规检查、血清蛋白电泳及血清单克

降免疫球蛋白定量检查、骨骼影像学检查确诊, 对治疗均签署知情同意书。3例多发性骨髓瘤患者接受包含大剂量地塞米松的方案, 并联合沙利度胺200~300 mg/d, 具体临床资料见表1。

表1 多发性骨髓瘤患者的临床资料分析
Table 1 General information of 3 patients with multiple myeloma

Case	Sex	Age (yr)	Classification	Chemotherapy	Chemotherapy effect	Duration from diagnosis to treatment (mon)
1	M	58	IgG	VAD twice, BD twice	NCR	7
2	M	53	IgG	VAD three times, BD twice	PR	8
3	F	54	IgA	VAD+B four times	PR	7

V: vincristine; A: pirarubicin; D: dexamethasone; B: bortezomib; NCR: near complete remission; PR: partial remission

1.2 方法

外周血造血干细胞的动员、采集、冻存: 3例多发性骨髓瘤患者均采用化疗加粒细胞集落刺激因子方案进行自体外周血造血干细胞的动员。化疗方案为环磷酰胺4 g/m², 化疗后检测血常规, 当白细胞计数降至1.0×10⁹ L⁻¹以下时, 予粒细胞集落刺激因子5 μg/(kg·d)至采集结束。其中例1患者白细胞计数未能降至1.0×10⁹ L⁻¹以下, 后改用大剂量环磷酰胺[1.0 g/(m²·d), ×2 d]+依托泊苷[VP-16 15 mg/(kg·d), ×2 d]+粒细胞集落刺激因子(用法同前)方案动员。当外周血白细胞计数>5.0×10⁹ L⁻¹, 血小板计数>50×10⁹ L⁻¹时, 使用美国Baxter cs-3000plus血细胞分离机采集外周血单个核细胞。检测采集到足量的单个核细胞数和CD34⁺细胞数, 见表2, 直接置于-80℃温度下冻存。

表2 多发性骨髓瘤患者外周血干细胞的采集情况
Table 2 Results of peripheral blood hemopoietic stem cell collection from 3 patients with multiple myeloma

Case	Collection times	Total circulation (L)	MNCs (×10 ⁹ /kg)	CD34 ⁺ number (10 ⁶ /kg)
1	2	22	6.45	3.68
2	2	24	5.33	4.12
3	2	22	4.78	3.82

预处理方案: 3例多发性骨髓瘤患者均于移植前第3天静脉滴注大剂量美法仑200 mg/m²作为预处理方案, 停药48 h后予自体外周血造血干细胞的回输。

支持治疗: 自体外周血造血干细胞移植期间, 患者住无菌病房, 进无菌饮食, 注意检测并保护重要脏器功能; 常规肠外静脉营养支持; 体温>38.0℃者给予广谱抗生素抗感染; 血红蛋白<70 g/L者输注红细胞; 血小板<20×10⁹ L⁻¹或有活动性出血者输血小板; 每天入水量3 000 mL以上以水化利尿, 并输注美斯纳及5%碳酸氢钠碱化尿液预防出血性膀胱炎。并在白细胞计数<1.0×10⁹ L⁻¹时予粒细胞集落刺激因子5 μg/(kg·d)皮下注射, 至白细胞数升至5.0×10⁹ L⁻¹后, 出层流病房。

1.3 结果

造血重建: 经预处理后, 3例多发性骨髓瘤患者均发生严重的骨髓抑制, 以回输自体外周血造血干细胞当天为0 d, 白细胞计数低谷分别发生在+7 d, +8 d, +8 d。3例多发性骨髓瘤患者均获造血重建, 中性粒细胞计数≥0.5×10⁹ L⁻¹的时间分别为+11 d, +14 d, +13 d, 血小板≥20×10⁹ L⁻¹的时间分别为+9 d, +13 d, +17 d。移植后30 d复查骨髓均恢复正常。

不良事件和副反应: 3例多发性骨髓瘤患者应用硼替佐米后出现周围神经炎, 其中3级1例, 1级2例; 3例出现乏力症状; 1例停药后出现严重血小板减少, 达10×10⁹ L⁻¹, 未输血小板, 3 d后升至50×10⁹ L⁻¹。3例患者在预处理后均出现Ⅳ级骨髓抑制, 均有Ⅱ级脱发、Ⅱ~Ⅲ级消化道反应, 均发生呼吸道感染, 均未出现心、肝、肺、肾、神经系统等器官的损害, 无移植相关死亡。

疗效: 3例多发性骨髓瘤患者治疗前有不同程度的骨痛, 1例不能行走, 应用硼替佐米联合地塞米松治疗一两个周期后, 3例患者骨痛改善, 1例卧床患者于用药4个周期后可以活动, 移植后独立行走。

第1, 2例患者自体干细胞移植后获得完全缓解。第1例患者移植后3个月复查呈缓解状态, 未再治疗, 至今生存期为33个月。第2例患者移植后无疾病进展期为7个月, 7个月时发生腰痛, 经检查为疾病复发, 行MPT方案(马法兰10 mg, d1~4; 泼尼松60 mg, d1~7; 沙利度胺100 mg, PO QN)化疗3次, 复查各项指标提示疾病进展, 移植后18个月化疗后因肺部感染死亡, 生存期为24个月。第3例患者移植后获得部分缓解, 移植后6个月因消化道出血死亡, 生存期为14个月。

2 讨论

多发性骨髓瘤是一种单克隆浆细胞异常增生的恶性肿瘤, 常规化疗可达到50%~60%的反应率, 但完全缓解率低, 起效慢, 迄今为止仍被认为是一种不可治愈的疾病。随着大剂量化疗加自体造血干细胞移植, 沙利度胺、硼替佐米、雷利度胺等新药的应用, 以及与传统化疗药物的有效联合(如地塞米松), 使患者的治疗反应率、完全缓解率得以提高, 并延长了无病生存期和总

生存期^[1-15]。

硼替佐米属于可逆性蛋白酶体抑制剂, 可以选择性地与蛋白酶体活性位点的苏氨酸结合, 抑制蛋白酶体的糜蛋白酶/胰蛋白酶活性。在骨髓瘤细胞中, 蛋白酶体受到抑制后, 其核因子κB的抑制因子IκB不再通过蛋白酶体被大量降解。IκB 与核因子κB结合使其活性得到有效抑制, 细胞增殖相关基因表达受抑, 白细胞介素6等骨髓瘤细胞生长因子以及黏附分子表达减少, 最终骨髓瘤细胞发生凋亡^[16]。虽然硼替佐米使多发性骨髓瘤患者病情得到了一定程度的控制, 但是离长期无病生存甚至彻底治愈仍有一定距离, 故本组对3例多发性骨髓瘤患者使用2~4个疗程的BD方案治疗达完全缓解或部分缓解后, 进行自体造血干细胞移植, 旨在最大限度地清除微小残留病灶, 获得更高的无事件生存期和总体生存期。

IFM 9502试验推荐静脉滴注200 mg/m²美法仑作为多发性骨髓瘤自体干细胞移植前的标准预处理方案^[17], 造血功能恢复明显加快, 粒细胞减少、血小板减少时间明显缩短, 输血需求明显减少, 抗生素使用时间缩短, 中位住院时间也缩短。本组3例多发性骨髓瘤患者均采用此预处理方案, 在移植前给予2~4个疗程的静脉滴注200 mg/m²美法仑, 整个预处理及移植过程顺利, 未见严重心、肺、肝、肾、神经系统等的不良反应。

NCCN指南中指出, 多发性骨髓瘤患者若移植后完全缓解或是接近完全缓解, 可以观察或是参加临床试验维持治疗; 若疾病进展, 应进入挽救治疗或在临床试验中行异基因移植, 或进入临床试验第2次移植。本组2例患者死亡, 1例继续跟踪随访, 希望自体外周血造血干细胞移植联合硼替佐米及大剂量美法仑的治疗方案能够为多发性骨髓瘤的治疗带来更好的预后。

3 参考文献

- [1] Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998;92(9):3131-3136.
- [2] Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9513):825-831.
- [3] Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/ Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood*. 2005;106(13):4050-4053.
- [4] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003;348(26):2609-2617.
- [5] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487-2498.
- [6] Berenson JR, Jagannath S, Barlogie B, et al. Safety of prolonged therapy with bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Cancer*. 2005;104(10):2141-2148.
- [7] Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2004;127(2):165-172.
- [8] Freimann H, Calderoni A, Cornu P, et al. Daily practice use of Bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Safety/efficacy results of a compassionate use program in Switzerland. *Swiss Med Wkly*. 2007;137(21-22):317-322.
- [9] Jagannath S, Barlogie B, Berenson JR, et al. Bortezomib in recurrent and/or refractory multiple myeloma. Initial clinical experience in patients with impaired renal function. *Cancer*. 2005;103(6):1195-1200.
- [10] Kane RC, Farrell AT, Sridhara R, et al. United States Food and Drug Administration approval summary: bortezomib for the treatment of progressive multiple myeloma after one prior therapy. *Clin Cancer Res*. 2006;12(10):2955-2960.
- [11] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*. 2006;106(6):1316-1319.
- [12] Hainsworth JD, Spigel DR, Barton J, et al. Weekly treatment with bortezomib for patients with recurrent or refractory multiple myeloma: a phase 2 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer*. 2008;113(4):765-771.
- [13] Ohguchi H, Sugawara T, Ishikawa I, et al. A retrospective analysis of bortezomib therapy for Japanese patients with relapsed or refractory multiple myeloma: beta2-microglobulin associated with time to progression. *Int J Hematol*. 2009;89(3):342-347.
- [14] Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol*. 2009;144(2):169-175.
- [15] Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*. 2006;91(7):929-934.
- [16] Markovina S, Callander NS, O'Connor SL, et al. Bortezomib resistant nuclear factor kappaB activity in multiple myeloma cells. *Mol Cancer Res*. 2008;6(8):1356-1364.
- [17] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200mg/m² melphalan and 8Gy 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 Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. *Blood*. 2002;99(3):731-735.

来自本文课题的更多信息--

利益冲突: 无利益冲突。

文章的偏倚或不足: 由于样本例数少, 实验未作统计学分析, 其结论有待进一步扩大病例数及长期观察后进行验证。

提供临床借鉴的意义: 硼替佐米是 26S 蛋白酶体抑制剂, 对初治多发性骨髓瘤也具有显著疗效, 自体造血干细胞移植联合硼替佐米、大剂量化疗治疗多发性骨髓瘤的报道较少。

随着大剂量化疗与自体造血干细胞移植的开展, 沙利度胺、硼替佐米、雷利度胺等新药的应用, 以及与传统的化疗药物的有效联合(如地塞米松), 使患者的治疗反应率、完全缓解率得以提高, 并延长了无病生存期和总生存期。