

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-05-024

• 论 著 •

• ORIGINAL ARTICLE •

高危多发性骨髓瘤的临床特征及 VRD 方案介入治疗的效果

庞爱萍, 罗泉芳, 陈钦玘, 王薇, 缪志超, 曾妮妮, 张健坤, 吴春林

(广西壮族自治区南溪山医院 桂林 541000)

摘要 目的 分析 VRD 方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)对伴有高危细胞遗传学(HRCA)多发性骨髓瘤(MM)的治疗效果及高危 MM 的临床特征。方法 选取 77 例初诊多发性骨髓瘤(NDMM)患者,分为高危组 50 例及非高危组 27 例,比较两组的临床特点。高危组进一步分为 VRD 组及非 VRD 组,比较两组的治疗效果。结果 高危组的血尿酸水平高于非高危组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血红蛋白、肾功能、血钙、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白、骨质破坏情况、ISS 分期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);VRD 组的深度缓解率优于非 VRD 组($P<0.05$);两组总体有效率、完全缓解率、非常好的部分缓解率、部分缓解率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);VRD 组的中位无进展生存期(PFS)长于非 VRD 组($P<0.05$),而两组中位总生存期(OS)均未达到,且两组总体生存期比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血尿酸是 NDMM 患者不良预后因素之一,高尿酸的 NDMM 患者可能伴有 HRCA 表达。VRD 诱导治疗可明显提高伴有 HRCA 的 MM 深度缓解率,且能延长 PFS。

关键词: 高危细胞遗传学; 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 来那度胺; 地塞米松

中图分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)05-0149-06

Clinical characteristics of high-risk multiple myeloma and the effectiveness of VRD interventional therapy

PANG Aiping, LUO Quanfang, CHEN Qinpin, WANG Wei, MIAO Zhichao,
ZENG Nini, ZHANG Jiankun, WU Chunlin

(Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin 541000, China)

Abstract **Objective** To analyze the efficacy of the VRD regimen (bortezomib + lenalidomide + dexamethasone) on multiple myeloma (MM) with high-risk cytogenetic abnormality (HRCA) and to analyze the clinical characteristics of high-risk MM. **Methods** 77 patients with newly diagnosed multiple

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费项目(Z20200931)。

第一作者: 庞爱萍, 硕士, 主治医师, 研究方向为血液病学。

通信作者: 吴春林, wellqf@163.com。

myeloma (NDMM) were selected and were divided into a high-risk group of 50 cases and a non high-risk group of 27 cases. The clinical characteristics of the two groups were compared. The high-risk group was further divided into VRD induction group and non-VRD induction group, and the treatment effects of the two groups were compared. **Results** The level of blood uric acid in the high-risk group was higher than that in the non high-risk group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of hemoglobin, renal function, blood calcium, albumin, globulin, lactate dehydrogenase, β_2 -microglobulin, bone destruction, and ISS staging ($P > 0.05$). The deep remission rate in the VRD induced group was better than that in the non VRD induced group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the overall effective rate, complete response rate, very good partial response rate, and partial response rate between the two groups ($P > 0.05$). The median progression free survival (PFS) in the VRD induced group was longer than that in the non VRD induced group ($P < 0.05$), while the median overall survival (OS) of both groups was not reached, and there was no statistically significant difference in overall survival ($P > 0.05$). **Conclusion** Blood uric acid is one of the poor prognostic factors in NDMM patients, and NDMM patients with high uric acid may be accompanied by HRCA expression. VRD induction therapy can significantly increase the deep remission rate of multiple myeloma with HRCA and can prolong its PFS.

Keywords: high-risk cytogenetic abnormality; multiple myeloma; bortezomib; lenalidomide; dexamethasone

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以浆细胞异常克隆增殖性为特征的肿瘤,在血液系统的肿瘤中排在第二位^[1-2]。目前,MM危险分层大部分采用Mayo骨髓瘤分层及风险调整治疗分层系统(mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy, mSMART),并将t(4; 14)、t(14; 16)、t(14; 20)、del(17p)、P53突变、1q扩增定义为高危细胞遗传学(high-risk cytogenetic abnormality, HRCA)异常^[3-4],该疾病高危患者治疗效果差、病情进展快、无进展生存期短,甚至短时间内死亡。尽管新药及新疗法等不断问世,仍未能完全克服上述细胞遗传学带来的不良影响,且伴有HRCA表达的多发性骨髓患者的一线诱导治疗方案尚未形成统一标准。硼替佐米、来那度胺、地塞米松组成的方案(简称VRD方案)是初诊多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)的常见诱导治疗方案之一。有研究^[5-6]显示,硼替佐米单药、来那度胺单药、硼替佐米联合来那度胺治疗能在一定程度上克服部分HRCA带来的不良影响,改善患者的生存质量及预后。但VRD诱

导治疗方案对伴有HRCA的MM患者疗效及生存分析仍缺乏大数据研究。本文主要探讨伴有HRCA的MM患者临床特征及VRD方案的疗效,有助于诊断伴有HRCA的MM患者及寻找有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2023年7月在广西壮族自治区南溪医院住院的77例NDMM患者为研究对象,根据是否伴有HRCA表达分为高危组和非高危组。高危组50例,男28例,女22例,平均(61.2±9.6)岁;非高危组27例,男11例,女16例,平均(59.3±9.6)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。高危组根据是否采用VRD诱导方案治疗,分为VRD诱导组及非VRD诱导组。VRD诱导组21例,男11例,女10例,平均(60.1±9.3)岁;非VRD诱导组25例,男16例,女9例,平均(62.7±10.2)岁,两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经广西壮族自治区

南溪山医院医学伦理委员会审核批准。

NDMM 的纳入标准: ①诊断标准参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》^[7] 中的诊断标准; ②完成 FISH(荧光原位杂交技术)检测。

NDMM 的排除标准: ①临床资料不全; ②未按规定完成治疗周期; ③未行 FISH 检测。

1.2 方法

将患者骨髓标本分别送至广州金域医学检验中心有限公司、华银医学检验中心进行检查,通过杂交仪和图像分析系统(荧光显微镜+电脑+软件)进行 FISH 检测 t(4; 14)、t(14; 16)、t(14; 20)、del(17p)、P53 突变、1q 扩增等 HRCA。FISH 检测后,所有高危组 MM 患者均接受至少 2~4 个疗程的诱导方案化疗,治疗方案有 VRD 诱导方案及非 VRD 诱导方案,诱导治疗方案的选择以患者意愿为主。VRD 治疗方案:皮下注射硼替佐米,按照 1.3 mg/m² 的剂量,于第 1、4、15、18 天,每日注射 1 次;静脉滴注地塞米松,每次 20 mg,第 1、2、4、5、15、16、18、19 天,每日注射 1 次;口服来那度胺,每次 25 mg,每日 1 次,服用 28 d。治疗 28 d 为 1 个疗程。非 VRD 治疗方案:蛋白酶体抑制剂(如硼替佐米)、免疫调节剂(如沙利度胺、泊马度胺)、细胞毒药物(如吡柔比星、环磷酰胺)及地塞米松药物的不同组合。

1.3 分期标准与疗效判定

MM 的分期情况参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》中的 ISS 分期标准。疗效判定依据《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》

的疗效评价标准。治疗效果包括完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。≥PR 率计入总有效率(ORR),≥VGPR 率计入深度缓解率。

1.4 生存评价 Z

总体生存期(OS)是指 MM 诊断确立之日至死亡或随访截止日期;无进展生存期(PFS)是指 MM 诊断确立之日至 PD、复发或死亡日期。主要通过门诊及电话随访获取患者 OS 及 PFS,末次随访时间为 2024 年 1 月 5 日。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件分析数据,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;非正态的计量采用中位数(P25、P75)表示,组间数据采用秩和检验;计数资料以样本量 *n*、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行组间比较。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,显著性检验采用 Log-rank 法。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高危组及非高危组临床特征

两组血红蛋白、尿素氮、肌酐、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、β₂ 微球蛋白、血钙、是否有骨质破坏、ISS 分期比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);高危组 MM 患者的血尿酸水平高于非高危组患者,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),结果如表 1、表 2 所示。

表 1 高危组及非高危组临床特征比较

组别	<i>n</i> /例	骨质破坏/例		ISS 分期/例		
		是	否	I 期	II 期	III 期
高危组	50	42	8	10	15	25
非高危组	27	18	9	4	5	18
χ^2		3.062			2.021	
<i>P</i>		>0.05			>0.05	

表 2 高危组及非高危组临床特征比较

组别	n/例	血尿酸/($\mu\text{mol/L}$)	球蛋白/(g/L)	血红蛋白/(g/L)	尿素氮/($\mu\text{mol/L}$)	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)
高危组	50	495.95 $\pm$ 125.19	59.96 $\pm$ 29.00	74.00(65.8 ,101.0)	7.15(5.2 ,14.2)	114.50(69.8 ,234.3)
非高危组	27	399.85 $\pm$ 139.57	51.75 $\pm$ 29.42	78.00(68.0 ,109.0)	5.50(4.0 ,10.5)	96.00(58.0 ,150.0)
<i>t/Z</i>		-3.087	-1.179	-0.459	-1.148	-1.623
<i>P</i>		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

组别	n/例	白蛋白/(g/L)	乳酸脱氢酶/(μL)	$\beta 2$ 微球蛋白/(mg/L)	血钙/(mmol/L)
高危组	50	32.55(25.1 ,38.8)	183.00(152.5 ,222.3)	5.36(2.9 ,9.3)	2.27(2.1 ,2.4)
非高危组	27	34.500(25.7 ,40.5)	190.00(133.0 ,222.0)	6.92(3.6 ,11.3)	2.18(2.1 ,2.4)
<i>Z</i>		-0.929	-0.448	-1.238	-1.582
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 治疗效果

伴有 HRCA 的 MM 患者中 ,完成 ≥ 2 个疗程诱导患者共 46 例 ,接受 VRD 诱导方案治疗组 21 例 ,接受非 VRD 诱导方案治疗组 25 例。VRD 组及非 VRD 组的 $\geq \text{CR}$ 率、VGPR 率、ORR 率、PR 率、MR

率、SD 率、PD 率比较 ,差异均无统计学意义($P > 0.05$) ; VRD 组的 $\geq \text{VGPR}$ 率为 71.4%(15/21) ,高于非 VRD 治疗组的 40.0%(10/25) ,差异具有统计学意义($P < 0.05$) ,结果如表 3 所示。

表 3 VRD 组与非 VRD 组治疗效果比较

组别	n/例	$\geq \text{CR}/\text{例}$		$\geq \text{VGPR}/\text{例}$		VGPR/例		ORR/例	
		是	否	是	否	是	否	是	否
VRD 组	21	7	14	15	6	7	14	17	4
非 VRD 组	25	4	21	10	15	6	19	17	8
χ^2		1.885		4.544		0.490		0.435	
<i>P</i>		>0.05		<0.05		>0.05		>0.05	

组别	n/例	PR/例		MR/例		SD/例		PD/例	
		是	否	是	否	是	否	是	否
VRD 组	21	3	18	3	18	0	21	1	20
非 VRD 组	25	7	18	2	23	4	21	2	23
χ^2		0.584		0.043		1.941		0.024	
<i>P</i>		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05	

2.3 生存分析

对所有接受两个疗程以上化疗的 46 例伴 HRCA 的 MM 患者进行随访 ,其中 VRD 组中位随访时间为 15.5(2~42) 个月 ,非 VRD 组中位随访时间为 13(3~32) 个月。对两组患者的 PFS 及 OS 进行分析 ,结果显示 ,VRD 组的中位 PFS 为 25 个月(95% CI: 2.6~20.6) ,长于非 VRD 组的中位 PFS 为 13 个

月(95% CI: 2.2~29.4) ,差异具有统计学意义($P < 0.05$) 结果如图 1A 所示。末次随访时 ,两组患者均未达到中位 PFS ,且两组患者的总体 OS 期差异无统计学意义($P > 0.05$) 结果如图 1B 所示。

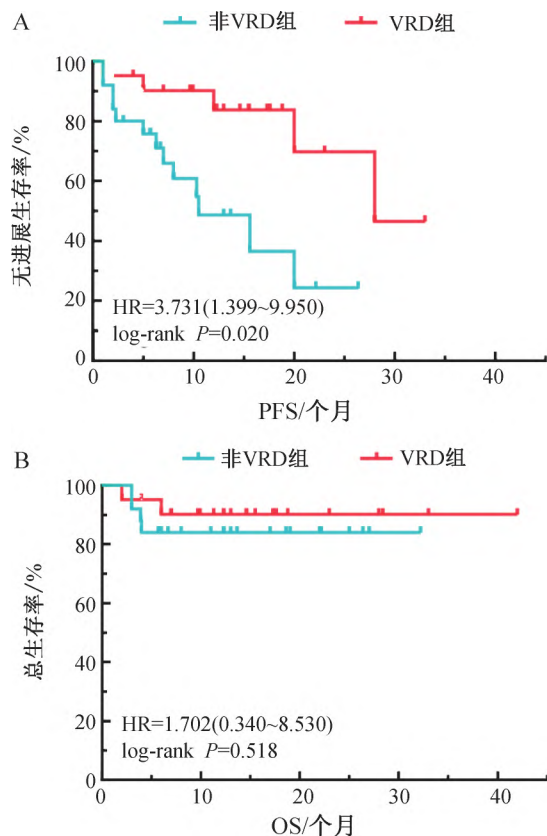


图1 VRD组与非VRD组治疗后的PFS与OS

3 讨论

MM 是常见的恶性血液肿瘤, 尽管随着新药、新疗法的应用, MM 预后得到改善, 但目前仍无法被治愈^[8], 其中伴有 HRCA 的 MM 患者生存期短、易复发及进展, 预后较差, 如何识别此类高危患者、掌握临床特点及寻找有效的治疗方案尤为重要。本研究选取 77 例 NDMM 患者, 其中伴有 HRCA 的 MM 患者占 64.94% (50/77), 此结果与孙慧敏等^[9] (表明伴有 HRCA 的 MM 患者占 50.9%)、蔡宜诺等^[10] (表明伴有 HRCA 的 MM 患者占 62.3%)、陈智等^[11] (表明伴有 HRCA 的 MM 患者占 66.7%) 的研究结果接近。本研究对伴有 HRCA 的 MM 患者的临床生化特点、骨质破坏情况及分期情况进行分析, 结果显示, 对有无 HRCA 的 MM 患者进行比较, 两组的血红蛋白、尿素氮、肌酐、血钙、白蛋白、球蛋白、乳酸脱氢酶、 β_2 微球蛋白水平、是否有骨质破坏、ISS 分期比较, 差异无统计学意义, 这与陈金花等^[12] 的研究结果一致, 提示对于伴有 HRCA 的 MM 患者的诊断, 不能通过患者的肿瘤负荷进行识别, 仍需进行 FISH 检测进行

识别及诊断。

有研究^[13-15] 表明, 血尿酸与多种肿瘤发生密切相关。具体原因可能与血尿酸诱导氧化活性因子产生, 从而破坏细胞内脂质、蛋白质和 DNA 等结构, 导致细胞功能受损并逐渐出现基因突变, 进而导致癌症的发生、发展^[16-17]。高水平血尿酸与癌症发生、转移、复发、死亡相关^[18]。徐孙秋等^[19] 研究表明, 高水平血尿酸是影响 NDMM 患者 OS 的独立危险因素。本研究发现, 伴有 HRCA 的 MM 患者, 其血尿酸水平明显高于无 HRCA 的 MM 患者, 差异具有统计学意义, 提示血尿酸水平是 NDMM 患者不良预后因素之一, 高水平血尿酸的 MM 患者可能伴有 HRCA。

伴有 HRCA 的 MM 患者预后差, 治疗难度大, 目前对于此类患者, 未形成统一的诱导治疗方案标准, 有研究^[5] 表明, 硼替佐米联合化疗可以使 t(4; 14) 患者获得更好的无事件生存率和 OS, 但并不能改善 17p 的 OS, 硼替佐米虽无法完全克服 1q21 扩增带来的不良影响, 但是在伴 1q 患者中, 硼替佐米治疗组深度缓解率优于非硼替佐米组, 同时序贯自体造血干细胞移植组较非移植组 PFS 期延长^[20-21]。从生存角度来看, 对于伴有 HRCA 的 MM 患者, VRD 组的中位 PFS 长于非 VRD 组的中位 PFS, 但两组的中位 OS 均未达到, 考虑与随访时间短有关。

4 结论

对于 NDMM 瘤患者而言, 有无 HRCA 对肿瘤负荷、疾病分期及临床症状无显著影响。血尿酸在伴有 HRCA 的 NDMM 患者中呈现高水平表达, 是 NDMM 的不良预后因素之一。对于伴有 HRCA 的 MM 患者, VRD 诱导治疗可提高伴有 HRCA 多发性骨髓瘤的深度缓解率, 且能延长 PFS。

参考文献

- [1] WANG S F, XU L, FENG J N, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis [J]. *Front Oncol*, 2020, 9: 1513.
- [2] 陶怡, 糜坚青. 2023 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 《多发性骨髓瘤指南》(第 2 版) 更新解读 [J]. *诊断学理*

- 论与实践 2023 22(2) : 121-126.
- [3] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis , risk-stratification and management [J]. Am J Hematol 2020 95(5) : 548-567.
- [4] MUCHTAR E , DISPENZIERI A , GERTZ M A , et al. Treatment of AL amyloidosis: mayo stratification of myeloma and risk-adapted therapy (mSMART) consensus statement 2020 update [J]. Mayo Clin Proc ,2021 ,96(6) : 1546 - 1577.
- [5] BOYD K D ,ROSS F M ,TAPPER W J ,et al. The clinical impact and molecular biology of del(17p) in multiple myeloma treated with conventional or thalidomide-based therapy [J]. Genes Chromosomes Cancer ,2011 ,50(10) : 765-774.
- [6] 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.
- [7] 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) : 1066-1070.
- [8] VAN DE DONK N W C J , PAWLYN C , YONG K L. Multiple myeloma [J]. Lancet 2021 397(10272) : 410-427.
- [9] 孙慧敏 ,翟顺生 ,李燕.R-ISS 分期联合“多重打击”在多发性骨髓瘤患者中预后的预测价值 [J]. 中国实验血液学杂志 2021 29(1) : 158-166.
- [10] 蔡宜诺 ,刘景华 ,周凡 ,等.细胞遗传学异常对硼替佐米疗效的影响 [J]. 实用药物与临床 ,2021 24(10) : 902-906.
- [11] 陈智 ,夏园 ,郭睿 ,等.初诊多发性骨髓瘤患者高危细胞遗传学异常数目对临床特征及预后的影响 [J]. 中华血液学杂志 2022 43(5) : 408-413.
- [12] 陈金花 ,李微微 ,姚晓麓 ,等.以梅奥骨髓瘤分层及风险调适治疗共识指南分层的中高危多发性骨髓瘤患者遗传学特点及预后影响因素分析 [J]. 白血病·淋巴瘤 , 2019 28(5) : 258-262.
- [13] KÜHN T , SOOKTHAI D , GRAF M E , et al. Albumin , bilirubin , uric acid and cancer risk: Results from a prospective population-based study [J]. Br J Cancer , 2017 , 117(10) : 1572-1579.
- [14] DAI X Y , HE Q S , JING Z , et al. Serum uric acid levels and risk of kidney cancer incidence and mortality: a prospective cohort study [J]. Cancer Med ,2020 ,9(15) : 5655-5661.
- [15] HUANG C F , HUANG J J , MI N N , et al. Associations between serum uric acid and hepatobiliary-pancreatic cancer: a cohort study [J]. World J Gastroenterol ,2020 , 26(44) : 7061-7075.
- [16] MALISHEVSKY I A. Clinical and epidemiological analysis of malignant neoplasms of the abdominal organs [J]. Clin And Experim Pathol 2021 ,19(4) : 29-33.
- [17] OPPERMAN J F , KOCHE J , NAIDOO K , et al. Synchronous malignant granular cell tumors of the right retromolar trigone and left parotid gland: a case report [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 2021 ,132(1) : e32-e33.
- [18] FINI M A , ELIAS A , JOHNSON R J , et al. Contribution of uric acid to cancer risk , recurrence , and mortality [J]. Clin Transl Med ,2012 ,1(1) : 16.
- [19] 徐孙秋 ,赵攀 ,王智慧 ,等.治疗前尿酸水平在初诊多发性骨髓瘤患者预后判断中的价值 [J]. 中国实验血液学杂志 2021 29(4) : 1216-1223.
- [20] 刘雪莲 ,杨珮钰 ,于小源 ,等.1q21 扩增对硼替佐米治疗初治多发性骨髓瘤患者疗效和预后的影响 [J]. 中华血液学杂志 2018 39(5) : 408-413.
- [21] CHEN D G , ZHOU D , XU J Y , et al. Prognostic value of 1q21 gain in multiple myeloma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019 ,19(3) : e159-e164.
- [收稿日期: 2024-02-26]
- [责任编辑: 郭海婷 英文编辑: 周寿红]