

以白消安+环磷酰胺+依托泊苷预处理 22 例多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植的临床观察*

李小良¹ 罗璐遥¹ 何月茹¹ 唐亚男¹ 吴娅琦¹ 许婷¹ 李护君¹ 姚瑶¹
姚若斯¹ 王莹¹ 闫志凌¹ 张焕新¹ 李德鹏¹ 徐开林¹ 李振宇¹

【摘要】 目的:分析预处理方案 BCV(白消安+环磷酰胺+依托泊苷)在自体造血干细胞移植(ASCT)治疗多发性骨髓瘤(MM)患者中的安全性及疗效。方法:回顾性分析 22 例 MM 患者采用环磷酰胺(3 g/m²)加粒细胞集落刺激因子动员造血干细胞后采用 BCV 方案预处理进行 ASCT,了解患者造血重建情况、移植相关并发症的发生情况以及疗效评估,评价该预处理方案的安全性及效果。结果:22 例患者中位年龄 52(32~66)岁,移植前病情评估至少达部分缓解,经 ASCT 后均获得造血重建,中性粒细胞植入中位时间为 10.5(5~19) d,血小板植入中位时间为 10(7~20) d。主要的非血液学不良反应是黏膜炎和消化道不良反应。1 例患者粒细胞缺乏期出现大肠杆菌败血症,5 例患者出现肺部感染,其中 1 例肺部真菌感染,4 例患者出现出血性膀胱炎,3 例患者出现肝脏毒性(转氨酶 1~2 级升高),2 例患者出现肾脏毒性,1 例患者出现幻觉,3 例患者出现心血管毒性。中位随访 12(4~28)个月,移植后 1 年的无进展生存率为 76.6%(标准误为 10.3%),移植相关死亡率为 0。截止随访日期,其中 1 例患者由于疾病进展、并失去最佳治疗后死亡,其余患者均存活。结论:BCV 方案作为 MM 患者 ASCT 的预处理方案具有可控的安全性,治疗反应理想,长期疗效尚需观察。

【关键词】 多发性骨髓瘤;造血干细胞移植;预处理;不良反应

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.01.014

【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 A

Clinical observation of busulfan, cyclophosphamide and etoposide as the conditioning in 22 patients with multiple myeloma treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation

LI Xiaoliang LUO Luyao HE Yueru TANG Yanan WU Yaqi XU Ting LI Hujun
YAO Yao YAO Ruosi WANG Ying YAN Zhiling ZHANG Huanxin
LI Depeng XU Kailin LI Zhenyu

(Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, 221000, China)

Corresponding author: LI Zhenyu, E-mail: lizhenyumd@163.com

Abstract Objective: To analyze the safety and efficacy of autologous stem cell transplantation (ASCT) with BCV (busulfan + cyclophosphamide + etoposide) conditioning regimen in the treatment of multiple myeloma (MM). **Method:** We retrospectively analyzed the use of BCV as a conditioning regimen for ASCT in 22 patients diagnosed with MM. They mobilized hematopoietic stem cells with cyclophosphamide (3 g/m²) and G-CSF, and then used BCV as a conditioning regimen for ASCT. We analyzed the hematopoietic reconstitution and complications related to transplantation, and to evaluate the safety and effectiveness of the conditioning regimen. **Result:** The median age of 22 patients was 52(32-66) years. Pre-transplantation condition was assessed to be at least part remission. After ASCT, hematopoietic reconstitution was achieved. The median times to neutrophil and platelet engraftment were 10.5(5-19) days and 10(7-20) days. The main toxicity was mucositis and adverse gastrointestinal reactions. One patient developed septicemia of *Escherichia coli* during Neutropenic, and 5 patients developed pulmonary infection. One patient had pulmonary fungal infection, 4 patients had hemorrhagic cystitis, 3 patients had hepatic toxicity (elevated transaminase 1-2 grade), 2 patients had renal toxicity, 1 patient had hallucination and 3 patients had cardiovascular toxicity. Median follow-up for the group was 12(4-28) months. The progression-free survival at 12 months was 76.6% (standard error was 10.3%) and there was no early treatment-related mortality. At the end of follow-up, one patient died due to disease progression and loss of optimal treatment, and the rest survived. **Conclusion:** BCV as conditioning regimen for ASCT of MM patients has controllable safety, ideal thera-

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81770223,81570183);江苏省医学重点人才(No:ZDRCA2016052)

¹徐州医科大学附属血液科(江苏徐州,221000)

通信作者:李振宇, E-mail: lizhenyumd@163.com

peutic response and long-term efficacy needs to be observed.

Key words multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; conditioning regimen; toxicity

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)约占恶性肿瘤的 1%, 位居血液系统恶性肿瘤第 2 位^[1-2]。目前 MM 的主导治疗方案包括诱导治疗、自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT)及维持治疗^[3]。在大量新药(免疫调节药物、蛋白酶体抑制剂、单克隆抗体等)涌现的时代^[4], 采用含新药的诱导方案、改善预处理方案和移植后维持治疗有望进一步改善 MM 患者的疗效。ASCT 的移植并发症少、移植相关病死率低、移植后患者生活质量高, 仍是适合移植患者巩固治疗的一线选择。研究、探索移植过程包括移植前诱导治疗方案、移植过程中预处理方案的选择, 以及移植后维持治疗的加强等仍是重点。虽然目前用于 MM 患者的标准预处理方案仍是大剂量马法兰(200 mg/m²), 但对不同预处理的探索仍具有重要意义。白消安联合化疗的预处理方案是造血干细胞移植不含全身照射的经典清髓性预处理方案。有报道显示含白消安的预处理方案用于 MM 患者 ASCT 疗效与大剂量马法兰相当, 并且部分研究显示该方案在无进展生存(PFS)期上有一定的优势^[5-6]。本文主要观察 BCV(白消

安+环磷酰胺+依托泊苷)预处理方案在 MM 患者行 ASCT 的安全性及疗效。在此, 我们分析近 2 年我院所行 ASCT 治疗的 22 例 MM 患者的疗效及预后。

1 资料与方法

1.1 资料

收集 2017-03—2019-05 在我院血液科住院的 22 例 MM 患者, 其中男 10 例, 女 12 例, 年龄 32~66 岁(中位 52 岁)。参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的 MM 指南^[7] 诊断疾病, 对疾病进行 ISS 及 Durie-Salmon(DS)分期、疗效评估。其中疗效分为严格意义的完全缓解(sCR), 完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 很好的部分缓解(VGPR)。22 例 MM 患者的临床特征见表 1。化疗毒性评估采用美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准(CTVAE version 5.0)评价预处理相关不良反应。移植后造血重建定义: 中性粒细胞计数 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 且连续 3 d 的第 1 天, 血小板计数 $\geq 20 \times 10^9/L$ 且脱离血小板输注的连续 7 d 的第 1 天。

1.2 移植前治疗

22 例患者均采用含硼替佐米的诱导化疗方案,

表 1 22 例 MM 的临床特征

编号	年龄/岁	性别	分型	DS 分期	ISS 分期	诊断距移植的时间/月	诱导疗程/个	移植前缓解状态	移植后缓解状态	截止随访日期患者的生存状态(存活/死亡)
1	52	男	IgG	III B	III	5	4	VGPR	CR	存活
2	66	女	κ LC	III B	III	10	3	PR	VGPR	存活
3	51	男	IgA	III A	I	8	2	CR	CR	存活
4	56	男	IgG	III B	III	12	6	CR	CR	存活
5	53	男	IgG	III A	I	4	4	CR	CR	存活
6	32	男	IgG-LC	II A	III	9	4	VGPR	CR	存活
7	61	女	IgA- κ LC	II A	I	12	7	VGPR	CR	存活
8	54	女	IgG	III A	I	18	4	CR	CR	存活
9	51	女	IgG	III A	III	12	4	CR	CR	存活
10	52	女	IgG	III A	III	15	6	VGPR	VGPR	存活
11	55	男	κ LC	I A	I	12	4	CR	CR	存活
12	52	女	λ LC	III B	III	11	4	CR	CR	存活
13	52	女	IgA- κ LC	II A	I	7	4	CR	CR	存活
14	54	女	IgA	II A	I	7	5	VGPR	VGPR	存活
15	46	女	κ LC	III A	I	12	7	VGPR	CR	存活
16	43	女	IgG	III A	II	6	5	VGPR	VGPR	存活
17	47	女	IgG	II A	II	9	2	PR	CR	存活
18	59	男	IgG	I A	I	4	4	PR	VGPR	死亡
19	61	男	IgA- κ	III A	I	12	3	VGPR	CR	存活
20	43	女	IgA	II A	III	9	6	CR	sCR	存活
21	34	男	IgG	II B	I	16	6	VGPR	CR	存活
22	46	男	IgG	I A	III	7	4	VGPR	CR	存活

如BD(硼替佐米联合地塞米松)或PAD(硼替佐米、阿霉素、地塞米松)或VCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)等,有5例患者最初以不含硼替佐米的化疗方案,如CTD(地塞米松+环磷酰胺+沙利度胺)或VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)等,如疾病不缓解或进展复发再采用含硼替佐米的化疗方案。其中位诱导疗程4(2~7)个疗程,患者疾病确诊至接受ASCT的中位时间为9.5(4~18)个月。按照IMWG标准,22例患者移植前评估均处于PR或以上状态(其中CR 9例,VGPR 10例,PR 3例)。

1.3 造血干细胞动员和采集

所有患者均用大剂量环磷酰胺(CTX)3.0(3.0~4.0)g/m²+粒细胞集落刺激因子(G-CSF)4.5(3.5~5.0)μg/(kg·d)方案进行造血干细胞动员,动员方案:CTX 3.0(3.0~4.0)g/m² d1,2;WBC降至最低点时开始注射G-CSF 4.5(3.5~5.0)μg/(kg·d),至外周血造血干细胞采集结束。当WBC恢复至(1.9~3.0)×10⁹/L以上以及单个核细胞≥20%~30%和外周血CD34⁺≥1%时,采集自体外周血干细胞,当累计采集单个核细胞≥2.0×10⁸/kg和CD34⁺细胞≥2.0×10⁶/kg时停止采集。采集物充分与干细胞冻存液进行混合后,保存至-80℃低温冰箱。

1.4 预处理及支持治疗

所有患者均采用BCV(白消安+环磷酰胺+依托泊苷)方案进行预处理化疗,具体为白消安0.8mg/kg q6h×3d,静脉滴注,移植前-8、-7、-6d,总剂量9.6mg/kg;依托泊苷10mg/kg×2d,静脉滴注,-5、-4d;环磷酰胺1.8g/m²×2d,静脉滴注,-3、-2d,所有药物剂量根据患者体重计算。

所有患者均剪发、药浴后进入无菌移植仓,口服伏立康唑、更昔洛韦、复方磺胺甲恶唑预防感染,给予前列地尔、丹参川穹嗪、异甘草酸镁等预防肝静脉闭塞病(HVOD),水化、碱化尿液以及美司钠解救预防出血性膀胱炎,苯妥英钠预防癫痫的发生。自体外周血干细胞回输后第3天(+3d)开始给予G-CSF(300μg/d),直至中性粒细胞绝对值>1×10⁹/L。

1.5 疗效评价和随访

参照国际骨髓瘤工作组制定的MM疗效评价国际统一标准^[8-9]进行疗效评价,分为sCR、CR、VGPR、PR、病情稳定和病情进展。随访从自体造血干细胞回输开始至2019年09月30日结束。PFS定义为移植至疾病进展或死亡时间。总生存(OS)的计算以死亡时间为终止时间,存活患者随访至2019年09月30日。参照美国卫生及公共服务部常见不良事件评价标准(CTVAE version 5.0)

对预处理相关不良反应进行评价。

1.6 统计学处理

总结患者的自体造血干细胞回输及造血重建情况;统计移植过程中相关不良事件的发生情况;采用SPSS23.0软件进行生存分析,PFS和OS分析采用Kaplan-Meier法,并绘制生存曲线,用中位数(最小值~最大值)进行计量资料描述。用例数、百分比表述计数资料,组间数据比较以χ²检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造血重建

回输的移植物中位单个核细胞数和中位CD34⁺细胞计数分别为6.29(3.24~12.3)×10⁸/kg和4.73(1.19~9.95)×10⁶/kg;所有患者均获得造血重建,中性粒细胞和血小板重建的中位时间分别为10.5(5~19)d和10(7~20)d。

2.2 预处理相关早期不良反应

所有患者均未出现严重的预处理相关不良事件而中断治疗,均按照既定方案完成了预处理,无患者出现4级的严重预处理不良反应。22例患者非血液学不良反应中黏膜炎和消化道不良反应发生率最高,81.81%(18/22)的患者发生口腔黏膜炎,1级、2级、3级分别占9.09%(2/22)、68.18%(15/22)、4.54%(1/22)。其中13例患者出现2、3级的恶心,14例患者出现2、3级的呕吐。27.27%(6/22)的患者出现腹泻,其中2级占4.54%(1/22)、3级占9.09%(2/22)。2例患者出现转氨酶1级增高,1例患者出现转氨酶2级增高,无患者发生HVOD。2例患者出现1级肌酐增高。1例患者出现幻觉,3例患者出现心血管毒性,其中1例患者发生心功能不全,1例出现心绞痛,1例出现室上性心动过速。14例患者出现粒细胞缺乏伴发热。1例患者粒细胞缺乏期出现大肠杆菌败血症,5例患者出现肺部感染,其中1例肺部真菌感染,4例患者出现出血性膀胱炎。所有患者在移植后100天存活率100%。

2.3 ASCT治疗前后疗效比较

移植后1个月对22例患者进行全面评估,1例(4.54%)获得sCR,16例(72.72%)获得CR,5例(22.72%)获得VGPR,总有效率100%。其中,移植前获得CR的9例(100%)患者移植后均保持CR及sCR,移植前获得VGPR的10例患者,移植后有7例(70%)达CR,另3例(30%)保持VGPR,移植前获得PR的3例(100%)患者,移植后达到VGPR及以上。

2.4 生存分析

截止随访日期,无一例失访,22例患者均可评价,中位随访时间为12(4~28)个月,移植后复发8例(36.36%),其中5例进展,1例患者在移植后

疾病进展为浆细胞白血病后死亡。移植后 1 年的 PFS 率为 76.6% (标准误为 10.3%), 移植相关死亡率为 0。由于随访时间较短, PFS 时间和 OS 时

间均无法计算, 22 例患者移植后的 PFS、OS 曲线见图 1。

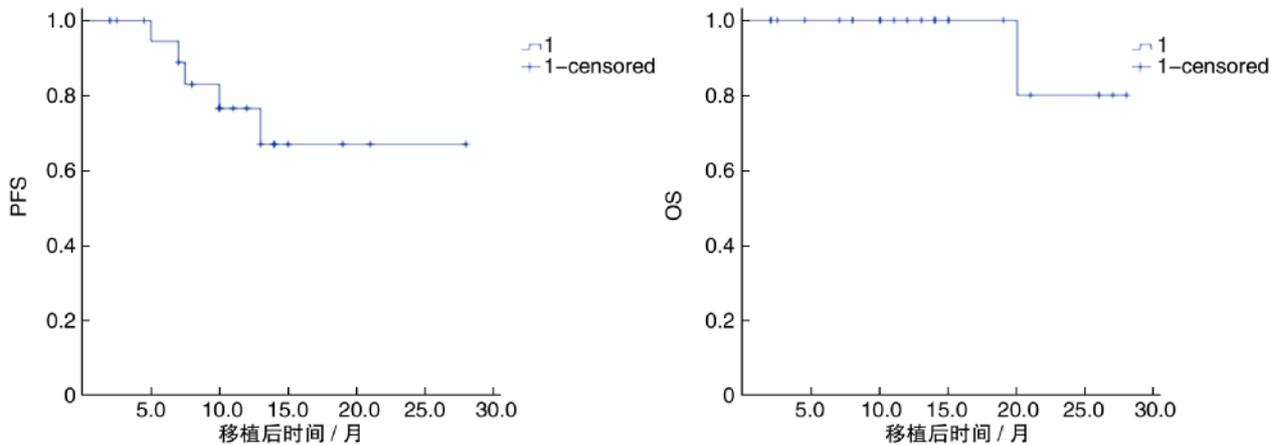


图 1 22 例 MM 患者的 PFS 和 OS 生存曲线

3 讨论

白消安作为一种对骨髓造血干细胞起到杀灭作用的烷化剂, 其联合化疗方案多用于血液系统疾病造血干细胞移植的预处理过程中。白消安联合化疗方案是经典的清髓性预处理方案, 且具有可控的安全性。张春阳等(2013)采用 BCV(白消安, 总剂量 9.6 mg/kg, 静脉滴注)与大剂量马法兰(100 mg/m², 静脉滴注)方案预处理 ASCT 治疗 MM 显示, BCV 组 38 例患者主要非血液学不良反应为黏膜炎(23/38)和肝功能损害(5/38), 无 VOD 及移植早期死亡病例。国内谷景立等(2019)研究显示, 采用 BCV 组与大剂量马法兰组预处理的 MM ASCT 在非血液学不良反应方面两者无明显区别, 主要的不良反应是黏膜炎, 其次为肝功能损害。本研究数据也显示 BCV(白消安 0.8 mg/kg q6h×3 d, 静脉滴注)预处理方案中的主要非血液学不良反应为口腔黏膜炎, 其次是消化道不良反应, 并无 HVOD 及移植早期死亡病例。

预处理的放化疗常常造成口腔黏膜的损害, 表现为疼痛、溃疡, 甚至在粒细胞缺乏期引起严重的感染。目前有多种措施预防口腔黏膜炎的发生。首先要加强患者的教育以及每日的口腔清洁护理, 使用不含氟的牙膏、牙线和不含酒精的生理盐水、碳酸氢钠、氯己定溶液漱口等^[10]。造血生长因子、IL-11、角质细胞生长因子等多种细胞因子及生长因子有预防口腔黏膜炎的作用^[11]。低能量激光治疗能通过调节活性氧以及促炎性细胞因子 TNF- α 、IL-6 以及 IL-8 的产生而起到治疗的作用^[12]。预处理过程中胃肠道损害主要表现为恶心、呕吐、腹痛、腹泻, 目前常用 5-HT₃ 拮抗剂如格雷司琼等预防恶心、呕吐效果较好。另外, 传统的镇静剂、止吐剂

如氯丙嗪等也具有一定的疗效。对于高度呕吐患者, 2016 MASCC/ESMO 指南^[13]推荐三联用药如 5-HT₃ 拮抗剂+地塞米松+阿瑞匹坦。

HVOD 是含白消安的预处理方案最严重的并发症。采取预防性措施以降低 HVOD 的发病率和严重程度是必不可少的, 既要去除危险因素也要进行预防用药, 预防性使用去纤苷、熊去氧胆酸、小剂量肝素、低分子肝素以及前列腺素 E₁ 等可以减少肝功能的损害^[14]。国外一项研究表明, 与口服白消安制剂相比, 静脉用药不仅不影响疗效, 且减轻患者由于口服制剂导致的高发的口腔黏膜炎、感染和肝窦阻塞综合征等并发症所带来的经济负担^[15]。

本研究中有 1 例患者在预处理过程中出现幻觉, 经过苯妥英钠、地西洋、奥氮平治疗后患者症状得到了控制。该患者考虑使用白消安后出现神经系统毒性, 可能与白消安能够穿透血脑屏障有关。预处理过程中出现的中枢神经系统毒性目前还没有特别有效的治疗方法, 主要在于预防, 尤其是苯妥英钠等药物的使用具有良好的预防作用^[16]。

本研究中有 3 例患者出现出现心血管毒性, 其中 1 例发生心功能不全, 1 例出现心绞痛, 1 例出现室上性心动过速。预处理中 CTX 是造成心脏毒性的主要因素^[17], 且是剂量依赖性的, 多数可逆, 依据体表面积确定 CTX 的剂量可能更恰当, CTX 剂量不超过 1.5 g/(m²·d)×4 d 时几乎不发生严重的心脏毒性。此外, 要避免医源性液体入量过多, 还可以常规使用保护心脏的药物。预处理期间监测心电图、中心静脉压以及每日体重、出入量变化, 有助于及时发现可能进展为严重心脏损害的患者。移植前仔细了解心脏功能状态还是必要的, 特别是曾有心脏病史或使用蒽环类抗生素的患者, 更应该

严格注意 CTX 剂量和出入量平衡,必要时预防性使用利尿剂。

今年一项开放性、单中心、Ⅲ期临床试验显示^[5],新诊断 MM 患者经诱导治疗后,接受白消安(32 mg/m²)联合马法兰(70 mg/m²)预处理 ASCT 治疗与单独使用马法兰(200 mg/m²)比较,接受白消安联合马法兰组显著延长了中位 PFS(67.7 个月 vs 43.5 个月,HR=0.53,95%CI 0.30~0.91,P=0.022),2 组 OS 率无显著差异。由于马法兰在我国的新上市,含白消安的预处理方案具有经济上的优势,减轻患者的经济负担,且患者具有较长的 PFS。

由于预处理过程中大剂量化疗药物的使用,往往出现各种毒副作用,提前做好预防措施可避免各种严重情况的出现,BCV 预处理方案在本研究中未出现严重的毒副作用,具有可控的安全性,因样本量的限制,需进一步扩大样本量、延长随访时间以获得进一步更为明确的结论。

参考文献

- [1] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival; A unique malignancy[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43:676-681.
- [2] Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma; an overview and IMWG consensus[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28:228-245.
- [3] 周慧星, 陈文明. 初诊多发性骨髓瘤患者的治疗进展——2018 ASH 报道[J]. *临床血液学杂志*, 2019, 32(1):64-67.
- [4] 崔玉山, 房佰俊. 多发性骨髓瘤药物治疗进展[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(7):572-576.
- [5] Bashir Q, Thall PF, Milton DR, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma; an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6:e266-e275.
- [6] Blanes M, Lorenzo JI, Ribas P, et al. Intravenous busulfan plus melphalan versus melphalan alone as conditioning regimen for patients with multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98:2013-2015.
- [7] 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:e538-e548.
- [8] 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:e328-e346.
- [9] 史青林, 顾炎, 沈旭星, 等. 修订的国际分期系统对初诊多发性骨髓瘤的预后意义[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(5):359-364.
- [10] Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines[J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27:3949-3967.
- [11] Bowen JM, Wardill HR. Advances in the understanding and management of mucositis during stem cell transplantation[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, 11:341-346.
- [12] Basso FG, Pansani TN, Soares DG, et al. Biomodulation of Inflammatory Cytokines Related to Oral Mucositis by Low-Level Laser Therapy[J]. *Photochem Photobiol*, 2015, 91:952-956.
- [13] Einhorn LH, Rapoport B, Navari RM, et al. 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: prevention of nausea and vomiting following multiple-day chemotherapy, high-dose chemotherapy, and breakthrough nausea and vomiting[J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25:303-308.
- [14] Faraci M, Bertaina A, Luksch R, et al. Sinusoidal Obstruction Syndrome/Veno-Occlusive Disease after Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children; a retrospective study of the Italian Hematology-Oncology Association-Hematopoietic Stem Cell Transplantation Group[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25:313-320.
- [15] Berger K, Schopohl D, Rieger C, et al. Economic and clinical aspects of intravenous versus oral busulfan in adult patients for conditioning prior to HSCT[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23:3447-3454.
- [16] Akiyama K, Kume T, Fukaya M, et al. Comparison of levetiracetam with phenytoin for the prevention of intravenous busulfan-induced seizures in hematopoietic cell transplantation recipients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82:717-721.
- [17] Ishida S, Doki N, Shingai N, et al. The clinical features of fatal cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in a conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95:1145-1150.

(收稿日期:2019-10-14)