

编者按:步入21世纪,血液病的临床治疗方式已从传统的化学药物治疗,逐步过渡到立足于分子蛋白水平的精准靶向药物治疗和立足于细胞遗传水平的干细胞移植治疗,由此而引起的治疗方式的变革已经使得数以万计的血液病患者获益。为了促进血液病患者的康复并提升各级医院血液专科医务人员的临床用药水平,我们约请第三军医大学新桥医院血液科撰写了以下几篇文章,主要针对白血病、骨髓增生异常综合征和多发性骨髓瘤等血液疾病的药物治疗的研究成果进行了报道,以期血液疾病的药物治疗提供参考。

马法兰用于多发性骨髓瘤造血干细胞移植预处理的研究进展[△]

徐亚琦*,张 诚,张 曦[#](第三军医大学新桥医院全军血液病中心/重庆市医学重点学科/重庆市血液内科质量控制中心,重庆 400037)

中图分类号 R969.1;R978.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)14-1873-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.14.01

摘要 目的:跟踪马法兰用于多发性骨髓瘤(MM)造血干细胞移植(HSCT)预处理的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,将马法兰200、140 mg/m²作为HSCT预处理方案并比较两种方案治疗MM的疗效,以及马法兰其他治疗方案的研究进展进行综述。结果与结论:马法兰200 mg/m²联合自体造血干细胞移植(ASCT)疗效好、并发症少,临床上可作为初诊年龄小于65岁MM患者的标准一线治疗方案;马法兰140 mg/m²在ASCT中作为预处理方案治疗MM的作用是肯定的,但在HSCT中的临床作用尚需进一步论证。马法兰200 mg/m²与140 mg/m²作为预处理方案在HSCT中均有不可替代的作用,但两者之间的优劣性尚无明确一致的临床证据。

关键词 多发性骨髓瘤;马法兰;造血干细胞移植;预处理方案

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是起源于B细胞并能产生单克隆免疫球蛋白(M蛋白)的恶性增殖性肿瘤,可伴有广泛的溶骨病变或骨质疏松、贫血、感染、肾功能损害等临床表现,目前尚属一种不可治愈的疾病^[1]。20世纪60年代,马法兰(Melphalan)开始被用于MM的一线治疗。马法兰作为一种烷化剂,可以与肿瘤细胞DNA共价结合,从而严重破坏肿瘤细胞DNA,使肿瘤细胞增殖终止^[2]。但是,单独应用大剂量马法兰,毒副作用很大,包括严重的骨髓抑制、口腔黏膜炎^[3]、恶心、呕吐、腹泻^[4]、间质性肺炎^[5]、心律失常^[6]等。目前,马法兰已逐渐退出一线治疗,成为了造血干细胞移植(Hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)中不可替代的预处理药物。临床上普遍认为马法兰200 mg/m²是自体造血干细胞移植(Autologous stem cell transplantation, ASCT)经典的预处理方案,但一些研究中心尝试大剂量马法兰联合其他细胞毒药物或放疗,期望进一步提高疗效。本文就马法兰用于MM的HSCT预处理的研究进展作一综述。

1 马法兰200 mg/m²作为HSCT预处理方案

马法兰200 mg/m²是HSCT治疗MM中应用最广泛的预处理方案^[7],此方案最早在1992年由Arkansas协作组织提出^[8],之后逐渐应用于临床。Cunningham D等^[9]研究表明,在传统剂量

化疗后使用大剂量马法兰联合ASCT可以提高疾病的完全缓解(Complete remission, CR)率。他们在研究中一共纳入了53例初诊为MM的患者,这些患者在传统剂量的化疗后,均采用了马法兰200 mg/m²联合甲强龙作为ASCT预处理方案。在大剂量马法兰预处理后,能够达到CR的患者为40人,移植相关死亡1人,达到白细胞总数超过 $1 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 和血小板总数超过 $25 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 的中位时间分别为19 d和24 d。Lee JL等^[10]为了研究马法兰200 mg/m²联合ASCT治疗MM的有效性和安全性,进行了一项前瞻性II期临床研究。该研究纳入了33例MM患者,在4个疗程的VAD方案(长春新碱+阿霉素+地塞米松)化疗后,采用了马法兰200 mg/m²预处理联合ASCT的方式,患者的总生存(Overall survival, OS)率为93%,CR率为45%,2年的无事件生存率(Event-free survival, EFS)为43%。因此,作者认为马法兰200 mg/m²联合ASCT可以作为MM的一线或者二线治疗方案。

综上所述,马法兰200 mg/m²化疗联合ASCT治疗MM疗效好、并发症少,临床上可以将其作为初诊年龄<65岁的MM患者的标准一线治疗方案。

2 马法兰140 mg/m²作为HSCT预处理方案

马法兰140 mg/m²单用或联合其他药物也是常见的HSCT预处理方案。Attal M等^[11]于1996年7月首次报道了200例年龄<65岁的初诊MM患者,分别采用传统化疗与马法兰140 mg/m²+全身放疗(Total body irradiation, TBI)作为预处理方案联合ASCT并进行比较,发现后者的总生存期、EFS、CR率均明显高于前者。因此,马法兰140 mg/m²+TBI作为预处理方案

△ 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81270569)

* 硕士研究生。研究方向:造血干细胞移植应用及研究。电话:023-68763198。E-mail: xuyaqi_123@126.com

通信作者:副主任医师,副教授,博士生导师,博士。研究方向:造血干细胞移植应用及研究。电话:023-68763198。E-mail: zhangxxi@sina.com

联合 ASCT 治疗 MM 的疗效明显优于传统化疗。

随着临床药物研究的逐渐发展,马法兰 140 mg/m²作为 ASCT 预处理药物在临床上有了更广泛的应用,不仅可用于单次移植,在二次移植中也有重要的作用。Attal M 等^[12]研究了 399 例年龄 <60 岁的初诊 MM 患者,其中 199 例予以马法兰 140 mg/m²+TBI 作为预处理方案联合单次移植;另 200 例患者在第 1 次移植前予以马法兰 140 mg/m²作为预处理方案,在第 2 次移植前则予以马法兰 140 mg/m²+TBI 作为预处理方案。结果,两组中能够获得 CR 或者很好的部分缓解(Very good partial response, VGPR)的人数比例分别为 42% 和 50% ($P=0.10$),7 年的 EFS 分别为 10% 和 20% ($P=0.03$),7 年的 OS 分别为 21% 和 42% ($P=0.01$);在第 1 次移植后 3 个月内没有获得 VGPR 的患者的 7 年的 OS 则分别为 11% 和 43% ($P<0.001$)。从该项研究中,作者认为对于 MM 患者,在大剂量化疗预处理后,二次移植在 OS 上要优于单次移植,尤其是对于在第 1 次移植后没有获得 VGPR 的患者。

目前,大剂量化疗与 ASCT 使 MM 患者的 CR 率和 OS 有了明显提高,但是二者均不能彻底治愈 MM。异基因造血干细胞移植(Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Allo-HSCT)是唯一能够治愈 MM 的手段。马法兰 140 mg/m²作为 ASCT 预处理药物还可应用于 Allo-HSCT,但因临床试验数量不足,疗效仍不明确。3 家北美洲合作小组发起了一项关于马法兰 140 mg/m²+TBI 与标准剂量的化疗方案联合 HSCT 的疗效前瞻性随机对照研究。其中,标准剂量的化疗方案为大剂量环磷酰胺联合长春新碱、卡莫司汀、马法兰、泼尼松(HD-MTX+VBMCP)的方案;HSCT 方案则包括 ASCT 和 Allo-HSCT 两组^[13]。有 261 例患者入组马法兰 140 mg/m²+TBI 组,255 例患者入组标准剂量组。其中,36 例患者年龄 <55 岁,且具有同胞供者的患者入选了 Allo-HSCT 组,但是该组由于 1 年移植相关死亡率(Treatment-related mortality, TRM)高达 53% 而被取消。正是由于 Allo-HSCT 后高达 25%~50% 的 TRM,使其临床应用非常受限,而 TRM 多由供者移植抗宿主病(Graft-versus-host disease, GVHD)、机会性感染和预处理方案相关毒性引起,其中 GVHD 是导致 MM 患者 Allo-HSCT 后死亡的主要原因。近年来,随着支持治疗的改善及预处理方案的改进,降低了 TRM,提高了患者的 OS 和 EFS,使 Allo-HSCT 广泛用于 MM 治疗成为可能。如何进一步提高 Allo-HSCT 的安全性及疗效、降低 TRM、减少移植后复发需要进一步探讨和研究^[14-15]。

综上所述,马法兰 140 mg/m²在 ASCT 中作为预处理方案治疗 MM 的作用是肯定的,但在 HSCT 中的临床作用,需要更多的研究进一步论证。

3 马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²作为 HSCT 预处理方案的疗效比较

马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²作为预处理方案在 HSCT 中均有不可替代的作用,但两者之间的优劣性尚无明确一致的临床证据^[16-19]。目前,临床上马法兰 140 mg/m²多与白

消安(Busulfan, Bu)或 TBI 联合作为预处理方案治疗 MM。以下就马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+TBI、马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+Bu 作为预处理方案治疗 MM 的疗效比较作相应论述。

3.1 马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+TBI 作为 HSCT 预处理方案的疗效比较

Goldschmidt H 等^[8]研究了 104 例 MM 患者,其中 54 例予以马法兰 200 mg/m²作为预处理方案,50 例予以马法兰 140 mg/m²+TBI 作为预处理方案,在比较了 CR 率、部分缓解(Partial response, PR)率、OS、EFS 等多个指标后,发现差异均无统计学意义。该作者认为马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+TBI 作为 ASCT 预处理方案治疗 MM 疗效相似。但在一项纳入了 282 例患者的关于 II/III 期 MM 的研究中,140 例接受了马法兰 140 mg/m²+TBI 作为预处理方案,142 例接受了马法兰 200 mg/m²作为预处理方案,两组移植后的 CR 率分别为 29% 和 35% ($P=0.41$),45 个月的 OS 分别为 45.5% 和 65.8% ($P=0.05$),无事件生存期分别为 21 个月和 20.5 个月 ($P=0.6$),显示马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+TBI 虽然在 CR 率和无事件生存期上差异无统计学意义,但在 OS 上有差异。究其原因,OS 的差异来源于对两组中复发的患者采取补救治疗的人数,采用马法兰 200 mg/m²作为预处理方案移植后复发的患者接受二次移植作为补救治疗的人数较马法兰 140 mg/m²+TBI 组更多,因此马法兰 200 mg/m²组 OS 较高^[20]。

不少研究证明,马法兰 200 mg/m²疗效要优于马法兰 140 mg/m²+TBI,究其原因,与马法兰 140 mg/m²+TBI 方案中联合了 TBI 有关。TBI 在移植预处理方案中有杀灭肿瘤细胞的作用,但同时并发症也很多。其常见的并发症有恶心、呕吐、GVHD、间质性肺炎、肝静脉闭塞病、内分泌功能失调、第二肿瘤等。为了避免这些副作用,临床上启用了一种新技术叫做全骨髓照射调强治疗(Total marrow irradiation, TMI)。该技术基于螺旋断层治疗机,采用了等中心照射、热塑料面膜、真空袋固定等技术,具有定位方法简捷、重复性较好、剂量分布均匀、降低正常器官受量的优点。Lin SC 等^[21]应用了马法兰 140 mg/m²联合 TMI 作为预处理方案联合 ASCT 治疗 MM。该研究纳入了 9 例年龄 <65 岁的 MM 患者,分成 A、B 两组。A 组 6 例接受了马法兰 200 mg/m²作为预处理方案,B 组 3 例接受了马法兰 140 mg/m²+TMI 作为预处理方案。研究发现,在造血重建时间(除外中性粒细胞)、输血需要、平均住院时间、重组人粒细胞集落刺激因子(Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)的剂量上两组方案疗效差异均无统计学意义 ($P>0.05$),而总生存期和无进展生存期上两组方案疗效相似 ($P=0.387$)。该作者认为对于不适合使用马法兰 200 mg/m²作为预处理方案的亚洲 MM 患者,马法兰 140 mg/m²+TMI 提供了一种 ASCT 预处理方案的选择^[22]。目前,该技术仍处于探索阶段,因此大多数研究都是小样本的,其临床疗效需要更大的样本进行研究论证。

3.2 马法兰 200 mg/m²与马法兰 140 mg/m²+Bu 作为 HSCT 预处理方案的疗效比较

Blanes M等^[23]纳入了153例初诊MM的患者,其中51例接受马法兰140 mg/m²+Bu 9.6 mg/kg作为预处理方案,而另102例接受单用马法兰200 mg/m²作为预处理方案,两组的CR率、中位生存期、6年的无进展生存率(Progression-free survival, PFS)、中位疾病进展时间(Time to progression, TTP)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。该作者认为对于初诊MM患者的治疗,马法兰200 mg/m²作为预处理方案与马法兰140 mg/m²+Bu的疗效并无区别。Ria R等^[24]同样认为马法兰140 mg/m²+Bu在OS、TRM、住院时间、毒性上与马法兰200 mg/m²相似。该研究纳入了30例初诊为Ⅲ期MM的患者,其中16例接受了马法兰200 mg/m²的预处理方案,另14例接受了马法兰140 mg/m²+Bu的预处理方案,两组5年中位生存期分别为108个月和126个月($P=0.7$),而无进展生存期分别为97个月和121个月($P=0.05$),在移植相关死亡率、住院时间、毒性上两者差异无统计学意义($P>0.05$)。

马法兰140 mg/m²联合的药物不同,与马法兰200 mg/m²相比疗效会有很大差异。用含TBI方案还是用含Bu方案作为HSCT预处理方案,在临床上一直是有争议的,两个方案各有利弊。Lahuerta JJ等^[25]纳入了793例MM患者,其中472例接受了马法兰200 mg/m²作为预处理方案,135例接受了马法兰140 mg/m²+TBI作为预处理方案,186例接受了马法兰140 mg/m²+Bu作为预处理方案,3组CR率分别为45%、31%和51%($P=0.007$),5年OS分别为40%、35%和50%,中位生存期分别为46个月、39个月和5个月($P=0.8$),中位无事件生存期分别为22个月、20个月和30个月($P=0.3$)。该作者认为在OS和EFS上,3种预处理方案疗效均无差别,但在CR率上,马法兰140 mg/m²+Bu组作为预处理方案疗效要明显优于其余两组。该项研究发现,马法兰140 mg/m²+Bu较马法兰200 mg/m²或马法兰140 mg/m²+TBI作为预处理方案有更长的无进展生存期和更高的缓解率。因此,马法兰140 mg/m²联合其他药物与马法兰200 mg/m²疗效的比较,需要视具体药物不同而定。

4 MM的HSCT其他预处理方案的研究进展

除了上述预处理方案外,一些研究中心尝试大剂量马法兰联合其他细胞毒药物,期望进一步提高疗效。张春阳等^[26]采用了BCV(Bu+环磷酰胺+足叶乙苷)作为预处理方案治疗MM,其中大剂量马法兰(High-dose melphalan, HDM)组纳入了32例患者,BCV方案组纳入了38例患者,BCV组、HDM组患者ASCT后CR率(分别为63.18%、59.38%)均高于ASCT前(分别为44.74%、37.50%),BCV组10例(26.32%)患者出现疾病进展,1年PFS为71.37%。该作者得出的结论为含减低剂量Bu注射剂的BCV方案对于MM患者是安全、有效的ASCT预处理方案,但其远期疗效尚待长期随访观察。近年来,硼替佐米联合马法兰作为HSCT预处理方案也多有报道,其中法国骨髓瘤组织(Intergroupe Français du Myélome, IFM)的Ⅱ期临床试验显示,马法兰200 mg/m²联合4剂硼替佐米(剂量1.0 mg/m², -6、-3、+1、+4 d)作为预处理方案,移植后CR率+VG-PR率达70%,其中35%获得CR,2年PFS为71%^[27]。Lonial S

等^[28]纳入39例MM患者进行了一项Ⅰ/Ⅱ期临床研究,主要内容为评估硼替佐米联合马法兰作为移植预处理方案治疗MM的安全性和有效性,结果总的缓解率为87%,而且联合硼替佐米组可以提高MM细胞的凋亡率。但硼替佐米作为新药在预处理方案中的应用尚需大量临床研究来进一步证实。

5 结语

随着新药的层出不穷,MM移植预处理方案也在逐渐优化,但是其最佳预处理方案仍存在争议,需要设计更多大样本、随机、前瞻性的临床研究,确定最适宜的预处理方案,进一步提高患者生存率及生存质量,降低移植TRM及毒副反应。

参考文献

- [1] 刘瑜.多发性骨髓瘤的药物治疗进展[J].西部医学,2010,22(7):1326.
- [2] Bayraktar UD, Bashir Q, Qazilbash M, et al. Fifty years of melphalan use in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(3):344.
- [3] Phillips GL, Meisenberg B, Reece DE, et al. Amifostine and autologous hematopoietic stem cell support of escalating-dose melphalan: a phase I study[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2004, 10(7):473.
- [4] Hersh MR, Ludden TM, Kuhn JG, et al. Pharmacokinetics of high dose melphalan[J]. *Invest New Drugs*, 1983, 1(4):331.
- [5] Westerfield BT, Michalski JP, McCombs C, et al. Reversible melphalan-induced lung damage[J]. *Am J Med*, 1980, 68(5):767.
- [6] Olivieri A, Corvatta L, Montanari M, et al. Paroxysmal atrial fibrillation after high-dose melphalan in five patients autotransplanted with blood progenitor cells[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1998, 21(10):1049.
- [7] Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(8):479.
- [8] Jagannath S, Vesole DH, Glenn L, et al. Low-risk intensive therapy for multiple myeloma with combined autologous bone marrow and blood stem cell support[J]. *Blood*, 1992, 80(7):1666.
- [9] Cunningham D, Paz-Ares L, Milan S, et al. High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 1994, 12(4):759.
- [10] Lee JL, Kim SB, Lee GW, et al. The efficacy of high-dose melphalan with autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with multiple myeloma[J]. *Yonsei Med J*, 2003, 44(5):800.
- [11] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma[J]. *N Engl J*

- Med*, 1996, 335(2):91.
- [12] Attal M, Harousseau JL, Facon T, *et al.* Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(26):2 495.
- [13] Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, *et al.* Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US intergroup trial S9321[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(6):929.
- [14] Child JA, Morgan GJ, Davies FE, *et al.* High dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(19):1 875.
- [15] Gahrton G, Svensson H, Cavo M, *et al.* Progress in allogeneic bone marrow and peripheral stem cell transplantation for multiple myeloma: a comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-98 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centres[J]. *Br J Haematol*, 2001, 113(1):209.
- [16] Bashir Q, Shah N, Parmar S, *et al.* Feasibility of autologous hematopoietic stem cell transplant in patients aged \geq 70 years with multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(1):118.
- [17] Goldschmidt H, Hegenbart U, Moos M, *et al.* Sequential high-dose treatment with peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with multiple myeloma[J]. *Stem Cells*, 1995, 13(Suppl 3):36.
- [18] Vesole DH, Barlogie B, Jagannath S, *et al.* High-dose therapy for refractory multiple myeloma: improved prognosis with better supportive care and double transplants[J]. *Blood*, 1994, 84(3):950.
- [19] Nadal E, Gine E, Blade J, *et al.* High-dose therapy/autologous stem cell transplantation in patients with chemosensitive multiple myeloma: predictors of complete remission [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(1):61.
- [20] Moreau P, Facon T, Attal M, *et al.* Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: randomized trial[J]. *Blood*, 2002, 99(3):731.
- [21] Lin SC, Hsieh PY, Shueng PW, *et al.* Total marrow irradiation as part of autologous stem cell transplantation for Asian patients with multiple myeloma[J]. *Biomed Res Int*, 2013, doi:10.1155/2013/321762.
- [22] Bensinger WI. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2002, 56(3):133.
- [23] Blanes M, Lahuerta JJ, González JD, *et al.* Intravenous busulfan and melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a matched comparison to a melphalan-only approach[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(1):69.
- [24] Ria R, Falzetti F, Ballanti S, *et al.* Melphalan versus melphalan plus busulphan in conditioning to autologous stem cell transplantation for low-risk multiple myeloma[J]. *Haematol J*, 2004, 5(2):118.
- [25] Lahuerta JJ, Grande C, Blade J, *et al.* Myeloablative treatments for multiple myeloma: update of a comparative study of different regimens used in patients from the Spanish registry for transplantation in multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(1):67.
- [26] 张春阳, 傅卫君, 奚昊, 等. 白消安、环磷酰胺、足叶乙苷预处理在多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植中的应用[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(4):313.
- [27] Rousell M, Moreau P, Hynh A, *et al.* Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with the novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myeloman (IFM) [J]. *Blood*, 2010, 115(1):32.
- [28] Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, *et al.* A phase I/II trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose-and schedule-finding study[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(20):5 079.

(收稿日期:2014-12-09 修回日期:2015-03-06)

(编辑:胡晓霖)

《中国药房》杂志——《化学文摘》(CA)收录期刊, 欢迎投稿、订阅