文章编号:1000-5404(2010)09-0975-04

论著

硼替佐米联合化疗对多发性骨髓瘤的疗效与相关血液学指标分析

杨再林[1],张 勇[1],张 伶[2],夏顺中[1],裴 莉[1],符 刚[1],秦大兵[1],白海雁[1],田小波[1],朱 艳[1],陈 润[1],徐双年[1],陈洁平[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院血液病中心[1];400016 重庆,重庆医科大学医学检验系临床检验诊断学教育部重点实验室[2])

[摘要] **目的** 观察硼替佐米治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma ,MM)的疗效及血液学指标的改变。**方法** 2007年4月至2009年12月本院血液病中心收治的18例多发性骨髓瘤患者,其中7例初治患者与11例复发难治患者,均采用以硼替佐米为主的联合方案化疗,3周为1个疗程,每例患者至少接受1~6个疗程的治疗。观察疗效及相关血液学指标的改变。**结果** 7例初治患者中5例患者完全缓解(CR),后1例行自体造血干细胞移植,2例患者获得部分缓解(PR)。11例复发难治患者中7例达CR,2例达PR,2例无效。患者浆细胞比例、血清总蛋白含量(TP)、球蛋白(G)、M蛋白含量、尿蛋白、β2-微球蛋白、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)等随化疗周期呈明显下降趋势,患者血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)含量、A/G比值等呈明显的上升趋势。不良反应多为1~2级,常为一过性,包括周围神经病变(4/18)、骨痛(1/18)、胃肠道反应(8/18),经对症治疗后均好转。**结论** 硼替佐米对初发及难治复发多发性骨髓瘤的治疗均有较好疗效,对治疗相关不良反应患者可耐受,相关血液学指标改善明显。

[关键词] 多发性骨髓瘤;硼替佐米;疗效;不良反应;血液学指标
[中图法分类号] R730.53; R733.3; R979.12 **[文献标志码]** A

Effect of bortezomib in combination with chemotherapy on multiple myeloma and change in its hematological indexes

Yang Zailin[1], Zhang Yong[1], Zhang Ling[2], Xia Shunzhong[1], Pei Li[1], Fu Gang[1], Qin Dabing[1], Bai Haiyan[1], Tian Xiaobo[1], Zhu Yan[1], Chen Run[1], Xu Shuangnian[1], Chen Jieping[1] ([1]Center of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [2]Faculty of Laboratory Medicine, Key Laboratory of Laboratory Medical Diagnostics, Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the therapeutic effect of bortezomib on multiple myeloma (MM) and the change in its hematological indexes. **Methods** Of the 18 patients with MM admitted to Hematopathy Center, Third Military Medical University from April 2007 to December 2009, 7 had newly diagnosed MM and 11 had relapsed or refractory MM. MM was treated with bortezomib in combination with chemotherapy, 3 weeks a course, for at least 1 to 6 courses, to observe its effect and change in hematological indexes. **Results** Complete remission (CR) of MM was achieved in 5 out of the 7 patients with newly diagnosed MM. Of the 5 patients, 1 received autologous hematopoietic stem cell transplantation and 2 had a partial response (PR). Of the 11 patients with refractory or relapsed MM, 2 had a PR, 7 had CR, and 2 had no response (NR). The number of plasma cells and the levels of serum total protein (TP), globulin (G), M protein, urine protein, β2-microglobulin, lactate dehydrogenase (LDH), creatinine (Cr), and urine acid (UA) decreased significantly with the cycle of chemotherapy. However, the hemoglobin (Hb) and albumin (Alb) level and A/G ratio increased significantly. The main side effects included peripheral neuropathy, ostealgia and gastrointestinal disorders, which were transient and improved after treatment. **Conclusion** Bortezomib is effective against newly-diagnosed refractory and relapsed MM, with acceptable side effects, and can significantly improve the related hematological indexes.

[Key words] multiple myeloma; bortezomib; efficacy; toxicities; hematological index

Corresponding author: Chen Jieping, Tel: 86-23-68765196, E-mail: chenjpxn@yahoo.com.cn

[通信作者] 陈洁平,电话:(023)68765196,E-mail: chenjpxn@yahoo.com.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性恶性增生性疾病。其典型特征为骨髓瘤细胞增生、广泛浸润和大量单克隆免疫球蛋白的出现及沉积,正常多克隆浆细胞增生和多克隆免疫球蛋白分泌受到抑制,从而引起广泛骨质破坏、反复感染、贫血、高钙血症、高黏滞综合征、肾功能不全等一系列临床表现并导致不良后果。传统化疗有效率70%左右[1],完全缓解率不足10%,中位生存期为3年左右[2]。2003年首个蛋白酶体抑制剂硼替佐米(bortezomib,商品名velcade)获准用于MM治疗[3],目前包含硼替佐米的化疗方案已成为MM患者优先考虑的治疗方案。然而,国内硼替佐米用于临床时间不长,大多病例资料来自国外,且以观察其临床疗效和不良反应较多见。本研究观察硼替佐米联合化疗18例MM患者的临床疗效及其相关血液学指标改变,以期为临床硼替佐米治疗MM的疗效判断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

18例多发性骨髓瘤患者为2007年4月至2009年12月期间使用硼替佐米治疗的我院血液病中心住院患者。其中男性14例,女性4例,中位年龄66(45~75)岁。诊断及分型符合张之南等[4]主编的《血液病诊断及疗效标准》。其中IgG型12例,IgA型5例,轻链型1例;Durie-Salmon分期[5]为:ⅢA 13例,ⅢB 5例。7例为初发患者,11例为复发难治患者。6例复发难治患者既往曾接受包括如VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)、M2(长春新碱+美法仑+环磷酰胺+卡氮芥+泼尼松)、VMD(长春新碱+米托蒽醌+地塞米松)等在内的至少1个疗程(1~16个疗程)的标准化疗。

1.2 治疗方案

采用硼替佐米联合地塞米松(velcade+dexamethasone,VD)为主的联合化疗方案,治疗方案如下:硼替佐米1.3 mg/m^2,第1、4、8、11天快速静脉注射;地塞米松20 mg,第1~4、9~12天静脉滴注。3周为1个疗程。

1.3 临床资料观察

包括疗效判定、不良反应观察和血液学指标分析。疗效判定主要采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)2006年制定的疗效标准[6],分为严格完全缓解(SCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。不良反应标准参照美国国立癌症研究所(NCI)发布的常见不良反应标准3.0版。

1.4 实验室检查

1.4.1 骨髓象和外周血象检查 瑞氏染色后显微镜下观察硼替佐米治疗前后骨髓细胞涂片中浆(骨髓瘤)细胞形态、比例的变化,并计算200个有核细胞中瘤细胞所占的百分比。同时观察硼替佐米治疗前与最大疗效时患者血常规的变化。

1.4.2 血清异常单克隆免疫球蛋白检查 免疫比浊法检测用药前后MM患者血清异常单克隆免疫球蛋白(M成分),血清蛋白醋酸纤维薄膜电泳检查M成分带。

1.4.3 尿蛋白检测 尿干化学法检测尿蛋白(urine protein,PRO),凝溶法检测尿本周氏蛋白(bence jones protein,BJP),免疫比浊法检测24 h尿蛋白定量。

1.4.4 血液生化检查 罗氏C501全自动生化分析仪检测总蛋白(total protein,TP)、白蛋白(albumin,Alb)、球蛋白(globulin,G)以及白蛋白与球蛋白比值(A/G)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)、肌酐(creatinine,Cr)、尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)、尿酸(urine acid,UA)、血钙(serum calcium,Ca)、血清碱性磷酸酶(serum alkalinity phosphatase,ALP);放免法检测β2-微球蛋白(β2-microglobulin,β2-MG)。

1.5 统计学分析

计量资料均以$\bar{x}\pm s$表示,采用SPSS 10.0统计软件进行分析。对监测治疗有效(PR+CR)的16位MM患者各血液学指标治疗前后及随化疗周期的变化情况行t检验。

2 结果

2.1 临床疗效

11例复发难治患者中7例CR,2例PR,2例PD。而7例初治患者均得到CR+PR。其中1例患者在VD联合化疗治疗达CR的基础之上,行自体造血干细胞移植,获得了造血重建。2例PD的难治型MM患者(例17、18)经VD治疗1个疗程后,因疾病进展或其他原因死亡。分析其原因可能与患者因经济原因仅进行了1个疗程的硼替佐米联合化疗,未达到最大疗效有一定的关系。截至2009年12月随访结束,坚持治疗的16例患者均无肿瘤进展或反复(有效)。各例患者临床疗效见表1。

表1 硼替佐米联合化疗方案治疗18例MM的疗效观察

病例	年龄(岁)	诊断	首疗程疗效	总疗程数	最大疗效	病例	年龄(岁)	诊断	首疗程疗效	总疗程数	最大疗效
1	45	IgA,ⅢB	PR	4	CR	10	61	难治,IgG,ⅢA	PR	4	CR
2	56	IgG,ⅢA	PR	3	PR	11	53	难治,IgG,ⅢA	PD	3	PR
3	69	IgG,ⅢA	CR	1	CR	12	73	难治,IgG,ⅢA	PD	5	CR
4	66	IgG,ⅢA	CR	2	CR	13	71	难治,IgG,ⅢA	CR	2	CR
5	66	IgG,ⅢA	CR	2	CR	14	66	难治,IgG,ⅢA	CR	1	CR
6	72	IgA,ⅢA	PR	4	CR	15	67	难治,轻链,ⅢB	CR	4	CR
7	55	IgA,ⅢA	PD	4	PR	16	75	难治,IgG,ⅢA	PR	2	PR
8	72	难治,IgG,ⅢB	CR	4	CR	17	54	难治,IgG,ⅢB	PD	1	PD
9	62	难治,IgA,ⅢA	CR	6	CR	18	73	难治,IgA,ⅢB	PD	1	PD

2.2 不良反应

所有患者在治疗后出现一定程度的不良反应,大多有乏力和不同程度的血小板减少,但均在停药1周后逐渐恢复正常。其次,8例患者出现胃肠道症状,4例出现周围神经病变(手足麻木),有1例出现明显的骨痛,这些不良反应予对症处理或停药后均好转。

2.3 骨髓象及外周血象的改变

骨髓象分析显示,在VD治疗最大疗效时的16例患者骨髓象中(骨髓瘤)浆细胞数量明显减少,其中13例患者浆细胞数占有核细胞的百分比下降到0.5%~4.5%,达到了CR时浆细胞小于5%的水平,另3例患者浆细胞百分比下降较少,但也达到了PR的要求,较治疗前浆细胞比例明显下降(图1)。除此之外,骨髓象中浆细胞形态及粒、红、巨三系细胞的比例和形态趋于正常。与此同时,血常规各主要参数基本稳定或接近正常水平。

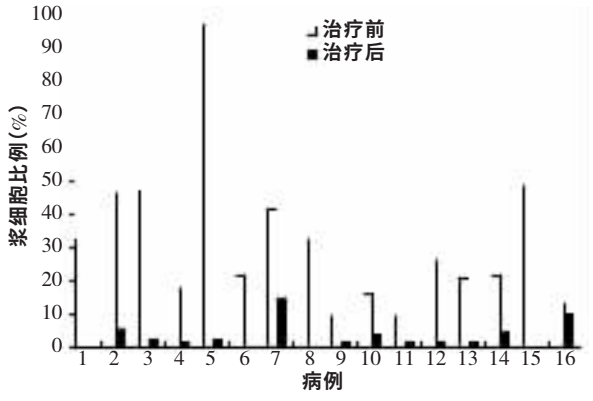


图1 VD治疗有效的16例MM患者浆细胞比例变化

2.4 单克隆免疫球蛋白(M成分)的检测

VD治疗有效的16例患者血清中单克隆免疫球蛋白(M成分)含量随化疗周期呈明显减少趋势,达最大疗效时,M蛋白平均下降了70%(28%~98%),其中11例(轻链型MM患者除外)达到CR,4例达到PR。同时,11例达CR的患者血清蛋白醋酸纤维薄膜电泳结果显示M蛋白成分带消失(表2)。

2.5 尿蛋白

16例治疗有效的患者中,8例治疗前尿蛋白阳性患者[(351.50±60.33)mg/24 h]在接受VD联合化疗后,尿蛋白含量随化疗周期呈明显下降,达最大疗效时,24 h尿蛋白含量[(70.38±12.85)mg/24 h]较治疗前差异有统计学意义($P<0.05$),并且尿本周蛋白由阳性转变为阴性。

2.6 血液生化

16例VD治疗有效的MM患者,TP随化疗周期明显下降至或接近正常范围,以G蛋白下降为主,ALB含量呈明显上升。A/G比值呈明显的上升趋势,达最大疗效时,其中12例CR患者的A/G比值均大于1,β2-MG含量较治疗前均有不同程度下降,以病例1下降最为明显,从2 665.4 g/L下降至1.94 g/L。LDH有所下降,达最大疗效时,平均下降了27.7%(3%~58%),4例LDH增高的患者治疗后下降到正常参考范围。Cr有不同程度下降,平均下降了47.8%(19%~82%),7例Cr增高的患者治疗后下降至正常参考范围。4例BUN增高的患者治疗后下降至正常。10例患者UA含量明显下降,达最大疗效时,平均下降了54.2%(21%~81%)。同时,检测还发现,除少数患者外,治疗前后ALP变化不明显,而所有16例患者血清总钙治疗前均在正常参考范围,且治疗后未见明显改变。

3 讨论

MM是异常浆细胞单克隆恶性增生性疾病,目前的传统化疗方案有效率为70%左右,但CR率不高。有研究表明,骨髓微环境、内信号通路及两者之间的相互作用,常常是多发性骨髓瘤难治、复发的主要原因之一[7]。近几年来,随着对MM生物学特性的深入研究,涌现出了一批新药。硼替佐米是一种人工合成的高选择性26S蛋白酶体抑制剂,该蛋白降解途径被阻断后,引起细胞内核转录因子NF-κB活性等具有重要调控作用的蛋白质的降解,诱导MM细胞凋亡[8]。2003年被美国食品和药品管理局批准用于治疗初治和复发难治性MM。

本研究中18例患者以硼替佐米为主的VD联合化疗方案治疗,12例达CR,4例达PR,其中11例复发难治患者中有9例达到CR+PR,与Kropff等[9]、王丽霞等[10]的研究结果相一致,提示硼替佐米对复发难治的MM患者仍然能取得很好的疗效,这是难治复发性多发性骨髓瘤的又一个较好的治疗选择。同时,硼替佐米对初治患者也取得了很好的疗效,其中1例45岁初治患者使用VD方案治疗4个疗程后达CR,行自体外周血造血干细胞移植,在移植后第11天顺利获得造血重建,移植成功。Jagannath等[11]和Oakervee等[12]分别报道有6例和18例MM初治患者经VD一线治

表2 VD治疗有效病例M蛋白定量及其电泳带的变化

病例	疗效	分型	M蛋白			M蛋白电泳带		病例	疗效	分型	M蛋白			M蛋白电泳带	
			治疗前(g/L)	治疗后(g/L)	降低率	治疗前	治疗后				治疗前(g/L)	治疗后(g/L)	降低率	治疗前	治疗后
1	CR	IgA型	84.20	1.40	98%	+	−	9	CR	IgA型	28.70	3.17	89%	+	−
2	PR	IgG型	91.50	39.10	57%	γ区+	γ区+	10	CR	IgG型	35.50	10.20	71%	γ区+	−
3	CR	IgG型	56.80	1.78	97%	+	−	11	PR	IgG型	43.90	18.40	58%	γ区+	γ区+
4	CR	IgG型	37.10	14.40	61%	γ区+	−	12	CR	IgG型	64.00	16.00	75%	γ区+	−
5	CR	IgG型	4.82	3.45	28%	−	−	13	CR	IgG型	35.50	14.20	60%	+	−
6	CR	IgA型	46.70	1.35	97%	+	−	14	CR	IgG型	39.80	15.80	60%	+	−
7	PR	IgA型	87.00	24.56	72%	+	+	15*	CR	轻链型	−	−	−	−	−
8	CR	IgG型	97.10	10.00	90%	γ区+	−	16	PR	IgG型	35.90	24.50	32%	+	+

*:轻链型MM,无M蛋白

疗,随后自体干细胞移植获得成功。提示硼替佐米为基础的联合化疗方案治疗,并不影响自体造血干细胞的采集和移植后造血重建。同时,硼替佐米治疗出现胃肠道症状、血小板减少、乏力、外周神经病变等常见不良反应[13,14],1例出现少见的骨痛,所有不良反应经过对症治疗后逐渐好转。

本研究分析结果显示,以硼替佐米为基础的联合化疗在治疗MM的过程中,血液学指标的改变与疗效相一致,与王慧涵等[15]的报道一致。研究发现所有治疗有效患者骨髓浆细胞比例明显下降,且瘤细胞恶性表型向正常成熟浆细胞转变。同时外周血象提示治疗后血常规趋于正常,贫血得到改善,提示硼替佐米联合化疗特异性杀伤骨髓瘤细胞的同时,对骨髓造血功能影响较小,同时瘤细胞的减少使得患者受抑制的造血功能得到显著改善。本研究发现治疗有效的16例患者M蛋白随着治疗周期呈明显下降趋势,治疗前后平均下降70%,其中11例患者血浆M蛋白量达到CR水平,且血清蛋白醋酸纤维薄膜电泳中M蛋白成分带消失。提示伴随骨髓瘤细胞数量的减少,M蛋白的分泌明显下降,16例治疗有效患者本周蛋白检测均转为阴性。同时无论尿蛋白定性还是24 h尿蛋白定量检测都得到明显改善,这与血清M蛋白下降的检测结果相符合。

异常单克隆免疫球蛋白增多引起的高球蛋白血症是该病的重要特征之一。异常单克隆免疫球蛋白大量增多的同时,血清白蛋白减少或正常,A/G比例常倒置[16]。本研究发现治疗有效患者TP随治疗周期呈明显下降至或接近正常范围,以G蛋白下降为主,Alb含量呈明显上升趋势,治疗达到CR的患者A/G比值倒置得到逆转,提示VD治疗能够改善高球蛋白血症,促进正常的蛋白质代谢。血清β2-MG水平与瘤细胞量及预后有关,本研究发现治疗有效患者β2-MG水平随化疗周期有不同程度的下降,其中病例1经过第1次化疗血清β2-MG含量从2 665.4 g/L下降到1.94 g/L,改变最为显著,疗效达CR。LDH明显升高是该病的另一高危因素。本研究发现,治疗有效的16例患者LDH水平平均下降了27.7%,治疗前LDH水平异常升高的4例患者,治疗后LDH皆下降到正常范围,提示患者的预后将得到改善。肾功能损害是骨髓瘤常见的并发症之一,20%~30%的患者在疾病诊断时存在肾功能不全[17]。研究发现经硼替佐米治疗后大部分病例Cr、UA下降明显,分别平均下降了47.8%、54.2%,BUN也有不同程度下降。因此VD治疗降低了MM患者的肾脏损害。

通过对硼替佐米联合化疗18例MM患者的观察,发现硼替佐米能够选择性杀伤骨髓瘤细胞,进一步改善骨髓造血,降低血清中单克隆免疫球蛋白(M成分)含量,改善β2-MG和LDH等血液生化指标,降低MM患者的肾脏损害,对初治及难治复发MM的治疗均有确切疗效且耐受良好。但由于本组病例数较少,硼替佐米在MM治疗中的长远疗效有待于临床的进一步观察。

参考文献:

[1] Richardson P G, Barlogie B, Berenson J, *et al*. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma[J]. N Engl J Med, 2003, 348(26): 2609-2617.

[2] 谭亚敏, 黄河. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤临床应用进展[J]. 肿瘤学杂志, 2006, 12(4): 342-344.

[3] 亢卉. 硼替佐米在恶性血液病中的作用机制[J]. 中国新药与临床杂志, 2006, 25(6): 459-462.

[4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007.

[5] 黄晓军. 血液病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.

[6] Durie B G, Harousseau J L, Miguel J S, *et al*. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1467-1473.

[7] 谢家印, 王东, 李梦侠, 等. APE1/Ref-1 siRNA抑制多发性骨髓瘤骨髓基质细胞IL-6及IL-8分泌的体外研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(19): 1850-1853.

[8] Caravita T, de-Fabritiis P, Palumbo A, *et al*. Bortezomib: efficacy comparisons in solid tumors and hematologic malignancies[J]. Nat Clin Pract Oncol, 2006, 3(7): 374-387.

[9] Kropff M H, Bisping G, Wenning D, *et al*. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. Leuk Res, 2005, 29(5): 587-590.

[10] 王丽霞, 陆化, 沈文怡, 等. 硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 943-945.

[11] Jagannath S, Durie B G, Wolf J, *et al*. Bortezomib therapy alone and in combination with dexamethasone for previously untreated symptomatic multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2005, 129(6): 776-783.

[12] Oakervee H E, Popat R, Curry N, *et al*. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2005, 129(6): 755-762.

[13] Richardson P G, Sonneveld P, Schuster M W, *et al*. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(24): 2487-2498.

[14] Zangafi M, Barligie B, Burns M, *et al*. Velcade, thalidomide and dexamethasone fVTD1: an effective regimen for relapsed and refractory multiple myeloma patients[J]. Blood, 2005, 106(11): 2552.

[15] 王慧涵, 廖爱军, 刘卓刚, 等. 硼替佐米联合地塞米松治疗复发及难治性多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(1): 90-91.

[16] 陈世伦, 武永吉. 多发性骨髓瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 133.

[17] Knudsen L M, Hippe E, Hjorth M, *et al*. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma—a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group [J]. Eur J Haematol, 1994, 53(4): 207-212.

(**收稿**:2009-10-30;**修回**:2009-11-30)

(编辑 王小寒)