文章编号:1000-5404(2012)24-2515-03

论著

硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床研究

李佳丽,刘 耀,曾东风,李杰平,陈幸华,张 曦,彭贤贵,孔佩艳 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院血液科,全军血液病中心)

[摘要] **目的** 观察硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺(VTD)方案对多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者的临床疗效。**方法** 收集2008年4月至2012年2月于本院接受VTD方案治疗的58例MM患者临床资料,并以同期30例传统长春新碱+蒽环类+地塞米松+沙利度胺(VADT)方案化疗的MM患者作为对照,分析病情转归及不良反应。患者均完成2个及以上疗程治疗。**结果** 随访6个月至2年的MM患者:①VTD用于初治和复发和(或)难治MM患者的总有效率显著高于VADT组(63.8% *vs* 40.0%,$P<0.05$)。VTD方案中初治患者治疗总有效率显著高于复发和(或)难治患者(77.8% *vs* 40.9%,$P<0.05$);VTD组治疗初治MM的有效率也明显高于VADT组(36.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。VTD治疗复发和(或)难治MM的有效率与VADT组(60.0%)无差异($P>0.05$)。VTD组内轻链型、非轻链型MM患者疗效无显著统计学差异($P>0.05$)。②VTD治疗不良反应主要有消化道症状、感染、周围神经病变及血小板减少。**结论** 硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺治疗MM缓解率高,副作用少且一般较轻微,可首选用于治疗初治及复发和(或)难治MM患者。

[关键词] 多发性骨髓瘤;硼替佐米;疗效;不良反应
[中图法分类号] R733.3;R977.11;R979.1 [文献标志码] A

Bortezomib combined with dexamethasone and thalidomide in treatment of multiple myeloma: report of 58 cases

Li Jiali, Liu Yao, Zeng Dongfeng, Li Jieping, Chen Xinghua, Zhang Xi, Peng Xiangui, Kong Peiyan (Department of Hematology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing,400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the efficiency of combination of bortezomib plus dexamethasone and thalidomide (VTD) in treatment of multiple myeloma (MM). **Methods** From April 2008 and February 2012, fifty-eight MM patients underwent VTD treatment in Xinqiao Hospital. A contemporary cohort of 30 MM patients receiving VADT (vincristine + anthracycline + dexamethasone + thalidomide) chemotherapy was set as the control group. The prognosis of disease and adverse effects were analyzed. All subjects were taken chemotherapy in two or more cycles of treatment. All patients were followed up for 6 months to 2 years. **Results** The total effective rate of the VTD group was 63.8%, significantly higher than of the VADT group (40.0%, $P<0.05$). In VTD treatment, response was 77.8% in newly diagnosed group and 40.9% in relapsed/refractory group ($P<0.01$). The rate of response did not differ between VTD and VADT treatments among relapsed/refractory MM patients ($P>0.05$), but was higher with VTD treatment than with VADT treatment for newly diagnosed MM patients (77.8% *vs* 36.0%, $P<0.05$). There was no statistical significance between light chain patients and non-light chain patients in VTD group($P>0.05$). The adverse effects of VTD were mainly gastrointestinal symptoms infection, peripheral neuropathy and thrombocytopenia. **Conclusion** VTD treatment is associated with higher rate of remission in treatment of MM, and therefore can be used as a first-line option for newly diagnosed and relapsed/refractory patients.

[**Key words**] multiple myeloma; bortezomib; efficacy; adverse effects

Corresponding author: Kong Peiyan, E-mail:peiyankong@yahoo.com.cn

[通信作者] 孔佩艳,E-mail:peiyankong@yahoo.com.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是血液系统仅次于急性白血病的第2常见的恶性血液肿瘤[1],是骨髓内浆细胞克隆性增生的一种恶性血液疾病[2]。中老年人为主要多发人群,临床主要表现为骨髓内浆细胞发生克隆性恶性增殖,血、尿中出现单克隆免疫球蛋白,患者往往有不同程度的骨质疏松及广泛的溶骨性病变。临床常用的化疗方案有马法兰+强的松(MP)、长春瑞宾+阿霉素+地塞米松(VAD)、卡氮芥+马法兰+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺(M2)等,但完全缓解率低,治疗效果不佳,中位生存期仅在3年左右[3]。而以"泛素-蛋白酶体"为理论研究开发的蛋白酶体抑制剂硼替佐米,可以通过多种机制对MM产生良好的抗肿瘤效应。收集2008年4月至2012年2月于本院采用硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺(VTD)方案治疗的58例MM患者临床资料,探讨其疗效及不良反应,报告如下。

1 对象与方法

1.1 一般资料

2008年4月至2012年2月我科共有58例接受VTD方案治疗的MM患者(VTD组),包括男性36例,女性22例,中位年龄62.5(39~80)岁。初治MM 36例,复发和(或)难治22例。复发和(或)难治患者为接受硼替佐米治疗前至少接受3个疗程化疗而没有获得部分缓解(PR)者。IgG型30例,IgA型15例,轻链型10例,未分泌型3例。Durie-Salmon分期:Ⅰ期2例,Ⅱ期19例,Ⅲ期37例。将同期入院治疗接受以传统长春新碱+蒽环类+地塞米松+沙利度胺(VADT)方案治疗的25例初治和5例复发和(或)难治MM作为对照组,包括男性21例,女性9例,中位年龄57.5(28~73)岁。IgG型14例,IgA型7例,轻链型6例,未分泌型3例。Durie-Salmon分期:Ⅱ期14例,Ⅲ期16例。研究对象诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》[4],完成2个及以上疗程治疗,随访时间6个月至2年。患者均知情同意,研究获医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方案

病例组给予硼替佐米1.3 mg/m^2,第1、4、8、11天;地塞米松10~20 mg/d,第1~4、8~11天。每21天为1个疗程。如患者出现3级以上不良反应,则将硼替佐米减量为1.0 mg/m^2。对照组给予长春新碱0.4 mg/d,第1~4天;阿霉素10 mg/d,第1~4天;地塞米松20 mg/d,第1~4天。每28天为1个疗程。两组患者均给予沙利度胺50~100 mg,口服,1次/晚,根据患者既往病史,如糖尿病史、高血压史、胃溃疡病史等,调整地塞米松剂量。两组患者化疗时均常规给予止吐、护胃、护肝等治疗。

1.3 疗效和不良反应

参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)同意疗效标准[4],分为完全缓解(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)。总有效率(OR)=CR率+VGPR率+PR率。不良反应参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名法的标准NCICTCAE进行判断。

1.4 统计分析

采用SPSS 17.0统计软件进行χ^2检验比较2组间疗效。

2 结果

2.1 两组治疗效果比较

VTD组58例MM患者中4例达到CR,7例达到VGPR,26例达到PR,18例SD,3例PD,总有效率为63.8%(37/58)。对照组30例MM患者中3例达到CR,1例达到VGPR,8例达到PR,14例SD,4例PD,总有效率为40.0%(12/30)。两组总有效率差异有显著统计学意义($\chi^2=5.523$,$P<0.05$)。

2.2 VTD组内初治患者、复发和(或)难治患者疗效比较

VTD组内初治患者、复发和(或)难治患者总有效率差异有统计学意义($\chi^2=8.036$,$P=0.005$,表1)。

2.3 两组初治患者、复发和(或)难治患者疗效比较

VADT组与VTD组初治患者总有效率比较差异有统计学意义($\chi^2=10.791$,$P=0.001$),但2组复发和(或)难治患者总有效率比较无统计学差异($\chi^2=0.601$,$P>0.05$,表1)。

表1 不同组别中初治患者及复发和(或)难治患者疗效比较

组别	n	CR	VGPR	PR	SD	PD	OR率
VTD组 初治	36	3	6	19	8	0	77.8%
复发和(或)难治	22	1	1	7	10	3	40.9%[a]
VADT组 初治	25	2	1	6	13	3	36.0%[a]
复发和(或)难治	5	1	0	2	1	1	60.0%

a:$P<0.01$,与VTD组初治患者比较

2.4 VTD组不同分型MM患者间的疗效比较

VTD组58例患者中非轻链型45例(其中3例CR,5例VGPR,19例PR,15例SD,3例PD),轻链型10例(其中1例CR,2例VGPR,6例PR,1例SD),未分泌型3例(其中1例PR,2例SD)。因未分泌型患者少,仅比较VTD治疗非轻链型与轻链型的疗效,差异无统计学意义($\chi^2=3.257$,$P=0.071$)。

2.5 VTD方案对患者肾脏功能的影响

VTD组患者9例出现肾功能不全,治疗前血肌酐波动在167~2 015 μmol/L,其中5例肾功能不全代偿期患者在接受1个疗程化疗后血肌酐逐渐恢复正常水平,1例肾功能不全(肾衰竭期)患者经3个疗程化疗后仍维持性血透,自动出院,1例急性肾衰竭患者2个疗程化疗后骨髓浆细胞偶见,因有严重的肾功能并发症,肾功能恢复缓慢,拒绝再次VTD治疗,2例患者在4个疗程内肾功能恢复正常。VADT组5例出现肾功能不全患者,经化疗后肾功能改善缓慢。

2.6 不良反应

VTD组58例MM患者中3例出现血小板下降,皮肤疱疹病毒1例,肺部感染2例,1例合并精神症状,周围神经炎3例,肝功损害1例,消化道症状4例。VADT组患者中5例出现全血细胞减少,感染4例,血红蛋白和血小板下降3例,周围神经病变1例,消化道症状3例。

3 讨论

多发性骨髓瘤是好发于中老年人的一种骨髓内浆

细胞克隆性增生的恶性血液疾病。临床治疗主要以化疗为主,常见的化疗方案包括MP、M2、VAD等,但传统的化疗方案已无法更好地延长MM患者生存期,靶向药物的出现使MM的治疗获得突破性进展。硼替佐米作为一种人工合成的蛋白酶体抑制剂,能通过以下途径直接或间接抑制肿瘤:①直接与20S核心部分的活性位点结合,可逆性抑制26S蛋白酶活性,引起NF-κB抑制物聚集,阻止释放NF-κB,逆转NF-κB的活化而抑制肿瘤[5];②抑制核因子κB的活性,使IL-6等骨髓瘤细胞生长因子及粘附分子表达减少,阻止细胞因子循环和细胞粘附影响骨髓微环境[6];③抑制MM患者骨髓的内皮细胞生长及新生血管的形成,阻断瘤细胞的血液供应,促进凋亡[7];④通过抑制NF-κB降低破骨细胞活性,促进骨形成和骨质修复[8];⑤抑制DNA的修复,逆转骨髓瘤细胞对激素和传统化疗的耐药[9-10]。

硼替佐米2004年应用于临床,在MM治疗上取得了显著效果。美国国家综合癌症网(NCCN)在2009年将硼替佐米推荐为骨髓瘤治疗的一线用药[11]。我科近年来将VTD方案用于初治、复发和(或)难治MM患者,在临床上也取得了满意的效果。本研究结果显示:VTD方案治疗组58例MM患者总有效率为63.8%(37/58),明显优于VADT方案组($P<0.05$)。VTD组初治患者总有效率高于复发和(或)难治性MM患者($P<0.01$),同文献[12]报道一致。针对复发和(或)难治性MM患者,VTD方案及传统方案的疗效无统计学差异($P>0.05$)。分析VTD方案对轻链型与非轻链MM患者的治疗效果,发现轻链型、非轻链型两组间的疗效差异无统计学意义($P>0.05$)。而陈蓓莉等[13]研究发现轻链型VTD疗效优于非轻链型。此研究结果差异是否与本研究非轻链型样本量偏少有关尚待进一步研究。

本研究关于VTD组与VADT组肾功能不全患者经化疗后肾功能改善情况的结果表明,采用硼替佐米治疗未加重肾损伤,能改善肾功能。Chanan-Khan等[14]研究发现,24例需要透析的骨髓瘤合并肾衰患者,给予硼替佐米单药或联合用药治疗,缓解率达75%,明显改善肾脏功能。表明肾功能不全的MM患者选择VTD方案较VADT方案更合适。

硼替佐米的主要副作用表现为周围神经病、带状疱疹、肝功能不全、溶解综合征、血小板下降。本研究显示VTD组不良反应以血小板下降、周围神经病变、感染、消化道症状为主,经输血、营养神经、抗感染等对症治疗后,症状均减轻或消失,基本不影响疗程的进行。1例患者在使用VTD过程中发生精神异常症状而停用,待患者精神症状恢复后减量使用硼替佐米未再发生精神异常,可能与硼替佐米的神经毒性相关,所以用药过程中需注意药物剂量,当出现严重的毒副作用时立即停用,减量治疗。

本研究显示,硼替佐米联合地塞米松和沙利度胺治疗初治、复发和(或)难治MM患者均具有良好的应用价值,其总有效率明显优于传统化疗方案,且不良反应少,安全性及耐受性好。本研究中VTD治疗有效的患者均在第2个疗程后达PR,但大多数MM患者行2个疗程后因经费或其他原因未进一步行VTD治疗,或已经完成4个疗程达到CR或VGPR状态患者未予后续的治疗,因此,与传统化疗相比,VTD方案治疗的MM患者的生存期是否能表现出更多优势,还需扩大研究样本进一步观察。

参考文献:

[1] Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics 2007[J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1): 43-66.

[2] Greer J P, Foerster J, Lukens J N, *et al*. Wintrobe's clinical hematology[M]. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2004: 2583-2636.

[3] Anderson K C. Muhiple myeloma: how far have we come? [J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(1): 15-17.

[4] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.

[5] Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(5): 349-360.

[6] Boccadoro M, Morgan G, Cavenagh J. Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy[J]. Cacer Cell Int, 2005, 5(1): 18.

[7] Roccaro A M, Hideshima T, Raje N, *et al*. Bortezomib mediates anti-angiogenesis in multiple myeloma *via* direct and indirect effects on endothelial cells[J]. Cancer Res, 2006, 66(1): 184-191.

[8] Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, *et al*. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18 Suppl): 4000.

[9] Mitsiades N, Mitsiades C S, Richardson P G, *et al*. The proteasome inhibitor PS-341 potentiates sensitivity of multiple myeloma cells to conventional chemotherapeutic agents: therapeutic applications [J]. Blood, 2003, 101(6): 2377-2380.

[10] Ma M H, Yang H H, Parker K, *et al*. The proteasome inhibitor PS-341 markedly enhances sensitivity of multiple myeloma cells to chemotherapeutic agents[J]. Clin Cancer Res, 2003, 9(3): 1136-1144.

[11] NCCN Multiple Myeloma Panel. NCCN clinical practice guideline in oncology: multiple myeloma [S]. National Comprehensive Cancer Network, 2009.

[12] 肖萌, 何娟, 李艳, 等. BD方案与VAD方案治疗多发性骨髓瘤的疗效比较[J]. 中国医科大学学报, 2011, 40(4): 352-356.

[13] 陈蓓莉, 林文远, 王晓桃, 等. 硼替佐米、地塞米松联合治疗多发性骨髓瘤的临床疗效观察[J]. 现代预防医学, 2011, 38(16): 3354-3356.

[14] Chanan-Khan A A, Kaufman J L, Mehta J, *et al*. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study[J]. Blood, 2007, 109(6): 2604-2606.

(**收稿**:2012-06-09;**修回**:2012-11-14)

(编辑 王 红)