

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性分析

秦 慧,汪延生,丁士华,吴 凡,王芝涛,王强生

摘要 收集接受硼替佐米 + 地塞米松 + 沙利度胺(BDT) 方案化疗的 25 例多发性骨髓瘤(MM) 患者的临床信息,对其疗效、相关影响因素及不良反应进行回顾性分析及评价。以硼替佐米为基础的化疗方案治疗 25 例 MM 患者的总有效(OR) 率为 80.00% (20/25),其中完全缓解(CR) 9 例(36.00%),非常好的部分缓解(VGPR) 6 例(24.00%),部分缓解(PR) 5 例(20.00%);复发/难治性 MM 患者与新诊断 MM 患者的疗效相当(OR 率: 62.5% vs 88.24%, $P > 0.05$);国际分期系统(ISS) I + II 期患者疗效与 III 期患者疗效差异无统计学意义(OR 率: 83.33% vs 76.92%; $P > 0.05$);长疗程(≥ 4 个疗程) 化疗组患者的 CR 率明显高于短疗程(3、2、1 个疗程) 化疗组患者(77.78% vs 30.77% vs 15.79% vs 4.00%);浆细胞白血病及严重肾功能损害的 MM

瘤可获得 VGPR 以上疗效;主要不良反应包括周围神经病变、胃肠道反应、血小板减少、粒细胞缺乏、皮疹等,经过对症治疗以及调整剂量后均能改善。

关键词 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 疗效; 不良反应

中图分类号 R 553

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2014)07-1018-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM) 迄今仍是难以治愈的恶性血液系统疾病。靶向药物硼替佐米——可逆性蛋白酶体抑制剂的出現明显改善了 MM 患者的治疗效果^[1],美国国家综合癌症网已将硼替佐米推荐为 MM 一线用药。该研究回顾性分析了以硼替佐米为主的硼替佐米 + 地塞米松 + 沙利度胺(BDT) 诱导化疗方案治疗 25 例 MM 的临床资料,对其疗效和安全性进行分析。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集2008年10月~2013年10月

2014-03-20 接收

基金项目: 安徽省教育厅自然科学基金(编号: KJ2009A78)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院血液科,安徽医科大学血液病研究中心,合肥 230601

作者简介: 秦 慧,女,副教授,副主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: qinhi6957@sina.com

- [6] Cai J, Fang L, Huang Y, et al. MiR-205 targets PTEN and PHLPP2 to augment AKT signaling and drive malignant phenotypes in non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Res* 2013, 73 (17): 5402-15.
- [7] Elgamal O A, Park J K, Gusev Y, et al. Tumor suppressive function of mir-205 in breast cancer is linked to HMGB3 regulation [J]. *PLoS One* 2013, 8(10): e76402.

- [8] Ratert N, Meyer H A, Jung M, et al. MiRNA profiling identifies candidate miRNAs for bladder cancer diagnosis and clinical outcome [J]. *J Mol Diagn* 2013, 15(5): 695-705.
- [9] Dip N, Reis S T, Timoszczuk L S, et al. Stage, grade and behavior of bladder urothelial carcinoma defined by the microRNA expression profile [J]. *J Urol* 2012, 188(5): 1951-6.

Expression of miRNA205 in colorectal cancer tissue and its clinical significance

Chen Changyu¹, Yu Changjun¹, Zhang Min², et al

(¹Dept of Gastrointestinal Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Dept of Life Sciences, University of Science and Technology of China, Hefei 230026)

Abstract Real-time PCR was used to analyze the expression of miRNA205, paired *t* test and unpaired *t* test of graphpad was used to analyze the different expression between cancer tissues and normal tissues and the relationship between miRNA205 expression and clinical pathological characteristics. The expression of miRNA205 of the 37 cancers was significantly different from the normal ones, but there was no significant correlation between the miRNA205 expression levels and clinical pathological characteristics (gender, age, depth of invasion, cell differentiation, lymph node metastasis).

Key words colorectal cancer; miRNA205; PCR

入住安徽医科大学第二附属医院血液科的以硼替佐米为主的联合诱导化疗方案治疗的 MM 患者 25 例。诊断及分期标准参照第 4 版《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》^[2]。

1.2 治疗方法 25 例 MM 患者均接受以硼替佐米为基础的联合诱导化疗 BDT 方案。B: 硼替佐米 1.0~1.3 mg/(m²·d), 第 1、4、8、11 天; D: 地塞米松 20~40 mg/d, 第 1~4 天; T: 沙利度胺 100 mg/d, 21 d 为 1 个疗程。其中年龄 ≤65 岁的患者选用地塞米松 40 mg/d, 而年龄 >65 岁的患者地塞米松酌量减量为 20 mg/d。对于部分有潜在神经损害的患者(如糖尿病、长春碱使用), 硼替佐米减低使用频次改为每周一次。患者均接受 1~8 个疗程治疗。

1.3 疗效判断及观察指标 患者中位随访时间 17 (1~41) 个月。疗效评价根据国际骨髓瘤工作组的疗效标准^[3], 分为严格意义的完全缓解(stringent complete remission, sCR)、完全缓解(complete remission, CR)、非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR)、部分缓解(partial remission, PR)、轻微反应(mini remission, MR)、无变化(non remission, NC) 和疾病进展(progress disease, PD)。主要观察指标包括总有效(overall response, OR) 率、CR 率、VGPR 率与 PR 率, 其中 OR 率 = CR 率 + VGPR 率 + PR 率。

1.4 安全性评价 按照国际癌症协会毒副反应共同术语(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) 第 4 版标准判断不良反应^[4]。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。应用 Fisher 确切概率法来分析定性指标之间的相关性。

2 结果

2.1 一般临床资料 25 例接受 BDT 诱导化疗方案治疗的 MM 患者中, 男 12 例, 女 13 例; 年龄 41~83 岁, 中位年龄 65 岁。初发 MM 患者 17 例, 复发或难治(relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM) 患者 8 例。分型: IgG 型 9 例(36.00%), IgA 型 6 例(24.00%), IgD 型 2 例(8.00%), 轻链型 6 例(24.00%), 未分泌型 1 例(4.00%), 浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL) 1 例(4.00%)。ISS 分期: I 期 2 例(8.00%), II 期 10 例(40.00%), III 期

13 例(52.00%)。

2.2 总体疗效 25 例 MM 患者的 OR 率为 80.00% (20/25), 其中 CR 9 例(36.00%), VGPR 6 例(24.00%), PR 5 例(20.00%)。而初治 MM 的 OR 率为 88.24% (15/17), 其中 CR 6 例(35.29%), VGPR 4 例(23.53%), PR 5 例(29.41%)。RRMM 的 OR 率为 5/8 (62.50%), 其中 CR 3 例(37.50%), VGPR 2 例(25.00%), PR 0 例(0%)。两组间的 OR 率比较差异无统计学意义($P = 0.283$)。见表 1。

表 1 初发 MM 与 RRMM 的疗效比较(n)

疗程 (个)	初发 MM					复发、难治 MM				
	n	CR	VGPR	PR	MR/NC	n	CR	VGPR	PR	MR/NC
≥4	6	5	1			3	2	1	0	
3	3	1	2			1				1
2	3			3		3	1	1		1
1	5		1	2	2	1				1
总计	17	6	4	5	2	8	3	2	0	3

2.3 疗效与疗程数的相关性 接受 BDT 化疗疗程数的不同, 患者治疗疗效则不同, 随着疗程数的累积, 疗效也呈叠加效果。第 1 个疗程可使部分患者获得 PR, 反应良好的可在 1 个疗程后达 CR。随着疗程数的叠加, 疾病的转归逐渐从 PR 与 NC 向 CR 与 VGPR 转变。长疗程(≥4 个疗程) 化疗组患者的 CR 率明显高于短疗程(3、2、1 个疗程) 化疗组患者(77.78% vs 30.77% vs 15.79% vs 4.00%)。而 OR 率在第 4 个疗程完成可达 100%。较仅完成 1 个疗程组, 完成 2 和 3 个疗程组的 OR 率有明显提升(44.00% vs 89.47% vs 92.31%)。BDT 中位起效时间为 2 个(2~3 个) 疗程, 而要达到最佳反应所需疗程中位数为 4 个疗程。见表 2。

表 2 不同疗程数与疗效反应率的关系[n (%)]

疗程 (个)	n	CR 率	VGPR 率	PR 率	OR 率
≥4	9	7(77.78)	2(22.22)	0(0.00)	8(100.00)
≥3	13	4(30.77)	5(38.46)	3(23.08)	12(92.31)
≥2	19	3(15.79)	3(15.79)	11(44.00)	17(89.47)
≥1	25	1(4.00)	0(0.00)	10(40.00)	11(44.00)

2.4 疗效与国际分期系统(international staging system, ISS) 的相关性 除 PCL 1 例外, 24 例 MM 患者, ISS 分期 III 期患者的疗效与 I + II 期患者相

近,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表3。1例肾功能不全需行血液透析的IgA γ 轻链型MM患者接受BDT方案化疗1个疗程后肾功能出现明显改善,脱离血液透析治疗2个疗程后肾功能恢复正常。1例 κ 轻链型PCL患者应用硼替佐米+地塞米松+沙利度胺(VDT)方案治疗1个疗程后,出现毛细血管渗漏综合征,肾功能损害加重,但第2疗程后获得VGPR,4疗程后获得血免疫固定电泳阴性,现等待移植。

表3 不同ISS分期患者的疗效比较[n(%)]

ISS分期	n	CR率	VGPR率	PR率	OR率
I+II期	12	4(33.33)	3(25.00)	3(25.00)	10(83.33)
III期	13	5(38.46)	2(15.38)	3(23.08)	10(76.92)

2.5 不良反应 病例均未出现因不良反应导致的相关死亡。25例接受BDT方案治疗的患者表现的血液学不良反应主要为血小板减少和白细胞减少。血小板减少7例(28.00%),按CTCAE分级达3或4级以上需要输注血小板支持的1例,白细胞减少为4例(16.00%),仅1例为3级以上,需要粒细胞集落刺激因子(G-CSF)支持。而非血液学不良反应主要表现为周围神经病变(peripheral neuropathy, PNP),发生率达52.00%(13/25)。13例患者表现为四肢末端麻木、酸胀、针刺样痛觉过敏,给予B族维生素及补钙静脉注射后症状可缓解,其中1例达4级,呈手足麻木、疼痛并Ⅲ级肌力下降,影响睡眠和行走,4个疗程后停止硼替佐米的治疗,予B族维生素营养支持止痛对症治疗,3个月后才有所改善。其余有食欲下降、腹胀11例(44.00%)、腹泻2例(8.00%),其中1例腹泻达4级。2例(8.00%)出现意识障碍(晕厥和癫痫各1例)。

3 讨论

本研究显示MM患者接受硼替佐米治疗获得了良好的有效率,无论OR、CR还是VGPR远高于常规长春新碱+阿霉素+地塞米松(VAD)方案,后者OR率仅为59.09%,CR+VGPR率为14.3%^[5-6]。对于初发MM,本研究显示OR率可达88.24%,其中CR率35.29%,VGPR率23.53%;而RRMM的OR率为62.5%,CR率37.50%,VGPR率25.00%。美国有文献^[7]报道硼替佐米对初治MM的OR率达90%,CR/nCR率19%,VGPR率42%。有文献^[8]报

道BD方案治疗RRMM的OR率为55%,其中CR率19%、VGPR率35%。硼替佐米对初治和RRMM都呈现出较传统化疗更好的疗效。

硼替佐米对MM的治疗优势不仅表现为良好的有效率,同时也表现出快速的起效时限及疗效的完全性。本观察显示在第1疗程后总有效率44.00%,达PR的占40.00%;第2疗程后总有效率可提升至89.47%,其中CR率为15.79%,第3疗程后CR率上升30.77%,第4疗程后CR率达77.78%。较之传统化疗,硼替佐米的起效非常快速,且能达深层次的缓解。Lee et al^[9]认为MM对硼替佐米早期良好反应有助于PFS的预测,早期达到CR,可以获得更长的治疗反应持续时间、疾病无进展时间、生存期,并获得更高的生活质量。因此提倡MM患者早期足疗程使用硼替佐米治疗。

硼替佐米不仅对早期MM有效,对进展期MM也能发挥良好作用。本研究显示I+II期与III期两组患者接受硼替佐米治疗的总有效率比较差异无统计学意义,表明硼替佐米能有效逆转进展期MM的不良预后因素。同样良好的治疗作用表现在本观察中的1例PCL患者,历来PCL是难以控制、预后极差的恶性疾病,但通过硼替佐米的治疗,在治疗早期就获得了VGPR,为移植赢得了时间,为长期生存赢得了机会。严重肾功能受损不是妨碍硼替佐米使用的障碍,相反1例依赖透析的无尿高龄MM患者接受硼替佐米1个疗程后,开始出现排尿,肾功能逆转,脱离透析;2疗程后获CR,显示了硼替佐米良好的治疗作用。研究^[10]表明硼替佐米通过快速减少单克隆轻链分泌、减轻骨髓瘤肾病的炎性反应而逆转肾功能损害。2010年NCCN在骨髓瘤诊治指南中提出对于如出现肾功能损害、心功能不全及多脏器受累等并发症的患者,硼替佐米单用可作为抢救性治疗措施^[11]。

硼替佐米在显示良好治疗作用同时,也存在一些副作用,本资料显示突出的副作用为多发性周围神经病(peripheral neuropathy, PNP),发生率高(52.00%),影响生活质量,是造成硼替佐米减量治疗的主要原因,首都医大的研究^[12]显示51.3%的PNP发生率,3~4级可达17.3%^[12]。而意大利报道PNP发生率高达78%,2级38%,3级以上21%,因此而治疗中断的可达6%^[8]。由于硼替佐米、沙利度胺和长春碱均可引起PNP,MM患者的PNP发

生严重备受关注,因此减低神经毒性是研究者们进一步思考的问题。

综上所述,以硼替佐米为基础的 BDT 联合方案对初治和 RRMM 均有较高疗效,且起效快速、治疗反应深度强,不仅为可移植 MM 患者提供良好的移植前期条件,也为非移植患者延长生存期提供了有效的治疗选择。但也存在部分神经毒性,应注意防护,规避不良反应。

参考文献

- [1] Reece D. Update on the initial therapy of multiple myeloma [J]. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2013, 33: e307-12.
- [2] Steven H S, Elisa C, Nancy L H, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th edition. Lyon: International agency for research on cancer 2008: 200-9.
- [3] Duffie B G, Harousseau J L, Mignel J S, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467-73.
- [4] National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events [S]. v4.0. U. S Department of Health and Human Services 2009: 3-56.
- [5] 万 军. VD 方案和 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的临床分析 [J]. *中国实验血液学杂志* 2013, 1(3): 647-9.
- [6] 赵 瑜, 龚立萍, 王书红, 等. PAD 与 VAD 两种方案对初治多发性骨髓瘤疗效和安全性比较 [J]. *中华内科杂志* 2010, 9(9): 762-4.
- [7] Jagannath S, Durie B G, Wolf J L, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma [J]. *Br J Haematol* 2009, 146(6): 619-26.
- [8] Pantani L, Zamagni E, Zannetti B A, et al. Bortezomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of long-term clinical outcomes [J]. *Ann Hematol* 2013, 93(1): 123-8.
- [9] Lee H S, Kim Y S, Kim K, et al. Early response to bortezomib combined chemotherapy can help predict survival in patients with multiple myeloma who are ineligible for stem cell transplantation [J]. *J Korean Med Sci* 2013, 28(1): 80-6.
- [10] Haynes R, Leung N, Kyle R, et al. Myeloma kidney: improving clinical outcomes? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012, 19(5): 342-51.
- [11] Gaballa M R, Laubach J P, Schlossman R L, et al. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies [J]. *Expert Rev Hematol*, 2012, 59(1): 51-68.
- [12] 杨光忠, 陈文明. 以硼替佐米为基础的联合方案治疗 10 例多发性骨髓瘤患者的疗效分析 [J]. *中华医学杂志* 2012, 90(38): 2671-4.

Efficacy and safety of bortezomib in the treatment of patients with multiple myeloma

Qin Hui, Wang Yansheng, Ding Shihua, et al

(Dept of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601)

Abstract The clinical features of all 25 multiple myeloma (MM) patients who were treated with BDT regimen (bortezomib and dexamethasone and thalidomide) were recruited. The efficacy and related influence factors and adverse drug reactions were retrospectively evaluated. The overall remission (OR) rate was 80.00% (20/25) and the complete remission (CR) rate was 36.00% (9/25), very good partial remission (VGPR) and partial remission (PR) rate were 24.00% (6/25) and 20.00% (5/25) respectively in MM patients with BDT regimen. The OR rate of relapsing/refractory MM patients was not statistically lower than that of newly-diagnosed MM patients (62.5% vs 88.24%, $P > 0.05$). The OR rate of ISS III stage patients was as better as that of ISS I and II stage patients (83.33% vs 76.92%, $P > 0.05$). The CR rate of the arm who received many cycle regimens (≥ 4 cycles) was higher than that of the arm who received 4 cycles regimens (3/2, 1 cycles), but there was no statistically significant difference. The patients with plasma cell leukemia and renal failure were treated with bortezomib based regimen and achieved PR or above. The main adverse effects were peripheral neuropathy, gastrointestinal symptoms, thrombocytopenia, neutropenia, skin rash, et al. All adverse events were diminished by using routine ways.

Key words multiple myeloma; bortezomib; treatment outcome; adverse reaction