

硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤的临床研究

蔡德丰¹, 孙 蕾^{2△}

1. 宜宾市第一人民医院 血液科(宜宾 644000); 2. 四川大学华西第四医院 内科(成都 610041)

【摘要】 目的 观察硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤的临床效果。**方法** 纳入 2011 年 2 月至 2017 年 2 月于我院收治的 86 例多发性骨髓瘤患者为对象,按照随机数表法分为对照组和试验组各 43 例,其中对照组予以硼替佐米大剂量治疗,硼替佐米 1.6 mg/m^2 ,第 1、8、15、22 天给药,以 35 d 为 1 个化疗周期;试验组实施减低剂量治疗,硼替佐米 $1.0 \sim 1.3 \text{ mg/m}^2$,第 1、4、8、11 天给药,以 21 d 为 1 个化疗周期。同时,两组均于第 1~4 天静脉滴注地塞米松 40 mg/d +阿霉素 10 mg/m^2 ,于化疗间歇期均口服沙利度胺 100 mg/d ,均持续治疗 6 个周期。对比两组临床疗效,观察治疗期间不良反应发生率。**结果** 试验组总反应率(overall response rate, ORR)、疾病控制率(disease control rate, DCR)分别为 88.37%、95.35%,对照组 ORR、DCR 分别为 81.40%、90.70%,两组 ORR、DCR 比较差异均无统计学意义。两组白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少发生率差异无统计学意义;试验组 III~IV 级周围神经病、带状疱疹、乏力、腹胀发生率分别为 2.33%、4.65%、13.95%、2.33%,对照组分别为 16.28%、27.91%、34.88%、18.60%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。所有患者均获得有效随访 24 月,试验组 1 年、2 年总生存(overall survival, OS)率、无进展生存(progression-free survival, PFS)率、累计复发率与对照组比较差异均无统计学意义。**结论** 硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤疗效相似,但患者对减低剂量硼替佐米治疗(第 1、4、8、11 天给药)具有更好的耐受性,能有效减少不良反应发生率。

【关键词】 硼替佐米 多发性骨髓瘤 给药频率

Clinical Study of Bortezomib in the Treatment of Multiple Myeloma at Different Dose-frequency Schedule CAI De-feng¹, SUN Lei^{2△}. 1. Hematology Department, the First People's Hospital of Yibin, Yibin 644000, China; 2. Internal Medicine, West China Fourth Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 395364912@qq.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect of bortezomib with different dose-frequency in the treatment of multiple myeloma. **Methods** 86 patients with multiple myeloma in our hospital from February 2011 to February 2017 were included in the study. The patients were randomly divided into the experimental group (43 cases) and the control group (43 cases). The patients in the control group were treated with high dose bortezomib (1.6 mg/m^2) on day 1, day 8, day 15 and day 22, with 35 d as a chemotherapy cycle. The patients in experimental group was treated with low dose bortezomib ($1.0\text{-}1.3 \text{ mg/m}^2$) on day 1, day 4, day 8 and day 11, with 21 d as a chemotherapy cycle. The patients in both groups were given dexamethasone (40 mg/d) and doxorubicin (10 mg/m^2) from day 1 to day 4, and thalidomide was given orally at the intervals of 6 chemotherapy cycles. The clinical effect and the incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** The overall response rate (ORR) and disease control rate (DCR) were 88.37% and 95.35% respectively in the experimental group, while those of the control group were 81.40% and 90.70% respectively. There was no significant difference in ORR and DCR between the two groups. In the incidence of leukopenia, thrombocytopenia and neutropenia showed no significant difference between the two groups. The incidences of grade III to grade IV peripheral neuropathy, herpes zoster, fatigue and abdominal distension in the experimental group were 2.33%, 4.65%, 13.95% and 2.33% respectively, while those of the control group were 16.28%, 27.91%, 34.88% and 18.60% respectively. The differences of the above incidences between the two groups were significant ($P < 0.05$). All the patients were followed up for 24 months. There was no significant difference in the overall survival (OS) rate, progression-free survival (PFS) rate and cumulative recurrence rate between the two groups. **Conclusion** The effect of bortezomib in the treatment of multiple myeloma was similar at different dose-frequency group. The patients treated with low dose bortezomib (day 1, day 4, day 8 and day 11) had the better tolerance and lower incidences of adverse drug reactions.

【Key words】 Bortezomib Multiple myeloma Frequency of administration

多发性骨髓瘤作为中老年人好发的一种血液系统恶性疾病,临床特征表现为骨髓中浆细胞恶性增殖,同时分泌大量单克隆免疫球蛋白,伴贫血、感染、骨质破坏、肾功能不全、淀粉样变、高钙血症等临床表现,流行病学调查发现其发病率占血液系统恶性肿瘤的 12%,占恶性肿瘤的 1%,发病中位年龄 59 岁,且男性高于女性^[1-2]。有报道称传统的联合化疗方案,即 MP(泼尼松+马法兰)、M2(环磷酰胺+长春新碱+泼尼松+马法兰+卡氮芥)或 VAD(地塞米松+阿霉素+长春新碱),在该病治疗中应答率较低,中位生存时间仅达 3~4 年,而以硼替佐米为基础的联合化疗方案已广泛应用于该病初始治疗中,近期疗效显著。但目前关于硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤的研究报道较少^[3-4]。基于此,本研究主要探讨硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤的临床效果,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2011 年 2 月至 2017 年 2 月我院收治的多发性骨髓瘤患者为对象。纳入标准:①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》^[5]中相关诊断标准,均经全身 CT、MRI 或 PET-CT 等功能性影像学检查,血清学及骨髓检查确诊为多发性骨髓瘤;②年龄≥25 岁,首次化疗;③患者对本研究知情且签署同意书。排除标准:①合并严重心、脑、肝、肺及内分泌、造血系统等原发性疾病及精神疾病患者;②不分泌型骨髓瘤患者;③多发性骨髓瘤已进展至浆细胞白血病;④对受试药物过敏或过敏体质者;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 治疗方法

对照组予以硼替佐米(美国 Ben Venue Laboratories Inc 生产,国药准字 J20050042)大剂量治疗,快速静脉注射硼替佐米 1.6 mg/m²,于第 1、8、15、22 天给药,以 35 d 为 1 个化疗周期;试验组实施减低剂量治疗,快速静脉注射硼替佐米 1.0~1.3 mg/m²,于第 1、4、8、11 天给药,以 21 d 为 1 个化疗周期。

同时,两组均于第 1~4 天静脉滴注地塞米松(郑州卓峰制药有限公司,国药准字 H41020056)40 mg/d+阿霉素(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H33021980)10 mg/m²;化疗间歇期均口服沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字 H32026130)100 mg/d。两组均持续治疗 6 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参考《血液病诊断及疗效标准》^[6],主要分为 5 个阶段,即完全缓解(complete response,CR)、良好的部分缓解(very good partial response,VGPR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD),其中总反应率(overall response rate,ORR)=(CR+VGPR+PR)/总病例数×100%,疾病控制率(disease control rate,DCR)=(CR+VGPR+PR+SD)/总病例数×100%。

1.3.2 不良反应 参考美国国立癌症研究院不良事件通用

名(NCI-CTCAE)v3.0 版标准^[7],每个化疗周期行血常规、电解质、肝肾功能及骨骼 CT、MRI 等常规检查,评估不良事件;并于随访期间每 3 个月行上述常规检查,观察两组不良反应发生情况。

1.3.3 随访分析 待患者出院后通过电话或门诊复查等方式随访 24 个月。前 6 个月每月随访 1 次,后每 3 个月进行 1 次随访,出现移植、PD 或死亡,即随访截止,观察两组患者 1 年、2 年累积复发率及总生存(overall survival,OS)、无进展生存(progression-free survival,PFS)。

1.4 统计学方法

计数资料用例数(%)表示,组间对比行 χ^2 检验,理论频数<5 取校正卡方值;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间对比行 t 检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

共有 86 例患者符合纳入和排除标准,按照随机数表法分为对照组和试验组各 43 例。两组患者年龄、性别、临床分型、国际分期系统(ISS)分期、Durie-Salmon(DS)分期等一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较/ $\bar{x}\pm s$ 或例数(%)

Table 1 Comparison of clinical characteristics between two groups/ $\bar{x}\pm s$ or case (%)

Indicator	Experimental group(<i>n</i> =43)	Control group (<i>n</i> =43)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
Age/yr.	55.28±6.56	55.48±6.62	0.202	0.840
Gender			0.195	0.659
Male	25 (58.14)	27 (62.79)		
Female	18 (41.86)	16 (37.21)		
Clinical classification			1.391	0.708
IgG	28 (65.12)	26 (60.47)		
IgA	8 (18.60)	7 (16.28)		
IgM	0 (0.00)	1 (2.33)		
κ light chain	4 (9.30)	5 (11.62)		
λ light chain	3 (6.98)	4 (9.30)		
ISS staging			0.296	0.863
Phase I	7 (16.28)	6 (13.95)		
Phase II	27 (62.79)	26 (60.47)		
Phase III	9 (20.93)	11 (25.58)		
DS stage			0.571	0.752
Phase II a	14 (32.56)	13 (30.23)		
Phase III a	20 (46.51)	18 (41.86)		
Phase III b	9 (20.93)	12 (27.91)		
Basic diseases			0.104	0.747
Yes	5 (11.63)	6 (13.95)		
No	38 (88.37)	37 (86.05)		
ECOG score			0.124	0.725
0-1	38 (88.37)	39 (90.70)		
2	5 (11.63)	4 (9.30)		

2.2 两组临床疗效比较

试验组 ORR、DCR 分别为 88.37%、95.35%,对照组 ORR、DCR 分别为 81.40%、90.70%,两组 ORR、DCR 比较差异均无统计学意义,见表 2。

2.3 两组不良反应发生率比较

由表 3 可见,试验组白细胞减少、血小板减少、中性粒细

胞减少发生率与对照组比较差异无统计学意义,试验组Ⅲ~Ⅳ级周围神经病、带状疱疹、乏力、腹胀发生率低于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组随访结果分析

结果见图 1~图 3。所有患者均获得有效随访,中位随访时间为 13(2~24)个月。试验组 43 例患者中 2 例失访,患者 1 年及 2 年 OS 率分别为 80.49%(33/41)、68.29%(28/

41),1 年及 2 年 PFS 率分别为 75.61%(31/41)、60.98%(25/41),1 年及 2 年累积复发率分别为 21.95%(9/41)和 36.59%(15/41)。对照组 43 例患者中 3 例失访,患者 1 年及 2 年 OS 率分别为 80.00%(32/40)、65.00%(26/40),1 年及 2 年 PFS 率分别为 72.50%(29/40)、57.50%(23/40),1 年及 2 年累积复发率分别为 27.50%(11/40)和 40.00%(16/40)。两组患者 1 年及 2 年 OS 率、PFS 率、累积复发率

表 2 两组患者临床疗效比较/例数(%)
Table 2 Comparison of clinical characteristics between two groups/case (%)

Group	n	CR	VGPR	PR	SD	PD	ORR	DCR
Experimental	43	6 (13.95)	14 (32.56)	18 (41.86)	3 (6.98)	2 (4.65)	38 (88.37)	41 (95.35)
Control	43	5 (11.63)	13 (30.23)	17 (39.54)	4 (9.30)	4 (9.30)	35 (81.40)	39 (90.70)

表 3 两组不良反应发生率比较/例数(%)
Table 3 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between two groups/case (%)

Group	n	Leukopenia	Grade III-IV peripheral neuropathy	Lrombocy-topenia	Neutropenia	Shingles	Abdominal distension	Weak
Experimental	43	6 (13.95)	1 (2.33)	2 (4.65)	1 (2.33)	2 (4.65)	1 (2.33)	6 (13.95)
Control	43	10 (23.26)	7 (16.28)	4 (9.30)	3 (6.98)	12 (27.91)	8 (18.60)	15 (34.88)
χ^2		1.229	4.962	0.179	0.262	8.532	4.467	4.290
P		0.268	0.026	0.672	0.609	0.003	0.035	0.038

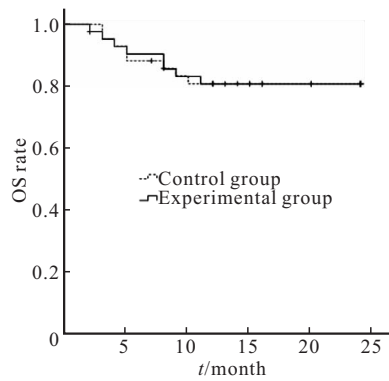


图 1 两组 OS 率比较
Fig 1 Comparison of OS rates between two groups

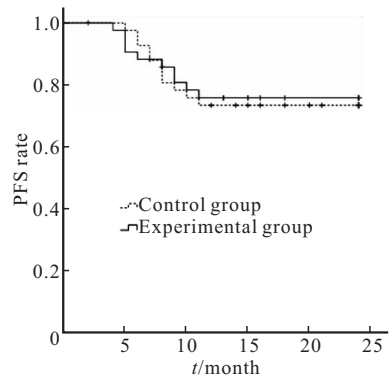


图 2 两组 PFS 率比较
Fig 2 Comparison of PFS rates between two groups

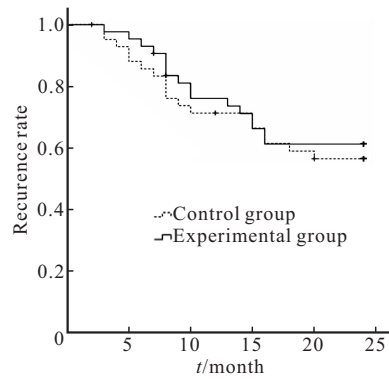


图 3 两组累积复发率比较
Fig 3 Comparison of cumulative recurrence rates between two groups
比较差异均无统计学意义。

3 讨论

目前临床已证实硼替佐米为基础的联合治疗方案治疗多发性骨髓瘤较常规化疗其疗效与生存期更为显著,目前硼替佐米已成为了一种新的多发性骨髓瘤靶向治疗药物。硼替佐米为一种可逆性蛋白酶体抑制剂,经多个通路实现抗肿瘤效果,其核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)通路尤为重要,于肿瘤细胞增殖、凋亡、代谢、侵袭等过程中发挥重要作用。有研究发现,多发性骨髓瘤细胞系中存在 NF- κ B 持续活化现象,硼替佐米能有效促使 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B)降解受抑,致使 NF- κ B 无法发挥效应^[8]。另有报道称硼替佐米能有效减弱 NF- κ B,刺激白细胞介素(interleukin, IL)-6 作用,干扰骨髓微环境,实现抗肿瘤作用^[9]。另外,硼替佐米能促使 JUK 家族活性下降,抑制

BCL-2 家族聚集,诱导细胞凋亡。王莹等^[10]研究发现硼替佐米可同时增强其他化疗药物抗肿瘤疗效,可能是其能促使 NF- κ B、P-glycoprotein 功能受抑,从而逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐受性,诱导其他抗肿瘤药物促细胞凋亡作用加速,但其无法完全克服肿瘤细胞对化疗药物的抵抗,需与其他抗肿瘤药物联合使用,方能发挥更显著的效果。

本研究结果显示,试验组 ORR、DCR 与对照组比较差异无统计学意义,证实硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤近期疗效相似,这与杜朝阳等^[11]研究结论相似,这可能与该方案效应机制密切相关。另有研究指出大剂量硼替佐米(1.6 mg/m²,第 1、8、15、22 天给药)治疗多发性骨髓瘤 ORR 达 85.3%,而减低剂量(1.0~1.3 mg/m²,第 1、4、8、11 天给药)ORR 仅 69.9%,这与本研究结果有偏差,可能与本研究样本量偏小有关,故减低剂量硼替佐米的疗效尚需进一步验证^[12]。分析其具体原因,硼替佐米能有效诱导内质网应激,刺激其未折叠蛋白反应,诱导 MM 细胞凋亡,并促使 DNA 损伤修复受抑,提高 MM 细胞对阿霉素的敏感性。基于硼替佐米特有死亡诱导机制及其与阿霉素间强力协同效应,故硼替佐米与地塞米松、沙利度胺等组成的传统化疗方案无交叉耐药性,抗多发性骨髓瘤效应确切。而硼替佐米临床应用剂量及给药频率的限制因素主要为神经毒性,其能抑制 26S 蛋白酶,刺激蛋白调节,促使泛素化蛋白降解受阻。有关研究证实,静脉注射硼替佐米能诱导背根节神经元胞质中大量泛素化蛋白聚集体堆积,表明周围神经病的出现可能与背根节神经元胞体变性、神经轴索变性、炎性损伤密切相关^[13]。目前,周围神经病相关发生机制研究未在人体实验中证实,故多发性骨髓瘤目前临床防治措施并非发病机制干预,而主要以药物剂量、给药频率的调整为主。

本研究发现,两组患者白细胞减少、血小板减少、中性粒细胞减少发生率无明显差异,但试验组 III~IV 级周围神经病、带状疱疹、乏力、腹胀发生率明显低于对照组,证实患者对减低剂量硼替佐米治疗(第 1、4、8、11 天给药)具有更好的耐受性,能有效减少不良反应发生率。有报道称以减低剂量硼替佐米(第 1、4、8、11 天给药)为主的方案在治疗多发性骨髓瘤过程中具有较好的安全性与耐受性,虽出现一些不良反应(如带状疱疹、腹胀等),但相应较为轻微,持续时间较短,通过延长化疗间歇期或对症处理后能有效减轻^[14],这与本研究结论吻合。另有研究表明减低剂量硼替佐米同地塞米松等药物联合具有协同作用,能有效逆转多发性骨髓瘤对地塞米松、阿霉素、马法兰等的耐药,证实减低剂量硼替佐米常规给药频率治疗患者耐受性更高^[15]。相较于减低剂量,大剂量硼替佐米可能存在剂量累计毒性,但主要不良事件多具有可逆行,并未引起致命性副作用;而硼替佐米最适剂量仍有待探索。最初明确硼替佐米标准剂量的临床研究中,应试者多属欧美人群,考虑到种族遗传体质差异可能影响硼替佐米耐受性,故推测减低剂量硼替佐米治疗方案较标准剂量方案更适用亚裔患者。

此外,本研究结果显示,两组随访 1 年及 2 年 OS 率、PFS 率、复发率无明显差异,表明硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤远期疗效相似。司霞^[16]等研究发现减低剂量硼替佐米(常规给药频率)治疗多发性骨髓瘤与大剂量组远期疗效相似,与本研究结论相符。

本研究尚存不足之处:选取样本量有限,可能存在抽样

误差;安全性评价存在主观性,不良事件分级主观性相对较强,采取的疗效评价标准中未涵盖微小缓解,故对硼替佐米的无效性评价可能存在一定偏差,尚需进一步研究。

综上,硼替佐米不同给药频率治疗多发性骨髓瘤疗效相似,但患者对减低剂量硼替佐米治疗(第 1、4、8、11 天给药)具有更好的耐受性,能有效降低不良反应发生率,值得临床积极推广。

参 考 文 献

- [1] WANG YZ, WU QJ, ZHU J, *et al.* Fish consumption and risk of myeloma: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(9): 1307-1314.
- [2] 韦慧萍, 兰 访, 朱 璇, 等. 相关实验室检查指标与多发性骨髓瘤合并肾损害的关系研究. *广西医科大学学报*, 2016, 33(6): 996-999.
- [3] 庄 韵, 金志超, 季 鸥, 等. 皮下硼替佐米治疗多发性骨髓瘤疗效和安全性的系统评价和 Meta 分析. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(9): 841-844.
- [4] PÉREZ R, DURÁN MS, MAYANS J, *et al.* Clinical features and survival of 338 multiple myeloma patients treated with hematopoietic stem cell transplantation or conventional chemotherapy. *Eur J Haematol*, 2016, 96(4): 417-424.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会, 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011 年修订). *中华内科杂志*, 2011, 50(10): 892-896.
- [6] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 232-235.
- [7] QUINTEN C, MARINGWA J, GOTAY CC, *et al.* Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cance Inst*, 2011, 103(24): 1851-1858.
- [8] 庄 韵, 金志超, 季 鸥, 等. 皮下硼替佐米治疗多发性骨髓瘤疗效和安全性的系统评价和 Meta 分析. *中国临床药理学杂志*, 2017, 33(9): 841-844.
- [9] 田 颖, 李利红, 杨光忠, 等. 小浆碱联合硼替佐米对多发性骨髓瘤细胞株 U266 细胞作用机制的体外研究. *中华血液学杂志*, 2016, 37(11): 976-981.
- [10] 王 莹, 梁 勇, 张彦明, 等. 硼替佐米对小鼠骨髓树突状细胞的免疫调节作用及其机制探讨. *山东医药*, 2015, 55(9): 27-29.
- [11] 杜朝阳, 杨如玉, 李 超, 等. 减低剂量及标准剂量硼替佐米联合疗法对不同多发性骨髓瘤的近期疗效对比. *中国医师进修杂志*, 2014, 37(7): 43-45.
- [12] MATEOS MV, RICHARDSON PG, DIMOPOULOS MA, *et al.* Effect of cumulative bortezomib dose on survival in multiple myeloma patients receiving bortezomib-melphalan-prednisone in the phase III VISTA study. *Am J Hematol*, 2015, 90(4): 314-319.
- [13] 张媛媛. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤耐药机制的研究进展. *国际输血及血液学杂志*, 2015, 38(6): 505-508.
- [14] 张颖颖, 夏瑞祥. 减低与标准剂量硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效对比分析. *安徽医药*, 2015, 19(5): 966-968.
- [15] MOREAU P, FACON T, TOUZEAU C, *et al.* Quisinosat, bortezomib, and dexamethasone combination therapy for relapsed multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(7): 1546-1559.
- [16] 司 霞, 宋荣景, 陈 月, 等. 硼替佐米在不同剂量下治疗多发性骨髓瘤的 Meta 分析. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(7): 660-662.

(2019-01-08 收稿, 2019-04-30 修回)

编辑 余 琳