

皮下注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性分析*

秦 慧, 汪延生, 丁士华, 吴 凡, 王芝涛, 王强生

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)

【摘要】 目的 比较硼替佐米皮下和静脉给药治疗多发性骨髓瘤(MM)患者的疗效和安全性。方法 回顾性分析 26 例接受 BDT(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案治疗的 MM 患者。12 例接受硼替佐米皮下注射(皮下组), 14 例接受硼替佐米快速静脉注射(静脉组)。比较两组患者的临床疗效及毒副反应。结果 两组患者临床特征一致。皮下组和静脉组分别获得 75.00% 和 71.43% 的总有效率, 其中非常好的部分缓解+完全缓解(VGPR+CR)率分别为 50.00% 和 47.14%, CR 率分别为 16.67% 和 28.57%, 两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组给药方式起效时间相当, 均在第 1 疗程半数达部分缓解(PR), 第 4 疗程半数达 CR($P>0.05$)。安全性比较: 皮下组周围神经病变发生率低于静脉组[16.67%(2/12) vs. 64.29%(9/14), $P=0.021$], 其中静脉组中 ≥ 3 级周围神经病变占 7.14%(1/14); 相较静脉组(0%), 皮下组皮疹发生率高达 66.67%(8/12), 但局限、短暂、无需处理; 其余血液与非血液毒副反应的发生在两组间比较差异无统计学意义。结论 硼替佐米皮下给药的疗效与传统静脉给药的疗效相当, 皮疹发生率增加但症状轻, 周围神经病变发生率减少, 安全性更好。

【关键词】 多发性骨髓瘤 硼替佐米 皮下给药 毒副反应 周围神经病变

Safety and Efficacy of Subcutaneous Administration of Bortezomib in the Treatment of Multiple Myeloma QIN Hui, WANG Yan-sheng, DING Shi-hua, WU Fan, WANG Zhi-tao, WANG Qiang-sheng. Department of Hematology, Second Hospital Anhui Medical University, Hefei 230601, China

【Abstract】 Objective To analyze the efficacy and safety of subcutaneous administration of bortezomib in the treatment of multiple myeloma(MM) patients. **Methods** A total of 26 MM patients were enrolled in this study and treated with BDT (bortezomib-dexamethasone-thalidomide). In the 26 MM patients, 12 patients received subcutaneous administration of Bortezomib while 14 patients received conventional intravenous administration. The outcomes and adverse effects of two groups were retrospectively evaluated and compared. **Results** Overall response (OR) rates in the two groups were 75.00% and 71.43% respectively, in which complete remission (CR) plus very good complete remission (VGPR) rates were 50.00% and 47.14%, while CR rates were 16.67% and 28.57%. There were no statistically significant difference ($P>0.05$). Time to achieve effectiveness in two groups was similar ($P>0.05$). More than half patients in both groups achieved partial remission after the first treatment course and CR after the fourth course. Compared to the intravenous group, peripheral neuropathy rates remained significantly lower in subcutaneous group (16.67% vs. 64.29%, $P=0.021$). The intravenous group had 7.14% grade 3 or worse, peripheral neuropathy but none found in the subcutaneous group. Rash occurred only in subcutaneous group (66.67%), but it was local, mild and transitional. No significant differences of other adverse events between the two groups were observed. **Conclusion** Subcutaneous administration of bortezomib offers similar efficacy to standard intravenous administration in the treatment of multiple myeloma, with an improved safety for lower rate of peripheral neuropathy.

【Key words】 Multiple myeloma Bortezomib Subcutaneous administration Adverse reaction
Peripheral neuropathy

硼替佐米治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)获得了良好的临床治疗疗效^[1], 开启了 MM 治疗的新里程。但良好疗效的发挥受限于药物的毒性反应, 研究者在不断试验以求找到更加安全、有效的用药方式, 其皮下给药, 被认为有助于改善硼替佐米静脉用药安全^[2]。本研究回顾性分析采用皮下给药方式注射硼替佐米的 MM 患者的治疗状

况, 与传统静脉给药相比, 对其疗效和安全性进行比较评价, 为进一步优化 MM 治疗方案提供依据。

1 对象和方法

1.1 研究对象

纳入 2008 年 10 月至 2013 年 11 月入住安徽医科大学第二附属医院血液科, 接受硼替佐米为主的联合诱导化疗方案治疗的 MM 患者共 26 例, 其中 14 例接受静脉给药(静脉

* 安徽省教育厅自然科学基金(No. KJ2009A78)资助

组),12 例接受皮下给药(皮下组)。诊断及分期标准参照第 4 版《造血与淋巴组织肿瘤 WHO 分类》^[3]。

1.2 治疗方法

26 例 MM 患者均接受 BDT(硼替佐米+地塞米松+沙利度胺)方案。基本方案:硼替佐米 1.0~1.3 mg/(m²·d),d1、d4、d8、d11;地塞米松 20~40 mg/d,d1~4;沙利度胺 100 mg/d,每晚睡前服用;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情减量 20 mg/d。

给药方式:静脉组采用生理盐水 3.5 mL 溶解稀释 1 支 3.5 mg 的硼替佐米,形成终浓度为 1 mg/mL 的药液,外周静脉快速推注。皮下组采用生理盐水 1.4 mL 溶解稀释 1 支 3.5 mg 的硼替佐米,形成终浓度为 2.5 mg/mL 的药液,在双侧腹部、大腿外侧 4 个部位作轮替注射^[2]。上述治疗方式获医学伦理学批准且征得每位患者知情同意后采用。治疗前后定期进行骨髓细胞形态学检查,染色体核型、血常规和肝肾功能、电解质、血清免疫球蛋白及血、尿轻链定量、免疫固定电泳、24 h 轻链定量、β2 微球蛋白(β2-microglobulin,β2-MG)、C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)检查、骨骼 X 线及放射性核素扫描测定。

1.3 疗效判断及观察指标

所有患者均随访至 2013 年 11 月 31 日,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(International Myeloma Work Group,IMWG)及欧洲血液和骨髓移植协会(European Society for Blood and Marrow Transplantation,EBMT)的疗效标准^[4],分为严格意义的 CR(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、轻微反应(MR)、无变化(NC)和疾病进展(PD)。主要观察指标包括总有效(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^[5]。

1.5 统计学方法

应用 Fisher 确切概率法或卡方检验进行组间比较。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

26 例接受 BTD 方案治疗的 MM 患者中,男 13 例,女 13 例。中位年龄 65(41~83)岁。初发 MM 患者 19 例,复发或难治(refractory or recurrent multiple myeloma,RRMM)7 例。皮下组和静脉组在性别、年龄、分期分组、分型、合并症等临床病理特征上差异无统计学意义,见表 1。

2.2 不同给药方式的疗效比较

从表 2 可知,至随访结束,硼替佐米皮下注射组的 CR

率、VGPR 率、PR 率、OR 率与静脉组相比,差异无统计学意义($P>0.05$),显示皮下注射组的疗效与传统静脉注射组的疗效相当。

表 1 两组 MM 患者临床基线特征
Table 1 Clinical baseline in two groups of MM patients

	Subcutaneous group (n=12)	Intravenous group (n=14)
Male/female (case)	6/6	7/7
Age [yr., median (range)]	61.5(45-83)	64(41-74)
Type (case)		
IgG	4	6
IgA	3	3
IgD	1	1
Light chain (κ/λ)	3	3
Non-secretory type	0	1
Plasma cell leukemia	1	0
ISS staging(I / II / III, case)	0/6/6	5/4/5
Renal function [#] (A/B, case)	6/6	9/5
Primary/relapse (case)	8/4	11/3
Completed courses (case)		
≥2 courses	10	9
≥4 courses	4	6
Complication (DM/HP, case)	2/1	3/2

: Creatinine<176.8 μmol/L (A) or ≥176.8 μmol/L (B).
DM;diabetes; HP;hypertension

表 2 两组患者硼替佐米疗效比较[例数(%)]
Table 2 Efficacy related to bortezomib treatment in two groups [case (%)]

Group	n	CR	VGPR	PR	OR
Subcutaneous	12	2 (16.67)	4 (33.33)	3 (25.00)	9 (75.00)
Intravenous	14	4 (28.57)	4 (28.57)	2 (14.29)	10 (71.43)
P		0.652	1.000	0.635	1.000

CR: Complete remission; VGPR: Very good complete remission; PR: Partial remission; OR: Overall remission

2.3 不同给药方式的起效时间比较

接受硼替佐米治疗疗程数不同,患者疗效呈现不同,随着疗程数的累积,疗效也呈现向更深层次缓解。如表 3 显示第 1 疗程后皮下组与静脉组都呈现超半数病例达 PR 及以上(66.67% vs. 64.29%, $P=1.000$)。第 2 个疗程后,两组尚无 CR 病例出现,但 VGPR 率与 PR 率基本一致($P=1.000$)。3 个疗程后,皮下组出现 1 例 CR 病例,静脉组无 CR 病例,深层次的缓解率 CR+VGPR 两组分别为 71.49% 和 75%,OR 率则为 85.71% 和 100%,两组间数据无统计学差异($P=1.000$, $P=0.748$)。4 个疗程结束,皮下组与静脉组的 CR 率分别为 50.00% 与 66.67%,CR+VGPR 率则分别为 75% 和 83.34%,两组相当($P=1.000$)。两组达到半数 OR 效应的时间无差异,都在第 1 疗程后。达到半数 CR 效应的时间相同,均在第 4 疗程后。

2.4 毒副反应

26 例接受 BTD 方案治疗的患者均未因毒副反应死亡或治疗中断。血液学毒副反应以血小板减少最为突出,皮下组与静脉组发生率分别为 16.67% 与 50.00%,差异无统计

表 3 两组患者不同硼替佐米疗程的疗效反应〔例数(%)〕

Table 3 Response to courses of bortezomib treatment in two groups [case (%)]

	Subcutaneous group				Intravenous group			
	<i>n</i>	CR	VGPR	PR	<i>n</i>	CR	VGPR	PR
After 4 courses	4	2 (50.00)	1 (25.00)	1 (25.00)	6	4 (66.67)	1 (16.67)	1 (16.67)
After 3 courses	7	1 (14.29)	4 (57.14)	1 (14.29)	8	—	6 (75.00)	2 (25.00)
After 2 courses	10	—	3 (30.00)	3 (30.00)	9	—	3 (33.33)	5 (55.55)
After 1 course	12	—	2 (16.67)	6 (50.00)	14	—	2 (14.29)	7 (50.00)

CR, VGPR, PR denote as same as table 2

学意义($P=0.110$),但 3 级以上血小板减少甚或需要输注血小板支持的多见于静脉注射组。非血液学毒副反应中神经系统损害发生率高,表现为意识障碍和周围神经病变(PNP),可为嗜睡、谵妄、癫痫和四肢末端麻木、酸胀、针刺样痛觉过敏等症状。PNP 发生突出见于静脉组,发生率为 64.29%,其中 1 例出现 4 级 PNP 损害,呈现手足的麻木、疼痛及Ⅲ级肌力下降,影响睡眠和行走,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。皮下注射组无意识情绪障碍,PNP 少且轻(16.67%),给予 B 族维生素及补钙静脉注射后症状可缓解,两组的 PNP 发生率比较差异有统计学意义($P=0.021$)。皮疹发生全部见于皮下组(66.67%),但无需治疗,在 5 d 左右消退。其余不良反应有肾功能不全、感染、水肿及胃肠道症状,组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生率比较〔例数(%)〕

Table 4 Comparison of incident of adverse reactions in two groups [case (%)]

Adverse reaction	Subcutaneous group (<i>n</i> =12)		Intravenous group (<i>n</i> =14)		<i>P</i>
	All grades	≥3 grades	All grades	≥3 grades	
Thrombocytopenia	2 (16.67)	0	7 (50.00)	2 (14.29)	0.110
Weak	0	0	2 (14.29)	0	
Gastrointestinal symptoms					
Diarrhea	1 (8.33)	1 (8.33)	1 (7.14)	1 (7.14)	1.000
Constipation	1 (8.33)	0	5 (35.71)	0	0.170
Nausea or vomit	2 (16.67)	0	1 (7.14)	0	0.580
Loss of appetite	2 (16.67)	0	1 (7.14)	0	0.580
Conscious disturbance	0	0	2 (14.29)	0	
PNP	2 (16.67)	0	9 (64.29)	1 (7.14)	0.021
Edema	4 (33.33)	0	3 (21.43)	0	0.665
Renal dysfunction	1 (8.33)	0	1 (7.14)	1 (7.14)	1.000
Infection	5 (41.67)	2 (16.67)	6 (42.86)	1 (7.14)	1.000
Rash	8 (66.67)	0	0	0	

PNP: Peripheral neuropathy

3 讨论

蛋白酶体抑制剂硼替佐米具有极强的抗骨髓瘤活性,无论对初发 MM 还是 RRMM 患者,它都呈现出较传统化疗更好的治疗疗效^[6,7],本组研究显示出 BTD 方案治疗 MM 总有效率超过 70%,其中 CR+VGPR 率接近 50%,远高于常规长春新碱+阿霉素+地塞米松(vincristine, adriamycin, dexamethasone, VAD)和 马 法 兰 + 强 的 松(melphalan, prednisone, MP)方案^[8]。但硼替佐米的高效性受限于其毒性反应,尤其是 PNP 的发生。因此如何规避不良反应,充分发挥药物治疗的高效性是研究者们关注的热点。

目前针对优化 MM 治疗方案,提高硼替佐米有效、低毒的临床疗效主要呈现三个方面研究报道:①降低给药频次;②改变给药注射方式;③协同用药。APEX 研究和 VISTA 研究显示改变给药频率,将硼替佐米由 1 周 2 次降为 1 周 1 次给药,能降低毒副反应但不影响疗效^[9,10]。在此基础上,提高单次给药剂量仍显示较低的毒副反应^[11]。而另一控

制、减少药物毒副反应的措施是将硼替佐米由常规静脉快速注射改为皮下注射。大型、随机临床试验证实皮下注射组及静脉注射组间的疗效无差异,但严重的药物毒性反应——周围神经病变在皮下组明显减少^[2,12]。基于此结果,美国 FDA 于 2 年前批准硼替佐米的皮下注射用于 MM 的适应症。国内此类研究正在进行中。

本研究尝试采用皮下注射治疗 MM,对比静脉组,观察其疗效及毒副反应。结果显示在不同疗程阶段,皮下组的 OR 率与静脉组相当,深层次的缓解率(CR+VGPR)在皮下组及静脉组差异无统计学意义,表现为疗效相当。同时,因为硼替佐米的治疗较传统药物的起效快速性,本研究考虑采用皮下注射后药物吸收会慢,可能会导致疗效的滞后出现,因此对给药方式的起效时间进行了比较。结果显示第 1 个疗程后,两组的 PR 率都达半数。随着疗程数的累积,疗效也呈现向更深层次缓解。2、3 个疗程后 CR+VGPR 率递增;4 个疗程结束,CR 率在皮下组与静脉组均超过半数。显示采用皮下注射方式不会影响硼替佐米快速疗效的发挥。

Moreau 的 IFM 组从药代动力学及药效动力学角度证实,皮下给药和静脉给药都能获周围组织的广泛药物分布,皮下给药和静脉给药全身暴露的药物终浓度是一致的。虽然较静脉组,皮下组药物吸收较慢,到达最大血浆药物浓度时间较长,其平均最大血浆药物浓度偏低,但其曲线下面积值相当,20S 蛋白酶抑制率是相等的^[13]。由此很好地诠释了皮下注射方式的疗效不差于静脉注射的药理原理。

毒副反应是使用硼替佐米过程中另一个需要关注的问题。纳入 600 多例 MM 的 APEX 研究描述了硼替佐米的毒性作用:腹泻(57%)、恶心(57%)、疲乏(42%)、便秘(42%)、神经病变(36%)、呕吐(35%)、厌食(35%)、血小板减少(35%),3~4 级血小板减少和胃肠症状(分别约 25%和 20%)^[11]。其中 PNP 为突出的毒副反应,是造成硼替佐米中断治疗的主要原因。而采取皮下注射硼替佐米治疗 MM,可改善毒副反应。法国多中心 222 名 MM 研究显示皮下组 3~4 级毒副反应发生率较静脉组低(57% vs. 70%),PNP 发生率两组分别为 38%和 53%,其中 3 级及以上损害分别为 6%和 16%^[2]。本研究中静脉组发生的毒副反应前 5 位的依次为 PNP (64.29%)〔其中 ≥ 3 级损害(7.14%)〕、血小板减少(50.00%)〔 ≥ 3 级损害(14.29%)〕、感染(42.86%)、便秘(35.71%)、水肿或积液(21.43%);而皮下组则为皮疹(66.67%)、感染(41.67%)、水肿,积液(33.33%)、PNP (16.67%)〔 ≥ 3 级损害(0%)〕、血小板减少(16.67%)。其中在静脉组高发的周围神经病变、血小板减少在皮下组中不多见,且表现轻微。相反皮下组中皮疹多见,但局限于注射局部、不需要治疗,可在 5 d 左右消失。本研究显示皮下组的毒副反应的严重性较静脉组低,安全性更好。

综上可看出:硼替佐米皮下给药方式治疗 MM 的疗效与静脉方式相当,但安全性更高。相较于静脉给药,皮下给药方式简单、方便,适用于门诊或家庭病人,有利于减少住院时间及降低治疗费用,且有助于静脉条件不佳的 MM 患者接受治疗。因此,有理由相信硼替佐米的皮下实施是 MM 治疗措施的进一步优化,值得深入探讨及今后推广。

参 考 文 献

- Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med*, 2003; 26;348(26):2609-2617.
- Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*, 2011;12(5): 431-440.
- Steven HS, Elisa C, Nancy LH, *et al.* WHO Classification of tumors of haemotopoietic and lymphomoid tissues, 4th edition , international agency for research on cancer. Lyon:International Agency for Research on Cancer,2008;200-209.
- Dufie BG, Harousseau JL, Mignel JS, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; 20(9):1467-1473.
- National cancer institute. common terminology criteria for adverse events v. 3.0 and v. 4.0 (CTCAE)[OL]. Available at: http://ctep.cancer.gov/protocol_Development/electronic_applications/etc.htm. Accessed June 14, 2011.
- Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, *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. *Br J Haematol*, 2009;146(6):619-626.
- Pantani L, Zamagni E, Zannetti BA, *et al.* Bortezomib and dexamethasone as salvage therapy in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: analysis of long-term clinical outcomes. *Ann Hematol*, 2014;93(1):123-128.
- Chou T, Tobinai K, Uike N, *et al.* Melphalan-prednisolone and vincristine doxorubicin dexamethasone chemotherapy followed by prednisolone/interferon maintenance therapy for multiple myeloma; Japan Clinical Oncology Group Study, JCOG0112. *Jpn J Clin Oncol*, 2011;41(4):586-589.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2005;352(24):2487-2498.
- San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2008;359(9): 906-917.
- Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, *et al.* Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010;11(10): 934-941.
- Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, *et al.* Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica*, 2012;97(12):1925-1928.
- Moreau P, Coiteux V, Hulin C, *et al.* Prospective comparison of subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with multiple myeloma. *Haematologica*, 2008;93(12):1908-1911.

(2013-10-22 收稿, 2014-02-19 修回)

编辑 汤 洁