

[ 文章编号 ] 1007-385X( 2008 )02-0182-03

· 短篇论著 ·

## 硼替佐米治疗恶性浆细胞病的临床观察

### Clinical efficacy and adverse events of bortezomib in treatment of 10 patients with malignant plasma cell neoplasm

陈 宇, 陈波斌, 陈 彤, 谢彦晖, 许小平\* ( 复旦大学 附属华山医院 血液科, 上海 200040 )

**[ 摘 要 ]** 目的: 观察硼替佐米( bortezomib )治疗恶性浆细胞病的临床疗效和不良反应。方法: 2007 年 2 - 10 月复旦大学附属华山医院血液科收治的 10 例恶性浆细胞病患者, 接受 VD 方案( 硼替佐米 1.1 ~ 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天; 地塞米松 30 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 第 8 ~ 11 天 )、VDT 方案( VD 方案加沙利度胺 100 ~ 150 mg/d, 第 1 ~ 28 天 )或 PVADT 方案( 硼替佐米 1.1 ~ 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天; 地塞米松 30 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 第 8 ~ 11 天; 长春地辛 1 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 脂质体多柔比星 20 mg, 第 1、3 天; 沙利度胺 100 mg/d, 第 1 ~ 28 天 )化疗, 4 周为 1 疗程。结果: 10 例患者均在第 1 疗程后显示治疗反应, 1 例获得非常好的部分缓解( very good partial remission, VGPR ), 9 例获得部分缓解( partial remission, PR ), 总有效率为 100%; 坚持治疗的 9 例患者, 现 2 例处于完全缓解( complete remission, CR ), 1 例 VGPR, 6 例 PR, 总有效率为 100%。不良反应主要包括末梢神经炎、血小板减少、胃肠道反应、乏力以及潜在的免疫抑制作用。结论: 硼替佐米对于恶性浆细胞病有显著疗效; 存在一些不良反应, 但患者耐受良好。

**[ 关键词 ]** 硼替佐米; 浆细胞病; 治疗效果; 不良反应**[ 中图分类号 ]** R733.3; R730.54 **[ 文献标志码 ]** A

硼替佐米( bortezomib )是第一个用于临床的蛋白酶体抑制剂<sup>[1]</sup>, 在多发性骨髓瘤( multiple myeloma, MM )等恶性肿瘤的临床治疗中业已显出很好疗效。该药上市时间尚短, 且临床资料多来自国外, 因此有必要积累该药在中国患者中的疗效和不良反应的临床经验。本研究总结了 10 例接受硼替佐米治疗的恶性浆细胞病的临床资料, 探讨硼替佐米的疗效和不良反应。

## 1 材料与方法

### 1.1 试验对象

复旦大学附属华山医院血液科自 2007 年 2 - 10 月共有 10 例恶性浆细胞病患者接受硼替佐米治疗, 所有 10 例患者均经骨穿、血清( 尿 )免疫球蛋白、血清( 尿 )免疫固定电泳、影像学和核素等方法确诊为恶性浆细胞病, 中位年龄 57( 50 ~ 74 )岁, 男 5 例、女 5 例。10 例患者中, 原发性浆细胞白血病( plasma cell leukemia, PCL )1 例, MM 9 例( 包括难治性 MM 5 例、初治 MM 4 例 )。MM 中, IgG 型 6 例, IgA 型 2 例, 轻链型 1 例; 按 Durie-Salmon 分期标准: IIIA 期 8 例、IIA 期 1 例。所有患者发病到接受硼替佐米治疗的中位时间为 7( 2 ~ 26 )个月。5 例难治性 MM 患者, 既往接受化疗中位疗程数为 6( 2 ~ 11 )个, 接受方案包括 VAD( 长春地辛 + 多柔比星 + 地塞米松 )、VACD( 长春地辛 + 多柔比星 + 环磷酰胺 + 地塞米松 )和 MP( 美法仑 + 泼尼松 ), 其中 4 例接受过沙利度胺治疗; 1 例原发性 PCL 患者用

VACD 方案加沙利度胺治疗 2 疗程无效后改用硼替佐米治疗。

### 1.2 治疗方案

1 例原发性 PCL、5 例难治性 MM 以及 2 例初治 MM, 采用 VD 或 VDT 方案, 4 周为 1 疗程。VD 方案为硼替佐米 1.1 ~ 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天; 地塞米松 30 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 第 8 ~ 11 天。VDT 方案为 VD 方案基础上加用沙利度胺 100 ~ 150 mg/d, 第 1 ~ 28 天。另 2 例初治 MM, 采用 PVADT 方案( 硼替佐米 1.1 ~ 1.3 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天; 长春地辛 1 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 脂质体多柔比星 20 mg, 第 1、3 天; 地塞米松 30 mg/d, 第 1 ~ 4 天, 第 8 ~ 11 天; 沙利度胺 100 ~ 150 mg/d, 第 1 ~ 28 天 ), 4 周为 1 疗程。

### 1.3 疗效和不良反应标准

疗效标准参照国际骨髓瘤工作组( the International Myeloma Working Group, IMWG )2006 年制定的疗效标准<sup>[2]</sup>, 疗效分为完全缓解( complete remission, CR )、非常好的部分缓解( very good partial remission, VGPR )、部分缓解( partial remission, PR )、疾病稳定( stable disease, SD )、疾病进展( progressive disease, PD )。不良反应标准参照美国国立癌症研究所发布的常见不良反应标准 3.0 版( Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 )。

**[ 作者简介 ]** 陈 宇( 1972- ), 男, 河南省罗山市人, 主治医师、博士, 主要从事血液肿瘤诊治的研究

\* Corresponding author E-mail: xpxu111@163.com

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

所有患者均在首次硼替佐米治疗疗程结束时显示出治疗反应,1例达到 VGPR,9例达到 PR。10例患者中,9例坚持硼替佐米治疗,2例达到 CR(分别

在第2和第3疗程后达到 CR),1例在第3疗程后达到 VGPR,6例稳定在 PR;1例患者因经济原因仅接受1疗程硼替佐米治疗,维持 PR 状态4个月后 MM 病情进展。截至随访结束,坚持治疗的9例患者均无肿瘤进展或反复(表1)。

表1 10例恶性浆细胞病患者的临床资料及治疗情况

患者	年龄(岁)	疾病诊断	治疗方案	硼替佐米剂量( $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ )	首疗程疗效	总疗程数	最大疗效	目前情况
1	74	MM(难治性, III A, IgG- $\kappa$ )	VDT	1.3	PR	1	PR	PD*
2	59	MM(难治性, III A, IgG- $\kappa$ )	VD	1.2~1.3	PR	3	PR	PR
3	55	MM(难治性, III A, IgG- $\kappa$ )	VDT	1.1	PR	4	VGPR	VGPR
4	50	MM(难治性, III A, $\kappa$ )	VDT	1.1	VGPR	3	CR	CR
5	56	MM(难治性, III A, IgA- $\kappa$ )	VDT	1.1	PR	1	PR	PR
6	70	MM(初治, II A, IgA- $\kappa$ )	PVADT	1.3	PR	4	PR	PR
7	55	MM(初治, II A, IgA- $\kappa$ )	VD	1.1	PR	4	PR	PR
8	52	MM(初治, III A, IgA- $\kappa$ )	VDT	1.1~1.3	PR	2	PR	PR
9	64	MM(初治, III A, IgG- $\kappa$ )	PVADT	1.1	PR	3	PR	PR
10	68	原发性 PCL(IgD- $\gamma$ )	VDT	1.1~1.3	PR	4	CR	CR

\*该患者在首疗程治疗后获得了 PR,后来拒绝进一步治疗,最终 MM 病情进展

### 2.2 不良反应

硼替佐米不良反应一般轻微,患者耐受性良好。血液学毒性主要表现为血小板减少,10例中有9例患者血小板较用药前有所降低,其中有2例 MM 患者出现 I 度血小板减少,停药后1周自然恢复正常;1例 PCL 患者出现 IV 度减少(该病例在治疗前因 PCL 进展血小板已经下降,病情缓解后硼替佐米巩固治疗期间未再发生血小板低于正常)。神经毒性较为多见,5例出现一过性、轻微手指麻木,自然缓解;1例表现为四肢神经性疼痛,较为剧烈,用止痛药物后疼痛减轻,停药后1周内消失。乏力、恶心和腹泻也可见到,但均不严重,无需特殊处理,停药后缓解。有1例患者用药后出现较为严重的面部和四肢水肿,并有少量胸水,无感染证据,经小剂量利尿剂处理后减轻,停药后水肿缓解,下一疗程中再次出现相似水肿症状,考虑与硼替佐米有关。有3例患者首疗程硼替佐米后出现带状疱疹,发生部位分别为左侧背部、右上肢和右下肢,经抗病毒治疗后控制;其中1例患者在硼替佐米第3疗程后出现真菌性肺炎,伊曲康唑治疗后痊愈。以上4例次感染均发生在外周血白血病计数和分类正常期间(表2)。

表2 10例恶性浆细胞病患者使用硼替佐米后的不良反应

患者	血小板减少	神经毒性	继发感染	腹泻	乏力	其他
1	I 度	I 度	无	I 度	II 度	恶心(I 度)
2	无	无	无	无	无	无
3	无	I 度	无	无	无	无
4	无	无	无	无	无	水肿(III 度)
5	无	无	无	无	无	无
6	I 度	I 度	无	无	I 度	恶心(I 度)
7	无	III 度	无	无	无	无
8	无	I 度	带状疱疹	无	I 度	无
9	无	无	带状疱疹	无	无	无
10	IV 度	I 度	带状疱疹, 真菌性肺炎	无	I 度	无

## 3 讨论

硼替佐米可以通过多种机制诱导恶性浆细胞凋亡<sup>[3-4]</sup>,进入临床后明显改善了 MM 的治疗效

果<sup>[5-6]</sup>,对于其他恶性浆细胞疾病如浆细胞白血病等也有良好的治疗潜力<sup>[3,7]</sup>。美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将其作为MM的二线治疗的I类推荐。

本研究的9例MM和1例原发性PCL患者,治疗总有效率100%,其中CR率20%、VGPR率10%、PR率70%,充分显示了硼替佐米对于恶性浆细胞病的良好疗效。同时,硼替佐米起效时间快,所有患者均在首疗程结束时达到PR或者VGPR标准,其中有6例MM患者在首疗程第2剂硼替佐米使用后、第3剂硼替佐米使用前检测M蛋白下降超过50%。

硼替佐米治疗复发/难治性MM的有效率和对患者生存时间的延长被多个临床试验和临床研究所证实。并且已有一些初步的临床研究结果显示硼替佐米一线治疗MM的益处<sup>[8-9]</sup>。NCCN已推荐将硼替佐米用于初治的MM(IIb类推荐)。本研究的4例初治MM中,1例CR、3例PR,显示了硼替佐米对初治MM疗效满意。根据“更高质量的缓解带来更好的生存情况”的理论<sup>[10]</sup>,硼替佐米对初治MM的良好缓解情况将有利于改善MM患者的总体生存。

硼替佐米的不良反应包括血小板减少、末梢神经炎、胃肠道反应和乏力等,但是通常不严重。本组患者中仅有1例发生与硼替佐米相关的较严重的神经痛。胸水、严重腹泻虽罕见,但可能影响治疗,须及时处理。本组患者中有3例使用硼替佐米后发生带状疱疹,还有1例患者发生真菌性肺炎,该4例次感染均发生在白细胞计数和分类正常的情况下。推测硼替佐米和对免疫细胞有抑制作用,从而导致病毒、真菌等病原微生物机会感染率增加。

硼替佐米对恶性浆细胞病的疗效肯定,不良反应较少、患者耐受良好。但是最佳用药方案(如最佳用药剂量及疗程、与化疗药物的最佳协同作用以及缓解后如何维持治疗等)尚需进一步研究。

## [参考文献]

- [1] Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers [J]. *Cancer Control*, 2003, 10(5): 361-369.
- [2] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1467-1473.
- [3] Esparís-Ogando A, Alegre A, Aguado B, et al. Bortezomib is an efficient agent in plasma cell leukemias [J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(4):665-667.
- [4] Ludwig H, Khayat D, Giaccone G, et al. Proteasome inhibition and its clinical prospects in the treatment of hematologic and solid malignancies [J]. *Cancer*, 2005, 104(9):1794-1807.
- [5] Richardson PG, 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.
- [6] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma: final time-to-event results from the SUMMIT trial [J]. *Cancer*, 2006, 106(6):1316-1319.
- [7] Musto P, Rossini F, Gay F, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia [J]. *Cancer*, 2007, 109(11): 2285-2290.
- [8] Mateos MV, Hernández JM, Hernández MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study [J]. *Blood*, 2006, 108(7):2165-2172.
- [9] Oakervee HE, 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.
- [10] Barlogie B, Zangari M, Bolejack V, et al. Superior 12-year survival after at least 4-year continuous remission with tandem transplantations for multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2006, 6(6): 469-474.

[收稿日期] 2007-11-30

[修回日期] 2008-02-12

[本文编辑] 郁晓路

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊已被俄罗斯《文摘杂志》(AJ)收录

2008年4月9日,本刊收到中国科学技术期刊编辑学会国际交流工作委员会通知,《中国肿瘤生物治疗杂志》被全俄罗斯科学技术研究所(VINITI《文摘杂志》AJ)收录。到目前为止,本刊已先后进入7个国际著名检索系统,它们是:美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EMBASE)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、美国《剑桥科学文摘》(CSA)、英国《国际农业与生物科学中心数据库》(CABI)、波兰《哥白尼索引》(IC)和美国《乌利希国际期刊指南》(Ulrich IPD)。本刊的国际影响和显示度正在不断提高。

(本刊编辑部)