

减低剂量硼替佐米联合地塞米松治疗多发性骨髓瘤疗效观察

徐敏,郭宗明,黄琨,曹静,张秋蓉,高峰,吴晓

(张家港市第一人民医院血液科,江苏 张家港 215600)

[摘要] 目的:探讨减低硼替佐米剂量治疗多发性骨髓瘤(MM)对疗效的影响。方法:硼替佐米 1.0 mg/m² 方案治疗 MM 患者 17 例,为观察组;硼替佐米 1.3 mg/m² 方案治疗 MM 患者 16 例,为对照组。结果:①治疗 2 个疗程后,观察组、对照组有效率分别为 70.59% 和 68.75%,两组无显著差异($P > 0.05$);治疗 4 个疗程后,两组相比,有效率和完全缓解(CR)率也无显著性差异($P > 0.05$);②观察组坚持治疗 4 个疗程的依从性为 82.35%,要高于对照组的 50%,但无统计学差异;③观察组、对照组治疗 4 个疗程与 2 个疗程组内比较,有效率有所增加,无统计学意义($P > 0.05$),而两组的 CR 率 4 个疗程比 2 个疗程都明显升高($P < 0.05$),18 个月内疾病进展/复发率则明显降低($P < 0.01$);④不良反应:减低剂量组患者临床不良反应减轻,但与对照组相比无统计学差异。结论:适当减低硼替佐米剂量治疗 MM 并不影响近期疗效,可能增加患者完成治疗的依从性,从而提高 CR 率,减少疾病的早期进展与复发。

[关键词] 硼替佐米;剂量;多发性骨髓瘤;疗效

[中图分类号] R733.3

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)04-504-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20140421

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种起源于 B 细胞系的浆细胞恶性克隆增殖性疾病。初治时常规化疗可达到较高的反应率,但完全缓解率低。随着化疗疗程增加与治疗时间延长,很多患者出现耐药、复发,导致治疗困难。MM 迄今仍是一种不可治愈的疾病,中位生存时间一般在 3~4 年。

硼替佐米作为治疗 MM 的新药,在复发/难治 MM 的治疗中取得了满意的疗效,首先由美国 FDA 批准用于复发/难治 MM 治疗,后发现对初治患者能取得更高的治疗反应率和完全缓解率,并延长了无病生存期和总生存期^[1],成为 MM 治疗的一个新选择。但硼替佐米价格昂贵,对发展中国家的很多 MM 患者来说,经济问题成为患者选择硼替佐米治疗的主要障碍。为一定程度上减轻 MM 患者的经济负担,本科应用减低剂量的硼替佐米方案治疗 MM 患者 17 例患者,现将结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 资料

2007 年 8 月~2013 年 2 月在本科住院的多发性骨髓瘤患者 33 例。经骨穿细胞形态学、流式细胞术、染色体、血清/尿免疫球蛋白定量检测、免疫蛋白固定电泳、影像学检查确诊,诊断标准见参考文献[2]。其中,减低剂量硼替佐米方案治疗 2~4 个疗程的患者 17 例,为观察组:男性 10 例,女性 7 例;中位

年龄 68(46~79)岁;IgG 型 12 例,轻链型 2 例,IgA 型 2 例,未分泌性 1 例;II A 期患者 2 例,III A 期 8 例,III B 期 7 例。标准剂量硼替佐米治疗 2~4 个疗程患者 16 例,为对照组:男性 9 例,女性 7 例,中位年龄 66(42~81)岁,IgG 型 10 例,轻链型 2 例,IgA 型 3 例,未分泌性 1 例;I A 期患者 1 例,II A 期 2 例,III A 期 7 例,III B 期 6 例,分期标准参照 2005 年 MM 国际分期标准(ISS)^[2]。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

①减低剂量硼替佐米治疗方案:硼替佐米 1.0 mg/m²(d1、d4、d8、d11),地塞米松 10~20 mg/d(d1~2、d4~5、d8~9、d11~12),28 d 为 1 个疗程;②标准剂量硼替佐米治疗方案:硼替佐米 1.3 mg/m²(d1、d4、d8、d11),地塞米松用法同前,28 d 为 1 个疗程。

1.2.2 疗效及不良反应评估标准

参照 2006 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的疗效标准^[3]:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、和疾病进展(PD),其中治疗后完全缓解、部分缓解判定为治疗有效,疾病稳定、疾病进展为治疗无效。参照美国国立癌症研究院 NCI 第 3 版标准判断不良反应。

1.3 统计学方法

所有数据均用统计软件 SPSS11.3 进行统计学处理,率的比较采用 Fisher 精确概率法。 $P \leq 0.05$ 为

差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗2个疗程的疗效比较

17例观察组患者治疗2个疗程,有12例出现疗效反应,有效率70.59%;对照组16例患者治疗2个疗程,有11例出现疗效反应,有效率68.75%;两组比较疗效无显著性差异($P > 0.05$)。

2.2 两组患者坚持硼替佐米治疗依从性的比较

17例观察组患者,有14例接受了4个疗程的治疗,3例2个疗程后中止治疗;而16例对照组患者,只有8例患者坚持4个疗程治疗,有8例在2个疗程后中止治疗,治疗依从率较观察组减少,但尚无统计学差异(82.35% vs 50.00%, $P = 0.071$)。

2.3 两组患者治疗2个疗程与4个疗程的疗效比较

观察组:有14例患者治疗4个疗程,6例达CR,6例达PR,2例SD;3例患者治疗2个疗程后中止,1例达CR,1例PR,1例SD。对照组:只有8例患者治疗4个疗程,4例达CR,3例达PR,1例SD;8例患者治疗2个疗程后中止,2例达CR,3例达PR,3例SD。观察组治疗4个疗程的有效率为85.71%,与治疗2个疗程的有效率70.59%相比有所增加,但无统计学差异($P > 0.05$),而CR率4个疗程与2个疗程相比则明显增加(42.86% vs 5.88%),差异有统计学意义($P = 0.028$);对照组同观察组一样,治疗4个疗程与2个疗程有效率(87.50% vs 68.75%)增加无统计学差异,而CR率(50.00% vs 12.50%)明显增加($P = 0.046$)。治疗4个疗程后,观察组有效率、CR率与对照组比较,均无显著性差异($P > 0.05$,表1)。

表1 硼替佐米治疗2个疗程与4个疗程的疗效比较 [n(%)]

组别	治疗2个疗程			治疗4个疗程		
	n	有效率	CR率	n	有效率	CR率
观察组	17	12(70.59)	1(5.88)	14	12(85.71)	6(42.86)*
对照组	16	11(68.75)	2(12.50)	8	7(87.50)	4(50.00)*

与治疗2个疗程CR率比较,* $P < 0.05$ 。

2.4 两组疾病早期进展/复发情况的比较

观察组2个疗程即中止治疗的患者3例,2例在18个月内疾病进展/复发;对照组2个疗程后中止治疗的8例,5例18个月内疾病进展/复发。观察组坚持治疗4个疗程患者14例,只有2例在18个月内疾病进展/复发;对照组治疗4个疗程患者8例,只有1例在18个月内疾病进展/复发。硼替佐米

治疗4个疗程与2个疗程相比,明显降低了18个月内的疾病早期进展/复发率,差异有显著统计学意义($P = 0.006$,表2)。

表2 治疗2个疗程与4个疗程对疾病早期进展/复发的影响 [n(%)]

组别	例数	18个月内进展/复发
治疗2个疗程组	11	7(63.64)
治疗4个疗程组	22	3(13.64)

2.5 观察组与对照组治疗不良反应的比较

观察组有3例、对照组4例出现四肢麻木等不同程度的末梢神经损害,经维生素B₁₂等营养神经药物治疗后好转,未影响治疗疗程。患者硼替佐米治疗中血压均稳定,无血压明显下降病例;经预防性应用止吐药物,两组患者消化道反应不明显。观察组有3例出现便秘、3例非感染性腹泻;对照组患者有4例便秘、3例非感染性腹泻,经过对症处理后改善,未影响治疗进程。治疗后两组均有1~2级白细胞、血小板减少,未用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和血小板输注治疗,能自行恢复。临床观察中,减低硼替佐米剂量的观察组患者不良反应相对较轻,但差异无统计学意义。

3 讨论

硼替佐米作为一种蛋白酶体抑制剂,从以下几方面对MM细胞发挥抗肿瘤作用:①抑制细胞内蛋白抑制因子I- κ B的磷酸化以及泛素化,增加其胞内浓度,从而降低核转录因子- κ B活性,抑制肿瘤细胞的生长^[4];②上调p53表达,抑制细胞周期,诱导细胞凋亡^[5];③上调细胞内前凋亡因子NOXA表达,同时激活Caspase通路,进一步加强肿瘤细胞的凋亡^[6];④阻止细胞因子循环和细胞黏附影响骨髓微环境,抑制MM患者骨髓的内皮细胞生长并抑制新生血管形成^[7]。硼替佐米通过多途径发挥抗肿瘤作用,对初治MM患者能取得良好疗效;且有别于传统化疗药物作用机制,对传统化疗后耐药/复发的患者亦能取得较好效果;尤其是很多MM患者同时伴有肾功能损害,传统化疗药物的使用受限。而硼替佐米对肾功能没有明显的影响,并且由于硼替佐米对疾病本身的治疗,还有助于促进患者肾功能的恢复,更加适合肾功能不全患者的选择与应用^[8]。

但是,硼替佐米价格比较昂贵,对于适用硼替佐米治疗的MM患者,经济原因多成为选择的主要障碍。近几年来,本科应用减低剂量的硼替佐米方案治疗17例MM患者,标准剂量治疗16例MM患者。

治疗2个疗程,减低剂量患者12例出现疗效反应,有效率70.59%,CR率5.88%;有14例患者坚持治疗4个疗程,有效率有所增加85.71% ($P > 0.05$),CR率则明显增加至42.86% ($P < 0.01$)。与减低剂量相同,标准剂量治疗2个疗程,有11例患者出现疗效反应,有效率68.75%,CR率12.50%;8例患者坚持治疗4个疗程,有效率有所增加87.50% ($P > 0.05$),CR率明显增加至50.00% ($P < 0.01$)。提示在2~4个疗程内,增加治疗疗程数有效率增加不明显,但能显著提高患者的CR率,从而延长无病生存期。减低硼替佐米剂量与标准剂量组间相比,治疗2个疗程的有效率、CR率均无差异;治疗4个疗程后再比较仍无差异,说明适当减低硼替佐米剂量对患者近期疗效无影响。

降低硼替佐米剂量,减轻了患者经济负担。本科17例减低剂量患者有14例坚持治疗4个疗程,而16例标准剂量患者只有8例坚持治疗4个疗程,观察组患者依从率高于对照组(82.35% vs 50.00%),但由于样本例数仍不足,尚达不到统计学上显著性差异,可随着进一步观察研究证实。两组共有11例患者治疗2个疗程,18个月内疾病进展/复发的有8例,进展/复发率为63.64%;而22例坚持治疗4个疗程患者,只有3例在18个月内疾病进展/复发,进展/复发率为13.64%,与治疗2个疗程相比明显降低 ($P < 0.001$)。提示过早中止硼替佐米治疗,会明显增加了疾病的早期进展/复发率。

不良反应方面,观察组治疗剂量减低,末梢神经损害、消化道反应、血液学不良反应也有所减轻,但与对照组相比无统计学差异,考虑与样本量不够大有关。

总之,适当减低硼替佐米的剂量治疗MM,并不影响患者的近期疗效,且有可能增加患者对完成整个治疗的依从性,达到规范化治疗。这虽未进一步

增加有效率,但能明显提高了患者的CR率,减少MM患者的疾病早期进展与复发。因随访时间短、样本量不够大,减低剂量的硼替佐米治疗方案对远期疗效及预后的影响,仍需进一步的观察与研究。

[参考文献]

[1] 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

[2] 张之南, 沈 梯. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-115

[3] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International Myeloma Working Group: international uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467-1473

[4] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial [J]. *Leukemia*, 2009, 23(7): 1337-1341

[5] Hideshima T, Miliades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341 [J]. *Blood*, 2003, 101(4): 1530-1534

[6] Jullig M, Zhang WV, Ferreira A, et al. MG132 induced apoptosis is associated with P53-independent induction of pro-apoptotic NOXA and transcriptional activity of beta-catenin [J]. *Apoptosis*, 2006, 11(4): 627-641

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

[8] 徐 敏, 郭宗明. 硼替佐米治疗肾功能不全多发性骨髓瘤患者疗效观察 [J]. *南京医科大学学报: 自然科学版*, 2013, 33(4): 525-527

[收稿日期] 2013-12-03



欢迎投稿 欢迎订阅