

硼替佐米治疗肾功能不全多发性骨髓瘤患者疗效观察

徐敏, 郭宗明

(张家港市第一人民医院血液科, 江苏 张家港 215600)

[摘要] 目的:探讨硼替佐米治疗肾功能不全多发性骨髓瘤(MM)患者的疗效及安全性。方法:肾功能正常的MM患者11例,为对照组;肾功能不全的MM患者8例,为观察组。均接受硼替佐米为主的方案化疗。观察、记录化疗前后肾功能的变化、化疗效果、不良反应。结果:①8例观察组患者7例呈现疗效反应,有效率87.50%;11例对照组患者9例呈现疗效反应,有效率81.82%,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后 β_2 -微球蛋白均明显下降($P < 0.05$);②肾功能不全患者化疗前血清肌酐为 $(316.75 \pm 162.09) \mu\text{mol/L}$,化疗后为 $(179.25 \pm 112.59) \mu\text{mol/L}$,较化疗前显著下降($P < 0.01$);8例肾功能不全患者硼替佐米化疗后,有5例获得肾功能逆转,1例肾功能好转,无1例患者出现肾功能恶化情况,肾功能改善率达75%;③不良反应:以消化道反应、1~2级血液学毒性为主,少数患者有较轻的神经损害症状,这些不良反应两组无显著差异。结论:对肾功能不全MM患者,硼替佐米为主的治疗方案兼顾疗效和安全性,并多能实现肾功能逆转,可作为一线治疗方案选择。

[关键词] 多发性骨髓瘤;肾功能不全;硼替佐米

[中图分类号] R692.5

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2013)04-525-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20130422

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者常有肾功能不全,常规化疗方案中的马法兰、环磷酰胺、阿霉素等均存在一定的肾毒性,治疗上存在矛盾。硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,它在初治及难治/复发骨髓瘤患者中已显示显著的效应。但在伴有肾功能不全、尿毒症患者中应用的疗效及安全性,国内多为个案报道。我科自2008年9月~2012年10月,应用硼替佐米治疗伴肾功能不全MM患者共19例,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

2008年9月~2012年10月在我科住院的MM患者19例。其中,化疗前肾功能不全患者8例,作为观察组,包括尿毒症期患者1例、肾功能衰竭期4例、肾功能不全失代偿期2例、肾功能不全代偿期1例,这些患者硼替佐米治疗前后均未进行透析治疗;化疗前肾功能正常患者11例,作为对照组。MM诊断标准见参考文献^[1]。根据我国1992年制定的慢性肾衰分期标准:肾功能不全代偿期血清肌酐(Scr)133~177 $\mu\text{mol/L}$;肾功能不全失代偿期Scr 177~221 $\mu\text{mol/L}$;肾功能衰竭期Scr 221~442 $\mu\text{mol/L}$;尿毒症期Scr > 442 $\mu\text{mol/L}$ 。本文肾功能不全定义为Scr水平持续在> 133 $\mu\text{mol/L}$ 。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

硼替佐米+地塞米松方案化疗:硼替佐米1.0~1.3 mg/m^2 (d1、d4、d8、d11),地塞米松10~20 mg/d (d1~2、d4~5、d8~9、d11~12),21 d为1个疗程。测定每个疗程前后的M蛋白、骨髓浆细胞比例、血清肌酐水平、 β_2 -微球蛋白水平及观察记录疗程中的不良反应。

1.2.2 疗效及不良反应评估标准

疗效评估^[2]:参照2006年国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的疗效标准:分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD),其中治疗后CR、PR判定为治疗有效,SD、PD为治疗无效。

肾功能:肾功能逆转定义为治疗后血清肌酐水平下降并持续稳定在< 133 $\mu\text{mol/L}$,肾功能好转为非血液透析患者的血清Scr水平比治疗前下降超过50%,肾功能改善包括肾功能逆转和肾功能好转。

不良反应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

用统计软件SPSS11.3进行统计学处理。组间率的比较采用 χ^2 检验,组间均数比较采用成组 t 检验及协方差分析,同组化疗前后均数比较采用配对 t 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效比较

8 例肾功能不全 MM 患者(观察组),其中 7 例呈现疗效反应,有效率 87.50%;11 例肾功能正常 MM 患者(对照组),有 9 例呈现疗效反应,有效率 81.82%;两组比较无显著性差异($P > 0.05$,表 1)。

表 1 观察组及对照组硼替佐米化疗疗效比较

组别	有效例数	无效例数	有效率(%)	P 值
对照组	9	2	81.82	>0.05
观察组	7	1	87.50	

2.2 化疗前后 $\beta 2$ -微球蛋白比较

化疗前及化疗后,观察组 $\beta 2$ -微球蛋白水平均

明显要高于对照组($P < 0.05$);化疗后两组的 $\beta 2$ -微球蛋白水平均明显下降($P < 0.05$),且观察组仍较对照组高($P < 0.05$,表 2)。

2.3 化疗前后血清肌酐水平比较

化疗前,观察组血清 Scr 为 (316.75 ± 162.09) $\mu\text{mol/L}$,较对照组 (71.90 ± 32.92) $\mu\text{mol/L}$ 均显著升高($P < 0.001$);化疗后,观察组血清 Scr 为 (179.25 ± 112.59) $\mu\text{mol/L}$,较化疗前显著下降($P < 0.01$),但仍较对照组 (64.67 ± 28.53) $\mu\text{mol/L}$ 偏高($P < 0.05$);而肾功能正常患者化疗前、后血 Scr 变化不明显 ($P > 0.05$,表 3)。8 例肾功能不全患者硼替佐米化疗后,5 例出现肾功能逆转,1 例肾功能好转,无 1 例患者出现肾功能恶化情况,肾功能改善率为 75%。

表 2 观察组和对照组化疗前后血 $\beta 2$ -微球蛋白变化

组别	化疗前	化疗后	治疗前后差值	t 值	P 值
对照组	5.16 ± 1.87	3.64 ± 2.08	1.48 ± 1.98	2.47	0.030
观察组	15.76 ± 13.78	9.50 ± 7.11	6.25 ± 7.43	2.38	0.049
t 值	2.55	2.61			
P 值	0.020	0.018			

表 3 肾功能不全患者化疗前后血清肌酐水平变化

组别	化疗前	化疗后	治疗前后差值	t 值	P 值
对照组	71.90 ± 32.92	64.67 ± 28.53	7.24 ± 18.62	1.29	0.226
观察组	316.75 ± 162.09	179.25 ± 112.59	137.50 ± 100.93	3.85	0.006
t 值	4.92	3.27			
P 值	<0.001	0.005			

2.4 肾功能不全与肾功能正常患者化疗不良反应比较

两组患者治疗中,心电监护生命体征均正常,无血压明显下降;经预防性应用止吐药物,两组患者均无明显恶心、呕吐等消化道不良反应;肾功能不全组患者有 3 例出现便秘、1 例非感染性腹泻,肾功能正常组患者有 4 例便秘、1 例非感染性腹泻,经过对症处理后改善,均未影响化疗疗程,两组消化道不良反应发生率分别为 50.00%和 45.45%,比较无显著性差异($P < 0.01$)。化疗后观察组 3 例、对照组 4 例出现不同程度四肢麻木末梢神经损害情况,予维生素 B₁₂ 等营养神经药物治疗后好转;化疗后两组患者均有 1~2 级的白细胞、血小板减少,但均无需粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和血小板输注治疗,约 1~2 周后恢复正常。

3 讨论

MM 是一种起源于 B 细胞系的浆细胞恶性克隆增殖性疾病。因其异常单克隆免疫球蛋白过量生成

和重链与轻链的合成失去平衡,过多的轻链生成,轻链可自肾小球滤过,被肾小管重吸收,过多的轻链重吸收造成肾小管损害。此外,高钙血症、高尿酸血症、高黏滞综合征、淀粉样变性及肿瘤细胞浸润等诸多因素的影响,肾脏病变、肾功能不全成为该病比较常见而又具特征性的临床表现。加上 MM 是老年肿瘤,平均诊断年龄 65~68 岁,本身存在肾功能减退,常规联合化疗也常损害肾脏。所以,无论是初治还是难治/复发 MM 患者,肾功能不全均很常见。

MM 常规化药物阿霉素、马法兰、环磷酰胺等均有一定的肾毒性,化疗中剂量难于掌握。一则化疗强度不够,降低缓解率;一则强度过量,使原本可以逆转的肾损害成为不可逆的衰竭,导致治疗的全面失败。我们应用硼替佐米治疗肾功能不全 MM 患者 8 例,取得了良好疗效,有效率达 87.50%,与 Pineda-Roman^[3]、Chanan-Khan 等^[4]报道相近。在肾功能正常患者有效率为 81.82%,两组比较疗效无差异。且影响 MM 预后的一项重要指标 $\beta 2$ -微球蛋白,治疗后两组均明显下降,提示硼替佐米治

疗改善预后。

硼替佐米作为一种蛋白酶体抑制剂,其药代动力学显示它是通过肝细胞色素 P₄₅₀ 酶代谢,而并不通过肾脏清除。这是硼替佐米应用于肾功能不全患者的理论安全保证。我们以硼替佐米为主方案化疗的8例肾功能不全患者,有6例患者在化疗后肾功能逆转,1例肾功能好转,肾功能改善率达75%,无1例患者在化疗过程中出现肾功能恶化。这与硼替佐米有效控制肿瘤细胞增长,明显减少单克隆免疫球蛋白、轻链生成,降低高钙、高尿酸、高黏滞血症等,从而减少多种肾损害因素有关。另有报道,硼替佐米能改善肾脏组织纤维化程度,从而延缓病情的进展^[5-6];也可改善尿毒症患者的全身代谢紊乱,减少蛋白的水解,升高血清白蛋白水平,减轻高脂血症引起的肾间质炎症反应^[7-8],从而在病理、生理多方面减少肾功能不全患者的肾损害因素,改善肾功能。

硼替佐米常见不良反应有消化道反应如便秘、腹泻、可预防的恶心呕吐;血液学上多为1~2级的白细胞、血小板减低;少数患者有四肢麻木末梢神经损害症状。这些不良反应在肾功能不全与肾功能正常患者未观察到有显著性差异。

由于MM发病率较低,且区域及患者经济能力的限制,使本研究病例数较少,需进一步积累样本含量,增加研究的说服力。但经初步的观察研究发现,硼替佐米作为治疗MM的一种新药,对肾功能不全患者,在取得良好的治疗效果的同时,还能明显改善肾功能,多数患者成功实现肾功能逆转,并且没有增加不良反应。从而为硼替佐米作为肾功能不全MM

患者的一线选择方案提供参考。

[参考文献]

- [1] 张之南,沈 悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 3版. 北京:科学出版社,2007:106-115
- [2] 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
- [3] Pineda-Roman M, Zangari M, van Rhee F, et al. VTD combination therapy with bortezomib-thalidomide-dexamethasone is highly effective in advanced and refractory multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22(7): 1419-1427
- [4] Chanan-Khan AA, Kaufman JL, Mehta J, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multicenter retrospective study [J]. *Blood*, 2007, 109(6): 2604-2606
- [5] 周 桥, 卢 颖, 仲 芳, 等. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米对阿霉素肾病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *上海交通大学学报:医学版*, 2011, 31(2): 158-164
- [6] Tashiro K, Tamada S, Kuwabara N, et al. Attenuation of renal fibrosis by proteasome inhibition in rat obstructive nephropathy: possible role of nuclear factor kappaB [J]. *Int J Mol Med*, 2003, 12(4): 587-592
- [7] Mitch WE. Proteolytic mechanisms, not malnutrition, cause loss of muscle mass in kidney failure [J]. *J Ren Nutr*, 2006, 16(3): 208-211
- [8] Chade AR, Herrmann J, Zhu X, et al. Effects of proteasome inhibition on the kidney in experimental hypercholesterolemia [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(4): 1005-1012

[收稿日期] 2012-05-29

欢迎投稿 欢迎订阅