

硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及安全性研究

刘辉 傅琤琤 薛胜利 李渭阳 吴倩 顾斌 金松
朱霞明 赵素芳 辛雪 马玲 孙爱宁 吴德沛

【摘要】 目的 研究硼替佐米皮下注射治疗多发性骨髓瘤(MM)患者的疗效及安全性。方法 回顾性分析36例接受PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)方案和改良PAD化疗的MM患者资料,其中接受PAD方案(PAD组)治疗者18例,接受改良PAD方案(改良PAD组)治疗者18例。根据两组患者的治疗结果及不良反应,分析不同治疗方案的疗效及安全性(率的比较采用Fisher确切概率法, $P<0.100$ 为差异有统计学意义)。结果 36例患者中除4例不可评估外,对32例患者进行了评估,中位随访时间为10.3(3.0~15.0)个月。经诱导治疗32例患者中19例(59.4%)获得非常好的部分缓解(VGPR)及其以上疗效,其中PAD组完全缓解(CR)+VGPR率为61.1%,改良PAD组的CR+VGPR率为57.1%(14例中8例),差异无统计学意义($P=1.000$),并且达到最大疗效的时间差异无统计学意义(均在2个疗程时接近最大疗效)。不良反应:PAD组18例患者中有1例(5.6%)因严重肺部感染死亡,另有8例(44.4%)因化疗不良反应将硼替佐米减量或中断化疗,而改良PAD组18例患者中仅1例(5.6%)因化疗不良反应中断化疗,且无化疗相关死亡。与PAD组比较,改良PAD组患者3级及以上不良反应发生率明显降低,包括粒细胞减少(33.3%对61.1%, $P=0.086$),血小板减少(50.0%对61.1%),贫血(16.7%对27.8%),感染(16.7%对50.0%, $P=0.075$),腹泻(5.6%对33.3%, $P=0.088$),周围神经病变(0对27.8%, $P=0.045$)。结论 改良PAD方案通过将硼替佐米由静脉推注改为皮下注射明显减少了不良反应,但不影响药物的疗效,提高了硼替佐米临床应用的安全性。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 注射,皮内; 硼替佐米

Efficacy and safety study of subcutaneous injection of bortezomib in the treatment of de novo patients with multiple myeloma LIU Hui, FU Cheng-cheng, XUE Sheng-li, LI Wei-yang, WU Qian, GU Bin, JIN Song, ZHU Xia-ming, ZHAO Su-fang, XIN Xue, MA Ling, SUN Ai-ning, WU De-pei. The First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Lab of Thrombosis & Hemostasis, Ministry of Health, Suzhou 215006, China
Corresponding author: FU Cheng-cheng, Email: zhenzhenfu@hotmail.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy and safety of subcutaneous injection of bortezomib in the treatment of de novo multiple myeloma (MM) patients. **Methods** A total of 36 MM patients treated with bortezomib, adriamycin and dexamethason (PAD) from January 2012 to April 2013 were analyzed. Among them, 18 received improved PAD (improved PAD group) with the subcutaneous injection of bortezomib, another 18 received conventional PAD (PAD group). The efficacy and safety of two groups were analyzed. **Results** Except 4 cases can not be assessed, 32 patients were evaluated. Of 32 cases, 19 (59.4%) achieved complete remission (CR) or very good partial remission (VGPR) after induction therapy, which were 61.1% and 57.1% for PAD group and improved PAD group, respectively ($P=1.000$). No significant difference between the time to achieve maximum effectiveness in two groups was detected. In the PAD group, one patient (5.6%) died of serious lung infection and eight (44.4%) experienced grade 3 or higher adverse events, while only one (5.6%) discontinued treatment in improved PAD group due to similar toxicity. Compared to PAD group, grade 3 or worse adverse events was significantly reduced in improved PAD group, the most common symptoms were leucopenia (33.3% vs 61.1%, $P=0.086$),

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.10.009

基金项目:江苏省医学重点人才项目(RC2007074);苏州市科技计划项目(YJS0914);江苏省临床医学科技专项(BL2012005);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏高校优势学科建设工程资助项目

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科、江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室

通信作者:傅琤琤, Email: zhenzhenfu@hotmail.com

thrombocytopenia (50.0% vs 61.1%), anaemia (27.8% vs 16.7%), infection (16.7% vs 50.0%, $P=0.075$), diarrhea (5.6% vs 33.3%, $P=0.088$), peripheral neuropathy (0 vs 27.8%, $P=0.045$). **Conclusions** The improved PAD regimen by changing bortezomib from intravenous administration to subcutaneous injection significantly reduced adverse events, improved the safety of clinical application of bortezomib without affecting curative effect, and had great progress.

【Key words】 Multiple myeloma; Injections, intradermal; Bortezomib

目前多发性骨髓瘤(MM)患者的治疗仍以联合化疗为主,但是化疗带来的不良反应严重影响了患者的生存质量,甚至危及生命,因此研究如何减少化疗的不良反应尤为重要。国外有研究者报道硼替佐米皮下注射治疗MM可明显减少其不良反应^[1],但国内尚未见报道。我们通过改变硼替佐米的用法,组成了“改良PAD(硼替佐米+阿霉素+地塞米松)方案”,并对接受“改良PAD方案”及PAD方案患者的疗效及不良反应进行分析,为今后进一步优化临床治疗提供依据。该试验已在美国临床试验数据库注册,注册号为NCT01812096,试验正在进行补充完善数据中。

病例和方法

1. 病例:以2012年1月至2013年4月于我院行PAD方案和改良PAD方案治疗的36例MM患者为研究对象,初诊者33例,复发者3例,既往接受至少2个疗程的化疗,其中男22例,女14例,中位年龄55(28~71)岁。诊断、分期以及疗效标准均参照文献^[2]。根据患者采取的治疗方案不同,分为PAD组(18例)和改良PAD组(18例),两组患者在性别、年龄、分型、分期等方面差异无统计学意义(表1)。

2. 治疗方案:①PAD方案组:硼替佐米 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉推注,第1、4、8、11天;阿霉素 $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1~4天;地塞米松 20 mg/d ,静脉滴注,第1~4、8~11天。每28d为1个疗程。②改良PAD方案组:硼替佐米 $1.3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,皮下注射,第1、4、8、11天;阿霉素 $40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,第1天;地塞米松 10 mg ,每日2次,静脉滴注,第1~2、4~5、8~9、11~12天。每28d为1个疗程。

如果患者 $\text{PLT}<20\times 10^9/\text{L}$,或中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/\text{L}$ 或伴有重度感染时,需待血常规达标或感染基本控制后再行化疗。疗程中如果出现难以耐受的不良反应时,推迟甚至停止化疗,直至恢复至正常或接近正常。

3. 疗效评估:疗效评估参照文献^[2]分为严格意义的完全缓解(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)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。每个疗程前进行血常规、生化全套、尿常规等常规检查,并行血尿免疫固定电泳、蛋白电泳、血清游离轻链及 β_2 微球蛋白等相关检测。每2个疗程复查骨髓象、骨髓活检及免疫组化等。

表1 36例多发性骨髓瘤患者基本情况

临床资料	PAD组 (18例)	改良PAD组 (18例)
性别(例,男/女)	13/5	9/9
年龄[岁, M (范围)]	52(28~71)	58(40~68)
分型(例)		
IgG	8	7
IgA	5	5
IgM	1	1
轻链型	4	5
ISS分期(例)		
I	5	6
II	11	7
III	2	5
DS分期(例)		
I	0	0
II	4	4
III	14	14
肌酐(mmol/L)		
<176.8	15	16
≥ 176.8	3	2
骨损害部位(例)		
≥ 3 处	11	10
< 3 处	7	8
血红蛋白[g/L , M (范围)]	92(65~138)	97.5(37~150)
血钙[mmol/L , M (范围)]	2.2(1.9~3.2)	2.2(1.6~2.5)
白蛋白[g/L , M (范围)]	35.8(24.1~46.0)	35.5(23.9~44.7)
浆细胞比例[M (范围)]	0.315(0.003~0.560)	0.280(0.001~0.825)
β_2 微球蛋白[mg/L , M (范围)]	3.1(1.2~10.1)	3.2(1.4~20.0)
诱导疗程数[M (范围)]	3(3~5)	3(1~5)

注:PAD组:患者接受硼替佐米静脉推注+阿霉素+地塞米松(PAD方案)至少3个疗程,为配对改良PAD组,仅统计PAD方案化疗的情况,后续治疗未列出;改良PAD组:患者接受硼替佐米皮下注射+阿霉素+地塞米松(改良PAD方案),1例患者1个疗程后改为不含硼替佐米的常规化疗,另有3例患者至随访结束,仅接受1个疗程改良PAD方案化疗,余至少接受3个疗程

4. 不良反应的评价:依据WHO抗癌药物不良反应分度标准评估。不良反应按美国国家癌症研究所不良事件常用术语研究标准(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTVAE version 3.0)判断。每天详细观察并记录相关临床症状,如头晕、乏力、恶心、呕吐、四肢麻木及水肿等。

5. 统计学处理:数据采用SPSS17.0统计学软件进行处理。达到PR及以上为治疗有效,观察有效率、CR率及不良反应发生率。由于改良PAD方案组应用时间较短(最长5个月,最短1个月),目前尚无法比较无进展生存(PFS)时间及总生存(OS)时间。有效率等的比较采用Fisher确切概率法, $P<0.100$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 治疗效果:36例患者中除4例不可评估外,对32例患者进行了评估,所有患者随访至2013年4月1日。经诱导治疗32例患者中19例(59.4%)获得VGPR及其以上疗效,其中PAD组CR+VGPR率为61.1%(18例中11例),改良PAD组的CR+VGPR率为57.1%(14例中8例),差异无统计学意义($P=1.000$),且达到最大疗效的时间无明显差异,均在2个疗程时接近最大疗效(表2)。

2. 不良反应:PAD组18例患者中有1例(5.6%)因严重肺部感染死亡,另有8例(44.4%)因化疗不良反应将硼替佐米减量或中断化疗,而改良PAD组18例患者中仅1例(5.6%)因化疗不良反应中断化疗,且无化疗相关死亡。结果显示,PAD组最常见的3级以上血液学不良反应主要是粒细胞减少(61.1%)、血小板减少(61.1%)及贫血(27.8%),而非血液系统3级以上不良反应主要是感染(50.0%)、

腹泻(33.3%)及周围神经病变(27.8%)。对应的改良PAD组3级以上血液系统不良反应主要有血小板减少(50.0%)、粒细胞减少(33.3%)及贫血(27.8%),非血液系统不良反应主要是感染(16.7%)和呕吐(11.1%)。从上述比例上看,两组差异明显,但由于病例数较少,统计结果并不尽人意,在 $\alpha=0.05$ (双侧)时,仅周围神经病变($P=0.045$)一项差异有统计学意义,当 $\alpha=0.1$ 时,两组间白细胞减少($P=0.086$)、周围神经病变($P=0.045$)、腹泻($P=0.088$)、感染($P=0.075$)的差异均有统计学意义(表3)。

讨 论

MM好发于老年人,自然病程仅6~12个月,传统化疗所获得的CR率仅为3%~10%,患者中位生存期为3~4年^[3]。近年来,随着沙利度胺以及蛋白酶体抑制剂硼替佐米等新药的应用,提高了MM患者总体反应率和生存时间。Richardson等^[4]报道采用硼替佐米治疗333例复发和难治性MM患者的结果,单用硼替佐米有效率为35%。Pineda-Roman等^[5]报道硼替佐米联合沙利度胺、地塞米松(V-TD)方案治疗晚期难治性MM患者的结果,总有效率达到55%,CR率为16%。Hideshima等^[6]发现对于MM细胞,硼替佐米和地塞米松二者的治疗效用是相加的。Jagannath等^[7]通过对106例患者的疗效观察证实,对于单独使用硼替佐米疗效欠佳的MM患者,加用地塞米松可提高缓解率,而且并未增加不良反应。国内一项多中心的研究同样证明硼替佐米联合地塞米松治疗MM患者,具有较高的缓解率^[8]。以上研究提示硼替佐米联合化疗能提高疗效。国内外研究结果表明,患者的治疗反应,特别是获得最大疗效达到CR或VGPR是决定患者长期PFS和OS的关键影响因素,而成为重要治疗目

表2 不同诱导方案治疗多发性骨髓瘤患者疗效比较[例数(%)]

组别	治疗2个疗程						
	例数	sCR	CR	VGPR	PR	MR	VGPR及其以上比例
PAD组	18	0	6(33.3)	5(27.8)	6(33.3)	1(5.6)	11(61.1)
改良PAD组	14	2(14.3)	3(21.4)	3(21.4)	4(28.6)	2(14.3)	8(57.1)
组别	治疗3个及以上疗程						
	例数	sCR	CR	VGPR	PR	MR	VGPR及其以上比例
PAD组	18	0	6(33.3)	5(27.8)	7(38.9)	0	11(61.1)
改良PAD组	12	2(16.7)	3(25.0)	1(8.3)	5(41.7)	1(8.3)	6(50.0)

注:PAD组:患者接受硼替佐米静脉推注+阿霉素+地塞米松;改良PAD组:患者接受硼替佐米皮下注射+阿霉素+地塞米松;sCR:严格意义的完全缓解;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;MR:轻微反应

表 3 不同诱导方案治疗多发性骨髓瘤患者不良反应比较[例数(%)]

不良反应	PAD组(18例)		改良 PAD组(18例)		P值
	所有级别	≥3级	所有级别	≥3级	
白细胞减少	18(100.0)	10(55.6)	12(66.7)	4(22.2)	0.086
粒细胞减少	17(94.4)	11(61.1)	14(77.8)	6(33.3)	0.181
血小板减少	18(100.0)	11(61.1)	18(100.0)	9(50.0)	0.738
贫血	15(83.3)	5(27.8)	13(72.2)	3(16.7)	0.691
周围神经病变	12(66.7)	5(27.8)	6(33.3)	0	0.045
腹泻	13(72.2)	6(33.3)	5(27.8)	1(5.6)	0.088
神经痛	3(16.7)	1(5.6)	1(5.6)	0	1.000
发热	1(5.6)	0	0	0	-
恶心	13(72.2)	4(22.2)	10(55.6)	3(16.7)	1.000
呕吐	8(44.4)	3(16.7)	6(33.3)	2(11.1)	1.000
厌食	18(100.0)	3(16.7)	13(72.2)	1(5.6)	0.603
乏力	18(100.0)	2(11.1)	16(88.9)	1(5.6)	1.000
便秘	9(50.0)	2(11.1)	10(55.6)	1(5.6)	1.000
体重下降	2(11.1)	0	2(11.1)	0	-
感染	16(88.9)	9(50.0)	8(44.4)	3(16.7)	0.075
水肿	16(88.9)	1(5.6)	11(61.1)	0	1.000
肝功能损害	18(100.0)	3(16.7)	9(50.0)	0	0.229
肾损害	10(55.6)	2(11.1)	2(11.1)	0	0.486
眼部不适	1(5.6)	0	2(11.1)	0	-
皮肤病变	4(22.2)	2(11.1)	2(11.1)	2(11.1)	1.000

注:PAD组:患者接受硼替佐米静脉推注+阿霉素+地塞米松;改良 PAD组:患者接受硼替佐米皮下注射+阿霉素+地塞米松;以上统计,当 $\alpha < 0.1$ 时差异有统计学意义;-:未统计;白细胞减少:WBC $< 4 \times 10^9/L$;3级白细胞减少:WBC $< 2 \times 10^9/L$;粒细胞减少:中性粒细胞绝对计数 $< 2 \times 10^9/L$;3级粒细胞减少:中性粒细胞绝对计数 $< 1 \times 10^9/L$;血小板减少:PLT $< 100 \times 10^9/L$;3级血小板减少:PLT $< 50 \times 10^9/L$

标^[9-11],因此联合化疗已是目前MM的主要治疗手段。2011中国MM诊治指南推荐的化疗方案包括BD、PAD、BTD及BCD等多个以硼替佐米为主的方案,PAD方案就是其中之一,因此研究含硼替佐米的联合化疗方案的疗效及安全性尤为重要。

我们的研究结果显示改良PAD方案的疗效略低于PAD方案(57.1%对61.1%),但差异无统计学意义($P=1.000$),然而化疗的不良反应却明显低于PAD组。在我们的研究中,2个疗程后对患者的疗效进行评估,结果显示接受2个疗程化疗后两组患者均可达到最大疗效,PAD组2个疗程后11例达到VGPR及其以上疗效,17例达到PR及其以上疗效,总反应率达到94.4%,而3个疗程后VGPR以上疗效无变化,总反应率提高到100.0%,同样改良PAD组2个疗程后8例达到VGPR及其以上疗效,12例达到PR及其以上疗效,总反应率为85.7%,3个疗程后总反应率为92.9%,仅1例对化疗无反应。证明我们将硼替佐米由静脉推注改为皮下注射并未降低其

疗效,仍具有较高的诱导缓解率,与国外的研究相似。Moreau等^[1]报道硼替佐米皮下注射与静脉应用的血药浓度几乎相同,疗效无明显差异,在他们的研究中硼替佐米单药皮下注射8个疗程后VGPR及其以上疗效的反应率为17%,PR以上的总反应率为52%,硼替佐米静脉推注的有效率为16%,总反应率为50%。我们的研究不仅证明硼替佐米皮下注射与静脉应用在疗效方面无明显差异,同时进一步证明硼替佐米联合阿霉素及地塞米松的疗效明显高于硼替佐米单药的疗效,与之前的研究相似^[12]。

硼替佐米联合阿霉素、地塞米松的疗效远高于硼替佐米单药的疗效,相应的化疗不良反应也有所增多。在Moreau等^[1]的报道中硼替佐米皮下注射最常见的不良反应是血液系统不良反应,如中性粒细胞减少(18%)、血小板减少(13%)和贫血(12%),而非血液系统不良反应较少见,多为肺炎(5%),周围神经病变发生率仅为3%,明显低于静脉应用(9%)。在我们的研究中血液系统3级以上不良反

应以血小板减少最常见,占50.0%,中性粒细胞减少占33.3%;而非血液系统3级以上不良反应以感染最常见,占16.7%,未发现3级以上的周围神经病变。虽然改良PAD组患者的不良反应发生率高于硼替佐米单药皮下注射组,却远低于改良前PAD组的发生率(特别是周围神经病变、白细胞减少、腹泻、感染等影响患者生存质量的不良反应,两组间差异有统计学意义)。尽管不良反应在联合化疗中有所增多,但在应用改良PAD方案时,并未因此影响化疗的进行,94.4%的患者可以顺利完成化疗,较之PAD组的50.0%明显提高,因此更有利于发挥药物的作用,提高疗效。

综上,改良PAD方案通过改变硼替佐米的给药途径减少了不良反应,而不影响药物的疗效。由于我们的随访时间较短,暂无法评估患者的PFS及OS,仍需进一步的研究,但Arnulf等^[13]报道,硼替佐米皮下注射与静脉推注的PFS时间(9.3个月对8.4个月, $P=0.319$)及1年OS率(76.4%对78.0%, $P=0.788$)差异无统计学意义。因此有理由相信我们的探索具有明确的临床指导意义。

参考文献

- [1] 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: 431-440.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 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: 892-896.
- [3] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2004, 351: 1860-1873.
- [4] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood*, 2007, 110: 3557-3560.
- [5] 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. *Leukemia*, 2008, 22: 1419-1427.
- [6] Hideshma T, Richardson P, Chanhan D, et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth, induces apoptosis, and overcomes drug resistance in human multiple myeloma cells. *Cancer Res*, 2001, 61: 3071-3076.
- [7] Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica*, 2006, 91: 929-934.
- [8] Yuan ZG, Jin J, Huang XJ, et al. Different dose combinations of bortezomib and dexamethasone in the treatment of relapsed or refractory myeloma: an open-label, observational, multi-center study in China. *Chin Med J(Engl)*, 2011, 124: 2969-2974.
- [9] 王苓, 唐璋, 王焰, 等. 初治多发性骨髓瘤患者治疗方案选择及疗效的预后意义研究. *中华血液学杂志*, 2011, 32: 308-312.
- [10] Ludwig H, Beksac M, Bladé J, et al. Current multiple myeloma treatment strategies with novel agents: a European perspective. *Oncologist*, 2010, 15: 6-25.
- [11] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*, 2009, 114: 3139-3146.
- [12] 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. *Blood*, 2006, 108: 2165-2172.
- [13] 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: 1925-1928.

(收稿日期:2013-05-14)

(本文编辑:刘志红)

欢迎申请“Milstein 血液病学研究奖学金和转化医学项目基金”

美国 Milstein 亚美医学基金会(MMAAP)2013年设立“血液病学研究奖学金”(1人,1年,6万美元);以及“血液学转化医学项目基金”(1项,1机构,1年,5万美元)。现征召申请者,申请截止日期:2013年11月1日。

欲了解 MMAAP 和申请细节请由以下网址下载: www.mmaapf.org

(供稿:沈悌)