

BDDT 方案对硼替佐米治疗原发耐药或疗效不佳的多发性骨髓瘤患者的临床疗效分析

刘俊茹 李娟 郑冬

Bortezomib-based four-drug combination regimen improved the efficacy of multiple myeloma patients receiving previous doublet or triplet regimens containing Bortezomib Liu Junru, Li Juan, Zheng Dong

Corresponding author: Li Juan, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China. Email: 13719209240@163.com

对于适合移植的多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者,其移植前的诱导治疗疗效与移植后的疗效和长生存密切相关^[1]。以传统的VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案对MM患者进行诱导治疗,由于疗效差,其地位已被含新药的联合方案代替^[2]。以硼替佐米联合地塞米松(BD方案)和(或)蒽环类药物(PAD方案)作为移植前的诱导治疗已广泛被临床接受,但BD或PAD方案的完全缓解(CR)率为20%~30%^[3-5]。对于通过BD或PAD方案诱导治疗不能达到理想移植前疗效的患者,选择何种方案才能达到理想的疗效是临床医师面临的难题。对于既往已经应用过BD或者PAD方案效果不佳的患者下一步治疗可否再选择含硼替佐米的联合方案是急需回答的问题,尤其对于短期内曾经用过BD或PAD方案是否还可以继续使用含硼替佐米的方案?与什么药物组合可提高疗效?我们应用硼替佐米联合地塞米松、脂质体阿霉素、沙利度胺(BDDT方案)治疗18例应用BD或PAD方案无效或未达到CR或接近CR(nCR)以上疗效的MM患者,现将结果报道如下。

病例和方法

1. 病例:2009年7月至2014年3月有18例MM患者在我院接受BDDT方案化疗。所有患者均符合文献[6]诊断标准。18例患者中男11例,女7例,中位年龄50(37~69)岁。按M蛋白分型,IgG型6例,IgA型3例,轻链型7例,IgD型2例。Durie-Salmon分期IIA期1例,IIIA期8例,IIIB期9例;ISS分期I期4例,II期4例,III期10例。既往接受BD方案化疗者9例,PAD方案化疗者14例,其中有5例患者既接受过BD方案也接受过PAD方案化疗。BD方案化疗后获部分

缓解(PR)者2例,疾病无变化(NC)5例,疾病进展(PD)2例;PAD方案化疗后PR2例,轻微反应(MR)5例,NC5例,PD2例。

2. BDDT治疗方案:硼替佐米1.3 mg/m²,静脉推注,第1、8、15、22天;脂质体阿霉素20 mg/m²,第4、18天;地塞米松20 mg/d,静脉滴注,第1~4、15~18天;沙利度胺200 mg/d;每28 d为1个疗程。治疗过程中若患者出现III级以上血液系统外不良反应,则推迟应用硼替佐米;如发生I级周围神经炎伴疼痛或II级周围神经炎,则硼替佐米减为1.0 mg/m²。

3. BDDT方案诱导后的治疗:经BDDT方案诱导达nCR及以上者接受大剂量环磷酰胺(CTX)+G-CSF方案动员(CTX 3.0~5.0 g/m²,第1天;G-CSF 300 μg/d,第2天至干细胞采集结束)。预处理方案为马法兰200 mg/m²,若血肌酐>176.8 μmol/L,马法兰减量100~140 mg/m²。

4. 疗效评价:采用欧洲血液和骨髓移植协作组(EBMT)疗效标准^[7]评价疗效,分为CR、nCR、PR、MR、NC和PD。

5. 安全性评价:每个疗程前均进行详细的体格检查,行X线胸片、心电图、骨穿、血清免疫固定电泳、血清免疫球蛋白水平、血尿本周蛋白电泳、24 h尿蛋白定量、肝肾功能、血糖及血常规检查。化疗期间及化疗后复查血常规、肾功能,监测4段血糖,每日测量血压2次。详细询问不良反应并记录,按照美国国立癌症研究组织制定的不良反应评价标准(NCI-CTC version 3.0)判断不良反应。

6. 生存分析:该组患者随访截止至2014年9月30日,无疾病进展时间(PFS)定义为从患者接受BDDT方案至疾病进展或复发的时间,总生存(OS)时间定义为从疾病诊断至患者死亡。应用Kaplan-Meier法进行PFS和OS分析。

结 果

1. 总体疗效评价:入组患者接受BDDT方案治疗距BD或PAD方案的中位时间为40(20~137)d。接受BDDT方案化疗1个疗程者14例,接受2、3个疗程者各2例。18例患者中有15例可进行疗效评价。1个疗程后评价疗效,有效者12例[nCR 6例(分别由3例PR、2例MR、1例NC患者进步而来)、PR 2例、MR 4例];2例在2个疗程后评价疗效(1例维持原有疗效,1例由MR进步到PR);2例在3个疗程后评价疗效(1例由PR进步到nCR,1例由MR进步到PR)(表1)。

2. BDDT诱导后的治疗:有7例患者经过BDDT方案诱导治疗后达到nCR疗效,其中有6例患者顺利接受了自体外周造血干细胞移植(ASCT),1例达PR的患者接受了2次

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.017

基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800139、2013B021800118)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院血液科

通信作者:李娟,Email: 13719209240@163.com

ASCT。给予大剂量CTX+G-CSF进行外周血造血干细胞动员,采集次数为1~2次,采集时间为动员第9~12天,采集单个核细胞(MNC) $(2.3\sim 5.2) \times 10^8/\text{kg}$, CD34⁺细胞 $(2.2\sim 2.3) \times 10^6/\text{kg}$ 。所有患者移植后造血功能均成功重建,中性粒细胞重建时间为9~11 d,血小板重建时间8~12 d。

3. 生存:该组患者中位随访时间为30.1(4.0~84.2)个月,中位PFS时间为19.8个月(图1),中位OS时间为42.6个月。

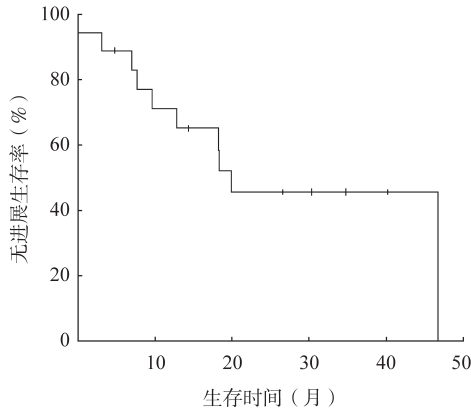


图1 患者的无进展生存时间(自接受BDDT方案开始)

4. 不良反应:①血液系统不良反应:因1例患者在应用BDDT方案化疗前合并获得性再生障碍性贫血,因此未评价该患者的血液系统不良反应。17例可评价患者中,6例出现白细胞和中性粒细胞减少,3例出现血小板减少,均为I~II级,无III、IV级血液系统不良反应发生。②非血液系统不良反应:18例患者均进行非血液系统不良反应评价。虚弱乏力6例(均为I级);腹泻4例(I~II级);周围神经炎7例(均

为I级,其中1例伴有疼痛感,既往应用BD方案过程中即出现周围神经炎,在BDDT方案治疗过程中未继续加重,硼替佐米减为1.0 mg/m²);合并感染4例(2例考虑为肺部真菌感染,2例为上呼吸道感染);2例出现丙氨酸转氨酶升高(最高达129 U/L,经保肝治疗后降至正常);未发现与蒽环类相关的心脏不良反应。以上不良反应随着化疗结束可自行缓解,或经对症处理后均可控制。

讨 论

硼替佐米为26S蛋白酶体抑制剂,通过可逆性抑制26S蛋白酶体活性,导致细胞内多种重要蛋白的降解途径被阻断,从而激活细胞凋亡通路,诱导肿瘤细胞的凋亡。硼替佐米与MM的传统治疗药物之间无交叉耐药,目前被用于初治和对传统方案复发/难治MM患者的治疗,也被应用于ASCT前的诱导化疗。对于既往对硼替佐米有效,但复发后应用硼替佐米再治疗的疗效已经得到证实^[8-9],但对于既往接受二药或三药方案无效再次应用硼替佐米的疗效如何呢?2014年NCCN指南推荐2~3药的含硼替佐米的方案化疗作为移植前诱导治疗,但如果含硼替佐米2~3药联合不能达理想疗效下一步的治疗选择?能否继续使用含硼替佐米的方案?该与何药联合或几药联合为最佳组合尚无定论。

体外研究证实,硼替佐米和阿霉素联合应用具有协同的抗MM瘤细胞活性^[10]。两药除了各自的作用外,联合应用后还可激活caspase-8通路诱导细胞凋亡从而发挥抗MM功能^[11-12]。因此三药联合在理论上可用于那些对BD方案治疗效果欠佳或应用BD方案后复发的患者。我们的临床观察也证实对BD方案效果不佳的患者应用PAD方案后可获得

表1 18例接受BDDT方案治疗的多发性骨髓瘤患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	类型	DS分期	ISS分期	BD/PAD方案疗效	BDDT方案疗效(1个疗程后)
1	女	41	IgD	III B	III	MR	nCR
2	男	38	轻链型	III A	I	PR	nCR
3	女	39	IgG	III A	III	NC	MR(2个疗程后 PR)
4	男	55	IgG	III B	III	NC	MR(2个疗程后 MR)
5	男	56	IgA	III B	III	NC	未评估
6	男	48	IgG	III B	II	NC	nCR
7	男	38	轻链型	III B	III	PD	NC
8	男	69	IgG	III A	III	NC	NC
9	女	37	IgD	III A	I	NC	未评估
10	女	52	轻链型	III B	III	NC	NC
11	男	44	IgA	III A	II	MR	MR
12	女	59	IgA	II A	I	PR	nCR
13	男	41	轻链型	III A	I	MR	PR(3个疗程后 nCR)
14	女	60	IgG	III B	III	MR	MR(3个疗程后 PR)
15	男	57	IgG	III A	II	PR	nCR
16	男	52	轻链型	III B	III	NC	未评估
17	女	59	轻链型	III A	II	PD	PR
18	男	47	轻链型	III B	III	MR	nCR

注:DS分期:Durie-Salmon分期;ISS:国际分期系统;BD方案:硼替佐米+地塞米松;PAD方案:硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松;BDDT方案:硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松+沙利度胺;MR:轻微反应;nCR:接近完全缓解;PR:部分缓解;NC:无变化;PD:疾病进展

缓解,但如果 PAD 方案亦不能取得满意疗效,临床还有哪些方法可以实施? 临床前期的研究发现沙利度胺可以增强敏感或者耐药 MM 细胞对硼替佐米和地塞米松的疗效。除此之外,脂质体阿霉素可增强体内沙利度胺或者硼替佐米联合地塞米松抗 MM 瘤细胞的活性,无论在新诊断还是复发难治 MM 患者,均显示有效^[13]。脂质体阿霉素和上述新药联合应用的时候,血液系统和非血液系统不良反应可以接受,基于该理论基础,以硼替佐米为基础的四药联合可能可以用于 BD 和(或) PAD 方案耐药或者效果不佳患者的治疗。

Offidani 等^[14]应用含硼替佐米的四药联合方案治疗 46 例复发难治 MM 患者,其中 59%既往接受过沙利度胺为基础的化疗,17%接受过硼替佐米为基础的化疗,52%曾接受过 ASCT。结果显示 76%的患者获得至少 PR 以上疗效,中位疾病进展时间和 PFS 时间分别为 18.5 和 17.5 个月,中位 OS 时间为 40 个月。既往接受过 2 种以下方案者获得 CR 的概率明显大于之前接受更多方案化疗者(41%对 0),但 ISS 分期、细胞遗传学、肾功能不全、髓外浸润以及之前是否接受 ASCT、沙利度胺、硼替佐米治疗并未影响患者的缓解质量。因此认为含硼替佐米的四药联合方案可以克服 MM 患者对 BD 或 PAD 方案耐药,而且如果之前方案不能取得好的疗效,要尽快换用本方案治疗。我们的研究结果显示,对于适合移植且既往接受过含硼替佐米的两药或者三药联合化疗但不能达 nCR 以上疗效的患者,经过 1 个疗程 BDDT 方案化疗,有 40%的患者可获得 nCR 疗效,不管治疗前的疗效是 PR、NC 或 MR,均可达到移植前的理想疗效水平。从我们的研究结果中可以看出 BDDT 方案对于既往接受过硼替佐米治疗疗效不佳或耐药的患者依然有效,且起效迅速,可快速达到移植前疗效水平。同时,在本研究中患者接受 BDDT 方案治疗距 BD 或 PAD 方案的中位时间仅为 1 个月左右,结果显示短期内再应用含硼替佐米的治疗仍可获得较好的疗效。18 例患者的临床观察没有发现预期外的不良反应发生,硼替佐米和沙利度胺的联合也并未增加周围神经炎的发生率和严重程度。之后患者的动员和移植后造血重建均顺利,显示四药联合并不影响干细胞的采集和移植的疗效。

综上,对于那些含硼替佐米二药或三药耐药或者疗效不佳的患者可以继续选择含硼替佐米的四药联合的方案(BDDT 方案),可以迅速达到移植前所需的疗效水平,且不良反应可耐受,不影响之后的干细胞采集和移植后造血功能重建。因此 BDDT 方案可作为曾用硼替佐米二药或三药联合方案无效的 MM 患者再治疗以及提高移植前临床疗效的有效方案。

参考文献

[1] Lahuerta JJ, Mateos MV, Martínez-López J, et al. Influence of pre- and post-transplantation responses on outcome of patients with multiple myeloma: sequential improvement of response and achievement of complete response are associated with longer survival[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5775-5782.

[2] Eom HS, Min CK, Cho BS, et al. Retrospective comparison of

bortezomib-containing regimens with vincristine-doxorubicin-dexamethasone (VAD) as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation for multiple myeloma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(7): 449-455.

- [3] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4621-4629.
- [4] Jakubowiak AJ, Kendall T, Al-Zoubi A, et al. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(30): 5015-5022.
- [5] 李娟, 曾丽金, 赵莹, 等. 硼替佐米联合地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤 [J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(8): 543-547.
- [6] 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 [J]. 中华内科杂志, 2008, 47(10): 869-872.
- [7] Bladé J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant [J]. Br J Haematol, 1998, 102(5): 1115-1123.
- [8] 卢静, 侯健, 张春阳, 等. 硼替佐米再治疗多发性骨髓瘤 76 例疗效及安全性分析 [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(4): 309-312.
- [9] Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2013, 160(5): 649-659.
- [10] Popat R, Oakervee HE, Hallam S, et al. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) front-line treatment of multiple myeloma: updated results after long-term follow-up [J]. Br J Haematol, 2008, 141(4): 512-516.
- [11] Orłowski RZ, Voorhees PM, Garcia RA, et al. Phase I trial of the proteasome inhibitor bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced hematologic malignancies [J]. Blood, 2005, 105(8): 3058-3065.
- [12] Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(25): 3892-3901.
- [13] Offidani M, Corvatta L, Piersantelli MN, et al. Thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin (ThaDD) for patients older than 65 years with newly diagnosed multiple myeloma [J]. Blood, 2006, 108(7): 2159-2164.
- [14] Offidani M, Corvatta L, Polloni C, et al. Thalidomide, dexamethasone, Doxil and Velcade (ThaDD-V) followed by consolidation/maintenance therapy in patients with relapsed-refractory multiple myeloma [J]. Ann Hematol, 2011, 90(12): 1449-1456.

(收稿日期: 2015-03-01)

(本文编辑: 刘志红)