

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01142

• 短篇论著 •

## 减低剂量的硼替佐米治疗老年性多发性骨髓瘤临床研究

康岩<sup>1,2</sup>, 赵月莹<sup>2</sup>, 郭梅<sup>2</sup>, 余长林<sup>2</sup>, 乔建辉<sup>2</sup>, 胡锴勋<sup>2</sup>, 孙琪云<sup>2\*</sup>

1. 首都医科大学附属良乡医院肿瘤科, 北京 102401
2. 军事医学科学院附属医院血液科, 北京 100071

**[摘要]** **目的** 回顾分析 1.0 mg/m<sup>2</sup> 和 0.7 mg/m<sup>2</sup> 两种低剂量硼替佐米治疗老年(≥60岁)多发性骨髓瘤患者的疗效和相关毒副反应, 探讨硼替佐米在老年患者治疗上的剂量选择。**方法** 2006年6月至2012年1月在军事医学科学院附属医院血液科接受低于标准剂量的硼替佐米治疗的老年多发性骨髓瘤患者共26例, 其中16例接受1.0 mg/m<sup>2</sup> 剂量治疗, 10例接受0.7 mg/m<sup>2</sup> 剂量治疗。观察疗效和相关毒副反应。**结果** 第1个疗程结束后1.0 mg/m<sup>2</sup> 组和0.7 mg/m<sup>2</sup> 组有效的例数分别为13例和8例, 第2个疗程结束后仍有效的例数分别为9例和5例, 两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。硼替佐米的主要不良反应为消化道症状、周围神经病变、血小板减少和感染等, 两组间的发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 老年多发性骨髓瘤患者采用1.0 mg/m<sup>2</sup> 和0.7 mg/m<sup>2</sup> 硼替佐米治疗剂量均相对安全有效; 对于不能耐受1.0 mg/m<sup>2</sup> 者, 也可选择0.7 mg/m<sup>2</sup> 剂量。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 硼替佐米; 剂量; 老年人

**[中图分类号]** R 733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)10-1142-03

### Reduced-dose of bortezomib for treatment of elderly patients with multiple myeloma: a clinical study

KANG Yan<sup>1,2</sup>, ZHAO Yue-ying<sup>2</sup>, GUO Mei<sup>2</sup>, YU Chang-lin<sup>2</sup>, QIAO Jian-hui<sup>2</sup>, HU Kai-xun<sup>2</sup>, SUN Qi-yun<sup>2\*</sup>

1. Department of Oncology, Affiliated Liangxiang Hospital of Capital Medical University, Beijing 102401, China
2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100071, China

**[Abstract]** **Objective** To discuss the appropriate dose of bortezomib for treatment of elderly patients with multiple myeloma (MM) by evaluating the curative effects and toxicity of two different doses of bortezomib (1.0 mg/m<sup>2</sup> and 0.7 mg/m<sup>2</sup>). **Methods** Twenty-six MM patients aged ≥60 years old received reduced-dose of bortezomib from June 2006 to January 2012, with 16 receiving a dose of 1.0 mg/m<sup>2</sup> and the other 10 receiving a dose of 0.7 mg/m<sup>2</sup>. The curative effects and the adverse events were observed. **Results** After the first course of treatment 13 patients responded in the 1.0 mg/m<sup>2</sup> group and 8 in the 0.7 mg/m<sup>2</sup> group. After the second course of treatment 9 patients still responded in the 1.0 mg/m<sup>2</sup> group and 5 in the 0.7 mg/m<sup>2</sup> group, with no significant difference found between the two groups ( $P>0.05$ ). The main adverse effects of bortezomib treatment included digestive symptoms, peripheral neuropathy, thrombocytopenia and infection, with no significant difference found between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion** Bortezomib-based regimens at 1.0 mg/m<sup>2</sup> and 0.7 mg/m<sup>2</sup> are safe and effective for elderly MM patients; if the dose 1.0 mg/m<sup>2</sup> can not be tolerated, 0.7 mg/m<sup>2</sup> can be chosen.

**[Key words]** multiple myeloma; bortezomib; dose; aged

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10):1142-1144]

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性增殖的恶性血液肿瘤, 发病以男性多见, 老年人多发, 中位发病年龄是65岁<sup>[1]</sup>。因年龄和脏器功能等限制, 老年MM不推荐行异基因造血干细胞移植。一项对452例MM患者的多中心前瞻性临床对照研究表明, 年龄是否大于60岁可以作为MM患者的一项独立的预后不良评价因素<sup>[2]</sup>。近年来随着硼替佐米等新型药物的应用, 老年MM患者的预

后得到明显改善<sup>[3-5]</sup>。但老年患者应用标准剂量1.3 mg/m<sup>2</sup>的硼替佐米仍面临着不良反应发生率较高、部分患者难以耐受等问题。我们分析了1.0 mg/m<sup>2</sup>和0.7 mg/m<sup>2</sup>两种低剂量硼替佐米治疗老年MM患者的临床疗效和不良反应, 为临床应用提供参考。

### 1 资料和方法

1.1 一般资料 收集2006年6月至2012年1月军事医学

**[收稿日期]** 2012-02-12 **[接受日期]** 2012-04-17

**[基金项目]** 首都医学发展科研基金(2009-3072), Supported by Capital Science Foundation for Medical Development (2009-3072).

**[作者简介]** 康岩, 硕士生. E-mail: kamkang\_china@hotmail.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 010-66874709, E-mail: sunqiyun@yahoo.com.cn

科学院附属医院血液科 26 例年龄  $\geq 60$  岁确诊为 MM 患者的临床资料。患者诊断标准主要参考世界卫生组织关于 MM 的诊断标准<sup>[6]</sup>, 均符合 1 项主要诊断标准和 1 项次要标准。患者年龄 62~87 岁, 中位年龄为 70 岁; 男 21 例, 女 5 例; 初治 19 例, 复发难治 7 例; 免疫分型: IgG 型 15 例 (57.7%), IgA 型 8 例 (30.8%), 轻链型 3 例 (11.5%); Durie-Salmon 分期: I 期 1 例, II 期 8 例, III 期 17 例; 合并肾功能不全 5 例。16 例患者接受 1.0 mg/m<sup>2</sup> 硼替佐米治疗 (1.0 mg/m<sup>2</sup> 组), 10 例患者接受 0.7 mg/m<sup>2</sup> 硼替佐米治疗 (0.7 mg/m<sup>2</sup> 组)。两组患者性别、就诊时疾病状态、就诊时血常规情况、疾病类型、Durie-Salmon 分期以及生化实验室检查等差异均无统计学意义, 但 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组年龄 (68~87 岁, 中位年龄 72 岁) 明显大于 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组 (62~87 岁, 中位数 67 岁), 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

1.2 治疗方案 患者分别给予硼替佐米 (万珂, 西安杨森制药有限公司, 国药准字 J20050042) 1.0 mg/m<sup>2</sup> 或 0.7 mg/m<sup>2</sup>, 在第 1、4、8、11 天快速静脉注射; 同时, 在第 1~2、第 4~5、第 8~9、第 11~12 天给予地塞米松 20 mg/d 静脉滴注; 3 周为 1 个疗程, 部分间歇期延长至 5 周, 治疗疗程数 1~4 个。

1.3 疗效及毒副反应评价 随访时间 2~39 个月 (中位数 16 个月)。短期疗效评定采用 2006 年国际骨髓瘤工作组制定的统一疗效标准判定, 主要包括完全缓解 (CR)、非常好的部分缓解 (VGPR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD), 总有效率 (overall response rate, ORR) 包括 CR+VGPR+PR。长期疗效应用总生存 (overall survival, OS) 时间进行评价。毒副反应按照美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Exents, CTCAE) Version 3.0 判定。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 17.0 统计软件包进行数据处理, 计数资料采用  $\chi^2$  或 Fisher 精确检验, 计量资料采用  $t$  检验, 检验水平 ( $\alpha$ ) 为 0.05。

## 2 结果

2.1 疗程 两组患者共接受了 59 个疗程的硼替佐米治疗, 其中 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组共接受了 33 个疗程的治疗, 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组共接受了 26 个疗程的治疗。1.0 mg/m<sup>2</sup> 组 16 例患者中有 3 例治疗了 4 个疗程, 8 例治疗了 2 个疗程, 5 例治疗了 1 个疗程; 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组 10 例患者中有 3 例治疗了 4 个疗程, 3 例治疗了 3 个疗程, 1 例治疗了 2 个疗程, 3 例治疗了 1 个疗程。

2.2 疗效评价 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组和 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组均在第 1 个疗程完成后开始显效, 第 2 个疗程结束后均有 1 例患者达到 CR, 分别有 3 例和 1 例患者达到 VGPR; 第 1 个疗程结束后两组有效的例数分别为 13 例和 8 例, 第 2 个疗程结束后仍有效的例数分别为 9 例和 5 例。进行 Fisher's 精确检验, 两组差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

1.0 mg/m<sup>2</sup> 组有 3 例患者在第 1 个疗程结束 3~6 周后死亡, 死因主要为不可逆的肾功能衰竭、严重的肺部感染以及肠梗阻、消化道出血等, 根据骨髓情况以及血清免疫球蛋白定量治疗效果评价为 PR; 有 3 例患者接受硼替佐米治疗 1 疗程后疗效为 SD, 其中 2 例改用其他方案继续治疗, 另外 1

例接受第 2 个疗程硼替佐米治疗后为 PD。0.7 mg/m<sup>2</sup> 组有 1 例患者接受 4 个疗程硼替佐米治疗后停药, 3 个月后 PD, 给予硼替佐米并加量至 1.0 mg/m<sup>2</sup> 后可以再次达到 PR, 但 2 个疗程后再次 PD; 还有 1 例患者第 1 个疗程后疗效评价为 SD, 但继续治疗 4 个疗程, 始终为 SD。

### 2.3 不良反应

2.3.1 消化道不良反应 本组临床资料中消化道毒副反应比较常见的是腹泻和便秘。1.0 mg/m<sup>2</sup> 组中有 12 个疗程患者出现消化道反应, 其中 5 个疗程出现腹泻, 5 个疗程出现便秘, 1 个疗程出现肠梗阻、上消化道出血以及严重肺部感染, 1 个疗程出现呃逆; 恶心呕吐未见。0.7 mg/m<sup>2</sup> 组有 8 个疗程出现消化道反应, 其中 3 个疗程出现腹泻, 5 个疗程以便秘为主。两组出现腹泻和便秘均为 1~2 级, 仅 1 例合并肠梗阻者死亡。两组消化道反应差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

2.3.2 血液系统毒性 两组各有 12 个疗程出现血小板减少, 其中 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组 5 个疗程出现 2 级毒性, 4 个疗程出现 3 级毒性, 1 个疗程出现 4 级毒性, 余为 1 级毒性; 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组 2 个疗程出现 2 级毒性, 7 个疗程出现 3 级毒性, 1 个疗程出现 4 级毒性, 余为 1 级毒性。两组间差异无统计学意义。1.0 mg/m<sup>2</sup> 组中有 2 例患者出现中性粒细胞减少。所有患者未出现血小板减少相关的出血, 伴消化道出血的患者化疗过程中也未出现血小板减少。均无需特殊处理, 疗程结束后可自行恢复。

2.3.3 周围神经病变 周围神经病变主要以四肢末梢麻木为主, 无活动障碍, 对机体功能影响不大, 主要为 1~2 级。1.0 mg/m<sup>2</sup> 组和 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组分别有 2 例和 1 例患者存在周围神经病变, 两组间差异无统计学意义。

2.3.4 感染 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组和 0.7 mg/m<sup>2</sup> 组两组患者化疗过程中分别有 11 例和 8 例出现肺部感染或者原有肺部感染加重, 且感染均为真菌和细菌的混合感染, 真菌主要为白假丝酵母菌和光滑假丝酵母菌, 细菌主要为鲍曼不动杆菌、嗜麦芽寡养单胞菌和肺炎克雷伯菌。其中 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组有 1 例患者因肺部严重感染导致死亡, 1 例患者因为合并肠梗阻、上消化道出血以及严重肺部感染死亡。0.7 mg/m<sup>2</sup> 组有 1 例患者出现疱疹病毒感染。

2.3.5 其他 1.0 mg/m<sup>2</sup> 组患者还存在脑梗死、癫痫、肝功能损伤以及心律失常等毒副反应, 均为 1 例。经过对症治疗后控制, 且出现癫痫患者仅第 1 个疗程出现, 第 2 个疗程未再出现癫痫。0.7 mg/m<sup>2</sup> 组未见上述并发症。

## 3 讨论

以硼替佐米为基础的化疗方案使老年 MM 患者的预后得到明显改善<sup>[3-5]</sup>。但老年 MM 患者由于高龄、体质以及合并的脏器功能病变等情况面临较中青年更为严重的感染、周围神经病变、血液学毒性以及心脏毒性等多种不良反应影响, 以至于部分患者在应用标准剂量硼替佐米治疗过程中需要停药、换药。因此如何改变硼替佐米用法或者降低用量及加强支持治疗, 成为老年 MM 患者硼替佐米治疗的一项重要任务, 有望进一步改善老年 MM 患者硼替佐米治疗疗效<sup>[7-8]</sup>。

硼替佐米的治疗指南推荐老年人和脏器功能不全的患

者应当适当减低剂量,在再次治疗之前也要根据前次的化疗毒性反应严重程度酌情减量或暂停,但尚无统一标准。有学者对于老年患者采用改变硼替佐米的给药间隔的办法,在前两个疗程1周给予2次硼替佐米,维持治疗后改为1周1次<sup>[3,9]</sup>。此种用药方法得到了满意的疗效,同时多数老年患者可以耐受治疗相关的副作用,没有出现致死的不良反应。国内鲍立等<sup>[10]</sup>对于复发难治MM患者进行了1.3 mg/m<sup>2</sup>和1.0 mg/m<sup>2</sup>两种剂量的硼替佐米治疗,结果其有效率分别为61.5%和70.0%,而缓解率分别为38.5%和20%,两者无论在疗效以及毒副反应上差异均无统计学意义。近期一个多中心的临床协作组以168例患者作为研究对象,主要分成1.3 mg/m<sup>2</sup>和0.7~1.0 mg/m<sup>2</sup>两大组,认为硼替佐米联合地塞米松对于MM患者的疾病缓解有效,但是同剂量的相关性不大,而且低剂量硼替佐米的应用可以在无损治疗效果的同时减少周围神经病变的发生<sup>[11]</sup>。该研究没有进一步对0.70 mg/m<sup>2</sup>和1.0 mg/m<sup>2</sup>两种剂量进行比较。

本研究回顾分析了1.0 mg/m<sup>2</sup>和0.7 mg/m<sup>2</sup>两种不同剂量的硼替佐米治疗26例老年MM患者的临床资料。两组患者一般资料中年龄存在统计学差异,1.0 mg/m<sup>2</sup>组中位年龄为67岁,0.7 mg/m<sup>2</sup>组中位年龄为72岁,后者年龄大于前者,主要是因为我们对高龄患者主动减低剂量的原因;本研究有2例年龄分别为87岁和85岁的老年患者确诊时合并心、肺等多脏器功能不全和严重感染,我们给予0.7 mg/m<sup>2</sup>硼替佐米,患者耐受性很好,原有感染未加重,仅1例新发带状疱疹感染。疗效评价结果表明,第1个疗程结束后1.0 mg/m<sup>2</sup>组和0.7 mg/m<sup>2</sup>组总有效例数分别为13例和8例,第2个疗程结束后仍有效的例数分别为9例和5例,两组差异无统计学意义,两种剂量硼替佐米治疗MM均能得到较为满意的疗效。同时从数值上看,1.0 mg/m<sup>2</sup>组患者治疗有效率略高于0.7 mg/m<sup>2</sup>组,因此仍建议在患者能够耐受的情况下,选择1.0 mg/m<sup>2</sup>剂量硼替佐米作为老年MM患者的治疗剂量;如果老年MM患者年龄较大、状态较差或者不能耐受硼替佐米治疗则可直接选用0.7 mg/m<sup>2</sup>治疗剂量。

本研究中硼替佐米的不良反应主要是腹泻、血小板减少、四肢麻木、感染以及血栓形成等。两组恶心、呕吐等常见消化道不良反应并未发生,考虑可能与化疗同期使用中枢止吐药或甲氧氯普胺等药物有关。而血液系统毒性中血小板减少较为常见,两组统计学上无明显异常;中性粒细胞减少在1.0 mg/m<sup>2</sup>组中出现;两组患者均未出现血小板减少相关的出血。周围神经毒性的出现也较为轻微,且没有明显统计学意义,可能与两组皆为减低剂量的硼替佐米治疗相关。但值得注意的是1.0 mg/m<sup>2</sup>组中有1例发生上消化道出血、脑梗死死亡的患者,1例合并严重肺部感染死亡的患者以及1例脑梗血栓形成的患者。因此仍然要考虑到1.0 mg/m<sup>2</sup>硼替佐米相对于0.7 mg/m<sup>2</sup>的不良反应略大。

总之,本研究发现老年MM患者采用1.0 mg/m<sup>2</sup>和0.7 mg/m<sup>2</sup>硼替佐米治疗剂量均安全有效,缓解率前者略高,但不良反应可能也略有提高,建议如果不能耐受1.0 mg/m<sup>2</sup>

者,也可选择0.7 mg/m<sup>2</sup>剂量。但本研究病例数较少,有关结论仍需进一步收集资料加以证实。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Rajkumar S V. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2012, 87:78-88.
- [2] Lenhoff S, Hjorth M, Westin J, Brinch L, Bäckström B, Carlson K, et al. Impact of age on survival after intensive therapy for multiple myeloma: a population-based study by the Nordic Myeloma Study Group[J]. *Br J Haematol*, 2006, 133: 389-396.
- [3] Mateos M V, Hernández J M, Hernández M T, Gutiérrez N C, Palomera L, Fuertes M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: updated time-to-events results and prognostic factors for time to progression[J]. *Haematologica*, 2008, 93:560-565.
- [4] Curran M P, McKeage K. Bortezomib: a review of its use in patients with multiple myeloma[J]. *Drugs*, 2009, 69:859-888.
- [5] Mateos M V, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel A I, de Paz R, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11:934-941.
- [6] 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: 232-235.
- [7] Gay F, Palumbo A. Management of older patients with multiple myeloma[J]. *Blood Rev*, 2011, 25:65-73.
- [8] Palumbo A, Mateos M V, Bringhen S, San Miguel J F. Practical management of adverse events in multiple myeloma: can therapy be attenuated in older patients? [J]. *Blood Rev*, 2011, 25: 181-191.
- [9] Fukushima T, Nakamura T, Iwao H, Nakajima A, Miki M, Sato T, et al. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31: 2297-2302.
- [10] 鲍立, 卢锡京, 张晓晖, 黄晓军. 不同剂量硼替佐米联合地塞米松治疗难治复发多发性骨髓瘤[J]. *中华医学杂志*, 2008, 88: 1829-1831.
- [11] Yuan Z G, Jin J, Huang X J, Li Y, Chen W M, Liu Z G, 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[J]. *Chin Med J*, 2011, 124:2969-2974.

[本文编辑] 孙 岩