

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00603

## 硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤合并肾功能衰竭 1 例报告

### Bortezomib in treatment of a newly diagnosed multiple myeloma patient with renal failure

郭列平<sup>1</sup>, 周帆<sup>1</sup>, 杨盛玲<sup>1</sup>, 韦苇<sup>1</sup>, 张忆梓<sup>1</sup>, 侯健<sup>2\*</sup>

1. 上海市闸北区中心医院血液科, 上海 200070

2. 第二军医大学长征医院血液科, 上海 200003

[关键词] 骨髓瘤; 肾功能衰竭; 硼替佐米

[中图分类号] R 733.3

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2009)05-0603-02

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种起源于浆细胞的恶性克隆性疾病。由于免疫轻链和肿瘤本身的合并症的因素,常有肾脏受累,甚至肾衰竭,统称骨髓瘤肾病(multiple myeloma nephropathy, MMN),而肾脏病变的严重程度对 MM 的病程及预后有着重要的影响。硼替佐米(Bortezomib, 商品名:万珂, Velcade)是世界上第一个被批准用于临床治疗的蛋白酶体抑制剂,在骨髓瘤患者中已显示出显著的效应,并可安全地用于骨髓瘤需要透析的患者。近期我科收治了 1 例肾功能衰竭需要进行血液透析的 MM 患者,应用硼替佐米治疗后取得了良好效果,现报告如下。

#### 1 临床资料

患者,男性,60岁。2007年9月无明显诱因出现锁骨疼痛,未予重视,后双侧肋骨及腰椎多处疼痛。2008年1月患者因用力过度腰背部疼痛加剧,当地医院 X 线胸片检查:双侧肋骨多发性骨折, C<sub>9</sub> 椎体压缩性骨折;腰椎 MRI 检查:胸腰椎多发骨质破坏,部分椎体压缩, L<sub>5</sub>/S<sub>1</sub> 椎间盘突出(中央型),胸腰椎退变。来我院后查 Hb 70 g/L, 血  $\beta_2$ -MG > 8.0  $\mu$ g/ml, 肌酐 1 002  $\mu$ mol/L。M 蛋白鉴定和尿轻链定量:  $\kappa$  轻链型, IgG 6.8 g/L, IgA 0.28 g/L, IgM 0.17 g/L,  $\kappa$  8.59 g/L,  $\lambda$  0.52 g/L,  $\kappa/\lambda$  16.52。尿  $\kappa$  83.3 mg/L, 尿  $\lambda$  19.7 mg/L, 尿  $\kappa/\lambda$  4.228 4。骨髓穿刺检查:幼浆细胞 0.565, 浆细胞 0.040, 明确诊断为:多发性骨髓瘤( $\kappa$  轻链型) III B 期。2008年2月19日给予 VD 方案(硼替佐米 1.0 mg/m<sup>2</sup>, 第 1、4、8、11 天;地塞米松 40 mg/d, 第 1、4、8、11 天)化疗,同时予血液透析、输血等支持治疗。化疗后患者骨痛明显好转。2008年3月16日再次予 VD 方案(剂量同前)化疗及血液透析治疗。化疗后患者临床症状消失,并脱离了血液透析。2008年4月9日和5月9日再次应用 VD 方案(剂量同前)化疗 2 个疗程。VD 方案化疗期间,患者血红蛋白、肌酐、血  $\beta_2$ -MG、M 蛋白鉴定、尿轻链定量及骨髓穿刺检查结果均逐渐好转。5月9日全身骨骼 X 线片检查示:骨盆诸骨未见骨质改变,颅骨可见多个穿凿样骨质破坏区,颈椎退行性改变,左侧第 7

肋、右侧第 10 肋陈旧性骨折。7月2日,查 Hb 126 g/L, 血  $\beta_2$ -MG 6.37  $\mu$ g/ml, 肌酐 447  $\mu$ mol/L。M 蛋白鉴定和尿轻链定量:未见异常。尿  $\kappa$  113 mg/L, 尿  $\lambda$  5.38 mg/L, 尿  $\kappa/\lambda$  21.003 7, 24 h 尿  $\kappa$  0.429 g。骨髓穿刺检查:幼浆细胞 0.015。期间患者无任何不良反应,末次 VD 方案化疗后肌酐稳定在 400  $\mu$ mol/L 左右。之后患者因经济原因,改用 MOD 方案化疗。

#### 2 讨论

硼替佐米是第一个以蛋白酶体为靶向治疗的药物,通过可逆性地抑制蛋白酶体的活性,阻断 NF- $\kappa$ B 等多条通路,从而抑制多种重要调节蛋白的降解,诱导细胞凋亡;同时影响肿瘤细胞生长微环境,抑制肿瘤细胞在微环境中的生长和生存,对多种肿瘤的治疗均具有活性。药代动力学显示,硼替佐米不通过肾清除,不受肾损害程度所影响。因而,在肾功能不全的患者不需要调整硼替佐米剂量,但对血液透析的患者,硼替佐米需在血液透析后给药。不良反应类似于单纯血液透析的肿瘤患者<sup>[1-2]</sup>。硼替佐米对肾功能的改善,不仅是通过快速减少异常单克隆轻链起作用,而且还能通过抑制肾小管细胞中的 NF- $\kappa$ B 减少骨髓瘤肾病的炎症反应起作用<sup>[3]</sup>。

本例患者初诊时合并肾衰,入院时肌酐 1 002  $\mu$ mol/L,有全身多处骨痛,贫血,尿量每日达 4 000 ml,严重影响了患者生存质量。经 4 次血液透析、2 次输血等支持治疗,结合早期给予硼替佐米联合地塞米松(VD)方案化疗 1 个疗程,患者一般状况明显好转,骨痛明显减轻,肌酐呈波动性下降,最低下降至 555  $\mu$ mol/L。后再给予 3 次血液透析及 VD 方案化疗 1 个疗程,患者骨痛消失,贫血改善,肌酐再次由 707  $\mu$ mol/L 下降至 647  $\mu$ mol/L。之后患者脱离血液透析,肌酐仍继续下降至 525  $\mu$ mol/L。随后,再次给予 VD 方案化疗 2 个疗程,肌酐由 608  $\mu$ mol/L 下降至 413  $\mu$ mol/L,并且稳定在 400  $\mu$ mol/L 左右。在硼替佐米应用过程中,患者无任何不良反应。

Ludwig 等<sup>[4]</sup>对 8 例(其中 7 例为初诊患者)由于缺乏有效的骨髓瘤治疗而依赖于血液透析的骨髓瘤肾衰患者,经过

[收稿日期] 2008-09-09

[接受日期] 2009-02-21

[作者简介] 郭列平, 硕士, 主治医师. E-mail: giluping@hotmail.com

\* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-81885421, E-mail: houjian@medmail.com.cn

硼替佐米为基础的治疗后,其中5例患者肾衰得到了逆转,而且其肾功能的改善出现在M蛋白浓度显著减少之前。Chanan-Khan等<sup>[5]</sup>分析了24例需要透析的骨髓瘤合并肾衰患者,全部患者接受硼替佐米单药或硼替佐米联合给药治疗。其中20例有效,总反应率(CR+PR)为75%,有30%达到CR或nCR。治疗后1例患者透析减少,3例患者脱离透析。Roussou等<sup>[6]</sup>分析了20例需要透析的新诊断和复发及难治的骨髓瘤合并肾衰患者,所有患者应用硼替佐米和地塞米松或联合其他药物(沙利度胺、多柔比星、马法兰)治疗。结果40%的患者肾衰得到了逆转,其中位时间为17d,而且一半的患者肌酐下降达50%,其中位时间为35d,另外有85%的患者肌酐有所减少。总反应率为65%,毒性反应与无肾衰患者相似。这些结果提示硼替佐米单药或联合给药治疗,有效性与无肾衰患者相似,并且其毒性反应小,可被安全地用于骨髓瘤需要透析的患者。此外,硼替佐米为基础的治疗方案在多数肾衰患者可诱导血清肌酐的改善及部分逆转肾衰。

我们通过对该初诊时合并肾衰的患者早期给予硼替佐米联合地塞米松方案治疗,发现硼替佐米可明显改善患者的临床症状,逆转患者的肾衰,有效地使患者脱离了血液透析,提高了患者的生存质量。在硼替佐米的使用过程中,未发现有明显不良反应,证实肾衰患者早期应用以硼替佐米为基础的治疗方案获益甚大。

## [参考文献]

- [1] Dimopoulos M A, Kastritis E, Rosinol L, Bladé J, Ludwig H. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2008, 22: 1485-1493.
- [2] Mulkerin D, Remick S, Ramanathan R, Hamilton A, Takimoto C, Davies A, et al. A dose-escalating and pharmacologic study of bortezomib in adult cancer patients with impaired renal function [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18s): 2032.
- [3] Wardle E N. Antagonism of nuclear factor kappa B [J]. *Nephron*, 2002, 90: 239.
- [4] Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran J G. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma [J]. *Haematologica*, 2007, 92: 1411-1414.
- [5] Chanan-Khan A A, Kaufman J L, Mehta J, Richardson P G, Miller K C, Lonial S, et al. Activity and safety of bortezomib in multiple myeloma patients with advanced renal failure: a multi-center retrospective study [J]. *Blood*, 2007, 109: 2604-2606.
- [6] Roussou M, Kastritis E, Migkou M, Psimenou E, Grapsa I, Matsouka C, et al. Treatment of patients with multiple myeloma complicated by renal failure with bortezomib-based regimens [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 890-895.

[本文编辑] 孙岩