

· 药物与临床 ·

硼替佐米为基础的治疗方案治疗华氏巨球蛋白血症 15 例的临床分析

侯楠, 安然, 侯健 (第二军医大学附属长征医院血液内科, 上海 200003)

[摘要] **目的** 探讨以硼替佐米为基础的方案治疗华氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia, WM)的临床疗效及安全性。**方法** 回顾性分析2008年12月至2015年10月收治的15例采用以硼替佐米为基础方案治疗的WM患者的临床资料。其中1例采用硼替佐米+地塞米松(BD)方案,3例采用硼替佐米+地塞米松+美罗华(RBD)方案,11例采用硼替佐米+地塞米松+环磷酰胺(BCD)方案,评价上述三方案的疗效及不良反应,并进行生存分析。**结果** 治疗的总反应率及主要反应率分别为93.3%和80% [其中完全缓解(CR)1例、非常好的部分缓解(VGPR)2例、部分缓解(PR)9例、微小反应(MR)2例]。不良反应包括胃肠道副作用(53.3%)、白细胞减少(20%)、感染(20%)及外周神经病变(26.7%)。随访时间为3~85个月(中位数21个月),无进展生存(PFS)时间为3~36个月(中位数21个月),1年的PFS率分别为83.3%。生存分析显示IPSSWM分级为高危组($P=0.015$)及用药后治疗反应小于PR($P=0.024$)是影响WM患者PFS的危险因素。**结论** 以硼替佐米为基础的治疗方案可有效治疗WM患者,IPSSWM分级体系及治疗反应可作为判断以硼替佐米为基础的治疗方案的WM患者疾病进展预后的参考因素。

[关键词] 硼替佐米;华氏巨球蛋白血症;疗效分析

[中图分类号] R969;R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2016)05-0459-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2016.05.020

Clinical analysis of 15 patients with Waldenström macroglobulinemia received bortezomib-based treatment

HOU Nan, AN Ran, HOU Jian (Department of Hemopathology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China)

[Abstract] **Objective** To summarize the clinical experience of bortezomib-based treatment for Waldenström macroglobulinemia and evaluate the therapeutic efficacy and safety. **Methods** The clinical data were collected for 15 patients with Waldenström macroglobulinemia receiving bortezomib-based treatment from December 2008 to October 2015. Three therapeutic regimens included BD (bortezomib and dexamethasone) in one case, RBD (bortezomib, rituximab and dexamethasone) in three cases and BCD (bortezomib, dexamethasone and cyclophosphamide) in eleven cases. Responses, adverse reactions and survival analysis were evaluated respectively. **Results** The overall response rate and major response rate were 93.3% and 80% including CR 1 case, VGPR 2 cases, PR 9 cases and MR 2 cases. The common adverse events included gastrointestinal (53.3%), leukopenia (20%), infection (20%) and peripheral neuropathy (26.7%). After a median follow-up of 21 (3-85) months, the median PFS (progression-free survival) time was 21 (3-36) months and 1 year PFS rate was 83.3%. Survival analysis showed that two prognostic risk factors related to PFS were high-risk group based on international prognostic scoring system for WM (IPSSWM) ($P=0.015$) and the low response to treatment ($<PR$) ($P=0.024$). **Conclusion** Bortezomib-based therapeutic regimens exhibited significant efficacy for patients with WM. IPSSWM and the responses to treatment can be used to monitor the disease progression and evaluate the therapeutic result.

[Key words] bortezomib; Waldenström macroglobulinemia; survival analysis

华氏巨球蛋白血症(Waldenström macroglobulinemia, WM)是一种以浆细胞样淋巴细胞浸润骨

髓,并在血清中出现大量单克隆IgM为特征的血液系统恶性增殖性疾病。本病发病罕见,约占所有血液系统恶性肿瘤的1%~2%,中位生存时间为5~6年^[1]。多数WM呈现惰性淋巴瘤进展特性,但仍有10%~15%的WM患者病情进展迅速。虽然目前临床上治疗WM有烷化剂、核苷类似物和利妥昔单抗等药物可供选择,但至今仍无法治愈,因此急需寻

[作者简介] 侯楠,硕士,研究方向:血液肿瘤。E-mail: ahounan@163.com

[通讯作者] 侯健,博士,教授,博士生导师,研究方向:血液肿瘤。E-mail: houjian@medmail.com.cn

找新的治疗药物。近年来的研究发现,以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂类药物能有效地治疗多发性骨髓瘤^[2],但是以其为基础的治疗方案在治疗WM中的相关研究报道较少,现将我院15例接受以硼替佐米为基础治疗方案的患者的临床资料分析报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料回顾性分析 我院2008年12月至2015年10月收治的15例WM患者。所有患者均符合国际工作组对WM的诊断标准^[3],并采用国际分级体系(IPSSWM)^[4]进行分组。15例WM患者,男7例,女8例,首次确诊年龄27~77岁,平均(58.3±13.0)岁;IgM值为16.9~101.0 g/L,平均(48.6±20.7) g/L;血清LDH 76~368 U/L,平均(215.0±88.9) U/L;血小板计数(19~443)×10⁹/L,平均(174.3±110.3)×10⁹/L;白细胞计数(2.9~7.8)×10⁹/L,平均(5.1±1.5)×10⁹/L。首发症状:乏力12例(80%),高黏滞血症表现6例(40%),B症状3例(20%)。体征:淋巴结肿大11例(73.3%)(局限于颈部1例,浅淋巴结广泛肿大10例);肝/脾肿大4例(26.7%)。

1.2 治疗方法 1例患者采用硼替佐米+地塞米松(BD)方案:硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天静脉注射,地塞米松20 mg,第1、2、4、5、8、9、11、12天静脉注射;3例患者采用硼替佐米+地塞米松+美罗华(RBD)方案:硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天静脉注射,地塞米松20~40mg,第1、4、8、11天静脉注射,美罗华375 mg/m²,第11天静脉滴注;11例患者采用硼替佐米+地塞米松+环磷酰胺(BCD)方案:硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天静脉注射,地塞米松20 mg,第1、2、4、5、8、9、11、12天静脉注射,环磷酰胺150 mg/m²,第1~4天静脉注射。对于治疗过程中发生不良反应的患者给予对症支持治疗。

1.3 治疗结果及随访观察 WM患者治疗反应根据WM国际工作组的疗效标准分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小反应(MR)和未缓解(NR)。治疗过程中的不良反应判定根据国际肿瘤研究院不良反应统一命名标准(NCI-CTCAE,第三版)进行。无进展生存时间为患者开始接受以硼替佐米为基础的治疗方案至疾病复发或进展为止的时间^[5]。WM疾病进展的标准参照NCCN临床实践指南(2014年第一版)。随访截止日期为2016年1月,详见表1。

表1 15例WM患者的治疗方案和效果

姓名	年龄(岁)	治疗方案	疗程数(个)	随访时间(月)	PFS时间(月)	进展情况	疗效
韩××	68	RBD	1	36	36	无进展	PR
陈××	27	BD	7	32	22	进展	PR
章××	61	RBD	4	85	21	进展	PR
顾××	69	BCD	6	21	17	进展	CR
陈××	59	BCD	5	69	20	进展	MR
吴××	69	RBD	4	42	14	进展	MR
陈××	59	BCD	7	14	14	无进展	VGPR
刘××	69	BCD	1	21	11	进展	PR
张××	59	BCD	5	19	10	进展	NR
朱××	64	BCD	4	6	6	无进展	PR
张××	53	BCD	3	13	13	无进展	PR
龚××	77	BCD	1	4	4	无进展	PR
徐××	38	BCD	4	40	34	进展	PR
蔡××	51	BCD	2	3	3	无进展	VGPR
邵××	51	BCD	2	18	18	无进展	PR

1.4 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier曲线进行生存分期,显著性检验采用log-rank方法, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效观察 15例患者接受以硼替佐米为基础的治疗疗程为1~7个,平均疗程为(3.7±2.1)个。治疗反应:CR 1例(6.7%),VGPR 2例(13.3%),PR 9例(60%),MR 2例(13.3%)。治疗总反应率(ORR=CR+VGPR+PR+MR)为93.3%,主要反应率(≥PR)为80%。

2.2 不良反应 本研究所有病例均可评价不良反应:胃肠道反应8例(53.3%),其中6例恶心或呕吐,2例便秘;白细胞减少3例(20%);感染(主要为肺部感染)3例(20%);外周神经病变4例(26.7%)。以上不良反应经保守对症治疗后多数可好转,仅1例(6.7%)因CTCAE分级为外周神经病变III-IV级而终止治疗。

2.3 预后分析 本组研究随访时间为3~85个月(中位数21个月),8例随访发现疾病进展,患者1年PFS率分别为83.3%(10/12),见图1。生存分析见表2,影响PFS的危险因素为IPSSWM分级为高危组($P=0.015$)及用药后治疗反应小于PR($P=0.024$)。而年龄、性别、肝/脾肿大、B症状、血清LDH、血细胞系减少、血小板计数、白细胞计数等对PFS的影响无统计学意义。

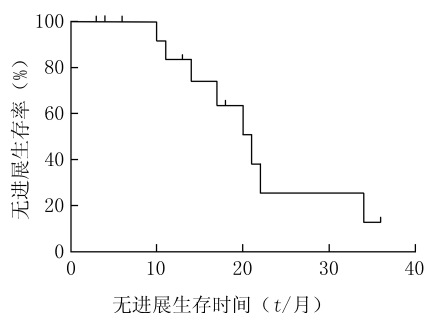


图1 硼替佐米为基础方案治疗15例WM患者的无进展生存率

表2 15例WM患者影响无进展生存率(PFS)相关因素分析

影响因素	例数	无进展生存	
		中位时间(月)	P值
年龄			
≥65岁	5	14	0.759
<65岁	10	21	
性别			
男	7	17	0.573
女	8	22	
肝/脾肿大			
有	4	17	0.739
无	11	21	
B症状			
有	3	17	0.860
无	12	21	
血清LDH			
升高	6	20	0.549
正常	9	21	
血细胞减少			
0~1	10	22	0.074
2~3	5	14	
白细胞计数 (×10 ⁹ /L)			
<4	4	20	0.498
≥4	11	21	
IPSSWM			
中/低危	9	22	0.015*
高危	6	14	
疗效			
≥PR组	12	22	0.024*
<PR组	3	14	

注:LDH.乳酸脱氢酶;IPSSWM.WM国际预后分级;PR.部分缓解; * P<0.05(影响因素组间差异)

3 讨论

尽管近年来对于WM的诊治取得了一些进展,但WM仍属于诊断较为困难并且无法治愈的淋巴系统肿瘤。目前临床上尚未有治疗WM的特效药,对于初诊为WM的患者也没有标准的一线治疗方案。常见的WM治疗药物包括烷化剂、核苷类似物和利妥昔单抗,但这些药物在治疗中存在引起血清

IgM水平瞬时升高,引发白血病或骨髓增生异常综合征风险增加、对复发/难治性WM患者疗效差、治疗起效反应慢等一系列问题,影响了治疗效果。近年来随着蛋白酶体抑制剂硼替佐米等新药的应用,给WM患者带来了新的希望。研究表明核转录因子NF-κB是WM的潜在治疗靶点,硼替佐米作为可逆性蛋白酶体抑制剂,其主要机制就是通过下调NF-κB抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制血管生成,从而发挥抗肿瘤的作用^[6]。

国外已有临床研究证实,单用硼替佐米或以硼替佐米为基础的联合治疗方案能有效地治疗WM,并且美国国家综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南已将硼替佐米作为治疗WM的推荐药物^[5]。Dimopoulos等^[7]报道了单用硼替佐米在10例复发或难治性WM中的治疗效果,中位起效时间为1个月,部分缓解率可达60%,对治疗有反应的患者中位无进展时间为11个月。一项多中心临床研究显示,27例采用硼替佐米治疗的WM患者,中位起效时间为1.4个月,总反应率为85%,对治疗有反应的患者中位无进展时间为7.9个月^[8]。一项加拿大的临床研究显示在27例单用硼替佐米治疗的WM患者中,21例的IgM水平下降大于25%,且治疗起效非常迅速,其中18例患者的血红蛋白水平至少上升10g/L,表明硼替佐米能有效地治疗WM^[9]。Chen等^[10]综合3个单用硼替佐米治疗WM的研究队列共计64例WM患者进行分析,其中多数患者为复发或难治性WM,78%~85%的患者血清总IgM的水平至少下降25%,且治疗起效迅速。但上述研究中发现单用硼替佐米治疗WM,药物不良反应中外周神经病变的发病率较高,这是阻碍治疗继续的重要因素,影响了患者治疗的临床受益。因此以硼替佐米为基础联合其他药物进行治疗的方案成为治疗WM的新热点。Steven等^[11]报道在23例采用硼替佐米联合地塞米松和利妥昔单抗治疗方案的初发WM患者中,总反应率和主要反应率分别为96%和83%,中位起效时间为1.4个月,其中18名患者在中位随访时间为22.8个月的随访期内未发生疾病进展。Ghobrial等^[12,13]分别在37例复发/难治性WM患者和26例有临床症状的初治WM患者中,联合硼替佐米和利妥昔单抗进行治疗,总反应率分别为81%和88%,中位无进展时间为15.6个月和未达到(not reached),Ⅲ级以上外周神经炎2例(5%)和0例(0%)。上述这些研究证实以硼替佐米为基础治疗方案在有效治疗WM患者基础上,具有降低药物相

关不良反应的潜力。

大量研究发现周围神经病变是硼替佐米主要的临床不良反应,影响着患者的临床治疗效果。国外研究表明,接受剂量为 1.3 mg/m^2 的硼替佐米周围神经病变的发生率为 $36\% \sim 44\%$,其中 CTCAE 分级为Ⅲ级以上的发生率为 $8\% \sim 14\%$,并且多在用药的头 5 个周期内出现,随着用药剂量的累积,发生率也随之增加^[14,15]。本组研究中,有 4 例(26.7%)患者出现外周神经病变,其中 1 例(6.7%)按 CTCAE 分级为Ⅲ-Ⅳ级反应的外周神经病变而终止治疗,一定程度上体现了联合治疗方案的优势,但考虑到随访时间较短且入组病例数较少,还需进一步积累病例证实。在本组研究的 15 例采用以硼替佐米为基础的治疗方案的 WM 患者中,总反应率和主要反应率分别为 93.3% 和 80% ,一年的 PFS 率为 83.3% ,中位 PFS 时间为 21 个月。在分析影响 WM 患者 PFS 的危险因素中,我们的结果数据显示 IPSSWM 分级为高危和治疗反应差是患者无进展生存的危险因素,而年龄、性别、肝脾肿大、B 症状、血清 LDH、血细胞减少等因素对于患者 PFS 无显著影响。Yi 等^[16]对 90 例 WM 患者的临床特点、免疫表型及预后分析中,也同样发现 IPSSWM 评分为高危是 WM 患者总体生存的预后不良因素。

WM 作为一种少见疾病,很难进行前瞻性随机对照研究来寻找最合适的治疗方案,因此本研究通过回顾性研究发现以硼替佐米为基础的治疗方案治疗 WM 患者安全有效,可获得较高的治疗反应率,为 WM 患者治疗方案的选择提供重要的依据。在影响 WM 患者的预后因素分析中,IPSSWM 分级为高危组及治疗反应差是影响患者无进展生存的危险因素。综上所述,以硼替佐米为基础的治疗方案治疗 WM 值得临床推广应用。

【参考文献】

[1] 侯健,彭利晖. 华氏巨球蛋白血症:循证医学新进展及共识更新[J]. 解放军医学杂志, 2013, 38(9):705-709.

[2] Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25):2712-2717.

[3] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia[J]. Semin Oncol,

2003, 30(2):110-115.

- [4] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia[J]. Blood, 2009, 113(18):4163-4170.
- [5] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Waldenström's macroglobulinemia/lymphoplasmacytic lymphoma, version 2. 2013[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2012, 10(10):1211-1219.
- [6] Pascal L, Gay J, Willekens C, et al. Bortezomib and Waldenström's macroglobulinemia[J]. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(5):909-916.
- [7] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtsolis MC, et al. Treatment of relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia with bortezomib[J]. Haematologica, 2005, 90(12):1655-1658.
- [8] Treon SP, Hunter ZR, Matous J, et al. Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenström's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(11):3320-3325.
- [9] Chen CI, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenström's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(12):1570-1575.
- [10] Chen C, Kouroukis CT, White D, et al. Bortezomib in relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(1):74-76.
- [11] Treon SP, Ioakimidis L, Soumerai JD, et al. Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(23):3830-3835.
- [12] Ghobrial IM, Hong F, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in relapsed or relapsed and refractory Waldenström macroglobulinemia[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(8):1422-1428.
- [13] Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, et al. Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2010, 85(9):670-674.
- [14] 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[J]. Blood, 2007, 110(10):3557-3560.
- [15] Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19):3113-3120.
- [16] Yi S, Cui R, Li Z, et al. Distinct characteristics and new prognostic scoring system for Chinese patients with Waldenström macroglobulinemia[J]. Chin Med J (Engl), 2014, 127(12):2327-2331.

【收稿日期】 2016-05-18 【修回日期】 2016-07-18

【本文编辑】 顾文华