

来那度胺在多发性骨髓瘤治疗中的应用

李新¹ 郭彩虹² 黄仲夏¹

1 首都医科大学附属北京朝阳医院西区血液与肿瘤科

北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心 (北京 100043)

2 北京大兴区人民医院肿瘤科 (北京 102600)

【摘要】 多发性骨髓瘤目前仍是无法治愈的恶性血液系统疾病, 复发、耐药、治疗相关毒性仍是阻碍患者生存的重要因素。来那度胺是新一代免疫调节剂, 具有抗血管生成、改善免疫功能和肿瘤杀伤、改变骨髓微环境等独特的多重的作用机制。来那度胺在复发难治性多发性骨髓瘤的治疗中显著延长了无进展生存期 (PFS) 和总生存率。在新诊断的多发性骨髓瘤初始治疗中也获得了较高的缓解率。它在巩固维持治疗中更是显著延长了 PFS 和生存期, 为长期“控制”多发性骨髓瘤提供了新的治疗策略。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 来那度胺; 治疗

【中图分类号】 R551.3

【文献标志码】 A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.05.009

Lenalidomide for multiple myeloma Li Xin, Guo Cai-hong, Huang Zhong-xia. Department of Hematology and Oncology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University Beijing Medical Research Center of Multiple Myeloma, Beijing 100043, China

【Abstract】 Multiple myeloma(MM) is a malignant plasma disease and remains incurable up to now. The survival of the MM patients is hindered by the factors such as relapse, drug resistance and chemotherapeutic toxicity. Lenalidomide is a new immunomodulatory drugs and had various mechanisms in different hematologic malignancies. These mechanism involve direct cytotoxicity on tumor, immunomodulation, anti-angiogenesis activity and effects on multiple myeloma microenvironment. Lenalidomide could significantly prolong the progression-free survival (PFS) in relapsed and refractory MM. It could attained high remission rate as initial therapy for newly diagnosed MM patients. Lenalidomide had provide a new therapy strategy and possibility for long-term control MM due to its effective prolonging survival and PFS as consolidation and maintained therapy.

【Key words】 Multiple myeloma; Lenalidomide; Treatment

来那度胺 (lenalidomid) 是沙利度胺的 4-氨基-戊二酰基衍生物, 属于第二代免疫调节剂, 能够影响细胞免疫和体液免疫, 由于具有较强的免疫调节功能, 且对神经系统不良反应较轻, 来那度胺已经用来治疗各种恶性血液系统疾病和实体肿瘤。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经批准它治疗骨髓增生异常综合征中的 5q-综合征和多发性骨髓瘤 (MM)。MM 目前仍是不可治愈的疾病, 复发、耐药、治疗相关毒性仍是阻碍患者生存的重要因素。如何延长生存、

延迟或防止复发, 控制残余肿瘤的再生长, 避免免疫抑制, 是 MM 患者实施长期治疗策略中需要考虑的主要问题。近来研究表明, 来那度胺具有改善免疫功能和肿瘤杀伤的双重作用机制, 在 MM 长期治疗策略中疗效突出, 这引起了临床工作者的关注和重视。

1 来那度胺的作用机制

来那度胺在不同的恶性血液系统肿瘤中表现出多种不同的作用机制。这些作用机制包括

直接的细胞毒作用和间接的免疫作用。

1.1 免疫调节作用

免疫调节作用是基于树突状细胞、T 细胞、自然杀伤 (NK) 细胞以及自然杀伤 T (NKT) 细胞活化增强, 由 T 细胞分泌的 IL-2 和干扰素含量增加等作用实现的。来那度胺可以通过改变细胞因子的分泌, 调节 T 细胞的激活和增强 NK 细胞的细胞毒作用等免疫系统各个环节来进行免疫调节。

1.1.1 改变细胞因子分泌 来那度胺可以改变细胞因子的分泌, 它抑制炎症因子 TNF- α , IL-1, IL-6, IL-12 的分泌, 促进人外周血单核细胞分泌抗炎因子 IL-10。在骨髓瘤中, IL-6 可以抑制骨髓瘤细胞的凋亡和促进瘤细胞的增殖, 而来那度胺降低了 IL-6 和 TNF- α 的水平, 抑制了 IL-6 和骨髓瘤细胞以及 IL-6 与骨髓间充质细胞的相互作用, 从而促进了骨髓瘤细胞的凋亡^[1-2]。

1.1.2 T 细胞的激活 来那度胺作用于 T 细胞上的 B7-CD28 共刺激信号途径。它不上调 T 细胞和抗原提呈细胞 (APC) 上 CD28 和 B7 因子的表达, 但它可以直接诱导 T 细胞上 CD28 因子的酪氨酸磷酸化, 导致下游靶因子的激活, 如 PI3K, GRB-2-OS 和核因子- κ B (NF- κ B)。来那度胺对 T 细胞的共刺激会促进 Th1 细胞分泌更多的干扰素和 IL-2 和促进初始 T 细胞的增殖及 NK 细胞的活化^[3-5]。

1.1.3 增强 NK 细胞的功能 来那度胺可以增强 NK 细胞介导的抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (ADCC)。细胞杀伤作用为剂量依赖性, 而且需要 IL-2 的参与。来那度胺促进健康供者及 MM 患者经 α -半乳糖神经酰胺致敏的树突状细胞刺激后 NKT 细胞的扩增^[6-9]。

1.2 抗血管新生

无论原发肿瘤还是转移癌都需要生成新的血管, 这个过程称为血管生成。胚胎发育, 伤口愈合及肿瘤形成过程中, 血管的生成需要血管内皮生长因子 (VEGF) 和它的受体的形成。肿瘤组织的生长和存活比正常内皮细胞更加依

赖 VEGF 受体信号系统。在骨髓瘤中, 沙利度胺和新的免疫调节剂可以显著降低血管生成因子 VEGF 和 IL-6 的表达。多个体外试验表明, 新的免疫调节剂在抗血管生成活性方面是沙利度胺的 2 ~ 3 倍。而且这种抗血管生成的作用是独立于免疫调节作用的^[10-12]。

1.3 直接的抗肿瘤作用

来那度胺在没有免疫效应细胞的情况下, 具有直接抗骨髓增生异常综合征 (MDS) 和 MM 细胞增殖的作用。研究显示, 来源难治性骨髓瘤患者的恶性浆细胞对免疫调节剂敏感, 可以导致瘤细胞生长停滞。来那度胺可以抑制 Burkitt 淋巴瘤细胞系的生长, 主要是通过剂量依赖性方式阻滞细胞周期在 G₀ ~ G₁ 期。来那度胺上调表达细胞周期素依赖激酶 (CDK) 抑制剂 (P21 waf-1), 它在调节细胞周期中 CDK 的活性中发挥关键作用。在骨髓瘤细胞中, 来那度胺可以增加 TNF 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 的作用, 抑制凋亡蛋白-2, 增加 Fas 介导的细胞死亡, 上调半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 (caspase-8) 的活性, 下调 caspase-8 抑制剂 (FLIP, Ciap2) 的表达, 下调 NF- κ B 的活性和抑制胰岛素样生长因子 (IGF-1) 的活性^[13-14]。

1.4 作用于骨髓瘤微环境

来那度胺抗骨髓瘤效应的显著不同之处是改变了骨髓瘤的微环境。在 MM 中, 破骨细胞导致骨吸收, 并分泌促进骨髓瘤细胞生长的因子。骨髓瘤细胞和骨髓基质细胞之间的相互作用又导致 IL-6 和其他生长因子的生成, 促进瘤细胞和破骨细胞的生长。来那度胺直接降低酒石酸盐-抗酸性磷酸盐 (TRAP) 阳性的破骨细胞的生长。另外, 来那度胺降低 α V β 3-整合素的水平, 它是破骨细胞活化和抑制组织蛋白酶 K 的黏附分子, 是表达在破骨细胞上的主要的半胱氨酸蛋白酶, 在骨吸收过程中发挥基质降解作用。来那度胺也可以降低细胞表面黏附分子如 ICAM-1, VCAM-1 和 E-选择素的水平, 抑制 MM 细胞和 BMSC 之间的黏附^[15-16]。

2 来那度胺在多发性骨髓瘤中的治疗地位

MM 是血液系统第二恶性肿瘤,近年来,MM 的治疗已经取得了巨大的进步,但目前仍是无法治愈的疾病。MM 多次复发或进展后易对多种化疗药物产生耐药。多药耐药成为 MM 治疗的障碍。而来那度胺独特的抗肿瘤和免疫调节双重作用机制使其在 MM 的治疗中日益受到大家的关注。

2.1 在复发难治性多发性骨髓瘤中的应用

多药耐药使 MM 最终进展为难治性或复发性,来那度胺由于在复发难治性 MM 治疗中的突出疗效而备受关注。《NCCN 多发性骨髓瘤临床实践指南》推荐来那度胺/地塞米松(1 类推荐)为复发难治性 MM 挽救治疗方案之一。

两项大型、多中心、安慰剂对照随机化 III 期试验 MM-009 和 MM-010 的研究报告显示,来那度胺联合地塞米松方案在治疗 MM 的缓解率及生存期上具有明显优势^[17]。这两项研究共纳入 704 例患者,患者都随机口服来那度胺或同等分量的安慰剂(25mg),同时口服地塞米松 40mg;结果显示与地塞米松联合安慰剂相比,来那度胺联合地塞米松治疗 MM 可显著改善患者的总缓解率(60.6% 对 21.9%)、完全缓解率(15.0% 对 2.0%)、疾病进展时间(中位时间为 13.4 个月对 4.6 个月)及缓解持续时间(中位时间为 15.8 个月对 7 个月),两组差异均有统计学意义;对生存患者中位随访 48 个月时,来那度胺联合地塞米松组的总生存期仍然优于对照组,差异有统计学意义(中位总生存期为 38.0 个月对 31.6 个月)。

Spina 等^[18]报道,来那度胺对复发,尤其是经异基因移植后复发 MM 患者疗效显著,能达到长期缓解。经过 2 次(中位 3 次)以上治疗后复发的 104 例患者接受了来那度胺联合地塞米松治疗。来那度胺起始剂量 25mg,第 1~21 天,28d 为 1 个周期,17 例患者因毒性反应而减量,其中 12 例患者减至 15 mg,5 例患者减至 5 mg。根据患者状况地塞米松剂量为每周 160mg 或每周 ≤ 160 mg,中位治疗周期为 6 个周期(2~72 个周期)。客观缓解率(ORR)

为 73%(其中 80.3% 的患者在 5 个月之内即达到缓解),中位缓解期为 14.3 个月。

来那度胺联合地塞米松在治疗北美复发性 MM 的研究中亦显示出较好的缓解率和生存期。共有 177 例患者分入来那度胺组,176 例分入安慰剂组。患者接受 25mg 来那度胺或安慰剂治疗(第 1~21 天,28d 为 1 个周期)。两组患者在前 4 个周期的第 1~4 天,第 9~12 天,第 17~20 天均接受 40mg 地塞米松口服治疗。在第 4 个周期后,仅在第 1~4 天给予 40mg 地塞米松。来那度胺组 108 例(61%)和安慰剂组 35 例(19.9%)患者出现了完全、接近完全或部分缓解的疗效反应($P < 0.001$)。两组分别有 14.1% 和 0.6% 的患者完全缓解。中位总生存期分别为 29.6 个月和 20.2 个月($P < 0.001$)。来那度胺组和安慰剂组分别有 85.3% 和 73.1% 的患者出现 3 级或 4 级不良事件。来那度胺组的 3 级或 4 级中性粒细胞减少和静脉血栓栓塞比安慰剂组更常见(分别为 41.2% 对 4.6% 和 14.7% 对 3.4%, $P < 0.001$)^[19]。

2.2 在新诊断 MM 的初始治疗中的应用

一项随机对照开放试验^[20]共有 445 例患者入组,未治疗的、症状性 MM 患者随机接受来那度胺 25mg 第 1~21 天给药,联合地塞米松 40mg 第 1~4 天,第 9~12 天,第 17~20 天给药(高剂量组),同剂量来那度胺联合地塞米松 40mg 第 1、8、15、22 天给药(低剂量组),28d 为 1 个周期。4 个周期后评价缓解率。高剂量组 223 例,低剂量组 222 例。4 个周期内达到完全缓解(CR)或部分缓解(PR)的患者中,169 例为高剂量组(79%),142 例为低剂量组(68%)($P=0.008$)。但 1 年时,低剂量组患者的总生存率明显优于高剂量组,分别为 96% 和 87%。治疗前 4 个月内,高剂量组中有 117 例(52%)患者发生 ≥ 3 级毒性反应,而低剂量组仅有 76 例患者发生 ≥ 3 级毒性反应(35%)($P=0.0001$)。最常见的 3 级以上毒性反应为深静脉血栓(26%)、包括肺炎在内的各类感染(16%)和疲乏(15%)。本试验表明,来那度胺联合低剂量地塞米松治疗的短期总生存率

较高且毒性反应较轻, 为更佳选择。

Gay 等^[21] 在一项病例对照研究中比较了来那度胺 + 地塞米松与沙利度胺 + 地塞米松用于新诊断 MM 的疗效, 结果表明来那度胺 + 地塞米松优于后者。该研究回顾性分析了 411 例接受来那度胺 + 地塞米松 (228 例), 沙利度胺 + 地塞米松 (183 例) 治疗新诊断的 MM。结果显示来那度胺组最小治疗缓解率高于沙利度胺组 (80.3% 对 61.2%, $P < 0.001$), 非常好的部分缓解 (VGPR) 率分别为 34.2% 对 12% ($P < 0.001$), 至疾病进展时间 (TTP) (27.4 个月 对 17.2 个月; $P=0.019$)、无进展生存期 (PFS) (26.7 个月 对 17.1 个月, $P=0.036$) 和总生存期 (OS) (中位生存期未达到对 57.2 个月; $P=0.018$) 均优于沙利度胺组。

2.3 巩固和维持治疗中的应用

MM 目前仍是无法治愈的疾病, 患者最终均会复发或疾病进展。所以, 对于缓解后进行巩固和维持治疗至关重要。巩固治疗目的在于进一步提高缓解率, 维持治疗旨在延长患者的 PFS 和 OS。NCCN 骨髓瘤专家组推荐来那度胺单药可用于维持治疗 (2A 类推荐)。MM-015 是一项多中心、随机、双盲 III 期临床试验, 旨在 ≥ 65 岁不适合移植的新诊断 MM 患者中比较马法兰 - 泼尼松 - 来那度胺诱导治疗后使用或不使用来那度胺维持治疗 (MPR-R) 与马法兰 - 泼尼松 (MP) 诱导治疗后仅给予安慰剂的疗效和安全性。结果 ORR (MPR-R 77% 对 MP 50%) 和 2 年 PFS (MPR-R 55% 对 MP 16%)。中位 PFS 分别为 MPR-R 31 个月显著延长与 MP 组 14 个月 ($P < 0.001$)。MPR-R 组新发或加重的 3/4 级不良事件的发生率为 0% ~ 6%。来那度胺组 PFS 显著延长表明了来那度胺维持治疗可以获得明显的生存获益^[22]。

Attal 等^[23] 报道, 614 例年龄小于 65 岁的 MM 患者造血干细胞移植后应用来那度胺或安慰剂进行维持治疗, 前 3 个月内每天口服 10mg, 如果患者可以耐受, 剂量增加至 15mg 直到疾病进展。结果显示, 来那度胺组比安慰剂组显著延长中位 PFS, 分别为 41 个月和 23 个月 ($P < 0.001$),

中位随访 45 个月, 4 年时 70% 的患者生存。中位无事件生存期 (EFS) 来那度胺组为 40 个月, 安慰剂组为 23 个月 ($P < 0.001$)。进行移植的 MM 患者应用来那度胺维持治疗可以显著延长无疾病进展和无事件生存时间。

2012 年 2012 年美国血液学会年会 (ASH) 会议上德国研究者报告了一项随机、开放的 III 期临床试验的结果显示, 来那度胺巩固治疗 6 周期时的疗效缓解率, 严格完全缓解 (sCR) 为 10%, CR 16%, VGPR 41%, PR 24%, 微小缓解 (MR), 疾病稳定 (SD) 2%。1/3 患者缓解率得到改善, 来那度胺剂量加至 25mg, 持续 6 个周期的巩固治疗耐受性良好。

3 来那度胺的药物不良反应和注意事项

说明书中警告该药物具有致畸风险、血液学毒性、深静脉血栓和肺栓塞。血液学毒性主要是中性粒细胞减少和血小板减少。MM-009 和 MM-010^[17] 研究中复发 / 难治性 MM 患者的安全数据显示, 最常见的不良反应为疲乏 (43.9%), 中性粒细胞减少 (42.2%), 便秘 (40.5%), 腹泻 (38.5%), 肌肉痉挛 (33.4%), 贫血 (31.4%), 血小板减少 (21.5%) 和皮疹 (21.2%)。最严重的不良反应包括静脉血栓和 4 级中性粒细胞减少。MM-021 研究^[24] 中复发 / 难治性 MM 中国患者的安全性数据显示, 最常见的不良事件为贫血 (56.8%), 中性粒细胞计数减少 (38.2%), 中性粒细胞减少 (33.7%) 和白细胞减少 (31.2%), 3/4 级不良事件是贫血和肺炎。数据显示外国人发生静脉血栓和中性粒细胞减少的发生率比国人高^[24]。其他不良反应包括全血细胞减少、自身免疫性溶血性贫血、心动过缓、心肌梗死、心绞痛、多毛症、失明、高眼压、胃肠道出血、舌痛、全身不适、肝功能异常、脑缺血、情绪波动、幻觉、咳嗽、声音嘶哑、皮疹和皮肤色素过度沉着。

使用过程中的主要注意事项包括对有怀孕可能的女性的妊娠警告, 血栓高风险人群使用过程中血栓的预防, 使用过程中血象的定期检测。另外, 使用来那度胺前需考虑第二原发肿瘤的发生

风险。治疗前及治疗过程中注意对癌症的筛查。

总之, 来那度胺广泛的抗肿瘤及免疫调节作用机制决定了它在 MM 治疗中的地位, 无论在诱导化疗, 巩固、维持治疗, 还是在复发难治阶段的治疗, 它都是最佳的治疗选择之一。虽然来那度胺有一定的不良反应, 但大部分患者都可以耐受。它在维持巩固治疗中对 PFS 和 OS 的明显延长给 MM 患者的治疗带来了新的治疗理念, 控制疾病使患者达到长期的疾病控制并最大程度地改善生活质量是 MM 患者可以达到的一个现实目标。

【参考文献】

- [1] Corral LG, Haslett PA, Muller GW, et al. Differential cytokine modulation and T cell activation by two distinct classes of thalidomide analogues that are potent inhibitors of TNF- α [J]. J Immunol, 1999, 163(1): 380-386.
- [2] Muller GW, Chen R, Huang SY, et al. Amino-substituted thalidomide analogs: potent inhibitors of TNF- α production[J]. Bioorg Med Chem Lett, 1999, 9 (11):1625-1630.
- [3] Sharpe AH, Abbas AK: T-cell costimulation-biology, therapeutic potential, and challenges[J]. N Engl J Med, 2006, 355(10):973-975.
- [4] LeBlanc R, Hideshima T, Catley LP, et al. Immunomodulatory drug costimulates Tcells via the B7-CD28 pathway[J]. Blood, 2004, 103(5): 1787-1790.
- [5] Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, et al. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity[J]. J Immunol, 2002, 168(10): 4914-4919.
- [6] Davies FE, Raje N, Hideshima T, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma[J]. Blood, 2001, 98(1):210-216.
- [7] Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application[J]. Br J Haematol, 2005, 128(2):192-203.
- [8] Bartlett JB: Lenalidomide enhances tumor killing invitro during ADCC mediated by Trastuzumab, Cetuximab, and Rituximab[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18S):3023.
- [9] Wu L, Adams M, Carter T, et al. lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20+ tumor cells[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(14):4650-4657.
- [10] Shadduck RK, Latsko JM, Rossetti JM, et al. Recent advances in myelodysplastic syndromes[J]. Exp Hematol 2007,35(4 Suppl 1):137-143.
- [11] Gupta D, Treon SP, Shima Y, et al. Adherence of multiple myeloma cells to bone marrow stromal cells upregulates vascular endothelial growth factor secretion: therapeutic applications[J]. Leukemia, 2001, 15(12):1950-1961.
- [12] Dredge K, Marriott JB, Macdonald CD, et al. Novel thalidomide analogues display anti-angiogenic activity independently of immunomodulatory effects[J]. Br J Cancer, 2002, 87(10):1166-1172.
- [13] Hideshima T, Chauhan D, Shima Y, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy[J]. Blood, 2000, 96(9):2943-2950.
- [14] Mitsiades N, Mitsiades CS, Poulaki V, et al. Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells: therapeutic implications[J]. Blood, 2002, 99(12): 4525-4530.
- [15] Breitkreutz I, Raab MS, Vallet S, et al. Lenalidomide inhibits osteoclastogenesis, survival factors and bone-remodeling markers in multiple myeloma[J]. Leukemia, 2008, 22(10): 1925-1932.
- [16] Geitz H, Handt S, Zwingenberger K: Thalidomide selectively modulates the density of cell surface molecules involved in the adhesion cascade[J]. Immunopharmacology, 1996, 31(2-3): 213-221.
- [17] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Leukemia, 2009, 23(11): 2147-2152
- [18] Spina F, Montefusco V, Crippa C, et al. Lenalidomide can induce long-term responses in patients with multiple myeloma relapsing after multiple chemotherapy lines, in particular after allogeneic transplant[J]. Leuk Lymphoma, 2011, 52(7): 1262-1270
- [19] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America[J]. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2133-2142
- [20] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial[J]. Lancet oncol, 2010, 11(1): 29-37
- [21] Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients[J]. Blood, 2010, 115(7): 1343-1350.
- [22] Dimopoulos MA, Delforge M, Hájek R, et al. Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial[J]. Haematologica, 2013, 98(5):784-788.
- [23] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. N Engl J Med. 2012, 366(19): 1782-1791.
- [24] Hou J, Du X, Jin J, et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6(1):41.