

来那度胺在多发骨髓瘤中的应用

【作者】 樊建玲 侯健

第二军医大学第二附属医院血液科, 骨髓瘤和淋巴瘤中心 (上海 200003)

【摘要】 来那度胺是新型免疫调节药物。国外研究显示来那度胺单药或联合其他抗骨髓瘤药物对初治或复发/难治多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 均有较好的疗效。可以通过剂量调整用于治疗不同程度肾功能损害的骨髓瘤患者, 并能使部分患者肾功能得到改善。继发性髓外病变通常提示预后较差, 初步研究也提示来那度胺对这部分患者有一定的疗效。以来那度胺为基础的治疗同样也可以作为自体干细胞移植前的诱导治疗。

【关键词】 来那度胺; 骨髓瘤; 肾损害; 髓外病变; 细胞遗传学

【中图分类号】 R733.3; R979.5

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -03-0032-04

Lenalidomide in multiple myeloma

【Writers】 Fan Jian-ling Hou Jian

【Abstract】 Lenalidomide is a novel immunomodulatory drug. Studies have shown that lenalidomide monotherapy or in combination with other anti-myeloma drugs could improve the survival outcomes of relapsed/refractory as well as newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients and is generally well tolerated. Renal impairment (RI) is a common and serious complication of MM. Lenalidomide may also be used in myeloma patients with RI by dose adjustment according to creatinine clearance (CrCL), and could improve their renal functions in some patients. Secondary extramedullary plasmacytoma confers a poorer prognosis. However, preliminary studies suggest that lenalidomide has a beneficial effect on this part of the patients. In addition, lenalidomide-based regimens can also be used as induction therapy before autologous stem cell transplantation.

来那度胺 (lenalidomide, CC-5013, Revlimid) 是新型的免疫调节药物, 目前我国多家医疗单位的血液科, 包括我科, 正参与 MM-021 全球多中心来那度胺联合小剂量地塞米松治疗复发/难治 MM 的临床试验。据国外统计, MM 已成为血液系统的第 2 大常见肿瘤。尽管大剂量化疗和自体干细胞移植应用以及新的化疗药物不断涌现, 但是, 该病至今仍然无法治愈。因此, 提高疾病的缓解率、延长患者的生存时间是治疗的主要目标。来那度胺是继沙立度胺、硼替佐米之后又一个临床上治疗 MM 的新药。

1 来那度胺单药治疗 MM

来那度胺治疗复发/难治 MM 的 I 期临床试验发现 25mg 为最大耐受剂量。Richardson 等^[1]进

行 II 期临床试验, 比较了来那度胺 30mg, qd 和 15mg, bid 的安全性和疗效。结果显示来那度胺 15mg, bid 组发生 3/4 级骨髓抑制毒性的比例显著高于 30mg, qd 组 (分别为 41% 和 13%, $P=0.03$), 且出现时间更早 (分别为 1.8 个月和 5.5 个月, $P=0.05$)。而 2 组的疗效相似, 30mg, qd 组总有效率 (ORR) 为 24%, 其中完全缓解 (CR) 占 6%, 部分缓解 (PR) 占 12%, 而 15mg, bid 组 ORR 为 29%, 其中 PR 为 14%, CR 为 0%。2 组的中位总生存期 (OS) 分别为 28 个月和 27 个月, 中位无进展生存时间 (PFS) 分别为 7.7 个月和 3.9 个月 ($P=0.2$)。单用来那度胺 2 个疗程无效后加用地塞米松仍对 29% 的患者有效。深静脉血栓仅见于加用地塞米松的患者, 且发生率也较低。该试验的

最新结果^[2]显示接受来那度胺 30mg, qd 的 222 例复发/难治 MM 患者中, 26% 达 \geq PR, 18% 达轻微缓解 (MR)。接受来那度胺 < 3 个疗程与 \geq 3 个疗程的患者之间 ORR 无显著性差异, ORR 与既往接受过的化疗药物也无明显关系。中位至疾病进展时间 (TTP)、PFS 和 OS 分别为 5.2 个月、4.9 个月和 23.2 个月。最常见的 3/4 级不良反应仍然是骨髓抑制: 中性粒细胞减少 (60%)、血小板减少 (39%) 和贫血 (20%), 可通过减少来那度胺的剂量来预防。

2 来那度胺联合地塞米松治疗MM

MM-009^[3]是北美的一项多中心临床试验, 比较来那度胺 (25mg, qd) + 地塞米松 (177 例) 与安慰剂 + 地塞米松 (176 例) 的疗效。2 组 \geq PR 的比例分别为 61% 和 19.9% ($P < 0.001$)。CR 率分别为 14.1% 和 0.6% ($P < 0.001$), 接近完全缓解 (nCR) 的比例分别为 10.2% 和 1.1% ($P < 0.001$)。中位 TTP 分别为 11.1 个月和 4.7 个月 ($P < 0.001$)。既往接受过沙立度胺或硼替佐米治疗的患者中, 来那度胺组的中位 TTP 也均显著优于安慰剂组, 既往有无接受沙立度胺对 TTP 无显著影响。来那度胺组和安慰剂组中位 OS 分别为 29.6 个月和 20.2 个月 ($P < 0.001$), 3/4 级不良反应分别为 85.3% 和 73.1%。来那度胺组 3/4 级中性粒细胞减少和静脉血栓的比例均显著高于安慰剂组。

MM-010^[4]是另一个关于来那度胺联合地塞米松治疗复发/难治 MM 的前瞻性、多中心、安慰剂对照的 III 期临床试验。来那度胺组 176 例, 安慰剂组 175 例, 所有药物的用法均与 MM-009 相同。结果与 MM-009 类似, 来那度胺组中位 TTP 显著优于安慰剂组, 分别为 11.3 个月和 4.7 个月 ($P < 0.001$), \geq PR 的比例分别为 60.2% 和 24% ($P < 0.001$), CR 率分别为 15.9% 和 3.4% ($P < 0.001$)。中位随访 16.4 个月, 来那度胺组中位 OS 显著优于安慰剂组, 分别为未达到与 20.6 个月。在既往使用过沙立度胺的患者中, 来那度胺组中位 OS 也显著优于安慰剂组。来那度胺组 3/4 级不良反应显著高于安慰剂组, 主要不良反应为中性粒细胞减少、血小板减少和静脉血栓。

以上结果均显示来那度胺联合地塞米松治疗复发/难治 MM 的疗效显著优于安慰剂联合地塞米松, 而且不良反应较轻, 耐受性好。即使既往

接受过沙立度胺或硼替佐米治疗, 患者仍然可能从来那度胺中获益。基于这 2 项试验, 美国 FDA、欧洲药品管理局和其他监管委员会批准来那度胺联合地塞米松治疗复发/难治 MM。

Gay 等^[5]回顾性研究 Mayo 诊疗中心 411 例新诊断 MM 患者, 其中 228 例用 RD 方案 (来那度胺 + 地塞米松), 183 例用 TD 方案 (沙立度胺 + 地塞米松), 结果 RD 组 \geq PR 的达 80.3%, 而 TD 组为 61.2% ($P < 0.001$), 非常好的部分缓解 (VGPR) 比例分别为 34.2% 和 12% ($P < 0.001$)。RD 组中位 TTP 显著优于 TD 组, 分别为 27.4 个月和 17.2 个月 ($P = 0.019$), 2 组中位 PFS 分别为 26.7 个月和 17.1 个月 ($P = 0.036$)。中位随访 20.9 个月, RD 组中位 OS 未达到, 而 TD 组为 57.2 个月 ($P = 0.018$)。2 组的 3/4 级不良反应的比例无显著性差异, RD 组主要是血液学毒性, 而 TD 组主要是静脉血栓和周围神经病变, RD 方案较 TD 方案耐受性更好。

3 来那度胺联合硼替佐米治疗MM

Richardson 等^[6]进行来那度胺联合硼替佐米的 I 期临床试验, 21d 为 1 个疗程, 2 个疗程后疾病进展则加用地塞米松, 38 例患者入组。结果最大耐受剂量为来那度胺 15mg + 硼替佐米 1.0 mg · m⁻², 主要的剂量限制性毒性是 3 级的低钠血症、带状疱疹和 4 级的中性粒细胞减少。36 例可评估患者的 ORR 为 61%, 18 例患者加用地塞米松后 83% 达平台期或以上。中位 OS 为 37 个月。在硼替佐米 + 来那度胺 + 地塞米松的 II 期临床试验^[7]中, 64 例复发/难治 MM 入组, 62 例可评估患者的 ORR 为 84%, 其中 21% 为 CR/nCR, 68% 为 PR, 与细胞遗传学、ISS 分期、既往有无接受硼替佐米/来那度胺/沙立度胺治疗、复发或是难治无显著关系。中位缓解持续时间为 6 个月。主要不良反应是 1/2 级骨髓抑制。

4 细胞遗传学对来那度胺疗效的影响

Kapoor 等^[8]报道 100 例初发 MM 患者使用 RD 方案, 将这些患者进行危险分层, 存在低二倍体、13q 缺失、17p 缺失、t(4;14)、t(14;16) 或浆细胞标记指数 \geq 3% 中的一项者为高危组, 不符合上述条件则为标危组。结果 2 组的 ORR 类似, 分别为 81% 和 89%, 中位 PFS 分别为 18.5 个月和 36.5 个月 ($P < 0.001$), 但 2 组的 OS 无显著性差异。提

示高危患者 RD 治疗后的缓解持续时间相对较短。

Reece 等^[9]对来自 MM-016 临床试验的 130 例可评估、采用 RD 方案治疗的复发 / 难治 MM 患者进行亚组分析。结果显示 13q 缺失或 t(4;14) 对中位 TTP 和 OS 无显著影响。但是有 17p13 缺失患者中位 TTP 仅 2.22 个月, 而没有 17p13 缺失患者为 4.7 个月 (危险比为 2.82, $P < 0.001$), 前组患者 OS 也显著缩短, 仅 4.67 个月 (危险比为 3.23, $P < 0.001$)。多因素方差分析显示 d17p13 缺失、既往接受过沙立度胺或硼替佐米治疗、血清肌酐升高是影响 TTP 的主要因素。有 13q 缺失或 d17p13 缺失患者的 ORR 显著降低, 而 t(4;14) 对 RD 的疗效无显著影响。

最近一项前瞻性临床试验^[10]研究高危细胞遗传学改变 [13q 缺失、1q21 扩增、t(4;14)、17p 缺失] 对 RD 加或不加硼替佐米 (V) 治疗复发 / 难治 MM 的影响。结果显示高危细胞遗传学改变在 RD 组中的有效率显著降低 ($P = 0.01$), 而对 VRD 组无明显影响 ($P = 0.219$), 但是 17p 缺失使得 2 组的有效率均明显下降。高危细胞遗传学改变使得 PFS 和 OS 均显著缩短。进一步分析发现 1q21 扩增和 13q 缺失仅对 RD 组 OS 有显著影响, 而对 VRD 组无明显影响, 但是 2 组 17p 缺失患者的 OS 均显著缩短, 而 t(4;14) 对 2 组 OS 无显著影响。

Klein 等^[11]用荧光原位杂交 (FISH) 方法检测 92 例 RD 方案治疗患者有无 13q14 缺失、17p13 缺失、1q21 扩增、t(4;14)、t(11;14) 和 t(14;16)。结果发现存在 13q14 缺失或 t(14;16) 的患者 TTP 明显缩短, 分别为 5.1 个月对 14.4 个月 ($P = 0.009$) 和 2 个月对 10.5 个月 ($P < 0.009$)。但若仅有 13q14 缺失, 而无伴随其他高危染色体改变时, 并未对 TTP 有显著影响。17p13 缺失或 1q21 扩增均使中位 OS 显著缩短, 分别为 6.7 个月 ($P = 0.002$) 和 8.3 个月 ($P < 0.001$)。多因素方差分析显示 17p13 缺失和 1q21 扩增是 RD 方案治疗患者的独立不良预后因素。

上述研究均提示 17p13 缺失可能是 RD 方案无法克服的不良遗传学改变, 但仍需要大规模临床试验对以上研究结果进一步验证。

5 来那度胺治疗有肾功能损害的 MM

肾功能损害是 MM 的常见并发症, 20% ~ 40% 初发 MM 患者有肾衰竭^[12]。由于来那

度胺经肾脏排泄, 因此需要根据肾损害 (RI) 的严重程度对剂量进行调整。Dimopoulos 等^[13]分析了 353 例来自 MM-009、MM-010 的 MM 患者。结果显示, RD 方案使大部分 RI 患者的肾功能得到改善, 72% 中、重度 RI 患者的肾功能提高 ≥ 1 个等级。不同程度 RI 患者的 ORR 以及缓解质量无显著性差异。3 组间 TTP 和 PFS 也无显著性差异, 但是中度和重度 RI 组 OS (分别为 29 个月和 18.4 个月) 与轻度或无 RI 组 (38.9 个月) 相比均显著缩短 (2 者均为 $P = 0.06$)。有 RI 的患者血小板减少的发生率升高, 因此在使用来那度胺的过程中需要检测肌酐清除率 (CrCL) 水平和不良反应, 并相应调整剂量。

西班牙的一项多中心回顾性研究^[14], 对 15 例肾衰竭并且需要血透的 MM 患者, 给予来那度胺为基础的化疗。13 例口服来那度胺 15mg, 每周 3 次; 1 例口服来那度胺 5mg.qd; 1 例口服来那度胺 5mg, 隔日 1 次; 11 例联合地塞米松治疗。8 例 (53%) 患者因血液学毒性需要减量, 7 例 (47%) 需要粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 预防, 6 例 (40%) 出现严重感染。结果 ORR 为 60% (9 例), 其中 4 例 (29%) 达 CR, 1 例 (7%) 达 VGPR, 4 例 (29%) 达 PR。达到最佳疗效的中位时间是 4 个月, 中位随访 13 个月, PFS 和 OS 分别为 15 个月和 20 个月。另一项回顾性研究^[15]分析 167 例接受 RD 治疗的复发 / 难治 MM 患者。73 例存在 RI, 包括 40 例轻度 RI 和 33 例中度或重度 RI。有效率随 RI 的严重程度有降低趋势, 肾功能正常、轻度 RI 和中度或重度 RI 的 ORR ($\geq PR$) 分别为 67%、60% 和 49%。总 TTP 为 9.02 个月, 中度和重度 RI 患者的 TTP 均显著缩短。中位随访 15.7 个月, 总的中位 OS 为 25.8 个月, OS 在正常肾功能和 RI 患者中无显著性差异 ($P = 0.233$)。

最近一项前瞻性临床试验^[16]中, 50 例复发 / 难治 MM 患者接受 RD 治疗, 其中 12 例患者在入组时存在 RI。结果中位 PFS 和 OS 分别为 9 个月和 16 个月, 有和没有 RI 的患者中 $\geq PR$ 的比例分别为 60.5% 和 58%, 2 组患者的 PFS 和 OS 均无显著性差异, 毒副作用也无明显差别。12 例 RI 患者中, 3 例 (25%) 肾功能完全恢复, 2 例 (16%) 肾功能部分恢复。

以上资料显示 RD 方案可以通过调整剂量用于

RI 患者，有效且安全。

6 来那度胺治疗髓外病变MM

Calvo-Villas 等^[17]报道 18 例患者髓外进展 MM 用 RD 方案治疗，髓外浸润包括骨损旁软组织中肿块 9 例，皮下结节 3 例，内脏浸润 6 例。结果 11 例 (61.1%) 治疗有效，其中 8 例 (44.4%) 肿块完全消失 (CR)，3 例 (16.6%) 肿块明显缩小。对 RD 有效的患者中有 3 例短期内进展。中位随访 12 个月，PFS 和 OS 分别为 9.8 个月和 14.6 个月。来自西班牙的多中心回顾性研究^[18]的 111 例 RD 治疗的患者中，有 27 例 (24.3%) 存在髓外浸润，其中 24 例可评估的患者中，ORR 为 33.3%，包括 CR 4 例 (16.7%)，VGPR 2 例 (8.3%) 和 PR 2 例 (8.3%)。该研究显示 RD 方案能克服髓外病变对 TTP 的影响。

7 来那度胺对自体干细胞采集的影响

由于来那度胺潜在影响自体干细胞采集的问题而引发关注。最近，Cavallo 等^[19]用来那度胺对新诊断的 MM 患者进行诱导治疗，研究来那度胺对干细胞采集的影响。346 例接受 RD 方案，28d 为 1 个疗程，共 4 个疗程治疗后，用大剂量环磷酰胺 + G-CSF 方法动员自体外周血干细胞，结果 RD 诱导治疗后，91% 的患者可采集到足够量的干细胞，中位采集量为 8.7×10^6 CD34⁺kg⁻¹。因此，RD 可以作为自体干细胞动员前的诱导治疗。

综上所述，来那度胺单药或联合地塞米松、硼替佐米等药物可以用于复发 / 难治 MM 的治疗，能克服部分不良细胞遗传学的影响，并且对有肾功能损害、髓外病变的 MM 也有一定的疗效，还可以作为外周自体干细胞动员前的诱导治疗。来那度胺最常见的毒副作用是骨髓抑制，呈剂量限制性，而静脉血栓、周围神经病变发生率低，耐受性好。

【参考文献】

[1] Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma [J] . Blood, 2006, 108:3458-3464.
 [2] Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [J] . Blood, 2009, 114:772-778.
 [3] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America [J] . N Engl J Med, 2007, 357:2133-2142.
 [4] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [J] . N Engl J Med, 2007, 357:2123-2132.

[5] 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, 115:1343-1350.
 [6] Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma [J] . J Clin Oncol, 2009, 27:5713-5719.
 [7] Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study [J] . J Clin Oncol, 2009, 27: 8536.
 [8] Kapoor P, Kumar S, Fonseca R, et al. Impact of risk stratification on outcome among patients with multiple myeloma receiving initial therapy with lenalidomide and dexamethasone [J] . Blood, 2009, 114:518-521.
 [9] Reece D, Song KW, Fu T, et al. Influence of cytogenetics in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: adverse effect of deletion 17p13 [J] . Blood, 2009, 114:522-525.
 [10] Dimopoulos MA, Kastritis E, Christoulas D, et al. Treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma with lenalidomide and dexamethasone with or without bortezomib: prospective evaluation of the impact of cytogenetic abnormalities and of previous therapies [J] . Leukemia, 2010, 24:1769-1778.
 [11] Klein U, Jauch A, Hielscher T, et al. Chromosomal aberrations +1q21 and del(17p13) predict survival in patients with recurrent multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone [J] . Cancer, 2011, 117:2136-2144.
 [12] Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L, et al. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma [J] . Leukemia, 2008, 22:1485-1493.
 [13] Dimopoulos M, Alegre A, Stadtmauer EA, et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function [J] . Cancer, 2010, 116:3807-3814.
 [14] de la Rubia J, Roig M, Ibáñez A, et al. Activity and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with multiple myeloma requiring dialysis: a Spanish multicenter retrospective study [J] . Eur J Haematol, 2010, 85:363-365.
 [15] Klein U, Neben K, Hielscher T, et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone: effective regimen in patients with relapsed or refractory multiple myeloma complicated by renal impairment [J] . Annals Hematol, 2011, 90: 429-439.
 [16] Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment [J] . Eur J Hematol, 2010, 85: 1-5.
 [17] Calvo-Villas JM, Alegre A, Calle C, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma [J] . Eur J Haematol, 2011. [Epub ahead of print]
 [18] Alegre A, Aguado B, Giraldo P, et al. Lenalidomide is effective as salvage therapy in refractory or relapsed multiple myeloma: analysis of the Spanish Compassionate Use Registry in advanced patients [J] . Int J Hematol, 2011, 93:351-360.
 [19] Cavallo F, Brinchen S, Milone G, et al. Stem cell mobilization in patients with newly diagnosed multiple myeloma after lenalidomide induction therapy [J] . Leukemia, 2011. [Epub ahead of print]