

硼替佐米在恶性血液病治疗中的应用进展[△]

高力*, 张曦[#](第三军医大学新桥医院血液科, 重庆 400037)

中图分类号 R973;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)38-3555-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.38.02

摘要 目的:归纳硼替佐米在恶性血液病治疗中的应用进展。方法:对硼替佐米的结构性质、作用机制与其在恶性浆细胞病、非霍奇金淋巴瘤和白血病中的应用以及不良反应进行述评。结果与结论:蛋白酶体成为恶性血液病治疗中的重要靶点。硼替佐米在骨髓瘤的治疗中显示出独特优势,在白血病、恶性淋巴瘤等治疗中也取得了进展。以硼替佐米为核心的方案在治疗恶性血液病方面的疗效值得期待。

关键词 硼替佐米;恶性血液病;进展

Application of Bortezomib in the Treatment of Malignant Hematonosis

GAO Li, ZHANG Xi (Dept. of Hematology, Xinqiao Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To summarize the application and development of bortezomib in the treatment of malignant hematonosis. METHODS: The structure, property and mechanism of bortezomib, application of it in malignant plasma cell dyscrasias, non-Hodgkin lymphoma and leukocythemia as well as ADR were all reviewed. RESULTS&CONCLUSIONS: Proteasomes is considered as a target in malignant hematonosis therapy. Bortezomib shows unique advantage in myeloma therapy and completes some achievements in leukocythemia and lymphoma therapy, etc. Therapeutic efficacy of bortezomib-based malignant hematonosis therapy plan will have been worth the waiting.

KEY WORDS Bortezomib; Malignant hematonosis; Development

评估患者血小板反应性的高低以及对药物的敏感程度,在此基础上,才有抗血小板药物个性化治疗的可能。血栓与止血领域基础科研人员与临床心脑血管科医师间更深层次的合作将有助于这一目标的实现。

参考文献

- [1] 李家增.关注动脉血栓栓塞性疾病[J].中华内科杂志,2006,45(1):2.
- [2] 阮长耿.冠心病抗血小板治疗的进展(2)抗血小板药物研究进展[J].中国循环杂志,2004,19(2):86.
- [3] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(12):1 179.
- [4] Farid NA, Small DS, Payne CD, et al. Effect of atorvastatin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel in healthy subjects[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(12):1 483.
- [5] Van't Hof AW, Ten Berg J, Heestermaans T, et al. Prehospital initiation of tirofiban in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty

(On-TIME 2): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9 638):537.

- [6] Navarese EP, Buffon A, Kozinski M, et al. A critical overview on ticagrelor in acute coronary syndromes[J]. *QJM*, 2013, 106(2):105.
- [7] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(11):1 045.
- [8] Califf RM, Lincoff AM, Tcheng JE, et al. An overview of the results of the EPIC trial[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16 (Suppl):43.
- [9] Ruan CG. Monoclonal antibody SZ-21 to platelet membrane glycoprotein III a[J]. *Chinese Medical Journal*, 1987, 67(2):76.
- [10] Shao BJ, Zhao YM, Shen F, et al. Studies on the anti-thrombotic effects of anti-platelet mAb SZ-21 F(ab')₂ fragment[J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2003, 19(3):269.
- [11] Bartunek J, Barbato E, Heyndrickx G, et al. Novel anti-platelet agents: ALX-0081, a Nanobody directed towards von Willebrand factor [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2013, 6 (3):355.
- [12] Ruan C, Du X, Xi X, et al. A murine antiglycoprotein Ib complex monoclonal antibody, SZ2, inhibits platelet aggregation induced by both ristocetin and collagen[J]. *Blood*, 1987, 69(2):570.

(收稿日期:2013-08-16 修回日期:2013-08-21)

[△]基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81070388);国家重点基础研究发展计划(973计划)资助课题子课题(No.2012CB518103)

*主治医师,讲师,博士。研究方向:多发性骨髓瘤的诊治。电话:023-68774309。E-mail:gaotiantiantiger@163.com

[#]通信作者:副主任医师,副教授,硕士研究生导师,医学博士。研究方向:造血干细胞移植与造血微环境功能损伤机制及重建新策略。电话:023-68755609。E-mail:zhangxxi@sina.com.cn

泛素-蛋白酶体通路(Ubiquitin proteasome pathway, UPP)参与调控细胞内蛋白的转运和代谢,在信号转导、转录调控、应激、脱氧核糖核酸(DNA)修复、细胞周期的运转和肿瘤抑制过程中起关键作用^[1]。真核细胞中蛋白酶体能够降解肿瘤抑制蛋白和促凋亡蛋白,蛋白酶体活性的异常改变,使肿瘤细胞持续性生长。而蛋白酶体抑制剂阻止蛋白酶体降解调节蛋白,引起细胞周期阻滞和细胞凋亡,因此蛋白酶体可以作为抗肿瘤治疗的有效靶点。蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Bortezomib,商品名万珂, Velcadez)是第一个被获准应用于临床的蛋白酶体抑制剂,2003年美国FDA批准其在复发难治性多发性骨髓瘤中应用。目前,硼替佐米已经不仅仅局限于骨髓瘤,还用于淋巴瘤、白血病等血液系统恶性肿瘤的治疗,本文就蛋白酶体抑制剂硼替佐米在恶性血液病治疗中的应用作一综述。

1 硼替佐米的结构性质及作用机制

硼替佐米是一种小分子的水溶性双肽基硼酸盐类似物,是26S蛋白酶体的可逆性抑制剂。26S蛋白酶体由1个20S的核心部分和2个19S的调节部分构成,硼替佐米能直接与20S核心部分的活性位点苏氨酸结合,干扰其糜蛋白酶/胰蛋白酶活性,从而影响蛋白质降解。有研究证实硼替佐米抑制肿瘤细胞生长主要是通过阻滞核因子 κ B(NF- κ B)信号通路实现的^[2]。NF- κ B在胞浆中与抑制性核因子 κ B(I κ B)结合,当磷酸化或泛素化的I κ B降解后,NF- κ B转移到核内激活它的靶基因,促进细胞的生长。而硼替佐米能明显减少I κ B的降解,I κ B与NF- κ B结合后能有效抑制NF- κ B的活性,抑制与细胞增殖相关的基因的表达,最终导致肿瘤细胞凋亡。

除此以外,硼替佐米对多种信号转导途径都有影响^[3]:激活经典的应激反应蛋白,如热休克蛋白Hsp27、Hsp70和Hsp90;激活JNK信号传导通路导致凋亡;将线粒体蛋白细胞色素c/Smac释放到胞质中并激活半胱天冬酶9~半胱天冬酶3的级联反应;激活外源性凋亡信号通路;使DNA依赖的蛋白激酶(DNA-PK)失活,后者对修复DNA双链损伤是必需的。

2 硼替佐米治疗恶性血液病

2.1 硼替佐米治疗恶性浆细胞瘤

2.1.1 多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)。左旋苯丙氨酸氮芥的引入、自体造血干细胞移植和免疫调节剂的应用使MM的治疗效果显著提高,但目前硼替佐米在MM治疗中的地位越来越受到肯定,作为一线治疗中的基础药物已被广泛认可,并动摇了自体干细胞移植在骨髓瘤治疗中的地位。

(1)初治的骨髓瘤患者:①诱导治疗。越来越多的资料证实了硼替佐米在初治骨髓瘤患者中的疗效。对于进行自体造血干细胞移植的患者而言,IFM2005-2001试验^[4]($n=482$)比较了硼替佐米联合地塞米松方案(BD)与长春新碱、柔红霉素和地塞米松方案(VAD)的疗效,总缓解率(ORR)分别为78.5%和62.8%;而BD组患者的完全缓解率(CR)、接近完全缓解率(nCR)和非常好的部分缓解率(VGPR)均显著优于VAD组;而且,BD方案对于Ⅲ期和细胞学异常的高危患者同样有效,并且外周神经毒性发生率明显低于VAD组。HOVON/GMMGD4试验^[5]也报道诱导治疗时采用硼替佐米、柔红霉素联合地塞米松方案(PAD)的VGPR+CR显著高于VAD组(42% vs. 15%),并且在自体造血干细胞移植后PAD组ORR仍具有优势(61% vs. 36%)。另外一个Ⅱ期临床试验($n=33$)结果^[6]显示,环磷酰胺、硼替佐米联合地塞米松方案(CyBorD)使初诊患者获得了更迅速和更好的缓解率,ORR达88%,VGPR+CR为76%,CR+nCR为39%。意大利的GIMEMA试验^[7]则比较了硼替佐

米、沙利度胺联合地塞米松方案(VTD)和TD方案,虽然两组间3年总生存(OS)率相似,但VTD组患者的ORR和无进展生存(PFS)均显著优于TD组。

对于不能进行造血干细胞移植患者,其中最具有代表性的是VISTA试验^[8-10],这是一项研究硼替佐米作为骨髓瘤初始标准治疗的一项Ⅲ期临床试验。将新诊断MM患者随机分为硼替佐米、左旋苯丙氨酸氮芥和强的松组(VMP)($n=344$)和MP($n=338$)组,共进行9个周期治疗。VMP组无论是部分缓解率(PR)(71% vs. 35%)还是CR(30% vs. 4%)均显著优于MP组。3年OS率VMP组为68.5%,MP组为54.0%;5年OS分别为46%、34.4%。VMP组的PFS为24个月,而MP组仅为16.6个月。VMP组和MP组复发后,采用硼替佐米、沙利度胺和雷利度胺挽救治疗的缓解率分别为50% vs. 58%、46% vs. 55%和62% vs. 56%,结果显示诱导方案选择VMP不仅提高了ORR和OS,而且不会诱导产生复发后耐药。另外,一项西班牙的研究^[11]也显示,采用含硼替佐米的方案(VD、VTD和VMP)治疗,ORR均大于70%,而CR均超过30%。

②巩固治疗。一项研究结果^[12]显示,39例自体造血干细胞移植后获得VGPR以上疗效的骨髓瘤患者接受4个疗程VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)巩固治疗后,CR从15%提高到49%,分子学缓解率从3%提高到18%,达到分子学缓解的患者随访42个月无一例复发。

③维持治疗。HOVON-65/GMMG-HD4试验初步的结果^[11]显示采用硼替佐米维持治疗的患者自体造血干细胞移植后缓解率和PFS均显著优于接受沙利度胺维持治疗的患者。但关于维持治疗的时间和剂量目前仍没有定论。

(2)难治性复发骨髓瘤患者:对于难治性复发性骨髓瘤,2007年美国国家综合癌症网络(NCCN)中硼替佐米单药作为I类推荐,硼替佐米联合地塞米松方案作为2A类推荐。APEX试验结果^[13]显示硼替佐米单药治疗难治性复发骨髓瘤,患者的中位疾病进展时间(TTP)(6.22个月 vs. 3.49个月)和1年OS率(80% vs. 66%)均优于硼替佐米联合大剂量地塞米松治疗组。但有临床研究报告联合用药疗效更好。Davies FE等^[14]报道硼替佐米联合地塞米松、环磷酰胺(CVD)方案与硼替佐米联合地塞米松(VD)方案(ORR 47%,CR 5%)以及硼替佐米单药治疗(ORR 27%,CR 0%)相比获得了更高的OR(75%)和CR(31%)。

2.1.2 浆细胞白血病。浆细胞白血病是一种少见的浆细胞恶性克隆性疾病,疗效差,中位生存2~6个月。硼替佐米在MM的治疗中取得良好疗效后,学者们尝试采用硼替佐米治疗浆细胞白血病,但报道较少。Musto P等^[15]对12例浆细胞白血病患者给予硼替佐米治疗,结果PR 5例、VGPR 4例、CR 2例,中位PFS 8个月,OS 12个月。国外一个单中心临床试验结果^[16]显示,25例浆细胞白血病患者入组,18例患者接受含硼替佐米的方案治疗,诱导治疗后19例患者接受大剂量左旋苯丙氨酸氮芥预处理后进行自体造血干细胞移植,6例患者行异基因造血干细胞移植。结果患者的总生存期为23.6个月,硼替佐米治疗组患者生存期为28.4个月,较未应用硼替佐米组生存期延长($P<0.01$)。意大利的GIMEMA MM工作组^[17],回顾分析了采用VMP方案治疗浆细胞白血病的疗效,入组患者29例,有效79.3%,VGPR 37.9%。上述两项试验结果均显示含硼替佐米的方案能够明显延长浆细胞白血病患者生存期,但仍需大宗临床试验验证硼替佐米对于浆细胞白血病的疗效;并且硼替佐米治疗后患者短期内复发,所以诱导缓解后的治疗方

案仍需探索。

2.1.3 华氏巨球蛋白血症(WM)。WM以骨髓中浆细胞样淋巴细胞恶性增殖和分泌大量单克隆IgM为特征,CR率低,目前仍是一种不能治愈的惰性B细胞淋巴瘤。一项II期临床试验^[18]采用硼替佐米联合利妥昔单抗治疗26例初诊的WM患者,ORR为88.5%,其中CR及PR达61.5%,预计1年无病生存率可达79%。而WMCTG试验^[19]得出更好疗效,23例患者接受7个疗程治疗(硼替佐米+地塞米松+利妥昔单抗)有效率达96%;随访22.8个月,近80%患者无病生存。而对于复发或难治巨球蛋白血症患者,硼替佐米的总有效率在26%~85%^[20-21]。

2.1.4 髓外浆细胞瘤。目前国内外硼替佐米治疗髓外浆细胞瘤的报道很少。Katodritou E等^[22]报道了首例硼替佐米联合地塞米松治疗胃浆细胞瘤获得完全缓解的病例。Varettoni M等^[23]报道了使用硼替佐米联合地塞米松化疗3个疗程后针对残留病灶辅以局部放疗,成功治疗2例头部髓外浆细胞瘤的病例。

2.2 硼替佐米治疗非霍奇金淋巴瘤

Goy A等^[24]报道了采用硼替佐米单药治疗60例复发或难治性非霍奇金淋巴瘤患者的疗效,A组为套细胞淋巴瘤(MCL)33例,B组27例包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)12例、滤泡淋巴瘤(FL)5例、转化的FL3例、小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)4例、WM2例、外套层淋巴瘤(MZL)1例。A组和B组ORR分别为41%和19%。提示硼替佐米治疗淋巴瘤存在着亚型特异性,所以学者们进一步就硼替佐米对不同亚型淋巴瘤的疗效研究。

2.2.1 MCL。MCL预后较差,几乎不可治愈,平均生存期为3~4年。继FDA批准硼替佐米治疗难治性复发骨髓瘤之后,2006年FDA批准硼替佐米治疗难治性复发MCL。国外一项多中心临床研究报道155例复发进展型MCL患者接受硼替佐米单药治疗1个疗程后总有效率为31%^[25]。PINNACLE研究^[26]是一项在全球49个中心进行的II期、前瞻性试验,纳入141例难治性复发MCL患者。采用硼替佐米单药治疗,21d为1个疗程。中位疗程数为4个;总有效率[CR+不能确定的完全缓解率(CRu)+PR]为33%,CR+CRu为8%;TTP为6.2个月,有效患者或CR患者中位疗效持续时间分别为9.2和13.5个月,有效患者的1年OS达到94%。Jung HJ等^[27]报道了硼替佐米联合三氧化二砷治疗MCL的疗效,结果显示三氧化二砷可以克服硼替佐米的耐药性,二者具有协同抗肿瘤细胞增殖的作用。

2.2.2 NK/T细胞淋巴瘤。绝大部分NK细胞淋巴瘤中存在NF- κ B激活,硼替佐米可能通过抑制NF- κ B激活从而抑制淋巴瘤生长。Lee J等^[28]报道,硼替佐米联合CHOP方案治疗高度侵袭/进展期T细胞、NK/T细胞淋巴瘤患者13例,中位疗程数为4个,CR为61.5%。

2.3 硼替佐米治疗白血病

在体外试验和动物实验中硼替佐米对于白血病细胞的作用得到了证实,但目前临床试验的结果较少。Faderl S等^[29]报道应用标准剂量伊达比星、阿糖胞苷(IA)联合硼替佐米(1.3 mg/m²,第1、4、8、11天)治疗30例急性髓性白血病的有效率达83%,CR 58%。对于慢性淋巴细胞白血病(CLL)而言,一项随机、开放的II期临床研究共有22例氟达拉滨耐药的CLL患者入组。硼替佐米给药剂量为1.0、1.3或1.5 mg/m²,21d为1个疗程,给药时间为第1、4、8、11天,最多进行了9个疗程。1.5 mg/m²剂量组较之其他低剂量组疾病稳定的患者比例更高。研究表明硼替佐米可能有助于白血病的治疗,但仍需要更进一步的研究予以证实。

3 不良反应

硼替佐米最主要的不良反应为周围神经病变(PN)。GIMEMA研究和PETHEMA/GEM研究中将硼替佐米延长治疗为每周1次,总有效率和3年OS与VISTA研究(每周2次硼替佐米)相当,但PN发生率为每周2次给药的一半,3、4级PN发生率分别为2%和7%,VISTA研究中为13%。一项比较每周1次和每周2次给药的研究得出相似结论,二者在CR、3年PFS和OS方面差异无统计学意义,但PN的发生率显著降低^[30-31]。硼替佐米皮下给药也可减少PN发生,一项国际性、开放性III期随机、对照临床试验^[30]纳入222例既往无硼替佐米治疗史的复发MM患者,分别接受硼替佐米皮下注射和静脉注射治疗4个疗程。对未达CR者再予口服地塞米松和硼替佐米联合治疗4个疗程。研究结果显示,接受硼替佐米皮下给药治疗4个疗程患者的总客观应答率为43%、完全应答率为7%,而接受硼替佐米经静脉给药治疗4个疗程患者分别为42%和8%。但两组在PN发生率上有显著性差异:皮下给药和经静脉给药治疗两组 \geq 3级PN的发生率分别为6%和16%,所有级别PN的发生率分别为38%和53%。硼替佐米皮下给药的疗效不仅与经静脉给药相当,且PN的发生率显著更低。基于此,2012年FDA批准皮下途径给药。

4 结语

自问世以来,硼替佐米已经在治疗难治性复发骨髓瘤患者方面显示出独特优势,而且在治疗白血病、恶性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征等血液病的体外试验、动物实验和临床研究中也取得了进展。蛋白酶体成为恶性血液病治疗中的重要靶点,以硼替佐米为基础的方案在治疗恶性血液病方面的疗效值得期待。

参考文献

- [1] Mitchell BS. The proteasome-an emerging therapeutic target in cancer[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(26): 2 597.
- [2] Roccaro AM, Hideshima T, Richardson PG, et al. Bortezomib as an antitumor agent [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2006, 7(6): 441.
- [3] Boccadoro M, Morgan G, Cavenagh J. Preclinical evaluation of the proteasome inhibitor bortezomib in cancer therapy[J]. *Cancer Cell Int*, 2005, 5(1): 18.
- [4] Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(30): 4 621.
- [5] Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, Van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(24): 2 946.
- [6] Reeder CB, Reece DE, Kukreti V. Once-versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBORd in newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 115(16): 3 416.
- [7] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and

- consolidation therapy after, double autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study [J]. *Lancet*, 2010, 376(9 758): 2 075.
- [8] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* VISTA Trial Investigators. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(9): 906.
- [9] Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, *et al.* Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2 259.
- [10] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, *et al.* Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(4): 448.
- [11] Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin RM, *et al.* Phase 3b UPFRONT Study: safety and efficacy of weekly bortezomib maintenance therapy after bortezomib-based induction regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients[J]. *Blood*, 2010, 116: 619.
- [12] Ladetto M, Pagliano G, Ferrero S, *et al.* Major tumor shrinking and persistent molecular remissions after consolidation with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone in patients with autografted myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(12): 2 077.
- [13] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al.* Assessment of proteasome inhibition for extending remissions (APEX) investigators. bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(24): 2 487.
- [14] Davies FE, Wu P, Jenner M, *et al.* The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone[J]. *Haematologica*, 2007, 92(8): 1 149.
- [15] Musto P, Rossini F, Gay F, *et al.* Efficacy and safety of bortezomib in patients with plasma cell leukemia[J]. *Cancer*, 2007, 109(11): 2 285.
- [16] Lebovic D, Zhang L, Alsina M, *et al.* Clinical outcomes of patients with plasma cell leukemia in the era of novel therapies and hematopoietic stem cell transplantation strategies: a single-institution experience[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2011, 11(6): 507.
- [17] Libby E, Candelaria-Quintana D, Moualla H, *et al.* Durable complete remission of primary plasma cell leukemia with the bortezomib plus melphalan and prednisone (VMP) regimen [J]. *Am J Hematol*, 2010, 9(85): 733.
- [18] Ghobrial IM, Xie W, Padmanabhan S, *et al.* Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenstrom Macroglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2010, 9(85): 670.
- [19] Treon SP, Lioakimidis L, Soumerai JD, *et al.* Primary therapy of waldenstrom macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3 830.
- [20] Chen CI, Kouroukis CT, White D, *et al.* Bortezomib is active in patients with untreated or relapsed Waldenstrom's macroglobulinemia: a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12): 1 570.
- [21] Treon SP, Hunter ZR, Matous J, *et al.* Multicenter clinical trial of bortezomib in relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia: results of WMCTG Trial 03-248 [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(11): 3 320.
- [22] Katodritou E, Kartsios C, Gastari V, *et al.* Successful treatment of extramedullary gastric plasmacytoma with the combination of bortezomib and dexamethasone: First reported case Leuk Res [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(2): 339.
- [23] Varettoni M, Mangiacavalli S, Zappasodi P, *et al.* Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and non-myeloablative allogeneic transplantation [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(5): 839.
- [24] Goy A, Younes A, McLaughlin P, *et al.* Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 667.
- [25] Kane RC, Dagher R, Farrell A, *et al.* Bortezomib for the treatment of mantle cell lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(18 Pt 1): 5 291.
- [26] Goy A, Bernstein SH, Kahl BS, *et al.* Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time to-event analyses of the multicenter phase 2 Pinnacle study[J]. *Br J Haematol*, 2009, 145(1): 34.
- [27] Jung HJ, Chen Z, Mc Carty N, *et al.* Synergistic anticancer effects of arsenic trioxide with bortezomib in mantle cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2012, 2(10): 1 057.
- [28] Lee J, Suh C, Kang HJ, *et al.* Phase II trial of proteasome inhibitor bortezomib in patients with relapsed of refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2007, 25(27): 4 293.
- [29] Faderl S, Rai K, Gribben J, *et al.* Phase II study of single-agent bortezomib for the treatment of patients with fludarabine-refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia [J]. *Cancer*, 2006, 107(5): 916.
- [30] Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, *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(10): 934.
- [31] Palumbo A, Bringhen S, Rossi D, *et al.* Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(34): 5 101.

(收稿日期:2013-05-05 修回日期:2013-07-09)