【应用评价】　　·综 述·

多发性骨髓瘤治疗药物帕比司他的临床研究进展

常新驰[1]，倪　娜[1*]，曾训庭[1*]，石催催[1]，赵宇晗[1]，陈　燕[2]
（1. 中国医药工业研究总院药物临床研究中心，上海 200437；2. 上海瀛科隆医药开发有限公司，上海 200437）

摘要：多发性骨髓瘤（MM）是一种血液系统常见的恶性肿瘤，目前仍无治愈方法且复发率很高。帕比司他（panobinostat）是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂（HDACi），用于治疗 MM。本文从 HDACi 的作用机制与帕比司他的不良反应总结帕比司他对 MM 的临床疗效。

关键词：多发性骨髓瘤（MM）；组蛋白去乙酰化酶抑制剂（HDACi）；帕比司他
中图分类号：R551.3；R979.1^{+}9　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）02-S9-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.02.014

Research progress of panobinostat on multiple myeloma treatment

CHANG Xin-chi[1], NI Na [1*], ZENG Xun-ting [1*], SHI Cui-cui[1], ZHAO Yu-han[1], CHEN Yan[2]
（*1. Clinical Research Center, China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai 200437;*
2. Shanghai Clinical Research Organization for Medicines, Shanghai 200437, China）

Abstcact: Multiple myeloma（MM）is a common malignant blood tumor. Meantime, there is still no cure method and its recurrence rate is very high. Panobinostat is a histone deacetylase inhibitor（HDACi）, which is used in MM treatment. This review summarizes the panobinostat used in MM treatment including its action mechanism against HDACi and its adverse reactions.

Key words: multiple myeloma（MM）; histone deacetylase inhibitors（HDACi）; panobinostat

多发性骨髓瘤（MM）是一种血液系统常见的恶性肿瘤，表现为骨髓浆细胞恶性克隆性增殖。当浆细胞发生癌变时，会复制产生大量恶性的浆细胞，被称为骨髓癌细胞。骨髓癌细胞倾向于聚集在骨髓内或在骨头外侧两端的坚硬部分，因其会侵犯多处骨头，形成多个癌块，造成多发性肿瘤的现象，称为 MM[1-2]。

MM 治疗药物主要有蛋白酶体抑制剂如硼替佐米，组蛋白去乙酰化酶抑制剂（HDACi）如伏立诺他，抑制丝氨酸 / 苏氨酸激酶（AKT）信号转导调节剂如哌立福新。硼替佐米通过降解促生长细胞周期的蛋白阻断核因子 -κB 向细胞核内转移，从而抑制内皮生长因子和血管新生[3-4]。研究显示，硼替佐米可有效延长 MM 患者的中位肿瘤进展时间（TTP）和中位总生存期（OS）[5]。伏立诺他通过抑制组蛋白去乙酰化酶（HDAC）的活性使乙酰基积聚于组蛋白酪氨酸残基上，使染色质结构解聚和转录激活[6]。Weber 等[7]研究发现，伏立诺他联合蛋白酶体抑制剂治疗 MM 疗效佳。哌立福新通过阻止 AKT 与细胞膜上的受体结合，调节多种信号途径，促进 MM 细胞凋亡。另有研究显示，对硼替佐米耐药的患者，加用哌立福新

收稿日期：2017-11-09；**修回日期：**2017-12-16
作者简介：常新驰，硕士研究生，研究方向：临床药学。
通信作者：曾训庭，博士，副研究员，研究方向：临床药学，长期从事药物临床研究工作。
倪　娜，硕士，研究方向：药物化学与临床药学，长期从事药物临床研究工作。

治疗效果明显[8]。

1 组蛋白去乙酰化酶抑制剂的作用机制

HDACi 杀伤骨髓癌细胞的机制多种多样，可通过影响细胞周期、促进凋亡和抑制破骨细胞（OC）的形成等来杀伤骨髓癌细胞。其中对细胞周期的影响是指通过调节细胞周期信号通路中 p21 和 p53 的表达水平，抑制细胞周期蛋白依赖性激酶，降低生存素和细胞周期素 B1 的蛋白水平，使细胞周期停滞在 G_1 期或 G_2 期[9]。激活凋亡通路是调控 B 淋巴细胞瘤 -2（*bcl-2*）基因中促凋亡蛋白和抗凋亡蛋白的表达，促进癌细胞凋亡，促进第二线粒体源性激活半胱天冬酶蛋白与凋亡抑制蛋白结合，使其丧失抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶活性的作用[10-11]。此外，还可通过抑制 OC 的形成及异常活化，减少溶骨性骨破坏，促进骨形成[12]。

2 帕比司他

MM 对现有药物的初始治疗非常敏感，又极易复发，首选治疗方案难以持续。表观遗传调控是当今分子靶向抗肿瘤药物开发热点，HDAC 是重要的表观遗传药物开发靶点之一[13-14]。帕比司他是治疗 MM 的首个上市的 HDACi，2015 年 2 月获得美国食品药品管理局批准上市，适应证为已经接受至少两种前期治疗方案（硼替佐米联合免疫调节剂）但治疗失败的复发、难治性 MM 患者。

帕比司他作为一种新型、广谱的 HDACi，能抑制Ⅰ及Ⅱ类 HDAC 的调节基因表观遗传学变化，从而选择性地抑制癌细胞Ⅰ及Ⅱ类 HDAC 的活性，抑制 HDAC 的活性，调节组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡，延缓 MM 患者体内浆细胞的过度生长。对癌细胞施以严重的应激效果，诱发癌细胞凋亡，而健康细胞不受影响，对肿瘤细胞有相对较高的选择性[15-16]。帕比司他的上市及时补充了复发、难治性 MM 的后续治疗用药方案，为患者提供了更多的治疗方案的选择，对特定的 MM 患者的临床治疗有重要的意义。

3 帕比司他的临床研究

多项临床研究证实了帕比司他在复发、难治性 MM 治疗中的安全性及有效性。San-Miguel 等[17] 进行的一项 III 期随机、双盲临床研究共纳入 768 例曾接受过 1 ～ 3 次前期治疗的复发、难治性 MM 患者，随机分配至治疗组（帕比司他＋硼替佐米＋地塞米松）和对照组（安慰剂＋硼替佐米＋地塞米松）。该研究的主要终点是无进展生存期（PFS），次要终点为无病生存期（DFS）、缓解持续时间（DOR）、完全缓解（CR）和接近完全缓解（nCR）。研究结果显示，帕比司他治疗组的中位 PFS 为 12.00 个月，对照组的中位 PFS 为 8.10 个月，治疗组的中位 DOR 为 13.14 个月，对照组的中位 DOR 为 10.87 个月，两组比较差异有统计学意义（$P < 0.01$，$P < 0.000\ 1$）；治疗组的中位 DFS 为 12.17 个月，对照组的中位 DFS 为 8.74 个月，两组比较差异有统计学意义（$P < 0.01$，$P < 0.000\ 1$）。治疗组有 107 例患者（27.6%）达到 CR/nCR，对照组有 60 例患者（15.7%）达到 CR/nCR（$P = 0.000\ 06$）。提示，与传统的硼替佐米＋地塞米松联用相比，三者联用能显著延长和提高患者的 PFS、DFS、DOR 和 CR/nCR，加用帕比司他是有效的治疗措施。

Richardson 等[18] 对上述研究进行了回顾性评估，用无治疗间隔期（TFI）来评价帕比司他对 MM 患者的疗效。结果显示，帕比司他治疗组的中位 TFI 为 7.49 个月，对照组的中位 TFI 为 3.86 个月，两组比较差异有统计学意义（$P < 0.01$）。提示短时间持续治疗过程中，治疗组的 TFI 比对照组的 TFI 显著延长了 3.6 个月。提示，患者将在整个治疗期间获得更多的机体恢复时间，出现更少的与治疗相关的毒性反应，有利于延缓疾病的进展和提高患者的预期寿命。

为评价帕比司他联合硼替佐米与地塞米松的疗效，Richardson 等[19] 对 55 例存在疾病复发并对硼替佐米耐药的 MM 患者进行了一项Ⅱ期单组多中心研究。该研究的主要终点是客观缓解率（ORR）、临

床获益率（CBR），次要终点指标是疾病稳定（SD）、非常好的部分缓解（VGPR）、部分缓解（PR）及最小缓解（MR）。结果显示，患者的 ORR 为 34.5%，CBR 为 52.7%，有 3 例患者（5.5%）达到了 VGRP，18 例患者（32.7%）达到了 PR，有 10 例患者（18.2%）达到了 MR，20 例患者（36.4%）达到 SD。这表明对存在疾病复发并对硼替佐米耐药的 MM 患者，帕比司他是一种新的治疗选择。

针对接受硼替佐米和免疫抑制剂治疗均失败的患者，有学者进行了另一项 III 期随机对照研究，该研究的主要终点是 PFS，次要终点是 ORR，共纳入 193 例既往接受过硼替佐米和免疫调节剂药物治疗的复发、难治性 MM 患者，随机分为治疗组（帕比司他＋硼替佐米＋地塞米松，$n = 94$）和对照组（安慰剂＋硼替佐米＋地塞米松，$n = 99$），其中 147 例（76%）患者接受了≥ 2 次前期系统治疗，结果显示，治疗组的中位 PFS 为 10.6 个月，对照组的中位 PFS 为 5.8 个月（$P < 0.01$），治疗组的中位 PFS 较对照组延长了 4.8 个月；治疗组的 ORR 为 62%，对照组的 ORR 为 50%，治疗组的 ORR 较对照组提高了 12%；对于接受过≥ 2 次治疗的 147 例患者，治疗组的中位 PFS 为 12.5 个月，对照组的中位 PFS 为 4.7 个月，治疗组的中位 PFS 较对照组延长了 7.8 个月，差异有统计学意义，治疗组的 ORR 为 59%，对照组的 ORR 为 39%，治疗组的 ORR 较对照组提高了 20%，差异有统计学意义（$P < 0.01$）。因此，加用帕比司他可提高患者的 PFS 和 ORR，且对接受过≥ 2 次治疗的患者，治疗效果更加显著 [20]。

帕比司他上市后，多项临床研究对其在治疗复发、难治性 MM 的安全性及有效性进行了验证。为评价帕比司他联合米尔法兰、泼尼松的疗效，Offidani 等 [21] 对 31 例复发、难治性 MM 患者进行了一项 II 期临床研究。结果显示，有 45% 的患者达到了 PR，16% 的患者达到了 VGPR，2 例患者达到了 CR。值得注意的是，接受过≥ 3 次治疗的患者的中位 PFS 为 6.0 个月，接受过≤ 2 次治疗的患者的中位 PFS 为 8.6 个月（$P = 0.036$）；接受过≥ 3 次治疗的患者的中位 OS 为 10 个月，接受过≤ 2 次治疗的患者的中位 OS 为 8.35 个月（$P = 0.006$）。

一项多中心、标签开放性研究共评估了硼替佐米、沙利度胺、地塞米松和帕比司他四药联合治疗的疗效，并确定了上述联合用药方案中帕比司他的最大耐受剂量，该研究的主要指标包括 ORR、PFS 和 PR。结果显示，42 例患者（91%）达到了 ORR，其中 37 例接受过 1 次前期治疗的患者中有 35 例（95%）达到 ORR，15 例（41%）达到了 PR，8 例接受过≥ 2 次前期治疗的患者中有 6 例（75%）达到 ORR，5 例（63%）达到 PR；中位 PFS 为 15.6 个月，有 75.4% 的患者的中位 PFS 达到了 12 个月。其中接受了自体干细胞移植的 24 例患者中有 91.3% 患者的中位 PFS 为 12 个月；未接受自体干细胞移植的 22 例患者中有 66.1% 患者的中位 PFS 为 12 个月；研究中发生的不良反应多数为 1 ～ 2 级，很少出现 3 ～ 4 级的不良反应 [22]。提示，加用 20 mg 的帕比司他是有效及安全的，其可与硼替佐米、沙利度胺、地塞米松联合使用，并能保持长期的耐受性。

MM 一线治疗疗效良好，但大多数患者存在复发问题，需接受进一步治疗。Majer 等 [23] 对 MM 患者进行了一项临床研究，结果显示，治疗组（帕比司他＋硼替佐米＋地塞米松）的中位 PFS 为 6.57 个月，对照组（泊马度胺＋地塞米松）的中位 PFS 为 4.0 个月。治疗组的中位 OS 为 18.5 个月，对照组的中位 OS 为 12.7 个月；同时还根据 Cox 比例风险模型，预估接受过≥ 2 次治疗的 MM 患者的中位 PFS 和中位 OS，结果显示，治疗组（帕比司他＋硼替佐米＋地塞米松）中位 PFS 估计为 11.83 个月，中位 OS 估计为 30.73 个月；对照组（来那度胺＋地塞米松）中位 PFS 估计为 10.96 个月，中位 OS 估计为 27.76 个月。提示，帕比司他、硼替佐米、地塞米松联合用药疗效佳。

一项回顾性分析共纳入了24例患者接受帕比司他、硼替佐米联合地塞米松联合治疗，所有患者均接受过前期治疗，其中对硼替佐米耐药的患者和不耐药患者各占50%，并有14例患者（58%）存在高危细胞遗传学异常，结果显示，有33%的患者达到ORR，17例（88%）达到SD，中位PFS为3.5个月，中位OS为9.8个月；对硼替佐米耐药的患者和不耐药的患者的PFS差异有统计学意义，对硼替佐米不耐药患者的中位PFS为6.3个月，对硼替佐米耐药患者仅为2.3个月（$P < 0.001$）；值得注意的是，只有19%的患者出现了腹泻，低于帕比司他说明书中提到的腹泻发生率[24]。提示，对于接受过前期治疗并对硼替佐米耐药的高危型MM患者，三药联合治疗是一种安全、有效的治疗。

4 帕比司他的不良反应

帕比司他常见的不良反应包括恶心、呕吐、发热、食欲不振。严重不良反应包括心脏毒性和腹泻，临床须特别关注。帕比司他引起的心脏毒性可能导致致死性心脏缺血性事件、心律失常和T波异常等。引起严重腹泻的发生率为25%，建议每周监测患者的水合作用、血液电解质等情况。如发现患者脱水和电解质紊乱应及时调整剂量和服药时间。如出现中重度腹泻，则立即停用帕比司他[25]。

5 分析与展望

帕比司他通过抑制HDAC调节组蛋白乙酰化和去乙酰化的平衡来控制肿瘤生长，延缓MM患者体内浆细胞的过度生长，缓解MM的恶化程度，延长患者生存期和提高生活质量。帕比司他对正常的淋巴细胞和骨髓细胞的细胞毒性明显小于对MM细胞的毒性，它对癌细胞有很强的应激效果并可致其死亡，对正常细胞无影响，这有助于恢复细胞功能。MM患者都存在着复发和对标准治疗产生耐药的问题，帕比司他治疗MM的机制明显区别于以往的药物，对标准治疗产生耐药的患者，帕比司他无疑是一种新的良好的选择，是MM有益治疗补充。综上所述，帕比司他对MM的临床治疗有重要的意义，也为开发新结构类型、更优异的药物特性、不良反应更少的新型HDACi提供了有价值的参考。

参考文献：

[1] 施淼颉, 刘澎. daratumumab治疗复发、难治性多发性骨髓瘤[J]. 世界临床药物, 2017, 38(3): 210-213.

[2] 路瑾. 多发性骨髓瘤诊断标准的变迁及其对治疗的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13): 819-822.

[3] Adams J. The proteasome: a suitable antineoplastic target[J]. Nat Rev Cancer, 2004, 4(5): 349-360.

[4] Roccaro AM, Hideshima T, Raje N, *et al*. Bortezomib mediates antiangiogenesis in multiple myeloma via direct and indirect effects on endothelial cells[J]. Camcer Res, 2006, 66(1): 184-191.

[5] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, *et al*. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(24): 2487-2498.

[6] Martínez-Iglesias O, Ruiz-Llorente L, Sánchez-Martínez R, *et al*. Histone deacetylase inhibitors: mechanism of action nd therapeutic use in cancer[J]. Clin Transl Oncol, 2008, 10(7): 395-398.

[7] Weber DM, Graef T, Hussein M, *et al*. Phase Ⅰ trial of vorinostat combined with bortezomib for the treatment of relapsing and/or refractory multiple myeloma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2012, 12(5): 319-324.

[8] Richardson PG, Wolf J, Jakubowiak A, *et al*. Perifosine plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed / refractory multiple myeloma previously treated with bortezomib: results of a multicenter phase Ⅰ/Ⅱtrial［J］. J Clin Oncol, 2011, 29(32): 4243-4249.

[9] Neri P, Tagliaferri P, Di Martino MT, *et al*. *In vivo* anti-myeloma activity and modulation of gene expression profile induced by valproic acid, a histone deacetylase inhibitor[J]. Br J Haematol, 2008, 143(4): 520-531.

[10] Zhao B, He T. Chidamide, a histone deacetylase inhibitor, functions as a tumor inhibitor by modulating the ratio of Bax/Bcl-2 and P21 in pancreatic cancer[J]. Oncol Rep, 2015, 33(1): 304-310.

[11] Feng R, Ma H, Hassig CA, *et al*. KD5170, a novel mercaptoketone-based histone deacetylase inhibitor, exerts antimyeloma effects by DNA damage and mitochondrial

signaling[J]. Mol Cancer Ther, 2008, 7(6): 1494-1505.

[12] Kitazoe K, Abe M, Hiasa M, *et al*. Valproic acid exerts anti-tumor as well as anti-angiogenic effects on myeloma[J]. Int J Hematol, 2009, 89(1): 45-57.

[13] 蔡博, 柳柏林, 高春记. 组蛋白去乙酰化酶抑制剂在多发性骨髓瘤治疗中的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2013, 34(5): 529-530.

[14] Maes K, Menu E, Van Valckenborgh E, *et al*. Epigenetic modulating agents as a new therapeutic approach in multiple myeloma[J]. Cancers, 2013, 5(2): 430-461.

[15] Atadja p. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat(LBH589): successes and challenges[J]. Cancer Lett, 2009, 280(2): 233-241.

[16] Maiso P, Carvajal-Vergara X, Ocio EM, *et al*. The histone deacetylase inhibitor LBH589 is a potent antimyeloma agent that oVercomes drug resistance[J]. Cancer Res, 2006, 66(11): 5781-5789.

[17] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, *et al*. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsedand refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1195-1206.

[18] Richardson P, Roy A, Suddhasatta A, *et al*. Treatment-free interval as a metric of patient experience and a health outcome of value for advanced multiple myeloma: the case for the histone deacetylase inhibitor panobinostat, a next-generation novel agent[J]. Expert Rev Hematol, 2017, 10(10): 933-939.

[19] Richardson PG, Schlossman RL, Alsina M, *et al*. PANORAMA 2: panobinostat in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and bortezomib-refractory myeloma[J]. Blood, 2013, 122(14): 2331-2337.

[20] Richardson PG, Laubach JP, Lonial S, *et al*. Panobinostat: a novel pan-deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2015, 15(7): 737-748.

[21] Offidani M, Corvatta L, Liberati AM, *et al*. Updated results of a phase 2 study of panobinostat combined with melphalan, thalidomide and prednisone (MPT) in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 9(11): 1-3.

[22] Popat R, Brown SR, Flanagan L, *et al*. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone,and panobinostat for patients with relapsed multiplemyeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(12): e572-e580.

[23] Majer I, van de Wetering G, Polanyi Z, *et al*. Panobinostat plus bortezomib versus lenalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a matching-adjusted indirect treatment comparison of survival outcomesusing patient-level data[J]. Appl Health Econ Health Policy, 2017, 15(1): 45-55.

[24] Baertsch MA, Hillengass J, Blocka J, *et al*. Efficacy and tolerability of the histone deacetylase inhibitor panobinostat in clinical practice[J]. Hematol Oncol, 2017, doi: 10.1002/hon.2462.

[25] Sharma S, Beck J, Mita M, *et al*. A phase Ⅰ dose-escalation study of intravenous panobinostat in patients with lymphoma and solid tumors[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(4): 974-985.

（责任编辑：王　佳）

广 告 索 引

封二　《世界临床药物》杂志征稿简则
封三　辰欣药业股份有限公司
前插1　2017 年度优秀稿件评选揭晓
前插2　山东罗欣药业集团股份有限公司
前插3　世界临床药物》征订信息
前插4　江苏豪森药业股份有限公司
前插5　合肥立方制药股份有限公司