

· 论 著 ·

来那度胺联合地塞米松方案对复发难治多发性骨髓瘤的治疗作用并文献复习

洪铁艳¹, 余正平²

[摘要] **目的** 探讨来那度胺联合地塞米松治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效。**方法** 10 例复发难治多发性骨髓瘤患者,一线化疗耐受,予来那度胺联合地塞米松方案治疗。**结果** 应用该方案后,患者疾病均得到控制,M 蛋白与 β_2 微球蛋白显著下降,无完全缓解,部分缓解率为 40%;至 2014 年 7 月 5 例进展患者的无进展生存期为 8 个月(5~10 个月);其余 5 例病情均稳定。该方案相关毒性反应较轻,患者能够耐受。**结论** 来那度胺联合地塞米松治疗复发难治多发性骨髓瘤患者,具有一定疗效,患者耐受性好。

[关键词] 来那度胺;复发难治多发性骨髓瘤;地塞米松

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.011

The efficacy and safety of treatment of relapsed and refractory multiple myeloma combining lenalidomide with dexamethasone

HONG Tie-yan¹, YU Zheng-ping². 1. Department of Hematology & Oncology, the Affiliated Nanjing Tongren Hospital of Southeast University Medical College, Nanjing, Jiangsu 211102, China; 2. Department of Hematology, the Affiliated Zhongda Hospital of Southeast University Medical College, Nanjing, Jiangsu 210009, China

[Abstract] **Objective** This study was to determine the efficacy and safety of treatment of relapsed and refractory multiple myeloma combining lenalidomide with dexamethasone. **Methods** 10 patients with relapsed and refractory multiple myeloma who failed for first line chemotherapy were treated with lenalidomide and dexamethasone based chemotherapy. **Results** After the treatment, the levels of immunoglobulin and β_2 -microglobulin were reduced significantly. The disease control rate was 100%, the partial response rate was 40%. The disease progressed in 5 patients by July 2014, and the median duration of progression-free was 8 months (range, 5–10 months). Treatment-related toxicities were tolerant. **Conclusion** Lenalidomide-dexamethasone appears effective and tolerable in treating patients with relapsed and refractory multiple myeloma.

[Key words] lenalidomide; relapsed and refractory multiple myeloma; dexamethasone

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是终末分化的 B 淋巴细胞来源的恶性肿瘤,占恶性血液系统肿瘤的 10%~15%^[1]。近 20 年来由于治疗方案的进展,MM 患者预后得到显著改善。然而,复发难治多发性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, rrMM)的治疗仍然较为棘手。来那度胺(lenalidomide, Len)是口服的二代免疫调节剂,具有更低的毒性和更强的抗癌性,可以克服传统化疗和沙利度胺的耐药^[2]。我们采用来那度胺联合地塞米松(dexamethasone, Dex)方案(Len/Dex)治疗 10 例 rrMM,取得较好疗效,现结合有关文献综合报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 本案患者初诊均符合中国多发性骨髓

瘤工作组 2008 年制定的《中国多发性骨髓瘤诊治指南》标准^[2],前期均经过多次化疗,后复发。有以下情况者不适用本方案治疗:非分泌型多发性骨髓瘤;肾衰竭需要透析;过去 6 个月有不能控制的高血压,心梗等活动性心脏疾病;过去一年有深静脉血栓史或肺动脉栓塞史。共收集 10 例 rrMM 病例,其中男 5 例,女 5 例;中位年龄 68 岁(54~75 岁);IgG- κ 型 4 例, IgG- λ 型 1 例, IgG-IgA- κ 型 1 例, IgA- κ 型 2 例,轻链型 2 例;疾病分期(Durie-Salmon 分期体系^[2])为Ⅱ期 2 例,Ⅲ期 8 例;入组前中位病程 4 年(1.5~8 年);既往经过抗肿瘤方案治疗中位次数 7 次(3~15 次)。

1.2 治疗方案 患者均给予 Len/Dex 为主的方案进行治疗。具体为:第 1~21 天, Len 10 mg/d(4 例)或 25 mg/d(6 例);第 1、8、15 和 22 天, Dex 40 mg/d;休息 7 d 后行第二周期治疗,即每 28 d 为 1 周期。服用 Len 期间每晚口服阿司匹林肠溶片

作者单位: 1. 211102 江苏南京,东南大学医学院附属南京同仁医院血液肿瘤科; 2. 210009 江苏南京,东南大学医学院附属中大医院血液科

0.1 g, 预防深静脉血栓形成。

1.3 疗效评估及评估标准 两个疗程后对患者进行相关指标监测, M 蛋白定量采用罗氏 MODULAR P800 全自动生化仪检测, β_2 微球蛋白采用西门子 IMMULITE2000 免疫分析仪检测, 血沉由赛科希德 SD-100 动态血沉/压积测试仪测试。对患者行骨髓穿刺, 骨髓涂片予瑞氏染色 (Wright), 于光镜 (OLYMPUS BX53 生物显微镜) 下计数骨髓瘤细胞比例。如患者临床表现显示病情稳定, 骨髓穿刺可结合患者意愿实施。

疗效评估参照国际骨髓瘤工作组 2006 年制定的统一疗效标准^[3]: 完全缓解 (complete remission, CR): 血和尿免疫电泳均阴性至少持续 6 周, 无任何软组织浆细胞瘤表现和骨髓内浆细胞 $\leq 5\%$; 部分缓解 (partial remission, PR) 指血浆 M 蛋白下降 $\geq 50\%$ 及 24 h 尿 M 蛋白下降 $\geq 90\%$ 或 $< 0.2 \text{ g}/24 \text{ h}$, 若有组织浆细胞瘤, 体积缩小 $\geq 50\%$; 进展 (disease progression, DP) 指血浆 M 蛋白上升 $\geq 25\%$, 或 24 h 尿 M 蛋白上升 $\geq 25\%$, 或骨髓浆细胞百分比绝对值增加 $\geq 10\%$, 或出现新的组织浆细胞瘤及本病引起的高钙血症等; 稳定 (stable disease, SD) 指评价指标介

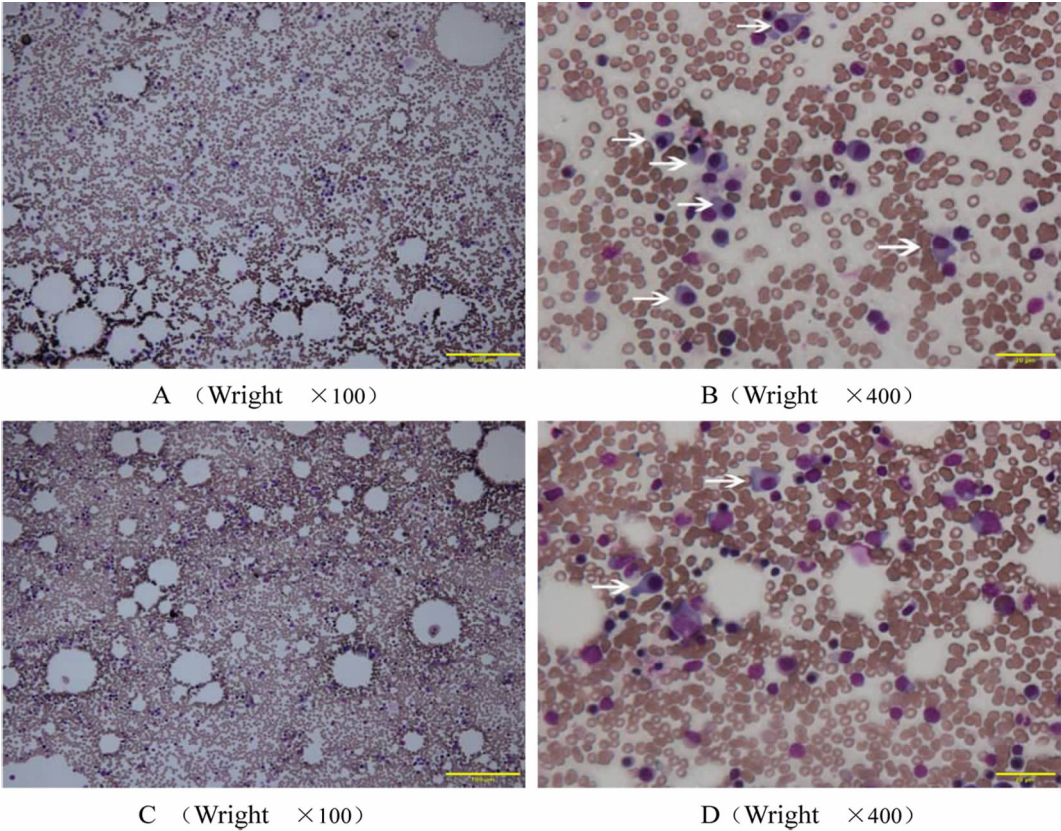
于部分缓解和进展之间。无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 指自 Len/Dex 方案治疗起到患者疾病进展或死亡的时间。安全性分析参照通用不良事件术语标准 (common terminology criteria adverse events, CTCAE) 4.0 版进行分级^[4]。

1.4 统计学处理 用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。治疗次数及无进展生存期由于例数较少以中位数表示; M 蛋白、 β_2 微球蛋白和血沉等指标用均数 \pm 标注差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前后指标比较使用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

10 例接受 Len/Dex 方案治疗周期的中位次数为 6 次 (3 ~ 14 次)。患者接受治疗 2 周期后, 有关临床指标如下。

2.1 骨髓涂片变化 共计 4 例在方案应用 2 周期后进行骨髓穿刺复查 (1 例 PR, 3 例 SD)。1 例 PR 患者骨髓穿刺结果示, 治疗前瘤细胞比例 27.4% (图 1A 及 B), 2 个疗程治疗后瘤细胞比例 7.6% (图 1C 及 D)。3 例 SD 患者瘤细胞比例下降均不超过 50%。



A: 治疗前骨髓涂片; B: 治疗前骨髓涂片; C: 治疗后骨髓涂片; D: 治疗后骨髓涂片

图 1 1 例部分缓解患者治疗前后骨髓瘤细胞的变化

2.2 临床指标比较 患者接受治疗后 2 周期, M 蛋白和 β_2 微球蛋白水平均下降, 且治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1), 而血沉变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 治疗前后临床评价指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

时间	M 蛋白(g/L)	β_2 微球蛋白(mg/L)	血沉(mm/h)
治疗前	20.00 \pm 9.53	3.48 \pm 1.46	55.00 \pm 38.45
治疗后	14.31 \pm 4.84*	2.78 \pm 1.18*	51.30 \pm 29.17

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

2.3 疗效 患者应用该方案 2 周期后进行疗效评估, 无 CR, 4 例 (40%) 达到 PR, 6 例 (60%) 维持 SD 状态。至 2014 年 7 月, 5 例 DP 患者 (其中 1 例转为浆细胞白血病, 余为骨髓瘤进展) 中位 PFS 为 8 个月 (5 ~ 10 个月)。其余 5 例尚未进展, 中位有效期 3 个月 (3 ~ 14 个月)。

2.4 不良反应 治疗过程中 2 例出现 I ~ II 度中性粒细胞减少 (20%), 2 例出现 III 度中性粒细胞减少 (20%), 乏力 5 例 (50%), 5 例因前期应用硼替佐米出现不同程度周围神经病变, 但在接受 Len/Dex 方案治疗过程中未见加重, 继发感染 1 例 (10%)。

3 讨 论

MM 是血液系统发病率第二高的恶性肿瘤, 至今仍然无法治愈。MM 多次治疗后易产生耐药并复发, 形成 rrMM。即使在西方发达国家, rrMM 的治疗仍没有标准方案, 通常使用沙利度胺、来那度胺或硼替佐米, 并联合地塞米松予以治疗。这些药物的出现显著改善患者缓解率和总体存活率^[5]。目前针对 rrMM 的方案虽然很多, 但由于相关药物如烷化剂的骨髓毒性, 沙利度胺和硼替佐米的神经毒性等不良反应限制了其临床应用; 加之既往我国对 rrMM 患者的治疗以标准化疗和基于沙利度胺或硼替佐米的方案为主^[6], 导致很多 rrMM 患者对沙利度胺或硼替佐米耐药, 因此寻找有效治疗方案十分必要。

Len 是二代免疫调节药物, 具有改善肿瘤微环境和肿瘤杀伤双重作用, 目前已用于 5q 缺失的骨髓异常增生综合征和 MM 的治疗^[7]。以 Len 为主的方案对 rrMM 的治疗效果也逐渐开始受到人们关注。2007 年新英格兰杂志首先公布一项三期临床试验^[8], 显示 Len/Dex 方案治疗 rrMM 比单独应用高剂量 Dex 更有效, 其疾病进展时间显著长于对照组 (11.3 个月 vs. 4.7 个月), CR + PR 较对照组显著增高 (60.2% vs. 24.0%), 展现出该方案较好的疗效。

后续诸多大型临床研究围绕 Len 维持治疗 MM, 结果显示能够使患者 PFS 延长一倍左右, 且 Len 毒性反应低, 极少出现患者因不能耐受而终止用药的情况^[9-11]。Kim 等^[12]针对东方人群, 回顾了 110 例接受 Len/Dex 方案治疗的 rrMM 患者, CR + PR 为 43.6%, PFS 为 8 个月, 但前期治疗次数增加以及对硼替佐米或沙利度胺无效者, 患者预后较差。我国对 rrMM 的大规模临床试验验证了 Len/Dex 方案的疗效与安全性, 结果显示患者 CR + PR 达 47.6%, 包括肾功能不全在内的各亚组 CR + PR 无显著差异, 中位缓解时间为 8.8 个月 (0.4 ~ 18.8 个月), 且不良反应相对较少^[13]。由此作者认为 Len 联合低剂量 Dex 对于我国 rrMM 患者具有良好的疗效和安全性, 并同样适用于肾功能损伤和 IgD 亚型患者。

本研究中 10 例在使用 Len/Dex 方案治疗前, 均有多次以硼替佐米或沙利度胺等一线药物治疗经历, 后均复发, 表现为胸骨疼痛、血或尿免疫球蛋白轻链升高, 电泳 M 蛋白增加等, 为典型 rrMM。应用 Len/Dex 方案治疗 2 周期后病情进展得到控制, 部分患者骨髓瘤细胞比例下降明显, 说明该方案能够使部分患者减轻瘤负荷。对于 MM 患者, M 蛋白定量和 β_2 微球蛋白水平是评价预后及疗效的重要指标^[14], 这些指标的改善提示该方案能够控制 rrMM 患者疾病进展, 也展现了该方案对 rrMM 患者的治疗优势。本文血沉变化并无显著差异, 这可能与血沉指标特异性较差有关, 另外除肿瘤因素外, 如年龄、炎症和高胆固醇血症等因素均可对其产生影响。本研究无患者达到 CR, 但 PR 率为 40%, 低于前面相关文献报道的 43.6% ~ 60.2% 水平^[8, 12-13], 这可能与本研究入组患者年龄偏大, 前期化疗次数较多和 III 期患者比例较大有关, 有报道显示前期使用化疗方案少的患者, Len/Dex 方案可获得更高缓解率^[13]。本研究有 5 例最终 Len/Dex 方案无效, 其中位 PFS 为 8 个月 (5 ~ 10 个月), 与针对东方人群的报道相似^[12-13], 略低于西方人群数据^[8]。剩余 5 例仍处于无进展状态, 中位有效期 3 个月 (3 ~ 14 个月)。值得注意的是, 1 例 59 岁患者经过 14 周期的该方案治疗, 目前仍处 PR 状态。这提示对于 rrMM, 尤其是年龄较大者, 使用该方案也许可以达到延长患者疾病无进展生存期的目的。

Len/Dex 方案常见的副反应是 3 或 4 级中性粒细胞减少, 通常会导致治疗延迟或剂量减低, 东西方人群对该方案的不良反应表现一致^[15]。本组患者中最常见不良反应为乏力 (50%), III 度粒细胞减少 (下转第 618 页)

试验,合理使用抗生素。

【参考文献】

[1] 王怡云,姚伯程,张志艳,等. 肿瘤患者医院感染病原菌与危险因素分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(22):3072.

[2] 田玉凤. 肿瘤患者医院感染因素分析及预防[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(16):2104-2105.

[3] 郑玉群. 恶性肿瘤患者医院感染原因分析及对策[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(11):1556-1557.

[4] 翟锐,罗玲霞,景延婕,等. 1000 例肿瘤患者医院感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(13):1874-1876.

[5] 黄荔红,吴鲤霞,王佳,等. 医院感染绩效考核指标量表的信效度研究[J]. 东南国防医药,2013,15(4):343-345.

[6] 李佩章,陈艳华,陆一平,等. 肿瘤患者医院感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(12):1764-1766.

[7] 王英,陈艳华,陆一平,等. 恶性肿瘤患者医院感染的临床分析[J]. 中华医院感染学杂志,2009,19(3):278-280.

[8] 谢玉平,叶茂林,方平. 3630 例恶性肿瘤患者医院感染调查分析[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(5):651-652.

[9] 谢建忠,薛福英,黄彬,等. 肿瘤患者医院感染病原菌分布与抗菌药物耐药分析[J]. 中国预防医学杂志,2010,11(2):139-143.

[10] 牟相玲,燕淑荣,王佐荣. 肿瘤患者医院感染原因分析及预防对策[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(15):3647-3649.

(收稿日期:2014-08-12;修回日期:2014-09-19)

(本文编辑:齐名; 英文编辑:王建东)

(上接第 599 页)

者 2 例(20%),予对症处理,未影响患者方案治疗。5 例手足麻木等周围神经病变考虑与前期应用硼替佐米有关,在 Len/Dex 方案治疗过程中未见加重。该方案较严重不良反应是深静脉血栓,本研究中患者均预防性应用阿司匹林,故未见该现象出现,当然也可能与样本量较少有关。总之,Len 联合 Dex 为主的方案治疗 rrMM,能够改善患者缓解率,延长患者 PFS,同时耐受性良好,不良反应轻微,能使 rrMM 患者受益。

【参考文献】

[1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011,364(11):1046-1060.

[2] 中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南[J]. 中华内科杂志,2008,47(10):869-872.

[3] 李娟.《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)》疗效标准部分的解读[J]. 中华内科杂志,2013,52(9):798-800.

[4] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉,等. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统-通用不良反应术语标准(4.0 版)[J]. 肿瘤,2012,32(2):142-144.

[5] Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma[J]. Blood, 2014, 123(10):1461-1469.

[6] 奚昊,侯健,袁振刚,等. VTD 方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤 36 例[J]. 东南国防医药,2010,12(1):36-38.

[7] Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the

International Myeloma Working Group (IMWG)[J]. Leukemia, 2014,28(3):525-542.

[8] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2007,357(21):2123-2132.

[9] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2012,366(19):1770-1781.

[10] Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2012,366(19):1782-1791.

[11] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2012,366(19):1759-1769.

[12] Kim K, Kim SJ, Voelter V, et al. Lenalidomide with dexamethasone treatment for relapsed/refractory myeloma patients in Korea-experience from 110 patients[J]. Ann Hematol, 2014,93(1):113-121.

[13] 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.

[14] Bataille R, Annweiler C, Beauchet O. Multiple myeloma international staging system: “staging” or simply “aging” system? [J] Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013,13(6):635-637.

[15] Sun HL, Atenafu EG, Yeboah E, et al. Intermittent granulocyte colony-stimulating factor for neutropenia management in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone[J]. Leuk Lymphoma, 2014,7:1-8.

(收稿日期:2014-07-22;修回日期:2014-08-06)

(本文编辑:张仲书; 英文编辑:王建东)