

来那度胺、三氧化二砷及维生素 C 治疗复发 / 难治性多发性骨髓瘤的疗效分析

刘宪凯 吕国庆 杨 满 吴 隼
新乡医学院第一附属医院血液科, 河南卫辉 453100

[摘要] 目的 探讨来那度胺、三氧化二砷及维生素 C 治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的疗效及安全性。方法 回顾性分析 2013 年 8 月~2017 年 4 月期间来我院治疗的 43 例复发/难治性多发性骨髓瘤患者的临床资料, 依治疗方案分为治疗组(20 例, 来那度胺+三氧化二砷+维生素 C 方案)与对照组(23 例, TD 方案), 比较两组疗效及安全性。结果 治疗组化疗 3 周期后的总缓解率(65.0%)大于对照组的 34.8% ($P=0.048$), 且治疗组可以达到更深程度的缓解($P=0.034$); 胃肠道反应、周围神经病变、骨髓抑制、血栓的累计发生率差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗组感染、血压波动、血糖波动的累计发生率低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 治疗组心脏毒性的累计发生率高于对照组, 但差异无统计学意义($P=0.098$)。结论 来那度胺、三氧化二砷及维生素 C 方案治疗复发/难治性多发性骨髓瘤疗效明显, 具有耐受性好、不良反应轻的特点, 对合并基础疾病的老年患者亦有较好的疗效。

[关键词] 来那度胺; 三氧化二砷; 维生素 C; 复发/难治性多发性骨髓瘤

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1673-9701(2018)02-0016-04

Efficacy of lenalidomide, arsenic trioxide and vitamin C in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma

LIU Xiankai LV Guoqing YANG Man WU Sun

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College, Weihui 453100, China

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy and safety of lenalidomide, arsenic trioxide and vitamin C in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. **Methods** The clinical data of 43 patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated in our hospital from August 2013 to April 2017 were retrospectively analyzed. The patients were divided into treatment group($n=20$, lenalidomide+arsenic trioxide+vitamin C program) and control group($n=23$, TD program). The efficacy and safety between the two groups were compared. **Results** The total remission rate in the treatment group after 3 cycles of chemotherapy was 65.0%, which was significantly higher than that in the control group (34.8%, $P=0.048$), and the treatment group could reach a deeper degree of remission($P=0.034$). There was no statistically significant difference in the cumulative incidences of gastrointestinal reactions, peripheral neuropathy, myelosuppression and thrombus ($P>0.05$). The cumulative incidence of infection, fluctuation of blood pressure and blood glucose in the treatment group was lower than that in the control group, and the difference was significant($P<0.05$). The cumulative incidence of cardiotoxicity was higher in the treatment group than that in the control group, but the difference was not statistically significant ($P=0.098$). **Conclusion** The lenalidomide, arsenic trioxide and vitamin C regimens are effective in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. They are well tolerated and have mild adverse reactions. They are also effective in elderly patients with underlying diseases.

[Key words] Lenalidomide; Arsenic trioxide; Vitamin C; Recurrent/refractory multiple myeloma

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性克隆性肿瘤,其发病率约占血液系统恶性肿瘤的 10%,好发于中老年人,随着年龄的增长,发病率呈逐渐上升的趋势。随着医疗水平的发展,由传统的化疗方案、大剂量化疗后序贯造血干细胞移植、靶向药物的迅速发展,MM 已经取得良好疗效,但仍面临着复发问题,对于复发/难治性 MM 的最佳治疗方案仍未明确。本研究采用来那度胺、三氧化二砷及维生素 C

方案治疗复发/难治性 MM 患者,进行临床观察及分析,进一步探讨该方案的有效性和安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年 8 月~2017 年 4 月本院收治的 43 例复发/难治性 MM 患者,其中男 24 例,女 19 例;中位年龄 59(48~69)岁。II 期 A 组 6 例,II 期 B 组 3 例,

III期 A 组 25 例,III期 B 组 9 例;Ig G 型 26 例,Ig A 型 14 例,Ig D 型 1 例,Ig M 型 1 例,轻链型 3 例。以治疗方案分为治疗组(20 例)与对照组(23 例),两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,且全部患者自愿签署知情同意书,符合伦理相关规定。

1.2 入组标准

复发/难治性多发性骨髓瘤的诊断标准参照 2015 年中国多发性骨髓瘤诊治指南^[1]。不能耐受或拒绝骨髓移植、ECOG 评分 <3 分的复发/难治性 MM 患者入组。

1.3 治疗方法

治疗组:来那度胺(瑞士 Celgene International Sarl, 批准文号 H20130070)25 mg(肾功能异常者或治疗中出现 III 级以上毒性反应,根据病情调整剂量),口服 d1~21;三氧化二砷(北京双鹭药业有限公司,国药准字 J20080078)10 mg,静脉滴注 d1~14;维生素 C(郑州卓峰制药有限公司,国药准字 H20044375)3 g,静脉滴注 d1~14,28 d 为 1 个周期,同时口服阿司匹林预防血栓,针对高血钙、肾脏受累、感染、骨髓抑制、合并症等积极给予对症处理。

对照组:沙利度胺(常州制药有限公司,国药准字 H32026130)100 mg/d(每周增加 50 mg,直至 300 mg/d,如出现 2 级以上不良反应,减量至 100 mg/d)口服, d1~28;地塞米松(山东鲁抗辰欣药业有限公司,国药准字 H3701969)20 mg/d,静脉滴注 d1~4、d9~12、d17~20,28 d 为 1 个周期,辅助治疗同治疗组。

1.4 评价标准

1.4.1 疗效判定 主要分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、轻微反应(MR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR:血清和尿免疫固定电泳阴性,不存在任何软组织浆细胞瘤,且骨髓中浆细胞 $\leq 5\%$;VGPR:免疫固定电泳可检测到血清和尿 M 蛋白成分但电泳无法将其检出,或血清 M 成分降低 90%且尿 M 成分为 100 mg/24 h;PR:血清 M 蛋白降低 $\geq 50\%$ 及 24 h 尿 M 蛋白降低 $\geq 90\%$ 或达到 < 200 mg/24 h;MR:血 M 蛋白降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$ 及 24 h 尿 M 蛋白降低达 50%~89%;SD:不符合 CR、VGPR、PR、MR 或 PD 的标准;PD:血清 M 蛋白或 24 h 尿 M 蛋白任何一项由最低缓解值增加 25%,具体见国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working,IM-WG)的标准的疗效^[2]。总缓解率=(CR+VGPR+PR+MR)/总例数 $\times 100\%$,深度缓解率=(CR+VGPR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 不良反应 观察两组白细胞、血红蛋白、血小板、感染、血栓、心脏毒性、周围神经病变、胃肠道反应、血

糖、血压不良反应,3 周期化疗不良反应事件累计相加。

1.4.3 治疗组疗效与年龄、合并基础病等预后因素的关系 观察治疗组患者基础疾病、年龄、髓外浸润、合并基础疾病预后因素与疗效的关系。

1.5 统计学方法

通过 SPSS19.0 及 SAS9.2 统计学软件进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组疗效见表 1,治疗组、对照组化疗 3 周期后的总缓解率分别为 65.0%、34.8%,差异有统计学意义($\chi^2=3.909$, $P=0.048$),两组深度缓解率分别为 35.0%、8.7%,差异有统计学意义($\chi^2=4.473$, $P=0.034$)。

表 1 两组疗效比较(n)

组别	n	CR	VGPR	PR	MR	SD	PD	深度缓解率 (%)	总缓解率 (%)
治疗组	20	2	5	4	2	4	3	35.0	65.0
对照组	23	1	1	4	2	9	6	8.7	34.8
χ^2 值								4.473	3.909
P 值								0.034	0.048

2.2 不良反应

血液学不良反应:两组骨髓抑制、血栓的累计发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

非血液学不良反应:两组胃肠道反应、周围神经病变的累计发生率对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组感染、血压波动、血糖波动的累计发生率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),治疗组心脏毒性的累计发生率高于对照组,但差异无统计学意义($P=0.098$),见表 2。治疗组发生心脏事件 3 例,3 例患者均合并冠心病,2 例出现 Q-T 间期延长,1 例频发房早,及时给予对症处理缓解,未进一步出现恶性不良心脏事件,后续化疗中积极扩冠、营养心肌等治疗,未再出现心脏事件。

2.3 治疗组疗效与年龄、合并基础病等预后因素的关系

治疗组患者基础疾病、年龄、髓外浸润、合并基础疾病等预后因素不影响该方案的疗效,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

3 讨论

来那度胺是第 2 代免疫调节剂,目前已经被广泛应用于骨髓增生异常综合征、慢性淋巴细胞白血病等多种血液疾病的治疗,2014 年 NCCN 指南已推荐作为 MM 的一线治疗用药。来那度胺抗肿瘤的主要作用

表 2 两组不良反应累计发生率比较[n(%)]

组别	n	血液学				非血液学					
		白细胞减少	血小板降低	贫血	血栓形成	感染	心脏毒性	胃肠道反应	周围神经病变	血糖波动	血压波动
治疗组	20	22(36.7)	19(31.7)	14(23.3)	1(1.7)	12(20.0)	3(5.0)	18(30.0)	2(3.3)	10(16.)	11(18.3)
对照组	23	23(33.3)	23(33.3)	11(15.9)	2(2.9)	25(36.2)	0	13(18.8)	3(4.3)	28(40.6)	24(34.8)
χ^2 值		0.157	0.041	0.006	0.214	4.134	—	0.055	0.089	8.832	4.392
P 值		0.692	0.840	0.938	0.643	0.042	0.098	0.815	0.766	0.003	0.036

表 3 治疗组疗效与预后因素的关系[n(%)]

组别	年龄(岁)		基础疾病		髓外浸润		前期化疗次数(次)	
	<65	≥65	有	无	有	无	<6	≥6
有效 ^b	1(5.0)	1(5.0)	3(15.0)	2(10.0)	1(5.0)	3(15.0)	1(5.0)	1(5.0)
无效	11(55.0)	7(35.0)	8(40.0)	7(35.0)	6(30.0)	10(50.0)	8(40.0)	10(50.0)
P 值	0.653		0.604		0.561		0.711	

注: ^a: Fisher 确切概率法; ^b: CR+VGPR+PR+MR

机制^[3]: (1)减少 IL-6、TNF- α 等细胞因子的生成,增加 T 淋巴细胞和 NK 细胞的数量,具有免疫调节作用; (2)抑制血管内皮生长因子(VEGF)生成,而抑制肿瘤血管生成; (3)抑制肿瘤细胞进入细胞周期和与骨髓造血微环境的黏附。Stewart AK 等^[4]在研究中对比了来那度胺与沙利度胺治疗 MM 的疗效及安全性,两组总反应率、非常好的部分缓解率相似(70.4% vs 75.3%, 20.4% vs 19.5%),但来那度胺组的完全缓解率高于沙利度胺组(11.2% vs 5.2%),在安全性方面,沙利度胺组非血液学毒性反应总发生率也明显高于来那度胺组(59.5% vs 40.0%)。MM-009 和 MM-010^[5]研究中纳入 704 位 RRMM 患者,来那度胺组总缓解率达 60.6%。另一项多中心、单治疗组、开放性 II 期临床试验 MM-021^[6]中,纳入 RRMM 患者既往均接受过大于 1 种化疗方案,疗效研究群体 187 例患者中,疾病控制率(至少疾病稳定)为 94.7%,总缓解率(至少部分缓解)为 47.6%,亦证实来那度胺对于至少接受过一种既往治疗方案的复发/难治性 MM 患者仍有良好效果,本研究中 5 例患者在应用 TD 方案后出现耐药或复发,后转用治疗组方案,VGPR 1 例,PR 2 例,PD 2 例,与上述研究结果相符。免疫调节剂的不良反应主要是骨髓抑制、周围神经毒性、血栓,Stewart AK 等^[4]研究显示来那度胺具有良好的耐受性,同时顾炎,陈丽娟等^[7]研究提示来那度胺与其它化疗药物联合应用时血栓不良事件发生率提高,而 Zamagni E 等^[8]研究显示预防性应用阿司匹林可以降低血栓风险,同时研究^[9]提示阿司匹林尚具有增强来那度胺的抗骨髓瘤效应,其通过协同来那度胺下调血管内皮生长因子 VEGF 的表达,抑制来那度胺诱导的 β -catenin 核转对来那度胺化疗起增敏作用。

三氧化二砷(As_2O_3)具有诱导肿瘤细胞分化、凋亡,抑制肿瘤细胞增殖、抑制肿瘤血管生成及促进免疫应答等抗肿瘤作用。最初应用于急性早幼粒细胞白血病

的治疗,与维甲酸的联合应用,使急性粒细胞性白血病成为一种可以治愈的疾病。目前已被应用于肝癌、肺癌^[10-11]等多种恶性肿瘤的治疗。Rousselot P 等^[12]应用三氧化二砷单药治疗复发/难治多发性骨髓瘤,有效率为 25%,效果不是很理想,建议与其他药物联合治疗。谢玮等^[13]研究应用砷剂联合沙利度胺治疗 11 例 RRMM,总有效率为 72.7%,具有良好的疗效。而目前关于来那度胺联合三氧化二砷的文献少见,同时多项数据已经表明来那度胺的疗效及安全性优于沙利度胺。Li X^[14]等研究表明细胞内还原型谷胱甘肽(GSH)通过还原细胞内 H_2O_2 而抑制 As_2O_3 细胞毒的作用,而维生素 C 可以降低细胞内 GSH 而提高 As_2O_3 的治疗作用,联合应用二者可使 MM 细胞凋亡增加。 As_2O_3 的副作用主要包括胃肠道反应、心脏毒性、肝损伤等,其中心脏毒性得到众多医务人员的高度关注,众多学者为揭示 As_2O_3 所产生的心脏毒性及其作用机制进行了大量的研究,但是其详细的作用机理仍然不甚清楚。 As_2O_3 所诱导心脏毒性潜在的机制主要有心脏离子通道的改变、氧化应激损伤、诱导心肌细胞凋亡等。同时维生素 C 具有减轻心脏毒性的作用^[15]。

如上所述,三种药物具有相互协同作用,无明显交叉耐药,本研究应用来那度胺联合三氧化二砷、维生素 C 治疗 RRMM,来那度胺联合三氧化二砷、维生素 C 组治疗总缓解率(65.0%)与对照组(34.8%)差异有明显统计学意义,深度缓解率显著高于对照组(35.0% vs 8.7%),同时疗效与年龄、是否合并基础疾病等因素无明显差异,老年合并基础疾病患者亦可从该方案中获益,但由于随访时间偏短且病例偏少,仍需进一步扩大病例并长期随访进一步了解在两组总生存率(OS)、无进展生存率(PFS)等方面有无差异。

药物毒性亦是评价化疗方案的指标之一,本研究从血液学、非血液学两方面对比,胃肠道反应、周围神经病变、血栓、骨髓抑制的累计发生率无统计学意义,

治疗组感染、血压波动、血糖波动的累计发生率低于对照,治疗组心脏毒性的累计发生率高于对照组。来那度胺有引起血栓风险,该组患者化疗时同步口服阿司匹林预防血栓形成,组中仅发现 1 例血栓形成患者,该患者因外伤导致左足跟骨骨折制动而出现下肢血栓,后续积极抗凝对症处理未进一步出现更严重不良事件。该病多发于老年患者,经过前期多次的化疗,骨髓基质差,放疗风险高,且同时常合并高血压、糖尿病、心脑血管病等基础疾病,包含地塞米松的方案,易引起血压、血糖波动,甚至出现严重心脑血管不良事件,该类患者机体抵抗力差,激素进一步降低机体免疫力,本研究中对照组发生感染机率高于治疗组,不能排除与激素的应用相关,有待于进一步的研究。本研究中 3 例患者出现心脏事件,但程度较轻,经及时对症处理病情缓解,后期治疗中未再出现,早期预防和监测对心脏毒性的早期发现、预防恶性心脏不良事件的发生具有重要意义,多种药物的联合提高疗效的同时,亦可能增加不良反应事件的发生率,但通过对比分析,该方案提高疗效的同时,不良反应事件发生率并未提高。

总之,来那度胺、三氧化二砷及维生素 C 方案治疗复发/难治性多发性骨髓瘤疗效明显,具有耐受性好、不良反应轻的特点,对合并基础疾病的老年患者亦有较好的疗效。

[参考文献]

- [1] 中国医师协会血液科医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [2] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncology, 2014, 15(12): e538-e548.
- [3] Shank BR, Brown VT, Schwartz RN. Multiple myeloma maintenance therapy: A review of the pharmacologic treatment[J]. Journal of Oncology Pharmacy Practice Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners, 2014, 21(1): 36-51.
- [4] Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide(ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma[J]. Blood, 2015, 126(11): 1294-1301.
- [5] 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.
- [6] Jian H, Xin D, Jie 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]. Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6(1): 41-52.
- [7] 顾炎, 陈丽娟, 屈晓燕, 等. 来那度胺治疗多发性骨髓瘤相关血栓事件的临床分析[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(3): 245-247.
- [8] Zamagni E, Brioli A, Tacchetti P, et al. Multiple myeloma, venous thromboembolism, and treatment-related risk of thrombosis[J]. Seminars in Thrombosis & Hemostasis, 2011, 37(3): 209-219.
- [9] 谢玉琴. 阿司匹林对来那度胺抗骨髓瘤效应的增敏作用及分子机制研究[D]. 南昌大学, 2015.
- [10] 胡琴, 韦永明, 管睿, 等. TACE 联合三氧化二砷治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(11): 2679-2681.
- [11] 王绩英, 王涛, 曾锦荣, 等. 三氧化二砷联合非诺贝特对人肺癌 A549 细胞上皮间质转化及 E-cadherin/Snail 转化因子的影响[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(14): 1406-1410.
- [12] Rousselot P, Larghero J, Arnulf B, et al. A clinical and pharmacological study of arsenic trioxide in advanced multiple myeloma patients[J]. Leukemia, 2004, 18(9): 1518-1521.
- [13] 谢玮, 庞纓, 叶絮, 等. 复方黄黛片联合沙利度胺治疗难治或复发多发性骨髓瘤临床观察[J]. 广州医科大学学报, 2015, (5): 28-31.
- [14] Li X, Sun WJ. The clinical activity of arsenic trioxide, ascorbic acid, ifosfamide and prednisone combination therapy in patients with relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Oncotargets & Therapy, 2015, 8(12): 775-781.
- [15] 张静宜, 孙桂波, 王敏, 等. 三氧化二砷心脏毒性研究进展[J]. 中国药理学通报, 2016, 32(9): 1194-1198.

(收稿日期: 2017-11-16)