

# 来那度胺、环磷酰胺联合地塞米松方案化疗治疗多发性骨髓瘤的临床效果及安全性分析

徐秀月 王凌云

辽宁省盘锦辽油宝石花医院血液内科, 辽宁盘锦 124010

[摘要]目的 分析来那度胺、环磷酰胺联合地塞米松(RCD)方案化疗治疗多发性骨髓瘤(MM)的临床效果及安全性。方法 选取 2016 年 10 月~2018 年 9 月盘锦辽油宝石花医院治疗的 65 例 MM 患者,按随机数字表法将其分为观察组( $n=33$ )与对照组( $n=32$ )。对照组接受美法仑、泼尼松、沙利度胺(MPT)方案化疗,观察组接受 RCD 方案化疗。比较两组的临床疗效、临床指标、不良反应及预后。结果 观察组的治疗总有效率(84.85%)、生存率(87.88%)高于对照组(62.50%, 59.38%),M-蛋白[(17.42±6.10)g/L]、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)[(1.63±0.38)mg/L]及复发率(9.09%)低于对照组(23.57±8.41)g/L、(2.28±0.61)mg/L、(28.13%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察组的中性粒细胞减少症(36.36%)、血小板减少症发生率(30.30%)高于对照组(3.13%、3.13%),水肿(6.06%)、嗜睡(3.03%)、便秘发生率(6.06%)低于对照组(28.13%、25.00%、31.25%),差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 RCD 方案化疗用于 MM 治疗安全可行,能增强 MM 治疗效果,降低复发率,延长患者生存期,降低非血液学毒性反应。

[关键词]多发性骨髓瘤;来那度胺;环磷酰胺;地塞米松;不良反应;预后

[中图分类号] R733.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-4721(2020)11(b)-0076-03

## Clinical effect and safety analysis of Lenalidomide, Cyclophosphamide combined with Dexamethasone chemotherapy in the treatment of multiple myeloma

XU Xiu-yue WANG Ling-yun

Department of Hematology, Panjin Liaoyou Baoshihua Hospital, Liaoning Province, Panjin 124010, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical effect and safety of Lenalidomide, Cyclophosphamide combined with Dexamethasone (RCD) chemotherapy in the treatment of multiple myeloma (MM). **Methods** A total of 65 patients with MM treated in Panjin Liaoyou Baoshihua Hospital from October 2016 to September 2018 were selected and divided into the observation group ( $n=33$ ) and the control group ( $n=32$ ) according to random number table method. The control group received Melphalan, Prednisone, and Thalidomide (MPT) regimen chemotherapy, and the observation group received RCD regimen chemotherapy. The clinical efficacy, clinical indicators, adverse reactions and prognosis of the two groups were compared. **Results** The total effective rate and survival rate of the observation group (84.85%, 87.88%) were higher than those of the control group (62.50%, 59.38%). The levels of M-protein and  $\beta_2$ -microglobulin ( $\beta_2$ -MG) and the recurrence rate of the observation group [(17.42±6.10) g/L, [1.63±0.38] mg/L, 9.09%) were lower than those of the control group of [(23.57±8.41) g/L, [2.28±0.61] mg/L, 28.13%), and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). The incidence of neutropenia and thrombocytopenia in the observation group (36.36%, 30.30%) were higher than those in the control group (3.13%, 3.13%), the incidence of edema, drowsiness, and constipation in the observation group (6.06%, 3.03%, 6.06%) were lower than those in the control group (28.13%, 25.00%, 31.25%), and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** RCD chemotherapy is safe and feasible in the treatment of MM, which can enhance the treatment effect of MM, reduce the recurrence rate, prolong the survival time of patients, and reduce the non-hematological toxicity.

[Key words] Multiple myeloma; Lenalidomide; Cyclophosphamide; Dexamethasone; Adverse reactions; Prognosis

多发性骨髓瘤(MM)好发于老年人群,属于一种难治的浆细胞克隆性恶性增生疾病,目前仍不可治愈,多以化疗为主,其中来那度胺为沙利度胺类似物,具有较强的免疫调节及血管生成抑制作用,近年在

MM 治疗中不断推广<sup>[1-2]</sup>。环磷酰胺属于烷化剂类药物,能清除 MM 患者机体内癌细胞,而地塞米松有良好的抗病毒及抗炎作用,且将其与来那度胺联合使用能强化抗骨髓瘤效应<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究分析来那度

胺、环磷酰胺联合地塞米松(RCD)化疗治疗 MM 的临床疗效及安全性,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2016 年 10 月~2018 年 9 月盘锦辽油宝石花医院治疗的 65 例 MM 患者,按随机数字表法将其分为观察组( $n=33$ )与对照组( $n=32$ )。观察组中,男 21 例,女 12 例;年龄 56~82 岁,平均( $63.75 \pm 2.14$ )岁;国际分期系统(ISS)分期: A 期、A 期、B 期、A 期、B 期分别为 1、3、5、7、17 例。对照组中,男 20 例,女 12 例;年龄 54~81 岁,平均( $63.79 \pm 2.11$ )岁;ISS 分期: A 期、A 期、B 期、A 期、B 期分别为 1、3、5、7、16 例。两组的一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经盘锦辽油宝石花医院医学伦理委员会批准。

1.2 纳入及排除标准  
纳入标准:①MM 诊断标准。《中国多发性骨髓瘤诊治指南》<sup>[4]</sup>;②经活检、骨髓形态及其他实验检查证实为 MM;③签署知情同意书;④患者自身因素拒绝接受自体干细胞移植。排除标准:①肝、肾、心等重要器官衰竭者;②患有精神疾病,无法积极配合临床诊治者;③无法耐受 RCD 方案、MPT 方案治疗者。

### 1.3 方法

对照组接受美法仑、泼尼松、沙利度胺(MPT)方案治疗,口服 4 mg/( $m^2 \cdot d$ )美法仑(Aspen Pharmacare Australia Pty Ltd.,生产批号 20161213),d 1~7;口服 40 mg/( $m^2 \cdot d$ )泼尼松(四川迪菲特药业有限公司,生产批号 20161108),d 1~7;每日口服 100 mg/d 沙利度

胺(常州制药厂有限公司,生产批号 20161116)。观察组接受 RCD 方案化疗,口服 25 mg/d 来那度胺(齐鲁制药有限公司,生产批号 20161721),d 1~21;静脉滴注 300 mg/ $m^2$  环磷酰胺(瀚晖制药有限公司,生产批号 20161009),d 1、8、15、22;静脉滴注 20 mg/d 地塞米松(遂成药业股份有限公司,生产批号 20162208),d1、8、15、22。1 个化疗周期为 28 d,两组连续治疗 3 个周期。

### 1.4 观察指标及评价标准

①临床疗效<sup>[5]</sup>:连续化疗 3 个周期后复查血免疫球蛋白定量、骨髓中浆细胞比例、血尿 M-蛋白、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)等指标评估疗效,其中骨髓中浆细胞 $<5\%$ ,免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失为完全缓解(CR);血中 M-蛋白下降 $\geq 90\%$ 为非常好的部分缓解(VGPR);血中 M-蛋白下降 $\geq 25\%$ 、 $<90\%$ 为部分缓解(PR);血中 M-蛋白下降或升高 $<25\%$ 为疾病稳定(SD);血中 M-蛋白升高 $\geq 25\%$ 为疾病进展(PD),依据 CR、VGPR、PR 病例计算总有效率。②不良反应:统计两组的血液学毒性反应(中性粒细胞减少症、血小板减少症)及非血液学毒性反应(水肿、便秘、嗜睡及便秘)发生情况。③预后:化疗后随访 12 个月,统计两组的复发率及生存率。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效的比较

观察组的总有效率高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表 1)。

表 1 两组临床疗效的比较[n(%)]

| 组别            | CR       | VGPR      | PR       | SD       | PD       | 总有效       |
|---------------|----------|-----------|----------|----------|----------|-----------|
| 对照组( $n=32$ ) | 3(9.38)  | 9(28.13)  | 8(25.00) | 8(25.00) | 4(12.50) | 20(62.50) |
| 观察组( $n=33$ ) | 6(18.18) | 13(39.39) | 9(27.27) | 5(15.15) | 0(0.00)  | 28(84.85) |
| $\chi^2$ 值    |          |           |          |          |          | 4.201     |
| $P$ 值         |          |           |          |          |          | 0.040     |

### 2.2 两组临床指标的比较

观察组的 M-蛋白、 $\beta_2$ -MG 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表 2)。

### 2.3 两组不良反应发生率的比较

观察组的中性粒细胞减少症、血小板减少症发生率高于对照组,水肿、嗜睡、便秘发生率低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表 3)。

### 2.4 两组预后的比较

观察组的复发率低于对照组,生存率高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )(表 4)。

## 3 讨论

异基因干细胞移植为 MM 治疗较为有效的方法,但移植相关并发症多且死亡率较高,同时由于受到合适的骨髓供者有限及患者年龄影响,限制其在临床上应用<sup>[6-7]</sup>。MM 作为常见血液系统恶性肿瘤,血管增生明显,新生血管生成在肿瘤生成、转移中发挥重要作用,且与 MM 进展及预后密切相关<sup>[8-9]</sup>。

沙利度胺有调节免疫、抗肿瘤及抑制血管生成等作用,来那度胺为沙利度胺类药物衍生品,两者药理机制相似,利于发挥良好的肿瘤杀伤作用,改善肿瘤

表 2 两组临床指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别            | M-蛋白(g/L)  | $\beta_2$ -MG(mg/L) |
|---------------|------------|---------------------|
| 对照组( $n=32$ ) | 23.57±8.41 | 2.28±0.61           |
| 观察组( $n=33$ ) | 17.42±6.10 | 1.63±0.38           |
| $t$ 值         | 3.383      | 5.174               |
| $P$ 值         | 0.001      | 0.000               |

表 3 两组不良反应发生率的比较[ $n(\%)$ ]

| 组别            | 中性粒细胞减少症  | 血小板减少症    | 水肿       | 嗜睡       | 便秘        |
|---------------|-----------|-----------|----------|----------|-----------|
| 对照组( $n=32$ ) | 1(3.13)   | 1(3.13)   | 9(28.13) | 8(25.00) | 10(31.25) |
| 观察组( $n=33$ ) | 12(36.36) | 10(30.30) | 2(6.06)  | 1(3.03)  | 2(6.06)   |
| $\chi^2$ 值    | 11.218    | 8.536     | 5.626    | 4.861    | 6.848     |
| $P$ 值         | 0.001     | 0.004     | 0.018    | 0.010    | 0.009     |

表 4 两组预后的比较[ $n(\%)$ ]

| 组别            | 复发       | 生存        |
|---------------|----------|-----------|
| 对照组( $n=32$ ) | 9(28.13) | 19(59.38) |
| 观察组( $n=33$ ) | 3(9.09)  | 29(87.88) |
| $\chi^2$ 值    | 3.910    | 6.834     |
| $P$ 值         | 0.048    | 0.009     |

微环境,提升患者免疫功能,对肿瘤细胞繁殖、扩散进行抑制,阻碍疾病进展<sup>[10-11]</sup>。与沙利度胺比较,来那度胺毒副作用较小,药物安全性较高,已用于 MM 及 5q 缺失骨髓增生异常综合征治疗;环磷酰胺属于烷化剂类药物,可于肝功能催化下产生氯乙基磷酰胺,对肿瘤细胞发挥细胞毒作用,能将癌症细胞清除<sup>[12-13]</sup>。地塞米松抗毒、抗炎作用确切,且对来那度胺刺激,充分发挥其抗肿瘤效果,提升 MM 治疗疗效<sup>[14]</sup>。黄春晖等<sup>[15]</sup>研究指出,RCD 化疗方案治疗 MM 效果优于 MPT 化疗方案,RCD 化疗方案中不良反应少,且可取得较理想的近期及远期疗效。本研究结果显示,观察组的总有效率、生存率高于对照组,M-蛋白、 $\beta_2$ -MG 水平及复发率低于对照组( $P<0.05$ ),与上述研究结果较相似。提示与 MPT 方案化疗比较,RCD 方案化疗抑制 MM 效果确切,能够增强 MM 控制效果,提升近期及远期效果,改善预后。经临床实践发现,来那度胺的不良反应少,患者耐受性较强,血液学毒性为来那度胺最常见不良反应。本研究观察组的中性粒细胞减少症、血小板减少症发生率高于对照组,水肿、嗜睡、便秘发生率低于对照组( $P<0.05$ ),提示出 RCD 方案化疗能降低非血液学毒性反应,尽管本研究中患者血液血毒性较多,但反应轻微,无需输注血制品。本研究存在一定局限性,如本研究中纳入样本量较少,且随访时间仅为 12 个月,仍需经后续扩大样本量、延长随访时间研究以对 RCD 方案化疗用于 MM 治疗中的近期及远期疗效分析,以期为 MM 治疗方案的选取提供参考。

综上所述,MM 患者接受 RCD 方案化疗能控制 MM 进展,提高近期治疗效果,降低复发率,延长患者生存率,且不良反应少。

## [参考文献]

- [1]韦中玲,黄来全,蒋艺枝,等.自体造血干细胞移植治疗 IgD 型多发性骨髓瘤并发心源性休克 1 例[J].皖南医学院学报,2019,38(2):202-204.
- [2]肖慧芳,董志高,许文前,等.不同剂量来那度胺治疗初治多发性骨髓瘤患者的疾病控制效果、生存时间及安全性[J].中国实验血液学杂志,2019,27(3):850-854.
- [3]许永萍,陈刚,张秦.环磷酰胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的临床效果及对患者凝血功能的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(3):267-269.
- [4]中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013 年修订)[J].中华内科杂志,2013,52(9):791-795.
- [5]刘海波,陈丽梅.来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J].中国实验血液学杂志,2016,24(2):498-501.
- [6]姜薇,潘亚宁,王冬梅.不同化疗方案对多发性骨髓瘤患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、Treg 及预后的影响[J].临床误诊误治,2019,32(7):29-33.
- [7]姬冉,苗家琪,孙艳花,等.PAD 方案与自体造血干细胞移植用于新确诊多发性骨髓瘤巩固治疗对比观察[J].山东医药,2019,59(24):66-68.
- [8]解友邦,方来福,蒋白丽,等.骨髓微血管密度及血管相关生成因子在多发性骨髓瘤中的意义[J].中国实验血液学杂志,2019,27(4):1179-1184.
- [9]岳文婧.可溶性细胞间粘附分子-1 及血管内皮生长因子在糖尿病合并多发性骨髓瘤患者血清中的表达水平[J].实用癌症杂志,2017,32(5):725-727.
- [10]唐思诗,马丹,成冰清,等.LBH589/来那度胺调控多发性骨髓瘤细胞中 IRF4 并促进凋亡反应的研究[J].重庆医学,2018,47(11):1452-1456.
- [11]罗广立,赵晓红,康亚伟.硼替佐米与沙利度胺方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及对凝血功能的影响[J].癌症进展,2019,17(7):834-836.
- [12]王国苗,杨光忠,黄仲夏,等.中国多发性骨髓瘤患者接受来那度胺多中心非干预性前瞻性观察研究[J].中华内科杂志,2017,56(7):500-506.
- [13]韩娜,李勇华,高颀,等.硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤[J].实用医学杂志,2019,35(3):440-444,448.
- [14]李长生,冀叶,张莞萍,等.不同剂量地塞米松联合硼替佐米和沙利度胺治疗初发多发性骨髓瘤的临床效果及安全性[J].中国实验血液学杂志,2018,26(3):836-841.
- [15]黄春晖.来那度胺联合环磷酰胺、低剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤临床观察[J].中国医师进修杂志,2017,40(8):690-692.

(收稿日期:2020-03-06)