

来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的效果及预后观察

李俊

中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院血液肿瘤科, 河南平顶山 467000

【摘要】 目的 观察来那度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤(MM)的效果及预后。方法 选取中国人民解放军联勤保障部队第九八九医院 2014 年 6 月至 2019 年 6 月收治的 54 例 MM 患者作为研究对象,依据随机数字表法分成研究组与对照组,每组 27 例。对照组采用 VAD 方案治疗,研究组在对照组疗法基础上予以来那度胺治疗。比较治疗前及治疗 1 个周期后,两组患者血清生化指标 [β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血清白蛋白(ALB)、血清肌酐(Scr)] 水平变化,分析疗程结束后两组患者临床疗效[实体肿瘤疗效评价标准 1.1(RECIST1.1)]及疗程中药物严重毒副反应[4.0 版常见不良事件评价标准(CTCAE v4.0)] 发生情况差异。结果 治疗 1 个周期后,研究组患者治疗总缓解率(77.7%,21/27) 显著高于对照组(48.1%,13/27),差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 β_2 -MG 和 Scr 水平均较治疗前显著降低,且研究组明显低于同一时间对照组($P < 0.05$)。两组患者 ALB 水平均较治疗前显著升高,且研究组明显高于同一时间对照组($P < 0.05$)。疗程中,两组患者药物严重毒副反应总发生率比较差异未见统计学意义($P > 0.05$)。结论 来那度胺联合 VAD 方案治疗 MM 效果显著,可改善患者肝肾功能,且药物安全性良好,有利于患者预后。

【关键词】 来那度胺; 长春新碱; 多柔比星; 地塞米松; 多发性骨髓瘤

DOI: 10.19528/j.issn.1003-3548.2020.09.038

多发性骨髓瘤(MM) 属于骨髓浆细胞异常增生性疾病,多发于中老年群体,其疾病进展较慢,早期症状不明显,易出现误诊或漏诊,患者可能出现贫血、感染、骨痛等临床表现,严重危害其生命安全^[1]。目前,MM 患者常用 VAD 化疗方案进行对症治疗,其疗效有限,但部分患者服用来那度胺疗效显著且耐受性较好,本研究观察来那度胺联合 VAD 方案治疗 MM 的效果及预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 选取 2014 年 6 月至 2019 年 6 月于我院治疗的 MM 患者 54 例,依据随机数字表法将所有患者分为研究组与对照组,每组 27 例。研究组男 16 例,女 11 例; 年龄 50 ~ 73 (65.4 ± 6.1) 岁; 病程 3 ~ 14 (7.8 ± 4.5) 个月; Durie-Salmon 分期: II 期 6 例,III 期 21 例。对照组男 15 例,女 12 例; 年龄 51 ~ 74 (64.3 ± 6.6) 岁; 病程 4 ~ 14 (8.1 ± 4.2) 个月; Durie-Salmon 分期: II 期 5 例,III 期 22 例。所有患者均自愿参与调查试验,其年龄、性别、病程等一般临床资料比较差异未见统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》,且患者知情同意。

1.2 选择标准:

1.2.1 纳入标准: ①符合 MM 诊断标准^[2]; ②病程 ≥ 3 个月; ③年龄 50 ~ 75 岁。

1.2.2 排除标准: ①有 3 个月以上沙利度胺化疗史; ②存在 MM 治疗史且复发患者; ③严重肝肾功能障碍、血液系统疾病等。

1.3 治疗方法: 对照组采用 VAD 化疗方案治疗: 给予注射用硫酸长春新碱(费森尤斯卡比武汉医药,规格: 1 mg, 国药准字 H20045032) 1 mg/次, 静脉滴注, 1 次/d, 第 1 ~ 4 天; 注射用盐酸多柔比星(深圳万乐药业,规格: 10 mg, 国药准字 H44024359) 10 mg/次, 静脉滴注, 1 次/d, 第 1 ~ 4 天; 地塞米松片(广东华南药业,规格: 0.75 mg, 国药准字 H44024469) 0.75 ~ 3.00 mg/次, 口服, 2 次/d, 第 1 ~ 4 天、第 9 ~ 12 天。研究组在对照组基础上给予来那度胺胶囊(北京双鹭药业,规格: 25 mg, 国药准字 H20170009) 25 mg/次, 口服, 1 次/d。以 28 d 为 1 个治疗周期。两组化疗过程中根据患者病情调整用药剂量,并辅以护胃、护肝等治疗。两组均治疗 2 个周期。于治疗前和治疗 1 个周期后分别对两组患者抽取血液,待其凝血后离心取上层血清,使用血清生化指标 [β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血清白蛋白(ALB)、血清肌酐(Scr)] 对应的 ELISA 试剂盒,严格按说明书要求分别检测并记录指标水平。

1.4 评价标准:

1.4.1 疗效评估标准: 采用实体肿瘤疗效评价标准 1.1(RECIST1.1)^[3], ①完全缓解(CR): 患者症状表现

恢复正常,骨髓浆细胞 $\leq 5\%$,免疫固定电泳呈隐性;
②部分缓解(PR):③疾病稳定(SD):④疾病进展(PD):⑤总缓解率(ORR)=CR+PR。

1.4.2 药物严重毒副反应评估标准:采用 4.0 版常见不良事件评价标准(CTCAE v4.0)^[4],对每个不良事件的严重程度分为 1~5 级,1 级为轻度无需治疗,2 级为中度,3 级为严重但不会立即威胁生命,4 级需立即治疗,5 级为死亡。本研究药物严重毒副反应为 3 级和 4 级的总和。

1.5 观察指标:比较治疗前及治疗 1 个周期后,两组患者血清生化指标[$\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -MG)、血清白蛋白(ALB)、血清肌酐(Scr)]水平变化,分析疗程结束后两组患者临床疗效(RECIST1.1)及疗程中药物严重毒副反应(CTCAE v4.0)发生情况差异。

1.6 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件分析数

据,定性资料(%)组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的定量资料($\bar{x} \pm s$)组间同一时间比较采用独立样本 t 检验,组内不同时间比较采用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较:治疗 1 个周期后,研究组患者治疗 ORR 显著高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组血清生化指标比较:治疗 1 个周期后,两组患者 $\beta 2$ -MG 和 Scr 水平均较治疗前显著降低,且研究组明显低于同一时间对照组($P < 0.05$)。两组患者 ALB 水平均较治疗前显著升高,且研究组明显高于同一时间对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组药物严重毒副反应比较:疗程中,两组患者药物严重毒副反应总发生率比较差异未见统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 对照组与研究组多发性骨髓瘤患者 ORR 比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR(%)
对照组	27	3(11.1)	10(37.0)	10(37.0)	4(14.9)	48.1
研究组	27	9(33.3)	12(44.5)	6(22.2)	0(0.0)	77.7
χ^2 值			8.182			5.082
P 值			0.042			0.024

注:CR 为完全缓解,PR 为部分缓解,SD 为疾病稳定,PD 为疾病进展,ORR 为总缓解率

表 2 对照组与研究组多发性骨髓瘤患者治疗前后 $\beta 2$ -MG、ALB 及 Scr 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	$\beta 2$ -MG(mg/L)	ALB(g/dL)	Scr(mg/dL)
对照组	27	治疗前	6.3 $\pm$ 1.0	2.8 $\pm$ 0.9	2.7 $\pm$ 0.7
		治疗 1 个周期后	4.2 $\pm$ 1.3	3.4 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 0.6
		t 值	6.653	2.317	2.254
		P 值	<0.001	0.024	0.028
研究组	27	治疗前	6.1 $\pm$ 1.1	2.9 $\pm$ 0.8	2.6 $\pm$ 0.8
		治疗 1 个周期后	3.1 $\pm$ 1.2	4.0 $\pm$ 1.0	1.8 $\pm$ 0.7
		t 值	9.576	4.463	3.911
		P 值	<0.001	<0.001	<0.001
		$t_{\text{组间}}$ 值	3.231	2.205	2.818
		$P_{\text{组间}}$ 值	0.002	0.032	0.007

注: $\beta 2$ -MG 为 $\beta 2$ -微球蛋白,ALB 为血清白蛋白,Scr 为血清肌酐

表 3 对照组与研究组多发性骨髓瘤患者药物严重毒副反应 [例(%)]

组别	例数	血小板计数降低	便秘	外展神经病变	白细胞计数降低	总发生
对照组	27	0(0.0)	1(3.7)	1(3.7)	1(3.7)	3(11.1)
研究组	27	1(3.7)	2(7.4)	1(3.7)	1(3.7)	5(18.5)
χ^2 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.147
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	0.702

3 讨论

MM 患者占血液系统肿瘤总病例数的 15% 左右,在临床上仍旧无法治愈,且随着治疗深入进行,多数患者病情会进一步加重,治疗措施给予患者缓解作用会越来越弱,因此寻找治疗 MM 的新方案,减轻患者症状表现,提高其生存质量极其重要。

樊文静和范枝俏^[5]提出来那度胺对包括 MM 在内的多种血液系统疾病有较好疗效,其作为沙利度胺衍生物可发挥免疫调节和促使癌细胞凋亡的作用,本研究采用来那度胺联合 VAD 方案治疗以探索 MM 的更佳治疗措施。通过观察两组患者临床表现,可发现研究组患者 ORR 明显更高,说明联合治疗方案疗效更显著,在其治疗下患者症状可得到有效缓解。这与杨毅等^[6]的研究结果相一致,发现单纯应用 VAD 化疗方式疗效较差,而与来那度胺联合作用可使多数患者病情得到有效控制。分析其原因,一方面可能是由于来那度胺本身具有抑制肿瘤作用,另一方面,来那度胺具有激活自然杀伤(NK)细胞作用,可增强 NK 细胞介导的细胞毒作用,从而调节免疫,抑制血液系统的不良细胞。

有文献指出,MM 患者常伴随肝肾功能损伤,肾功能不全为其最常见症状表现,影响机体正常代谢,毒素滞留对人体健康造成极大损害^[7]。本研究中,通过对比 $\beta 2$ -MG 和 Scr 水平,发现治疗前两组患者 $\beta 2$ -MG 和 Scr 水平均高于正常指标值,提示患者具有不同程度以肾小管为主的肾脏损伤,治疗 1 个周期后,可明显发现 $\beta 2$ -MG 和 Scr 水平均下降,且研究组下降更为显著,表明联合治疗可有效缓解 MM 造成的肾损伤,改善机体代谢功能。ALB 在血液中发挥保持渗透压和供给营养的作用,两组患者治疗前明显较正常值偏低,而经治疗后研究组 ALB 水平回升更具优势,表明药物联合使

用可缓解患者肝脏损伤,恢复肝脏合成 ALB 作用。通过对比两组药物严重毒副作用,可观察到研究组药物严重毒副作用患者比例偏高,而两组数据比较差异未见统计学意义,说明来那度胺对机体安全性良好。

综上所述,MM 患者应用来那度胺联合 VAD 疗法可获得较好的临床疗效,患者肝肾功能随之改善,且药物严重毒副作用较少,对患者预后有利,值得临床推广。

参考文献

- [1] 邹彬,郭宁红,石庆之. 复发/难治多发性骨髓瘤的治疗进展 [J]. 实用医学杂志,2014,30(4): 505-507. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.04.001.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [3] 杨学宁,吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—RECIST [J]. 循证医学,2004,4(2): 85-90. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5144.2004.02.012.
- [4] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉. 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. DOI: 10.3781/j.issn.1000-7431.2012.02.013.
- [5] 樊文静,范枝俏. 来那度胺在复发难治性血液系统疾病中的研究及应用进展 [J]. 中国实验血液学杂志,2018,26(2): 595-599. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2018.02.048.
- [6] 杨毅,韩晨阳,冯联忠,等. 来那度胺联合 VAD 化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性 [J]. 中国新药与临床杂志,2017,36(5): 54-56.
- [7] 胡蓉,周立娟. 硼替佐米联合地塞米松与沙利度胺对多发性骨髓瘤伴肾功能不全患者骨代谢调节因子、免疫功能及肾功能的影响 [J]. 海南医学院学报,2017,23(22): 3095. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20171120.022.

(收稿日期: 2020 年 6 月 5 日)

(本文编辑: 杨帆)

作者 · 读者 · 编者 ·

《临床医学》关于严防不法分子冒用本刊名义征稿、收费的特别提醒

近期,我刊编辑部接到读者、作者反映有不法分子冒充《临床医学》名义征稿,或通过发送“稿件录用通知”收取作者审稿费、版面费。为维护广大作者和读者的权益及杂志声誉,在此,我刊特别提醒广大作者、读者切勿轻信收到的要求汇版面费的 Email、短信或电话,并特别声明如下:

一、我刊不收取审稿费。

二、我刊目前只接受邮箱投稿,Email: clinmed@vip.163.com。此为我刊唯一投稿方式,投稿前请务必先确认正确的邮箱。

三、我刊通过 Email: clinmed@vip.163.com 邮箱发送版面费通知。

四、如有疑问,请与我刊编辑部联系: 0371-65920096、0371-65955277