

来那度胺联合小剂量地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的临床观察

康思静,于锦香,高 然,李 艳*

[摘要] 目的 观察来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd)治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效及安全性。方法 收集13例复发难治性多发性骨髓瘤患者,均给予Rd方案治疗,具体为:来那度胺25 mg/d, d1~21,地塞米松20 mg/周,28 d为1个疗程,观察疗效及不良反应。结果 2~3个疗程后,1例达到完全缓解(CR),2例达到非常好的部分缓解(VGPR),3例达到部分缓解(PR),3例疾病稳定(SD),2例疾病进展(PD),2例死亡。总有效率(ORR=CR+VGPR+PR)为46.2%。不良反应主要为乏力及骨髓抑制。结论 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤近期疗效好,安全性高,可作为推荐治疗方案。

[关键词] 来那度胺;多发性骨髓瘤;地塞米松

Efficacy and safety of treatment with lenalidomide plus low-dose dexamethasone for patients with relapsed/refractory multiple myeloma

KANG Si-jing, YU Jin-xiang, GAO Ran, LI Yan* (Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of treatment with lenalidomide plus low-dose dexamethasone for patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** Collecting 13 patients with relapsed/refractory multiple myeloma and they were treated with lenalidomide plus low-dose dexamethasone (lenalidomide 25 mg/d on day 1-21 of each 28-day cycle, dexamethasone 20 mg per week). **Results** There was 1 case of complete response (CR), 2 cases of very good partial response (VGPR), 3 cases of partial response (PR), 3 cases of stable disease (SD) and 2 cases of progressive disease (PD) after 2~3 cycles. There were 2 deaths. The overall response rate (ORR = CR + VGPR + PR) was 46.2%. The most common adverse reaction was myelosuppression and fatigue. **Conclusion** It's effective and safe to use lenalidomide plus low-dose dexamethasone as a treatment for RRMM.

Key words: Lenalidomide; Multiple myeloma; Dexamethasone

0 引言

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种恶性的浆细胞克隆性疾病,主要表现为贫血、肾功能不全、溶骨性病变及血钙升高等。本病好发于老年人,其发病率在血液系统肿瘤中占第2位。随着蛋白酶体抑制剂硼替佐米和免疫调节剂沙利度胺的广泛应用,初诊MM患者的生存时间已经明显延长^[1-2],但仍有大部分患者最终出现耐药或者复发。2015年中国多发性骨髓瘤诊疗指南推荐,对于未行异基因造血干细胞移植的复发难治的MM患者,应首选未用过或其他作用机制的药物再诱导^[3]。来那度胺(Lenalidomide)是第2代免疫调节剂,具有比沙利度胺更强的抑制肿瘤血管新生的作用,CFDA已批准其联合地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的患者。本研究应用来那度胺联合小剂量地塞米松治疗13例复发难治性

多发性骨髓瘤患者,取得良好疗效,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 收集2014年1月至2015年5月在中国医科大学附属第一医院血液科诊治的13例多发性骨髓瘤患者,男8例,女5例,年龄54~78岁,中位年龄66岁;ECOG 1分7例,2分6例;IgG型9例, IgA型2例, IgE型1例,轻链型1例。Durie-Salmon III A期9例, III B期4例;国际分期体系(ISS) II期5例, III期8例; mSMART分期(13例中只有6例完善染色体核型分析或FISH检查):高危 del(17p) 2例, t(14,16) 1例,中危 t(4,14) 1例,低危(正常核型) 2例。所有患者均按2011年国际骨髓瘤工作组(IMWG)提出的诊断标准确诊为复发难治性骨髓瘤,且均接受过以硼替佐米和沙利度胺为基础的化疗方案治疗1~8个疗程。

1.2 方法 所有患者均给予来那度胺+小剂量地塞米松(Rd)方案治疗。来那度胺25 mg/d, d1~21,地塞米松20 mg/周,28 d为1个疗程。支持治疗方面使用双膦酸盐治疗骨病,对于有高钙

收稿日期:2015-12-25

作者单位:中国医科大学附属第一医院血液科,沈阳110001

基金项目:沈阳市科学技术项目(F12-2774-21)

* 通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201606007

血症及肾功能不全的患者,给予水化、碱化及利尿。所有患者均给予阿司匹林预防血栓形成。2~3 个疗程后,根据 IMWG 疗效评判标准评估疗效,分为完全缓解(CR)、严格意义的 CR(sCR)、免疫表型 CR(ICR)、分子学 CR(MCR)、部分缓解(PR)、非常好的 PR(VGPR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(PD)、疾病进展(PD)。同时根据 WHO 急性及亚急性化疗药物不良反应分级标准判定不良反应。

2 结果

2.1 临床疗效 所有患者经 2~3 个疗程治疗后,出现 CR 1 例(7.7%),VGPR 2 例(15.4%),PR 3 例(23.1%),SD 3 例(23.1%),PD 2 例(15.4%)。总有效率(ORR = CR + VGPR + PR)为 46.2%。2 例患者死亡,均为疾病进展放弃治疗死亡。

2.2 不良反应 所有患者均出现乏力症状,可耐受。7 例出现 3~4 级血液系统不良反应(53.8%),其中 6 例白细胞减少(46.2%),2 例血小板减少(15.4%)。所有患者均未出现新发的深静脉血栓及周围神经病变,且原有硼替佐米所致的周围神经病变也未见加重。

3 讨论

来那度胺是沙利度胺的结构类似物,是第 2 代免疫调节剂,被 FDA 批准用于治疗骨髓增生异常综合征(MDS)、MM 及套细胞淋巴瘤(MCL)。来那度胺抗肿瘤的作用机制主要有:①通过减少 TNF- α 、IL-6 等细胞因子的生成,增加 T 淋巴细胞和 NK 细胞的数量,从而达到免疫调节作用;②通过抑制血管内皮生长因子(VEGF),达到抗肿瘤细胞血管生成作用;③通过直接抑制肿瘤细胞进入细胞周期和与骨髓造血微环境的黏附,达到治疗目的^[4-5]。既往进行的一项 III 期全球性临床试验(MM-009 和 MM-010)共纳入 700 余例复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者^[6],随机给予来那度胺或安慰剂联合大剂量地塞米松(每个疗程 480 mg)治疗。结果表明,来那度胺联合大剂量地塞米松比单用地塞米松的总有效率更高(60.0% vs. 21.9%),总生存期更长(38 个月 vs. 31.6 个月)。随后在中国进行的多中心、II 期临床试验(MM-021)发现,来那度胺联合小剂量地塞米松(每个疗程 160 mg)也可获得较满意的总有效率

(47.6%),且不良反应明显减少^[7]。国外多项研究也同样观察到来那度胺联合小剂量地塞米松方案在初诊及复发难治 MM 患者中耐受性更好,且疗效满意^[8-9]。这说明降低联合治疗方案中地塞米松的剂量,不仅可以减少不良反应,而且并未明显影响其与来那度胺的协同增效作用。

本研究共纳入 13 例 RRMM 患者,给予了更低剂量地塞米松(每个疗程 80 mg)联合来那度胺方案治疗 2~3 个疗程后,总有效率为 46.2%,与 MM-021 疗效相似,且进一步降低由地塞米松带来的水钠潴留、高血糖等不良反应。对于 4 例肾功能不全的患者,我们根据肌酐清除率计算后,并未减少来那度胺剂量,在治疗过程中有效率为 50%,且未见肾功能进一步恶化,说明 Rd 方案对于肾功能不全的患者也是安全有效的。3 例 SD 患者中 2 例为高危组,1 例为中危组;2 例 PD 患者均为高危组,均因疾病进展而死亡,这说明 Rd 方案可能对高危组患者疗效不佳。

来那度胺的不良反应主要为:①导致胎儿畸形、流产,②中性粒细胞减少及血小板减少,③深静脉血栓(DVT)及肺栓塞(PE),④第二原发肿瘤风险增加,⑤皮肤改变等。针对可能出现的不良反应,给予所有患者阿司匹林预防血栓,并每周监测 2~3 次血常规及 1 次肝肾功。在研究中有 7 例发生 3~4 级血液系统不良反应,主要为白细胞减少及血小板减少,给予粒细胞集落刺激因子及 IL-11 对症治疗后,可恢复,且并未因此停用来那度胺或减少其剂量。1 例患者在 1 个疗程的治疗后,双手皮肤出现色素沉着及少量皮疹,未予特殊处置后自行好转。所有患者均未出现新发的深静脉血栓及肺栓塞,这可能与应用阿司匹林有关。8 例患者原有的周围神经病变未见加重,且未出现新发的周围神经病变,这些均显示出 Rd 方案良好的耐受性。

综上所述,Rd 方案治疗 RRMM 患者具有满意的近期疗效且耐受性好,可以作为 RRMM 的推荐治疗方案。但由于病例数较少,随访时间短,而且完成染色体核型分析或 FISH 检查的患者较少,不能很好地反映不同预后组别患者之间的疗效及安全性的差异,而且其在高危组患者中的疗效及长期生存还不明确,值得将来扩大病例数进一步研究探讨。

参考文献:

- [1] Kristinsson SY ,Anderson WF ,Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years [J]. *Leukemia* 2014 28: 1346-1348.
- [2] Lu J ,Lu J ,Chen W ,et al. Clinical features and treatment outcome in newly diagnosed Chinese patients with multiple myeloma: results of a multicenter analysis [J]. *Blood Cancer J* , 2014 4: e239.
- [3] 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工作组. 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): 2911.
- [4] Shank BR ,Brown VT ,Schwartz RN. Multiple myeloma therapy: a review of the pharmacologic treatment [J]. *J Oncol Pharm Pract* 2015 21: 36-51.
- [5] Dimopoulos MA ,Swern AS ,Lis JS ,et al. Efficacy and safety of long-term treatment with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood Cancer J* 2014 4: e257.
- [6] 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: 2147-2152.
- [7] 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: 41.
- [8] Rajkumar SV ,Jacobus S ,Callander NS ,et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial [J]. *Lancet Oncol* 2010 11: 29-37.
- [9] Lonial S ,Vij R ,Haroiseau JL ,et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol* 2012 , 30: 1953-1959.

氨磷汀联合吉西他滨与顺铂方案治疗晚期乳腺癌的临床研究

姜 敏 ,曾越灿 ,迟 峰 ,吴 荣*

[摘要] 目的 观察分析氨磷汀联合吉西他滨与顺铂治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性。方法 选取我院经病理确诊的 52 例晚期乳腺癌患者 ,随机分为试验组及对照组。试验组 29 例 ,应用氨磷汀 500 mg/m² ,化疗开始前 30 min 静脉滴注;吉西他滨 1 000 mg/m² 静点 ,第 1、8 天;顺铂 30 mg/m² 避光静点 ,第 1~3 天。对照组 23 例 ,应用吉西他滨联合顺铂 ,剂量及用法同试验组。两组均以 3 周为 1 个周期。结果 52 例均纳入分析 ,试验组、对照组的有效率分别为 37.9%、47.8% ,疾病控制率为 70.3%、78.2% ,两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组比较 ,试验组骨髓抑制及周围神经毒性发生率明显降低 ,头晕的发生率升高 ,而两组肝肾功能损伤、恶心呕吐等例数比较差异无统计学意义。结论 氨磷汀联合吉西他滨与顺铂治疗晚期乳腺癌 ,可减轻骨髓抑制及周围神经毒性 ,对治疗效果无影响。

[关键词] 氨磷汀;吉西他滨;顺铂;乳腺癌

Amifostine combined with gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced breast cancer

JIANG Min ,ZENG Yue-can ,CHI Feng ,WU Rong* (Department of Medical Oncology , Shengjing Hospital of China Medical University ,Shenyang 110022 ,China)

[Abstract] **Objective** To assess and analyze the efficacy and safety of amifostine combined with gemcitabine and cisplatin in the treatment of advanced breast cancer. **Methods** Fifty-two patients with advanced breast cancer were randomly divided into two groups. Trail group (n=29) was treated with amifostine 500 mg/m² at 30 min before chemotherapy ,gemcitabine 1 000 mg/m² on d 1 and d 8 and DDP 30 mg/m² on d1~3. Control group (n=23) was applied with gemcitabine and cisplatin of the same dose as trail group. All the patients were treated for 3 weeks as a cycle. **Results** All the patients (n=52) were included for analysis. The response rates were 37.9% and 47.8% in trail group and control group and the overall disease control rates were 70.3% and 78.2% ,respectively. There was no significant difference between the two groups. In amifostine group ,bone marrow injury was milder and the incidence of neurotoxicity was lower than control group ,while the incidence of dizziness was higher. There was no significant difference in the in-

收稿日期:2016-01-06

作者单位:中国医科大学附属盛京医院肿瘤科,沈阳 110022

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81201803)

* 通信作者

DOI: 10. 14053/j.cnki.ppcr.201606008