

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

刘海波 陈丽梅*

西安交通大学第一附属医院血液内科 陕西西安 710061

摘要 目的: 探讨来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd) 治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma ,MM) 的临床疗效及安全性。方法: 回顾性分析 2013 年 5 月至 2015 年 6 月我院收治的 19 例 MM 患者, 采用以来那度胺联合地塞米松为主的治疗方案, 来那度胺口服治疗剂量为 25 mg/d, 连续服用 21 d, 所有患者分别在化疗周期的第 1 – 4, 7 – 10 和 13 – 16 天每日口服地塞米松 10 mg, 治疗 28 d 为 1 个化疗周期, 其中有 7 例患者接受 RCd 方案化疗(联合异环磷酰胺化疗)。结果: 19 例患者接受初次诱导治疗后有 3 例达到 CR, 3 例达到 VGPR, 10 例达到 PR, 3 例 SD, 总有效率(ORR = CR + VGPR + PR) 为 84%, 2 个疗程后 ORR 为 89%, 5 例合并肾功能损害患者有 4 例在治疗早期(第 1 个疗程) 肾功能得到明显改善, 4 例患者发生血液学毒性, 5 例患者出现 I 度皮疹, 4 例患者出现消化道副反应。结论: 以来那度胺为主的联合化疗方案具有良好的抗骨髓瘤疗效, 能够迅速控制病情, 并具有克服 MM 耐药性的能力, 同时能改善肾功能不全患者的不良预后, 在硼替佐米治疗过的患者中, 仍有较高的缓解率, 且副作用低, 安全性高。

关键词 多发性骨髓瘤; 来那度胺; 联合化疗; 疗效观察

中图分类号 R733.3

文献标识码 A

doi: 10.7534/j.issn.1009-2137.2016.02.036

Curative Efficacy of Lenalidomide plus Low Dose Dexamethasone for Multiple Myeloma

LIU Hai-Bo, CHEN Li-Mei*

Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi Province, China

* Corresponding Author: CHEN Li-Mei, Senior Physician. E-mail: clmml@126.com

Abstract **Objective:** To explore the clinical efficacy and safety of lenalidomide plus low dose dexamethasone for treating patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** A total of 19 MM patients were enrolled to receive the therapeutic schedule of lenalidomide plus dexamethasone in our hospital from May 2013 to June 2015. Lenalidomide 25 mg was taken orally daily for 21 days and resting for 7 days, and dexamethasone 10 mg was taken orally daily on the day 1 – 4, 7 – 10 and 13 – 16. The regimens were Rd (lenalidomide and dexamethasone, $n = 12$), and RCd (lenalidomide, ifosfamide and dexamethasone, $n = 7$). **Results:** Among 19 patients received 1 cycle of treatment, 3 patients achieved complete remission (CR), 3 patients achieved very good partial remission (VGPR), 10 patients achieved partial remission (PR) and 3 patients in stable disease (SD) with an overall response rate (ORR = CR + VGPR + PR) of 84%; their ORR rate was 89% after 2 cycles of treatment. In the early stage of treatment, the renal function was improved in 4 out of 5 patients with renal dysfunction. And the common adverse reactions were hematologic toxicity in 4 patients, 1 degree rash in 5 patients, and gastrointestinal side effects in 4 patients. **Conclusion:** The lenalidomide plus dexamethasone regimen has a good anti-multiple myeloma effect, which can control the disease rapidly and overcome the multidrug resistance in MM, improving the poor prognosis with renal dysfunction, and showing high remission rate in the patients exposed to bortezomib with low toxicity.

Key words multiple myeloma; lenalidomide; combination chemotherapy; clinical observation

J Exp Hematol 2016; (2): 498 – 501

多发性骨髓瘤是常见的血液系统恶性肿瘤,其特征是克隆性浆细胞在骨髓中增殖,典型的伴随单克隆免疫球蛋白的分泌,可以在血清或尿液中被检测到。传统的化疗方案或大剂量化疗后序贯造血干细胞移植可以使部分患者获得完全缓解,但仍面临着复发问题,MM 目前仍被认为是不可治愈的疾病。MM 患者发病年龄偏大,合并存在不同程度的心脏、

肾脏、免疫功能的缺陷无法耐受传统化疗,如何寻找一种高效低毒的治疗手段是医疗工作者不断挑战的命题。来那度胺(lenalidomide, Len)是沙利度胺的 4-氨基-戊二酰基衍生物,为口服的第二代免疫调节剂,其通过调节免疫功能,激活免疫效应细胞,促

* 通讯作者: 陈丽梅, 主任医师. E-mail: clmml@126.com
2015 – 12 – 15 收稿; 2015 – 12 – 31 接受

进多种抗肿瘤细胞因子的合成,抑制肿瘤细胞增殖并诱导肿瘤细胞死亡^[1]。本研究回顾性分析来那度胺+地塞米松为主的联合化疗治疗 19 例多发性骨髓瘤患者,观察其疗效及毒副反应。

材料和方法

临床资料

2013 年 5 月至 2015 年 6 月在本院血液内科收治的 MM 患者,共有 19 例接受了来那度胺联合地塞米松为主的化疗。19 例患者中女性 4 例,男性 15 例,中位年龄 63(49-78)岁,新诊断患者(NDMM) 11 例,难治复发患者(rrMM) 8 例; IgG 型 11 例, IgA 型 5 例,无分泌型 2 例,轻链型 1 例。按 Durie-Salmon 分期标准(DS 分期): IIIA 期 11 例, IIIB 期 3 例, IIA 期 1 例, IIB 期 2 例, IA 期 2 例。所有患者诊断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]。19 例患者中以骨痛起病的有 11 例,乏力等贫血症状起病的 4 例,发热起病 2 例,四肢麻木起病的 2 例,尿少起病 1 例。8 例复发难治患者有 7 例既往曾接受过硼替佐米为主的联合化疗,其中有 2 例为髓外复发,表现为胸椎旁软组织肿块及皮肤包块。5 例患者合并存在肾功能不全,其中 1 例为透析状态。1 例患者存在严重心脏冠脉病变,11 枚冠脉支架置入术后。5 例患者进行了荧光原位杂交(FISH)检测,结果显示 1 例结果正常,其余 4 例患者均同时存在 RB1 和 13S319 位点信号缺失,并检测到 IgH 基因重排,其中有 2 例患者合并存在 1q21 基因信号扩增,1 例患者检测到存在有 P53 基因缺失。

治疗方案

19 例患者均接受了来那度胺联合地塞米松为主的化疗方案,口服来那度胺 25 mg/d,其中 1 例患者来那度胺为隔日口服,连续服用 21 d,在化疗周期的第 1-4、7-10 和 13-16 天口服地塞米松 10 mg/d 治疗 28 d 为 1 化疗周期。有 7 例患者接受 RCd 方案化疗,即 Rd 联合异环磷酰胺化疗,在化疗周期的第 1、3、5、7 天接受异环磷酰胺(1-2) g/d。

疗效评估及评估标准

每个疗程治疗前后均复查血免疫球蛋白定量、血尿 M 蛋白、骨髓中浆细胞比例、血钙水平、血细胞计数、肾功能、血和尿 β_2 -MG、血沉及影像学检查评估疗效。疗效评估参照 EBMT/ABMTR 标准^[3],即:完全缓解(CR)定义为免疫固定电泳阴性,骨髓中浆

细胞 < 5%,软组织浆细胞瘤消失;接近完全缓解(nCR)除了免疫固定电泳为阳性外,其余条件同 CR;非常好的部分缓解(VGPR)定义为血中 M 蛋白下降 90% 以上;部分缓解(PR)定义为血中 M 蛋白下降 50%;微小缓解(MCR)定义为血中 M 蛋白下降 25%;疾病稳定(SD)定义为血中 M 蛋白下降不到 25%。安全性观察参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名的标准(NCI CTCAE,第 3 版)判断毒副作用。

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 $\pm$ 标准差表示,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。

结 果

疗效评估

19 例患者均接受至少 1 个疗程的 Rd 为基础的化疗,初次诱导 1 疗程治疗后有 3 例达到 CR, 3 例达到 VGPR, 10 例达到 PR, 3 例 SD, 总有效率(ORR = CR + VGPR + PR) 为 84%。18 例患者完成 2 个疗程化疗,其中 8 例达到 nCR/CR, 3 例 VGPR, 5 例 PR, 2 例 SD, ORR 为 89%。4 例患者完成了 3 个疗程化疗,其中 3 例达到 nCR/CR, 1 例 SD。新诊断患者给予 Rd 为主的化疗方案 2 疗程后反应率为 100%, CR 率高于难治/复发患者,差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

Table 1. Clinical comparison between patients with newly-diagnosed MM (NDMM) and patients with refractory/relapsed MM (rrMM)

Clinical status	N	After 1 cycle		After 2 cycles	
		nCR/CR	VGPR + PR	nCR/CR	VGPR + PR
NDMM	11	3	6	6*	4
rrMM	8	0	5	2	4

* $P < 0.05$, compared with rrMM.

4 例患者疾病获得 nCR/CR 后转为来那度胺单药维持治疗,最长观察 20 个月仍处于 CR, 1 例患者在 2 个疗程治疗获得 VGPR 后中断治疗, 22 个月后观察到疾病进展。1 例患者经 3 个疗程 Rd 治疗后

疗效评估均为 SD, 换用大剂量化疗序贯自体造血干细胞移植获得 CR, 该患者合并存在 P53 基因缺失。5 例合并肾功能损害患者有 4 例在治疗早期(第 1 个疗程)肾功能得到明显改善, 另 1 例患者起病时为透析状态, Rd 治疗后肾功能未改善。2 例髓外复发患者在治疗 1 疗程后影像学证实髓外病变消失。

临床指标比较

患者在接受 Rd 为主的化疗后血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、尿 β_2 -MG 及血沉水平均有明显下降, 与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 2), 血和尿 β_2 -MG 及血沉下降程度与疗程数有一定相关性。

Table 2. Comparison of clinical indexes before and after treatment ($n = 19$)

Parameter	Before treatment	After treatment of 1 cycle
β_2 -MG in blood ($\mu\text{g/L}$)	3608.12 ± 1641.82	$2584.15 \pm 867.93^*$
β_2 -MG in urine ($\mu\text{g/L}$)	1676.78 ± 762.39	$782.45 \pm 59.03^*$
ESR (mm/h)	112.20 ± 25.24	$39.2 \pm 23.93^*$

* $P < 0.05$, compared with level before treatment.

治疗不足 3 个疗程与超过 3 个疗程患者的疗效差异 19 例患者中有 4 例患者完成了至少 3 个疗程的 Rd 方案化疗, 这 4 位患者均为新诊断 MM, 其中有 1 例患者完成了 7 个疗程的化疗, 现仍处于来那度胺单药维持治疗阶段, 15 例患者完成的化疗疗程数不足 3 个疗程, 对比分析治疗不足 3 个疗程和超过 3 个疗程患者的疗效显示, 超过 3 个疗程治疗的患者 CR 率高于治疗不足 3 个疗程患者, 且治疗超过 3 个疗程患者的临床指标下降幅度较不足 3 个疗程患者明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Comparison of clinical efficacy between >3 cycles and <3 cycles

Parameter	<3 cycle course	>3 cycle course
CR cases	4/15	3/4*
β_2 -MG in blood ($\mu\text{g/L}$)	2215.76 ± 451.24	$1612.23 \pm 98.56^*$
β_2 -MG in urine ($\mu\text{g/L}$)	567.55 ± 32.36	$213.10 \pm 25.78^*$
ESR (mm/h)	36.0 ± 13.32	$17.8 \pm 8.91^*$

* $P < 0.05$, compared with <3 cycles course.

不良反应

4 例患者发生血液学毒性, 其中 3 例中性粒细胞降低, 1 例血小板降低, 均为 II 度及以下, 药物治疗后迅速缓解, 无需输注血制品。5 例患者出现 I 度皮疹, 4 例患者出现消化道副反应, 其中 3 例为恶心及食欲不振, 1 例为 III 级腹泻, 1 例患者出现肺部感染。未观察到周围神经病变发生或加重, 无 1 例出现静脉血栓形成。

讨 论

多发性骨髓瘤是终末分化的 B 淋巴细胞来源的恶性肿瘤, 占恶性血液肿瘤的 10% - 15%^[4-5], 伴随着沙利度胺、硼替唑米及造血干细胞移植的广泛应用, MM 的缓解率有了很大的提高, 但大多数 MM 患者最终会复发或进展, MM 仍被认为是不可治愈的疾病。来那度胺是第 2 代免疫调节剂, 对细胞免疫和体液免疫都有作用, 具有改善肿瘤微环境和肿瘤杀伤双重作用, 目前已用于 5q 缺失的骨髓增生异常综合征和 MM 的治疗^[6-7]。来那度胺与地塞米松联合治疗可强化抗骨髓瘤效应, 两项大型、多中心、随机、安慰剂对照临床试验 MM-009 和 MM-010 研究结果显示, 来那度胺联合地塞米松治疗 MM 可显著改善患者的总缓解率 (60.6% vs 21.9%, $P < 0.001$)、CR 率 (15.0% vs 2.0%, $P < 0.001$)、疾病进展时间 (中位时间为 13.4 vs 4.6 个月, $P < 0.001$) 及缓解持续时间 (中位时间为 15.8 vs 7 个月, $P < 0.001$)。Kim 等^[8] 针对东方人群, 回顾了 110 例接受来那度胺联合地塞米松方案治疗的难治复发 (refractory/relapse MM) 患者, CR + PR 率为 43.6%, PFS 时间为 8 个月。

较之国外丰富的临床试验数据, 国内关于 MM 患者新药治疗的临床试验数据较少, 本研究观察到接受首次 Rd 为基础的治疗后 ORR 率达 84%, 2 疗程的 Rd 为基础的化疗后 ORR 率达 89%, 而新诊断 MM 患者给予 2 个疗程 Rd 治疗后反应率为 100%, 这些数据显示无论是初诊还是复发难治 MM 患者都可以从 Rd 方案中获益, Rd 为基础的化疗能够快速降低肿瘤负荷, 在疾病早期都可使患者得到深层缓解, 血和尿 β_2 -MG 及血沉作为 MM 疗效评估及反应肿瘤负荷的指标之一, 这些指标的显著改善也展示了该方案能够控制疾病的进展; 对既往曾经硼替唑米的复发难治患者, 来那度胺同样有效, 2 个疗程 Rd 为基础的化疗 ORR 可达 75%, 但疗效不如初诊患者, 推测前期治疗次数增加, 患者对 Rd 反应率

低,预后不佳。对于缓解后沙利度胺单药维持治疗,4例患者最长观察20个月未见疾病进展,有1例22个月复发患者为早期中断来那度胺治疗,提示:来那度胺可作为MM缓解后的维持治疗有力尝试,有望延迟患者的无疾病进展时间(PFS)和延长总生存期(OS)。4例完成3疗程以上治疗的患者中有3例获得了完全缓解,与接受治疗不足3疗程的患者比较,CR率提高,而临床指标改善幅度明显,提示增加来那度胺治疗次数,有可能提高疗效,增加患者获益率;有1例患者经3疗程Rd治疗后未获得PR,FISH检测到该患者存在P53基因缺失,推测Rd方案并不能逆转P53基因缺失这一基因遗传性改变的不良预后,但多发性骨髓瘤遗传基因的改变与患者对Rd方案的敏感性之间的关系尚待大样本的临床研究进一步证实。

对于合并肾功能不全的MM,MM能够快速改善肾功能,逆转肾功能不全的不良预后^[9-10]。不良反应的观察显示,患者对来那度胺耐受性强,不良反应低,未出现因毒副作用不能耐受中断治疗的病例,最常见不良反应为血液学毒性,且不需血制品的输注,本研究有一例68岁老年男性患者合并存在急性冠脉综合征、11枚冠脉支架植入术后,同步应用阿司匹林抗凝治疗后未观察到血栓时间发生,来那度胺未增加静脉血栓及周围神经病变的发生风险。虽然本研究纳入的病例数较少,但与文献中多发性骨髓瘤的其它治疗方案疗效相比,吴晓雄等^[11]报道,应用硼替佐米方案治疗复发难治多发性骨髓瘤患者的总反应率为35.5%,曾添美等^[12]报道的TAD(沙利度胺+表柔吡星+地塞米松)治疗新诊断多发性骨髓瘤诱导后的缓解率为69.5%,来那度胺为基础的化疗疗效至少不低于传统治疗手段,而且来那度胺为口服制剂,病人依从性强,部分病例无需住院,在门诊就可以完成治疗,其副作用低,后续支持治疗少,费用与硼替佐米为主的化疗方案比较无明显增

加。

参考文献

- 1 邱录贵.应重视我国多发性骨髓瘤的规范诊治及基础研究向临床的转化.中华血液学杂志,2013;34(4):283-285.
- 2 中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南.中华内科杂志,2008;47(10):869-872.
- 3 Durie BG,Harousseau JL,Miguel JS *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia,2006;20(9):1467-1473.
- 4 Zhu YX,Kortuem KM,Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma. Leuk Lymphoma,2013;54(4):683-687.
- 5 Palumbo A,Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med,2011;364(11):1046-1060.
- 6 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). Leukemia,2014;28(3):525-542.
- 7 李新,孙万军,安娜,等. 来那度胺治疗复发或难治性多发性骨髓瘤患者的临床观察. 中华医学杂志,2015;95(10):745-748.
- 8 Kim K, Kim SJ, Voelter V *et al.* Lenalidomide with dexamethasone treatment for relapsed/refractory myeloma patients in Korea - experience from 110 patients. Ann Hematol,2014;93(1):113-121.
- 9 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 Hematol Oncol,2013;6(1):41-45.
- 10 孟庆奇,王建宁,宋敏,等. 多发性骨髓瘤治疗后血清游离轻链比值正常化对预后的影响. 中国实验血液学杂志,2014;22(6):1640-1643.
- 11 吴晓雄,于力,黄文荣,等. 硼替佐米治疗难治/复发性多发性骨髓瘤的疗效观察. 临床血液学杂志,2007;20(5):268-269.
- 12 曾添美,何海燕,石昊天,等. PAD与TAD方案治疗新诊断多发性骨髓瘤患者的疗效比较及预后分析. 中华医学杂志,2015;95(10):731-735.