

doi: 10.16846/j.issn.1004-3101.2018.06.002

来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗 初治多发性骨髓瘤疗效评价

冯绪梅^{*1}, 任翠爱², 于志刚², 崔景英²(¹ 潍坊医学院内科学教研室, 山东 潍坊 261053; ² 潍坊市人民医院血液内科)

【摘要】 目的 观察来那度胺联合硼替佐米及地塞米松(VRD)方案治疗初治多发性骨髓瘤的疗效。方法 回顾性分析2015年1月~2017年6月潍坊市人民医院收治的初治多发性骨髓瘤48例,其中20例接受VRD方案治疗,28例接受BD方案(硼替佐米+地塞米松)治疗。结果 VRD方案组总体反应率ORR(PR及PR以上)为85%,BD组总体反应率ORR(PR及PR以上)为57%。两种化疗方案主要不良反应有白细胞和血小板减少、胃肠道症状、乏力等,经过对症治疗以及调整剂量后均能改善。结论 来那度胺联合硼替佐米、地塞米松能明显提高初治多发性骨髓瘤患者的缓解率。来那度胺作为多发性骨髓瘤的关键药物,与硼替佐米、地塞米松联合化疗在疗效上具有协同作用。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 来那度胺; 硼替佐米; 有效率

【中图分类号】 R 969.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1004-3101(2018)06-0404-03

Evaluation of the efficacy of lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone in the treatment of primary multiple myeloma

FENG Xumei¹, REN Cuiai², YU Zhigang², CUI Jingying²(¹ Department of Internal Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China;² Department of Hematology, Weifang People's Hospital)

【ABSTRACT】 Objective To evaluate the efficacy of lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone(VRD) in the treatment of multiple myeloma. **Methods** Forty-eight cases of newly treated multiple myeloma treated in Weifang People's Hospital from January 2014 to June 2017 were retrospectively analyzed. Among them 20 cases were treated with VRD regimen and 28 cases were treated with BD regimen(bortezomib and dexamethasone). **Results** The total response rate ORR(PR and PR) of VRD regimen group was 85%, while the BD group was 57%. The main adverse effects of the two chemotherapy regimens were leukopenia and thrombocytopenia, gastrointestinal symptoms, weak, etc., which can be improved after symptomatic treatment and adjustment of dosage. **Conclusion** Lenalidomide combined with bortezomib and dexamethasone can significantly improve the remission rate of newly treated patients with multiple myeloma. Lenalidomide as a key drug for multiple myeloma has synergistic effect with bortezomib and dexamethasone combined chemotherapy.

【KEY WORDS】 Multiple myeloma; Lenalidomide; Bortezomib; Effective rate

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种常见的浆细胞恶性疾病,蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂

* [作者简介] 冯绪梅(1992年~),女,在读硕士研究生。主要研究方向:血液病学。

[通讯作者] 任翠爱, E-mail: rca1969@163.com

等新药的使用及新的化疗方案为 MM 患者带来了希望。来那度胺(lenalidomide ,Len) 是沙利度胺的衍生物,为口服第 2 代免疫调节剂,其通过调节免疫功能,激活免疫效应细胞,促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]。目前,来那度胺是治疗复发难治多发性骨髓瘤的关键药物,基于其有效性及安全性,本研究应用来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤疗效显著,为临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 临床资料 选取 2015 年 1 月~2017 年 6 月我院收治的 48 例初治多发性骨髓瘤患者为研究对象,所有入选患者临床资料完整,诊断标准符合 2017 年修订的中国多发性骨髓瘤诊治指南诊断、分型、分期标准^[2],排除临床资料不完整、不配合治疗患者。48 例患者中男 27 例,女 21 例,平均年龄 57.9(37~82) 岁。所选患者基线资料包括性别、年龄、分型、Durie-Salmon 分期、国际分期系统分期比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 两组患者的一般临床资料比较

项目		VRD 组	BD 组	P 值
平均年龄(岁)		57.7(38~82)	58.2(37~79)	0.957
性别	男	12	15	0.658
	女	8	13	
分型	IgG	9	14	0.805
	IgA	4	6	
	IgD	1	2	
	轻链型	5	6	
不分泌型		1	0	0.872
	ISS 分期	I	4	
DS 分期	II	12	18	
	III	4	4	
	I~II	6	10	0.596
	III A	9	16	
	III B	3	2	

1.2 研究方法 所选 48 例患者,其中 20 例既往接受

VRD 方案(来那度胺 25mg/d 口服,第 1~14 天;硼替佐米 1.3mg/m²,第 1,4,8,11 天皮下注射;地塞米松片 40mg/d,第 1~4 天口服;21d 为 1 个疗程)。28 例接受 BD 方案(硼替佐米 1.3mg/m²,第 1,4,8,11 天皮下注射;地塞米松片 40mg/d,第 1~4 天口服;21d 为 1 个疗程)。治疗期间辅以保肝、护胃、止吐、营养神经及对症等治疗。采用住院及门诊病历和电话随访方式,随访时间截止至 2018 年 2 月。随访观察至少 2 个疗程,平均 8(2~10) 个疗程。

1.3 疗效及安全性评价标准 每个疗程后复查血常规、免疫球蛋白、血清及尿轻链、β₂-MG、血钙、血沉、乳酸脱氢酶、血清 M 蛋白,平均每 2 个疗程复查骨髓穿刺等判断疗效。根据 IMWG 疗效标准中的传统疗效标准^[3],分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VG-PR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD);总体有效率(ORR)指最佳疗效达 PR 及其以上水平的患者所占比例。安全性评价参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名的标准(CTCAE,第 3 版)判断毒副作用。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,样本均数的比较采用 *t* 检验,率的比较采用卡方检验,*P* < 0.05 具有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者疗效评价 VRD 方案组:总体反应率 ORR(PR 及 PR 以上)为 85%。BD 组:ORR 为 57%。两组疗效比较,*P* < 0.05,VRD 组总体反应率 ORR(85%)大于 BD 组(57%),见表 2。

2.2 两组患者安全性评价 两组患者不良反应比较,骨髓抑制 CTCAE 3~4 级 VRD 发生率 15% 较 BD 组高,经输血、升白对症处理后均能缓解,治疗时间稍微延迟,未出现因不良反应不耐受而停药事件。非血液学不良反应包括感染、乏力、消化道反应、周围神经炎,大部分为 CTCAE1-2 级,两组发生率差异无统计学意义,见表 3。

表 2 两组患者疗效比较[例数(%)]

组别	CR		VGPR		PR		SD		PD		ORR	
	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)	例数	率(%)
VRD 组	5	25	5	25	7	35	2	10	1	5	17	85
BD 组	4	14	5	18	7	25	8	29	4	14	16	57

注:两组 ORR 比较 *P* = 0.040

表3 两组患者安全性评价[例数(%)]

不良反应	VRD 组		BD 组		P 值
	例数	率(%)	例数	率(%)	
乏力					
1-2 级	8	40	8	27	0.636
3-4 级	1	5	1	4	0.807
感染					
1-2 级	7	35	5	18	0.176
3-4 级	2	10	1	4	0.364
周围神经炎					
1-2 级	4	20	6	21	0.904
3-4 级	1	5	2	7	0.762
消化道反应					
1-2 级	10	50	12	43	0.626
3-4 级	1	5	1	4	0.807
骨髓抑制					
1-2 级	5	25	9	32	0.591
3-4 级	3	15	0	0	0.034

3 讨论

MM 是一种成熟的 B 细胞肿瘤,伴有贫血、骨病和肾功能衰竭等多种症状。相对于传统化疗方案,免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂及新的化疗方案的出现为 MM 患者带来福音。1999 年, Singhal 将沙利度胺用于 MM 治疗开创了 MM 治疗的新药时代^[4]。来那度胺是第 2 代免疫调节药,为沙利度胺的衍生物,被认为可多靶位攻击浆细胞微环境,使细胞凋亡,具有免疫调节和抑制血管生成双重作用,不良反应发生率低,且几乎无神经毒性,不会引起婴儿出生缺陷^[5],是复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的首选药物。硼替佐米作为第 1 个蛋白酶体抑制剂,单药治疗 MM 的有效率约为 30%,而与地塞米松或免疫调节剂联用时,其反应率高达 60%~90%不等^[6]。有研究显示:来那度胺联合方案治疗 RRMM,其 ORR 达 67.1%,主要不良反应包括血小板减少(12.7%)、中性粒细胞减少(12.7%)和白细胞减少(11.5%)^[7]。

鉴于来那度胺治疗 RRMM 的有效性及安全性,国内外越来越多的学者将其应用于初治 MM 患者。研究表明,硼替佐米和来那度胺都能增强地塞米松的活性,而且硼替佐米与来那度胺之间有协同作用^[8]。硼替佐米+来那度胺+地塞米松(VRD)方案诱导后 CR 率 23%~29%。Durie 等^[9]开展的 SWOG S0777 阶段 3 研究显示:VRD 治疗不直接进行骨髓移植的新诊断多发新骨髓瘤,总有效率为 82%,完全缓解率为 16%,82% 出现 3 级以上不良事件,23% 因不良事件而停止诱导治疗。Richardson 等^[10]开展的 1/2 期临床研究中,对来那度胺/硼替佐米/地塞米松的联合方案治疗新诊断 MM 进行前瞻性评估,诱导治疗后 2 期 VGPR 及更好

的缓解率分别是 74% 和 67%。2 期研究中总缓解率达 100%,最常见毒性反应如感觉神经病变 80%,疲劳 64%,3 或 4 级血液学毒性包括淋巴细胞减少 14%、中性粒细胞减少 9% 和血小板减少 6%。本研究表明,来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治 MM 患者,其总反应率(ORR)达 85%,CR 率达 25%,与前沿研究相似。血液学毒性(3-4 级)发生率有统计学差异,经治疗均能缓解,非血液学不良反应发生率无统计学意义。当然,本研究仍有不足之处,由于随访时间较短,未能研究其远期疗效,值得临床进一步探索。

综上所述,来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治 MM 疗效显著,不良反应能耐受,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 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.
- [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(2017 年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866~870.
- [3] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International myeloma working group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):328~346.
- [4] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(21):1565~1571.
- [5] 宋丽洁,封宇飞,傅得兴,等.新型免疫调节药来那度胺的药理及临床研究进展[J].中国新药杂志,2006,15(21):1889~1892.
- [6] Murray MY, Auger MJ, Bowles KM. Overcoming bortezomib resistance in multiple myeloma[J]. *Biochem Soc Trans*, 2014, 42(4):804~808.
- [7] 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的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.
- [8] 任金海,郭晓楠.2017 年血液肿瘤研究进展[J].临床荟萃,2018,33(1):40~45.
- [9] Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant(SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10068):519~527.
- [10] Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Blood*, 2010, 116(5):679~686.

[收稿日期] 2018-05-07