

联合来那度胺的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤患者的临床观察

吴莹, 寿黎红

【摘要】目的 探讨联合来那度胺的化疗方案治疗复发多发性骨髓瘤(MM)患者的疗效及安全性评估。**方法** 21例MM患者给予联合来那度胺的化疗方案,来那度胺治疗剂量根据患者肌酐清除率进行调整,每天口服,连续21d,休息7d,28d为1个疗程。其中来那度胺联合地塞米松(RD)方案治疗11例,来那度胺联合环磷酰胺及地塞米松(RCD)方案治疗8例,来那度胺联合脂质体阿霉素和地塞米松(RDD)方案治疗1例,来那度胺联合硼替佐米和地塞米松(PRD)方案治疗1例。**结果** 21例患者平均接受了1~6次以来那度胺为主的化疗方案,其中完全缓解(CR)1例,很好的部分缓解(VGPR)2例,部分缓解(PR)11例,疾病稳定(SD)5例,疾病继续进展(PD)并最终死亡1例,1例患者治疗1次后出现大面积脑梗死死亡。治疗过程中,5例患者出现血液学毒性,4例患者出现食欲下降、恶心、呕吐等消化道副作用,1例患者出现下肢深静脉血栓,1例患者出现大面积脑梗死。**结论** 联合来那度胺的化疗方案可以改善MM患者预后,缓解率高,且耐受程度良好,可以作为临床治疗方案的选择。

【关键词】 多发性骨髓瘤;来那度胺;联合化疗;疗效观察

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2019.01.014

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2019)01-0036-03

MM是一种目前仍难以治愈的浆细胞来源恶性肿瘤,近年来随着新型治疗药物,包括新一代蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及单克隆抗体、组蛋白脱乙酰酶抑制剂等的出现,以及对可耐受患者进行自体干细胞移植,在很大程度上改善了MM患者的预后,使疾病可以达到更深层次的缓解,获得更长时间的总体生存^[1-2]。但由于其不可治愈性,即使患者在最初的治疗中可以达到部分缓解(PR)甚至完全缓解(CR),在疾病的进程中,仍不可避免的会产生复发,并最终进入难治阶段。来那度胺是沙利度胺的4-氨基-戊二酰基衍生物,属于新一代口服免疫调节剂,具有改善免疫功能、直接抗多发性骨髓瘤细胞增殖及增加自然杀伤细胞的细胞毒免疫作用等多重治疗效果^[3]。2013年在我国批准上市后,为复发MM患者的后续治疗提供了新的选择。本研究回顾性分析了以来那度胺为主的化疗方案治疗21例复发MM患者的疗效及不良反应,报道如下。

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2015KYA210)

作者单位:313000 浙江省湖州 湖州市中心医院

通信作者:吴莹,Email:punkwuya@sina.com

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年10月至2016年10月浙江省湖州市中心医院血液科收治的复发MM患者21例,均为首次复发,ECOG评分0~2分,且符合IMWG 2011年公布的复发MM诊断标准^[4]。患者由于不能耐受或出于自身原因拒绝接受自体干细胞移植。其中男14例,女7例,诊断复发MM的年龄51~79岁,中位年龄62岁,初诊时为Durie-Salmon(D-S)分期IIB期3例,IIIA期10例,IIIB期8例;IgG型16例,IgA型1例,入轻链型4例。复发时平均血红蛋白浓度81(52~137)g/L,平均肌酐121.6(45.8~217.6) μ mol/L,骨髓常规提示浆细胞比例18%~52%,2例患者为髓外复发,1例表现为口唇部浸润性斑块,1例为胸骨旁软组织肿块。其中11例患者复发前接受过硼替佐米的联合化疗方案。10例患者接受了MM-FISH检测,4例为阴性,3例患者存在1q21信号扩增,2例患者IGH重排阳性,1例患者P53缺失,1例患者同时存在P53缺失和1q21信号扩增。

1.2 治疗方法 21例复发MM患者均采用联合来那度胺的化疗方案,来那度

胺口服治疗剂量根据患者肌酐清除率进行调整(肌酐清除率 ≥ 60 ml/min,来那度胺剂量为25 mg/d;肌酐清除率 ≥ 30 ml/min,但 < 60 ml/min,剂量为10 mg/d;肌酐清除率 < 30 ml/min,但无需肾脏透析治疗,隔天口服15 mg),每天或隔天口服,连续21d,休息7d,28d为1个疗程。11例患者接受了RD方案(来那度胺d1~21,地塞米松40 mg/d d1~4),8例患者接受了RCD方案(来那度胺d1~21,环磷酰胺50 mg d1~21,地塞米松10 mg/d d1~2, d8~9, d15~16, d22~23),1例患者接受了RDD方案(来那度胺d1~21,脂质体阿霉素25 mg/m² d1,地塞米松20 mg/d d1~4, d8~11),1例患者接受了PRD方案(硼替佐米1.3 mg/m² d1、4、8、11,来那度胺d1~21,地塞米松20 mg/d d1~2, d4~5, d8~9, d11~12)。

1.3 疗效评估及标准 每完成1个疗程后均复查血常规、C反应蛋白(CRP)、肝肾功能、电解质、外周血和尿液轻链、免疫球蛋白、24h尿M蛋白及胸部CT;完成2个疗程治疗后会上述基础上完善外周血和尿液免疫固相电泳,骨髓常规、活检、微小残留病灶,头颅及骨盆平片,脊椎磁共振。疗效评估参照2014年

IWMG 标准^[5]。CR 指血清和尿免疫固定电泳阴性,软组织浆细胞瘤消失,骨髓中浆细胞 < 5%,非常好的部分缓解(VGPR)指蛋白电泳检测不出 M 蛋白,但血清和尿免疫固定电泳阳性,或血清 M 蛋白降低 $\geq 90\%$ 且尿 M 蛋白 < 100 mg/24 h。PR 指血清 M 蛋白减少 $\geq 50\%$, 24 h 尿 M 蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 < 200 mg/24 h; 如果基线存在软组织浆细胞瘤,则要求浆细胞瘤缩小 $\geq 50\%$ 。疾病进展(PD)至少符合以下一项:血清 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值 ≥ 5 g/L),如果基线血清 M 蛋白 ≥ 50 g/L, M 蛋白增加 ≥ 10 g/L 即可;尿 M 蛋白升高 $\geq 25\%$ (升高绝对值 ≥ 200 mg/24 h);血清受累 FLC 与非受累 FLC 之间的差值增加 $\geq 25\%$ (增加绝对值 > 100 mg/L);骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (增加绝对值 $\geq 10\%$);现存骨病变或软组织浆细胞瘤增大 $\geq 25\%$,或出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤;出现仅与浆细胞异常增殖相关的高钙血症。疾病稳定(SD)指不符合 CR、VGPR、PR 及 PD 标准。如做影像学检查,则应无新的骨质病变或原有骨质病变进展的证据。随访截止至 2017 年 6 月。

2 结果

2.1 临床特点 2 例患者表现为髓外复发,分别为口唇部和胸骨旁软组织浸润,且均提示检测到两个不同的骨髓瘤细胞克隆;其余 19 例无髓外浸润。8 例患者以骨痛(胸肋骨、胸椎、腰椎、双髋关节)为首表现,5 例患者有休息不能缓解的乏力,3 例患者出现大量泡沫尿,2 例患者有发热,1 例患者以背部带状疱疹为首表现。11 例患者既往接受过联合硼替佐米的化疗方案,5 例患者在复发再治疗前持续口服沙利度胺 100 mg/d 治疗。复发距离末次联合化疗的中位时间 23 (8 ~ 72)个月。10 例患者在复发后进行了 MM-FISH 的监测,6 例存在不同的细胞遗传学改变,其中 2 例提示 P53 缺失。

2.2 疗效评估 患者平均接受了 3.6 (1 ~ 6)个疗程的来那度胺联合化疗,其中 RD 方案治疗 11 例,1 例完成 6 次治疗,达到 CR;1 例完成 5 次治疗,达到 VGPR;4 例完成 4 次治疗,3 例 PR,1 例

患者复发时监测到存在 P53 突变,疾病 SD;4 例完成 3 次治疗,2 例 PR,2 例 SD;1 例患者予 RD 方案治疗 1 次后出现大面积脑梗死死亡。8 例患者接受了 RCD 方案化疗,1 例完成 6 次治疗,达到 PR;4 例完成 4 次治疗,均达到 PR;1 例患者完成 3 次治疗,达到 PR,2 例患者复发时均监测到 1q21 扩增阳性,在完成 2 次治疗后评估 SD。1 例患者髓外复发,存在胸骨旁软组织浸润,同时监测到 1q21 扩增和 P53 突变,完成 2 次 RDD 方案化疗后,疾病仍持续进展,自动离院,随访时已确认死亡。1 例患者复发时出现口唇骨髓瘤细胞浸润,完成 4 次 PRD 方案化疗,评估疾病 VGPR。

2.3 不良反应 5 例患者出现血液学毒性,3 例为 II 级白细胞下降,1 例粒细胞缺乏,予粒细胞集落刺激因子治疗,1 例 II 级血小板下降,均未终止治疗,予药物治疗后好转。4 例患者出现食欲下降、恶心及呕吐等消化道不良反应,予对症处理后好转。1 例患者出现左下肢深静脉血栓,予利伐沙班治疗;1 例患者既往有陈旧性脑梗死病史,长期口服拜阿司匹林肠溶片 100 mg/d 治疗,予 RD 方案治疗 1 次后突发大面积脑梗死,并最终死亡。

3 讨论

MM 占血液系统恶性肿瘤的 10% 左右,好发于老年男性,中位诊断年龄 69 岁^[6]。近年来 MM 患者的长期生存及生活质量都得到了极大的改善,但由于其目前仍不可治愈,患者不可避免的会进展到复发或难治阶段。

来那度胺作为目前复发 MM 患者的一线用药,在多个多中心随机对照试验中均取得了显著疗效。其可多靶点攻击骨髓瘤细胞微环境,除抑制血管生长外,可增加自然杀伤细胞的细胞毒效应、直接抵抗骨髓瘤细胞增殖,还可以保护正常 B 细胞而恢复骨髓正常造血^[7-8]。Dimopoulos 等^[9]学者报道了在美国及欧洲进行的 MM-009 和 MM-010 试验,共纳入 704 例复发难治 MM 患者,试验组口服来那度胺 25 mg/d 联合地塞米松;对照组口服安慰剂联合同等剂量地塞米松,结果显示来那度胺联合地塞米松的

方案提高了疾病缓解率(60.6% vs 21.9%, $P < 0.001$) 缩短了疾病进展时间(13.4 个月 vs 4.6 个月, $P < 0.001$),且在 48 个月的中位随访中,接受来那度胺联合地塞米松方案治疗的患者有更长的中位生存期(38.0 个月 vs 31.6 个月, $P = 0.045$)。

本研究共纳入 21 例复发 MM 患者,患者在复发前都至少经过了 4 次联合化疗,其中 11 例在复发前接受过联合硼替佐米的化疗方案,在经过平均 3.6 个联合来那度胺的方案化疗后,总有效率(ORR)为 66.67%,提示对既往接受过硼替佐米治疗的复发 MM,依然可以从来那度胺中获益。本研究中,有 10 例患者接受了联合来那度胺的三药化疗方案,8 例接受了 RCD 方案化疗,1 例 RDD 方案化疗,1 例 PRD 方案化疗,ORR 为 70%,提示对于非脆弱型 MM,患者可能从三药联合化疗方案中获益更多。其中 1 例患者在疾病复发时,MM-FISH 检测提示同时存在 P53 突变缺失和 1q21 扩增阳性,经过了 2 次 RDD 方案化疗后,疾病仍持续进展,后自动离院,在随访过程中确认死亡。p53 基因缺失是 MM 的独立预后指标,即使予高剂量化疗和自体干细胞移植后,仍不能完全克服 p53 缺失所造成的不良预后。对于这类细胞遗传学存在高危因素的患者,目前仍推荐首先进入临床试验,例如 CAR-T 等肿瘤免疫治疗,可能获益更多。

来那度胺的常见不良反应包括疲乏、中性粒细胞减少、便秘、腹泻、贫血、血小板减少和皮疹,最严重的不良反应主要集中在静脉血栓形成和 4 级中性粒细胞减少^[10]。在本研究中,5 例患者出现了骨髓抑制,3 例为 II 级白细胞下降,1 例 IV 级粒细胞减少,1 例 II 级血小板下降,均未终止治疗,予粒细胞刺激因子、白介素-11 治疗后好转,未发生严重的感染、出血等事件。本研究中 1 例患者出现左下肢深静脉血栓,予利伐沙班治疗,后复查下肢深静脉超声提示血栓部分再通,现持续抗凝治疗中。另 1 例患者出现了罕见的动脉血栓,出现大面积脑梗,但其既往有陈旧性脑梗死病史,长期口服拜阿司匹林肠溶片 100 mg/d 治疗,本身为脑血管事件的高危人群,对这类患

者,提示临床应密切监测治疗过程中的临床症状体征变化、凝血功能等指标,需考虑动脉血栓等罕见不良反应的发生。来那度胺是通过肾脏排泄的药物,本研究中所有患者均根据肌酐清除率调整来那度胺的剂量,故未发生急性肾损伤的不良反应。

来那度胺作为第二代免疫调节剂,与地塞米松、环磷酰胺或硼替唑米等组成两药或三药方案,对MM患者的缓解率不低于传统二线化疗方案,且整体耐受性良好,同时来那度胺为口服药物,大大缩短了患者的住院时间,部分患者可全程通过门诊治疗及调整剂量,提高了患者的依从性和生活质量。但来那度胺不能完全克服高危细胞遗传学因素,如p53突变等,未来和其他作用通路药物,如抗CD38单克隆抗体等联用,将进一步改善MM患者的预后。

参考文献:

[1] Palumbo A, Sezer O, Kyle R, et al. IMWG. International Myeloma Working Group guidelines for the management multiple

myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation[J]. Leukemia, 2009, 23(10):1716-1730.

[2] Dingli D, Ailawadhi S, et al. Therapy for Relapsed multiple myeloma: guidelines from the mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy[J]. Mayo Clin Proc, 2017, 92(4):578-598.

[3] 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[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10):745-748.

[4] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1[J]. Blood, 2011, 117: 4691-4695.

[5] Antonio Palumbo, Vincent Rajkumar S, Jesus F, et al. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):587-600.

[6] Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al.

Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Cancer Netw, 2017, 15:230-269.

[7] Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond[J]. Leukemia, 2017, 1(16):1-11.

[8] 路瑾, 黄晓军. 来那度胺在血液恶性肿瘤中的运用[J]. 中华内科杂志, 2013, 9(52): 777-780.

[9] 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(11):2147-2152.

[10] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma[J]. N Engl J Med, 2016, 375:1319-1331.

收稿日期 2018-09-15

(本文编辑 孙海儿)

低血红蛋白密度和小红细胞贫血因子在缺铁性贫血中的应用

张笑芸, 牛真珍, 汪一萍

【摘要】目的 探讨低血红蛋白密度(LHD)和小红细胞贫血因子(MAF)在缺铁性贫血(IDA)中的应用价值。**方法** 选取健康对照组100例,非缺铁性贫血组100例,IDA组126例(其中包括轻度贫血51例、中度贫血44例、重度贫血31例)。应用UniCel®DxH800血液分析系统进行血常规检测,根据分析参数的平均血红蛋白浓度(MCHC)、平均红细胞体积(MCV)、血红蛋白(Hb),计算参数LHD和MAF。**结果** IDA组LHD明显高于健康对照组和非缺铁性贫血组(均 $P < 0.05$),MAF明显低于健康对照组和非缺铁性贫血组(均 $P < 0.05$);IDA轻度、中度、重度贫血各组间LHD、MAF差异有统计学意义(均 $P < 0.05$);IDA组治疗前后LHD、MAF差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** LHD、MAF检测对于IDA早期诊断有一定的临床价值,同时对IDA贫血监测有较好的辅助意义。

【关键词】 低血红蛋白密度;小红细胞贫血因子;缺铁性贫血;轻度贫血;中度贫血;重度贫血

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2019.01.015

【中图分类号】 R556.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2019)01-0038-03

缺铁性贫血(IDA)是临床最常见的

作者单位: 315040 宁波,宁波市鄞州人民医院

通信作者: 张笑芸, Email: lczx1971@sina.com

贫血类型之一,可引起人体免疫力下降,儿童生长发育迟缓^[1]。因此,IDA的早期诊断和治疗监测至关重要。骨髓铁染色是IDA诊断的“金标准”;但骨髓穿刺,患者依从性差、可操作性较低。铁蛋白、

血清铁、总铁结合力等项目对缺铁早期诊断有一定效果,但费用较高,不利于开展常规检查。对于早期诊断和监测贫血治疗的患者,红细胞新参数低血红蛋白密度(LHD)和小红细胞贫血因子(MAF)源