

来那度胺联合小剂量地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤患者的安全性观察

汤然 钟玉萍 张佳佳 李新 安娜 申曼

【摘要】 目的 观察来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd)治疗老年多发性骨髓瘤的疗效及安全性。方法 回顾性收集2013年6月至2017年6月首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液科收治的老年骨髓瘤患者共36例,其中男性23例(63.9%),女性13例(36.1%),年龄(72.0±2.4)岁,均给予Rd方案治疗,具体为:来那度胺25 mg/qod或者10 mg/qd, d1~21,地塞米松10~20 mg/w,28 d为1个疗程。采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准评价治疗效果,按照国际肿瘤组织毒副作用统一命名法的标准(NCICTCAE第3版)判断不良反应。结果 36例患者获得满意随访,随访率100%,随访时间1~48个月,平均(20±3)个月。末次随访时,1例(2.7%)达到完全缓解,10例(27.8%)非常好的部分缓解,13例(36.1%)部分缓解,6例(16.7%)疾病稳定,4例(11.1%)疾病进展,2例(5.6%)死亡,总有效率为66.6%。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老年多发性骨髓瘤患者,疗效好,患者耐受性好,可作为老年多发性骨髓瘤患者的推荐治疗方案。

【关键词】 来那度胺; 老年人; 多发性骨髓瘤

Treatment with lenalidomide and dexamethasone for elderly multiple myeloma Tang Ran, Zhong Yuping, Zhang Jiajia, Li Xin, An Na, Shen Man. Department of Haematology, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100043, China

Corresponding author: Zhong Yuping, Email: Zhongyp3352@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in the treatment of elderly multiple myeloma (MM) patients. **Methods** The clinical records of 36 elderly MM patients were analyzed including 23 males (63.9%) and 13 females (36.1%). The average age was 72.0±2.4 years and all patients were treated with lenalidomide plus low-dose dexamethasone (lenalidomide 25 mg/qod or 10 mg/qd on day 1-21 of each 28-day cycle, dexamethasone 10-20 mg per week). Adverse reaction and therapeutic efficacy was determined by NCICTCAE (3rd edition) and IMWG. **Results** There were 36 patients well followed-up with an average of 20±3 months, range of 1-48 months, the complete ratio of follow-up was 100%, 1 patient (2.7%) achieved complete response (CR), 10 cases (27.8%) were very good partial response (VGPR), 13 cases (36.1%) were partial response (PR), 6 cases (16.7%) were stable disease (SD), 4 cases (11.1%) were progressive and 2 died (5.6%). The overall response rate (ORR=CR+VGPR+PR) was 24/36 (66.6%). The most common adverse was fatigue and dexamyelosuppression. **Conclusion** Lenalidomide plus low-dose dexamethasone is a safe and effective treatment for elderly MM patients. This combined treatment is recommended to elderly MM patients.

【Key words】 Lenalidomide; Aged; Multiple myeloma

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞的恶性疾病,是一种常见于中老年人的血液系统恶性肿瘤,在我国的发病率约为十万分之一至

十万分之二,位居血液系统恶性肿瘤的第二位。来那度胺(lenalidomide)是一种新型的免疫调节药物,能够影响细胞免疫和体液免疫,具有较强的免疫调

节功能,目前已用来治疗各种恶性血液系统疾病和实体肿瘤^[1-5]。近10年来取得了惊人的治疗进展,但对于老年患者来说,由于其独特的生理状态及并发症的增多,疗效不尽如人意,治疗相关毒性仍是阻碍患者生存的重要因素^[6-10]。如何延长老年患者的生存期、提高生活质量成为治疗MM患者的重要目标。

本研究回顾性分析了应用来那度胺联合小剂量地塞米松(Rd)方案治疗的36例老年MM患者,目的在于:(1)观察来那度胺联合小剂量地塞米松治疗老年MM患者的不良反应;(2)分析来那度胺联合小剂量地塞米松治疗老年MM患者的疗效;(3)分析本组老年MM患者的细胞遗传学的数据。

资料与方法

一、一般资料

回顾性收集2013年6月至2017年6月首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液科收治的老年MM患者共36例,患者年龄均>65岁,诊断和分期以及疗效标准参照文献^[11]。男性23例(63.9%),女性13例(36.1%),年龄65~85岁,平均年龄(72.0±2.4)岁。其中IgG型16例(44.3%),IgA型12例(33.3%),IgD型2例(5.6%),轻链型6例(16.8%)。Durie-Salmon III A期22例(61.1%), III B期14例(38.9%);国际分期系统(ISS) II期16例(44.4%), III期20例(55.6%)。治疗前均进行血常规、生化、M蛋白鉴定、心脏彩超及心电图的检查。所有患者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。

本研究已获得本院伦理委员会批准及所有患者的知情同意。

二、治疗方法

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(新基公司,美国)25 mg/qd或者10 mg/qd, d 1~21,地塞米松(上海曙灿,中国)10~20 mg/w, 28 d为1个疗程。所有患者均给予拜阿司匹林(拜耳医药公司,德国)100 mg预防血栓形成。对于有高钙血症及肾功能不全的患者,给予水化、碱化及利尿。

三、疗效评估及不良反应观察

分别于治疗2周期后进行疗效及不良反应观察,末次随访时,参照国际骨髓瘤工作组(The international myeloma working group, IMWG)标准评价疗效^[11],分为完全缓解(complete response, CR)、非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)、部分缓解(partial

response, PR)、轻微反应(minimal response, MR)、无变化(no response, NC)和疾病进展(progression of disease, PD)。按照国际肿瘤组织毒副作用统一命名法标准(NCICTCAE第3版)判断不良反应。

四、统计分析

使用SPSS13.0(SPSS公司,美国)统计软件进行数据录入及统计学分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验是否符合正态分布,符合正态分布的年龄、随访时间及实验室检查等,以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

一、一般结果

36例患者获得满意随访,随访率为100%,随访时间1~48个月,平均(20±3)个月。36例患者均接受至少2个疗程Rd方案的治疗,所有患者随访到2017年6月31日。36例患者中20例(55.6%)有染色体核型分析(G显带)及荧光原位杂交(fluorescence in situ hybridization, FISH)。14例(38.9%)患者进行FISH检测,8例异常,分别为1q21阳性4例,t(11;14)2例,17p-2例,G带染色6例中有4例有复杂核型,患者的基本临床资料见表1。

二、疗效评价

1例(2.7%)达到完全缓解,10例(27.8%)非常好的部分缓解,13例(36.1%)部分缓解,6例(16.7%)疾病稳定(stable disease, SD),4例(11.1%)疾病进展,2例(5.6%)死亡,总有效率(overall response rate, ORR=CR+VGPR+PR)为66.6%。2例死亡患者均因肺部感染及呼吸衰竭。

表1 36例老年骨髓瘤患者的疾病特征

| 项目 | |
|-------------------------|----------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 72.0±2.4 |
| 性别[例(%)] | |
| 男 | 23(63.9) |
| 女 | 13(36.1) |
| 重链类型[例(%)] | |
| IgG | 16(44.3) |
| IgA | 12(33.3) |
| IgD | 2(5.6) |
| 轻链类型[例(%)] | |
| κ轻链 | 2(5.6) |
| λ轻链 | 4(11.2) |
| β2微球蛋白≥5.5 mg/l[例(%)] | 14(38.9) |

三、不良反应

30例患者(83.3%)出现乏力症状,均为1~2级,可耐受。19例(52.7%)出现血液学毒性,其中13例(68.4%)白细胞减少,6例(46.1%)血小板减少(15.4%),其中5例为3-4级血液系统不良反应。1例患者出现新发的深静脉血栓,没有患者出现周围神经病变,原有硼替佐米所致的周围神经病变也未见加重。

讨 论

来那度胺是2006年被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的用于至少接受过一种方案治疗的MM患者的治疗。来那度胺是一种新型的免疫调节剂,该药物可以通过调节细胞因子生成,影响T淋巴细胞的共刺激作用,上调NK细胞的细胞毒活性起到抗肿瘤的作用^[12]。在老年骨髓瘤的治疗中面临着很多的问题,如患者脏器功能的状态、对治疗的耐受性及肺部感染和静脉血栓的风险等,来那度胺由于它不是传统意义上的化疗药物,它可以通过提升患者的免疫功能达到杀伤肿瘤细胞的作用,对老年MM的治疗具有一定的优势。

前期国内关于年龄65岁以上体能较差的老年骨髓瘤患者的治疗中断率高达35%,3年的总生存率不到50%^[13]。本研究共纳入36例老年复发的骨髓瘤患者,给予了低剂量地塞米松(每个疗程40~80 mg)联合来那度胺方案治疗,总有效率为66.6%,优于既往临床资料^[14-15]。分析原因可能与该组病例选择Rd治疗的时机提前有关,即在患者首次复发后就选择Rd治疗,而不是等反复复发,疾病处于较晚期再应用有关。治疗中针对患者的体能状态对糖皮质激素和来那度胺的药物剂量进行了相应的调整,并没有降低疗效,但毒副作用明显降低。

来那度胺的不良反应主要为:导致胎儿畸形、流产、中性粒细胞减少及血小板减少、深静脉血栓及肺栓塞、乏力等。我们针对可能出现的不良反应,所有患者均接受阿司匹林预防血栓。本研究中有5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,给予对症治疗后,均可恢复。患者原有的周围神经病变未见加重,未出现新发的周围神经病变。

该研究由于样本量较少,在结论上有一定的局限性,有待进一步扩大样本进行多中心的研究。

参 考 文 献

- 1 Sharpe AH, Abbas AK. T-cell costimulation-- biology, therapeutic potential, and challenges [J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(10): 973-975.
- 2 Hayashi T, Hideshima T, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms whereby immunomodulatory drugs activate natural killer cells: clinical application [J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(2): 192-203.
- 3 Bartlett JB. Lenalidomide enhances tumor killing invitro during ADCC mediated by Trastuzumab, Cetuximab, and Rituximab [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S): 3023.
- 4 Wu L, Adams M, Carter T, et al. Lenalidomide enhances natural killer cell and monocyte-mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity of rituximab-treated CD20 (+) tumor cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(14): 4650-4657.
- 5 Shadduck RK, Latsko JM, Rossetti JM, et al. Recent advances in myelodysplastic syndromes [J]. *Exp Hematol*, 2007, 35(4 Suppl 1): 137-143.
- 6 Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-007. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2010. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/index.html.
- 7 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*, 2014, 4: 239.
- 8 Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4519-4529.
- 9 Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri AA, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2516-2520.
- 10 Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1122-1128.
- 11 Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467-1473.
- 12 Davies F, Baz R. Lenalidomide mode of action: linking bench and clinical findings [J]. *Blood Rev*, 2010, 24(Suppl 1): S13-S19.
- 13 Zhong YP, Zhang YZ, Liao AJ, et al. Geriatric assessment to predict survival and the risk of serious adverse events in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: a multicenter study in China [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(2): 130-133.
- 14 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.
- 15 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.

(收稿日期: 2017-07-21)

(本文编辑: 吕红芝)