

低剂量沙利度胺联合常规化疗 治疗多发性骨髓瘤的临床疗效分析

董平, 李东, 张凡, 周琛, 环亚红, 贾海涛

[摘要] **目的:**探讨低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤(MM)的临床疗效及不良反应。**方法:**MM患者26例,根据治疗方式分为观察组(13例)和对照组(13例);对照组给予常规化疗,观察组在常规化疗基础上添加低剂量沙利度胺,对比2组患者治疗效果、不良反应及预后情况。**结果:**观察组治疗有效率为84.62%,对照组为46.15%,2组差异有统计学意义($P < 0.05$)。患者经治疗后出现血小板减少、白细胞降低等血液不良反应,部分患者出现轻度嗜睡、皮疹和便秘等症状,经治疗后症状有所缓解,观察组不良反应发生率为38.46%,对照组为46.15%,2组差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组无进展生存时间(PFS)为(5.6 ± 1.3)个月,总生存时间(OS)为(11.6 ± 2.5)个月,对照组PFS为(3.8 ± 0.9)个月,OS为(8.4 ± 1.2)个月,观察组PFS和OS治疗后均明显长于对照组($P < 0.01$)。**结论:**低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗MM效果显著,不良反应少,能有效延长患者生存时间,值得临床推广和应用。

[关键词] 多发性骨髓瘤;沙利度胺;低剂量

[中图分类号] R 733.3

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.12.027

Clinical analysis of low dose thalidomide combined with conventional chemotherapy in the treatment of multiple myeloma

DONG Ping, LI Dong, ZHANG Fan, ZHOU Chen, HUAN Ya-hong, JIA Hai-tao

(Department of Hematology, BenQ Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing Jiangsu 210019, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy and adverse reactions of low dose thalidomide combined with chemotherapy in the treatment of multiple myeloma (MM). **Methods:** Twenty-six patients with MM were divided into the observation group and control group according to the treatment method (13 cases each group). The control group were treated with conventional chemotherapy, and the observation group were treated with conventional chemotherapy combined with low dose thalidomide. The treatment effect, adverse reaction and prognosis between two groups were compared. **Results:** The effective rates in observation group and control group were 84.62% and 46.15%, respectively, the difference of which was statistically significant ($P < 0.05$). The thrombocytopenia, leucopenia, mild rash, drowsiness, constipation and other symptoms in some cases were identified after treatment, which were partially relieved after treatment. The incidence rates of adverse reactions in observation group and control group were 38.46% and 46.15%, respectively, the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in observation group and control group were (5.6 ± 1.3) & (11.6 ± 2.5) months and (3.8 ± 0.9) & (8.4 ± 1.2) months, respectively. The PFS and OS in observation group were significantly longer than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusions:** The low dose thalidomide combined with conventional chemotherapy after treatment multiple myeloma is good effect and less adverse reaction, which can effectively prolong the survival of patients, and is worthy of promotion and application.

[Key words] multiple myeloma; thalidomide; lowdose

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性浆细胞病,即克隆性浆细胞在骨髓中异常增生后分泌单克隆免疫球蛋白,从而损伤相关组织和器官^[1]。年龄>40岁患者是该病的高发群体,严重威胁人们生命健康。临床治疗该病多采取造血干细胞移植或大剂量化

疗,近年来沙利度胺广泛应用于MM治疗中,然而部分患者无法耐受该药标准剂量,一定程度会影响治疗效果^[2-3]。对此,我院特选取部分患者采用低剂量沙利度胺并结合常规化疗,取得良好效果。现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院2011年3月至2015年3月收治的26例MM,根据治疗方式将其分为观察组(13例)和对照组(13例)。其中观察组男8例,女5

[收稿日期] 2016-05-09

[作者单位] 南京医科大学附属医院 南京明基医院 血液内科, 江苏南京 210019

[作者简介] 董平(1980-),女,硕士,主治医师。

[通信作者] 李东,主任医师。E-mail: Linda. D. Li@benqmedicalcenter.com

例;年龄(65.58 ± 4.30)岁;病程(13.8 ± 1.8)个月;ISS分期:I期4例,II期2例,III期7例;分型:IgA型2例,IgG型9例,轻链型2例。对照组男7例,女6例;年龄(62.48 ± 3.70)岁;病程(12.4 ± 3.2)个月;分期:I期3例,II期4例,III期6例;分型:IgA型3例,IgG型8例,轻链型2例。2组患者年龄、性别、病程、病情分期及分型等一般资料均有可比性。

1.2 方法 对照组患者采用常规化疗,选择化疗方案时要根据患者病情严重程度,本研究对照组患者采用长春新碱+阿霉素+地塞米松组成的VAD化疗方案:第1~4天静脉滴注长春新碱0.4 mg/d,阿霉素10 mg/d,口服地塞米松40 mg/d。观察组采用低剂量沙利度胺联合常规化疗,其中常规化疗方案和对照组相同,开始第1~4周每天睡前口服100 mg沙利度胺,之后每周加服50 mg,直至增加到每天200 mg剂量,最后以该剂量持续治疗至少3个月,如果患者在治疗中出现对剂量不耐受现象则应立即停药。

1.3 疗效判定 治疗效果:按照国内疗效标准^[4]判定疗效,观察记录患者治疗前后血清M蛋白、血常规、骨骼X线平片、24 h尿蛋白等临床症状。将治疗效果分为完全缓解、部分缓解、无效,其中完全缓解即患者经治疗后骨骼X线平片显示浆细胞<5%,无M蛋白出现。部分缓解:经治疗患者尿液中M蛋白含量减少,血液中M蛋白含量降低。无效:患者经治疗正常浆细胞、尿液中M蛋白含量和血液中M蛋白含量比例和直径有所增长或不降低^[5]。

预后情况:统计患者治疗后6~12个月随访中无进展生存时间(PFS)和总生存时间(OS)。

1.4 统计学方法 采用t检验、四格表确切概率法和秩和检验。

2 结果

2.1 2组患者治疗效果比较 观察组患者治疗总有效率为84.62%,对照组治疗总有效率为46.15%,观察组治疗效果优于对照组($P < 0.05$)(见表1)。

2.2 2组患者治疗后不良反应比较 患者经治疗后出现血小板减少、白细胞降低等血液不良反应,部分患者出现轻度嗜睡、皮疹和便秘等症状,经治疗后症状有所缓解,观察组不良反应发生率为38.46%,对照组为46.15%,2组差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表2)。

表1 2组患者治疗效果比较(n)

| 分组 | n | 完全缓解 | 有所缓解 | 无效 | 总有效率/% | T | P |
|-----|----|------|------|----|--------|-----|-------|
| 观察组 | 13 | 8 | 3 | 2 | 84.62 | | |
| 对照组 | 13 | 2 | 4 | 7 | 46.15 | 130 | <0.05 |
| 合计 | 26 | 10 | 7 | 9 | 65.38 | | |

表2 2组患者治疗后不良反应比较[n;百分率(%)]

| 分组 | n | 血小板减少 | 白细胞降低 |
|-----|----|----------|----------|
| 观察组 | 13 | 2(15.38) | 3(23.08) |
| 对照组 | 13 | 3(23.08) | 3(23.08) |
| 合计 | 26 | 5(19.23) | 6(23.08) |
| P | — | 1.000 | 1.000 |

2.3 2组患者预后情况比较 观察组PFS为(5.6 ± 1.3)个月,OS为(11.6 ± 2.5)个月,对照组PFS为(3.8 ± 0.9)个月,OS为(8.4 ± 1.2)个月,其中观察组PFS和OS治疗后均明显长于对照组($t_{PFS} = 4.10, t_{OS} = 4.16, P < 0.01$)。

3 讨论

MM起源于骨髓中的浆细胞,可以将此病划分为B淋巴细胞淋巴瘤范围。主要特征为骨髓浆细胞异常增生或轻链过度生成,少数患者是不产生M蛋白的未分泌型MM。该病常伴有高钙血症、多发性溶骨性损害、肾脏损害且对细菌性感染的易感性增高。患者常出现骨痛、贫血、出血、肾功能不全、感染、神经症状等临床表现。根据流行病学调查^[6]得知,MM发病率随着人们生活水平的提高和不断加快的社会老龄化而持续增加,使该病成为一种常见病。治疗的主要目的是获得疾病缓解,延长生存时间;改善相关症状,提高生存质量^[7]。VAD方案是治疗MM的较佳方案,尤其适用于肾衰竭、高钙血症的MM患者,能迅速改善患者肾功能、降低血钙水平,不损伤骨髓干细胞且具有更高的缓解率^[8]。相关临床研究^[9]得知,血管新生在一定程度上会对MM产生恶化作用,发展速度快且和预后关系较为复杂。当前治疗方法集中于传统化疗或异基因干细胞移植及运用沙利度胺等药物和某些试验性新药,但依旧以常规化疗为主。化疗极易引发不良反应,尤其化疗后患者较易出现感染。

沙利度胺是一种抗肿瘤药物,能减少整合素亚基合成和抑制血管生成,相关研究^[10-11]提示,该药通过环氧化物酶降低瘤内微血管的密度,进而起到

抗肿瘤增生作用。同时,沙利度胺能调节免疫细胞 T 细胞^[12-13],通过靶向骨髓瘤细胞使它们相互分离,降低其粘附性,有利于免疫细胞迁移和发挥其作用。也有文献^[14-15]报道采用小剂量沙利度胺(50~200 mg/d)治疗 MM 获得了相似的疗效,且不良反应轻,患者可耐受。本研究结果显示低剂量沙利度胺联合常规化疗能提高患者治疗效果。不同患者对沙利度胺的耐受性存有差异,因此要在治疗中密切留意使用剂量,以降低不良反应发生率;本研究中观察组治疗总有效率为 84.62%,对照组为 46.15%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 PFS 和 OS 治疗后均明显长于对照组($P < 0.01$),2 组不良反应发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

综上所述,低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗 MM 效果显著,不良反应少,能有效延长患者生存时间,值得临床推广和应用。

[参 考 文 献]

- [1] 惠双. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤临床观察[J]. 中国实用医药, 2011, 6(6): 162.
- [2] 王晓玲, 廖露鸣, 刘凤兰. 低剂量沙利度胺联合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(11): 1370.
- [3] 何国民, 徐娟, 蔡亚云, 等. 低剂量沙利度胺结合常规化疗治疗多发性骨髓瘤的临床价值研究[J]. 中外医疗, 2015, 34(28): 133.

- [4] 张志南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京: 北京科技出版社, 1998: 370.
- [5] 周志刚, 陈亚峰, 张云平, 等. 低剂量沙利度胺联合化疗治疗老年多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015 (B11): 197.
- [6] 宋斌, 陈雁. 低剂量沙利度胺联合化疗方案治疗老年多发性骨髓瘤 28 例[J]. 重庆医学, 2014, 43(3): 341.
- [7] 赵炎, 贾锋, 王发亮, 等. 沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2008, 28(14): 1843.
- [8] 黄春晖, 孙守金. 沙利度胺联合 VAD 方案治疗初治多发性骨髓瘤 36 例临床观察[J]. 重庆医学, 2009, 38(16): 2123.
- [9] 李燕, 杨涛, 李静, 等. 沙利度胺联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤患者的临床评价[J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3388.
- [10] AZNAB M, REZAEI M, NAVABI J, *et al.* Evaluation of low-dose thalidomide as induction and maintenance therapy in patients with multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2015, 4(10): 1111.
- [11] 单欣. 沙利度胺联合化疗治疗难治性多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国医学工程, 2014, 22(1): 65.
- [12] 杜丽华. 低剂量沙利度胺加地塞米松治疗难治性多发性骨髓瘤的临床疗效观察[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(11): 49.
- [13] 陈小苹, 钟元英, 许春. 沙利度胺联合改良 M2 方案治疗 MM25 例[J]. 实用临床医学, 2010, 11(9): 22.
- [14] LELEN X, MAGRO L, FAWAZ A, *et al.* Efficacy of a low dose of thalidomide in advanced multiple myeloma[J]. Blood, 2002, 100(4): 1519.
- [15] 姜雪, 蔡则骥, 高松. 反应停抗肿瘤机制及治疗多发生骨髓瘤现状[J]. 中国临床医学, 2003, 10(5): 796.

(本文编辑 刘梦楠)

(上接第 1622 页)

- [11] TAUBERT D, BOUMAN HJ, VAN WERKUM JW, *et al.* Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel [J]. N Engl J Med, 2009, 360(4): 354.
- [12] COLLET JP, HULOT JS, ANZAH A G, *et al.* High doses of clopidogrel to overcome genetic resistance: the randomized crossover CLOVIS-2 (Clopidogrel and Response Variability Investigation Study 2) [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2011, 4(4): 392.
- [13] MEGA JL, HOCHHOLZER W, FRELINGER AL, *et al.* Dosing clopidogrel based on CYP2C19 genotype and the effect on platelet reactivity in patients with stable cardiovascular disease [J]. JAMA, 2011, 306(20): 2221.
- [14] CUISSET T, QUILICI J, COHEN W, *et al.* Usefulness of high

clopidogrel maintenance dose according to CYP2C19 genotypes in clopidogrel low responders undergoing coronary stenting for non ST elevation acute coronary syndrome [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(6): 760.

- [15] JEONG YH, KIM IS, PARK Y, *et al.* Carriage of cytochrome 2C19 polymorphism is associated with risk of high post-treatment platelet reactivity on high maintenance-dose clopidogrel of 150 mg/day: results of the ACCEL-DOUBLE (Accelerated Platelet Inhibition by a Double Dose of Clopidogrel According to Gene Polymorphism) study [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2010, 3(7): 731.
- [16] PARK J. Backtracking on CYP2C19 genotyping in clopidogrel therapy? [J]. Biomark Med, 2010, 363(18): 1704.

(本文编辑 卢玉清)