

· 药物与临床 ·

沙利度胺联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤的疗效分析及不良反应

吴宁宁 (宁波市第二医院血液科, 浙江 宁波 315000)

[摘要] 目的 观察沙利度胺联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤的疗效和安全性。方法 初治老年多发性骨髓瘤患者 50 例,均给予沙利度胺联合地塞米松治疗,沙利度胺起始剂量 50 mg/次,1 次/d,口服,根据患者耐受情况逐步增加剂量 50 mg,至最大量 200 mg/次,1 次/d,口服;地塞米松 20 mg/次,1 次/d,第 1~4 天,第 9~12 天,第 17~20 天,静脉滴注,每 28 d 为 1 个疗程。治疗 4 个疗程后评定疗效。结果 完全缓解 15 例,非常好的部分缓解 12 例,部分缓解 13 例,病情无变化 5 例,疾病进展 5 例,总有效率为 80%。治疗过程中出现嗜睡 17 例,便秘 16 例,疲乏 16 例,血糖升高 10 例,外周神经炎 8 例,皮疹 3 例,对症处理后均可耐受。结论 沙利度胺联合地塞米松是治疗老年多发性骨髓瘤的有效方法。

[关键词] 沙利度胺;地塞米松;多发性骨髓瘤

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2012)06-0447-02

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2012.06.014

Therapeutic effect and adverse reaction of Thalidomide combined with dexamethasone in elderly patients with multiple myeloma

WU Ning-ning (Department of Hematology, Second Hospital of Ningbo, Ningbo 315000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the efficiency and safety of thalidomide combined with dexamethasone in elderly patients with multiple myeloma. **Methods** A total of 50 elderly patients with multiple myeloma in initial treatment were administered thalidomide combined with dexamethasone. Thalidomide was administered at an initial dose of 50 mg once-daily orally followed by gradually increased in 50 mg according to patients' tolerance to a maximum of 200 mg once-daily orally, dexamethasone was administered at 20 mg once-daily IV in 1~4 d, 9~12 d and 17~20 d with 28 d as a course of treatment. The efficiency after 4 courses of treatment evaluate was evaluated. **Results** Complete remission were in 15 cases, immense partial remission in 12 cases, partial remission in 13 cases, no change in 5 cases and progression of disease in 5 cases. The total effective rate was 80%. During treatment, there were 17 patients suffering from hypersomnia, 16 constipation, 16 lassitude, 10 increased blood sugar, 8 peripheral neuropathy and 3 rashes. All the patients could tolerant after expectant treatment. **Conclusion** It could be an effective method of thalidomide combined with dexamethasone in elderly patients with multiple myeloma.

[Key words] thalidomide; dexamethasone; multiple myeloma

多发性骨髓瘤是浆细胞恶性克隆增生性疾病,骨痛、骨折、贫血、高血钙、肾脏损害及易发生感染为其主要的临床表现。多见于中老年,目前仍无法根治,且因老年患者多合并脏器功能损害、免疫功能低下,化疗耐受性差^[1]。本研究观察沙利度胺联合地塞米松单药治疗老年多发性骨髓瘤的疗效和安全性,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 2003年8月~2010年12月本院门诊及住院治疗老年多发性骨髓瘤患者 50 例,男 30 例,女 20 例,年龄 60~82 岁,中位年龄 69 岁;其中 IgG 型 20 例, IgA 型 16 例,轻链型 8 例, IgD 型 6 例;全部经临床、血尿免疫电泳、骨髓检查确诊。

1.2 治疗方法 沙利度胺(江苏常州制药厂,国药准字 H32026130, 50 mg/片), 50 mg/次, 1 次/d,睡前口服,根据患者耐受情况每周增加剂量 50 mg,至最大量 200 mg/次, 1 次/d,睡前口服;地塞米松(芜湖康奇制药厂,国药准字 H34021687, 5 mg/支) 20 mg/次, 1 次/d,第 1~4 天,第 9~12 天,第 17~20 天,每 28 d 为 1 个疗程。治疗期间均同时给予制酸剂预防胃黏膜损伤。同时根据患者的病情对症治疗。治疗 4 个疗程后评定疗效,并比较治疗前、后血红蛋白水平、骨髓浆细胞比例。

1.3 疗效判定 所有患者初始治疗前检查血常规、血沉、骨髓涂片、肝肾功能、免疫球蛋白、血清蛋白电泳、乳酸脱氢酶(LDH)、血钙、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、C 反应蛋白(CRP)、血糖、尿常规、尿 M 蛋白、尿轻链定量;治疗过程中每月复查血沉、肝肾功能及免疫球蛋白、LDH、血钙、 β_2 -MG 及骨髓涂片,疗效评价标准参照中国多发性骨髓瘤工作组制定的中国多

发性骨髓瘤诊治指南分为完全缓解(CR),非常好的部分缓解(VGPR),部分缓解(PR),病情无变化(NC)和疾病进展(PD)^[2]。总有效率=(CR+PR+VGPR)/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用SPSS 14.0 统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表1 老年骨髓瘤患者治疗前后临床指标比较

治疗时间	血红蛋白(g/l)	β_2 -MG(mg/l)	骨髓浆细胞比例(%)
治疗前	65.3±16.2	10.26±5.01	48.8±16.9
治疗后	93.2±20.1	4.12±3.14	7.5±2.0

注:治疗前、后比较差异有统计学意义($P \leq 0.05$)。

2.1 疗效 50例患者均完成4个疗程治疗,其中CR 15例, VGPR 12例, PR 13例, NC 5例, PD 5例, 总有效率80%。

2.2 不良反应 治疗过程中出现嗜睡17例,便秘16例,疲乏16例,血糖升高10例,外周神经炎8例,皮疹3例,对症处理后均可耐受,治疗过程中无因不良反应停药或减量病例。

3 讨论

多发性骨髓瘤的病因还不确定,电离辐射或化学毒物的接触、慢性炎症、自身免疫性疾病、遗传和病毒感染等均可能与发病有关。该病目前尚无根治的方法,病变早期无症状者不必急于治疗,应严密随访,一旦病情有进展即开始治疗。多发性骨髓瘤是威胁老年人健康的恶性肿瘤之一,其发病率逐年增高,高龄发病者不断增多。传统方案有长春新碱+表阿霉素+地塞米松(VAD)、马法兰+泼尼松(MP)等。VAD方案由于药物局部刺激较强,需深静脉持续用药,用药时间较长,且长春新碱有明显神经毒性,表阿霉素有明显心脏毒性,给患者尤其是老年患者的心理、生理造成很大损害,马法兰联合泼尼松(MP)方案ORR虽达50%,CR却很低,中位疾病进展时间18个月^[3]。随着对MM研究深入,新的治疗靶点不断发现,以沙利度胺、硼替佐米为代表的靶向治疗药物为MM治疗带来了巨大的改观。但是硼替佐米、雷利度胺等高昂的费用让一般患者望而却步,远远不能达到广泛的临床应用,而沙利度胺价格适中,治疗效果明显,可以达到广泛应用。沙利度胺可能通过以下机制对MM的瘤细胞直接或间接产生抑制作用^[4]:①直接杀伤瘤细胞,经自由基介导造成细胞DNA氧化损伤,对骨髓瘤细胞具有直接杀伤作用或促进凋亡作用;②改变肿瘤细胞和基质细胞之间的黏附分子作用,从而改变瘤细胞的生存;③调节细胞因子的分泌并改变其生物活性,影响肿瘤生存和生长;④抑制血管内皮生长因子-2和碱性成纤

维细胞生长因子的活性,从而抑制新生血管形成,并促进新生血管凋亡;⑤通过免疫调节作用杀伤肿瘤,提高CD8+T细胞水平,促进IFN- γ 分泌,诱导Th1细胞反应并产生IFN-1和IL-2杀伤肿瘤细胞,增强NK细胞对瘤细胞的杀伤力。

文献报道^[5],初治多发性骨髓瘤患者对沙利度胺的反应率为36%,地塞米松可将沙利度胺的抗肿瘤活性提高35%,沙利度胺与地塞米松联合疗效优于单药,两者联用有效率超过41%。有报道认为老年人体内水分减少,药物分布容积减低,血药浓度易升高,且肝、肾功能减低,药物排泄减弱,各脏器功能的储备力及承受能力均下降,故化疗药物以少为佳,药物剂量也应适量减少,沙利度胺联合地塞米松治疗方案恰恰符合了这些要求。

本研究结果说明沙利度胺与地塞米松联用是治疗老年多发性骨髓瘤较为有效的方法。有效率均在80%左右,临床疗效肯定,且不良反应轻微,花费低,在治疗过程中应注意观察药物相关的副作用:沙利度胺的主要副作用是嗜睡、便秘、皮疹以及深静脉血栓和周围神经病变;地塞米松的主要副作用是体重增加、浮肿、股骨头缺血性坏死、肌无力、低血钾综合征、胰腺炎、消化性溃疡、糖耐量减退和糖尿病加重、出现精神症状、并发感染等。本组病例副作用以便秘、血糖轻度升高、嗜睡、下肢浮肿为主,经过对症处理后症状减轻,考虑到药物副作用,我们将沙利度胺晚上口服,加上地塞米松的兴奋作用尽量克服嗜睡的副作用,加用胃黏膜保护剂减少消化道副作用;便秘通过用乳果糖口服液、比沙可啶等通便^[6]。沙利度胺作用机制不同于化疗药物且无骨髓抑制毒性,我们认为沙利度胺联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤可提高有效率,副反应少,耐受性好,给药方便,尤其适合年龄大、全身条件差的患者,可改善患者的生存质量,值得临床推广。

【参考文献】

- [1] 沙信山,李永辉,张桂芳,等.小剂量沙利度胺联合长春地辛、吡喃阿霉素和地塞米松方案治疗老年多发性骨髓瘤[J].中华实用诊断与治疗杂志,2009,23(3):303.
- [2] 中国多发性骨髓瘤工作组.中国多发性骨髓瘤诊治指南[J].中华内科杂志,2008,47(10):869.
- [3] Facon T, Mary JY, Pegourie B, et al. Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy[J]. Blood, 2006, 107(4):1292.
- [4] Fujita J, Mestre JR, Zeldis JB, et al. Thalidomide and its analogues inhibit lipopolysaccharide mediated induction of cyclooxygenase 2[J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(11):3349.
- [5] 顾惠慈.三氧化二砷联合化疗治疗难治复发多发性骨髓瘤的临床疗效分析[J].实用诊断与治疗杂志,2006,20(12):918.
- [6] 张之南.血液病诊断及疗效标准[M].第2版,北京:科学出版社,1998:73.

[收稿日期]2012-02-21
[修回日期]2012-05-28