

雷利度胺联合方案治疗恶性浆细胞肿瘤的临床疗效观察

卢 博 金梦迪 王淡瑜 王 欣 崔海燕 刘泽林

摘 要 **目的** 评估含有雷利度胺的联合化疗方案治疗恶性浆细胞肿瘤的临床疗效。**方法** 回顾性分析 15 例既往接受过治疗的恶性浆细胞肿瘤,13 例为多发性骨髓瘤患者,1 例为原发性浆细胞白血病,1 例为髓外浆细胞瘤。给予含雷利度胺的联合方案化疗。雷利度胺给药方案为第 1~第 21 天 25mg。联合方案为 CRD、PAD+R+CTX+IDA。**结果** 15 例患者共完成 68 个治疗周期,中位治疗周期为 4 个周期。15 例患者中,2 例获得 CR、1 例获得 nCR、6 例获得 PR、2 例 MR、2 例 NC、2 例 PD。总有效率达 73.3%。不良反应主要是骨髓抑制和感染。**结论** 雷利度胺联合方案治疗恶性浆细胞肿瘤的疗效确切,不良反应可耐受。

关键词 雷利度胺 恶性浆细胞肿瘤 疗效 不良反应

中图分类号 R733

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.05.035

Clinical Efficacy of Combination Therapy with Lenalidomide Regimen in Treatment of Malignant Plasma Cell tumor. Lu Bo, Jin Mengdi, Wang Danyu, et al. Shenzhen Nanshan People's Hospital, Guangdong 518052, China

Abstract **Objective** To investigate the clinical efficacy and adverse events of combination therapy with lenalidomide in malignant plasma cell tumor. **Methods** Fifteen cases of malignant plasma cell tumors who had received therapy before were analysed retrospectively, including 13 cases with multiple myeloma, 1 case with plasma cell leukemia, 1 case with extramedullary plasmacytoma. 15 cases of malignant plasma cell tumors were treated with CRD, PAD+R+CTX+IDA regimens containing lenalidomide (25mg/d d1-21) in a 28-day cycle. **Results** Fifteen patients completed 68 treatment cycles. The median treatment cycle was 4. Two cases obtained complete remission (CR), 1 case near complete remission (nCR), 6 cases partial remission (PR), 2 cases minimal remission (MR), 2 was of no change (NC) and 2 had progressive disease (PD). The total effective rate was 73.3%. The main adverse events were bone marrow suppression and infection. **Conclusion** The regimens containing lenalidomide were effective and safe methods in treating malignant plasma cell tumor.

Key words Lenalidomide; Malignant plasma cell tumor; Curative effect; Adverse events

雷利度胺(lenalidomide)是一种免疫调节剂,为沙利度胺的衍生物,鉴于其高抗肿瘤活性和良好的耐受性,雷利度胺联合其他抗肿瘤药物的前临床及临床试验治疗恶性浆细胞肿瘤已成为当前研究的热点^[1]。恶性浆细胞肿瘤(malignant plasma cell tumor)是恶性克隆性浆细胞病,其中以多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)最多见。MM 目前仍被公认为是一种无法治愈的恶性肿瘤。其他恶性浆细胞肿瘤还包括浆细胞白血病(plasma cell leukemia, PCL)及髓外浆细胞瘤等。浆细胞白血病具有缓解率低、复发率高、生存时间短、预后差等特点^[2]。髓外浆细胞瘤(extramedullary plasmacytoma, EMP)是恶性单克隆浆细胞病变中较为罕见的一种^[3]。目前恶性浆细胞病仍是一类难以治愈的疾病,其主要原因是由于恶性克

隆性浆细胞对药物产生耐药性。因此,寻找针对复发/难治的恶性浆细胞肿瘤的有效治疗方案成为亟待解决的问题。本研究回顾了笔者医院近 3 年雷利度胺联合方案治疗恶性浆细胞肿瘤的临床资料,评估雷利度胺联合方案对恶性浆细胞肿瘤的疗效及不良反应。

资料与方法

1. 临床资料:15 例患者均为笔者医院 2010 年 1 月~2014 年 7 月诊治的恶性浆细胞肿瘤。其中,男性 10 例,女性 5 例,患者年龄 32~75 岁,中位年龄 56 岁。其中 13 例诊断为多发性骨髓瘤,1 例为原发性浆细胞白血病,1 例髓外浆细胞瘤。15 例患者均为以前使用过其他方案不耐受、复发或未缓解。13 例骨髓瘤患者既往使用的方案有 BD(硼替佐米+地塞米松)、MPT(马法兰+泼尼松+沙利度胺)、CTD(环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松)、BTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)、VAD(长春新碱+吡柔比星+地塞米松)、PAD(硼替佐米+吡喃阿霉素+地塞米松)、TAD(沙利度胺+吡柔比星+地塞米松)、1 例原发性浆细胞白血病应用 PAD+T+CTX+IDA 方案

作者单位:518052 广东省深圳市南山区人民医院血液内科

通讯作者:刘泽林,博士,主任医师,电子信箱:liuzelin1962@163.

com

(硼替佐米 + 阿霉素 + 地塞米松 + 沙利度胺 + 环磷酰胺 + 去甲氧柔红霉素)1 疗程未缓解、1 例髓外浆细胞瘤手术后应用 VAD + 沙利度胺、BD(硼替佐米 + 地塞米松)方案 6 个疗程疾病进展(表 1)。

表 1 15 例恶性浆细胞瘤的一般情况

序号	性别	年龄(岁)	诊断	病程(月)	既往疗程数	既往疗效
1	男	74	MM(IgA - λⅢA 期)	6	6	PD
2	女	67	MM(IgG - λⅢA 期)	7	2	原方案不耐受
3	男	44	MM(IgA - λⅡA 期)	8	6	PD
4	女	32	MM(IgG - κⅢA 期)	19	7	NC
5	男	75	MM(IgG - κⅢA 期)	6	4	PD
6	男	49	MM(IgA - λⅢA 期)	3	3	NC
7	男	61	MM(IgG - κⅡA 期)	9	8	PD
8	女	52	MM(IgA - λⅢB 期)	5	4	PD
9	男	56	MM(κ 轻链型ⅢB 期)	6	4	NC
10	女	56	MM(λ 轻链型ⅢA 期)	9	7	PD
11	男	40	MM(IgG - κⅢA 期)	7	5	PD
12	男	57	MM(κ 轻链型ⅢB 期)	9	8	PD
13	女	67	MM(IgG - λⅡA 期)	7	6	PD
14	男	38	原发性浆细胞白血病(IgG - κ)	1	1	NR
15	男	33	髓外浆细胞瘤	16	6	PD

2. 诊断标准:所有多发性骨髓瘤病例均符合张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》(第 2 版)。1 例诊断为原发性浆细胞白血病,该病例符合国际原发性浆细胞白血病诊断标准:外周血中浆细胞数 $>2 \times 10^9/L$ 或浆细胞比例 $>20\%$;骨髓中浆细胞明显增生,原浆 + 幼浆明显增多,伴形态异常;既往无多发性骨髓瘤或其他浆细胞疾病病史。1 例诊断为髓外浆细胞瘤。该病例骨髓涂片及髓外肿物的病理分别由 2 名病理科或形态学工作人员复核,符合 2009 年 IMWG 确定 EMP 诊断标准。

3. 治疗方法:多发性骨髓瘤及髓外浆细胞瘤所用雷利度胺的联合方案为 CRD(环磷酰胺 500mg 第 1、第 8 天,雷利度胺 25mg 第 1~第 21 天,地塞米松 20mg 第 1~第 4 天、第 8~第 11 天。28 天为 1 个疗程),原发性浆细胞白血病所用方案 PAD + R + CTX + IDA(硼替佐米 2mg 第 1、4、8、11 天,阿霉素 10mg 第 1、4、8、11 天,地塞米松 40mg 第 1、4、8、11 天,雷利度胺 25mg 第 1~第 21 天,环磷酰胺 0.4g 第 5~第 7 天,去甲氧柔红霉素 10mg 第 5~第 7 天)。

4. 疗效与安全性评价:对于多发性骨髓瘤采用 EBMT 疗效标准评价疗效,分为完全缓解(CR)、接近完全缓解(nCR)、部分缓解(PR)、轻微反应(MR)、无变化(NC)和疾病进展(PD)。每疗程前均进行详细的体格检查,行 X 线胸片、心电图、骨髓穿刺、血清免疫固定电泳、血清免疫球蛋白水平测定、血尿本周蛋白电泳、24 h 尿蛋白定量、肝肾功能、血糖及血常规检查。化疗期间及化疗后复查血常规、肾功能,监测 4 段血糖,每日测量血压 2 次。详细询问不良反应并记录,按照 NCI - CTC 分级标准判断不良反应。髓外浆细胞瘤根据多发性骨髓瘤疗效评价标准及影像学结果进行评估。原发性浆细胞白血病采用国际疗效判断标准:完全缓解(CR):外周血中无浆

细胞,血清或尿液中 M 蛋白较治疗前减少 50% 以上;部分缓解(PR):外周血浆细胞较治疗前减少 50% 以上,血清或尿液中 M 蛋白较治疗前减少 25% ~ 50%;无效(NR):不能达到上述指标者。

结 果

1. 疗效:15 例患者均为以前使用过其他方案不耐受、复发或未缓解。其中 8 例患者既往使用过沙利度胺。15 例患者共完成 68 个治疗周期,中位治疗周期 4。15 例患者中,2 例获得 CR、1 例获得 nCR、6 例获得 PR,2 例 MR,2 例 NC,2 例 PD。总有效率达 73.3%。13 例多发性骨髓瘤患者,雷利度胺联合方案作为 2、3 线治疗。13 例多发性骨髓瘤患者采用 CRD 方案,1 例应用 4 疗程 CRD 方案后达 CR,后应用 CRD 方案巩固 1 疗程。1 例应用 5 疗程 CRD 方案,最佳疗效达 nCR,6 例疗效达 PR,2 例达 MR,2 例 NC,1 例 PD。总有效率为 76.9%。1 例原发性浆细胞白血病患者初始方案应用 PAD + 反应停 + CTX + IDA 方案 1 疗程未缓解,换用 PAD + 雷利度胺 + CTX + IDA 后达完全缓解,原方案巩固治疗 1 疗程。行 1 次自体造血干细胞移植后,行异基因造血干细胞移植,目前处于 CR 状态,患者生活质量好,目前已无病生存达 2 年。1 例髓外多发浆细胞瘤患者手术后应用 VAD + 沙利度胺、BD 等方案后疾病进展,后换用 CRD 方案 2 疗程后患者疾病继续进展,换用其他方案治疗(表 2)。

表 2 应用雷利度胺联合方案及其疗效

例号	应用雷利度胺疗程数	既往是否使用沙利度胺	疗效
1	5	否	PR
2	3	否	PR
3	7	是	MR
4	4	是	PR
5	5	否	nCR
6	5	否	CR
7	6	是	PD
8	4	是	NC
9	5	否	PR
10	4	是	MR
11	4	否	PR
12	6	是	NC
13	3	否	PR
14	2	是	CR
15	2	是	PD

2. 不良反应: 主要不良反应为骨髓抑制及感染。15 例患者中 7 例出现Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制, 表现为粒细胞减少, 其中 4 例合并血小板减少。7 例骨髓抑制的患者中有 3 例出现发热, 2 例为上呼吸道感染, 1 例为肺部感染。非血液学不良反应中乏力及肌肉酸痛较为常见。未发现深静脉血栓、外周神经炎, 无第 2 种肿瘤的发生(表 3)。

表 3 应用雷利度胺联合方案后的不良反应

症状	n	比例(%)
骨髓抑制(Ⅲ~Ⅳ级)		
中性粒细胞减少	7	46.7
中性粒细胞减少并发热	3	20.0
血小板减少	4	26.7
贫血	2	13.3
乏力	8	53.3
肌肉酸痛	5	33.3
深静脉血栓	0	0
神经病变	0	0
第 2 种肿瘤	0	0

讨 论

恶性浆细胞肿瘤是血液系统恶性肿瘤的一个难题。因此, 新药物和新化疗方案的应用对于改善恶性浆细胞疾病预后的显得尤为重要。雷利度胺抑制恶性浆细胞增殖的作用是多途径的, 其具有直接诱导肿瘤细胞凋亡、减少肿瘤细胞在骨髓内与干细胞的绑定、重塑细胞因子、抑制血管增殖、增强免疫反应的作用, 上述作用协同促使肿瘤细胞的杀伤^[4]。

在恶性浆细胞肿瘤中, 以 MM 最为常见。MM 占所有恶性肿瘤的 1%, 占血液系统恶性肿瘤的 10% ~

15% 左右, 在血液系统肿瘤的发生率仅次于白血病和淋巴瘤。主要治疗方法为化疗及自体造血干细胞移植, 但骨髓瘤细胞耐药的产生使得 MM 复发不可避免^[5]。目前对于复发/难治的 MM 患者, 新药及新的治疗方案成为延长 MM 患者生存期、改善 MM 患者生活质量的研究重点。Schey 等^[6]报道 CRD 方案应用于复发/难治性 MM 的 I/II 期临床试验结果显示 ORR(总反应率)达 81%, CR 率 29%, 2 年 PFS(无事件生存)达 56%, 2.5 年 OS(总生存)为 80%。本组病例中 8 例 MM 患者的 ORR(CR + nCR + PR + MR)为 75%, 优于 Armoiry 等^[7]报道的雷利度胺单用的疗效(17% ~ 23%), 也优于 Wang 等^[8]报道的雷利度胺联合地塞米松的疗效(48% ~ 51%)。13 例 MM 患者使用 CRD 方案的中位起效时间为 2 疗程。CRD 方案具有有效率高、起效快的特点。从表 2 可以看出既往未使用过沙利度胺的患者疗效均在 PR 以上, 既往使用过沙利度胺的患者 2 例 NC, 2 例 PD, 提示既往使用沙利度胺可能会影响雷利度胺联合方案的疗效, 由于病例数较少, 此结论的准确性需继续扩大病例数来进一步证实。

浆细胞白血病(PCL)是一种罕见并具有侵袭性的浆细胞恶性增殖性疾病, 其特征是异常浆细胞恶性增殖、广泛浸润组织、器官, 并大量存在于外周血中。根据有无 MM 病史, 将 PCL 分为原发性和继发性两个类型。其免疫表型表达具有异质性, 如强表达 CD38 或联合表达 CD38 及 CD138, 部分表达 CD56, CD19 及 CD117 阴性^[9]。新药物如硼替佐米及雷利度胺, 加序贯自体及异基因造血干细胞治疗可取得一定疗效。Musto 等^[10]报道应用雷利度胺为基础的方案治疗浆细胞白血病, 总有效率可达 75%。采取自体造血干细胞移植 3 年生存率 62%, 异基因造血干细胞移植 3 年生存率 39%^[11]。本组病例中的 1 例浆细胞白血病为原发性浆细胞白血病。值得一提的是该病例在第 1 疗程的诱导缓解中应用含有沙利度胺的联合方案, 未缓解, 骨髓涂片恶性浆细胞仍占 35%。第 2 疗程的诱导方案雷利度胺代替沙利度胺, 其余药物不变, 1 疗程后疗效评价达到完全缓解, 显示出了雷利度胺对原发性浆细胞白血病有确切的疗效。EMP 占浆细胞肿瘤的 3%, 可发生在全身各个部位, 90% 以上发生在头颈部, 对放疗敏感, 单纯放疗或手术 5 年生存率可达 62.5%^[12]。本组病例中的 1 例髓外浆细胞瘤初诊时已有多处侵犯, 包括鼻咽部、胸腰椎体旁软组织, 曾手术后应用多种方案化疗后疾病

进展,换用含有雷利度胺的 CRD 方案,未显示疗效,病情持续进展。

雷利度胺的不良反应主要有血细胞计数减少、深静脉血栓、乏力和肌肉酸痛。一项Ⅲ期临床试验显示,应用雷利度胺后粒细胞缺乏、血小板计数减少、贫血和深静脉血栓不良反应有较高的发生率,而外周神经病变罕见^[13]。在复发/难治 MM 患者中,雷利度胺的主要不良反应为血细胞计数减少、感染、深静脉血栓、皮疹、乏力、肌肉酸痛,而外周神经炎罕见^[14]。另有报道雷利度胺长期应用有诱发第 2 种肿瘤的风险^[15]。通过对本组病例不良反应的观察发现,血液系统的毒性不良反应以中性粒细胞减少、血小板计数减少较为常见,3 例中性粒细胞减少的患者出现发热,这要求在治疗期间需监测血常规、体温、感染及出血等情况,及时处理。使用雷利度胺的联合化疗方案非血液学毒性不良反应中乏力、肌肉酸痛较为常见。本组病例未发现神经病变、深静脉血栓及第 2 种肿瘤的发生。

目前对于恶性浆细胞肿瘤强调个体化治疗。对于复发/难治的恶性浆细胞肿瘤,治疗方案的制定是根据患者既往已用方案、对所用化疗方案的反应、后期是否考虑造血干细胞移植及预后相关判定指标综合判断来确定,本组患者选用了含有雷利度胺的联合化疗方案。含有雷利度胺的联合化疗方案治疗恶性浆细胞肿瘤疗效确切,不良反应可耐受,值得进一步在临床中推广。

参考文献

- 1 Mauro C, Annalisa M, Franco D, *et al.* Lenalidomide in multiple myeloma: current experimental and clinical data[J]. *European Journal of Haematology*, 2011, 88(4): 279 - 291
- 2 Michaela L, Medeiros BC. Plasma cell leukemia: concepts and management[J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5): 543 - 549
- 3 Kilciksiz S, Karakoyun - Celik O, Agaoglu FY, *et al.* A Review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma[J]. *The Scientific World Journal*, 2012, 2012:895765
- 4 Quach H, Kalf A, Spencer A. Lenalidomide in multiple myeloma: Current status and future potential [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(12):1089 - 1095
- 5 Orlowski RZ. Novel agents for multiple myeloma to overcome resistance in phase III clinical trials[J]. *Semin Oncol*, 2013, 4(5):634 - 651
- 6 Schey SA, Morgan GJ, Ramasamy K, *et al.* The addition of cyclophosphamide to lenalidomide and dexamethasone in multiply relapsed - refractory myeloma patients; a phase I / II study[J]. *Br J Haematol*, 2010, 150:326 - 333
- 7 Armoiry X, Aulagner G, Facon T. Lenalidomide in the treatment of multiple myeloma: a review [J]. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2008, 33: 219 - 226
- 8 Wang M, Dimopoulos MA, Chen C, *et al.* Lenalidomide plus dexamethasone is more effective than dexamethasone alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma regardless of prior thalidomide exposure[J]. *Blood*, 2008, 112:4445 - 4451
- 9 Agarwal AD, Brahmabhatt BS, Parikh BP, *et al.* Plasma cell leukemia: a retrospective study of 10 cases[J]. *Indian J Cancer*, 2014, 51(1):18 - 19
- 10 Musto P, Pietrantonio G, Guariglia R, *et al.* Salvage therapy with lenalidomide and dexamethasone in relapsed primary plasma cell leukemia[J]. *Leuk Res*, 2008, 32: 1637 - 1638
- 11 Benson DM Jr, Smith MK. Effectiveness of lenalidomide (Revlimid) for the treatment of plasma cell leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(7):1423 - 1425
- 12 Ben Salah H, Hdiji S, Makni S, *et al.* Extramedullary plasmocytomas [J]. *Cancer Radiother*, 2012, 16(4):282 - 287
- 13 Bringhen S, Gay F, Pautasso C, *et al.* Evaluation of the pharmacokinetics, preclinical, and clinical efficacy of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(9):1209 - 1222
- 14 Alegre A, Icuña I, Aguado B. Safety and efficacy of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Clinical Medicine Insights: Oncology*, 2012, 6:1 - 10
- 15 Dimopoulos MA, Orlowski RZ, Niesvizky R, *et al.* Lenalidomide and dexamethasone (LEN plus DEX) treatment in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients (pts) and risk of second primary malignancies (SPM): analysis of MM - 009/010 [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (Suppl): 8009

(收稿日期:2014 - 10 - 30)

(修回日期:2014 - 11 - 15)

欢迎订阅

欢迎赐稿