

# 沙立度胺联合地塞米松治疗初发多发性骨髓瘤 25 例

唐雪梅,何文华

Clinical Efficacy of Thalidomide with Dexamethasone in Treatment of Twenty-five Cases Previously Untreated Multiple Myeloma

TANG Xue-mei, HE Wen-hua

Department of Hematology, The People's Hospital of Suining City, Suining 629000, China

**Abstract :Objective** To study the clinical efficacy and side effects of thalidomide in combination with dexamethasone, 25 previously untreated patients with MM receiving the regimen were analyzed. **Methods** Thalidomide was given orally at an initial dose of 50 mg/d once per night, and then gradually increased to the maximum dose of 400 mg/d at a rate of 50 mg/d per week, according to individual tolerance. Dexamethasone was given at 40 mg/d either orally or intravenously on days 1~4, 9~12 and days 17~20. Twenty-eight days a cycle, all patients were treated at least for 3 months. **Results** The overall efficacy of the 25 patients involved in our research is 80%, among which, 16% achieved complete remission (CR) (4cases), 24% achieved partial remission (PR) (6cases), and 40% had improvement, while 20% had no effect (5cases). The mainly side effects include constipation, somnolence, edema etc. **Conclusion** The combination of thalidomide with dexamethasone was effective in patients with newly diagnosed myeloma, with slight side effects.

**Key words :** Multiple myeloma; Thalidomide; Dexamethasone; Previously untreated

**摘要:**目的 观察沙立度胺联合地塞米松方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及其不良反应。方法 沙立度胺,口服,起始剂量每天 50 mg,50 mg 每晚顿服,根据患者耐受情况每周增加剂量 50 mg/d,直到最大剂量达到 400 mg/d。地塞米松 40 mg/d,第 1~4 日,第 9~12 日,第 17~20 日分别静脉或口服给药,每 28 日为 1 个疗程。该方案治疗至少 3 个月。结果 完全缓解 4 例(16%),部分缓解 6 例(24%),进展 10 例(40%),无效 5 例(20%),总有效率 80%。常见的不良反应为便秘、嗜睡、疲乏、水肿、指端麻木等。结论 沙立度胺联合地塞米松是初治多发性骨髓瘤有效的治疗方案,不良反应少。

**关键词:**多发性骨髓瘤;沙立度胺;地塞米松;初治

中图分类号:R733.3 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2008)04-0282-02

## 0 引言

沙立度胺具有抑制肿瘤血管生成、减缓肿瘤细胞生长及免疫调节等作用,近年来用于多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的治疗取得一定疗效<sup>[1]</sup>,本研究通过观察沙立度胺联合地塞米松(TD 方案)治疗初治 MM 的疗效,探讨其临床应用价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 25 例病例均来自我院血液科 2003 年 10 月~2007 年 6 月确诊为 MM 的患者,其中男 14 例,女 11 例,年龄 48~67 岁,中位年龄 59 岁。全部病例均经临床、骨髓细胞学检查、血清 M 蛋白

及 X 线检查等确诊,诊断标准符合张之南主编《血液病诊断与疗效标准》<sup>[2]</sup>,根据 Durie-Salmon 分期系统分期, A 期 4 例, A 期 5 例, B 期 7 例, A 期 5 例, B 期 4 例。患者就诊时平均血红蛋白为 61.30 (35.70~105.50) g/L,骨髓中浆细胞平均比例为 30.70% (10%~65%),其中伴随骨质破坏 22 例,肾功能损害 13 例。

1.2 治疗方法 采用沙立度胺联合地塞米松方案。沙立度胺(常州制药厂生产),口服,起始剂量每天 50 mg,每晚顿服,根据患者耐受情况每周增加剂量 50 mg/d,直到最大剂量达到 400 mg/d。地塞米松 40 mg/d,第 1~4 日,第 9~12 日,第 17~20 日分别静脉或口服给药,每 28 日为 1 个疗程。该方案治疗至少 3 个月。若疾病进展或药物副作用不能耐受则停用。若治疗效果达到完全缓解(CR),连续接受该方案 4 个月的治疗后观察,不需要维持治疗。若

收稿日期:2007-07-09;修回日期:2007-12-14  
基金项目:山西省科技攻关项目(2006031087-02)  
作者单位:629000 四川遂宁市人民医院血液科  
作者简介:唐雪梅(1964-),女,本科,副主任医师,主要从事血液系统恶性疾病的化疗研究

治疗效果为有进展而未达 CR 者,则连续接受该方案 3 个月的治疗后改为单独使用沙立度胺最大耐受剂量或联合使用地塞米松,40 mg/d,第 1~4 天。

1.3 疗效观察与评定 治疗前后注意临床表现的变化,并观察血常规,血沉,24 h 尿蛋白定量,肝肾功能,血清钙,蛋白电泳,血清 M 蛋白,骨髓象,常规头颅,胸部和骨盆 X 线摄片。参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[2]</sup> 评定疗效。有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 进展例数) / 总例数 × 100 %。

1.4 统计学方法 患者各临床及血液学参数治疗前后比较用 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 临床疗效 见表 1。治疗前后平均血红蛋白浓度、浆细胞比例均有明显改善,差异有统计学意义 ( $P < 0.05, < 0.01$ ),见表 2。

表 1 患者治疗后疗效

总有效率	完全缓解	部分缓解	进展	无效
20 例(80%)	4 例(16%)	6 例(24%)	10 例(40%)	5 例(20%)

表 2 患者治疗前后血红蛋白和骨髓浆细胞的比较( $\bar{x} \pm s$ )

疗效指标	治疗前	治疗后
血红蛋白(g/L)	61.3 ± 25.6	90.5 ± 26.0 *
骨髓浆细胞(%)	50.7 ± 15.3	7.5 ± 2.5 **

与治疗前比较 \* :  $P < 0.05$ ; \*\* :  $P < 0.01$

2.2 不良反应 13 例出现指端麻木(52%),16 例(64%) 出现便秘,15 例(60%) 出现嗜睡,15 例(60%) 出现疲乏,1 例(4%) 出现皮疹,10 例(40%) 出现水肿,但症状较轻,予对症处理后均可耐受,无需减量或停药。用药过程中均未出现肝肾功能损害、骨髓抑制及深静脉血栓。

2.3 随诊 上述病例每 3 月随访 1 次,每次应随诊血常规、骨髓象、血清免疫电泳及头、胸、骨盆 X 片。

## 3 讨论

MM 的发病机制尚不十分清楚,目前缺乏有效的治疗手段。近年来研究证明沙立度胺具有治疗 MM 的作用,而广泛地用于临床。沙立度胺又名反应停,其治疗 MM 的主要机制包括<sup>[3-5]</sup>: (1) 直接作用于骨髓瘤细胞或骨髓基质细胞抑制其生长; (2) 抑制骨髓瘤细胞或骨髓基质细胞间的粘附,改变肿瘤细胞的生长、生存和耐药; (3) 抑制促进骨髓瘤细胞

生长和生存的细胞因子的分泌或降低其生物活性(IL-6、IL-1B、IL-10、TNFa); (4) 抑制血管内皮生长因子(VEGF) 及基础纤维母细胞生长因子-2(BFGF-2) 的活性和骨髓瘤血管新生; (5) 免疫调节作用: 诱导 Th1 细胞反应并产生 IFN- $\gamma$  和 IL-2。

文献报道,初治 MM 患者对沙立度胺的反应率为 36 %<sup>[6]</sup>,沙立度胺与地塞米松联合应用的疗效明显优于单用沙立度胺或单用地塞米松的疗效,地塞米松可将沙立度胺的抗肿瘤细胞增殖效应提高 35 %,沙立度胺可诱导对地塞米松抗药的 MM 细胞的凋亡<sup>[3]</sup>。

国内目前尚无大样本 TD 方案治疗初治 MM 的报道。

我们应用 TD 方案治疗 25 例初发 MM 的结果为: 有效率 80 %,完全缓解 16 %,符合文献报道的结果。这表明 TD 方案是一个治疗初发 MM 较为有效的方法。

沙立度胺的主要不良反应是嗜睡、口干、孤独感、便秘和周围神经炎等,本组的不良反应以便秘、嗜睡、疲乏、水肿,指端麻木为主,反应程度均较轻,给予对症处理后均可耐受。

综上所述,沙立度胺联合地塞米松副作用小,疗效确切,可作为治疗初治 MM 的优选方案。当然我们的样本量较小,需继续扩大病例进行观察。

## 参考文献:

- [1] Coolm, Herr Inrton J D. Thalidomide for the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Pharmacotherapy, 2002, 22(8): 1019-1028.
- [2] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版. 北京: 科学技术出版社, 1998. 273.
- [3] Teru Hideshima, Dharminder Chauhan, Yoshihito Shima, et al. Thalidomide and its analogs overcome drug resistance of human multiple myeloma cells to conventional therapy [J]. Blood, 2000, 96(9): 2943-2950.
- [4] Bart Barlogie, Raman Desikan, Paul Eddlemon, et al. Extended survival in advanced and refractory multiple myeloma after single-agent thalidomide identification of prognostic factor in a phase 2 study of 169 patients. Blood, 2001, 98(2): 492-494.
- [5] Faith E Davies, Noopur Raje, Teru Hideshima, et al. Thalidomide and immunomodulatory derivatives augment natural killer cell cytotoxicity in multiple myeloma. Blood, 2001, 98(1): 210-216.
- [6] Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(1): 16-19.

[编辑: 贺文; 校对: 刘红武]