

硼替佐米为主的化疗方案和传统化疗方案治疗 多发性骨髓瘤的疗效比较

刘 媛,陈丽梅*

(西安交通大学第一附属医院血液科,陕西 西安 7100611)

摘要:目的 比较硼替佐米为主的化疗方案和传统化疗方案治疗初治多发性骨髓瘤(MM)的疗效。方法 选取自2009-05~2014-11在榆林市第一医院血液科住院治疗的共36例MM患者,随机分成2组,18例使用硼替佐米联合化疗,18例使用传统的化疗方案,采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)的疗效标准判定疗效。比较两组间的疗效,同时对患者的血红蛋白、肌酐,免疫球蛋白等因素行统计学分析。结果 两组组间基线比较,性别、年龄、分型、血清学指标、分期间差异,结果无统计学差异($P > 0.05$)。硼替佐米组中反应良好率为77.82%,非硼替佐米组反应良好率为44.45%,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 治疗两个疗程后硼替佐米治疗组的疗效优于非硼替佐米治疗组。

关键词:多发性骨髓瘤;硼替佐米;疗效

中图分类号:R733.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1672-2639(2015)04-0018-03

Comparison of bortezomib based chemotherapy and traditional chemotherapy for untreated multiple myeloma

LIU Yuan, CHEN Li-mei

(Department of Hematology, First Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy of bortezomib based chemotherapy and traditional chemotherapy for untreated multiple myeloma (MM). **Methods** The clinical data of patients admitted to YULIN NO. 1 Hospital from May 2009 to November 2014 were retrospectively analyzed after blood biochemical examination, bone marrow cytology, immunofixation electrophoresis and imaging check. 36 untreated patients with confirmed MM were randomly divided into 2 groups: 18 patients were treated with bortezomib based chemotherapy; 18 cases of control group were treated with traditional chemotherapy. The clinical characteristics of MM patients' gender, ages, typing was observed and compared the effectiveness of two chemotherapy regimens. **Results** The comparison of baseline, gender, age, serological indicator, difference between Durie-Salmon stage between two groups showed that there was no significant statistical difference ($P > 0.05$). The good response rate for the bortezomib group was 77.82%, while the control group was 44.45%, the difference between the two groups have statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Bortezomib based chemotherapy was more effective than traditional chemotherapy with higher disease control rate, which can be preferable choice for the treatment of MM.

Key words: Multiple myeloma; Bortezomib; Efficacy

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种常见的血液系统恶性疾病,它以骨髓中恶性浆细胞大量克隆增生,取代正常骨髓造血,同时这些异常克隆的浆细胞分泌出大量异常单克隆免疫球蛋白,引

起体内多个组织器官(包括骨骼,造血系统,泌尿系统,免疫系统,循环系统及内分泌代谢系统等)的损害为特征,临床上常表现为骨质破坏、贫血、肾功能损害、高粘滞血症、高血症以及易感染等。多发性骨

作者简介:刘媛(1978—),女,陕西榆林人,副主任医师。

*通讯作者:陈丽梅(1958—),女,陕西人,主任医师。

髓瘤的发病以中老年患者多见,而男性又较女性多发。且发病比较隐匿,临床表现多样。多数患者就诊时已经是疾病晚期,诊断后经行传统化疗患者的中位生存时间约为3年,近年来,随着分子病理机制研究的进展,一系列针对细胞内蛋白质代谢、信号传递通路的分子靶向治疗药物的不断问世^[1],其中蛋白酶体糜蛋白酶样活性的可逆抑制剂硼替佐米商品名万珂,主要通过阻断细胞内多种调控细胞凋亡及信号传导蛋白质的降解,导致肿瘤细胞凋亡,在前期临床试验中获得了良好的疗效,使患者疾病缓解和生存状况有了很大改善。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选取2009-05~2014-11在榆林市第一医院血液科住院治疗的患者,均经骨髓细胞涂片常规检查、X线片影像、血/尿免疫球蛋白、血/尿固定电泳、血/尿轻链定量等检查,明确诊断为MM,临床诊断标准依据张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》^[2]。按照Durie-Salmon分期的标准,选取DS分期为I-II患者36例,随机分组,18例使用硼替佐米联合化疗,18例使用传统的化疗方案,2组患者性别、年龄、临床分期蛋白类型等基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性。化疗2个疗程后比较两组间的疗效,同时对患者的血红蛋白、肌酐,免疫球蛋白等因素行统计学分析。

1.2 治疗方案

硼替佐米组的化疗方案为:于第1,4,8和第11天应用硼替佐米1.0~1.3 mg/m²。同时联合VAD方案(具体为长春新碱0.4 mg,静脉滴注第1~4天;吡柔比星10 mg,静脉滴注第1~4天;地塞米松40 mg,静脉滴注第1~4天)、VD(具体为长春新碱0.4 mg,静脉滴注第1~4天;地塞米松40 mg,静脉滴注第1~4天)、-VCMP(具体为长春新碱1.2 mg/m²,静脉滴注第1天;美法仑5 mg/m²口服,第1~4天;环磷酰胺100 mg/m²,静脉滴注第1~4天)等方案化疗及联合沙利度胺(100~200 mg/m²)口服治疗。传统化疗组的化疗方案有:DT(具体为地塞米松40 mg,静脉注射第1~4天;沙利度胺100~200 mg/m²,口服第1~28天),VAD±T(具体为长春新碱0.4 mg,静脉滴注第1~4天;吡柔比星10 mg,静脉滴注第1~4天;地塞米松40 mg,静脉滴注第1~4天;±沙利度胺口服100~200 mg/m²)、VC-

MP(具体为长春新碱1.2 mg/m²,静脉滴注第1天;美法仑口服5 mg/m²,第1~4天;环磷酰胺1000 mg/m²,静脉滴注第1~4天)。

1.3 观察指标

用药前后行骨髓细胞学、血常规、X线检查、肝肾功能、电解质、免疫球蛋白定量、血清蛋白电泳、LDH、血尿β₂-MG等检查。

1.4 疗效及安全性评价

入组患者均分别经化疗后,通过对骨髓细胞学检查、血钙、免疫固定蛋白电泳、免疫球蛋白定量、尿轻链定量、24 h尿蛋白定量、放射线等辅助检查结果进行疗效评定,评定标准根据国际骨髓瘤工作组(IMWG)疗效标准进行疗效判断,

1.5 安全评估

监测入组患者化疗期间及化疗间歇期血常规,肝肾功以及神经系统毒性,对患者出现的主要不良反应按NCI CTCAE(National cancer institute common terminology criteria for adverse events,CTCAE version 4.0)(美国国立癌症研究所通用毒性标准)进行分级评价。

1.6 统计学方法

所有数据均采用SPSS19.0统计软件进行处理,患者的疗效、比较采用卡方检验,需要校正时采用卡方检验的连续性校正公式或Fisher911确切概率法。疗效评估应用秩和检验计算, $P < 0.05$ 具有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效观察治疗

两个疗程后两组的血红蛋白,球蛋白及肌酐的变化见表1,以硼替佐米为主的化疗,治疗后与治疗前血红蛋白,球蛋白及肌酐均较前下降,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 硼替佐米组与非硼替佐米组前后疗效观察(g/L)

观察指标	分组	治疗前	治疗后	P值
血红蛋白平均值	硼替佐米组	93	108.5	0.041
	传统治疗组	96.5	102.8	0.067
球蛋白平均值	硼替佐米组	43.8	29.5	0.023
	传统治疗组	40.6	31.5	0.056
肌酐平均值	硼替佐米组	165.5	84.2	0.023
	传统治疗组	157.9	98.6	0.085

2.2 疗效评估

两组患者均在两个疗程后评估疗效。结果见表 2,其中反应良好(Scr + CR + VGPR)的患者在硼替佐米组和传统化疗组中分别为 77.82% 和 44.45%,经秩和检验计算 $P < 0.05$,具有统计学意义。

表 2 两组疗效比较[n(%)]

组别	sCR	CR	VGPR	PR	SD
硼替佐米组(n=18)	1(5.66)	7(38.89)	6(33.33)	2(11.11)	2(11.11)
传统化疗组(n=18)	0(0)	3(16.67)	5(27.78)	3(16.67)	7(38.89)

2.3 不良反应

含硼替佐米治疗组主要不良反应为血小板减少(4例,22.2%),外周神经病变(2例,11.11%)、中性粒细胞减少(6例,33.34%)、贫血(1例,5.56%),腹泻(2例,11.11%)、转氨酶升高(1例,5.56%)等,神经病变主要表现为感觉障碍,包括感觉过敏减退及异常,患者常有肢体远端麻木针刺感。含沙利度胺治疗组主要不良反应为不同程度的乏力、头胀、嗜睡、腹胀、便秘。含长春新碱主要不良反应为指端麻木,上述不良反应均可耐受,给予相应的治疗措施对症治疗后可得以缓解,但外周神经病变无特殊治疗方法,白细胞持续降低未引起严重感染,没有影响到治疗效果。

3 讨论

根据本回顾性病例对照分析得出主要结论:硼替佐米为主的联合化疗为 MM 的治疗提供了一种全新的方法,疗效确切,起效迅速,目前的研究表明其治疗反应率及完全缓解率较高,同时具有良好的安全性和耐受性^[3],虽然有一定的毒副作用,但经过对症支持治疗后大部分患者可耐受。本研究的临床观察结果与上述结果一致,但因目前应用病例数不多,且治疗病程不足,需进一步观察其近期疗效、远期疗效及副作用,以便为多发性骨髓瘤的治疗提供更好的方法。在不久的将来,硼替佐米将能替代目前的常规化疗方案,提高患者的生活质量,更好的改善患者预后,为 MM 患者带来更多的希望^[4]。

参考文献:

- [1] Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. *Leukemia* 2006, 20(10): 1467-1473.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 232-235.
- [3] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma[J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(9): 906-917.
- [4] 刘蕾, 白砚霞. 硼替佐米临床研究进展[J]. *临床荟萃*, 2009, 24(8): 735.

[收稿日期 2015-09-07; 责任编辑 梁毅]

(上接第 13 页)

- [2] ousquet J, Khaltayev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and Allergy). *Allergy*, 2008, 63: 8-160.
- [3] 夏迎华, 贾丽君, 王晓丽. 320 例 AllergyScreen 过敏原定量免疫印迹法检测分析[J]. *中国实验诊断学杂志*. 2008, 12(9): 1171-1172.
- [4] 王文强, 鞠北华, 陈唐勇. 100 例变态反应性疾病过敏原检测分析[J]. *江西医学检验*, 2005, 23(5): 435-436.
- [5] 孙会忠, 宋月芹. 我国蒿属植物花粉的致敏性研究概况[J]. *环境与健康杂志*. 2006, 23(3): 283-285.
- [6] 杨波, 褚以德. 西宁地区花粉患者致敏花粉和季节性分析[J]. *青岛医学杂志*, 2001, 31(2): 6-7.
- [7] 孙秀珍, 李玉馥. 西安地区气传花粉动态的初步调查[J]. *环境与健康杂志*. 1994, 11(2): 80-81.

- [8] 苏爱莲, 杜振彩. 鲁南地区大气花粉及其致病性探讨[J]. *临沂医学专科学校学报*, 2004, 24(1): 17-19.
- [9] 北京市区与过敏相关的气传花粉. 李挚, 何海娟, 孙国强等. *基础医学与临床*, 2015, 35(6): 734-738.
- [10] 海英, 白彩明, 裴潇竹, 等. 哈尔滨地区蒿属花粉过敏临床流行病学调查. *现代生物医学进展*. 2012, 30(12): 5871-5873.
- [11] 麻保玉, 何海娟, 牛玉亮, 等. 陕西省神木县连续三年气传花粉监测[J]. *中华临床免疫与变态反应杂志* 2009, 3(4): 249-253.
- [12] 柳林整, 申江江, 武秋林, 等. 榆林市变应性鼻炎流行病学调查分析[J]. *延安大学学报(医学科学版)* 2015, 13(1): 32-34.

[收稿日期 2015-05-25; 责任编辑 赵菊梅]