

· 临床研究 ·

P-CTD化疗方案与CTD化疗方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的疗效对比

潘琛琛 朱波波 胡韶

[摘要]目的 分析P-CTD化疗方案与CTD化疗方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤的疗效。方法 选取63例老年难治性多发性骨髓瘤患者作为研究对象。按化疗方案不同分为两组,采用P-CTD化疗方案者33例(P-CTD组);采用CTD化疗方案者30例(CTD组)。患者的观察并比较两组临床疗效、M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)和血红蛋白(Hb)水平及不良反应发生情况。结果 P-CTD组总有效率为93.94%,明显高于CTD组(56.67%),差异有统计学意义($\chi^2=7.47, P<0.05$);与化疗前比较,两组患者化疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量和 β_2 -MG水平下降,Hb水平升高(t 分别=10.13、9.94、29.66、-14.39;6.39、3.42、18.81、-6.28, P 均 <0.05),且P-CTD组治疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG低于CTD组,Hb水平高于CTD组(t 分别=4.97、9.67、11.56、-7.21, $P<0.05$);两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.64, P>0.05$)。结论 P-CTD化疗方案应用于老年难治性多发性骨髓瘤,临床疗效和对M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG和Hb水平的改善作用均优于CTD化疗方案,且不良反应并不多于CTD化疗方案。

[关键词] 老年; 难治性多发性骨髓瘤; P-CTD化疗方案; CTD化疗方案; 疗效

Comparison between P-CTD chemotherapy regimen and CTD chemotherapy regimen in the treatment of senile refractory multiple myeloma PAN Chencheng, ZHU Bobo, HU Shao. Department of Hematology and Oncology, The First Hospital of Ninghai County, Ningbo 315600, China.

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy of P-CTD chemotherapy regimen and CTD chemotherapy regimen in the treatment of senile refractory multiple myeloma. **Methods** Sixty-three elderly patients with refractory multiple myeloma were selected as subjects and divided into two groups according to different chemotherapeutic regimen. There were 33 patients receiving P-CTD chemotherapy regimen (P-CTD group) and 30 patients receiving CTD chemotherapy regimen (CTD group). The clinical efficacy, M protein content, bone marrow cell content, β_2 microglobulin (β_2 -MG) and hemoglobin (Hb) levels and the occurrence of adverse reactions were observed and compared between the two groups. **Results** The total effective rate was 93.94% in P-CTD group, which was higher than 56.67% in CTD group ($\chi^2=7.47, P<0.05$). Compared with before chemotherapy, M protein content, bone marrow cell content and β_2 -MG level in two groups were decreased after chemotherapy, while Hb level was increased ($t=10.13, 9.94, 29.66, -14.39, 6.39, 3.42, 18.81, -6.28, P<0.05$), and the content of M protein, bone marrow cell and β_2 -MG in P-CTD group were lower than those in CTD group, while the level of Hb was higher than that in CTD group ($t=4.97, 9.67, 11.56, -7.21, P<0.05$). There was no difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.64, P>0.05$). **Conclusion** The clinical efficacy and improvement effect of P-CTD chemotherapy on M protein content, bone marrow cell content, β_2 -MG and Hb levels in patients with refractory multiple myeloma are better than CTD chemotherapy, and the adverse reactions are not more serious than CTD chemotherapy.

[Key words] elderly; refractory multiple myeloma; P-CTD chemotherapy regimen; CTD chemotherapy regimen; curative effect

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.003.011

作者单位:315600 浙江宁波,宁海县第一医院血液肿瘤科

多发性骨髓瘤是一种难治愈的恶性单克隆浆细胞增殖肿瘤,为第二大血液系统恶性肿瘤,临床

症状表现为骨骼破坏、高钙血症、贫血、严重机体感染、淀粉样病变及肾功能损害等,好发于老年群体,近年来其发病率呈上升趋势^[1-3]。沙利度胺是临床治疗多发性骨髓瘤的一线化疗药物,硼替佐米是新型靶向药物,主要用于难治性、复发性多发性骨髓瘤,目前也是挽救方案的一线用药^[4,5]。一方面,难治性多发性骨髓瘤老年患者因身体机能大幅下降及心肺功能等因素采用同种异体造血干细胞移植死亡率高且术后不良反应较大,因此难以耐受造血干细胞移植;另一方面,老年患者免疫功能低下,因而无法耐受大剂量/长程化疗方案^[6,7]。因此,探索一种适合老年患者的化疗方案一直是多发性骨髓瘤治疗领域研究的焦点课题。本次研究采用P-CTD化疗方案与CTD化疗方案治疗老年难治性多发性骨髓瘤患者,探讨两种化疗方案的优劣。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2020年6月宁海县第一医院血液肿瘤科收治的63例老年难治性多发性骨髓瘤患者作为研究对象。其中男性37例、女性26例;年龄61~83岁,平均(67.85±9.37)岁;国际体系(international staging system, ISS)分期:I期9例、II期23例、III期31例;合并症包括:高血压39例、糖尿病41例;免疫分型包括:IgG型27例、IgA型19例、IgD型7例、轻链型6例、未分泌型4例。纳入标准为:①符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)》的标准^[8]并经骨髓检查、X线检测及血液免疫电泳实验检查确诊;②采用M₂(司莫斯丁、马法兰、环磷酰胺、长春新碱和地塞米松)、MP(泼尼松和美法仑)及VAD(阿霉毒、长春新碱和地塞米松)等化疗方案效果不明显或无效。排除标准为:①预生存时间<6个月者;②合并其他恶性肿瘤疾病者;③体能较差,经评估难以耐受实验药物者;④治疗依从性差者。按化疗方案不同分为两组,P-CTD组33例,CTD组33例。本研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署研究知情同意书。两组性别、年龄、ISS分期等见表1。两组一般临床资料比较,差异均无统计意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对于合并高血压、糖尿病的患者,血压和血糖控制良好后再开始治疗。

1.2.1 CTD组采用CTD化疗方案:环磷酰胺注射液200 mg/m²静脉注射,第1~4天;地塞米松注射液20 mg/d静脉滴注,第1~4天,第9~12天;沙利度胺片睡前口服,初始剂量为50 mg/d,根据患者情况

逐渐增加至200 mg/d。4周为1个疗程,连续治疗4个疗程。

表1 两组一般临床资料比较

一般资料		P-CTD组	CTD组
性别(男/女)		20/13	17/13
平均年龄/岁		68.43 ± 9.35	67.71 ± 9.45
ISS分期/例(%)	I期	5(15.15)	4(13.33)
	II期	12(36.36)	11(36.67)
	III期	16(48.49)	15(50.00)
合并症/例(%)	高血压	22(66.67)	17(56.67)
	糖尿病	23(69.70)	18(60.00)
免疫分型/例(%)	IgG型	14(42.43)	13(43.33)
	IgA型	10(30.30)	9(40.00)
	IgD型	4(12.12)	3(10.00)
	轻链型	3(9.09)	3(10.00)
	未分泌型	2(6.06)	2(6.67)

1.2.2 P-CTD组采用P-CTD化疗方案:硼替佐米注射液1.6 mg/m²皮下注射,第1天、第8天和第15天;环磷酰胺注射液200 mg/m²静脉注射,第1~4天;地塞米松20 mg/d静脉滴注,第1~4天,第8~11天,第15~18天;沙利度胺片睡前口服,初始剂量为50 mg/d,根据患者情况逐渐增加至200 mg/d。4周为1个疗程,连续治疗4个疗程。

1.3 观察指标 ①临床疗效:患者治疗后采用国际骨髓瘤工作组制定的疗效评价标准^[9]评价临床疗效,分严格完全缓解(strict complete remission, sCR)、完全缓解(complete remission, CR)、非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(disease progression, PD)。总有效率=(sCR+CR+VGPR+PR)/总例数×100%。②客观指标检测:于治疗前和治疗后采集患者血浆检测M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)和血红蛋白(hemoglobin, Hb)水平。③不良反应发生情况:观察并记录治疗期间不良反应发生情况,包括感染、疲劳、纳差、四肢末梢麻木、带状疱疹、反酸及嗝气、腹泻、便秘、骨髓抑制、血栓及皮疹等。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较见表2

表2 两组临床疗效比较/例(%)

组别	n	sCR	CR	VGPR	PR	SD	PD	总有效率
P-CTD组	33	1(3.03)	8(24.24)	18(54.55)	4(12.12)	2(6.06)	0	31(93.94)*
CTD组	30	0	2(6.67)	9(30.00)	6(20.00)	10(33.33)	3(10.00)	17(56.67)

注:*,与CTD组比较, $P<0.05$ 。

由表2可见,P-CTD组总有效率明显高于CTD组,差异有统计意义($\chi^2=7.47, P<0.05$)。

2.2 两组M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG及Hb水平比较见表3表3 两组化疗前后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG及Hb水平比较

组别		M蛋白含量/%	骨髓细胞含量/%	β_2 -MG/mg/L	Hb/g/L
P-CTD组	化疗前	53.14 ± 15.63	32.63 ± 11.04	8.47 ± 0.93	70.61 ± 12.59
	化疗后	22.13 ± 8.07* [#]	11.63 ± 5.05* [#]	2.46 ± 0.70* [#]	120.65 ± 15.51* [#]
CTD组	化疗前	53.61 ± 16.01	31.97 ± 11.63	8.59 ± 0.84	69.96 ± 12.47
	化疗后	32.49 ± 8.47*	24.02 ± 5.11*	4.63 ± 0.79*	92.61 ± 15.31*

注:*,与同组化疗前比较, $P<0.05$;#:与CTD组化疗后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,与化疗前比较,两组患者化疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量和 β_2 -MG水平明显下降,Hb水平明显升高(t 分别=10.13、9.94、29.66、-14.39;6.39、3.42、18.81、-6.28, P 均 <0.05),且P-CTD组治疗后M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG明显低于CTD组,Hb水平明显高于CTD组,差异均有统计意义(t 分别=4.97、9.67、11.56、-7.21, P 均 <0.05)。

2.3 两组不良反应情况比较见表4

表4 两组患者不良反应情况比较/例(%)

不良反应	P-CTD组(n=33)	CTD组(n=30)
感染	18(54.54)	14(46.67)
疲劳	15(45.45)	10(33.33)
四肢末梢麻木	12(36.36)	4(13.33)
纳差	8(24.24)	3(10.00)
反酸、嗝气	10(30.30)	3(10.00)
带状疱疹	7(21.21)	1(3.33)
便秘	4(12.12)	1(3.33)
腹泻	6(18.18)	2(6.67)
骨髓抑制	5(15.15)	4(13.33)
皮疹	0	3(10.00)
血栓	0	2(6.67)
总发生率	24(80.00)	19(63.33)

由表4可见,两组不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.64, P>0.05$)。

3 讨论

多发性骨髓瘤是一种难治性血液系统恶性肿瘤,多发于老年人群体。随着我国老龄化不断发展其发病率呈逐年上升趋势^[10]。多发性骨髓瘤是因恶性浆细胞在体内异常增殖致血液系统产生大量克隆免疫球蛋白沉积于脏器,致使多克隆浆细胞增殖和免疫球蛋白分泌受到抑制,最后导致反复感染、贫血及高钙血症等,严重威胁患者生命安全。传统一般应用万珂联合化疗,但医疗成本较高昂,一般家庭难以承受。沙利度胺作为免疫调节剂,能够抑制新生血管生成、杀灭基质细胞及骨髓瘤细胞,不良反应较少^[11]。临床上,VAD化疗方案和CTD化疗方案均需采用沙利度胺,医疗成本低、不良反应少、患者耐受性较高^[12]。CTD化疗方案作为一种低毒高效化疗方案,能够提高不适合异体造血干细胞移植或化疗耐受性低的患者的生存率^[13]。根据Hungria等^[14]报道,CTD化疗方案的总有效率达65.3%,略高于本次研究结果56.67%。CTD化疗方案包含沙利度胺、环磷酰胺和地塞米松。其中,沙利度胺可抑制碱性成纤维细胞生长因子及血管内皮生长因子表达、血管内皮生长因子受体活性,促进细胞因子分泌、刺激细胞毒性T淋巴细胞增生和增强NK细胞对骨髓瘤细胞的杀灭能力;环磷酰胺和地塞米松与沙利度胺联用,可将沙利度胺的抗瘤活性提升35%,能够提升临床疗效^[15]。

硼替佐米是一种可逆性蛋白酶抑制剂,多发性

骨髓瘤对其敏感性更高,临床采用硼替佐米治疗难治性多发性骨髓瘤,能够显著增加患者生存期^[16]。尤其对于ISS分期Ⅱ~Ⅲ期的老年难治性多发性骨髓瘤患者而言,通过皮下注射给药,能够提高患者的耐受性。本次研究结果显示,联合硼替佐米的P-CTD化疗方案在不良反应总发生率上与CTD化疗方案没有显著统计学差异。但P-CTD化疗方案4个疗程的临床总有效率却高达93.94%,高于CTD方案的56.67%,同时P-CTD化疗方案对患者M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG及Hb水平的改善作用也显著优于CTD方案,表明P-CTD化疗方案的疗效更优、实施简便、医疗成本较低、患者耐受性和治疗依从性更高,在安全性方面并不弱于CTD化疗方案。这与Burkhart等^[17]的研究结论基本一致。通常情况下,一旦患者出现不良反应,临床一般是改变硼替佐米剂量,而在本次研究中,对周围神经损伤或炎症所致的四肢末梢麻木,给予甲钴胺或神经营养药物;对腹泻、便秘和骨髓抑制等其它不良反应,采取对症预防即可缓解或消除,并不需停药或改变剂量而影响治疗进程。未发现明显增加不良反应的发生率。有研究提示,在P-CTD化疗方案实施过程中,选择皮下给予硼替佐米,周围神经不良反应发生率更低、患者化疗耐受性更强、给药时间更短、更简便^[18]。

综上所述,P-CTD化疗方案应用于老年难治性多发性骨髓瘤的临床疗效和对M蛋白含量、骨髓细胞含量、 β_2 -MG和Hb水平的改善作用均优于CTD化疗方案,且不良反应并不多于CTD化疗方案。但是,本次研究样本量较少,观察时间仅为4个疗程,因此难以考察P-CTD化疗方案与CTD化疗方案的远期疗效及预后。故而,P-CTD化疗方案对老年难治性多发性骨髓瘤疗效维持时间、长期生存等方面的效果需要进一步大样本、多中心及长时段的研究加以验证。

参考文献

- 1 韩效林,李敬东,王婉玲,等.沙利度胺联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及对患者免疫功能的影响[J].癌症进展,2016,15(1):75-78.
- 2 王玮,刘海波.小剂量沙利度胺联合改良VCMP与VAD方案治疗老年多发性骨髓瘤的疗效比较[J].中国实验血液学杂志,2016,24(3):765-768.
- 3 邹昭玲,王小华,陶胜能,等.CTD方案与TD方案对初治多发性骨髓瘤的疗效对比[J].实用癌症杂志,2017,32(4):668-670.
- 4 Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple myeloma, version 3.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Cane Netw, 2017, 15(2):230-269.
- 5 Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma[J]. N Engl J Med, 2017, 376(14):1311-1320.
- 6 王冬冬.探讨两种化疗方案治疗多发性骨髓瘤的临床效果比较[J].临床医药文献杂志,2017,4(96):18895-18896.
- 7 王舒,关红梅.不同化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的效果比较[J].中国实验血液学杂志,2017,25(2):485-489.
- 8 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[S].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.
- 9 Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):587-600.
- 10 董如男,陶燕燕.沙利度胺联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤的疗效及其对疗效相关指标的影响[J].实用临床医药杂志,2016,20(7):164-165.
- 11 胡娜.沙利度胺联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤疗效分析[J].中外医疗,2017,37(34):116-118.
- 12 赖婷,赵倩,李锋,等.不同化疗方案治疗多发性骨髓瘤的成本-效果分析[J].中国实验血液学杂志,2018,26(3):824-828.
- 13 顾炎,袁亚辉,史青林,等.CTD与PCD方案治疗新诊断多发性骨髓瘤患者的疗效、预后及安全性分析[J].中华血液学杂志,2017,38(4):279-284.
- 14 Hungria VT, Crusoe EQ, Maiolino A, et al. Phase 3 trial of three thalidomide-containing regimens in patients with newly diagnosed multiple myeloma not transplant-eligible[J]. Ann Hematol, 2016, 95(2):271-278.
- 15 陈蕾,孟洁,刘国静,等.改良的以硼替佐米为基础的化疗方案治疗老年复发/难治性多发性骨髓瘤的疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(7):1657-1659.
- 16 曹红花,吴娜,贺鸣,等.皮下注射硼替佐米为主化疗方案治疗多发性骨髓瘤[J].昆明医科大学学报,2019,40(5):49-52.
- 17 Burkhart T, Keith MCL, Lenneman CAG, et al. Bortezomib-induced cardiac tamponade in a 49-year-old man [J]. Tex Heart Inst J, 2018, 45(4):260-263.
- 18 Han X, Wang L, Shi H, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1):40.

(收稿日期 2021-10-23)

(本文编辑 葛芳君)