

93例70岁以上多发性骨髓瘤患者的临床特点及转归

陈海敏 周帆 韦苇 彭嵘 石昊天 侯健

【摘要】 目的 探索老年多发性骨髓瘤(MM)患者的临床特征以及转归。方法 回顾性分析2011年8月至2016年8月第二军医大学长征医院收治的93例70岁以上的初发MM患者的临床特征,根据患者初发时的年龄、日常生活能力评分、日常生活能力量表、Charlson合并症指数,按照Palumbo等提出的健康评估系统,将评分为0分的归为健康,评分为1分的归为中等健康,评分 ≥ 2 分的归为健康状况差。分析三组患者的治疗反应率、疾病无进展生存(PFS)时间以及总生存(OS)时间。结果 93例患者中,健康、中等健康、健康状况差组分别为15例、31例和47例,三组完全缓解(CR)率分别为60.0%、22.6%、12.8% (Fisher $\chi^2 = 12.398, P = 0.002$)。三组的中位PFS时间分别为31、24和13个月($\chi^2 = 17.832, P < 0.001$),中位OS时间分别为未达到、58个月和25个月($\chi^2 = 40.678, P < 0.001$)。在47例健康状况差的患者中,应用含有新药(蛋白酶体抑制剂或免疫调节剂)化疗方案的较未应用新药的患者可获得更长PFS时间(17个月对9个月, $\chi^2 = 6.454, P = 0.011$);CR患者PFS和OS时间均明显长于未达CR的患者(PFS:24个月对12个月, $\chi^2 = 4.117, P = 0.042$; OS:37个月对25个月, $\chi^2 = 6.507, P = 0.011$)。结论 健康状况影响老年MM患者的治疗反应率、PFS及OS。对健康状况差的老年MM患者,使用含有新药的化疗方案可延长PFS时间,且获得CR的患者PFS及OS时间更长。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 日常生活能力评分; 日常生活能力量表; Charlson合并症指数

基金项目:上海市科委科研计划(14411973400);上海市静安区医学科研青年项目(2016QN04)

Clinical features and prognosis of 93 elderly patients with multiple myeloma Chen Haimin, Zhou Fan, Wei Wei, Peng Rong, Shi Haotian, Hou Jian*. *Department of Hematology, Changzheng Hospital, The Second Military Medical University, Shanghai 200003, China*
Corresponding author: Hou Jian, Email: houjian@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To explore the clinical features and prognostic factors of elderly MM patients. **Methods** A retrospectively analysis of clinical characteristics in 93 newly diagnosed MM patients with more than 70 years of old between August 2011 and August 2016. Based on age, basic activities of daily living scale, instrumental activities of daily living scale, Charlson comorbidity index at diagnosis, patients were divided into three groups: Fit (score = 0, $n = 15$), Intermediate fitness (score = 1, $n = 31$), Frail (score ≥ 2 , $n = 47$) according to a geriatric assessment system proposed by Antonio Palumbo et al. The treatment response rate, progression free survival time (PFS) and overall survival (OS) of the three groups were analyzed. **Results** Complete remission was 60.0% in Fit, 22.6% in Intermediate fitness and 12.8% in Frail (Fisher $\chi^2 = 12.398, P = 0.002$). The median PFS for the three groups were 31 months, 24 months and 13 months ($\chi^2 = 17.832, P < 0.001$). The median OS was not reached for Fit, 58 months for Intermediate fitness and 25 months for Frail ($\chi^2 = 40.678, P < 0.001$). In 47 Frail cases, patients who received chemotherapy containing new drugs (proteasome inhibitor or immune-modulator) had a longer PFS (17 months vs 9 months, $\chi^2 = 6.454, P = 0.011$) and patients who achieved CR had prolonged PFS and OS than non-CR (PFS: 24 months vs 12 months, $\chi^2 = 4.117, P = 0.042$; OS: 37 months vs 25 months, $\chi^2 = 6.507, P = 0.011$). **Conclusion** The health status of the elderly MM patients was associated with better response and longer PFS and OS. Given on those with poor health status, new drugs may have better PFS and prolonged OS.

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.003

作者单位:200070 上海,第二军医大学长征医院闸北分院血液科(陈海敏、周帆、韦苇、彭嵘、石昊天);第二军医大学长征医院血液科(侯健)

通信作者:侯健,Email:houjian@medmail.com.cn

【Key words】 Multiple myeloma; Basic activities of daily living scale; Instrumental activities of daily living scale; Charlson comorbidity index

Fund program: Shanghai Science and Technology Committee Research Program (14411973400); Shanghai Jingan District Medical Research Youth Program (2016QN04)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞异常增殖的恶性疾病,是血液系统中较为常见的恶性肿瘤,多发于老年人,目前仍无法治愈^[1]。十几年来,新药如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂以及大剂量化疗联合造血干细胞移植的应用使 MM 患者的无进展生存(PFS)时间和总生存(OS)时间大大延长^[2-7]。然而老年 MM 患者,尤其是 70 岁以上的 MM 患者从中获益极少^[8],考虑为耐受性差、化疗不良反应大、更加恶性的骨髓瘤细胞生物学特征以及不具备造血干细胞移植条件^[2,4,9-10]。随着年龄的增长,机体开始衰老,逐渐出现各个脏器如肝脏、肾脏、心脏、肺的功能减退以及躯体或认知功能障碍^[11-12]。因此老年 MM 临床表现复杂,合并症多,常伴有躯体或认知功能障碍,化疗不良反应大,化疗相关死亡率高,治疗中断率高。目前新药临床研究很少纳入老年患者,老年 MM 患者的临床特征以及预后分析的报道甚少^[13]。本研究中,我们探索 70 岁以上初发老年 MM 患者的临床特征以及转归,现报道如下。

病例与方法

1. 病例:回顾性分析我院 2011 年 8 月至 2016 年 8 月初发的、年龄 ≥ 70 岁的 MM 患者共 93 例。诊断采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)2003 年诊断标准。

2. 老年健康状况评估:结合年龄、日常生活能力评分(activities of daily living, ADL)、日常生活力量表(instrumental ADL scale, IADL)、Charlson 合并症指数(Charlson comorbidity index, CCI),根据 Palumbo 等^[14]提出的老年健康评估系统,将患者分为健康组(0 分)、中等健康组(1 分)及健康状况差组(≥ 2 分)。

3. 治疗方案:新药化疗组为以硼替佐米(1.0~1.3 mg/m²,每周 1 次或第 1、4、8、11 天)或沙利度胺(50~100 mg/d)或来那度胺(10~25 mg,第 1~21 天)为基础的二药或三药联合化疗方案。传统化疗组为以马法兰(2~9 mg/m²,第 1~7 天)或环磷酰胺(50~100 mg/d)等烷化剂为基础的二药或三药联合化疗方案。

4. 随访及疗效评估标准:随访截至 2016 年 8 月 1 日,中位随访 28 (1~60) 个月。采用 2006 年 IMWG 标准进行疗效评估。每 2 个疗程评估 1 次疗效,评估治疗过程中达到的最佳疗效。将严格意义的完全缓解(sCR)和完全缓解(CR)统称为 CR,非常好的部分缓解(VGPR)和部分缓解(PR)统称为 PR,将 PR、微小缓解(MR)和疾病稳定(SD)统称为未达 CR。观察患者的 PFS 和 OS 时间,PFS 定义为疾病初始治疗开始至疾病出现进展或发生死亡,OS 定义为疾病确诊至末次随访或者发生死亡。

5. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,3 组间 CR 率的比较采用确切概率法,并进一步采用 Bonferroni 校正法(以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义)进行两两比较;采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验。所有检验均为双侧,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1. 初发老年 MM 患者临床特征:93 例患者中,男 56 例,女 37 例,中位年龄 77 (70~93) 岁。MM 类型:IgA 型 20 例、IgG 型 50 例、IgD 型 6 例、IgM 型 1 例、未分泌型 2 例、轻链型 14 例。20 例伴有肾功能不全(血肌酐 ≥ 20 mg/L),16 例伴有髓外浸润,4 例伴有淀粉样变。82 例患者有遗传学异常:1q21 扩增 35 例、P53 缺失 12 例、13q14 缺失 27 例、14 号染色体易位 8 例[t(11;14) 5 例、t(4;14) 3 例]。国际预后分期(ISS 分期):I 期 15 例、II 期 25 例、III 期 53 例。初发时健康评估:健康组 15 例,中等健康组 31 例,健康状况差组 47 例。

2. 健康状况与疗效及转归的关系:MM 初发时健康评估为健康、中等健康、健康状况差 3 组患者 CR 率分别为 60.0%、22.6% 及 12.8% (Fisher $\chi^2 = 12.398, P = 0.002$)。两两分析显示,健康组 CR 率明显高于健康状况差组($P = 0.001$),中等健康组 CR 率与健康组($P = 0.021$)及健康状况差组($P = 0.353$)比较差异均无统计学意义。

健康、中等健康、健康状况差 3 组患者中位 PFS 时间分别为 31、24 及 13 个月,3 组差异有统计学意

义($\chi^2 = 17.832, P < 0.001$), 健康情况评估好的患者获得的PFS时间长(图1A)。健康组患者中位OS时间为未达到, 中等健康组中位OS时间为58个月, 健康状况差组中位OS时间为25个月, 3组差异有统计学意义($\chi^2 = 40.678, P < 0.001$), 健康情况评估好的患者获得的OS时间长(图1B)。

3. 新药和传统化疗对老年MM患者的影响: 93例老年MM患者中, 使用新药化疗方案和传统化疗方案的患者分别为65例和28例。新药化疗组的中位PFS时间为21个月, 传统化疗组的中位PFS时间为15个月, 差异无统计学意义($\chi^2 = 0.362, P = 0.548$)(图2A)。新药化疗组的中位OS时间为54个月, 传统化疗组为35个月($\chi^2 = 3.605, P = 0.058$)。虽然P值略大于本文的检验水准($\alpha = 0.05$), 但从该生存曲线上来看, 新药化疗组和传统化疗组的生存曲线始终保持差距, 两者未显示出交叉趋势(图2B)。因此我们认为新药化疗可能延长患者OS时间, 在后续的临床研究中, 我们将扩大样本量进一步验证该结论。

4. 含有新药的化疗方案对初发时健康评估情况较差的患者的影响: 47例健康状况差的患者中, 28例使用新药化疗, 19例使用传统化疗。新药化疗组患者中位PFS时间(17个月)明显长于传统化疗组(9个月)($\chi^2 = 6.454, P = 0.011$)(图3A), 新药化疗组和传统化疗组的中位OS时间分别为28个月和17个月($\chi^2 = 6.454, P = 0.056$), 虽然P值略大于本文的检验水准($\alpha = 0.05$), 但从该生存曲线上来看, 尤其10个月以后至60个月的随访时间里, 新药化疗组和传统化疗组的生存曲线始终保持差距, 两者未显示出交叉趋势(图3B)。因此我们认为对于健康状况差的老年患者, 新药治疗可能延长患者OS时间, 在后续

的临床研究中, 我们将扩大样本量进一步验证该结论。

5. 缓解程度对初发时健康状况差的患者的影响: 在初发时健康状况差的患者中, CR组的中位PFS时间长于未达CR组(24个月对12个月), 两者差异有统计学意义($\chi^2 = 4.117, P = 0.042$)(图4A); 同时CR组中位OS时间长于未达CR组(37个月对25个月, $\chi^2 = 6.507, P = 0.011$)(图4B)。

讨 论

衰老的过程伴随着机体各个脏器功能减退, 国外的流行病学调查研究显示, 70岁以上的社区常住人口中20%~30%存在生活自理、体能运动等方面的障碍^[15-17]。衰老过程使得MM具有高度临床异质性, 健康程度不一, 合并症较多, 常累及心、肺、肾等重要脏器。机体衰老过程伴随的各脏器功能下降导致老年MM患者对化疗的耐受性较差, 化疗中断率高, 进而影响患者的缓解率和生存时间。新药的使用改善MM患者的预后, 但新药的主要研究对象仍为相对年轻的患者, 针对老年患者的临床研究较少。且老年患者目前所采用的化疗方案多来自于那些针对年轻患者研究出来的化疗方案, 这样势必会导致对健康情况差的老年患者过度化疗, 对健康情况良好的患者化疗不足。自体造血干细胞移植可提高MM患者的生存时间, 但一般认为65岁以上的MM患者无法耐受自体造血干细胞移植^[18], 虽然身体情况良好的患者可以放宽年龄限制, 但极少70岁以上患者会选择自体造血干细胞移植。随着人口老龄化的加剧, 老年MM患者日益增多, 因此如何制定老年患者的个体化疗方案成为临床上亟需解决的问题。

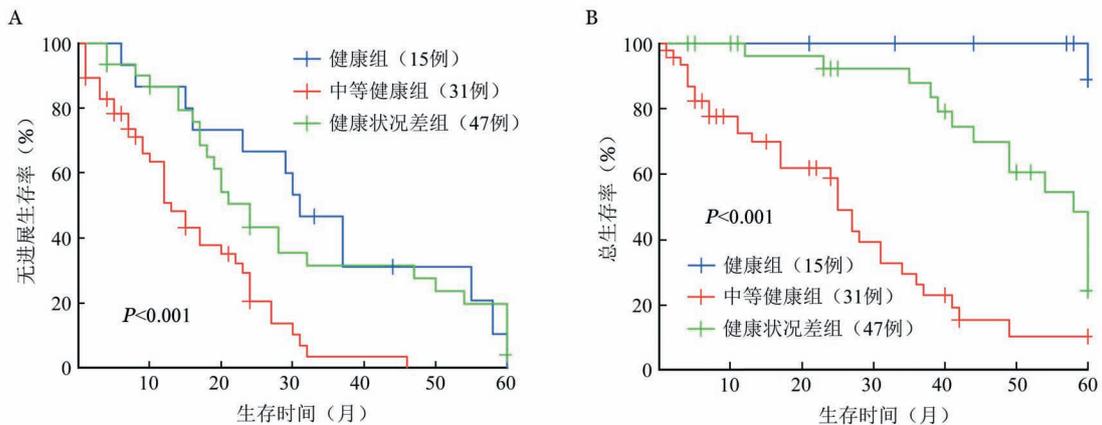


图1 健康组、中等健康组和健康状况差组老年多发性骨髓瘤患者的无进展生存(A)和总生存(B)比较

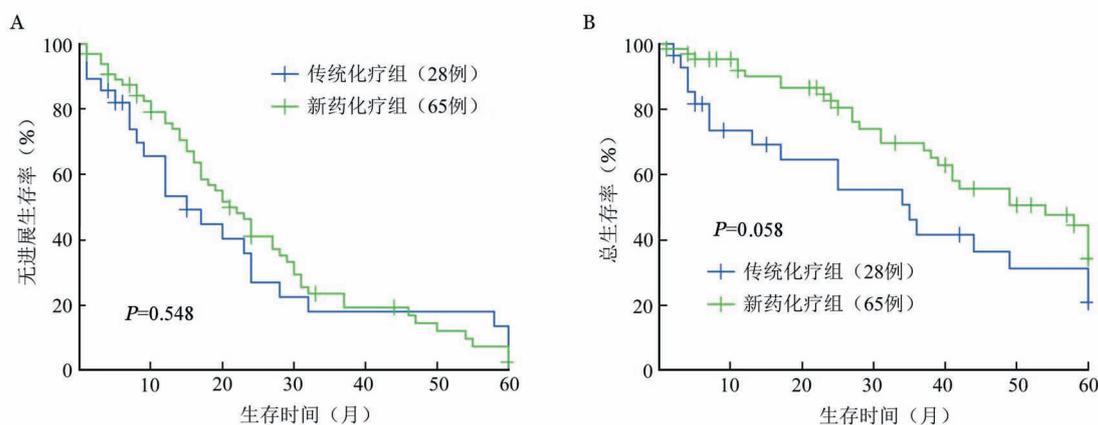


图2 新药化疗组和传统化疗组老年多发性骨髓瘤患者的无进展生存(A)和总生存(B)比较

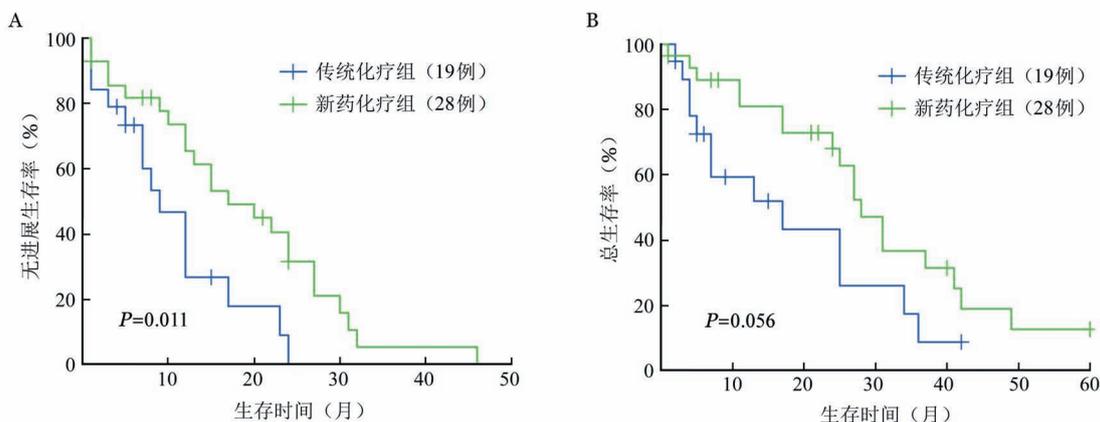


图3 健康状况差的老年多发性骨髓瘤患者中新药化疗组和传统化疗组的无进展生存(A)和总生存(B)比较

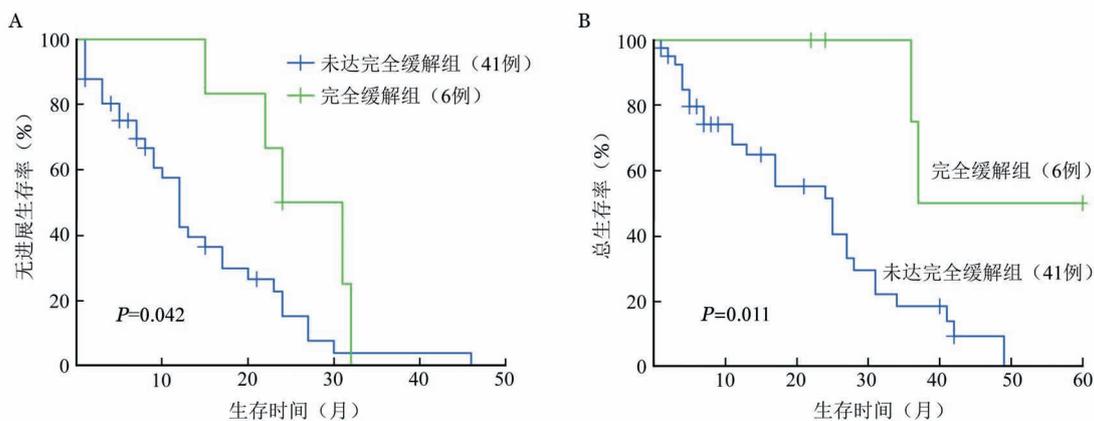


图4 健康状况差的老年多发性骨髓瘤患者中是否获得完全缓解的无进展生存(A)和总生存(B)比较

2016年Palumbo等^[14]发表在《Blood》上的研究证实,对于老年MM患者,结合年龄、合并症情况、日常生活情况的老年健康评估对患者的治疗及预后相当重要,疾病初发时的健康评估状况越好,对化疗的耐受性越好,预后亦越好。本文我们根据Palumbo等提出的老年健康情况评估系统对我院70

岁以上初发老年MM患者进行回顾性分析,进一步证实了患者初发时的健康情况评估非常重要。老年患者中,初发时50.5%(47/93)的患者健康状况差,健康状况差的患者诱导化疗后CR率低,PFS及OS时间短。对健康状况差的老年患者使用含有新药的化疗方案可提高CR率、延长PFS及OS时间。

我们认为,老年MM治疗前需要进行健康状况评估,根据评估结果实施个体化诊疗。对健康状况差的患者,仍需要积极使用新药化疗,使得患者达到最佳的缓解疗效,从而延长患者的PFS及OS时间。健康状况差的患者对化疗的耐受性较差,初始的诱导治疗提倡采用含有新药的二药联合方案化疗。

由于我们的研究为回顾性研究,且样本量相对较少,未来仍需要更多的前瞻性大样本研究针对性探讨老年MM患者的临床特征以及个体化治疗策略。

参考文献

- [1] Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER website, 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/. Accessed May 10, 2015.
- [2] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359 (9):906-917. DOI: 10.1056/NEJMoa0801479.
- [3] Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials [J]. *Blood*, 2011, 118 (5):1239-1247. DOI: 10.1182/blood-2011-03-341669.
- [4] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (19):1759-1769. DOI: 10.1056/NEJMoa1112704.
- [5] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (10):906-917. DOI: 10.1056/NEJMoa1402551.
- [6] Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. *Blood*, 2008, 111 (5):2516-2520.
- [7] Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma [J]. *Blood*, 2015, 125 (20):3076-3084. DOI: 10.1182/blood-2014-09-568915.
- [8] Schaapveld M, Visser O, Siesling S, et al. Improved survival among younger but not among older patients with Multiple Myeloma in the Netherlands, a population-based study since 1989 [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46 (1):160-169. DOI: 10.1016/j.ejca.2009.07.006.
- [9] Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (1):87-94. DOI: 10.3324/haematol.2012.067058.
- [10] Bringhen S, Mateos MV, Zweegman S, et al. Age and organ damage correlate with poor survival in myeloma patients: meta-analysis of 1435 individual patient data from 4 randomized trials [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (6):980-987. DOI: 10.3324/haematol.2012.075051.
- [11] Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1997, 61 (3):331-339.
- [12] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364 (11):1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [13] Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341 (27):2061-2067.
- [14] Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report [J]. *Blood*, 2015, 125 (13):2068-2074. DOI: 10.1182/blood-2014-12-615187.
- [15] Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45 (1):92-100.
- [16] Fried LP, Kronmal RA, Newman AB, et al. Risk factors for 5-year mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study [J]. *JAMA*, 1998, 279 (8):585-592.
- [17] Anderson G, Knickman JR. Changing the chronic care system to meet people's needs [J]. *Health Aff (Millwood)*, 2001, 20 (6):146-160.
- [18] Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) [J]. *Blood*, 2011, 118 (17):4519-4529. DOI: 10.1182/blood-2011-06-358812.

(收稿日期:2016-12-15)

(本文编辑:刘爽)