

- 志, 2016, 37(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2016.04.001.
- [4] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 原发性骨髓纤维化诊断与治疗中国专家共识(2015年版)[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 721-725. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2015.09.001.
- [5] Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management [J]. Am J Hematol, 2012, 87(3):285-293. DOI: 10.1002/ajh.23135.
- [6] 白洁, 石慧, 艾丽梅, 等. 单中心真性红细胞增多症 816 例生存现状及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(18): 1364-1368. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.18.002.
- [7] 付荣凤, 宣旻, 张丽艳, 等. 604 例低危原发性血小板增多症患者的临床特征及血栓危险因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(9): 785-790. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727. 2014.09.001.
- [8] Papadakis E, Hoffman R, Brenner B. Thrombohemorrhagic complications of myeloproliferative disorders [J]. Blood Rev, 2010, 24(6):227-232. DOI: 10.1016/j.blre.2010.08.002.
- [9] Crisà E, Venturino E, Passera R, et al. A retrospective study on 226 polycythemia vera patients: impact of median hematocrit value on clinical outcomes and survival improvement with anti-thrombotic prophylaxis and non-alkylating drugs [J]. Ann Hematol, 2010, 89(7):691-699. DOI: 10.1007/s00277-009-0899-z.
- [10] Trelinski J, Tybura M, Chojnowski K. The assessment of platelet function in patients with essential thrombocythemia [J]. Pol Merkur Lekarski, 2008, 25(145):19-22.
- [11] Michiels JJ, Berneman Z, Schroyens W, et al. The paradox of platelet activation and impaired function: platelet- von Willebrand factor interactions, and the etiology of thrombotic and hemorrhagic manifestations in essential thrombocythemia and polycythemia vera [J]. Semin Thromb Hemost, 2006, 32(6): 589-604. DOI: 10.1005/s-2006-949664.
- [12] Torregrosa JM, Ferrer-Marín F, Lozano ML, et al. Impaired leucocyte activation is underlining the lower thrombotic risk of essential thrombocythaemia patients with CALR mutations as compared with those with the JAK2 mutation [J]. Br J Haematol, 2016, 172(5):813-815. DOI: 10.1111/bjh.13539.
- [13] Stankowska K, Gadomska G, Boinska J, et al. Extrinsic blood coagulation pathway and risk factors for thrombotic events in patients with essential thrombocythemia [J]. Pol Arch Med Wewn, 2016, 126(5):340-346. DOI: 10.20452/pamw.3429.
- [14] De Grandis M, Cambot M, Wautier MP, et al. JAK2V617F activates Lu/BCAM-mediated red cell adhesion in polycythemia vera through an EpoR- independent Rap1/Akt pathway [J]. Blood, 2013, 121(4): 658-665. DOI: 10.1182/blood-2012-07-440487.

(收稿日期:2016-09-11)

(本文编辑:徐茂强)

基于硼替佐米治疗的多发性骨髓瘤合并肠梗阻 26 例临床分析

张青兰 刘玉章 林全德 刘丽娜 梅振阳 聂美玲 宋永平 房佰俊

Bortezomib-based treatment of 26 cases multiple myeloma complicating with intestinal obstruction Zhang Qinglan, Liu Yuzhang, Lin Quande, Liu Lina, Mei Zhenyang, Nie Meiling, Song Yongping, Fang Baijun

Corresponding author: Fang Baijun, Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou

University, Henan Provincial Tumor Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: fdation@126.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)常见于老年人群,治疗缓解率低、缓解期短、复发率高、易发生耐药^[1]。随着靶向治疗药物硼替佐米的出现,明显改善了初治、复发或难治性MM患者的预后^[2-4]。2009年美国NCCN指南^[5]推荐硼替佐米联合地塞米松(VD)方案为复发/难治性MM的I类治疗方案。随着硼替佐米的广泛应用,其不良反应也越来越多地被发现,其中胃肠功能紊乱比较常见,但合并肠梗阻者少见。中我们对接受硼替佐米治疗后合并肠梗阻的26例患者资料进行回顾性分析,并与同期接受硼替佐米治疗未出现肠梗阻的26例患者进行比较。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.015

基金项目:国家自然科学基金(81370661)

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院

通信作者:房佰俊,Email:fdation@126.com

病例与方法

1. 病例:以2013年1月1日至2017年3月1日我院收治的应用含硼替佐米方案治疗后合并肠梗阻(治疗性肠梗阻)的26例MM患者为研究对象,以同期应用含硼替佐米方案治疗未出现肠梗阻的26例MM患者为对照,进行疗效评估及疾病无进展生存(PFS)分析。MM诊断及疗效判断采用2013年中国MM诊治指南标准^[6]。

2. 治疗方案:VD方案(15例):硼替佐米1.3 mg/m²,第1、4、8、11天;地塞米松针20~40 mg,第1、4、8、11天。PAD方案(8例):VD方案加表柔比星9~10 mg·m⁻²·d⁻¹,共4天;或VD方案加脂质体多柔比星20 mg×2 d;BCD方案(3例):BD方案加环磷酰胺400 mg/d,第1、5、8天。

3. 治疗性肠梗阻与急性肠梗阻的诊断与治疗:治疗性肠梗阻患者多表现为腹胀、停止排便和排气,腹痛不明显,多为麻痹性肠梗阻或者不全肠梗阻;腹部平片或腹部CT示有气液平,提示有肠梗阻或者不全肠梗阻;一般采用保守治疗(包括禁食禁饮、胃肠减压、抑酸、生长抑素、保留灌肠、营养支持及积极维持水电解质平衡,使用胃肠动力药,中药通便等)而不需要手术治疗。急性肠梗阻则多表现为剧烈腹痛、恶心、呕吐,多为机械性或绞窄性肠梗阻,需要紧急手术治疗。

4. 统计学处理:采用SPSS17.0软件进行分析,分类资料组间比较采用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier法描绘PFS曲线,Log-rank检验比较组间差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:26例治疗性肠梗阻患者中,男19例,女7例,中位年龄68(58~83)岁,其中IgG- κ 型10例,IgG- λ 型8例,IgA- κ 型5例,不分泌型1例,轻链 λ 型2例。Durine-Salmon(DS)分期Ⅲ期20例,Ⅱ期6例;国际分期系统(ISS)分期Ⅲ期18例,Ⅱ期8例。

2. 肠梗阻发生时间:MM患者肠梗阻发生在使用硼替佐米的中位疗程数为1(1~4)个,中位时间为使用硼替佐米后12(6~16)d,肠梗阻持续的中位时间为8(4~12)d。

3. PFS分析:与对照组比较,治疗性肠梗阻患者的中位PFS时间为15.0(95%CI 12.8~17.2)个月,对照组患者的中位PFS时间为33.0(95%CI 30.4~35.5)个月,差异有统计学意义($\chi^2=39.214, P<0.01$)(图1)。所有患者中,年龄 ≥ 60 岁组(29例)患者的PFS时间明显较年龄 <60 岁组(23例)缩短(20个月对32个月, $\chi^2=10.894, P=0.001$)(图2)。

4. 疗效评价:经治疗后,治疗性肠梗阻组患者完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解、稳定分别为3例(11.5%)、15例(57.7%)、7例(26.9%)、1例(3.8%),对照组分别为14例(53.8%)、9例(34.6%)、3例(11.5%)、0例,两组患者的完全缓解率比较,差异有统计学意义($\chi^2=11.171, P=0.006$)。

5. 治疗方案调整及转归:肠梗阻缓解后的患者,调整治疗方案后可继续应用硼替佐米治疗,25例患者由静脉注射改为皮下注射,6例减少硼替佐米的应用剂量(1.0 mg/m²),

20例换成硼替佐米单周方案,调整治疗方法有交叉重叠。26例合并肠梗阻的MM患者中23例肠梗阻经保守治疗治愈;2例保守治疗无效,转外科手术后治愈;1例保守治疗无效,放弃治疗后死亡。

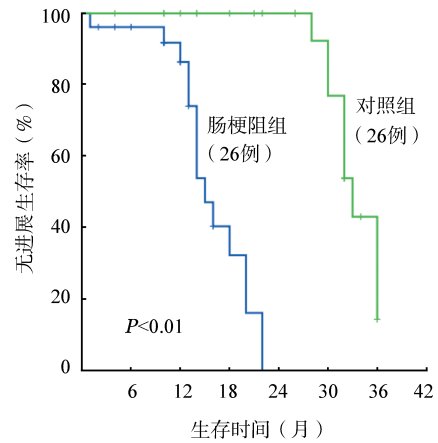


图1 应用含硼替佐米方案治疗后合并肠梗阻对多发性骨髓瘤患者无进展生存的影响

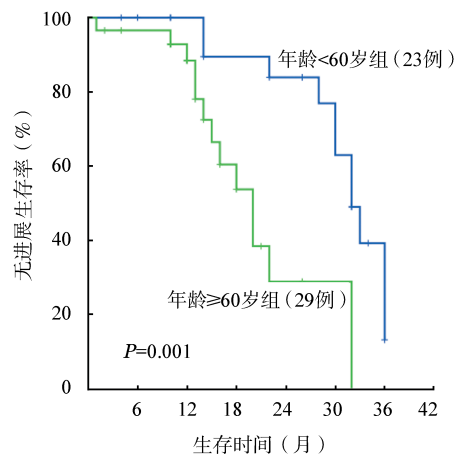


图2 年龄对应用含硼替佐米方案治疗后多发性骨髓瘤患者无进展生存的影响

讨论及文献复习

MM为最常见的恶性浆细胞病,占血液系统肿瘤的10%。随着硼替佐米在MM治疗中的广泛应用,其不良反应也被大家所熟知,主要有胃肠道反应、血小板减少、周围神经病变、肌肉酸痛、低血压等,其神经毒性可引起麻痹性肠梗阻,若不及时处理,可危及患者生命。目前国内外不断有使用硼替佐米治疗后出现麻痹性肠梗阻的报道^[7-10]。

目前对于硼替佐米神经毒性的作用机制不太明了,其导致MM患者麻痹性肠梗阻的可能原因为:①硼替佐米抑制患者神经末梢蛋白酶以及破坏神经细胞轴突内正常蛋白的转运,引起肠道植物神经细胞功能障碍,影响局部神经传导或肠道平滑肌收缩;②患者应用5羟色胺类止吐药,进一步抑制了胃肠道的蠕动;③不合理饮食:化疗期间给予高蛋白、高

脂饮食,富含膳食纤维食物摄入不足,饮水量不足;④患者精神紧张,焦虑不安,导致胃肠功能低下,肠管蠕动减弱,粪便干结;⑤在治疗期间,未及时给予胃肠动力药及通便的药物,如莫沙必利、乳果糖及中药等口服预防,未及时应用开塞露及灌肠等,以致排便时间延长形成便秘;⑥患者大多临床分期较晚,多伴有多发性骨质破坏,致长期卧床,引起肠蠕动减弱,逐渐出现便秘、肠梗阻;⑦部分患者合并肠道淀粉样变性,肠蠕动进一步减弱,导致肠梗阻的发生。

本文中我们报道的26例MM合并肠梗阻的患者,中位年龄68岁,多数骨质破坏较重,行动不便,出现肠梗阻的时间大部分是在第1个疗程硼替佐米方案的第12天,与文献[11]报道的结果相似,给予积极对症及支持治疗后,23例患者均在1周后缓解,未缓解的2例转普外科进行手术治疗后好转,1例病情加重后放弃治疗出院。患者缓解后尽量减少或者不用5羟色胺类止吐药物,均给予延长硼替佐米的给药间隔时间、更改给药途径(静脉注射改为皮下注射)等处理,可以继续完成硼替佐米的治疗。然而,因硼替佐米减量或者延长治疗周期,影响了MM患者的缓解深度,导致MM患者的早期复发,PFS时间缩短。

MM患者在应用含硼替佐米方案的治疗过程中一旦出现肠梗阻,重者可危及患者生命,预防显得尤为重要。故患者在应用硼替佐米前应先调理好胃肠道,给予清淡易消化和富含纤维的饮食,多喝水,莫沙必利、乳果糖等通便药物应提前应用,减少5羟色胺类止吐药物的应用,放松心情,适度活动,硼替佐米由静脉注射改为皮下注射,减少应用剂量,换成单周方案等,都能起到很好的预防作用^[12-14]。

参考文献

- [1] 刘俊茹,李娟,郑冬. BDDT方案对硼替佐米治疗原发耐药或疗效不佳的多发性骨髓瘤患者的临床疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(9): 793-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.09.017.
- [2] 卢静,侯健,张春阳,等. 硼替佐米再治疗多发性骨髓瘤76例疗效及安全性分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(4): 309-312. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.04.013.
- [3] Lonial S, Mitsiades CS, Richardson PG. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(6): 1264-1277. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1805.
- [4] Sivgin S, Baldane S, Kaynar L, et al. Successful Treatment of Gastric Relapse in Multiple Myeloma with Bortezomib after

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation (autoHSCT) [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2013, 5(1): e2013006. DOI: 10.4084/MJHID.2013.006.

- [5] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(9): 908-942.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2013.09.026.
- [7] 韩扬,周郁鸿,胡致平,等. 硼替佐米治疗多发性骨髓瘤并发肠梗阻1例[J]. 浙江实用医学, 2008, 13(2): 152, 155. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3299.2008.02.042.
- [8] Fukushima T, Nakamura T, Iwao H, et al. Efficacy and safety of bortezomib plus dexamethasone therapy for refractory or relapsed multiple myeloma: once-weekly administration of bortezomib may reduce the incidence of gastrointestinal adverse events[J]. Anticancer Res, 2011, 31(6): 2297-2302.
- [9] Perfetti V, Palladini G, Brunetti L, et al. Bortezomib-induced paralytic ileus is a potential gastrointestinal side effect of this first-in-class anticancer proteasome inhibitor [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(7): 599-601. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32811ebffe.
- [10] 童春,郭智,楼金星,等. DVD方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤效果的初步观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(9): 620-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-9801.2016.09.011.
- [11] Koda Y, Mori T, Shimizu T, et al. [Early onset of paralytic ileus caused by simultaneous administration of bortezomib and azole antifungals in multiple myeloma patients] [J]. Rinsho Ketsueki, 2012, 53(8): 760-764.
- [12] Fukushima T, Iwao H, Sakai T, et al. [Once-weekly bortezomib plus dexamethasone therapy induced complete response, reducing severe gastrointestinal adverse events for a patient with relapsed multiple myeloma—a case report] [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2012, 39(5): 805-807.
- [13] 顾姗姗,孙琪,杨威. 皮下注射硼替佐米治疗多发性骨髓瘤研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2016, 24(3): 505-508. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2016.03.050.
- [14] 徐玉秀,张勇刚,许春玲,等. 硼替佐米皮下注射联合化疗治疗多发性骨髓瘤疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(4): 79-80. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2016.04.040.

(收稿日期:2017-03-15)

(本文编辑:刘志红)