

80岁以上高龄老年多发性骨髓瘤11例临床分析*

林洁 朱宏丽

摘要 目的:探讨80岁以上高龄老年多发性骨髓瘤的临床特点。**方法:**对本院2000年12月至2013年12月收治的11例80岁以上多发性骨髓瘤患者的临床资料进行回顾性分析。**结果:**11例老年多发性骨髓瘤平均年龄为(83.5±3.4)岁,所有患者至少合并2个以上其他基础性疾病。DS分期Ⅲ期为8例、ISS分期Ⅲ期7例。共10例患者接受了个体化的治疗方案,无效进展3例,CR 1例,PR 3例,MR 4例。中位生存28(2~97)个月,1、2、3年生存率分别为72.7%、54.5%、36.3%。因疾病进展导致死亡的6例,疾病稳定期因肺炎死亡3例、AMI死亡2例。**结论:**高龄老年多发性骨髓瘤分期较晚,临床表现不典型。治疗应根据患者情况进行个体化的治疗,感染和心血管并发症较常见且是主要死亡原因。经过个体化治疗及有效的支持治疗,生存期得到明显延长,尤其是I~II期患者经个体化治疗后生存期可接近5年。

关键词 老年 多发性骨髓瘤 个体化治疗

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140927

Clinical analysis of multiple myeloma in patients over 80 years old: A report of 11 cases

Jie LIN, Hongli ZHU

Correspondence to: Hongli ZHU; E-mail: yyang2bb@yahoo.com.cn

Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China.

This work was supported by the Health special project of PLA (No. 13BJZ47).

Abstract Objective: This study aimed to explore clinical features of multiple myeloma in patients over 80 years old. **Methods:** We retrospectively analyzed 11 cases of multiple myeloma over 80 years old, which were diagnosed from 2000 to 2013 in our hospital. **Results:** The mean age was 83.5 years. All patients had more than two complicated diseases, and the performance status was poor in the majority of the patients. Ten cases received individualized treatments. The results showed that three patients had progressed, one patient achieved complete remission, three patients achieved partial remission, and four patients achieved minor remission. Median survival time was 28 months. The causes of death included six progressed myelomas, three pneumonias, and two acute myocardial infarctions. **Conclusion:** Patients aged 80 years old with myeloma are often at a late stage. Treatment should be individualized based on patient status. Survival time was evidently prolonged in very elderly patients with MM after individualized treatments, particularly in patients in stages I and II.

Keywords: elderly, multiple myeloma, individualized treatment

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,其特征为骨髓中克隆性浆细胞异常增生,分泌单克隆免疫球蛋白或其片段,并导致相关器官或组织损伤。常见临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全和感染等^[1]。MM是一种老年性疾病,发病中位年龄为70岁,其发病率随着年龄增加而增加。但由于大部分临床试验不纳入80岁以上高龄老年患者,因此对这部分MM患者的国内外文献较少。为此本研究回顾性分析了本院2000年12月至2013年12月收治的80岁以上的MM患者的临床资料,以提高对该群患者临床特点的认识。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集本科2000年12月至2013年12月住院治疗的80岁以上MM患者11例作为研究对象。MM的诊断标准参照MM国际工作组制定的诊断标准^[2]。疾病分期参照多发性骨髓瘤Durie-Salmon分期标准和ISS分期标准。

1.2 方法

MM相关的症状、实验室检查结果、治疗过程、治疗反应、生存、死亡原因。其中疗效评价标准按照中国多发性骨髓瘤诊治指南(2013年修订)中的疗效评

作者单位:中国人民解放军总医院南楼血液科(北京市100853)

*本文课题受军队保健专项科研项目(编号:13BJZ47)资助

通信作者:朱宏丽 yyang2bb@yahoo.com.cn

判标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、无变化(NC)、进展(PD)。

1.3 统计学方法

统计学分析采用SPSS 15.0统计学软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组比较采用独立样本 t 检验,生存分析采用Kaplan-Meier生存曲线法。

2 结果

2.1 患者基本特征

11例患者全部为男性,诊断时平均年龄为(83.5±3.4)岁,中位年龄82(80~90)岁。所有患者均至少合并2个以上其他基础疾病,其中以高血压、冠心病最常见,有4例患者同时合并有其他肿瘤,分别为肾癌、结肠癌、肺癌和眼球肿物。PS评分3分以上占6例(6/11,表1)。

2.2 多发性骨髓瘤相关临床特征

11例患者中DS分期分Ⅲ期8例,ISS分期Ⅲ期7例,说明大部分患者诊断时分期较晚。免疫球蛋白类型以IgG最为常见占63.6%。起病时症状以骨痛最为常见占72.7%,乏力、发热、尿液异常也为常见症状,10例患者因上述症状就诊于骨科、呼吸科、肾科等非血液专科。病程中所有患者均出现不同程度的感染并发症,最常见部位为呼吸系统。6例患者出现心肌缺血临床表现包括心绞痛、心肌梗死或心电图发现ST段压低(表2)。

表1 11例多发性骨髓瘤患者基本特征

Table 1 Basic characteristics of 11 patients with multiple myeloma

Factors	n (%)
Gender	
Male	10(100)
Female	0
Concomitant diseases	
Hypertension	10(90.9)
Coronary heart disease	10(90.9)
Arrhythmia	4(36.4)
Chronic bronchitis	7(63.6)
Diabetes mellitus	4(36.4)
Cerebral infarction	3(27.3)
Chronic gastritis	5(45.5)
Other malignancies	4(36.4)
PS score	
1	3(27.3)
2	2(18.2)
3	3(27.3)
4	3(27.3)

2.3 治疗方案

支持治疗包括:血红蛋白低于90 g/L时进行红细胞输注(如果有心脏疾病时低于100 g/L)。血小板 $<20\times 10^9/L$ 时给予输注机采血小板。中性粒细胞 $<0.5\times 10^9/L$ 时给予粒细胞集落刺激因子至中性粒细胞绝对值恢复至 $0.5\times 10^9/L$ 以上。如果存在感染立即予以广谱抗生素治疗,抗生素治疗3~5天无效加用抗真菌治疗。所有患者均给予胸腺肽皮下注射。如果存在肝肾功能、心功能等的异常采取针对性治疗。所用患者均给予支持治疗措施(表3)。

表2 11例多发性骨髓瘤患者临床特征

Table 2 Clinical characteristics of 11 patients with multiple myeloma

Factors	n (%)
DS	
Stage I	1(9.1)
Stage II	2(18.2)
Stage III	8(72.7)
ISS	
Stage I	0
Stage II	4(36.4)
Stage III	7(63.6)
Imunoglobulin type	
IgG	7(63.6)
IgA	3(27.3)
Light chain	1(9.1)
Onset clinical manifestation	
Bone pain	8(72.7)
Fatigue	6(54.5)
Fever	4(36.4)
Abnormal in urine	2(18.2)
Myocardia ischemia	6(54.5)
Infection	11(100)
Laboratory examination	
Calcium >2.54 mmol/L	2(18.2)
Multiple bone lesions	8(72.7)
White blood cell $<4.0\times 10^9/L$	6(54.5)
Hemoglobin <110 g/L	8(72.7)
Platelet $<100\times 10^9/L$	7(63.6)
Blood sedimentation >20 mm/h	11(100)
Creatinine >2.0 mg/dL	5(45.5)
Uric acid >444 μ mol/L	7(63.6)
Lactic acid dehydrogenase >250 U/L	4(36.4)
$\beta 2$ -microglobulin >0.35 mg/dL	7(63.6)
Albumin <35 g/L	10(90.9)

表3 11例多发性骨髓瘤治疗方案、疗效及生存期
Table 3 Treatment regimen, efficacy, and survival period of 11 patients with multiple myeloma

No.	Treatment protocol	Effect	Survival (months)
1	MP×8+IFN-α	MR	43
2	MP×4+IFN-α	PR	38
3	MP×7+IFN-α	PR	34
4	MP×2	PR	6
5	COP×2, MP×4, MPV×2, DVD×1	MR	58
6	MCOP×17	CR	97
7	Dexamethasone 10 mg d1-4	PD	2
8	Prednisone 60 mg d1-7	MR	28
9	No treatment	PD	2
10	MCP, DCP, DVD×2	MR	18
11	CIK+DVD×5	PD	22

例1~4的治疗方案以MP方案为主,其剂量根据患者一般情况进行调整,例1、4为马法兰6 mg d1~7、强的松60 mg d1~7,例2、3为马法兰6 mg d1~4、强的松60 mg d1~4。例5在MP化疗效果欠佳的情况下,MPV化疗2个疗程,DVD化疗1个疗程,DVD剂量为盐酸多柔比星脂质体20 mg d1~2,VCR 1mg d1~2,地塞米松10 mg d1~4。例6接受MCOP方案化疗17次,剂量为马法兰6 mg d1~7,CTX 400 mg d1,强的松40 mg d1~14,长春新碱2 mg d21。

例7~9一般状况较差,治疗以姑息治疗为主,其中例7、8采用激素治疗,例9除支持治疗外未进行其他治疗。

例10先后接受MCP(M 8 mg d1~5,CTX 200 mg d5~9、强的松40 mg d1~9)、DCP(盐酸多柔比星脂质体30 mg d1、CTX 100 mg d1~7、强的松30 mg d1~7)、DVD(盐酸多柔比星脂质体20 mg d1、VDS 1 mg d1~2、地塞米松10 mg d1~4)方案。

例11例采用CIK联合DVD方案治疗,DVD剂量为盐酸多柔比星脂质体20 mg d1、VDS 1 mg d1~2、地塞米松10 mg d1~4。

2.4 治疗疗效

10例接受治疗的患者中,3例无效进展,1例CR,3例PR,4例MR。中位生存28(2~97)个月,平均生存期(31.6±28.0)个月。1、2、3年生存率分别为72.7%、54.5%、36.3%。进一步分析发现,DS分期Ⅲ期的患者的平均生存期为(21.3±19.1)个月,比Ⅰ~Ⅱ期明显缩短[(21.3±19.1)个月 vs. (59.3±32.7)个月, P=0.036];肌酐>2 mg/dL者比肌酐<2 mg/dL者生存期缩短[(12.0±12.2)个月 vs. (48.0±27.3)个月, P=0.024]。ISS分期Ⅲ期患者的平均生存期比Ⅱ期患者明显缩短[(18.9±12.3)个月 vs. (57.5±28.4)月, P=0.011]。β₂-微球蛋白>0.35 mg/dL者生存期为(16±12.9)个月,β

2-微球蛋白<0.35 mg/dL的生存期为(59±26.7)个月(P=0.005)。其余不同免疫球蛋白类型、PS评分、以及白细胞、血红蛋白、血小板、血钙、尿酸、乳酸脱氢酶的高低对生存期无影响。

对死亡原因进行进一步分析,因疾病进展导致死亡的有6例,疾病稳定期因肺炎死亡3例、AMI死亡2例。

3 讨论

MM是一老年性疾病,发病中位年龄为70岁,其中75岁以上患者占37%。最新的NCI SEER数据表明,MM全年龄段发病率为5.9/10万,其发病率随着年龄增加而增加。65岁以下为2.2/10万,65岁以上为31.6/10万,80岁以上为39.7/10万。5年生存率65岁以下患者为56%,65岁以上为33.4%,75岁以上的患者降至为25.4%^[4]。80岁以上患者平均生存时间为1.9年,比年轻患者明显缩短^[5]。

MM的生物学特点在各个不同年龄段之间有所不同^[5-6]。文献报道,80岁以上老年人MM特点与年轻MM不同之处有:1)ISS分期较晚,Ⅱ期、Ⅲ期的患者占80岁以上MM患者的88%,β₂-微球蛋白>3.5 g/mL、白蛋白<3.5 g/dL的比例比年轻患者高;2)80岁以上患者肌酐>2 mg/dL比年轻患者常见,占51%;3)80岁以上血红蛋白<10 g/dL的患者比年轻患者多,约占21%。骨髓浆细胞比例、LDH、CRP、血钙等指标在各年龄段之间无差异^[5]。

高龄老年MM患者往往一般状况差、合并有多种基础疾病、对化疗耐受差。其治疗亦受到以上多种因素的影响,治疗效果欠佳,生存期短。本组11例AML患者中,PS评分3~4分6例,并且所有患者均合并有多种基础疾病,以合并心血管疾病最为突出。病程中54.5%(6/11)的患者出现心肌缺血的临床表现,2例患者死于急性心肌梗死。因此心血管病是高龄MM患者病程中严重的并发症,其原因可能有:1)80岁以上老年患者大多有不同程度的心血管基础疾病,如冠状动脉粥样硬化、高血压、瓣膜病变等;2)MM引起的贫血、高粘滞血症、心肌淀粉样变等可能会导致心力衰竭、心肌供血不足;3)化疗对心肌的损害。为了减少高龄患者的心血管并发症,本文建议:1)注意患者心脏相关症状、体征变化;2)监测心电图、超声心动图变化,及时了解心率、心律、ST-T改变、心功能变化;3)注意尽量减少或避免应用心脏毒性较大的化疗药物如阿霉素等。此外,所有患者在病程中出现不同程度的感染,并有3例在MM稳定期因肺炎死亡,说明感染亦是MM病程中非常重要的并发症及死亡原因。

近年来,随着新药诸如沙利度胺、雷那度胺、硼替佐米等的应用,MM的治疗方式发生了改变^[7-11]。

65岁以下MM患者的5年生存率从32%提高到52%，但在75岁以上患者中生存率提高并不明显(从18%到24%)^[12]。IFM研究组认为75岁以上老年患者MPT优于MP，OS可达到44个月^[13]。Offidani等^[14]对75岁以上老年MM研究发现，MPT方案与ThaDD方案的OS和PFS相当，但ThaDD可获得更好更快的缓解。但以上两个研究80岁以上患者相对较少。因此高龄MM的治疗尚无统一的方案。

目前建议根据患者的合并症、体能和身体功能减退情况等因素，在治疗前先进行危险度分层，仔细评估患者的临床状况，以便于实行不同的治疗策略并区别选择治疗方案和药物剂量。危险因素有：年龄>75岁，合并症和脏器功能(心脏、肺、肝脏、肾脏、骨髓)、日常生活能力(包括一般状况、日常生活能力评分及认知能力)以及虚弱因素(包括乏力、体质量减轻、体能不足、持久力下降及步态缓慢)。根据以上危险因素数量，可以决定患者是进行标准剂量治疗/联合治疗或调整剂量的治疗方案。对于存在≥1个危险因素应调整剂量^[12]。

本研究根据患者年龄、PS评分、基础疾病情况综合评价患者对化疗的耐受程度，采取个体化的治疗措施。本组11例MM患者的治疗各不相同，包括小剂量化疗、姑息性化疗等，并同时给与强有力的支持治疗措施。尽管只有1例患者获得完全缓解，而且并发症的发生率也很高，但本组患者平均生存期达到28个月，明显高于Ludwig等^[5]报道的1.9年，尤其是I~II期患者经个体化治疗后生存期可接近5年，充分说明对高龄患者进行充分评估后进行个体化治疗的重要性。因此个体化的治疗和强有力的支持治疗是治疗成功、生存期延长的关键。

综上所述，高龄老年MM分期较晚，临床表现不典型。治疗应根据患者情况进行个体化的治疗，感染和心血管并发症是病程中经常出现的并发症并且是主要死亡原因。经过个体化治疗及有效的支持治疗，生存期得到明显延长，尤其是I~II期患者经个体化治疗后生存期可接近5年。今后尚需进一步探索新的治疗方法在高龄MM中的应用。

参考文献

- 1 Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2011, 364(11):1046-1060.
- 2 The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group[J]. Br J Haematol, 2003, 121(5):749-757.
- 3 The Chinese myeloma working group. Guideline for diagnosis and management of multiple myeloma(2013)[J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2013, 52(9):791-795.[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.]

- 4 Kristinsson SY, Anderson WF, Landgren O. Improved long-term survival in multiple myeloma up to the age of 80 years[J]. Leukemia, 2014, 28(6):1346-1348.
- 5 Ludwig H, Bolejack V, Crowley J, et al. Survival and years of life lost in different age cohorts of patients with multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(9):1599-1605.
- 6 Nilsson T, Lenhoff S, Turesson I, et al. Cytogenetic features of multiple myeloma: Impact of gender, age, disease phase, culture time, and cytokine stimulation[J]. Eur J Haematol, 2002, 68(6):345-353.
- 7 Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: A clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3):431-436.
- 8 Gay F, Larocca A, Wijermans P, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients[J]. Blood, 2011, 117(11):3025-3031.
- 9 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.
- 10 Ocio EM, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. New drugs and novel mechanisms of action in multiple myeloma in 2013: a report from the International Myeloma Working Group (IMWG)[J]. Leukemia, 2014, 28(3):525-542.
- 11 Yaqub S, Ballester G, Ballester O. Frontline therapy for multiple myeloma: a concise review of the evidence based on randomized clinical trials[J]. Cancer Invest, 2013, 31(8):529-537.
- 12 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.
- 13 Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22):3664-3670.
- 14 Offidani M, Leoni P, Bringhen S, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide versus thalidomide, dexamethasone, and pegylated liposomal doxorubicin regimen in very elderly patients with multiple myeloma: a case-match study[J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51(8):1444-1449.

(2014-05-02收稿)

(2014-06-01修回)

(本文编辑:郑莉)



作者简介

林洁 博士,副主任医师。研究方向为老年血液系统恶性肿瘤的诊断和治疗。

E-mail: linjieonline@hotmail.com