

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.04.022

# 改良 TCD 方案治疗初治多发性骨髓瘤 26 例 临床观察

李素毅<sup>1,2</sup>, 朱兴虎<sup>2</sup>, 左文丽<sup>2</sup>, 周健<sup>2</sup>, 杨景柯<sup>2</sup>, 宋永平<sup>1,2</sup>

## Effects of Modified TCD Regimen on 26 Newly Diagnosed Multiple Myeloma

Li Suyi<sup>1,2</sup>, Zhu Xinghu<sup>2</sup>, Zuo Wenli<sup>2</sup>, Zhou Jian<sup>2</sup>, Yang Jingke<sup>2</sup>, Song Yongping<sup>1,2</sup>

1. Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; 2. The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Institute of Hematology

Corresponding Author: Song Yongping, E-mail: songyongping@medmail.com

**Abstract: Objective** To investigate the efficacy and toxicity of the modified TCD regimen (low-dose thalidomide and dexamethasone in combination with cyclophosphamide) for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. **Methods** All patients were treated with the modified TCD regimen for 6 courses. Serum protein electrophoresis (M protein and quantity), immunofixation electrophoresis, bone marrow cell morphology and  $\beta_2$ -microglobulin were applied to access the treatment efficacy. The adverse events were also observed. **Results** When treatments were completed, 6 cases achieved complete remission (CR), 7 cases achieved nearly complete remission (nCR), 5 cases achieved partial remission (PR), 2 cases achieved minimal response. Overall remission rate was 69.2%, overall response rate was 76.9%. Toxicity and side effect was minimal. No treatment related mortality was observed. **Conclusion** The modified TCD regimen is a safe and effective regimen which can be used in treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma and worthy for clinical use.

**Key words:** Multiple myeloma; Thalidomide; Low-dose; Dexamethasone; Newly diagnosed

**摘要:目的** 观察改良 TCD 方案(小剂量沙利度胺和地塞米松联合环磷酰胺)治疗初治多发性骨髓瘤的临床疗效。**方法** 应用改良 TCD 方案 6 周期治疗 26 例初治多发性骨髓瘤患者,应用血清蛋白电泳、免疫固定电泳、骨髓细胞形态学和  $\beta_2$ -微球蛋白评估治疗效果,同时观察药物的不良反应。**结果** CR 6 例, nCR 7 例, PR 5 例, 轻度反应 2 例;总有效率 69.2%,总反应率 76.9%。化疗不良反应轻,无治疗相关性死亡。**结论** 改良 TCD 方案治疗初治多发性骨髓瘤疗效较好,不良反应较少,值得临床应用。

**关键词:** 多发性骨髓瘤;沙利度胺;小剂量;地塞米松;初治

中图分类号:R733.3;R730.53 文献标识码:A 文章编号:1000-8578(2012)04-0452-03

### 0 引言

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是最常见的一种单克隆性恶性浆细胞病,约占所有肿瘤的 1%,占血液系统恶性肿瘤的 10%<sup>[1]</sup>。近十余年,随着化疗方案的不断改进、新的化疗药物(硼替佐米、沙利度胺、雷那度胺等)的出现、造血干细胞移植

技术的不断完善,支持疗法的逐步提高及生物免疫治疗的应用,MM 的治疗缓解率和生存率得到了不断提高。但在实际临床工作中,因种种原因使很多患者无法接受分子靶向治疗、造血干细胞移植及生物免疫学治疗,且多数患者常合并有高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病等基础疾病,难以耐受强化疗。因此,我院自 2006 年 9 月—2010 年 9 月尝试用改良 TCD 方案治疗体质较差、有合并症的初治 MM 患者 26 例,效果良好,现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

我院初治 MM 患者 26 例,其中男 14 例,女 12

收稿日期:2011-07-12;修回日期:2011-09-27

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81000921);河南省科技创新人才计划资助课题(114200510008)

作者单位:1. 450052 郑州,郑州大学第一附属医院血液科;2. 郑州大学附属肿瘤医院 河南省血液病研究所

通信作者:宋永平, E-mail: songyongping@medmail.com

作者简介:李素毅(1985-),女,硕士在读,住院医师,主要从事多发性骨髓瘤生物免疫治疗的基础与临床研究

例,中位年龄 59.5 岁(37~80 岁);Durie-Salmon 分期:IIA 期 9 例,II B 期 7 例,IIIA 期 5 例,IIIB 期 3 例,IV 期 2 例;免疫分型:IgG 型 18 例,IgD 型 1 例,轻链型 6 例,不分泌型 1 例。所有患者均符合国内统一诊断标准<sup>[2]</sup>。

## 1.2 治疗方法

改良 TCD 治疗方案如下:环磷酰胺 200~300 mg/(m<sup>2</sup>·d),d1~5;地塞米松 10 mg/d,d1~5。同时给予沙利度胺睡前口服,起始剂量 50 mg/d,逐渐加量,每周加量 50~75 mg,最大剂量 200 mg/d,每 28 天为 1 周期,共 6 周期。连续接受 6 周期化疗后进行疗效评价,达到完全缓解(CR)、接近完全缓解(nCR)及部分缓解(PR)后口服沙利度胺维持,每 2~3 月应用环磷酰胺和地塞米松巩固治疗一次,直至复发。无效者换用 VAD(长春地辛+比喃阿霉素+地塞米松)、VMCP(长春地辛+马法兰+环磷酰胺+强的松)或其他强化疗方案继续治疗。治疗期间给予抑酸、护肝等对症支持治疗,所有患者均预防性服用复方丹参滴丸预防深静脉栓塞形成(DVT)。

## 1.3 观察指标

每周期化疗前后检测血常规、肝肾功能、电解质、血糖、血清蛋白电泳、免疫固定电泳、骨髓细胞形态学、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)、全身骨扫描。

## 1.4 疗效评判

参照国际统一评判标准<sup>[3]</sup>评定治疗效果。

# 2 结果

## 2.1 临床疗效

接受 6 周期治疗的 26 例患者中 CR 6 例,其中 IgG 型 4 例,IgD 型 1 例,轻链型 1 例;nCR 7 例,其中 IgA 型 1 例,IgG 型 5 例,轻链型 1 例;PR 5 例,其中 IgG 型 3 例,轻链型 2 例;轻度反应 2 例,均为 IgG 型;总有效率 69.2%,总反应率 76.9%。6 例完全缓解患者,中位持续缓解时间 15(8~27)月,均未复发且仍在维持治疗过程中。7 例 nCR 患者中,1 例 13 月后因重症肺部感染诱发急性心功能衰竭死亡,1 例 21 月后因急性心梗死亡,1 例 17 月后复发,换用 VAD 方案化疗两周期后达 CR,予 VAD 方案巩固 3 疗程后继续用环磷酰胺和地塞米松联合沙利度胺维持治疗,目前仍处在完全缓解中。5 例部分缓解者中,2 例分别于用药后 9 月和 25 月时复发,而改用 VMCP 方案治疗。1 例疾病进展,改用 VAD 方案治疗,其余患者仍在维持治疗中。

## 2.2 不良反应

2.2.1 血液学不良反应 使用环磷酰胺后所有患者血 WBC 均有所下降,最低降至  $0.9 \times 10^9/L$ ,经加用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)后渐回升至正常水平。血 PLT 降至  $(65 \sim 100) \times 10^9/L$ ,未发生严重出血。

2.2.2 非血液学不良反应 治疗过程中大部分患者均可耐受,7 例皮疹,1 例出现全身中度浮肿,间断应用利尿剂治疗可控制。13 例患者出现 I、II 度恶心,未见呕吐,11 例便秘;3 例血糖增高,经调节饮食、口服降糖药物或胰岛素治疗后血糖恢复正常。19 例轻度嗜睡;5 例出现肢端麻木等末梢神经病变,联合营养神经药物对症支持,随着用药时间的延长,症状逐渐好转。所有患者均未发生 DVT。5 例患者出现了轻中度的肝功能异常(血 ALT 或 AST 或 GPT 升高);3 例患者用药前即出现中重度的血肌酐升高,辅以改善肾功能药物及血液透析好转后予行化疗,定期检测肾功能变化。未发生治疗相关性死亡。

# 3 讨论

MM 患者以老年人多见,发病年龄大于 40 岁,以 60~70 岁患者居多,发病率估计为(2~3)/10 万,随着我国人口老龄化,MM 患者会越来越多。由于老年患者体质差,多合并其他基础疾病,无法耐受强化疗,因此寻找一种低毒、经济,并且不降低临床疗效的治疗方案,成为临床工作者研究的重点。

1999 年 Singhai<sup>[4]</sup>首次报道沙利度胺单药治疗晚期 MM,有效率为 32.1%。其后随着基础和临床研究的不断深入,沙利度胺治疗 MM 的疗效已得到了国内外学者的一致认可。近年来沙利度胺单用和其他药物或化疗方案联用治疗初治 MM 的报告逐渐增加。而沙利度胺联合地塞米松和环磷酰胺治疗 MM 国内外鲜有报道。有研究显示不适合接受造血干细胞移植的 MM 患者,应用 TCD(沙利度胺+环磷酰胺+地塞米松)方案明显优于 MP(马法兰+泼尼松)方案,反应率(82.5% vs. 49%)和完全缓解率(22.5% vs. 6.0%)均有提高,且 TCD 组生存时间较 MP 组延长约一年<sup>[5]</sup>。国内周章军等<sup>[6]</sup>报道 TCD 方案治疗 MM 总反应率 85.7%,与国外研究相一致。鉴于国内外研究取得良好疗效,我院亦尝试应用 TCD 方案治疗初治 MM 患者,具体用药策略如下:沙利度胺 400 mg/d 口服 6 月,环磷酰胺每次 200 mg,隔日静滴(至 WBC $<3.0 \times 10^9/L$ 停用),地塞米松 40 mg/d 于第 1~4、9~12、17~20 天静脉滴注。经临床观

察发现疗效欠佳,考虑可能与沙利度胺和地塞米松用药剂量大有关。Steurer 等<sup>[7]</sup>研究表明低剂量沙利度胺单药或其他药物联合应用安全有效,不良反应小,适合各时期 MM 患者。日本学者 Murakami 等<sup>[8]</sup>应用低剂量沙利度胺联合低剂量地塞米松治疗 66 例复发骨髓瘤患者,取得了总反应率 63.6%,无进展生存期和总生存期分别为 6.2 月和 25.4 月,且周围神经病变和深静脉血栓发生率低于美国及欧洲同类研究。因此自 2006 年 9 月我院尝试用改良 TCD 方案(小剂量沙利度胺和地塞米松联合环磷酰胺)治疗初治 MM 患者,达到完全缓解率 23.1%(6/26)、总有效率 69.2%(18/26)、总反应率 76.9%(20/26)的良好疗效。沙利度胺不良反应与剂量相关,既往认为大剂量沙利度胺可获得较好疗效,但不良反应大,患者多不能耐受。本研究采用小剂量沙利度胺(最大剂量 200 mg/d)治疗,主要不良反应为便秘、嗜睡和末梢神经炎,但程度均较轻,大多数患者能够耐受。糖皮质激素是治疗 MM 的关键用药,传统化疗激素用量多较大,加上疾病本身原因,患者易反复感染。本研究采用小剂量地塞米松,感染的发生率明显降低,仅 3 例患者出现中重度感染。加上本方案静脉用药时间短,明显缩短住院时间,中位时间 11.5 天(7~21 天)。因此,降低了医疗费用。

综上所述,笔者认为,改良 TCD 方案治疗初治体质较差、合并基础疾病的老年 MM 患者安全、经济、住院时间较短、费用低、疗效与传统的 TCD 方案相当。本研究不足之处是观察例数少,随访时间短,尚需进一步扩大样本量进行研究。此外,MM 患者易发生 DVT,国外资料表明沙利度胺联合化疗 DVT 的发生率约 15%<sup>[9]</sup>。本研究所有患者均预防

性口服复方丹参滴丸,无 DVT 发生,远低于国外报道。因此笔者认为复方丹参滴丸可有效预防 MM 患者 DVT 发生,值得临床推广应用。

**参考文献:**

[1] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma [J]. *Blood*, 2008, 111(6):2962-2972.

[2] Zhang ZN, Shen T. The diagnostic and therapeutic evaluation criteria for hemato logic diseases[M]. 3rd edition. Beijing: Science Press, 2007:234. [张之南,沈悌.血液病学诊断及疗效标准[M]. 3 版.北京:科学出版社,2007:234.]

[3] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1467-1473.

[4] Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(21):1565-1571.

[5] Morabito F, Gentile M, Mazzone C, et al. Therapeutic approaches for newly diagnosed multiple myeloma patients in the era of novel drugs [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(3):181-191.

[6] Zhou ZJ, Chen JC, Chen F, et al. The clinical efficacy observation of TCD regimen in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma[J]. *She Zhi*, 2006, 18(4):277-288. [周章军,陈建才,陈芳,等. TCD 方案治疗 MM 疗效观察 [J]. 蛇志, 2006, 18(4):277-288.]

[7] Steurer M, Spizzo G, Mitterer M, et al. Low-dose thalidomide for multiple myeloma: interim analysis of a compassionate use program [J]. *Onkologie*, 2004, 27(2):150-154.

[8] Murakami H, Handa H, Abe M, et al. Low-dose thalidomide plus low-dose dexamethasone therapy in patients with refractory multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79(3):234-239.

[9] Zangari M, Barlogie B, Thertulien R, et al. Thalidomide and deep vein thrombosis in multiple myeloma: risk factors and effect on survival [J]. *Clin Lymphoma*, 2003, 4(1):32-35.

[编辑:刘红武;校对:黄园玲]