

BD 与 TD 方案对老年多发性骨髓瘤患者的疗效比较

吴蕾¹ 王春芳¹ 熊健¹ 万坤¹ 赵娜¹ 冯广加¹

[摘要] 目的:对比硼替佐米联合地塞米松(BD)方案和沙利度胺联合地塞米松(TD)方案对老年多发性骨髓瘤患者的疗效及不良反应。方法:回顾性分析 24 例老年多发性骨髓瘤病例,随机分为 BD 组和 TD 组,统计分析 2 组的缓解率及生存时间。结果:4 个疗程后,BD 组完全缓解(CR)4 例,部分缓解(PR)6 例,TD 组完全缓解 2 例,部分缓解 4 例。BD 组 2 年存活 9 例,4 年存活 5 例,TD 组 2 年存活 6 例,4 年存活 3 例。BD 组缓解率,生存期优于 TD 组。结论:BD 方案较 TD 方案更适于老年多发性骨髓瘤患者的化疗。

[关键词] 多发性骨髓瘤;老年;硼替佐米;沙利度胺

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0190-03

The curative effect of BD regimen in old multiple myeloma patient versus TD regimen

WU Lei WANG Chunfang XIONG Jian WAN Kun ZHAO Na FENG Guangjia
(Department of Hematology, Pudong Hospital, Fudan University, Shanghai, 201300, China)
Corresponding author: XIONG Jian, E-mail: ciafbikgb004@163.com

Abstract Objective: To compare the curative effect and side-effects of BD regimen in old multiple myeloma (MM) patients with TD regimen. **Method:** Data from 24 old multiple myeloma patients wer retrospectively analyzed who were divided into BD group and TD group. The remission rate and survival time were compared between two groups. **Result:** After four courses of treatment, four cases acquired CR and six cases acquired PR in BD regimens group while in TD regimen group, two cases got CR and four cases got PR. 2-years after treatment, nine cases survived in BD group and six survived in TD group. 4 years after treatment, five cases survived in BD group and three survived in TD group. The remission rate and survival time in BD group are better than those in TD group. **Conclusion:** BD regimen is more suitable than TD regimen for old multiple myeloma patients.

Key words multiple myeloma; old; bortezomib; thalidomide

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性血液肿瘤疾病,如不进行有效治疗,大多患者生存期不超过 6~12 个月。以马法兰为基础的化疗方案是过去几十年来 MM 化疗的首选标准方案。但是,由于 MM 的复发率很高,以及对难治性骨髓瘤的疗效不佳,并且老年患者由于相对发病率高,体质差,难以耐受大剂量的化疗,因此既往的传统化疗方案面临很大的挑战。如今,随着沙利度胺、硼替佐米等药物及骨髓移植技术的应用,MM 患者无论是缓解率及生存率都较既往有了很大的改善。但是 65 岁以上

老年患者并非骨髓移植的首选目标人群,因此,以沙利度胺及硼替佐米为主的治疗方案目前成为这一人群的首选治疗措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料

我院 2007-01—2009-06 收治的老年 MM 患者 24 例。其中男 16 例,女 8 例;初治病例 15 例,复发病例 9 例,均未接受自体或异体干细胞移植治疗。采用抽签法随机分为以 BD 组和 TD 组各 12 例。两组各项指标差异无统计学意义,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	性别 (男/女)	年龄/岁	卡式评分 ≥60 分/例	初治/难治 /例	D-S 分期			IgG /例	IgA /例	IgD /例
					I B	II B	III B			
BD 组	8/4	68.7±2.6	11	7/5	4	5	3	5	3	1
TD 组	8/4	68.5±2.5	11	6/6	3	5	4	4	3	2
轻链型 /例	未分泌 型/例	血红蛋白 /(g·L ⁻¹)	血清肌酐 /(μmol·L ⁻¹)	血 β ₂ -微球蛋白 /(mg·L ⁻¹)	浆细胞 比例/%					
2	1	67.42±11.09	459.08±186.82	2.42±0.77	45.6±7.2					
3	0	64.08±7.25	433.00±187.30	2.60±0.85	44.3±5.4					

¹复旦大学附属浦东医院 上海浦东医院血液肿瘤科(上海,201300)
通信作者:熊健, E-mail: ciafbikgb004@163.com

1.2 化疗方法

BD方案:每个疗程第1、4、8、11天予硼替佐米(西安杨森)1.3 mg/m²,3 s内快速静脉推注,用药当天及第2天予地塞米松10~20 mg静脉滴注,28 d为1个疗程,至少化疗4个疗程。TD方案:沙利度胺初始剂量为100 mg/d,每周增加50~100 mg/d,最大给药剂量为(200~300 mg/d),此后维持该药物剂量治疗。用沙利度胺前予地塞米松20 mg/d静脉滴注,10 d后逐渐减量,1个月为1个疗程。所有病例坚持4~10个疗程,平均6个疗程。

所有病例随访6~60个月(有2例因并发其他非骨髓瘤疾病死亡),中位随访时间18个月。4个疗程后评估治疗有效率及不良反应。疗程中采用输注血小板、注射升白细胞药、积极预防感染、静脉滴注提高免疫药物及其他对症、支持治疗以减少化疗不良反应。

1.3 疗效评估

治疗4个疗程后,根据EBMT/ABMT标准^[1]开始进行疗效评价,按WHO标准判断不良反应,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、微小反应(MR)、无变化或进展(NR或PD)。CR及PR视为化疗有效。完全缓解标准包括:血清和尿中免疫固定电泳检测阴性;软组织浆细胞瘤消失;骨髓浆细胞≤5%。部分缓解标准包括:血清M蛋白减少≥50%;24 h尿M蛋白分泌减少≥90%或<200 mg/24 h;如果M蛋白无法检出,可以游离轻链比率下降≥50%代替,如果M蛋白和游离轻链都无法检出,可以浆细胞减少≥50%代替;同时骨髓浆细胞基础值≥30%且组织浆细胞瘤大小减少≥50%。

观测指标:血清肌酐(Cr)、血红蛋白(Hb)、血β₂微球蛋白(血β₂MG)、骨髓浆细胞比例、碱性磷酸酶等。

1.4 统计学分析

应用SPSS17.0统计软件包进行分析。组间率及构成比采用χ²检验。采用Kaplan-Meier生存曲线进行生存分析,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效

BD组4个疗程后完全缓解4例,部分缓解6

例,无反应1例,进展1例。总有效率达83.3%。TD组4个疗程后完全缓解2例,部分缓解4例,无反应3例,进展3例,总有效率50%。2组有效率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 各项指标变化

BD组血红蛋白、血清肌酐、血β₂微球蛋白水平,骨髓浆细胞比例等指标较TD组改善明显,组间比较,差异有统计学意义(P<0.05)。见表2。

2.3 生存期

随访时间6~60个月,中位随访时间34个月。2年随访BD组存活9例,生存率75%,TD组存活6例,生存率50%。4年随访TD组生存5例(41.7%),TD组生存3例(25%)。采用Kaplan-Meier法统计生存时间,BD组较TD组生存时间延长,组间比较有统计学差异(P<0.05)。2年随访,BD组9例存活病例中6例维持CR或PR,TD组有3例维持CR或PR。

2.4 主要不良反应

血小板下降BD组3例;白细胞下降BD组3例;周围神经炎BD组4例,TD组3例;胃肠道反应BD组3例,TD组2例;皮肤过敏TD组1例;嗜睡TD组4例;头晕TD组3例。组间比较,差异有统计学意义(P<0.05)。所有患者经支持治疗后均可耐受不良反应,两组患者均能坚持至少4个疗程。

3 讨论

对于65岁以上老年MM患者,化疗是目前主要的治疗方案,而老年患者对传统化疗方案难以耐受,随着沙利度胺及硼替佐米为主的治疗方案逐渐广泛应用,目前已成为化疗的首要选择。

沙利度胺通过抑制血管新生、直接抑制肿瘤细胞、阻止肿瘤细胞的间质粘附力、阻碍因子分泌以及其他一些机制治疗MM。Singhal等^[2]认为大约30%的患者对沙利度胺单药治疗有效,而联合DEX方案后,有效率可达50%。硼替佐米是一种可逆的选择性蛋白酶抑制剂,其通过诱导肿瘤细胞凋亡,抑制肿瘤细胞生长及抑制肿瘤新生血管再生治疗MM。硼替佐米不仅可单独发挥抗骨髓瘤作用,也可协同其他药物共同发挥抗肿瘤作用,如联用环磷酰胺、地塞米松^[3]和多柔比星^[4]。MM患者骨髓中的间质细胞可为肿瘤细胞提供营养,这是其对化疗产生抵抗的生理基础,而硼替佐米对黏附分

表2 2组各项指标变化值比较

组别	血红蛋白增加值	血清肌酐下降值	血β ₂ 微球蛋白下降值	浆细胞比例下降值
	/(g·L ⁻¹)	/(μmol·L ⁻¹)	/(mg·L ⁻¹)	/%
BD组	24.9±12.2	183.6±172.5	1.29±0.56	32.7±15.3
TD组	13.0±14.1	88.3±79.3	0.85±0.50	26.0±15.8

子的作用可阻碍肿瘤细胞对间质细胞的粘附作用,从而使药物抵抗作用消失,重新产生化疗敏感性^[5]。因此,在对包括沙利度胺化疗耐药的 MM 患者中,通过重新产生化疗敏感性,硼替佐米依然有效。

目前,各家单位多采用沙利度胺和硼替佐米与传统方案对比,基本得出两者优于传统疗法的结论^[6]。在一项Ⅲ期临床试验中,硼替佐米和沙利度胺对 MM 患者无论是缓解率,无进展生存期及总生存期都明显优于传统的 VAD 方案^[7]。但是,这两种药物为主的化疗方案究竟哪一种更适合老年患者目前并没有明确对比。我们通过回顾性分析 24 例老年 MM 患者,初步分析这两种药物的疗效对比,为了减少干扰因素,我们采用了 BD 方案对比 TD 方案。由于老年患者的身体机能相对于年轻患者差,恢复慢,因此硼替佐米的化疗疗程以 28 d 为一周期以提高患者对化疗的耐受能力,从临床效果看,绝大部分老年患者都能耐受 6 个周期或以上的化疗过程。由于硼替佐米起效时间约为 6 周,而沙利度胺约为 3 个月,因此我们设定化疗 4 个周期后进行疗效统计分析。从统计数据可以看出,从 MM 缓解的各项生化指标及生存期来看,BD 方案更优于 TD 方案,具有统计学意义。但在缓解数量方面,尽管 BD 组 CR 加 PR 计数大于 TD 组,两者并无统计学差异。由于这是两种单药联合地塞米松的化疗结果,如果联用其他化疗药物则是否还有统计学差异还需要进一步观察。并且我们目前仅收集了 24 例老年患者进行统计,样本量偏小,如果增加样本量,是否还能得出类似结论有待于进一步的观察。此外,BD 组有 6 例,TD 组有 5 例曾接受过其他方案化疗,这些因素对本次化疗是否会产生影响还需进一步观察排除。

我们的观察数据提示,BD 组 2 年生存率为 75%,4 年生存率 41.7%,TD 组 2 年生存率 50%,4 年生存率 25%,较其他文献报道偏低^[8-9]。考虑本实验患者均为老年人,对疾病及化疗耐受性相对较低;且各家单位列入观察的患者原发病轻重程度不同,是否有其他并发症亦不知晓,因而生存率差异较大。此外,我们病例数较少,也有待于进一步收集病例统计分析。

MM 最常见的并发症为肾功能衰竭,尤其是老年患者,肾衰更加多见,由于硼替佐米通过肝脏代谢,因此对于肾功能不全的患者较沙利度胺更有优势。Mitsutoshi 等^[5]报道,1 例肾功能衰竭的 MM 患者在使用硼替佐米治疗前已经采用血液透析治疗,这提示在肾功能不全甚至需要透析的患者中采

用硼替佐米治疗依然安全有效。这与我们在临床化疗中所观察的结果相类似。在不良反应方面,Argyriou 等^[10]认为:沙利度胺可引起不可逆的周围神经炎,而且这种作用随着用药剂量增加、用药时间延长而增加。而硼替佐米引起的周围神经炎是可逆的,因此,在这方面,硼替佐米显然较沙利度胺更加安全。

综上所述,BD 方案较 TD 方案更适合在老年 MM 中进行应用。

参考文献

- [1] DURIE B, HAROUSSEAU J, MIGUEL J S. International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20: 1467-1473.
- [2] SINGHAL S, MEHTA J, DESIKAN R. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341: 1565-1571.
- [3] MIKHAEL J, SCHUSTER S, JIMENEZ Z. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CYBORD) produces rapid and complete hematological response in patients with AL amyloidosis [J]. *Blood*, 2012, 2: 1182-1185.
- [4] BERENSON J, YANG H, SADLER K. Phase I/II trial assessing bortezomib and melphalan combination therapy for the treatment of patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 937-944.
- [5] MITSUTOSHI S, RIEKO O, CHIGUSA Y. Clinical assessment of bortezomib for multiple myeloma in comparison with thalidomide [J]. *J Pharm Pharmaceut Sci*, 2011, 14: 78-89.
- [6] MAHMOUD R, JACOB P, ROBERT L. Management of myeloma-associated renal dysfunction in the era of novel therapies [J]. *Hematol*, 2012, 5: 51-68.
- [7] RICHARDSON P, SONNEVELD P, SCHUSTER M. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352: 2487-2498.
- [8] 肖萌,何娟,李艳. BD 方案与 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效比较 [J]. *中国医科大学学报*, 2011, 40 (4): 352-356.
- [9] MORGAN G J, GREGORY W M, DAVIES F E, et al. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis [J]. *Blood*, 2012, 119: 7-15.
- [10] ARGYRIOU A, ICONOMOU G, KALOFONOS H. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: a comprehensive review of the literature [J]. *Blood*, 2008, 112: 1593-1599.

(收稿日期:2012-04-03)