·临床研究·

改良DCEP方案治疗复发/难治性多发性骨髓瘤的疗效分析

周宏伟,梁耀杰,王志红,刘默,周晓燕,周敏航,姚毅冰,孙君重*
(解放军总医院第一附属医院老年肿瘤科,北京 100048)

【摘 要】 **目的** 观察改良DCEP方案(地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷及顺铂)治疗复发/难治性多发性骨髓瘤(MM)的疗效和不良反应。**方法** 入选2015年3月至2017年2月在解放军总医院第一附属医院老年肿瘤科住院并接受改良DCEP方案治疗的复发/难治性MM患者5例,记录患者的临床特征,包括年龄、性别、外周血及骨髓特点等。应用改良DCEP方案化疗,观察其治疗效果及不良反应。**结果** 5例患者,男性1例,女性4例,年龄51~75岁。中位随访时间22个月。5例患者均接受了改良DCEP方案化疗,中位疗程数2(2~5)个。部分缓解1例,无进展生存期2个月;微小反应1例,无进展生存期6个月;疾病稳定2例;疾病进展1例。主要的不良反应是消化道症状(4例Ⅱ度)和乏力(3例Ⅱ度),1例发生Ⅳ度骨髓抑制并合并肺部感染。**结论** 改良DCEP方案治疗复发/难治性MM的有效率可,耐受性良好。

【关键词】 多发性骨髓瘤;改良DCEP方案;复发;难治
【中图分类号】 R73 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.10.166

Therapeutic efficacy of a modified DCEP for relapsed/refractory multiple myeloma

ZHOU Hong-Wei, LIANG Yao-Jie, WANG Zhi-Hong, LIU Mo, ZHOU Xiao-Yan, ZHOU Min-Hang, YAO Yi-Bing, SUN Jun-Zhong*
(Department of Geriatric Oncology, the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the therapeutic efficacy and adverse reactions of a modified DCEP for relapsed/refractory multiple myeloma (MM). **Methods** Enrolled in the study were 5 patients suffering from relapsed/refractory MM, who were treated with modified DCEP in the Department of Geriatric Oncology of the First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital. Their clinical data were retrieved, including age, gender, peripheral blood and bone marrow characteristics. The patients were treated with a modified DCEP, and its therapeutic efficacy and adverse reactions were evaluated. **Results** The 5 patients (1 man and 4 women) were aged from 51 to 75 years. All of them were administered with a modified DCEP with a median course of 2 (range from 2 to 5) and a median follow-up of 22 months. Partial remission was observed in 1 patient with progression-free survival of 2 months, minimal response in 1 patient with progression-free survival of 6 months, stable disease in 2 patients, and progression in 1 patient. The main adverse reactions were gastrointestinal symptoms (grade Ⅱ in 4) and fatigue (grade Ⅱ in 3). One patient developed myelosuppression (grade Ⅳ) complicated with pulmonary infection. **Conclusion** Modified DCEP is effective and well-tolerated in the patients with relapsed/refractory MM.

【**Key words**】 multiple myeloma; modified DCEP; relapsed; refractory
This work was supported by the Youth Science Fund of National Natural Science Foundation of China (81601984), *the "Three-Zero-Four" Special Project of Clinical Science Research Support Foundation of Chinese PLA General Hospital* (2015FC-TSYS-3046).
Corresponding author: *SUN Jun-Zhong*, *E-mail*: *sjunzh07@163.com*

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是一种恶性克隆性浆细胞疾病,其特点为恶性浆细胞在骨髓微环境中克隆性增殖,血或尿液中出现单克隆免疫球蛋白以及产生相关的器官功能障碍[1,2]。世界卫生组织(World Health Organization,WHO)的数据显示,MM发病率为0.8%,死亡率为1.0%[3]。过去的十年,MM的治疗取得了显著的进步,然而仍无法治愈,大部分患者会进展或复发[4,5]。复发/难治

收稿日期:2018-07-07;修回日期:2018-09-10
基金项目:国家自然科学基金青年科学基金(81601984);解放军总医院临床科研扶持基金"三〇四"专项(2015FC-TSYS-3046)
通信作者:孙君重,E-mail:sjunzh07@163.com

性MM治疗方案的合理选择面临着严峻的挑战，需积极探索处理疾病进展后出现的症状以及治疗相关并发症的新策略。解放军总医院第一附属医院老年肿瘤科采用改良DCEP方案（地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷及顺铂）治疗复发/难治性MM取得了较好疗效，副作用耐受良好，为复发/难治性MM患者的治疗提供了新的线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象

入选2015年3月至2017年2月在我科住院并接受改良DCEP方案治疗的复发/难治性MM患者5例，其中男性1例，女性4例，年龄51～75岁。纳入标准：（1）符合张之南《血液病学》MM的诊断标准[6]；（2）均为复发或复发难治患者：复发患者为既往治疗达到微小反应（minimal response，MR）或以上疗效，且在末次治疗60 d后进展者；复发难治患者为对挽救治疗无反应，或既往治疗达到MR或以上疗效并且在末次治疗后60 d内进展者[7]；（3）根据美国东部肿瘤协作组（eastern cooperative oncology group，ECOG）评分标准，所有患者ECOG评分≤2分；（4）无糖尿病病史，无活动性肺炎，超声心动图检测心脏左室射血分数≥50%，肌酐清除率≥80 ml/min。2例为复发患者，3例为复发难治患者IgA型2例，IgG型2例，轻链λ型1例。Durie-Salmon分期：ⅠA期1例，ⅡA期1例，ⅢA期3例（表1）。

1.2 治疗方案

采用改良DCEP方案化疗：地塞米松20 mg，1次/d，第1～4天静脉滴注；环磷酰胺400 mg/m^2，1次/d，第1天静脉滴注；依托泊苷100 mg，1次/d，第1～2天静脉滴注；顺铂30 mg，1次/d，第1～2天静脉滴注。28 d为1个疗程。每疗程予唑来膦酸钠治疗MM骨病。

1.3 疗效及不良反应评价

所有患者在完成2个周期治疗后复查血清M蛋白定量、β2微球蛋白、血沉、血钙及骨髓细胞形态学等检查以评价疗效。根据国际骨髓瘤工作组（international myeloma working group，IMWG）修订的国际统一疗效标准[8]评价疗效，所有患者疗效评估分为完全缓解（complete remission，CR），非常好地部分缓解（very good partial remission，VGPR），部分缓解（partial remission，PR），MR疾病稳定（stable disease，SD），疾病进展（progression disease，PD）。总治疗反应率（overall response rate，ORR）= CR + VGPR + PR + MR。不良反应标准参照美国国立癌症研究所（National Cancer Institute，NCI）发布的常见不良反应标准3.0版[9]。

1.4 生存评价

通过门诊、住院病历查阅及电话进行随访。计算无进展生存期（progression free survival，PFS）和总生存期（overall survival，OS）。PFS为从挽救化疗开始至PD或最后1次随访时间，OS为从挽救化疗开始至死亡或末次随访时间（失访时间）。

2 结 果

2.1 实验室及骨髓检查

5例患者接受改良DCEP方案治疗前中位基线骨髓浆细胞百分比3%（2.5%～4.5%），中位血β2微球蛋白浓度3.1（2.4～3.5）μg/L，中位血浆白蛋白浓度36.5（34.5～42.4）g/L，中位血色素浓度111（105～119）g/L，血钙及血肌酐水平均在正常范围（表2）。

2.2 疗效评价

随访截止时间为2018年2月，中位随访时间22个月。5例患者均接受了改良DCEP方案化疗，中位疗程数2（2～5）个。PR 1例，PFS 2个月；MR 1例，PFS 6个月；SD 2例；PD 1例（表3）。ORR为2/5。

2.3 不良反应

本组患者主要的不良反应是消化道症状（Ⅱ度）和乏力（Ⅱ度），1例发生Ⅳ度骨髓抑制并合并肺部感染。无Ⅲ～Ⅳ级的恶心呕吐，外周神经病变轻微，1例发生Ⅰ度外周神经病变（表4）。

表1 5例MM患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 5 patients with MM

Patient No.	Gender	Age (years)	ECOG (score)	Subtype	DS stage	Primary therapy	Disease status
1	Female	53	2	IgA-κ	ⅢA	M2	Refractory
2	Female	62	2	IgG-λ	ⅢA	BD	Relapse
3	Male	75	2	IgG-κ	ⅢA	M2	Relapse
4	Female	51	1	λ	ⅡA	M2	Refractory
5	Female	59	1	IgA-κ	ⅠA	MPT	Refractory

MM: multiple myeloma; ECOG: eastern cooperative oncology group; DS: Durie-Salmon; M2: carmustine, cyclophosphamide, vincristine, melphalan, prednisone; BD: bortezomib, dexamethasone; MPT: melphalan, prednisone, thalidomide

表2 5例MM患者的实验室检查及骨髓特征

Table 2 Laboratory examination and bone marrow features of 5 patients with MM

Patient No.	SCr(μmol/L)	Hemoglobin(g/L)	Blood calcium(mmol/L)	β2-MG(μg/L)	Albumin(g/L)	Myeloma cell(%)
1	49	111	2.41	3.3	34.5	4.5
2	52	119	2.26	2.4	39.8	3.0
3	57	105	2.19	3.1	35.0	2.5
4	53	111	2.34	3.5	42.4	–
5	61	110	2.19	2.9	36.1	3.0

MM: multiple myeloma; SCr: serum creatinine; MG: microglobulin

表3 5例MM患者的临床疗效

Table 3 Clinical efficacy of 5 patients with MM

Patient No.	Outcome	CTR	OS(month)	PFS(month)	Overall course
1	SD	–	22	–	2
2	PD	–	33	–	2
3	PR	1	12	2	2
4	MR	2	20	6	2
5	SD	–	34	–	5

MM: multiple myeloma; CTR: course to response; OS: overall survival; PFS: progression free survival; SD: stable disease; PD: partial remission; PR: partial remission; MR: minimal response

表4 治疗不良反应分析

Table 4 Adverse reactions of treatment (grade)

Patient No.	Leukopenia	Thrombpcytopenia	Peripheral neuropathy	Infection	Gastrointestinal symptom	Herpes zoster	Fatigue
1	–	–	Ⅰ	–	Ⅱ	–	Ⅰ
2	–	–	–	–	Ⅱ	–	Ⅱ
3	Ⅳ	Ⅱ	–	Ⅳ (Lung)	Ⅱ	–	Ⅱ
4	Ⅱ	–	–	–	Ⅰ	–	Ⅰ
5	–	–	–	–	Ⅱ	–	Ⅱ

3 讨 论

MM是一种常见的血液系统恶性肿瘤,中位发病年龄约70岁,占恶性血液病患病人群的10%左右[10]。近十年,MM的治疗取得了显著进展,主要得益于新药(如蛋白酶体抑制剂硼替佐米、免疫调节剂来那度胺等)在临床的广泛应用,这些药物已成为移植适应证和非移植适应证患者一线治疗、复发患者挽救治疗的基石[11],明显改善了MM患者的生存,中位OS提高到7~8年[12]。然而,对于多数MM患者而言,疾病复发在所难免,且复发后疾病侵袭性更强,最终将发展成为难治性疾病。

多项Ⅱ期和Ⅲ期临床试验确证了新药在复发/难治性MM治疗中的作用,包括卡非佐米、伊沙佐米、达雷木单抗、埃罗妥珠单抗、泊马度胺、组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他等[13]。新的靶向药物如单克隆抗体狄迪诺塞麦、纺锤体驱动蛋白抑制剂、免疫检查点抑制剂以及核因子κB(nuclear factor-kappa B,NF-κB)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)信号通路抑制剂亦在积极研发中[14]。但是在国内,由于医疗资源及经济水平等原因,化疗仍是很多复发/难治MM患者乃至初治MM患者的首选方法。

复发/难治性MM治疗方案的选择受到多种因素影响,如疾病特点、宿主特征、既往用药方案、化疗药物毒性以及能够获得的治疗选择等[15]。DCEP是MM患者有效的外周血干细胞采集动员方案[16],亦是国内外指南推荐的复发/难治性MM的挽救方案之一[13,17]。Dadacaridou等[18]的研究显示,DCEP作为三线方案治疗复发/难治性MM,ORR为58.3%,中位缓解持续时间(duration of response,DOR)为9个月,主要不良反应为3/4级的骨髓毒性。另一项回顾性研究[19]显示,DCEP方案挽救治疗既往蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗后复发MM患者,在可评估疗效的51例患者中,ORR达到45.1%,中位PFS和OS分别为3.7和8.0个月;另有18例患者临床获益(MR 8例,SD 10例),但血液学毒性较强(3级以上中性粒细胞减少发生率达到91.5%),

治疗相关死亡率较高(14.8%)。本研究中,5例患者既往治疗方案包括M2(卡莫司汀、环磷酰胺、马法兰、泼尼松及长春新碱)、MPT(马法兰、泼尼松、沙利度胺)及ABCD(表柔比星、卡莫司汀、环磷酰胺、地塞米松)等,其中3例患者因经济原因、1例患者因无法耐受硼替佐米的副作用(外周神经病变)而无法接受硼替佐米治疗,1例为含硼替佐米方案治疗后复发,均无条件行自体干细胞移植或参加新药临床试验。因此,我们选择了DCEP作为挽救化疗方案,1例患者PR,1例MR,另有2例临床获益(SD)。鉴于该组患者既往接受了多线治疗,且DCEP在既往治疗复发/难治性MM研究中3级以上血液学毒性发生率较高,因而我们对DCEP方案进行了改良,主要是降低了环磷酰胺和依托泊苷的用药总剂量。治疗过程中主要的不良反应为消化道症状(Ⅱ度80%)和乏力(Ⅱ度60%),1例发生Ⅳ度骨髓抑制并合并肺部感染,经积极处理后治愈,提示DCEP方案经改良后对复发/难治性MM患者具有一定疗效,且副作用轻微,但因病例数较少,尚须纳入更多的病例进行深入的研究。

综上所述,改良DCEP方案治疗复发/难治性MM疗效可,不良反应轻微,值得进一步研究并在临床推广应用。

【参考文献】

[1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, *et al*. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-e548. DIO: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

[2] 王金泉, 刘志红, 章海涛, 等. 多发性骨髓瘤患者肾损害临床与病理特征[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2003, 3(1): 21-26.
Wang JQ, Liu ZH, Zhang HT, *et al*. Clinical and pathological analysis of multiple myeloma with renal involvement[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2003, 3(1): 21-26.

[3] International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012[EB/OL]. [2017-06-02]. http://www.globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.

[4] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(1): 101-119. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.11.007.

[5] Botta C, Ciliberto D, Rossi M, *et al*. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients[J]. Blood Adv, 2017, 1(7): 455-466. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003905.

[6] 张之南, 郝玉书, 赵建强, 等. 血液病学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1089.
Zhang ZN, Hao YS, Zhao JQ, *et al*. Haemotology[M]. 2nd ed. Beijing: People's Health Publishing House, 2011: 1089.

[7] Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, *et al*. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the international myeloma workshop consensus panel 1[J]. Blood, 2011, 117(18): 4691-4695. DOI: 10.1182/blood-2010-10-299487.

[8] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, *et al*. International myeloma working group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6): 57-60. DOI: 10.1200/JCO.2013.48.7934.

[9] Cancer Therapy Evaluation Program, Division of Cancer Treatment & Diagnosis, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0[EB/OL]. [2010-06-14]. https://www.ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm.

[10] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, *et al*. Multiple myeloma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2017, 28(suppl 4): iv52-iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.

[11] Moreau P, Touzeau C. Multiple myeloma: from front-line to relapsed therapies[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2015, e504-e511. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2015.35.e504.

[12] Anderson KC. The 39th David A. Karnofsky Lecture: bench-to-bedside translation of targeted therapies in multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(4): 445-452. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.8919.

[13] Kumar SK, Callander NS, Alsina M, *et al*. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(1): 11-20. DOI: 10.6004/jnccn.2018.0002.

[14] Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, *et al*. Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update[J]. Drugs, 2018, 78(1): 19-37. DOI: 10.1007/s40265-017-0841-y.

[15] Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, *et al*. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2015, 125(20): 3085-3099. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568923.

[16] Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, *et al*. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma[J]. Bone Marrow Transplant, 2001, 28(9): 835-839.

[17] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(11): 866-870.
Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association. The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China[J]. Chin J Intern Med, 2017, 56(11): 866-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.11.021.

[18] Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, *et al*. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients[J]. J BUON, 2007, 12(1): 41-44.

[19] Park S, Lee SL, Jung CW, *et al*. DCEP for relapsed or refractory multiple myeloma after therapy with novel agents[J]. Ann Hematol, 2014, 93(1): 99-105. DOI: 10.1007/s00277-013-1952-5.

(编辑: 吕青远)