

[文章编号] 1007-385X(2006)05-0384-03

· 短篇论著 ·

反应停联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效

Thalidomide in combination with VAD chemotherapy in the treatment of multiple myeloma

岑海燕¹, 陈 钰²(1. 南通大学附属医院分院 血液科, 江苏南通 226001; 2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院 血液科, 上海 200025)

[摘要] **目的:** 观察反应停联合 VAD 方案治疗难治性多发性骨髓瘤的临床疗效。**方法:** 将 16 例多发性骨髓瘤患者随机分为两组, 治疗组 9 例采用反应停联合 VAD 方案, 反应停起始剂量为 100 mg/d, 每周增加 50 mg/d, 最大剂量为 200~400 mg/d, 持续 12 周以上; 对照组 7 例采用单纯 VAD 方案, 28 d 为 1 疗程, 治疗 3 个疗程。**结果:** 治疗组总有效率为 66.7%, 对照组总有效率为 42.9%, 两组间疗效有显著性差异 ($P < 0.05$)。治疗组出现较对照组相对明显的不良反应有便秘、失眠, 对症治疗后缓解。**结论:** 反应停联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效明显优于单用化疗组。

[关键词] 反应停; 化学治疗; 多发性骨髓瘤

[中图分类号] R730 **[文献标识码]** A

多发性骨髓瘤是一种常见的血液系统恶性肿瘤, 我国年发病率约为 1/100 000, 且老年人易患, 当前认为不可治愈。随着医疗水平不断提高, 传统联合化疗 (M_2 、MP 等) 使多发性骨髓瘤生存期明显延长, 但疗效仍不令人满意。近年来应用反应停治疗多发性骨髓瘤有一定疗效。2002 年 8 月至 2005 年 12 月, 本研究采用反应停联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤 9 例, 对照组单用 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤 7 例, 报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

16 例多发性骨髓瘤患者经临床、骨髓细胞学、血与尿 M 蛋白及 X 线等检查, 确诊符合国内诊断标准^[1]。所有病例均为复治者, 既往曾用 M_2 、MP 等不同方案多疗程化疗未缓解或缓解后复发。随机分两组, 治疗组: 反应停联合 VAD 方案, 共 9 例, 其中男 6 例, 女 3 例, 年龄 55~74 岁, 平均 65 岁; II A 期 1 例, II B 期 1 例, III A 期 5 例, III B 期 2 例; IgG 型 6 例, IgA 型 3 例。对照组: 单用 VAD 方案, 共 7 例, 其中男 5 例, 女 2 例, 年龄 49~72 岁, 平均 61 岁; II A 期 1 例, II B 期 2 例, III A 期 3 例, III B 期 1 例; IgG 型 5 例, IgA 型 2 例。

1.2 治疗方法

治疗组采用反应停联合 VAD 方案。反应停起始剂量为 100 mg/d, 每周增加 50 mg/d, 增至最大剂量 200~400 mg/d, 持续 12 周以上。化疗选择 VAD 方案, 具体用法: VCR 0.5 mg/d 静脉滴注第 1~4 天, 阿霉素 10 mg/d 缓慢静脉滴注第 1~4 天, 地塞米松 40 mg/d 静脉滴注第 1~4 天, 28 d 为 1 疗程, 共 3 个疗程。化疗同时加用奥美拉唑制酸, 格拉司琼止吐。对照组单用 VAD 化疗方案治疗 3 个疗程。

1.3 观察指标及疗效评定^[2]

直接观察标准: (1) 血清或尿中 M 蛋白比治疗前减少 50% 以上; (2) 浆细胞肿瘤两个最大直径之积缩小 50% 以上; (3) 溶骨性损害再钙化。间接观察指标: (1) 骨髓中浆细胞减少 80% 以上, 或降至小于 5%; (2) 血红蛋白上升 20 g/L, 或红细胞压积上升 0.06 (不输血情况下) 持续 1 个月以上; (3) 高钙血症降至正常; (4) 血尿素氮降至正常; (5) 日常生活自理状况改善两级以上。

疗效评定: 部分缓解: 具有如下 1 和 2 两个条件: (1) 直接指标至少有 1 项达到要求; (2) 间接指标至少有 2 项达到正常。进步: (1) 只有 1 项指标达到要求; (2) 血清或尿中的 M 蛋白减少 20%~50%; (3) 浆细胞瘤缩小 20%~50%; (4) 至少有 2 项间接指标达到要求。无效: 符合以下两个条件: (1) 异常值均未达到进步要求; (2) 只有 1 项间接指标达到要求。

2 结果

2.1 疗效

治疗组 9 例患者中, 6 例有效, 总有效率达到 66.7%, 其中 4 例部分缓解, 2 例进步, 3 例无效。反应停最小剂量为 200 mg/d, 最大剂量为 400 mg/d, 多数耐受剂量为 250 mg/d。对照组 7 例患者中, 3 例有效, 总有效率为 42.9%, 其中 2 例部分缓解, 1 例进步, 4 例无效。两组间总有效率差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1)。

2.2 两组间主要观察指标比较

[作者简介] 岑海燕 (1972-), 女, 江苏南通人, 本科, 主治医师, 主要从事血液病防治方面的研究

观察 M 蛋白下降、骨髓瘤细胞减少及血红蛋白上升等指标,治疗组观察指标的达标率明显高于对照组 ($P < 0.05$),见表 2。

表 1 治疗组与对照组疗效的比较

组别	N	部分缓解 (n)	进步 (n)	无效 (n)	总有效率 (%)
治疗组	9	4	2	3	66.7*
对照组	7	2	1	4	42.9

* $P < 0.05$ 与对照组比较

表 2 治疗组与对照组间主要观察指标的比较

观察指标	治疗组 (n)	对照组 (n)
M 蛋白下降 50%	6/9 *	3/7
骨髓瘤细胞减少 80%	8/9 *	3/7
血红蛋白上升 10~20 g/L	7/9 *	4/7

* $P < 0.05$ 与对照组比较

2.3 药物不良反应

治疗组患者较对照组患者相对明显的不良反应有乏力、头昏、嗜睡、腹胀、便秘。1 例出现一过性皮疹、皮肤脱屑,既往无药物过敏、皮疹史,经对症治疗和调整剂量后自行缓解;1 例患者反应停剂量为 300 mg/d 时出现窦性心动过缓,除外器质性心脏病,减量至 200 mg/d 后,药物心率恢复正常(表 3)。

表 3 治疗组与对照组间药物不良反应的比较 (n)

不良反应	治疗组	对照组
白细胞减少	2	2
头晕、乏力	1	1
恶心、呕吐	3	2
便秘	6	2
腹胀	4	1
皮肤脱屑	1	0
水肿	5	2
窦性心动过缓	1	0
血糖升高	3	2
血栓形成	0	0

3 讨论

恶性肿瘤的血管形成是肿瘤生长、转移的前提条件^[2]。多发性骨髓瘤是一种常见的血管增生明显增

加,且发生在免疫效应细胞即浆细胞的免疫功能异常相关的血液系统恶性肿瘤,病因尚不明确,一般认为与白细胞介素-6 为中心的细胞因子免疫网络失调以及骨髓微环境的变化有关。近年来研究表明,多发性骨髓瘤的发病还与骨髓血管增生、染色体和基因异常等有关。血管新生在多发性骨髓瘤的发病机制中有重要作用,且与疾病进展相关,是预后不良的因素。因此,抗血管生成已成为新的治疗策略。

反应停有抑制新生血管生成及免疫调节的作用,可抑制血管内皮生长因子(VEGF)诱导的血管新生,削弱 VEGF 诱导的促细胞分裂蛋白激酶信号通路。研究表明,VEGF 通过与其特定的受体结合而发挥作用,阻断 VEGF 或其受体的表达可抑制肿瘤血管生成,从而阻止肿瘤的生长和转移^[3]。1965 年反应停始用于治疗多发性骨髓瘤。1999 年 Singhal 等^[4-5]报道,单用反应停治疗 84 例难治性多发性骨髓瘤的 II 期临床试验,结果显示良好疗效。近年国内学者使用反应停治疗多发性骨髓瘤也取得较好疗效^[6-7]。VAD 化疗方案对于烷化剂耐受的多发性骨髓瘤可取得较好疗效,对于合并肾功能损伤的骨髓瘤患者较安全且不损伤干细胞,但 VAD 化疗方案缓解期不持久,获得长期缓解的比例不高,故需配合其它治疗来提高疗效。本研究显示,单用 VAD 化疗方案对部分患者有效,有效率为 42.9%;反应停联合 VAD 化疗方案治疗多发性骨髓瘤,患者各项疗效评定指标较单用 VAD 化疗方案组有明显改善,有效率为 66.7%,与对照组相比 $P < 0.05$,说明能较好地控制病情。

研究发现,反应停可通过以下机制对多发性骨髓瘤的瘤细胞产生直接或间接抑制作用^[7]:(1)反应停为血管生成抑制剂,抗血管新生,降低血管内皮细胞生长因子的血浓度,减少瘤细胞的血液供应,抑制瘤细胞的增殖;(2)直接作用于骨髓瘤细胞和(或)基质细胞,抑制其增殖;(3)调节瘤细胞和(或)基质细胞表面黏附分子表达,影响细胞间相互作用,抑制瘤细胞的生存;(4)作用于 T 淋巴细胞,发挥免疫调节作用。由于反应停的抗肿瘤机制不同于化疗药物或糖皮质激素,所以与其他药物联用可能会增强疗效。有研究表明^[8],可增强糖皮质激素诱导的多发性骨髓瘤细胞凋亡。本研究采用反应停联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤,优于单用 VAD 方案化疗,证实反应停与化疗药物联用具有协同或相加效应,其详细机制有待进一步研究。

联合反应停治疗,患者可出现嗜睡、腹胀、便秘、皮疹、皮肤脱屑、感觉异常、水肿等不良反应,一般不需停药。1 例患者出现心动过缓,经减量及对症治疗后症状减轻。有报道反应停还可引起静脉血栓和神经病

变,本组研究中虽未发现,仍需引起临床重视。

总之,反应停作用机制不同于传统化疗药物,反应停联合 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤具有疗效高、耐受性好等优点,值得临床推广应用。

[参 考 文 献]

- [1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第 2 版. 北京:科学出版社,1998: 373-376.
- [2] 耿怀成,陈龙邦,尹 鸣,等. 5-FU 和 α 干扰素抗肿瘤血管生成协同效应的实验研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2005, 12(1): 67-68.
- [3] 潘立峰,李巧霞,单保恩,等. VEGF(血管内皮生长因子) 反义 RNA 对人食管细胞抑制作用的研究[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2004, 11(4): 41-45
- [4] 李金鸽. 反应停治疗多发性骨髓瘤的研究进展[J]. 工企医刊, 2004, 17(3): 81-82.
- [5] 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
- [6] 蒋复高,吴天勤. 反应停治疗恶性血液病的研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2003, 23(3): 177-179.
- [7] 田炳如,陈幼芬,黄晓峰. 低剂量反应停联合地塞米松治疗难治性多发性骨髓瘤的临床观察[J]. 浙江实用医学, 2004, 9(2): 98-99.
- [8] Barlogie B, Zangari M, Spencer T, *et al.* Thalidomide in the management of multiple myeloma[J]. Semin Hematol, 2001, 38(3): 250-255.
- [9] 刘丽辉,武永吉. 反应停治疗多发性骨髓瘤的机制及临床应用[J]. 临床血液学杂志,2002,15(3): 138-139.

[收稿日期] 2006 - 07 - 11

[修回日期] 2006 - 09 - 26

[本文编辑] 韩 丹