

· 临床研究 ·

VD 方案和 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤
的疗效观察和比较赵金平^{1*} 潘政杰² 万军³ 赖永榕⁴ 彭志刚⁴ 李桥川⁴

(1. 高埗医院骨科, 东莞 523270; 2. 第二军医大学研究生管理大队临床 9 队, 上海 200433;

3. 广西玉林市第一人民医院血液科, 玉林 537000; 4. 广西医科大学第一附属医院血液科, 南宁 530021)

中图分类号: R733.3 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)07-0710-04

摘要: 目的 探讨 VD 方案和 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的临床疗效和安全性。方法 回顾性分析了 2008 年 6 月到 2011 年 6 月我院收治的 59 例多发性骨髓瘤患者的临床资料, 根据治疗方案将患者分为 VD 组 (38 例) 和 VAD 组 (21 例), VD 组接受硼替佐米联合地塞米松治疗, 3 周为一个疗程, 治疗 2 个疗程; VAD 组接受长春新碱、阿霉素联合地塞米松治疗, 4 周为一疗程, 治疗 2 个疗程。分别对两组疗效和不良反应进行分析。结果 VD 组和 VAD 组治疗缓解率分别为 83.78% 和 59.09%, VD 方案优于 VAD 方案, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。VD 组主要不良反应为血液毒性和周围神经病变, 症状较轻微, 在停药和对症处理后症状消失或缓解。VAD 组主要不良反应为感染、脱发和血液毒性等, 其中感染多以 3~4 度为主。结论 VD 方案治疗多发性骨髓瘤疗效优于 VAD 方案, 不良反应轻微, 患者可耐受, 值得临床推广使用。

关键词: VD 方案; VAD 方案; 多发性骨髓瘤; 疗效; 不良反应

Efficacy observation and comparison of VD regimen and VAD regimen
for the treatment of multiple myelomaZHAO Jinping¹, PAN Zhengjie², WAN Jun³, LAI Yongrong⁴, PENG Zhigang⁴, LI Qiaochuan⁴

(1. Department of Orthopedics, Gaobu Hospital, Dongguan 523270;

2. The Second Military Medical University, Shanghai 200433;

3. Department of Hematology, the First People's Hospital of Yulin, Yulin 537000;

4. Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Corresponding author: ZHAO Jinping, Email: lgoety@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of VD regimen and VAD regimen for the treatments of multiple myeloma. **Methods** The clinical data of 59 patients with multiple myeloma, who came to our hospital from June 2008 to June 2011, were retrospectively analyzed. All the patients were divided into 2 groups according to different regimens: VD group ($n = 38$) and VAD group ($n = 21$). Patients in the VD group were treated with bortezomib combined dexamethasone for 3 weeks as a treatment course and lasted for 2 courses. Patients in the VAD group were treated with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone for 4 weeks as a treatment course and lasted for 2 courses. The efficacy and the side effects were analyzed in both groups. **Results** The relieve rate in VD group and VAD group was 83.78% and 59.09%, respectively. The efficacy in the VD group was significantly higher than that in the VAD group ($P < 0.05$). The side effects in the VD group were mainly haematologic, gastrointestinal and peripheral neuropathic reactions. The adverse events were mild. After drug withdrawal or treatment, the symptoms disappeared or relieved. The main side effects in the VAD group were hematotoxicity, infection, and loss of hair. Most of the infectious patients in VAD group were grade III to IV. **Conclusion** The efficacy of VD regimen for the treatment of multiple myeloma is superior to that of VAD regimen. VD regimen has less and tolerable side effects, which deserves to be widely used in clinical work.

Key words: VD regimen; VAD regimen; Multiple myeloma; Efficacy; Side effects

*通讯作者: 赵金平, Email: lgoety@163.com

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是由于骨髓浆细胞恶性异常性克隆增生而导致的肿瘤性疾病,发病率高,约占血液恶性肿瘤的10%左右,临床治疗难度颇大。其主要临床表现为克隆性浆细胞增生,单株免疫球蛋白或其片段(M)蛋白分泌,从而引起相应靶器官的CRAB损伤(calcium elevation 高钙血症 C、renal insufficiency 肾功能不全 R、anemia 贫血 A、bone abnormalities 溶骨性病变 B)^[1,2]。MM的治疗方案从MP开始逐渐发展,目前常用的主要有MP、VAD、DVD、M2(VBMCP)等方案^[3],但仍无根治的有效方法。近年来,肿瘤定向靶治疗成为研究的新热点。国外多项研究发现^[10,11],以硼替佐米为代表的靶向治疗药物对难治性复发性MM疗效显著。同时有证据支持地塞米松联合应用(VD方案)对硼替佐米具有增效作用^[4]。本研究比较分析了硼替佐米联合地塞米松(VD方案)和长春新碱、阿霉素联合地塞米松(VAD方案)治疗MM的疗效和不良反应,为MM的临床治疗提供指导。

1 资料和方法

1.1 一般资料

我院于2008年6月到2011年6月共收治MM患者59例,所有患者均符合《血液病诊断及治疗标准》中关于MM的诊断标准^[5]。59例患者按照治疗方法分为VD组和VAD组,VD组37例,其中男20例,女17例;年龄38~72岁,平均年龄 56.3 ± 13.7 岁;Durie-Salmon分期:Ⅱ期5例,Ⅲ期32例。ISS分期:I期10例,Ⅱ期18例,Ⅲ期9例;诊断分型:M蛋白IgG型11例,IgD型7例,IgA型10例,轻链型6例,不分泌型3例;6例患者为髓外浆细胞瘤,6例合并肾功能不全。VAD组22例,其中男13例,女9例;年龄36~70岁,平均年龄 55.8 ± 13.5 岁;Durie-Salmon分期:Ⅱ期3例,Ⅲ期19例。ISS分期:I期5例,Ⅱ期12例,Ⅲ期5例;诊断分型:M蛋白IgG型6例,IgD型5例,IgA型6例,轻链型3例,不分泌型2例;5例合并肾功能不全。两组患者在性别构成、年龄、Durie-Salmon分期、ISS分期、诊断分型及合并症等方面比较差异无统计学意义,具有良好的可比性($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法

VD组按照VD方案进行治疗,3周为1个疗程,连续治疗2个疗程。采用硼替佐米 1.3 mg/m^2 于每疗程d1、4、8、11天静脉注射,3~5 s内注射完毕;地塞米松10 mg加入200 ml生理盐水中,d1、2、

4、5、8、9、11、12天静脉滴注;VAD组按照VAD方案进行治疗,4周为一个疗程,进行2个疗程治疗。采用长春新碱10 mg,阿霉素10 mg,地塞米松15 mg,于每疗程d1~4天持续静点。每个疗程治疗前均对患者进行详尽体格检查:如心电图、24 h尿蛋白定量、血清免疫电泳、骨髓细胞学、血清免疫球蛋白定量检测、电解质、肝肾功能及血、尿常规检查。针对化疗后患者血象酌情给予成分输血,同时予以止吐、抑酸、保护心脏、胃黏膜、肝、肾等支持治疗,并给予胸腺肽增强免疫。治疗过程中注意监测血液毒性,若患者无法耐受则及时暂停治疗,待症状缓解后再继续治疗。

1.3 观察指标及疗效评定

①疗效:根据EBMT2006年疗效评定标准^[6],共分为5个等级。包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、最小缓解(MR)、无变化(NC)和病情进展(PD)。总缓解率 $= (\text{CR} + \text{PR} + \text{MR}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。②不良反应:相关外周神经病变及血液学不良反应参考WHO关于《抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准》进行评定。③总生存期(Overall survival, OS)④无进展生存期(Progression-free survival, PFS)。

1.4 统计学分析

将所有数据以双录入方式录入到EpiData软件中,并导入SPSS19.0软件中进行分析。计量资料正态分布时以 $(\bar{x} \pm s)$ 进行描述, t 检验进行比较;非正态分布时中位数进行描述,秩和检验进行两组比较;计数资料按实际发生数表示,Ridit分析进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较

VD组CR 8例,PR 12例,MR 11例,NC 4例,PD 2例,总缓解率为83.78%;VAD组CR 3例,PR 5例,MR 5例,NC 3例,PD 6例,总缓解率为59.09%;VD组总缓解率明显高于VD组,差异具有统计学意义(Ridit $z = 12.354, P < 0.05$);VD组随访12~36个月,平均16.4个月,CR和PR、MR患者在随访期间没有死亡病例,NC患者死亡2例(50%),PD死亡1例(50%)。VAD组随访11~38个月,平均17.4个月,CR和PR患者在随访期间无死亡病例,MR死亡1例(20.00%),NC死亡2例(66.67%),PD死亡4例(66.67%)。VAD组随访期间死亡率较VD组高,差异具有统计学意义(Ridit

$z = 9.248, P < 0.05$)。见表 1, 表 2。

2.2 两组生存期比较

VD 组 OS 为 15.7 ~ 19.6 个月, 中位 OS 为 18.4 个月; VAD 组 OS 为 21.4 ~ 24.5 个月, 中位 OS 为 22.3 个月, 两组 OS 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。VD 组 PFS 为 10.9 ~ 12.6 个月, 平均 PFS 为 12.1 个月; VAD 组 PFS 为 8.8 ~ 11.2 个月, 平均 PFS 为 9.5 个月, 两组 PFS 比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 VD 组和 VAD 组疗效比较

Table 1 Comparison of the efficacy between VD group and VAD group

组别	例数	CR	PR	MR	NC	PD	总缓解率 (%)
VD 组	37	8	12	11	4	2	83.78
VAD 组	22	3	5	5	3	6	59.09

表 2 随访期间死亡病例比较

Table 2 Comparison of death cases during the follow-up period

组别	例数	CR	PR	MR	NC	PD	总死亡率 (%)
VD 组	37	0	0	0	2(50%)	1(50%)	8.11
VAD 组	22	0	0	1(20%)	2(66.67%)	4(66.67%)	31.82

2.3 两组不良反应比较

VD 组不良反应以血液毒性, 胃肠道反应和周围神经病变为主, 其中乏力 22 例 (59.46%), 胃肠道反应 15 例 (40.54%), 血小板减少 12 例 (32.43%), 周围神经炎 10 例 (27.03%), 粒细胞减少 8 例 (21.62%), 感染 6 例 (16.21%), 主要以 1 ~ 2 度为主。以上不良反应程度较轻, 患者大多可以耐受。VAD 组主要不良反应为血液毒性、感染和脱发等, 其中粒细胞减少 17 例 (77.27%), 感染 13 例 (59.09%), 多以 3 ~ 4 度为主, 脱发 9 例 (40.91%), 呕吐 4 例 (18.19%)。VAD 组患者粒细胞明显少于 VD 组, 两者差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。VAD 组患者感染程度较 VD 组显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

近年来, 随着 MM 治疗方案的深入, 靶向治疗也越来越受到人们重视。其中硼替佐米作为一种新型的靶向治疗药物, 已于 2003 年被 FDA 批准用于 MM 治疗^[12]。硼替佐米成分为人工合成的二肽硼酸盐类似物。它是一种可逆性的蛋白酶体抑制剂, 可以阻止细胞内蛋白降解。主要作用于泛素-蛋白酶体信号通路, 抑制 26S 蛋白酶体信号传递, 使 NF- κ B

抑制因子 I- κ B 的降解受到抑制, 进而影响 NF- κ B 信号通路, 阻断细胞增殖, 减少小血管的生成; 同时硼替佐米可以提高肿瘤细胞对环境的敏感度, 放大增强化疗的效果, 最终导致骨髓瘤细胞凋亡或坏死^[7]。目前已有研究证实硼替佐米可以选择性诱导骨髓瘤细胞的凋亡, 治疗总有效率在 30% 以上^[8]。Bensinger^[9]等也发现, 硼替佐米与地塞米松等多种化疗药物联合, 不但具有较好的协同效应, 并且可以抵抗地塞米松、马法兰等药物长期应用的耐药性。因此可以以硼替佐米为主的联合化疗作为临床治疗 MM 的主要手段。

本研究分析比较了硼替佐米联合地塞米松 (VD 方案) 和传统化疗方案长春新碱、阿霉素联合地塞米松 (VAD 方案) 治疗 MM 的临床疗效。研究结果 VD 方案的总反应率为 83.78%, VAD 方案的总反应率为 59.09%, VD 方案的疗效明显优于 VAD 方案, 同时 VD 方案患者随访期间的死亡率明显低于 VAD 方案, 这一结果与两组患者总生存期和无进展生存期相一致。在不良反应方面, VD 方案主要表现为血液毒性, 胃肠道反应和周围神经病变, 患者副反应症状较为轻微, 对症治疗后能够痊愈或者基本缓解, 不影响后续治疗。VAD 方案的主要不良反应为血液毒性, 脱发和感染, 其中粒细胞下降较为明显, 感染患者数量较多, 且感染程度均以 3-4 度感染为主。两组比较显示 VD 方案不良反应较轻, 患者耐受程度高。

综上所述, VD 方案治疗 MM 疗效确切, 且不良反应较轻, 患者可以耐受; 临床上可以考虑以 VD 方案作为治疗 MM 的主要方案。

【参考文献】

- [1] Batuman V. The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2012, 19(5):282-286.
- [2] Rossi M, Di Martino MT, Morelli E, et al. Molecular targets for the treatment of multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(7):757-767.
- [3] Kim HJ, Yoon SS, Lee DS, et al. Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial. *Ann Hematol*, 2012, 91(2):249-256.

(下转第 720 页)

传统的开放性手术创伤大、出血多,手术风险高,目前已经很少采用。PKP 手术具有手术创伤小,疼痛缓解迅速,患者恢复快的优点。Schultet 等^[6]用 PKP 治疗 47 例平均年龄 70 岁零 4 个月的骨质疏松性脊柱压缩骨折患者,术后患者疼痛缓解率 95%。本组患者术后近中期疼痛症状明显缓解,椎体后凸角度无明显丢失。表明椎体强化术不仅可以显著缓解上中胸段椎体压缩骨折的疼痛症状,增强椎体强度,而且可以有效阻止后凸畸形的加重。

骨质疏松伴有椎体压缩性骨折的患者,本身也具有较高的新发椎体压缩骨折风险,这种风险也许是骨质疏松症自然病程的进展。对于该类患者,无论接不接受椎体强化术,均应系统地服用抗骨质疏松药物,适当的药物治疗可使新发骨折的风险减少一半^[7]。因此本组病例均按照 2009 年骨质疏松骨折诊疗指南术后行规律的抗骨质疏松治疗。收到较好的远期治疗效果。

有研究表明椎体成型术后出现临近椎体的骨折,这可能为因为术后伤椎注入骨水泥后弹性模量增加,而邻近的椎间盘结构退变又改变了应力传递的方式,使临近节段椎体的局部应力增加,随着术后疼痛的明显缓解患者脊柱的活动度和负重增加,更多的应力被施加到邻近的椎体上^[8]。本组病例没有观察到临近椎体的骨折,这可能是由于术后长期抗骨质疏松治疗和给予正确的术后康复指导有关,也可能是因为本组病例较少,随访时间较短。

本研究表明椎体强化术手术创伤小,康复时间短,并发症少,可以显著缓解疼痛,增强椎体强度,配

合正确的康复治疗及抗骨质疏松治疗后可以防止后凸畸形的加重及临近节段的椎体骨折,是高龄患者骨质疏松性上中胸段椎体压缩性骨折的治疗有效治疗手段。

【参 考 文 献】

- [1] XU Jie, ZHAO Dongbao, LIU Wenbin et al. Study on the factors of bone mineral density in Shanghai city community elderly related effects. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25(01): 68-69.
- [2] LI YG, ZHANG MM, MAO WX, et al. Influence factors of bone mineral density. Chinese Journal of Gerontology, 2011, 31(13): 2417-2419.
- [3] Fairbank JC, Pynsent PB. The Oswestry Disability Index. Spine (Phila Pa 1976), 2000, 25(22): 2940-2952.
- [4] Li WS, Chen ZQ, Guo ZQ, et al. The impact of thoracic and thoracolumbar angular kyphosis on pelvic shape and sagittal alignment. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2011, 49(2): 135-139.
- [5] Sato T, Yamaguchi S, Ozawa S, et al. Is laparoscopic surgery a contraindication in patients with severe senile kyphosis?. Hepatogastroenterology, 2010, 57(102-103): 1095-1098.
- [6] SCHULTE BU, BRUCHER D, Trompeter M, et al. Balloon-assisted percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporotic vertebral body compression fractures-S-rates. Rofo, 2006, 178(2): 207-213.
- [7] Trout AT, Kallmes DF. Does vertebroplasty cause incident vertebral fractures: a review of available data. AJNR Am J Neuroradiol, 2006, 27(7): 1397-1403.
- [8] Hulme PA, Krebs J, Ferguson SJ, et al. Vertebroplasty and kyphoplasty: a systematic review of 69 clinical studies. Spine (Phila Pa 1976), 2006, 31(17): 1983-2001.

(收稿日期: 2012-10-09)

(上接第 712 页)

- [4] Kyle RA, Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(4): 278-288.
- [5] Liu AJ, Li LH, Huang ZX, et al. Efficacy of Bortezomib, Dexamethasone and Thalidomide(VDT) chemotherapy regimen in treatment of relapsed multiple myeloma. Chinese journal of hematology, 2010, 31(7): 486-488.
- [6] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia, 2006, 20: 1467-1473.
- [7] Bross PF, Kane R, Farrell AT, et al. Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res, 2004, 10(12 Pt 1): 3954-3964.
- [8] Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, et al. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. Br J Haematol, 2009, 146(6): 619-626.
- [9] Bensinger WI, Jagannath S, Vescio R, et al. Phase 2 study of two sequential three-drug combinations containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by bortezomib, thalidomide and dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. Br J Haematol. 2010, 148(4): 562-568.
- [10] Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. Haematologica, 2009, 91: 929-934.
- [11] Kropf MH, Bisping G, Wenning D, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma. Leuk Res, 2010, 29: 587-590.
- [12] Richardson PG, Anderson KG. Multiple myeloma. London: Remedica Publishing, 2004: 64-68.

(收稿日期: 2012-09-11)

作者: 赵金平, 潘政杰, 万军, 赖永榕, 彭志刚, 李桥川, ZHAO Jinping, PAN Zhengjie, WAN Jun, LAI Yongrong, PENG Zhigang, LI Qiaochuan
作者单位: 赵金平, ZHAO Jinping(高埗医院骨科, 东莞, 523270), 潘政杰, PAN Zhengjie(第二军医大学研究生管理大队临床9队, 上海, 200433), 万军, WAN Jun(广西玉林市第一人民医院血液科, 玉林, 537000), 赖永榕, 彭志刚, 李桥川, LAI Yongrong, PENG Zhigang, LI Qiaochuan(广西医科大学第一附属医院血液科, 南宁, 530021)
刊名: 中国骨质疏松杂志 
英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis
年, 卷(期): 2013, 19(7)

参考文献(12条)

1. Batuman V The pathogenesis of acute kidney impairment in patients with multiple myeloma 2012(05)
2. Rossi M;Di Martino MT;Morelli E Molecular targets for the treatment of multiple myeloma 2012(07)
3. Kim H J;Yoon SS;Lee DS Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone(VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone(VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial 2012(02)
4. Kyle RA; Rajkumar SV Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review 2009(04)
5. Liu AJ; Li LH; Huang ZX Efficacy of Bortezomib, Dexamethasone and Thalidomide(VDT) chemotherapy regimen in treatment of relapsed multiple myeloma[期刊论文]-Chinese Journal of Hematology 2010(07)
6. Durie BG; Harousseau JL; Miguel JS International uniform response criteria for multiple myeloma 2006
7. Bross PF; Kane R; Farrell AT Approval summary for bortezomib for injection in the treatment of multiple myeloma 2004(12 Pt, 1)
8. Jagannath S; Durie BG; Wolf JL Extended follow-up of a phase, 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma[外文期刊] 2009(06)
9. Bensinger WI; Jagannath S; Vescio R Phase, 2 study of two sequential three-drug combinations containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by bortezomib, thalidomide and dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma 2010(04)
10. Jagannath S; Richardson PG; Barlogie B Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone 2009
11. Kropf MH; Bisping G; Wenning D Bortezomib in combination with dexamethasone for relapsed multiple myeloma 2010
12. Richardson PG; Anderson KG Multiple myeloma 2004

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201307013.aspx