

[文章编号] 1007-7669(2017)05-0292-03

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2017.05.012

## 来那度胺联合 VAD 化疗方案治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性

杨 毅<sup>a</sup>, 韩晨阳<sup>a</sup>, 冯联忠<sup>b</sup>, 章 波<sup>b</sup>

(嘉兴市第二医院 a. 药学部, b. 肿瘤科, 浙江 嘉兴 314001)

[关键词] 来那度胺; 多发性骨髓瘤; 抗肿瘤联合化疗方案

[摘要] 目的 观察来那度胺联合 VAD 方案(长春新碱 + 多柔比星 + 地塞米松)治疗多发性骨髓瘤(MM)的临床疗效和不良反应发生情况。方法 选择 MM 患者 55 例,分为两组。对照组 31 例单独采用 VAD 方案,试验组 24 例采用来那度胺(25 mg, 口服, 每日 1 次) + VAD 方案联合治疗, 28 d 为 1 个疗程。4 个化疗周期后进行疗效评价, 观察治疗期间不良反应的发生情况。结果 试验组有效率 80% (19/24), 高于对照组 52% (16/31), 试验组临床疗效优于对照组 ( $P < 0.05$ )。试验组 期和 期患者有效率均为 100%, 期患者有效率为 29%, 对照组分别为 82%、62%和 11%, 同期对比组间差异显著 ( $P < 0.05$ )。两组血液系统损害、肝损害、心血管系统损害、外周神经系统损害、胃肠系统损害、感染性发热的发生率均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。结论 来那度胺联合 VAD 方案治疗 MM 的疗效优于 VAD 方案单用, 对早期患者疗效更明显, 不良反应发生率相当。

[中图分类号] R979.1

[文献标志码] A

## Efficacy and safety of lenalidomide combined with VAD chemotherapy in treatment of multiple myeloma

YANG Yi<sup>a</sup>, HAN Chen-yang<sup>a</sup>, FENG Lian-zhong<sup>b</sup>, ZHANG Bo<sup>b</sup>

(a. Department of Pharmacy, b. Department of Oncology, the Second Hospital of Jiaxing, Jiaxing ZHEJIANG 314001, China)

[KEY WORDS] lenalidomide; multiple myeloma; antineoplastic combined chemotherapy protocols

[ABSTRACT] AIM To observe clinical curative effect and occurrence of adverse reactions of lenalidomide combined with VAD regimen (vincristin + doxorubicin + dexamethasone) in the treatment of multiple myeloma (MM). METHODS Fifty-five MM patients were divided into two groups. Thirty-one patients in the control group were treated with VAD regimen alone. And other 24 patients in the trial group were treated with lenalidomide (25 mg, po, qd) + VAD regimen combination therapy. A course of treatment was 28 d. After 4 cycles of chemotherapy, the curative effect was evaluated. The adverse reactions during chemotherapy were observed. RESULTS The effective rate of the trial group was 80% (19/24), higher than that of the control group (52%, 16/31,  $P < 0.05$ ). The clinical efficacy of the trial group was better than that of the control group ( $P < 0.05$ ). In the trial group, the effective rates of patients in stage , and were 100%, 100% and 29%, higher than those in the control group (82%, 62%, and 11% respectively,  $P < 0.05$ ). There was no significant difference between the incidence of blood system injury, liver injury, cardiovascular system injury, peripheral

[收稿日期] 2016-12-19 [接受日期] 2017-03-10

[作者简介] 杨 毅, 男, 副主任药师, 学士, 主要从事药学工作, Phn: 86-573-8205-8433, E-mail: wasd911@126.com

nervous system injury, gastrointestinal system injury, infectious fever between two groups ( $P > 0.05$ ).  
CONCLUSION Lenalidomide combined with VAD regimen in the treatment of MM is better than VAD regimen alone, which is more effective for patients in the early stage, and the incidence of adverse reactions is similar.

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种难治的浆细胞克隆性恶性增生疾病, 临床中化疗是其最常用的治疗方法。从 1969 年 ALEXANINE 等开始使用 MP (美法仑 + 泼尼松) 方案化疗开始, 至今已有 VAD (长春新碱 + 多柔比星 + 地塞米松) 方案、VMCP (长春新碱 + 美法仑 + 环磷酰胺 + 泼尼松) 方案、BD (硼替佐米 + 地塞米松) 方案等多种化疗方案。来那度胺 (lenalidomide) 是沙利度胺的衍生物, 2006 年被美国 FDA 批准用于 MM 的治疗<sup>[1]</sup>。来那度胺主要优点是疗效显著、不良反应少、患者耐受性好<sup>[2-4]</sup>, 一项多中心随机临床研究表明, 来那度胺单药治疗复发难治性 MM 总有效率达 25% 以上<sup>[5]</sup>。但是来那度胺在亚洲人群中治疗 MM 的报道尚不多见, VAD 方案是治疗 MM 的经典化疗方案之一<sup>[6]</sup>, 本研究比较 VAD 方案单用和联合来那度胺治疗 MM 的疗效和安全性, 以期临床用药提供参考。

## 资料和方法

**病例选择** 选择 2014 年 6 月至 2016 年 11 月, 本院收治的 MM 患者 55 例, 均符合 MM 诊断标准<sup>[7]</sup>, 经骨髓细胞形态、M 蛋白等检查确诊。并根据 MM 国际分期标准<sup>[8]</sup>分期, 按照免疫球蛋白和轻链类型进行分型。55 例患者中男性 29 例, 女性 26 例; 年龄 ( $52.1 \pm 12.4$ ) 岁, 40 ~ 70 岁; 初发 46 例, 复发 9 例; Ⅰ期 9 例, Ⅱ期 30 例, Ⅲ期 16 例; 非轻链型 45 例, 轻链型 10 例。将患者分为两组, 对照组 31 例 (VAD 方案化疗), 试验组 24 例 (VAD 方案联合来那度胺化疗), 两组性别、年龄、分期等比较均无显著差异 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

**治疗方案** 所有患者均给予 VAD 方案治疗, 试验组在此基础上每日加用来那度胺 (瑞士 Celgene 公司, 批号: 20150072) 25 mg, 口服, 每日 1 次, 28 d 为 1 个疗程。VAD 方案: 长春新碱 (海正药业, 批号: 20150412)  $0.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注, 每日 1 次, 第 1 ~ 4 日; 多柔比星 (海正药业, 批号: 20150116) 10 ~ 20 mg, 静脉滴注, 每日 1 次, 第 1 ~ 4 日; 地塞米松 (天津力生制药, 批号: 10020122) 20 mg, 口服, 每日 2 次, 第 1 ~ 4 日、

表 1 两组基本资料比较

指标	对照组 (n=31)	试验组 (n=24)
年龄/岁	49.8 ± 13.2	50.4 ± 14.2
性别/例		
男	16	13
女	15	11
发病情况/例		
初发	26	20
复发	5	4
分期/例		
Ⅰ期	6	3
Ⅱ期	16	14
Ⅲ期	9	7
分型/例		
IgG 型	15	13
IgA 型	9	5
IgM 型	1	2
轻链型		
κ	2	1
λ	4	3
临床表现/例		
骨痛	26	20
贫血	21	19
肾功能不全	7	9
高钙血症	4	2

组间比较, 经卡方、Fisher 精确检验或  $t$  检验: 均  $P > 0.05$

第 9 ~ 12 日; 28 d 为 1 个疗程, 根据患者的年龄、耐受性因素调整给药剂量。化疗过程中给予护肝、护胃、止吐等辅助治疗。

**观察指标** (1) 临床疗效: 4 个化疗周期后进行疗效评价, 根据 IMGW 制定的疗效标准<sup>[9]</sup>进行评价, 疗效分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD), 有效为 CR + PR。比较两组整体疗效和不同分期患者的临床疗效。(2) 不良反应: 观察治疗期间发生的血液系统损害、肝损害 (肝功能异常等表现)、心血管系统损害、神经系统损害、胃肠系统损害等。

**统计学方法** 采用 SPSS10 系统软件进行数据处理, 计量资料比较采用  $t$  检验, 计数资料比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 组间疗效比较采用 Ridit 分析,  $P < 0.05$  为差异有显著意义。

## 结 果

**临床疗效** 经治疗后, 两组患者的骨痛、贫血、高钙血症等临床症状都有不同程度改善。试验组有效率为 80%, 对照组为 52%, 组间疗效比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。试验组 Ⅰ期和 Ⅱ期患者有效率均为 100%, Ⅲ期患者有效率为 29%, 均高于对照组同期患者的有效率 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。  
**不良反应** 化疗期间常见不良反应有血液系统损

表 2 两组临床疗效比较

组别	例 (%)					
	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效	$\bar{R}$
对照 ( $n = 31$ )	4(13)	12(39)	12(39)	3(9)	16(52)	0.5
试验 ( $n = 24$ )	7(30)	12(50)	4(16)	1(4)	19(80) <sup>b</sup>	0.338 <sup>b</sup>

组间比较, 经卡方检验或 Ridit 分析: <sup>b</sup> $P < 0.05$

害、肝损害、心血管系统损害、外周神经系统损害、胃肠系统损害、感染性发热等, 对照组血液系统损伤发生率为 52%, 略高于试验组的 46%, 但组间无显著差异 ( $P > 0.05$ )。两组肝损害、心血管系统损害等发生率均无显著差异 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

讨 论

本研究结果显示, 试验组总体临床疗效和 MM 各期患者有效率均优于对照组, 提示来那度胺可以增加 VAD 方案的疗效, 联合应用治疗 MM 更佳。在不同 MM 分期的患者中, 早期患者 ( I 期和 II 期) 经来那度胺联合 VAD 方案治疗有效率高, 而 III 期患者有效率降低较明显, 提示发病早期运用联合治疗方案更加能达到满意的治疗效果。

VAD 方案引起的常见不良反应为骨髓抑制、肝损害、外周神经系统损害、胃肠系统损害、化疗后感染等, 而来那度胺会引起中性粒细胞减少、胃肠系统损害等不良反应。本研究中两组患者的各项不良反应的发生率均相近, 提示来那度胺不会加重 VAD 方案化疗带来的不良反应, 是一种较安全可靠的联合用药方法。

综上, 来那度胺联合 VAD 方案治疗 MM 的疗效优于单一的 VAD 方案, 且在疾病早期联合使用对患者更有意义, 联合用药不增加不良反应的发生, 值得在临床上推广。但本研究纳入的病例数较少, 临床观察和评价的方法较单一, 来那度胺联合 VAD 方案治疗 MM 的确切疗效和安全性有待多中心、大样本临床试验进一步评价。

表 3 两组不同分期患者临床疗效比较

组别	分期	例 (%)				
		完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	有效
对照	期 ( $n = 6$ )	2(33)	3(50)	1(17)	0(0)	5(83)
	期 ( $n = 16$ )	2(13)	8(50)	5(31)	1(6)	10(63)
	期 ( $n = 9$ )	0(0)	1(11)	6(67)	2(22)	1(11)
试验	期 ( $n = 3$ )	3(100)	0(0)	0(0)	0(0)	3(100) <sup>b</sup>
	期 ( $n = 14$ )	4(29)	10(71)	0(0)	0(0)	14(100) <sup>b</sup>
	期 ( $n = 7$ )	0(0)	2(29)	4(57)	1(14)	2(29) <sup>b</sup>

组间同期比较, 经卡方或 Fisher 精确检验: <sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 两组不良反应发生情况

不良反应	例 (%)	
	对照组 ( $n = 31$ )	试验组 ( $n = 24$ )
血液系统损害	16(52)	11(46)
1 ~ 2 级	12(39)	9(38)
3 ~ 4 级	4(13)	2(8)
肝损害	6(19)	5(21)
心血管系统损害	2(6)	1(4)
外周神经系统损害	8(26)	6(25)
胃肠系统损害	5(16)	4(17)
感染性发热	0(0)	1(4)

组间比较, 经卡方或 Fisher 精确检验: 均  $P > 0.05$

[参考文献]

[1] MEISTER S, SCHUBERT U, NEUBERT K, *et al.* Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(4): 1783-1792.

[2] LAROCCA A, CAVALLO F, MINA R, *et al.* Current treatment strategies with lenalidomide in multiple myeloma and future perspectives[J]. *Future Oncol*, 2012, 8(10): 1223-1238.

[3] ROISOVSKY R, HONG F, TOCCO D, *et al.* Endothelial stress products and coagulation markers in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone: an observational study[J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(3): 351-358.

[4] 陈丽娜, 杨美华, 华建媛, 等. 来那度胺在弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗中的研究进展[J]. *中国新药与临床杂志*, 2017, 36(2): 61-64.

[5] RICHARDSON PG, BLOOD E, MITSIADES CS, *et al.* A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2006, 108(10): 3458-3464.

[6] 刘宇, 武操, 史克倩. 四种治疗多发性骨髓瘤方案的疗效评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2014, 33(10): 756-759.

[7] RAJKUMAR SV. Treatment of multiple myeloma[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(8): 479-491.

[8] RAJKUMAR SV, GAHRTON G, BERGSAGEL PL. Approach to the treatment of multiple myeloma: a clash of philosophies[J]. *Blood*, 2011, 118(12): 3205-3211.

[9] 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.