DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.14.029
第25卷第14期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 14
2003年7月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jul. 2003

文章编号:1000-5404(2003)14-1291-03

论著

VSMCD方案治疗多发性骨髓瘤的临床研究

夏顺中[1],刘力克[2],刘力建[3],史曦凯[1],张 勇[1] ([1]第三军医大学附属西南医院血液内科,重庆 400038;[2]四川大学公共卫生学院,成都 610041;[3]解放军第324医院心血管内科,重庆 400020)

提 要:目的 评价VSMCD(Vincristine, semustine, melphalan, cyclophosphamide, desamethasone)方案治疗多发性骨髓瘤(MM)的临床效果。方法 应用临床实验研究方法,按入院顺序采用半随机分组法将病例分成试验组与对照组,试验组采用VSMCD治疗方案,对照组采用改良M_2治疗方案。治疗观察4个疗程后进行近期疗效评价。结果 试验组与对照组治疗的有效率分别为91.66%及58.33%,两组有极显著性差异($P<0.01$)。两种方案治疗后VSMCD法各项临床疗效指标变化较改良M_2法变化大,两种方案有极显著性差异($P<0.01$);主要毒副作用的比较除WBC降低($P<0.01$)及急性粘膜炎($P<0.05$)差异有显著性外,其余差异均无显著性;VSMCD法治疗未见肾功能损伤,未见永久性造血干细胞损害和治疗相关性死亡。结论 VSMCD方案治疗多发性骨髓瘤疗程短,疗效高,副作用持续时间短暂。

关键词:多发性骨髓瘤;联合化学疗法;马法兰
中图法分类号:R730.53;R733.3 文献标识码:A

Treatment of multiple myeloma with VSMCD regimen

XIA Shun-zhong, LIU Li-ke, LIU Li-jian, SHI Xi-kai, ZHANG Yong (Department of Hematology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To evaluate the clinical effects of vincristine, semustine, melphalan, cyclophosphamide, desamethasone (VSMCD) regimen for the treatment of multiple myeloma (MM). Methods Cases were semi-randomly divided into two groups. The experimental group received VSMCD regimen and the control received improved M_2 regimen. The curative effects were observed after four treatment courses. Results The effective rates of the experimental group and the control group were 91.66% and 58.33%, respectively. There was significant difference between the two groups ($P<0.01$). The clinical curative effect indexes of the patients of the experimental group changed more significantly than those of the control group ($P<0.05$). No significant difference in side effects was found between the two groups except the decreases in WBC ($P<0.01$) and acute mucositis ($P<0.05$). No renal function damage, permanent hemopoietic stem cellular defection and treatment-related death were found in the experimental group. Conclusion Treatment of multiple myeloma with the VSMCD regimen is characterized by short treatment course, high curative effect and transient side effects.

Key words: multiple myeloma; combined chemotherapy; melphalan

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是淋巴-浆细胞系统恶性肿瘤,治疗手段主要是化疗,但疗效不佳。究其原因主要是缺少理想的化疗方案,近年来主张应用大剂量马法兰(Melphalan)治疗MM,疗效有显著提高,但马法兰容易造成永久性造血干细胞损害,副作用大,需有干细胞移植支持。而造血干细胞移植目前国内尚难于普及。常规剂量化疗MM缓解率低,缓解期短,易复发。为此本研究采用接近大剂量但不需有干细胞移植支持的长春新碱、司莫司汀、马法兰、环磷酰胺、地塞米松(VSMCD)联合化学疗法方案治疗MM,以探索一种较理想治疗MM方案。现将近10年来研究的情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 患者及分组

选择经临床和血生化,骨髓象检查符合于MM诊断标准[1]的病例,从1991年5月起至2002年1月止,共收集48例MM患者。在48例中33例为初治,15例曾先后用过"马法兰、强的松"(MP)、"环磷酰胺、长春新碱、马法兰、强的松"(COMP)、"阿克拉霉素、环磷酰胺、长春新碱、强的松"(ACRCOP)等方案治疗2~3疗程。

48例患者采用半随机方法分为试验组与对照组(每组各24例),试验组男17例,女7例(初治18例,复发6例),年龄42~73岁,平均年龄60岁。免疫分型:IgG型19例,IgA型5例。临床分期Ⅱb 2例,Ⅲa 12例,Ⅲb 10例。对照组:男15例,女9例,(初治16例,复发9例)年龄43~74岁,平均年龄60岁。免

作者简介:夏顺中(1950-),男,重庆市长寿区人,副主任医师,副教授,主要从事血液肿瘤方面的研究,发表论文10篇。电话:(023)68754385
收稿日期:2003-02-26;修回日期:2003-04-24

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

疫分型: IgG 型20例, IgA 型4例。临床分期Ⅱb 1例, Ⅲa 10例, Ⅲb 13例。两组差异无显著性。按下列两种方案完成治疗, 每例病人连续治疗4个疗程后, 进行近期疗效评价。

1.2 治疗方案

采用VSMCD治疗方案: ①长春新碱2 mg, 静脉推注, 第1天; ②司莫司汀150 mg, 口服, 第1~5天; ③环磷酰胺600 mg, 静脉滴注, 第2、4天; ④马法兰18 mg, 口服, 第1~5天; ⑤地塞米松30 mg, 口服, 第1~5天。疗程: 每3个月一个疗程。对照组采用改良M_2治疗方案: ①长春新碱2 mg, 静脉推注, 第1天; ②司莫司汀100 mg/d, 口服, 第1天; ③环磷酰胺10 mg·kg^{-1}·d^{-1}, 静滴, 第2、4天; ④马法兰0.1 mg·kg^{-1}·d^{-1}, 口服, 第1~6天; ⑤强的松1 mg·kg^{-1}·d^{-1}, 口服, 第1~6天。疗程: 1~2月一个疗程。

1.3 观察项目

1.3.1 实验室检测项目 在化疗前及每疗程结束后的第10~15天做以下检查: ① 血象: 检测白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT) 隔日1次; ② 骨髓象: 观察骨髓增生程度、红细胞系统、粒细胞系统、巨核细胞系统及浆细胞的数量; ③生化、免疫学等指标: 血清白/球蛋白、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、肝功能、电解质、碱性磷酸酶、血清蛋白电泳、免疫球蛋白及血沉。④ 骨损部位的X线照片: 治疗前及治疗后3个月摄片比较疗程前后骨损的变化。

1.3.2 评价生活自理状态 按文献[1]分4级。

1.3.3 疗效评定标准[1] ①缓解: 包括完全缓解(Complete regression, CR)和部分缓解(Oartial regresson, PR); ②未缓解(Non-regession, NR): 包括进步和无效进行评价。

1.4 统计学处理

两组资料差异性采用R×C表χ^2检验。

2 结果

2.1 治疗后缓解情况

VSMCD方案治疗MM 4个疗程后, CR 8例, PR14例, 有效率为91.66%; M_2方案CR 1例, PR 13例, 有效率为58.33%。两组差异有极显著性($P<0.01$), 见表1。

表1 VSMCD与改良M_2方案治疗MM缓解率

Tab 1 Remission rate of VSMCD and improved M_2 regimen in MM

Group	n	CR		PR		NR		Total (%)
		n	%	n	%	n	%	
VSMCD	24	8	33.30	14	58.33	2	8.33	100.00
Improved M_2	24	1	4.17	13	54.17	10	41.67	100.00

$\chi^2=10.75$, $P<0.01$

2.2 临床疗效指标变化结果比较

两种方案治疗后近期疗效: VSMCD法临床疗效指标变化较改良M_2法变化大, 两种方案差异有显著性, 见表2。治疗5年后随访, 试验组生存率83.33%(20/24), 对照组54.17%(13/24)。两组差异显著($P<0.05$)。目前仍在随访中。

2.3 两种方案治疗的主要毒副作用比较

VSMCD方案与M_2方案治疗MM主要毒副作用的比较除WBC降低($P<0.05$)及急性粘膜炎($P<0.05$)差异有显著性外, 其余差异均无显著性, 见表3。毒副作用中除脱发外, 其余均在停药2~3周内恢复。

表2 VSMCD与M_2方案的临床疗效指标变化结果比较

Tab 2 Comparison of the clinical index changes of the two regimens

Clinical index	VSMCD(n=24)	Improved M_2 (n=24)
	Positive (%)	Positive (%)
M protein decrease > 50%	22(91.70) *	13(54.20)
Plasma cell decrease > 80%	22(91.70) *	12(50.00)
Recalcification	16(66.70) *	6(25.00)
β_2-GM dropped to normal level	21(87.50) *	11(45.80)
Improvement of self-dependence > 2 nd level	24(100.00) *	14(58.30)

*: $P<0.01$ *vs* improved M_2

表3 VSMCD与M_2方案治疗MM主要毒副作用的比较

Tab 3 Comparison of the side effects of VSMCD and improved M_2 regimens in the treatment of MM

	Side effect	VSMCD(n=24)	Improved M_2 (n=24)
		Positive (case) (%)	Positive (case) (%)
Blood	WBC decrease	22(91.70) *	17(70.80)
	PLT decrease	12(50.00)	10(41.70)
	Hb decrease	9(37.50)	8(33.30)
Marrow	Proliferation Decrease	18(75.00)	16(66.70)
	Erythrocytes series	13(54.20)	12(50.00)
	Granulation series	18(75.00)	15(62.50)
	Marophage	9(37.50)	8(33.30)
Other	Alopecia	14(58.30)	10(41.70)
	Nausea, vomitus	17(70.80)	16(66.70)
	Acute Mucositis	15(62.50) *	7(29.20)
	Agrypnia. Fidgety	10(41.70)	9(37.50)
	Neuritis	9(37.50)	7(29.20)
	Evoked and aggravated ulcer	1(4.20)	0(0.00)

*: $P<0.05$ *vs* improved M_2

2.4 肾功能的变化

MM病人中, 治疗前肾功能不全者每组各4例, VSMCD方案治疗组4例全部恢复正常。M_2方案治疗组2例恢复正常, 另外2例加重, 最后肾衰死亡。其余40例原肾功能正常者, 两方案治疗后, 肾功能仍保持正常。

3 讨论

多发性骨髓瘤(MM)是克隆性浆细胞恶性增生性疾病. 多年来常规采用M_2标准方案治疗。近年来, MM治疗上一个重要的进展是认识到大剂量放、化疗显著优于传统的化疗[2], 可提高MM的缓解率, 但由于大剂量马法兰减少骨髓中干细胞数, 降低干细胞池扩展能力和动员干细胞到外周血的能力[3], 常需辅以骨髓或外周血干细胞移植并联用造血细胞生长因子, 虽然MM的预后有了一定的改善, 但费用昂贵, 多数患者无力承担。为此, 本研究在国内首次采用VSMCD方案, 用药量接近大剂量但不需辅以骨髓或外周血干细胞移植并联用造血细胞生长因子, 减少了治疗费用提高了疗效。

本法是将改良M_2方案中的关键药物: ①马法兰剂量增加3倍; ②环磷酰胺剂量每周增加2倍; ③强的松改为地塞米松。经加量后MM缓解率较改良M_2治

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

疗方案明显提高, 两组差异有极显著性（$P<0.01$）。但不良反应有所增加, 主要表现为骨髓抑制所致中性粒细胞减少或缺乏、脱发、急性粘膜炎发病有所增加, 其他不良反应与对照组差异无显著性。对于中性粒细胞减少或缺乏, 只要在化疗后的第 7～14 天给 G-CSF（粒细胞集落刺激因子）或 GM-CSF（粒、单核细胞集落刺激因子）150 μg, 皮下注射, 连用 5～7 d, 绝大多数病人血象很快就能升至正常水平。急性粘膜炎主要为口腔溃疡, 加强漱口、抗炎治疗, 中性粒细胞恢复正常后, 急性粘膜炎也随之痊愈。脱发可在 1 个月后重新生长出来。

大剂量地塞米松口服, 对胃肠道刺激明显, 易诱发或加重活动性溃疡, 甚至导致上消化道出血, 本研究采用化疗间及化疗后给予保护胃肠粘膜的药而未发生上腹疼痛及上消化道出血。地塞米松有轻度兴奋中枢神经的作用, 致部分病人出现失眠, 多梦, 烦躁, 可对症处理予以控制。

本研究绝大多数病例均未发生严重的感染, 也未延长住院日, 可能与每日定期消毒房间, 并及时用 G-CSF 或 GM-CSF 生物制剂升白细胞有关。这与 Moreau 等[4] 报道用大剂量马法兰化疗后加 GM-CSF 治疗患者的粒细胞缺乏持续时间短及住院日均明显缩短一致。

治疗中的骨髓抑制及粒细胞、血小板降低均在化疗结束的 2 周内恢复, 未见永久性造血干细胞损害和治疗相关性死亡, 试验组无化疗后诱导或加重血肌酐, 尿素氮增高、肾功不全病例。治疗后 4 例（16.67%）肾功能不全者均恢复正常, 说明 MM 患者对中剂量的马法兰有较好的耐受性。对照组有两例治疗后肾功能不全恢复正常。两例肾功能不全加重, 肾衰死亡, 这可能与疾病进展有关。

作者认为对 MM 患者凡有条件进行中剂量以上化疗者均应积极争取, 因为只有取得 CR 或 PR 才有可能长期生存。Oken 等[5] 亦认为, 只有能够耐受中等强度联合化疗的患者才能存在长期生存优势和明显的更大于 5 年的生存率。文献[6] 报道有效率 78%。本方案最大优势为起效快, 疗效高, 缓解率高, 总有效率可达 91.66%。化疗第 2 天病人骨痛明显减轻, 其他临床症状亦好转, 化疗结束后部分原卧床 2～3 个月病人可下床, 3 个疗程后所有病人能料理家务。对照组总有效率 58.34%, 仅部分病人骨痛减轻, 其他临床症状稍有好转, 3 个疗程后仅部分病人活动自如, 部分病人症状则逐渐加重。两组 5 年生存率相差显著。

综上所诉, VSMCD 方案治疗多发性骨髓瘤疗程短, 疗效高, 副作用持续时间短暂, 病人可以承受, 是一种经济实用, 在临床上有推广应用价值的方案。

参考文献:

[1] 张之南. 血液病诊断及疗效标准[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1991. 303－307.

[2] 余润泉. 多发性骨髓瘤治疗进展[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21(11): 611－613.

[3] Knudsen L M, Rasmussen T, Jensen L, *et al*. Reduced bone marrow stem cell pool and progenitor mobilization in multiple myeloma after melphalan treatment[J]. MedOncol, 1999, 16(4): 245－254.

[4] Moreau P, Fiere D, Bezwoda W R, *et al*. Prospective randomized placebo controlled study of granulocyte macrophage colony stimulating factor without stem cell transplantation after high-dose melphalan in patients with multiple myeloma[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(2): 660－666.

[5] Oken M M, Harrington D P, Abramson N, *et al*. Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479[J]. Cancer, 1997, 79(8): 1561－1567.

[6] Case D C, Lee B J, Clarkson B D. Improved survival times in multipl myeloma treated with melphalan, prednisone, cyclophosphamide, vincristine and BCNU: M-2 protocol[J]. Am J Med, 1997, 63(6): 897－903.

（编辑　张　宁）

（上接 1290 页）

并发症, 其发生率为 5.9%～10.4%[3], 合理掌握十二指肠乳头括约肌切开的位置和长度是预防并发症发生的关键, 我们的体会是: ①乳头切开的位置标志应严格控制在乳头 11～12 点之间; ②切开长度视其结石的大小和胆总管下段狭窄的长度合理设计, 原则上以不超过乳头口侧隆起的 4/5 为宜; ③胆总管下段狭窄超过 1.0 cm 则不宜行内镜治疗。

3.2　手术时机的掌握

由于 ERCP 和 EST 网篮取石具有一定的难度, 尤其受乳头条件的影响（如乳头过小、乳头旁憩室和憩室内乳头开口等）, 目前的成功率仅为 80%[4], 因此我们认为: 先行 ERCP＋EST 网篮取石或胆总管下段狭窄切开成功后, 然后再行腹腔镜胆囊切除, 时间一般控制在 EST 手术顺利后第 3 天内进行, 最长不宜超过 1 周, 对于在此期间和胆囊切除时再次排挤结石入胆管的可能, 应在术前向患者和家属明确交代, 如果发生结石残留内镜也是补救的最好措施。

关键词: 腹腔镜; 内镜; 胆囊结石; 胆管结石; 乳头狭窄
中图法分类号: R657.4^{+}20.5　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 范志宁, 汪鸿志. 第六届世界内镜外科会议简介[J]. 中华消化内镜杂志, 1999, 16(2): 127－128.

[2] 李兆申, 许国铭, 钱煦岱, 等. 胰腺疾病患者 ERCP 术后并发高淀粉酶血症及急性胰腺炎临床对比研究[J]. 中华消化内镜杂志, 1999, 16(2): 75－77.

[3] 张　啸. 内镜下乳头切开的近期并发症[J]. 中华消化内镜杂志, 1996, 13(2): 290－292.

[4] 周岱云. 提高我国治疗性 ERCP 的水平[J]. 中华消化内镜杂志, 1999, 16(2): 69－71.

（编辑　张大春）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net