

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.11.046

◇ 药物与临床 ◇

硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松周方案 与传统方案治疗初诊多发性骨髓瘤疗效及安全性评估

杨福冬, 青胜兰, 徐锋, 周婕

作者单位: 德阳市人民医院血液科, 四川 德阳 618000

摘要:目的 评估硼替佐米每周一次与每周二次皮下注射联合环磷酰胺+地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性。方法 选取2015年1月至2018年6月在德阳市人民医院初诊多发性骨髓瘤病人60例,采用随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组采用硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(BCD)周方案(28例)化疗,对照组采用传统BCD方案(32例)化疗,分别于第2、4疗程评估两组治疗反应率及反应程度,观察不良反应,并进行对比分析。结果 通过统计学分析,第2疗程结束,完全缓解(CR)+非常好的部分缓解(VGPR)治疗组明显低于对照组,差异有统计学意义(21.4%比46.8%, $P < 0.05$),而总体反应(OR)治疗组与对照组比较差异无统计学意义(67.9%比71.8%, $P > 0.05$);第4疗程结束,治疗组与对照组CR+VGPR和OR比较均差异无统计学意义(64.3%比62.5%, $P > 0.05$, 89.3%比87.5%, $P > 0.05$)。在药物毒性方面,3~4级血液学毒性、周围神经毒性以及感染发生率治疗组与对照组比较分别为(10.7%比46.9%, $P < 0.05$)、(14.3%比43.8%, $P < 0.05$)以及(17.9%比43.8%, $P < 0.05$),均差异有统计学意义。结论 BCD方案治疗多发性骨髓瘤反应率高,但周方案具有更低的神经毒性、血液学毒性及感染发生率,安全性及耐受性更好,且不降低疗效,值得临床推广;但BCD传统方案可能更早期达到更深程度的治疗反应,也许更适合肿瘤负荷高且预计耐受性好的病人。

关键词: 多发性骨髓瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 硼替佐米; 环磷酰胺; 疗效; 不良反应

Evaluation of efficacy and safety of bortezomib + cyclophosphamide + dexamethasone weekly regimen and traditional regimen in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma

YANG Fudong, QING Shenglan, XU Feng, ZHOU Jie

Author Affiliation: Department of Hematology, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of bortezomib between the once-weekly and twice-weekly subcutaneous injection combined with cyclophosphamide and dexamethasone (BCD once-weekly regimen and BCD twice-weekly regimen) in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma. **Methods** Sixty patients with newly diagnosed multiple myeloma Deyang People's Hospital were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group was treated with BCD weekly regimen (28 cases), while the control group was treated with twice weekly BCD regimen (32 cases). The response rate, response degree and adverse reactions of the two groups observed at the end of the second and fourth rounds of chemotherapy were compared. **Results** By statistical analysis, at the end of the second course, the CR+VGPR of the treatment group was significantly lower than that of the control group (21.4% vs. 46.8%, $P < 0.05$), while the ORR of the treatment group was not significantly different from that of the control group (67.9% vs. 71.8%, $P > 0.05$). At the end of the fourth course, there was no significant difference in CR+VGPR and OR between the treatment group and the control group (64.3% vs. 62.5%, $P > 0.05$; 89.3% vs. 87.5%, $P > 0.05$). In terms of drug toxicity, the incidence of grade 3-4 hematological toxicity, peripheral neurotoxicity and infection in the treatment group was significantly lower than that in the control group (10.7% vs. 46.9%, 14.3% vs. 43.8% and 17.9% vs. 43.8%, respectively), with statistical significance. **Conclusion** BCD regimen has a high response rate in the treatment of multiple myeloma, but the once-weekly regimen has a lower incidence of neurotoxicity, hematotoxicity and infection, and does not reduce the efficacy, which is worthy of clinical promotion. However, the BCD twice-weekly regimen may achieve a deeper therapeutic response earlier, and may be more suitable for patients with high tumor load and expected good tolerance.

Key words: Multiple myeloma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Bortezomib; Cyclophosphamide; Treatment Outcome; Adverse reactions

多发性骨髓瘤(MM)为浆细胞恶性增殖性肿瘤,至今仍无法治愈,其发病率在恶性血液病中位

居第二,主要发病年龄在50~70岁之间,随着我国人口老龄化,发病率逐年上升^[1]。MM传统化疗有

效率低,基本不能达到完全缓解,中位生存期短,自蛋白酶体抑制剂硼替佐米用于该病治疗,MM治疗有效率明显提高,中位生存时间由传统化疗2~3年提升至5~6年,甚至部分完全缓解病人生存期可达10年以上,明显改善了病人生存时间和生存质量,已构成MM现代标准治疗中重要的一部分,含硼替佐米的治疗方案已被推荐为治疗新发和复发骨髓瘤的标准方案^[2-4]。硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中疗效确切,主要的不良反应为神经毒性,传统给药方式为静脉注射,但静脉注射还是皮下注射更好,一直备受争议。有研究表明,静脉注射方式给药在治疗方面可能取得更快、更深度的治疗反应^[5],但多项研究表明,硼替佐米皮下注射与静脉注射相比,能明显降低神经毒性,且不降低疗效^[6-8]。硼替佐米传统给药时间为每周2次,能取得满意疗效,但部分病人常因发生≥3级药物毒性而不得不减低剂量或被迫停止该药治疗,从而达不到治疗效果,甚至遗留长期的神经功能障碍。由于其疗效肯定,且国产硼替佐米近期已经上市,在国家政策强力支持下,给大量的多发性骨髓瘤病人带来了福音,基本所有病人均能接受该新药的治疗,改善病人生存质量及预后。但如何减轻硼替佐米的毒副反应且又能不降低其疗效,已成为亟待解决的问题。为能在以后临床中更好地应用硼替佐米,降低其毒副反应,我们研究对比了硼替佐米每周1次与每周2次皮下注射联合环磷酰胺+地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效及药物不良反应,为临床工作中更好地应用硼替佐米提供了临床证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析2015年1月至2018年6月在德阳市人民医院新诊断的多发性骨髓瘤病人60例,其中男35例,女25例,年龄(57.48 ± 8.79)岁,年龄范围为40~75岁,临床诊断标准依据国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准^[9],临床分型IgG型34例,IgA15例,轻链型9例,IgD型2例。采用国际分期系统(ISS)进行分期,其中I期9例,II期18例,III期33例。60例病人采用随机数字表法分为治疗组28

例,采用硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(BCD)周方案化疗,对照组32例,采用BCD传统方案化疗,两组病人一般资料差异无统计学意义,具有可比性。病人或其近亲属对研究方案充分了解并签署知情同意书。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法 治疗组给予BCD周方案,具体为:硼替佐米 1.3 mg/m^2 皮下注射 d1、d8、d15、d22,环磷酰胺 300 mg/m^2 静脉滴注 d1、d8、d15、d22,地塞米松 20 mg 静脉滴注 d1、d2、d8、d9、d15、d16、d22、d23,每28天为一周期。对照组给予BCD传统方案,具体为硼替佐米 1.3 mg/m^2 皮下注射 d1、d4、d8、d11,环磷酰胺 300 mg/m^2 静脉滴注 d1、d8、d15、d22,地塞米松 20 mg 静脉滴注 d1、d2、d4、d5、d8、d9、d11、d12,每21天为一周期。治疗前所有病人均准备接受≥4个疗程的化疗,治疗期间当发生无法接受的毒性反应及疾病进展时,研究终止。

1.3 疗效观察及安全性评价

1.3.1 疗效评价 化疗期间,每2个疗程评估疗效,疗效评价标准按照国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准,主要分为完全缓解(CR),非常好的部分缓解(VGPR),部分缓解(PR),微小缓解(MR),无变化(NR),疾病进展(PD),总体反应(OR)=CR+VGPR+PR,主要观察点为第2疗程和第4疗程CR、VGPR、PR及OR。

1.3.2 安全性评价 参考美国国立癌症研究所通用毒性标准(NCICTCAE)^[10],评估病人治疗不良反应,根据严重程度分为0~IV级。评估指标主要包括周围神经毒性、血液学毒性、消化道症状、感染和乏力。

1.4 统计学方法 采用SPSS24.0软件进行统计分析,计量资料以采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床特征比较 两组年龄、性别、骨髓瘤分型、ISS分期均差异无统计学意义,具有可比性。见表1。

表1 初诊多发性骨髓瘤病人60例治疗组与对照组病人临床特征

组别	例数	年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别/例		骨髓瘤分型/例(%)				ISS分期/例(%)	
			男	女	IgG	IgA	IgD	轻链型	I期	II期
对照组	32	55.97 ± 8.26	19	13	19(59.4)	8(25.0)	1(3.1)	4(12.5)	5(15.6)	10(31.3)
治疗组	28	59.21 ± 9.21	16	12	15(53.6)	7(25.0)	1(3.6)	5(17.8)	4(14.3)	8(28.6)
$\chi^2(t)$ 值		(1.438)	0.031			0.176			0.176	
P 值		0.156	0.861			1.000			1.000	

2.2 两组疗效比较 第2疗程结束,治疗组CR+VGPR为6例(21.4%),对照组CR+VGPR为15例(46.8%),两组疗效比较,差异有统计学意义($P=0.039$);治疗组OR为19例(67.9%),对照组OR为23例(71.8%),两组OR比较,差异无统计学意义($P=0.735$)。见表2。

表2 初诊多发性骨髓瘤病人60例治疗组
与对照组第2疗程结束疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	VGPR	PR	CR+VGPR	OR
对照组	32	5(15.6)	10(31.2)	8(25.0)	15(46.8)	23(71.8)
治疗组	28	2(7.1)	4(14.3)	13(46.4)	6(21.4)	19(67.9)
χ^2 值					4.25	0.115
P 值					0.039	0.735

注:CR为完全缓解,VGPR为非常好的部分缓解,PR为部分缓解,OR为总体反应

第4疗程结束,两组CR+VGPR及OR比较,差异无统计学意义($P=0.830$)。见表3。

表3 初诊多发性骨髓瘤病人60例治疗组
与对照组第4疗程结束疗效比较/例(%)

组别	例数	CR	VGPR	PR	CR+VGPR	OR
对照组	32	13(40.6)	7(21.9)	8(25.0)	20(62.5)	28(87.5)
治疗组	28	11(39.3)	7(25.0)	7(25.0)	18(64.3)	25(89.3)
χ^2 值					0.021	0.046
P 值					0.886	0.830

注:CR为完全缓解,VGPR为非常好的部分缓解,PR为部分缓解,OR为总体反应

2.3 不良反应 不良反应主要包括血液学毒性、周围神经损伤、消化道症状、感染以及乏力,治疗组与对照组 ≥ 3 级血液学毒性[3(10.7%)例比15(46.9%)例, $\chi^2=9.298$, $P=0.002$]、周围神经毒性[4(14.3%)例比14(43.8%)例, $\chi^2=6.173$, $P=0.013$]、感染[5(17.9%)例比14(43.8%)例, $\chi^2=4.627$, $P=0.031$]比较,差异有统计学意义($P<0.05$),两组消化道症状及乏力比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3 讨论

多发性骨髓瘤迄今为止仍为不可治愈的血液

系统肿瘤,传统化疗疗效差。随着不同作用机制的新药应用于临床,如蛋白酶体抑制剂、CD38单抗、组蛋白去乙酰化酶抑制剂及免疫调节剂等,多发性骨髓瘤治疗反应率、无进展生存期、总生存期以及生存质量得到明显提升^[11-13]。硼替佐米为第一个蛋白酶体抑制剂,在初诊MM病人中应用最为广泛,常与地塞米松及其他化疗药物组成联合化疗方案,且三药联合有效率高于两药联合。由硼替佐米、环磷酰胺及地塞米松组成的BCD方案已被多项研究证实治疗反应率高^[14-15],总体反应率可达(80%~90%),我们的研究总体反应率治疗组为89.3%,对照组为87.5%,与其研究结果相似。

硼替佐米主要作用机制为可逆地抑制蛋白酶体26S亚单位的糜蛋白酶/胰蛋白酶活性,减少细胞核因子抑制因子(inhibitor-kB, I κ B)降解,抑制细胞信号传导通路中细胞核因子(nuclear factor, NF- κ B)活性,从而抑制肿瘤增殖相关基因表达;同时还可降低骨髓瘤细胞生长因子、血管内皮生长因子及黏附分子表达,诱导肿瘤细胞凋亡;此外,还可通过阻止DNA修复来增强肿瘤细胞对激素和细胞毒药物敏感性,降低肿瘤细胞耐药性^[16]。硼替佐米作用后的单核细胞恢复蛋白酶体26S亚单位的胰蛋白酶活性需要72 h,基于此理论,传统的给药时间为每周2次给药,但对于神经细胞来说,蛋白酶体活性恢复需要时间更长,由于蛋白酶体活性不能及时恢复,神经元内的生长因子转录被阻止,导致感觉神经元营养供应缺失,进而导致周围神经病变^[17],因此,延长硼替佐米的给药时间可能降低其周围神经毒性不良反应。

基于上述理论,一些研究发现^[18-20],将硼替佐米给药时间由每周两次延长至每周1次给药可能降低神经毒性,而不降低疗效。但文献疗效评估基本在4个疗程后评估,而对早期疗效、血液学毒性、感染率发生方面报道相对较少,所以需要更多的研究数据来证实延长时间给药的可行性。我们研究了BCD方案中硼替佐米每周1次皮下给药和每周两次皮下给药的毒性及有效性,研究数据显示,在第2疗程结

表4 初诊多发性骨髓瘤病人60例不良反应比较/例(%)

组别	例数	≥ 3 级血液学毒性			周围神经病变	消化道反应	感染		乏力
		中性粒细胞减少	血小板减少	血红蛋白减低			呼吸道感染	带状疱疹	
对照组	32	4(12.5)	8(25.0)	3(9.4)	14(43.8)	20(62.5)	11(34.4)	3(9.4)	12(37.5)
治疗组	28	2(7.1)	1(3.6)	0(0.0)	4(14.3)	15(53.6)	4(14.3)	1(3.6)	8(28.6)
χ^2 值					6.173	0.490	4.627		0.536
P 值					0.013	0.484	0.031		0.464

束,治疗组和对照组治疗总体反应率相近(67.9%比71.8%),但治疗组 $\geq$ VGPR疗效21.4%,对照组 $\geq$ VGPR疗效46.8%,表明对照组能更早期达到更深程度的治疗反应;第4疗程结束后,两组总体反应率(ORR)仍基本相同,但治疗组与对照组 $\geq$ VGPR反应率基本相似,表明经过4个疗程治疗,每周1次给药与每周2次给药均能达到比较好的深程度缓解,疗效无明显差异,不影响后期考虑行干细胞移植的时机。在不良反应方面,两组均表现出血液学毒性、周围神经毒性、消化道毒性、乏力以及感染,但治疗组周围神经毒性、血液学毒性及感染发生率明显低于对照组,且治疗组未发生3级及以上神经毒性,而对照组发生2例,血液学毒性方面对照组更容易发生3级以上白细胞、血小板减少及贫血。综上所述,硼替佐米联合环磷酰胺及地塞米松治疗多发性骨髓瘤反应率高,选择每周1次给药具有更低神经毒性、血液学毒性及感染发生率,安全性及耐受性更好,且不降低疗效,但每周2次给药可能更早期达到更深程度的治疗反应,也许更适合肿瘤负荷高且预计耐受性好的病人。

参考文献

- [1] RASHID M, TOH TB, HOOI L, et al. Optimizing drug combinations against multiple myeloma using a quadratic phenotypic optimization platform (QPOP) [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (453) DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0941.
- [2] ROMANIUK W, BOLKUN L, KALITA J, et al. High chymotrypsin-like activity in the plasma of patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with bortezomib is predictive of a better response and longer PFS [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (10): 1879-1887.
- [3] SHARMA A, PREUSS CV. Bortezomib [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing [Internet], 2020. PMID: 30137843.
- [4] CENGIZ SEVAL G, BEKSAC M. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17 (9): 953-962.
- [5] MU SD, AI LS, QIN Y, et al. Subcutaneous versus Intravenous Bortezomib Administration for Multiple Myeloma Patients: a Meta-analysis [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38 (1): 43-50.
- [6] XU Y, DENG S, MAO X, et al. Tolerance, Kinetics, and Depth of Response for Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Bortezomib Combination in Chinese Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (6): 422-430.
- [7] HU B, ZHOU Q, WU T, et al. Efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous bortezomib in multiple myeloma: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2017, 55 (4): 329-338.
- [8] MERZ M, SALWENDER H, HAENEL M, et al. Subcutaneous versus intravenous bortezomib in two different induction therapies for newly diagnosed multiple myeloma: an interim analysis from the prospective GMMG-MM5 trial [J]. *Haematologica*, 2015, 100 (7): 964-969.
- [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. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.
- [10] TMTTI A, COLEVAS AD, SETSER A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13 (3): 176-181.
- [11] HANSEN VL, COLEMAN M, ELKINS S, et al. An expanded treatment protocol of panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18 (6): 400-407.
- [12] CHARI A, CHO HJ, AMISHI D, et al. A phase 2 study of panobinostat with lenalidomide and weekly dexamethasone in myeloma [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (19): 1575-1583.
- [13] PLESNER T, KREJCIK J. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1228.
- [14] EINSELE H, ENGELHARDT M, TAPPRICH C, et al. Phase II study of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone as induction therapy in multiple myeloma: DSMM XI trial [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179 (4): 586-597.
- [15] TANG Y, YU YH, YAO YY, et al. Once-Weekly 1.6 mg/m² bortezomib BCD regimen in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma who are unfit for standard dose chemotherapy [J]. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2017, 33 (1): 22-30.
- [16] JASIELEC JK, JAKUBOWIAK AJ. Current approaches to the initial treatment of symptomatic multiple myeloma [J]. *Int J Hematol Oncol*, 2013, 2 (1): 10.
- [17] RICHARDSON PG, HIDESHIMA T, ANDERSON KC. Bortezomib (PS-341): a novel, first-in-class proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma and other cancers [J]. *Cancer Control*, 2003, 10 (5): 361-369.
- [18] SIDANA S, NARKHEDE M, ELSON P, et al. Neuropathy and efficacy of once weekly subcutaneous bortezomib in multiple myeloma and light chain (AL) amyloidosis [J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0172996. DOI: 10.1371/journal.pone.0172996.
- [19] TANAKA K, TOYOTA S, AKIYAMA M, et al. Efficacy and safety of a weekly cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone regimen as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in Japanese patients with newly diagnosed multiple myeloma: a phase 2 multicenter trial [J]. *Acta Haematol*, 2019, 141 (2): 111-118.
- [20] HU B, ZHOU Q, HU YY, et al. Efficacy and safety of once-weekly versus twice-weekly bortezomib in patients with hematologic malignancies: a meta-analysis with trial sequential analysis [J]. *Pharmacotherapy*, 2019, 39 (6): 697-708.

(收稿日期: 2019-05-15, 修回日期: 2019-07-01)