

## 伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性

许伟,丁现超

郑州颐和医院 血液内科,郑州 450000

**【摘要】目的** 探讨伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效与安全性。**方法** 将102例复发难治性多发性骨髓瘤患者随机分为对照组(51例,采用来那度胺联合地塞米松治疗)和观察组(51例,采用伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗),均以28 d为一周期,连续治疗3个周期。比较两组患者的临床疗效、化疗前后生化指标、免疫功能及不良反应。**结果** 治疗后观察组总缓解率(94.12%)明显高于对照组(78.43%)( $P < 0.05$ );两组患者血沉、血清M蛋白及 $\beta_2$ 微球蛋白水平均较化疗前下降,观察组低于对照组(均 $P < 0.05$ )。治疗后两组患者 $CD_4^+$ 比例及 $CD_4^+/CD_8^+$ 均较化疗前升高,观察组高于对照组(均 $P < 0.05$ ),两组患者 $CD_8^+$ 比例均较化疗前降低,观察组低于对照组(均 $P < 0.05$ )。化疗期间血液学不良反应发生率较高,但两组血液学及非血液学不良反应发生率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松能更有效控制复发难治性多发性骨髓瘤疾病进展,改善患者免疫功能,提高疗效。

**【关键词】** 复发难治性多发性骨髓瘤;伊沙佐米;来那度胺;地塞米松;疗效;安全性

**【中图分类号】** R979.19;R733.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)10-0044-05

**Doi:** 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.10.008

## Efficacy and safety of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma

XU Wei, DING Xian-chao

Department of Hematology, Zhengzhou Yihe Hospital, Henan Zhengzhou 450000, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy and safety of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. **Methods** Totally 102 patients with relapsed and refractory multiple myeloma were randomly divided into the control group (51 cases, treated with lenalidomide combined with dexamethasone) and the study group (51 cases, treated with ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone), with 28 days as a cycle. All the patients were treated for 3 consecutive cycles. The clinical efficacy, blood biochemical indicators and immune function before and after chemotherapy, and the adverse reactions after chemotherapy were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total remission rate in the study group (94.12%) was significantly higher than that of the control group (78.43%) ( $P < 0.05$ ). The erythrocyte sedimentation rate, serum levels of M protein and  $\beta_2$ -MG after chemotherapy in the study group was lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The  $CD_4^+$  ratio and  $CD_4^+/CD_8^+$  after chemotherapy of the two groups were higher than those before chemotherapy, and the study group was higher than the control group (all  $P < 0.05$ ). The  $CD_8^+$  ratios were lower than before chemotherapy, and the study group was lower than the control group (all  $P < 0.05$ ). The incidence of hematological adverse reactions was higher during chemotherapy, but there was no significant difference in the incidence of hematological and non-hematological adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The triple therapy of ixazomib combined with lenalidomide and dexamethasone can more effectively con-

基金项目:2019年河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190408)

第一作者:许伟,本科,副主任医师,研究方向:淋巴瘤、骨髓瘤、急性白血病。E-mail:cccw@163.com

trol the disease progression of relapsed and refractory multiple myeloma, and can improve the patient's immune function, enhance the curative effect.

【Key words】relapsed and refractory multiple myeloma; ixazomib; lenalidomide; dexamethasone; efficacy; safety

多发性骨髓瘤是骨髓中浆细胞单克隆异常增生并大量分泌M蛋白所致的一种血液系统恶性肿瘤,占所有血液系统恶性肿瘤的10%~15%<sup>[1]</sup>。随着新型抗肿瘤药物逐渐被研发出来,多发性骨髓瘤患者的预后得到一定的改善,但仍不能解决其复发率高的问题。反复用药导致患者对化疗药物的敏感性降低,且每次复发后病情均会恶化,故而复发难治性多发性骨髓瘤的治疗较为棘手<sup>[2]</sup>,如何延长患者生存期,控制残余瘤体生长是复发难治性多发性骨髓瘤治疗过程中需要亟待解决的问题<sup>[3-4]</sup>。研究显示,来那度胺联合低剂量地塞米松可提高多发性骨髓瘤患者1年生存率,但由于病情易复发,其远期疗效欠佳<sup>[5-6]</sup>。伊沙佐米是可口服的可逆性蛋白酶体抑制剂,可通过抑制蛋白酶体的活性来干扰细胞增殖和分化,尤其对肿瘤细胞的抑制作用十分明显,可抑制其增殖和分化,加速其凋亡<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在探讨伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效,并分析其安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2017年9月至2019年12月郑州颐和医院收治的复发难治性多发性骨髓瘤患者。纳入标准:①年龄30~80岁;②符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》<sup>[9]</sup>中多发性骨髓瘤诊断标准,且为治疗后复发被诊断为复发难治性多发性骨髓瘤;③Durie-Salmon(DS)分期Ⅱ~Ⅲ期;④签署知情同意书。排除标准:①同时伴有其他恶性肿瘤或血液系统其他疾病;②肝肾功能障碍或衰竭;③对本研究药物过敏或不能耐受化疗者等。研究经该院医学伦理委员会审核同意(伦理审批号为2016YW12),患者知情同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 抽样与分组方法** 纳入观察期内的所有符合条件的患者,通过随机数字表法将入选患者分为观察组和对照组。

**1.2.2 治疗方法** 对照组采用来那度胺联合地塞米

松治疗,第1~21天口服来那度胺胶囊(生产厂家:正大天晴药业集团股份有限公司;批准文号:国药准字H20194079;产品批号:160216232)25 mg/d;每周的第1天即治疗的第1、8、15、22天静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液(生产厂家:遂成药业股份有限公司;批准文号:H41021255;产品批号:1612291,1703051)40 mg/d,28 d为1个周期,连续治疗3个周期。观察组在对照组的基础上加用枸橼酸伊沙佐米(生产厂家:Haupt Pharma Amareg GmbH;注册证号:H20180010;产品批号:1787408,1803934)于每周的第1天即第1、8、15、22天口服,每次4 mg,每日1次,28 d为1个周期,连续治疗3个周期。

**1.2.3 观察指标** ①抽取患者化疗前、后静脉血约3 mL,采用动态血沉压积测试仪(成都壹科医疗器械有限公司,中国)检测血沉,离心分离血清,采用全自动生化仪(美国Beckman Coulter 贵公司,美国)检测M蛋白水平,采用ELISA检测血清 $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)水平;②细胞免疫功能:CD<sub>4</sub><sup>+</sup>、CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例及CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>;③比较化疗期间两组不良反应,包括骨髓抑制、脱发、胃肠道反应、指尖麻木、肾损伤等。

**1.2.4 判定标准** 按照《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》<sup>[9]</sup>评估临床疗效:分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial mitigation, PR)、微小缓解(minor remission, MR)、疾病复发和疾病进展(disease recurrence and disease progression, PD),计算总有效率=(CR+PR+MR)例数/总例数×100%。CR指血和尿中M蛋白完全消失,软组织浆细胞瘤消失;经检测骨髓浆细胞显示≤5%;PR指治疗后血液中M蛋白降低≥90%,并且24 h尿蛋白<100 mg,骨髓浆细胞数目减少≥50%;SD指血清中M蛋白下降绝对值≥50%;PD血液中M蛋白≥5 g/L,24 h尿中M蛋白≥200 mg,骨髓浆细胞比例的增加绝对值≥10%。

**1.2.5 统计分析** 采用SPSS 20.0做数据分析,计数资料以n(%)表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确

概率法;等级资料采用秩和检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料

共纳入复发难治性多发性骨髓瘤患者105例,观察组53例,脱落2例;对照组52例,脱落1例。两组患者性别、年龄、病程、DS分期、前期接受治疗情况、疾病类型等一般资料无统计学差异( $P>0.05$ ),具有可比性,见表1。

### 2.2 两组患者的临床疗效

治疗3个周期后,观察组总缓解者有48例(占94.12%)明显高于对照组的40例(占78.43%),差异

有统计学意义( $\chi^2=5.299, P<0.05$ ),见表2。

### 2.3 治疗前后两组患者的相关生化指标

治疗3个周期后,两组患者血沉、血清M蛋白及 $\beta$ 2-MG水平均较化疗前下降,且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.4 治疗前后两组患者的免疫功能

治疗3个周期后,两组患者 $CD_4^+$ 比例及 $CD_4^+/CD_8^+$ 均较化疗前升高,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$ );两组患者 $CD_8^+$ 比例均较化疗前降低,且观察组低于对照组( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.5 两组患者不良反应发生情况

治疗3个周期期间,两组患者血液方面不良反应发生率较高,如中性粒细胞减少、血小板减少、贫血,但总体不良反应发生率差异均无统计学意义( $P>0.05$ );此外还有皮疹、感染、胃肠道反应、头晕嗜睡、乏力等等不良反应发生率差异亦无统计学意义( $P>0.05$ ),见表5。

## 3 讨论

### 3.1 伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗对总体有效率的影响

来那度胺是沙利度胺的衍生物,也是具有免疫调节作用的抗肿瘤药物,在杀灭肿瘤细胞的同时可改善机体免疫功能,其作用机制主要有以下两方面<sup>[10-11]</sup>:①通过抑制血管内皮生长因子起到抑制肿瘤细胞血管生成的作用;②通过抑制肿瘤细胞,调节骨髓造血微环境,进而起到治疗作用。伊沙佐米属于蛋白酶体抑制剂,其化学结构与药理特性与硼替佐米不同,伊沙佐米主要通过抑制20S蛋白酶体B5亚单位活性,进而抑制浆细胞异常增生,达到治疗多发性骨髓瘤的目的<sup>[12]</sup>。有研究<sup>[13-14]</sup>指出,伊沙佐米与来那度胺联用可增强其对多发性骨髓瘤细胞的抑制作用,还可逆转长期应用来那度胺产生的耐药作用。本研究发现治疗后观察组总缓解率明显高于对照组,说明伊沙佐米联

表1 两组患者一般资料

指标	观察组	对照组	$\chi^2/t$ 值	P值
性别(n)			0.630	0.427
男	26	22		
女	25	29		
年龄(岁)	54.4±6.4	55.6±5.8	0.992	0.323
病程(年)	2.20±0.94	2.03±0.85		
疾病分期(n)			0.639	0.424
Ⅱ期	20	24		
Ⅲ期	31	27		
前期治疗情况(n)			0.360	0.835
一线治疗	25	28		
二线治疗	15	13		
三线及其他治疗	11	10		
疾病类型(n)			1.853	0.763
IgG型	22	25		
IgA型	14	12		
IgD型	8	10		
轻链 $\gamma$ 型	5	2		
轻链 $\kappa$ 型	2	2		

表2 两组患者临床疗效[n(%)]

组别	例数	CR	PR	MR	PD	总缓解
观察组	51	19(37.25)	22(43.13)	7(13.73)	3(5.88)	48(94.12)
对照组	51	15(29.41)	15(29.41)	10(19.61)	11(21.57)	40(78.43)

注:CR表示完全缓解;PR表示部分缓解;MR表示微小缓解;PD表示疾病进展

表3 两组患者化疗前后相关生化指标水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	血沉(mm/h)	M蛋白(g/L)	$\beta_2$ -MG(mg/L)
观察组			
治疗前	57.57±4.44	22.20±6.58	3.89±0.94
治疗后	50.97±5.27 <sup>#</sup>	14.40±5.30 <sup>#</sup>	2.55±0.85 <sup>#</sup>
对照组			
治疗前	58.10±5.38	21.96±5.83	3.97±1.08
治疗后	53.33±4.96 <sup>*</sup>	16.58±4.57 <sup>*</sup>	3.02±0.79 <sup>*</sup>

注:与治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;血沉表示红细胞沉降率; $\beta_2$ -MG表示 $\beta_2$ 微球蛋白

表4 两组患者化疗前后的免疫功能( $\bar{x} \pm s$ )

时间	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>8</sub> <sup>+</sup> (%)	CD <sub>4</sub> <sup>+</sup> /CD <sub>8</sub> <sup>+</sup>
观察组			
化疗前	34.22±2.11	40.94±3.74	0.83±0.17
治疗后	40.04±3.04 <sup>#</sup>	34.40±3.22 <sup>#</sup>	1.16±0.21 <sup>#</sup>
对照组			
化疗前	34.03±3.22	40.37±3.28	0.84±0.24
治疗后	37.79±3.30 <sup>*</sup>	37.94±4.06 <sup>*</sup>	1.00±0.18 <sup>*</sup>

注:与化疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$

表5 不良反应在两组患者的发生情况[n(%)]

不良反应	观察组	对照组	$\chi^2$ 值	P值
血液				
中性粒细胞减少	19(37.25)	17(33.33)	0.172	0.679
血小板减少	14(27.45)	13(25.49)	0.050	0.822
贫血	9(17.65)	10(19.61)	0.065	0.799
合计	42(82.35)	40(78.43)	0.249	0.618
非血液				
皮疹	2(3.92)	1(1.96)	0.000	1.000
感染	1(1.96)	2(3.92)	0.000	1.000
胃肠道反应	7(13.73)	7(13.73)	0.000	1.000
头晕嗜睡	1(1.96)	0(0.00)	0.000	1.000
乏力	3(5.88)	2(3.92)	0.000	1.000
合计	14(27.45)	12(23.53)	0.206	0.650

合来那度胺及地塞米松三联治疗可明显提高复发难治性多发性骨髓瘤患者总体有效率。

### 3.2 伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松治疗对免疫功能的影响

血沉的快慢可辅助观察患者病情变化,血沉加快

对发展速度较快的恶性肿瘤具有提示价值,肿瘤复发或出现转移时血沉明显加快<sup>[15]</sup>。M蛋白是B淋巴细胞或浆细胞单克隆恶性增殖所产生的异常免疫球蛋白,在多发性骨髓瘤等恶性单克隆丙种球蛋白血症患者中可检测到大量阳性表达的M蛋白<sup>[16]</sup>。在慢性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤等造血系统恶性肿瘤患者中还可检测到高水平的 $\beta_2$ -MG<sup>[17-18]</sup>,故而临床可用上述指标水平变化反映疾病治疗效果,并评估患者预后。本研究中治疗后两组患者血沉、血清M蛋白及 $\beta_2$ -MG水平均较化疗前下降,且观察组低于对照组,提示伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松三联治疗可更有效控制复发难治性多发性骨髓瘤疾病进展,这也说明联用伊沙佐米的三联治疗对复发难治性多发性骨髓瘤的治疗效果优于来那度胺及地塞米松二联治疗。多项研究<sup>[19-21]</sup>均显示,多发性骨髓瘤的发生、发展与T淋巴细胞亚群比例失衡有关,主要表现为CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>下降。本研究中治疗后观察组患者CD<sub>4</sub><sup>+</sup>比例及CD<sub>4</sub><sup>+</sup>/CD<sub>8</sub><sup>+</sup>均高于对照组,CD<sub>8</sub><sup>+</sup>比例低于对照组,提示伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松三联治疗对复发难治性多发性骨髓瘤患者的免疫功能有更为明显的改善效果,这与许晓东等<sup>[22]</sup>研究结果一致。本研究还观察了两组血液学及非血液学不良反应的发生情况,两组比较差异均无统计学差异。

目前,关于含伊沙佐米的三联疗法的报道较少,本研究也是单中心的临床研究,样本量有限,后期仍需要进行更深一步的研究以证实伊沙佐米的疗效。

综上,伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松三联治疗可更有效控制复发难治性多发性骨髓瘤疾病进展,改善患者免疫功能,提高疗效,但使用过程中仍需注意骨髓抑制的发生,定期检查患者血像。

### 【参考文献】

- [1] Brigle K, Rogers B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma[J]. Semin Oncol Nurs, 2017, 33(3): 225-236.
- [2] Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2019, 134(5): 421-431.
- [3] Chim CS, Kumar SK, Orlowski RZ, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond [J]. Leukemia, 2018, 32(2): 252-262.
- [4] Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Haematologica, 2016, 101(4):



- 396-406.
- [5] 刘海波, 陈丽梅. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗多发性骨髓瘤的疗效观察[J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(2): 498-501.
- [6] 杨毅, 李颖, 向靓, 等. 来那度胺联合小剂量地塞米松治疗骨髓瘤的临床疗效观察[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(12): 1787-1788.
- [7] 赵冬梅, 李伯楠. 首个治疗多发性骨髓瘤的口服药物——依沙佐米[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(6): 85-88.
- [8] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(2): 142-152.
- [9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(5): 480-487.
- [10] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial[J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945.
- [11] O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2018, 182(2): 222-230.
- [12] 王丹, 张秀莲. 依沙佐米治疗多发性骨髓瘤的进展[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(1): 71-72.
- [13] 张鹏, 段小峰, 徐黎贤, 等. 依沙佐米治疗难治性/复发性多发性骨髓瘤临床试验效果的Meta分析[J]. 宜春学院学报, 2020, 42(3): 81-88.
- [14] 李晶, 庄静丽, 魏征, 等. 口服蛋白酶体抑制剂伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性研究[J]. 中国临床医学, 2019, 26(2): 64-69.
- [15] Kumar B, Yadav P, Nadeem M, et al. An atypical presentation of multiple myeloma in a young patient with pathological fracture[J]. J Family Med Prim Care, 2020, 9(6): 3154-3156.
- [16] 丁进亚, 黄前川, 曹军皓. 孤立性浆细胞瘤进展为多发性骨髓瘤伴M蛋白类型转换1例[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 2(32): 78-79.
- [17] Pfahler V, D'Anastasi M, Dürr HR, et al. Tumor load in patients with multiple myeloma:  $\beta_2$ -microglobulin levels versus low-dose whole-body CT [J]. Eur J Haematol, 2020, 104(5): 383-389.
- [18] 曾然, 胡雪峰, 付松柏. 血清铁蛋白和 $\beta_2$ 微球蛋白在多发性骨髓瘤中的检测意义[J]. 医学临床研究, 2019, 36(11): 2218-2220.
- [19] Holstein SA, McCarthy PL. Immunomodulatory drugs in multiple myeloma: mechanisms of action and clinical experience [J]. Drugs, 2017, 77(5): 505-520.
- [20] Feng X, Zhang L, Acharya C, et al. Targeting CD<sub>38</sub> suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(15): 4290-4300.
- [21] 李振宇, 李艳杰, 徐开林. 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法治疗多发性骨髓瘤的研究现状[J]. 国际输血及血液学杂志, 2019, 42(2): 114-120.
- [22] 许晓东, 曹俊杰, 庄贤栩, 等. 伊沙佐米治疗难治复发多发性骨髓瘤临床疗效及相关毒副反应研究[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(2): 60-62.

收稿日期: 2022-03-12      本文编辑: 杨昕