

# 硼替佐米联合来那度胺和地塞米松治疗新诊断 多发性骨髓瘤疗效及安全性分析

许晗<sup>1</sup> 王梦莹<sup>1</sup> 姜晓娜<sup>1</sup> 聂淑敏<sup>2</sup> 毛春霞<sup>1</sup> 黄俊霞<sup>1</sup> 李田兰<sup>1</sup>  
高燕<sup>1</sup> 刘珊珊<sup>1</sup> 徐玉洁<sup>1</sup> 周静静<sup>1</sup> 孟繁军<sup>1</sup> 冯献启<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨真实世界硼替佐米联合来那度胺和地塞米松(VRD)治疗新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)的疗效与安全性。方法:回顾性分析 2018 年 1 月—2021 年 4 月本中心接受 VRD 方案治疗的 45 例 NDMM 患者的临床资料。结果:所有 NDMM 患者均予以 VRD 方案治疗,中位随访时间 21 个月,完成 2 个疗程治疗的患者有 45 例,总有效率为 88.9%;完成 4 个疗程治疗的患者有 34 例,总有效率为 91.2%;完成 6 个疗程治疗的患者有 19 例,总有效率为 100.0%。1 年总生存率为 94%,2 年总生存率为 75%;1 年无进展生存率为 81%,2 年无进展生存率为 73%。多因素分析显示,循环浆细胞是影响无进展生存及总生存的独立危险因素。VRD 治疗后患者肌酐、肌酐清除率及  $\beta_2$  微球蛋白得到明显改善。2 个疗程后肾功能逆转率为 73.9%(17/23)。安全性分析显示,贫血 15 例(33.3%)、血小板减少 13 例(28.9%)以及周围神经病变 10 例(22.2%)。5 例(11.1%)患者因不能耐受周围神经毒性更换药物治疗,1 例(2.2%)患者因不能耐受来那度胺导致的恶心、呕吐更换药物治疗。结论:新药时代 NDMM 患者应用 VRD 方案治疗,循环浆细胞是独立危险因素,VRD 方案具有良好的疗效及安全性,并且可在一定程度上改善肾功能。

**[关键词]** 新诊断多发性骨髓瘤;来那度胺;硼替佐米;地塞米松;疗效;安全性

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.009

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

## Efficacy and safety of bortezomib with lenalidomide and dexamethasone in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma

XU Han<sup>1</sup> WANG Mengying<sup>1</sup> JIANG Xiaona<sup>1</sup> NIE Shumin<sup>2</sup> MAO Chunxia<sup>1</sup>  
HUANG Junxia<sup>1</sup> LI Tianlan<sup>1</sup> GAO Yan<sup>1</sup> LIU Shanshan<sup>1</sup> XU Yujie<sup>1</sup>  
ZHOU Jingjing<sup>1</sup> MENG Fanjun<sup>1</sup> FENG Xianqi<sup>1</sup>

(<sup>1</sup> Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, 266000, China; <sup>2</sup> Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Qingdao University)

Corresponding author: FENG Xianqi, E-mail: qdfxq2005@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the efficacy and safety of bortezomib with lenalidomide and dexamethasone(VRD) in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma(NDMM) in the real world. **Methods:** A retrospective analysis of the clinical data of 45 patients with NDMM who received VRD treatment in our hospital from January 2018 to April 2021. **Results:** All NDMM patients were treated with the VRD regimen. The median follow-up time was 21 months. Forty-five patients completed 2 courses of treatment, and the overall remission rate (ORR) was 88.9%; 34 patients completed 4 courses of treatment, and the ORR was 91.2%; 19 patients completed 6 courses of treatment, and the ORR was 100.0%. The 1-year overall survival(OS) rate was 94%, and the 2-year OS rate was 75%. The 1-year progression-free survival(PFS) rate was 81%, and the 2-year PFS rate was 73%. Multivariate analysis showed that circulating plasma cells was an independent risk factor affecting PFS and OS. After VRD treatment, the patients' creatinine, creatinine clearance rate and  $\beta_2$  microglobulin were significantly improved. The renal function reversal rate after 2 courses of treatment was 73.9%(17/23). Safety analysis showed that the most common adverse events were anemia(33.3%), thrombocytopenia(28.9%) and peripheral neuropathy(22.2%). Five patients(11.1%) changed medications for intolerance of peripheral neurotoxicity, and 1 patient(2.2%) changed medications due to nausea and vomiting caused by intolerance of lenalidomide. **Conclusion:** In the era of new drugs, for NDMM patients treated with VRD regimen, circulating plasma cells represent as an independent risk factor. VRD regimen has good efficacy and safety, and can improve renal function to a certain extent.

**Key words** newly diagnosed multiple myeloma; lenalidomide; bortezomib; dexamethasone; efficacy; safety

<sup>1</sup> 青岛大学附属医院血液科(山东青岛,266000)

<sup>2</sup> 青岛大学附属医院神经内科

通信作者:冯献启,E-mail:qdfxq2005@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种克隆性浆细胞疾病,随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、自体造血干细胞移植及单抗类药物和免疫治疗等手段的广泛应用,MM患者的预后得到极大改善,但目前仍为不可治愈性疾病。为了提高疗效,延缓复发及延长生存,一线治疗的选择仍是重中之重<sup>[1]</sup>。几项临床研究表明,VRD能提高MM的疗效,并且具有良好的耐受性<sup>[2-4]</sup>。为进一步探讨真实世界VRD方案治疗NDMM的疗效及安全性,本文回顾性分析了本院应用VRD方案治疗的45例NDMM患者,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析2018年1月—2021年4月青岛大学附属医院收治的45例NDMM患者,诊断、分型及分期符合中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)<sup>[5]</sup>,所有患者至少完成2个疗程VRD方案治疗,临床资料完整。其中男26例,女19例;初诊中位年龄60(42~77)岁;分型:IgG型21例(46.7%),IgA型15例(33.3%),轻链型8例(17.8%),不分型1例(2.2%);DS分期:I期+II期7例(15.6%),III期38例(84.4%);ISS分期:I期+II期32例(71.1%),III期13例(28.9%)。免疫表型:CD56(+)患者27例(60.0%),CD117(+)患者10例(22.2%)。复杂染色体核型指常规中期R+G显带染色体检测存在 $\geq 3$ 个染色体核型异常或多个预后不良染色体核型异常。42例患者进行常规R+G显带染色体核型检测,其中复杂染色体核型有4例(9.5%)。38例患者进行骨髓细胞荧光原位杂交(FISH)检查,具有高危遗传异常的患者20例(52.6%)。7例(15.6%)患者伴有髓外浸润,骨旁髓外病变和软组织相关髓外病变分别占8.9%(4/45)和6.7%(3/45)。8例(17.8%)出现循环浆细胞(circulating plasma cell, CPC),分别为5例1%,1例2%,1例3%,1例4%。自体造血干细胞移植11例(24.4%),骨髓浆细胞比例30.2%(0~86.5%),血红蛋白(Hb)99(52~158)g/L,血小板计数(PLT)170 $\times 10^9$ /L(44 $\times 10^9$ /L~422 $\times 10^9$ /L),外周血淋巴细胞计数(ALC)1.76 $\times 10^9$ /L(0.63 $\times 10^9$ /L~4.79 $\times 10^9$ /L),白蛋白(ALB)33.5(20.5~47.4)g/L,肌酐(Cr)118(52~301) $\mu$ mol/L,肌酐清除率(CCr)60.9(17.4~151.9)mL/min,Ca<sup>2+</sup>2.4(1.9~3.2)mg/L,乳酸脱氢酶(LDH)190(73~673)U/L, $\beta_2$ 微球蛋白( $\beta_2$ -MG)4.7(1.4~13.7)g/L。

CCr采用cockcroft-gault公式计算,根据美国肾脏病基金会K/DOQI工作组编写的慢性肾脏病(CKD)临床实践指南:①肾功能正常:CCr $\geq 90$  mL/min;②肾功能轻度下降:60~89 mL/min;

③肾功能中度下降:30~59 mL/min;④肾功能重度下降:15~29 mL/min;⑤肾功能衰竭:CCr $< 15$  mL/min。CCr $< 90$  mL/min为肾功能不全。肾功能逆转:患者治疗后由CCr $< 60$  mL/min上升至CCr $\geq 60$  mL/min,维持1个月以上。

### 1.2 治疗

所有NDMM患者均采用VRD方案诱导治疗:硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>,第1,4,8,11天,皮下注射(第3个疗程开始采用每周1次方案);来那度胺25 mg/d口服,第1~21天(肾功能受损患者,根据CCr调整剂量);地塞米松20 mg/d,第1~2,4~5,8~9,11~12天,口服(第3个疗程后40 mg/d,第1,8,15,22天);28 d为1个疗程。治疗期间辅以止吐、刺激造血、营养神经等对症支持治疗。

### 1.3 疗效及不良反应评估

参考中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订),疗效评估分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总体缓解率(ORR)=CR率+VGPR率+PR率。同时通过住院病历、门诊病历资料和电话随访收集患者治疗过程中出现的血液学及非血液学不良反应,根据CACTE 5.0版进行分级评估。

### 1.4 随访

采用查阅住院及门诊病历和电话随访方式,随访时间截止至2021年6月30日。无进展生存期(PFS)为从治疗开始至PD、复发或死亡的时间。总体生存期(OS)时间定义为从治疗开始至末次随访或死亡的时间。

### 1.5 统计学处理

应用SPSS 22.0软件进行数据处理。计数资料以例数和百分率表示。正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用配对 $t$ 检验进行比较,不符合正态分布的资料以平均数,最大值及最小值表示,采用非参数秩和检验进行比较。组间率的比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 疗效评估及生存分析

截至末次随访时间2021年6月30日,完成2个疗程治疗的患者有45例,其中2例(4.4%)达CR,19例(42.2%)达VGPR,ORR为88.9%(40/45)。在4个疗程可评估疗效的34例患者中,5例(14.7%)达CR,22例(64.7%)达VGPR,ORR为91.2%(31/34)。在完成6个疗程化疗的19例患者中,10例(52.6%)达CR,8例(42.1%)达VGPR,ORR为100.0%(19/19)。不同年龄、CPC、肾功能损伤患者的疗效进行亚组比较,差异均无统计学意义(表1)。

2.2 单因素及多因素分析

本研究随访至 2021 年 6 月 30 日,中位随访时间 21 个月,死亡 6 例(13.3%),其中 3 例因疾病进展死亡,1 例因心肌梗死死亡,2 例因多脏器功能衰竭死亡。1 年 OS 率 94%,2 年 OS 率 75%;1 年 PFS 率 81%,2 年 PFS 率 73%。单因素分析显示,外周血有 CPC、CD56(-)、PLT ≤ 100 × 10<sup>9</sup>/L、LDH > 250 U/L 的患者 PFS 显著缩短(均 P < 0.05),外周血有 CPC、CD56(-)、ALC ≤ 1.5 × 10<sup>9</sup>/L、PLT ≤ 100 × 10<sup>9</sup>/L、LDH > 250 U/L 的患者 OS 显著缩短(均 P < 0.05)(表 2)。多因素分析

显示,外周血有 CPC 是影响 PFS 及 OS 的独立危险因素(表 3)。

2.3 治疗前后肾功能变化

对 43 例肾功能不全患者的 CCr、Cr 及 β<sub>2</sub>-MG 进行分析显示,治疗后 CCr 较治疗前基线水平明显升高(P < 0.01);治疗后 Cr 及 β<sub>2</sub>-MG 较治疗前水平明显降低(P < 0.01),4 个疗程及 6 个疗程与 2 个疗程的 Cr 及 β<sub>2</sub>-MG 水平比较,差异无统计学意义,而 CCr 明显降低(P < 0.05)(表 4)。43 例肾功能不全患者中,治疗前 23 例患者 CCr < 60 mL/min,2 个疗程后肾功能逆转率为 73.9%(17/23)。

表 1 不同亚组 VRD 方案治疗 NDMM 患者的疗效分析

例(%)

组别	2 个疗程(45 例)				4 个疗程(34 例)				6 个疗程(19 例)			
	例数	CR	VGPR	ORR	例数	CR	VGPR	ORR	例数	CR	VGPR	ORR
年龄												
>65 岁	13	0	6(46.2)	12(92.3)	9	1(11.1)	7(77.8)	9(100.0)	4	2(50.0)	2(50.0)	4(100.0)
≤65 岁	32	2(6.3)	13(40.6)	28(87.5)	25	4(16.0)	15(60.0)	22(88.0)	15	8(53.3)	6(40.0)	15(100.0)
细胞遗传学												
高危	20	2(10.0)	6(30.0)	19(95.0)	13	2(15.4)	8(61.5)	12(92.3)	8	6(75.0)	2(25.0)	8(100.0)
标危	18	0	7(38.9)	15(83.3)	14	2(14.3)	9(64.3)	13(92.9)	8	2(25.0)	6(75.0)	8(100.0)
CPC												
有	8	0	4(50.0)	7(87.5)	6	1(16.7)	3(50.0)	5(83.3)	5	3(60.0)	1(20.0)	5(100.0)
无	37	2(5.4)	15(40.5)	33(89.2)	28	4(14.3)	19(67.9)	26(92.9)	14	7(50.0)	7(50.0)	14(100.0)
CCr												
>60 mL/min	22	2(9.1)	8(36.4)	19(86.4)	18	3(16.7)	12(66.7)	17(94.4)	10	7(70.0)	2(20.0)	10(100.0)
≤60 mL/min	23	0	11(47.8)	21(91.3)	16	2(12.5)	10(62.5)	14(87.5)	9	3(33.3)	6(66.7)	9(100.0)

表 2 影响 NDMM 患者预后的单因素分析

组别	例数	PFS			OS		
		平均时间/月	χ <sup>2</sup>	P	平均时间/月	χ <sup>2</sup>	P
性别							
男	26	31	0.003	0.953	33	0.169	0.681
女	19	23			26		
年龄							
≤65 岁	32	30	0.156	0.693	33	0.142	0.706
>65 岁	13	24			26		
DS 分期							
I + II 期	7	33	0.203	0.652	33	0.024	0.876
III 期	38	25			32		
ISS 分期							
I + II 期	32	33	2.475	0.116	34	0.506	0.477
III 期	13	19			23		
R-ISS 分期							
I + II 期	32	32	2.146	0.143	34	0.984	0.321
III 期	6	16			21		
分型							
IgG	21	19	4.668	0.097	29	0.521	0.771
IgA	15	28			31		
其他	9	35			34		
染色体核型							
复杂核型	4	20	0.151	0.697	21	1.173	0.279
其他	38	31			34		

组别	例数	PFS			OS		
		平均时间/月	$\chi^2$	<i>P</i>	平均时间/月	$\chi^2$	<i>P</i>
续表							
细胞遗传学							
高危	20	21	0.049	0.824	23	1.073	0.300
低危	18	31			35		
髓外病变							
有	7	23	0.345	0.557	25	0.004	0.953
无	38	30			33		
CPC							
有	8	17	6.169	0.013	20	7.010	0.008
无	37	33			35		
CD56							
阳性	27	36	5.800	0.016	37	5.560	0.018
阴性	18	19			22		
CD117							
阳性	10	32	0.054	0.816	33	0.136	0.713
阴性	35	25			32		
骨髓浆细胞比例							
$\leq 30\%$	24	28	1.668	0.197	34	1.139	0.286
$> 30\%$	21	28			32		
Hb							
$\leq 85$ g/L	15	26	$< 0.001$	0.994	28	$< 0.001$	0.991
$> 85$ g/L	30	31			34		
PLT							
$\leq 100 \times 10^9$ /L	6	12	5.624	0.018	17	5.638	0.018
$> 100 \times 10^9$ /L	39	33			35		
ALC							
$\leq 1.5 \times 10^9$ /L	19	18	2.859	0.091	21	5.461	0.019
$> 1.5 \times 10^9$ /L	26	34			37		
ALB							
$\leq 35$ g/L	27	23	3.658	0.059	30	1.060	0.303
$> 35$ g/L	18	36			36		
Cr							
$\leq 177$ $\mu$ mol/L	37	31	0.012	0.892	34	0.118	0.731
$> 177$ $\mu$ mol/L	8	22			24		
CCr							
$\leq 60$ mL/min	23	24	1.383	0.240	28	0.727	0.394
$> 60$ mL/min	22	34			35		
Ca <sup>2+</sup>							
$\leq 2.75$ g/L	38	31	0.365	0.546	34	1.541	0.215
$> 2.75$ g/L	7	20			22		
LDH							
$\leq 250$ U/L	40	33	7.591	0.006	35	5.710	0.017
$> 250$ U/L	5	10			18		
$\beta 2$ -MG							
$\leq 3.5$ mg/L	19	35	2.749	0.253	37	1.192	0.551
3.5~5.5 mg/L	13	26			28		
$> 5.5$ mg/L	13	19			23		

表 3 影响 NDMM 患者预后的多因素 Cox 回归分析

影响因素	PFS			OS		
	HR	95%CI	<i>P</i>	HR	95%CI	<i>P</i>
CPC	4.128	1.008~16.897	0.049	11.027	1.542~78.842	0.017
ALC $\leq 1.5 \times 10^9$ /L	0.534	0.100~2.856	0.463	0.115	0.009~1.428	0.093
PLT $\leq 100 \times 10^9$ /L	0.413	0.071~2.405	0.326	0.406	0.057~3.605	0.406
LDH $> 250$ U/L	0.374	0.064~2.167	0.272	0.453	0.048~3.400	0.454

表 4 肾功能不全的 NDMM 患者应用 VRD 方案治疗前后肾功能变化

疗程	Cr/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )	CCr/( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )	$\beta_2\text{-MG}/(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$
治疗前(43 例)	121.6(66.7~301.6)	57.9(17.4~89.2)	4.8(1.4~13.7)
2 个疗程(43 例)	86.3(41.0~261.2) <sup>1)</sup>	77.9(20.1~195.5) <sup>1)</sup>	4.3(1.2~68.7) <sup>1)</sup>
4 个疗程(32 例)	90.7(53.0~245.0) <sup>1)</sup>	73.9(21.4~151.2) <sup>1)2)</sup>	2.9(1.3~8.7) <sup>1)</sup>
6 个疗程(18 例)	95.4(47.0~215.8) <sup>1)</sup>	75.7(24.3~170.6) <sup>1)2)</sup>	2.9(1.0~9.0) <sup>1)</sup>

与治疗前比较,<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与 2 个疗程比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.4 不良反应

最常见的不良反应为贫血 15 例(33.3%),血小板减少 13 例(28.9%),周围神经病变 10 例(22.2%),中性粒细胞减少 3 例(6.7%)及感染 5 例(11.1%)。发生 3~4 级不良反应的患者 12 例(26.7%),分别为血小板减少 3 例(6.7%),贫血 1 例(2.2%),周围神经病变 5 例(11.1%),感染 2 例(4.4%),恶心 1 例(2.2%)。血液学不良反应经输注成分血、刺激造血及升白等治疗后均能缓解。5 例(11.1%)患者因不能耐受周围神经毒性更换药物治疗,其余患者经硼替佐米减量治疗或延长周期及营养神经等对症治疗后缓解。1 例(2.2%)患者因不能耐受来那度胺导致的恶心、呕吐更换药物治疗,其余患者经止吐等对症治疗后缓解。至末次随访时间,所有患者均未发生第 2 肿瘤及血栓相关不良反应。

### 3 讨论

MM 是血液系统常见肿瘤,目前发病机制仍不明确,其发生可能与细胞遗传学、骨髓微环境有关。MM 的主要临床表现为贫血、高钙血症、骨痛和肾功能损害。MM 一线治疗的目的是在达到最深缓解的基础上,实现持续缓解和延长生存期<sup>[6]</sup>。因此在新药时代如何选择化疗方案使 MM 达到更深的缓解,继而延长生存,是 MM 的首要问题。目前治疗 NDMM 患者有多种联合诱导方案,其中三药联合方案中,国内外研究显示 VRD 具有明显疗效<sup>[7-9]</sup>。研究表明 VRD 治疗 NDMM 患者可以提高缓解深度至微小残留阴性,并延长 PFS 及 OS<sup>[2,10]</sup>。多个指南将 VRD 纳为 NDMM 的一线治疗推荐<sup>[11-12]</sup>,但由于医保政策、药物普及性等各方面原因,VRD 方案的使用仍较少,真实世界中关于 VRD 方案治疗的疗效及安全性的研究国内鲜有报道。

蛋白酶体抑制剂联合免疫调节剂作用机制不同,但可协同增加抗肿瘤作用,相较于两药单用,具有更好的反应率及生存优势。在 SWOG S0777 的 3 期临床试验中,VRD 组 ORR 为 90.2%,RD(来那度胺、地塞米松)组 ORR 为 78.8%<sup>[13]</sup>。冯绪梅等<sup>[14]</sup>研究表明,VRD 组与 BD(硼替佐米、地塞米松)组 ORR 分别为 85%、57%。VRD 三药联合方案较两药联合方案具有更好的疗效。Rosinol 等<sup>[2]</sup>

临床研究显示,在 VRD 诱导治疗期间,反应深度随疗程增加而提高,第 3 个疗程  $\geq$  VGPR 率为 55.6%,第 4 个疗程为 63.8%,第 5 个疗程为 68.3%。本研究中 NDMM 患者 2、4、6 个疗程的  $\geq$ VGPR 率分别为 46.7%、79.4%、94.7%,ORR 分别为 88.9%、91.2%、100.0%。VRD 治疗 NDMM 具有良好的疗效,且起效快,缓解深度明显增加。

部分 MM 患者的外周血中可以检测到 CPC,即使是非常少的 CPC,预后仍差。目前尚无 CPC 值的最佳临界值。梅奥中心对 176 例外周血发现浆细胞的 MM 患者分析后认为,CPC  $\geq 5\%$  时预后较差<sup>[15]</sup>。最近研究显示<sup>[16]</sup>,CPC 分界值为 0.038% 时,可以很好地区分肿瘤负担更高、肿瘤状态更具侵袭性、应答率更低的患者。本研究由于样本量小没有进行临床界值分析,但经多因素分析发现 CPC 是 PFS 及 OS 的独立预后不良因素,且本研究中 CPC 均  $< 5\%$ ,中位 OS 为 18 个月,中位 PFS 为 17 个月。因此本研究发现 CPC 对于预后的影响与文献报道一致,关于 CPC 的最佳临床界值有待进一步扩大样本量后研究分析。

肾功能不全是 MM 患者的常见并发症,伴有肾功能损害的 MM 患者病死率高,生存期短<sup>[17-18]</sup>。研究发现<sup>[19]</sup>基于硼替佐米的治疗方案可以改善肾功能,甚至逆转肾功能。伴有肾功能不全的 MM 患者,基于硼替佐米治疗组的骨髓瘤 ORR(71% vs 48.3%)、CR 率(21% vs 5.7%)均高于非硼替佐米治疗组<sup>[20]</sup>。应用硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松治疗伴肾功能不全的 NDMM 患者的一项研究显示<sup>[21]</sup>,肾功能逆转率为 38.9%。本研究中,VRD 治疗伴肾功能不全的 NDMM 患者的肾功能逆转率为 73.9%,中重度肾功能不全的 NDMM 患者随着疗程增加有缓解加深的趋势,肾功能不全患者的 CCr 随疗程增加明显升高且差异有统计学意义。本研究并未发现中重度肾功能异常影响患者生存,表明 VRD 方案可能克服肾功能不全对 NDMM 患者预后的影响。

安全性分析显示 VRD 治疗 NDMM 患者的安全性良好,最常见的不良反应为贫血(33.3%)、血小板减少(28.9%)以及周围神经病变(22.2%)。发生 3~4 级不良反应的患者为 12 例,其中周围神经病变最为常见,主要表现为四肢麻木。为避免硼

替佐米的神经毒性,本研究均采用皮下注射硼替佐米的方式,并于第 3 个疗程改为每周 1 次方案,同时予以营养神经辅助治疗,因此低于文献报道的 35%~53%<sup>[22-23]</sup>。在患者出现周围神经病变后,通过硼替佐米减量或延长周期治疗时,大部分患者周围神经毒性较前缓解,部分患者(11.1%)因不能耐受而换药。本研究中周围神经病变较以往文献报道较低,但仍有 5 例患者出现不能耐受而换药,硼替佐米导致的周围神经病变仍需高度重视。大多数肾功能不全的患者在治疗后有一定程度的 CCr 的改善,未见治疗相关肾功能损害。

综上所述,新药时代 NDMM 患者应用 VRD 方案进行治疗,CPC 是患者预后的独立危险因素,VRD 方案具有良好的疗效及安全性,并且可在一定程度上改善肾功能。由于本研究样本量较少,部分患者随访时间较短,未达到中位 OS 及 PFS,因此有待后续进一步提高样本量,延长随访时间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10): 1317-1330.
- [2] Rosinol L, Oriol A, Rios R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 134(16): 1337-1345.
- [3] 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.
- [4] Suzuki K, Tsukada N, Nishimura N, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients: a multicenter retrospective comparative analysis [J]. *Int J Hematol*, 2020, 111(1): 103-111.
- [5] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5): 341-346.
- [6] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1): 28-35.
- [7] 傅雷华, 洪攀, 傅佳萍, 等. RVD 方案治疗老年高危多发性骨髓瘤临床观察 [J]. *中国现代医生*, 2021, 59(20): 12-16.
- [8] Joseph NS, Kaufman JL, Dhodapkar MV, et al. Long-Term Follow-Up Results of Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy and Risk-Adapted Maintenance Approach in Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(17): 1928-1937.
- [9] Uttervall K, Borg BJ, Gran C, et al. Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(3): 247-254.
- [10] Lahuerta JJ, Paiva B, Vidriales MB, et al. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25): 2900-2910.
- [11] Moreau P, San MJ, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl\_4): v52-v61.
- [12] Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(10): 1154-1165.
- [13] Durie B, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT) [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(5): 53.
- [14] 冯绪梅, 任翠爱, 于志刚, 等. 来那度胺联合硼替佐米及地塞米松治疗初治多发性骨髓瘤疗效评价 [J]. *潍坊医学院学报*, 2018, 40(6): 404-406.
- [15] Granell M, Calvo X, Garcia-Guion A, et al. Prognostic impact of circulating plasma cells in patients with multiple myeloma: implications for plasma cell leukemia definition [J]. *Haematologica*, 2017, 102(6): 1099-1104.
- [16] Cheng Q, Cai L, Zhang Y, et al. Circulating Plasma Cells as a Biomarker to Predict Newly Diagnosed Multiple Myeloma Prognosis: Developing Nomogram Prognostic Models [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 639528.
- [17] Rana R, Cockwell P, Drayson M, et al. Renal outcome in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results from the UK NCRI Myeloma XI trial [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(22): 5836-5845.
- [18] 刘志伟, 李晓婷, 逢婷, 等. 常规检验项目在多发性骨髓瘤诊断中的临床价值 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1): 48-52.
- [19] Bachmann F, Schreder M, Engelhardt M, et al. Kinetics of Renal Function during Induction in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of Two Prospective Studies by the German Myeloma Study Group DSMM [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1322.

(下转第 57 页)

- 26(25):4124-4130.
- [5] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14):987-994.
- [6] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study [J]. *Blood*, 2004, 103(7):2474-2479.
- [7] Zhang Y, Zhang W, Li J, et al. Gemcitabine, cisplatin, and dexamethasone (GDP) in combination with methotrexate and pegaspargase is active in newly diagnosed peripheral T cell lymphoma patients; a phase 2, single-center, open-label study in China [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(1):143-150.
- [8] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma; The Lugano Classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [9] Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al. Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects [J]. *J Clin Exp Hematol*, 2017, 57(3):120-142.
- [10] Savage KJ, Harris NL, Vose JM, et al. ALK- anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK+ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified; report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2008, 111(12):5496-5504.
- [11] Sibon D, Fournier M, Brière J, et al. Long-term outcome of adults with systemic anaplastic large-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trials [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(32):3939-3946.
- [12] Armitage JO. The aggressive peripheral T-cell lymphomas; 2017 [J]. *Am J Hematol*, 2017, 92(7):706-715.
- [13] Liu W, Ji X, Song Y, et al. Improving survival of 3760 patients with lymphoma; Experience of an academic center over two decades [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11):3765-3774.
- [14] 陈英坤, 俞文娟, 刘辉, 等. 原发系统型间变性大细胞淋巴瘤 40 例临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):222-227.
- [15] Parrilla Castellar ER, Jaffe ES, Said JW, et al. ALK-negative anaplastic large cell lymphoma is a genetically heterogeneous disease with widely disparate clinical outcomes [J]. *Blood*, 2014, 124(9):1473-1480.
- [16] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma; an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116(18):3418-3425.
- [17] Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10168):229-240.
- [18] Shi Y, Jia B, Xu W, et al. Chidamide in relapsed or refractory peripheral T cell lymphoma; a multicenter real-world study in China [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):69.
- [19] Park SI, Horwitz SM, Foss FM, et al. COMPLETE Investigators. The role of autologous stem cell transplantation in patients with nodal peripheral T-cell lymphomas in first complete remission; Report from COMPLETE, a prospective, multicenter cohort study [J]. *Cancer*, 2019, 125(9):1507-1517.
- [20] 卢柠, 李晓帆, 董玉君, 等. 造血干细胞移植治疗间变性大细胞淋巴瘤的临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(2):117-122.

(收稿日期:2021-09-08)

(上接第 51 页)

- [20] Zhu W, Chen W. Bortezomib-based treatment for multiple myeloma patients with renal impairment: A systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(46):e5202.
- [21] 何孜岩. 探究硼替佐米对新发骨髓瘤患者肾功能的影响 [J]. *黑龙江医药*, 2016, 29(3):471-473.
- [22] Stansborough RL, Gibson RJ. Proteasome inhibitor-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2017, 11(2):133-137.
- [23] 叶宇凡, 张林娜, 陈晓玲, 等. 真实世界国产硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤疗效评价 [J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(5):327-331.

(收稿日期:2021-07-30)