

## 国产与原研硼替佐米治疗初诊多发性骨髓瘤的疗效和安全性

孙慧敏<sup>1</sup> 姜中兴<sup>2</sup> 王卫敏<sup>2</sup> 王树娟<sup>2</sup> 葛芳芳<sup>2</sup> 李敬东<sup>3</sup> 赵红勉<sup>4</sup>

<sup>1</sup>河南省人民医院,河南省国际医疗中心,郑州大学人民医院,河南大学人民医院 450000;<sup>2</sup>郑州大学第一附属医院血液科 450000;<sup>3</sup>新乡医学院第一附属医院血液科,卫辉 453100;<sup>4</sup>河南大学淮河医院血液科,开封 475000

通信作者:姜中兴,Email:jiangzx313@126.com

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81700138)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.03.015

### Efficacy and safety of domestic and brand name bortezomib in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma

Sun Huimin<sup>1</sup>, Jiang Zhongxing<sup>2</sup>, Wang Weimin<sup>2</sup>, Wang Shujuan<sup>2</sup>, Ge Fangfang<sup>2</sup>, Li Jingdong<sup>3</sup>, Zhao Hongmian<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Henan Provincial People's Hospital, International Medical Center of Henan, People's Hospital of Zhengzhou University, People's Hospital of Henan University, Zhengzhou 450000, China; <sup>2</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; <sup>3</sup>Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Xixiang Medical College, Weihui 453100, China; <sup>4</sup>Department of Hematology, Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

Corresponding author: Jiang Zhongxing, Email: jiangzx313@126.com

随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物及新型免疫药物的出现,多发性骨髓瘤(MM)的治疗在过去几十年发生了显著变化,MM患者的预后显著改善,其中硼替佐米因其独特的泛素化作用成为治疗MM的主要药物之一,然而高昂的治疗成本使得硼替佐米在临床中使用较少<sup>[1]</sup>。2017年,国产硼替佐米问世,仍缺乏大样本、前瞻性、随机对照研究证明其疗效及安全性。本研究对使用国产与原研硼替佐米患者的临床资料进行比较,现将结果报道如下。

#### 病例与方法

1. 研究对象:回顾性分析2017年5月至2019年2月郑州大学第一附属医院、新乡医学院第一附属医院及河南大学淮河医院收治的88例接受国产硼替佐米(江苏豪森药业股份有限公司产品)治疗的初诊MM(NDMM)患者,按1:1的比例选择88例既往接受原研硼替佐米(西安杨森制药有限公司产品)治疗的NDMM患者。所有患者的中位年龄59(40~80)岁,诊断均符合中国MM诊治指南(2017年修订)<sup>[2]</sup>。所有患者在接受硼替佐米治疗前均未接受传统化疗药物、烷化剂、激素、免疫调节剂等。

2. 治疗方法:所有患者均采用VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案治疗:硼替佐米1.3 mg/m<sup>2</sup>,第1、4、8、11天皮下注射;沙利度胺100 mg/d,口服;地塞米松10~20 mg/d,第1、2、4、5、8、9、11、12天静脉滴注。21 d为1个疗程,所

有患者至少完成2个疗程。若治疗过程中出现I级周围神经病变伴疼痛或II级周围神经病变,硼替佐米减量至1 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>;若出现II级周围神经病变伴疼痛或III级周围神经病变,暂停硼替佐米,不良反应好转后决定下一步治疗方案;若出现IV级周围神经病变,停止硼替佐米治疗。

3. 疗效评估:疗效评估参照中国MM诊治指南(2017年修订)<sup>[2]</sup>,包括:完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)、临床复发、CR后复发。客观缓解(OR)定义为PR及以上(PR+VGPR+CR),≥VGPR定义为VGPR及以上(VGPR+CR)。

4. 安全性评估:对所有接受硼替佐米治疗时出现的不良反应进行监测,MM患者接受硼替佐米治疗过程中出现的不良反应均参照美国国家癌症研究所(NCI)常见不良反应评价系统通用不良反应术语标准(CTCAE)4.0版进行评估。

5. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。定性资料的比较采用 $\chi^2$ 检验、连续校正、Fisher确切概率法。定量资料组间比较采用两独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

#### 结 果

1. 基本特征:国产硼替佐米组88例患者,中位年龄60(41~80)岁,男47例,女41例;原研硼替佐米组88例,中

位年龄 56(40~76)岁,男 49 例,女 39 例。两组患者的基线临床特征见表 1。

2. 疗效评估:①不同疗程组疗效比较:国产硼替佐米组接受 2、4、6 个疗程 VTD 方案的患者分别为 88、44、12 例,原研硼替佐米组接受 2、4、6 个疗程 VTD 方案的患者分别为 88、68、26 例。两组应用 2、4、6 个疗程 VTD 方案后,OR 率、CR 率的差异均无统计学意义(表 2)。随着诱导疗程数的增加,OR、 $\geq$ VGPR、CR 率增加,国产硼替佐米组 4 个疗程组  $\geq$ VGPR 率高于 2 个疗程组(45.45%对 23.86%, $\chi^2 = 6.386, P = 0.012$ ),国产硼替佐米 4 个疗程组 CR 率高于 2 个疗程组(25.00%对 5.68%, $\chi^2 = 10.277, P = 0.001$ )。原研硼替佐米 6 个疗程组 OR、 $\geq$ VGPR、CR 率均高于 4 个疗程组(OR 率:88.46%对 55.88%, $\chi^2 = 8.763, P = 0.003$ ;  $\geq$ VGPR 率:69.23%对 35.29%, $\chi^2 = 8.764, P = 0.003$ ; CR 率:46.15%对 16.18%, $\chi^2 = 9.146, P = 0.002$ )。②不同 R-ISS 分期组疗效比较:国产硼替佐米组 R-ISS 分期 I 期 16 例,II 期 61 例,III 期 11 例。原研硼替佐米组 R-ISS 分期 I 期 9 例,II 期 57 例,III 期 22 例。两组不同 R-ISS 分期患者的 OR 率、CR 率差异均无统计学意义(表 2)。③不同年龄组疗效比较:国产硼替佐米组  $\leq 65$  岁 65 例,  $> 65$  岁 23 例。原研硼替佐米组  $\leq 65$  岁 70 例,  $> 65$  岁 18 例。两组不同年龄段的 OR 率、CR 率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表 2。

3. 安全性评估:①血液学不良反应:国产硼替佐米组和原研硼替佐米组血小板减少发生率差异无统计学意义(20.45%对 30.68%, $\chi^2 = 0.018, P = 0.893$ );国产硼替佐米组和原研硼替佐米组中性粒细胞减少发生率差异无统计学意义(26.14%对 37.50%, $\chi^2 = 0.028, P = 0.868$ )。②非血液学不良反应:两组非血液学不良反应(恶心、呕吐、腹泻、便秘、周围神经病变、肺部感染、带状疱疹、皮疹)发生率差异均无统计学意义。国产硼替佐米组和原研硼替佐米组 I~II 级周围神经病变的发生率分别为 21.59%和 30.68%,III~IV 级周围神经病变的发生率分别为 1.34%和 2.27%( $P > 0.05$ )。

### 讨 论

本研究中,原研硼替佐米组 VTD 方案治疗 MM 的 OR 率为 66.15%,其中 CR 率为 29.23%,VGPR 率为 18.46%,PR 率为 18.46%。即往国内研究报道的 OR 率为 71.10%~83.33%,CR 率为 17.20%~46.10%,VGPR 率为 17.20%~33.33%,PR 率为 13.30%~30.00%<sup>[3-6]</sup>,本研究与上述报道数据相一致,但整体数据低于国外 Cavo 等<sup>[7]</sup>研究(OR 率 94%、VGPR 率 62%),可能与本研究患者例数偏少,VTD 方案用法差异,疗程数不充分,深度缓解未显示有关。国产硼替佐米组的 OR 率低于国内蔡惠丽等<sup>[8]</sup>的研究(71.59%对 86.67%),CR 率高于蔡惠丽等<sup>[8]</sup>的研究(19.32%对 13.33%)。另外,国产硼替佐米组 2 个疗程及 4 个疗程的 OR 率低于张怡安等<sup>[9]</sup>的报道,可能与两者的治疗方案、疗程数、高危细胞遗传学比例不同相关,目前关于国产硼替佐米的临床研究数据较少,这一差异需要进一步的研究证实。

表 1 国产硼替佐米组与原研硼替佐米组多发性骨髓瘤患者的基线临床特征(例)

项目	国产硼替佐米 (88例)	原研硼替佐米 (88例)	统计量	P值
性别(男/女)	47/41	49/39	0.092( $\chi^2$ 值)	0.762
中位年龄(岁)	60	56	1.433( <i>t</i> 值)	0.154
M蛋白类型			1.323( $\chi^2$ 值)	0.724
IgG	39	44		
IgA	16	13		
轻链	25	26		
其他 <sup>a</sup>	8	5		
DS分期			0.604( $\chi^2$ 值)	0.739
I	11	11		
II	15	19		
III	62	58		
ISS分期			3.094( $\chi^2$ 值)	0.213
I	14	22		
II	29	31		
III	45	35		
R-ISS分期			5.762( $\chi^2$ 值)	0.056
I	16	9		
II	61	57		
III	11	22		
肾功能不全			1.249( $\chi^2$ 值)	0.264
无	62	55		
有	26	33		
浆细胞比例			0.772( $\chi^2$ 值)	0.380
$> 60\%$	14	10		
10%~60%	74	78		
慢性乙型肝炎			$< 0.001$ ( $\chi^2$ 值)	1.000
有	5	4		
无	83	84		
髓外浸润			1.529( $\chi^2$ 值)	0.216
有	11	17		
无	77	71		
骨髓纤维化			0.831( $\chi^2$ 值)	0.362
有	13	9		
无	75	79		
FISH				
17p-			3.610( $\chi^2$ 值)	0.057
阳性	6	14		
阴性	82	74		
13q14-			0.115( $\chi^2$ 值)	0.735
阳性	23	25		
阴性	65	63		
13q14.3-			0.029( $\chi^2$ 值)	0.865
阳性	24	23		
阴性	64	65		
1q21扩增			2.071( $\chi^2$ 值)	0.150
阳性	24	16		
阴性	64	72		
t(11;14)			0.769( $\chi^2$ 值)	0.380
阳性	24	19		
阴性	64	69		
t(4;14)			0.248( $\chi^2$ 值)	0.619
阳性	8	10		
阴性	80	78		
t(14;16)			0.656( $\chi^2$ 值)	0.418
阳性	6	9		
阴性	82	79		

注:a:包括 IgD 型、IgM 型、双克隆型及不分泌型;DS 分期、ISS 分期、R-ISS 分期均参照文献[2]评估

表2 国产硼替佐米组与原研硼替佐米组不同疗程数、R-ISS分期、年龄段疗效比较(例)

组别	疗程						R-ISS分期						年龄			
	2个疗程		4个疗程		6个疗程		I期		II期		III期		≤65岁		>65岁	
	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR	OR	CR
国产硼替佐米	57	5	29	11	11	5	14	4	43	16	6	0	46	15	17	2
原研硼替佐米	49	12	38	11	23	12	6	4	37	21	9	1	40	19	12	7
$\chi^2$ 值	1.518	3.191	1.117	1.318	-	-	-	-	0.420	1.542	-	-	2.707	0.296	0.256	3.755
P值	0.218	0.074	0.290	0.251	1.000	1.000	0.312	0.394	0.517	0.214	0.488	1.000	0.100	0.587	0.613	0.053

注:OR:客观缓解;CR:完全缓解;-:应用 Fisher 确切概率法

随着诱导疗程数的增加,两组OR率、 $\geq$ VGPR率、CR率增加。其中国产硼替佐米组4个疗程 $\geq$ VGPR率及CR率较2个疗程的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而原研硼替佐米组6个疗程OR率、 $\geq$ VGPR率、CR率较4个疗程的差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),可能与国产硼替佐米组6个疗程病例数较少相关,需扩大样本量进一步研究。

值得注意的是,本研究中伴17p-细胞遗传学异常患者的 $\beta_2$ 微球蛋白均 $> 5.5$  mg/L,故所有17p-细胞遗传学改变的患者均属于R-ISS III期,虽然原研硼替佐米组R-ISS III期患者较国产硼替佐米组多,但短期疗效的差异无统计学意义。对于高危细胞遗传学异常患者而言,原研硼替佐米是否更具优势仍需进一步扩大样本量。

本研究中,原研硼替佐米组周围神经病变、血小板减少发生率与Richardson等<sup>[10]</sup>、Lonial等<sup>[11]</sup>的报道结果相近,而消化系统症状、中性粒细胞减少、感染等发生率减低,可能与我们提前对MM患者进行并发症宣教、有效的肠道管理、及时应用抗病毒药物相关。国产硼替佐米组周围神经病变发生率与原研硼替佐米组相比差异无统计学意义,与蔡惠丽等<sup>[8]</sup>的报道一致。值得注意的是,本研究中两组患者皮疹的发生率均明显高于Richardson等<sup>[12]</sup>的研究,需要进一步扩大样本量进行研究。本研究未发现硼替佐米的心脏及肾脏不良反应。

本研究结果显示,国产硼替佐米与原研硼替佐米的疗效及不良反应差异无统计学意义。本研究为回顾性研究,在资料的完整性及研究对象的选择方面具有一定的局限性,且样本量较小、随访时间较短,未进行生存分析,因此国产硼替佐米的有效性和安全性还需要大样本前瞻性随机对照临床试验提供循证医学依据。

### 参考文献

- Gaultney JG. Economic Evaluations of Targeted Therapy and Risk-Stratified Treatment Approaches in Multiple Myeloma[M]. Netherland. Erasmus University Rotterdam, 2014: 1-218.
- 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(2017年修订)[J].中华内科杂志,2017,56(11):866-870. DOI: 10.3760/cam.j.issn.0578-1426.2017.11.021.
- 王舒,关红梅.不同化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的效果比较[J].中国实验血液学杂志,2017,25(2):485-489. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2017.02.032.
- Wu S, Zheng C, Chen S, et al. Subcutaneous Administration of Bortezomib in Combination with Thalidomide and Dexamethasone for Treatment of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015:927105. DOI: 10.1155/2015/927105.
- 戴豫苏,孙玲,孙慧,等.硼替佐米联合地塞米松及沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效[J].郑州大学学报(医学版),2016,51(4):554-556. DOI: 10.13705/j.issn.1671-6825.2016.04.033.
- 马凤梅,夏炳森,宋琪,等.VD方案联合环磷酰胺或沙利度胺治疗初治多发性骨髓瘤疗效分析[J].潍坊医学院学报,2018,40(03):234-237.
- Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study[J]. Lancet, 2010, 376(9758):2075-2085. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9.
- 蔡惠丽,田铭,商安芳,等.昕泰治疗多发性骨髓瘤的有效性及安全性研究[J].巴楚医学,2018,1(4):22-25. DOI: 10.3969/j.issn.2096-6113.2018.04.005.
- 张怡安,庄静丽,王志梅,等.国产硼替佐米(昕泰)治疗初治多发性骨髓瘤的初步研究[J].中国临床医学,2019,26(2):224-228. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190142.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Reversibility of symptomatic peripheral neuropathy with bortezomib in the phase III APEX trial in relapsed multiple myeloma: impact of a dose-modification guideline[J]. Br J Haematol, 2009, 144(6):895-903. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07573.x.
- Lonial S, Richardson PG, San Miguel J, et al. Characterisation of haematological profiles and low risk of thromboembolic events with bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2008, 143(2):222-229. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2008.07321.x.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M W, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. N Engl J Med, 2005, 352(24):2487-2498.

(收稿日期:2019-08-30)

(本文编辑:律琦)