

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20190164

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

李晶[△], 庄静丽[△], 魏征, 季丽莉, 程志祥, 高如攀, 张怡安, 陈晨, 张雪皎, 刘澎*

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

[摘要] **目的:** 评价口服蛋白酶体抑制剂伊沙佐米治疗多发性骨髓瘤的有效性及其安全性。**方法:** 选择2018年7月1日至2019年4月4日于复旦大学附属中山医院接受2周期或以上伊沙佐米治疗的多发性骨髓瘤患者(排除轻链淀粉样变性及其浆细胞白血病患者)。治疗方案包括伊沙佐米单药以及联合其他药物(来那度胺、沙利度胺或地塞米松等)的两药或三药方案。伊沙佐米的起始剂量为4 mg, 第1、8、15天口服, 28 d为1个周期。治疗第2周期及第4周期后进行疗效和安全性评估。**结果:** 共27例多发性骨髓瘤患者符合入选标准, 包括复发/难治15例、初发12例。复发/难治患者总体反应率(ORR)为53.3%, 其中2例完全缓解(CR)、1例非常好的部分缓解(VGPR)、5例部分缓解(PR); 中位获得反应时间为53 d。其中, 既往硼替佐米治疗难治者 ORR 为 54.5%(6/11)。可评估初发患者 9 例, ORR 100.0%, 2 例 CR, 3 例 VGPR, 4 例 PR; 中位获得反应时间为 38 d。伊沙佐米治疗 3~4 级不良事件发生率为 29.6%。主要血液学毒性为淋巴细胞、血小板及中性粒细胞计数降低和贫血; 其他常见不良反应包括乏力和胃肠道反应。所有患者未出现 3~4 级外周神经毒性。**结论:** 在中国真实世界中, 伊沙佐米对初诊及复发/难治的多发性骨髓瘤患者具有良好的疗效及安全性。

[关键词] 多发性骨髓瘤; 伊沙佐米; 疗效; 安全性; 不良反应

[中图分类号] R 733.3 **[文献标志码]** A

Efficacy and safety of ixazomib in Chinese patients with multiple myeloma

LI Jing[△], ZHUANG Jing-li[△], WEI Zheng, JI Li-li, CHENG Zhi-xiang, GAO Ru-pan, ZHANG Yi-an, CHEN Chen, ZHANG Xue-jiao, LIU Peng*

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** MM patients (patients with light chain amyloidosis and plasma cell leukemia were excluded) received 2 cycles or more of ixazomib therapy were selected in Zhongshan Hospital, Fudan University between July 1, 2018 and April 4, 2019. The treatment included single ixazomib agent and doublet- or triplet-drug regimens combined with other agents (lenalidomide, thalidomide, or dexamethasone, etc.). Patients received ixazomib at an initial dose of 4 mg (day 1, 8, and 15) in a 28-days cycle. Response and safety were assessed in all patients at the end of the 2nd cycle and 4th cycle. **Results:** A total of 27 eligible patients including 15 refractory/relapsed MM and 12 newly diagnosed MM were enrolled. The overall response rate (ORR) in refractory/relapsed MM was 53.3%, with 2 patients had complete response (CR), 1 had very good partial response (VGPR), 5 had partial response (PR). The median time to response was 53 d in refractory/relapsed patients. The ORR was 54.5% (6/11) in bortezomib-refractory patients. The ORR in 9 evaluable previously untreated MM patients was 100.0%, with 2 had CR, 3 had VGPR, and 4 had PR. The median time to response was 38 d in newly diagnosed patients. Grade 3-4 adverse events (AEs) were reported in 29.6% patients. Common hematological AEs included lymphopenia, neutropenia, thrombocytopenia, and anemia. Other common AEs were fatigue and gastro-intestinal response. No grade 3-4 peripheral neuropathy was recorded. **Conclusions:** In real-world setting, ixazomib is generally effective and safe in newly diagnosed and relapsed/refractory MM patients in China.

[Key Words] multiple myeloma; ixazomib; efficacy; safety; adverse events

[收稿日期] 2019-02-08

[接受日期] 2019-04-15

[基金项目] 国家自然科学基金(81570123), 国家新药创新重大专项课题(2017ZX09304021), 上海市卫生系统优秀学科带头人计划(2017BR033)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81570123), National New Drug Innovation Major Special Project (2017ZX09304021), and Shanghai Health System Excellent Discipline Leader Program (2017BR033).

[作者简介] 李晶, 博士, 住院医师。E-mail: li.jing6@zs-hospital.sh.cn

庄静丽, 副主任医师。E-mail: zhuang.jingli@zs-hospital.sh.cn

[△]共同第一作者(Co-first authors).

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990-7405; E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是发病率居第2位的血液系统肿瘤,以浆细胞克隆性增殖、分泌单克隆免疫球蛋白并最终导致肾功能损伤、骨质破坏、高钙血症、贫血等靶器官损害为特征^[1-2]。近年来,随着新药的研发及广泛运用,MM的总体预后得到了明显改善^[1,3]。目前,蛋白酶体抑制剂与免疫调节剂已成为MM治疗的基础药物,以其为基础的治疗方案已被广泛用于初治^[4-6]及复发/难治^[7-9]MM患者。同时,为延长疾病控制时间,长程治疗与维持治疗逐渐成为MM治疗的趋势^[10-11]。抗MM药物的长期安全性及可耐受性越来越受到关注。

全球范围内首个上市的蛋白酶体抑制剂为硼替佐米,其是目前治疗MM的基础药物之一。但是,硼替佐米仅能通过静脉注射或皮下注射给药,给药方式欠便捷性。同时,该药较高的神经毒性发生率也影响了其疗效及患者依从性。伊沙佐米是首个口服蛋白酶体抑制剂,其单药及与其他药物联合应用对于初治^[2,12]及复发/难治^[13-16]MM均显示出良好疗效。全球Ⅲ期临床研究TOURMALINE-MM1^[16]及其中国延展性研究^[13]中,伊沙佐米联合来那度胺及地塞米松(IRd方案)对复发/难治MM展示出良好的疗效及安全性。目前,真实世界中,伊沙佐米对中国MM患者的疗效及安全性未见报道。此外,基于伦理原因,TOURMALINE-MM1研究未纳入对硼替佐米或来那度胺“真正难治”的MM患者,而伊沙佐米对于此类患者的疗效尚不明确。因此,本研究回顾分析了在复旦大学附属中山医院接受伊沙佐米治疗的MM患者,评价该药的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2018年7月1日至2019年4月4日在复旦大学附属中山医院血液科接受伊沙佐米治疗至少2个周期的MM患者,包括初治及复发/难治患者。所有入选患者均根据国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group, IMWG)诊断标准^[17]确诊为活动性MM,且基线及疗效评估数据完整。主要排除标准:原发或合并轻链淀粉样变性或浆细胞白血病;接受伊沙佐米治疗不满2个周期者。根据我科“多发性骨髓瘤诊疗规范”^[18],采集临床数据,包括性别、年龄、体能状况评分、实验室检查(免疫固定电泳、血清游离轻链等)、

影像学检查(PET-CT、MRI、X射线等)、病理检查、细胞遗传学检查及MM预后分层信息。高危MM依据修正的国际分期体系(R-ISS)^[19]定义,即患者经间期荧光原位杂交检出del(17p)、t(4;14)、t(14;16)。复发/难治MM的定义参考IMWG及美国血液协会的相关共识^[20-21]。

1.2 治疗方法 MM患者根据我科“多发性骨髓瘤诊疗规范”^[18]接受伊沙佐米治疗。IRd方案具体为:伊沙佐米4 mg,口服,第1、8、15天;来那度胺25 mg,口服,第1~21天;地塞米松40 mg,口服,第1、8、15、22天;每28 d为1个周期。其他三药方案中伊沙佐米和地塞米松用法以及周期均同前述。ITd方案(伊沙佐米+沙利度胺+地塞米松)中沙利度胺用法为100 mg,口服,第1~28天;ICd方案(伊沙佐米+环磷酰胺+地塞米松)中环磷酰胺用法为300 mg/m²,口服,第1、8、15、22天;IAd方案(伊沙佐米+脂质体多柔比星+地塞米松)中脂质体多柔比星用法为20 mg,静脉滴注,第1、8、15天。Id方案:伊沙佐米4 mg,口服,第1、8、15天;地塞米松10 mg,口服,第1、8、15、22天;每28 d为1个周期。高危初治患者接受伊沙佐米单药维持治疗,用法为4 mg,口服,第1、8、15天,每28 d为1个周期,维持2年或至进展。合并用药:使用双膦酸盐预防或治疗骨病,使用阿昔洛韦预防性抗病毒等。

1.3 疗效及安全性评估 根据IMWG疗效评估标准^[22],对患者进行疗效评估。治疗前和每个周期结束后,采集疗效及安全性评估所须的血液样本及24 h尿液样本。第2周期和第4周期结束后,复查骨髓(穿刺涂片、活检病理及流式细胞检测)。疗效分为:完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总体反应率(ORR)为CR、VGPR、PR比率之和。

另外,对所有入选患者进行安全性评估。根据美国国家癌症研究所常见毒性标准5.0版对不良事件(AEs)进行分级^[23]。

1.4 统计学处理 采用STATA 13软件,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数(M)表示。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 基线资料 共有27例MM患者入选,其中,

复发/难治患者 15 例、初发患者 12 例。复发/难治患者既往接受 1~4 线治疗,中位治疗 2 线。患者基线临床特征见表 1~表 2。

表 1 27 例 MM 患者基线特征

临床资料	复发/难治病例 (N=15)	初治病例 (N=12)
年龄		
中位(范围)/岁	68(40~84)	63.5(35~84)
年龄≥65岁 n(%)	9(60.0)	5(41.7)
男性 n(%)	8(53.3)	8(66.7)
R-ISS 分期 n(%)		
I 期	8(53.3)	8(66.7)
II 期	3(20.0)	2(16.7)
III 期	4(26.7)	2(16.7)
免疫固定电泳 n(%)		
IgG 型	6(40.0)	5(41.7)
IgA 型	4(26.7)	4(33.3)
轻链型	5(33.3)	3(25.0)
肾小球滤过率		
中位(范围)/(mL·min ⁻¹)	86(15~141)	91.5(15~108)
<90 mL/min n(%)	11(73.3)	6(50.0)
细胞遗传学风险分层 ^a n(%)		
标危	12(80.0)	7(58.3)
高危	2(13.3)	5(41.7)
未查	1(6.7)	0

^a 通过荧光原位杂交检测,其中高危细胞遗传学类型包括 del(17p)、t(4;14)、t(14;16)

2.2 疗效评估

2.2.1 复发/难治 MM 15 例复发/难治 MM 患者

中,8 例(53.3%)患者使用 IRd 方案;7 例患者使用其他以伊沙佐米为基础的治疗方案,包括 I 单药方案 1 例、ITd 方案 2 例、ICd 方案 1 例、IAd 方案 1 例、Id 方案 2 例(表 3)。中位治疗周期为 3 个周期(2~7 周期)。于 2019 年 4 月 4 日研究截止时,10 例患者仍继续伊沙佐米治疗,4 例因疾病进展更换方案,1 例因肺部真菌感染暂停用药。

表 2 15 例复发/难治 MM 患者的既往治疗情况

治疗情况	n(%)
既往接受治疗方法数	
1 线	7(46.7)
2 线	4(26.7)
≥3 线	4(26.7)
既往接受硼替佐米治疗	14(93.3)
硼替佐米难治	11(73.3)
既往接受免疫调节剂治疗	11(73.3)
来那度胺难治	6(40.0)
沙利度胺难治	7(46.7)

结果(表 3)表明:截至 2019 年 4 月 4 日,中位随访时间 142 d(58~268 d)。随访期内 15 例患者 ORR 为 53.3%(8/15),中位获得反应时间为 53 d(27~114 d)。15 例患者 2 周期后评估结果:2 例 CR,5 例 PR,2 例 MR。6 例患者可行 4 周期评估,其中新增 1 例 PR。硼替佐米难治者的 ORR 为 54.5%(6/11),其中,1 例 CR(IRd 方案)、1 例 VGPR(ICd 方案)、4 例 PR(3 例 IRd 方案,1 例 Id 方案)。6 例来那度胺难治患者中,仅 2 例在分别接受 IRd 及 Id 方案治疗后达 PR,ORR 为 33.3%(2/6)。5 例患者为来那度胺、硼替佐米均难治病例,其中 3 例(60.0%)在治疗期间 PD。

表 3 15 例复发/难治 MM 患者的疗效评估

No.	治疗方案	已完成周期	2 周期评估	4 周期评估	最佳反应	既往治疗方法/种	硼替佐米难治	来那度胺难治
1	ITd	6 周期	SD	PD	SD	4	是	是
2	ITd	3 周期	MR	-	MR	1	否	否
3	IRd	3 周期	SD	PD ^a	SD	3	是	是
4	ICd	3 周期	PR	- ^b	VGPR	1	是	否
5	IRd	2 周期	PD	-	-	2	是	是
6	I 单药	4 周期	SD	SD	SD	3	否	是
7	IAd	3 周期	PR	-	PR	2	否	否
8	IRd	5 周期	SD	PD	SD	2	是	否
9	IRd	7 周期	SD	PR	PR	1	是	否
10	IRd	2 周期	PR	-	PR	1	是	否
11	IRd	4 周期	MR	MR	MR	1	是	否
12	IRd	4 周期	CR	CR	CR	1	是	否
13	Id	2 周期	PR	-	PR	3	是	是
14	Id	2 周期	CR	-	CR	1	否	否
15	IRd	2 周期	PR	-	PR	2	是	是

^a 3 周期后 PD;^b 3 周期后达 VGPR。I:伊沙佐米;T:沙利度胺;d:地塞米松;R:来那度胺;C:环磷酰胺;A:脂质体多柔比星。SD:疾病稳定;MR:微小缓解;PR:部分缓解;PD:疾病进展;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解

2.2.2 初治 MM 患者疗效评估 结果(表4)表明:12例初发患者中,9例(1~9)为初发未经治疗患者,接受以伊沙佐米为基础的口服化疗方案作为诱导治疗(3例 IRd 方案、5例 Id 方案、1例 ICd 方案);3例(10~12)为一线诱导治疗获得 PR 以上缓解后进行伊沙佐米维持治疗的高危患者。9例初发未经治疗患者中位随访 123 d(62~217 d),随访期内均达到 PR 以上疗效,ORR 为 100.0%,中位获得反应时间为 38 d(27~102 d)。治疗 2 周期后,2例 CR、3例 VGPR、3例 PR、1例 SD;治疗 4 周期后,新增 1例 PR。在随访期间,接受伊沙佐米维持治疗的 3例患者中,2例持续 CR、1例持续 PR。

表4 12例初治多发性骨髓瘤患者疗效评估

No.	治疗方案	已完成周期	2周期评估	4周期评估	最佳反应
1	Id	4周期	SD	PR	PR
2	IRd	5周期	VGPR	VGPR	VGPR
3	IRd	7周期	VGPR	VGPR	VGPR
4	IRd	2周期	CR	-	CR
5	Id	2周期	VGPR	-	VGPR
6	Id	2周期	PR	-	PR
7	Id	3周期	PR	-	PR
8	Id	2周期	PR	-	PR
9	ICd	3周期	CR	-	CR
10 ^a	I单药	6周期	维持 PR	维持 PR	PR
11 ^b	I单药	4周期	维持 CR	维持 CR	CR
12 ^c	ICd	2周期	维持 CR	-	CR

^a 高危患者,一线硼替佐米+地塞米松方案治疗达 PR 后,伊沙佐米单药维持治疗;^b 高危患者,一线硼替佐米+沙利度胺+地塞米松方案续贯自体干细胞移植达 CR 后,伊沙佐米单药维持治疗;^c 高危患者,一线硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松方案治疗达 CR 后,ICd 方案维持治疗。I:伊沙佐米;d:地塞米松;R:来那度胺;C:环磷酰胺。SD:疾病稳定;VGPR:非常好的部分缓解;CR:完全缓解;PR:部分缓解

2.3 安全性评估 结果(表5)表明:27例患者在接受伊沙佐米治疗后总体安全性良好。总体3~4级 AEs 发生率为 29.6%(8例患者)。血液学毒性中,以1~2级淋巴细胞计数降低、贫血、血小板计数降低及中性粒细胞计数降低常见。随访期间,1例患者需输血治疗,但未发生因严重血液学毒性而停止治疗的事件。

非血液学 AEs 中以1~2级乏力最常见(19例,70.4%),多于口服伊沙佐米后1~2d发生。皮疹发生率为 22.2%(6例),均为1~2级,4例患者3~5d后自行缓解,2例患者口服抗过敏药物后缓解。消化道 AEs 主要为腹泻、便秘及消化不良,多为1~2级,停止治疗后或口服胃黏膜保护剂、菌群调节剂后缓解。1例出现带状疱疹,暂停伊沙佐米治疗并接受抗病毒治疗后好转。1例患者出现3级肺部感

染,导致抗 MM 治疗延后。1例患者出现1级丙氨酸氨基转移酶升高,经保肝治疗后改善。部分患者出现低钾血症(5例,18.5%)和低磷血症(6例,22.2%);其中3级低钾血症1例,经补钾治疗缓解。药物相关周围神经病变发生率为 33.3%(9例),均为1~2级,主要表现为四肢肢端感觉异常(其中1例合并头皮感觉异常),症状多在用药后第1~2天显著,随后逐渐减轻。

表5 27例 MM 患者伊沙佐米治疗后 AEs 分析

AEs	n(%)	等级 1~2	等级 3~4
血液学 AEs			
贫血 ^a	9(33.3)	8	1
中性粒细胞降低	8(29.6)	8	0
血小板降低	8(29.6)	6	2
淋巴细胞降低	15(55.5)	11	4
非血液学 AEs			
腹泻	7(25.9)	6	1
便秘	5(18.5)	5	0
恶心	4(14.8)	4	0
呕吐	3(11.1)	3	0
消化不良	7(25.9)	7	0
周围神经病变	9(33.3)	9	0
皮疹	6(22.2)	6	0
外周水肿	7(25.9)	7	0
乏力	19(70.4)	19	0
失眠	8(29.6)	8	0
带状疱疹	1(3.7)	1	0
肺部感染	2(7.4)	1	1
非感染性发热	1(3.7)	1	0
其他实验室检查异常			
丙氨酸氨基转移酶升高	1(3.7)	1	0
低钾血症	5(18.5)	4	1
低磷血症	6(22.2)	6	0
血肌酐升高	1(3.7)	0	1

^a 新发贫血或血红蛋白较治疗前降低。AEs:不良事件

3 讨论

伊沙佐米是全球首个口服蛋白酶体抑制剂,通过选择性抑制 20S 蛋白酶体发挥治疗 MM 的作用^[24-25]。相较于第 1 代蛋白酶体抑制剂硼替佐米,伊沙佐米作用下蛋白酶体解离半衰期更短、药代动力学更优、抗 MM 效果更强^[24],对硼替佐米耐药骨髓瘤细胞亦有效力^[24-26]。多项临床研究证实,伊沙佐米单药或与其他药物联合对复发/难治 MM 患者具有良好的疗效^[14-16],同时其药物相关外周神经病变的发生率显著低于硼替佐米^[14,27]。

本研究中,15例复发/难治患者经伊沙佐米为基础方案治疗后,ORR(中位治疗 3 周期)为 53.3%,包括 2例 CR、1例 VGPR、5例 PR,中位获得反应时间为 53 d。9例接受伊沙佐米为基础方案

诱导治疗的初治患者 ORR 为 100.0%，包括 2 例 CR、3 例 VGPR、4 例 PR。上述结果提示，伊沙佐米对中国 MM 患者同样具有快速和可观的疗效。

在 TOURMALINE-MM1 研究^[16]中，IRd 方案治疗复发/难治患者的 ORR 高达 78%，优于我中心报道的总体反应率(53.3%)。原因可能为：该研究纳入的病例为既往治疗数 3 线以内(其中 62% 仅接受过 1 线治疗)，且大部分(63%)为 ISS 分期 I 期的早期患者。而本研究病例中，既往治疗数 2 线或以上者占 53.3%，同时有 46.7% 患者未联合使用来那度胺。这些因素都可能导致我中心患者 ORR 低于 TOURMALINE-MM1 研究队列。根据既往报道，伊沙佐米疗效随治疗周期数增多而提高^[28]。故可以预估目前仍在接受伊沙佐米治疗的 10 例患者的疗效有望随着时间推移进一步提高。

此外，TOURMALINE-MM1 研究基于伦理方面考虑，未纳入对硼替佐米及来那度胺的难治患者^[16]。这部分患者对伊沙佐米治疗反应可能劣于对硼替佐米及来那度胺敏感的患者，其对以伊沙佐米为基础的治疗方案的反应及耐受性尚待评估。本研究中 93.3% 的复发/难治 MM 既往接受过硼替佐米的治疗，其中硼替佐米难治性病例占 73.3%，该组成在目前中国复发/难治 MM 患者中颇具代表性^[29]。11 例硼替佐米难治患者中，有 6 例在接受伊沙佐米为基础的治疗方案(4 例 IRd 方案、1 例 ICd 方案、1 例 Id 方案)后获得 PR 以上疗效，ORR 为 54.5%，提示伊沙佐米(联合或不联合来那度胺)对硼替佐米难治性 MM 具有较好的疗效。本研究中 75% 的 PD 病例为同时对硼替佐米及来那度胺难治的患者，而来那度胺难治病例 ORR 仅有 33.3%，提示同时对硼替佐米及来那度胺难治的 MM 患者需要寻找更好的治疗方案。

以伊沙佐米为基础的治疗方案对初发 MM 的疗效已被多项临床研究证实^[2,12]。在一项以 IRd 方案治疗初治患者的 I/II 期研究中，治疗 3 个周期后 ORR 达 85%，在研究完成时达 58% 的患者获得 VGPR 以上的疾病缓解^[2]，表明 IRd 方案对初治 MM 患者的良好疗效。本研究中，9 例可评估初治患者接受伊沙佐米治疗后起效迅速，中位获得反应时间为 38 d，ORR 为 100.0%。伊沙佐米对初治 MM 治疗效果良好、起效迅速，其与来那度胺和地塞米松组成的全口服方案(IRd)为患者提供了便利，也为初发 MM 患者提供了“无化疗”的治疗选择。

在既往安全性评估研究^[2,12-14,16,27-28]中，伊沙佐

米安全性良好，其药物相关 AEs 多在可耐受范围。伊沙佐米单药或与来那度胺及地塞米松联用方案(IRd)的常见 AEs 包括血小板减少、腹泻、恶心、呕吐、乏力；其中 3~4 级血小板减少和中性粒细胞减少发生率约为 10%。IRd 方案导致 3~4 级皮肤及皮下疾病发生率为 17%。本研究中，使用伊沙佐米患者的血液学毒性主要为血小板减少、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少和贫血，其中 3 级血液学毒性共 7 例(25.9%)。随访期间未发生因严重血液学毒性而停止治疗事件，说明伊沙佐米治疗相关的血液学毒性处于可耐受范围。本研究中其他常见 AEs 主要为乏力、胃肠道症状，均为 1~2 级 AEs。消化道 AEs 主要为腹泻、便秘和消化不良，经对症支持治疗均可缓解。治疗相关肝肾功能损害不常见。

药物治疗相关周围神经病变是第 1 代蛋白酶体抑制剂硼替佐米的常见不良反应，既往报道发生率为 40%，严重影响患者的生活质量以及治疗依从性^[30]。在早期安全性研究中，伊沙佐米方案的治疗相关周围神经病变发生率低于硼替佐米。本研究中，伊沙佐米治疗相关周围神经病变均为 2 级及以下，症状多在用药后第 1~2 d 显著，随后逐渐减轻。所有患者中未发生 3~4 级外周神经毒性，显示伊沙佐米良好的周围神经安全性。

作为伊沙佐米在中国上市后的第 1 项真实世界研究，本研究提示，伊沙佐米对于中国 MM 患者具有良好的疗效和安全性，其长期疗效及安全性有待更长时间的随访和更大样本量的临床研究证实。

本文全体作者声明：本研究由国家自然科学基金(81570123)、重大新药创制国家科技重大专项(2017ZX09304021)和上海市卫生计生系统优秀学科带头人计划(2017BR033)支持，不受任何其他第 3 方的资金赞助，本研究结果无任何相关利益冲突。

参考文献

- [1] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017,3:17046.
- [2] KUMAR S K, BERDEJA J G, NIESVIZKY R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study[J]. Lancet Oncol, 2014,15(13):1503-1512.
- [3] KUMAR S K, DISPENZIERI A, LACY M Q, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients[J]. Leukemia, 2014,28(5):1122-1128.
- [4] DURIE B G, HOERING A, ABIDI M H, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and

- dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2017,389(10068):519-527.
- [5] REEDER C B, REECE D E, KUKRETI V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial [J]. *Leukemia*, 2009, 23 (7): 1337-1341.
- [6] ROSINOL L, ORIOL A, TERUEL A I, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study [J]. *Blood*, 2012,120(8):1589-1596.
- [7] DIMOPOULOS M, SPENCER A, ATTAL M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (21): 2123-2132.
- [8] GARDERET L, IACOBELLI S, MOREAU P, et al. Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation; the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20):2475-2482.
- [9] STEWART A K, RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015,372(2): 142-152.
- [10] FACON T, DIMOPOULOS M A, DISPENZIERI A, et al. Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2018, 131(3):301-310.
- [11] PALUMBO A, HAJEK R, DELFORGE M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366 (19): 1759-1769.
- [12] KUMAR S K, BUADI F K, LAPLANT B, et al. Phase 1/2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone in patients with previously untreated symptomatic multiple myeloma[J]. *Blood Cancer J*, 2018,8(8):70.
- [13] HOU J, JIN J, XU Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma; China Continuation study[J]. *J Hematol Oncol*, 2017,10(1):137.
- [14] KUMAR S K, BENSINGER W I, ZIMMERMAN T M, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2014,124(7):1047-1055.
- [15] KUMAR S K, GRZASKO N, DELIMPASI S, et al. Phase 2 study of all-oral ixazomib, cyclophosphamide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2019,184(4):536-546.
- [16] MOREAU P, MASSZI T, GRZASKO N, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2016,374(17):1621-1634.
- [17] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(12):e538-e548.
- [18] 刘 澎. 复旦大学附属中山医院多发性骨髓瘤诊疗规范(v1. 2019)[J]. *中国临床医学*, 2018,25(5): 855-859.
- [19] PALUMBO A, AVET-LOISEAU H, OLIVA S, et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2015,33(26):2863-2869.
- [20] ANDERSON K C, KYLE R A, RAJKUMAR S V, et al. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma[J]. *Leukemia*, 2008,22(2):231-239.
- [21] LAUBACH J, GARDERET L, MAHINDRA A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group[J]. *Leukemia*, 2016,30(5):1005-1017.
- [22] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2016,17(8):e328-e346.
- [23] https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf (Accessed on February 03, 2019).
- [24] KUPPERMAN E, LEE E C, CAO Y, et al. Evaluation of the proteasome inhibitor MLN9708 in preclinical models of human cancer[J]. *Cancer Res*, 2010,70(5):1970-1980.
- [25] CHAUHAN D, TIAN Z, ZHOU B, et al. In vitro and in vivo selective antitumor activity of a novel orally bioavailable proteasome inhibitor MLN9708 against multiple myeloma cells[J]. *Clin Cancer Res*, 2011,17(16):5311-5321.
- [26] LEE E C, FITZGERALD M, BANNERMAN B, et al. Antitumor activity of the investigational proteasome inhibitor MLN9708 in mouse models of B-cell and plasma cell malignancies[J]. *Clin Cancer Res*, 2011,17(23):7313-7323.
- [27] RICHARDSON P G, BAZ R, WANG M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients [J]. *Blood*, 2014,124(7):1038-1046.
- [28] KUMAR S K, BERDEJA J G, NIESVIZKY R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple myeloma: an open-label phase 1/2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014,15(13):1503-1512.
- [29] 邓书会, 徐 燕, 隋伟薇, 等. 来那度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤 57 例临床观察[J]. *中华血液学杂志*, 2017,38 (6):487-493.
- [30] MORAWSKA M, GRZASKO N, KOSTYRA M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients[J]. *Hematol Oncol*, 2015,33(4):113-119.