

## 2014年第56届美国血液学年会（ASH）快递——复发多发性骨髓瘤的治疗策略

安娜，黄仲夏\*

（首都医科大学附属北京朝阳医院西院血液科，北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心，北京 100043）

**【摘要】目的：**探索一个系统性的指导复发多发性骨髓瘤（MM）患者的阶梯治疗策略，并对两种最新的抗骨髓瘤药物——卡非佐米和泊马度胺的临床抉择进行了简单的介绍。**方法：**在过去10年的研究发现，新药的应用和自体造血干细胞移植（ASCT）的开展使MM的治疗改善了患者的生存和生活质量，然而这些进步仍无法改变MM复发和不能治愈的事实。**结果和结论：**新药的出现使临床医师面临较多的治疗选择，然而仍需要平衡药物疗效、不良反应、费用三者之间的关系，使治疗更加个体化。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤；复发；耐药

**【中图分类号】** R551.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)03-0014-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.03.004

### 56th Session of the United States in 2014 Hematology Conference (ASH) express: treatment strategies of relapsed multiple myeloma

AN Na, HUANG Zhong-xia\*

(Beijing Medical Research Center of Multiple Myeloma, Department of Hematology, Jingxi Campus, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

**【Abstract】Objective:** This paper attempts to explore a ladder treatment strategy in relapsed multiple myeloma (MM) patients. In addition, clinical decision of the 2 most recent novel drugs, Carfilzomib and Pomalidomide were stressed. **Methods:** In the past 10 years, studies have found that survival and quality of life improved significantly of MM patients after the new drug and autologous hematopoietic stem cell transplantation (ASCT) therapy, however, these advances are still unable to change the fact of repeated relapse and unable be cured in MM. **Results and conclusion:** The emergence of new drugs make clinicians face with more treatment options and need to balance the relationship among drug efficacy, adverse reactions and the cost, making treatment more individualized.

**【Keywords】** multiple myeloma; relapse; resistance

2014年第56届美国血液学年会（ASH）刚刚结束，来自美国梅奥医院的Mikhael<sup>[1]</sup>教授报告了以下复发多发性骨髓瘤的治疗策略。

虽然新药沙利度胺、硼替佐米及来那度胺的应用和自体造血干细胞移植（ASCT）的开展使多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM或简称骨髓瘤）的治疗在过去的10年改善了患者的生存和生活质量，然而仍无法改变MM复发和不能治愈的事实<sup>[1-2]</sup>。新药的出现使临床医师面临较多的治疗选择，然而仍需要平衡药物疗效、不良反应、费用三者之间的关系，使治疗更加个体化。笔者试图探索一个系统性的指导复发MM患者的个体化

治疗的阶梯治疗策略<sup>[1]</sup>。

#### 1 如何定义多发性骨髓瘤（MM）复发

“复发”和“难治”常相互混淆，为此国际多发性骨髓瘤工作组（IMWG）阐述了其定义：“复发”是指患者先前已有明确的缓解，当前未进行治疗，病情再度反复。至少要求血M蛋白升高25%（最低 $0.5\text{ g}\cdot\text{dL}^{-1}$ ）或尿M蛋白升高（200 mg/24 h）或出现新的浆细胞瘤或高钙血症。单纯的生化复发并不一定需要全身治疗，“复发/难治”指的是患者先前有缓解，当前还在治疗（或者治疗结束60 d内），病情反复<sup>[1,3]</sup>。

【收稿日期】2014-12-31

【作者简介】安娜，女，主治医师，硕士，研究方向：多发性骨髓瘤的临床，E-mail: anna326@sohu.com

【通讯作者】\*黄仲夏，女，主任医师，教授，研究方向：多发性骨髓瘤的基础与临床，Tel: (010)51718492, E-mail: huangzhongxia@sina.com

## 2 骨髓瘤复发后的阶梯治疗方法<sup>[1]</sup>

对于骨髓瘤复发后的治疗, 选择复治方案时需要考虑的诸多因素见表 1, 可以循以下 5 步骤进行阶梯治疗。

### 2.1 MM 患者复发后是否需要马上治疗

MM 患者存在高度的异质性, 有的病情经过数月甚至数年才复发 (惰性复发); 有的则进展迅速, 几天至几周就复发 (侵袭性复发)。复发后治疗的指征是患者出现终末器官损害的症状, 定义为 CRAB (血钙升高、肾功不全、贫血和骨病)<sup>[1,3]</sup>。

MM 的发病包括自意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS)、冒烟型或无症状骨髓瘤 (SMM) 向典型的症状性骨髓瘤转化的过程。近来发现如果患者出现一些新的指征, 如核磁共振 (MRI) 或低剂量 CT 发现局灶性骨病变、骨髓浆细胞增多  $\geq 60\%$  和血清游离轻链  $\geq 100$ , 也被认为能够反映疾病的活动性, 往往预示着患者将很快出现器官损伤症状<sup>[1,4]</sup>。

IMWG 专家共识认为, 复发至少要满足下列条件: 连续 2 次检测 (间隔  $\leq 2$  个月) M 蛋白的结果出现倍增或者 M 蛋白的绝对值升高  $\geq 1 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$ , 游离轻链  $\geq 20 \text{ mg} \cdot \text{dL}^{-1}$  (并且 FLC 比率异常), 或者连续检测 2 次 (间隔  $\leq 2$  个月) 尿 M 蛋白均  $\geq 500 \text{ mg}/24 \text{ h}$ <sup>[3]</sup>。即使未达到 CRAB 标准, 指南仍推荐进行复发后治疗。然而, 如果是惰性复发, 没有终末器官损伤的证据, 患者只需要定期监测 (通常每月 1 次), 即便不治疗病情仍可以稳定数月<sup>[1,5]</sup>。

鉴别“惰性复发”或“侵袭性复发”至关重要。如果是惰性复发, 合理的建议是有序地选择 1 ~ 2 种药物, 通常先是蛋白酶体抑制剂或者免疫调节剂 (IMiD) 联合糖皮质激素, 旨在尽可能的延长缓解期即“控制”疗法, 主要用于标危患者<sup>[5]</sup>。如果是侵袭性复发, 往往需要几种药物联合, 并且每次可能需要不只 1 种新药联合应用<sup>[5]</sup>。

联合用药的依据是: ① MM 是一种异质性疾病, 通常有多个克隆存在<sup>[6]</sup>, 药物联合能覆盖不同的肿瘤克隆; ②联合用药能够改善对单一途径的耐药; ③联合用药通过不同的作用机制而相互增效; ④临床试验显示对患者曾经无明显疗效的药物, 在与其他药物联合时却出现了很好的效果<sup>[1,6-7]</sup>。

### 2.2 是否需要选择以前的治疗方案

以下 3 大关键因素将有助于判断复治方案是否可行: ①初始治疗后的缓解深度: 缓解程度越深, 再用该药时有效的可能性较大; ②首次缓解持续时间: 这是最关键的, 如果应用某化疗方案后的缓解时间持续至少 6 个月, 则重复该方案比较合理; ③必须考虑药物的耐受性, 特别是 MM 较常见的不良反应, 如周围神经病变、血细胞减少、疲乏、血栓等<sup>[1]</sup>。

与传统化疗相比, 新药的耐受性较好, 有些不良反应可以通过减量、周方案剂量调整或改变用药途径来克服 (硼替佐米)<sup>[8-9]</sup>。在疾病晚期可以考虑再选用对患者曾经无效的药物, 依据在于理论上来说 MM 克隆衍变的结果会出现对该药敏感的克隆<sup>[6]</sup>。

### 2.3 患者是否使用过经典的“5 类基本治疗药物”

对照复发患者是否应用过经典的包括烷化剂、糖皮质激素、蒽环类、IMiDs 和蛋白酶体抑制剂 5 类药物。其中一些常用的抗 MM 新药有如下特点<sup>[1]</sup>:

**2.3.1 沙利度胺** 在 MM 治疗领域疗效肯定, 对于复治患者的有效率  $\geq 25\%$ , 具有骨髓抑制小、口服方便的优点, 主要不良反应包括周围神经病变、嗜睡、血栓和便秘等<sup>[1]</sup>。

**2.3.2 硼替佐米** 可用于初治和复治 MM 患者, 治疗复治患者的单药有效率是 27%, 几乎可以与任何治疗 MM 的药物联合; 可用于合并各种程度肾功能不全的 MM 患者, 起效迅速; 主要的不良反应是周围神经病变、血小板减少和皮疹 (皮下注射给药时)<sup>[1,10]</sup>。

**2.3.3 来那度胺** 两项大规模的三期临床试验结果均证实来那度胺对近 60% 的复发患者有效, 并且具有生存优势。口服方便, 主要的不良反应包括骨髓抑制、疲乏、血栓以及可能的第二肿瘤风险<sup>[1,11]</sup>。

**2.3.4 卡非佐米** 卡非佐米是第 2 代蛋白酶体抑制剂, 于 2012 年 7 月被 FDA 批准用于曾接受过硼替佐米及一种 IMiD (沙利度胺或来那度胺) 治疗的难治性骨髓瘤患者。即使是硼替佐米治疗过的难治患者<sup>[1,12]</sup>, 卡非佐米也显示出一定的单药活性。每周两次静脉注射, 连续 3 周, 4 周为一疗程。为避免溶瘤, 第 1 疗程往往减量。患者耐受性一般良好, 该药还可用于各种肾功能不全的患者, 神经病变非常罕见。但可引起骨髓抑制、疲乏、腹泻及心脏毒性。心脏毒性部分源自溶瘤导致的水合作用增强,

对于有过心衰或高血压控制不佳的患者，用药期间要密切关注液体出入量<sup>[1,12]</sup>。

**2.3.5 泊马度胺** 泊马度胺是最新的 IMiD，FDA 批准用于先前应用过硼替佐米和来那度胺治疗后复发的 MM 患者，并已证实对既往接受过多疗程化疗的患者有效，甚至是来那度胺无效的患者<sup>[1,13]</sup>。其单药与联合地塞米松治疗的一项关键试验显示反应率为 33%，并且对于高危患者的疗效也不逊色。标准剂量每日 4 mg，连服 21 d，28 d 为 1 个疗程。优点为口服给药，耐受性好<sup>[1]</sup>。不良反应包括骨髓抑制、血栓（建议预防）、皮疹和便秘。可用于轻中度肾功能不全的患者，在血肌酐  $\geq 3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  的患者中尚未进行过尝试<sup>[1,13]</sup>。

**2.3.6 卡非佐米** 卡非佐米，泊马度胺单药还是两药联合 由于 FDA 批准的两药适应证相似，均可用于复发患者，故如何进行选择是临床普遍存在的问题，有助于抉择的因素包括肾功能不全且血肌酐  $\geq 3\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$  可选择卡非佐米；心功能或高血压控制不佳可选择泊马度胺<sup>[1]</sup>。

常见的临床问题是如何治疗“双重耐药”的患者，也就是对硼替佐米和来那度胺均耐药的患者。有人提出“类别转换”，即如果最近的治疗是一种 IMiD，就选择一种蛋白酶体抑制剂，反之亦然，但该理论目前尚未被证实。两药对高危患者（如 p53 缺失）的疗效已被证实，所以均可用于高危 MM 患者的治疗<sup>[1]</sup>。

#### 2.4 患者是否使用过除新药外的其他传统化疗药物

随着抗骨髓瘤新药进入 MM 的一线治疗推荐，一些患者复发时可能尚未使用过传统或基础抗骨髓瘤药物，其特点简介如下<sup>[1]</sup>。

**2.4.1 糖皮质激素** 通常每周 1 次地塞米松 (20 ~ 40 mg) 或隔日强的松 (25 ~ 100 mg)，在疾病迅速复发时仍可考虑短期应用。

**2.4.2 烷化剂** 环磷酰胺几乎与所有的新药都联合应用过，并取得了不错的疗效<sup>[9,12]</sup>。马法兰依然是 ASCT 预处理的标准用药，马法兰口服可以与糖皮质激素或新药联合<sup>[1]</sup>。

**2.4.3 脂质体阿霉素** 在一项脂质体阿霉素与硼替佐米联合的 3 期试验中，与硼替佐米单药相比，可使患者生存改善，因此被批准用于骨髓瘤复发后治疗<sup>[1]</sup>。

#### 2.5 是否考虑到了个体化分层治疗

**2.5.1 危险分层** MM 是一种异质性疾病，生存期

1~2 年或 20 年以上不等。已被公认的高危因素，通常与 p53 缺失、t(14;16)、t(4;14)、高危基因表达谱相关；或与一些临床特点相关，如浆细胞白血病、乳酸脱氢酶升高等。这些因素在 mSMART 的危险分层（高危、中危、标危）中，高、中、标危的比例为 20%，20%，60%，其中位生存期分别为 2~3，3~4，8~10 年<sup>[14]</sup>。标危患者可能只需要包含单个基本抗骨髓瘤药物为主的化疗方案，中危患者可能从含硼替佐米的化疗方案中获益，而高危患者需要更强的联合化疗方案以有效控制疾病进展<sup>[1,14]</sup>。

**2.5.2 个体因素** 除危险分层外，其他可影响治疗选择的患者自身的因素也要被考虑，包括年龄、体能状态、肾功能不全及其他合并症如心脏病、糖尿病（表 1）。

### 3 其他方法<sup>[1]</sup>

#### 3.1 1 次或 2 次干细胞移植 (ASCT)

对于适宜移植的患者来说，ASCT 仍然是标准的一线治疗，只是很多 MM 患者直到第一次复发后才进行。然而，2 次 ASCT 对于疾病晚期的患者来说也是可行的挽救性治疗方法，患者需具备 3 个

表 1 影响复治方案选择的因素

项目	相关因素
患者相关因素	年龄 体能状态 肾功能不全 骨髓储备能力差 (曾有骨髓抑制) 神经病变 其他合并症: 心脏病, 糖尿病
疾病相关因素	危险分层 (高危, 中危, 标危) 复发的侵袭程度 (M 蛋白升高, 器官损伤, 浆细胞白血病) 先前治疗的缓解程度和持续时间
治疗相关因素	先前治疗耐药 单药 / 联合用药 给药方式 (口服, 皮下注射, 静脉注射) 费用 不良反应: 骨髓抑制, 神经病变, 血栓, 高血糖 第二肿瘤风险

条件: 第一次 ASCT 有反应、耐受性良好且无进展生存至少两年<sup>[1,15-16]</sup>。

### 3.2 异基因骨髓移植<sup>[1]</sup>

治疗相关死亡率 15% ~ 30%, 控制 MM 作用有限, 仅用于临床试验。

### 3.3 大剂量化疗 (DT-PACE, DCEP)

有一定的反应率。但持续时间很短, 最好是作为过渡性治疗, 尽快开始某种疗效更确切的治疗或者进入新药临床试验<sup>[1]</sup>。

### 3.4 其他

包括放疗, 通常是在化疗基础上进行能明显的改善症状甚至疗效。关于双膦酸盐, IMWG 推荐疾病复发时可重新开始应用该药, 对于多药耐药的患者还可以考虑临床试验中的新药<sup>[1]</sup>。

## 4 小结

尽管骨髓瘤仍然无法治愈, 但过去 10 年生存改善反映了治疗的巨大进步。随着新药的增多, 复发时应采取一套系统性的、个体化的阶梯治疗策略, 以达到最佳治疗效果。

### 【参考文献】

- [1] Mikhael J R. A practical approach to relapsed multiple myeloma[G]// Education program for the 56th annual meeting of the American society of hematology, San Francisco, 2014 [J]. Hematology, 2014, (6/9):262-267.
- [2] Kumar S K, Rajkumar S V, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies [J]. Blood, 2008, 111(5): 2516-2520.
- [3] Rajkumar S V, Harousseau J L, Durie B, et al. Consensus recommendations for the 7 uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1[J]. Blood, 2011, 117(18): 4691-4695.
- [4] Dispenzieri A, Stewart A K, Chanan-Khan A, et al. Smoldering multiple myeloma requiring treatment: time for a new definition[J]. Blood, 2013, 122(26):4172-4181.
- [5] Rajkumar S V. Treatment of myeloma: cure vs. control [J]. Mayo Clin Proc, 2008, 83(10):1142-1145.
- [6] Keats J J, Chesi M, Egan J B, et al. Clonal competition with alternating dominance in multiple myeloma[J]. Blood, 2012, 120(5):1067-1076.
- [7] Richardson P G, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma [J]. Blood, 2014, 123(10):1461-1469.
- [8] Reeder C B, Reece D E, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBORd in newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood, 2010, 115(16):3416-3417.
- [9] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study[J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5):431-440.
- [10] Richardson P G, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma [J]. N Engl J Med, 2003, 348(26):2609-2617.
- [11] 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.
- [12] Siegel D S, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Blood, 2012, 120 (14):2817-2825.
- [13] Lacy M Q, Allred J B, Gertz M A, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: omparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease[J]. Blood, 2011, 118(11):2970-2975.
- [14] Mikhael J R, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines[J]. Mayo Clin Proc, 2013, 88(4):360-376.
- [15] Jimenez-Zepeda V H, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(5):773-779.
- [16] Kumar S, Zhang M J, Li P, et al. Trends in allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a CIBMTR analysis [J]. Blood, 2011, 118(7):1979-1988.