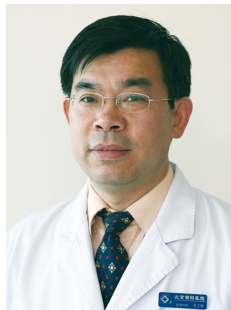


复发/难治多发性骨髓瘤治疗策略



陈文明 教授

近日，中华医学会第十三次全国血液学学术会议暨第35届国际血液学会议在京举行。首都医科大学附属北京朝阳医院陈文明教授就如何选择复发/难治多发性骨髓瘤(RRMM)患者的管理方案进行了深入而广泛的阐述。



会议现场

方案选择：应基于既往缓解持续时间决策

对于复发MM患者，在开始治疗前，应区别患者是生化复发还是临床复发。总体而言，自出现临床复发后开始治疗。

在选择具体治疗方案时应综合考虑疾病、既往治疗方案及患者方面的因素。疾病因素包括既往一线治疗的缓解持续时间，

荧光原位杂交(FISH)检测结果或细胞遗传学特征；方案因素包括既往药物暴露；患者因素包括年龄、体能状态、合并症等。

其中，既往缓解维持时间是决定复发时治疗方案的主要因素。对于早期复发[自体造血干细胞移植(ASCT)后<1年]，

治疗目标是“克服耐药性”，应联合使用无交叉耐药的药物；对于中期复发(ASCT后1~3年)，治疗目标是“在研发治愈性治疗方法之前延长生存”，可给予新药联合；对于晚期复发(ASCT后>3年)，可考虑再次诱导治疗加第二次ASCT。

造血干细胞移植：再次ASCT治疗可改善生存

Cook等在2013年美国血液学会年会上报告的一项研究纳入297例ASCT后复发病例，其中73.6%的病倒至复发的时间>24个月，给予硼替佐米+多柔比星+地塞米松(PAD)方案再次诱导治疗4~6个周期后，随机分至再次ASCT或环磷酰胺(CTX)400 mg/m²(12周)。

结果显示，PAD再诱导治疗后ORR为79.4%，严格意义CR(sCR)/CR为16%；随机后，再次ASCT治疗患者sCR/CR显著优于CTX治疗者(39.3%与22.4%)。可见，对于首次复发患者，接受含硼替佐米再诱导治疗后，给予再次ASCT在延长缓解时间有明显优势(摘要号765)。

病例分享 1

患者男性，68岁，主因“疲劳、恶心、呕吐、背痛”入院。M蛋白：IgA 66 g/L，24 h尿κ链8 g，IFE：IgA κ；骨髓不成熟浆细胞比例为45%；FISH：1q+，del(17p)，t(14;16)为阴性；t(11;14)、t(4;14)为阳性。诊断为MM IgA κ，分期ⅢA(DS)/I(ISS)。

一线诱导治疗 给予硼替佐米+地塞米松+沙利度胺(BDT)方案4个周期后，M蛋白：IgA 6.5 g/L，IFE(-)，尿κ(-)；IFE(-)；骨髓不成熟浆细胞为5%。

二线治疗(CR后1年) 患者M蛋白：IgA 25 g/L，24 h尿κ1.5 g，IFE(+)

15%；肌酐449 μmol/L。给予PAD方案3个周期后，IgA 10.5 g/L，24 h尿κ0.2 g，肌酐99 μmol/L；IFE(+)

三线治疗(首次复发后1年) 患者M蛋白：

IgA 35 g/L，24 h尿κ2.0 g，骨髓不成熟浆细胞比例为17%；肌酐420 μmol/L。给予硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(VCD)方案治疗4个周期后，患者达到缓解；IgA 9.8 g/L，24 h尿κ0.3 g，肌酐400~500 μmol/L；骨髓不成熟浆细胞比例为12%；给予沙利度胺维持治疗。



即使多次复发，硼替佐米再治疗也是有效的。而且，在复发后，不应继续使用原来的方案，即使是晚期复发也应改变治疗方案。

病例分享 2

患者男性，48岁，主因“下背痛不伴反射性疼痛，活动困难，疼痛可自行缓解，无心悸和胸痛”入院。M蛋白：24 h尿κ4.5 g；IFE：κ+；骨髓不成熟浆细胞比例为26%。诊断为MM κ，分期为ⅢA(DS)/II(ISS)。

一线治疗 硼替佐米+地塞米松治疗2个周期后，达到轻微缓解；第3周期治疗后24 h尿κ链0.5 g，骨髓不成熟浆细胞为10%，达到PR，但存在3级PN，延迟2个月，治疗后24 h尿κ链2.72 g，骨髓不成熟

浆细胞为35%，疾病进展。

二线治疗 给予硼替佐米+地塞米松+多柔比星+沙利度胺(PADT)方案治疗2个周期，患者24 h尿κ链0.12 g，骨髓不成熟浆细胞为3%，达到PR。

后续治疗 给予大剂量环磷酰胺联合粒细胞集落刺激因子后进行干细胞采集，继以美法仑200 mg/m²+ASCT。3个月后，24 h尿κ链0.14 g；IFE(-)；骨髓不成熟浆细胞比例为3%。再给予2个周期PADT巩固治疗后，24 h尿轻链0.1 g；之后沙利度胺维持治疗。



硼替佐米+地塞米松治疗缓解深度有限，而多药联合化疗或给年轻患者带来更多获益。尽管某些含硼替佐米方案无效，但采用新联合方案可能有益。

药物治疗：硼替佐米治疗安全有效

RRMM临床复发的主要治疗方法包括加入临床试验(仅适用于特定患者)，以硼替佐米为基础的方案(适用于大部分患者)，以沙利度胺为基础的方案，以及再次ASCT或降低预处理强度异基因造血干细胞移植(RIC-ALLO-SCT，适用于极少数患者)。

多项临床研究发现，复发时多药联合治疗较单药治疗可改善总缓解率(ORR)和完全缓解/接近完全缓解(CR/nCR)率。而且，3药联合治疗与4药联合治疗的疗效相当，因此3药联合治疗具有更高的性价比。Richardson等近期发表的研究显示，硼替佐米+来那度胺+地塞米松(VRD)方案治疗的ORR为64%，缓解持续时间(DOR)为8.7个月，无进展生存(PFS)为9.5个月，总生存(OS)为30个月(Blood. 2014;123:1461)。

灵活给药提高患者耐受性

改变给药途径 Moreau等的研究中，硼替佐米静脉注射(IV)组与皮下给药(SC)组的ORR均为42%，≥非常好的部分缓解(VGPR)分别为16%与17%，SC组的ORR不劣于IV组；两组PFS与OS相当(图1；Lancet Oncol. 2011;12:431)。此外，SC

组较IV组任何等级、≥2级、≥3级周围神经病变(PN)发生率均显著降低。

改变给药时间间隔 Brinchen等对硼替佐米每周1次与每周2次方案进行比较，发现两组的ORR分别为85%与86%，CR分别为30%与35%，VGPR分别为25%

与19%，PR分别为30%与32%，疾病稳定分别为13%与9%，疾病进展均为1%，差异均无统计学意义；两组3/4级PN发生率分别为8%、28%(图2)。可见，每周1次较每周2次硼替佐米方案疗效相当但耐受性改善(Blood. 2010;116:4745)。

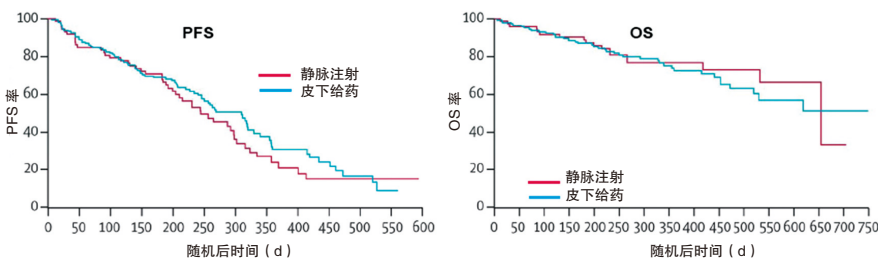


图1 不同给药途径组患者的PFS率与OS率

硼替佐米再治疗仍能获得较高缓解率

Petrucchi MT等的研究纳入既往以硼替佐米为基础的治疗至少达PR后复发的MM患者，给予硼替佐米(±地塞米松)。结果显示，ORR为40%；在≥PR患者中，中位DOR和TTP分别为6.5个月和8.4个月。(Br J Haematol. 2013;160:649)。

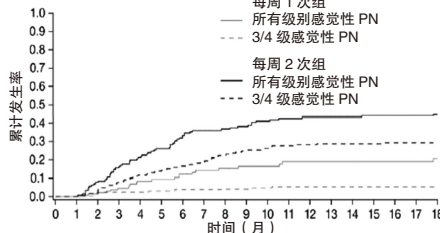


图2 不同给药间隔组PN发生率

硼替佐米维持治疗安全有效

Niesvizky R等的研究纳入483例≥75岁不适合大剂量化疗和SCT的患者，其中45%~51%伴有≥1种合并症，接受不同

含硼替佐米方案(VD、VTD、VMP)后再用硼替佐米维持治疗。结果显示，VD、VTD和VMP诱导治疗后，硼替佐米单药维持

治疗有效且耐受性良好；包括CR和≥VGPR的缓解率增高，但PN发生率并未增加(Niesvizky R. Blood. 2010;116:A619)。