

焦点争鸣 3

多发性骨髓瘤治疗时机需要前移吗？

路瑾：MM 治疗时机需要前移

正方

反方

李娟：MM 治疗时机前移为时尚早



北京大学血液病研究所
路瑾 教授

在过去的 30 年中，尤其是近 10 年来多发性骨髓瘤（MM）治疗飞速进展，患者的生存从原来的平均 2-3 年延长至 5 年余，越来越多的新药出现在骨髓瘤治疗的领域，为骨髓瘤患者的长期生存提供机会，甚至有专家预测在我们的有生之年骨髓瘤将成为一个类似于高血压、糖尿病一样可以控制并长期生存的慢性疾病。

随着疗效的不断提高，这一疾病的诊断标准以及疗效评估标准也在不断发生改变。在近年国际骨髓瘤工作组诊断标准中把多发性骨

髓瘤诊断标准修改为：MRI 发现单个病灶大于 5 mm，血清游离轻链比例差值 > 100，髓外浆细胞瘤，骨髓中浆细胞数 > 60%，尽管没有 CRAB（高钙血症、肾功能不全、贫血、骨病）也应该开始治疗。这是因为在这些既往划为高危冒烟性骨髓瘤患者中 2 年之内有 80% 的患者会进展为活动性骨髓瘤而需要治疗，同时新的循证证据表明在高危冒烟性骨髓瘤患者中提前治疗将为患者带来无病生存（PFS）及总体生存（OS）的获益，如《新英格兰医学杂志》2013 年一项研究结果表明，在高危冒烟性骨髓瘤患者中给予来那度胺联合地塞米松的治疗，在随访 48 个月后，PFS 分别为未达以及 21 个月，而 3 年 OS 为 94%、80%；且安全性良好，未增加第二肿瘤的发生率。2014 年美国血液年会上发布的卡非佐米联合来那度胺、地塞米松治疗高危冒烟性骨髓瘤患者的数据表明，早期治疗

可以达到 92% 的患者流式检测的微小残留病转阴的强大疗效。

治疗时机的前移将为更多的骨髓瘤患者创造更多长期生存的可能性，也与目前肿瘤领域的早诊断早治疗理念相吻合，应该提到中国的骨髓瘤治疗领域中，为中国的患者提供更好的治疗以及更好的生存。

尽管最近几年骨髓瘤治疗时机前移的呼声很高，但我们还是要保持清醒，慎重考虑。

首先，国际骨髓瘤工作组提出的前移的标准的循证医学证据是不充分的。该标准提出了三个生物学标记：当三个指标出现其中一个时，就要对患者进行骨髓瘤的治疗。但

是针对这三个指标的研究均来自希腊、梅奥中心或德国，中心少，入组病例数少，且均为回顾性研究，不足以覆盖全世界情况。

第二，早期治疗患者并不受益。回顾性地分析了从传统治疗时代到现代治疗的疗效后，发现早期干预并未让病人获益。例如传统治疗年代的 MP 方案，无论是早期干预还是进入到 CRAB 阶段后再治疗，从治疗到肿瘤进展时间（TTP）和总生存期（OS）并没有差别；采用新药来那度胺联合地塞米松治疗时，早期干预似乎显示患者受益，但入组的患者条件与上述三个指标不同，因此，目前暂未有研究支持早期治疗患者受益。

第三，目前已有很好治疗骨髓瘤有效药物，出现症状后再进行治疗，也胜券在握。如：二代三代蛋白酶体抑制剂及免疫调节剂，及新的作用机制药物——靶向治疗药物，已经展示了非常好的疗效。无论是对适合移植的年轻病人，还是不适合移植的年纪大的病人，目前治疗的疗效都是非常显著的。进



中山大学附属第一医院
李娟 教授

入 CRAB 阶段之后再对患者进行治疗，为时未晚。

最后，对现有指南进行总结后发现，除 IMWG 指南，NCCN、ESMO、UK 等指南均未提出骨髓瘤治疗时机前移建议。

早期干预对患者的 OS 没有起到明确的疗效，但早期干预肯定有毒副作用，会影响患者的生活质量。另外早期干预正在进行的研究方案是来那度胺、卡非佐米、地塞米松的联合治疗，研究结果尚未知，但这些药物的费用大大增加患者负担。同时肿瘤危险、继发耐药及干细胞的毒性等客观存在。

故综上，目前 MM 治疗时机的前移为时尚早。

胡豫教授点评

这是一场引人入胜的辩论。正方从肿瘤治疗理念和最新趋势进行把握，提出了骨髓瘤治疗前移的一些证据。反方从证据充分与否，文章科学与否以及患者受益是否能得到体现等方面进行了反驳。

在分会成立骨髓瘤专业工作组之际，举行这场辩论非常有意义，唤醒我们对骨髓瘤的关注及治疗趋势的把握。我个人的理解是把握趋势，面对现实。把握趋势就是要对骨髓瘤早期诊断的一些新的标准加以深入的了解和领会，逐渐在指南中得以证实，得以推进。面对现实是指现在对于早期干预或提前治疗的实验依据还比较少，国内还是空白，留下了很大的空间。



急性髓系白血病均应在初次缓解后行移植？

▲ 特约记者 王树娟



Robert Gale 教授

急性髓系白血病患者初次缓解后仅部分患者需进行移植，但是目前对这一群体的识别仍有困难。

伦敦帝国学院医学中心的 Robert Gale 教授提出四大问题：能精确预测哪些初次缓解的患者会复发吗？移植能克服高危白血病的不良生物学特性吗？对于同一位患者，初

次缓解时行移植优于复发时移植吗？如错误地判断初次缓解患者可能复发，那么进行移植不会给患者带来伤害吗？

Gale 教授分析：第一项问题，临床通常采用细胞遗传学以及检测微小残留病灶的方法对初次缓解患者复发风险进行预测，但从治疗前到初次缓解再到持续缓解，细胞遗传学对预后诊断的敏感性和特异性均逐渐下降，而微小残留病灶由于抽样误差、初治和复发白血病的表型和基因型并不一致、不是所有

白血病克隆的细胞均会引起白血病复发等问题而存在假阴性和假阳性。

对于第二项问题，移植能够克服高危白血病的不良生物学特性这一假设不正确，这需用调整选择偏移的随机试验来证明。

而第三项问题，虽然目前研究显示，初次缓解时移植患者生存优于二次缓解及进展期移植的患者，但需三组群体本身存在差异，而对于同一位患者，初次缓解时行移植不一定优于复发时移植。

针对第四项问题，Gale 教授的答案亦是否定。



出血与血栓性疾病进展与挑战

▲ 苏州大学附属第一医院 江苏省血液研究所 阮长耿

该课题已不局限于血液学本身，而是广泛地与干细胞生物学、免疫学、生物化学相联系，也需与临床相关学科的紧密合作。

出血性疾病约占 30% 临床血液病中出血性疾病约占 30%，主要分为：（1）血管壁功能异常；（2）血小板异常：血小板减少或增多、血小板功能异常；（3）遗传性或继发性凝血功能异常（4）遗传性或继发性纤维蛋白溶解亢进；（5）弥散性血管内凝血（DIC）、循环抗凝物质增多等其他因素导致的出血。在众多遗传性出血性疾病中，最多见的是血管性血友病（VWD）。它是由血管性血友病因子（VWF）质或量异常导致的一类遗传性出血性疾

病，其中又分成 1、2 和 3 型。1 型和 3 型是 VWF 量的减少或缺如。2 型 VWD 是由于 VWF 质的异常所致，包括 4 个类型：2A、2B、2M、2N 型。VWD 的精确诊治依赖于多种实验诊断技术，包括 VWF 含量和活性的测定，VWF 胶原结合试验以及 VWF 多聚物电泳测定等。因此，VWD 漏诊与误诊的情况较多见。

在免疫性出血性疾病的方面，血液学界对免疫性血小板减少（ITP）的基础研究和临床治疗的探索始终保持着很大的热情。近年来，不断有学者从不同角度去解释血小板被破坏的原因。而在临床上，口服血小板生成素（TPO）的应用为长期低血小板且反复治疗无效的患者又增加了一种治疗选择。

血栓比出血更常见 血栓性疾病包括动脉血栓和静脉血栓。从 2014 年起，每



阮长耿 院士

年 10 月 13 日定为“世界血栓日”。静脉血栓栓塞症（VTE）的表现形式包括两种：深静脉血栓和肺栓塞，后者死亡率很高，已引起临床医生的广泛重视。VTE 遗传性危险因素有：抗凝血酶 III 缺乏、蛋白 C 缺乏和蛋白 S 缺乏等；而继发性危险因素包括肿瘤、外科手术，特别是髋、膝关节的置换术等。因此，有必要对高风险人群提前诊断并干预，通过多学科协作，使 VTE 得到更有效地诊治与预防。