

# 多发性骨髓瘤整体治疗进展迅速

## 美血液年会多发性骨髓瘤亮点

▲天津市肿瘤医院血液科 张翼鸢 王路

### 多发性骨髓瘤领域目前亟待解决的问题

- 缺乏行之有效的微小残留病 (MRD) 评估手段, 目前无法将 MRD 纳入疗效评价标准中
- 治疗选择时并未注重克隆异质性与表观遗传学的结果
- 免疫监视功能丧失, 无法根除残留病, 可能与肿瘤逃逸、树突细胞功能不全以及 T 细胞和 NK 细胞功能受到抑制有关
- 目前的治疗手段无法彻底根除克隆异质性, 也无法使 MRD 达到阴性状态

如何检测 MRD? 研究证明, 与多参数流式细胞技术 (MFC) 和 ASO-PCR 检测技术相比, 二代测序技术 (SEQ) 具有较高的敏感性: SEQ 为 106, MFC 为 105~104, ASO-PCR 为 106; 以及更高的可操作性: SEQ 为 91%, MFC 为 83%, ASO-PCR 为 85%。同时, 二代流式技术 (NGF) 与传统流式技术相比, 检出残存异常浆细胞的能力更为卓越。判断骨髓 MRD 的最佳方法是将分子生物学技术 (如定量 PCR) 和免疫分型 (如流式细胞仪技术) 用于 MM 的 MRD 检测。8~10 色的流式细胞仪和 NGF 可以达到 106 的敏感性, 且检测速度快, 在欧

美洲已经开始应用于 MM 的 MRD 检测。

骨髓瘤原始细胞在演化过程中也保持多态性, 在疾病的不同阶段维持克隆优势, MM 治疗过程中, 多态性的骨髓瘤细胞亚克隆中可出现治疗相关的耐药亚克隆。骨髓瘤增殖细胞不断进化, 骨髓瘤亚克隆对药物的反应不同, 耐药亚克隆存在选择优势, 不断增殖, 逐渐在骨髓瘤细胞中形成优势克隆。

再次根除肿瘤克隆, 包括肿瘤干细胞, 是治愈肿瘤的前提。以上结论提示, 必须在疾病的早期采取强有力的治疗措施以获得最佳疗效, 并继续维持治疗。

2015 年 11 月, FDA 相继批准 Ixazomib (一种口服蛋白酶体抑制剂)、Daratumumab (抗 CD38 抗体)、Elotuzumab (抗 CS1 抗体) 用于复发/难治 MM 的治疗。2015 年 ASH 会议报道了 Ixaz+KD、Ixaz+PD、Ixaz+Panobinostat 等联合治疗及 Ixaz 维持治疗的临床研究结果, 均取得了令人鼓舞的效果。



张翼鸢 教授

## 抗击多发性骨髓瘤的长征路

▲上海长征医院血液内科 侯健

### MM 细胞遗传学与表观遗传学研究

长征医院的研究揭示了中国 MM 患者区别于西方患者的特殊细胞遗传学改变: -22/22q-, t(3;22), t(6;19) 等。

笔者科室首次报道染色体 4q- 是 MM 发病的一个重要遗传学事件, 位于 4q13.3 的 PF4 是 MM 发病的候选抑癌基因。

应采用 RT-PCR 及 FISH 技术检测 MM 患者 IgH 基因缺失、P53 缺失、1q 21 扩增等常见细胞遗传学异常, 进而对疾病进行分层诊断。

基于细胞遗传学异常, 应常规对患者开展

MM 分层诊断 (高危、中危和标危) 及个体化靶向治疗。

对伴有 t(4;14) 的中危患者, 硼替佐米为基础的的方案可显著改善总体生存。

采用自体干细胞移植作为靶向诱导后巩固治疗, 能显著改善高危组患者的长期生存: PFS、OS 较接受化疗巩固组分别延长 19.7 个月和 12.5 个月。

对有合适供者的年轻高危组患者实施异基因干细胞移植 22 例, 结果显示, 清髓异基因干细胞移植对于该组患者具有较好的疗效及安全性, 且近期复发率较低。

长征医院研究团队证实, 除因基因缺失而失活, PF4 的等位基因还可因启动子甲基化而失活。

RASSF1A、P15、P16 可经甲基化修饰失活, 但可被去甲基化制剂 5'-阿扎胞苷逆转。

从表观遗传学角度揭示了 MM 发病机制, 为 MM 去甲基化治疗提供理论依据。

### MM 诱导分化策略的研究

长征医院首次报道了 2- 甲基基雌二醇 (2ME2) 可诱导 MM 细胞分化。其机制在于 2ME2 可靶向 UPR 信号通路, 并与蛋白酶体抑制剂具有协同作用, 提高 MM 细胞对靶向药物敏感性。

### 靶向 UPR 信号通路增强抗 MM 效应的临床研究

临床上可利用 HDAC 抑制剂与蛋白酶体抑制剂联合应用发挥协同抗 MM 效应。

笔者团队参加了两项国际多中心 III 期临床研究, 随机、双盲、安慰剂对照。其分别为 VANTAGE088: 伏林司它联合硼替佐米治疗复发 MM; CLBH589D2308: 帕比司它联合硼替佐米及地塞米松治疗复发 MM。研究尚在进行中。

## 多发性骨髓瘤临床疗效分析

▲北京朝阳医院血液科 陈文明

目前, 诱导疗法治疗多发性骨髓瘤年轻患者已成为标准治疗手段, 其中以硼替佐米/地塞米松为基础, 联合其他细胞毒性药物的策略较为常见。朝阳医院比较 110 例骨髓瘤患者接受硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松 (VCD) 诱导治疗的效果, 总缓解率 (OR) 为 76.4% (84/110), 其中新诊断患者完全缓解 (CR) + 良好部分缓解 (VGPR) 率、OR 均高于复发难治的患者, VCD 方案病情进展率低, 毒副作用少, 因此在多发性骨髓瘤患者治疗上, 宜推荐采用 VCD 诱导治疗方案。另外一项纳入 264 名初治 MM 患者的回顾性分析表明: 含硼替佐米的方案可提高患者疗效并显著延长总生存期 (OS), 明显优于不含硼

替佐米方案, 而自体造血干细胞移植 (ASCT) 可进一步提高骨髓瘤患者疗效。

MM 合并肾功能不全 (MM-RI) 患者与 MM 肾功能正常者相比, 临床特点有所不同, 主要体现在: 临床分期、骨髓浆细胞数、白细胞、血红蛋白、血小板、尿酸数值。研究表明: 性别、乳酸脱氢酶、 $\beta_2$  微球蛋白及一线方案是否含硼替佐米、是否曾接受移植及骨破坏数为影响 MM 患者预后的独立因素。

以硼替佐米为基础的诱导方案获  $\geq$  VGPR 疗效的 MM 患者, 笔者团队进行比较。结果表明, 影响硼替佐米诱导  $\geq$  VGPR 患者无进展生存期 (PFS)、OS 的重要因素是 R-ISS 分期, 可考虑基于 R-ISS 分期进行危险因素分层。



陈文明 教授

ASCT 可延长患者整体 PFS 及 OS, 获益的主要是 R-ISS I + II 期患者。R-ISS III 患者从 ASCT 获益似乎有限, 需进一步研究。

2010-2014 年骨髓瘤的数据分析表明, ISS 分期系统在骨髓瘤预后分层体系中仍具有一定预后意义, 引入 FISH 后的预后分期, 可用于评估患者预后, 年龄 ( $\geq$  65 岁)、肾功能不全、高危细胞遗传学异常提示预后不佳。新药时代, 自体移植地位不可动摇, 含有硼替佐米的诱导治疗方案可改善患者预后, 包括肾功能不全患者。



侯健 教授



于力 教授

## MDS/AML 去甲基化治疗

▲解放军总医院血液科 于力

MDS 患者年龄更大, 体能状态 (PS 评分) 更差, 骨髓增生程度更差, 原始细胞、三系更低; 反映细胞凋亡程度的细胞凋亡蛋白 3 更高; 同时细胞遗传学不良事件发生率更高。

MDS 患者死因中, 70%~80% 死于骨髓衰竭及相关并发症, 20%~30% 死于 AML 转化。MDACC 研究显示, 273 例 MDS 患者中 84% 发生 MDS 相关的死亡 (感染、出血、向 AML 转化和疾病进展),

感染、出血和向 AML 转化引起的死亡分别占 38%、13% 和 15%。

**MDS 治疗的权衡** 保护残存造血功能, 改善骨髓衰竭; 杀灭恶性克隆, 延缓疾病进展。地西他滨杀伤恶性克隆细胞但不损伤正常干细胞; MDACC 研究纳入接受地西他滨 (115 例) 或强化疗治疗 (376 例) 的 MDS 患者 491 例, 结果显示, 地西他滨显著降低死亡率, 并延长中位 OS 至 22 个月。

- ### DNMT3A 突变、TET2 突变、IDH1/2 突变均可预测治疗的缓解率
- (1) 未经治疗的老年 AML 患者使用地西他滨治疗: DNMT3A 突变可预测更高的 CR, DNMT3A 突变+NPM1 突变的患者全部实现 CR, 突变组中位 OS 为 15.2 个月, 未突变组 11.0 个月。
  - (2) MDS 或 AML (原始细胞 20%~30%) 患者接受 5-阿扎胞苷治疗: TET2 突变可预测更高的总缓解率 (CR+PR+mCR)。多因素分析表明其为较高缓解率的独立预测因素。
  - (3) 一项纳入 42 例 AML 患者的研究证实, IDH1 和 IDH2 突变预测了较好的治疗反应。