

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》发布

应重视微小残留病对多发性骨髓瘤的意义

▲北京大学人民医院血液科 常英军 苏州大学附属第一医院血液科 陈苏宁



《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》关于微小残留病(MRD)疗效标准部分仍参照2016年发表在《柳叶刀》上的国际骨髓瘤工作组(IMWG)多发性骨髓瘤(MM)疗效和MRD评估共识。大量研究证实MM治疗后的MRD转阴与患者的长期无进展生存(PFS)密切相关,而且越来越多的学者建议在临床试验中将MRD作为PFS的替代终点。因此,应用二代流式细胞仪、二代测序等方法检测MRD,对于MM患者预后预测、分层治疗等具有重要意义。由于新药治疗的出现以及各种检测方法自身存在的不足,MRD疗效评估尚存在一些问题,需要血液科医生高度关注。(中华内科杂志,2020;59:332.)

问题 2

IMWG 疗效标准定义的 MRD 阴性和阳性是否合理?

IMWG关于MM患者治疗后MRD阴性的定义是:(1)达到传统IMWG疗效标准的完全缓解(CR);(2)应用NGF或分子学方法(如NGS)在骨髓标本中检测不到异常MM克隆(阈值为 10^{-5})。然而,随着MM治疗新方法的不断应用,Martinez-Lopez等观察到接受CAR-T治疗的MM患者M蛋白的消失滞后于骨髓瘤细胞的消失,导致部分患者虽然达到MRD阴性,但并未达到传统的IMWG疗效标准的CR。Lahuerta等发现,MM患者治疗后达到传统IMWG疗效标准的部分缓解(PR)和非常好的部分缓解(VGPR)两组人群的长期生存无差异;MRD阈值 $>10^{-4}$ 的CR患者与VGPR患者也不存在长期生存上的差异。因此,IMWG疗效标准中以 10^{-5} 为阈值对MRD进行

阴、阳性二分类划分的合理性受到了质疑。

西班牙骨髓瘤协作组(PETHEMA/GEM)报道的试验结果显示,MRD $<10^{-6}$ 、 $10^{-6}\sim 10^{-5}$ 和 $10^{-5}\sim 10^{-4}$ 三组患者的PFS率分别为92%、70%和44%,该研究证实MRD $<10^{-6}$ 可以确定复发率极低的MM患者群。美国学者Bal等提出“应该根据NGF或NGS结果将治疗后的MRD疗效标准进行 $10^{-2}\sim 10^{-4}$ 、 $10^{-4}\sim 10^{-5}$ 、 $10^{-5}\sim 10^{-6}$ 以及 $<10^{-6}$ 四分类划分”的学术观点,而不是划分为IMWG标准中的MRD阴性和阳性;不过,这种提法是否更合理,还需临床试验证实。

另外,无论是MRD疗效标准的二分类法,即阴性和阳性,还是四分类法,都没有考虑PET能检测到的髓外病变存在与否对临床预后的影响。

问题 3

如何准确评估持续 MRD 阴性?

IMWG共识将持续MRD阴性定义为:NGF或NGS检测骨髓MRD阴性并且影像学检测阴性,至少间隔1年的2次检测均为阴性。该定义对于确定停药治疗的原则、引入“治愈MM”的概念至关重要。然而,IMWG关于持续MRD阴性的定义缺乏前瞻性的临床试验证据;同样,该共识中定义MRD阴性后复发也缺乏前瞻性的临床试验证据。许多问题尚待回答,

例如,(1)失去MRD阴性状态如何确定:MM肿瘤负荷从 $10\sim 6$ 升至 $10\sim 5$ 或从 $10\sim 5$ 到 $10\sim 4$?(2)我们是否需要2次连续的样本检测来确定失去MRD阴性状态?还是1次升高就定义为MRD阴性复发?(3)不同治疗方案后MRD检测的最佳时间点如何确定?上述问题的解决是明确何时开始治疗MRD阴性复发、是否需要更换新治疗方案等的前提和基础。

问题 4

多种检测方法联合能更好评估 MRD 疗效状态吗?

MFC和NGS是检测MM患者MRD的两种最常用的方法,其标本都取自治疗后的骨髓。由于MM细胞全身分布存在不均一性,且逃逸治疗的MM血细胞可在骨髓以外形成髓外病变,因此MFC和NGS检测阴性可能低估了处于严格完全缓解状态(sCR)的MM患者体内存在的MM肿瘤负荷。氟代脱氧葡萄糖正电子发射断层成像技术(^{18}F -FDG PET)不仅可提供骨髓MM细胞信息,而且还能检出软组织中的MM病灶;MM患者治疗获得sCR后局部FDG高摄取病灶的存

在与高复发率密切相关。所以,治疗后将MFC和NGS检测MRD阴性与PET检测骨髓和髓外组织FDG高摄取病灶消失相结合,能筛选出预后更好的MM患者群。

此外,循环肿瘤DNA(ctDNA)来源于肿瘤细胞,检测ctDNA可以克服MM灶性分布、骨髓穿刺“干抽”等导致的MFC和NGS低估MM肿瘤负荷的问题。总之,由于现有的检测方法各具优缺点,因此,临床上针对不同的MM患者采取不同的MRD检测方法组合能够弥补单一检测方法的不足。

问题 5

MRD 能否成为临床试验的替代终点?

MRD被广泛证实作为MM预后标记引出的新问题是:MRD能否作为临床试验的替代终点?首先,我们要在临床队列中证实MRD阴性患者能获得更长期的PFS或总体生存(OS);其次是证实临床试验中的干预手段所致的MRD高清除率能转化为长期PFS或OS;最后还要确定MRD被清除是患者自身疾病生物学特性惰性程度更高的标记,而不是强化治疗就能达到的一个合理终点。

最近一项Meta分析提示MRD可作为MM患者临床试验的替代终点,但MRD最终替代PFS或OS还有很长的路要走。

目前,应用NGF和

NGS等方法评估MRD已经成为MM患者治疗的关键环节之一,MRD极有可能成为临床试验中PFS和(或)OS的替代终点。

未来3~5年的研究将集中在:(1)ctDNA能否成为MM患者MRD检测的常规方法?(2)如何合理地联合使用不同方法,以提高MRD检测敏感性、特异性,降低假阴性和假阳性率?(3)MRD检测如何指导MM患者治疗方案的选择?(4)MM患者治疗后持续MRD阴性多长时间可以停药?等。

CASI
Pharmaceuticals

迈维宁®

问题 1

新药治疗对多参数流式细胞仪 (MFC) 检测 MRD 有何影响?

MFC检测MRD针对MM表面抗原的骨干抗体,包括CD38、CD138、CD45、CD56以及CD19等。

近年来,嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)等针对MM细胞表面抗原(如CD38、BCMA等)的新药相继被用于临床,这些疗法可以阻断CD38抗原结合位点达数月之久,而针对CD38的单克隆抗体是MFC检测MRD时设门的骨干抗体之一。

目前,如下方法为该问题的解决提供了答案:(1)应用纳米抗体JK36或单克隆抗体HuMax-003,这两种抗体与CD38的结合不受达雷妥单抗的影响;(2)VS38c单抗可直接与MM细胞胞质的内质网蛋白p63结合,为MRD检测

提供了不依赖于CD38单克隆抗体设门的新策略;(3)采用针对MM表面其他抗原(如CD54、CD86、CD150、CD200、CD229和CD319等)的单克隆抗体与CD138单抗等进行组合。

尽管针对BCMA的CAR-T已经被用于MM的治疗,但该抗原的阻断对MFC检测MRD并不产生影响。

对于接受针对CD19、CD138和CD229等MM表面抗原CAR-T治疗的MM而言,MFC检测MRD的策略还需进行必要的调整。

遗憾的是,目前尚缺乏新药治疗模式下利用VS38c、CD54、CD229等抗体组合检测MM患者MRD的前瞻性临床研究。

血液专栏编委会

主 编: 黄晓军
执行主编: 路 瑾
副 主 编:
侯 明 胡 豫 李军民
刘开彦 刘 霆 邵宗鸿
王建祥 吴德沛 周道斌
(按姓氏拼音排序)

