

我如何治疗年轻的多发性骨髓瘤患者

李娟

How I treat young patients with multiple myeloma Li Juan

Corresponding author: Li Juan, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China. Email: 13719209240@163.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)治疗的历程可分成三个阶段:传统化疗、造血干细胞移植、新药或新药序贯移植时代。传统化疗的完全缓解(CR)率小于10%,中位总体生存(OS)期仅为33个月左右。自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)技术的应用将MM患者的CR率提高到20%~40%,中位OS期延长至48个月。新药如免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂等的应用使MM的疗效得到进一步的提高。新药的出现曾经使ASCT的地位一度受到质疑,但研究证实即使在新药年代ASCT在年轻MM患者中的地位仍旧不能被取代^[1]。因此,新药诱导序贯ASCT已经成为治疗年轻的MM患者公认的一线选择^[2],美国梅奥医学中心的结果显示新药诱导序贯ASCT可使患者中位OS期延长至88个月^[3]。但MM是一种异质性很大的疾病,一种治疗方法或策略不可能解决所有类型MM患者的问题,因此,理想的治疗方法应该是针对MM进行分层治疗。本中心自2006年即开始采用含硼替佐米的方案诱导序贯ASCT治疗年轻的MM患者。我们发现,大部分患者采用该治疗策略后预计中位OS期可长达10年以上,而有三分之一的患者在移植后2年内仍很快复发,我们将这些患者定义为超高危MM患者。临床上还观察到有一小部分患者疾病进展迅速,甚至没有机会进行移植而很快死亡。同期也发现有一些患者,虽然没有进行含新药的治疗方案和ASCT治疗,却能生存长达10年之久。这也进一步说明MM患者应该根据

危险因素进行分层治疗,从而达到精准治疗和最大限度延长患者生存期的目的。本文介绍几例典型患者的诊疗过程,就如何对年轻的MM患者进行分层治疗谈谈笔者的认识和经验。

例1,女,43岁,因“胸肋部疼痛1个月余”于2008年5月8日入住我院。入院诊断为MM[IgA-κ轻链型, Durie Salmon(DS)分期ⅢB期,国际分期系统(ISS)分期Ⅲ期]。起病时查LDH 135 U/L, FISH检查示IgH重排、17p-、13q-均阴性。给予PAD(硼替佐米+脂质体阿霉素+地塞米松)方案诱导治疗4个疗程,疗效评价为接近完全缓解(nCR),后给予大剂量环磷酰胺(HD-CTX)+G-CSF动员,序贯ASCT(马法兰 200 mg/m²),移植后疗效评价为CR。造血重建后给予沙利度胺+干扰素维持治疗,期间定期复查疗效一直为CR。末次随访时间为2016年8月23日。目前为移植后8年,患者仍处于CR。

例2,男,46岁,因“面色苍白1个月余,加重伴心悸、气促10余天”于2009年3月9日入住我院。诊断为MM(IgA-λ型, DS分期ⅢB期, ISS分期Ⅲ期)。起病时LDH 265 U/L, FISH检查示17p-阳性, IgH重排和13q-均阴性。给予PAD方案诱导治疗4个疗程,疗效评价为nCR,后给予HD-CTX+G-CSF动员,序贯ASCT(马法兰 200 mg/m²),移植后疗效评价为CR。造血重建后给予沙利度胺+干扰素维持治疗,期间定期复查疗效一直为CR。移植后17个月复查骨髓象示肿瘤细胞比例升至0.720, IgA 12.5 g/L,考虑疾病进展,给予PAD方案化疗,效果不佳,移植后19个月合并感染死亡。

例3,男,54岁,2005年3月18日起病。诊断为MM(IgA-λ型, DS分期ⅢA期, ISS分期Ⅰ期)。起病时查血LDH 187 U/L,流式细胞术检查示CD20(+), FISH检查示17p-、13q-、IgH重排均阴性。给予VADM(长春新碱+吡柔比星+地塞米松+马法兰)方案化疗,4个疗程后疗效评价为部分缓解(PR),后再予VADM方案化疗4个疗程,之后给予沙利度胺维持治疗。随访至2015年12月,患者一直处于PR

状态,至今生存已11年余。

例4,患者,女,56岁。因“反复腰骶部疼痛5个月余”入院。在外院多次骨髓穿刺检查浆细胞比例均 <0.010 ,流式细胞术检查提示为克隆性浆细胞;血IgG 30.1 g/L,免疫固定电泳检查示IgG- λ 型;PET-CT检查示全身多发骨质破坏,胰头部肿块、全身多处肌肉间隙浸润病灶,代谢明显活跃,标准摄取值(SUV值)为14.9。诊断为MM[(IgG- λ 型,DS分期ⅢA期,ISS分期Ⅱ期,伴多发血行播散病灶(病灶侵及胰头、全身肌肉间隙)]。在外院应用VTD(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案化疗,1个疗程后IgG降至15 g/L,后又予VTD方案化疗2个疗程,复查IgG呈上升趋势,改用VTD+CTX方案化疗,IgG仍继续上升至31.1 g/L,并出现左眼失明,左下肢肌力2~3级,腰骶部活动障碍。眼眶MRI检查示左眼眶尖见一软组织结节,考虑骨髓瘤局部侵犯。全身PET-CT检查示除侵及范围包括胰头、全身肌肉间隙外,新发腰骶部肿块且压迫骶神经。复查骨髓浆细胞比例为0.080(为克隆性浆细胞),骨髓FISH检查未见预后不良细胞遗传学改变,骨髓病理切片免疫组化检查示P53阳性。来我院后给予2个疗程DTPACE(地塞米松+沙利度胺+顺铂+脂质体阿霉素+环磷酰胺+依托泊苷)方案化疗,虽有效但缓解持续时间非常短,建议行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT),但患者未遵医嘱,后疾病进行性加重自动出院。

上述4个病例均为年轻的MM患者,但疾病进程和预后却大相径庭,这与MM本身是一种异质性非常大的疾病相关。也进一步说明对于年轻的MM患者采取分层治疗是非常必要的。目前关于MM的预后分层体系有很多,纳入的指标也有所不同。美国梅奥医学中心以细胞遗传学特征作为分层依据,将患者分为高危、中危和标危^[4],缺陷在于仅根据细胞遗传学指标,忽略了各项临床指标的意义;ISS主要以血清白蛋白和血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)两个临床检验指标将MM分为I、II、III期,缺陷在于未纳入细胞遗传学指标、 β_2 -MG在肾功能不全患者中的预后评估存在争议^[5]。国际骨髓瘤工作组2013预后分层体系结合了ISS分期和细胞遗传学指标,缺陷在于FISH仅包括t(4;14)和17p-,未纳入LDH,而且将各种危险因素对预后的影响等同化^[6]。修订的ISS(R-ISS)预后分层体系包括了高危细胞遗传学、ISS分期及LDH,但存在LDH升高定

义未统一、各种危险因素对预后的影响等同化的缺陷^[7]。

尽管已有以上各种预后分层体系,但目前临床实践中根据预后进行分层治疗的研究非常少。MM是一种异质性非常强的疾病,根据单一指标进行分层治疗是不科学的,需要借助多项指标来达到对MM进行精细的分层,从而实现精准治疗的目的。我们对患者的分层治疗策略结合了以下因素:年龄、HBsAg^[8-10]、LDH、细胞遗传学、ISS分期以及有无髓外浸润等。

一、标危MM患者的治疗

我们的研究显示有60%~70%的患者接受以硼替佐米为基础的三药诱导序贯ASCT-维持治疗的整体治疗策略后疗效及预后非常理想,移植后疾病进展时间(TTP)超过6年,预计OS期可以超过10年。进一步分析发现这些患者具有以下临床特征:年龄多小于50岁,M蛋白类型以轻链型常见,ISS分期多为I期,起病时HGB多大于100 g/L,LDH正常,无17p-、t(4,14)、t(14,16)等不良细胞遗传学改变,对诱导治疗反应好,获得CR早并能持续维持CR。多因素分析提示低LDH、HBsAg阴性和17p-阴性是MM患者长期无病生存的独立预后指标。例1即属于标危MM,无上述不良预后指标。这些患者是真正从新药+移植治疗模式中的获益者。如果患者具备低LDH、HBsAg阴性和17p-阴性,预计TTP >6 年的概率为95%;如果具备其中两条者,预计TTP >6 年的概率为79%~81%;有其中之一者,预计TTP >6 年的概率仅为34%~38%。因此,对于具备低LDH、HBsAg阴性和17p-阴性的标危MM患者,建议应首选含硼替佐米的三药联合治疗并序贯ASCT,移植后进行维持治疗。

二、超高危MM患者的治疗

在临床实践中我们发现约三分之一的患者即使接受新药序贯移植-维持治疗的整体治疗后仍在移植后2年内复发,这部分患者定义为超高危。单因素分析提示乙型肝炎病毒感染、非轻链型M蛋白、ISS分期III期、高钙血症、高LDH、17p-阳性、移植前后疗效在CR以下、不维持治疗与复发有关。多因素分析提示高LDH、ISS分期III期、乙肝病毒感染及17p-阳性是影响MM患者移植后2年内复发的独立危险因素,对其权重建立积分,Logistic回归分析系数分别为2.0、3.8、1.9、3.9分,积分4以下为低危,4~8分为中危,8分以上为高危,2年内复发的

风险分别为 7.0%、46.7%、88.9%。如例 2 所示,患者具有高 LDH、ISS 分期 III 期、17p- 阳性三项高危因素,积分为 9.7 分,在移植后 17 个月即复发。对这些超高危患者而言,单纯新药诱导+单次 ASCT 难于获益。多项临床研究也证实含有新药(包括沙利度胺、硼替佐米和来那度胺)序贯单次 ASCT 并不能克服细胞遗传学不良预后因素的影响,应考虑更积极的治疗方案。建议这些患者如有合适的同胞 HLA 全相合供者,可选择 allo-HSCT。来自德国的临床研究分析了 ASCT 序贯 allo-HSCT 在高危患者[该研究中定义为具有 17p- 和(或)t(4;14)]中的疗效,发现高危组和非高危组患者的 5 年无进展生存(PFS)和 OS 差异无统计学意义^[11]。法国的一项多中心回顾性分析结果显示,采用 allo-HSCT 后高危组[定义为具有 17p- 或 t(4;14) 或 t(14;16)]和非高危组患者的 3 年 PFS 和 OS 差异无统计学意义^[12]。如果没有合适供者,可选择 Tandem 移植或早期干细胞保存复发后挽救性二次 ASCT。来自 4 项欧洲临床试验的 Meta 分析显示,硼替佐米为基础的治疗序贯二次移植可部分消除 17p- 和(或)t(4;14) 对 MM 患者 PFS 的影响^[13]。另有研究显示将 RVD(来那度胺、硼替佐米、地塞米松)方案应用于移植后的巩固和维持治疗也有利于改善高危患者的 PFS 率^[12]。细胞治疗是否对这些患者有效还未定论。

因此,早期识别超高危复发因素,及早采用更积极的治疗策略才有可能改善超高危 MM 患者的预后。

三、CD20⁺CCND1⁺MM 患者的治疗

在新药尚未应用于 MM 患者之前,有些患者即使在接受传统化疗且仅获得微小缓解(MR)疗效的前提下仍可获得较长时间的生存。例 3 仅接受了传统细胞毒药物方案化疗 8 个疗程,疗效评价为 PR,之后应用沙利度胺维持治疗,至今已生存达 11 年之久。对这部分患者我们进行回顾性分析,发现其 M 蛋白均为非 IgD 型,骨髓瘤细胞均表达 CD20,占初诊 MM 患者的 14.8%,与国外报道的 CD20⁺患者占新诊断 MM 患者的 7.5%~22.0%接近^[14]。进一步分析 CD20⁺MM 患者的临床特征:ISS 分期较早,高钙血症发生率低,浆细胞形态以淋巴样浆细胞常见,流式细胞学表型中 CD19 阳性比例高、CD138 和 CD56 表达水平低(提示瘤细胞起源于浆细胞的早期阶段),细胞遗传学检测示 t(11;14) 发生率高。在治疗方面,无论对传统化疗还是含新药硼替佐米的

化疗或序贯移植,这些患者起效较慢,但最终也可获得与 CD20⁺MM 患者类似的疗效。且这些患者不管接受何种治疗方案或获得何种疗效(只要获得 MR 疗效以上),其 PFS 和 OS 均类似^[15]。因此,对这些 CD20⁺CCND1⁺患者而言,并不一定首选含硼替佐米的方案和(或)移植,可考虑首选细胞毒药物和(或)免疫调节剂等较温和的治疗方法。

四、伴有血行播散的髓外浸润 MM 患者的治疗

例 4 为伴有血行播散的髓外浸润 MM 患者。PET-CT 是诊断髓外浸润的一种非常有效的手段,关于 MM 髓外浸润的发生率报道差异很大,这主要与对 MM 髓外浸润的定义不同有关。由于含新药诱导治疗序贯移植已可以克服骨旁浸润对患者预后的影响,因此,目前髓外浸润主要是指血行播散的髓外浸润,其发生率为 2.3%~3.5%。我们对 696 例新诊断 MM 患者进行分析,发现血行播散占 3.2%。这部分患者具有如下临床特征:年轻,轻链类型为 λ 型,高 LDH,高血钙,瘤细胞 CD56 表达低,髓内细胞 17p- 检出率低,组织病理 P53 点突变阳性率高。无论是传统治疗还是新药和(或)序贯移植治疗均不能改善血行播散患者的疗效,中位 PFS 和 OS 期仅为 2 个月和 4 个月。这些患者往往在诱导治疗过程中即发生快速疾病进展,预后极差。

伴有血行播散 MM 患者的治疗目前仍是难点,一致的观点认为伴有血行播散 MM 属于更高危的患者,治疗上要采用更加激进的手段。有研究采用 VRD 方案诱导-二次 ASCT-VRD 方案巩固-雷利度胺或泊马度胺维持治疗。目前正在进行的临床试验包含 CD38 单抗 daratumumab (Cassiopea IFM-HOVON collaborative study) 或 CS1 单抗 elotuzumab (GMMG-HD6 study) 治疗伴有血行播散的 MM 患者。德国有研究者采用淋巴瘤样治疗方案“Dex-BEAM”(地塞米松+卡氮芥+阿糖胞苷+依托泊苷+马法兰)方案治疗 11 例复发血行播散髓外浆细胞瘤患者,PR 率为 54.5%,3 例序贯 ASCT,3 例序贯 allo-SCT 移植,移植后 2 例患者疾病进展(这 2 例患者移植前疗效也为疾病进展),其余 4 例患者在 4、7、8、8 个月仍处于缓解状态,认为 Dex-BEAM 方案可作为伴有血行播散髓外浆细胞瘤 ASCT 或 allo-HSCT 前有效的诱导方案^[16]。

综上,我对 65 岁及以下年轻 MM 患者采用的治疗策略为:①低 LDH、HBsAg 阴性、17p- 阴性的标危 MM 患者(占 60%~70%),采用含新药三药诱导序贯

ASCT进而维持治疗的策略;②具有超高危(高LDH、ISS分期Ⅲ期、乙肝病毒感染及17p-阳性)三项以上因素者采用allo-HSCT(有合适供者)或选择Tandem移植或早期干细胞保存复发后挽救性二次ASCT,新的方法也可尝试(占20%~30%);③非IgD型CD20⁺CCND1⁺MM患者可采用较温和的治疗方法(占15%左右);④极少部分伴有血行播散的髓外浸润MM患者目前无有效治疗方法,可以尝试更激进的治疗方法。

参考文献

- [1] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10): 895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888.
- [2] Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, et al. Multiple myeloma [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2011, 9(10): 1146-1183.
- [3] Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(5): 1122-1128. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
- [4] Mikhael JR, 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 2013 [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4): 360-376. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [5] Greipp PR, San MJ, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3412-3420. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.242.
- [6] Avet-Loiseau H, Durie BG, Cavo M, et al. Combining fluorescent in situ hybridization data with ISS staging improves risk assessment in myeloma: an International Myeloma Working Group collaborative project [J]. *Leukemia*, 2013, 27(3):711-717. DOI: 10.1038/leu.2012.282.
- [7] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [8] Huang B, Li J, Zhou Z, et al. High prevalence of hepatitis B virus infection in multiple myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(2): 270-274. DOI: 10.3109/10428194.2011.610013.
- [9] Li J, Huang B, Li Y, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients with multiple myeloma receiving bortezomib-containing regimens followed by autologous stem cell transplant [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(6): 1710-1717. DOI: 10.3109/10428194.2014.941833.
- [10] Li J, Liu J, Huang B, et al. Hepatitis B virus infection status is an independent risk factor for multiple myeloma patients after autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Tumour Biol*, 2013, 34(3): 1723-1728. DOI: 10.1007/s13277-013-0709-z.
- [11] Caballero-Velázquez T, López-Corral L, Encinas C, et al. Phase II clinical trial for the evaluation of bortezomib within the reduced intensity conditioning regimen (RIC) and post-allogeneic transplantation for high-risk myeloma patients [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(4): 474-482. DOI: 10.1111/bjh.12410.
- [12] Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, et al. Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients [J]. *Leukemia*, 2014, 28(3): 690-693. DOI: 10.1038/leu.2013.335.
- [13] Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(26): 3279-3287. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.4626.
- [14] Grigoriadis G, Gilbertson M, Came N, et al. Is CD20 positive plasma cell myeloma a unique clinicopathological entity? A study of 40 cases and review of the literature [J]. *Pathology*, 2012, 44(6): 552-556. DOI: 10.1097/PAT.0b013e3283583f5d.
- [15] Huang B, Li J, Liu J, et al. CD20-positive multiple myeloma: can conventional chemotherapy still be used to achieve ideal outcome for these patients? [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015: 1-6. DOI: 10.3109/10428194.2015.1055479.
- [16] Rasche L, Striffler S, Duell J, et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen "Dexa-BEAM" in advanced and extramedullary multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(7): 1207-1214. DOI: 10.1007/s00277-014-2023-2.

(收稿日期:2016-11-22)

(本文编辑:刘志红)