

多重打击骨髓瘤

方怡 侯健

上海交通大学医学院附属仁济医院血液科 200127

通信作者:侯健, Email:houjian@medmail.com.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.07.020

Multiple-Hit myeloma

Fang Yi, Hou Jian

Department of Hematology, Renji Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China

Corresponding author: Hou Jian, Email: houjian@medmail.com.cn

由于新型靶向药物和造血干细胞移植的广泛应用,多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者的生存得到了显著改善,但大多数患者仍会复发^[1]。在初诊MM(newly diagnosed MM, NDMM)中发现易于早期复发和死亡的高危患者是改善MM预后的关键。近年来,研究者参照多重打击淋巴瘤的概念,在MM中也提出了多重打击骨髓瘤的概念^[2]。这是一组同时具有两种或三种高危细胞遗传学异常和高危基因突变的MM患者。这类患者预后极差,属于高危中的高危,需要及早发现并制定相应治疗策略以延长缓解时间。

一、多重打击骨髓瘤的定义

2013年Ji等^[3]报道了一例IGH/MYC和IGH/CCND1双融合基因的MM,第一次正式提出双打击骨髓瘤的概念。Shah等^[4]和Walker等^[5]分别于2018年和2019年对NDMM患者临床试验结果进行了回顾性研究,从大样本的骨髓瘤数据中定义了多重打击骨髓瘤。2018年美国梅奥诊所也更新了mSMART预后分层系统,提出了双打击和三打击骨髓瘤的概念。

Shah等^[4]对MRC Myeloma IX和MRC Myeloma XI两个临床试验的数据进行了荟萃分析,定义的双打击或三打击骨髓瘤为下列任意两个或三个打击:(1)t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)之一;(2)1q21获得(1q21 gain);(3)17p缺失。1q21 gain指有3个拷贝。

Walker等^[5]发表的骨髓瘤基因组项目(Myeloma Genome Project, MGP)定义的双打击骨髓瘤为:(1)双等位TP53失活;或(2)ISS分期Ⅲ期和CKS1B扩增(CKS1B amplification, CKS1B amp)。CKS1B基因位于1q21,其拷贝数与1q21拷贝数呈正相关,所以CKS1B amp可代表1q21 amp。MGP定义CKS1B amp为≥4个拷贝。

mSMART定义的双打击或三打击骨髓瘤具有下列任意两个或三个打击:t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、17p缺失、TP53突变和1q获得(1q gain)。

二、多重打击骨髓瘤的治疗

1. Myeloma IX和Myeloma XI临床试验

Shah等^[4]对MRC Myeloma IX和Myeloma XI临床试验共1905例NDMM患者的数据进行了荟萃分析,发现和总体相比,双打击骨髓瘤患者的无进展生存(progression-free survival, PFS)和总体生存(overall survival, OS)的HR分别为2.23($P=7.92\times 10^{-26}$)和2.67($P=8.13\times 10^{-27}$)。

该荟萃分析包括了MRC Myeloma IX中869例数据完整的NDMM患者。在MRC Myeloma IX临床试验中,这些患者按照年龄、行为状态和合并疾病被分入强化治疗组和非强化治疗组。在强化治疗组,患者随机接受CVAD方案(环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+地塞米松)或CTD方案(环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松)最多6个疗程诱导治疗,序贯200 mg/m²大剂量马法兰和自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)。在非强化治疗组,患者随机接受MP方案(马法兰+泼尼松)或减量CTD方案(减量环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松)治疗6~9个疗程。完成上述治疗后,两组患者再次随机接受沙利度胺维持治疗或不接受维持治疗^[6-7]。在该临床试验中,双打击骨髓瘤患者24个月PFS率为57.5%,其中强化治疗组24个月PFS率为58.7%^[4]。

研究还纳入MRC Myeloma XI临床试验中从2010年5月到2016年2月共1036例NDMM患者。按照年龄和是否耐受ASCT,这些患者被分入强化治疗组和非强化治疗组。强化治疗组随机接受CTD方案(环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松)或CRD方案(环磷酰胺+来那度胺+地塞米松)至少4个疗程诱导治疗。达到完全缓解和非常好的部分缓解的患者序贯大剂量马法兰和ASCT,进展或疾病稳定的患者接受VCD方案治疗(硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松),部分缓解的患者在巩固和维持治疗前随机接受VCD方案治疗或不接受治疗。非强化治疗组随机接受减量CTD或减量CRD方案诱导治疗至少6个疗程,达到完全缓解和非常好的部分缓解的患者直接进入维持治疗,进展或疾病稳定的患者接受

VCD方案治疗,部分缓解的患者在巩固和维持治疗前随机接受VCD方案治疗或不接受治疗。完成上述治疗后,两组患者再次随机接受来那度胺或来那度胺+伏立诺他(vorinostat)维持治疗直到疾病进展或不接受维持治疗^[4,8]。在该临床试验中,双打击骨髓瘤患者的中位PFS时间为17.0个月,24个月PFS率为57.3%,24个月OS率为66.1%,其中接受大剂量马法兰和ASCT强化治疗患者的中位PFS时间为19.7个月,24个月PFS率为60%,意味着有一半的双打击骨髓瘤患者在ASCT后12个月出现复发。三打击骨髓瘤的中位OS时间只有19个月,与无不良基因损伤者比, $HR = 6.23 (P = 1.31 \times 10^{-7})$ ^[4]。

2. MGP数据

Walker等发表的MGP数据来自欧洲和美国的的不同研究组共1 273例NDMM患者,除了上文提到的MRC Myeloma XI临床试验,还包括了DFCI/IFM2009临床试验和MMRF CoMMpass研究。DFCI/IFM2009临床试验纳入了小于65岁的NDMM患者,所有患者接受3个疗程RVD方案(来那度胺+硼替佐米+地塞米松)诱导治疗后进行造血干细胞动员。巩固治疗阶段这些患者随机进入RVD组或移植组,RVD组接受5个疗程RVD方案治疗,移植组接受200 mg/m²马法兰和自体造血干细胞移植序贯2个疗程RVD方案治疗。在完成巩固治疗后,两组皆用来那度胺维持治疗持续1年或至疾病进展^[9]。MMRF CoMMpass研究是研究者选择方案的前瞻性研究,纳入了来自美国、加拿大、意大利和西班牙的NDMM患者,一线治疗方案中单药占5% [硼替佐米(3%),来那度胺(2%)],两药联用占33% [硼替佐米+地塞米松(19%)、来那度胺+地塞米松(9%)、卡非佐米+地塞米松(3%)],三药联用占61% [硼替佐米+来那度胺+地塞米松(32%)、硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(20%)、硼替佐米+马法兰+泼尼松(4%)、卡非佐米+来那度胺+地塞米松(2%)]^[5]。

在MGP共1 273例NDMM患者中,其中 ≥ 75 岁NDMM患者由于预后与基因相关性差而被排除,在剩下863例患者中,有784例患者有完整的基因数据、生存数据和ISS分期数据而进入最后的分析集。MGP发现双打击骨髓瘤占NDMM患者总数的6.1%,中位PFS时间为15.4个月,中位OS时间为20.7个月。这些结果在整体治疗(Total Therapy, TT)临床试验的85例NDMM患者建立的独立数据集中得到验证。在TT临床试验验证集中,85例NDMM患者总的中位PFS时间为6.25年,中位OS时间未达到,其中双打击骨髓瘤占了9.4%,中位PFS时间为11.6个月,中位OS时间为27.2个月^[5]。MGP研究者认为双打击可用于识别一群具有早期进展和死亡高风险的MM患者,这些患者适合进入新药临床试验^[10]。

3. 更新mSMART的治疗推荐

mSMART不仅更新了活动性MM危险度分期,也更新了NDMM的治疗共识。针对适合进行移植的双打击和三打击骨髓瘤患者,推荐KRD方案(卡非佐米+来那度胺+地塞米

松)诱导4个疗程,序贯ASCT(可考虑双次ASCT),再用基于蛋白酶体抑制剂硼替佐米或卡非佐米的维持治疗。维持治疗的时间从2016年推荐的至少2年延长到目前推荐的超过3年直到复发^[11]。在最新的mSMART共识中,推荐在高危且体能状态佳的患者中,第一次ASCT后的6个月内应进行第二次ASCT^[12]。mSMART对不适合移植的多重打击骨髓瘤患者,没有提出针对性的治疗推荐,只提到对不适合移植的、有t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)和(或)17p缺失的患者,推荐VRD方案(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)治疗12个月,用基于硼替佐米的维持治疗超过3年直到疾病进展。

三、结语与展望

多重打击骨髓瘤和其他高危患者相比预后更差,是需要最早识别的超高危患者。最近报道了通过NDMM患者的高通量大样本研究来定义骨髓瘤的多重打击,更新后的mSMART中也出现了多重打击骨髓瘤,但目前仍没有统一的标准来定义骨髓瘤的多重打击。由于定义多重打击骨髓瘤的大样本回顾性研究都是最近才发表,目前尚无纳入多重打击骨髓瘤组的前瞻性临床试验结果来指导这些超高危MM的治疗。为满足这些超高危患者急待解决的临床治疗需求,应该把多重打击骨髓瘤组考虑在临床试验设计中,如针对多重打击的联合靶向治疗、新药和CAR-T临床试验,为这些超高危患者提供最新治疗策略^[13]。

参考文献

- [1] Martin T, Huff CA. Multiple Myeloma: Current Advances and Future Directions [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2019, 19 (5):255-263. DOI: 10.1016/j.clml.2019.03.025.
- [2] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127 (20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] Ji M, Jang S, Lee JH, et al. Double-hit myeloma with IGH/MYC and IGH/CCND1 translocations [J]. Ann Hematol, 2013, 92(8): 1129-1131. DOI: 10.1007/s00277-012-1668-y.
- [4] Shah V, Sherborne AL, Walker BA, et al. Prediction of outcome in newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of the molecular profiles of 1905 trial patients [J]. Leukemia, 2018, 32 (1):102-110. DOI: 10.1038/leu.2017.179.
- [5] Walker BA, Mavrommatis K, Wardell CP, et al. A high-risk, Double-Hit, group of newly diagnosed myeloma identified by genomic analysis [J]. Leukemia, 2019, 33 (1):159-170. DOI: 10.1038/s41375-018-0196-8.
- [6] Boyd KD, Ross FM, Chiecchio L, et al. A novel prognostic model in myeloma based on co-segregating adverse FISH lesions and the ISS: analysis of patients treated in the MRC Myeloma IX trial [J]. Leukemia, 2012, 26 (2):349-355. DOI: 10.1038/leu.2011.204.
- [7] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(21):6030-6038. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3211.
- [8] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide

maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1):57-73. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30687-9.

[9] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (14):1311-1320. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.

[10] Walker BA, Morgan GJ. The genomic features associated with high-risk multiple myeloma[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(84):35478-35479. DOI: 10.18632/oncotarget.26269.

[11] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2016, 91(7): 719-734. DOI: 10.1002/ajh.24402.

[12] Gonsalves WI, Buadi FK, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (3):353- 367. DOI: 10.1038/s41409-018-0264-8.

[13] Terpos E, International Myeloma Society. Multiple Myeloma: Clinical Updates From the American Society of Hematology Annual Meeting, 2017 [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2018, 18(5):321-334. DOI: 10.1016/j.clml.2018.02.015.

(收稿日期:2019-04-27)
(本文编辑:刘爽)

• 病例报告 •

芦可替尼治疗慢性粒-单核细胞白血病一例

严泽莹 王莹 刘之茵 李佳明 孙海敏 陈钰 张苏江
上海交通大学医学院附属瑞金医院北院血液科 200000
通信作者:张苏江,Email:zbruce.zhang@hotmail.com
DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.021

Chronic myelomonocytic leukemia treated with ruxolitinib: a case report

Yan Zeying, Wang Ying, Liu Zhiyin, Li Jiaming, Sun Haimin, Chen Yu, Zhang Sujiang
Department of Hematology, North Hospital of Ruijin Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200000, China
Corresponding author: Zhang Sujiang, Email: zbruce.zhang@hotmail.com

患者,男,58岁,2014年起发现外周血白细胞偏高,WBC $15 \times 10^9/L$ 。2014年12月行骨髓穿刺涂片示“慢性粒-单核细胞白血病?”,外周血单核细胞 $2.1 \times 10^9/L$ (9.0%),幼粒细胞易见;染色体核型46,XY[20];骨髓流式细胞术示“CD34⁺细胞占0.7%,疑为原始细胞,表达CD10、CD13、CD15、CD16、CD33、CD64”。未予治疗。2017年3月血常规:WBC $48.63 \times 10^9/L$,HGB 55 g/L,PLT $140 \times 10^9/L$;脾脏肿大(229 mm×77 mm);骨髓穿刺涂片:骨髓增生明显活跃,粒红比升高,粒巨二系增生活跃,伴成熟障碍,红系尚增生,粒红二系可见发育异常;外周血涂片示“幼粒细胞易见,可见幼红细胞,单核细胞 $1.9 \times 10^9/L$ (7.0%)”;骨髓活检病理示“造血细胞粒系、巨核系增生活跃,以粒系为明显(晚幼粒较多),网状++”。急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征(AML/MDS)相关基因突变筛查:KRAS c.G179A (p.G60D) 1.76%,ASXL1 c.2128delG (p.G710fs) 47.11%,SRSF2 c.C284T (p.P95L) 69.35%,NRAS4 c.G34T (p.G12C) 1.78%,CBL c.G1259A (p.R420Q) 45.01%,SETBP1 c.G2602A (p.D868N) 46.69%。诊断为“慢性粒-单核细胞白血病”。口服羟基脲降

白细胞后给予地西他滨 $20 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$,3个疗程后复查血常规“WBC $2.23 \times 10^9/L$,HGB 41 g/L,PLT $117 \times 10^9/L$ ”。2017年9月骨髓涂片示“骨髓增生活跃,原始细胞0.035,粒红比升高,粒系增生活跃,核稍左移,AKP积分升高,红系增生减低,巨系增生,血小板散在或成簇可见”;外周血单核细胞23%;骨髓活检病理示“小淋巴样细胞高度增生,弥漫浸润,符合骨髓增生性疾病,网状+++”。因地西他滨治疗后贫血无改善且伴有骨髓纤维化,2017年10月起口服芦可替尼30 mg/d(患者及家属知情同意)。2018年4月复查,血常规示“WBC $23.36 \times 10^9/L$,HGB 128 g/L,PLT $244 \times 10^9/L$ ”;骨髓涂片示“骨髓增生活跃,粒巨二系增生活跃,红系增生低下,粒巨二系可见轻度发育异常,血小板散在或成簇可见,原始细胞0.015”。外周血涂片原始细胞1.0%,单核细胞26.0%。AML/MDS相关基因突变复查示“SRSF2 c.C284T (p.P95L) 37.84%,ASXL1 c.2128delG (p.G710fs) 46.68%,SETBP1 c.G2602A (p.D868N) 48.83%”。随访至今患者仍口服芦可替尼治疗中,疾病稳定,未出现血液学和非血液学不良反应。

(收稿日期:2018-12-05)
(本文编辑:徐茂强)