

# BiRd 方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的回顾性研究

刘雪莲 李璐 史青林 陈丽娟 曹欣欣 李剑 廖爱军  
邹德慧 孙京男 高素君 李薇 侯健 靳凤艳

**【摘要】 目的** 探讨BiRd方案(克拉霉素+来那度胺+地塞米松)治疗复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)的疗效。**方法** 回顾性研究2013年9月至2016年8月于6家医院接受BiRd方案治疗的30例RRMM患者的临床资料,分析总体反应率(ORR)、临床获益率(CBR)、无进展生存(PFS)、总体生存(OS)及不良反应资料。**结果** 30例患者中27例可评价疗效,ORR、CBR分别为51.9%(14/27)、66.7%(18/27),其中包括严格意义上的完全缓解(sCR)1例(3.7%)、CR3例(11.1%)、非常好的部分缓解(VGPR)3例(11.1%)、部分缓解(PR)7例(25.9%)。13例既往接受过Rd方案(来那度胺+地塞米松)治疗的患者(其中9例治疗过程出现疾病进展)中,BiRd方案的ORR和CBR分别为38.5%(5/13)和61.5%(8/13),其中包括5例同时伴有高危[17p-或t(4;14)]和其他不良预后细胞遗传学改变(13q-、1q21+)的患者。24例既往接受硼替佐米治疗的患者中,BiRd方案治疗的ORR和CBR分别为45.8%(11/24)和62.5%(15/24)。30例患者中位随访时间为14.9(1.0~33.8)个月,至随访截止,20例存活,中位PFS期和预期中位OS期分别为12.0(95% CI 11.6~12.4)个月和27.6(95% CI 15.1~40.1)个月。大多数患者对BiRd方案治疗的耐受性良好。**结论** BiRd方案治疗RRMM安全有效,与硼替佐米无交叉耐药,可能克服Rd耐药和高危细胞遗传学改变。

**【关键词】** 多发性骨髓瘤; 克拉霉素; 回顾性研究; 治疗结果; 存活率分析

**基金项目:**国家自然科学基金(81471165、81670189、81670190);吉林省卫生和计划生育研究计划(20142041)

**A retrospective study of the BiRd regimen in the treatment of relapsed / refractory multiple myeloma** Liu Xuelian, Li Lu, Shi Qinglin, Chen Lijuan, Cao Xinxin, Li Jian, Liao Aijun, Zou Dehui, Sun Jingnan, Gao Sujun, Li Wei, Hou Jian, Jin Fengyan. Cancer Center, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130012, China

Corresponding author: Jin Fengyan, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate efficacy of the BiRd regimen, a combination of clarithromycin, lenalidomide, and dexamethasone, in the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** Patients with RRMM treated with BiRd between September 11, 2013 and August 1, 2016 at six centers were included to evaluate overall survival rate (ORR), clinical benefit rate (CBR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS), as well as adverse events. **Results** Of 30 patients with RRMM, 27 patients were evaluable, and ORR and CBR were 51.9% (14/27) and 66.7% (18/27) respectively, including 1 sCR (3.7%), 3 CR (11.1%), 3 VGPR (11.1%), and 7 PR (25.6%). In 13 patients with prior Rd, ORR and CBR were 38.5% (5/13) and 61.5% (8/13) respectively, of which 5 patients with  $\geq$  MR carried high-risk cytogenetic [ (e.g.17p- or t(4;14) ] together with at least one of other adverse-prognostic cytogenetic (e.g.13q- and/or 1q21+). In 24 patients with prior bortezomib-based therapy, ORR and CBR were 45.8 and 62.5%, respectively. With a median follow-up time of 14.9 (range 1.0-33.8) months, the median PFS and OS were 12.0 (95% CI 11.6-12.4) and 27.6 (95% CI 15.1-40.1) months,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.10.003

作者单位: 130012 长春, 吉林大学白求恩第一医院肿瘤中心(刘雪莲、孙京男、高素君、李薇、靳凤艳); 第二军医大学长征医院血液科(李璐、侯健); 江苏省人民医院血液科(史青林、陈丽娟); 北京协和医院血液内科(曹欣欣、李剑); 中国医科大学盛京医院(廖爱军); 中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院(邹德慧)

通信作者: 靳凤艳, Email: fengyanjin@jlu.edu.cn

respectively. The BiRd regimen was well tolerated. **Conclusion** The BiRd regimen is an effective and safety protocol for RRMM, including those carrying high-risk cytogenetic markers.

**【Key words】** Multiple myeloma; Clarithromycin; Retrospective studies; Treatment outcome; Survival analysis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81471165, 81670189, 81670190); Jilin Provincial Health and Family Planning Research Program (20142041)

多发性骨髓瘤(MM)是一种多见于老年人的克隆性浆细胞异常增殖性疾病<sup>[1]</sup>。以沙利度胺和来那度胺为代表的免疫调节剂以及以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂等新药的应用不仅提高了MM的缓解率、缓解深度,还明显延长了生存,但几乎所有的患者最终均复发、进展<sup>[2]</sup>。尽管近年来CD38单抗 daratumumab<sup>[3]</sup>、SLAMF7单抗 elotuzumab<sup>[4]</sup>和组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂帕比司他<sup>[5]</sup>等新药不断涌现,但复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)的治疗仍然是目前临床面临的巨大挑战之一。

Rd方案(来那度胺+地塞米松)是NDMM主要一线治疗方案<sup>[6]</sup>,具有独特的免疫调节和肿瘤杀伤双重作用,能显著提高RRMM的总体反应率(ORR),延长RRMM患者的总生存(OS)时间和疾病进展时间(TTP)<sup>[7-8]</sup>,已被美国FDA批准用于RRMM的一线治疗,并成为NCCN指南中RRMM治疗的一类推荐方案。然而,长期随访发现,仅13%的RRMM患者在Rd方案治疗后能长期获益[无进展生存(PFS)≥3年]<sup>[9]</sup>。如何进一步提高ORR、延长PFS和OS是RRMM治疗亟待解决的问题之一。Rd方案联合其他新药能够进一步改善RRMM的预后<sup>[10]</sup>。大环内酯类抗生素克拉霉素联合来那度胺、地塞米松组成的BiRd方案治疗NDMM安全有效<sup>[11-12]</sup>。Kato等<sup>[13]</sup>报道了1例Rd方案治疗过程中发生疾病进展(PD)的RRMM患者,加用克拉霉素后获得缓解,提示克拉霉素可能克服来那度胺耐药。本研究我们回顾性分析了国内6个医学中心采用BiRd方案治疗30例RRMM患者的疗效、安全性,报告如下。

### 病例与方法

1. 病例:2013年9月至2016年8月吉林大学白求恩第一医院、上海长征医院、江苏省人民医院、北京协和医院、中国医科大学盛京医院及中国医学科学院血液病医院收治的30例RRMM患者纳入研究。所有患者均符合2014年国际骨髓瘤工作组(IMWG)的诊断标准。

2. BiRd方案:克拉霉素1 000 mg/d(分两次口服),第1~21天;来那度胺10~25 mg/d(口服,根据肌酐清除率调整剂量),第1~21天;地塞米松20 mg/d(口服),第1、2、8、9、15、16、22、23天。

3. 疗效评价标准:依据2016年IMWG疗效评价标准<sup>[14]</sup>评估疗效。疗效分为:严格意义上的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。ORR为sCR、CR、VGPR、PR率之和。临床获益率(CBR)为ORR及MR率之和。

4. 随访:采用门诊、住院、电话等方式随访。随访截至2016年8月31日。OS时间:BiRd治疗开始至死亡或随访截止日期。PFS时间:从BiRd治疗开始至疾病的进展、复发或死亡日期。

5. 统计学处理:应用SPSS 22.0软件进行数据分析。临床特征及疗效采用中位数(范围)、百分率表示。生存分析采用Kaplan-Meier法。

### 结 果

1. 临床特征:全部30例患者中,男18例,女12例,中位发病年龄60.5(37~83)岁。前期化疗的中位疗程数为1(1~12)个。前期化疗中,26例(86.7%)应用硼替佐米,22例(73.3%)应用沙利度胺,14例(46.7%)应用来那度胺,11例(36.7%)行自体造血干细胞移植。其中13例(43.3%)既往接受Rd方案或RCD方案(来那度胺+环磷酰胺+地塞米松)治疗,9例曾于治疗过程中出现PD,ORR为69.2%;有2例应用二代蛋白酶体抑制剂治疗(卡非佐米、帕比司他各1例)。BiRd方案疗程中位数为3(1~28)个。详见表1。

2. 疗效评价:27例可评价疗效患者中,ORR、CBR分别为51.9%(14/27)、66.7%(18/27),其中sCR 1例(3.7%)、CR 3例(11.1%)、VGPR 3例(11.1%)、PR 7例(25.9%)、MR 4例(14.8%),疾病稳定(SD)5例(18.5%),PD 4例(14.8%)。13例既往接受过Rd/RCD方案治疗患者中BiRd方案治疗的ORR为38.5%(5/13),CBR为61.5%(8/13)。其中,

**表1** 30例接受BiRd方案治疗复发难治多发性骨髓瘤患者的基本临床特征

临床特征	结果
性别[例(%)]	
男	18(60.0)
女	12(40.0)
发病年龄[岁, M(范围)]	60.5(37~83)
前期化疗疗程数[例(%)]	
1	15(50.0)
2	6(20.0)
≥3	9(30.0)
前期治疗方案[例(%)]	
自体造血干细胞移植	11(36.7)
硼替佐米	26(86.7)
沙利度胺	22(73.3)
来那度胺	14(46.7)
卡非佐米	1(3.3)
帕比司他	1(3.3)
Rd/RCD方案疗效*[例(%)]	
VGPR	2(15.4)
PR	7(53.8)
MR	1(7.7)
SD	2(15.4)
PD	1(7.7)
BiRd疗程数[个, M(范围)]	3(1~28)

注:BiRd方案:克拉霉素+来那度胺+地塞米松;Rd方案:来那度胺+地塞米松;RCD方案:来那度胺+环磷酰胺+地塞米松。VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;MR:微小缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展。\*13例患者接受Rd/RCD方案治疗

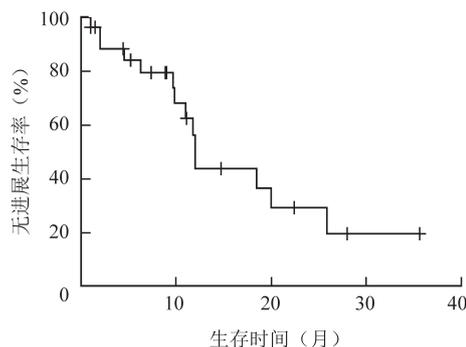
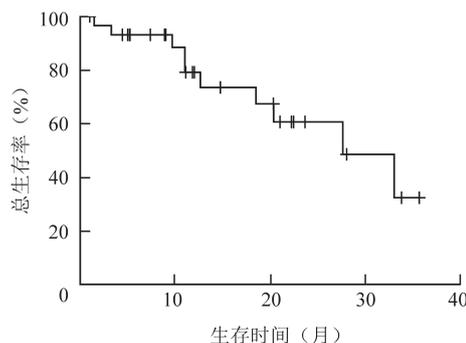
9例既往Rd治疗过程中疾病进展的患者,加用克拉霉素后ORR为22.2%(2/9),其中2例疗效达VGPR, CBR为55.6%(5/9),提示BiRd方案至少在部分患者中可以克服Rd耐药,且半数以上的Rd耐药患者可从BiRd方案中获益。

9例既往应用Rd方案治疗患者的免疫荧光原位杂交(iFISH)结果显示,9例患者均有IgH重排,其中4例获得ORR的患者中3例伴有高危细胞遗传学改变[17p- 2例、t(4;14)1例],且均伴有其他不良预后细胞遗传学改变(包括13q-、1q21+);而6例获得CBR的患者中5例伴有17p-(4例)或t(4;14)(1例),且均伴有13q-(5例)、1q21+(5例)。

另外,24例既往接受以硼替佐米为基础的治疗后出现疾病进展的患者应用BiRd方案疗效评估:sCR 1例(4.2%), CR 2例(8.3%), VGPR 2例(8.3%), PR 6例(25%), MR 4例(16.7%), SD 5例(20.8%), ORR为45.8%(11/24), CBR为62.5%

(15/24)。

3. 生存分析:30例患者的中位随访时间为14.9(1.0~33.8)个月。至随访截止,20例存活,中位PFS、OS时间分别为12.0(95% CI 11.6~12.4)、27.6(95% CI 15.1~40.1)个月(图1、2)。此外,9例Rd方案治疗后疾病进展患者再次接受BiRd方案治疗后中位PFS和OS均未达到。

**图1** 27例复发难治多发性骨髓瘤患者BiRd(克拉霉素+来那度胺+地塞米松)方案治疗后的无进展生存曲线**图2** 30例复发难治多发性骨髓瘤患者BiRd(克拉霉素+来那度胺+地塞米松)方案治疗后的总生存曲线

4. 不良事件及停药:多数患者BiRd治疗的耐受性良好,仅1例患者因出现3级谵妄而停药。本组患者预防性给予肠溶阿司匹林100 mg/d口服,未发生深静脉血栓事件。

## 讨 论

尽管近年来新药和新疗法层出不穷,但RRMM患者仍缺乏有效的治疗手段,已成为临床治疗的最大难题。MM009/010临床研究显示,对既往至少接受过一线治疗的RRMM患者,来那度胺联合地塞米松组成的Rd方案治疗的ORR高达60%, OS和疾病进展时间分别达到30个月和13.4个月<sup>[7-8]</sup>。MM021研究则进一步证实了Rd方案在中国RRMM患者中的疗效,其疾病控制率(DOR)及ORR分别达到

94.7%和47.6%<sup>[15]</sup>。然而,最近该两项研究合并数据的长期随访(中位随访48.1个月)结果显示,以Rd方案持续治疗的患者中只有13%长期获益(PFS时间 $\geq$ 3年)<sup>[9]</sup>。因此,如何在Rd方案基础上进一步提高ORR、延长PFS和OS时间是RRMM治疗中亟待解决的问题。本组RRMM患者BiRd方案治疗的ORR(51.9%)较上述研究有所提高,43.3%(13/30)的患者在Rd方案进展后接受BiRd治疗,且OS及PFS时间与上述研究结果相近,提示克拉霉素联合Rd方案能够提高RRMM的近期疗效并改善此部分患者的长期生存。

近年来发现,尽管克拉霉素单独使用对MM无效,但与其他抗MM药物联合使用(特别是与免疫调节剂、糖皮质激素的联合方案)可明显改善疗效<sup>[16]</sup>。克拉霉素联合Rd方案组成的BiRd方案的协同作用机制尚不清楚,但该方案在NDMM患者治疗中可明显增加缓解深度,延长PFS期<sup>[11-12]</sup>。BiRd方案治疗RRMM的研究报道极少。Kato等<sup>[13]</sup>和Ghosh等<sup>[17]</sup>在研究中均发现,Rd方案治疗后疾病进展的RRMM患者加用克拉霉素后可再次获得缓解,提示克拉霉素可能克服来那度胺耐药。本研究纳入国内6个中心30例接受BiRd方案治疗的RRMM患者,既往治疗包括了大多数新药,其中13例前期接受过Rd/RCD方案化疗,有9例为Rd治疗中PD。我们发现,BiRd方案治疗RRMM患者的ORR、CBR分别达到51.9%、66.7%,PFS、OS时间分别为12.0、27.6个月,无明显不良反应。进一步分组分析显示,虽然既往接受硼替佐米治疗组的疗效(ORR 45.8%, CBR 62.5%)略有降低,但4例BiRd治疗后达到CR的患者中,有3例(含1例sCR)均既往接受过硼替佐米治疗,说明BiRd方案与硼替佐米间无交叉耐药。此外,既往接受Rd方案治疗和Rd方案治疗中进展组虽然ORR有所下降,但仍分别达到38.5%(5/13)和22.2%(2/9),且CBR[61.5%(8/33)和55.6%(5/9)]与上述接近,而其中位PFS和OS时间目前均尚未达到。这一结果与Ghosh等<sup>[17]</sup>的报道相似,提示BiRd方案可以部分逆转Rd耐药,而多数Rd方案治疗后复发的患者可能从BiRd方案再诱导治疗中获益。

细胞遗传学异常是MM的重要预后因素之一。本研究中对曾接受Rd治疗患者的细胞遗传学改变与BiRd再诱导疗效的相关性进行了分析,该亚组中有9例患者具有基线iFISH检测结果,我们发现BiRd对多数伴17p-及1q21+的患者有效,且部分伴

17p-的RRMM患者BiRd再诱导治疗后获得了较好的疗效,提示携带高危细胞遗传学标志(特别是17p-)的RRMM患者可能从BiRd方案获益。

RRMM患者生存期较短。Kumar等<sup>[18]</sup>的研究中RRMM的中位OS、无事件生存时间分别为9(95% CI 7~11)、5(95% CI 4~6)个月。本研究中,RRMM患者经过BiRd再诱导治疗后,OS和PFS时间分别为27.6(95% CI 15.1~40.1)和12.0(95% CI 11.6~12.4)个月,提示BiRd方案可改善部分RRMM患者的预后和生存。

本组大部分患者对BiRd方案的耐受性良好,仅有1例(3.3%)治疗期间出现3级精神症状(谵妄),停用克拉霉素后症状消失。其他患者在给予足够的支持、辅助等治疗(包括抗血小板聚集)后,无严重不良反应事件的发生。

综上所述,本研究结果显示BiRd方案治疗RRMM安全、有效,可改善患者生存。BiRd方案可能部分逆转Rd耐药,对部分伴17p-以及1q21+的高危RRMM患者仍有效。本研究为回顾性研究且病例数较少,上述结果尚需前瞻性临床研究进一步证实。

#### 参考文献

- [1] Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(11):1046-1060. DOI: 10.1056/NEJMra1011442.
- [2] Agarwal A, Chow E, Bhutani M, et al. Practical considerations in managing relapsed multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(2):69-77. DOI: 10.1016/j.clml.2016.11.010.
- [3] Plesner T, Arkenau HT, Gimsing P, et al. Phase 1/2 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(14): 1821-1828. DOI: 10.1182/blood-2016-07-726729.
- [4] Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. ELOQUENT-2: a phase III, randomized, open-label study of lenalidomide (Len)/dexamethasone (dex) with/without elotuzumab (Elo) in patients (pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) [C]. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 2015: 8508.
- [5] Popat R, Brown SR, Flanagan L, et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone, and panobinostat for patients with relapsed multiple myeloma (MUK-six): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(12):e572-e580. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30165-X.
- [6] Avet-Loiseau H, Hulin C, Benboubker L, et al. Impact of cytogenetics on outcomes of transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with continuous lenalidomide plus low-dose dexamethasone in the first (MM-020) trial [J]. *Blood*, 2015, 126(23): 730.

- [7] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2133-2142. DOI: 10.1056/NEJMoa070596.
- [8] Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2123-2132. DOI: 10.1056/NEJMoa070594.
- [9] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23(11):2147-2152. DOI: 10.1038/leu.2009.147.
- [10] Nooka AK, Kastritis E, Dimopoulos MA, et al. Treatment options for relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2015, 125(20):3085-3099. DOI: 10.1182/blood-2014-11-568923.
- [11] Rossi A, Mark T, Jayabalan D, et al. BiRD (clarithromycin, lenalidomide, dexamethasone): an update on long-term lenalidomide therapy in previously untreated patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2013, 121(11):1982-1985. DOI: 10.1182/blood-2012-08-448563.
- [12] Niesvizky R, Jayabalan DS, Christos PJ, et al. BiRD (Biaxin [clarithromycin]/Revlimid [lenalidomide]/dexamethasone) combination therapy results in high complete- and overall-response rates in treatment-naive symptomatic multiple myeloma [J]. *Blood*, 2008, 111(3):1101-1109. DOI: 10.1182/blood-2007-05-090258.
- [13] Kato H, Onishi Y, Okitsu Y, et al. Addition of clarithromycin to lenalidomide/low-dose dexamethasone was effective in a case of relapsed myeloma after long-term use of lenalidomide[J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12):1711-1712. DOI: 10.1007/s00277-013-1761-x.
- [14] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8):e328-346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
- [15] Hou J, Du X, Jin J, et al. A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6:41. DOI: 10.1186/1756-8722-6-41.
- [16] Musto P, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Inefficacy of clarithromycin in advanced multiple myeloma: a definitive report [J]. *Haematologica*, 2002, 87(6):658-659.
- [17] Ghosh N, Tucker N, Zahurak M, et al. Clarithromycin overcomes resistance to lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8):E116-120. DOI: 10.1002/ajh.23733.
- [18] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study [J]. *Leukemia*, 2012, 26(1):149-157. DOI: 10.1038/leu.2011.196.

(收稿日期:2017-01-16)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词,可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语,在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中,药名一般不得使用商品名,确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名名的体征、病名、试验、综合征等,人名可以用中译文,但人名后不加“氏”(单字名除外,例如福氏杆菌);也可以用外文,但人名后不加“'s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用,例如:DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。

本刊编辑部