

来那度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤 57 例临床观察

邓书会 徐燕 隋伟薇 安刚 毛雪涵 李增军 邹德慧 邱录贵

【摘要】目的 探讨来那度胺(商品名瑞复美)为基础的化疗方案在复发或难治性多发性骨髓瘤(MM)患者中的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2013 年 6 月至 2016 年 2 月收治的 57 例应用来那度胺为基础的方案治疗的复发或难治性 MM 患者资料。**结果** ①国际分期系统(ISS)Ⅲ期患者比例为 60.4%,修改的国际分期系统(R-ISS)Ⅲ期患者比例为 37.9%,53.3%的患者存在高危遗传学异常。②患者应用来那度胺中位疗程为 6(1~32)个。治疗的总体缓解率(ORR)为 58.9%(33/56),其中完全缓解率为 8.9%,非常好的部分缓解率为 19.8%,部分缓解(PR)率为 30.4%。此外有 10.7%(6/56)的患者达到微小缓解,临床获益率 69.6%。前期接受一线以上治疗、既往沙利度胺耐药及 R-ISS Ⅲ期患者 ORR 较低。③中位随访 27 个月,患者中位无进展生存(PFS)时间 8 个月,中位达 PR 时间 2 个月,中位缓解持续时间(DOR)8 个月,中位总体生存(OS)时间 19 个月。单因素分析中,染色体核型异常、R-ISS 分期Ⅲ期、疗效未达 PR 及以上是影响患者 PFS 和 OS 的不良因素。多因素分析显示,染色体核型异常、R-ISS 分期Ⅲ期具有独立预后意义。④安全性分析显示,最常见的 3/4 级非血液学不良反应为感染(17.5%)、皮疹(1.8%)、血栓(1.8%)。最常见的 3/4 级血液学不良反应为中性粒细胞减少(7.0%)和血小板减少(3.5%)。共有 3 例(5.3%)患者因不良反应停药。共观察到第二肿瘤 2 例(3.5%)。**结论** 来那度胺为基础的化疗方案在复发或难治性 MM 患者中有效率高、耐受性良好。预后因素分析显示,在这一患者群体中染色体核型异常、R-ISS 分期Ⅲ期是独立预后不良因素。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 来那度胺; 治疗结果

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81630007);天津市科技支撑计划重大项目(12ZCDZSY17600)

Outcomes of lenalidomide-based treatment for 57 patients of relapsed or refractory multiple myeloma Deng Shuhui, Xu Yan, Sui Weiwei, An Gang, Mao Xuehan, Li Zengjun, Zou Dehui, Qiu Lugui. State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China
Corresponding author: Qiu Lugui, Email: qiulg@ihcams.ac.cn

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of lenalidomide (Revlimid, R) - based chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma (MM) patients. **Methods** 57 consecutively relapsed/refractory MM patients were retrospectively analyzed from June 2013 to February 2016. All the patients received lenalidomide-based chemotherapy. **Results** ① 60.4% patients had international staging system (ISS) stage III, 37.9% patients had revised international staging system (R-ISS) stage III, and 53.3% patients harbored at least one of the high-risk cytogenetic abnormalities [del(17p) and/or t(4;14) and/or t(14;16)]. ② The patients received median 6 cycles of R (range: 1-32). The overall response rate (ORR) was 58.9% (33/56), among which 8.9% was complete response (CR), 19.8% was very good partial response (VGPR), and 30.4% was partial response (PR). In addition, 10.7% patients attained minor response (MR). Total clinical benefit was 69.6%. Patients with more than 1 line of prior therapy, or previously thalidomide-resistance, or R-ISS stage III disease showed significantly lower ORR. ③ With a median follow-up of 27 months, the median progression free survival

(PFS), the median interval to PR, the median duration of response (DOR), and the median overall survival (OS) was 8 months, 2 months, 8 months, and 19 months, respectively. Univariate prognostic analysis showed that abnormal karyotype, R-ISS stage III and response inferior to PR were negative prognostic factors for PFS and OS. While the multivariate prognostic analysis showed that abnormal karyotype and R-ISS stage III were independent prognostic factors. ④In the safety aspect, the most common grade 3-4 non-hematology adverse events (AEs) were infection (17.5%), rash (1.8%) and thromboembolism (1.8%), and the most common grade 3-4 hematology AEs were neutropenia (7.0%) and thrombocytopenia (3.5%). Totally 3 patients (5.3%) discontinued R because of AEs, and 2 cases (3.5%) of secondary primary malignancies were observed. **Conclusion** The R-based treatment is effective and safe in the treatment of relapsed/refractory MM patients in China. Abnormal karyotype and R-ISS stage III were independent negative prognosis factors in this cohort.

【Key words】 Multiple myeloma; Lenalidomide; Treatment outcome

Fund programs: The State Key Program of National Natural Science Foundation of China (81630007); The Key Technologies R&D Program of Tianjin (12ZCDZSY17600)

近十余年来,多发性骨髓瘤(MM)的治疗手段迅速发展,疗效不断提高,生存时间显著延长^[1]。1999年,免疫调节剂沙利度胺被成功用于MM的治疗。2004年,来那度胺作为沙利度胺的衍生物研发成功。2006年美国FDA批准来那度胺用于接受过至少一线治疗的MM患者。之后,美国FDA和欧洲药物管理局(EMA)相继在2015年扩展来那度胺的适应证至MM一线用药。目前来那度胺在欧美等国家已经得到广泛应用^[1-5]。我国于2013年6月批准来那度胺(商品名瑞复美, Revlimid)上市,适应证为MM二线及以上的治疗。因为上市时间较短,目前尚缺乏来那度胺大系列的临床应用报告,我们总结了单中心应用来那度胺治疗的57例复发或难治性MM患者资料,评估实际临床工作中来那度胺治疗的有效性及安全性。

病例与方法

1. 病例:2013年6月至2016年2月在我院应用来那度胺治疗的57例MM患者,所有患者均符合中国MM诊治指南(2015年修订)中复发/进展MM标准^[6]。患者中位年龄61(30~85)岁,其中65岁以上占33.3%。男35例,女22例。所有患者均接受以来那度胺为基础的治疗方案,其中Rd(来那度胺联合小剂量地塞米松)方案治疗40例(70.1%),Rd方案联合传统化疗药物(联合环磷酰胺、阿霉素或同时联合二者)治疗12例(21.1%),Rd方案联合硼替佐米治疗5例(8.8%)。

2. 方法:入选患者基础数据来源于病例资料及数据库。随访资料收集于治疗过程的历次随访。本研究经我院伦理委员会批准,并获得患者的知情同意。

疗效判断采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)的骨髓瘤疗效标准,分为完全缓解(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)。总体反应率(ORR)定义为PR及以上缓解^[7]。沙利度胺和(或)硼替佐米耐药指以下3种情况:①沙利度胺和(或)硼替佐米治疗后60d或60d以内发生PD;②既往沙利度胺和(或)硼替佐米治疗后达PR及以上,但于停药后6个月内复发;③至少2个周期的沙利度胺和(或)硼替佐米治疗后未达到MR及以上治疗反应。

随访截止时间为2016年6月。总体生存(OS)时间从诊断之日起至末次随访日止,死亡的患者计算至死亡日止。无进展生存(PFS)时间从确诊之日起至发生PD/复发之日止,死亡的患者计算至死亡日止,如果治疗无效,则计PFS时间为0。缓解持续时间(DOR)从患者取得PR以上缓解水平起,至发生PD/复发之日止,死亡的患者计算至死亡日止。至末次随访日仍无以上事件发生的则计算至末次随访日止。参照NCI CTCAE第3版标准判断不良反应。

3. 统计学处理:生存分析采用Kaplan-Meier法,显著性检验采用Log-rank法,并用Cox-regression进行多参数分析,率的比较采用 χ^2 检验,均数比较采用独立t检验或方差分析的双侧检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。采用SPSS13.0软件包进行统计学分析。

结 果

1. 临床特征:根据Durie-Salmon(DS)标准、国际分期系统(International Staging System, ISS)、修改的国际分期系统(Revised ISS, R-ISS)对有相应资

料的患者进行分期。结果如表 1 显示,DS 及 ISS III 期患者比例占绝对优势(>50%),R-ISS III 期患者比例也高达 37.9%。对患者治疗情况进行分析显示,既往接受一线和一线以上治疗的患者各占二分之一左右。此外沙利度胺耐药、硼替佐米耐药患者比例均占半数以上。既往有 15 例(26.3%)患者接受过自体造血干细胞移植(AHSCT)治疗。原发难治和复发难治的患者分别有 6 例(10.5%)和 15 例(26.3%)。

细胞遗传学检测结果显示,36.0%(9/25)的患者在常规染色体核型分析中检测到克隆性异常。有 53.3%(16/30)的患者具有 ≥ 1 个高危间期荧光原位杂交(iFISH)异常(以下 3 个 iFISH 异常之一:P53 缺失、IgH/FGFR3 易位和 IgH/MAF 易位)(表 1)。

2. 疗效评价:所有患者中位应用来那度胺治疗 6(1~32)个周期。56 例进行了疗效评价,总体缓解率为 58.9%,其中 CR 率 8.9%(5 例),VGPR 率 19.8%(11 例),PR 率 30.4%(17 例)。另有 6 例(10.7%)患者 MR,累计共 39 例(69.6%)患者临床获益。分析临床特征与疗效的相关性,结果显示,前期仅接受一线治疗患者的疗效明显好于接受一线以上治疗的患者(ORR 分别为 82.1%和 35.7%, $P=0.001$)。既往对沙利度胺耐药与无耐药的相比,疗效明显较差(ORR 分别为 47.5%和 87.5%, $P=0.007$)。R-ISS 分期 III 期与 I、II 期患者相比 ORR 明显较低(分别为 36.4%和 82.4%, $P=0.020$)。ORR 在高危 iFISH 异常患者中为 43.8%,明显低于无高危 iFISH 异常患者,但因例数偏少, P 值为 0.071,差异尚无统计学意义(表 2)。多因素分析中仅 R-ISS 分期具有独立预后意义[OR=8.167(95% CI 1.419~47.016), $P=0.011$]。

3. 预后分析:中位随访 27 个月,患者总体中位 PFS 时间为 8 个月,中位达 PR 时间为 2 个月,总体中位 DOR 为 8 个月,总体中位 OS 时间为 19 个月。

对 PFS 进行单因素分析,纳入的影响因素包括年龄、性别、血清白蛋白、血 β_2 微球蛋白、乳酸脱氢酶、是否有核型异常、是否有髓外肿块、是否有高危 iFISH 异常、DS 分期、ISS 分期、R-ISS 分期、是否沙利度胺耐药、是否硼替佐米耐药、是否接受 AHSCT、既往是否仅接受一线治疗、不同的诱导方案、经来那度胺治疗后疗效是否达到 PR 或以上。结果显示染色体核型异常(异常组和正常组患者分别为 5 和 9 个月, $P=0.001$)、R-ISS 分期为 III 期(R-ISS III 期和 I/II 期患者分别为 5 和 9 个月, $P=0.008$)、疗效未达

表 1 57 例多发性骨髓瘤患者临床特征

临床特征	例数(%) ^a
Durie-Salmon 分期	
I 期	1/54(1.9)
II 期	2/54(3.7)
III 期	51/54(94.4)
国际分期系统分期	
I 期	7/53(13.2)
II 期	14/53(26.4)
III 期	32/53(60.4)
修订的国际分期系统分期	
I、II 期	18/29(62.1)
III 期	11/29(37.9)
肾功能异常(Ccr<50 ml/min)	16/56(28.6)
前期接受治疗情况	
一线治疗	28(49.1)
二线治疗	15(26.3)
三线及以上治疗	14(24.6)
既往沙利度胺治疗/沙利度胺耐药	44(77.2)/41(71.9)
既往硼替佐米治疗/硼替佐米耐药	44(77.2)/32(56.1)
既往接受自体造血干细胞移植	15(26.3)
原发难治/复发难治	6(10.5)/15(26.3)
疾病类型	
IgG 型	25(43.9)
IgA 型	15(26.3)
IgD 型	2(3.5)
轻链 κ 型	4(7.0)
轻链 λ 型	8(14.0)
不分泌型	3(5.3)
伴有髓外病灶	9/45(20.0)
染色体核型异常	9/25(36.0)
高危 iFISH 异常	
P53 缺失	10/48(20.8)
IgH/FGFR3 易位	6/27(22.2)
IgH/MAF 易位	3/27(11.1)
Rb-1 缺失	21/47(44.7)
1q21 扩增	19/42(45.2)

注:Ccr:内生肌酐清除率;^a部分检测项目资料不全,以阳性例数/有资料的总例数(%)表示

PR 或以上(未达和达 PR 或以上患者分别为 6 和 10 个月, $P=0.004$)和 PFS 时间短相关。多因素分析显示,仅核型异常[RR=0.148(95% CI 0.026~0.840), $P=0.007$]和 R-ISS 分期为 III 期[RR=0.219(95% CI 0.046~1.043), $P=0.010$]具有独立预后意义(图 1、2)。

对 OS 进行的单因素分析显示,染色体核型异常(异常组和正常组患者分别为 10 和 38 个月, $P=0.001$)、R-ISS III 期(R-ISS III 期和 I/II 期患者分别为 8 和 28 个月, $P=0.005$)、疗效未达 PR 以上(未达和达 PR 或以上患者分别为 16 和 28 个月, $P=0.010$)和 OS

时间短相关。多因素分析显示核型异常[RR=0.189 (95% CI 0.056~0.633), P=0.013]、R-ISS分期为Ⅲ期 [RR=0.266 (95% CI 0.098~0.722), P=0.027]具有独立预后意义(图3、4)。

表2 不同临床特征患者疗效比较

临床特征	例数	总体反应(%)	P值
高危iFISH异常			0.071
有	16	7(43.8)	
无	13	10(76.9)	
染色体核型			0.243
异常	9	6(66.7)	
正常	15	13(86.7)	
修订的国际分期系统分期			0.020
I/II期	17	14(82.4)	
III期	11	4(36.4)	
前期治疗线数			0.001
一线	28	23(82.1)	
一线以上	28	10(35.7)	
沙利度胺耐药			0.007
是	40	19(47.5)	
否	16	14(87.5)	
硼替佐米耐药			0.787
是	31	19(61.3)	
否	25	14(56.0)	
既往AHSCT			0.231
是	15	11(73.3)	
否	41	22(53.7)	
难治(原发+复发)			0.263
是	21	10(47.6)	
否	35	23(65.7)	
Rd方案联合其他药物			0.768
是	17	11(64.7)	
否	39	22(56.4)	

注:iFISH:间期荧光原位杂交;AHSCT:自体造血干细胞移植;Rd:来那度胺联合小剂量地塞米松

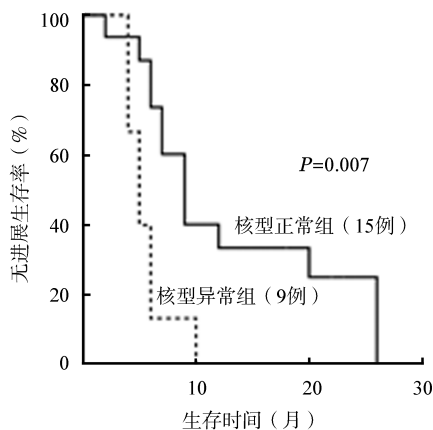


图1 染色体核型异常与核型正常患者的无进展生存曲线

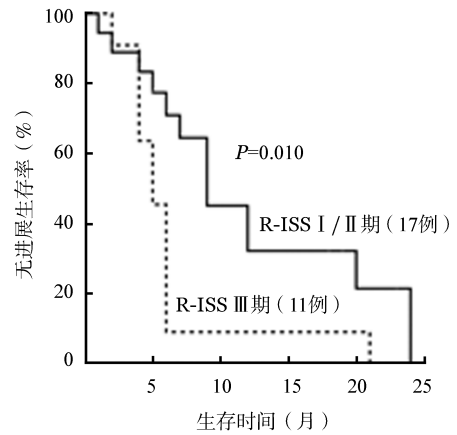


图2 修订的国际分期系统(R-ISS)Ⅲ期与I/Ⅱ期患者的无进展生存曲线

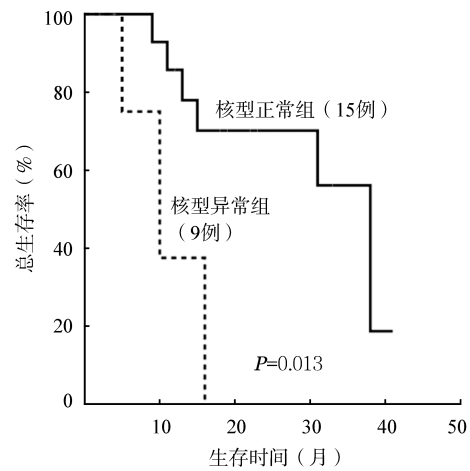


图3 核型异常与核型正常患者的总生存曲线

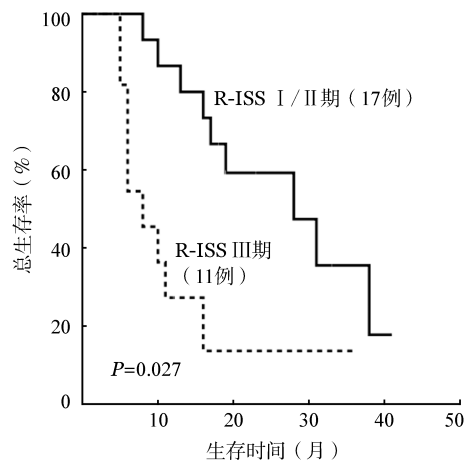


图4 修订的国际分期系统(R-ISS)Ⅲ期与I/Ⅱ期患者的总生存曲线

4. 安全性分析:非血液学不良反应方面,最常见的为感染、乏力和便秘,多数为CTCAE1~2级,最常见的CTCAE 3~4级不良反应为感染,发生率为17.5%(表3)。周围神经炎的发生率为14.0%,均为

CTCAE1~2级。既往有周围神经炎病史患者再次发生或级别加重的比例为18.2%(2/11),与无周围神经炎病史患者相比(13.0%,6/46例),发生率差异无统计学意义($P=0.644$)。治疗过程中,共有3例(5.3%)患者因不良反应停药,1例为3级皮疹,1例为4级血栓事件(心肌梗死),1例为反复发作心悸。发生第二肿瘤2例,1例为乳腺癌,发生于患者诊断MM后2.4年,应用来那度胺11个周期后,AHSCT6个月后,患者目前手术后9个月仍存活。1例为胆管癌,发生于患者诊断MM后1.4年,既往一线治疗应用马法兰11个疗程,进展后应用来那度胺5个周期。患者诊断胆管癌3个月后死亡。

血液学不良反应发生率明显高于非血液学不良反应(表4)。CTCAE 3~4级不良反应中最常见的为中性粒细胞减少,发生率为7.0%。因为有部分患

者用药前已经存在血细胞减少,所以以上血液学不良反应有可能被过高估计。

讨 论

来那度胺作为新一代的口服免疫调节剂,目前在MM的治疗方面有着重要的作用。既往多个基于欧美人群的大宗临床试验显示,Rd/RD方案在复发/难治MM患者中的有效率为60.6%~73.0%,治疗后中位PFS时间为11.3~17.6个月^[8-13]。我国的MM-021研究共入组了199例复发/难治MM患者,结果示Rd治疗的ORR为47.6%,中位PFS时间为8.3个月^[14]。本研究结果显示,实际工作中以来那度胺为基础的方案治疗复发/难治MM患者的ORR为58.9%,中位PFS时间为8个月。这与MM-021的结果相符,但是与前述的欧美研究相比,中位PFS时间略短,考虑主要与本组患者的临床特征有关。本组患者中ISS III期患者的比例为60.4%,具有高危iFISH异常的比例为53.3%,而在Moreau等^[9]的研究中相应的比例仅分别为12%和17%。本组患者中前期对硼替佐米、沙利度胺耐药的比例分别为56.1%和71.9%,而Moreau等^[9]的研究中相应的比例仅分别为2%和23%。此外本组患者中难治患者(原发+继发)占36.8%,这一比例也远高于Moreau等^[9]的研究(11%)。提示我国在临床实际应用来那度胺的患者中,高危、难治比例较高,在这一高危患者群体中,来那度胺可以取得近60%的有效率,进一步说明其疗效值得肯定。

就疗效进行的分析显示,R-ISS分期较晚(III期比I、II期)、前期接受过一线以上治疗及既往对沙利度胺耐药的患者ORR较低。高危iFISH异常患者ORR偏低,但差异无统计学意义,可能与患者例数偏少有关。多因素分析中仅R-ISS分期对ORR的区分具有独立统计学意义。就预后进行的分析显示,仅核型异常、R-ISS III期具有独立预后意义。已知核型异常在MM中因为检出率低、无明确的异常靶点,所以目前对其研究较少。在本组57例患者中,核型异常仍具有明确的预后意义,考虑这与其综合代表了肿瘤负荷较大、增殖活跃、遗传学异常等多种预后不良因素有关。R-ISS是IMWG于2015年修订的新的分期系统,它在ISS基础上,纳入了细胞遗传学异常和乳酸脱氢酶这两个重要的MM预后因素^[15]。R-ISS III期的定义为ISS分期III期,同时伴有iFISH检测高危异常或乳酸脱氢酶升高,初诊患者中这组患者的比例仅约10%,代表了预后极高

表3 患者非血液学不良反应发生情况

非血液学不良反应	例数(%)
皮疹	
CTCAE 1~2级	6(10.5)
CTCAE 3级	1(1.8)
血栓	
CTCAE 1~2级	2(3.5)
CTCAE 4级	1(1.8)
感染	
CTCAE 1~2级	10(17.5)
CTCAE 3~4级	10(17.5)
肌肉痉挛(CTCAE 1~2级)	2(3.5)
水肿(CTCAE 1~2级)	2(3.5)
周围神经炎(CTCAE 1~2级)	8(14.0)
便秘(CTCAE 1~2级)	10(17.5)
腹泻(CTCAE 1~2级)	2(3.5)
乏力(CTCAE 1~2级)	11(19.2)
头晕嗜睡(CTCAE 1~2级)	4(7.0)
心悸(CTCAE 1~2级)	1(1.8)
第二肿瘤	2(3.5)

表4 患者血液学不良反应发生情况

血液学不良反应	例数(%)
中性粒细胞减少	
CTCAE 1~2级	22(38.5)
CTCAE 3~4级	4(7.0)
血小板减少	
CTCAE 1~2级	13(22.8)
CTCAE 3~4级	2(3.5)
贫血	
CTCAE 1~2级	10(17.5)
CTCAE 3~4级	1(1.8)

危的一个群体。本研究结果显示,在应用来那度胺治疗的复发/难治MM患者中,这一分期系统仍具有良好的预后意义。因为患者例数较少,以上结果仍有待大规模及设计更加缜密的临床研究证实。

已知免疫调节剂治疗效应的发挥,存在多种途径,有直接的,也有间接的。而间接效应可能在疾病早期、肿瘤负荷不大、更加依赖微环境、细胞免疫系统尚未受到治疗严重损伤的情况下更易于发挥。MM009和010的研究显示较低 β_2 微球蛋白水平和较低ISS分期的患者经RD方案治疗后获益更加明显,亚组分析显示既往接受一线治疗的患者预后好于接受二线以上治疗的患者^[8,16]。既往在高危冒烟型骨髓瘤患者中进行的研究也显示,应用Rd方案可以使患者生存获益^[17-18]。这些研究,结合我们相关预后因素的分析结果,都支持在疾病肿瘤负荷较小、免疫系统尚未受到较大损害时即应用来那度胺这类免疫调节药物。而对于肿瘤负荷较大、合并存在遗传学异常的患者,可能需要考虑多种不同作用机制的药物联合治疗。

本研究安全性分析显示,血液学不良反应发生率较高,其中最常见的是中性粒细胞减少,但仅7%为CTCAE 3~4级。非血液学不良反应中发生率最高的为感染,总的发生率35.0%,其中17.5%为CTCAE 3~4级。CTCAE 3~4级血栓及周围神经炎发生率均极低。中位随访27个月,共发现第二肿瘤2例(3.5%)。既往部分随机临床研究显示,来那度胺的应用可能会升高第二肿瘤,尤其是血液学恶性肿瘤的发生率。虽然总体发生率不高(3%~8%),但是基于其不良的转归,第二肿瘤始终是患者应用来那度胺的主要顾虑之一,影响了药物的持续应用^[19-21]。2014年,Palumbo等^[22]对2000至2012年的7个临床试验进行了Meta分析,结果显示,在接受来那度胺治疗后患者侵袭性第二肿瘤发生率为3%(105/3 218),与非来那度胺治疗患者相比差异无统计学意义。2016年,Rifkin等^[23]的研究以美国多中心为基础,对实际诊疗患者进行了前瞻性观察。结果显示,患者是否应用来那度胺、干细胞移植后是否应用来那度胺维持、是否应用马法兰、是否近期联合应用来那度胺和马法兰,侵袭性第二肿瘤发生率差异均无统计学意义。因此,目前多数学者认为,绝大多数MM患者最终死因为PD,所以应用来那度胺的获益远远大于可能的第二肿瘤风险。因而不推荐基于此风险对患者进行来那度胺治疗的相关调整。

综上所述,来那度胺治疗复发/难治MM患者具有良好的疗效和安全性,值得在临床上应用。对于肿瘤负荷较大、合并存在遗传学异常的患者,可能需要考虑在来那度胺的基础上联合多种不同作用机制的药物进行治疗。

参考文献

- [1] Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (1):90-100. DOI: 10.1002/ajh.24392.
- [2] Laubach J, Garderet L, Mahindra A, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group [J]. *Leukemia*, 2016, 30 (5):1005-1017. DOI: 10.1038/leu.2015.356.
- [3] Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (10):906-917. DOI: 10.1056/NEJMoa1402551.
- [4] Clark CA, Cornell RF, Scott EC, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma in modern times: Incorporating new agents into decision-making [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (10):1044-1051. DOI: 10.1002/ajh.24478.
- [5] Cruz MP. Lenalidomide (Revlimid): A Thalidomide Analogue in Combination With Dexamethasone For the Treatment of All Patients With Multiple Myeloma [J]. *P T*, 2016, 41(5):308-313.
- [6] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (12):1066-1070. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.12.020.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374 (17):1621-1634. DOI: 10.1056/NEJMoa1516282.
- [10] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(2):142-152. DOI: 10.1056/NEJMoa1411321.
- [11] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (7):621-631. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654.

- [12] Sanchez L, Wang Y, Siegel DS, et al. Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):51. DOI: 10.1186/s13045-016-0283-0.
- [13] Wang Y, Sanchez L, Siegel DS, et al. Elotuzumab for the treatment of multiple myeloma [J]. J Hematol Oncol, 2016, 9(1):55-63. DOI: 10.1186/s13045-016-0284-z.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Avet-Loiseau H, Soulier J, Feraud JP, et al. Impact of high-risk cytogenetics and prior therapy on outcomes in patients with advanced relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide plus dexamethasone [J]. Leukemia, 2010, 24(3):623-628. DOI: 10.1038/leu.2009.273.
- [17] Mateos MV, Hernández MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8):1127-1136. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30124-3.
- [18] Mateos MV. Advances in the management of asymptomatic myeloma [J]. Curr Opin Oncol, 2014, 26(6):670-676. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000121.
- [19] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2012, 366(19):1759-1769. DOI: 10.1056/NEJMoa1112704.
- [20] Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myélome [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(25):2712-2717. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8164.
- [21] Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide [J]. Blood, 2012, 119(12):2764-2767. DOI: 10.1182/blood-2011-08-373514.
- [22] Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a meta-analysis of individual patient data [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(3):333-342. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70609-0.
- [23] Rifkin RM, Abonour R, Shah JJ, et al. Connect MM® - the Multiple Myeloma Disease Registry: incidence of second primary malignancies in patients treated with lenalidomide [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(9):2228-2231. DOI: 10.3109/10428194.2015.1132419.

(收稿日期:2016-12-27)

(本文编辑:王叶青)

第十六届全国红细胞疾病(贫血)学术会议征文通知

由中华医学会血液学分会红细胞疾病学组主办,南通大学附属医院、南通市医学会血液分会、南通市抗癌协会承办的第十六届全国红细胞疾病(贫血)学术会议定于2017年9月22~24日在江苏省南通市举行。

现将会议内容和征文范围通知如下:①全血细胞减少症、造血功能衰竭症的鉴别诊断;②再生障碍性贫血的发病机制及病理生理;③骨髓增生异常综合征的病理本质、诊断及鉴别诊断;④阵发性睡眠性血红蛋白尿症的诊断治疗;⑤自身免疫性溶血性贫血/Evan's综合征、免疫相关性血细胞减少症诊治;⑥难治性血细胞减少症的治疗;⑦遗传性红细胞疾病的诊断与治疗;⑧造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征及地中海贫血等;⑨铁代谢异常与缺铁性贫血的机制及诊断治疗;⑩其他疾病相关的血细胞减少症的诊断与治疗。

本次会议已列入国家级继续医学教育项目,与会代表将获得国家级 I 类学分,欢迎国内血液学和相关学科人员踊跃投稿。征文要求:未公开发表的资料,500~1000字结构性摘要(包括目的、方法、结果、结论)。格式要求:文题、作者、工作单位、通讯地址、邮政编码和Email地址。来稿请通过Email发送,投稿邮箱:王化泉,Email: floing@126.com。截稿日期:2017年7月30日。在论文审定后,于2017年8月发出第二轮通知。

中华医学会血液学分会红细胞疾病学组