

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》 初始治疗部分的解读

傅琤琤 金松 吴德沛

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》^[1]对于无症状骨髓瘤和孤立性浆细胞瘤的治疗推荐对 2015 年修订版未做更改。而对于有症状骨髓瘤的初始治疗部分,与前版相比基本保持稳定,部分内容稍有更新。从策略而言,仍保持诱导治疗、大剂量化疗联合自体造血干细胞移植或常规化疗巩固治疗及维持治疗的整体结构。对诱导治疗及维持治疗的推荐方案有所更新。

一、诱导治疗

仍强调根据患者年龄、体能及伴随疾病状态决定自体造血干细胞移植的适合性,并据此启动相应的诱导化疗方案。对于适合移植的患者,建议诱导化疗疗程不超过 4~6 个,以免因造血干细胞受损影响动员采集。本版指南所推荐的适合移植患者的初始诱导方案兼顾考虑了国内外研究进展、药物在国内的可获得性以及部分地区和人群的经济条件限制:(1)鉴于新药在骨髓瘤治疗中的明确地位,除长春新碱/阿霉素/地塞米松(VAD)方案外,其余推荐均为含有新药的联合方案;(2)本版指南所推荐方案中的蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等新药均为国内可获得的品种,如硼替佐米、来那度胺和国内广泛使用的沙利度胺;(3)随着三药联合方案较两药联合方案的优势被多个临床试验证实,本版指南的推荐方案中除硼替佐米/地塞米松(VD)、来那度胺/地塞米松(Rd)、沙利度胺/地塞米松(TD)等基础的两药联合方案外,更多推荐了以上述方案为基础的三药联合方案,特别是新加入了来那度胺/硼替佐米/地塞米松(RVd)方案;(4)四药联合方案较三药联合方案缺乏使患者获益的循证医学证据而未被本版指南所推荐。对于不适合移植的患者,初始诱导方案则在上述方案基础上增加若干含有马法兰的三药联合方案,与美国国家综合癌症网络(NCCN)指南相比保留了马法兰的地位。近期来自 GIMEMA-MM0305 和 EMN-01 研究的数据分析也显示,马法兰/泼尼松/硼替佐米(VMP)方案和不含马法兰的 Rd 方案在不适合移植患者的总体生存(OS)和无进展生存(PFS)上各有优势。同时,本版指南删除了 2015 年版指南中推荐的长春新碱/卡莫司汀/马法兰/环磷酰胺/泼尼松(M2)方案,这个含多个细胞毒药物的方案已逐

渐废用。一些国际临床试验数据显示本版指南推荐的诱导方案间存在差异,如 FIRST 研究提示,Rd 方案持续治疗可使不适合移植患者在 PFS 及 OS 上较马法兰/泼尼松/沙利度胺(MPT)方案获益更多,SWOG S0777 研究也显示在该类患者中 RVd 方案较 Rd 方案有类似优势;而在移植患者中,多个研究显示硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD)方案较硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松(VCD)方案使患者在缓解深度方面获益而骨髓毒性较小,同时 VCD 方案在缓解深度方面与硼替佐米/阿霉素/地塞米松(PAD)方案类似,但血栓事件、周围神经病发生率低于后者。考虑到上述研究中我国病例数甚少甚至缺如,不一定能够代表在中国人群中的真实情况,故而本版指南并未在不同联合用药方案间进行推荐级别的区分。为减少周围神经病发生率,本版指南建议硼替佐米可以改变用药方式,采用皮下注射应用。

二、自体造血干细胞移植

在新药时代自体造血干细胞移植的地位一度被较多讨论,但相关的数个临床试验仍支持自体造血干细胞移植在多发骨髓瘤患者治疗中的重要地位。近期 IFM2009 研究的数据显示,即使以 RVd 方案诱导化疗后再以 RVd 方案巩固治疗,在 PFS 获益方面仍明显劣于 RVd 诱导化疗序贯自体造血干细胞移植的患者,因而本版指南继续强调了自体造血干细胞移植的重要地位。建议对于肾功能不全、老年患者需综合评估后再明确是否为移植禁忌证,继续建议双份造血干细胞采集为可能的序贯移植做准备,较前一版指南尤其强调了高危患者[如合并 del(17p)]的二次移植获益可能。

三、维持治疗

过去数年中,多个临床试验证实对于适合移植的患者和不适合移植的患者,维持治疗均使患者获益,本版指南推荐上述患者均接受维持治疗,以期改善患者的 PFS 及 OS。所推荐使用的药物均为国内可获得的新药,如硼替佐米、来那度胺及沙利度胺,同时可联合糖皮质激素。MYELOMA XI 研究显示,所有年龄的适合移植和不适合移植患者的 PFS 均可从来那度胺单药维持治疗中获益。而 Meta 分析也显示,相比于未进行维持治疗患者,来那度胺的维持治疗使移植患者的 OS 显著获益。移植后硼替佐米的维持治疗有可能克服高危细胞遗传学因素对预后的影响。虽然 HOVON-65/GMMGHD4 研究显示,硼替佐米/阿霉素/地塞米松诱导后硼替佐米维持(PAD-P)治疗,较长春新碱/阿霉素/地塞米松诱导后沙利度胺维持(VAD-T)治疗能给适合移植患者带来明

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2017.11.003

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院血液科 江苏省血液研究所 苏州大学造血干细胞移植研究所 卫生部血栓与止血重点实验室 血液学协同创新中心

通信作者:吴德沛,Email:wudepei@suda.edu.cn

确的 PFS 上的获益,且未随着随访时间延长而消失。但 HOVON87/ NMSG18 研究显示,马法兰/泼尼松/来那度胺诱导后来那度胺维持(MPR-R)治疗相比马法兰/泼尼松/沙利度胺诱导后沙利度胺维持(MPT-T)治疗,并未给非移植的患者带来缓解率、PFS 或 OS 的获益,而在骨髓毒性和周围神经炎发生率上各有劣势。因此,本版指南并未对维持治疗的方案做推荐级别的区分,尤其保留了沙利度胺。在维持治疗过程中注意骨髓、神经毒性和其他副作用的密切监测。

参 考 文 献

- [1] 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(2017 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2017,56(11): 866-870.

(收稿日期:2017-09-08)

(本文编辑:沈志伟)

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》 复发/难治骨髓瘤治疗部分的解读

陈文明

随着蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂在新诊断多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的广泛应用,MM 患者的缓解时间以及生存期逐渐延长,然而 MM 患者最终都会复发。且由于蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂在一线已得到普遍使用,使得复发/难治 MM 的治疗选择越来越困难。在国内新药数量有限,复发患者治疗前进行疾病评估至关重要,选择合适的治疗方案可以进一步提高复发/难治 MM 的疗效,并使患者生存获益。现就 2017 年版 MM 指南中本部分内容做一解读。

一、复发/难治 MM 的治疗前评估

充分的疾病评估对复发/难治 MM 患者的治疗尤其重要,需要对复发/难治 MM 患者进行完善的病史询问、体格检查以及骨髓瘤相关器官功能损伤表现(SLiM-CRAB)的检查。如果新诊断时是细胞遗传学标危的患者,复发时应该再次做细胞遗传学检查,看是否有克隆演化;如果新诊断时为细胞遗传学高危的患者,则不需要再次复查。对于复发/难治 MM 患者,需要明确是生化复发还是“临床或者活动性复发”^[1]。除此之外,还需评估可能影响治疗策略的因素,包括疾病本身状态、前序治疗后缓解程度和缓解持续时间、治疗产生的相关毒副作用、干细胞移植的适合性以及患者疾病特征。

相关检查包括:血常规、血免疫固定电泳、血免疫球蛋白定量、肝肾功能、钙浓度和血乳酸脱氢酶等;尿常规、24 h 尿总蛋白定量、24 h 尿轻链定量,如果有条件可以加做尿免疫固定电泳、血清游离轻链;骨髓穿刺细胞形态学分析,有条件者根据需要决定是否加做细胞遗传学检查(G 带染色、荧光原位杂交)等。针对骨骼的相关检测,可根据患者情况选择

X 线片(四肢病变)、CT(肋骨病变)、MRI(脊柱病变)或 PET-CT 成像(髓外浆细胞瘤)等检查,不建议使用 ECT。

MM 疾病进展定义为:血清 M 蛋白水平的绝对值升高 ≥ 5 g/L,尿轻链增加、绝对值 ≥ 200 mg/24 h;骨髓浆细胞比例升高 $\geq 25\%$ (绝对值增加 $\geq 10\%$);出现新的浆细胞瘤或原有的短径 ≥ 1 cm 的病变其长轴增加 $\geq 50\%$ 。

二、复发/难治 MM 治疗的决定因素

基于 M 蛋白增长的程度,复发 MM 可能表现为生化复发(无临床症状或 MM 相关的器官功能障碍)。疾病进展会表现出特征性症状和/或重要的器官功能损伤,如贫血、骨或软组织浆细胞瘤、高钙血症或肾不全。对于无症状的生化复发患者,M 蛋白上升速度缓慢,仅需观察,建议 3 个月随访 1 次;但若患者出现单克隆蛋白增速加快(如 3 个月或更短时间 M 蛋白增加 1 倍)时,应进行治疗。对于伴有“SLiM-CRAB”的“临床复发或活动性复发”患者,需要启动治疗^[2]。

所有患者在复发时均应进行 MM 相关检查以明确是侵袭性还是惰性复发。如果发生轻链逃逸(常见于 IgA 型)、出现新的细胞遗传学异常、免疫球蛋白类型转化(需排除克隆重建)、骨外软组织浆细胞瘤等情况,可能不伴有“SLiM-CRAB”,应该是侵袭性复发,也应该进行化疗。而其他患者为惰性复发,此类患者不需要治疗,可以继续随访观察,每 3 个月复查 MM 相关指标 1 次^[3]。如果患者强烈要求治疗,可以先增加维持治疗药物的剂量,比如硼替佐米由每周 1 次调整为每周 2 次;来那度胺由 10 mg 调整为 25 mg;沙利度胺由 100 mg 调整为 150 mg。如果仍不能得到有效控制,可以在此基础上加用地塞米松。若仍不能得到控制,可以在此基础上加用细胞毒药物联合化疗。

三、复发/难治 MM 的治疗选择

目前国内外用于治疗复发/难治 MM 的药物有 6 种:(1)免疫调节剂;(2)蛋白酶体抑制剂;(3)组蛋白脱乙酰酶抑制剂;(4)糖皮质激素;(5)细胞毒药物;(6)单克隆抗体。

对于复发患者,如果有符合入组条件的临床试验,首先

DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-4426.2017.11.004

基金项目:北京市医管局扬帆计划重点医学专业(ZYKX201606)

作者单位:100020 首都医科大学附属北京朝阳医院 北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心

Email:xybxx@ccmu.edu.cn