

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

万方数据
Email:xybxx@ccmu.edu.cn

推荐加入临床试验^[1]。硼替佐米、来那度胺、沙利度胺目前仍是复发/难治 MM 治疗的关键药物,常与蒽环类、烷化剂、糖皮质激素联合使用。对于复发的 MM 患者,再诱导的疗程数至少为 6 个,即使是患者在 1~2 个疗程就获得较深程度的缓解。对于复发的患者,应该以含新药的 3 药联合化疗为主,2 药联合方案的疗效不如 3 药联合的方案。4 药联合方案副反应相对较大,复发患者的耐受性差,一般用于年轻伴有高危细胞遗传学异常的患者,或者是多药耐药的患者。

不宜过度强调所谓的早期复发或晚期复发,它只是考虑药物选择的因素之一。对于复发的患者,需考虑患者的耐受性、既往药物的疗效(缓解的深度及持续时间)、患者的器官功能(心脏、肺、肾功能等)、血细胞(白细胞、血小板)数量等多种因素,决定药物的选择及剂量与强度。一般建议在疾病复发后选用新组合的化疗方案。如患者从未使用过某种(或某一类)新型作用机制的药物,可以考虑使用包含这种药物(或这类药物之一)的方案^[3]。近几年上市了针对 MM 的多种新药,在复发和难治 MM 中获得了较好的疗效。其中,新一代口服蛋白酶体抑制剂伊沙佐米在中国已经完成 III 期临床研究(TOURMALINE-MM1-CCS),与对照组[来那度胺/地塞米松(Rd 方案)]相比,其 OS 显著改善(25.8 比 15.8 个月, $P=0.001$),患者的耐受性好^[4]。该药近期将在我国获批上市。

自体造血干细胞移植或异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT)是治疗复发/难治 MM 的重要手段。一般建议对复发的患者再次诱导缓解后行自体造血干细胞移植或 Allo-HSCT。微移植也是复发/难治 MM 的选择之一。随着对移

植物抗宿主病预防和治疗的进步,降低了移植相关死亡率,Allo-HSCT 特别是非清髓 Allo-HSCT 在细胞遗传学高危的复发/难治 MM 患者中有较大的治疗价值^[2]。

近几年治疗 MM 的新药不断出现,特别卡菲佐米、MLN9708、CD38 抗体获准用于 MM 的治疗,这些药物目前在国内正在进行临床试验,不久将相继上市,为复发/难治 MM 患者提供更多的选择。

参 考 文 献

- [1] Dingli D, Ailawadhi S, Bergsagel PL, et al. Therapy for relapsed multiple myeloma: guidelines from the Mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy [J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92 (4):578-598. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.003.
- [2] 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.0578-4426.2015.12.020.
- [3] 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.
- [4] Hou J, Jin J, Xu Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China continuation study [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 137. DOI: 10.1186/s13045-017-0501-4.

(收稿日期:2017-09-09)

(本文编辑:沈志伟)

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》 疗效标准部分的解读

刘俊茹 李娟

在过去的十几年中,随着新药的应用,尤其在联合自体造血干细胞移植、移植后巩固治疗以及长期维持治疗后,多发性骨髓瘤(MM)患者的缓解率和缓解深度得到很大的改善。超过 50% 的患者可以达到完全缓解(CR)^[1]。但令人不尽满意的是,尽管达到这样深层次的缓解,大部分患者终将复发^[2],因此 CR 不能理想地反映深层次的缓解,需要新的疗效标准来定义比 CR 更深层次的疗效。最近的研究集中在应用流式细胞仪和基因测序的方法检测骨髓内的微小残留病(MRD),反映细胞侵袭性及增殖活性的影像学技术也被用于检测残留病灶。多项研究证实 MRD 能更敏感、更

深层次反映疾病的缓解深度,且与疾病的预后密切相关^[3]。国际骨髓瘤工作组(IMWG)把这些新的检测方法结合起来,定义了新的疗效标准,目的是在不同的临床试验中根据统一的疗效标准进行评判。

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017 年修订)》的疗效标准主要参考 IMWG 2016 年制定的疗效标准^[4-6],分为传统意义的 IMWG 疗效标准和 IMWG MRD 疗效标准。前者包括严格意义的完全缓解(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)。后者包括持续 MRD 阴性、流式 MRD 阴性、测序 MRD 阴性和原有影像学阳性的 MRD 阴性。

一、传统意义的疗效标准

传统意义的疗效标准判定基于 MM 患者在初诊时具有可测量病变,满足下列 3 项中至少 1 项者被认为具有可测量