

多发性骨髓瘤治疗药物的研究进展

刘娜, 赵午莉, 刘秀均

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性肿瘤^[1], 典型临床表现为“CRAB”症状——血钙增高 (calcium elevation)、肾功能损害 (renal insufficiency)、贫血 (anemia)、骨病 (bone disease) 以及继发淀粉样变性等。

M 蛋白是由浆细胞或 B 淋巴细胞大量增殖而产生的一种异常的免疫球蛋白, 常见于多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症和恶性淋巴瘤患者的血液或尿液中。依照 M 蛋白类型可将 MM 分为 IgG 型、IgA 型、IgD 型、IgM 型、IgE 型、轻链型、双克隆型以及不分型。

MM 最初可表现为血清 M 蛋白水平低于 3 g/dl, 骨髓浆细胞低于 10%, 没有终末器官损伤的迹象。而症状性 MM 的特征是血液或尿液中 M 蛋白水平升高, 骨髓中浆细胞水平升高, 以及终末器官损伤^[2]。

MM 的发病率较高, 占有恶性肿瘤的 1% ~ 2%^[3], 成为仅次于淋巴瘤的第二大血液系统恶性肿瘤。对有症状的多发性骨髓瘤多采用系统治疗, 包括诱导、巩固治疗 (含干细胞移植) 及维持治疗。

随着医疗水平的提高和新型治疗药物的出现, 多发性骨髓瘤患者的生活质量得到显著改善, 患者的中位生存率显著提高, 从 3~4 年提高到 7~8 年^[4], 尽管近年来在治疗方面取得了较大进展, 但是 MM 目前仍然是一种无法治愈的难治性疾病, 预后较差且复发率高。因此, 进一步明确 MM 的发病机制, 寻找新的治疗方法、克服耐药性的新药以及新的药物组合来提高患者生存率、改善预后显得尤为重要。

1 新型蛋白酶体抑制剂

临床前研究表明, 蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitors, PIs) 可引起恶性浆细胞内蛋白质的积累, 导致未折叠蛋白应激反应的激活和 NF- κ B 活性的降低, 两者均诱导细胞凋亡^[5]。

当前有 3 种 PIs 被批准用于治疗多发性骨髓瘤患者: 硼替佐米、卡非佐米和伊沙佐米。自第一代蛋白酶体抑制剂硼替佐米被引入以来, 已有两种新型抑制剂进入复发难治性多发性骨髓瘤 (relapse and/or refractory multiple myeloma, RRMM) 患者的临床治疗, 即卡非佐米 (2012 年首次被批准) 和伊沙佐米 (2015 年首次被批准)。卡非佐米是一种四肽环氧酮, 选择性靶向和不可逆地抑制蛋白酶体。与硼替佐米相比, 卡非佐米对蛋白酶体 $\beta 5$ 亚基选择性更高, 对非蛋白酶体蛋白酶的靶向活性更低^[6], 在复发/难治性多发性骨髓瘤中疗效显著, 毒副作用低。

将地塞米松分别与卡非佐米、硼替佐米联合治疗: 卡非佐米组的无进展生存期相较于硼替佐米组显著增加 (中位数 9.4 个月 vs 18.7 个月^[7]; 卡非佐米组还显现出显著且有临床意义的总生存期改善, 延长了 7.6 个月^[8]。另一项 II 期研究报道, 卡非佐米、来那度胺联合地塞米松治疗新诊断多发性骨髓瘤 (newly diagnosed multiple myeloma, NDMM) 总有效率高达 98%, 非常好的部分缓解率为 81%^[9]。

伊沙佐米是第一个也是唯一一个经批准的口服生物可利用 PIs^[10], 比硼替佐米具有更短的 20S 蛋白酶体解离半衰期^[11]。临床前研究显示, 伊沙佐米表现出比硼替佐米更有利的药代动力学、药效学和抗肿瘤活性^[12]。一项临床 I/II 期试验, 评估了伊沙佐米单药及其联合用药治疗 NDMM 的安全性和有效性^[13]。在 65 名入选患者中, 53 名患者接受了 4 mg 的伊沙佐米 (第 1、8 和 15 天)、25 mg 的来那度胺 (第 1~21 天) 和 40 mg 的地塞米松 (第 1、8、15 和 22 天), 共 12 个周期 (各 28 天) 的治疗。65 名患者中, 23 例患者停止干细胞移植诱导, 其余 42 例患者总有效率为 80%, 其中 63% 的患者具有非常好的部分缓解, 32% 的患者完全反应。在 56 个月的中位随访时间中, 中位无进展生存期为 35.4 个月。25 例患者接受了伊沙佐米维持治疗, 8 例患者获得更好的疗效, 76% 的患者表现出非常好的部分缓解, 中位无进展生存期为 37.2 个月。在 42 例未进行自体干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, ASCT) 的患者中, 19 例 (45%) 患者报告了任何类型的治疗紧急周围神经病变 (peripheral neuropathy, PN)。大多数 PN 事件是低级别的, 17 名患者报告 1 级或 2 级; 只有 2 名患者报告 3 级 PN。每周注射一次 IRd (伊沙佐米 + 来那度胺 + 地塞米松) 或者维持伊沙佐米, 具有高活性和可接受的毒性, 能够长期服用, 没有累积毒性的证据。

2 新型免疫调节剂

免疫调节剂 (immunomodulatory drugs, IMiDs) 能够直接或间接引起骨髓瘤细胞死亡, 通过改变骨髓微环境间接影响骨髓瘤细胞。它们可以干扰黏附分子、破骨细胞、血管生

基金项目: 国家重点研发计划 (2016YFA02201504); “重大新药创制”国家科技重大专项 (2018ZX09711001-009-003)

作者单位: 100050 北京, 中国医学科学院北京协和医学院医药生物技术研究所肿瘤室

通信作者: 赵午莉, Email: zwl21146@hotmail.com; 刘秀均, Email: liuxiujun2000@163.com

成、下调转录因子 PU.1 和 T-bet 调节细胞的表达,抑制外周血单个核细胞产生 TNF- α 、IL-1、IL-6 和 IL-12。IL-6 和 TNF- α 均能刺激骨髓瘤细胞的生长,抑制这些细胞因子可降低骨髓瘤细胞的生长和存活。此外,它们都具有通过抑制 VEGF 进而抗血管生成的特性。IMiDs 还通过刺激 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞以及 IL-2 和干扰素 γ 的产生对免疫系统产生影响。近年来研究发现,免疫调节剂抗骨髓瘤活性的直接作用靶点是羟脑苷脂。羟脑苷脂是一种具有离子蛋白酶活性的大脑相关蛋白,在蛋白修饰、能量代谢等方面具有重要生物学意义^[14]。

1999 年,沙利度胺成为 FDA 批准的第一种用于治疗 MM 的新药^[15],它能抑制肿瘤坏死因子的产生、骨髓瘤细胞增殖及抗血管生成,但其引起的神经系统并发症包括镇静和周围神经病变严重影响了它的治疗效果。新型免疫调节化合物是沙利度胺的结构和功能类似物,旨在改善免疫调节和抗癌特性及耐受性。第二代亚胺类药物来那度胺与沙利度胺相比,具有更高的效价和更低的毒性^[16]。其主要作用机制是增强机体免疫细胞活性,上调相关抗肿瘤细胞因子合成水平,抑杀肿瘤细胞。来那度胺对血液系统具有一定的毒性:中性粒细胞减少(25%~40%)、贫血(9%~26%)和血小板减少(11%~15%)。既往接受过沙利度胺治疗的 MM 患者,总体有效率为 46%~57%,而来那度胺是 48%~61%^[17]。在欧盟和美国,来那度胺单药治疗是指对新诊断的多发性骨髓瘤患者进行 ASCT 后的维持治疗。随机对照试验表明,新诊断的多发性骨髓瘤患者在 ASCT 后给予来那度胺维持治疗,直到疾病进展,与安慰剂相比显著延长无进展生存期^[18]。

泊马度胺是第三代新型免疫调节剂,其结构类似于沙利度胺和来那度胺,具有可直接抗骨髓瘤、基质支持抑制和免疫调节的作用。2013 年 FDA 和 2015 年 PMDA 批准该药物用于先前至少已经接受过两种治疗药物,包括来那度胺和硼替佐米,对治疗没有应答和在最后一次治疗后 60 天内发生进展的(复发和难治性)患者^[19]。泊马度胺在沙利度胺和来那度胺耐药患者中可能更有效,对来那度胺和硼替佐米均不敏感的患者,分别给予 2 mg 和 4 mg 泊马度胺和小剂量地塞米松联合治疗。在 2 mg 组和 4 mg 组中,总有效率分别为 49% 和 43%。治疗 6 个月时,总生存率分别为 78% 和 67%^[20]。另一个 II 期试验中,尽管先前使用过来那度胺,但多发性骨髓瘤患者联合使用泊马度胺和低剂量地塞米松的总有效率仍能达到 47%^[21]。常见的副作用包括中性粒细胞减少和感染。48%~62% 的患者出现 3/4 级中性粒细胞减少^[22]。21 天内约 19% 的患者发生感染,27% 的患者在服用泊马度胺 28 天时发生感染。其他副作用包括疲劳、腹泻、便秘、皮疹和肌肉痉挛。

3 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)是一类通过去除乙酰基来调节目标蛋白活性的酶。HDAC 活

性失调是包括多发性骨髓瘤在内的恶性肿瘤的一个表观遗传学特征,导致异常的基因表达和细胞信号传导,从而促进细胞周期进展、细胞生长和存活,并抵抗凋亡^[24-25]。组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitors, HDACi)可引起 MM 细胞表观遗传修饰和侵袭途径的抑制,导致 MM 细胞死亡^[26]。

帕比司他是一种口服的非选择性组蛋白去乙酰化酶抑制剂,通过调节基因表达和抑制蛋白质代谢途径激发抗肿瘤活性^[27]。它被批准与硼替佐米和地塞米松联合使用,用于治疗复发或难治性 MM 患者,这些患者须是先前接受了包括硼替佐米和免疫调节药物在内的至少 2 个治疗方案。一项 III 期临床试验比较了帕比司他或安慰剂与硼替佐米和地塞米松的联合应用,结果显示帕比司他组的中位无进展生存期(11.99 个月 vs. 8.08 个月);完全或接近完全缓解率显著升高(27.6% vs. 15.7%)。常见的 3/4 级不良反应包括血小板减少、淋巴细胞减少、腹泻、乏力、疲劳和周围神经病变^[27]。

伏立诺他可诱导 MM 细胞凋亡,引起 p21 和 p53 蛋白水平升高, Rb 去磷酸化,增加 MM 细胞对其他药物的敏感性,并抑制 MM 细胞与骨髓基质细胞结合所触发的 IL-6 的分泌,提示伏立诺他可以克服细胞黏附介导的耐药性^[28]。此外,研究发现,伏立诺他能够抑制蛋白酶体的活性,增强 MM 细胞对硼替佐米的敏感性^[29]。

Dimopoulos 等^[30]进行了一项 II 期临床试验,旨在评估对于硼替佐米难治性 RRMM 患者接受伏立诺他(400 mg/d, 第 1~14 天)联合 BTZ(1.3 mg/m² IV, 第 1、4、8 和 11 天)的疗效和耐受性。共有 143 名患者参加了试验,并进行为期 21 天的治疗。对于进展性疾病或无反应的患者,可在每次给药的当天和次日添加 20 mg 的地塞米松。总有效率为 11.3%,中位反应持续时间为 211 天。中位总生存期为 11.2 个月,2 年总生存率为 32%。常报告的不良事件(>50%)为血小板减少、恶心、腹泻、贫血。

4 单克隆抗体

抗肿瘤特异性细胞抗原单克隆抗体是近 20 年来 B 细胞淋巴瘤的一种治疗方法。2015 年,两种新的单克隆抗体疗法被批准用于 RRMM——达雷木单抗和埃罗妥珠单抗。这两种抗体都有在 MM 细胞上高表达的靶点,但非靶点表达有限,可以通过抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用、补体依赖性细胞毒作用和抗体依赖性吞噬作用,以及通过直接阻断信号转导途径杀死靶细胞。此外,它们的免疫调节能够作用于骨髓微环境,恢复免疫效应细胞的关键功能^[31]。

达雷木单抗是一种单克隆 IgG1- κ 型抗体,与骨髓瘤细胞表面的跨膜蛋白 CD38 结合,抑制骨髓瘤细胞生长,作用机制与细胞黏附和酶活性相关^[32]。给予先前接受过 4 种药物治疗的 MM 患者达雷木单抗,显示出强效的单药活性,在 16 mg/kg 剂量组中,总有效率为 36%。此外,65% 的患者获得了反应,并维持了 12 个月以上。随机将曾

接受过一种或多种治疗方案的 569 例 MM 患者分组, 分别给予来那度胺 + 地塞米松 (对照组) 和接受来那度胺 + 地塞米松 + 达雷木单抗 (达雷木单抗组)。中位随访时间 13.5 个月, 169 例出现疾病进展或死亡 (达雷木单抗组 286 例中有 53 例, 占比 18.5%; 对照组 283 例中有 116 例, 占比 41%)。达雷木单抗组与对照组 12 个月的无进展生存期为 83.2% vs. 60.1%。达雷木单抗组总反应率 92.9%, 完全缓解率 43.1%, 显著优于对照组的 76.4%、19.2%。治疗期间 3~4 级的最常见的不良反应是中性粒细胞减少症^[34]。

埃罗妥珠单抗是第一个针对靶向信号淋巴细胞激活因子家族成员 7 的单克隆抗体, 能与 CD138⁺ 骨髓瘤细胞、自然杀伤细胞 (NK)、NK 样 T 细胞和 CD8⁺ T 细胞特异性结合。埃罗妥珠单抗主要通过诱导剂量依赖性 NK 细胞介导的 ADCC 发挥抗肿瘤活性^[35]。在小鼠异种移植模型中, 埃罗妥珠单抗主要通过 NK 效应细胞介导的毒性表现出体内疗效。此外, 它还抑制骨髓瘤细胞与骨髓基质细胞的黏附, 从而阻止其增殖和存活^[36]。

在 I 期剂量递增试验中, 35 例复发或难治性骨髓瘤患者 (既往治疗 ≥ 2 例, 中位数 4.5) 接受了每两周一次, 每次 0.5 ~ 20 mg/kg 剂量的埃罗妥珠单抗治疗^[37]。常见的不良反应包括: 寒战、发烧和潮红, 严重程度一般为轻至中度 (1 级或 2 级)。在修订方案之前, 25 名接受治疗的患者中有 13 名出现输液相关反应。另又进行了两项第 1 阶段的研究, 以评价埃罗妥珠单抗与其他抗骨髓瘤药物联合应用的疗效^[38-39]。在第一项研究中, 复发和难治性多发性骨髓瘤患者 (既往治疗 ≥ 1 例, 中位 3 例, 经来那度胺预处理) 接受埃罗妥珠单抗、来那度胺和地塞米松治疗。总有效率为 82%, 至少 29% 的患者表现出非常好的部分缓解。第 2 项研究, 埃罗妥珠单抗联合硼替佐米治疗复发和难治性多发性骨髓瘤 (接受过 1~3 个既往治疗方案, 硼替佐米预处理)。总有效率为 48%, 中位进展时间为 9.46 个月。

一项 III 期试验, 646 例复发或难治性多发性骨髓瘤患者 (1~3 个既往治疗方案) 接受了来那度胺+地塞米松联合使用或不使用埃罗妥珠单抗^[40]。埃罗妥珠单抗组的总有效率高于对照组 (79% vs. 66%)。中位随访时间为 24.5 个月, 与对照组相比, 埃罗妥珠单抗组无进展生存期更长 (19.4 个月 vs. 14.9 个月)。埃罗妥珠单抗组和对照组的感染率分别为 81% 和 74%。埃罗妥珠单抗组最常见的 3 级或 4 级不良反应为淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、疲劳。

5 免疫治疗

近年来, 肿瘤免疫疗法显示出对包括 MM 在内的各种恶性肿瘤的巨大潜力。人类免疫系统具有多样性和特异性, 依赖于多种效应机制, 如 Fas 配体、补体系统、穿孔素、颗粒酶和干扰素 γ ^[41]。然而, 骨髓瘤通过释放免疫物质——免疫抑制分子和免疫抑制性细胞因子来抑制机体免疫反应, 进而造成肿瘤逃逸^[42]。癌症免疫治疗的目标是激活、恢复

和增强肿瘤部位的细胞毒性效应细胞, 以有效地杀死肿瘤, 所有这些都依赖于识别和杀死肿瘤细胞的毒性细胞的安全诱导^[43]。

5.1 细胞免疫疗法

CAR-T 是利用慢病毒或逆转录病毒载体介导的转染技术, 从自体 T 细胞中制备表达 CAR 的细胞^[44], 能够识别肿瘤细胞上表达的特定抗原, 然后杀死肿瘤细胞^[45-46]。CAR 由 3 个结构域组成: 与跨膜结构域相连的单链可变片段 (scFv)、共刺激结构域和 T 细胞激活结构域^[47]。CAR-T 治疗的理想靶抗原在肿瘤细胞上高表达, 而在正常组织中不表达。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞是迄今为止最成功、研究最广泛的^[48]。CD19 是一种表达于前体和成熟 B 细胞的表面蛋白, 是急性 B 细胞淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤等疾病的靶点。克隆血浆细胞表面通常不表达 CD19。因为 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) 在克隆血浆细胞表面高度表达, 所以是 MM 中 CAR-T 细胞的理想靶点。

一项 I 期临床试验 (NCT 02215967) 评估了在 RRMM 患者中使用 CAR-BCMA 的治疗效果。参与者中的晚期 MM 患者流式细胞术或免疫组化显示 BCMA 表达 $> 50\%$ 。12 名患者在使用 300 mg/m² 环磷酰胺和 30 mg/m² 氟达拉滨治疗 3 天后, 使用 0.3×10^6 、 1×10^6 、 3×10^6 和 9×10^6 个/kg 的 CAR-T 细胞进行剂量递增试验。在接受两种最低剂量 CAR-T 细胞治疗的 6 例患者中, 1 例达到部分缓解 (反应持续时间: 2 周), 其余疾病稳定。在第 3 个剂量水平上, 一名患者通过正电子发射断层扫描 (PET) 获得部分反应良好。3 名患者接受了最高剂量的治疗: 1 名患者骨髓浆细胞增多 90%, 在复发前达到持续 17 周的严格意义的完全缓解, 第 2 名患者治疗 4 周后在骨髓活检中未检测到浆细胞。输注 28 周后, 流式细胞仪检测不到患者骨髓浆细胞。抗骨髓瘤反应最显著的患者在治疗后的 IL-6 水平也最高。输注最高剂量的应答患者出现 3~4 级细胞因子释放综合征 (发热、心动过速、呼吸困难、急性肾损伤、低血压和肌肉损伤)。

在 MM 患者的 CAR-T 细胞治疗中, 靶抗原的选择、细胞因子释放综合征等不良反应的控制、巨大成本的降低等诸多问题亟待解决, 因此, 新型的 CAR-T 细胞治疗方法仍在开发中。

5.2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点是一系列抑制或刺激途径, 编码在免疫系统中, 是自我耐受和调节生理免疫反应所必需的。刺激性检查点及其配体支持 T 淋巴细胞的活化、成熟、扩增和抑制其凋亡的过程, 而抑制性检查点及其配体则相反。在正常情况下, 当免疫系统被激活以抵抗感染时, 它们对于自身免疫的激活和防止组织损伤至关重要^[49]。然而, 当肿瘤细胞开始在其表面表达检查点受体的配体时, 就可能引起它的免疫逃逸, 逃脱免疫系统的监视, 因此, 免疫检查点的阻断已成为肿瘤治疗的新选择。

程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed death-1, PD-1) 在 T 细胞上表达, 通过与组织细胞上的配体程序性死亡配体 1 (programmed death ligand -1, PD-L1) 相互作用发挥其活化和增殖的抑制作用。PD-L1 在 MM 细胞上高表达, 而 PD-1 在 NK 细胞和 T 细胞上高表达。这样, 检查点系统就成为 MM 逃避免疫应答的一种手段。PD-1/PD-L1 靶向单克隆抗体在临床前环境中显示出抗肿瘤活性^[50-51]。

帕博利珠单抗是一种 PD-1 单抗, 在 RRMM 的 I 期临床试验中将其与来那度胺和地塞米松联合应用, 其总有效率为 50%, 这其中包括 1 例严格意义的完全缓解、5 例部分反应良好和 14 例部分缓解。38% 的患者早期对来那度胺不敏感, 使用后又有效。

6 造血干细胞移植

造血干细胞移植 (HSCT) 是指应用健康的造血干细胞, 重建患者血液及免疫系统的治疗方法, 被广泛用于治疗血液病、实体瘤和免疫系统疾病。多发性骨髓瘤的初始治疗分为适合造血干细胞移植和不适合移植两大方向, 其造血干细胞移植方式包括自体造血干细胞移植 (auto-ASCT)、异基因造血干细胞移植 (allo-SCT) 和非清髓性造血干细胞移植 (NASCT)。自体 and 异基因造血干细胞移植的区别就在于供体和受体是否为同一人。

自体造血干细胞移植可在恶性肿瘤侵犯骨髓时, 分离出造血干细胞, 经过放化疗预处理清除病灶细胞, 最后将造血干细胞输入患者体内, 移植成功后干细胞在体内增殖、分化, 并提高患者的造血功能和免疫力^[52]。

异基因造血干细胞移植虽有治愈 MM 的可能性, 但是往往会对患者造成较大痛苦, 且移植抗宿主反应及移植相关死亡率都较高。自体造血干细胞移植与异基因干细胞移植相比, 优势明显: 无需供者、造血干细胞易采集、移植后较快恢复造血、移植相关死亡率低且疗效显著^[53]。

即便是在新药时代, 自体造血干细胞移植仍然可以提高移植后反应率, 增加微小残留病变阴性率, 延长无进展生存期, 对于适合移植患者来说, 自体造血干细胞移植依旧是诱导治疗后的一线巩固方案, 具有不可替代的地位^[54]。

与传统化疗相比, 移植后, MM 患者的无进展生存期、总体生存时间、完全缓解率等均有所增加, 缓解深度进一步提高^[55-57]。一项开放性、随机、III 期研究^[58]评估了符合移植条件的新诊断多发性骨髓瘤患者中, 与美法仑-泼尼松-来那度胺 (MPR) 相比, 高剂量美法仑加干细胞移植时的疗效。结果显示, 大剂量美法仑加干细胞移植的无进展生存期和总生存期明显长于 MPR (中位无进展生存期, 43.0 个月 vs. 22.4 个月; 4 年总生存率, 81.6% vs. 65.3%)。因此大剂量美法仑联合干细胞移植的巩固治疗能够显著延长 65 岁及以下多发性骨髓瘤患者的无进展生存期和总生存期。

诱导治疗可以减轻肿瘤负担, 提高移植质量, 减轻症状, 减少终末器官损伤。选择合适的预处理方案是获得良好治疗效果的前提。随着新药硼替佐米等的不断发展, 在众多

预处理方案中大剂量马法兰联合硼替佐米显示出其独特的优越性。随机临床研究发现 ASCT 前联用大剂量马法兰和硼替佐米可明显提高 MM 患者的缓解率和缓解深度, 无毒性相关死亡, 也未增加血液学毒性^[59]。另一项临床试验表明, 加入新药的诱导治疗序贯 ASCT 后可使 MM 患者获得更高的完全缓解率, 并显著延长无进展生存期及总生存期, 改善预后^[60]。

尽管 ASCT 能显著提高患者的无进展生存期和总生存期, 但仍有大部分患者不可避免的会经历疾病进展或复发, 因此移植后的巩固及维持治疗至关重要。最新版《中国多发性骨髓瘤诊治指南》推荐使用硼替佐米、伊沙佐米、沙利度胺、来那度胺等进行维持治疗^[61]。一项 III 期临床试验评估了沙利度胺在多发性骨髓瘤患者诱导治疗和维持治疗中的作用, 发现诱导治疗后继续采用沙利度胺进行巩固维持治疗, 能显著延长无进展生存期^[62]。ASCT 移植相关并发症主要包括发热、恶心、呕吐、呼吸道、胃肠道及皮肤黏膜感染等^[63]。ASCT 无法减轻药物对人体的毒副作用, 其安全性还需进一步探讨研究。

ASCT 虽然能够提高移植后反应率, 推迟疾病复发, 改善患者生活质量, 但依旧不能完全治愈 MM, 治疗后仍有患者疾病进展或再次复发, 达不到期望的治疗效果, 目前 MM 仍是一种不可治愈且预后高度异质的疾病。随着 MM 治疗药物的不断发展, 将新药与 ASCT 结合使用将使得 MM 患者获得更深的反应率和缓解率。

7 总结与展望

在过去十年中, 随着多个新药物的批准以及更好的支持性治疗, 骨髓瘤患者从确诊之日起生存期显著延长, 这些药物可能为复发/难治性 MM 患者、不符合 ASCT 的患者和 ASCT 后的患者带来新的治疗选择。但是仍有大量患者对治疗产生耐药性或再次复发, 未来的研究旨在继续寻找新的治疗药物以及确定最佳药物组合, 清除耐药的亚克隆以及 MM 干细胞, 同时促进免疫微环境恢复正常的肿瘤杀伤以及监视肿瘤功能。

MM 在生物学及临床上都具有明显的异质性, 不同类型的 MM 疾病发展进程并不相同, 因此 MM 的精准诊断以及准确分层不可或缺。未来将实现分子靶向药物与其他药物联合使用精准治疗^[64]。

总之, 随着对 MM 的不断深入研究及治疗手段的不断更新, 精确分层以及精准治疗的实现, 都将使 MM 成为一个慢性肿瘤, 实现更好的疾病控制和更长的生存期。

参考文献

- [1] Kunacheewa C, Orlowski RZ. New drugs in multiple myeloma. *Annu Rev Med*, 2019, 70:521-547.
- [2] Ashjian E, Redic K. Multiple myeloma: updates for pharmacists in the treatment of relapsed and refractory disease. *J Oncol Pharm Pract*, 2016, 22(2):289-302.
- [3] Kehler M, Koob S, Strauss A, et al. Multiple myeloma-current status

- in diagnostic testing and therapy. *Z Orthop Unfall*, 2017, 155(5):575-586.
- [4] Nijhof IS, van de Donk NWCJ, Zweegman S, et al. Current and new therapeutic strategies for relapsed and refractory multiple myeloma: an update. *Drugs*, 2018, 78(1):19-37.
- [5] Manasanch EE, Korde N, Zingone A, et al. The proteasome: mechanisms of biology and markers of activity and response to treatment in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(8):1707-1714.
- [6] Arastu-Kapur S, Anderl JL, Kraus M, et al. Nonproteasomal targets of the proteasome inhibitors bortezomib and carfilzomib: a link to clinical adverse events. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(9):2734-2743.
- [7] Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1):27-38.
- [8] Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10):1327-1337.
- [9] Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood*, 2012, 120(9):1801-1809.
- [10] Schlafer D, Shah KS, Panjic EH, et al. Safety of proteasome inhibitors for treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Drug Saf*, 2017, 16(2):167-183.
- [11] Morawska M, Grzasko N, Kostyra M, et al. Therapy-related peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *Hematol Oncol*, 2015, 33(4):113-119.
- [12] Gandolfi S, Laubach JP, Hideshima T, et al. The proteasome and proteasome inhibitors in multiple myeloma. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(4):561-584.
- [13] Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up including ixazomib maintenance. *Leukemia*, 2019, 33(7):1736-1746.
- [14] Fan WJ, Fan ZQ, Pan YZ, et al. Effect of pomalidomide on activity of myeloma cell line MM1.S and expression of CRBN. *J Exp Hematol*, 2019, 27(6):1907-1911. (in Chinese)
樊文静, 范枝俏, 潘耀柱, 等. 泊马度胺的抗骨髓瘤细胞株 MM1.S 活性及对 CRBN 表达的影响. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(6):1907-1911.
- [15] Noonan K, Colson K. Immunomodulatory agents and proteasome inhibitors in the treatment of multiple myeloma. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3):279-291.
- [16] Syed YY. Lenalidomide: a review in newly diagnosed multiple myeloma as maintenance therapy after ASCT. *Drugs*, 2017, 77(13):1473-1480.
- [17] Richardson PG, Schlossman RL, Weller E, et al. Immunomodulatory drug CC-5013 overcomes drug resistance and is well tolerated in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood*, 2002, 100(9):3063-3067.
- [18] McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012, 366(19):1770-1781.
- [19] Abe Y, Ishida T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(8):695-702.
- [20] Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. *Blood*, 2011, 118(11):2970-2975.
- [21] Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM). *Leukemia*, 2010, 24(11):1934-1939.
- [22] Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1055-1066.
- [23] Bolden JE, Peart MJ, Johnstone RW. Anticancer activities of histone deacetylase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(9):769-784.
- [24] Gryder BE, Sodji QH, Oyeler AK. Targeted cancer therapy: giving histone deacetylase inhibitors all they need to succeed. *Future Med Chem*, 2012, 4(4):505-524.
- [25] West AC, Johnstone RW. New and emerging HDAC inhibitors for cancer treatment. *J Clin Invest*, 2014, 124(1):30-39.
- [26] Richardson PG, Moreau P, Laubach JP, et al. Deacetylase inhibitors as a novel modality in the treatment of multiple myeloma. *Pharmacol Res*, 2017, 117:185-191.
- [27] Wahaib K, Beggs AE, Campbell H, et al. Panobinostat: a histone deacetylase inhibitor for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma. *Am J Health Syst Pharm*, 2016, 73(7):441-450.
- [28] Mitsiades N, Mitsiades CS, Richardson PG, et al. Molecular sequelae of histone deacetylase inhibition in human malignant B cells. *Blood*, 2003, 101(10):4055-4062.
- [29] Richardson P, Mitsiades C, Colson K, et al. Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(3):502-507.
- [30] Dimopoulos M, Siegel DS, Lonial S, et al. Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1129-1140.
- [31] Cho SF, Lin L, Xing L, et al. Monoclonal antibody: a new treatment strategy against multiple myeloma. *Antibodies (Basel)*, 2017, 6(4):18.
- [32] Sherbenou DW, Mark TM, Forsberg P. Monoclonal antibodies in multiple myeloma: a new wave of the future. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(9):545-554.
- [33] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet*, 2016, 387(10027):1551-1560.
- [34] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2016, 375(14):1319-1331.
- [35] Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(9):2775-2784.
- [36] Tai YT, Dillon M, Song W, et al. Anti-CS1 humanized monoclonal antibody HuLuc63 inhibits myeloma cell adhesion and induces antibody-dependent cellular cytotoxicity in the bone marrow milieu. *Blood*, 2008, 112(4):1329-1337.

- [37] Zonder JA, Mohrbacher AF, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma. *Blood*, 2012, 120(3):552-559.
- [38] Jakubowiak AJ, Benson DM, Bensinger W, et al. Phase I trial of anti-CS1 monoclonal antibody elotuzumab in combination with bortezomib in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1960-1965.
- [39] Lonial S, Vij R, Harousseau JL, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1953-1959.
- [40] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015, 373(7):621-631.
- [41] Leung W. Immunotherapy in acute leukemia. *Semin Hematol*, 2009, 46(1):89-99.
- [42] Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, et al. Immune responses in multiple myeloma: role of the natural immune surveillance and potential of immunotherapies. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(8):1569-1589.
- [43] Lim WA, June CH. The principles of engineering immune cells to treat cancer. *Cell*, 2017, 168(4):724-740.
- [44] Tamura H. Immunopathogenesis and immunotherapy of multiple myeloma. *Int J Hematol*, 2018, 107(3):278-285.
- [45] Ramos CA, Savoldo B, Torrano V, et al. Clinical responses with T lymphocytes targeting malignancy-associated κ light chains. *J Clin Invest*, 2016, 126(7):2588-2596.
- [46] Kochenderfer JN, Rosenberg SA. Treating B-cell cancer with T cells expressing anti-CD19 chimeric antigen receptors. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(5):267-276.
- [47] Maude SL, Teachey DT, Porter DL, et al. CD19-targeted chimeric antigen receptor T-cell therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2015, 125(26):4017-4023.
- [48] Varga C, Laubach JP, Anderson KC, et al. Investigational agents in immunotherapy: a new horizon for the treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2018, 181(4):433-446.
- [49] Martin T, Baz R, Benson DM, et al. A phase 1b study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. *Blood*, 2017, 129(25):3294-3303.
- [50] Kearn TJ, Jing W, Gershan JA, et al. Programmed death receptor-1/programmed death receptor ligand-1 blockade after transient lymphodepletion to treat myeloma. *J Immunol*, 2013, 190(11):5620-5628.
- [51] Lesokhin AM, Ansell SM, Armand P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase 1b study. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2698-2704.
- [52] Wu Q, Fu CC, Zhu XM. Clinical efficacy and safety of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(20):5065-5067. (in Chinese)
吴倩, 傅铮铮, 朱霞明. 自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的临床疗效及安全性. *中国老年学杂志*, 2017, 37(20):5065-5067.
- [53] Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. *Blood*, 2006, 107(3):904-906.
- [54] Jin YY, Zhuang JL. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel medicines. *Med J Peking Union Med Coll Hosp*, 2018, 9(3):219-223. (in Chinese)
金媛媛, 庄俊玲. 新药时代自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤一线治疗中的地位. *协和医学杂志*, 2018, 9(3):219-223.
- [55] Alvares CL, Davies FE, Horton C, et al. Long-term outcomes of previously untreated myeloma patients: responses to induction chemotherapy and high-dose melphalan incorporated within a risk stratification model can help to direct the use of novel treatments. *Br J Haematol*, 2005, 129(5):607-614.
- [56] Bladé J, Rosiñol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*, 2005, 106(12):3755-3759.
- [57] McCarthy PL, Hahn T. Strategies for induction, autologous hematopoietic stem cell transplantation, consolidation, and maintenance for transplantation-eligible multiple myeloma patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013:496-503.
- [58] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2014, 371(10):895-905.
- [59] Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, 2010, 115(1):32-37.
- [60] Usmani SZ, Crowley J, Hoering A, et al. Improvement in long-term outcomes with successive total therapy trials for multiple myeloma: are patients now being cured? *Leukemia*, 2012, 27(1):226-232.
- [61] Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology, Chinese Myeloma Committee-Chinese Hematology Association. The guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2020 revision). *Chin J Intern Med*, 2020, 59(5):341-346. (in Chinese)
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(2020年修订). *中国内科杂志*, 2020, 59(5):341-346.
- [62] Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*, 2010, 115(6):1113-1120.
- [63] Sauer-Heilborn A, Kadidlo D, McCullough J. Patient care during infusion of hematopoietic progenitor cells. *Transfusion*, 2004, 44(6):907-916.
- [64] Lu J. Advances in the diagnosis and treatment of multiple myeloma. *J Shandong Univ (Health Sci)*, 2019, 57(7):40-43, 54. (in Chinese)
路瑾. 多发性骨髓瘤诊治进展——写在2019年伊始. *山东大学学报(医学版)*, 2019, 57(7):40-43, 54.