

· 临床研究与应用 ·

含脂质体阿霉素方案治疗复发难治性多发性骨髓瘤伴继发髓外病变患者的临床研究

申曼 李新 张佳佳 汤然 詹晓凯 范斯斌 赵凤仪 黄仲夏

摘要 目的:探讨复发/难治性多发性骨髓瘤 (relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM) 患者伴继发髓外病变 (secondary extramedullary disease, sEMD) 后应用脂质体阿霉素 (liposomal doxorubicin, LPD) 治疗的疗效、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 与安全性,以及 RRMM 患者出现 sEMD 的总生存期 (overall survival, OS) 及预后因素。方法:回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 1 月就诊于首都医科大学附属北京朝阳医院西院的 40 例 RRMM 伴 sEMD、接受 LPD 治疗患者的临床资料。记录患者初诊基线特征,继发 sEMD 的临床表现。观察其应用 LPD 的疗效、不良反应与 PFS;并根据 sEMD 临床特点对其进行亚组分析,多因素分析得出 sEMD-OS 预后因素。结果:多因素分析显示国际分期系统 (international stage system, ISS) III 期为继发 EMD 的危险因素。所有患者完成中位 5 (3~9) 个疗程的 LPD 治疗,2 个疗程总体反应率 (overall response rate, ORR) 为 60.0%,13 例完成 6 个疗程及以上化疗,ORR 为 100%;3 级以上不良反应率为 5%;预计中位 PFS (median PFS, mPFS) 为 8.0 个月 (95%CI: 7.5~8.5),界标分析示 LPD \geq 6 个疗程组相比于 $<$ 6 个疗程组 PFS 延长 ($P=0.093$)。预计 sEMD 中位 OS (median OS, mOS) 为 22.0 个月 (95%CI: 18.2~25.8),1 年 OS 率为 73.6%,2 年 OS 率为 38.2%。多因素回归分析显示,非骨旁 sEMD 与乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) >250 U/L 为 sEMD-OS 的独立预后因素。结论:含 LPD 方案治疗 RRMM 继发 EMD 短期疗效好,安全性高。非骨旁 sEMD 及 LDH >250 U/L 预后不良,此类患者需寻求其他治疗策略。

关键词 多发性骨髓瘤 复发/难治性 脂质体阿霉素 继发髓外病变 预后因素

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20220224

Liposomal doxorubicin-based therapy for relapsed/refractory multiple myeloma with secondary extramedullary disease

Man Shen, Xin Li, Jiajia Zhang, Ran Tang, Xiaokai Zhan, Sibin Fan, Fengyi Zhao, Zhongxia Huang

Correspondence to: Xin Li; E-mail: lixin0628@sohu.com

Department of Hematology, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China

Abstract **Objective:** To assess the efficacy, progression-free survival (PFS), and safety of liposomal doxorubicin (LPD) in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) with secondary extramedullary disease (sEMD) and evaluate overall survival (OS) and prognostic factors after the emergence of sEMD in patients with RRMM. **Methods:** Medical records of patients with RRMM were retrospectively analyzed. Forty patients with sEMD were treated with LPD in Beijing Chao-Yang Hospital from January 2015 to January 2020. The baseline characteristics of patients with an initial diagnosis of RRMM and clinical manifestations of sEMD were recorded. Moreover, efficacy, PFS, and safety of LPD were assessed. Furthermore, the OS after sEMD (sEMD-OS) was compared based on sEMD characteristics, and prognostic factors of sEMD-OS were determined using multivariate analyses. **Results:** International stage system stage (ISS) III was confirmed as a risk factor for sEMD. All 40 patients completed a median of 5(3-9) treatment courses, with an overall response rate (ORR) of 60% after two cycles. Thirteen patients completed six or more treatment courses, with an ORR of 100%. The rate of adverse events above grade three was 5%. The estimated median PFS (mPFS) of LPD was 8.0 (95%CI: 7.5-8.5) months. PFS was superior in the group of LPD \geq 6 cycles compared to that in the group of LPD $<$ 6 cycles after the landmark analysis ($P=0.093$). The estimated median sEMD-OS was 22.0 (95%CI: 18.2-25.8) months, with the 1- and 2-year OS rates being 73.6% and 38.2%, respectively. Extrasosseous sEMD and lactate dehydrogenase (LDH) >250 U/L were confirmed to be independent prognostic factors. **Conclusions:** LPD-based regimens have good short-term efficacy and high tolerance in the treatment of RRMM with sEMD. Extrasosseous sEMD and/or LDH >250 U/L indicates poor prognosis.

Keywords: multiple myeloma (MM), relapsed/refractory, liposomal doxorubicin (LPD), secondary extramedullary disease (sEMD), prognostic factors

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞异常克隆的血液系统恶性肿瘤,其特征是单克隆浆细胞无限增殖、广泛浸润骨髓。大部分患者瘤细胞局限在骨髓内,但有少部分患者在疾病初治或复发/进展中出现髓外病变(extramedullary disease, EMD), EMD 根据发生部位分 3 种类型: 1)骨髓瘤侵及邻近骨皮质并通过局部生长形成软组织包块; 2)不与骨相连的软组织肿块或内脏肿块,通过血行转移至骨髓远处器官或组织,表现为单一或多发的结节或肿块; 3)骨髓瘤细胞弥漫浸润器官而无局灶性病变,如胸水等。目前,将第 1 种类型定义为骨相关的 EMD(EMD-bone related, EMD-B),第 2 种和第 3 种类型称为非骨旁 EMD(EMD-extraosseous, EMD-E)。根据出现时间分为两类: 1)原发髓外病变(primary EMD, pEMD),在 MM 发病同时出现髓外病变; 2)继发髓外病变(secondary EMD, sEMD),在 MM 复发或进展的疾病终末阶段^[1]。多项研究结果显示, sEMD 的发生率为 7.5%~20%,对化疗不敏感,预后不良,考虑与肿瘤细胞的耐药性有关^[2-4]。即使在新药时代,国际国内对 sEMD 尚无统一指南,仅部分共识可供借鉴^[3,5-6]。本研究回顾性分析应用脂质体阿霉素(liposomal doxorubicin, LPD)为基础方案治疗 40 例复发/难治多发性骨髓瘤伴 sEMD 患者,记录 sEMD 的临床表现,并评价 LPD 的疗效及安全性,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2015 年 1 月至 2020 年 1 月北京朝阳医院西院收治的复发/难治性多发性骨髓瘤(re-lapsed/refractory MM, RRMM)患者,对 sEMD 并接受 LPD 患者的临床特点进行汇总。MM 的确定诊断及复发/难治的评判分别参照国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的 MM 诊断及疗效评价标准^[7-8], EMD 由病理和(或)影像证实,根据是否累及骨骼而分为 EMD-B 与 EMD-E 两组,若两者同时出现则定义为 EMD-E^[1]。排除标准: 1)初诊时伴 EMD 患者; 2)合并淀粉样变性或浆细胞白血病患者。本研究获北京朝阳医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案与分组 含脂质体阿霉素方案包括: 1)PDD 方案: 硼替佐米 1.3 mg/(m²×d) d1、d4、d8、d11+脂质体阿霉素 40~60 mg d4+地塞米松 20 mg d1、d4、d8、d11; 3~4 周 1 个疗程; 2)CDD 方案: 环磷酰胺 0.4 g/(m²×d) d1~4+脂质体阿霉素 40~60 mg d4+地塞米松 20 mg d1~4; 4 周 1 个疗程; 3)RCDD 方案: 来那度胺 25 mg qod d1~21+环磷酰胺 0.4 g/(m²×d) d1~4+脂质体阿霉素 40~60 mg d4+地塞米

松 20 mg d1~4; 4 周 1 个疗程; 4)DVD 方案: 脂质体阿霉素 40~60 mg d1+长春地辛 4 mg d1+地塞米松 20 mg d1~4; 4 周 1 个疗程。

1.2.2 疗效评估 每 2 个疗程复查血常规,血清肌酐、血钙、血、尿 M 蛋白鉴定,全身低剂量 CT,结合髓内指标(骨髓浆细胞及 M 蛋白鉴定)与髓外病灶进行综合评价,疗效判断参照 IMWG 评价标准^[8]。

1.2.3 随访 自患者继发 EMD 诊断之日起开始计算随访时间,随访截至 2021 年 6 月 1 日,中位随访时间为 26(14~62)个月。记录出现 sEMD 后总体生存时间(overall survival, OS): 出现 sEMD 至死亡(任何原因)或随访终点的时间。根据下述特点进行分组比较: 根据确诊 MM 至 sEMD 出现的间隔期是否达到 6 个月分为<6 个月与≥6 个月两组; 根据发现 sEMD 时机分为有症状与无症状复查两组; 根据 sEMD 数目分为单发与多发(同时出现≥2 个部位)两组; 根据 EMD 部位分为 EMD-B 与 EMD-E 两组。记录 LPD 无进展生存时间(LPD-PFS): 应用 LPD 至疾病进展或随访终点的时间; 根据 LPD 应用疗程分为<6 个疗程与≥6 个疗程两组进行比较。

1.2.4 不良反应观察 参照国际肿瘤组织毒副作用统一命名法的标准(NCI CTCAE 3.0)判断不良反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。计量资料用中位数(范围)表示; 计数资料以相对数表示。应用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,采用 Log-rank 进行组间生存比较,对 PFS 分组比较时选用界标分析,界标值为 6 个月。应用 Cox 回归模型分析判断预测因子,以危险比(hazard ratio, HR)和 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

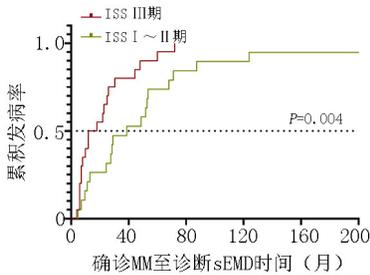
2.1 基线特征

RRMM 患者共 256 例, sEMD 71 例,发病率为 27.7%。满足入组标准患者共 40 例,初诊临床特征如下: 中位年龄 61(38~78)岁; 男性 14 例,女 26 例; 非轻链型 31 例(IgG 型 18 例, IgA 型 10 例, IgD 型 2 例,不分泌型 1 例),轻链型 9 例(κ 轻链型 4 例, λ 轻链型 5 例); Durie-Salmon 分期 II 期 5 例, IIIA 期 29 例, IIIB 期 6 例; 国际分期系统(International Stage System, ISS)分期, I 期 4 例, II 期 14 例, III 期 22 例; 中位骨髓浆细胞占比为 30%(10%~91%); 初诊 IMWG 细胞遗传学分层标危 19 例,高危 4 例,17 例未查。

2.2 sEMD 的危险因素

本组患者自确诊 MM 至诊断 sEMD 的间隔为 4.0~215.6 个月,中位 25.0 个月。对如下指标进行

sEMD 危险因素的 Cox 多变量分析: 初诊时年龄(<60 岁 vs. ≥60 岁)、性别(男性 vs. 女性)、MM 分型(非轻链型 vs. 轻链型)、DS 分期(I ~ II 期 vs. III 期)、ISS 分期(I ~ II 期 vs. III 期), 结果显示 ISS 分期 III 期(HR=2.867, P=0.004)为 sEMD 的独立危险因素, 见图 1。



I ~ II 期 vs. III 期

图 1 依据 ISS 分期继发 EMD 的累积发生率

2.3 sEMD 的临床表现

40 例中 31 例患者因出现临床症状而就诊, 其中 20 例为新发骨痛, 8 例为体表触及包块, 3 例突发截瘫。此外, 9 例患者无临床症状, 在定期复查影像学时被检出, 且其中 4 例经病理证实。

40 例中 sEMD 单发 19 例, 至少两个部位同时出现(多发)21 例。

40 例中 sEMD-B 组 25 例, sEMD-E 组 15 例。骨旁病变最常分布于脊椎(20 例次), 其次为颅骨(7 例次), 再次为胸廓组成骨(6 例次)与肢带骨(6 例次), 最后为骨盆(4 例次); 而非骨旁病变最常见皮肤软组织(6 例次), 其次为椎管(5 例次)及头部(5 例次), 再次为胸水(3 例次)及腹膜(3 例次), 最少见为肺脏(2 例次)及睾丸(1 例次)。

40 例患者出现 sEMD 时的生化指标, 见表 1。

2.4 疗效

40 例患者中有 6 例(15%)患者在初治诱导时曾接受过 LPD, 其方案为 PDD 5 例, DVD 1 例, 中位疗程为 5(3~9)个疗程; 总体反应率(overall response rate, ORR)为 100%, 其中完全缓解(complete response, CR)1 例, 非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)1 例, 部分缓解(partial response, PR)4 例; 6 例患者出现 sEMD 的中位间隔为 28.5(4.0~39.0)个月; LPD 再治疗中位疗程为 4(3~6)个疗程, ORR 为 33.3%。

40 例患者中位治疗线数为 2(1~4)线, 其中对硼替佐米耐药者 7 例, 对免疫调节剂耐药者 7 例(6 例为来那度胺, 1 例为沙利度胺), 对硼替佐米及来那度胺双耐药者 1 例, 对长春地辛耐药者 2 例, 既往治疗方案, 见表 1。

在继发 EMD 后, 40 例患者接受了中位 5(3~9)

个疗程的 LPD 化疗, 其中 PDD 方案 23 例, CDD 8 例, DVD 7 例, RCDD 2 例。

表 1 40 例患者出现 sEMD 时生化指标与既往治疗

项目	n(%)
生化指标	
血红蛋白 <100 g/L	23(57.5)
肌酐 ≥176.8 μmol/L	5(12.5)
白蛋白 <35 g/L	20(50.0)
β ₂ 微球蛋白 ≥5.5 mg/L	12(30.0)
血钙 ≥2.75 mmol/L	12(30.0)
乳酸脱氢酶 ≥250 U/L	8(20.0)
既往治疗情况	
1线	13(32.5)
2线	17(42.5)
3线	4(10.0)
4线	6(15.0)
既往接受治疗	
硼替佐米	35(87.5)
免疫调节剂*	20(50.0)
放疗	3(7.5)
自体造血干细胞移植	4(10.0)
传统化疗药物 [#]	32(80.0)

*: 免疫调节剂: 沙利度胺和(或)来那度胺; [#]: 传统化疗药物: 环磷酰胺、阿霉素和(或)马法兰

每 2 个疗程评价疗效, 结合髓内指标(骨髓浆细胞及 M 蛋白鉴定)与髓外病灶综合评判。2 个疗程后, 24 例患者对治疗有反应, 其中 2 例 CR(髓内 CR 伴胸腔积液消失), 2 例 VGPR(髓内 CR 且软组织包块缩小 >90%), 20 例 PR; 疾病稳定(stable disease, SD)15 例, 疾病进展(progression disease, PD)1 例(EMD 直径增大)。本组患者 2 个疗程 ORR 为 60%(24/40), ≥VGPR 为 10%(4/40); EMD-B 组 ORR 为 68.0%, EMD-E 组 ORR 为 46.7%, 两组比较差异无统计学意义(P=0.182)。

27 例完成 4 个疗程及以上化疗, 其中 CR 2 例, VGPR 2 例, PR 19 例, SD 4 例, ORR 为 85.2%(23/27), ≥VGPR 为 14.8%(4/27)。

13 例完成 6 个疗程及以上化疗, 其中 CR 1 例, VGPR 2 例, PR 10 例, ORR 为 100%, ≥VGPR 为 23.1%(3/13)。

2 例患者完成 9 个疗程, 其中 CR 1 例, PR 1 例, ORR 为 100%, ≥VGPR 为 50%(1/2)(图 2)。

2.5 LPD 无进展生存时间

40 例患者 LPD 相关预计中位 PFS(median PFS, mPFS)为 8.0 个月(95%CI: 7.5~8.5)(图 3A), 其中

EMD-B 组为 9.0 个月(95%CI: 6.06 ~ 11.9), EMD-E 组为 8.0 个月(95%CI: 7.95 ~ 8.05); 对无进展生存期 ≥ 6 个月的 34 例患者据 LPD 是否达到 6 个疗程进行界标分析, < 6 个疗程与 ≥ 6 个疗程的中位预计 PFS 分别为 8.0 个月(95%CI: 7.6 ~ 8.5)与 12.0 个月(95%CI: 9.3 ~ 14.7), 虽然差异无统计学意义($P=0.093$)(图 3B), 但曲线之间有离散趋势。

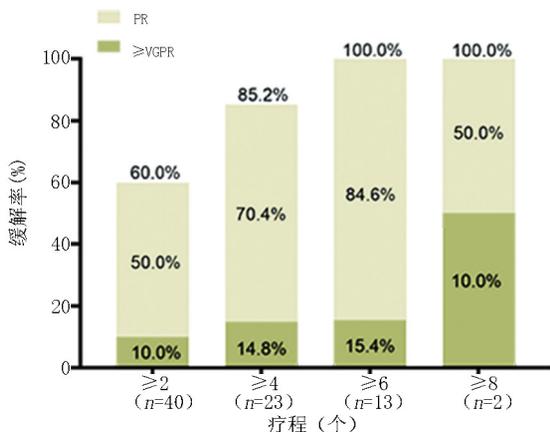
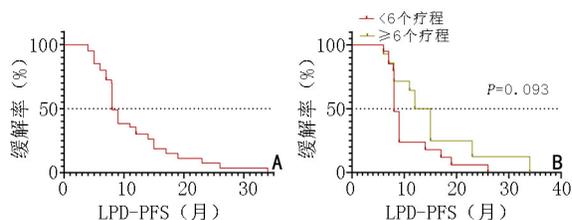


图 2 LPD 应用在不同疗程的疗效比较

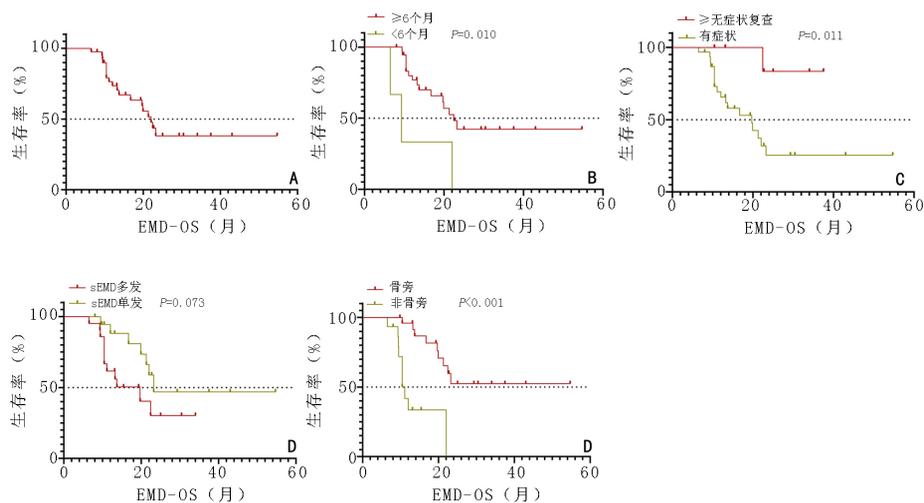


A: PFS; B: 应用 LPD ≥ 6 个疗程与 < 6 个疗程

图 3 LPD 治疗后的分析

2.6 sEMD 总体生存时间

40 例患者出现 sEMD 后的预计中位 OS (median OS, mOS) 为 22.0 个月 (95%CI: 18.2 ~ 25.8), 1 年 sEMD-OS 率 73.6%, 2 年 sEMD-OS 率为 38.2% (图 4A)。



A: 总体 sEMD-OS; B: 据出现 sEMD 的间隔 (≥ 6 个月与 < 6 个月) 分组比较; C: 据治疗 sEMD 的时机 (有症状与无症状复查) 分组比较; D: 据 sEMD 数目 (多发与单发) 分组比较; E: 据 sEMD 部位 (骨旁与非骨旁) 分组比较

图 4 出现继发髓外病变后的 OS

截至随访结束, 17 例患者死亡, 9 例死于疾病进展, 3 例死于呼吸衰竭, 3 例死于肺水肿, 1 例死于脑梗塞, 1 例死于脑出血。

根据 sEMD 与确诊的间隔、出现的时机、数目及部位等特点进行分组比较, 得出: sEMD 间隔 ≥ 6 个月组与 < 6 个月组的中位 sEMD-OS 分别为 22.4 个月与 9.3 个月, 1 年 sEMD-OS 率分别为 76.8% 与 33.3%, 差异具有统计学意义 ($P=0.010$, 图 4B); 有症状组与无症状复查组中位 sEMD-OS 分别为 19.7 个月与未达到 (not estimated, NE), 1 年 sEMD-OS 率分别为 65.6% 与 100.0%, 差异具有统计学意义 ($P=0.011$, 图 4C); 单发与多发 sEMD 组中位 sEMD-OS 分别为 23.2 与 19.7 个月, 1 年 sEMD-OS 率分别为 88.1% 与 55.9%, 差异无统计学意义 ($P=0.073$, 图 4D); 骨旁与非骨旁 sEMD 组中位 sEMD-OS 分别为 NE 与 11.1 个月, 1 年 sEMD-OS 率分别为 91.3% 与 33.5%, 差异具有统计学意义 ($P<0.001$, 图 4E)。

2.7 影响 sEMD 总体生存时间的预后因素分析

首先, 对可能影响 sEMD-OS 的所有因素进行单变量分析, 对各个自变量进行二分类赋值: sEMD 诊断年龄 (赋值: $< 60=1, \geq 60=2$)、MM 类型 (赋值: 非轻链型=1, 轻链型=2)、ISS 分期 (赋值: I ~ II 期=1, III 期=2)、血红蛋白 (赋值: $\geq 100 \text{ g/L}=1, < 100 \text{ g/L}=2$)、血清钙 (校正) (赋值: $< 2.75 \text{ mmol/L}=1, \geq 2.75 \text{ mmol/L}=2$)、乳酸脱氢酶 (lactic dehydrogenase, LDH) (赋值: $< 250 \text{ U/L}=1, \geq 250 \text{ U/L}=2$)、sEMD 出现间隔 (赋值: ≥ 6 个月=1, < 6 个月=2)、sEMD 时机 (赋值: 复查时发现=1, 有症状=2)、sEMD 数目 (赋值: 单发=1, 多发=2)、sEMD 部位 (赋值: 骨旁=1, 非骨旁=2), 以 sEMD-OS 为因变量进行单因素分析, 结果显示 sEMD 部位、时机、出现间隔与 LDH 四者的不同分组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

随后对上述 4 项有统计学意义的指标进行多因素 Cox 回归分析,显示非骨旁(HR=4.417, 95%CI: 1.026 ~ 19.005, $P=0.046$)与 LDH>250 U/L(HR=6.904, 95%CI: 2.010 ~ 23.713, $P=0.002$)为 sEMD-OS 的独立不良预后因素。

2.8 不良反应

所有 sEMD 患者在应用 LPD 前完善血常规化验,若白细胞 $<2.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $<1.0 \times 10^9/L$, 预防性予以粒细胞集落刺激因子皮下注射, 否则不予预防;应用 LPD 后复查血常规,参照上述标准进行升白治疗。本研究中,2 例(5%)患者在应用 LPD 后出现 3 级以上不良反应而导致后续 LPD 停药,其中 1 例为粒细胞缺乏,另 1 例为重度贫血;其余均为 2 级以下不良反应,未影响化疗方案的进行。血液学毒性的发生率为 47.5%,最常见的为白细胞减少(20%)与贫血(17.5%);非血液学毒性的发生率为 30%,最常见的为感染(15%),未出现心脏毒性。所有不良反应,见表 2。

表 2 患者不良反应

特点	n(%)
总体安全性	
≥3级	2(5.0)
导致LPD停药	2(5.0)
血液学	
白细胞减少	8(20.0)
贫血	7(17.5)
血小板减少	4(10.0)
非血液学	
感染	6(15.0)
带状疱疹	3(7.5)
肝功能异常	2(5.0)
血栓	1(2.5)
静脉炎	0(0)
心脏毒性	0(0)

3 讨论

近年来,随着新药的广泛应用,MM 患者的生存期逐渐延长,加之检查手段不断进步,故 EMD 的发生率明显升高,RRMM 继发 EMD 对治疗不敏感,疗效欠佳。目前,国际国内仍无治疗共识,是临床医生面临的一大挑战^[3,5-6,9]。阿霉素作为一种传统细胞毒药物,在 2020 年的《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[10] 与美国国立综合癌症网络(NCCN)指南均被推荐为骨髓瘤治疗的一线方案。美国 Mayo 诊所指出,对于伴 EMD 的适宜移植 MM 患者应接受 VDT-PACE 方案化疗

2 个疗程并序贯自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT), 而不宜移植的患者则推荐 CD38 单抗类及蒽环类药物治疗^[11]。相比于普通阿霉素,LPD 可以选择性通过毛细血管内皮细胞间隙,在肿瘤组织内蓄积释放并发挥抗肿瘤作用,同时减少对正常组织的毒性。鉴于此,本文回顾分析 40 例 RRMM 患者,出现 sEMD 后接受中位 5(3~9)个疗程的 LPD 化疗,得出含 LPD 方案治疗 RRMM 伴 sEMD 短期疗效好,安全性高,非骨旁 sEMD 及 LDH>250 U/L 预后不良。

有研究提示,sEMD 的发生率为 13%~26%^[12]。本研究 sEMD 的检出率为 27.7%,其中一线治疗后占比为 32.5%,二线占比为 42.5%,三线及以上占比为 25%,sEMD 中位诊断时间为 25.0 个月。相似地,一项来自土耳其的多中心真实世界研究报道继发 EMD 的中位诊断时间为 25.1 个月^[13]。此外,一项既往治疗包含硼替佐米、来那度胺、沙利度胺及 ASCT 的回顾性研究显示,24% 的患者在治疗过程中出现 sEMD,其中一线、二线、三线及以上治疗后的检出率分别为 53%、33% 和 14%^[9]。目前,各中心对 EMD 的定义尚未统一,加之检测手段各不相同,故报道的 sEMD 检出率有所不同,但多学者均认同随着既往治疗线数的增多,sEMD 的发生率越高^[14]。

关于 sEMD 的危险因素,本研究发现,初诊 ISS III 期患者在病程中较易合并 sEMD,相似的结果在一项回顾性研究中也提出^[15]。多种因素被认为与 sEMD 有关:既往单克隆丙种球蛋白血症病史、初诊是否伴 EMD、细胞遗传学异常、血红蛋白、血钙、LDH 水平以及是否接受新药治疗等^[15-18]。目前,较为公认的 EMD 复发危险因素为 P53 基因缺失^[16]。本研究患者初诊细胞遗传学信息不全,未能将其纳入危险因素的分析中,有待于进一步扩大样本量对此进行证实。

关于治疗疗效,本研究显示 2 个疗程含 LPD 方案后 ORR 为 60%;EMD-B 组 ORR 为 68%,EMD-E 组 ORR 为 46.7%。一项 16 例 RRMM 伴 sEMD-E 的研究显示,应用泊马度胺联合小剂量地塞米松的 ORR 为 30%^[5]。在另一项纳入了 32 例 RRMM 患者伴 EMD 的真实世界研究中,卡非佐米为基础方案的 ORR 为 40%^[19]。此外,一项非清髓造血干细胞移植伴 sEMD 的研究显示,在接受供者淋巴细胞回输、放疗、传统化疗及新药治疗后,ORR 为 45.5%^[20]。由此可见二代新药、免疫治疗、放疗等对 RRMM 患者合并 EMD 的疗效也有限。本研究中有 23 例在 4 个疗程化疗后有效(23/40, ORR 为 57.5%),13 例在 6 个疗程化疗后有效(13/40, ORR 为 32.5%),提示含 LPD

方案在 RRMM 伴 sEMD 短期疗效尚可,需要进一步扩大样本量及延长随访时间来证实其长期疗效。

本组研究中 sEMD 后 mOS 为 22.0 个月,1 年生存率为 73.6%;其中 sEMD-E 组 OS 为 11.1 个月,1 年生存率为 33.5%,预后不良。一项纳入 456 例经过第一代新药及 ASCT 诱导治疗 sEMD 的研究显示,mOS 为 24 个月^[14]。2015 年 Dana-Farber 癌症研究所的 Varga 教授曾回顾分析 117 例 MM 患者的临床资料,发现 sEMD-E 患者的 mOS 为 10.8 个月^[15],与本组研究结果相近。另一项 2015 年的报道研究了 ASCT 后伴 sEMD-E 的 55 例患者,其生存期为 15.6 个月,较本研究结果略延长,考虑与患者的基础体能状态较好有关^[17]。综上所述,sEMD-E 预后不良,无论第一代、第二代新药或移植均使其获益并不显著。

关于出现 sEMD 后 PFS,有研究报道 mPFS 为 5.4 个月,其研究对象纳入时间较早(2005 年至 2008 年),接受的方案中包括传统化疗、第一代新药、ASCT 及干扰素等^[18];而另一项研究纳入的时间为 2007 年至 2010 年,其中 5 例患者中枢神经系统受累及,接受 ASCT 和(或)异基因 SCT 和(或)新药等治疗后,其 mPFS 仅 2 个月^[21]。本研究 mPFS 为 8.0 个月,比上述文献报道明显延长,随后根据 LPD 应用能够达 6 个疗程进行界标分析,得出<6 个疗程与≥6 个疗程的预计 mPFS 分别为 8.0 个月与 12.0 个月,两组差异并不显著,但曲线有离散趋势,提示因个人因素停药的人群若继续应用至 6 个疗程或能获益。因未能检索到 LPD 治疗 sEMD 的研究,无法进行析因分析比较。已有学者将纳米技术与 LPD 结合组成智能药物运输系统对 MM 细胞进行精准治疗,在 EMD 的体外研究已取得显著疗效^[22]。

LPD 总体上安全性较好,本研究无 1 例出现心脏毒性的患者;血液学毒性方面只有 2 例(5%)出现了 3 级以上不良反应而导致停药,其中 1 例为粒细胞缺乏,另 1 例为重度贫血,其余均为 2 级以下不良反应,未影响化疗方案的进行。

总之,MM 目前仍为不可治愈的疾病,sEMD 患者极易耐药或复发,目前治疗手段有限,仍是临床上亟待解决的难题之一。即使是 ASCT、CD38 单抗类、Bcl-2 抑制剂或嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)等治疗仍不能完全逆转这部分患者的不良预后,关于 sEMD 的有效治疗手段依然在临床探索当中。本研究结果显示,LPD 为基础的三药/四药方案治疗 RRMM 伴 sEMD 患者,短期疗效好,安全性高,是此类患者可供选择的方案之一;继发非骨骨髓外病变预后不良,需要选取更为积极的治疗策略。

参考文献

- [1] 杜鹃.髓外浆细胞瘤的诊疗进展[J].内科理论与实践,2020,15(5):302-307.
- [2] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma[J]. *Leukemia*, 2011, 25(6): 906-908.
- [3] Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma[J]. *Blood*, 2016, 127(8):971-976.
- [4] Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma[J]. *Leuk Lymph*, 2013, 54(6):1135-1141.
- [5] Jagosky MH, Usmani SZ. Extramedullary disease in multiple myeloma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2020, 15(2):62-71.
- [6] Bhutani M, Foureau DM, Atrash S, et al. Extramedullary multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(1):1-20.
- [7] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International myeloma working group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):e538-e548.
- [8] Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467-1473.
- [9] Sevcikova S, Minarik J, Stork M, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma-controversies and future directions[J]. *Blood Rev*, 2019, 36:32-39.
- [10] 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)[J].*中华内科杂志*,2020,59(5):341-346.
- [11] 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.
- [12] Schroeder MA, Fiala MA, Huselton E, et al. A phase I/II trial of carfilzomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone for the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(13): 3776-3783.
- [13] Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan myeloma study group and barcelona university: analysis of parameters that improve outcome[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):201-208.
- [14] Mangiacavalli S, Pompa A, Ferretti V, et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(1):73-80.
- [15] Varga C, Xie WL, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents: no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):843-850.
- [16] Deng SH, Xu Y, An G, et al. Features of extramedullary disease of multiple myeloma: high frequency of p53 deletion and poor survival: a retrospective single-center study of 834 cases[J]. *Clin Lymph Myelo Leuk*, 2015, 15(5):286-291.
- [17] Weinstock M, Aljawai Y, Morgan EA, et al. Incidence and clinical features of extramedullary multiple myeloma in patients who underwent stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6):851-858.

- [18] Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse[J]. *Haematologica*, 2014, 99(2):360-364.
- [19] Muchtar E, Gatt ME, Rouvio O, et al. Efficacy and safety of salvage therapy using carfilzomib for relapsed or refractory multiple myeloma patients: a multicentre retrospective observational study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(1):89-96.
- [20] Minnema MC, van de Donk NWCJ, Zweegman S, et al. Extramedullary relapses after allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation in multiple myeloma patients do not negatively affect treatment outcome[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(9):779-784.
- [21] Rasche L, Bernard C, Topp MS, et al. Features of extramedullary

myeloma relapse: high proliferation, minimal marrow involvement, adverse cytogenetics: a retrospective single-center study of 24 cases[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91(7):1031-1037.

- [22] Chen DG, Chen B, Yao FS. Doxorubicin-loaded PEG-CdTe quantum dots as a smart drug delivery system for extramedullary multiple myeloma treatment[J]. *Nanoscale Res Lett*, 2018, 13(1):373.

(2022-02-12 收稿)

(编辑:孙喜佳 校对:李玲妹)



作者简介

申曼 专业方向为多发性骨髓瘤的诊断及治疗。

E-mail: woshishenman@163.com

· 读者 · 作者 · 编者 ·

15 个已知或潜在的乳腺癌易感基因与中国女性乳腺癌风险的相关性

家族遗传性乳腺癌在中国具有庞大患者基数，多基因 panel 在该疾病基因检测中已成为常规方法，然而其中的多个基因与中国女性乳腺癌风险的关系尚不明确。为此，由中国抗癌协会和天津医科大学肿瘤医院主办的 *Cancer Biology & Medicine* 杂志于 2021 年第 19 卷第 2 期刊发了北京大学肿瘤医院、北京大学国际医院解云涛教授团队对 8 067 例连续的中国女性乳腺癌患者及 13 129 例中国健康女性进行了 15 个已知或潜在的易感基因胚系突变检测，发现 TP53、BRCA2、BRCA1 和 PALB2 是中国女性高风险乳腺癌易感基因，ATM、BARD1、CHEK2 和 RAD51D 是中国女性中等风险乳腺癌易感基因。本研究首次评估了携带 15 基因胚系突变的中国女性的乳腺癌相对风险，为临床基因检测及风险评估提供了中国人群数据。

阅读本文请关注 *Cancer Biology & Medicine* 微信公众号（扫描文章下方二维码）查看。

