

• 综述 •

多发性骨髓瘤髓外疾病的治疗进展

金婷婷, 朱飞波, 袁娇娇, 洪用伟

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.09.038

【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2024)09-1248-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞异常克隆、无限增殖、广泛浸润骨髓的恶性增殖性疾病,多好发于中老年人,目前尚无法治愈。MM细胞通常局限于骨髓内,随着MM细胞逃离骨髓微环境,迁移、渗透,甚至通过血液循环侵入人体其他器官时,从而形成髓外病变(extramedullary disease, EMD)的MM。在新诊断的MM患者中,EMD的发病率为0.5%~4.8%,而在复发难治多发性骨髓瘤(RRMM)患者中,EMD的发病率为3.4%~14%^[1]。EMD患者的预后极差,国内外尚无统一的治疗方案。本文对蛋白酶抑制剂、免疫调节剂、CD38单抗、自体造血干细胞移植等治疗进行综述,为EMD患者的治疗提供参考。

1 蛋白酶抑制剂(PI)

1.1 硼替佐米 硼替佐米可抑制NF- κ B活性及下游信号通路,从而导致骨髓瘤细胞凋亡。Lakshman等^[2]用含硼替佐米的治疗方案治疗144例RRMM患者,研究显示EMD患者和非EMD患者的总缓解率差异无统计学意义(57.1% vs 52.9%, $P > 0.05$)。这说明含硼替佐米的治疗方案对EMD有一定的治疗效果。有研究认为硼替佐米不能改善EMD患者的预后^[3]。硼替佐米可作为EMD患者的治疗选择之一。

1.2 伊沙佐米 伊沙佐米是第一种被批准用于治疗MM的口服PI。Facon等^[4]将705例MM患者(包含EMD患者)分成伊沙佐米-来那度胺-地塞米松(IRD)组($n=351$)和来那度胺-地塞米松(RD组)($n=354$),IRD组的完全缓解(CR)率、非常好的部分

缓解(VGPR)率均高于RD组(26% vs 14%、63% vs 48%, 均 $P < 0.05$)。Minarik等^[5]对344例接受IRD($n=127$)或RD($n=217$)治疗的MM患者进行回顾性分析。其中IRD队列中有更多的EMD患者(14.2% vs 6.7%, $P < 0.05$)。IRD组和RD组的CR率、VGPR率分别为11.1% vs 8.8%、22.2% vs 13.9%。可见IRD方案具有良好耐受性和安全性。

1.3 卡非佐米 卡非佐米是新一代PI。Gay等^[6]用卡非佐米治疗RRMM患者,52%的患者获得了部分缓解(PR),32%的患者达到了VGPR。中位无进展生存期(PFS)为11.6个月,中位总生存期(OS)为30.4个月。一项多中心研究发现,与非EMD患者相比,接受含卡非佐米方案的EMD患者的反应持续时间更短(3.9个月 vs 9.3个月, $P < 0.05$)。客观缓解率(ORR)差异无统计学意义(40% vs 49%, $P > 0.05$)。然而,EMD患者的临床获益反应(CBR)率显著低于非EMD患者^[7]。综上,卡非佐米对EMD患者有效,但作用有限。

2 免疫调节剂(IMiD)

2.1 来那度胺 来那度胺是二代IMiD。127例EMD患者的首次治疗方案包括了PI(50%)、IMiD(39%)、单克隆抗体(10%)和化疗(53%)。与PI相比,IMiDs获得了更高的ORR率($P < 0.05$)^[8]。Calvo-Villas等^[9]分析了18例接受来那度胺-地塞米松方案治疗的EMD患者,ORR率为61.1%,其中8例EMD完全消失,3例EMD体积缩小。相比PI及传统化疗,加入IMiDs后EMD患者可能具有更高的ORR率。

2.2 泊马度胺 泊马度胺是第三代IMiD,被批准用于治疗已经接受来那度胺和PI治疗的RRMM患者。Brioli等^[10]回顾了30例在接受达雷妥尤单抗治

基金项目: 宁波市医学科技计划项目(2022Y37)

作者单位: 315100 宁波,宁波市鄞州区第二医院(金婷婷、朱飞波、洪用伟);宁波大学附属人民医院(袁娇娇)

通信作者: 洪用伟, Email: 147656604@qq.com

疗期间疾病进展,后改泊马度胺方案治疗,ORR 率优于达雷妥尤单抗组。在 7 例 EMD 患者中,3 例患者达到 PR,1 例达到持续 2 年以上 CR。药耐受性良好,没有因不良事件而停止治疗的患者。Acar 等^[11]得到了类似的结果,可见泊马度胺在 EMD 患者中具有有良好的疗效和耐受性。

3 塞利尼索

塞利尼索是一种选择性核输出化合物抑制剂,其单药有效率为 26%,联合用药率为 48%~65%^[12]。Grosicki 等^[13]将 402 例之前接受过 1~3 种治疗的 MM 患者随机分为两组,其中塞利尼索、硼替佐米和地塞米松组 195 例,硼替佐米和地塞米松组 207 例。前组的中位 PFS 为 13.93 个月,后组的中位 PFS 为 9.46 个月($P < 0.05$)。血小板减少症是最常见的 3~4 级不良事件。Wang 等^[14]用塞利尼索联合嵌合抗原受体 T(CAR-T)治疗 2 例 EMD 患者,均取得了 CR,生存期分别超过 13 个月和 10 个月。以塞利尼索为基础的联合用药是一种新颖、安全、有效的治疗选择。

4 CD38 单克隆抗体

4.1 达雷妥尤单抗(DARA) DARA 是人类最早的抗 CD38 单克隆抗体。有研究给予 31 例 EMD 患者接受了以 DARA 为基础方案的治疗,结果显示其中位 PFS 为 5 个月,中位 OS 为 10 个月。CR 率为 35.5%,ORR 率为 67.7%^[15]。于倩茹等^[16]研究显示治疗 RRMM 需要更长的疗程数才能达到最大疗效,不良反应可控。Abdallah 等^[17]研究结果显示在达雷妥尤单抗难治性 RRMM 患者中重新使用达雷妥尤单抗与不同类别的抗骨髓瘤药物联合,可产生一定的疗效。达雷妥尤单抗在 EMD 患者中显示出了一定的疗效,疗程越长,效果越好。

4.2 伊沙妥昔单抗 伊沙妥昔单抗通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒性、互补依赖的细胞毒性和直接诱导凋亡细胞死亡等作用机制发挥抗 MM 活性。在 IKEMA3 期试验中,将 299 例 RRMM 患者分成伊沙妥昔单抗-卡非佐米-地塞米松组(ISA-KD)(177 例)和卡非佐米-地塞米松(KD)组(122 例)。ISA-KD 组 PFS 持续时间优于 KD 组^[18]。Richter 等^[19]对 IKEMA

试验(ISA-KD 组, $n=179$)和 POLLUX 试验达雷妥尤单抗-来那度胺-地塞米松组(DARA-RD, $n=286$)进行匹配调整间接比较,以证明 ISA-KD 组与 DARA-RD 组治疗 RRMM 的安全性和有效性。匹配后,ISA-KD 与 DARA-RD 组相比,ISA-KD 的 PFS、OS 和 $\geq$ VGPR 优于 DARA-RD。以上研究认为伊沙妥昔单抗可延长 EMD 患者 PFS,加深反应深度。

4.3 埃罗妥珠单抗 埃罗妥珠单抗是一种人源化单克隆 IgGk 抗体。Danhof 等^[20]回顾性分析了以埃罗妥珠单抗为基础的方案治疗 15 例 EMD 患者的疗效。1 年 PFS 率、OS 率、ORR 率分别为 21%、57%、40%。Hose 等^[21]回顾性分析了 22 例 RRMM 患者,12 个月 OS 率为 82%,PFS 率为 35%;18 个月 OS 率为 73%,PFS 生率为 28%。Kashima 等^[22]用埃罗妥珠单抗-来那度胺-地塞米松治疗 1 例 EMD 的患者,8 周期后 EMD 消失。Bhutani 等^[23]表明埃罗妥珠单抗治疗 MM 安全有效。综上,埃罗妥珠单抗对 EMD 患者有一定的疗效。

5 维奈托克

维奈托克是一种高选择性、强效的口服 B 淋巴细胞瘤-2 基因(BCL-2)抑制剂,可诱导多发性骨髓瘤细胞凋亡。Kumar 等^[24]将 291 例 RRMM 患者随机分成两组,维奈托克-硼替佐米-地塞米松($n=194$)或硼替佐米-地塞米松(PD)组($n=97$)。维奈托克组的中位 PFS 为 22.4 个月,PD 组为 11.5 个月($P < 0.05$)。Gao 等^[25]对维奈托克治疗 RRMM 患者的有效性和安全性进行了荟萃分析,结果显示维奈托克单药或与其他药物联合治疗 RRMM 均显示出良好的治疗效果和可控的不良反应。

6 自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植(ASCT)是符合移植条件的 MM 患者一线治疗。Wang 等^[26]对 209 例 MM 患者(77 例 EMD-B,132 例非 EMD)进行了一项回顾性研究,所有患者均接受以硼替佐米为基础的诱导方案。EMD-B 组的中位 OS 显著短于非 EMD 组(52 个月 vs 96 个月, $P < 0.05$),两组疗效差异无统计学意义。Wang 等^[27]研究结果显示,接受 ASCT 治疗的 EMD 患者 PFS 和 OS 均优于未接受 ASCT 的患者。

这提示 ASCT 可改善 EMD 患者的预后。但串联自体移植和异基因移植对 EMD 和高危细胞遗传学患者的影响尚不明确。Gagelmann 等^[28]对接受移植治疗的 488 例 EMD 患者进行回顾性分析,其中单次自体移植($n=373$)、串联自体移植($n=84$)、异基因移植($n=31$)。单次自体移植的 OS 和 PFS 分别为 70%和 43%,串联自体移植的 OS 和 PFS 分别为 83%和 52%,异基因移植的 OS 和 PFS 分别为 88%和 58%。在多变量分析中,与单一 ASCT 相比,串联 ACST 显著改善了高危患者的 OS 和 PFS(均 $P < 0.05$)。异基因移植与串联 ASCT 无明显差异,但由于受试人群较少,结果有限。中枢神经系统(CNS)相关的 EMD 是特殊的髓外侵犯部位,约有 1%的 RRMM 可发生 CNS 复发。目前 ASCT 在是否能预防 MM 患者 CNS 浆细胞瘤的有效性尚不清楚。Liu 等^[29]研究提示,对于中枢神经系统受累的 MM 患者,ASCT 可以改善预后。然而,在大多数研究中,ASCT 在中枢神经系统疾病患者中的益处似乎有限^[30-31]。

7 CAR-T

抗 B 细胞成熟抗原(BCMA)是肿瘤坏死因子受体超家族的成员,在 MM 细胞中均表达。一项研究报道了 16 例接受抗 BCMA CAR-T 治疗的 RRMM 患者 ORR 为 81%。13 例患者治疗后骨髓中检测到 MM 细胞微小残留(MRD)阴性率为 100%^[32]。一项荟萃分析发现^[33],抗 BCMA CAR-T 细胞治疗 RRMM 患者 ORR 为 85.2%,CR 为 47.0%,MRD 阴性率为 97.8%。Deng 等^[34]报道了抗 BCMA CAR-T 治疗 7 例 EMD 患者,结果显示 EMD 患者的 PFS 和 OS 显著短于非 EMD 患者。总得来说,抗 BCMA CAR-T 细胞治疗在 EMD 的治疗中有一定的疗效。

EMD 是 MM 的一种超高危亚型,预后极差。本文综述了以往的文献,列出了 EMD 的几种治疗策略。随着新药的应用及治疗策略的改进,为 EMD 患者带来新的希望。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] BLADE J, BEKSAC M, CAERS J, et al. Extramedullary disease in multiple myeloma: A systematic literature review[J]. Blood Cancer J, 2022, 12(3): 45.
- [2] LAKSHMAN A, SINGH P P, RAJKUMAR S V, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. Am J Hematol, 2018, 93(2): 179-186.
- [3] 晁瑶,范丽,高晓云,等.多发性骨髓瘤伴髓外病变 46 例临床分析[J]. 中国实验血液学杂志,2021,29(1):115-121
- [4] FACON T, VENNER C P, BAHLLIS N J, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. Blood, 2021, 137(26): 3616-3628.
- [5] MINARIK J, PIKA T, RADOCHA J, et al. Survival benefit of ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRD) over lenalidomide and dexamethasone (Rd) in relapsed and refractory multiple myeloma patients in routine clinical practice[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 73.
- [6] GAY F, GUNTHER A, OFFIDANI M, et al. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma: The EMN09 phase 1/2 study of the European Myeloma Network[J]. Cancer, 2021, 127(18): 3413-3421.
- [7] MUCHTAR E, GATT M E, 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.
- [8] AVIV I, COHEN Y C, SUSKA A, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma - a multicenter retrospective study in 127 patients[J]. Am J Hematol, 2019, 94(10): 1132-1140.
- [9] CALVO-VILLAS J M, ALEGRE A, CALLE C, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2011, 87(3): 281-284.
- [10] BRIOLI A, GENGEBACH L, MANCUSO K, et al. Pomalidomide combinations are a safe and effective option after daratumumab failure[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149(9): 6569-6574.
- [11] ACAR I H, GUVENC B. Efficacy of bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone (BPD) regimen in relapsed/refractory extramedullary myeloma: A retrospective single-centre study, real-life experience[J]. Hematol Rep, 2023, 15(3): 465-473.
- [12] MCCURDY A, VISRAM A. The role of belantamab mafodotin, selinexor, and melflufen in multiple myeloma[J]. Curr Hematol Malig Rep, 2022, 17(6): 306-318.
- [13] GROSICKI S, SIMONOVA M, SPICKA I, et al. Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): A randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2020, 396(10262): 1563-1573.
- [14] WANG D, FU H, QUE Y, et al. A novel two-step administration of XPO-1 inhibitor may enhance the effect of anti-BCMA CAR-T in relapsed/refractory extramedullary multiple myeloma[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 812.
- [15] BYUN J M, MIN C K, KIM K, et al. Phase II trial of daratumumab with DCEP in relapsed/refractory multiple myeloma patients with extramedullary disease[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 150.
- [16] 于倩茹,周霞,吴弘英,等.含达雷妥尤单抗方案在复发难治多发性骨髓瘤患者中的疗效与安全性分析[J]. 中华医学杂志,2024,104(7):521-525.
- [17] ABDALLAH A O, MAHMOUDJAFARI Z, AHMED N, et al. Clinical

- efficacy of retreatment of daratumumab-based therapy (D2) in daratumumab-refractory multiple myeloma[J]. *Eur J Haematol*, 2023, 110(6): 626-632.
- [18] MARTIN T, DIMOPOULOS M A, MIKHAEL J, et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: Updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study[J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13(1): 72.
- [19] RICHTER J, LIN P L, GARCIA-HORTON V, et al. Matching-adjusted indirect comparison of isatuximab plus carfilzomib and dexamethasone with daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7): 8005-8017.
- [20] DANHOF S, RASCHE L, MOTTOK A, et al. Elotuzumab for the treatment of extramedullary myeloma: A retrospective analysis of clinical efficacy and SLAMF7 expression patterns[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(6): 1537-1546.
- [21] HOSE D, SCHREDER M, HEFNER J, et al. Elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone is a very well tolerated regimen associated with durable remission even in very advanced myeloma: A retrospective study from two academic centers[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(1): 205-212.
- [22] KASHIMA E, FUJIEDA A, NATO Y, et al. Successful treatment with a combination of elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone of extramedullary disease in a patient with refractory multiple myeloma[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2020, 61(3): 223-227.
- [23] BHUTANI M, FOUREAU D M, ROBINSON M, et al. A clinical and correlative study of elotuzumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (Elo-KRd) for lenalidomide refractory multiple myeloma in first relapse[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2023, 23(7): 535-544, e1.
- [24] KUMAR S K, HARRISON S J, CAVO M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): A randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1630-1642.
- [25] GAO X H, ZENG H, ZHAO X Y, et al. Efficacy and safety of venetoclax in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: A meta-analysis[J]. *BMC Cancer*, 2023, 23(1): 1058.
- [26] WANG Y, LIU A J, XU T T, et al. Bone-related extramedullary disease in newly diagnosed myeloma patients is an independent poor prognostic predictor[J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2022, 16: 11795549221109500.
- [27] WANG J, SHEN N, SHEN X X, et al. Survival trends and prognostic factors of patients with newly diagnosed multiple myeloma accompanied with extramedullary disease[J]. *Ann Med*, 2023, 55(2): 2281657.
- [28] GAGELMANN N, EIKEMA D J, KOSTER L, et al. Tandem autologous stem cell transplantation improves outcomes in newly diagnosed multiple myeloma with extramedullary disease and high-risk cytogenetics: A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11): 2134-2142.
- [29] LIU J, SHEN J, LIU D. Case reports: Central nervous system involvement in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1072490.
- [30] ABDALLAH A O, ATRASH S, SHAHID Z, et al. Patterns of central nervous system involvement in relapsed and refractory multiple myeloma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(3): 211-214.
- [31] SAMMARTANO V, CERASE A, VENANZI V, et al. Central nervous system myeloma and unusual extramedullary localizations: Real life practical guidance[J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 934240.
- [32] LI C G, XU J, LUO W J, et al. Bispecific CS1-BCMA CAR-T cells are clinically active in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2024, 38(1): 149-159.
- [33] ZHANG L N, SHEN X X, YU W J, et al. Comprehensive meta-analysis of anti-BCMA chimeric antigen receptor T-cell therapy in relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Ann Med*, 2021, 53(1): 1547-1559.
- [34] DENG H B, LIU M J, YUAN T, et al. Efficacy of humanized anti-BCMA CAR T cell therapy in relapsed/refractory multiple myeloma patients with and without extramedullary disease[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720571.

收稿日期:2024-04-22

(本文编辑:方能)