

以泊马度胺为基础方案治疗复发/难治多发性骨髓瘤 4 例伴 免疫性血小板减少 1 例

杨远兰 代馨莹 黄芸芸 陈娅
(贵州省黔西南布依族苗族自治州人民医院 562400)

多发性骨髓瘤(multiple myeloma MM)是一种浆细胞在机体内异常克隆增殖的恶性肿瘤,在血液系统恶性肿瘤中发生率排第二位^[1]。到目前为止,仍是一种不可治愈的疾病。我国平均发病年龄 58.5 岁,临床多以浆细胞浸润骨髓和血及(或)尿中出现单克隆免疫球蛋白(M 蛋白)为特征。MM 常见的症状包括骨髓瘤相关器官功能损伤的表现,即“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相关表现^[2,6,7]。新型药物第一代蛋白酶抑制剂(PI)硼替佐米和第二代免疫调节药物(IMiD)来那度胺是治疗 MM 的一线用药,尽管这些疗法取得了令人鼓舞的结果,但 MM 在很大程度上仍然是不可治愈之病,部分原因是克隆的异质性和基因组的复杂性^[3,6]。尤其双重难治性多发性骨髓瘤(对硼替佐米和来那度胺均耐药)患者预后很差,总存活期估计不到一年^[4,6]。

本文回顾性分析,黔西南州人民医院 2022 年 5 月至 2023 年 12 月,应用以泊马度胺为基础的方案,治疗 5 例复发/难治多发性骨髓瘤患者。资料参照中国多发性骨髓瘤诊治指南^[7]进行诊断及评估疗效。本研究经医院伦理委员会批准。

1 病例资料

病例 1 男,46 岁,2021 年 3 月 11 日因“胸腰部疼痛”行 MRI 考虑骨髓瘤,后外院行右侧胸壁肿物活检诊断浆细胞肿瘤而入院。骨髓形态:浆细胞 33%;骨髓流式:4.9%

单克隆浆细胞;骨髓活检:浆细胞骨髓瘤(瘤细胞约 90%);尿 M 蛋白含量约 2047.78mg/24h;血 M 蛋白定量 29.54g/L;免疫固定电泳:为 IgA-λ 型伴 λ 游离轻链型;RB1、1q21、IGH 重排阳性,TP53 阴性。染色体核型分析:正常核型。确诊:多发性骨髓瘤 IgA-λ 伴 λ 游离轻链型。予 VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)治疗 4 疗程后评估病情 CR,拒绝自体造血干细胞移植,继续予 VRD 再治疗 4 疗程,共 8 疗程后病情 CR,后续予 VD 方案维持治疗 4 次后(半月 1 次)患者自行停止治疗。2022 年 7 月 14 日因发现头部包块,完善胸部 CT:左侧胸膜占位,与 2022-03-08 片比较,为新增病灶。头颅磁共振平扫+增强:考虑额部偏右侧头皮软转移,对应颅骨内板下及左侧额部脑膜转移。骨髓形态:59.5%浆细胞。骨髓流式:13.84%的单克隆浆细胞。血清 M 蛋白:59.08g/L, M 蛋白类型为 IgA-λ 游离轻链型;骨髓活检示:浆细胞 85%。RB1、1q21、IGH 重排、IgH/FGFR3 阳性。骨髓染色体核型:复杂核型。考虑疾病复发伴髓外转移,予 BenPD(苯达莫司汀+泊马度胺+地塞米松)方案治疗 6 疗程,评估病情均 PR。

病例 2 女,68 岁,2021 年患者于外院诊断:多发性骨髓瘤,予 VRD(硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案治疗 6 个疗程,2021 年 10 月 14 日复查骨髓形态:浆细胞比例 3.9%,流式:1.5%单克隆浆细胞, M 蛋白 2.17g/L, 受累/非受累游离轻链比值 20.13, 评估病情 PR, 建议自体造血

干细胞移植，患者拒绝。2021年11月3日就诊我院，完善骨髓形态：14.5%浆细胞，巨核细胞276个，分类25个，幼稚型巨核细胞2个，颗粒型巨核细胞15个，产板型巨核细胞5个，裸核3个，血小板少见；流式：0.5%单克隆浆细胞；染色体核型分析：正常。免疫固定电泳：弱阳性，类型为λ游离轻链型。首次入院时血小板 $54 \times 10^9/L$ ，住院期间血小板波动在24-57之间，TPO升血小板，予VRD方案治疗4个疗程，评估病情VGPR，2022年3月予RD维持治疗1个疗程，因血小板低，停药，并予氨肽素升血小板治疗3个月。2022年7月8日再次住院，入院查血小板71，复查骨髓形态：4%浆细胞，巨核系产板差骨髓象；流式：0.15%单克隆浆细胞；骨髓活检：未见浆细胞增多。P53基因（17p13.1）缺失阳性；1q21扩增阳性。骨髓染色体核型：正常核型。诊断：多发性骨髓瘤高危组；免疫性血小板减少。2022年7月15日予Id（伊莎佐米+地塞米松）方案维持治疗，治疗期间血小板逐渐下降，加予TPO升血小板治疗，伊莎佐米使用2剂后，血小板最低降至29，予停伊莎佐米、激素、TPO，2022年7月31日和2022年8月7日，使用利妥昔单抗100mg/次/周升血小板治疗，血小板恢复至112。2022年8月8日，改为PD（泊马度胺+地塞米松）维持治疗。

病例3 女，33岁，2020年7月25日因“腰痛”就诊，诊断：多发性骨髓瘤IgA-λ型。予BCD（硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松）治疗4疗程，评估病情出现新溶骨性病变，评价PD，调整为VRD（硼替佐米+来那度胺+地塞米松）治疗4疗程，2021年4月行自体造血干细胞移植治疗，2021年10月28日行二次自体造血干细胞移植巩固治疗。2021年12月14日病情评估CR，继续RD（来那度胺+地塞米松）

维持治疗。2023年4月19日骨髓MRD=0.29%，骨髓活检：浆细胞小簇状分布（占比2%左右），固定电泳持续阳性，M蛋白定量0。2023年6月21日予调整为VPD（硼替佐米+泊马度胺+地塞米松）治疗，4疗程后复查骨髓MRD阴性；骨髓活检：阴性；固定电泳转为阴性；M蛋白定量0。评估病情重新获CR。

病例4 男，58岁，2019年5月因“全身酸痛、乏力”就诊，查骨髓形态：浆细胞97%；骨髓流式：65.5%单克隆浆细胞；骨髓活检：浆细胞骨髓瘤（瘤细胞约95%）；免疫固定电泳：为IgA-λ型。血M蛋白定量55.6g/L，肌酐：441umol/L；FISH：1p32/1q21阳性。染色体核型分析：复杂核型。确诊：多发性骨髓瘤IgA-λ型。予BCD（硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松）治疗4疗程后评估病情CR，转上级医院行自体造血干细胞移植治疗，术后予VRD（硼替佐米+来那度胺+地塞米松）巩固治疗5个疗程后予RD（来那度胺+地塞米松）维持治疗。2023年4月28日血清固定电泳转为阳性，M蛋白定量0，2023年7月M蛋白=6.3g/L。予调整为PD（泊马度胺+地塞米松）维持治疗5月，复查M蛋白定量0，血清固定电泳转为阴性，重新获得CR状态。

2 讨论

多发现骨髓瘤是一种不可治愈的疾病，复发次数越多，意味着治疗难度越大，追求更深的缓解深度，从而获得更长的生存是多发性骨髓瘤的治疗目标。泊马度胺是第三代IMiD，通过与E3泛素连接酶复合体中的蛋白质Cereblon(CRBN)结合，从而介导转录因子Ikaros(IKZF1)和Aiolos(IKZF3)的蛋白酶体降解，进而发挥强大的、直接的抗肿瘤和免疫增强作用，也能部分透过血脑屏障 [5,6]。一项

泊马度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤的疗效及安全性的 meta 分析指出：泊马度胺为基础的三联药物组合治疗 RRMM，总反应率为 64.3%，PVD 方案，合并 ORR 82.8%，PKD 方案，合并 ORR 71.9%[6]。4 例都为既往接受一线治疗患者，1 例使用 BenPD 方案用于诱导治疗，获部分缓解；1 例使用 VPD 方案，获完全缓解；2 例 PD 方案用于维持治疗中有复发倾向的患者，使疾病再次回到平台期，从而获得更长的生存。综上所述，以泊马度胺为基础的三药及以上联合治疗方案是复发/难治多发性骨髓瘤的有效选择之一。

病例 2 是在治疗多发性骨髓瘤过程中，出现合并免疫性血小板减少，此情况，查阅文献有个案报道，在屈晓燕、徐敏、李雅婷等的报道中[8]，使用激素及治疗多发性骨髓瘤，对升血小板有效，但例 3，在多发性骨髓瘤治疗过程中出现免疫性血小板减少，增加了诊断难度，需要排除药物因素所导致血小板减少，且该例患者对激素和 TPO 疗效差，使用小剂量利妥昔单抗后血小板恢复正常。该病例给临床医师在多发性骨髓瘤中合并难治性的血小板减少时，需要考虑到合并 ITP 可能，利妥昔单抗在升血小板治疗中可能是一个治疗选择。

参考文献：

[1] Kazandjian Dickran. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6):676–681.

[2] Cullis J. Haematology: multiple myeloma[J]. *Clin Med (Lond)*, 2019, 19(2): 188. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-188a.

[3] Cornell R F, Kassim A A. Evolving paradigms in the treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: Increased options and increased complexity[J]. *Bone marrow transplantation*, 2016, 51(4):479–491.

[4] Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study[J]. *Leukemia*, 2012, 26(1):149–157

[5] Bjorklund CC, Lu L, Kang J, et al. Rate of CRL4(CRBN) substrate Ikaros and Aiolos degradation underlies differential activity of lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma cells by regulation of c-Myc and IRF4[J]. *Blood Cancer Journal*, 2015, 5(10): e354.

[6] 冯鹏飞 陶洁. 泊马度胺治疗复发难治多发性骨髓瘤的疗效及安全性的 Meta 分析，学位论文 山西医科大学 临床医学 内科学（硕士），2020.

[7] 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（2022 年修订）[J]. *中华内科杂志*, 2022, 61(05): 480–487.

[8] 屈晓燕，徐敏，李雅婷，等. 多发性骨髓瘤合并免疫性血小板减少症 2 例并文献复习 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2022, 31(9): 566–568. DOI: 10.3760/cma.j.cn115356-20210806-00170.