

[文章编号] 1007-7669(2025)04-0272-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.06

苯达莫司汀联合化疗治疗复发或难治性多发性骨髓瘤的临床观察

汤 然¹, 郭彩虹², 张佳佳¹, 申 曼¹, 詹晓凯¹, 范斯斌¹, 赵凤仪¹, 黄仲夏¹,
李 新¹

(1. 首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院区 血液与肿瘤科, 北京 100043, 2. 北京大兴区人民医院 肿瘤内科, 北京 102600)

[关键词] 苯达莫司汀; 多发性骨髓瘤; 复发或难治; 髓外病变; 回顾性研究

[摘要] 目的 观察苯达莫司汀联合化疗治疗复发或难治性多发性骨髓瘤(RRMM)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2019年8月—2022年9月在首都医科大学附属北京朝阳医院石景山院区血液与肿瘤科使用苯达莫司汀联合化疗治疗的RRMM患者32例,观察其疗效、不良反应及生存情况。结果 32例患者完成了3(1,8)个疗程。29例完成了 ≥ 2 个疗程的患者客观缓解率(ORR)为38%(11/29),15例完成了 ≥ 4 个疗程的患者ORR为73%(11/15)。19例伴髓外病变的患者ORR为26%(5/19),疾病控制率为53%(10/19)。32例RRMM患者的预计中位无进展生存期为11个月,预计中位总生存期为25个月。16例患者出现白细胞计数减少的不良反应,但均为1~3级。结论 苯达莫司汀联合化疗治疗RRMM具有治疗反应好、耐受性良好等优点,可作为RRMM患者的治疗方案选择之一,尤其是针对伴发髓外病变的RRMM患者。

[中图分类号] R737.33

[文献标志码] A

Clinical observation of bendamustine combined with chemotherapy for relapsed and refractory multiple myeloma

TANG Ran¹, GUO Cai-hong², ZHANG Jia-jia¹, SHEN Man¹, ZHAN Xiao-kai¹, FAN Si-bin¹, ZHAO Feng-yi¹,
HUANG Zhong-xia¹, LI Xin¹

(1. Department of Hematology and Oncology, Shijingshan Campus of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, BEIJING 100043, China; 2. Department of Oncology, Beijing Daxing District People's Hospital, BEIJING 102600, China)

[KEY WORDS] bendamustine; multiple myeloma; relapsed or refractory; extramedullary disease; retrospective study

[ABSTRACT] AIM To observe the efficacy and safety of bendamustine combined with chemotherapy for relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). METHODS A retrospective analysis was conducted on 32 RRMM patients treated with bendamustine combined with chemotherapy in the Department of Hematology and Oncology, Shijingshan Campus of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University from August 2019 to September 2022. The efficacy, adverse reactions and survival conditions were observed. RESULTS Thirty-two patients completed 3 (1, 8) treatment courses. The overall response rate (ORR) was 38% (11/29) for 29 patients who completed ≥ 2 treatment courses, and the ORR was 73% (11/15) for 15 patients who completed ≥ 4 treatment courses. The ORR was 26% (5/19) for 19 patients with extramedullary diseases,

[收稿日期] 2024-02-07 [接受日期] 2025-02-14

[基金项目] 北京市石景山区卫生与健康委员会医学重点学科建设项目(石卫健医发[2021]2号)

[作者简介] 汤 然,男,主治医师,硕士,主要从事多发性骨髓瘤的研究,E-mail:chesstr@sina.com。李 新,女,主任医师,博士,主要从事多发性骨髓瘤的研究,E-mail:lixin0628@sohu.com

[通讯作者] 李 新

and the disease control rate was 53% (10/19). The estimated median progression-free survival was 11 months, and the estimated median overall survival was 25 months for the 32 RRMM patients. Sixteen patients experienced adverse reactions of decreased white blood cell count with the grade from 1 to 3. CONCLUSION Bendamustine combined with chemotherapy has the advantages of good therapeutic response and good tolerance in the treatment of RRMM, and can be used as one of the treatment options for RRMM patients, especially for those with extramedullary diseases.

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是易发生于中老年的血液系统浆细胞肿瘤。随着人口老龄化的加剧,近年来 MM 的发病率逐渐升高。MM 主要表现为骨髓浆细胞异常增生,伴单克隆免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 或轻链异常分泌,进而引起贫血、骨破坏、肾损害、感染等。硼替佐米、来那度胺、苯达莫司汀、卡非佐米及 CD38 单抗类药物的应用,使得 MM 患者的生存期有所延长,但 MM 易复发、不可治愈,如何优化治疗方案仍需进一步探讨。

苯达莫司汀是兼具烷化剂功能和抗代谢功能的双功能氮芥衍生物,早在 2008 年就被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于治疗利妥昔单抗耐药的惰性非霍奇金淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病^[1],后被美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南推荐可用于治疗复发或难治性多发性骨髓瘤 (relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM) 和新诊断华氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia, WM)^[2,3]。苯达莫司汀于 2018 年在我国获批上市,2021 年被 NCCN 指南推荐用于治疗 RRMM,为我国 RRMM 患者提供了一个可选择的治疗药物。目前,苯达莫司汀在我国治疗 RRMM 的真实世界研究仍然较少,为此,本研究回顾性分析了本院应用苯达莫司汀治疗的 32 例 RRMM 患者的临床资料,以期为 RRMM 的治疗提供参考。

资料与方法

研究对象 选取 2019 年 8 月—2022 年 9 月在北京朝阳医院石景山院区血液与肿瘤科采用苯达莫司汀为主要方案治疗的 32 例 RRMM 患者作为研究对象。随访时间截至 2022 年 12 月 9 日。

诊断和治疗反应标准 MM 的诊断标准、难治/复发标准和治疗反应标准参考国际骨髓瘤工作组 (International Myeloma Working Group, IMWG) 的指南及 2021 年版 NCCN 指南进行^[4,5]。MM 的诊断标准:骨髓中克隆性浆细胞比例 >10%,且存在血钙升高 (血钙 >2.75 mmol · L⁻¹)、肾损害 (血肌酐 >177 μmol · L⁻¹ 或肌酐清除率 <40 mL · min⁻¹)、贫血 (血红蛋白 <10 g · dL⁻¹) 和骨损害 (溶骨性骨质破坏或病理性骨折) 等症状之一。治

疗反应标准参考 2016 IMWG 疗效标准,治疗过程中或治疗结束后 60 d 内疾病进展 (progressive disease, PD) 定义为难治。符合以下 1 项或多项定义为复发: (1) 出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤 (骨质疏松性骨折除外); (2) 已有的浆细胞瘤或骨病变增加,可测量病变最大垂直径乘积之和增加 50% 且最大垂直径绝对值 ≥ 1 cm; (3) 高钙血症 (血钙 >2.75 mmol · L⁻¹); (4) 血红蛋白下降 ≥ 20 g · L⁻¹ (与治疗或非 MM 因素无关); (5) 从 MM 治疗开始,血肌酐上升 ≥ 176.8 μmol · L⁻¹ (2 mg · dL⁻¹) 并且与 MM 相关; (6) 血清 M 蛋白相关的高黏血症。

治疗方案 32 例患者既往均应用过硼替佐米治疗,其中 29 例患者既往接受过来那度胺治疗。32 例患者中,有 14 例接受了 BRD 方案,即苯达莫司汀 + 来那度胺 (25 mg, qod, d₁~d₂₁) + 地塞米松 (20 mg, d₁~d₄); 13 例接受了 BPD 方案,即苯达莫司汀 + 硼替佐米 (1.3 mg · m⁻², d₁, d₄, d₈, d₁₁) + 地塞米松 (20 mg, d₁, d₄, d₈, d₁₁); 2 例患者接受了苯达莫司汀 + 达雷妥尤单抗 (16 mg · kg⁻¹, d₁, d₈, d₁₅, d₂₂) + 地塞米松 (20 mg, d₁, d₈, d₁₅, d₂₂) 方案; 此外,各有 1 例患者分别接受了苯达莫司汀 + 地塞米松 (20 mg, d₁~d₄) 方案,苯达莫司汀 + 依托泊苷 (0.1 g, d₁, d₂) + 长春地辛 (4 mg, d₁) + 地塞米松 (20 mg, d₁~d₄) 方案,苯达莫司汀 + 卡非佐米 (27 mg · m⁻², d₁, d₂, d₈, d₉, d₁₅, d₁₆) + 地塞米松 (20 mg, d₁, d₂, d₈, d₉, d₁₅, d₁₆) 方案。所有方案中的苯达莫司汀用药剂量均为 60 mg · m⁻², d₁, d₂。所有方案均为每 28 d 为一个疗程,治疗至 PD、死亡或随访截止。

观察指标

1 疗效评估 通过检测血、尿 M 蛋白定量,骨髓克隆性浆细胞比例,血钙水平及全身骨骼影像检查进行疗效评价,疗效评价标准参照 IMWG 的评价标准,分为严格意义的完全缓解 (stringent complete response, sCR)、完全缓解 (complete response, CR)、非常好的部分缓解 (very good partial response, VGPR)、部分缓解 (partial response, PR)、微小缓解 (minimal response, MR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和 PD。采用磁共振成像或电子计算机断层扫描检查评价髓外病变 (extramedullary

disease, EMD) 发生情况。分别于第 1、2、4、6、8 疗程结束时评价疗效。客观缓解率 (ORR) = (PR 例数 + VGPR 例数 + CR 例数 + sCR 例数) / 总例数 × 100%。疾病控制率 = (CR 例数 + VGPR 例数 + PR 例数 + SD 例数) / 总例数 × 100%。

2 生存分析 比较不同治疗线数组 (分为 ≥ 3 线组和 < 3 线组) 及苯达莫司汀不同疗程组 (分为 ≥ 3 个疗程组和 1~2 个疗程组) 患者间的生存差异。其中, 总生存期 (overall survival, OS) 为患者使用苯达莫司汀化疗至死亡或随访结束的时间, 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 为从应用苯达莫司汀化疗至患者出现 PD 的时间。

3 不良反应 参照美国国家癌症研究所常见不良事件评价标准 (CTCAE) 第 5 版判断不良反应。

随访 查阅患者的门诊或住院病历, 若末次记录后的 3~6 个月未看到患者复诊或再住院, 则进行电话随访。随访主要内容为患者的生存状态, 若患者已故, 需记录死亡时间。

统计学方法 采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析, 计数资料以例 (%) 表示; 采用 Shapiro-Wilk 法检验计量资料的正态性, 符合正态分布的数据用 $\bar{x} \pm s$ 描述, 并进行 *t* 检验; 不符合正态分布的数据用 *M* (Q_{25} , Q_{75}) 描述。用非参数检验分析各组患者间的生存差异。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析患者生存情况。以 $P < 0.05$ 为差异有显著意义。

结 果

患者的临床特征 32 例患者的中位随访时间为 13 (3~27) 个月。其中, 男性 22 例, 女性 10 例; 年龄 42~80 岁。32 例患者的 M 蛋白主要为 IgG 型和 IgA 型, 均为 Durie-Salmon 分期 III 期患者。32 例 RRMM 患者的临床首发症状为骨痛, 主要以腰骶部、胸背部骨痛为主 (27 例, 84%), 其次是乏力伴双下肢水肿 (3 例, 9%) 和发热 (2 例, 6%); 此外, 还有 20 例患者合并病理性骨折, 1 例合并淀粉样变性。23 例进行了荧光原位杂交技术 (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) 遗传学检测的患者中, FISH 结果阴性 5 例; 18 例 (78%) FISH 检测异常患者中, *IgH* 基因位点缺失 3 例, 剩余 15 例 FISH 检测异常均为 MM 合并 EMD 患者, 包括 *Iq21* (+) 12 例、*TP53* (+) 3 例、*t* (14;16) 4 例、*t* (14;20) 1 例、*t* (4;14) 3 例、13q 缺失 2 例、*t* (4;11) 1 例、*t* (11;14) 1 例, 其中 8 例患者为细胞遗传学高危患者。既往中位化疗线数 4 (2, 6) 线。患者的基线临床特征见表 1。

表 1 32 例 RRMM 患者的基线临床特征 n=32

项目	数值
年龄/岁	60.00 ± 1.55
性别/例 (%)	
男性	22 (69)
女性	10 (31)
骨髓中异常浆细胞比例/%	27.50 (6.50, 80.80)
血清指标	
血钙/mmol · L ⁻¹	2.17 (2.02, 2.45)
血肌酐/μmol · L ⁻¹	77.70 (68.08, 106.43)
β2 微球蛋白/mg · L ⁻¹	4.41 (3.84, 9.18)
白蛋白/g · L ⁻¹	33.10 (27.70, 37.40)
乳酸脱氢酶/U · L ⁻¹	197.70 (164.00, 240.40)
M 蛋白类型/例 (%)	
IgG 型	17 (53)
IgA 型	6 (19)
Kappa 轻链型	6 (19)
Lambda 轻链型	2 (6)
不分泌型	1 (3)
临床首发症状/例 (%)	
腰骶部疼痛	16 (50)
胸背部疼痛	11 (34)
乏力伴双下肢水肿	3 (9)
发热	2 (6)
Durie-Salmon 分期/例 (%)	
III A 期	29 (91)
III B 期	3 (9)
国际预后分期/例 (%)	
II 期	17 (53)
III 期	15 (47)
红细胞沉降率/mm · h ⁻¹	125.00 (60.00, 140.00)
血常规指标	
血红蛋白/g · L ⁻¹	92.94 ± 4.76
白细胞计数/× 10 ⁹ · L ⁻¹	4.20 (3.70, 6.80)
血小板计数/× 10 ⁹ · L ⁻¹	140.00 ± 15.10
FISH 检测 (n=23) /例 (%)	
<i>IgH</i> 基因位点缺失	3 (13)
<i>Iq21</i> (+)	12 (52)
<i>TP53</i> (+)	3 (13)
<i>t</i> (14;16)	4 (17)
<i>t</i> (14;20)	1 (4)
<i>t</i> (4;14)	3 (13)
13q 缺失	2 (9)
<i>t</i> (4;11)	1 (4)
<i>t</i> (11;14)	1 (4)
阴性	5 (22)
既往化疗线数	4 (2, 6)

32 例患者中, 有 19 例 (59%) RRMM 患者伴 EMD, 其中 7 例 EMD 为初诊时伴发, 12 例为复发时伴发, 髓外包块常见发生部位包括头部 3 例 (16%)、胸壁 2 例 (11%)、胸椎 6 例 (32%)、腰椎 5 例 (26%)、骨盆 3 例 (16%)、椎管内 2 例 (11%); 其中 16 例患者存在骨旁 EMD, 3 例患者为软组织 EMD。

疗效评价结果 32 例患者完成苯达莫司汀化疗的中位疗程数为 3 (1, 8) 个。3 例患者仅完成 1 个疗程, 其中 2 例死亡, 1 例仍在随访中, 疗效为 SD; 29 例患

者完成了至少 2 个疗程的化疗, 2 个疗程后评价疗效, 结果为 1 例 CR, 11 例 PR, 10 例 SD, 7 例 PD; 15 例患者完成了至少 4 个疗程的化疗, 4 个疗程后评价疗效, 结果为 1 例 CR, 10 例 PR, 3 例 SD, 1 例 PD; 3 例患者完成了至少 6 个疗程的化疗, 6 个疗程后评价疗效, 结果为 1 例 PR, 1 例 VGPR, 1 例 PD; 1 例患者完成了 8 个疗程的治疗, 8 个疗程后, 达 VGPR。随访截止时, 除 3 例仅治疗了 1 个疗程的患者外, 29 例 RRMM 患者应用苯达莫司汀治疗后的最终 ORR 为 38% (11/29), 其中, CR 1 例, VGPR 1 例, PR 9 例, SD 6 例, PD 12 例; 值得一提的是, 其中用药 4 个疗程及以上的患者评估疗效, ORR 为 73% (11/15)。

总体生存与预后 32 例 RRMM 患者的预计中位 PFS 为 11 个月 (图 1), 预计中位 OS 为 25 个月 (图 2)。

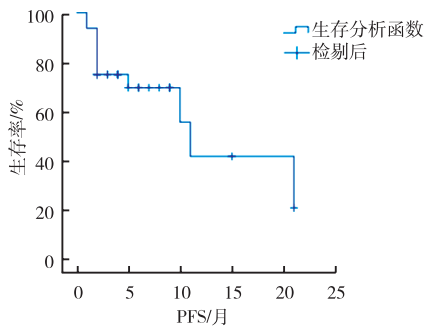


图 1 32 例复发或难治性多发性骨髓瘤患者的无进展生存期 (PFS)

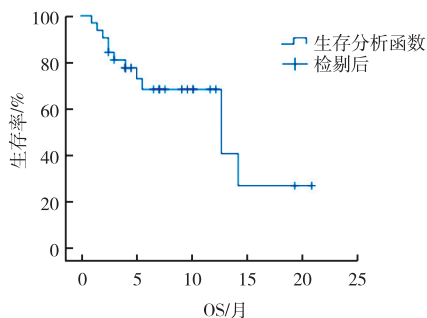


图 2 32 例复发或难治性多发性骨髓瘤患者的总生存期 (OS)

32 例 RRMM 患者中有 20 例为应用苯达莫司汀治疗前已行 3 线及以上化疗复发的患者, 其预计中位 PFS 为 11 个月, 中位 OS 为 25 个月; 12 例 3 线以下复发的患者, 尚未观察到有 50% 的患者出现 PD 或死亡, 因此无法计算中位 PFS 和 OS (图 3、图 4), 两组比较均无显著差异 ($P>0.05$)。32 例 RRMM 患者中有 20 例完成了 ≥ 3 个疗程的化疗, 12 例患者完成了 1~2 个疗程的化疗, 两组的预计中位 PFS 分别为 21 个月和 2 个月 ($P<0.001$) (图 5), 预计中位 OS 分别为 28 个月和 8 个月 ($P=0.02$) (图 6), 两组比较均有显著差异。

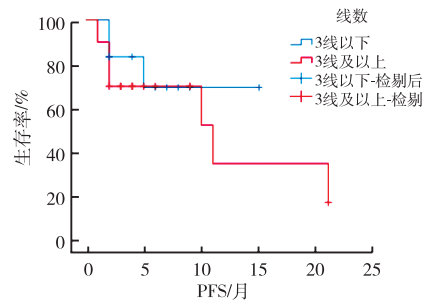


图 3 不同化疗线数复发或难治性多发性骨髓瘤患者的无进展生存期 (PFS)

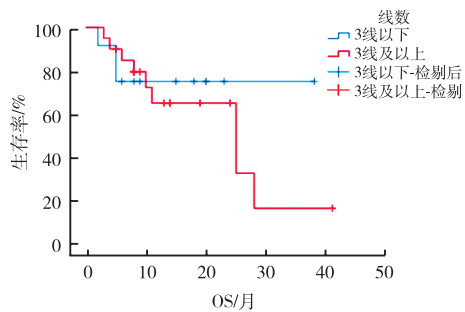


图 4 不同化疗线数复发或难治性多发性骨髓瘤患者的总生存期 (OS)

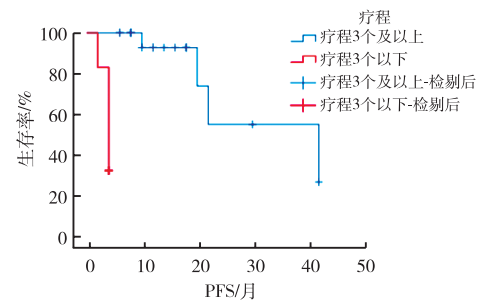


图 5 不同疗程复发或难治性多发性骨髓瘤患者的无进展生存期 (PFS)

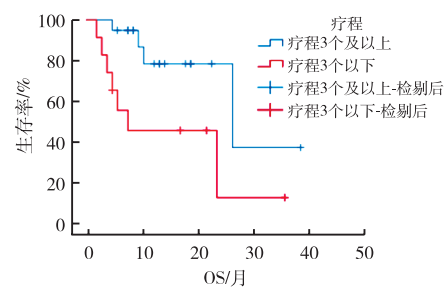


图 6 不同疗程复发或难治性多发性骨髓瘤患者的总生存期 (OS)

32 例患者中死亡 10 例 (31%), 其中 8 例因 PD 死亡, 另外 2 例因非 MM 的原因死亡 (分别因心脏衰竭和肺癌而死亡)。

RRMM 伴 EMD 患者的治疗反应和预后 截至本研究最后一次随访, 19 例 RRMM 伴 EMD 的患者中, 1 例 VGPR, 4 例 PR, 5 例 SD, 9 例 PD, ORR 为 26% (5/19), 疾病控制率为 53% (10/19)。

不良反应发生情况 参照 CTCAE 第 5 版进行安全性评

价, 32 例患者发生的非血液学不良反应中, 乏力 (14/32, 44%)、食欲不振 (11/32, 34%) 是最常见的不良反应症状, 均较轻微, 均为 1~2 级。血液学不良反应方面, 有 16 例患者 (16/32, 50%) 出现白细胞计数减少, 其中 1 级 10 例 (31%), 2 级 4 例 (13%), 3 级 2 例 (6%); 2 例患者 (2/32, 6%) 的血红蛋白下降超过 $1 \text{ g} \cdot \text{dL}^{-1}$; 8 例患者 (8/32, 25%) 的血小板减少, 其中 1 级 2 例, 2 级 1 例, 3 级 5 例, 但 8 例患者中有 3 例患者治疗前血小板就低于正常值, 均不需要输注血小板; 2 例患者 (2/32, 6%) 出现腹泻, 均为 2 级。

讨 论

MM 是一种常见的浆细胞恶性肿瘤, 近年来新型药物和嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 等免疫治疗的应用, 使其缓解率显著提高, 生存期较前延长, 但 MM 最终仍会复发而产生耐药, 成为 RRMM, 且有 6%~20% 的 MM 患者复发时合并 EMD。目前, MM 仍是不可治愈的疾病之一, 多线治疗后仍复发且伴 EMD 的 RRMM 患者, 往往因为对多种靶向药物耐药, 其治疗面临着巨大挑战。

苯达莫司汀是一个含有类嘌呤苯并咪唑环的双功能氮芥衍生物。氮芥及其衍生物可形成亲电的碱性基团, 可与富电子的亲核基团形成共价键, 造成 DNA 链间交联, 也会使 DNA 和蛋白之间, 以及蛋白和蛋白之间产生交联, 这种共价联结打乱了 DNA 和蛋白的功能, 从而通过多种途径导致肿瘤细胞死亡, 发挥抗肿瘤作用; 同时, 苯达莫司汀可以通过激活碱基切除的 DNA 修复途径来表现细胞毒性。多项临床试验显示其在 B 细胞恶性肿瘤中具有较高效能, 且与其他烷化剂的交叉耐药性较低^[6]。

2021 年 NCCN 发布的指南推荐苯达莫司汀可用于治疗 RRMM。此外, 多项研究支持苯达莫司汀可以与免疫调节剂、硼替佐米等药物联合治疗 MM^[7-11]。MEY 等^[12]报道了苯达莫司汀、来那度胺和地塞米松联合治疗 50 例 RRMM 患者的疗效, 苯达莫司汀剂量为 $75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 、 d_2 , 以 28 d 为一疗程, 中位疗程为 6 (4, 9) 个, 结果 ORR 为 89%, 中位 PFS 为 18.6 个月。POZZI 等^[13]报道了苯达莫司汀与来那度胺、地塞米松治疗 38 例 RRMM 患者的疗效, 苯达莫司汀剂量为 $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 、 d_2 , 以 28 d 为一疗程, 化疗 6 个疗程后, ORR 为 48%, 中位 PFS 为 10 个月。RODON 等^[14]报道了苯达莫司汀与硼替佐米、地塞米松联合治疗 73 例 RRMM 患者的疗效, 苯达莫司汀的剂量为 $70 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 、 d_8 , 以 28 d 为一疗程, 中位疗程为 7 (1, 12) 个,

结果, ORR 为 58%, 中位 PFS 为 10.8 个月。可见, 苯达莫司汀的疗效可能与剂量及联合使用的药物有关, 但仍需通过进一步研究证实。

本研究中, 32 例 RRMM 既往中位化疗线数在 4 线以上, 应用苯达莫司汀 ($60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 、 d_2) 联合硼替佐米/来那度胺与地塞米松治疗后的预期中位 PFS 为 11 个月, 29 例患者完成了至少 2 个疗程的化疗, 截止到随访日期, 最终 ORR 为 38%, 与文献报道的疗效相似。从治疗线数来看, 32 例 RRMM 患者中, 有 20 例为接受了 3 线及以上化疗后复发的患者, 12 例为接受了 3 线以下化疗后复发的患者, 两组的预计 PFS 和 OS 比较, 均无显著差异, 考虑可能与本研究病例数较少及随访时间较短相关。从疗程来看, 完成了 ≥ 3 个疗程和仅完成了 1~2 个疗程患者的 PFS 分别为 21 个月和 2 个月, 预计中位 OS 分别为 28 个月和 8 个月, 两组比较有显著差异, 表明疗程越长, 疗效越好。随访截止时, 29 例完成了 ≥ 2 个疗程的 RRMM 患者最终 ORR 为 38% (11/29), 15 例用药 ≥ 4 个疗程的患者 ORR 为 73% (11/15)。因此, 笔者建议, 患者如果没有出现 PD, 可考虑使用苯达莫司汀化疗 4 个疗程以上, 以取得更好的疗效。

32 例 RRMM 中有 19 例合并了 EMD, 治疗后的疾病控制率为 53% (10/19)。由于 EMD 的疗效很难达到 CR, 有的病灶即使已经没有活性了, 但仍然存在, 而患者的临床症状是稳定的, 所以此类患者治疗后的疾病控制率较为满意。本研究中, 有 1 例患者右侧下颌支及下颌角的 EMD 在使用苯达莫司汀化疗后明显缩小, 疼痛缓解较快, 且持续 18 个月无复发。此外, 15 例 MM 合并 EMD 患者中有 12 例 *Iq21* 阳性, 有研究表明初治 MM 患者中 *Iq21* gain/amp 和 *KRAS* 的突变组合预示着 EMD 发生的风险更高^[15]。故初治患者 FISH 检查存在 *Iq21* 阳性时, 临床应在其髓外病变方面给予更多关注。

苯达莫司汀还可以与泊马度胺、地塞米松联合。SIVARAJ 等^[16]报道了 38 例 RRMM 患者使用苯达莫司汀 ($120 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 , 以 28 d 为一疗程) 的疗效, 中位疗程为 7 (1, 31) 个, ORR 为 61%, 中位 PFS 为 9.6 个月。GRAMATZKI 等^[17]报道, 苯达莫司汀 ($70 \text{ mg}/\text{m}^2$, d_1 、 d_8 , 以 28 d 为一疗程) 与卡非佐米、地塞米松联合治疗对硼替佐米、来那度胺双耐药的 RRMM 患者 63 例, 治疗 8 个疗程后, ORR 为 51%, 中位 PFS 为 11.6 个月。可见, 临床在化疗方案的选择上也可以尝试应用苯达莫司汀联合既往未曾使用过的泊马度胺或卡非佐米治疗。

本研究中, 苯达莫司汀的剂量是每疗程 $120 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 治疗的主要血液学不良反应是白细胞计数降低, 发生率为 50% (16/32), 但 3 级以上的仅为 2 例 (6%), 无 4 级不良反应, 且无患者需要输注血小板, 表明应用苯达莫司汀 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 、 d_2 的联合治疗方案对于 RRMM 患者是相对安全的。

综上所述, 苯达莫司汀治疗 RRMM 具有疗效好、患者耐受性良好等优点, 可作为该类患者合理有效的治疗方案选择之一, 在伴发 EMD 的 RRMM 患者中, 苯达莫司汀也可取得一定的疗效。目前, 以苯达莫司汀为基础的 RRMM 治疗方案仍在不断研究与改良。随着真实世界研究的不断总结, 相信苯达莫司汀可以为 RRMM 及伴发 EMD 患者带来更多获益。

[参考文献]

- [1] CHESON BD, RUMMEL MJ. Bendamustine: rebirth of an old drug [J] . J Clin Oncol, 2009, 27 (9) : 1492–1501.
- [2] SCHJESVOLD F, ORIOL A. Current and novel alkylators in multiple myeloma [J] . Cancers, 2021, 13 (10) : 2465.
- [3] CASTILLO JJ, ADVANI RH, BRANAGAN AR, *et al.* Consensus treatment recommendations from the tenth International Workshop for Waldenström macroglobulinaemia [J] . Lancet Haematol, 2020, 7 (11) : e827–e837.
- [4] 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.
- [5] KUMAR SK, CALLANDER NS, ADEKOLA K, *et al.* Multiple myeloma, version 3.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J] . J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18 (12) : 1685–1717.
- [6] LEONI LM, BAILEY B, REIFERT J, *et al.* Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents [J] . Clin Cancer Res, 2008, 14 (1) : 309–317.
- [7] DHAKAL B, D'SOUZA A, HAMADANI M, *et al.* Phase I/II trial of bendamustine, ixazomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J] . Blood Cancer J, 2019, 9 (8) : 56.
- [8] LEE HC, FENG L, ORIABURE O, *et al.* A phase one trial of carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma [J] . Am J Hematol, 2021, 96 (7) : E243–E246.
- [9] 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.
- [10] LENG SY, BHUTANI D, RAZA S, *et al.* Phase I/II study of carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone (CBD) in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J] . Blood Cancer J, 2020, 10 (2) : 13.
- [11] KNAUF W, DINGELDEIN G, SCHLAG R, *et al.* First-line therapy with bendamustine/prednisone/bortezomib: a GMMG trial for non-transplant eligible symptomatic multiple myeloma patients [J] . Eur J Haematol, 2020, 105 (2) : 116–125.
- [12] MEY UJM, BRUGGER W, SCHWARB H, *et al.* Bendamustine, lenalidomide and dexamethasone (BRd) has high activity as 2nd-line therapy for relapsed and refractory multiple myeloma: a phase II trial [J] . Br J Haematol, 2017, 176 (5) : 770–782.
- [13] POZZI S, GENTILE M, SACCHI S, *et al.* Bendamustine, Low-dose dexamethasone, and lenalidomide (BdL) for the treatment of patients with relapsed/refractory multiple myeloma confirms very promising results in a phase I/II study [J] . Leuk Lymphoma, 2017, 58 (3) : 552–559.
- [14] RODON P, HULIN C, PEGOURIE B, *et al.* Phase II study of bendamustine, bortezomib and dexamethasone as second-line treatment for elderly patients with multiple myeloma: the intergroupe francophone du myelome 2009-01 trial [J] . Haematologica, 2015, 100 (2) : e56–e59.
- [15] JELINEK T, ZIHALA D, SEVCIKOVA T, *et al.* Beyond the marrow: insights from comprehensive next-generation sequencing of extramedullary multiple myeloma tumors [J] . Leukemia, 2024, 38 (6) : 1323–1333.
- [16] SIVARAJ D, GREEN MM, KANG YB, *et al.* Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma [J] . Blood Cancer J, 2018, 8 (8) : 71.
- [17] GRAMATZKI M, GUENTHER A, OFFIDANI M, *et al.* Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone (KBd) in advanced multiple myeloma: the EMN09-trial [J] . J Clin Oncol, 2018, 36 (Suppl 15) : 8019.