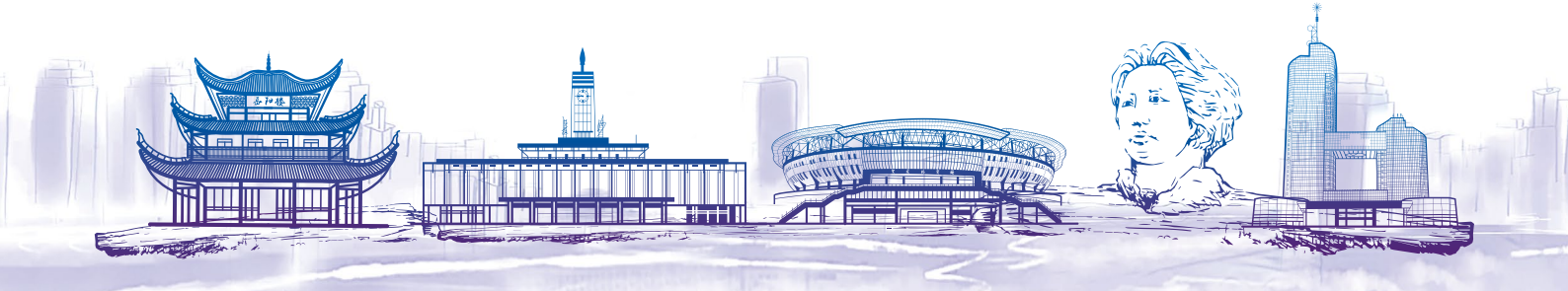
中国医师协会第六届多发性骨髓瘤学术会议
暨湖南省第七届多发性骨髓瘤高峰论坛

2020年9月4-5日 湖南·长沙 线上+线下

主办单位： 中国医师协会 / 中国医师协会血液科医师分会

承办单位： 国家血液系统疾病临床医学研究中心-北京大学人民医院 / 中南大学湘雅三医院

汇 编



欢迎词

尊敬的各位代表、同道：

您们好！

九月的长沙，秋高气爽，风景怡人。热烈欢迎大家百忙之中来长沙参加中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会学术会议。在此感谢各位专家对中南大学湘雅三医院血液科的关注、关照、支持和帮助，感谢各位专家对湖南省血液病诊治，特别是骨髓瘤规范化诊治的指导！会议及工作之余，各位嘉宾可以漫步湘江两岸风观带或登上岳麓山，一览长沙全貌；静观“湘江北去，橘子洲头”，感受伟人“恰同学少年”“指点江山”的豪迈；参观岳麓书院，领略湖湘教育文化；也可以逛逛太平老街及五一商圈，感受不夜城的热闹非凡，品尝长沙特色美食。哪怕是忙里偷闲，您也可以近距离欣赏长沙的新名片，长沙市城市副中心、您入住酒店所在地梅溪湖夜景和桃花岭秋色。您若有意考察座落在岳麓山下的中南大学或者是长沙市政府傍边中南大学湘雅医学院和湘雅三医院，我们就是您的向导。

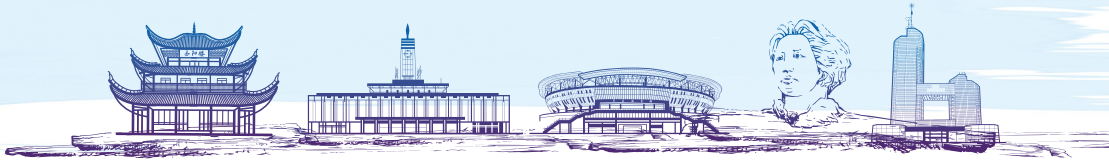
热切期待您的参与！

大会主席:黄晓军

共同主席:刘开彦

执行主席:刘竞

执行主席:路瑾



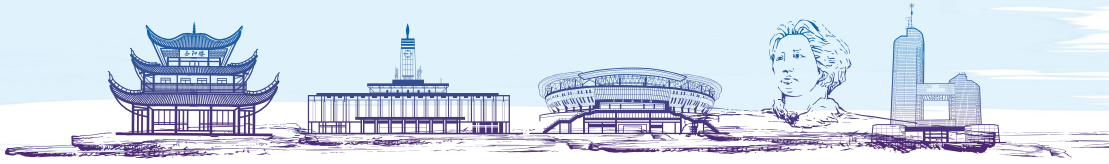
大会日程

5 日上午会场			
开幕式及专题报告			
时间	内容	讲者	主持
08:00-08:20	开幕致辞 陈翔副校长，张国刚院长，黄晓军会长， 刘开彦副会长，谢启麟秘书长，刘竞教授)		路　瑾
08:20-08:55	MGRS 中的几个问题	Nelson leung	赵明辉
08:55-09:30	The first H2H study between 2 generations BTK inhibitors—ASPEN: Zanubrutinib vs. Ibrutinib for Patients with WM	Constantine Tam	傅琤琤
09:30-09:50	卫星会：浆细胞疾病的动员策略	刘开彦	胡建达
09:50-10:10	走进中国循证 - 从 Rd 到 IRd 看我国多发性骨髓瘤的新药研究之路	侯　健	胡　豫
10:10-10:30	走进中国循证 - 努力提高年轻 MM 患者的 PFS、OS, 实现把恶性病转化为慢性病的目标	李　娟	王　欣
10:30-10:50	走进中国循证 - 浆细胞疾病流行病学及现状调查	路　瑾	路　瑾
10:50-11:10	走进中国循证 - 初探难治复发多发性骨髓瘤的转化研究	蔡　真	施菊妹
11:10-11:30	走进中国循证 - 多发性骨髓瘤伴发浆细胞瘤的诊断和治疗	陈文明	黄东平
11:30-11:50	卫星会：从指南到临床实践：中国复发 MM 的免疫靶向治疗	路　瑾	傅卫军
11:50-12:15	卫星会：The next generation of monoclonal protein measurement	Kuan Boone Tan	王晓波
12:15-12:35	卫星会：postEHA NDMM 的治疗进展	刘　澎	陈文明
12:15-13:30	午餐		

5 日下午会场

疑难浆细胞病论坛 论坛主席：路瑾、侯健

时间	内容	讲者	主持
13:30-13:42	病例 1: 抽丝剥茧觅真凶	王　婷	刘　辉
13:42-13:50	讨论嘉宾：杨琳 马艳萍		
13:50-14:02	病例 2: 一例“特殊的”MM	杨光忠	阎　骅
14:02-14:10	讨论嘉宾：黄欣 贡铁军 孟海涛		
14:10-14:22	病例 3: 多发性骨髓瘤患者合并类白血病反应及获得性肝素样抗凝物 1 例	陈丽娟	李莉娟
14:22-14:30	讨论嘉宾：张晓辉 刘会兰		
14:30-14:42	病例 4: 一例原发性轻链型淀粉样变合并 B 细胞慢性淋巴增殖性疾病的病例分析	方　怡	孙春艳
14:42-14:50	讨论嘉宾：罗军 魏永强		
14:50-15:02	病例 5: 多发性骨髓瘤中枢累及，如何鉴定?	李湘新	王鲁群
15:02-15:10	讨论嘉宾：高大 曲建华		
15:10-15:22	病例 6: 地西他滨联合硼替佐米和地塞米松治疗 14 例复发 / 难治性多发性骨髓瘤	刘　晴	房佰俊
15:22-15:30	讨论嘉宾：罗建民 靳凤艳		
15:30-15:42	病例 7: 多发性骨髓瘤合并骨髓增生异常综合征	廖爱军	赵洪国
15:42-15:50	讨论嘉宾：苏丽萍 陈兵		
15:50-16:02	病例 8: 细胞免疫治疗，斩瘤利剑	廖　益	牛　挺
16:02-16:10	讨论嘉宾：糜坚青 高广勋		
16:10-16:20	茶歇		



专题报告			
时间	内容	讲者	主持
16:20-16:40	卫星会：苯达莫司汀在浆细胞疾病中的应用	李　娟	李振宇
16:40-17:00	卫星会：The management of Multiple Myeloma in the era of post-COVID 19	Shaji Kumar	钟玉萍
17:00-17:30	Optimize Stem Cell mobilization in Myeloma	Nicolaus Kroeger	付　蓉
17:30-17:50	卫星会：BLD 方案在多发性骨髓瘤中的应用	杜　鹃	刘　竞
17:50-18:20	淀粉样变性的诊治进展	Paolo Milani	黄湘华
18:20-18:30	大会总结	路瑾教授、刘竞教授	

The First Head-to-Head Study Between Two Generations of BTK Inhibitors – ASPEN: Zanubrutinib vs Ibrutinib for Patients with Waldenstrom Macroglobulinemia

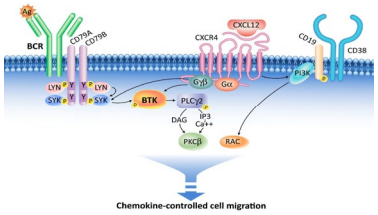
Professor Constantine (Con) S. Tam

University of Melbourne
Peter MacCallum Cancer Centre & Royal Melbourne Hospital

Waldenstrom Macroglobulinemia

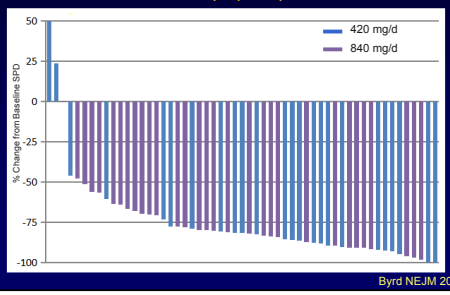
- An uncommon subtype of Non-Hodgkin Lymphoma
  - IgM Paraprotein
  - Lymphoplasmacytic Infiltrate in Bone Marrow
  - MYD88 Mutation in 90%
  - CXCR4 Mutation 30% = aggressive, resistant disease
- Traditional therapy – rituximab-based chemotherapy or bortezomib-based combinations

BRUTON'S TYROSINE KINASE (BTK): A CRITICAL KINASE FOR LYMPHOMA CELL SURVIVAL AND PROLIFERATION



- Bruton's tyrosine kinase (BTK) is an essential element of the BCR signaling pathway (Niiro, NRI 2002)
- Inhibitors of BTK block BCR signaling and induce apoptosis
- BTK also acts downstream of certain chemokine receptors impacting integrin molecules that help in promoting egression from the lymph node environment

Ibrutinib (BTK Inhibitor) in Patients with Multiply Treated Chronic Lymphocytic Leukemia

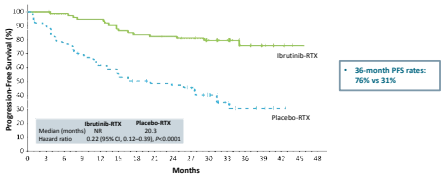


Byrd NEJM 2013; 369:32

Before BTKi | 2 weeks | 3 months

Slide courtesy of Jan Burger

BTK Inhibition Effective in Waldenstrom Macroglobulinemia: INNOVATE Study



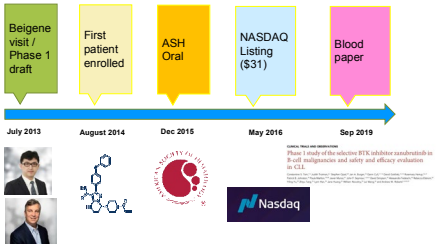
ASH 2018, INNOVATE WM, Buske et al.

How can Ibrutinib be improved?

- Some Ibrutinib side-effects may be related to off-target toxicity
  - Platelet dysfunction / bleeding (~50% overall, <5% serious)
  - Atrial fibrillation 5 – 15 %
  - Self-limiting diarrhea / rash (EGFR) ~50%
  - Toxicities are likely due to "off-target" inhibition of EGFR/JAK3/TEC
- Relatively low oral bioavailability
- Interference with anti-CD20 mediated ADCC in vitro
- BTK 481 and PLCg mutations conferring resistance

7

Zanubrutinib (BGB-3111) Timeline at VCCC



8

BGB-3111: Kinase Selectivity Relative to Ibrutinib

Equipotent against BTK compared to ibrutinib
Higher selectivity vs EGFR, ITK, JAK3, HER2 and TEC

Targets	Assays	Ibrutinib IC_{50} (nM)	BGB-3111 IC_{50} (nM)	Ratio (BGB-3111:Ibrutinib)
BTK	BTK-pY223 Cellular Assay	3.5	1.8	0.5
	Rec-1 Proliferation	0.34	0.36	1.1
	BTK Occupation Cellular Assay	2.3	2.2	1.0
	BTK Biochemical Assay	0.20	0.22	1.1
EGFR	p-EGFR HTRF Cellular Assay	101	606	6.0
	A431 Proliferation	323	3,210	9.9
ITK	ITK Occupancy Cellular Assay	189	3,265	17
	p-PLC_{γ} Cellular Assay	77	3,433	45
	IL-2 Production Cellular Assay	260	2,536	9.8
	ITK Biochemical Assay	0.9	30	33
JAK3	JAK3 Biochemical Assay	3.9	200	51
HER2	HER2 Biochemical Assay	9.4	661	70
TEC	TEC Biochemical Assay	0.8	1.9	2.4

BeiGene 9

BGB-3111 First-in-Human Study

Part 1

Dose Escalation → RP2D

Cohort	Dose	n	# CLL/SLL Patients
1	40 mg QD	4	0
2	80 mg QD	5	0
3	160 mg QD	6	2
4a	320 mg QD	6	1
4b	160 mg BID	4	1

Eligibility:
- WHO defined B cell malignancy
- >1 prior therapy (relapsed cohorts only)
- No available higher priority treatment
- ECOG 0-2
- ANC >1,000/ul, platelets >100,000/ul[1]
- Adequate renal and hepatic function
- No significant cardiac disease[2]

[1] Growth factor / transfusion allowed
[2] Anti-coagulation allowed

Part 2a (paired LN biopsy)
- QD, 20 R/R MCL, MZL, FL, GCB DLBCL
- BID, 20 R/R MCL, MZL, FL, GCB DLBCL

Part 2b
- BID, R/R non-GCB DLBCL, n=20

Part 2c
- BID, R/R CLL/SLL, n=20

Part 2d
- BID, R/R WM, n=20

Part 2e
- QD, R/R CLL/SLL, n=20

Part 2f
- QD, TN & R/R WM, n=20

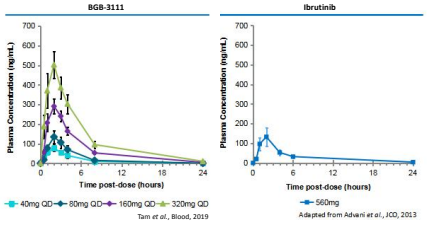
Part 2g
- QD, R/R MCL, n=20

Part 2h
- QD, TN CLL/SLL, n=20

Part 2i
- QD, TN MCL, n=20

BeiGene 10

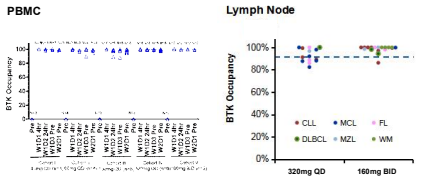
Plasma Exposure Comparison for BGB-3111 & Ibrutinib



- C_{max} and AUC of BGB-3111 at 80 mg is similar to those of ibrutinib at 560 mg
- Free drug exposure of BGB-3111 at 40 mg is comparable to that of ibrutinib at 560 mg

BeiGene 11

Complete and Sustained BTK Occupancy in PBMC and Lymph Node

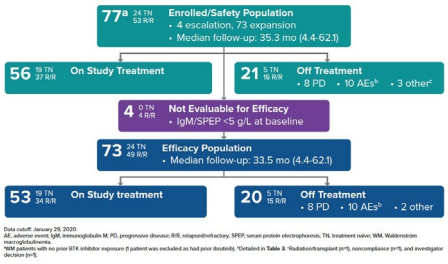


- Complete BTK occupancy in PBMCs at the starting dose (40 mg)

- Paired lymph node biopsies were collected during screening and pre-dose on day 3
- Median trough occupancy: 100% (160mg BID) vs 94% (320mg QD), p=0.002
- Proportion >95% trough occupancy: 89% (160mg BID) vs 50% (320mg QD), p=0.034

BeiGene Tam, Blood 2019; 134:851 12

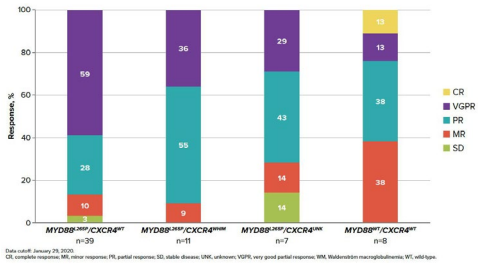
Phase I Zanubrutinib: WM Patients (n=77)



Data cutoff: January 29, 2020.
AE, adverse event; IgM, immunoglobulin M; PD, progressive disease; R/R, relapsed/refractory; SPEP, serum protein electrophoresis; TN, treatment naïve; WM, Waldenström macroglobulinemia.
*WM patients with no prior BTK inhibitor exposure (1 patient was excluded as had prior ibrutinib). [b]Detailed in **Table 3**. [c]Radiation/transplant (n=1), noncompliance (n=1), and investigator decision (n=1).

Tam, EHA and ASCO 2020 13

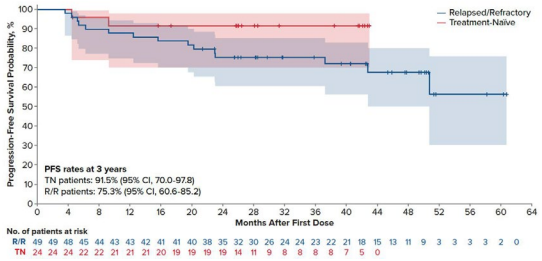
Phase I Zanubrutinib: WM Patients (n=77)



Data cutoff: January 29, 2020.
CR, complete response; MR, minor response; PR, partial response; SD, stable disease; UNK, unknown; VGPR, very good partial response; WM, Waldenström macroglobulinemia; WT, wild-type.

Tam, EHA and ASCO 2020 14

Phase I Zanubrutinib: WM Patients (n=77)



Tam, EHA and ASCO 2020 15

ASPEN: Results of a Phase 3 Randomized Trial of Zanubrutinib versus Ibrutinib for Patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM)

Constantine S. Tam, MBBS, MD, FRACP, FRCPA[1, 2, 3, 4]; Stephen Opat, FRACP, FRCPA, MBBS[5, 6]; Shirley D'Sa, MD, MRCP, FRCPath[7]; Wojciech Jurczak, MD, PhD[8]; Hui-Peng Lee, MBChB, FRACP, FRCPA[9]; Gavin Cull, MB, BS, FRACP, FRCPA[10, 11]; Roger G. Owen, MD[12]; Paula Marlton, MBBS (Hons), FRACP, FRCPA[13,14]; Björn E. Wahlin, MD, PhD[15]; Alessandra Tedeschi, MD[16]; Jorge J. Castillo, MD[17,18]; Tanya Siddiqi, MD[19]; Christian Buske, MD[20]; Veronique Leblond, MD[21]; Wai-Y. Chan, PhD[22]; Jingjing Schneider, PhD[22]; Sunhee Ro, PhD[22]; Aileen Cohen, MD, PhD[22]; Jane Huang, MD[22]; and Meletios Dimopoulos, MD[23]

[1]*Peter MacCallum Cancer Centre, Melbourne, Victoria, Australia;* [2]*St Vincent's Hospital, Fitzroy, Victoria, Australia;* [3]*University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia;* [4]*Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria, Australia;* [5]*Monash Health, Clayton, Victoria, Australia;* [6]*Monash University, Clayton, Victoria, Australia;* [7]*University College London Hospital Foundation Trust, London, United Kingdom;* [8]*Maria Skłodowska-Curie National Institute of Oncology, Krakow, Poland;* [9]*Flinders Medical Centre, Adelaide, SA, Australia;* [10]*Sir Charles Gairdner Hospital, Perth, WA, Australia;* [11]*University of Western Australia, Perth, WA, Australia;* [12]*St. James University Hospital, Leeds, United Kingdom;* [13]*Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland, Australia;* [14]*University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia;* [15]*Karolinska Universitetssjukhuset and Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden;* [16]*ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan, Italy;* [17]*Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA, USA;* [18]*Harvard Medical School, Boston, MA, USA;* [19]*City Of Hope National Medical Center, Duarte, CA, USA;* [20]*CCC Ulm - Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Baden-Wurttemberg, Germany;* [21]*Sorbonne University, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France;* [22]*BeiGene USA, Inc., San Mateo, CA, USA;* and [23]*National and Kapodistrian University of Athens, Athens, Greece*

Presented at the 2020 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), May 29 – May 31, 2020
Abstract: 8007

Published online 31st July 2020

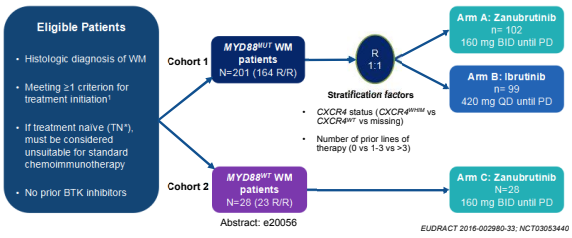
blood
American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
editorial@hematology.org

A RANDOMIZED PHASE 3 TRIAL OF ZANUBRUTINIB VERSUS IBRUTINIB IN SYMPTOMATIC WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA:THE ASPEN STUDY

Tracking no: BLD-2020-006844R1

17

ASPEN Study Design: Zanubrutinib vs Ibrutinib in *MYD88*^{MUT} WM



Abstract: e20056

EUDRACT 2016-002980-33; NCT03053440

BID, twice daily; BTK, Bruton tyrosine kinase; CXCR4, C-X-C Motif Chemokine Receptor 4; MYD88^{MUT}, myeloid differentiation primary response gene 88 mutant; PD, progressive disease; QD, daily; R, randomization; R/R, relapsed/refractory; TN, treatment naïve; WM, Waldenström Macroglobulinemia; WT, wild-type.
*Up to 20% of the overall population.
1. Dimopoulos MA, et al. *Blood.* 2014;124:1404-1411.

18

ASPEN Study Objectives

Primary Objective

- To compare the efficacy of zanubrutinib vs ibrutinib
  - Primary endpoint was CR + VGPR rate in patients with activating mutations (*MYD88*^{MUT}) WM

Secondary Objectives

- To further compare the efficacy, clinical benefit, and anti-lymphoma effects of zanubrutinib vs ibrutinib
- To evaluate safety and tolerability of zanubrutinib versus ibrutinib as measured by the incidence, timing, and severity of TEAEs according to NCI-CTCAE (version 4.03)

Exploratory Objectives

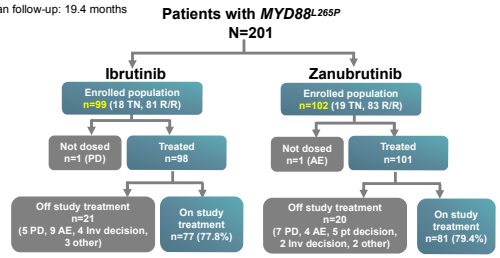
- To characterize the PK of zanubrutinib in patients with WM
- To compare QoL by EORTC QLQ-C30 and EQ-5D

AE, adverse event; EORTC QLQ-C30, EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire; EQ-5D, EuroQol.-5D; MYD88^{MUT}, myeloid differentiation primary response gene 88 mutant; NCI-CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PK, pharmacokinetics; QoL, quality of life; TEAE, treatment-emergent AE.

19

ASPEN: Patient Disposition

- Median follow-up: 19.4 months



AE, adverse event; Inv, Investigator; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; PD, progressive disease; pt, patient; R/R, relapsed/refractory; TN, treatment-naïve.

20

ASPEN: Demographics and Disease Characteristics

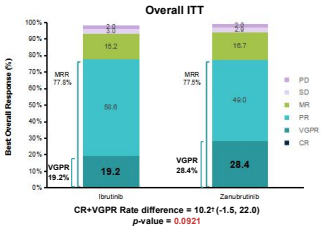
Characteristics, n (%)	Overall ITT	
	Ibrutinib (n = 99)	Zanubrutinib (n =102)
Age, years median (range)	70.0 (38, 90)	70.0 (45, 87)
> 65 years	**70 (70.7)**	61 (59.8)
> 75 years	22 (22.2)	**34 (33.3)**
Gender, n (%)		
Male	65 (65.7)	69 (67.6)
Female	34 (34.3)	33 (32.4)
Prior Lines of Therapy, n (%)		
0	18 (18.2)	19 (18.6)
1-3	74 (74.7)	76 (74.5)
>3	7 (7.1)	7 (6.9)
Genotype by central lab*, n (%)		
MYD88^{WT}/*CXCR4*^{WT}	90 (90.9)	91 (89.2)
MYD88^{WT}/*CXCR4*^{WHM}	8 (8.1)	11 (10.8)
IPSS WM[1]		
Low	13 (13.1)	17 (16.7)
Intermediate	42 (42.4)	38 (37.3)
High	44 (44.4)	47 (46.1)
Hemoglobin ≤ 110 g/L	53 (53.5)	**67 (65.7)**

CXCR4, C-X-C Motif Chemokine Receptor 4; ITT, intention-to-treat; IPSS WM, International Prognostic Scoring System for Waldenström macroglobulinemia; MYD88, myeloid differentiation primary response gene 88; NGS, next-generation sequencing.
**Wildtype-blocking PCR* for *MYD88* and Sanger sequencing for *CXCR4* using bone marrow aspirates. One patient had local NGS testing results of *MYD88 L265P/ CXCR4* Unknown.
1. Morel et al, *Blood*. 2009;113:4163-4170.

21

ASPEN: Efficacy – Response by IRC (Data cutoff: 31 August 2019)

- Superiority in CR+VGPR rate compared to ibrutinib in relapsed/refractory population (primary study hypothesis) was not significant*



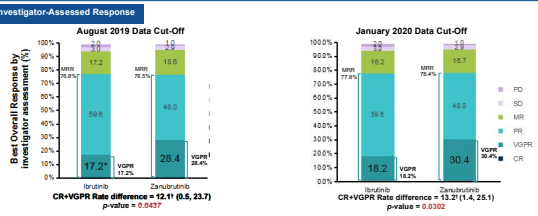
CR+VGPR Rate difference = 10.2† (-1.5, 22.0)
***p*-value = 0.0921**

CR, complete response; IRC, independent review committee; ITT, intention-to-treat; MRR, major response rate; MR, minor response; ; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease; VGPR, very good PR.
Overall concordance between Independent review and investigators = 94%
* All other *P*-values are for descriptive purposes only. †Adjusted for stratification factors and age group.

22

ASPEN: Secondary Efficacy Endpoints
Assessment of Response According to Investigator and IgM Analysis

Investigator-Assessed Response



CR+VGPR Rate difference = 12.1† (0.5, 23.7)
***p*-value = 0.0437**

CR+VGPR Rate difference = 13.2† (1.4, 25.1)
***p*-value = 0.0302**

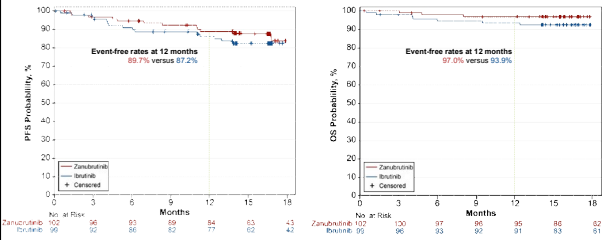
IgM Reduction

- Area-under-the-curve (AUC) for IgM reduction over time was significantly greater for zanubrutinib vs ibrutinib (p=0.037)

CR, complete response; EMD, extramedullary disease; IgM, immunoglobulin M; IRC, independent review committee; MRR, major response rate; MR, minor response; ; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; R/R, relapsed/refractory; SD, stable disease; VGPR, very good PR.
PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease; VGPR, very good PR.
*Excluded patients with VGPR by IRC; MR (EMD present) and PR (IgM assessment by local SPEP M-protein)
†Adjusted for stratification factors and age group. *P* value is for descriptive purpose only.

23

ASPEN: Progression-Free and Overall Survival in ITT population



IRC, independent review committee; VGPR, very good partial response.
Disease progression determined by IRC.

24

ASPEN: Safety and Tolerability

Category, n (%)	Overall	
	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)
Patients with ≥ 1 AE	97 (99.0)	98 (97.0)
Grade ≥3	62 (63.3)	59 (58.4)
Serious	40 (40.8)	40 (39.6)
AE leading to death	4 (4.1) [a]	1 (1.0) [b]
AE leading to treatment discontinuation	9 (9.2) [c]	4 (4.0) [d]
AE leading to dose reduction	23 (23.5)	14 (13.9)
AE leading to dose held	55 (56.1)	47 (46.5)
Patients with ≥ 1 treatment-related AE	84 (85.7)	80 (79.2)
Patients with ≥ 1 AE of interest	81 (82.7)	86 (85.1)

AE, adverse event (treatment-emergent); G, grade.
[a]cardiac failure acute; sepsis (n=2); unexplained death.
[b]cardiac arrest after plasmapheresis
[c]G5 sepsis (n=2); G5 unexplained death; G3 acute myocardial infarction; G3 hepatitis ; G3 pneumonia; G2 drug-induced liver injury; G2 pneumonitis; G1 pneumonitis.
[d]G5 cardiac arrest after plasmapheresis; G4 neutropenia; G4 subdural hemorrhage ; G2 plasma cell myeloma.

29

ASPEN: Most Common AEs

Event Preferred Term*, n (%)	All Grades (≥20%)		Grade ≥ 3 (≥5%)	
	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)
Diarrhea	**31 (32)**	21 (21)	1 (1)	3 (3)
Upper respiratory tract infection	28 (29)	24 (24)	1 (1)	0
Contusion	**23 (24)**	13 (13)	0	0
Muscle spasms†	**23 (24)**	10 (10)	1 (1)	0
Peripheral edema†	**19 (19)**	9 (9)	0	0
Hypertension	16 (16)	11 (11)	**11 (11)**	6 (6)
Atrial fibrillation†	**14 (14)**	2 (2)	3 (3)	0
Neutropenia†	12 (12)	**25 (25)**	8 (8)	**16 (16)**
Pneumonia†	**12 (12)**	2 (2)	**7 (7)**	1 (1)
Anemia	10 (10)	12 (12)	5 (5)	5 (5)
Thrombocytopenia	10 (10)	10 (9)	3 (3)	6 (5)

*Including most common AEs, and AEs with ≥10% or ≥5% differentials respectively (higher frequency in bold blue).
AE, adverse event; PT, preferred term.
†Descriptive two-sided *P*-value < 0.05

28

ASPEN: AE Categories of Interest (BTKi Class AEs)

AE *Categories*, n (%) (pooled terms)	All Grades		Grade ≥ 3	
	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)
Atrial fibrillation/ flutter†	**15 (15.3)**	2 (2.0)	4 (4.1)	0 (0.0)
Diarrhea (PT)	**31 (31.6)**	21 (20.8)	1 (1.0)	3 (3.0)
Hemorrhage	**58 (59.2)**	49 (48.5)	8 (8.2)	6 (5.9)
Major hemorrhage[a]	9 (9.2)	6 (5.9)	8 (8.2)	6 (5.9)
Hypertension	17 (17.3)	11 (10.9)	**12 (12.2)**	6 (5.9)
Neutropenia[b]†	13 (13.3)	**30 (29.7)**	8 (8.2)	**20 (19.8)**
Infection	66 (67.3)	67 (66.3)	19 (19.4)	18 (17.8)
Second Malignancy	11 (11.2)	12 (11.9)	1 (1.0)	2 (2.0)

Higher AE rate in bold blue with ≥ 10% difference in any grade or ≥ 5% difference in grade 3 or above.
No tumor lysis syndrome was reported. Opportunistic infection ibrutinib (n=2), zanubrutinib (n=1).
AE, adverse event; BTKi, Bruton tyrosine kinase inhibitor; PT, preferred term.
[a]Defined as any grade ≥ 3 hemorrhage or any grade central nervous system hemorrhage.
[b]Including PT terms of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, agranulocytosis, neutropenic infection and neutropenic sepsis.
†Descriptive two-sided *P*-value < 0.05

27

ASPEN: AE Categories of Interest (BTKi Class AEs) with additional 5 months follow-up (Data cutoff: 31 January 2020)

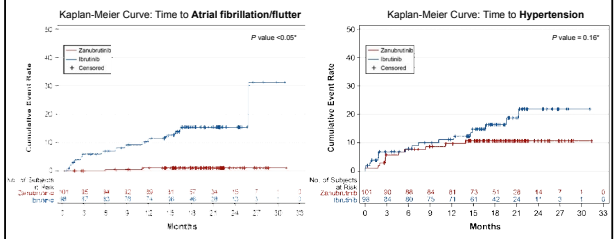
- **An additional 5 patients had discontinued ibrutinib treatment due to AEs versus 0 in the zanubrutinib arm (14.3% vs 4%)**

AE *Categories*, n (%) *(pooled terms)*	All Grades		Grade ≥ 3	
	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)	Ibrutinib (n = 98)	Zanubrutinib (n = 101)
Atrial fibrillation/ flutter†	**18 (18.4)**	3 (3.0)	**7 (7.1)**	0 (0.0)
Diarrhea (PT)	**32 (32.7)**	22 (21.8)	2 (2.0)	3 (3.0)
Hemorrhage	**59 (60.2)**	51 (50.5)	9 (9.2)	6 (5.9)
Major hemorrhage[a]	10 (10.2)	6 (5.9)	9 (9.2)	6 (5.9)
Hypertension	20 (20.4)	13 (12.9)	**15 (15.3)**	8 (7.9)
Neutropenia[b]†	15 (15.3)	**32 (31.7)**	8 (8.2)	**23 (22.8)**
Infection	70 (71.4)	70 (69.3)	23 (23.5)	19 (18.8)
Second Malignancy	12 (12.2)	13 (12.9)	1 (1.0)	3 (3.0)

Higher AE rate in bold blue with ≥ 10% difference in any grade or ≥ 5% difference in grade 3 or above.
[a]Defined as any grade ≥ 3 hemorrhage or any grade central nervous system hemorrhage.
[b]Including PT terms of neutropenia, neutrophil count decreased, febrile neutropenia, agranulocytosis, neutropenic infection and neutropenic sepsis.
†Descriptive two-sided *P*-value < 0.05.

28

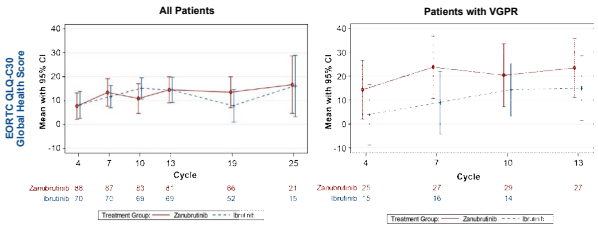
ASPEN: Time to AE - Risk Analysis Over Duration of Treatment



AE, adverse event.
*Descriptive purpose only.

29

ASPEN: Quality of Life – Change from baseline over time



EORTC QLQ-C30, EORTC Quality of Life Questionnaire - Core Questionnaire; VGPR, very good partial response.

30

ASPEN Conclusions

- **Zanubrutinib was associated with a CR+VGPR response rate of 28.4% compared to ibrutinib of 19.2% (p= 0.0921)**
  - The primary hypothesis of superiority in CR+VGPR rate (by IRC) was not met
  - Greater CR+VGPR response rate by investigator assessment (ITT: 28.4% vs 17.2%, *P*=0.04*)
  - Deeper and sustained IgM reduction over time (*P*=0.04*)
  - Major response rates were comparable, with directionally favorable PFS, OS and QoL

- **Zanubrutinib demonstrated clinically meaningful advantages in safety and tolerability**
  - A reduction in the risk of atrial fibrillation/flutter (2.0% vs 15.3%, p= 0.0008*)
  - Lower rates of major bleeding (5.9% vs 9.2%), diarrhea (20.8% vs 31.6%), and hypertension (10.9% vs 17.3%)
  - There was no difference in the rate of infection despite higher rates of neutropenia with Zanubrutinib
  - Fewer AEs leading to death, treatment discontinuation or interruption with Zanubrutinib

AEs, (treatment-emergent) adverse events; CR, complete response; IgM, Immunoglobulin M; IRC, independent review committee; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; QoL, quality of life; VGPR, very good partial response.
*Descriptive purpose only.

31

浆细胞疾病的动员策略

刘开彦
北京大学人民医院
北京大学血液病研究所

MAT-CN-2017321-1.0-2020.09

免责声明

此次会议信息仅作医学和科研参考，赛诺菲不建议以任何与您所在国家所批准的处方信息不符的方式使用本产品。本材料仅供医疗卫生专业人士使用。

主要内容

1. **背景介绍**
2. **自体干细胞动员及采集**
3. **Plerixafor应用**

造血干细胞移植定义

- 造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）
- 是指对患者进行放疗、化疗及新型药物预处理，**清除异常造血与免疫系统**后，将**自身或供者**造血干细胞（HSC）经血管输注到患者体内，使之**重建正常造血和免疫系统**的一种治疗方法

造血干细胞移植分类

- 造血干细胞来源
  - 骨髓
  - 外周血
  - 脐带血

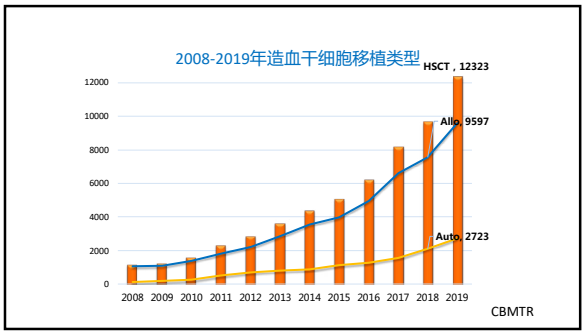
造血干细胞移植类型
- 自体
- 异体：亲缘（HLA相合，HLA半相合，同基因）
  - 非亲缘

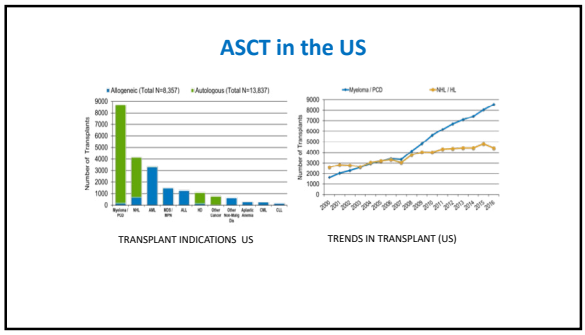
外周血造血干细胞移植主要适应症

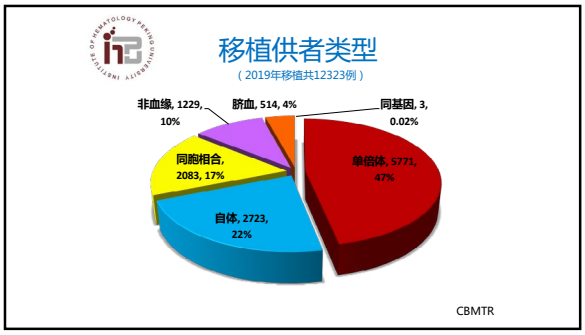
血液淋巴系统肿瘤
- **淋巴瘤**
- **多发性骨髓瘤**
- 急性白血病

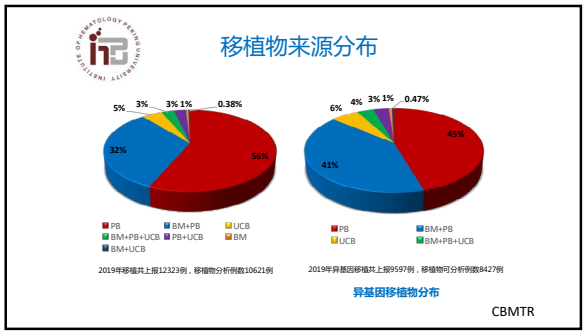
化疗敏感其他系统恶性肿瘤
乳腺癌等

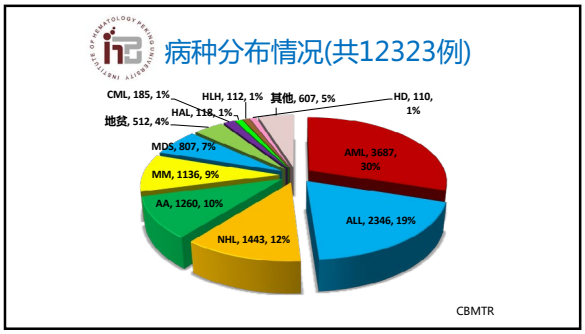
非肿瘤性疾病
- 自身免疫病

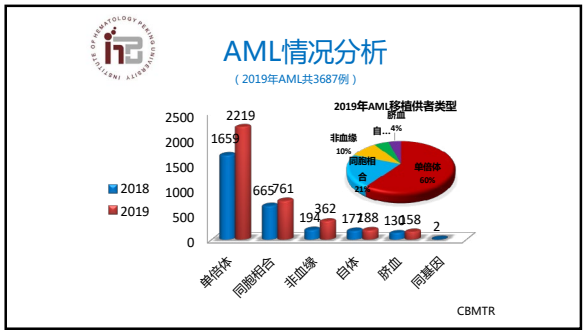

2008-2019年造血干细胞移植类型
HSCT , 12323
Allo, 9597
Auto, 2723
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019
CBMTR


ASCT in the US
TRANSPLANT INDICATIONS US
TRENDS IN TRANSPLANT (US)


移植供者类型
（2019年移植共12323例）
非血缘, 1229, 10%
脐血, 514, 4%
同基因, 3, 0.02%
同胞相合, 2083, 17%
单倍体, 5771, 47%
自体, 2723, 22%
CBMTR

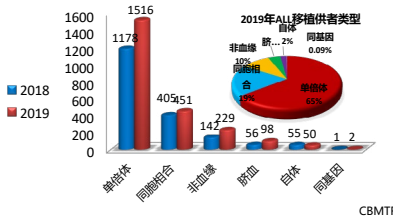

移植物来源分布
5%
3%
3%
1%
0.38%
32%
56%
PB
BM+PB
UCB
BM+PB+UCB
PB+UCB
BM
BM+UCB
2019年移植共上报12323例，移植物分析例数10621例
6%
4%
3%
1%
0.47%
41%
45%
PB
BM+PB
UCB
BM+PB+UCB
2019年异基因移植共上报9597例，移植物可分析例数8427例
异基因移植物分布
CBMTR


病种分布情况(共12323例)
CML, 185, 1%
HLH, 112, 1%
其他, 607, 5%
HD, 110, 1%
HAL, 118, 1%
地贫, 512, 4%
MDS, 807, 7%
MM, 1136, 9%
AA, 1260, 10%
NHL, 1443, 12%
ALL, 2346, 19%
AML, 3687, 30%
CBMTR


AML情况分析
（2019年AML共3687例）
2019年AML移植供者类型
脐血
自...4%
非血缘
10%
同胞相合
21%
单倍体
60%
2500
2000
1500
1000
500
0
2018
2019
1659
2219
665
761
193
362
171
188
130
158
2
单倍体
同胞相合
非血缘
自体
脐血
同基因
CBMTR

ALL情况分析

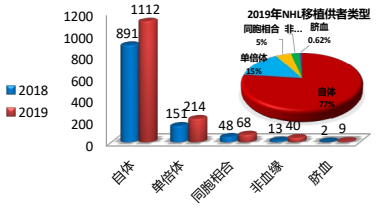
（2019年ALL共2346例）



CBMTR

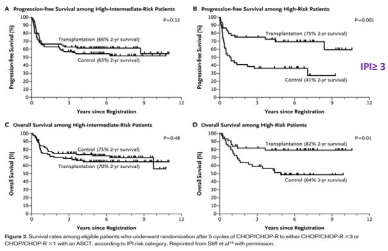
NHL情况分析

（2019年NHL共1443例）



CBMTR

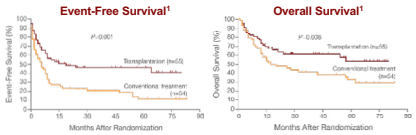
Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma



Stiff PJ, et al. N Engl J Med.2013;369(18):1681-1690.

PARMA Study (1995): Established HDT and HSCT as Standard of Care in Chemotherapy-Sensitive, Relapsed NHL[1,2]

- HDT and HSCT increased EFS and OS over conventional chemotherapy in chemotherapy-sensitive, relapsed NHL without bone marrow or CNS involvement[1]
- All patients in the HSCT arm underwent BMT[1]

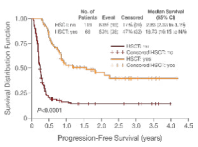


From N Engl J Med. Philip T, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma 20, 1548-1545. © 1995 Massachusetts Medical Society. Reprinted with permission from Massachusetts Medical Society.

BMT, bone marrow transplant; EFS, event-free survival.
1. Philip T, et al. *N Engl J Med.* 1995;333(23):1548-1545.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-Hodgkin's Lymphomas v1. 2016. http://www.nccn.org. Accessed February 11, 2016.

CORAL Study: HSCT Significantly Improved Outcomes in DLBCL Regardless of Salvage Therapy

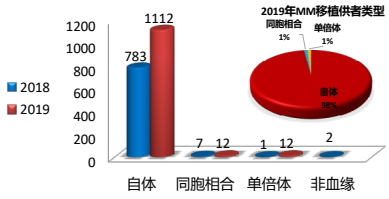
PFS in Patients with Early Relapse and Prior Rituximab Treatment*



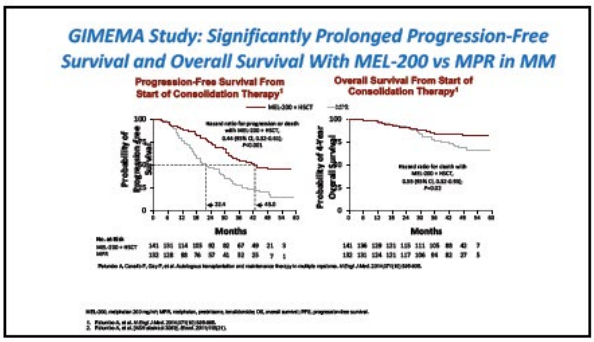
Reprinted with permission. © 2010 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved. Glassbrook C, et al. *J Clin Oncol* 28(27), 2010: 4184-4190.

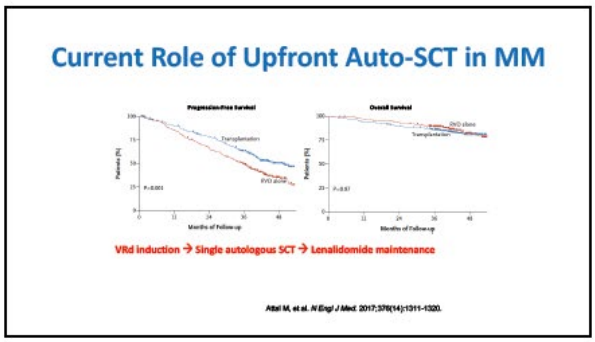
MM情况分析

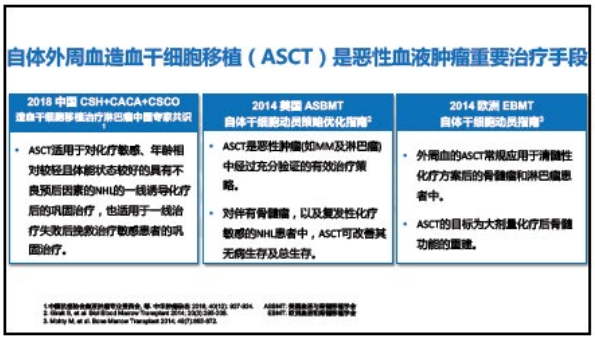
（2019年MM共1136例）



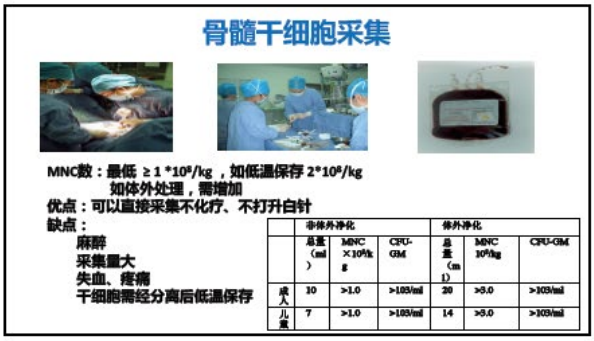
CBMTR

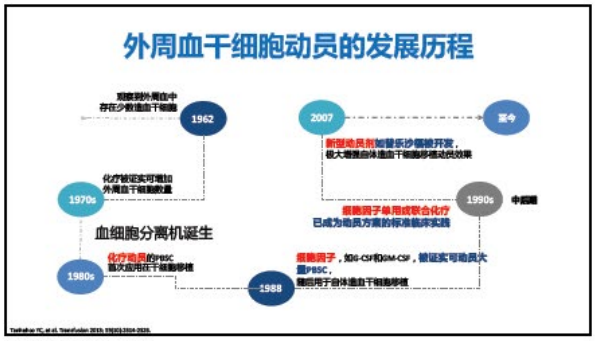

GIMEMA Study: Significantly Prolonged Progression-Free Survival and Overall Survival With MEL-200 vs MPR in MM
Progression-Free Survival From Start of Consolidation Therapy[1]
Overall Survival From Start of Consolidation Therapy[1]
Months
Months


Current Role of Upfront Auto-SCT in MM
VRd induction → Single autologous SCT → Lenalidomide maintenance
Attal M, et al. N Engl J Med. 2017;376(14):1311-1320.

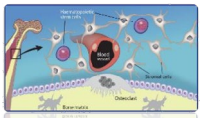

自体外周血造血干细胞移植（ASCT）是恶性血液肿瘤重要治疗手段
2018 中国 CSH+CACA+CSCO 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识
ASCT适用于对化疗敏感、年龄相对较轻且体能状态较好的具有不良预后因素的NHL的一线诱导化疗后的巩固治疗，也适用于一线治疗失败后挽救治疗敏感患者的巩固治疗。
2014 美国 ASBMT 自体干细胞动员策略优化指南
ASCT是恶性肿瘤(如MM及淋巴瘤)中经过充分验证的有效治疗策略。
对伴有骨髓瘤，以及复发性化疗敏感的NHL患者中，ASCT可改善其无病生存及总生存。
2014 欧洲 EBMT 自体干细胞动员指南
外周血的ASCT常规应用于清髓性化疗方案后的骨髓瘤和淋巴瘤患者中。
ASCT的目标为大剂量化疗后骨髓功能的重建。

主要内容
1 背景介绍
2 自体干细胞动员及采集
3 Plerixafor应用


骨髓干细胞采集
MNC数：最低 ≥ 1 *10⁸/kg ，如低温保存 2*10⁸/kg
如体外处理，需增加
优点：可以直接采集不化疗、不打升白针
缺点：
麻醉
采集量大
失血、疼痛
干细胞需经分离后低温保存
非体外净化
体外净化
总量（ml）
MNC ×10⁸/kg
CFU-GM
总量（ml）
MNC 10⁸/kg
CFU-GM
成人 10 >1.0 >10⁵/ml 20 >5.0 >10⁵/ml
儿童 7 >1.0 >10⁵/ml 14 >5.0 >10⁵/ml


外周血干细胞动员的发展历程
1962
1970s
血细胞分离机诞生
1980s
1988
1990s
2007
至今
中国

外周血干细胞的有效动员和采集是保障自体造血干细胞移植的关键环节

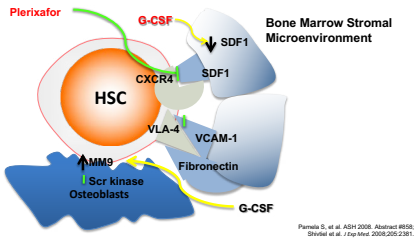


正常情况下，造血干细胞存在于骨髓中特定的“干细胞龛”里，通过配对的受体-配体分子之间的相互作用与骨髓基质细胞和胞外基质紧密连接[1]

- 造血干细胞在外周血中的含量极低，必须经过动员使造血干细胞自骨髓释放至外周血；
- 动员效率和干细胞采集量对移植成功以及移植后转归有重要的影响[2-4]

1. Hsu YM, Cushing MM. Hematol Oncol Clin North Am 2016; 30(3):573-589.
2. Duong HK, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(9):1262-1273.
3. Giralt S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(3):295-308.
4. Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7):865-872.

Mechanisms of Stem Cell Mobilization



Pamela S, et al. ASH 2008. Abstract #858;
Shivdat et al. *J Exp Med.* 2008;205:2381.

造血干细胞的监测指标

✓ **长程培养**：可以用于评价干细胞的增殖能力，但费时较长，方法不稳定，重复性差，各实验室间的结果缺乏可比性

✓ **干细胞功能的实验方法**：与植入速度相关，如集落形成单位（colony-forming unit，CFU)、爆裂型集落形成单位（Burst-forming unit，BFU)、粒-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GM), 粒-红-巨核-巨噬细胞集落形成单位(CFU-GEMM), 以及红细胞集落形成单位 (BFU-E)等，但是这些方法同样具有上述费时和缺少标准化评价方法的缺陷。

✓ **CD34+**:便捷，快速。但是测定方法存在实验室间差异，可采用标准化的测定方法弥补。

✓ **CD34+细胞亚群**：如CD34+CD38-，对造血恢复的预测优于CD34+细胞群，也与血小板的长期植入有关.

自体造血干细胞的采集目标

- 人类造血干细胞表面高表达CD34，随着干细胞的逐渐分化成熟，CD34表达逐渐减弱
- 多项研究证实，以流式细胞仪测定外周血采集物中的CD34+细胞含量的高低，与中性粒细胞计数及血小板植入时间相关

因此，直接测定CD34+细胞数可以作为检测采集物中干细胞数的可靠指标[1]

2014 美国ASBMT自体和异基因移植外周血动员指南[2]
2014 美国ASBMT 自体干细胞动员策略优化指南[3]
2014 EBMT立场声明[4]
造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)[5]

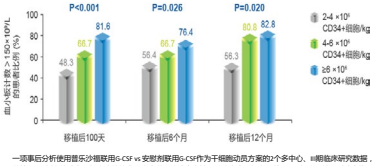
优质动员[1-3]：最佳干细胞采集量应 ≥5×10⁶ CD34+细胞/kg

达标动员[1-3]：保障植入的干细胞采集数量的最低标准是 2×10⁶ CD34+细胞/kg

1. 实用造血干细胞移植. 黄晓军主编. 北京:人民卫生出版社. 2014.
2. Duong HK, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(9):1262-1273.
3. Giralt S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(3):295-308.
4. Mohty M, et al. Bone Marrow Transplant 2014; 49(7):865-872.
5. 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 等. 中华肿瘤杂志. 2018; 40(12): 927-934.

优质动员与ASCT后长期血小板恢复密切相关

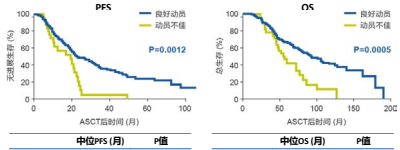
- CD34+细胞输注量与100天、6个月、12个月时血小板计数 > 150×10⁹/L的患者比例存在显著线性趋势



一项事后分析使用普乐沙福联用G-CSF vs 安慰剂联用G-CSF作为干细胞动员方案的2个多中心、III期临床研究数据，共纳入438例自体造血干细胞移植的非霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤患者，旨在评估CD34+细胞回输量对造血恢复的影响

Stiff PJ, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2011; 17(8):1146-1153.

优质动员显著改善ASCT后患者长期生存



	中位PFS (月)	P值
良好动员	29.1	P=0.0012
动员不佳	24.3	

	中位OS (月)	P值
良好动员	93.5	P=0.0005
动员不佳	55.75	

良好动员定义为：在最多5个单采日内采集到≥4×10⁶ CD34+细胞/kg，且达到这一目标仅需要1个动员周期
动员不佳定义为：在最多5个单采日内采集到<4×10⁶ CD34+细胞/kg，或达到这一目标需要≥2个动员周期
一项单中心回顾性分析纳入270例行ASCT的多发性骨髓瘤患者，其中242例为PBSC良好动员，28例为PBSC动员不佳，旨在研究PBSC动员不佳对行ASCT的多发性骨髓瘤患者无进展生存和总生存的影响

Moreb JS, et al. J Clin Apher 2018; 33(1):29-37.

不同动员药物的对比

动员药物	作用机制	优点	缺点
G-CSF (稳态动员)	• 通过中性粒细胞弹性蛋白酶降解诱导SDF-1减少 • 诱导蛋白酶释放到骨髓中	• 门诊用药 • 低毒性 • CD34+细胞达到峰值的时间可预测 • 采集时间可预测	• 与联合方案相比，CD34+细胞的采集量更低 • 单采次数更多 • 降低干细胞产物中CD34+细胞高含量的可能性
化疗 (非稳态动员)	化疗药物导致骨髓抑制，随后刺激造血恢复	• 与G-CSF相比，CD34+细胞的采集量更多 • 单采次数更少 • 抗肿瘤活性	• 需要住院治疗 • CD34+细胞达到峰值的时间 不可预测 • 采集时间不可预测 • 更大的毒性和并发症
普乐沙福	可逆性CXCR4拮抗剂 (阻断CXCR4与SDF-1之间的相互作用)	• 与G-CSF相比，普乐沙福联用 G-CSF的CD34+细胞采集量更多 • 单采次数更少 • 干细胞移植物具有更多CD34+细胞 • 成功动员和采集的可能性更高 • CD34+细胞达到峰值的时间可预测	费用问题，医保无覆盖

Tanhehco YC, et al. Transfusion 2013; 53(10):2314-2326.

单药G-CSF或G-CSF联合化疗，优质动员率低

- 优质动员标准：最佳干细胞采集量≥5×10⁶ CD34+细胞/kg

单药G-CSF优质动员率

G-CSF联合化疗*优质动员率

*G-CSF联合环磷酰胺

- 中国人群中，多药联合化疗 + G-CSF的动员方案是动员不良的预测因素[3]

1. Zhu J, et al. Transfusion 2018; 58(1):81-87.
2. Gazitt Y, et al. J Hematother Stem Cell Res 2000; 9(5):737-48.
3. Qian X, et al. J Clin Apher 2012; 27(5):66-74.

GITMO动员不佳的判断标准

确证动员不佳	预计动员不佳
1) 外周血CD34+细胞峰值<20/ul 2) CD34+产物<2×10⁶/kg（最多经3次单采）	主要标准： 1) 曾接受细胞毒化疗 2) 骨髓曾接受放疗； 3) 曾经发生采集失败； 次要标准： 1) 疾病处于进展期（至少接受2线细胞毒化疗） 2) 难治性疾病； 3) 动员时骨髓广泛受累； 4) 动员时骨髓容积<30% 5) 年龄>65岁

最佳的动员策略应满足以下条件

- ✓ 可采集到充足的造血干细胞量
- ✓ 最大限度地减少所需的单采次数
- ✓ 减少费用
- ✓ 避免动员相关并发症，如发热性中性粒细胞减少症导致的住院治疗等

Girali S, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20(3):295-308.

中国III期研究：一线普乐沙福联用G-CSF疗效

研究目的

- 评估普乐沙福在中国NHL患者中动员干细胞的疗效及安全性

研究患者

- 中国NHL患者，达到第一次或第二次完全缓解或部分缓解

研究方法

中国NHL患者 (N=100) → 随

普乐沙福 (N=50，失访3例)
- G-CSF10 ug/kg 皮下注射，D1-D4晨间
- 普乐沙福 0.24 mg/kg 皮下注射，D4晚间开始，最多4天

安慰剂 (N=50，失访9例)
- G-CSF10 ug/kg 皮下注射，D1-D4晨间
- 安慰剂

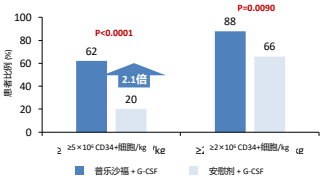
- D5晨间接受G-CSF后开始单采成分血，最多4天；
- 或采集到≥5×10⁶/kgCD34⁺细胞

主要终点：≤4个单采天数内采集到≥5×10⁶ CD34+细胞/kg的患者比例

Zhu J, et al. Transfusion 2018; 58(1):81-87.

中国III期研究：普乐沙福高效动员，提高2.1倍优质动员比例

- 中国NHL患者中，普乐沙福+G-CSF的疗效优于安慰剂+G-CSF，普乐沙福组有更多的患者达到优质动员



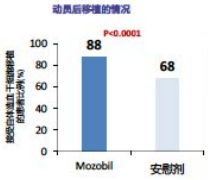
Zhu J, et al. Transfusion 2018; 58(1):81-87.

中国III期研究：普乐沙福优质动员的采集中位时间仅2天

Zhu J, et al. Transfusion 2018; 58(1):81-87.

中国NHL患者Mozobil联合G-CSF疗效更优

- 中国NHL患者中，Mozobil+G-CSF的疗效优于安慰剂+G-CSF，Mozobil组有更多的患者成功接受自体外周血造血干细胞移植

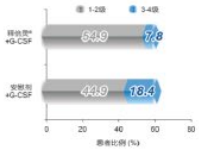


移植物植入的情况

- 两组所有接受移植的患者均于移植后10天内成功植入中性粒细胞，大部分成功植入血小板
- Mozobil组和安慰剂组的中性粒细胞和血小板的中位植入时间基本相似

N4. 在著作出版中
Zhu J, et al. Transfusion 2017. doi: 10.1111/trf.14436. [Epub ahead of print]

普乐沙福安全性可控，不良事件多为1-2级



- 全部为1-2级
- 包括胃肠道不适等

一项中国III期，多中心，随机，双重，安慰剂对照研究的入组病人可接受两次CR/PR，最终未接受HSCT或其或ASCT的NHL患者100例，所有患者于D1-D4皮下注射，要么G-CSF 10μg/kg/d皮下注射，之后于D4-D7晚上接受安慰剂或普乐沙福0.24mg/kg/d (n=50) 或安慰剂 (n=50)皮下注射，要么G-CSF持续治疗D5-D8，随机分组编码，采集时间不超过6天。主要终点是达到≥5×10⁶ CD34+细胞/kg的患者比例，旨在评估普乐沙福和海克G-CSF在中国NHL患者中动员造血干细胞的疗效及安全性

Zhu J, et al. Transfusion 2018; 58(1):81-87.

Mozobil中国III期研究中的不良事件

- Mozobil的中国III期临床研究：
  - 治疗期间无死亡事件发生，1例死亡事件发生于治疗后13天，病因为疾病进展
  - 治疗相关的不良事件共报告6例，均为1-2级的不良事件

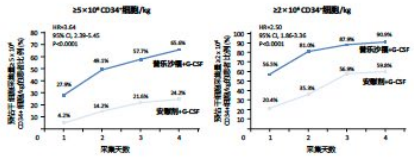
N(%)

变量	Mozobil + G-CSF, N=51 所有级别	Mozobil + G-CSF, N=51 3-4级	安慰剂 + G-CSF, N=51 所有级别	安慰剂 + G-CSF, N=51 3-4级
伴有≥1次需紧急治疗不良事件的患者	32(62.7)	4(7.8)	31(63.3)	9(18.4)
>5%的患者报告的需紧急治疗的不良事件				
• 任何部位	6(11.8)	1(2.0)	8(16.3)	1(2.0)
• 发热	6(11.8)	0(0)	1(2)	0(0)
• 血小板减少症	4(7.8)	2(3.9)	8(16.3)	3(6.1)
• 恶心	4(7.8)	0(0)	3(2.0)	0(0)
• 头晕	3(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)
• 感觉异常	3(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)
• 寒战	3(5.9)	0(0)	0(0)	0(0)
• 血小板计数下降	3(5.9)	0(0)	9(18.4)	5(10.2)
• 低血糖	3(5.9)	0(0)	3(2.0)	0(0)

Zhu J, et al. Transfusion 2017. doi: 10.1111/trf.14436. [Epub ahead of print]

FDA注册III期研究：NHL患者普乐沙福+ G-CSF效果更优

- 普乐沙福组共59%的患者达到主要终点（4天内采集到≥5×10⁶ CD34+细胞/kg），而安慰剂组仅20%患者达到 (P<.0001)
- 4天内采集到≥2×10⁶ CD34+细胞/kg：普乐沙福组共86.7%患者，安慰剂组仅为47.3% (P<.0001)



Nikolic F, et al. J Clin Oncol 2008;27:262-73.
N4. 在著作出版中

Peripheral CD34+ Cells Phase III NHL Study

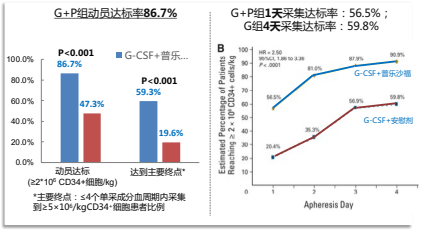
	Plerixafor (n = 130)	Placebo (n = 124)	*P* Value*
Pre-mobilization†			
Mean	12.1 ± 12.2 cells/μL	12.5 ± 18.5 cells/μL	0.81
Median	7.6 cells/μL	7.9 cells/μL	
Post-mobilization‡			
Mean	53.5 ± 47.5 cells/μL	19.2 ± 23.7 cells/μL	< 0.001
Median	36.2 cells/μL	13.0 cells/μL	
Fold increase			
Mean	6.2 ± 5.4	1.9 ± 1.5	< 0.001
Median	5.0	1.4	

Note: Includes all randomized patients receiving any fraction of study treatment with CD34+ cell data on study day 4 and at least 1 of day 5 through day 8.
*Analysis of variance with terms fitted for treatment and study center.
†Pre-mobilization = after G-CSF treatment and prior to plerixafor or placebo.
‡Post-mobilization = 10 to 11 hours after plerixafor or placebo treatment.

III期临床研究（全球）：普乐沙福联合G-CSF，更多患者一次动员达标

G+P组动员达标率**86.7%**

G+P组**1天**采集达标率：56.5%；
G组**4天**采集达标率：59.8%

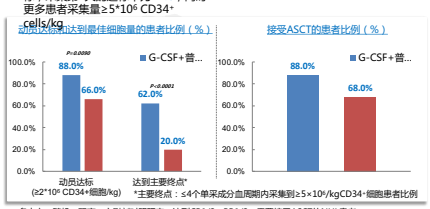


多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究：达到CR1/2、PR1/2、需要接受ASCT的NHL患者（N=298），随机接受G-CSF+普乐沙福（N=150）或G-CSF+安慰剂（N=148）动员。G：G-CSF；P：普乐沙福

Dreger P, et al. J Clin Oncol 2009;27(28):4767-73.

中国III期临床研究：普乐沙福联合G-CSF，更多NHL患者一次动员达标

- 普乐沙福组有更多患者一次动员达标；采集第1天的达标率为74%；同时更多患者采集量≥5*10⁶ CD34+ cells/kg
- 普乐沙福组有更多患者成功接受ASCT



多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究：达到CR1/2、PR1/2、需要接受ASCT的NHL患者（N=100），随机接受G-CSF+普乐沙福（N=50，失访3例）或G-CSF+安慰剂（N=50，失访9例）动员。

Zhu J, et al. Transfusion 2017;58(1):81-87

普乐沙福较安慰剂不增加不良事件的发生

	研究数	患者数	RR (95% CI)
不良事件	2	593	1.02 (0.99-1.06)
严重不良事件	1	295	0.77 (0.31-1.90)
不良事件导致治疗中断	2	593	0.79 (0.21-2.91)
不良事件导致退出研究	2	593	1.17 (0.38-3.58)

一项Meta分析纳入4项RCT，旨在评估普乐沙福对比安慰剂用于ASCT动员的安全性

Hartmann T, et al. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10):CD010615.

总结

- **外周血干细胞的有效动员和采集是保障自体造血干细胞移植的关键环节**
- **优质动员 (CD34+细胞>5×10⁶ /kg)可以改善ASCT后患者长期生存**
- **动员失败或预期动员不佳，可采用普乐沙福高效动员**
- **外周血CD34+细胞监测，有益于改善动员效果，尤其是对于预期采集不佳的患者可以及时调整动员方案**

普乐沙福获得国际权威指南及中国专家共识推荐用于自体移植

ASBMT推荐普乐沙福联合G-CSF用于首次动员

主要内容

1. 背景介绍
2. 自体干细胞动员及采集
3. Plerixafor应用

普乐沙福在浆细胞疾病动员中有效性及安全性分析

—单中心连续病例回顾性总结

给药方案：

G-CSF：5ug/kg/d，皮下注射，d1-4

普乐沙福：0.24ug/kg d4 22:00皮下注射

采集当天（第5天）提前2小时皮下注射G-CSF

患者采集前基线临床特征

项目	MM(N=39)	淀粉样变性/MGRS(N=8/2)
年龄，岁，中位年龄（范围），	55(32-68)	57(44-66)
性别，例（%）		
男/女	26(66.7%)/13(33.3%)	6(60%)/4(40%)
克隆类型	IgG/IgA/轻链型/其它	λ/κ
例（%）	17/13/5/4(43.6%/33.3%/12.8%/10.3%)	6/3/1[6](60.0%/30.0%/10.0%)
分期，例（%）[3]		
ISS I/II/III	17/8/14(43.6%/20.5%/35.9%)	NA
R-ISS I/II/III/不详	11/20/7/1(28.2%/51.3%/17.9%/2.6%)	NA
Mayo2012分期 I/II/III	NA	2/5/1(25%/62.5%/12.8%)
采集前治疗线，例（%）		
一/二/三	33/4/2(84.6%/10.3%/5.1%)	10/0/0(100%)
疗程，中位数（范围），次	3(3-10)	4(1-6)
采集前疗效，例（%）		
CR/VGPR/PR/SD	10/8/13/8(25.6%/20.5%/33.3%/20.5%)	3/1/6(30.0%/10.0%/60.0%)
eGFR，ml/min*1.73m²，例（%），[4]		
>90	29(74.3%)	4(40.0%)
60-90	5(12.8%)	2(20.0%)
30-60	0	3(30.0%)
<30	5(12.2%)	1(10.0%)
采干前化疗时间，中位数（范围），月	5(3-17)	6.5(4-19)

[4] 为患者随访期间，未进行肾脏测试。

- 中位采集次数1（1-3）次
- 中位采集天数2（1-3）天
- 既往采集失败患者占14.3%（7/49），其中10.2%（5/49）既往动员方案为化疗联合G-CSF，4.1%（2/49）既往动员方案为G-CSF+普乐沙福
- 49人予G-CSF+普乐沙福动员后，一次采集成功占95.9%（47/49）；累计采集两次成功为100%

	一次采集 n=47	两次采集 n=2	A组 n=31	B组 n=16
年龄，中位数（范围），岁	55（32-68）	55，61	54(32-68)	56.5(47-65)
性别，例数（%）				
男	28（61.4%）	2（100%）	19(61.3%)	9(56.3%)
女	19（38.6%）	0	12(38.7%)	7(43.8%)
治疗线，例数（%）				
一线	42（89.4%）	1（50.0%）	28(90.3%)	14(87.5%)
二线	3（6.4%）	1（50.0%）	1(3.2%)	2(12.5%)
三线	2（4.3%）	0	2(6.5%)	0
采集中位天数（范围），	2（1-3）	2，3	2(1-3)	2(1-3)
普乐沙福使用中位次数（范围）	1（1-3）	1，2	1(1-2)	1(1-3)
采集量细胞量，×10⁶/kg				
CD34+中位数（范围）	6.0（2.0-15.0）	3.2，5.3	3.9(2.0-15.0)	4.2(2.1-6.5)
MNC中位数（范围）	12.7（6.0-30.9）	15.5，21.5	13.4(6.0-30.9)	11.9(7.1-18.8)
第一天采集量，×10⁶/kg				
CD34+中位数（范围）	2.6（0.7-8.9）	1.3，2.8	2.6(0.7-8.9)	2.5(0.9-6.5)
MNC中位数（范围）	8.8（3.6-26.0）	8.5，9.4	9.0(3.6-26.0)	8.7(4.0-13.1)
需第二天采集例数（%）	29（61.7%）	2（100%）	21(67.7%)	8(50%)
第二天采集量，×10⁶/kg				
CD34+中位数（范围）	2.4（0.8-8.2）	1.2，2.6	2.6(0.8-8.2)	2.0(0.8-3.4)
MNC中位数（范围）	5.8（3.2-26.2）	6.1，7.5	6.5(3.2-26.2)	5.2(3.4-10.4)
需第三天采集例数（%）	10（21.3%）	1（50%）	6(19.4%)	3(18.8%)
第三天采集量，×10⁶/kg				
CD34+中位数（范围）	1.0（0.4-2.2）	0.63	0.9(0.4-2.2)	1.0(0.5-1.2)
MNC中位数（范围）	6.2（2.7-8.3）	5.56	5.6(2.9-8.3)	2.7(2.0-4.4)

A组：一次采集成功且eGFR，>90ml/min*1.73m²；
B组：一次采集成功且eGFR，<90ml/min*1.73m²；

移植后结果

- 共37例患者ASCT：MM患者占89.2%（33/37），淀粉样变性占8.1%（3/37），MGRS占2.7%（1/37）
- 自诊断至移植中位时间9（4-27）个月
- 白细胞中位植活时间11（8-13）天
- 血小板中位植活时间11（9-26）天。

普乐沙福在不同人群中的不良反应发生率

	总体 n=43	A组 n=28	B组 n=6	C组 n=3	D组 n=6
注射相关局部反应，例数（%）	6（14.0%）	2（7.1%）	1（16.7%）	1（33.3%）	2（33.3%）
乏力	14（32.6%）	10（35.7%）	1（16.7%）	1（33.3%）	2（33.3%）
失眠	13（30.2%）	7（25.0%）	4（66.7%）	1（33.3%）	1（16.7%）
腹痛	11（25.6%）	2（7.1%）	1（16.7%）	0	0
腹泻	11（25.6%）	7（25.0%）	3（50.0%）	0	1（16.7%）
头晕	9（20.9%）	8（28.6%）	0	1（33.3%）	2（33.3%）
关节痛	9（20.9%）	7（25.0%）	0	0	2（33.3%）
恶心	8（18.6%）	6（21.4%）	0	1（33.3%）	1（16.7%）
腹胀	7（16.3%）	3（10.7%）	1（16.7%）	1（33.3%）	2（33.3%）
气短不伴血氧饱和度下降	7（16.3%）	6（21.4%）	0	0	1（16.7%）
水肿	5（11.7%）	3（10.7%）	0	0	2（33.3%）
皮疹	3（7.0%）	1（3.6%）	0	1（33.3%）	1（16.7%）
头痛	2（4.7%）	2（7.1%）	0	0	0
体温轻度升高，≤38℃	1（2.3%）	0	1（16.7%）	0	0

A组eGFR：>90ml/min*1.73m²，B组eGFR：60-90ml/min*1.73m²，C组eGFR：30-60ml/min*1.73m²，D组eGFR：<30ml/min*1.73m²。

共收回问卷发反馈43例，不良反应症状经过CTCAE5.0评估级别，均≤2级
对总体而言，不良反应发生率＞20%的主要有乏力、失眠、头痛、腹泻、头晕、关节痛
在严重肾功能不全的患者中，主要不良反应依次乏力、头晕、关节痛、腹胀、水肿

总 结

- 普乐沙福是新型自体外周血造血干细胞移植动员剂，通过靶向拮抗CXCR4受体，将干细胞自骨髓释放至外周血循环；
- 自体外周血造血干细胞移植对血液恶性肿瘤患者治疗非常重要，成功的干细胞动员是实施自体移植的基础。
- G-CSF+普乐沙福动员方案具有高效（提高动员成功率）、稳态、安全、经济的特点，是指南推荐的一线动员选择。

Acknowledgements

Bone Marrow Transplant Group of PUIH
Xiao-jun Huang
Kai-Yan Liu Xiao-Hui Zhang Lan-Ping Xu
Yu Wang Chen-Hua Yan Yi-fei Chen
Huan Chen Wei Han Yu-Hong Chen
Feng-Rong Wang Jing-Zhi Wang Yao Chen
Yuan-yuan Zhang Yu-Qian Sun Zhi-Dong Wang
Xiao-Dong Mo Yan-Qun Gao Fei-fei Tang
Hai-Xia Fu Ting-Ting Han Jun Kong
Sheng-Ye Lu Pan Suo Meng Lv

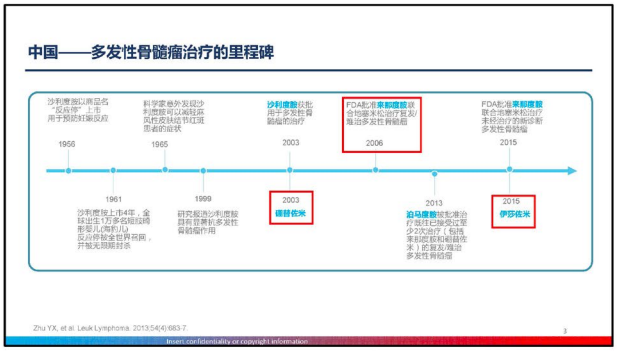
Beijing Key Laboratory of HSCT
Ying-Jun Chang Xiao-Su Zhao
Yuan Kong Xiang-Yu Zhao
Jiang-Ying Liu

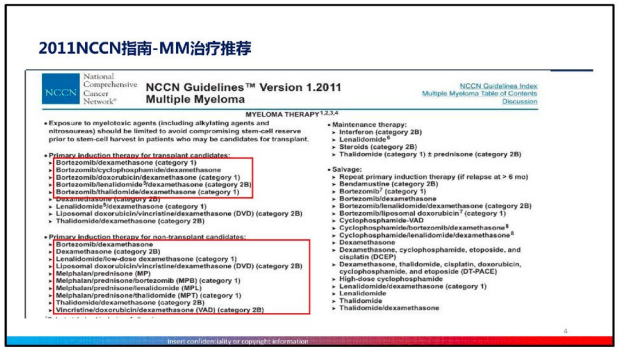
Diagnostic Center of PUIH
Yan-Rong Liu Dan Li
Yue-Yun Lai Hong-Xia Shi
Guo-rui Ruan Ya-Zhen Qin

主要内容

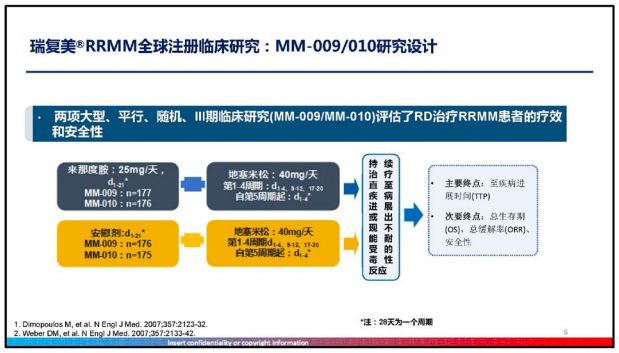
- 1）中国 RRMM治疗现状
- 2）中国Rd方案——MM021试验
- 3）中国方案IRd方案——TOURMALINE-MM1
- 4）小结

Insert confidentiality or copyright information

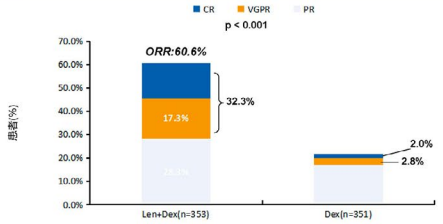




Insert confidentiality or copyright information

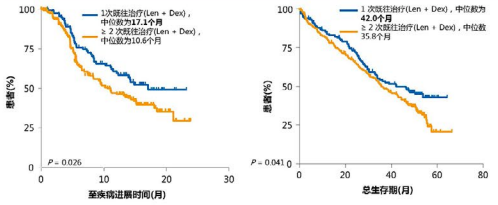


MM009/010汇总分析：RD组总缓解率提高近3倍



Insert confidentiality or copyright information

MM-009/010：首次复发使用RD:中位TTP达17个月，中位总生存期42个月



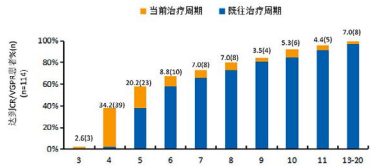
TTP：至疾病进展时间；OS：总生存

1.Stadtmauer EA, et al. Eur J Haematol. 2009;82:426-32.

Insert confidentiality or copyright information

MM-009/010研究：RD方案持续治疗能进一步提高缓解质量

- 在最佳疗效达到CR/VGPR的患者中，82%的患者首次疗效仅为PR并在持续治疗中获得CR/VGPR



CR：完全缓解，VGPR：非常好的部分缓解，PR：部分缓解

1.Harousseau JL, et al. Hematologica 2010;95:1738-1744.

Insert confidentiality or copyright information

中国治疗现状

✧MM治疗方案：多以V base方案为主，患者有未被满足治疗需求

✧同期国外已现有MM-009/010研究，而中国药监局管理较滞后，新型药物未进入中国市场

Insert confidentiality or copyright information

MM-021：Rd方案在中国注册临床研究设计

- 多中心(13个)、开放性、II期临床研究评估了瑞复美®联合地塞米松治疗中国复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的疗效和安全性

既往治疗后复发或进展的DS III期的MM患者

PK分析组：在第一周期的前6天进行瑞复美®的药代动力学分析 计划：n=110

无PK分析治疗组：计划：n=188

瑞复美®*：25mg/天，d_{1-21}

地塞米松**：40mg/天，$d_{1,8,15,22}$

持续治疗直至疾病进展或任意原因中断瑞复美®治疗

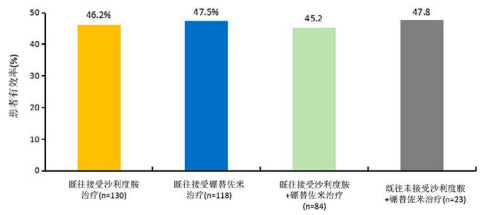
- 主要终点：总缓解率(ORR)
- 次要终点：中国人群的药代动力学特征、安全性
- 探索性分析：IMWG标准评估的PFS和缓解率、各亚组的缓解率

* 注：最初10例CLcr≥ 60 mL/min(< 75 岁)患者
** 注：28天为一个治疗周期
*** 注：按SPK分析患者在第一周期的d1不接受地塞米松治疗

1.Hou et al. Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:41.

Insert confidentiality or copyright information

MM-021：治疗不受既往治疗药物的影响

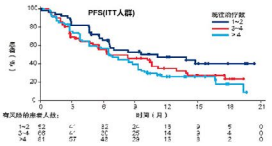


- Hou et al. Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:41

Insert confidentiality or copyright information

MM-021：接受过1-2次既往治疗后，瑞复美®中位TTP为14个月

- 接受1-2次既往治疗的患者中，44%接受过沙利度胺，60%接受硼替佐米，ORR为58%，中位TTP为14个月，中位PFS为11个月



多中心(13个)、开放性、II期临床研究评估了瑞复美®联合地塞米松治疗中国复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)患者的疗效和安全性

- 主要终点：总缓解率(ORR)
- 次要终点：中国人群的药代动力学特征、安全性

1.Jin jio et al. Presented at the 19th Congress of the European Hematology Association(EHA); Milan, Italy; June 12–15, 2014. 2.
2. Hou et al. Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:41

Insert confidentiality or copyright information

Rd常见不良反应发生率：不良事件可预期易管理，周围神经病变发生风险低

3/4级不良事件	MM021(发生率≥2%) REV/DEX N=199	MM009/010(发生率≥5%) REV/DEX N=353
血液学毒性，n(%)		
贫血	52(26.1)	38(10.8)
中性粒细胞减少	50(25.1)	125(35.4)
血小板减少	29(14.6)	46(13.0)
非血液学毒性，n(%)		
肺炎	26(13.1)	32(9.1)
深静脉血栓(DVT)	1(0.5)	33(9.3)
周围神经病变	NA	(1.4)(3级)

* MM021中所有受试者采用瑞复美®联合低剂量地塞米松方案且依据方案均接受了抗血栓预防治疗

1. Dimopoulos M, et al. Leukemia 2009;23:2147-2152
2. Hou et al. Journal of Hematology & Oncology. 2013, 6:41.

Insert confidentiality or copyright information

中国治疗现状

✧MM治疗方案：多以V base方案为主，患者有未被满足治疗需求

✧同期国外已现有MM-009/010研究，而中国药监局管理较滞后，新型药物未进入中国市场

✧MM021背景：在中国，来那度胺联合低剂量地塞米松获批用于治疗接受过一次以上既往治疗的复发/难治多发性骨髓瘤患者

- 2013年获批基于MM021注册试验
  - 国内首个针对MM的多中心2期注册临床试验
  - 第一次评估了Rd在R/RMM患者群的疗效和安全性
- Hou et al. Journal of Hematology & Oncology 2013, 6:41

Insert confidentiality or copyright information

TOURMALINE-MM1 (中国延展研究)
IRd治疗RRMM的随机、双盲、安慰剂对照Ⅲ期临床研究

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

Insert confidentiality or copyright information

患者基线

基线特征	伊沙佐米-RD(n=57)	安慰剂-RD(n=58)
中位年龄（范围）	61（30-76）	61.5（36-80）
男性病例数（百分比）	41（72）	38（66）
初诊ISS分期 病例数（百分比		
I 期	11（19）	11（19）
II/III期	17（30）/21（37）	14（24）/21（36）
入组ISS分期 病例数（百分比）		
I 期	31（54）	38（66）
II/III期	21（37）/5（9）	16（28）/4（7）
中位诊断-入组间隔时间，月数（范围）	29.5（3-143）	28.6（1-141）
入组前化疗线数，（百分比）		
1线	25（44）	26（45）
2/3线	20（35）/12（21）	24（41）/8（14）
入组时疾病状态，病例数（百分比）		
复发	（12） 15（26）	（11） 13（22）
难治	28（49）	33（57）
复发/难治	14（25）	12（21）
入组前治疗方案，病例数（百分比）		
蛋白酶体抑制剂（全部硼替佐米）	34（60）	35（60）
免疫调节剂	52（91）	47（81）
造血干细胞移植	8（14）	12（21）

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137 Insert confidentiality or copyright information

TOURMALINE-MM1与CCS基线对比

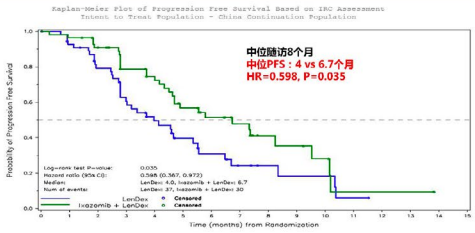
特征	MM1 (N=722)	MM1-CCS (N=115)
确诊时ISS分期 n(%)		
I	230(32)	22(19)
II	171(24)	31(27)
III	157(22)	42(37)
未明确	163(23)	20(17)
既往治疗线数, n(%)		
1	441(61)	51(44)
2	281(39)	64(56)
肌酐清除率n,(%) (ml/min per 1.73 m²)		
<30	10(1)	1(<1)
30 to <60	169(23)	12(10)
60 to <90	284(39)	51(44)
≥90	258(36)	51(44)
确诊至入组中位时间,月(范围)	42.8 (3-306)	28.7(1-143)
肌酐清除率n,(%) (ml/min per 1.73 m²)		
<30	10(1)	1(<1)
30 to <60	169(23)	12(10)

与全球研究相比，中国延展研究纳入了较多Ⅱ-Ⅲ期病例；较多接受过多线治疗的病例；更多的难治病例

Moreau P et al. N Engl J Med 2016;374(17):1621-34

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137 Insert confidentiality or copyright information

PFS: IRd组PFS显著改善67%

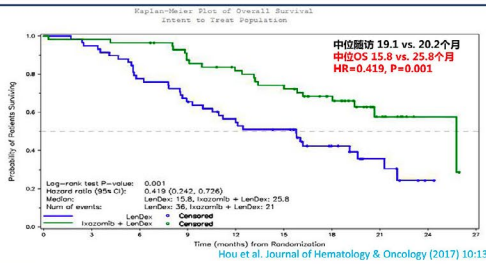


Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

Moreau P et al. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34

Insert confidentiality or copyright information

OS: IRd组对比延长10个月, OS显著改善63%



Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

缓解率

确认获得的最佳缓解度	伊沙佐米-Rd (n=57)	安慰剂-Rd (n=58)	P值
总缓解率（至少部分缓解）	32(56)	18(31)	0.007
至少非常好的部分缓解	14(25)	7(12)	0.084
完全缓解	3(5)	0	0.078
部分缓解	29(51)	18(31)	-
非常好的部分缓解	11(19)	7(12)	-
病情稳定	17(30)	17(29)	-
	n=32	**n=18**	
开始缓解时间，中位（IQR）	1.0 (0.9-1.8)	1.0 (0.9-1.9)	-
缓解持续时间，中位	7.4个月	5.6个月	-
截止试验结束未发生病情进展的病例（百分比）	19(59)	7(39)	-

*Unstratified Cochran-Mantel-Haenszel test

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

安全性

- 中位随访时间: IRd组20.2个月，安慰剂组19.1个月
- 两组中不良事件和研究相关死亡概率无明显差异

不良事件的发生率,n(%)	伊沙佐米-Rd组 (n=57)	安慰剂-Rd组 (n=58)
所有不良事件	57(100)	57(98)
所有药物限制性不良事件	54(95)	57(98)
3级以上的不良事件	38(67)	43(74)
药物限制性3级以上不良事件	33(58)	37(64)
所有严重不良事件	19(33)	18(31)
药物限制性严重不良事件	11(19)	7(12)
导致任何药物减量的不良事件	12(21)	11(19)
导致任何药物停药的不良事件	8(14)	8(14)
导致治疗方案中止的不良事件	5(9)	6(10)
研究中发生的死亡事件[a]	4(7)	5(9)

[a]定义为研究中或停药30天内发生的死亡事件

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

Moreau P et al. N Engl J Med 2016;374(17):1621–34

Insert confidentiality or copyright information

NCCN（2018 v3）推荐

National Comprehensive Cancer Network® — NCCN Guidelines Version 3.2018 Multiple Myeloma

NCCN Guidelines Index | Table of Contents | Discussion

MYELOMA THERAPY[1-4,12]

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma (assess for response after each cycle)

Preferred Regimens
- Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo)
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone
- Carfilzomib (twice weekly)[5]/dexamethasone (category 1)[5]
- Carfilzomib[5]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[5]
- Daratumumab[14]/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Daratumumab[14]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
- Elotuzumab[15]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[15]
- Ixazomib[37]/lenalidomide/dexamethasone (category 1)[37]

Other Recommended Regimens
- Bendamustine/bortezomib/dexamethasone
- Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1)
- Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib[5]/cyclophosphamide/dexamethasone
- Carfilzomib (weekly)[5]/dexamethasone[5]
- Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
- Bortezomib/dexamethasone (category 1)[6]
- Daratumumab[14,16]
- Daratumumab[14]/pomalidomide[38]/dexamethasone
- Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone
- Ixazomib[39]/dexamethasone[6]
- Panobinostat[40]/lenalidomide/dexamethasone
- Panobinostat[40]/bortezomib/dexamethasone (category 1)
- Panobinostat[40]/carfilzomib[5,6]
- Pomalidomide[38]/cyclophosphamide/dexamethasone
- Pomalidomide[38]/dexamethasone[41] (category 1)[6]
- Pomalidomide[38]/bortezomib/dexamethasone
- Pomalidomide[38]/carfilzomib[5]/dexamethasone

Other Chemotherapies
- Bendamustine
- Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)[21]
- Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE)[28] ± bortezomib (VTD-PACE)[42]
- High-dose cyclophosphamide

23

Insert confidentiality or copyright information

中国多发性骨髓瘤诊治指南（2017版）

对于复发的MM患者，应尽可能延长患者的治疗时间

治疗方案：

- 首先推荐进入适合的临床试验。
- 伊沙佐米/来那度胺/地塞米松（IRd）[11]。
- 硼替佐米、来那度胺、沙利度胺是治疗复发 MM 的关键药物，常与在功能上具有相加或协同作用的药物（如蒽环类、烷化剂、糖皮质激素）联合使用，具体参见初治方案。
- 条件合适者进行自体或异基因造血干细胞移植。
- 对于对硼替佐米、来那度胺双耐药的患者，可以考虑 DCEP ± V、DT-PACE ± V 方案（其中沙利度胺可用来那度胺代替）。

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

中华内科杂志2017年11月第56卷第11期

24

Insert confidentiality or copyright information

中国延展研究CCS：小结

1. 中国延展研究显示对复发和/或难治多发性骨髓瘤患者，IRd治疗组的OS和PFS较安慰剂组都有显著改善。
2. 中国延展研究是首个发现并证实IRd治疗复发和/或难治多发性骨髓瘤患者可以获得OS显著改善的随机化临床研究。
3. 中国延展研究显示IRd治疗组发生有限的毒性不良事件，显现出和全球研究几乎相当的安全性。

- Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137

25

Insert confidentiality or copyright information

几点体会

- 从Rd到IRd是中国MM治疗的两个里程碑，反映了中国在此领域的进展
  - 设计：单臂到双臂
  - 观察终点：ORR到PFS
  - 影响力：为伊沙佐米在欧盟获批做出了贡献
- 中国MM事业的发展离不开综合国力的提升
  - 厂家
  - 药监
  - 研发团队(CRO和临床)
  - 患者
- 期待原创性(first-in-class)药物在中国的成功

TDC ASIA

Takeda

April 2nd, 2010

Prof. Hou Jian
Ruijin Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine
No. 145 Shangdong Zhong Road, Shanghai, 200001

Dear Prof. Hou,

On behalf of Twenty Development Centre Asia, I would like to express our immense appreciation for your tremendous contributions by serving the leading principle investigator role in successful leading TOURMALINE/ARR1 China Continuation Study.

TOURMALINE/ARR1China Continuation Study is a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial, designed to evaluate ixazomib plus lenalidomide and dexamethasone compared to placebo plus lenalidomide and dexamethasone in Chinese adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. The study achieved its primary and secondary endpoints and demonstrated convincingly that oral ixazomib-based triplet treatment is clinically meaningful and significantly improves progression-free survival and overall survival compared with lenalidomide and dexamethasone, with a tolerable safety profile as well.

昨夜西风凋碧树
独上高楼
望尽天涯路

Aknowledgements

- 感谢我们的研究团队、患者及其家属

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology (2017) 10:137
DOI 10.1186/s13045-017-0501-6

Journal of Hematology & Oncology

RESEARCH Open Access

Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of ixazomib plus lenalidomide-dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: China Continuation study

Jian Hou[1*], Je Jin[2], Yan Xu[3], Depei Wu[4], Xiaoyan Ke[5], Dongbin Zhou[6], Jin Lu[7], Xin Du[8], Xiaoyan Chen[9], Jianmin Li[10], Jing Liu[11], Nikhil Gupta[12], Michael J. Morley[13], Hongmei Li[14], Zhaoxeri Hou[15], Ringaka Wang[16], Xiaoquan Zhang[17], Hui Wang[18], Hetty van de Velde[19], Paul G. Richardson[20] and Philippe Moreau[21]

Hou et al. Journal of Hematology & Oncology 2015, 8:41
http://www.jhoonline.org/content/8/1/41

RESEARCH Open Access

A multicenter, open-label, phase 2 study of lenalidomide plus low-dose dexamethasone in Chinese patients with relapsed/refractory multiple myeloma: the MM-021 trial

Jian Hou[1*], Xin Du[2], Jie Jin[3], Zhen Cai[4], Fangqiong Chen[5], Dao-bin Zhou[6], Li Yu[7], Xiaoyan Ke[8], Xiao Li[9], Depei Wu[10], Fanyi Meng[11], Huisheng Ai[12], Jingshan Zhang[13], Honeylet Wortman Vaye[14], Nianhang Chen[15], Jay Mei[16] and Jianmin Wang[17]

谢 谢 大 家

28

Insert confidentiality or copyright information

实现把MM恶性病转变成慢性病的目标

中山大学附属第一医院血液科
2020-9-4
李娟

内容

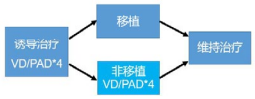
- “新药诱导-ASCT-维持”整体治疗的优化
- MM的基础研究——克服耐药及骨髓微环境
- 取得成绩和学科建设及未来发展

新药诱导-ASCT-维持”整体治疗的优化

- 建立了“含Bz诱导化疗-ASCT-维持治疗”整体治疗体系
- “含Bz诱导化疗-ASCT-维持治疗”整体治疗体系的优化
  - 病人筛选
  - 诱导治疗
  - 动员和预处理
  - 维持治疗
- MM的分层治疗及MRD检测

我院MM患者移植与不移植生存对比

中山大学附属第一医院



移植患者（含硼替佐米的方案诱导化疗序贯ASCT）
- 2006年6月—2011年6月，共62例，PFS 30月，OS 未达到
- 2006年6月—2014年1月，共100例，PFS 42.3月，OS 未达到
- 2006年12—2018年4月，共200例，PFS 75.3月，OS 99.5月

非移植患者（含硼替佐米的方案诱导化疗）
- 2007年1月--2014年6月，共58例，PFS 27.1月，OS 37.1月

1. 刘俊凤,李娟.含硼替佐米的诱导化疗序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的疗效和安全性[J].中华内科杂志,2012,51(4):279-283
2. 黄善辉,李娟. 以硼替佐米为基础的诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤临床分析[J].中华内科杂志,2014;53(11):865-872.
3. 吴琼,李娟.含硼替佐米方案诱导序贯自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤——单中心200例长期随访结果[J].中华血液学杂志,2015;40(6):453-459.
4. 刘俊凤,李娟.并阶梯治疗策略探讨硼替佐米治疗非移植多发性骨髓瘤患者的临床分析[J].临床血液学杂志,2015;28(4):589-593.

优化移植的各环节，努力提高新药年代ASCT的疗效

病人筛选
- 年龄
- 肾功能不全
- 继发性淀粉样变性

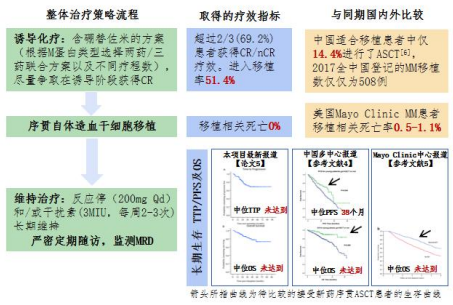
干细胞动员
- 动员不同方法
- 影响因素

维持治疗
- 是否需维持治疗
- 根据M蛋白个体化持治疗

诱导治疗
- 二药 vs. 三药
- 诱导疗程数

移植
- 移植的时机
- 预处理方案

激活 Windows



1

浆细胞疾病的流行病学及现状调查

刘扬 路瑾

北京大学人民医院血液科

背景

- 癌症成为2010年以来中国的主要公共卫生问题
- 浆细胞疾病治疗效果逐年提高
- 流行病学数据的不完善

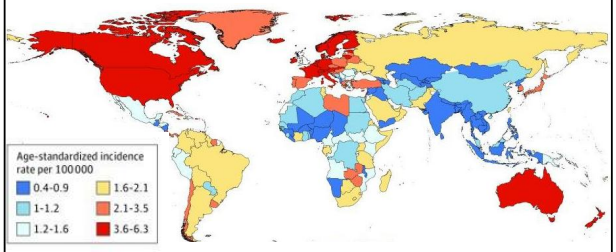
内容

- 多发性骨髓瘤的流行病学研究
- 孤立性浆细胞瘤的流行病学研究
- 原发性浆细胞白血病的流行病学研究及CMC登记研究

内容

- 多发性骨髓瘤的流行病学研究
- 孤立性浆细胞瘤的流行病学研究
- 原发性浆细胞白血病的流行病学研究及CMC登记研究

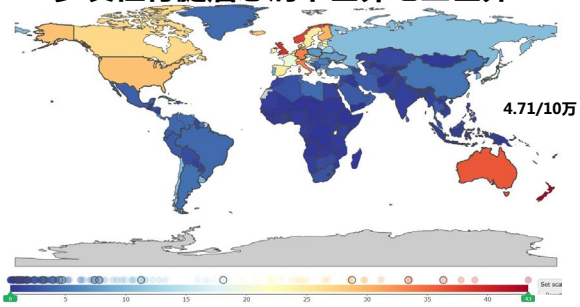
多发性骨髓瘤发病率世界地区差异



- 中国国家癌症登记中心（NCCR）成立于2002年
- 来源：医院、社区卫生中心、城市居民基本医疗保险、新农合
- 2014年：308个登记点

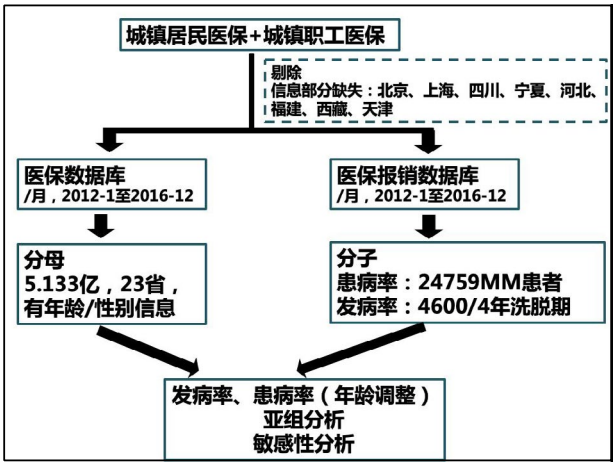
JAMA Oncol. 2018 Sep 1;4(9):1221-1227.

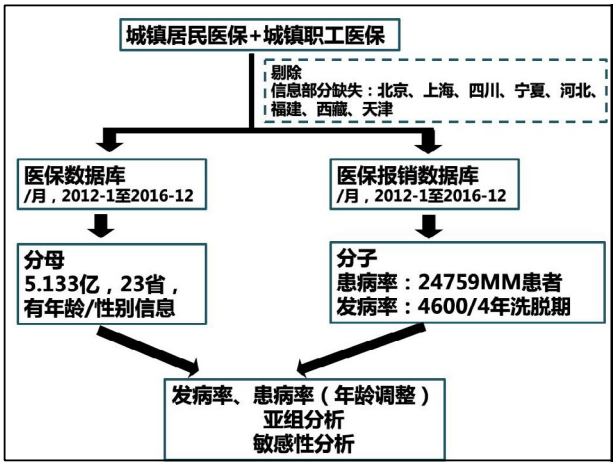
多发性骨髓瘤患病率世界地区差异



- 中国国家癌症登记中心（NCCR）成立于2002年
- 来源：医院、社区卫生中心、城市居民基本医疗保险、新农合
- 2014年：308个登记点

JAMA Oncol. 2018 Sep 1;4(9):1221-1227.



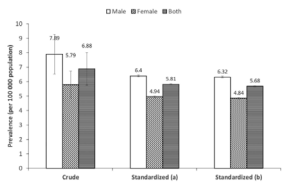


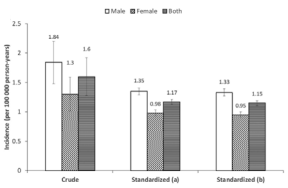
多发性骨髓瘤发病年龄

	男+女	男	女
均值	57.91	58.43	57.04
标准差	（14.38）	(14.24)	(14.55)

多发性骨髓瘤患病率、发病率调查

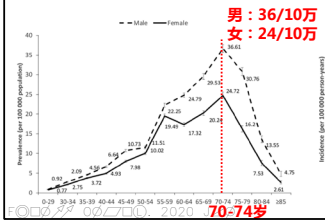
患病率(/10万)以中国2000年人口标准化			患病率(/10万)以Segi's世界标准人口			发病率(/10万)以中国2000年人口标准化			发病率(/10万)以Segi's世界标准人口		
男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女
5.81	6.40	4.94	5.68	6.32	4.84	1.17	1.35	0.98	1.15	1.33	0.95

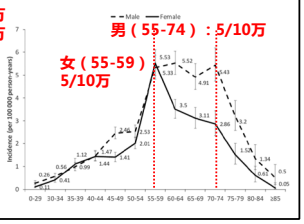




多发性骨髓瘤患病率、发病率调查

患病率(/10万)以中国2000年人口标准化			患病率(/10万)以Segi's世界标准人口			发病率(/10万)以中国2000年人口标准化			发病率(/10万)以Segi's世界标准人口		
男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女
5.81	6.40	4.94	5.68	6.32	4.84	1.17	1.35	0.98	1.15	1.33	0.95





多发性骨髓瘤患病率、发病率调查

	患病率（95%CI）	发病率（95%CI）
东部	8.82 (8.73-8.90)	1.77 (1.71-1.84)
北部	10.73 (10.45-11.02)	0.93 (0.79-1.09)
东北	6.94 (6.80-7.08)	1.76 (1.56-1.99)
西北	4.91 (4.71-5.12)	1.18 (1.01-1.37)
中南	5.62 (5.54-5.71)	1.47 (1.39-1.56)
西南	5.25 (5.14-5.37)	0.70 (0.62-0.78)

1）可能真实存在地区差异；
2）可能由于未纳入省份影响地区差异；未纳入北京、上海、天津、四川、宁夏、河北、福建、西藏

多发性骨髓瘤流行病学数据敏感性分析

		所有疑似病例	排除最高10%缺失数据省份后
患病率	6.88 （5.75-8.0）	6.95 (5.81-8.08)	7.00 (5.71-8.29)
发病率	1.60 （1.28-1.92）	1.62 (1.29-1.94)	1.57 (1.25-1.90)

F◎□∅⊿⊿ O∅▱□Ⓛ. 2020 J∠∅

台湾地区多发性骨髓瘤发病率调查

- 台湾NHIRD，1995年3月起强制提供99%的台湾地区人民享有全民健康保险
- 台湾NHIRD-RCI（灾难性疾病登记系统）

年龄	2007-2008			2009-2010			2011-2012		
	男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女
所有年龄	1.78	2.07	1.49	2.02	2.41	1.65	2.21	2.59	1.84
<30	0.01	0.01	0	0.01	0.01	0	0	0	0
30-39	0.14	0.11	0.16	0.22	0.27	0.18	0.16	0.29	0.05
40-49	0.91	0.94	0.88	0.81	1.07	0.56	0.98	1.04	0.93
50-59	2.56	2.81	2.33	2.58	2.98	2.19	3.05	3.4	2.72
60-69	6.45	7.25	5.71	7.04	7.98	6.17	6.63	7.76	5.57
70-79	11.2	14.06	8.5	12.9	15.62	10.47	12.47	15.3	10.1
≥80	11.99	15.44	8.51	12.66	17.18	8.15	14.33	19.07	9.79

C∠∅▱○◎ E℗≒⌓○Ⓜ≒□Ⓛ. 2018

台湾地区多发性骨髓瘤患病率调查

年龄	2007-2008			2009-2010			2011-2012		
	男+女	男	女	男+女	男	女	男+女	男	女
所有年龄	5.82	6.86	4.81	6.56	7.76	5.38	7.78	8.84	6.76
<30	0.13	0.15	0.10	0.11	0.16	0.06	0.05	0.08	0.02
30-39	0.64	0.81	0.48	0.76	0.75	0.71	0.81	1.04	0.61
40-49	3.87	4.76	2.98	3.82	4.84	2.82	4.45	5.07	3.84
50-59	9.94	10.86	9.05	10.4	11.49	9.34	12.17	13.05	11.31
60-69	22.61	26.99	18.56	23.89	28.00	20.07	25.46	29.07	22.08
70-79	32.64	40.17	25.48	36.51	45.00	28.13	41.01	49.83	33.57
≥80	24.73	30.43	19.00	28.06	36.92	19.21	33.55	42.75	24.73

C∠∅▱○◎ E℗≒⌓○Ⓜ≒□Ⓛ. 2018

（淋巴瘤+骨髓瘤）死亡率的调查

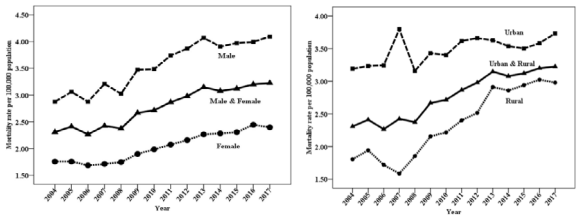
	Sex	Deaths (×10³)	Crude rate (1/10⁶)	ASMRC (1/10⁶)	ASMRW (1/10⁶)
All	Both	52	3.83	3.74	2.60
	Male	32	4.67	4.54	3.30
	Female	20	2.97	2.91	1.93
Urban	Both	29	4.43	4.35	2.97
	Male	18	5.28	4.53	3.73
	Female	11	3.57	2.91	2.25
Rural	Both	23	3.52	3.74	2.42
	Male	14	4.35	4.53	3.09
	Female	9	2.66	2.91	1.77

死亡率（‰）=年内死亡人数/年平均人口数×1000

数据来源：中国疾病预防控制中心疾病监测点系统（CDC-DSP）

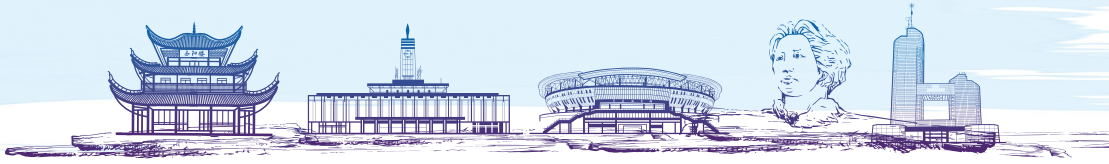
JHO 2019 Mar 4;12(1):22.

（淋巴瘤+骨髓瘤）死亡率的变迁



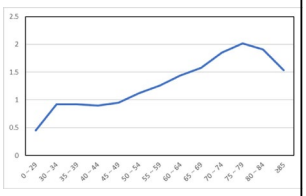
JHO 2019 Mar 4;12(1):22.

- 多发性骨髓瘤的流行病学研究
- 孤立性浆细胞瘤的流行病学研究
- 原发性浆细胞白血病的流行病学研究及CMC登记研究



孤立性浆细胞瘤患病率调查

	/10万 95% CI
所有年龄	1.18（1.06～1.31）
	1.26（1.10～1.43） 男性
	1.10（0.93～1.29） 女性
0～29	0.45（0.27～0.68）
30～34	0.92（0.57～1.36）
35～39	0.92（0.57～1.34）
40～44	0.90（0.58～1.30）
45～49	0.95（0.61～1.37）
50～54	1.12（0.75～1.57）
55～59	1.26（0.86～1.74）
60～64	1.44（1.00～1.96）
65～69	1.58（1.12～2.13）
70～74	1.85（1.34～2.44）
75～79	2.02（1.48～2.64）
80～84	1.91（1.38～2.52）
≥85	1.53（1.01～2.16）



我国2016年孤立性浆细胞瘤患病率年龄趋势

中华血液学杂志2020年6月第41卷第6期

孤立性浆细胞瘤患病率地区差异

	/10万 95% CI
东部	2.39（1.97～2.85）
北部	0.70（0.54～0.89）
东北	0.46（0.38～0.55）
西北	0.65（0.48～0.85）
中南	0.59（0.50～0.67）
西南	0.87（0.77～0.98）

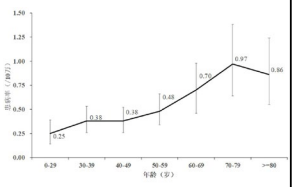
中华血液学杂志2020年6月第41卷第6期

内容

- 多发性骨髓瘤的流行病学研究
- 孤立性浆细胞瘤的流行病学研究
- 原发性浆细胞白血病的流行病学研究及CMC登记研究

原发浆细胞白血病患病率调查

		患病率（95% CI）
年龄组	所有年龄	0.50（0.43~0.58）
		男：0.53（0.43~0.65）
		女：0.46（0.37~0.57）
	0~29	0.25（0.14~0.39）
	30~39	0.38（0.26~0.53）
	40~49	0.38（0.26~0.52）
	50~59	0.48（0.34~0.66）
	60~69	0.70（0.46~0.98）
	70~79	0.97（0.64~1.38）
	≥80	0.86（0.55~1.24）



我国2016年浆细胞白血病患病率年龄趋势

数据未发表

原发浆细胞白血病患病率地区差异

地区		患病率（95% CI）
	东部	0.51（0.41~0.63）
	北部	0.32（0.21~0.45）
	东北	0.37（0.26~0.49）
	西北	0.35（0.17~0.60）
	中南	0.71（0.52~0.92）
	西南	0.14（0.09~0.20）

数据未发表

原发性浆细胞白血病多中心回顾性研究

1，北京大学人民医院；2，中国医科大学附属盛京医院；3，北京朝阳医院西院血液肿瘤科；4，北京朝阳医院血液科；5，上海瑞金医院；6，江苏省人民医院；7，浙江医科大学附属第一医院；8，山西医科大学附属第二医院；9，中山大学附属第一医院； 10，厦门大学附属中山医院；11，内蒙古医学院附属第一医院；12，山东大学齐鲁医院 13，上海市第十医院 14，河南省肿瘤医院 15，甘肃省人民医院 16，山东省立医院 17，南方医科大学南方医院 18，兰州大学附属第二医院 19，西京医院 20，山西省肿瘤医院 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会

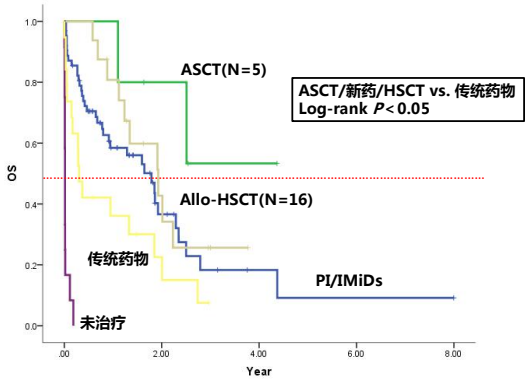
CMC数据，未发表

因素	结果
入组患者	103例
性别（男%）	55.3%
年龄（均值，范围）	60（37-84）
ECOG 3-4分	37.9%
外周血浆细胞比例（均值，范围）	39.9% (20% - 95%)
M蛋白类型	
IgG	47.8%
IgA	17.8%
Free κ	12.2%
Free λ	13.3%
其他	8.9%
游离轻链型比例	25.6%
轻链类型（κ%）	48.5%

因素	结果
β2MG (mg/dL)	10.95（0.74-39.1）
Alb (g/L)	33.1 (15.7-55.6)
高LDH	16.7%
Scr（umol/L）	198.8 (21-2020)
PLT（*10^9/L)	90.1 (1-311)
FISH	
IgH重组（53例可分析）	63.5%
1q21扩增（52例可分析）	52.9%
Del(17p)（52例可分析）	38.5%
RB1缺失（52例可分析）	46.2%

Factors	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	*P*	HR	95% CI	*P*
Sex	1.018	0.645-1.607	0.938			
Age ≥ 65	0.544	0.327-0.905	0.019	0.377	0.179-0.792	0.010
ECOG ≥ 3	1.568	0.974-2.524	0.064	1.128	0.619-2.059	0.694
β2MG ≥ 3.5mg/dL	2.309	0.720-7.403	0.159			
β2MG ≥ 5.5mg/dL	1.576	0.833-2.981	0.162			
Alb ≤ 35 g/L	1.307	0.805-2.120	0.279			
ISS 1-2 vs. 3	1.197	0.593-2.417	0.617			
ISS 1 vs. 2-3	5.030	0.690-36.689	0.111			
PC > 20*10^9/L	0.813	0.465-1.421	0.467			
LDH > 300U/L	0.880	0.541-1.432	0.606			
Scr > 177 umol/L	0.599	0.355-1.011	0.055	0.837	0.367-1.908	0.672
PLT ≤ 50 *10^9/L	0.575	0.345-0.957	0.033	0.496	0.261-0.941	0.032
新药/自体移植	2.172	1.209-3.902	0.010	3.798	1.894-7.619	<0.001

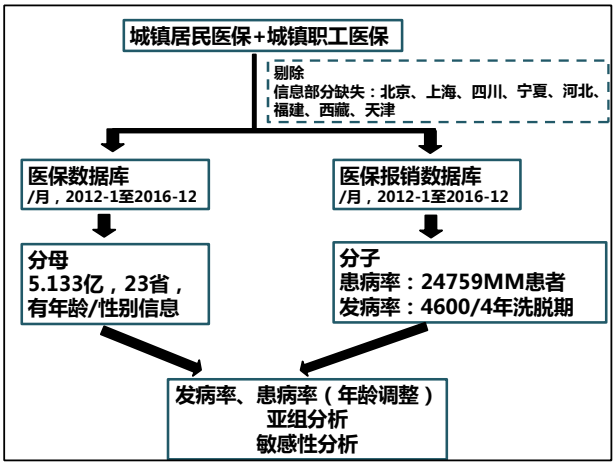
不同治疗模式下PCL生存差异

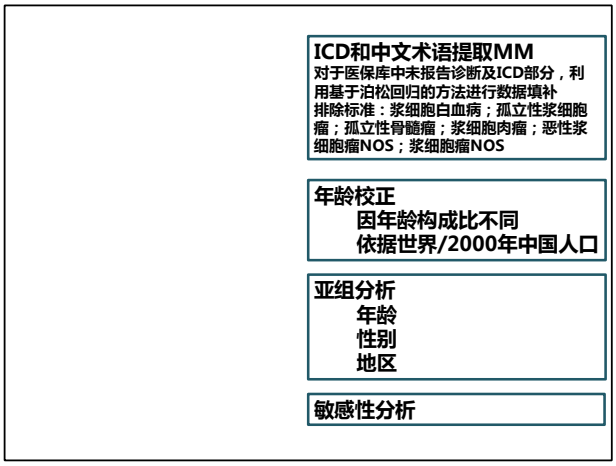


总 结

- 通过与国家医保中心的合作，首次获得医保数据来源的MM发病率（1.15/10万）和患病率（5.68/10万）
- 现有资料显示中国MM发病率及患病率低于欧美国家
- PCL的规范化诊治水平有待进一步提高

敬请指正


城镇居民医保+城镇职工医保
剔除
信息部分缺失：北京、上海、四川、宁夏、河北、福建、西藏、天津
医保数据库
/月，2012-1至2016-12
医保报销数据库
/月，2012-1至2016-12
分母
5.133亿，23省，
有年龄/性别信息
分子
患病率：24759MM患者
发病率：4600/4年洗脱期
发病率、患病率（年龄调整）
亚组分析
敏感性分析


ICD和中文术语提取MM
对于医保库中未报告诊断及ICD部分，利用基于泊松回归的方法进行数据填补
排除标准：浆细胞白血病；孤立性浆细胞瘤；孤立性骨髓瘤；浆细胞肉瘤；恶性浆细胞瘤NOS；浆细胞瘤NOS
年龄校正
因年龄构成比不同
依据世界/2000年中国人口
亚组分析
年龄
性别
地区
敏感性分析

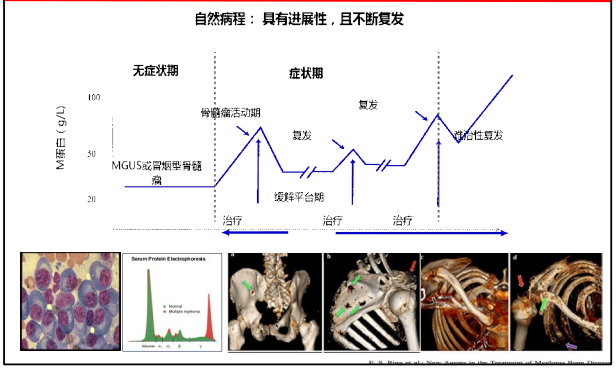
初探难治复发多发性骨髓瘤的转化研究

浙江大学医学院附属第一医院

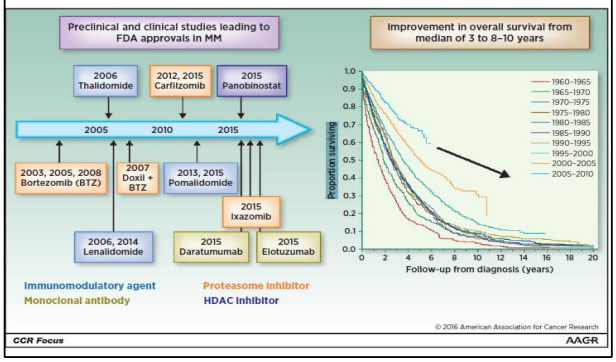
蔡真

2020. 9

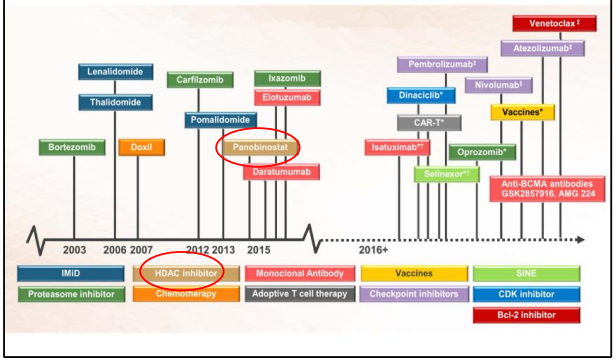
多发性骨髓瘤患者终将复发



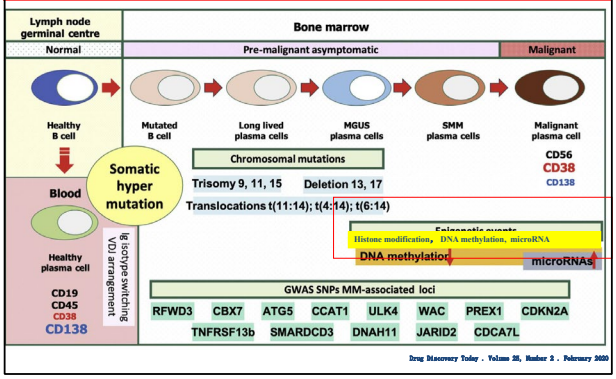
新药的出现显著延长MM患者的生存



多发性骨髓瘤新药百花齐放

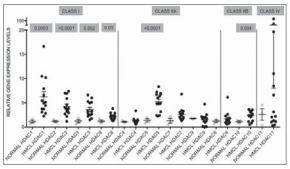


遗传学异常及修饰触发骨髓瘤疾病发生发展

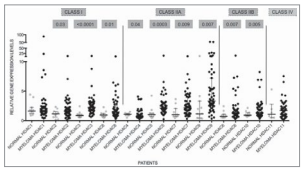


骨髓瘤HDACs表达失调且与遗传学异常密切相关

A. MM细胞株HDACs表达量



B. MM原代细胞HDACs表达量



C. MM细胞株中HDACs与染色体易位异常正相关

Table 1. HDAC1-2 (Class I HDAC) are overexpressed in all HMCL

		Primary translocations		Secondary translocations	
Gene	Normal	t(4;14) (FGFR3 and MMset)	t(11;14) (CYCLIN D1)	t(14;16) (C-MAF)	8q24 (c-MYC)
HDAC1	1.15±0.25	5.75±0.80****	7.73±2.04****	3.17±0.41***	6.67±0.90****
HDAC2	1.18±0.26	4.83±0.48****	5.13±0.88****	2.21±0.31**	4.33±0.39****
HDAC3	1.24±0.29	3.44±0.76**	4.00±0.71***	2.65±0.23**	3.68±0.46****
HDAC8	1.21±0.24	2.03±0.12**	2.29±0.36*	1.66±0.17	2.29±0.15***
HDAC5	1.36±0.32	5.41±0.70****	6.23±1.24***	3.15±0.54**	5.32±0.57****
HDAC7	1.30±0.33	2.57±0.31**	2.53±0.20*	1.61±0.17	2.68±0.31**
HDAC6	1.21±0.81	1.37±0.26	2.70±0.93	0.69±0.08*	1.82±0.37
HDAC10	1.12±0.17	2.76±0.26****	1.47±0.34	2.25±0.36*	2.53±0.22**
HDAC11	2.59±1.06	54.10±26.85*	7.85±2.73	1.77±0.56	9.93±3.37

Epigenetics 9:11, 1511–1520; November 2014; © 2014 Taylor & Francis Group, LLC

HDACs高表达提示患者预后不良

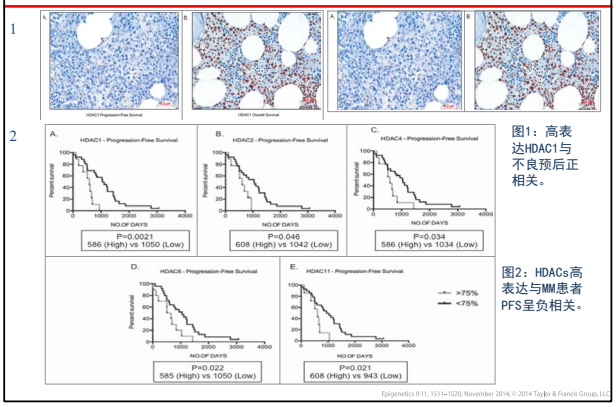
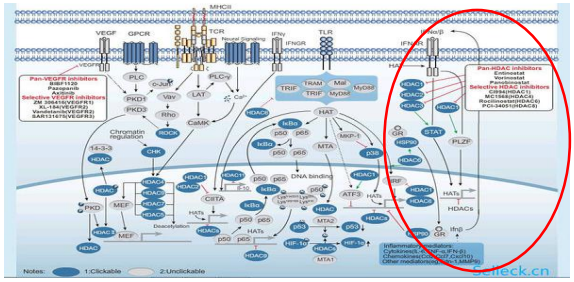


图1：高表达HDAC1与不良预后正相关。

图2：HDACs高表达与MM患者PFS呈负相关。

Epigenetics 9:11, 1511–1520; November 2014; © 2014 Taylor & Francis Group, LLC

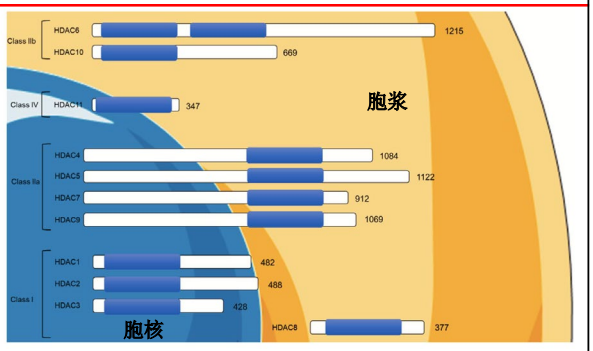
HDACI作用机制



HDACI促进MM细胞分化、成熟和诱导MM细胞凋亡

Leonard Naymagon,et al.Journal of Hematology & Oncology.2016; 9(1):52.

HDAC分子的分类、细胞定位及分子大小



Y. Asfaha, et al. 2019. Bioorganic & Medicinal Chemistry

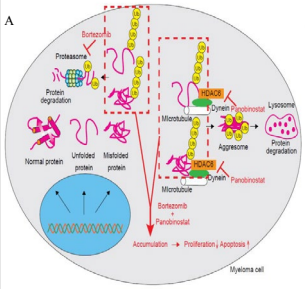
HDACi针对多发性骨髓瘤的临床研究

药物名称	试验阶段	给药方案	治疗类型	进展情况	备注
Panobinostat	Ⅲ 期	LBH589+硼替佐米+地塞米松	二线	2015.2 FDA批准三线	
Farydak®,LBH589，帕比司他)	Ⅱ期	LBH589+依维莫司		正在进行中	-
		LBH589+马法兰	二线/三线	已完成	疗效不确切，未来需调整剂量
		LBH589+ Carfilzomib		正在进行中	有效，安全
		LBH589+来那度胺+地塞米松			-
		自体干后LBH589单药维持治疗		正在进行中	-
Vorinostat	Ⅲ期	SAHA+硼替佐米	二线	已完成	PFS延长，但PFS差异的临床相关性不明确
(Zolinza®, SAHA, 伏立诺他)	Ⅱ期	SAHA+硼替佐米+地塞米松	二线/三线	正在进行中	-
		SAHA+Carfilzomib+来那度胺+地塞米松			-
		SAHA+硼替佐米+阿霉素+地塞米松			-
		SAHA+来那度胺+地塞米松	三线		-
	Ⅲ期	SAHA+来那度胺	维持治疗		-
Romidepsin (Istodax®, FK228, 罗米地辛)	Ⅱ期	FK228+硼替佐米+地塞米松	二线/三线	已完成	有效，疗效持续，安全
		FK228+来那度胺		正在进行中	-
		FK228+泊马度胺+地塞米松			-
		FK228单药		已完成	N=13，无缓解病例
Belinostat (PXD-101)	Ⅲ期	PXD101+硼替佐米	二线/三线	因安全性问题提前终止	-
		PXD-101 vs PXD-101+地塞米松	三线	已完成	-

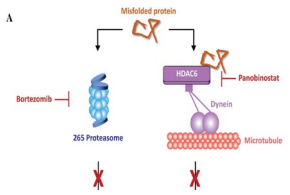
Richardson, Paul, et al. "Phase I trial of oral vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid, SAHA) in patients with advanced multiple myeloma."*Leukemia & lymphoma* 49.3 (2008): 502-507.
Niewerkry, Ruben, et al. "Phase 2 trial of the histone deacetylase inhibitor romidepsin for the treatment of refractory multiple myeloma." Cancer 117.2 (2011): 336-342.

http://clinicaltrials.gov/

帕比司他与硼替佐米具有协同作用



Panobinostat与Btz及Dex联用具有较好协同效应。被美国FDA批准和Btz及Dex联合使用治疗RRMM



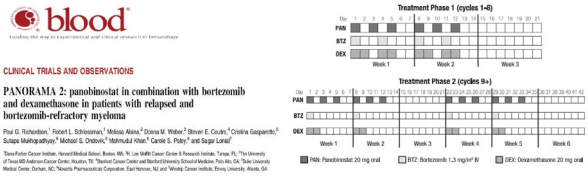
A. 硼替佐米与帕比司他通过分别抑制蛋白酶体及聚集小体的形成，阻滞MM细胞内蛋白的降解，抑制MM细胞增殖，促进MM细胞的凋亡。

B. 硼替佐米与帕比司他联合促进组蛋白去乙酰化，诱导抑癌基因的表达。

Cancers 2019, 11, 475; doi:10.3390/cancers11040475

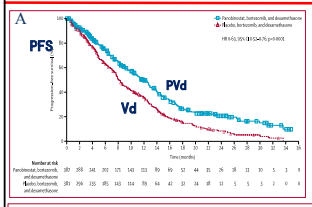
Adv Ther (2016) 33:1896–1920
DOI 10.1007/s12325-016-0411-5

PANORAMA2：帕比司他联合Btz及Dex治疗RRMM



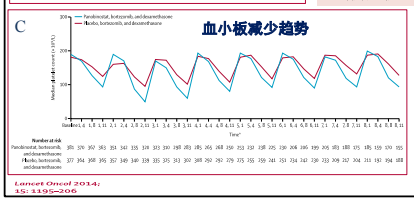
- II期临床 Pano-Vd
- N=55，患者均复发且Btz耐药(先前经过两线治疗)
- ORR：34.5%
- 中位PFS：5.4m
- AEs：血小板减少（63.6%）乏力（20%）腹泻（20%）

PANORAMA1：帕比司他联合Btz及Dex治疗RRMM



B	Panobinostat, bortezomib, and dexamethasone (n=387)	Placebo, bortezomib, and dexamethasone (n=381)
Best response to treatment		
Complete response	42 (11%)	22 (6%)
Near-complete response	65 (17%)	38 (10%)
Partial response	128 (33%)	148 (39%)
Minimal response	23 (6%)	42 (11%)
No change	65 (17%)	74 (19%)
Progressive disease	21 (5%)	32 (8%)
Unknown	43 (11%)	25 (7%)
Overall response (partial response or better)	235 (60·7%, 55·7–65·6)	208 (54·6%, 49·4–59·7)*
Near-complete plus complete response	107 (27·6%, 23·2–32·4)	60 (15·7%, 12·3–19·8)†
Median time to response (months)	1·51 (1·41–1·64)	2·00 (1·61–2·79)
Median duration of response (months)	13·14 (11·76–14·92)	10·87 (9·23–11·76)
Median time to first progression, relapse, or death from multiple myeloma (months)	12·71 (11·30–14·06)	8·54 (7·66–9·72)

Data are n (%), n (%, 95% CI), or median (95% CI). *p=0·09. †p=0·00006 (based on post-hoc testing).



Lancet Oncol 2014; 15: 1195–206

- III期临床
- Pano-Vd *vs* Vd
- N=768
- 中位治疗线 1（1-3）
- ORR：61% *vs* 55%
- 中位PFS：12m *vs* 8.1m
- 中位OS：40.3m *vs* 35.8m

phaseI：帕比司他联合卡非佐米治疗RRMM

Dose-escalation cohorts

Cohort	Carfilzomib (mg/m²)[a] on days 1, 2, 8, 9, 15, and 16 every 4 weeks	Panobinostat[b] (mg) TIW 3 out of 4 weeks
1 (initial dose level)	27	15
2	27	20
3	36	20
4	45	20

[a]The first 2 doses of carfilzomib in cycle 1 were administered at 20 mg/m² and premedication with dexamethasone 4 mg was mandatory prior to each dose of carfilzomib during cycle 1 and was thereafter administered as clinically indicated
[b]Three times a week

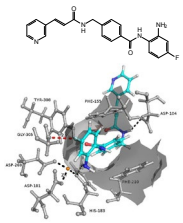
Table Best response with carfilzomib and panobinostat in the overall population

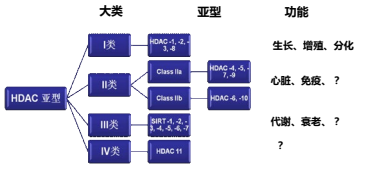
Best response	All n = 30 (%)	MTD n = 16 (%)	Bortezomib sensitive n = 11 (%)	Bortezomib refractory n = 16 (%)	Prior bortezomib and lenalidomide n = 23 (%)	Lenalidomide refractory n = 8 (%)	Bortezomib and lenalidomide refractory n = 7 (%)
CR	2 (7)	1 (6)	1 (3)	1 (3)	2 (9)	–	–
VGPR	5 (17)	3 (19)	1 (3)	3 (10)	2 (9)	1 (13%)	–
≥ VGPR	7 (23)	4 (25)	2 (7)	4 (13)	4 (17)	1 (13%)	–
PR	10 (33)	5 (38)	4 (13)	5 (17)	7(30)	3 (38%)	3 (43%)
MR	4 (13)	1 (6)	2 (7)	2 (7)	4 (17)	1 (13%)	1 (14%)
SD	4 (13)	3 (19)	–	4 (13)	4 (7)	2 (25%)	2 (29%)
PD	5 (17)	2 (13)	3 (10)	1 (3)	4 (3)	1 (13%)	1 (14%)
ORR	17 (57)	10 (63)	6 (55)	9 (57)	11 (48)	4 (50%)	3 (43%)
CBR	21 (70)	11 (68)	8 (73)	11 (69)	15 (65)	5 (63%)	4 (57%)

Percentage may not total 100% due to rounding
MTD maximum tolerated dose, *CR* complete response, *VGPR* very good partial response, *PR* partial response, *MR* minimal response, *SD* stable disease, *PD* progression disease, *ORR* objective response rate, *CBR* clinical benefit rate

Kaufman et al. Blood Cancer Journal (2019)9:3

新型HDAC抑制剂 — 西达本胺





■西达本胺是新型化学骨架的HDACi

■西达本胺与HDAC独特的结合方式决定了对HDAC亚型的选择性，进而导致了差异化的表观遗传调控作用、生物学功能及临床反应。

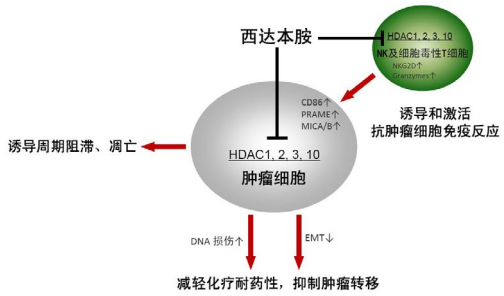
Pan, D.-B., et al., MedChemComm, 2014,5, 1789–1796.

西达本胺针对HDAC各亚型的IC50

大类	Class I				Class IIa				Class IIb		Class IV
亚型	1	2	3	8	4	5	7	9	6	10	11
IC50 (μM)	0.095	0.160	0.067	0.733	>30	>30	>30	>30	>30	0.078	0.432
	√	√	√							√	

■ 选择性地抑制第1类HDAC中的1, 2, 3亚型和第IIb类的10亚型

西达本胺抗肿瘤分子作用机理



Ko, G., et al. Biochemical Journal, 2012. 443(3): p. 735-746.

Wang, H., et al. Molecular medicine reports, 2012. 5(6): p. 1503-1508.
Yao, Y., et al., PloS one, 2013. 8(8): p. e70522.

本中心基础研究初探

Plasma Cell Disorders — ARTICLE

Therapeutic effects of the novel subtype-selective histone deacetylase inhibitor chidamide on myeloma-associated bone disease

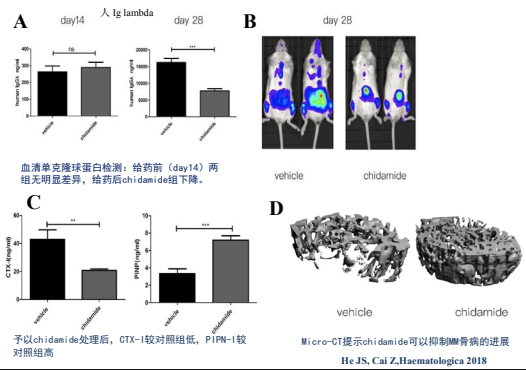
Jingsong He,[1*] Qingxiao Chen,[1*] Huiyao Gu,[1] Jing Chen,[1] Enfan Zhang,[1] Xing Guo,[1] Xi Huang,[1] Haimeng Yan,[1] DongHua He,[1] Yang Yang,[1] Yi Zhao,[1] Gang Wang,[1,2] Huang He,[3] Qing Yi[3] and Zhen Cai[1]

[1]Bone Marrow Transplantation Center, Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, China; [2]Quzhou People's Hospital, Zhejiang Province, China and [3]Department of Cancer Biology, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, OH, USA

Haematologica 2018
Volume 103(8):1369-1379

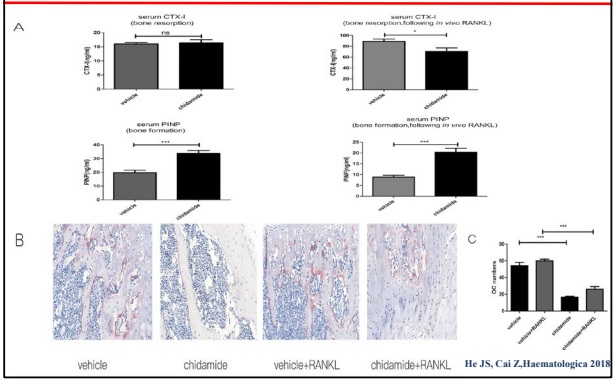
- The cytotoxicity of chidamide toward myeloma is due to its induction of cell apoptosis and cell cycle arrest.
- Chidamide suppressed osteoclast differentiation and resorption.

西达本胺可以减小小鼠肿瘤负荷 减轻MM相关溶骨性病变

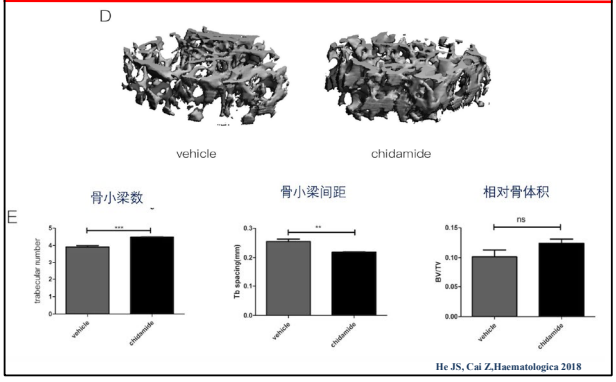


He JS, Cai Z.Haematologica 2018

西达本胺可以拮抗RANKL介导的小鼠急性骨损伤



西达本胺可以拮抗RANKL介导的小鼠急性骨损伤



本中心临床研究

西达本胺、硼替佐米和地塞米松治疗难治复发多发性骨髓瘤的前瞻性、非随机性临床研究（CPd-201901）

临床试验方案

版本号：1.0

新一代单克隆蛋白检测技术
— 定量免疫沉淀质谱分析(QIP-MS)

Kuan Boone Tan PhD
陈光文 博士

医学联络经理-亚太区
The Binding Site Group Ltd.

Binding Site

In this talk

- 新一代M蛋白检测技术
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- 质谱技术在M蛋白检测中的应用
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

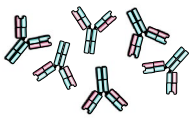
Binding Site

In this talk

- **新一代M蛋白检测技术**
  - **目前存在的挑战**
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- 质谱技术在M蛋白检测中的应用
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

Binding Site

实验室检测M蛋白的常规方法



g/L

单克隆
完整免疫球蛋白

SPE

mg/L

单克隆FLCs

Freelite
UPE

Binding Site

电泳法所面临的挑战
—需要新的检测方法

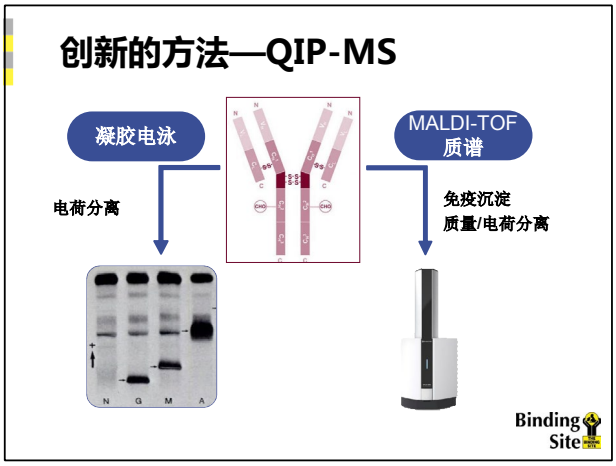
Electrophoresis
不够灵敏
定量 ~1000 mg/L 定性 ~50 mg/L
不能反应疾病负荷
<10g/L时不准确
染料饱和导致非线性
主观解读
和其他血清蛋白共迁移
受治疗性mAbs影响
手工操作多
技术要求高

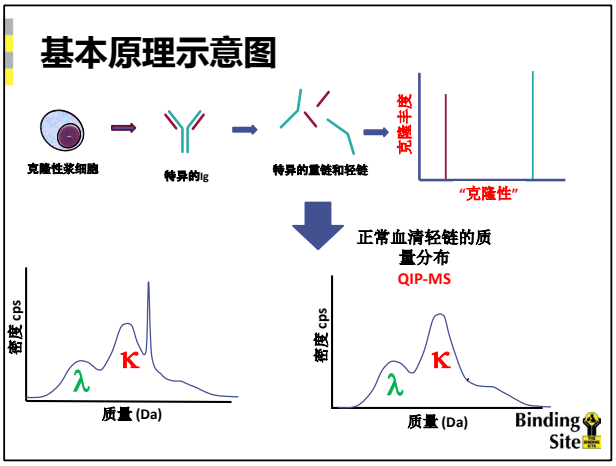
Binding Site

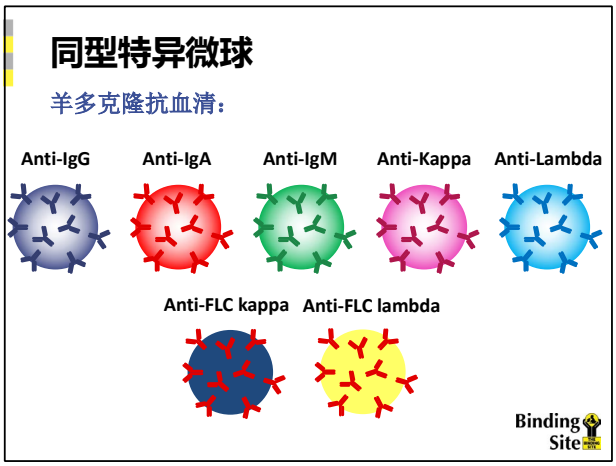
In this talk

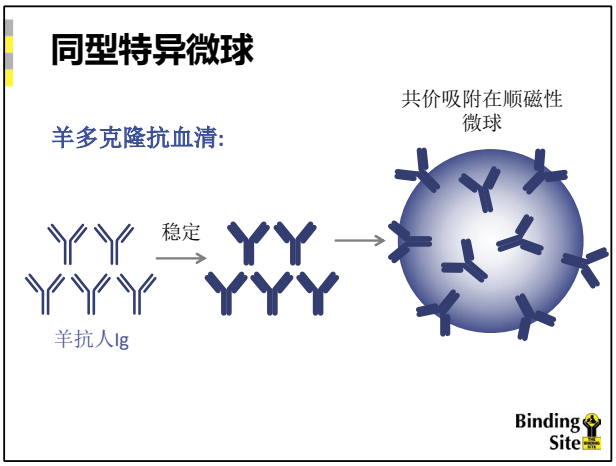
- **新一代M蛋白检测技术**
  - 目前存在的挑战
  - **质谱技术概述**
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- 质谱技术在M蛋白检测中的应用
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

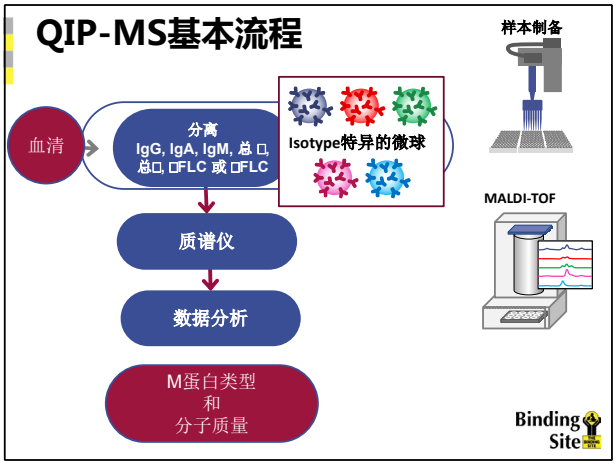
Binding Site

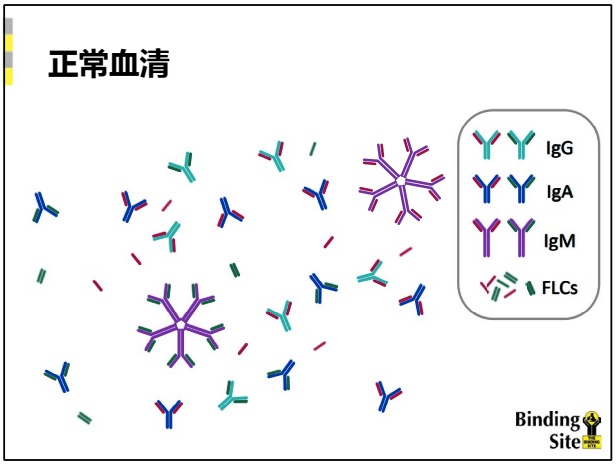

创新的方法—QIP-MS
凝胶电泳
MALDI-TOF
质谱
电荷分离
免疫沉淀
质量/电荷分离
N G M A
Binding Site

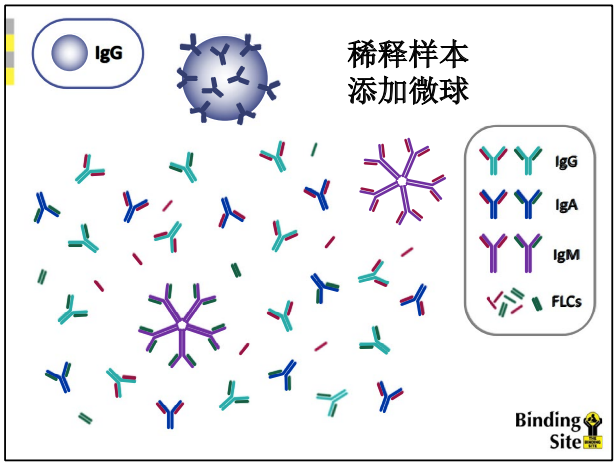

基本原理示意图
克隆性浆细胞
特异的Ig
特异的重链和轻链
克隆丰度
"克隆性"
正常血清轻链的质量分布
QIP-MS
密度 cps
λ
κ
质量 (Da)
Binding Site

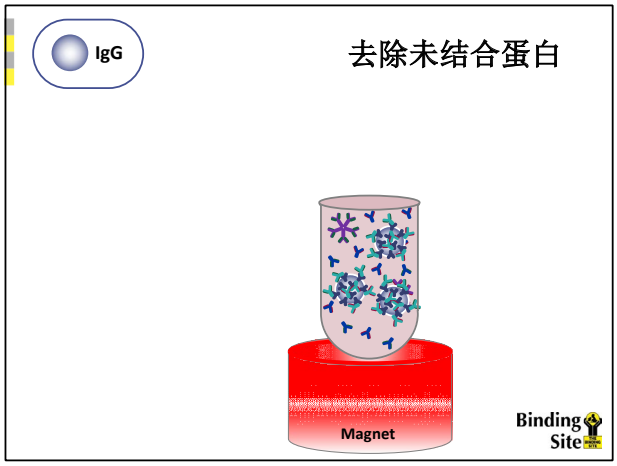

同型特异微球
羊多克隆抗血清:
Anti-IgG
Anti-IgA
Anti-IgM
Anti-Kappa
Anti-Lambda
Anti-FLC kappa
Anti-FLC lambda
Binding Site

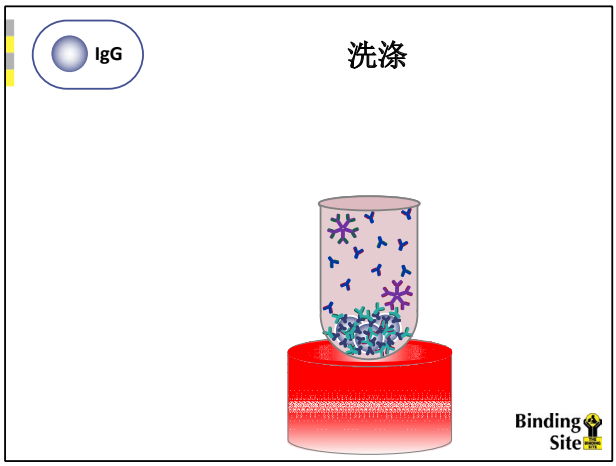

同型特异微球
羊多克隆抗血清:
共价吸附在顺磁性微球
稳定
羊抗人Ig
Binding Site

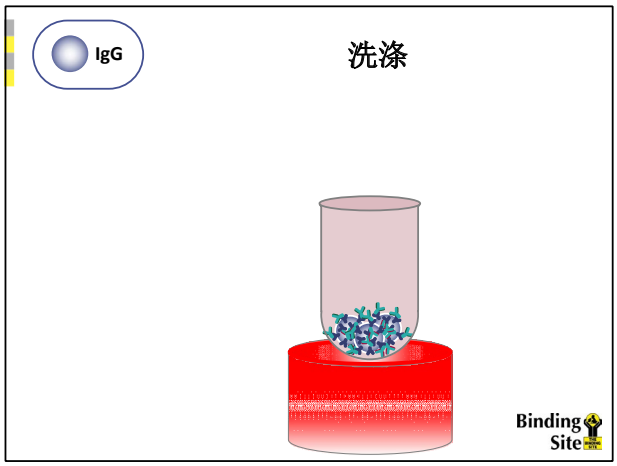

QIP-MS基本流程
血清
分离
IgG, IgA, IgM, 总κ, 总λ, κFLC 或 λFLC
Isotype特异的微球
质谱仪
数据分析
M蛋白类型
和
分子质量
样本制备
MALDI-TOF
Binding Site

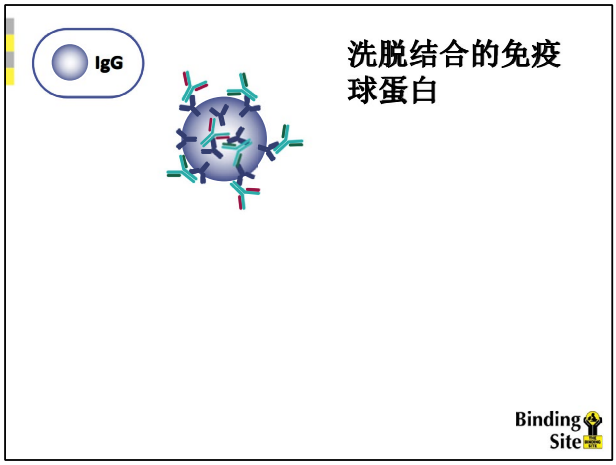

正常血清
IgG
IgA
IgM
FLCs
Binding Site

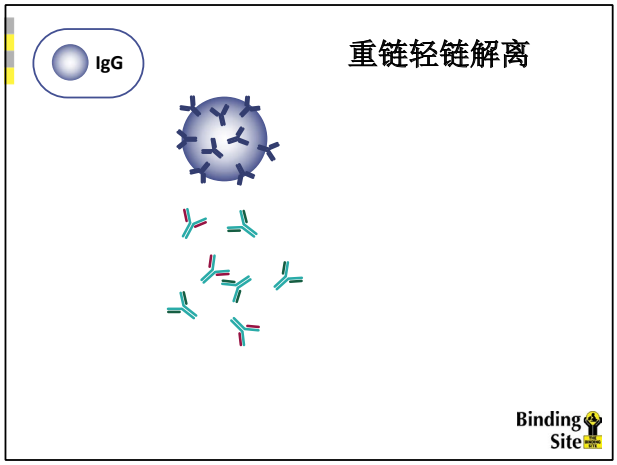

IgG
稀释样本
添加微球
IgG
IgA
IgM
FLCs
Binding Site

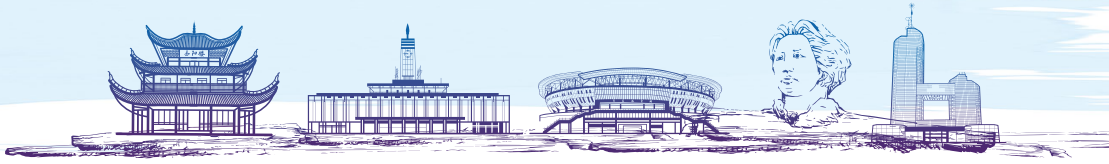

IgG
去除未结合蛋白
Magnet
Binding Site


IgG
洗涤
Binding Site


IgG
洗涤
Binding Site

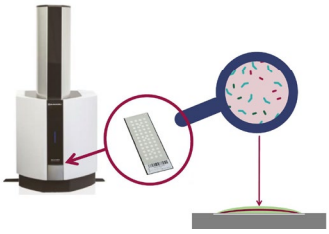

IgG
洗脱结合的免疫
球蛋白
Binding Site


IgG
重链轻链解离
Binding Site



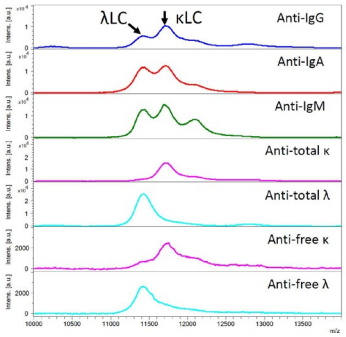
IgG

移至MALDI板(点阵)



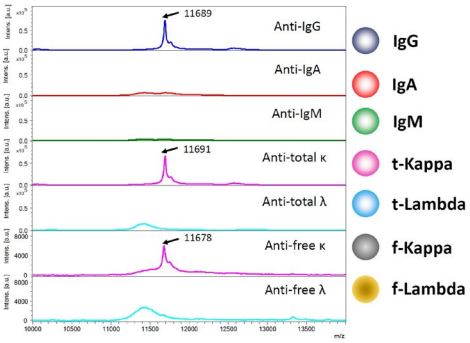
Binding Site

正常血清



Binding Site

IgG kappa + kappa FLC 阳性



Binding Site

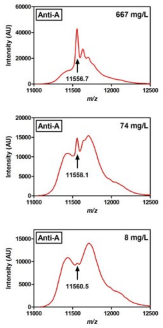
In this talk

- **新一代M蛋白检测技术**
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - **质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱**
- 质谱技术在M蛋白检测中的应用
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

Binding Site

质谱技术的高灵敏度

M-protein	浓度 (mg/L)	CZE	IFE	QIP-MS
IgA1κ	2000	-	+	+
	667	-	+	+
	222	-	-	+
	74	-	-	+
	24	-	-	+
	8	-	-	+/-



Ashby, Presented at AACC 2018:A-321a

Binding Site

灵敏度高出SPE40倍以上

IgG IgA IgM Total κ Total λ

	LoD	LoQ
SPE	1000 mg/L	1000-3000mg/L
IFE	50-100mg/L	N/A
IgG MALDI-MS*	0.7 mg/L	24mg/L
IgA MALDI-MS*	1.4 mg/L	8mg/L
IgM MALDI-MS*	1.4 mg/L	8mg/L
Total κ MALDI-MS*	1.4 mg/L	-
Total λ MALDI-MS*	0.7 mg/L	-

*Pre-verification results

Ashby, Presented at AACC 2018:A-321a

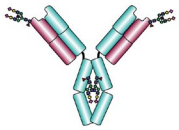
Binding Site

In this talk

- 新一代M蛋白检测技术
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- **质谱技术在M蛋白检测中的应用**
  - **识别翻译后修饰，如糖基化**
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

Binding Site

翻译后修饰(PTMs)



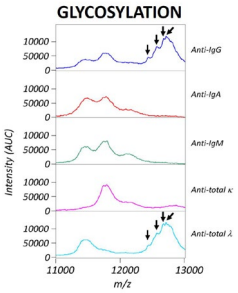
轻链Fab' 糖基化会影响稳定性、半衰期以及和重链的结合特性

Binding Site

M蛋白糖基化

非典型规律:

- 分子质量增加
- 整个峰型更宽
- 不规则形状峰



Howard, Presented at AACC 2019

Binding Site

M蛋白糖基化: 临床意义

AL淀粉样变性病人比MM病人更常见M蛋白的糖基化

- 轻链糖基化比AL淀粉样变性早数年出现
- MM伴随AL淀粉样变性的患者发生轻链糖基化的概率是没有AL淀粉样变性的四倍

Milani, Presented at IMW 2017, New Delhi; PS186da
Kourelis Am J Hematol 2018;93:E368-E70
Sletten in "Amyloidosis" 1986 p 463-475

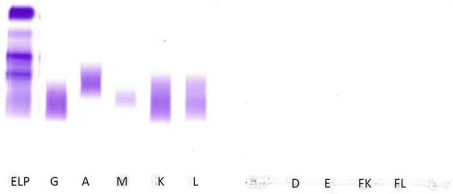
Binding Site

Case 1:
检测低含量糖基化的λFLC

Binding Site

AL淀粉样变性

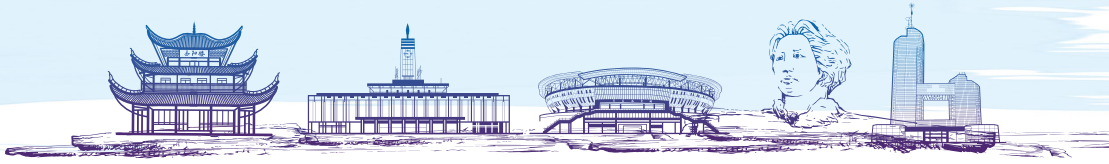
IFE: 未检测到M蛋白



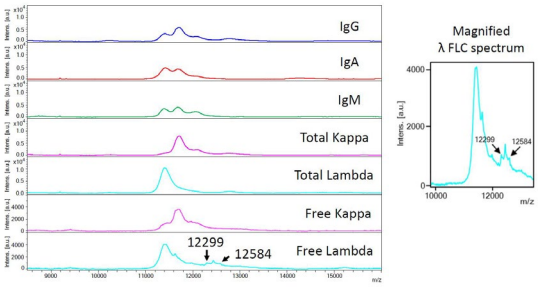
Freelite结果:

κFLC	11.61 mg/L
λFLC	15.81 mg/L
κ/λFLC ratio	0.73

Binding Site



AL淀粉样变性



糖基化的 λ FLC (12299-12584 m/z)

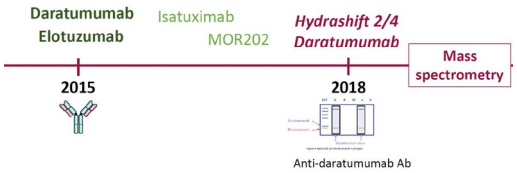
Binding Site

In this talk

- 新一代M蛋白检测技术
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- **质谱技术在M蛋白检测中的应用**
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - **区别M蛋白和治疗性单抗**
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - 微小残留病的检测

Binding Site

治疗性单抗药物: 广泛用于MGs的药物



临床实验室面对的挑战：
将单抗与内源性M蛋白区别

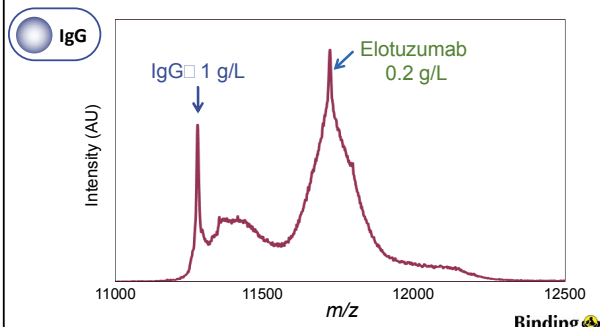
Binding Site

Case 2

特殊的克隆质量：区别M蛋白和治疗性单抗

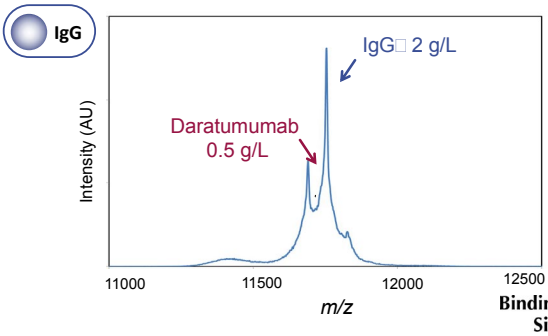
Binding Site

区别M蛋白和治疗性单抗



Binding Site

区别M蛋白和治疗性单抗



Binding Site

区别M蛋白和治疗性单抗

- 所有治疗性单抗都适用:
  - 已知的分子质量
  - 不需要进一步开发研究

- 不需要再做凝胶阻滞分析 (e.g. DIRA)

Binding Site

In this talk

- 新一代M蛋白检测技术
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- **质谱技术在M蛋白检测中的应用**
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - **长期灵敏的克隆性监测**
  - 微小残留病的检测

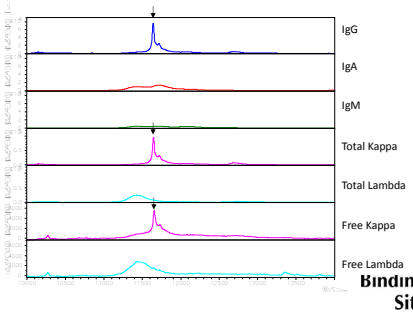
Binding Site

Case 3
一例IgGκ 骨髓瘤病人的监测：
长期跟踪特异的克隆性

Binding Site

Time-point	Mass spec M-protein (baseline clone)	Mass spec M-protein (m/z) and observations	初发克隆	SPE/IFE
基线	IgG kappa + free kappa	IgG kappa (11642) + free kappa (11656)	□	IgG kappa + free kappa

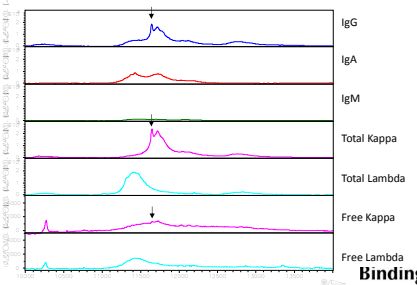
Baseline



Binding Site

Time-point	Mass spec M-protein (baseline clone)	Mass spec M-protein (m/z) and observations	初发克隆	SPE/IFE
移植前	IgG kappa + free kappa	IgG kappa (11643) + free kappa (11652)	□	阴性

Pre-ASCT

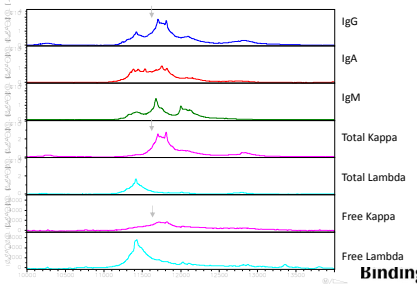


Binding Site

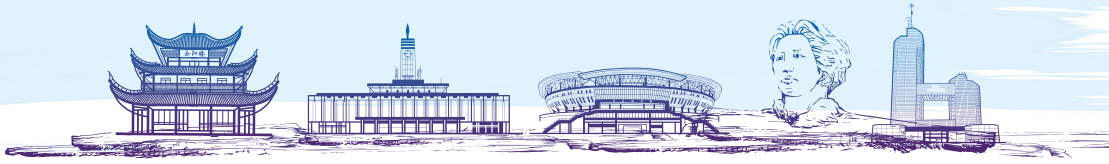
Time-point	Mass spec M-protein (baseline clone)	Mass spec M-protein (m/z) and observations	初发克隆	SPE/IFE
移植后	Not detectable	发现多个在其它特异性质谱的M蛋白峰 怀疑寡克隆峰?	□	3g/L

IFE "gamma区显示宽IgG kappa条带。同时发现具类似电泳迁移性的lambda的条带

Post-ASCT

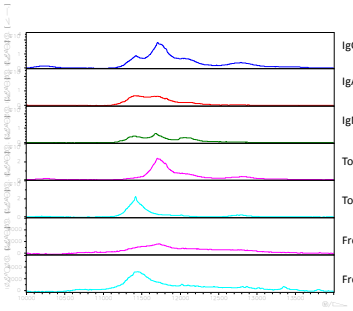


Binding Site



Time-point	Mass spec M-protein (baseline clone)	Mass spec M-protein (m/z) and observations	初发克隆	SPE/IFE
巩固治疗后	Not detectable	多克隆 未发现M蛋白峰	▯	阴性

Post-consolidation



Binding Site

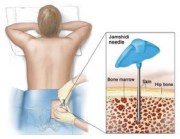
In this talk

- 新一代M蛋白检测技术
  - 目前存在的挑战
  - 质谱技术概述
  - 质谱技术特点：高灵敏度、特异的克隆图谱
- **质谱技术在M蛋白检测中的应用**
  - 识别翻译后修饰，如糖基化
  - 区别M蛋白和治疗性单抗
  - 长期灵敏的克隆性监测
  - **微小残留病的检测**

Binding Site

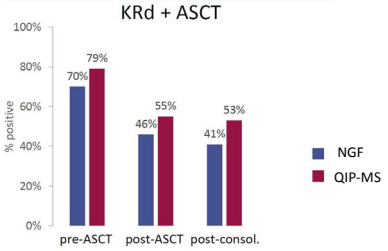
骨髓残留病

Bone marrow assessment	Limitations
Invasive Painful Inaccurate Expensive	• 髓外疾病？ • 髓内病灶分布不均？ • BM样本质量差？



QIP-MS补充NGF对MRD的检测

GEM-CESAR: High-risk SMM (n=90)
KRd + ASCT



Puig, Blood 2019;134-S1:581

QIP-MS补充NGF对MRD的检测

GEM-CESAR: High-risk SMM (n=90)
KRd + ASCT

Profile of response in progressive patients (n=6)

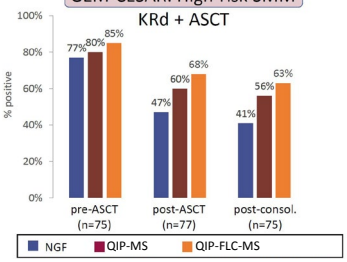
Patient no	1		2		3		4		5		6	
	NGF	MS	NGF	MS	NGF	MS	NGF	MS	NGF	MS	NGF	MS
Pre-ASCT	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
Post-ASCT	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	NS
Post-consol.	-	+	+	+	+	+	+	NS	-	-	-	NS

NS: no sample available

Puig, Blood 2019;134-S1:581

QIP-FLC-MS增加MRD检测的灵敏度

GEM-CESAR: High-risk SMM
KRd + ASCT



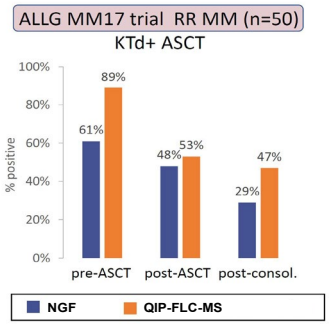
Puig, EHA 2020; EP946

[联合使用QIP-MS和 QIP-FLC-MS] “可能提供骨髓穿刺最佳时期的相关信息。”

Puig, EHA 2020; EP946

Binding Site

QIP-FLC-MS增加MRD检测的灵敏度

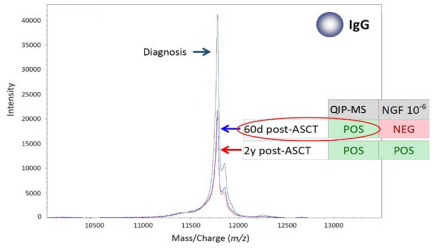


Spencer, Blood 2019;134-S1:3090

Case 4
一例IgGk骨髓瘤病人的监测:
微小残留病的检测

Binding Site

IgGκ M蛋白系列样本



总 结

质谱技术的优势:

- 高分析性灵敏度
- 对结果客观、一致的解读
- 可检测翻译后的修饰
- 同时检测治疗性单抗和M蛋白
- 长期特异性克隆的追踪
- 残留病的检测

Binding Site

Any questions?

kuanboone.tan@bindingsite.com

info.cn@bindingsite.com

Binding Site

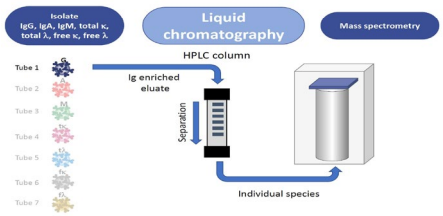
MS methods for M-proteins

	MS method	Immuno-enrichment		
		Antibodies	Beads	Target
miRAAM[1]	MicroLC-ESI-Q-TOF	Melon Gel Resin		• HCs • Total κ and λ LCs
MASS-FIX[2]	MALDI-TOF	Nanobodies	Agarose beads	• IgG, IgA, IgM HCs • Total κ and λ LCs
MASS-SCREEN[3]	MALDI-TOF	Nanobodies	Agarose beads	• Total κ and λ LCs
TBS-MS[4]	MALDI-TOF	Polyclonal antibodies	Paramagnetic beads	• IgG, IgA, IgM HCs • Total κ and λ LCs

[1]Barnidge Proteome Res 2014;13:1419-27
[2]Mills Clin Chem 2016;62:1334-44
[3]Kohlhagen Clin Chem 2016;62:1345-52
[4]Ashby Presented at AACC 2018:A-321a

Binding Site

LCMS



Binding Site

北京医院 BEIJING HOSPITAL

抽丝剥茧觅真凶

北京医院·国家老年医学中心
血液科
王婷

基本情况

王** 女 75岁

入院日期：2018-2-14

主诉：发热、乏力1周

现病史

时间	症状	症状	无
1周前	无诱因	清水样鼻涕	咳嗽、咳痰
海南旅游	发热 T max 37.9℃	头疼、乏力 轻微嗜睡	恶心、呕吐 腹痛、腹泻
		口干 食欲下降	尿频、尿急 尿痛
			皮疹、出血点骨痛

现病史

海南医院神经科

- 血常规：WBC 18.76*10⁹/L，NEUT 66%，HB 108g/L，PLT 35*10⁹/L
- 生化：ALT 85U/L、AST 84U/L，LDH（-）
- MYO 157.6ng/ml
- IgA 1190mg/dl、IgG 2690mg/dl、IgE 873IU/ml、IgM 71mg/dl
- C3 34mg/dl，C4 11mg/dl

海南骨髓穿刺

增生：活跃 粒红比 5.71

红系：7% 中晚幼红为主 成熟红细胞呈钱状

粒系：40% 构成形态未见异常 可见嗜酸性粒细胞

巨核、淋巴：未见巨核 淋巴细胞21% 形态未见异常

幼稚浆细胞：26% 椭圆形，胞核多呈类圆形 可见双核、三核 核染色质排列较紧乱 部分可见核仁，胞浆丰富，呈深蓝色

BL：幼浆占23%，红细胞缗钱状排列，血小板散在分布

既往史

入我科（距发病1周）

精神欠佳，轻微嗜睡，纳差
大小便正常，体重无明显改变

浆细胞白血病

高血压20余年
颈动脉粥样硬化、颈动脉狭窄
拜阿司匹林、阿托伐他汀

辽宁人，个人史无特殊

入院查体

- T 36℃　P 80次/分　R 18次/分　BP 120/80mmHg
- 皮肤黏膜无出血点、瘀斑
- 双侧颈部多发淋巴结，最大1*1cm，质地中等，活动度尚可
- 胸骨无压痛
- 双肺呼吸音清，未闻及干湿啰音
- 心律齐，未闻及瓣膜杂音
- 腹软，无压痛、反跳痛，肝脾肋下未及
- 双下肢不肿

化验检查

血常规	• WBC 7.75*109/L，NEUT 41.6%，MONO 11.4%，HB 100g/L，PLT 88*109/L • 造血原料正常
生化	• TP 100g/L、ALB 31g/L • CRE 76umol/L、LDH 364U/L、肝酶、TBIL、DBIL（-）
免疫球蛋白	• IgG 4990mg/dl，IgA 1210mg/dl，IgE 429 IU/ml，IgM 209mg/dl
炎症指标	• ESR 102mm/hr、CRP 1.5mg/dl、PCT 0.07ng/ml、铁蛋白 597ng/ml
β2-MG	• 12.33mg/L
尿便	• 蛋白微量，潜血少量、便OB（-） • 尿白蛋白、α1-MG、β2-MG、κ、λ均升高，比值正常
免疫	• 肿瘤标记物、乙肝两对半、感染三项阴性
凝血相	• PT 18.7s，D-dimer 542ng/ml

海南骨髓片送协和复阅

海南

增生尚可
粒红比5.71

红系 7%
红细胞缗钱状

粒系 40%
构成形态未见异常
可见嗜酸性粒细胞

未见巨核

幼稚浆细胞 26%

协和

增生尚可
粒红比2.16

红系 比例正常
红细胞缗钱状排列

粒系
比例、形态正常

未见巨核

骨髓瘤细胞 16.5%

BL：可见较多骨髓瘤细胞，占24%，形态同骨髓，偶见幼稚粒细胞
红细胞呈缗钱状排列，血小板减少，考虑浆白。

初步考虑诊断

TP升高
ALB降低

IgG升高
B_2-MG升高

贫血
血小板减少

浆细胞
白血病

BM、BL
骨髓瘤细胞
>20%

M蛋白筛查、骨破坏筛查、等待海南骨髓流式回报

单克隆证据？No

- 浆细胞27.5%
- 免疫表型
- 未见异常

海南BM
免疫分型

复查
外周血流式

- CD38+CD138+ 3.22%
- κ/λ =0.64
- 表达CD19、CD27、CD81、HLA-DR
- 不表达CD56、CD20、CD117
- 考虑单克隆浆细胞

- 体温正常
- WBC 8.79*10^9/L
- HB 95g/L
- PLT 92*10^9/L

对症支持治疗

病情进展

低热

血小板
进行性下降

白细胞
进行性升高

WBC 15.37*10^9/L，MONO 31.2%，HB 85g/L，PLT 10*10^9/L

矛盾

临床、骨髓形态
支持浆白

无
单克隆浆细胞证
据

我院复查骨髓穿刺

WBC 15.37+10⁹/L，MONO 31.2%，HB 85g/L，PLT 10+10⁹/L

增生

低下
粒红比
3:1

红系

增生相对减低
成熟红细胞
缗钱状

粒系

巨核、浆巨

增生相对受抑
可见嗜酸性粒细胞

幼稚浆细胞

巨核细胞少见
血小板轻度减少

34%
网状、吞噬细胞
组织嗜碱细胞可见

BL：浆细胞占11%，明显红细胞缗钱状排列，血小板轻度减少

骨髓流式及M蛋白

我院流式	• 多克隆浆细胞20.32%
协和流式	• 12.92%表达CD38、CD138、CD19、CD27 • 不表达CD20、CD56、CD117，κ/λ=0.74 • 为正常多克隆浆细胞
FISH	• 1q21、IgH基因重排、CCND1、MAF、RB1缺失、P53 等均阴性
免疫固定电泳游离轻链	• 阴性

骨髓流式及M蛋白

我院流式	• 多克隆浆细胞20.32%
协和流式	• 12.92%表达CD38、CD138、CD19、CD27 • 不表达CD20、CD56、CD117，κ/λ=0.74 • 为正常多克隆浆细胞
FISH	• 1q21、IgH基因重排、CCND1、MAF、RB1缺失、P53 等均阴性
免疫固定电泳游离轻链	• 阴性

依旧没有单克隆浆细胞证据

反应性浆细胞增多？

反应性浆细胞增多

- 病毒感染
- 慢性感染
- 变态反应性疾病
- 结缔组织病
- 慢性肝病
- 恶性肿瘤
- AA MDS 造血系统疾病

反应性浆细胞增多

病毒感染

上感样症状
发热
单核细胞比例增高
肝酶、MYO一过性升高

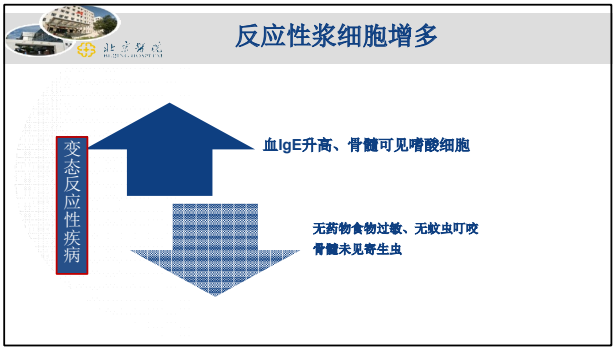
EBV DNA 501copies/ml（< 500）
CMV DNA（-）
呼吸道常见病原谱（-）

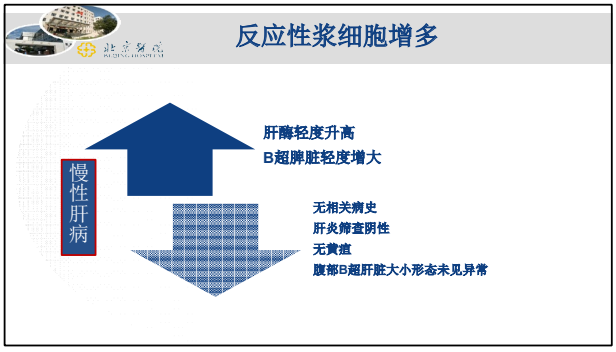
反应性浆细胞增多

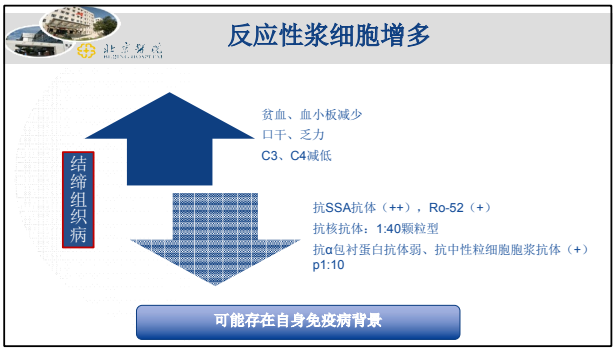
慢性感染

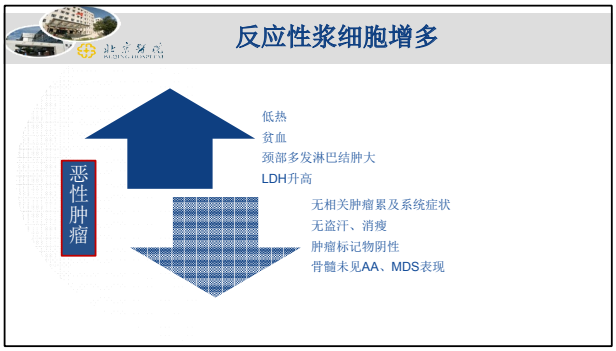
低热、白细胞增高、贫血

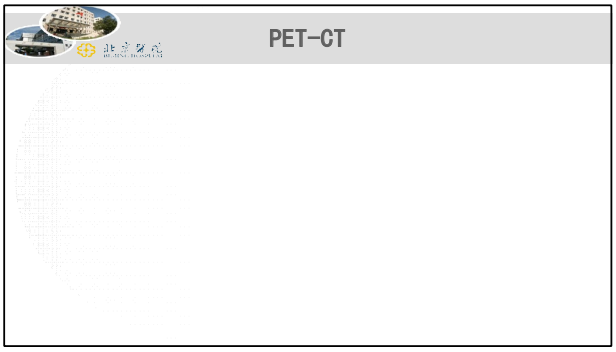
无相关病史
细菌、真菌感染指标阴性
结核筛查阴性

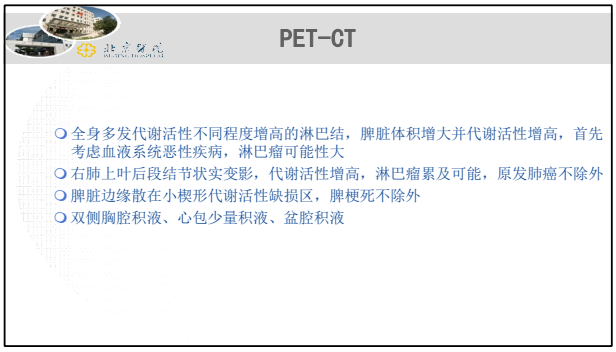

反应性浆细胞增多
变态反应性疾病
血IgE升高、骨髓可见嗜酸细胞
无药物食物过敏、无蚊虫叮咬
骨髓未见寄生虫


反应性浆细胞增多
慢性肝病
肝酶轻度升高
B超脾脏轻度增大
无相关病史
肝炎筛查阴性
无黄疸
腹部B超肝脏大小形态未见异常

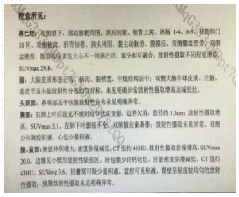

反应性浆细胞增多
结缔组织病
贫血、血小板减少
口干、乏力
C3、C4减低
抗SSA抗体（++），Ro-52（+）
抗核抗体：1:40颗粒型
抗α包衬蛋白抗体弱、抗中性粒细胞胞浆抗体（+）p1:10
可能存在自身免疫病背景

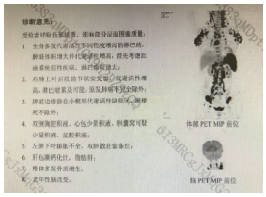

反应性浆细胞增多
恶性肿瘤
低热
贫血
颈部多发淋巴结肿大
LDH升高
无相关肿瘤累及系统症状
无盗汗、消瘦
肿瘤标记物阴性
骨髓未见AA、MDS表现


PET-CT


PET-CT
全身多发代谢活性不同程度增高的淋巴结，脾脏体积增大并代谢活性增高，首先考虑血液系统恶性疾病，淋巴瘤可能性大
右肺上叶后段结节状实变影，代谢活性增高，淋巴瘤累及可能，原发肺癌不除外
脾脏边缘散在小楔形代谢活性缺损区，脾梗死不除外
双侧胸腔积液、心包少量积液、盆腔积液

PET-CT





淋巴结活检

- 2-28　左锁骨上淋巴结活检

雪上加霜

- 活检归来 (2-28) :憋气，无胸闷胸痛
  心电图：V2、V3导联T波倒置并动态变化
  心肌酶 进行性升高
  NSTEMI→急性左心衰（UCG：前壁、室间隔节段性室壁运动异常，TnI max 1.87）
  →快速心律失常（快速房颤）
  治疗：扩冠、转律、控制心室率、调整出入量纠正心衰、纠正中度贫血等
- PLT进行性下降（88→10）
  出血倾向（双下肢出血点、瘀斑、鼻腔）
  Flb 进行性下降 （0.94），PT 延长（20.2s），APTT正常上限，D-dimer升至3326ng/ml
  不除外DIC可能
  补充血浆、纤维蛋白原、血小板输注

走向深渊

- 心梗后2天（3-2）

夜间意识不清、呼之不应→颅内出血不除外
血压下降
少尿→血CRE 189umol/L→后尿量逐渐增加
I型呼吸衰竭→无创呼吸机辅助通气
出血进一步加重（皮肤、鼻腔、口腔、牙龈、眼）

噬血：脾大、两系减少、低纤维蛋白原血症、铁蛋白 717ug/L、sCD25>44000pg/ml（<6400）
NK细胞活性：18.59%（≥15.11%）

淋巴结活检

- 左锁骨上淋巴结活检：淋巴结滤泡结构破坏，局部可见部分淋巴窦残留。结内可见中-大异型细胞弥漫浸润伴大量浆样细胞增生，分支血管明显增生，核分裂相易见，考虑符合血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤，伴浆细胞增生。免疫组化：CD20（-）、CD3（++）、Bcl-2（-），CD21（滤泡树突网++），CD10（-）、Bcl-6（+），MUM1（浆细胞+），Ki67（80%）、ALK（-）、CD19（-）、CD79a（浆细胞++）、CD38（浆细胞++）、CD138（浆细胞++）、CD15（-）、EMA（-）、PAX-5（-）、LMP1（-）、CD4（++）、CD8（+）、GranmB（-）、TIA（-）、LCA（+++）、PD1（+）、CD30（散在+）、CD2（++）、CD7（++）。
- 左锁骨上淋巴结活检：淋巴结结构破坏，可见中-大异型细胞弥漫浸润伴大量浆样细胞增生，分支血管明显增生，核分裂相易见，考虑符合血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤，伴浆细胞增生。免疫组化：CD20（-）、CD138（浆细胞+），lamda（+）、kappa（+）、CD38（浆细胞+）、CD56（-）、CD79a（浆细胞++）、MUM1（浆细胞+）、CD43（+++）、CD45（LCA）（+++）、CD3（++）、CD21（滤泡树突网++）、Bcl-2（-），CD10（-）、Bcl-6（部分+）、CD5（++）、CD23（-）、Cyclin D1（-）、Ki67（80%）、PAX-5（-）、CD30（散在+）、ALK（-）、CD19（-）、EMA（-）、CD4（++）、CD8（+）、CD117（-）、MPO（-）、LMP1（-）。原位杂交：EBBR（个别+）。
- 病例会诊：不支持该诊断

目前考虑诊断？

- 老年女性，急性病程，病程短，进展迅速
- 发病前有类上感症状
- 白细胞高，单核细胞升高，血小板进行性下降明显，轻中度贫血
- 免疫球蛋白升高（非单克隆）、多种自身抗体阳性（有免疫病背景）
- DIC、出血、低血压、心梗、AKI、少尿

热带病原体筛查

- 流行性出血热抗体IgM阳性
- 余阴性（布病、钩端螺旋体、登格热、蜱虫等）

回顾诊断

- 流行病学资料（鼠类及其分泌物接触史）
- 临床特征（三类主症，五期经过：一过性发热，热退症状加重、头痛、腰痛乏力、纳差、神经系统症状）
- 实验室检查（白细胞增多,血小板减少,肾损害表现、肝脏损伤、DIC）
- 血清学和病毒核酸的检测： IgM 抗体阳性
  双份血清 IgG 抗体滴度 4 倍以上增高
  检出汉坦病毒 RNA

32

5 031例，其中误诊1441例，平均误诊率为28.64%。
省级医院为51.95，市级医院45.41%，县级医院11.49%
原因:1医院越大其专业划分越细，导致大医院的医师对非本专业的疾病不熟悉。
2本病与职业及生活环境关系密切，农民发病多于城市居民，一些高发区的县级医院医师接触本病较多， 诊断经验较丰富。
3大医院接收的非典型病例及危重病例较多，导致诊断的难度加大。
误诊表现：病变范围较广，受累器官较多，临床表现多样，故其误诊范围较广
上呼吸道感染415例(28.79%)、
病毒性肝炎214例 (14.85%)
急性肾炎 128例(8.88%)
急腹症92例(6.38%)、急性胃肠炎82例(5.69%)、细菌 性痢疾47例(3.26%)
感染性休克44例(3.05%)
上消化道出血42例(2.91%)
白血病31例 (2.15%)
尿路感染29例(2.01%)。

降低误诊措施

- 重视流行病学资料的调查，提高对本病的警惕性，注意询问病人旅居史、工作性质及家中有无动物传染源等，同时要注意非流行季节仍可发生本病。
- 提高对本病的认识
  1、有不明原因的多部位出血倾向者，尤其是软腭出血点，腋下抓痕样、条索状出血点;
  2、有恶心、呕吐、腹痛等症状，难以用胃肠道疾患解释者;
  3、不明原因的休克，血液检查有类 白血病样反应，出现异型淋巴细胞，血小板低下者;
  4、不明原因的剧烈腹痛，不能用外科急腹症解释者;
  5、短期内出现腰痛、尿少、尿闭，尿中有蛋白、红细胞或颗粒管型者，尤其是尿中排出膜状物者;
  6、急性感染性疾病病人，体温下降后，全身症状不缓解反而加重者。
- 认真进行查体，特别要注意易被忽略的环节，如轻度或中度的球结膜胶冻状水肿，皮肤粘膜出血、鼻出血、腹腔积液等多系统、多脏器改变，避免遗漏重要体征。
- 注意全面分析病史资料，提高对本病临床表现、演变规律及并发症的认识，避免只重视局部 较为突出的表现，而忽视全身其他系统的改变。

一例特殊的“MM”

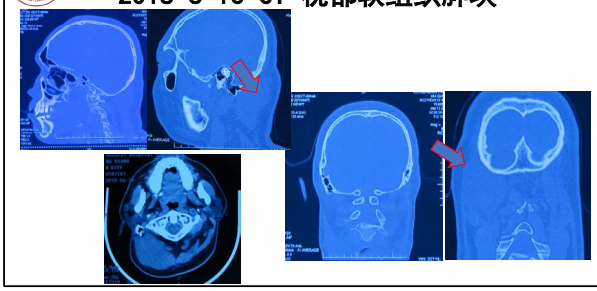
杨光忠 陈文明

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科
北京市多发性骨髓瘤医疗研究中心

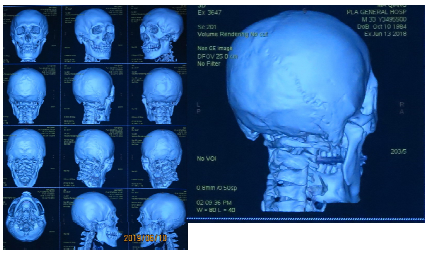
病例介绍

- 男，33岁，枕部包块1年，局部疼痛半年
- 2018-6-3就诊于外地某医院
- 超声：大小相近，边界不清，侵犯肌肉 低回声 血流信号

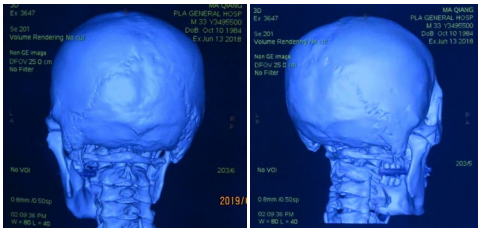
2018-6-13 CT 枕部软组织肿块



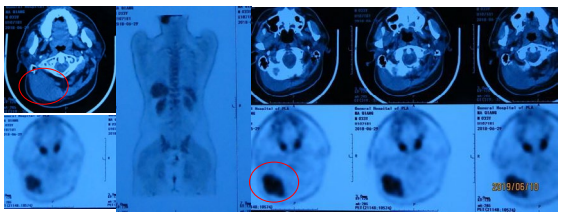
颅骨CT重建未见骨质破坏

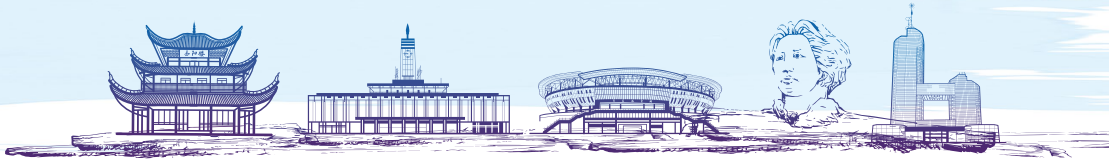


颅骨CT重建未见骨质破坏



PET－CT ：枕部软组织包块，高代谢病灶 其他未见异常





该患者的诊断与治疗？

穿刺活检

查所见：

（右侧枕部区）灰白色穿刺组织3条，大者1x0.1x0.1cm，小者0.5x0.1x0.1，质软。

病理诊断：

（右侧枕部区）小圆细胞肿瘤，细胞大小一致，部分核偏位，结合临床病史，倾向为浆细胞瘤，建议做免疫组织进一步明确诊断。

病理补充诊断：

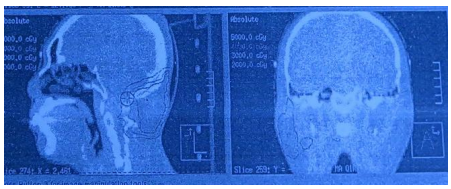
（右侧枕部皮下）小圆细胞肿瘤，部分细胞核偏位呈浆细胞样分化，结合免疫组化结果，符合浆细胞瘤。免疫组化结果：CD3(-)，CD20(-)，CD138(+)，CD38(-)，Ki-67(+30%)，Lambda(-)，Kappa(+)。

诊断与治疗

- 髓外浆细胞瘤
- 如何治疗？
  - 手术切除？
  - 局部放疗？
  - 化疗？

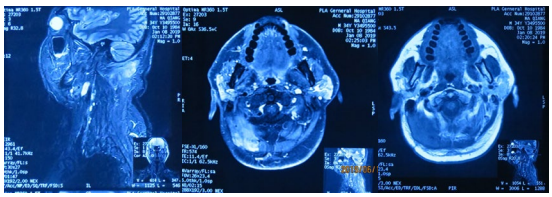
局部放疗

2018-8-9至2018-9-12　2GY /day 50GY/25F



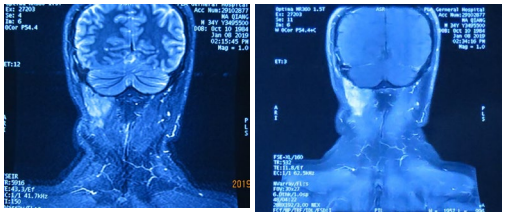
2019-1-8

枕部肌肉半棘肌头夹肌及皮下肿块 ，骨质正常



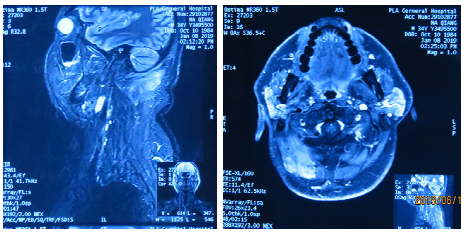
2019-1-8

枕部肌肉半棘肌头夹肌及皮下肿块 ，骨质正常



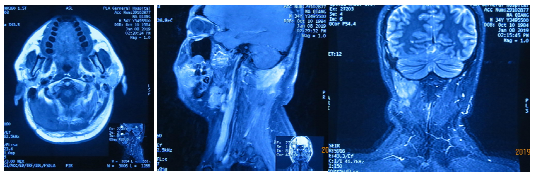
2019-1-8

枕部肌肉半棘肌头夹肌及皮下肿块 ，骨质正常

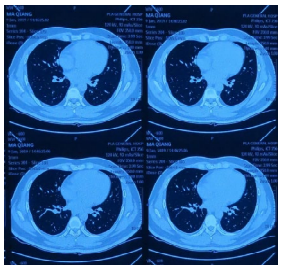


2019-1-8

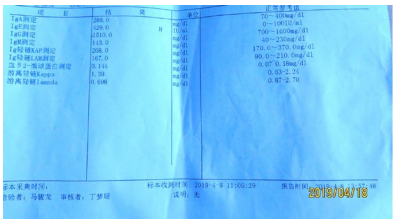
枕部肌肉半棘肌头夹肌及皮下肿块 ，骨质正常



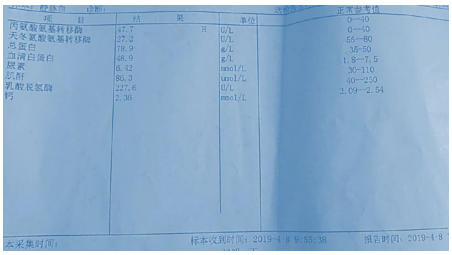
2019-1-9 肺CT未见异常



免疫球蛋白定量、血清游离轻链正常



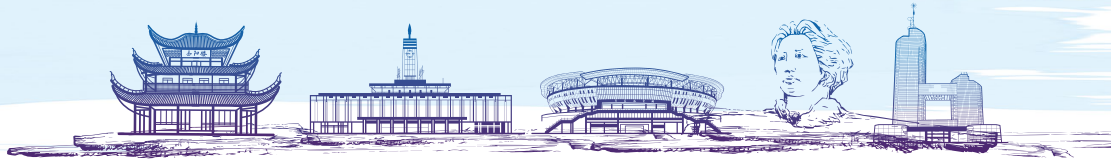
2019-4-8 血清肌酐、血钙正常



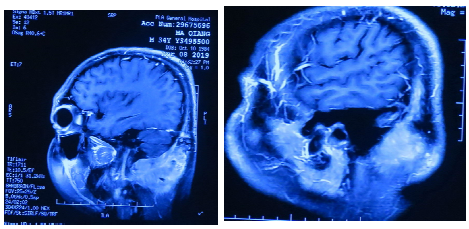
放疗后疗效不明显

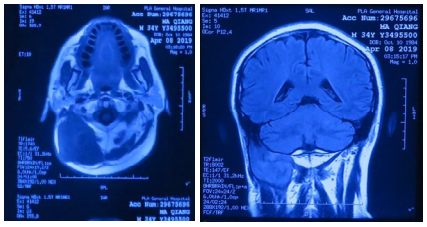
■2019-1 肿物逐渐增大，局部疼痛明显

■2019-4-11朝阳医院血液科就诊

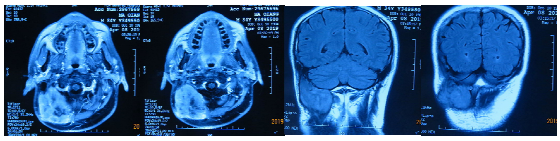


MRI：枕部肌肉半棘肌头夹肌及皮下肿块，骨质正常





肿块信号不均 混杂

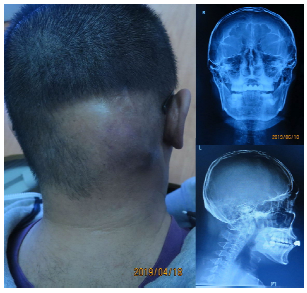


2019-4-18

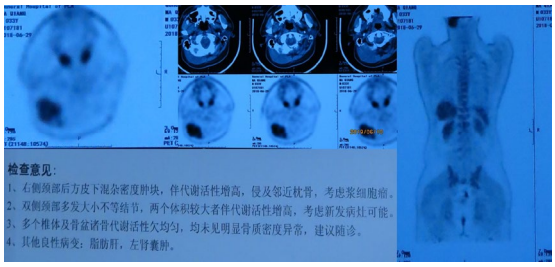
局部肿块

胀痛

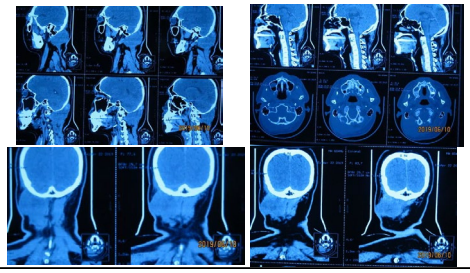
颈部活动受限



PET-CT 7.8x6.4 cm SUV 11.6

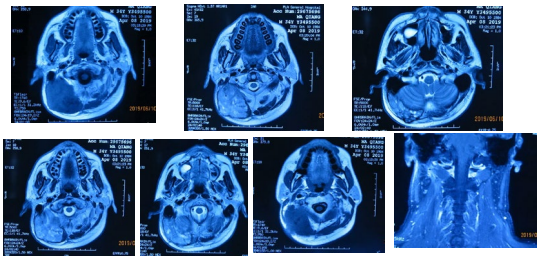


2019-4-22 CT



2019-4-22 CT

2019-4-8

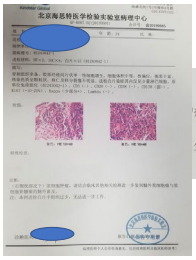


2019-4-8

2019-5-15 PET-CT

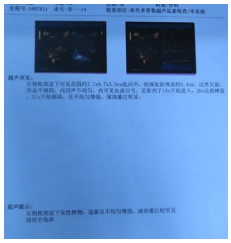
检查意见:
1、右侧颈部后方皮下混杂密度肿块，伴代谢活性增高，侵及邻近枕骨，考虑浆细胞瘤。
2、双侧颈部多发大小不等结节，两个体积较大者伴代谢活性增高，考虑新发病灶可能。
3、多个椎体及骨盆诸骨代谢活性欠均匀，均未见明显骨质密度异常，建议随诊。
4、其他良性病变：脂肪肝，左肾囊肿。

2019-4-30 浆细胞瘤



瘤。请结合临床其他相关检测进一步鉴别髓外浆细胞瘤与浆
少，无法进一步工作。

超声 7.1x9.7x3.3 cm 内部信号不均
血流



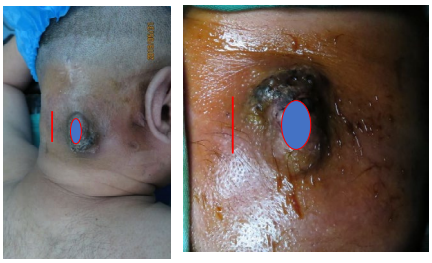
2019-5-30大体所见肿物增大　皮肤受累

诊断？

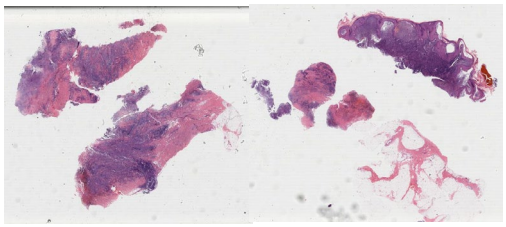
- 下一步？

髓外浆细胞瘤多数对放疗敏感，但该患者却无反应。诊断有误？因此，血液科、骨科、医学影像科、放疗科联合会诊，决定再次手术活检，进一步明确其病理性质

2019-5-15 开放活检
局部和另切口2处取病理



HE

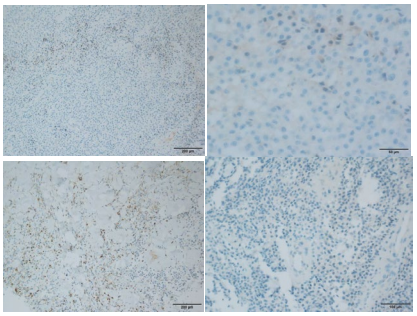


2019-5-21手术后病理免疫表型不典型

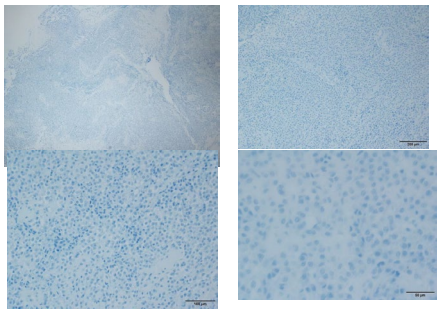
会诊报告：
（颈部肿物）小圆细胞肿瘤，胞浆红染，部分细胞核偏位，鉴于免疫表型不典型，建议进一步行免疫组化染色明确诊断。
（请切10张免疫白片）。

免疫组化：
CD38（-），CD138（弱+），MUM-1（-），Kappa（弱+），Lambda（-），CD20（-），CK（-），Vimentin（+），ki67（增值指数约30%）。

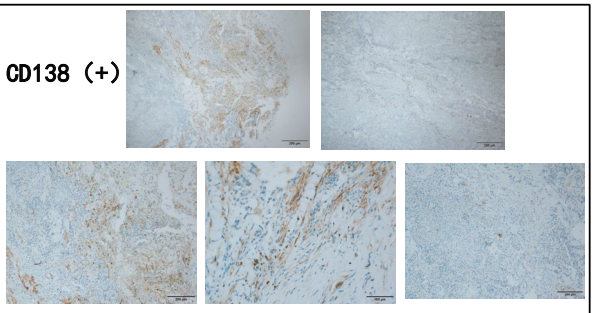
CD20（-）
B细胞（+）



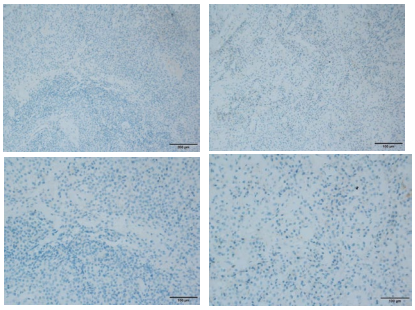
CD38（-）



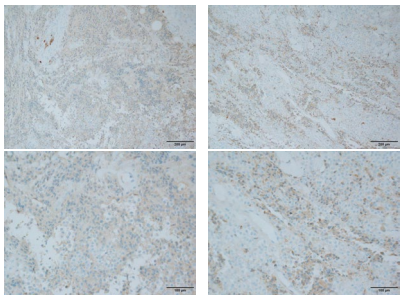
CD138（+）



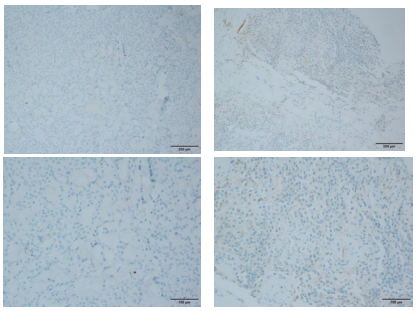
CD56（-）



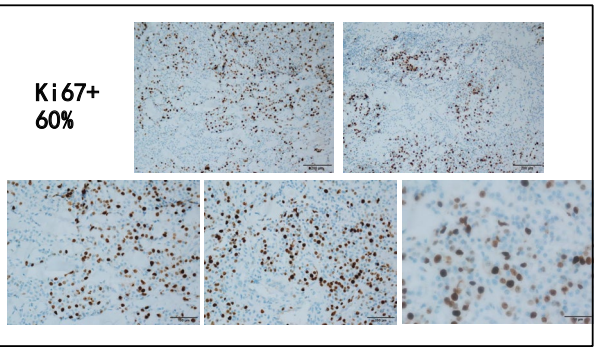
KAPPA（+）

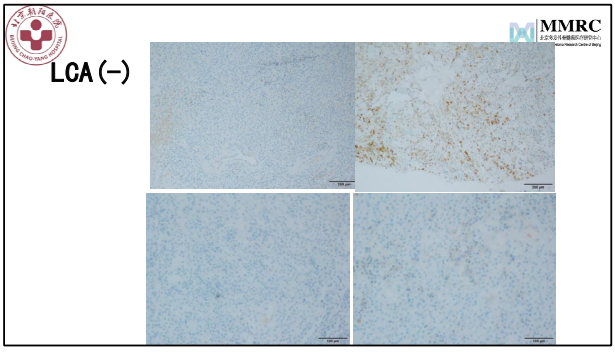


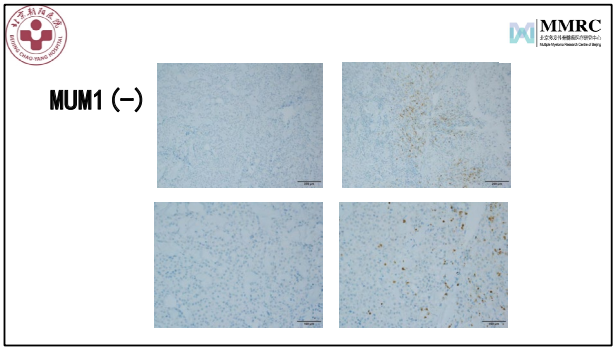
Lambda
（+，少量）

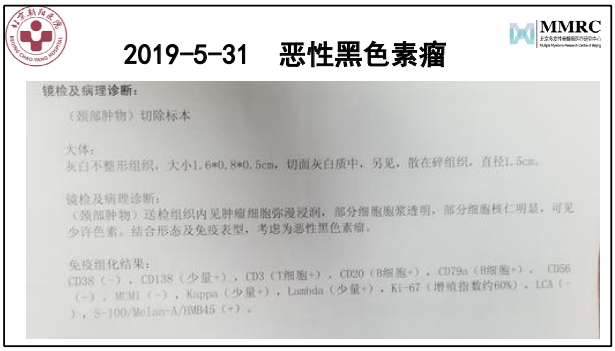


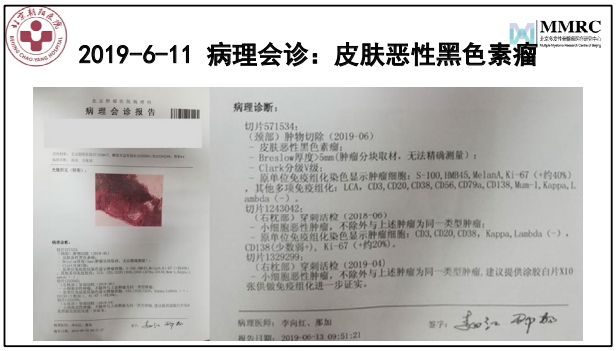
Ki67+
60%



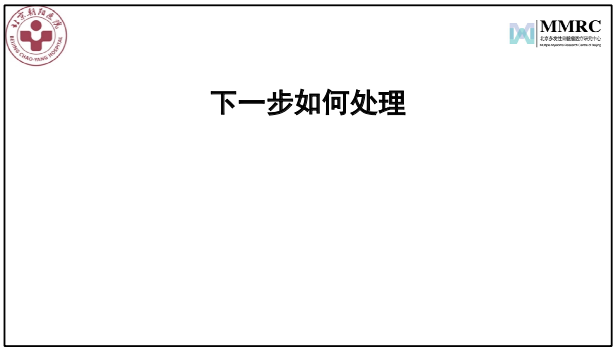

LCA (-)
MMRC


MUM1 (-)
MMRC


2019-5-31 恶性黑色素瘤
MMRC
镜检及病理诊断：
（颈部肿物）切除标本
大体：
灰白不整形组织，大小1.6*0.8*0.5cm，切面灰白质中，另见，散在碎组织，直径1.5cm。
镜检及病理诊断：
（颈部肿物）送检组织内见肿瘤细胞弥漫浸润，部分细胞胞浆透明，部分细胞核仁明显，可见少许色素。结合形态及免疫表型，考虑为恶性黑色素瘤。
免疫组化结果：
CD38（-），CD138（少量+），CD3（T细胞+），CD20（B细胞+），CD79a（B细胞+）。CD56（-），MUM1（-），Kappa（少量+），Lambda（少量+），Ki-67（增殖指数约60%），LCA（-），S-100/MoIan-A/HMB45（+）。


2019-6-11 病理会诊：皮肤恶性黑色素瘤
MMRC
病理会诊报告
病理诊断：
切片571534：
（颈部）肿物切除（2019-06）
- 皮肤恶性黑色素瘤，
- Breslow厚度5mm（肿瘤分块取材，无法精确测量）；
- Clark分级V级；
- 原单位免疫组化染色显示肿瘤细胞：S-100, HMB45, MelanA, Ki-67（约40%），其他多项免疫组化：LCA，CD3, CD20, CD38, CD56, CD79a, CD138, Mum-1, Kappa, Lambda（-）。
切片1243042：
（右枕部）穿刺活检（2018-06）
- 小细胞恶性肿瘤，不除外与上述肿瘤为同一类型肿瘤；
- 原单位免疫组化染色显示肿瘤细胞：CD3, CD20, CD38，Kappa, Lambda（-），CD138（少数弱+），Ki-67（+约20%）。
切片1329299：
（右枕部）穿刺活检（2019-04）
- 小细胞恶性肿瘤，不除外与上述肿瘤为同一类型肿瘤，建议提供涂胶白片X10张供做免疫组化进一步证实。
病理医师：李向红，邢加
报告日期：2019-06-13 09:51:21

MMRC
活检后1月局部渗血，创面及创口不愈合


MMRC
下一步如何处理

第二次手术微创射频

2019-6-30 射频后缩小 局部干燥 靶向治疗

2019-7-24 随访

随访至今 继续治疗中

- 靶向治疗
- 局部换药

文献复习 特殊的“MM”——恶性黑色素瘤 （ malignant melanoma， MM）

- 2000年约为0．2／10万，2004年约为1／10万
- 4年内我国恶性黑素瘤的发病率增长了5倍，
- 2011年新发病6505例，发病率 0.48 ／10 万；死亡 2660例，死亡率 0.20／10 万
- 我国的 MM 占所有恶性肿瘤的 1% ～3% ，年增长率为 3% ～5% 。
- 我国MM 男女发病比例为 1.12:1，中位诊断年龄,50 ～55岁，老年患者占 17.8%
- 恶性黑素瘤是我国发病率上升速度最快的恶性肿瘤之一

- 根据国际癌症研究中心的数据显示
- 郎中亮 王明刚.中国人群恶性黑色素瘤的临床特征研究进展，安徽医学 ，2018，12（1）：120-122）

恶性黑色素瘤临床特征

- 来源于黑色素细胞的一类恶性肿瘤
- 常见于皮肤，亦见于黏膜、眼脉络膜等部位
- 头颈部粘膜，鼻腔、口腔，肢体等
- 具有放射抗拒性，对常规射线不敏感
- 皮肤癌中最具侵袭性的恶性肿瘤
- 转移早、死亡率高

组织病理学 主要4 个亚型

- 浅表扩散型恶性黑色素瘤
  结节型恶性黑色素瘤
  恶性雀斑样恶性黑色素瘤
- 肢端雀斑样恶性黑色素瘤
- 上皮样、促纤维增生性、恶性无色素痣、气球样细胞、梭形细胞和巨大色素痣性恶性黑色素瘤等类型
- 未知源性恶性黑色素瘤（占 9．0％）

预后相对较差

- 5 年生存率和生存期分别为 41.6%和 43 个月
- 5 年无病生存率和生存期分别为 12.3%和 20 个月
- 美国 MM 患者的 5年生存率为 91.4%
- 我国北方 446例伴有转移 MM
- 1、2、5 年生存率分别是 52%、32%和 16%，
- 总生存期 13.5 个月，无病生存期 9 个月
- 伴有内脏转移 总生存期8.5 个月，无病生存期 7.5 个月
- 逐年增长，初诊时病期往往较晚可能有关

病理及免疫组织化学特点

- 肿瘤细胞成片排列，瘤细胞体积较大，核呈空泡状，
- HMB45和S-100蛋白阳性；
- 不同程度表达HMIM5、Melan. A与Vimentin，
- 个别表达CD56和CgA
- CK、EMA、CEA、Desmin、NSE、LCA、CD3、CD20、SMA、MyoD 1、Myogen n、Syn等均阴性。
- 其组织学形态变化大，
- 免疫组化 及基因检测对于 诊断及指导靶向治疗有重要意义

恶性黑色素瘤和髓外浆细胞瘤

恶性黑色素瘤

- 皮肤粘膜黑色素细胞
- 黑色素颗粒
- HMB45、S—100 、Melan、Vimentin （+）
- 预后差
- 放疗不敏感

浆细胞瘤

- 浆细胞 非骨髓内
- 轻链限制性表达
- CD138 （+） CD20 （-）
- Kappa（+）/Lamda（-）
- 部分表达 CD79 a 、CD56， MUM-1
- 预后好
- 放疗敏感

本患者特点

- 男，中年，颈项部 既不是恶黑常发，也不是浆细胞瘤多发部位
- 早期见不到皮肤病变 单发病变 先有深部病变， 后有皮肤发黑
- 小圆细胞
- CD3（-）CD38（-）CD20（-）CD138（+）Lambda （-） Kappa(+) Ki67 30%
- HMB45 、Melan和S-100蛋白阳性；
- 血尿轻链及微球蛋白阴性
- 放疗不敏感，射频有一定效果
- 存活26月

有经验，更多的是教训

2020-11-11转入我科继续治疗

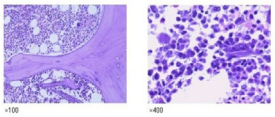
江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

- 骨髓（11-15报告）
  - 涂片：原幼浆细胞30.4%；活检：骨髓增生极度活跃（90%），幼稚细胞灶性增生，约占有核细胞40%。表达CD38++,CD138++,κ-,λ+,MUM1+,Ki67 10%,CRBN+
  - 流式：异常浆细胞11.5%，表达CD138,CD38,CD56,cLambda
  - PCRIg重排：Igκ重排阳性
  - FISH：1q21+阳性; p53和IgH重排阴性
  - NGS:

1.与疾病相关突变包括：
IDH2突变检测阴性（p.R140Q，突变比例6.00%）
HIF1A(EPAS)突变检测阴性（c.G239Xx，突变比例43.62%）
PTPN11突变检测阴性（p.E76V，突变比例11.05%）
2.以上报告突变位点在COSMIC和相关文献未见与血液肿瘤相关报道，具体临床意义有待进一步调查。
ORC5突变检测阴性（p.P0013S，突变比例71.22%）
HSD11A突变检测阴性（p.E200T1，突变比例71.71%）
TTN突变检测阴性（p.T187G61，突变比例44.12%）
TBP突变检测阴性（p.Q0544c1ln0Q0Q0，突变比例75.97%）
STAB1突变检测阴性（p.E1996D，突变比例43.05%）
BRAF突变检测阴性（p.A346c1ln0Q0，突变比例19.43%）
ERCC6突变检测阴性（p.V1170M，突变比例6.50%）
CCR4突变检测阴性（p.V1170M，突变比例6.22%）
CSMD3突变检测阴性（p.S3223L，突变比例39.10%）
PAT2突变检测阴性（p.D3353A，突变比例39.93%）
GNA1突变检测阴性（p.D4468A，突变比例2.75%）
GNAS突变检测阴性（p.R3830Q，突变比例0.29%）
BACH1突变检测阴性（p.I2200F，突变比例43.25%）
3.其余原因突变检测为阴性
注：检测标本为CD138分选后细胞

骨髓病理检查报告单 南京医科大学第一附属医院 检查号 201903195

姓名： 性别：男 年龄 69 岁 科别：血液科III病区
床位号 16床 住院号 1078184 就诊卡号
送检医院：本院 取材部位： 髂骨



镜下所见：送检骨髓组织一块，大小为1.5cm×0.2cm×0.2cm
骨髓增生极度活跃（90%），幼稚细胞灶性增生，胞体大，胞浆量丰富，胞核圆或椭不规则缩位，核仁不清晰，约占有核细胞40%，粒系、红系增生活跃，形态大致正常，巨核细胞2-12/骨小梁间，以分叶核巨核细胞为主。
组化：CD38，++，CD138，++，κ，-，λ，+，MUM1，+，ki-67，10%，CRBN，+
诊断提示：多发性骨髓瘤

江苏省人民医院
荧光原位杂交（FISH）报告单

姓名： 性别，男 年龄，69 检查号：201904327
病区： 血液科11病区 床位：16床 住院号：1078184
临床诊断，慢性肾脏病，5期 标本，BM 采集日期：2019-11-15
探针类型，BM 全选(cIg-FISH)
分析间期细胞数，100

指测探针类型	正常参考模式	异常参考模式
CKS1B-CDKN2C(D16)F	2g21.3/p12.3	3CN, 4EN
FGFR3-IGH"(D4S1)F	4p16.3/14q32.33	3CN, 4EN, 0CN
CCND1(D11)F	11q13	3g

结果，
1q21/1p32: 4EGN:94/100(C10%)
P53: 0/100(C5%)
IgH重排: 0/100(C8%) IF:82/100
提示：1q21(CKS1B)基因扩增FISH 检测为阳性
p53基因缺失FISH 检测为阴性
IgH重排探针FISH 检测为阴性

Gate Number
All 284,588

结果：分析了214，588细胞，异常浆细胞占11.5%，表达CD38，CD138，CD56，cLAMBDA,不表达CD45，CD19，CD27，cKAPPA。

诊 断

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

1. 多发性骨髓瘤(IgD_λ+ λ轻链型 DS III期B组 ISS III期)
2. 凝血功能异常
3. 白细胞增高

凝血功能异常原因？

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

凝血5项：

凝血	11/6	11/8	11/12
APTT	117.90	85.70	104.10
PT	14.00	13.90	14.80
FIB	6.20	5.56	4.07
TT	28.50	25.40	29.60
DD2	1.01	1.74	3.31

APTT纠正试验：

正常血浆APTT	26.3s
患者血浆APTT	70.5s
混合后	50.8s
Rosner指数	34.75
混合后孵育的APTT	53.2s
孵育后混合的APTT	51.6s

磷脂类抗凝物或肝素物存在

风湿免疫指标、抗心磷脂抗体及狼疮抗凝物均阴性

凝血因子活性检测

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

_x0004_

Coagulation factors	Activity (%)	8 times dilution (%)	Normal range
Factor II	160.6	-	(70-120)
Factor V	139.5	-	(70-120)
Factor VII	173.2	-	(70-120)
Factor VIII	60.7	202.6	(70-150)
Factor IX	49.9	205.1	(70-120)
Factor X	152	-	(70-120)
Factor XI	24.4	64.9	(70-120)
Factor XII	13.9	36.8	(70-150)
Protein C	122.6	-	
vWF	404.9	-	(49.5-187)

稀释8倍后凝血因子活性升高，提示血浆中无针对凝血因子抗体

肝素样抗凝物存在？

2020-11-11转入我科继续治疗

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

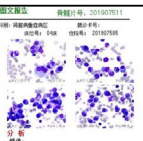
- 骨髓（11-15报告）
  - 涂片：原幼浆细胞30.4%；活检：骨髓增生极度活跃（90%），幼稚细胞灶性增生，约占有核细胞40%。表达CD38++,CD138++,κ-,λ+,MUM1+,Ki67 10%,CRBN+
  - 流式：异常浆细胞11.5%，表达CD138,CD38,CD56,cLambda
  - PCRIg重排：Igκ重排阳性
  - FISH：1q21+阳性; p53和IgH重排阴性
  - NGS:

1.与疾病相关突变位点：
IRF4突变检测阳性（c.T1406G，突变比例45.00%）
BIRC3HLS突变检测阳性（c.G293C，突变比例43.52%）
PTPN11突变检测阳性（c.E76V，突变比例51.05%）
2.以上基因突变位点在COSMIC和相关文献未发现与血液病恶相关报道，具体临床意义有待一步查证。
DBSCN突变检测阳性（p.P601S，突变比例71.22%）
HDGFRA突变检测阳性（p.E390T1，突变比例71.71%）
TTN突变检测阳性（p.T187401，突变比例44.11%）
TBP突变检测阳性（p.Q84delinsHQQQQ，突变比例75.97%）
STMN1突变检测阳性（p.R1990D，突变比例44.05%）
BRAF突变检测阳性（p.A346delinsGAG，突变比例49.42%）
HCFAA突变检测阳性（p.R1T，突变比例44.05%）
DCAF6突变检测阳性（p.R1T，突变比例43.45%）
CCBD1突变检测阳性（p.S225L，突变比例39.18%）
FAT2突变检测阳性（p.D3352A，突变比例28.92%）
GMA突变检测阳性（p.D4488A，突变比例12.75%）
GMA突变检测阳性（p.R3236Q，突变比例10.26%）
MAPCH1突变检测阳性（p.I2240F，突变比例43.20%）
3.其余基因突变检测均为阴性
注：检测标本为CD138分选后细胞

骨髓细胞检查报告单 骨髓片号：201907511

姓名： 性别：男 年龄：69 岁 科别：血液科 病区：
送检医院：本院 取材部位：髂骨 送检号：16床 住院号：201907595

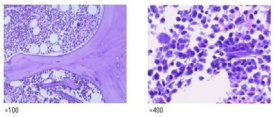
检验项目	数值	参考值
原始粒细胞		0.00
早幼粒细胞	0.04	0.00
早幼粒细胞	1.52	0.00
中性 杆状核	0.40	0.40
中性 分叶核	7.90	0.87
中性 杆状核	10.0	0.72
中性 分叶核	57.0	3.44
嗜酸 杆状核		0.38
嗜酸 分叶核		0.49
嗜碱 杆状核		0.02
嗜碱 分叶核		0.02
嗜碱 杆状核		0.06
嗜碱 分叶核		0.03
原始红细胞		0.52
早幼红细胞		0.92
中幼红细胞		7.41
晚幼红细胞		10.75
网状红细胞		
嗜多色红细胞		
淋巴系	原始淋巴细胞	0.00
	幼淋巴细胞	0.00
	成熟淋巴细胞	0.47
浆细胞		22.78
单核系	原始单核细胞	0.00
	幼单核细胞	0.14
	成熟单核细胞	0.00
巨核系	原始巨核细胞	0.00
	幼巨核细胞	0.00
	成熟巨核细胞	0.00
其他	原始单核细胞	0.00
	幼单核细胞	0.00
	成熟单核细胞	0.00
噬血细胞		0.00
组织肥大细胞		0.00
其他	原始粒细胞	0.00
	幼粒细胞	0.00
	粒细胞	0.00
	早期红细胞	0.00
	晚期红细胞	0.00
	网状红细胞	0.00
	浆细胞	0.00
骨髓有核细胞数		
巨核细胞数		
骨髓涂片		



分析
骨髓
取材部位：髂骨，送检医院：本院。
1.骨髓增生活跃，粒系减少 39.60%，红系占 17.02%，粒/红=2.32:1。
2.粒系增生减少，外周粒红细胞减少，分叶核比例偏高，提示粒细胞成熟障碍。
3.红系增生活跃，以中晚幼红细胞为主，未见巨幼变，成熟红细胞呈缗钱状排列。
4.淋巴细胞比例偏低，未见大量浆系。
5.巨核系比例偏低，未见大量巨核。
6.粒系、红系、淋巴系、浆系、巨核系形态大致正常。
7.铁染：铁粒红细胞30%，外周血示：其平均值3.7，骨髓铁3.7，广义铁3.7，
骨髓铁3.7，铁分布以细胞内为主。
8.总体骨髓形态提示增生，浆细胞20%，结合骨髓病理大小：骨髓活检：浆细胞，提示浆细胞增生。
9.骨髓增生伴浆细胞增多，考虑多发性骨髓瘤。
10.建议：结合骨髓病理、流式、PCR、FISH、NGS等检查。
诊断
1.多发性骨髓瘤
2.建议免疫分型、染色体检查及分子生物学检查

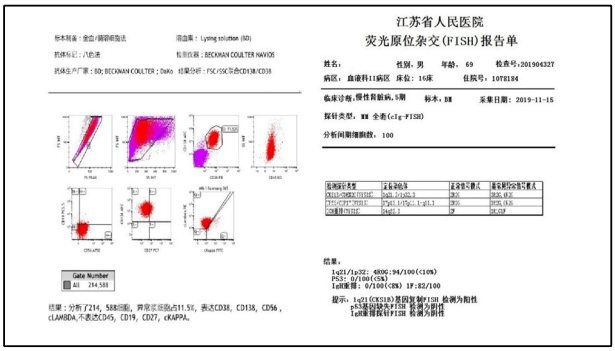
江苏省人民医院 南京医科大学第一附属医院 骨髓病理检查报告单

姓名： 性别：男 年龄 69 岁 科别：血液科H病区
床位号 16床 住院号 1078184 就诊卡号
送检医院：本院 取材部位：髂骨



×100 ×400

镜下所见：低倍骨髓组织一块，大小为1.5cm×0.2cm×0.2cm
骨髓增生极度活跃（90%），幼稚细胞灶性增生，胞体大，胞浆量丰富，胞核圆或椭不规则偏位，核仁不清晰，约占有核细胞40%。粒系、红系增生活跃，形态大致正常，巨核细胞2-12骨小梁间，以分叶核巨核细胞为主。
组化：CD38，++，CD138，++，κ，-，λ，+，MUM1，+，ki-67，10%，CRBN，+
诊断提示：多发性骨髓瘤



标本制备：金血/脾淋巴细胞法 溶血素：Lysing solution (BD)
抗体标记：八色法 检测仪器：BECKMAN COULTER NAVIOS
抗体生产厂家：BD; BECKMAN COULTER ; Dako 结果分析：FSC/SSC联合CD138/CD38

结果：分析了214，588细胞，异常浆细胞占11.5%，表达CD38，CD138，CD56，cLAMBDA,不表达CD45，CD19，CD27，cKAPPA。

江苏省人民医院
荧光原位杂交（FISH）报告单

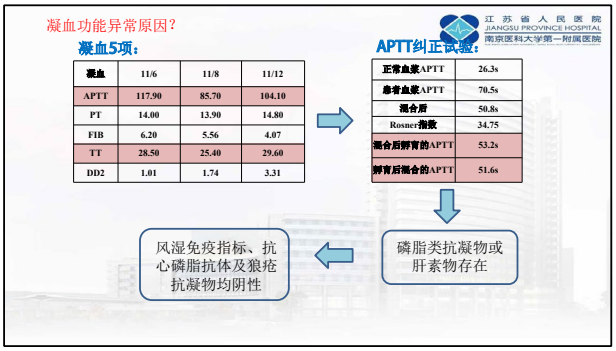
姓名： 性别：男 年龄：69 检查号：20190432T
病区：血液科11病区 床位：16床 住院号：1078184
临床诊断：慢性肾脏病，5期 标本：BM 采集日期：2019-11-15
探针类型：BM 全卷(cIg-FISH)
分析间期细胞数：100

检测探针类型	正常参考值	正常细胞数	异常细胞数
CEP11/CEP17(7/11)	2q21.1/11q11.2	2/2	2/2, 4/2
7/11/CEP17(7/11)	7q11.1/7q11.1/ q11.1	2/2	3/2, 1/2
CD38基因(7/11)	1q21.1	2	3/2,1/2

结果：
1q21/1q32: 4EOS:94/100(10%)
P53: 0/100(5%)
IgH重排: 0/100(0%) IF:82/100
提示：1q21(CEX10)基因扩增FISH 检测为阳性
p53基因缺失FISH 检测为阴性
IgH重排探针FISH 检测为阴性

诊 断

1. 多发性骨髓瘤(IgD_{λ}+ λ轻链型 DS III期B组 ISS III期)
2. 凝血功能异常
3. 白细胞增高



凝血功能异常原因？

凝血5项：

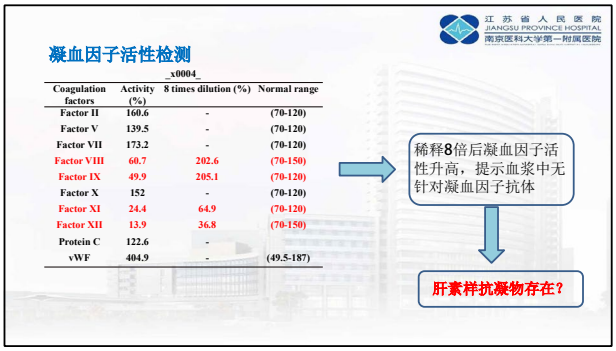
凝血	11/6	11/8	11/12
APTT	117.90	85.70	104.10
PT	14.00	13.90	14.80
FIB	6.20	5.56	4.07
TT	28.50	25.40	29.60
DD2	1.01	1.74	3.31

APTT纠正试验：

正常血浆APTT	26.3s
患者血浆APTT	70.5s
混合后	50.8s
Rosner指数	34.75
混合后孵育的APTT	53.2s
孵育后混合的APTT	51.6s

磷脂类抗凝物或肝素物存在

风湿免疫指标、抗心磷脂抗体及狼疮抗凝物均阴性



凝血因子活性检测

_x0004_

Coagulation factors	Activity (%)	8 times dilution (%)	Normal range
Factor II	160.6	-	(70-120)
Factor V	139.5	-	(70-120)
Factor VII	173.2	-	(70-120)
Factor VIII	60.7	202.6	(70-150)
Factor IX	49.9	205.1	(70-120)
Factor X	152	-	(70-120)
Factor XI	24.4	64.9	(70-120)
Factor XII	13.9	36.8	(70-150)
Protein C	122.6	-	
vWF	404.9	-	(49.5-187)

稀释8倍后凝血因子活性升高，提示血浆中无针对凝血因子抗体

肝素样抗凝物存在？

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

鱼精蛋白纠正试验（TT纠正试验）

纠正前TT	31.9s	待测血浆180ul，加入5g/L鱼精蛋白20ul后混合
纠正后TT	16.2s	
纠正结果	纠正	

病程中未使用肝素（均为无肝素透析），发病前否认使用抗血小板及抗凝药物，否认家族遗传病史

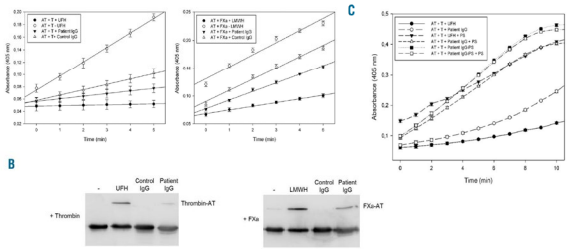
类肝素样抗凝物

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

文献回顾

Congulation abnormalities in multiple myeloma patients derived from the summary of case reports

	Age	Gender	Diagnosis	PT (s)	aPTT (s)	TT (s)	RT (s)	Fbg (g/L)	Subtypes of myeloma	At the time of diagnosis	Treatment	Prognosis	Article
1	68	Female	MM	21	48	>600	21	138	IgA kappa	Yes	Cryoprecipitate + plasmapheresis + protamine	Dead of spesis	Tefferi, A. 1990
2	46	Male	MGUS	18	46	105	18	626	IgG kappa	Yes	Protamine +corticosteroids + plasmapheresis	Dead of spesis and bleeding	
3	47	Male	MM	25	44	>600	17	432	IgG lambda	Yes	L-phenylalanine mustard + prednisone	Dead of renal failure and coronary artery disease	
4	78	Female	MM	28	48	>600	20	883	Kappa	Yes	Chemotherapy + protamine	Dead of spesis and bleeding	
5	-	-	MM	15	35.4	122	22	-	IgG+IgA	Yes	Protamine	Unknown	Bayer-Garner, I. B. 2001
6	55	Male	MM	14	63	65	22	267	IgG lambda	No	Chemotherapy + ASCT	Unknown	Torjemane, L. 2007
7	73	Female	MM	-	-	-	-	-	IgG	Yes	Recombinant FVIIa +prednisone +VMP	PR and no further bleeding events	Martinez-Martinez, I. 2016
8	62	Female	MM	12	44.3	32.3	22	228	IgG kappa	No	Protamine	No further bleeding events	Willner, C. A. 2018



- 患者IgG可在体外模拟UFH/LMWH作用，抑制凝血酶及FXa活性;鱼精蛋白（PS）可中和肝素及患者IgG产生的抗FIIa的效应

Martinez-Martinez I, Haematologica, 2016;101:e423-e426.

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

- 考虑为原发病所致，于2019-11-12予开始治疗：CTX + Dex，11-15确诊MM，加用硼替佐米，规律化疗

	11/6	11/8	11/12	11/13	11/14	11/16	11/18	11/20	11/22	11/25
APTT	117.90	85.70	104.10	93.60	84.50	78.00	67.50	67.70	51.90	43.5
PT	14.00	13.90	14.80	14.30	14.50	14.30	13.10	14.10	13.80	12.2
FIB	6.20	5.56	4.07		3.44	3.21	3.24	3.04	2.71	2.88
TT	28.50	25.40	29.60		31.30	31.00	32.50	27.70	27.50	26.9
DD2	1.01	1.74	3.31		1.10	0.93	0.66	0.39	0.46	0.3
	输注血浆		CTX 100mg qd+ Dex 5mg qd			VCD：硼替佐米(1.3 mg/m2, 2.34mg, d1,4, 8, 11)，Dex（20mg d1-2，4-5，8-9，11-12），CTX（500mg d1，8，15）				

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

白细胞增高原因：

- 1. 感染？
- 2.慢性中性粒细胞白血病？
- 3.中性粒细胞类白血病反应？

江苏省人民医院 JIANGSU PROVINCE HOSPITAL 南京医科大学第一附属医院

Review > Br J Haematol. 2015 Nov;171(3):400-10. doi: 10.1111/bjh.13600. Epub 2015 Jul 27.

Chronic neutrophilic leukaemia and plasma cell-related neutrophilic leukaemoid reactions

Barbara J Bain [1], Shahzaib Ahmad [2]

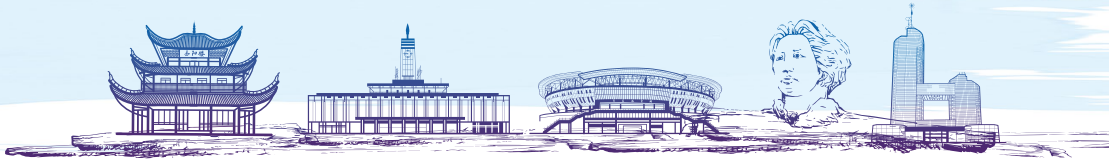
Affiliations + expand

PMID: 26218186 DOI: 10.1111/bjh.13600

Free article

It is important to distinguish CNL from the neutrophilic leukaemoid reaction that can occur with multiple myeloma (plasma cell myeloma) and monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), which is attributable to cytokine release by neoplastic plasma cells.

preferential association of a neutrophilic leukaemoid reaction with lambda-expressing neoplastic plasma cells. Nevertheless only 59% of strictly defined cases were lambda associated.



2016年WHO慢性中性粒细胞白血病诊断标准

1. 外周血WBC ≥ 25×10⁹/L：白细胞杆状核和分叶核比例≥80%，原始粒细胞少见
2. 骨髓明显增生，中性粒细胞比例和数目明显增生，原始粒细胞占有核细胞比例<5%
3. 不符合WHO关于BCR/ABL阳性的CML，PV、ET、PMF的相关诊断标准
4. 未见PDGFRA、PDGFRB或FGFR1或PCM1-JAK2等基因重组
5. 存在CSF3R T168I或其他激活CSF3R基因突变，或未见CSF3R突变，持续性中性粒细胞增多（至少大于3个月），脾肿大，不明原因的反应性中性粒细胞增多。

无感染临床表现

外周血WBC:24.44×10⁹/L, NE 84.70%

骨髓：原始粒细胞0.4%

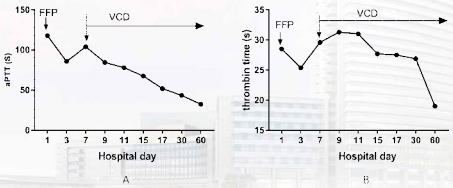
无肝脾肿大；

骨髓增殖性肿瘤全套基因筛查（BCR-ABL、JAK2 V617F 、CALR、MPL）均为阴性CSF3R/SETBP1/ASXL1突变均阴性

浆细胞相关的中性粒细胞类白血病反应

VCD治疗1疗程

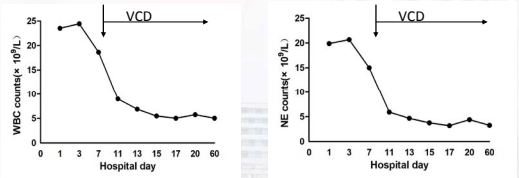
- 凝血评估：
  - APTT 32.6s, TT 19s



- 凝血因子活性

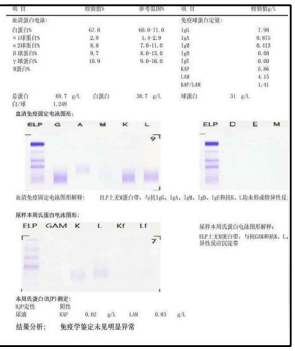
Coagulation factors	Before treatment	After treatment
Factor II	160.6	76.2
Factor V	139.5	112.4
Factor VII	173.2	94.7
Factor VIII	60.7	153.8
Factor IX	49.9	78.6
Factor X	152	78.5
Factor XI	24.4	81.9
Factor XII	13.9	31.5

- 血常规：
  - WBC 5.04×10⁹/L，NE 3.26×10⁹/L

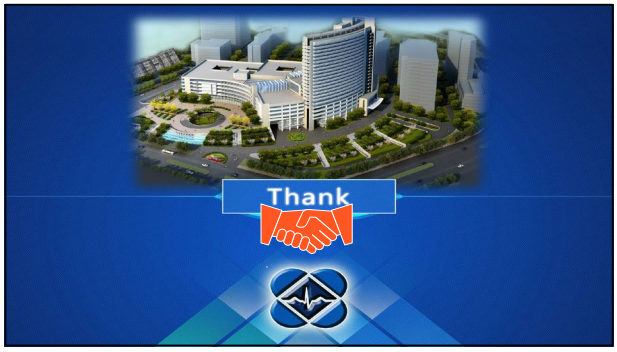


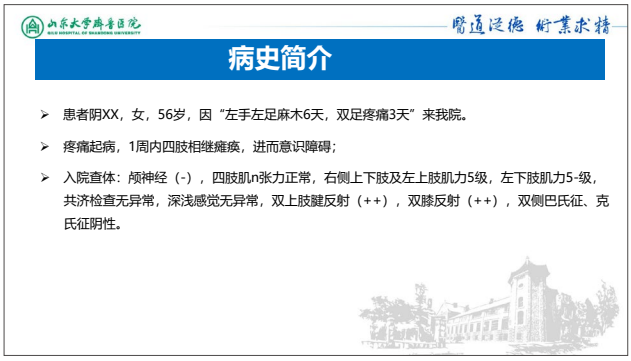
PCD4疗程后：sCR

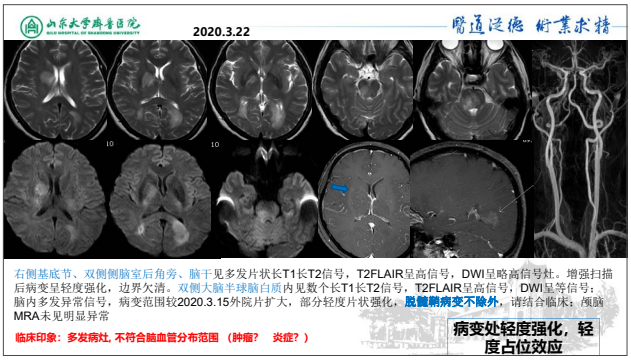
- MM评估：sCR
  - 血、尿免疫固定电泳：阴性
  - sFLC:κ 81.7mg/L,λ 117mg/L κ/λ=0.7
  - 血常规：WBC 4.13×10⁹/L,NE 2.82×10⁹/L，HB 85g/L, PLT 157×10⁹/L
  - 血生化：总蛋白68.2g/L,白蛋白40.7g/L,球蛋白：27.5g/L，白球比1.5，肌酐831.9μmol/L （Ccr 7.2ml/min）
  - BM: 未见原幼浆细胞

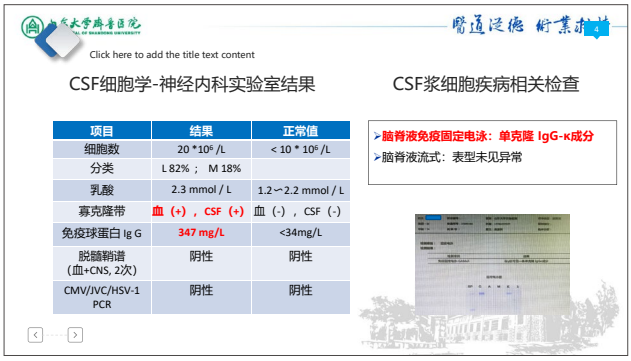


江苏省人民医院
JIANGSU PROVINCE HOSPITAL
南京医科大学第一附属医院
总 结
初诊MM合并高白时需鉴别类白血病反应及慢性中性粒细胞白血病；
初诊MM合并出血表现或凝血功能障碍时需警惕肝素样抗凝物存在，APTT纠正实验、TT纠正实验以及凝血因子活性检测有助于诊断；
积极治疗原发病可以改善凝血功能异常和中性粒细胞数目；

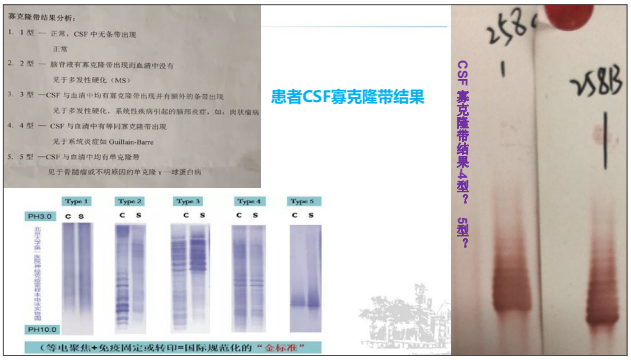

Thank

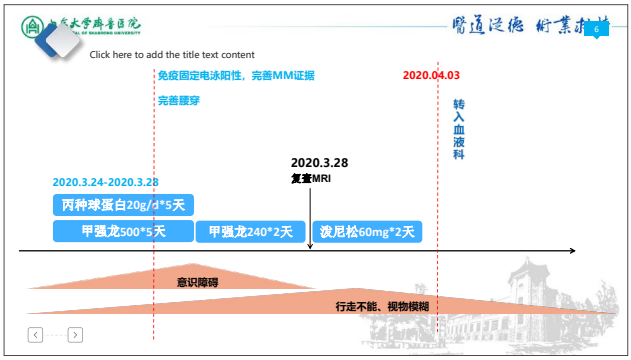




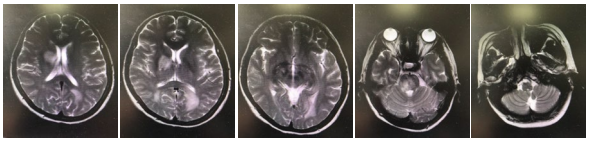


项目	结果	正常值
细胞数	20 *10^6 /L	< 10 * 10^6 /L
分类	L 82% ； M 18%	
乳酸	2.3 mmol / L	1.2～2.2 mmol / L
寡克隆带	血（+），CSF（+）	血（-），CSF（-）
免疫球蛋白 Ig G	347 mg/L	<34mg/L
脱髓鞘谱（血+CNS, 2次）	阴性	阴性
CMV/JVC/HSV-1 PCR	阴性	阴性

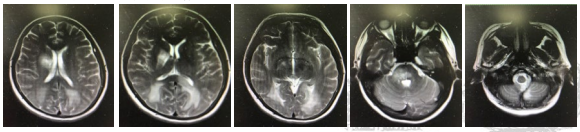




2020.3.22 右侧基底节、双侧侧脑室后角旁、脑干旁病灶，较2020.3.15外院片扩大



2020.3.30 较2020.3.22变化不显著



M蛋白检查

- 免疫固定电泳， IgG-κ阳性，32.43 g/L
- 血免疫球蛋白测定：IgG 34g/L，κ轻链 13.10 g/L， λ轻链0.34g/L
- 24小时尿轻链： κ轻链 2440 mg/24小时， λ轻链 44mg/24小时，κ / λ 50.7
- 血游离轻链： κ轻链 2900mg/L，λ轻链 11.8mg/L， κ / λ 245.76

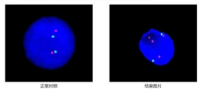
骨髓瘤相关靶器官损害

[C] 高钙血症：血钙 2.2 mmol/L
[R] 肾功能不全：肌酐 79 umol/L
[A] 贫血：血红蛋白116g/L
[B] 骨病：髂骨/骨盆等多骨骼 / 髓不均匀
高摄取 FDG

[S] 骨髓单克隆浆细胞比例：19%
[Li] 血清游离轻链比：κ / λ 245.76
[M] MRI>1处5mm以上局灶性骨质破坏

实验室检查

- 骨髓形态学：幼稚浆细胞19%
  骨髓病理：浆细胞骨髓瘤
  FCM：浆细胞占有核细胞2.11%，为异常浆细胞表型
  FISH：1号染色体相关CKS1B基因扩增阳性（32%）和CDKN2C缺失（20%）
  TP53基因、IgH基因未见异常
  染色体核型分析：46，XX（20），未见克隆性异常



诊 断

- 多发性骨髓瘤（IgG- λ型，D-S分期Ⅲ期；ISS分期 Ⅲ期 ，R-ISS分期为Ⅲ期，高危）
- 颅内病变性质待查
  M蛋白介导中枢损害?
  CNS-MM?

β2微球蛋白： 27.4 mg/L
白蛋白 36g/L
LDH 232U/L

中枢病变如何界定?

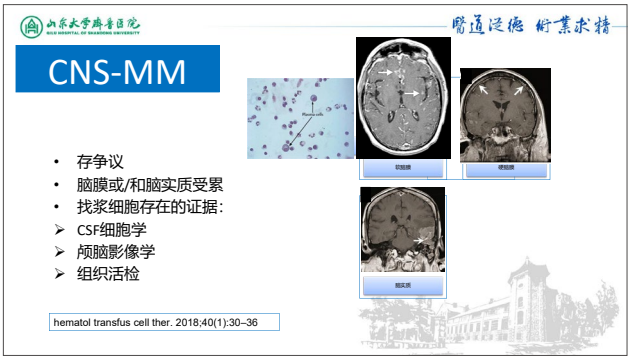
- 中枢病变是否与MM相关?
- 有无浆细胞瘤的中枢浸润?
- M蛋白介导的中枢神经系统损害?
- 是否存在CNS炎性脱髓鞘病?

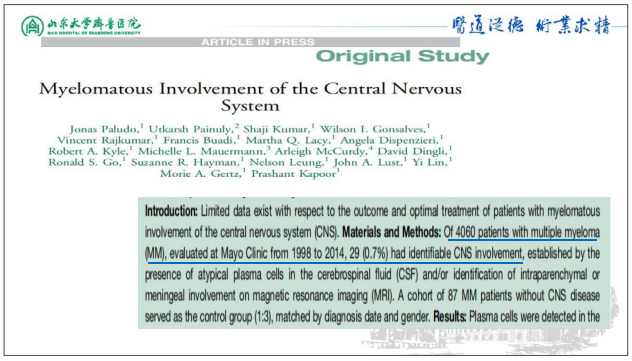
M蛋白与中枢神经系统损害

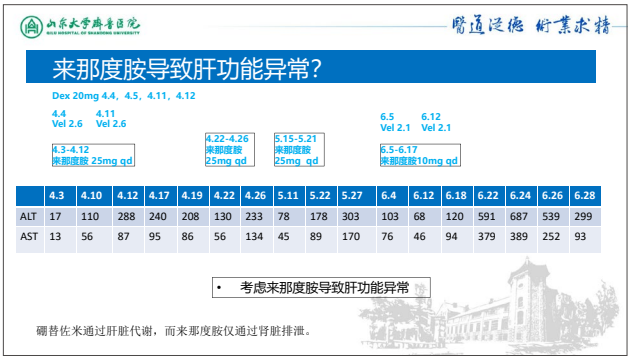
European Journal of Neurology 2010, **17**: 1075–1081 doi:10.1111/j.1468-1331.2010.02977.x

Central nervous system involvement in patients with monoclonal gammopathy and polyneuropathy

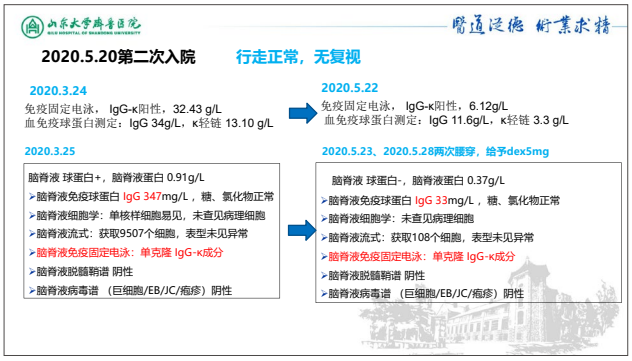
H. C. Lehmann, F. R. Hoffmann, G. Meyer zu Hörste, H.-P. Hartung and B. C. Kieseier
Department of Neurology, Heinrich-Heine University, Düsseldorf, Germany

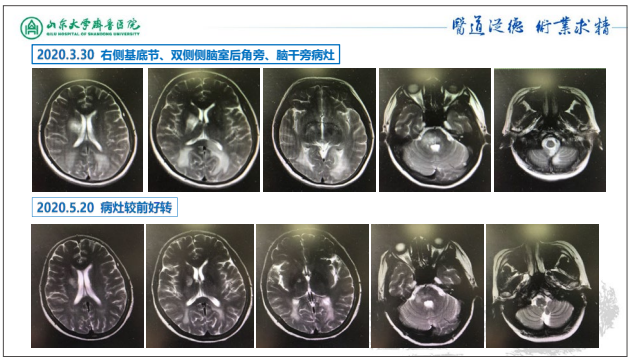


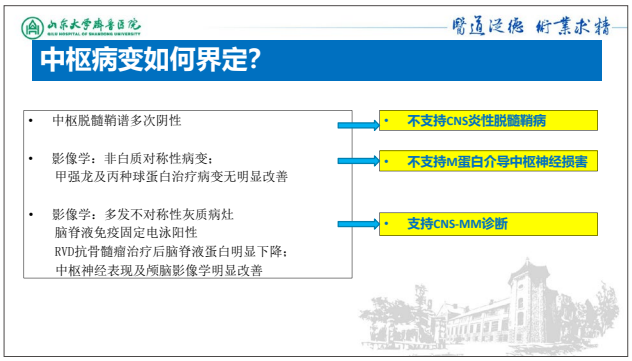




	4.3	4.10	4.12	4.17	4.19	4.22	4.26	5.11	5.22	5.27	6.4	6.12	6.18	6.22	6.24	6.26	6.28
ALT	17	110	288	240	208	130	233	78	178	303	103	68	120	591	687	539	299
AST	13	56	87	95	86	56	134	45	89	170	76	46	94	379	389	252	93







复发/难治性多发性骨髓瘤的二线治疗探索

刘玉章 刘晴 宋永平 房佰俊

河南省骨髓瘤研究所
河南省肿瘤医院 郑州大学附属肿瘤医院

复发/难治性多发性骨髓瘤（RRMM）

复发/难治性多发性骨髓瘤（RRMM）

复发（广义）[Relapse] | 难治[Refractory]

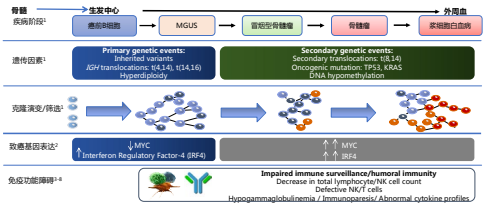
临床复发 | 生化复发 | 原发难治 | 继发难治

① 原发难治（Primary refractory）：对起始治疗反应差，没有达到MR[1,2]
② 复发(Relapsed）：接受一次/一次以上治疗后出现PD需要进行挽救性治疗者[1,2]
③ 复发难治（Relapsed refractory）：对挽救治疗无反应；或之前治疗时的某个时间点至少达到MR，但末次治疗后60天内进展的患者[1,3]

1.Nooka AK, et al. Blood. 2015;125:3085-3099. Lonial, et al.Clin Cancer Res. 2011;17:1264-1277; 2. Anderson, et al. Leukemia. 2019;22:231-239; 3.S. Vincent Rajkumar, et al. Blood. 2011;117(18):4691-4695.

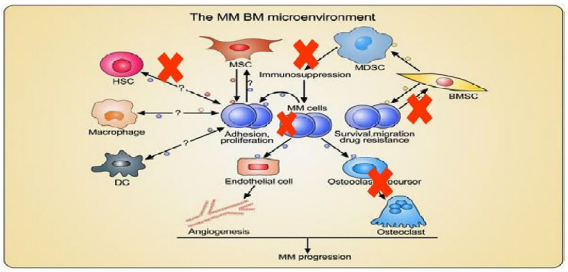
复杂病因导致多发性骨髓瘤(MM)疾病进展

- MM的发生呈现多步骤、多阶段性，逐步积累的遗传学异常导致肿瘤侵袭性增高，预后呈现高度异质性

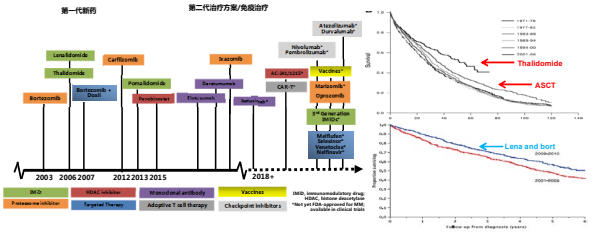


1. Morgan GJ. Nat Rev Cancer. 2012;12:335-348. 2. Shaffer AL, et al. Nature. 2008;454(7201):226-231.3. Zheng MM, et al. PLoS ONE. 2013;8(3):e58504. 4. Zemble RM, et al. J Clin Immunol. 2011;31(5):737-743. 5. Cherry BM, et al. Am J Hematol. 2013;88(2):89-92. 6. Dhodapkar MV, et al. J Exp Med. 2003;197(12):1667-1676. 7. Muthu Raja KR,et al. PLoS ONE. 2012;7(11): e49446. 8. Schütt P et al. Leuk Lymphoma. 2006;47:1570-1582.

MM细胞与MM微环境间的相互作用

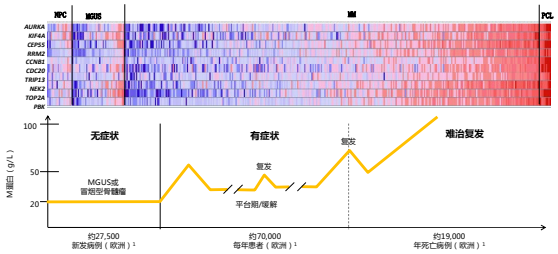


新药与新治疗方案显著改善多发性骨髓瘤(MM)的远期生存



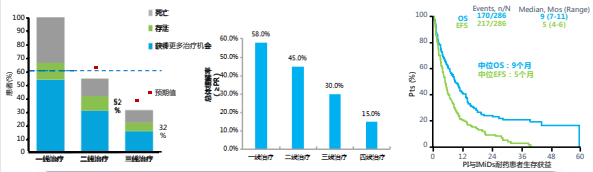
Adapted. et al ASH 2015, MMRF 2016; Kumar SK. Blood 2008; Kumar SK. Leukemia 2014

多发性骨髓瘤（MM）治疗的困局



1.Painuly U, et al. Clinical Medicine Insights: Oncology 2013:7 53–73. 2. .Durie BGM. 2011. Concise review of the disease and treatment options. Multiple myeloma. 3. North Hollywood, CA: International Myeloma Foundation. Available from: http://myeloma.org/pdfs/PH2010-Eng_l2.pdf.

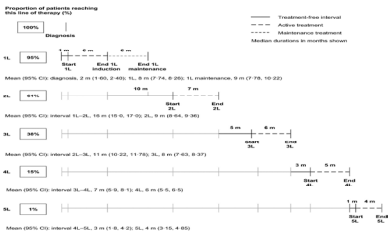
随着治疗线数增多，ORR显著降低



- 治疗线数越多获得更多治疗的机会越少，大多数患者只有两次抗MM治疗的最佳机会
- 治疗线数越多获得疾病缓解的比率越低，三线治疗ORR率仅30%
- 对于现有新药耐药的RRMM患者，生存获益差

Durie BG, et al. an IMF study. J Clin Oncol 2012; 30: (suppl; abstr 8095); Liwing J, et al. Br J Haematol. 2014;164:684-93; Kumar SK, et al. Leukemia. 2012;26:149-157.

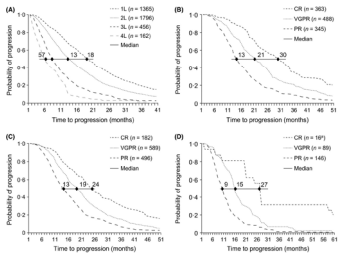
治疗持续时间及无治疗间隔时间依次缩短



Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice

British Journal of Haematology, Volume: 175, Issue: 2, Pages: 252-264, First published: 13 July 2016, DOI: (10.1111/bjh.14213)

至下次疾病进展时间(TTP)依次缩短

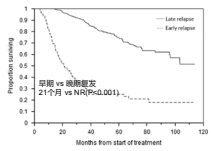


Multiple myeloma: patient outcomes in real - world practice

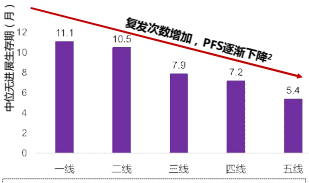
British Journal of Haematology, Volume: 175, Issue: 2, Pages: 252-264, First published: 13 July 2016, DOI: (10.1111/bjh.14213)

随着治疗线数增多，PFS与OS依次缩短

早期复发患者OS 21个月，显著低于晚期复发者[1]



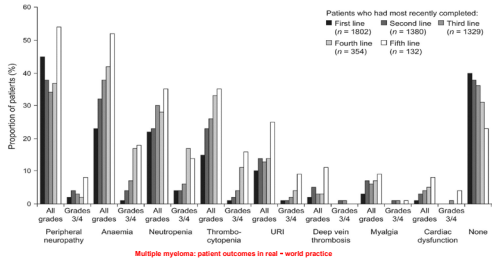
分析511例2006年-2014年在该研究机构接收新药方案治疗的MM患者，测定12月内复发的影响。结果显示，82例患者早期复发，中位复发时间8个月，早期复发组OS显著更差



回顾性观察研究，在国际肿瘤网（ION）获得电子病历，涉及2007年1月1日-2014年8月15日美国12个州20家机构中4729例患者的数据，最终入选391例患者，研究真实世界中RRMM患者的治疗方式和无进展生存期（PFS）

1.Majithia N et al. Leukemia.2016 Nov;30(11):2208-2213. 2. Jagannath S et al. Expert Rev Hematol.2016 Jul;9(7):707-17.

共病和治疗相关毒副反应日趋增多



Multiple myeloma: patient outcomes in real - world practice

British Journal of Haematology, Volume: 175, Issue: 2, Pages: 252-264, First published: 13 July 2016, DOI: (10.1111/bjh.14213)

脱落率随着治疗线数增加越来越高

LOT	频率	脱落率, %	死亡, n (%)	随访中无后续治疗, n (%)	后续治疗, n (%)	平均治疗持续时间月数 ± SD（中位数）
1	1599	-	125 (8)	235 (14.7)	1239 (77.5)	5.9 ± 6.9 (4.2)
2	1239	23	146 (12)	221 (17.8)	872 (70.4)	5.2 ± 7.7 (2.5)
3	872	30	117 (13)	223 (25.6)	532 (61.0)	7.1 ± 9.8 (3.2)
4	532	39	78 (15)	137 (25.8)	317 (59.6)	6 ± 8 (3.2)
5	317	80	74 (23)	76 (24.0)	167 (52.7)	4.9 ± 5.9 (2.7)

- 在一线治疗后，77%的患者继续接受二线治疗，70%接受二线治疗的患者继续接受三线治疗
- 接受一线治疗的患者中，仅20%接受了五线治疗

LOT: Line of treatment, 治疗线数

随着治疗线数增加，脱落率越来越高，病人数目呈漏斗状减少；上述结果强调使用有效的一/二线治疗方法来减少脱落率的必要性

EHA24, 2019, Peter M. Voorhees et al. Poster presentation. PF-643

RRMM的二线治疗方案至关重要

For patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)，the second-line therapy is particularly important

治疗线数越多获得再次治疗的机会越少，大多数患者只有两次抗MM治疗的最佳机会

Durer C, et al. Blood Rev. 2020; 39: 100616. Spencer A, et al. Haematologica. 2018; 103: 2079-2087. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2018; 103: 2088-2096. Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2019; 20: 781-794. Dimopoulos MA, et al. Blood Cancer J. 2017; 7: e554. Lomas OC, et al. Curr Opin Oncol. 2020; 32: 170-175. Kaiser MF, et al. Blood. 2013; 122: 219-226. Cao Y, et al. Mol Med Rep. 2016; 14: 3469-3475. Jin Y, et al. Oncol Res. 2019; 27: 729-737. Zhou J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2019; 145: 329-336. Malek E, et al. Blood Rev. 2016; 30: 341-348.

如何优化RRMM的二线治疗方案？

新药前置 — 把最好的方案放在一线用

2019 EHA24, Prof. Thierry Facon观点:

- ✓ Yes, 好的方案在一线能有更好获益。
- ✓ 预先的最佳治疗不会影响后续的治疗，VRD，DRd，D-VMP治疗后还有许多选择...

From EHA24 2019, Prof. Thierry Facon Oral Presentation

第 1 次 复 发

基于PI的合并用药		基于Pomalidomide-dex的合并用药
Kd Kd-Cyclo Dara-Kd	VCD Ixa-CD VD Dara-Kd	Pom-Cyclo-Dex Pom-bortezomib-Dex Pom-Dara-Dex Pom-Isatuximab-Dex Pom-Kd Pom-Elo-Dex Pom-Dex

Durer C, et al. Blood Rev. 2020; 39: 100616. Spencer A, et al. Haematologica. 2018; 103: 2079-2087. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2018; 103: 2088-2096. Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2019; 20: 781-794. Dimopoulos MA, et al. Blood Cancer J. 2017; 7: e554.

如何优化RRMM的二线治疗方案?

- **Optimal** combination treatments must target both the myeloma and **its interactions** with MM microenvironment.
- The **triple** combinations based on **bortezomib and/or lenalidomide** are the most common first-line regimens for newly diagnosed MM patients in China at present and in the next few years.

Durer C, et al. Blood Rev. 2020; 39: 100616. Spencer A, et al. Haematologica. 2018; 103: 2079-2087. Dimopoulos MA, et al. Haematologica. 2018; 103: 2088-2096. Richardson PG, et al. Lancet Oncol. 2019; 20: 781-794. Dimopoulos MA, et al. Blood Cancer J. 2017; 7: e554. Lomas OC, et al. Curr Opin Oncol. 2020; 32: 170-175. Kaiser MF, et al. Blood. 2013; 122: 219-226. Cao Y, et al. Mol Med Rep. 2016; 14: 3469-3475. Jin Y, et al. Oncol Res. 2019; 27: 729-737. Zhou J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2019; 145: 329-336. Malek E, et al. Blood Rev. 2016; 30: 341-348.

如何优化RRMM的二线治疗方案?

Therefore, the screening of **available and inexpensive** drugs, aiming at synergizing with other established affordable antimyeloma agents and targeting **simultaneously** the MM clone itself and its interactions with MM immune microenvironment remains a high priority in China.

价格便宜、安全有效
同时靶向骨髓瘤细胞及其与骨髓瘤免疫微环境间的相互影响

Demethylating agent decitabine is a good choice?

- **In MM, DNA methylation is important for the pathogenesis, progression and prognosis of the disease.**
  - Hypermethylation at **pd-DMR genes** (**TGFBI, SPARC, RBP1, GPX3**) can significantly reduce the responses to **antimyeloma** therapy and perturb the interactions of the myeloma cells with MM immune **microenvironment**, and demethylating agent decitabine can effectively reduce the methylation of pd-DMR genes.
    - Furthermore, **decitabine** can not only synergistically enhance myeloma cell sensitivity to **bortezomib** but also deplete myeloid-derived suppressor cells (**MDSCs**) in MM.

Lomas OC, et al. Curr Opin Oncol. 2020; 32: 170-175. Kaiser MF, et al. Blood. 2013; 122: 219-226. Cao Y, et al. Mol Med Rep. 2016; 14: 3469-3475. Jin Y, et al. Oncol Res. 2019; 27: 729-737. Zhou J, et al. J Cancer Res Clin Oncol. 2019; 145: 329-336. Malek E, et al. Blood Rev. 2016; 30: 341-348.

Addition of low-dose decitabine to bortezomib and dexamethasone (VD) in multiple myeloma patients at first relapse

All patients received up to 8 cycles of DVd

Decitabine (5 mg/m²/d) was given intravenously days 1-5 followed by bortezomib and dexamethasone. **Bortezomib** (1.3 mg/m²) was administered subcutaneously on days 1, 4, 8, and 11. **Dexamethasone** (20 mg/dose) was administered orally on the same days as bortezomib and the day after. Treatment cycles were every 28 days.

The trial was registered at www.chictr.org.cn as ChiCTR-OPC-17013860

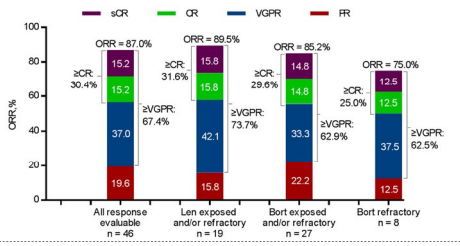
Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics

Characteristic	All patients (n = 47)
Age, y	
Median (range)	61 (36-73)
Distribution, n (%)	
18-64	32 (68.1)
65–73	15 (31.9)
Median (range) time since initial diagnosis, y	1.8 (0.6-5.9)
ECOG performance status, n (%)	
0	27 (57.4)
1	17 (36.2)
2	3 (6.4)
Myeloma type, n (%)	
IgG	26 (55.3)
IgA	19 (40.4)
Light chain only	2 (4.3)
ISS disease stage, no (%)	
I	14 (29.8)
II	18 (38.3)
III	15 (31.9)
Cytogenetic profile, n (%) *	
Standard risk	20 (42.6)
High risk	13 (27.7)

The first-line therapy, n (%)	
VD	8 (17.0)
VCD	13 (27.7)
PAD	5 (10.6)
VTD	2 (4.3)
Rd	19 (40.4)
Disease status, n (%)	
Primary refractory	0 (0)
Relapsed but not refractory to bortezomib	20 (42.6)
Relapsed and Refractory to bortezomib	8 (17.0)
Relapsed but not refractory to lenalidomide	10 (21.3)
Relapsed and Refractory to lenalidomide	9 (19.1)
Previous ASCT, n (%)	14 (29.8)
Treatment-free interval, n (%)	
>12 months	21 (44.7)
≤12 months	26 (55.3)
>6 months	28 (59.6)
≤6 months	19 (40.4)
Median neutrophil count, $\times 10^9$/L (range)	1.9 (1.3-5.7)
Median platelet count, $\times 10^9$ /L (range)	98 (87-356)
Median haemoglobin concentration, g/L (range)	101 (92-154)

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

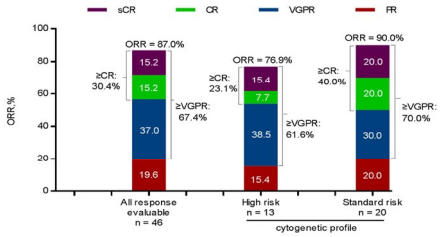
一线治疗方案



Response rates in all response-evaluable patients and subgroups who received prior bortezomib or lenalidomide treatment

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

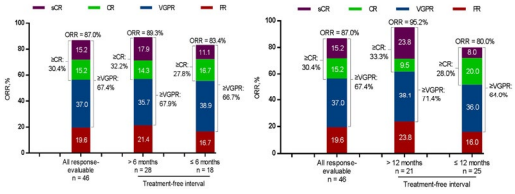
初诊时细胞遗传学分级



Response rates in all evaluable patients and in subgroups based on cytogenetic risk classification at baseline

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

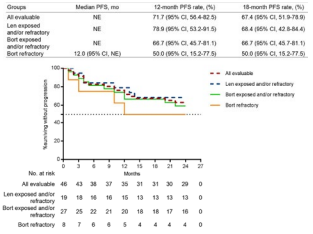
无治疗间隔时间



Response rates in all response-evaluable patients and subgroups based on treatment-free intervals

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

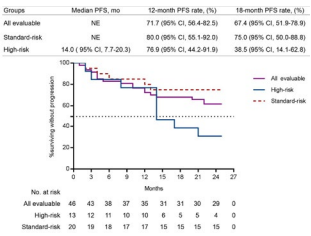
一线治疗方案



PFS in all response-evaluable patients and subgroups based on prior treatment exposure (bortezomib or lenalidomide), or bortezomib- or lenalidomide-refractory status.

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

初诊时细胞遗传学分级

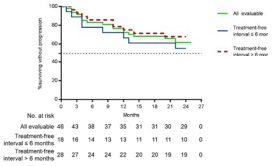


PFS in all response-evaluable patients and subgroups based on cytogenetic risk classification at baseline

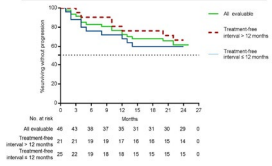
Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

无治疗间隔时间

Groups	Median PFS, mo	12-month PFS rate, (%)	18-month PFS rate, (%)
All evaluable	NE	71.7 (95% CI, 56.4-82.5)	67.4 (95% CI, 51.9-78.9)
Treatment-free interval ≤ 6 months	NE	66.7 (95% CI, 40.4-83.4)	61.1 (95% CI, 35.3-79.2)
Treatment-free interval > 6 months	NE	75.0 (95% CI, 54.6-87.2)	71.4 (95% CI, 50.9-84.6)



Groups	Median PFS, mo	12-month PFS rate, (%)	18-month PFS rate, (%)
All evaluable	NE	71.7 (95% CI, 56.4-82.5)	67.4 (95% CI, 51.9-78.9)
Treatment-free interval < 12 months	NE	76.2 (95% CI, 51.9-89.3)	76.2 (95% CI, 51.9-89.3)
Treatment-free interval ≤ 12 months	NE	68.0 (95% CI, 46.1-82.5)	60.0 (95% CI, 38.4-76.1)



PFS in all response-evaluable patients and subgroups based on treatment-free intervals (≤12, >12, ≤6, or >6 months)

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

Table S1. Most common adverse events during treatment.

Event	All grade, n (%)	Grade 3/4, n (%)
Hematologic		
Thrombocytopenia	19 (41.3)	12 (26.1)
Anemia	12 (26.1)	6 (13.0)
Neutropenia	6 (13.0)	4 (8.7)
Non-hematologic		
Peripheral neuropathy	20 (43.5)	3 (6.5)
Fatigue	16 (34.5)	4 (8.7)
Nausea	13 (28.3)	2 (4.3)
Anorexia	11 (23.9)	2 (4.3)
Insomnia	8 (17.4)	1 (2.2)
Diarrhea	8 (17.4)	2 (4.3)
Upper respiratory tract infection	8 (17.4)	0 (0)
Constipation	7 (15.2)	1 (2.2)
Pneumonia	7 (15.2)	5 (10.9)
Cough	6 (13.0)	0 (0)
Pyrexia	6 (13.0)	1 (2.2)
Peripheral edema	6 (13.0)	0 (0)
Rash	6 (13.0)	1 (2.2)
Dizziness	5 (10.9)	1 (2.2)
Vomiting	4 (8.7)	2 (4.3)
Asthenia	4 (8.7)	0 (0)
Hypertension	3 (6.5)	0 (0)

Adverse events were consistent with the well-established safety profile of bortezomib and no new emergent toxicities **due to adding low-dose decitabine** (Richardson et al., 2003; Spencer et al., 2018).

Fang B, et al. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262

Table S2A. PFS and response of the present study and other studies of bortezomib-containing regimens by subgroup

Response (%)	CASTOR-D-VD[1,2]	CASTOR-VD[1,2]	CASTOR-D-VD-FR[1,2]	CASTOR-VD-FR[1,2]	The present study	VCD-FR[3]
ORR	83.8	63.2	90.8	74.3	87.0	64.0
CR or better	28.8	9.8	N/A	N/A	30.4	16.0
sCR	8.8	2.6	N/A	N/A	15.2	7.0
CR	20.0	7.3	N/A	N/A	15.2	9.0
VGPR or better	62.1	29.1	N/A	N/A	67.4	25.0
VGPR	33.3	19.2	N/A	N/A	37.0	9.0
PR	21.7	34.2	N/A	N/A	19.6	39.0
12-month PFS rate	60.7	26.9	77.5	29.4	71.7	60.0
18-month PFS rate	48.0	7.9	68.0	11.5	67.4	N/A
Median PFS (months)	16.7	7.1	NE	7.9	NE	16.3

CASTOR-D-VD, all response-evaluable patients treated with D-Vd in CASTOR trial; CASTOR-VD, all response-evaluable patients treated with Vd in CASTOR trial; CASTOR-D-VD-FR, patients who received D-Vd at first relapse in CASTOR trial; CASTOR-VD-FR, patients who received Vd at first relapse in CASTOR trial; VCD-FR, patients who received VCD at first relapse.

1.Haematologica,2018,103, 2079-2087. 2. N Engl J Med,2016, 375, 754-766. 3. Br J Haematol, 2020,188, 907-917. 4. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262.

Table S2B. PFS and response of the present study and CASTOR trial by Subgroup

Subgroup	ORR (%)			Median PFS (months)		
	CASTOR-D-VD[1,2]	CASTOR-VD[1,2]	The present study	CASTOR-D-VD[1,2]	CASTOR-VD[1,2]	The present study
All response-evaluable patients	83.8	63.2	87.0	16.7	7.1	NE
Prior exposure						
Bortezomib	80.5	59.5	89.5	12.1	6.7	NE
Lenalidomide	78.3	52.7	90.0	9.5	6.1	NE
Refractory to lenalidomide	80.5	50.0	88.9	9.3	4.4	NE
Treatment-free interval						
≤12 months	76.8	48.9	80.0	10.3	5.2	NE
>12 months	91.3	82.8	95.2	NE	9.4	NE
≤6 months	76.6	46.7	83.3	9.5	5.0	NE
>6 months	88.4	77.2	89.3	19.6	8.7	NE
Cytogenetic risk*						
High	81.8	61.7	76.9	11.2	7.2	14.0
Standard	84.7	64.1	90.0	19.6	7.0	NE

CASTOR-D-VD, all response-evaluable patients treated with D-Vd in CASTOR trial; CASTOR-VD, all response-evaluable patients treated with Vd in CASTOR trial; VCD-FR, patients who received VCD at first relapse.

1.Haematologica,2018,103, 2079-2087. 2. N Engl J Med,2016, 375, 754-766. 3. Br J Haematol, 2020,188, 907-917. 4. Br J Haematol, 2020 Jun;189(6):e258-e262.

总 结

In conclusion, the addition of low-dose **decitabine** to **VD** proved to be a well-tolerated and highly cost-effective regimen as **second-line therapy** for RRMM, it may represent an optimal treatment for patients after frontline lenalidomide and/or bortezomib.

谢 谢

THANK YOU FOR YOUR ATTENTION!

多发性骨髓瘤合并MDS一例病例分析

盛京医院　血液科　2020.9.5

李旸 王慧涵 廖爱军

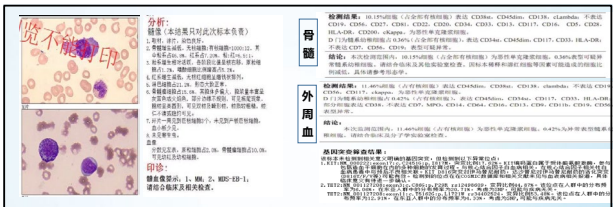
病例介绍

- 男性，55岁
- 主诉：反复双眼睑及下肢浮肿1个月
- 首诊：肾内科（2019.1.14）

➤ 1个月前出现反复双眼睑及双下肢浮肿，未治疗。

➤ 肾内科门诊检查发现贫血、肌酐升高以及高钙血症（HB:84g/L, CREA:154umol/L,Ca:2.59mmol/L），收入院。

➤ 肾内科行骨髓象检查诊断"MM合并MDS"，转入血液科。



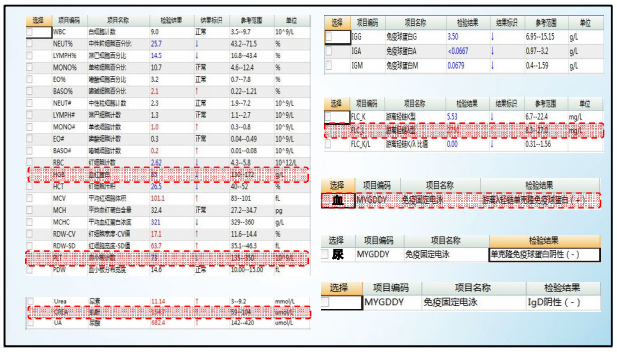
骨髓象：骨髓增生减低，原粒细胞占1.2%，骨髓瘤细胞占15.6%。外周血原粒细胞2%，骨髓瘤细胞占10%。

诊断：1、MM；2、MDS-EB-1。

骨髓流式：10.15%细胞为恶性单克隆浆细胞。0.36%表型可疑异常髓系幼稚细胞。

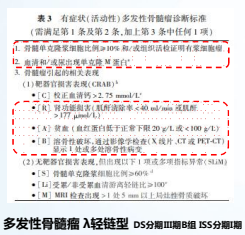
外周血流式：11.46%细胞为恶性单克隆浆细胞。0.42%为异常表型髓系幼稚细胞。

MDS/AML基因突变：1.KIT；2.TET2

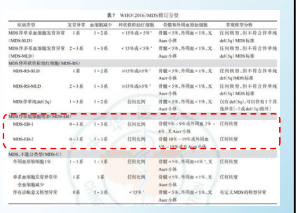


双侧肱骨近端、肩胛骨、锁骨胸骨端、胸骨、脊柱多椎体及附件、骨盆各组成骨及双侧股骨近端多发斑片状骨破坏，FDG代谢不高。

01　诊断：



1、多发性骨髓瘤 λ轻链型 DS分期III期B组 ISS分期III期



2、骨髓增生异常综合征 EB-1 中危组

MM和MDS的关系：

- MM+原发MDS
- MM+治疗相关MDS

MGUS+原发MDS

一项对605例MGUS和16710例健康对照人群的长达25年的随访研究发现：

MGUS发展成MDS的危险性是对照人群的2.4倍。

Table 1. Patient characteristics

	Controls (n = 16710)	MGUS (n = 605)
Age in years (as of 1 January 1995), mean (s.d.)	64.5 (10.6)	70.4 (11.1)
Age in years at MGUS diagnosis, mean (s.d.)	NA	69.7 (11.0)
Gender, female %	55.2	48.9
Follow-up in years, mean (range)	25.14 (0.01–31.4)	24.64 (0.11–30.57)
Total follow up, person-years	420116.37	14904.25
Type of monoclonal protein, no. of patients (%)		
IgA		67 (11.1%)
IgG		417 (68.9%)
IgM		103 (17.0%)
Biclonal		17 (2.8%)
Unknown		1 (0.2%)

Table 2. Association with MDS and acute leukemia, MGUS patients versus controls

Outcome	MGUS		Controls		Risk ratio** (95% CI)	P-value
	Cases	Rate#	Cases	Rate#		
MDS	7	0.49	36	0.20	2.40 (1.06, 5.32)	0.031
AML	2	0.74	32	0.54	1.36 (0.32, 5.74)	0.675
AML or MDS	8	1.02	82	0.52	1.96 (0.94, 4.08)	0.072
ALL	0	0.00	6	0.06	0.00 (0, Inf)	0.995
Acute leukemia	2	0.68	38	0.61	1.12 (0.27, 4.68)	0.877
Acute leukemia or MDS	8	0.95	87	0.52	1.83 (0.88, 3.80)	0.105

Abbreviations: AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; MDS, myelodysplastic syndromes; MGUS, monoclonal gammopathy of undetermined significance. **Compared with controls. #Rate per 100 000 person-years, age- and sex-adjusted.

LE Roeker, et al. Leukemia.2013,27:1391-1393.

MM+原发MDS

blood

Biological and clinical significance of dysplastic hematopoiesis in patients with newly-diagnosed multiple myeloma

Tracking no. BLD-2019-003291

Here, we used multidimensional flow cytometry (MFC) to prospectively screen for presence of MDS-associated phenotypic alterations (MDS-PA) in the bone marrow of 285 MM patients enrolled in the PETHEMA/GEM2012MENOS65 trial (NCT01916252), and investigated the clinical significance of monocytic MDS-PA in a larger series of 1,252 patients enrolled in four PETHEMA/GEM protocols. At diagnosis, 33 (11.6%) of 285 cases displayed MDS-PA. Bulk- and single-cell targeted sequencing of MDS recurrently mutated genes in CD34+ progenitors (and dysplastic lineages) from 67 patients unveiled clonal hematopoiesis in 13/26 (50%) cases with MDS-PA versus 9/41 (22%) without MDS-PA. TET2 and NRAS were the most frequently mutated genes.

	MM患者数	MDS-PA
Flow（MDS-PA）	285	33（11.6%）

	MM患者数	with MDS-PA (n=26)	without MDS-PA (n=41)
NGS（MDS mutated genes）	67	13(50%)	9(22%)

- 约10%的MM在诊断时即伴有MDS-PA；
- 约50%的MDS-PA可检测出MDS相关的基因突变，提示存在克隆性造血，这一比例远远高于非MDS-PA患者。
- TET2和NRAS是最常见的突变基因。

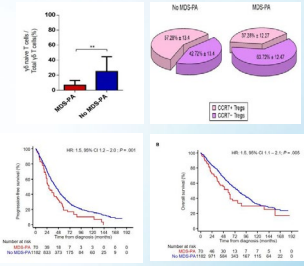
Biological and clinical significance of dysplastic hematopoiesis in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. Blood.2020

MDS-PA的特点和生存分析：MDS-PA生存率低于非MDS-PA

Table 1. Patient characteristics at diagnosis plus frequency and type of hematological toxicity during treatment.

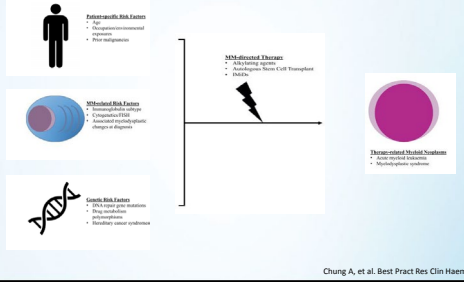
Diagnostic features	No MDS-PA (n=1152; 94.4%)	MDS-PA (n=78; 5.6%)	P - value
Age (years)	66 (30-93)	73 (54-87)	.000
Sex, Female	481 (41.7%)	35 (44.9%)	.56
Hemoglobin (g/dL)*	106	97	< .001
LDH (elevated)	154 (13%)	15 (21.4%)	.04
ISS (n= 1211)	n=1142	n=69	
I	405 (35.4%)	14 (20.6%)	.007
II	462 (40.4%)	27 (39.7%)	.607
III	276 (24.2%)	27 (39.7%)	.004
Isotype (n=1139)	n= 1111	n=28	
IgG	748 (67.3%)	21 (75%)	.556
IgA	241 (21.6%)	5 (17.9%)	.324
IgD	9 (0.77%)	1 (2.1%)	.433
IgM	1 (0.09%)	-	-
Light-chain	181 (15.5%)	16 (23%)	.060
Plasma cells (%)*	50	70	.002
Cytogenetics (n=772)	n=726	n=46	
Standard-risk	581 (80%)	37 (80%)	.562
High-risk¶	145 (20%)	9 (20%)	.562
Hematological toxicity#	**No MDS-PA (N = 736; 94.4%)**	**MDS-PA (n= 46; 6.3%)**	**P - value**
Anemia	705 (95%)	32 (80%)	.002
Neutropenia	364 (50%)	28 (70%)	.011
Thrombocytopenia	194 (26.4%)	11 (28%)	.007

* Median values
¶ G3, G4, 11q, 13q, 17p and/or del(17p)
¥ Data on hematological toxicity during treatment was unavailable in patients enrolled in the GEM2000 protocol



Biological and clinical significance of dysplastic hematopoiesis in patients with newly-diagnosed multiple myeloma. Blood.2020

MM+原发MDS的机制



Chung A, et al. Best Pract Res Clin Haematol.2019,32(1):54-64.

MM+治疗相关MDS的机制

MM+治疗相关MDS

一项对403例MM患者的回顾性研究中，中位随访40月：

23例（5.7%）患者出现继发肿瘤：10例MDS，2例AML，1例ALL，1例MPN和9例实体瘤。

10例MDS中，9例为MDS伴原始细胞增多，1例为MDS伴多系病态造血。

Abstract

Background: Despite the longer survival achieved in multiple myeloma (MM) patients due to new therapy strategies, a concern is emerging regarding an increased risk of secondary primary malignancies (SPMs) and how to characterize those patients at risk. We performed a retrospective study covering a 28-year follow-up period (1991-2018) in a tertiary single institution.

Material and methods: Data of 403 MM patients were recorded and compared with the epidemiologic register of the population area covered by our centre, calculating the standardize incidence ratio (SIR) for the different types of SPMs diagnosed in the MM cohort. Fine and Gray regression models were used to identify risk factors for SPMs.

Results: Out of the 403 MM patients, 23 (5.7%) developed SPMs: 13 therapy-related myeloid (TRM) malignancies (10 of them (77%) myelodysplastic syndrome (MDS); 1 acute lymphoid leukaemia and 9 [illegible] population. Survival of patients with TRM malignancies was poor with a median of 4 months from the diagnosis, and most of them showed complex karyotype. Within the MM subset, multivariable analysis showed a higher risk of TRM malignancies in patients that previously received prolonged treatment with lenalidomide (> 18 months).

Increasing therapy-related myeloid neoplasms in multiple myeloma. Eur J Clin Invest .2019,42(2).

02 治疗：

针对MM？

针对MDS？

针对MM+MDS？

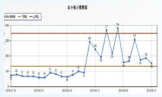
MM		MDS
硼替佐米	沙利度胺	去甲基化药物
地塞米松	来那度胺	小剂量阿糖胞苷
阿霉素		阿柔比星
环磷酰胺		

02 治疗：

PTAD PTAD PTAD PTAD PTAD

下肢剧烈疼痛

2019.2.12---2019.6.16　　2019.7.25



印诊：

MM合并MDS：FB 1复查髓像，骨髓增生明显活跃，粒、红比例倒置，原粒细胞占0.5%，骨髓瘤细胞占0.5%，具体描述如上。

extramedullary myeloma（EMM）的临床分类

Table 1. Clinical entities of EMM reported in the myeloma literature

EMM entities	Definition	Clinical presentation
Bone-related plasmacytomas	Plasmacytomas developed from the bone, arising in continuity with the bone marrow.	Tumor masses affecting the axial skeleton: ribs, vertebrae, skull, sternum, pelvis.
Extramedullary disease	Soft-tissue plasmacytoma or PC infiltration of an anatomical site distant from the bone marrow. Secondary to a hematogenous spread.	Mainly affect the liver, skin, CNS, pleural effusion, kidneys, lymph nodes, pancreas. May be triggered by invasive procedures (ie, catheter insertion, surgical scars).
PCL	Aggressive variant of myeloma characterized by the presence of circulating plasma cells (>20% and/or absolute count >2 × 10^9/L).	Could be considered as EMM because of blood involvement. Extramedullary disease is also very common in PCL patients.
SP	Localized bone or extramedullary infiltration by clonal plasma cells without systemic tumor dissemination.	Bone marrow and skeletal survey are both normal. CRAB symptoms are absent. Focal radiotherapy is the treatment of choice.

CNS, central nervous system; CRAB, hypercalcemia, renal failure, anemia, bone lesions; SP, solitary plasmacytoma.

How I treat extramedullary myeloma. Blood .2016,127(8).

EMM的临床特点、生物学表现以及预后

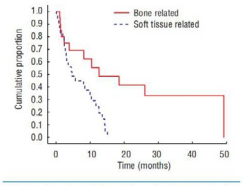


Figure 2. Overall survival from diagnosis of patients with bone related extramedullary relapse (EM-B) is significantly longer than in patients with soft-tissue related extramedullary relapse (EM-S) (4 vs. 1.2 months; $P=0.006$).

Table 2. Summary of characteristics of EMM

Characteristics	Summary of features
Definition	Soft-tissue plasmacytoma or PC infiltration of an anatomical site distant from the bone marrow (eg, strict extramedullary disease as defined in Table 1)
Incidence	8% to 8% in de novo patients 10% to 30% in relapsed/refractory patients
Molecular pathogenesis	CD44^{high}, CD56^{low}, CXCR4/CXCL12 Hypoxia Ras, PS3, FAK mutations
Clinical characteristics	Symptoms related to organ involvement Mostly liver, skin, CNS, pleural effusion, kidneys, lymph nodes, pancreas
Biological characteristics	High LDH, anemia, thrombocytopenia High-risk gene expression profile High-risk cytogenetics (17p deletion)
Morphology	Frequent immature/plasmablastic morphology
Staging	Value of PET-CT to detect extramedullary disease CNS EMM: MRI, CSF analysis (morphology, flow cytometry, protein electrophoresis)
Prognosis	EMM is an independent adverse prognostic factor in de novo MM patients receiving intensive therapy. Few series specifically analyzed the particular outcome of EMM.

B-EM中位OS为12个月，S-EM中位OS为4个月，总的EMD中位OS一般不超过6个月。

How I treat extramedullary myeloma. Blood .2016,127(8).

北京朝阳医院2007-2013年统计了256例MM患者，其中36例患者出现了脊髓（椎管）侵犯。

Table 1. Clinicopathological characteristics of 36 multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytoma invasion of the spinal cord

	Overall N=36
Age, years, median (range)	58.6 (31∼78)
Gender, n(%)	
Male	23 (63.8)
Female	13 (36.2)
Heavy chain, n (%)	
IgG	15 (41.6)
IgA	6 (16.7)
Light chain, n(%)	
κ light chain	7(19.4)
λ light chain	8(22.2)
β2-MG ≥ 5.5 mg/L, n(%)	18(50)
Age of the spine	
Thoracic, n(%)	16(44.4)
Lumbar, n(%)	9(25)
Sacral, n(%)	4(12.7)
More than two sites, n(%)	4(11.1)
Plasma cell percentage < 5%, n(%)	8(22.2)
Immunofixation electrophoresis, negative, n(%)	9(25)

Table 2. Treatment of multiple myeloma patients with spinal infiltration and response to therapy

	Number of patients				
Method of therapy	CR	VGPR	PR	SD	PD
Surgery + novel agents	3		1		
Surgery + traditional chemotherapy		1	2		
Novel agents + traditional chemotherapy	2	1	10	3	
traditional chemotherapy				3	1
second-line chemotherapy regimens	2	4	1	2	

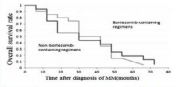
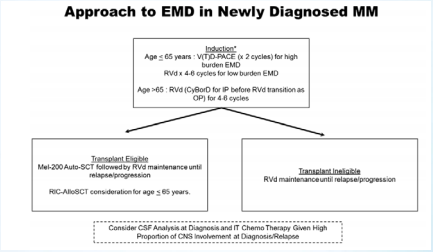


Figure 2. Patients who received bortezomib-containing regimens survived longer than patients who did not receive bortezomib treatment

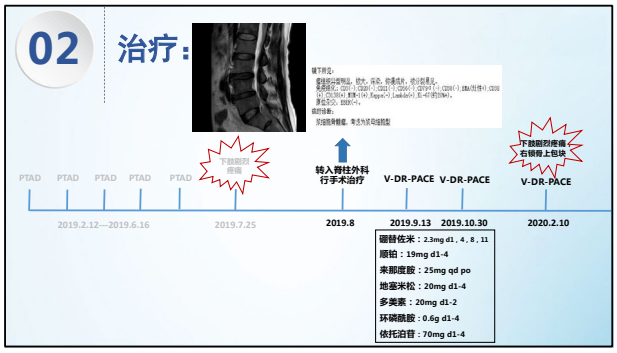
◆ 肿瘤侵犯神经根出现严重临床症状的，应及时的手术干预去除肿瘤病灶，缓解脊髓受压，随后给予联合化疗，可提高缓解率并延长OS。

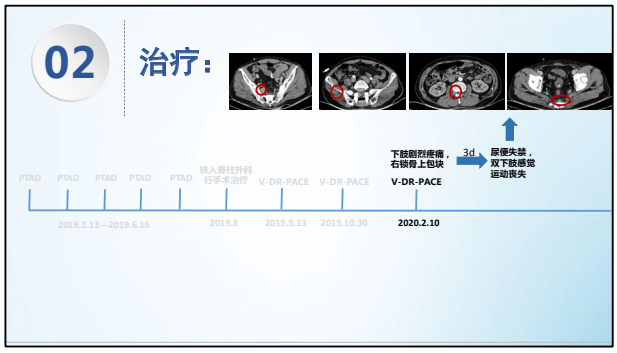
Clinical analysis of 36 multiple myeloma patients with extramedullary plasmacytoma invasion of the spinal canal.Hematological Oncology .2014

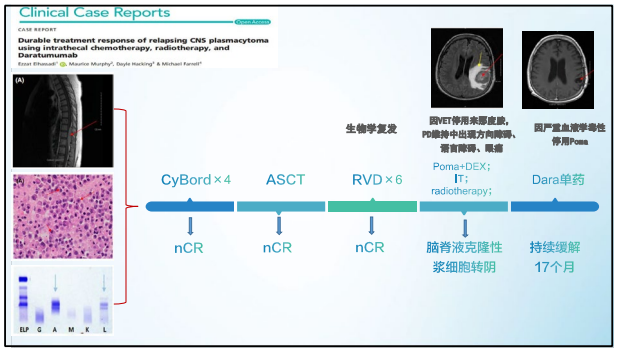
EMM的治疗

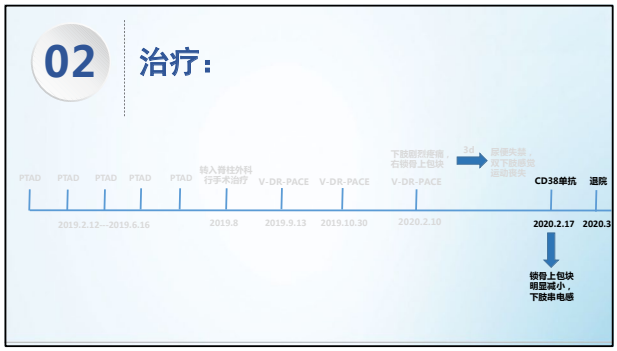


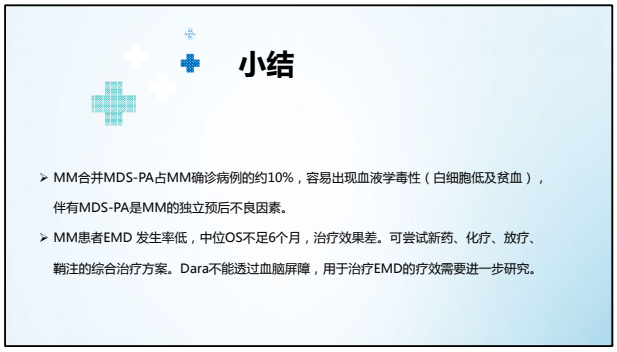
Extramedullary Disease in Multiple Myeloma. Curr Hematol Malig Rep .2020

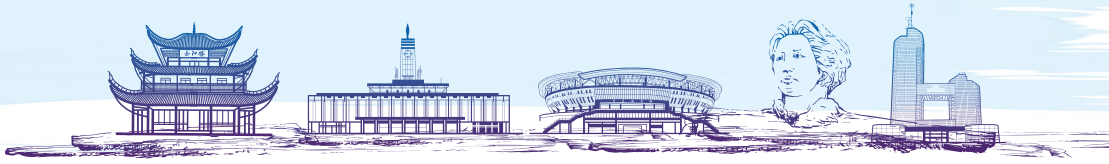

02
治疗：
下肢剧烈疼痛
转入脊柱外科行手术治疗
下肢剧烈疼痛，右锁骨上包块
PTAD PTAD PTAD PTAD PTAD
V-DR-PACE V-DR-PACE
V-DR-PACE
2019.2.12—2019.6.16
2019.7.25
2019.8
2019.9.13 2019.10.30
2020.2.10
硼替佐米：2.3mg d1，4，8，11
顺铂：19mg d1-4
来那度胺：25mg qd po
地塞米松：20mg d1-4
多美素：20mg d1-2
环磷酰胺：0.6g d1-4
依托泊苷：70mg d1-4


02
治疗：
下肢剧烈疼痛，右锁骨上包块
3d
尿便失禁，双下肢感觉运动丧失
PTAD PTAD PTAD PTAD PTAD
转入脊柱外科行手术治疗
V-DR-PACE V-DR-PACE
V-DR-PACE
2019.2.12—2019.6.16
2019.8
2019.9.13
2019.10.30
2020.2.10


Clinical Case Reports
CASE REPORT
Durable treatment response of relapsing CNS plasmacytoma using intrathecal chemotherapy, radiotherapy, and Daratumumab
Ezzat Elhassadi, Maurice Murphy, Dayle Hacking & Michael Farrell
(A)
(B)
ELP G A M K L
生物学复发
因VET停用来那度胺，PD脑膜中出现方向障碍、视盲障碍、眼癌
因严重血液学毒性停用Poma
CyBord×4
ASCT
RVD×6
Poma+DEX；IT；radiotherapy；
Dara单药
nCR
nCR
nCR
脑脊液克隆性浆细胞转阴
持续缓解17个月


02
治疗：
下肢剧烈疼痛，右锁骨上包块
3d
尿便失禁，双下肢感觉运动丧失
PTAD PTAD PTAD PTAD PTAD
转入脊柱外科行手术治疗
V-DR-PACE V-DR-PACE
V-DR-PACE
CD38单抗
退院
2019.2.12—2019.6.16
2019.8
2019.9.13
2019.10.30
2020.2.10
2020.2.17
2020.3
锁骨上包块明显减小，下肢串电感


小结
➢ MM合并MDS-PA占MM确诊病例的约10%，容易出现血液学毒性（白细胞低及贫血），伴有MDS-PA是MM的独立预后不良因素。
➢ MM患者EMD 发生率低，中位OS不足6个月，治疗效果差。可尝试新药、化疗、放疗、鞘注的综合治疗方案。Dara不能透过血脑屏障，用于治疗EMD的疗效需要进一步研究。



细胞免疫治疗，斩瘤利剑

——从细胞胞免疫治疗中获得深度缓解的九年、多线、老年复发难治多发性骨髓瘤

廖益，杨云帆，沈恺，张丽，余艳，冷亚美，牛延
四川大学华西医院血液科
长沙2020. 9. 5

1

内容

华西医院

- ◆临床特点
- ◆既往治疗及治疗策略分析
- ◆Daratumumab治疗
- ◆CAR-T治疗
- ◆讨论

2

初诊情况

华西医院

- 性别：女　年龄:66岁　职业：文职人员
- **起病时间：2011-6**
- 主要表现：间断腰背疼痛，左下胸肋骨后支压痛

3

初诊情况

华西医院

辅助检查

- 血常规：血红蛋白 100g/L；
- 血生化：总蛋白100.1g/L，球蛋白63.9g/L，白蛋白 36.2g/L，肌酐60.2μmol/L，钙 2.23mmol/L，β2-微球蛋白 1.98mg/L；血清蛋白电泳：M蛋白阳性，M蛋白34.3%；
- 免疫固定电泳：IgG/κ型M蛋白阳性；

4

初诊情况

华西医院

辅助检查

- 骨髓涂片：浆细胞系占38%，原始浆细胞占6.5%，考虑MM；
- 骨髓免疫分型：克隆性浆细胞占有核细胞27%；
- 骨髓活检：浆细胞骨髓瘤浸润；
- PET/CT：未见恶性肿瘤象，胸6、胸10棘突、胸11及双侧数支肋骨骨折。

诊断：多发性骨髓瘤 IgG-κ型（ISS I期，DS IA期）

5

治疗过程

华西医院

第一阶段

传统药物

VADT方案×4疗程
MPT方案×4疗程
CTD方案×4疗程
先后**T**、**R**、**RD**方案维持

↓

最佳疗效：**SD**

↓

2014-1 PD

6

治疗过程

华西医院

第二阶段

单新药

RCD方案×4疗程，最佳疗效：SD

BCD方案×5疗程，最佳疗效：PR

↓

最佳疗效：**PR**

↓

2015-4 PD

7

治疗过程

华西医院

第二阶段

双新药

BRD方案×8疗程

↓

最佳疗效：**MR**

↓

2016-4 PD

8

治疗过程

华西医院

第三阶段

临床试验

R、RD、RCD方案×6月，最佳疗效：SD

CPT/安慰剂+TD×4疗程，最佳疗效：SD

↓

最佳疗效：**SD**

↓

2016-4 PD

9

治疗过程

华西医院

第四阶段

二代PI

KTD方案×12.5疗程，最佳疗效：PR

IR方案×2疗程，最佳疗效：SD

↓

最佳疗效：**PR**

↓

2018-11 PD

10

治疗经过

华西医院

初始治疗

VADT方案×4疗程
MPT方案×4疗程
CTD方案×4疗程
先后T、R、RD方案维持，最佳疗效：SD

第一次进展（2014-1）

RCD方案×4疗程，最佳疗效：SD
BCD方案×5疗程，最佳疗效：PR

第二次进展（2015-4）

BRD方案×8疗程，评价疗效：MR

第三次进展（2016-4）

单用R×2疗程
RD方案×2疗程
RCD方案×2疗程，最佳疗效：SD

第四次进展（2016-9）

CPT/安慰剂+TD×4疗程，最佳疗效：SD
KTD方案×12.5疗程，最佳疗效：PR

第五次进展（2018-6）

IR方案×2疗程，最佳疗效：SD

第六次进展（2018-11）

DRd方案×5疗程，最佳疗效：CR
RD方案维持化疗

第七次进展（2019-9）

拟行CAR-T(BCMA)治疗

11

治疗策略分析

华西医院

患者既往已使用9线治疗

- 传统药物 ✔
- 一代蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂✔
- 双新药✔
- 二代蛋白酶体抑制剂✔
- 临床试验✔

最佳疗效为PR，未获得深度缓解

- **单克隆抗体**
- CART

12

Daratumumab——CD38单克隆抗体

华西医院

2015 FDA

- 批准Daratumumab用于治疗复发难治性多发性骨髓瘤

作用机制

- 抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用
- 补体依赖的细胞毒作用
- 抗体依赖性细胞吞噬作用
- Fcγ受体介导的交联诱导凋亡的的直接细胞毒性

作用机制不同于既往使用过的药物

13

治疗过程

华西医院

2018-11开始
DRd方案×5疗程
RD方案维持化疗

↓

最佳疗效：**CR**

↓

2019-9 复发

不良反应

- 1-2级白细胞减少
- 2级肺炎

14

CAR-T治疗现状

华西医院

- CAR-T在治疗复发难治MM的临床试验中获得较好的疗效。
- BCMA或CD269是目前疗效最好的CAR-T靶点。
- 抗BCMA CAR-T治疗多药耐药且多线复发MM的总体有效率多在80%以上，CR/sCR多在50%以上，无进展生存超过12个月，安全性可接受。

Efficacy and toxicity data of selected # B-cell maturation antigen (BCMA)-targeted CAR-T-cell therapies in multiple myeloma (MM).

Trial Registry # [ref.]	N	ORR (CR)	Median PFS (95% CI)	CRS (gr. ≥ 3)	NT (gr. ≥ 3)
NCT02546167 [38]	25	48% (8%)	NR	88% (32%)	32% (12%)
NCT02215967 [39-40]	26	58% (8%)	NR	69% (23%)	4% (4%)
NCT02658929 [41]	33	85% (45%)	11.8 mo (6.2–17.8 mo)	76% (6%)	42% (3%)
NCT03090659 [42]	17	88% (82%)	12.2 mo (NR)	100% (41%)	0% (0%)
NCT03090659 [43]	57	88% (74%)	15.0 mo (11.0 mo-n.e.)	89% (7%)	2% (0%)
ChiCTR-17011272 [44]	21	95% (57%)	8.0 mo ¶ (NR)	91% (5%)	10% (NR)

Roex G, Feys T, Beguin Y, *et al.* Pharmaceutics, 2020, 12(2):194

15

抗BCMA CAR-T治疗

华西医院

- **2019.12.02** 采集细胞制备抗BCMA CAR-T细胞
- **2020.01.01** FC（氟达拉滨+环磷酰胺）方案预处理
- **2020.01.06** d0 回输抗BCMA CAR-T细胞

16

d0 回输抗BCMA CAR-T细胞

华西医院

d4

CRS 1级

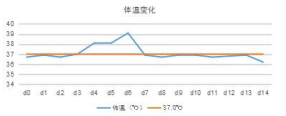
- 发热，
- 炎症因子升高

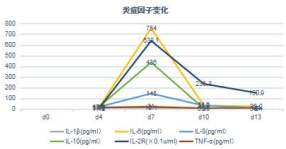
IL-6 15.8pg/ml，IL-8 44.6pg/ml，IL-10 101pg/ml，IL-1β 27.2pg/ml，IL-2R 2790pg/ml，铁蛋白 1037ng/ml

d6

CRS 2级

- 发热、血压下降、SpO2下降
- 吸氧、补液，托珠单抗8mg/kg输注1次
- 输注雅美罗10分钟时，出现明显畏寒寒战伴发热，心率140+次/分，暂停输注托珠单抗，予以抗过敏，美罗培南+可乐必妥抗感染后好转，血培养回报阴性。





17

华西医院

d8 体温开始正常，氧饱和度和血压逐渐回升

d10 复查炎症因子大部分恢复正常，考虑CRS结束

d14 血常规示白细胞2.52×10⁹/L，中性粒细胞0.58×10⁹/L，予以重组人粒细胞集落刺激因子75mg皮下注射1次

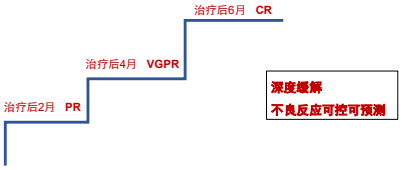
d14 血常规示白细胞9.39×109/L，中性粒细胞5.16×109/L，情况稳定出院

18

随访及初期疗效

华西医院

- 此后未行维持治疗，目前密切随访中，一般状况良好



19

总结

华西医院

1.既往9线治疗使病情稳定、生活质量高，为后期免疫治疗及细胞治疗的探索奠定了基础。

2.Daratumumub获得深度缓解，不良反应少，但疗效持续时间有限。

3.在该病例中，抗BCMA CAR-T细胞类免疫治疗像一把斩瘤利剑，成功使患者获得深度缓解。不良反应可控可预测。提示即使在九年、多线、老年复发难治的MM患者中，抗BCMA CAR-T细胞免疫治疗是安全性和有效性兼备的抗肿瘤新疗法，值得积极探索。

20

苯达莫司汀在MM中的应用

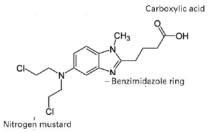
中山大学附属第一医院血液内科
李娟
2020-9

目录

苯达莫司汀作用特点及机制
苯达莫司汀在MM中的发展历史及研究现状
中山一院使用苯达莫司汀在MM中的研究结果
讨论和小结

苯达莫司汀（Bendamustine）

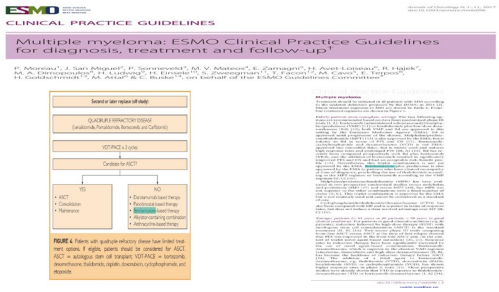
- 20世纪60年代开发（1963年在东德首次合成）
- 是一种兼具烷化剂和抗代谢双重功能的氮芥类烷化剂
- 化学结构：1-甲基-5-β-氯乙基的丁酸盐酸盐（三个功能团）
  - 氮芥基团：烷化剂的功能基团
  - 苯并咪唑环：起嘌呤类似物的抗代谢作用
  - 正丁酸侧链：增加水溶性



苯达莫司汀在MM治疗中的发展历程

时间	事件
1963	东德首次合成Bendamustine
2003	体外试验证实有效
2006	Ponisch等人进行的一项Ⅲ期临床试验表明，与MP方案(美法仑+泼尼松)相比，Ben联合泼尼松可显著提高初诊MM的缓解率，延长患者生存时间并改善生活质量。
2010	Ben与强的松联合被欧洲批准为一线方案，用来治疗65岁以上无法进行干细胞移植且因应用硼替佐米和/或沙利度胺后出现神经病变的患者。
2010年后	国外有多项临床研究用于新诊断MM或者RRMM、动员及预处理等，取得了不错的疗效，毒副作用少，患者耐受良好。

指南推荐



中山一院使用苯达莫司汀治疗MM患者情况（一）

编号	姓名	年龄	诊断	既往使用方案	FISH	BM瘤细胞比例	R-ISS分期
1	孔*	61	髓外浆细胞瘤（多发性）	无	—	4%	_
2	张*	56	浆细胞白血病	PAD/PADT	P53（+） 1q21（+） t(11;14)（+）	46%	_
3	谢*	70	RRMM	PAD	—	2.5%	Ⅱ
4	周*	74	RRMM（髓外复发）	IRD/PAD	t(4;14)（+） 1q21（+） 13q-（+）	3%	Ⅱ
5	张*	54	RRMM（髓外复发）	RAD+ASCT	—	61%	Ⅱ
6	毛*	67	RRMM（髓外复发）	PAD	—	1%	Ⅰ
7	刘*	65	RRMM（髓外复发）	PAD	—		Ⅱ

中山一院使用苯达莫司汀治疗MM患者情况（二）

编号	姓名	年龄	诊断	血行播散病灶	化疗方案	1疗程后髓外病灶评价
1	孔*	61	髓外浆细胞瘤（多发性）	左侧下颌骨,右侧肩胛骨，左侧锁骨，胸骨，L2	Ben+VTD×3	髓外病灶完全消失
2	张*	56	浆细胞白血病	胸10右侧附件,肝脏显著增大并多发结节	Ben+VRD×1	BM浆细胞从22%减少至12%，原本肿大的肝脏缩小
3	谢*	70	RRMM	PET/CT提示骨质破坏	Ben+VTD ×1 Ben+VD ×1	无症状，尚未复查PET/CT
4	周*	74	RRMM（髓外复发）	T3，T9椎旁软组织	Ben+VRD×1	MR提示T9肿块较前缩小
5	张*	54	RRMM（髓外复发）	胸骨上窝、胸骨柄可见软组织肿块	Ben+VTD×2	胸前髓外病灶明显缩小
6	毛*	67	RRMM（髓外复发）	左侧锁骨外上缘及近段软组织肿块	Ben+VRD×1	左侧锁骨旁病灶缩小
7	刘*	65	RRMM（髓外复发）	右侧锁骨旁，椎体前方，双侧后肋可见软组织肿块	Ben+VTD×1	右锁骨下肿块缩小

乐唯欣®产品特征

➢**产品名：乐唯欣®（注射用盐酸苯达莫司汀）**

➢**适应症：**

- 适用于在利妥昔单抗或含利妥昔单抗方案治疗过程中或者治疗后病情进展的惰性B细胞非霍奇金淋巴瘤

➢**规格:**

- 25mg/支，1瓶/盒和2瓶/盒

BLD在多发性骨髓瘤中的应用

杜　鹃
上海长征医院 血液科
全军骨髓瘤与淋巴瘤疾病中心

抉 CONTENT

1 NDMM诱导治疗现状
2 RVD方案的前世今生
3 小 结

NDMM诱导治疗现状

MULTIPLE MYELOMA 2nd most common CANCER of the blood

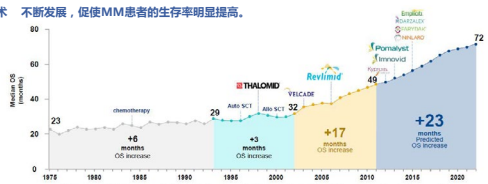
TABLE 1. Estimated New Cancer Cases and Deaths by Sex, United States, 2020[a]

	ESTIMATED NEW CASES			ESTIMATED DEATHS		
	BOTH SEXES	MALE	FEMALE	BOTH SEXES	MALE	FEMALE
Lymphoma	85,720	47,070	38,650	20,910	12,030	8,880
Hodgkin lymphoma	8,480	4,690	3,790	970	570	400
Non-Hodgkin lymphoma	77,240	42,380	34,860	19,940	11,460	8,480
Myeloma	**32,270**	**17,530**	**14,740**	**12,830**	**7,190**	**5,640**
Leukemia	**60,530**	**35,470**	**25,060**	**23,100**	**13,420**	**9,680**
Acute lymphocytic leukemia	6,150	3,470	2,680	1,520	860	660
Chronic lymphocytic leukemia	21,040	12,930	8,110	4,060	2,330	1,730
Acute myeloid leukemia	19,940	11,090	8,850	11,180	6,470	4,710
Chronic myeloid leukemia	8,450	4,970	3,480	1,130	670	460
Other leukemia[c]	4,950	3,010	1,940	5,210	3,090	2,120

CA CANCER J CLIN 2020;70:7-30

新药/新治疗方案的不断发展 提高了多发性骨髓瘤(MM)的生存期

- 蛋白酶体抑制剂（PI）、免疫调节剂（IMiDs）、单抗类药物（mAb）的出现以及干细胞移植和免疫治疗等治疗技术　不断发展，促使MM患者的生存率明显提高。

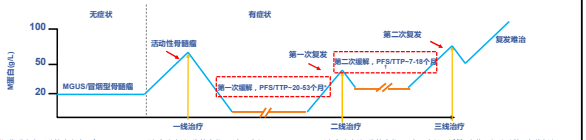


*Historical median OS for MM patients based on analysis of the National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results Program; **Predictive analysis of OS was modelled using Data from clinical trials, cancer registries and insight from key opinion leaders

1. Drakeli A et al. Impact of Novel Therapies on Multiple Myeloma - Current and Future Outcomes. Poster presented at the 20th Congress of the European Haematology Association; Vienna, Austria, June 11-14, 2015
2. Bergsagel PL. Ann SocCinOncolEduc Book. 2014;34:199-203.

MM自然病程：进展且不断复发

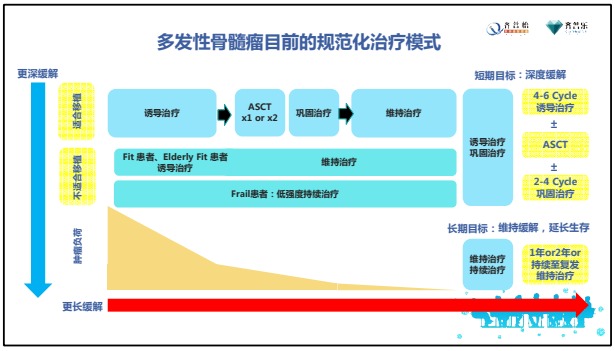
多发性骨髓瘤尚不可治愈。无论获得何种程度的缓解深度，在所有患者中都会伴有残留病灶（residual disease），而残余骨髓瘤细胞必然会导致耐药、难治和复发.

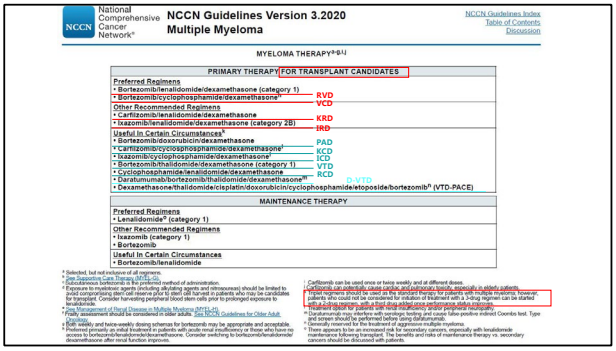


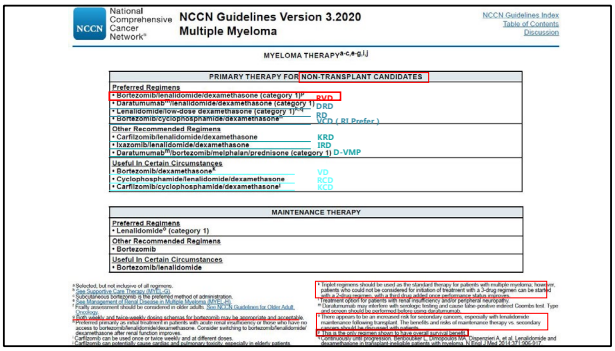
*新药联合在可移植患者中，如IFM2009-02研究未原发放疗+维持中位PFS为46个月，CALGB 100104研究未原发放疗+维持中位TTP为63个月，诱导+自体干细胞移植+沙利度胺/硼替佐米维持中位PFS为30-35个月；不适合移植患者用新药，FIRST研究Rd持续组中位PFS为28个月，VISTA研究VMP组中位PFS为21.7个月，MPT研究分析中位PFS为20.3个月

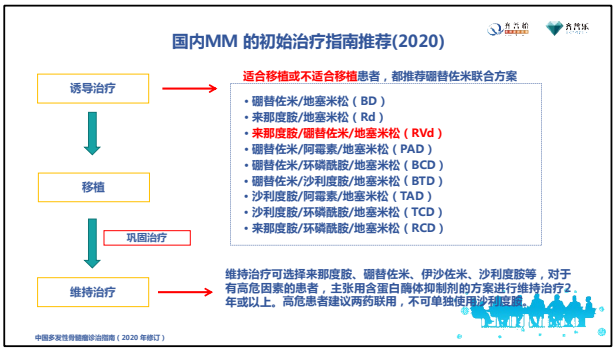
† 以未原发放疗或硼替佐米为基础的方案在首次复发的临床研究方案的中位PFS/TTP.

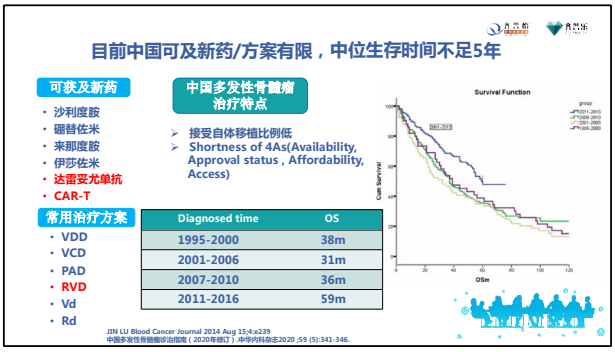
1. Rollig et al. Nat Comm 2014; 2. Lohr et al. Cancer Cell 2014; 3. Walkley et al. Leukemia 2014; 4. Matsuo M Komen Jm Soc Hematolog Educ programme 2013:488-95

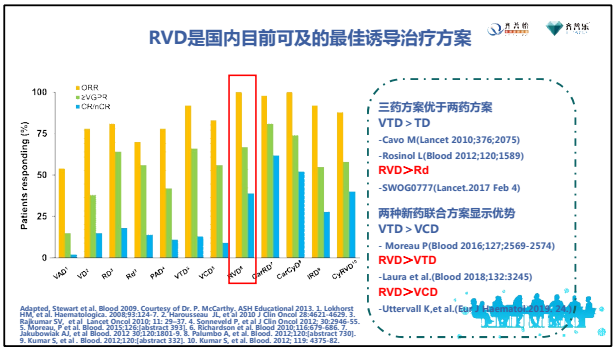

多发性骨髓瘤目前的规范化治疗模式
更深缓解
更长缓解
适合移植
不适合移植
肿瘤负荷
诱导治疗
ASCT x1 or x2
巩固治疗
维持治疗
Fit 患者、Elderly Fit 患者 诱导治疗
维持治疗
Frail患者：低强度持续治疗
短期目标：深度缓解
诱导治疗 巩固治疗
4-6 Cycle 诱导治疗
±
ASCT
±
2-4 Cycle 巩固治疗
长期目标：维持缓解，延长生存
维持治疗 持续治疗
1年or2年or 持续至复发 维持治疗


NCCN Guidelines Version 3.2020
Multiple Myeloma
MYELOMA THERAPY
PRIMARY THERAPY FOR TRANSPLANT CANDIDATES
Preferred Regimens
• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
RVD
VCD
Other Recommended Regimens
• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone
• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 2B)
KRD
IRD
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone
• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone
• Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone
• Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)
• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
• Daratumumab/bortezomib/thalidomide/dexamethasone
• Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide/bortezomib (VTD-PACE)
PAD
KCD
ICD
VTD
RCD
D-VTD
MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens
• Lenalidomide (category 1)
Other Recommended Regimens
• Ixazomib (category 1)
• Bortezomib
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/lenalidomide


NCCN Guidelines Version 3.2020
Multiple Myeloma
MYELOMA THERAPY
PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES
Preferred Regimens
• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
• Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)
• Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)
• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone
RVD
DRD
RD
VCD (RI Prefer)
Other Recommended Regimens
• Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone
• Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone
• Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1)
KRD
IRD
D-VMP
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/dexamethasone
• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone
• Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone
VD
RCD
KCD
MAINTENANCE THERAPY
Preferred Regimens
• Lenalidomide (category 1)
Other Recommended Regimens
• Bortezomib
Useful In Certain Circumstances
• Bortezomib/lenalidomide


国内MM 的初始治疗指南推荐(2020)
诱导治疗
移植
巩固治疗
维持治疗
适合移植或不适合移植患者，都推荐硼替佐米联合方案
• 硼替佐米/地塞米松（BD）
• 来那度胺/地塞米松（Rd）
• 来那度胺/硼替佐米/地塞米松（RVd）
• 硼替佐米/阿霉素/地塞米松（PAD）
• 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松（BCD）
• 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松（BTD）
• 沙利度胺/阿霉素/地塞米松（TAD）
• 沙利度胺/环磷酰胺/地塞米松（TCD）
• 来那度胺/环磷酰胺/地塞米松（RCD）
维持治疗可选择来那度胺、硼替佐米、伊沙佐米、沙利度胺等，对于有高危因素的患者，主张用含蛋白酶体抑制剂的方案进行维持治疗2年或以上。高危患者建议两药联用，不可单独使用沙利度胺。
中国多发性骨髓瘤诊治指南（2020 年修订）


目前中国可及新药/方案有限，中位生存时间不足5年
可获及新药
• 沙利度胺
• 硼替佐米
• 来那度胺
• 伊莎佐米
• 达雷妥尤单抗
• CAR-T
常用治疗方案
• VDD
• VCD
• PAD
• RVD
• Vd
• Rd
中国多发性骨髓瘤治疗特点
➢ 接受自体移植比例低
➢ Shortness of 4As(Availability, Approval status , Affordability, Access)
Survival Function
Cum Survival
OSm
Diagnosed time | OS
1995-2000 | 38m
2001-2006 | 31m
2007-2010 | 36m
2011-2016 | 59m
JIN LU Blood Cancer Journal 2014 Aug 15;4:e239
中国多发性骨髓瘤诊治指南（2020年修订）,中华内科杂志2020 ;59 (5):341-346.


RVD是国内目前可及的最佳诱导治疗方案
ORR
≥VGPR
CR/nCR
Patients responding (%)
100
75
50
25
0
VAD
VD
RD
Rd
PAD
VTD
VCD
RVD
DRD
CarCyD
IRD
CyRVD
三药方案优于两药方案
VTD > TD
-Cavo M(Lancet 2010;376;2075)
-Rosinol L(Blood 2012;120;1589)
RVD>Rd
-SWOG0777(Lancet.2017 Feb 4)
两种新药联合方案显示优势
VTD > VCD
- Moreau P(Blood 2016;127;2569-2574)
RVD>VTD
-Laura et al.(Blood 2018;132:3245)
RVD>VCD
-Uttervall K,et al.(Eur J Haematol 2018;100:3-9)
Adapted, Stewart et al, Blood 2009. Courtesy of Dr. P. McCarthy, ASH Educational 2013. 1. Lokhorst HM, et al. Haematologica. 2008;93:124-7. 2. Harousseau JL, et al 2010 J Clin Oncol 28:4621-4629. 3. Rajkumar SV, et al Lancet Oncol 2010; 11: 29–37. 4. Sonneveld P, et al J Clin Oncol 2012; 30:2946-55. 5. Moreau, P et al. Blood. 2015;126(abstract 393). 6. Richardson et al. Blood 2010;116:679-686. 7. Jakubowiak AJ, et al Blood. 2012 30;120:1803-9. 8. Palumbo A, et al. Blood. 2012;120(abstract 730). 9. Kumar S, et al . Blood. 2012;120;[abstract 332]. 10. Kumar S, et al. Blood. 2012; 119: 4375-82.

RVD方案的前世今生

基于MM患者的治疗需求，RVD治疗NDMM地位的演变历程

- 2002：临床前研究发现，硼替佐米与索那定具有协同作用[1]
- 2004：临床开展"首次"评估V+R联合治疗MM的研究[2]
- 2006：临床开展"首次"评估RVD治疗NDMM的研究[3]
- 2010："首次"治疗NDMM缓解率达100%的方案在《Blood》发表；RVD"首次"纳入NCCN指南用于NDMM患者治疗（2B推荐）[5]
- 2012：基于EVOLUTION和IFM 2008研究，2012NCCN指南将RVD推荐等级升级为2A[7]；EVOLUTION研究进一步证实RVD超知治疗获益[8]
- 2017：SWOG S0777研究奠定RVD一线治疗基础[9]；RVD获多个指南一致推荐：2017NCCN V1指南[6]、2017ESMO指南[10]、2017中国多发骨髓瘤诊治指南[11]
- 2018：RVD在美国已成为NDMM治疗"金标准"[12]
- 2020：2020NCCN/中国指南推荐RVD为NDMM一线治疗"首选"[13]

1. Mitsiades
2. Paul S. Rit
3. Paul Richa
4. Blood 2003;104:01: 639-642
5. NCCN Guidelines Version 2.2010 Multiple Myeloma
6. Blood 2012;119:4375-4382
7. NCCN Guidelines Version 1.2012 Multiple Myeloma
8. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52-iv61, 2017 527.
9. NCCN Guidelines Version 1.2017 Multiple Myeloma
10. Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv52-iv61, 2017
11. 中华内科杂志,2017;56(11):856-870
12. A. Keith Stewart,ASNC,July 25,2018
13. NCCN Guidelines Version 2.2020 Multiple Myeloma
14. 中国多发性骨髓瘤诊治指南（2020年修订）

EVOLUTION - VDR/VDC方案在既往治疗过的MM研究

关键入组标准
- 既往治疗过的MM
- >18岁
- ECOG评分≤2
- Cr<2.5mg/dl
- TE or TNE

1：1随机分组

- VDC：D:40mg 第1,8,15天；V: 1.3mg/m2 SC 第1,4,8,11天；C: 500 mg/m2第1,8天
- VDR：D:40mg 第1,8,15天；V: 1.3mg/m2 SC 第1,4,8,11天；R:25 mg PO 第1-14天
- VDCR：D:40mg 第1,8,15天；V: 1.3mg/m2 SC 第1,4,8,11天；C: 500 mg/m2第1,8天；R:15 mg PO 第1-14天

ALL Arms → 维持治疗：V 1.3 mg/m2 (days 1, 8, 15, 22) four 6-wk cycle

V indicates bortezomib; D, dexamethasone; R, lenalidomide; C, cyclophosphamide; and VDC-mod as in VDC plus a day 15 dose of C.
*Cyclophosphamide was given as a single oral dose, rounded to the nearest 50 mg.

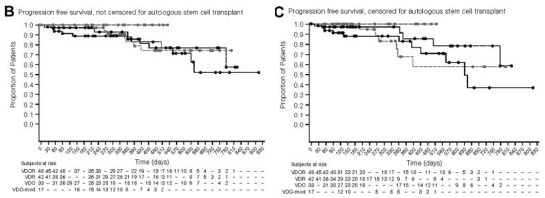
Shaji Kumar, Blood 2012;119:4375-4382.

EVOLUTION - VDR方案带来更好的≥VGPR

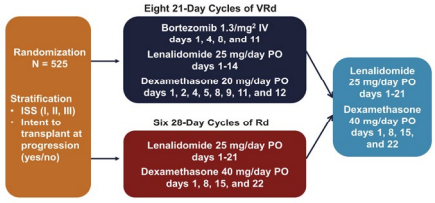
Table 4. Treatment exposure and response

	VDCR n = 48	VDR n = 42	VDC n = 33	VDC-mod n = 17
Patient experience on study				
Median follow-up, mo	20	20	22	15
Median cycles, n (range)	5 (1-12)	6 (1-12)	6 (3-12)	6 (3-12)
Completed induction, n (%)	16 (33)	17 (40)	15 (45)	7 (41)
Completed maintenance, n (%)	12 (25)	8 (19)	10 (30)	5 (29)
Confirmed response at cycle 4*	n = 40	n = 41	n = 32	n = 17
Complete response	2 (5)	3 (7)	1 (3)	2 (12)
sCR	1 (3)	1 (2)	0	2 (12)
VGPR or better	13 (33)	13 (32)	4 (13)	7 (41)
ORR (PR or better)	32 (80)	30 (73)	20 (63)	14 (82)
Progression	0	0	0	0
Best response across all cycles				
Complete response	10 (25)	10 (24)	7 (22)	8 (47)
sCR	6 (15)	7 (17)	3 (9)	5 (29)
VGPR or better	23 (58)	21 (51)	13 (41)	9 (53)
ORR (PR or better)	35 (88)	35 (85)	24 (75)	17 (100)
Progression	1 (3)	1 (2)	1 (3)	0
Best response across all cycles among patients ≤ 65 y	n = 28	n = 28	n = 21	n = 12
Complete response	6 (21)	6 (21)	2 (10)	7 (58)
VGPR or better	15 (54)	17 (61)	5 (24)	8 (67)
ORR (PR or better)	24 (86)	26 (93)	14 (67)	12 (100)

EVOLUTION - VDR方案带来更好的PFS、OS



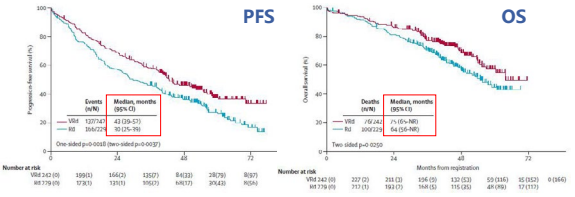
RVD > Rd　SWOG S0777 RVD±ASCT vs RD±ASCT RVD诱导治疗的地位



- RVD方案已经成为主流一线治疗方案，循证医学证据主要来自于SWOG S0777临床试验；
- 该临床试验的独特之处，大多数患者没有进行ASCT，所有患者均未把ASCT作为一线治疗，所以该试验结论既适用于适合移植患者，也适用于非移植患者

Durie B et al. Lancet. 2017;389:519-527

SWOG S0777研究： RVD治疗在PFS和OS均获益



RVD方案对比Rd方案PFS明显延长（43月vs30月，HR: 0.712；96% CI，0.56-0.906）
中位 OS 也有所改善（75 月vs 64 月；HR，0.709；95% CI，0.524-0.959）

Michel Attal, , et al. Lancet, 2017, 389(10068):519-527.

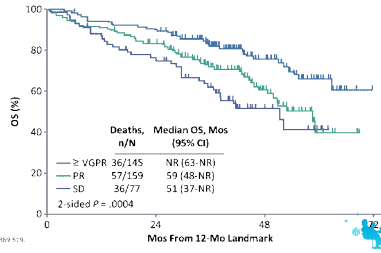
SWOG 0777 - 结果更新

Response	VRd (n = 215)	Rd (n = 207)
CR, % (n)	24.2 (52)	12.1 (25)
VGPR, % (n)	50.7 (109)	41.1 (85)
VGPR or better, %	74.9	53.2
PR, % (n)	15.3 (33)	25.6 (53)
ORR, % (n)	90.2 (194)	78.8 (163)
Stable disease, % (n)	7.0 (15)	16.4 (34)
Progressive disease or death, % (n)	2.8 (6)	4.8 (10)

*Both SWOG and IRC stratified Cochran-Mantel-Haenszel analyses indicated improved responses with RVd (odds ratio: 0.528, P = .006 [ITT]; odds ratio: 0.38, P = .001 [sensitivity analysis]).

Durie. Lancet. 2017;389:519. Durie. ASH 2018. Abstr 1992.

SWOG 0777 - 治疗深度最终将转变为生存优势



Durie. Lancet. 2017;389:519.

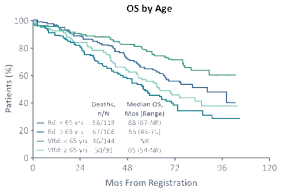
SWOG 0777 - 不同年龄段的患者均可以从VRd治疗中获益

Median PFS, Mos

Age, Yrs	VRd	Rd
< 65	48	34
≥ 65	34	24
> 75	34	17

Using forest plot technique, other correlates of improved outcomes (PFS and OS) with RVD are Sβ2M (< 4); BMPC (> 60%); hemoglobin (> 10 GMS/dL); serum creatinine (< 2 mg/dL), ie, predominantly good risk (early disease) risk features

*For all analyses, both SWOG and IRC assessments have been conducted using the fully updated datasets with current data lock in May 2018.

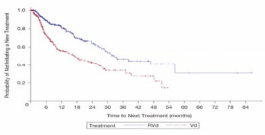


Durie. ASH 2018. Abstr 1992.

RVD > Vd

RVD方案治疗TNE NDMM中位TTNT较Vd方案显著延长（REAL-WORLD）

2018年第60届美国血液年会(ASH)发表了一项纳入2369例的不适合ASCT的NDMM患者的真实世界回顾性研究，其中1309例患者接受Rvd方案治疗，1060例患者接受Vd方案治疗。



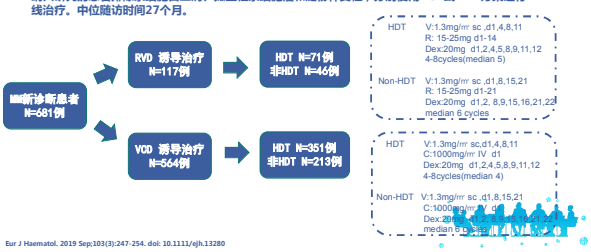
所有患者TTNT：
Rvd vs Vd ： 40.9个月 vs 14.8个月
衰弱患者（735例）TTNT：
RVd vs Vd ： 32.6个月 vs 17.1个月

Ajai Chari. ASH 2018 (Abstract 2243),oral presentation

RVD > VCD

RVD vs VCD疗效对比

回顾性分析2009年1月至2018年12月瑞典卡洛林大学附属医院的681例新诊断的多发性骨髓瘤患者，纳入研究的患者排除浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和淀粉样变性，分别使用VCD或VRD方案进行一线治疗。中位随访时间27个月。

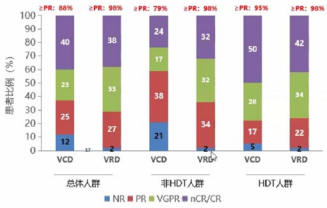


Eur J Haematol. 2019 Sep;103(3):247-254. doi: 10.1111/ejh.13280

RVD > VCD

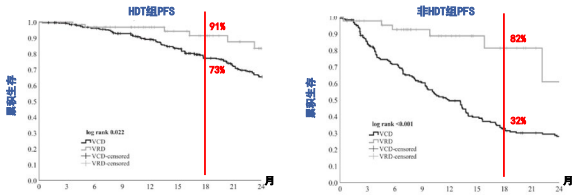
RVD vs VCD: RVD治疗≥PR率显著优于VCD组

	VCD	VRD	P
(A) All patients			
Number	564	117	
Median age (range)	65 (32-91)	63 (36-93)	0.05
Gender, male (%)	57	55	0.776
β_2-microglobulin	5.0 (1.0-66)	5.9 (1.5-30)	0.524
LD	3.2 (1.2-9.3)	3.0 (1.1-9.0)	0.665
S-Alb	32 (15-54)	33 (13-50)	0.796
S-Ca	2.4 (1.8-4.5)	2.2 (2.0-3.4)	0.045
Hb	109 (53-175)	110 (44-159)	0.524
eGFR	66 (3-165)	62 (10-116)	0.168
R-ISS I/II n (%)	156 (85)	39 (71)	0.021
R-ISS III n (%)	28 (15)	16 (29)	
ISS I/II n (%)	373 (79)	76 (72)	0.073
ISS III n (%)	101 (21)	30 (28)	



Eur J Haematol. 2019 Sep;103(3):247-254. doi: 10.1111/ejh.13280

RVD vs VCD: 18个月PFS率显著优于VCD组



无论是HDT组还是非HDT组，RVD组患者18个月PFS率显著由于VCD组

Eur J Haematol. 2019 Sep;103(3):247-254. doi: 10.1111/ejh.13280

RVD > VTD

RVD方案相对VTD方案患者疗效更佳，特别是针对高危患者

	VRD GEM2012		VTD GEM2005†	
	All patients, n (%) (N = 458)	High-risk cytogenetics, n (%) (n = 92)	All patients, n (%) (n = 130)	High-risk cytogenetics, n (%) (n = 23)
≥ PR	382 (83.4)	75 (81.5)	110 (84.6)	18 (78.3)
CR	153 (33.4)	32 (34.8)	46 (35.4)	8 (34.8)
VGPR	152 (33.2)	33 (35.9)	32 (24.6)	5 (21.7)
PR	77 (16.8)	10 (10.9)	32 (24.6)	5 (21.7)
≥ VGPR	305 (66.6)	65 (70.7)	78 (60.0)	13 (56.5)
Stable disease	20 (4.4)	0	7 (5.4)	2 (8.7)
Progressive disease	31 (6.8)	14 (15.2)	9 (6.9)	1 (4.3)
Not evaluable	25 (5.5)	3 (3.3)		

CR, complete response; PR, partial response; VGPR, very good partial response; VRD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone; VTD, bortezomib + thalidomide + dexamethasone.

RVD ≥VGPR 率为 66.6%（高危组70.7%），而VTD组 为 60.0%（高危组56.5%）

Blood. 2019;134(16):1337-1345.

RVD方案相对VTD方案严重不良反应少，安全性高

	Any Grade	Grade 3/4	
	VRD GEM2012 (N = 458)	VRD GEM2012 (N = 458)	VTD GEM2005† (n = 130)
Hematologic			
Neutropenia	146 (31.9)‡	59 (12.9)	13 (10)
Thrombocytopenia	116 (25.3)	29 (6.3)	10 (8)
Nonhematologic			
Peripheral neuropathy	174 (38.0)§	18 (3.9)*	17 (13)
Infection	129 (28.2)‡	42 (9.2)	27 (21)
Skin toxicity	91 (19.9)	14 (3.1)	
Pneumonia	24 (5.2)#	10 (2.2)	

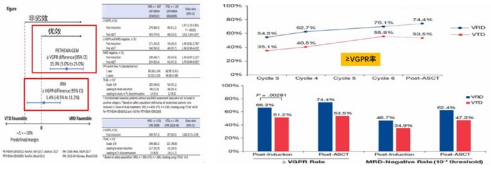
VRD, bortezomib + lenalidomide + dexamethasone; VTD, bortezomib + thalidomide + dexamethasone.

RVD组发生血小板减低、周围神经病变、感染（ Grade 3-4级）比例较VTD组低

Blood. 2019;134(16):1337-1345.

RVD治疗NDMM患者较VTD≥VGPR疗效显著获益

2018年第60届美国血液年会（ASH）发表了一项纳入RVD, PETHEMA GEM (GEM) 2012 and IFM 2009;VTD, GEM2005 and IFM 2013-04 几项关键研究的Meta分析，对比RVD与VTD疗效



◆ 不论是GEM还是IFM研究中，RVD治疗患者获得≥VGPR率显著由于VTD
◆ 3-4级PN发生率降低5.5% vs 15.4%

Laura Rosinol Dachs. ASH 2018(Abstract 3245),oral presentation

不适合移植（TNE）的NDMM患者治疗策略
衰弱（Frail）患者需要掌握临床获益与治疗风险的平衡

IMWG GA评分系统：CCI ≥2 = 1，IADL≤5 =1，ADL≤4 = 1，Age 76-80 =1；>80 = 2

Mayo 衰弱评分系统：Age≥70 = 1，ECOG PS≥2 = 1，NT-Pro BNP≥ 300ng/L = 1

FIT	INTERMEDIATE	FRAIL
GA 0分 Mayo衰弱评分 0分	GA 1分 Mayo衰弱评分 1-2分	GA 2分 Mayo衰弱评分 3分
GOAL = high efficacy	GOAL = balance efficacy and safety	GOAL = low toxicity
TREATMENT	TREATMENT	TREATMENT
推荐标准剂量三药方案 or ASCT	推荐减剂量三药方案	推荐两药方案 + 支持治疗。

Antonio Palumbo et al.Blood.2015;125(13):2068-2074

改良的RVd方案（RVd-lite）用于不适合移植NDMM患者

- 改良的VRd-lite在不适合移植的NDMM患者中的2期研究分析（随访时间为61个月）

诱导治疗 → 巩固治疗 → 维持治疗

NDMM(53)
·不适和ASCT
·ECOG评分≤2

VRd-lite
V：1.3mg/m²[a] SC 第1,8,15,22天
R：15mg PO 第1-21天
d：20mg PO[b]
9 x 35天/疗程

V+R
V：1.3mg/m²[a] SC 第1、15天
R：15mg[c] PO 第1-21天
6 x 28天/疗程

R[d]
直到PD或不可接受的不良反应

研究终点
主要终点：ORR
次要终点：
安全性、无进展生存率（PFS）、总生存率（OS）

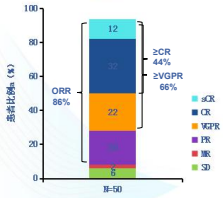
患者基线特点，%	N=50[e]
中位年龄，年（范围）	72(65-91)
ISS诊断阶段	
Ⅰ	19(38%)
Ⅱ	17(34%)
Ⅲ	14(28%)

注：[a]第1剂患者接受缓释性注射治疗在第1个疗程仅采用静脉输注，后采用皮下注射。其他患者采用皮下注射
[b]≥75岁患者于第1、2、8、9、15、16、22、23天；>75岁患者于第1、8、15、22天；[c]或最后耐受剂量减至第3个疗程；[d]停止；[e]其中50人接受了至少一剂治疗

O'Donnell EK, et al. 2019 ASH Annual Meeting. Abstract 3178.

RVd-lite：疗效

缓解率



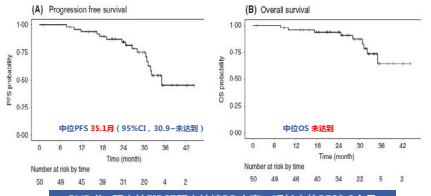
- ≥CR患者比例为44%（ITT人群，N=50）
- ORR为86%，4个疗程后可评估缓解率的患者中≥VGPR为66%
- 中位TTR为1.1个月
- 随访61个月：
  - ✓ 中位PFS为41.9个月(95%CI，31.2~∞)
  - ✓ 中位OS未达到
  - ✓ 5年生存率为61.3%

注：4%的患者接受了≤4疗程的治疗，因此无法评估
ITT，意向治疗；MR，最小缓解；SD，疾病稳定；TTR，达到缓解的时间

1. O'Donnell EK, et al. Br J Haematol. 2018 Jul;182(2):222-230.
2. O'Donnell EK, et al. 2019 ASH Annual Meeting. Abstract 3178.

RVD lite研究：治疗后的生存获益

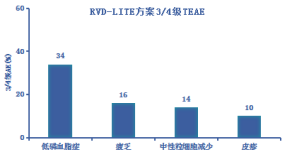
- 中位随访30月（95%CI，25~33月）



RVD lite研究较FIRST研究持续RD方案，延长中位PFS9.6个月
*二者入组患者中位年龄都为73岁

O'Donnell E K, Laubach J P, Yee A J, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma[J]. Br J Haematol, 2018.

RVd-lite：不良反应



研究结果：
- RVd-lite方案生存获益显著：mPFS=41.9mo，5y-OS=61.3%；
- RVd-lite方案显著加深缓解程度：ORR=86%，≥VGPR=66%；
- 患者耐受性良好，最常见不良反应是疲乏(74%)，多为1/2级。

O'Donnell EK, et al. 2019 ASH Annual Meeting. Abstract 3178.

NDMM使用RVD方案诱导治疗和风险调整维持治疗的长期随访结果

回顾性研究：

【受试人群】2007年1月至2016年8月连续接受RVD诱导疗法治疗的新诊断的骨髓瘤患者

【样本量】1000例；中位年龄61岁

诱导治疗阶段给予RVD方案治疗，用药4-6周期均达到PR以上；维持治疗：标危患者用单药维持，高危患者用PI+IMID维持（维持患者90%以上选用来那度胺或含来那度胺方案）

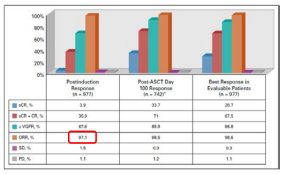
给药方案
- 来那度胺 25 mg D1-14/D21
- 硼替佐米 1.3mg/m² D1,4,8,11/D21
- 地塞米松 40mg 1次或2次/每周
- 根据患者耐受性或医生处方，会有剂量的调整

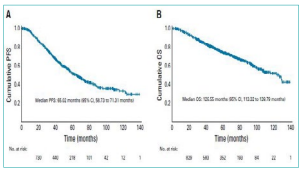
→

- 用药4-6周期，均达到PR以上
- 标危患者来那度胺维持，高危患者用PI+IMID维持

J Clin Oncol.2020 Apr 16:JCO 19.02515

RVD诱导治疗后缓解率高达97.1%,中位OS超过10.5年





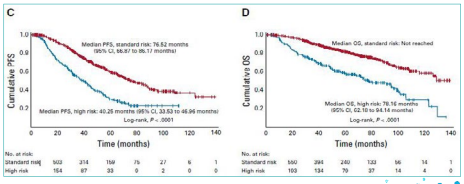
诱导治疗后的总缓解率为97.1%，移植后为98.5%，其中89.9%的患者达到了很好的部分缓解（VGPR）或更高，33.3%的移植后患者达到了严格的完全缓（sCR）
整个队列研究的中位无进展生存（PFS）时间为65.02个月（95%CI，58.7至71.3个月）整个队列研究的中位总体生存（OS）时间为126.55个月（95%CI，113.3至139.8个月）

J Clin Oncol.2020 Apr 16:JCO 19.02515

高危患者中位OS仍高达6.5年以上

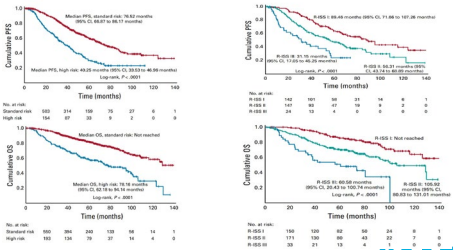
PFS：高危患者为40.3个月（95%CI，33.5至47个月），标危患者为76.52个月（95%CI，66.9至86.2个月）

OS：高危风险患者的中位OS为78.16个月（95%CI，62.2至94.2个月），而标危患者尚未达到



J Clin Oncol.2020 Apr 16:JCO 19.02515

RVD方案高危患者中位OS仍高达6.5年以上



高危患者中位PFS为40.3个月,中位OS为78.16个月;

409名患者进行了R-ISS分期，中位OS:R-ISS I观察期内没有达到，R-ISS II为105.92月， R-ISS III仍达到5年以上

An update on AL amyloidosis management

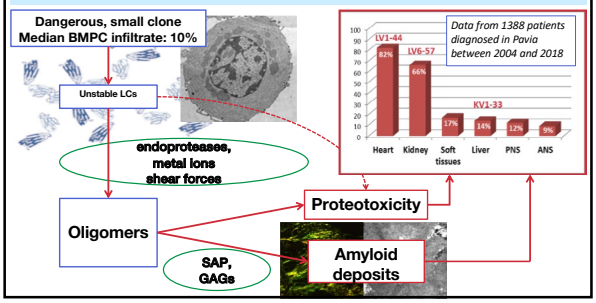
Giovanni Palladini, Paolo Milani

Amyloidosis Research and Treatment Center
Foundation «IRCCS Policlinico San Matteo»
and
Department of Molecular Medicine
University of Pavia

Disclosures: Paolo Milani

Research Support/P.I.	-
Honoraria	Janssen and Pfizer（Travel support from Celgene）
Scientific Advisory Board	

AL amyloidosis



The amyloidogenic PC clone

- **t(11;14): ~40-50%** [FLC only]
- **gain 1q(21): ~20%** [Higher BMPC infiltrate, λ restriction]
- Hyperdipoidy: in 11% [κ restriction, higher BMPC infiltration, higher dFLC, older age, intact Ig]
- High risk aberrations - t(4;14), del17p: < 10%
- Subclones are less frequent in AL amyloidosis, regardless of the stage of plasma cell dyscrasia

Bochtler, et al. Blood 2008; 111(9):4700-5
Bochtler, et al. Blood 2011; 17(14):3809-15
Bryce, et al. Haematologica 2009; 94(3):380-6
Warsame, et al. Blood Cancer J 2015;5:e310
Muchtar, et al. Leukemia 2017; 31(7):1562-1569
Bochtler, et al. Blood Adv 2018; 2(20):2607-2618
Liu, et al. Amyloid 2020; 27(3):208-209

Epidemiology of AL amyloidosis

Annual incidence (per million person-years)	Annual prevalence (per million person-years)	Location (time frame)	Study design	Median age (years)	Male patients (%)	Refs
8.9 (95% CI 5.1–12.8)[a]	No data	Olmsted county, Minnesota, USA (1950–1990)	Population-based study with immunohistochemical typing for case ascertainment	73.5	62	14
12 (95% CI 8–16)[a]	No data	Olmsted county, Minnesota, USA (1990–2015)	Population-based study primarily using mass spectrometry typing for case ascertainment (see above)	76	54	b
1.7						16
5.7						
3.[illegible]						15
3.2	No data	Sweden (2001–2008)	Case ascertainment was extrapolated from myeloma statistics and amyloid hospital discharge diagnoses	No data	No data	16
6.2 (95% CI 2.6–9.7)[c,e]	No data	Buenos Aires, Argentina (2006–2015)	Case ascertainment was extrapolated from registrants in the Medical Care Program in Buenos Aires	No data	No data	19
10.8–12.7[a]	• Year 2007: 15.5 • Year 2015: 40.5	USA (2007–2015)	US claims data	64[f]	54	17

AL, immunoglobulin light chain. [a]Age and sex adjusted. [b]Reference is forthcoming. [c]Crude estimate. [d]Adjusted for age only. [e]Adjusted to the Buenos Aires 2010 Census. [f]Mean age.

If you have 5-10 patients with myeloma you should have 1 patient with amyloidosis …

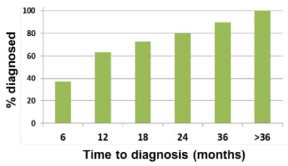
Merlini, et al. Nat Rev Dis Primers. 2018;4(1):38

When to suspect systemic amyloidosis

Symptoms and signs of organ involvement

- Heart failure, increased wall thickness @ echo, late gadolinium enhancement @ MRI
- Nephrotic syndrome
- Hepatomegaly without scan defects, cholestasis
- Peripheral neuropathy
- Autonomic neuropathy (e.g. spontaneous "resolution" of hypertension, postural hypotension, impotence, diarrhea/constipation)
- Fatigue, anorexia, weight loss
- Carpal tunnel syndrome

Symptoms are recognized late

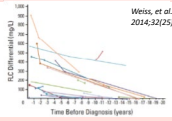


Beware of combinations !

Lousada, et al. Adv Ther 2015; 32(10):920-8

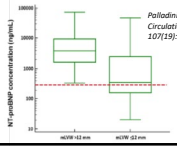
When to suspect systemic amyloidosis

Increased FLC precedes clinical presentation by years



Weiss, et al. J Clin Oncol. 2014;32(25):2699-704.

NT-proBNP has 100% sensitivity for cardiac AL



Palladini et al., Circulation 2003; 107(19):2440-5

Screening for systemic AL amyloidosis in patients at risk

AL amyloidosis (patients with MGUS and abnormal FLCR)

- NT-proBNP
- Albuminuria
- Alkaline phosphatase

Carpal tunnel syndrome can precede cardiac ATTRwt (and cardiac AL) amyloidosis by several years

Early, pre-symptomatic diagnosis is possible and can reduce mortality

Speaker opinion

Tissue diagnosis of AL amyloidosis

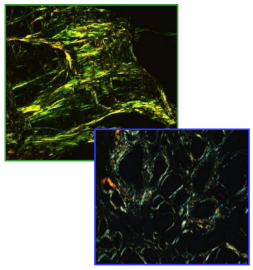
Abdominal fat aspirate
sensitivity 79% (overall)
AL 81%, ATTRwt 40%, ATTRv 72%, AA77%

↓

Minor salivary gland biopsy
sensitivity 58% in patients with negative fat aspirate

↓

Biopsy of the organ involved
beware of hemorrhagic risk, transjugular approach preferred for liver biopsy



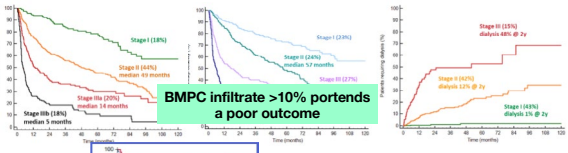
Fernandez de Larrea, et al. Blood 2015; 125(14):2239-44
Foli, et al. Amyloid 2011;18 Suppl 1:80-2

Clinical presentation of the most common forms of systemic amyloidosis

Amyloid type	Organ involvement						Treatment
	Heart	Kidney	Liver	PNS	ANS	ST	
AL amyloidosis (~60%)	++	++	+	+	+	+	*Chemotherapy targeting PC clone*
Wild-type ATTR amyloidosis (~30%) (Senile systemic amyloidosis)	++	-	-	-	-	-	*TTR stabilization TTR gene silencing Liver transplant*
Hereditary ATTR amyloidosis	++	±	-	++	+	-	
AA (reactive) amyloidosis	±	++	+	-	+	-	*Treatment of inflammatory disease*
Hereditary AApoAI amyloidosis	+	+	+	-	-	-	-
ALECT2 Amyloidosis (Leukocyte chemotactic factor 2)	-	+	+	-	-		*Data from 2297 patients diagnosed in Pavia between 2004 and 2018*

Biomarker-based staging in AL amyloidosis

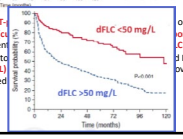
Mayo Clinic / European staging system | **Revised Mayo Clinic staging system** | **Renal staging system**



BMPC infiltrate >10% portends a poor outcome

Staging is based on **NT-** **ng/L)** and **troponin I (cu** stage I, II, and III patien markers above the cuto **Very high (>8500 ng/L)** patients with advanced (Stage IIIb)

on **NT-proBNP** (cutoff **onin I (cutoff 0.07** **C (cutoff 180 mg/L)**, with d IV patients having 0, 1, 2, ove the cutoffs.

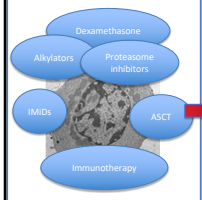


- Stage I: both proteinuria ≤5g/24h and eGFR ≥50 mL/min per 1.73 m²
- Stage II: either proteinuria >5g/24h or eGFR <50 mL/min per 1.73 m²
- Stage III: both proteinuria >5g/24h and eGFR <50 mL/min per 1.73 m²

Dispenzieri, et al. JCO 2004; 22(18):3751-7
Wechalekar, et al. Blood 2013; 121(17):3420-7
Kumar, et al. JCO 2012; 30(9):989-95
Palladini, et al. Haematologica 2014; 99(4):743-50
Milani, et al. Blood 2017; 130(5):625-631
Dittrich, et al. Blood 2017; 130(5):632-642
Sidana, et al. Leukemia. 2018;32(3):729-735
Kourelis, et al. JCO 2013; 31(34):4319-24
Palladini, et al. Blood 2014; 124(15):2325-32

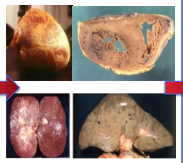
Aims of therapy in AL Amyloidosis

Anti-plasma cell treatment



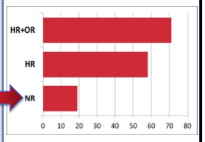
Hematologic response
↓FLC

Improve organ dysfunction



Organ response
↓NT-proBNP, proteinuria, ALP

Prolong survival

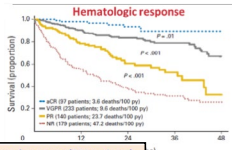


Patients surviving 5 years (%)
data from1388 patients at Pavia ARTC

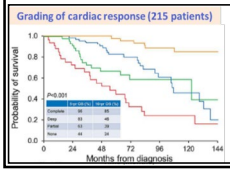
Validated criteria for early assessment of response in AL amyloidosis based on biomarkers

Response	Definition
Hematologic	**CR:** negative s&u IFE + normal FLCR **VGPR:** dFLC <40 mg/L **PR:** dFLC decrease >50%
For dFLC 20-50 mg/L	**Low-dFLC response:** dFLC <10 mg/L
Cardiac	NT-proBNP decrease >30% & >300 ng/L
Renal	Proteinuria decrease >30%

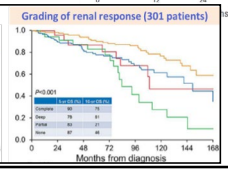
Hematologic response



Grading of cardiac response (215 patients)



Grading of renal response (301 patients)



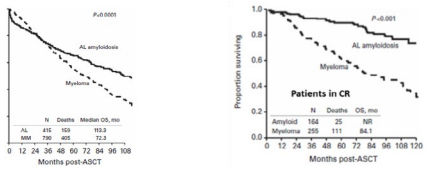
Palladini, et al. JCO 2012; 30(36):4541-9
Palladini, et al. Blood 2014; 124(15):2325-32
Milani, et al. Blood 2017; 130(5):625-631
Dittrich, et al. Blood 2017; 130(5):632-642.
Sidana, et al. Leukemia 2017; 32(3):729-735
Nguyen, et al. Amyloid 2018; 25(3):156-159
Muchtar, et al. Leukemia 2018; 33(2):527-531

MRD assessment in AL amyloidosis

- Profound decreases of FLC can result in improved organ dysfunction and prolonged survival. However, even CR does not translate into organ response in all patients
- High-sensitive next-generation flow cytometry (NGF) is used to detect MRD in multiple myeloma and has been suggested as the new treatment-endpoint for MM
- MRD assessment by NGF is being assessed in AL amyloidosis by several groups.
- Between 40% and 75% of patients in CR are reported to be MRD negative by NGF
- Absence of clonal BMPC by standard-sensitivity multiparameter flow cytometry, is associated with improved progression-free survival
- Patients without detectable MRD by NGF have higher probability of organ response and very low probability of relapse

Paiva, et al. Blood 2011
Lisenko, et al. Cancer Med. 2016
Muchtar, et al. Blood 2017
Staron, et al. Am J Hematol 2020
Kastritis, et al. Blood Cancer J 2018
Sidana, et al. Am J Hematol 2020
Muchtar, et al. Amyloid 2020
Staron, et al. Blood Adv 2020
Kastritis, et al. Amyloid 2020

The disease course is different in AL amyloidosis and multiple myeloma

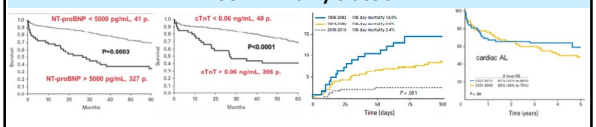


Principles of AL treatment

- No long-term treatment strategy
- Risk-adapted therapy
- "Aggressive" follow-up and be ready to change approach

Dispenzieri et al. Bone Marrow Transplant. 2013 Oct;48(10):1302-7

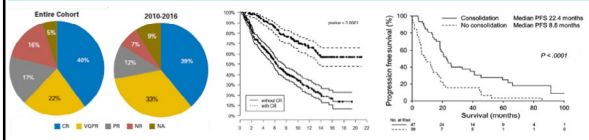
ASCT in AL amyloidosis



Center	Exclusion Criteria
Amyloidosis Center Boston	>70 years, >NYHA II, PS>2, sBP<90 mmHg, symptomatic pleural effusions, EF≤40%
Mayo Clinic	>70 years, >NYHA II, PS >2, cTNT >0.06 ng/ml, Crea-cl <30 ml/min (unless on chronic dialysis), >2 organs
Amyloidosis Center Pavia	>65y, >NYHA II, PS>2, NT-proBNP>5000 ng/L, cTnT>0.06 ng/mL, EF<45%, sBP<90 mmHg, eGFR<50 mL/min, DLCO <50%
Memorial Sloan Kettering, NY	> 60 years, >3 organs involved, advanced cardiac disease
HOVON Study Group	PS >2, >NYHA III, EF <45%, other severe diseases
French Study group	Inadequate organ function, elevated NT-ProBNP and TNT
NAC, London	>2 organs, PS >1, eGFR <50 ml/min, significant cardiac involvement, autonomic neuropathy or gastrointestinal involvement, TNT >0.06 ng/mL.
Amyloidosis Center Heidelberg	>70 years, >NYHA II, PS>2, sBP <90 mmHg, symptomatic pleural effusions. Crea-cl < 30 ml/min (unless on chronic dialysis).

Gertz, et al. BMT 2013; 48(4):557-61
Sidiqi, et al. JCO 2018; 36(13):1323-1329
D'Souza, et al. JCO 2015; 33(32):3741-9

ASCT in AL amyloidosis



Bortezomib-based therapy and ASCT

- Patients with BMPC>10% benefit from induction therapy
- Induction therapy may improve organ dysfunction and allow ASCT in previously ineligible patients
- Induction therapy independently increases PFS
- High rates of deep and durable hematologic responses can be achieved with bortezomib-based therapy alone, and transplant can be offered only to patients who fail to achieve satisfactory response with induction in a sequential, response-driven approach
- Consolidation after ASCT can improve CR rate to ~60% (~40% MRD negative)
- Consolidation after ASCT improves PFS in patients who attain <VGPR

Sidiqi, et al. JCO 2018; 36(13):1323-1329
Sanchorawala, et al. Blood 2015;126(20):2345-7
Jaya, et al. Am J Hematol 2016; 91(10):984-8
Landau, et al. Leukemia 2017; 31(1):136-142
Landau, et al. Biol Bone Marrow Transplant 2019;26(1):204-8
Al-Saleh, et al. AJH 2019; 94(10):1066-1071
Basset, et al. Blood Adv 2020 (in press)

Upfront treatment flow chart for AL amyloidosis

Low-risk patients, eligible for ASCT (~20% of patients)

- Age <70 years
- ECOG PS <2
- NT-proBNP <5000 ng/L
- cTnT <60 ng/L
- Left ventricular EF >45%
- NYHA class <III
- Systolic blood pressure ≥100 mmHg
- eGFR >50 mL/min per 1.73 m^2 unless on dialysis
- Bilirubin >2 mg/dL
- DLCO >50%

↓

Consider bortezomib-based induction therapy if

- BMPC >10%
- or foreseeable delay before ASCT
- and no contraindications to bortezomib

High rates of deep and durable hematologic responses can be achieved with bortezomib-based therapy alone

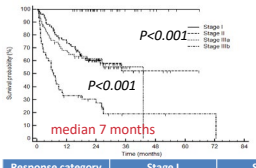
ASCT (melphalan 200 mg/m^2)

Consider bortezomib-based "consolidation" therapy if

- <VGPR/CR
- and no contraindications to bortezomib

Faculty opinion

CyBorD in AL amyloidosis: a retrospective study of 230 patients



Early stage patients (stage I) without cardiac involvement, benefit most from CyBorD

CyBorD does not overcome the poor prognosis of patients with very advanced cardiac involvement (stage III with NT-proBNP >8500 ng/L)

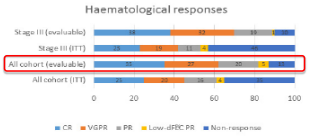
Response category	Stage I (30 patients)	Stage II (67 patients)	Stage IIIa (61 patients)	Stage IIIb (43 patients)
Overall hem.	77%	64%	69%	42%*
CR	33%	18%	23%	14%
VGPR	23%	27%	26%	9%
PR	20%	19%	20%	19%
Cardiac	-	29%	17%	4%*

**P<0.05 compared to stages (I), II, and IIIa*

Palladini, et al. Blood 2015; :126(5):612-5

A prospective observational study of 915 patients with systemic AL amyloidosis treated with upfront bortezomib.

- CyBorD 94.9%, B-Dex 2.9%, BTD 1.3%, B-melphalan-Prednisone 0.4%, BMDex 0.2%, B-Len-Dex 0.2% and B-melphalan-thal-dex 0.1%.



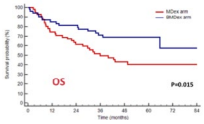
Overall Hem response: 65%
49% CR/VGPR/low-dFLC response

Manwani, et al. Blood 2019; 134(25):2271-2280

Is there a preferred non-transplant therapy in AL amyloidosis?

A phase III trial of BMDex vs. MDex

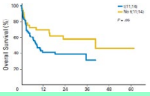
Response	MDex (56 pts)	BMDex (53 pts)	P
Overall Hem.	**32 (57%)**	**43 (81%)**	**0.005**
CR	11 (20%)	12 (23%)	0.440
VGPR	11 (20%)	22 (42%)	0.007
PR	10 (17%)	9 (17%)	0.454
Heart	10/36 (28%)	10/26 (38%)	0.195
Kidney	15/35 (43%)	16/36 (44%)	0.448



t(11;14) (~50% of patients)

In patients treated with CyBorD and BDex

≥VGPR 23% vs. 47%

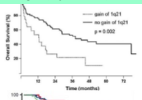


BMDex can overcome the effect of both gain(1q21) and t(11;14)

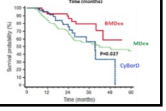
gain(1q21) (~20% of patients)

In patients treated with MDex

≥VGPR 5% vs. 25%



Exposure to both melphalan and bortezomib prolongs time to re-treatment



Kastritis, et al. JCO 2020 (in press)
Bochtler, et al. JCO 2015; 33(12):1371-8
Bochtler, et al. Amyloid 2014; 21(1):9-17
Liu, et al. Amyloid 2020 (in press)
Palladini, et al. Blood 2017; 131(5):525-532

Daratumumab + CyBorD: a new standard of care

ANDROMEDA: a randomized, open-label, active-controlled, phase 3 study of DARA SC plus CyBorD vs CyBorD alone in newly diagnosed AL amyloidosis

Key eligibility criteria:
- AL amyloidosis with ≥1 organ impacted
- No prior therapy for AL amyloidosis or MM
- Cardiac stage I-IIIA (Mayo 2004)
- eGFR ≥20 mL/min

Screening (Day −28) → 1:1 Randomization (N = 388)

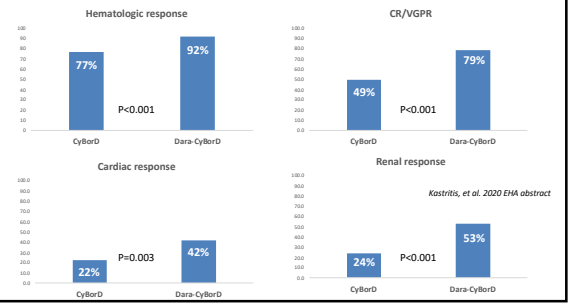
Treatment Phase
- DARA SC 1,800 mg QW Cycles 1-2, Q2W Cycles 3-6 + CyBorD* weekly × 6 cycles n = 195 → DARA SC 1,800 mg Q4W until MOD-PFS or maximum of 24 total cycles
- CyBorD* weekly × 6 cycles n = 193

Post-treatment Phase
- Observation until MOD-PFS (if DARA SC discontinued prior to MOD-PFS)
- Observation until MOD-PFS

Stratification criteria:
- Cardiac stage (I vs II vs IIIA)
- Transplant typically offered in local country (yes vs no)
- Creatinine clearance (≥60 mL/min vs <60 mL/min)

Kastritis, et al. 2020 EHA abstract

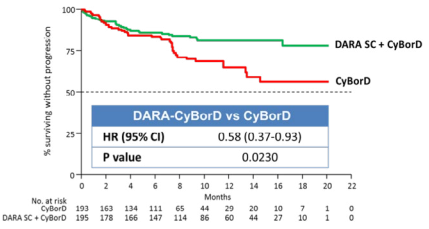
Daratumumab + CyBorD: a new standard of care (ANDROMEDA study)



Kastritis, et al. 2020 EHA abstract

Daratumumab + CyBorD: a new standard of care (ANDROMEDA study)

Major organ deterioration–progression-free survival



DARA-CyBorD vs CyBorD	
HR (95% CI)	0.58 (0.37-0.93)
P value	0.0230

Kastritis, et al. 2020 EHA abstract

Upfront treatment flow chart for AL amyloidosis

Low-risk patients, eligible for ASCT (~20% of patients)
- Age <70 years
- ECOG PS <2
- NT-proBNP <5000 ng/L
- cTnT <60 ng/L
- Left ventricular EF >45%
- NYHA class <III
- Systolic blood pressure ≥100 mmHg
- eGFR >50 mL/min per 1.73 m² unless on dialysis
- Bilirubin >2 mg/dL
- DLCO >50%

Intermediate-risk patients, ineligible for ASCT, cardiac stage I-IIIa (~60% of patients)

Assess presence of potentially reversible contraindication to ASCT and relevant comorbidities

High-risk patients (~20% of patients)
- Cardiac stage IIIb
- NYHA class III of IV
- ECOG PS = 4

Intensive monitoring during therapy
- Start with reduced doses and escalate if well tolerated

or
- Sequentially introduce therapeutic agents

Consider bortezomib-based induction therapy if
- BMPC >10%
- or foreseeable delay before ASCT
- and no contraindications to bortezomib

High rates of deep and durable hematologic responses can be achieved with bortezomib-based therapy alone

ASCT (melphalan 200 mg/m²)

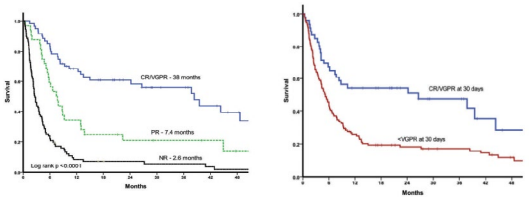
Consider bortezomib-based "consolidation" therapy if
- <VGPR/CR
- and no contraindications to bortezomib

CyBorD + daratumumab if accessible

If daratumumab is not accessible, consider:
- **CyBorD**. Preferred in patients with potentially reversible contraindications to ASCT and in those with eGFR <30 mL/min per 1.73 m² Less effective in patients whose clonal PC harbor the t(11;14)
- **BMDex.** Potentially overcomes the effects of both t(11;14) and gain 1(q21)
- **MDex, LMDex, CLD.** Useful in patients with contraindication to bortezomib

Faculty opinion

Rapid and deep responses improve outcome of patients with advanced heart involvement

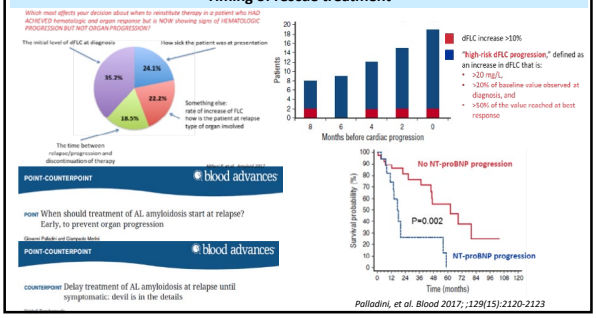


Manwani, et al. Haematologica 2018; 103(4):e165-e168

Is there a role for maintenance treatment?

- No controlled study of maintenance is available
- Maintenance therapy after standard upfront therapy is not advisable
- Based on the ANDROMEDA study design and on the efficacy and safety profile of daratumumab in AL amyloidosis, it is reasonable to
  - ➢ prolong treatment with daratumumab in patients who achieve a satisfactory response and tolerate the drug

Timing of rescue treatment



Palladini, et al. Blood 2017; ;129(15):2120-2123

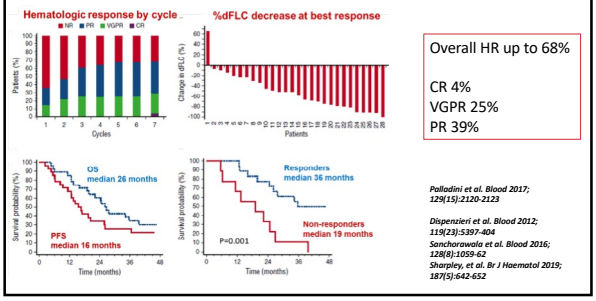
Lenalidomide can overcome resistance to alkylating agents and proteasome inhibitors

Regimen	Time period	Previously treated patients (prior therapies)	HR	OR	Survival
L(Dex) *Dispenzieri 2007*[1]	2004-2005	13 (ASCT 46%)	38%	15%	-
L(Dex) *Sanchorawala 2007*[2]	2004-2006	31 (ASCT 61%, T 23%)	52%	51% (kidney)	-
CLD *Kumar 2012*[3]	2007-2008	11 (ASCT 64%, T 9%)	60% Including newly-diagnosed	32% Including newly-diagnosed	Median 38 months
CLD *Kastritis 2012*[4]	2008-2011	13 (ASCT 31%, T 31%, B 39%)	58% (CR 8%)	42%	Median 29 months
LDex *Palladini 2012*[5]	2007-2009	24 (ASCT 29%, MDex 71%, T 37%, B 100%)	41%	6% (heart)	Median 14 months
CLD *Palladini 2013*[6]	2008-2009	21 (ASCT 24%, MDex 81%, T 29%, B 19%)	62% (CR 5%, VGPR 24%)	19% (kidney)	Median 36 months
LDex *Mahmood 2014*[7]	2007- 2013	84 (ASCT 15%, T 76%, B 68%)	61% (CR 20%)	55% (kidney)	84% @ 2y

Among patients with [renal] AL amyloidosis, worsening of kidney function occurs frequently during lenalidomide treatment. […] kidney function should be monitored closely during treatment with this drug[8]

1. Dispenzieri et al., Blood 2017; 109(2):465-70; 2. Sanchorawala et al., Blood. 2007 Jan 15;109(2):492-6; 3. Kumar et al., Blood. 2012 May 24; 119(21): 4860–4867; 4. Kastritis et al., 119(23):5384-90; 5. Palladini et al., 91(1):89-92; 6. Palladini et al., Haematologica. 2013 Mar;98(3):433-6; 7. Mahmood et al., Br J Haematol. 2014 Sep;166(6):842-8; Specter et al., Nephrol Dial Transplant 2011; 26(3):881-6

Pomalidomide in patients exposed to alkylators and bortezomib



Overall HR up to 68%

CR 4%
VGPR 25%
PR 39%

Palladini et al. Blood 2017; 129(15):2120-2123

Dispenzieri et al. Blood 2012; 119(23):5397-404
Sanchorawala et al. Blood 2016; 128(8):1059-62
Sharpley, et al. Br J Haematol 2019; 187(5):642-652

Ixazomib in AL amyloidosis

Phase III trial of ixazomib/dexamethasone vs. physician's choice in relapsed/refractory AL amyloidosis

IDex (85 pts)
vs
LDex (47 pts), **MDex** (24 pts), **CDex** (10 pts), **TDex** (2 pts)

- 47% of received prior bortezomib in both arms

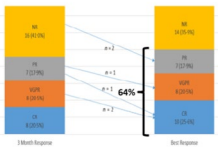
- **OHR: 53% vs. 51% (P=0.762)**
- CR: 26% vs. 18%
- Cardiac response 18% vs. 5%
- Renal response 28% vs. 7%

1 phase II trial of DaraID in newly diagnosed pts
1 phase II trial of CID in newly diagnosed pts
1 phase II trial of I maintenance

Ixazomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed AL amyloidosis

- 40 patients with relapsed AL received **ILDex**

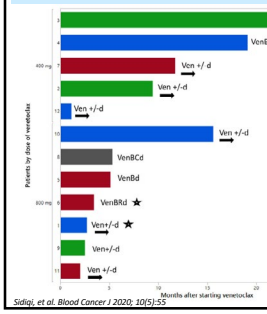
- Cardiac response: 6%
- Renal response: 13%
- Previous lenalidomide (12 pts): no CR at 3 months
- Previous bortezomib (4 pts): 2 PR, 2NR



Dispenzieri et al., ASH 2019; Abstract 139 [Sanchorawala, et al. Blood 2017; 130(5):597-605]

Cohen, et al. Br J Haematol. 2020: 189(4):643-649

Venetoclax



of 8 evaluable patients
- 4 CR (1 MRD neg)
- 3 VGPR

- Clonal PCs harbor the t(11;14) in ~50% of patients, which can make venetoclax a suitable agent to treat AL amyloidosis
- A few case reports were encouraging
- Sidiqi, et al. reported the largest series:
  - 12 patients – 11 with t(11;14) – exposed to PI and alkylators
  - venetoclax administered alone (7) or combined (5) with bortezomib (± lenalidomide)
  - no tumor lysis syndrome
  - 1 stopped due to cytopenia and 1 due to dyspnea
  - 2 upper respiratory tract infections recorded

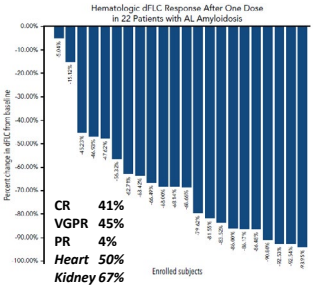
Sidiqi, et al. Blood Cancer J 2020; 10(5):55

Daratumumab in relapsed/refractory patients

Regimen (M/C)	Previously treated patients (prior therapies)	HR	OR	Median time to response (months)
Mono[1]	25 (PI 100%, IMiDs 72%, ASCT 16%)	76% (CR 36%, VGPR 24%)	-	1
Mono[2]	20 (ASCT 65%)	86% (CR 33%, VGPR 53%)	-	1
Mono Combo[3]	40 (B 91%, I 11%, Ca 16%, L 57%, P 20%, ASCT 52%)	78% (CR 14%, VGPR 64%) 88% (CR 19%, VGPR 63%)	H 43%, K 18% H 46%, K 36%	3 2
Mono Prospective trial[4]	**22 (PI 73%, IMiDs 41%, ASCT 68%)**	**90% (CR 41%, VGPR 45%)**	**H 50%, K 67%**	**0.25**
Mono[5]	72 (B 96%, L 44%, P 14%, ASCT 18%)	77% (CR 40%, VGPR 23%)	H 55%, K 52%	1
Mono Combo[6]	38 (35 monotherapy) (B 100%, IMiDs 47%, ASCT 40%)	72% (CR 28%, VGPR 36%)	H 37%, K 59%	0.5
Mono Combo (+B)[7]	106 (PI 92%, IMiDs 73%, ASCT 23%) 62 (B 95%, IMiDs 5%, ASCT 8%)	64% (CR/VGPR 48%) 66% (CR/VGPR 55%)	H 22%, K 20% H 26%, K 24%	-
Mono Prospective trial[8]	**40 (B 32%, IMiDs 59%)**	**55% (CR 8%, VGPR 40%)**	**H 25%, K 31%**	**0.25**
Mono Combo[9]	72 (B 94%, L 52%, P 25%, ASCT 24%)	83% (CR 30%, VGPR 29%)	H 29%, K 60%	2

1. Kaufman, et al. Blood. 2017; 130: 900-902.
2. Khouri, et al. Br J Haematol. 2019; 185: 342-344.
3. Abeykoon, et al. Leukemia. 2019; 33: 531-536.
4. Sanchorawala, et al. Blood. 2020; 135: 1541-1547.
5. Chung, et al. Blood Adv. 2020; 4: 458-466.
6. Lecumberri, et al. Amyloid 2020 (in press).
7. Kimmich, et al. Blood 2020; 135: 1517-1530.
8. Roussel, et al. Blood 2020; 135: 1531-1540.
9. Milani, et al. Am J Hematol. 2020 (in press).

Daratumumab in 22 relapsed/refractory patients (phase II trial)



CR 41%
VGPR 45%
PR 4%
Heart 50%
Kidney 67%

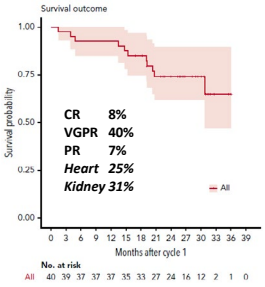
Previous exposure:
- PI 73%
- IMiDs 41%
- ASCT 68%

Table 2. Treatment-related adverse events

N = 22	Grades 3 and 4, N (%)
Fatigue	2 (9)
Respiratory infections	4 (18)
Gastrointestinal bleeding	1 (5)
Increased creatinine	1 (5)
Atrial fibrillation	4 (18)
Congestive heart failure	3 (14)
Lymphopenia	3 (14)
Diarrhea	2 (9)

Sanchorawala, et al. Blood. 2020; 135: 1541-1547.

Daratumumab in 40 relapsed/refractory patients (phase II trial)



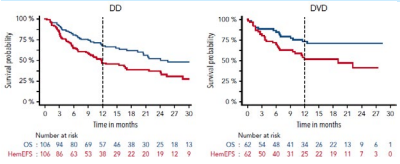
CR 8%
VGPR 40%
PR 7%
Heart 25%
Kidney 31%

Previous exposure:
- PI 32%
- IMiDs 59%

- 12 serious AEs were reported in 8 patients (20%), including 3 deaths, 1 patient with septicemia, and 1 patient with bradycardia; none were considered treatment related.
- 13 patients (32%) had grade 3/4 AEs.

Roussel, et al. Blood 2020; 135: 1531-1540.

Daratumumab (± bortezomib) in 168 relapsed/refractory patients (restrospective series)



Previous exposure [mono/combo]:
- PI 92/95%
- IMiDs 73/5%
- ASCT 23/8%

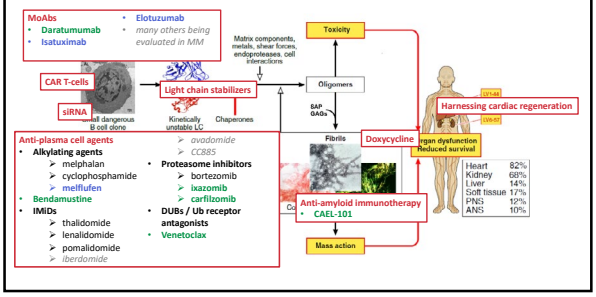
Single agent:
CR/VGPR 48%
Heart 22%
Kidney 20%

With bortezomib
CR/VGPR 55%
Heart 26%
Kidney 24%

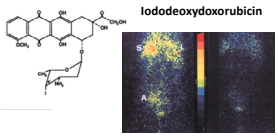
- Infections were common (16-18%)
- Patients with nephrotic range albuminuria had shorter EFS

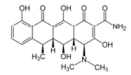
Kimmich, et al. Blood 2020; 135: 1517-1530

Mechanisms of disease and treatment targets in AL amyloidosis

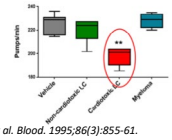


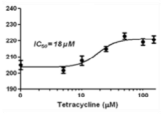
Interfering with cardiac toxicity in AL amyloidosis





Doxycycline
disrupts TTR amyloid fibrils in vitro disrupts TTR deposits and reduces amyloid load in a transgenic mouse model

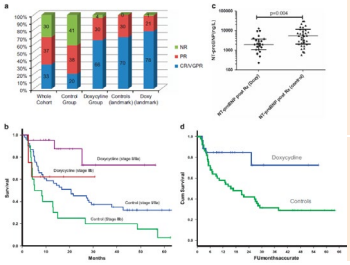




Gianni, et al. Blood. 1995;86(3):855-61.
Cardoso, et al. FASEB J. 2003;17(8):803-9

Cardoso & Saraiva. FASEB J 2006;20(2):234-9
Diomede, et al. Blood. 2014;123(23):3543-52.

Doxycycline in AL amyloidosis – clinical evidence



Adjuvant doxycycline to enhance anti-amyloid effects: Results from the dual phase 2 trial

25 patients with systemic AL amyloidosis on treatment with doxycycline for 1 year along with chemotherapy

At 1 year, mortality was 20% (95% confidence interval, 8.9-41.6%)

D'Souza, et al. EClinicalMedicine. 2020;23:100361

CyBorD ± doxycycline in Mayo 2004 stage II-III AL Amyloidosis: a randomized controlled study (NCT03401372)

111 patients in 2 arms

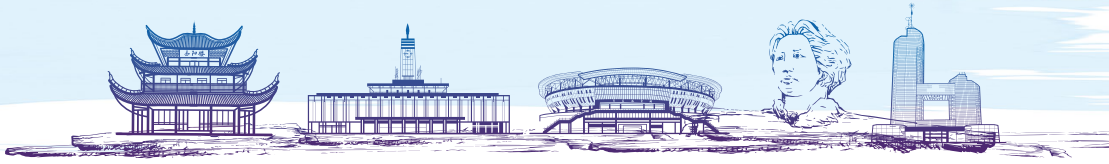
Addition of doxycycline to standard bortezomib-based chemotherapy was tolerable

Shen, et al. 2019 ASH meeting

A randomized phase II/III trial of bortezomib-based therapy plus doxycycline vs. bortezomib-based chemotherapy plus standard supportive therapy in cardiac AL amyloidosis (NCT03474458) is ongoing

Conclusion

- Early diagnosis, possibly at a pre-symptomatic stage is vital
- Diagnosing systemic amyloidosis is difficult and requires adequate technologies
- Treatment should be risk-adapted
- Treatment should be response-adapted, but response assessment is difficult and best done at specialized centers
- The combination of chemo- and immuno-therapy offers powerful regimens upfront and at relapse



企业鸣谢

BeiGene

Binding Site

CASI 凯信远达 Pharmaceuticals

南京正大天晴 NANJING CHIA TAI TIANQING

齐鲁制药有限公司 QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD.

赛诺菲

Takeda

西安杨森 XIAN JANSSEN PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

正大天晴药业集团 CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP