

# 免疫调节剂在多发性骨髓瘤患者中的治疗进展

李春燕<sup>1,2</sup> 陈丹桂<sup>2</sup> 严红<sup>2</sup>

1 蚌埠医科大学 2 安庆市立医院 血液内科

DOI:10.12238/bmtr.v6i3.7534

**[摘要]** 多发性骨髓瘤是一种浆细胞克隆性增殖的血液恶性肿瘤,在血液恶性肿瘤中占第二位。包括蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体等新药的广泛使用,显著延长了多发性骨髓瘤患者的生存时间。但因几乎所有多发性骨髓瘤患者都会复发,该病目前仍无法治愈。本综述旨在分析沙利度胺、来那度胺和泊马度胺在内的免疫调节剂治疗多发性骨髓瘤的疗效与安全性,为临床更好的应用免疫调节剂提供理论依据。

**[关键词]** 多发性骨髓瘤; 免疫调节剂; 泊马度胺; 复发难治; 初诊

**中图分类号:** R730.53 **文献标识码:** A

## Advances in the treatment of Immunomodulatory in patients with Multiple Myeloma

Chunyan Li<sup>1,2</sup> Dangui Chen<sup>2</sup> Hong Yan<sup>2</sup>

1 Department of Hematology 2 Anqing Municipal Hospital

**[Abstract]** Multiple myeloma is a hematologic malignancy with a clonal proliferation of plasma cells, occupying the second place in hematological malignancies. The widespread use of new drugs, including proteasome inhibitors, immunomodulators, and monoclonal antibodies, has significantly prolonged survival in patients with multiple myeloma. But because almost all patients with multiple myeloma can relapse, the disease is still incurable. This review aims to analyze the efficacy and safety of immunomodulators including thalidomide, lenalidomide and pomomidomide in treating multiple myeloma and provide a theoretical basis for better application of immunomodulators in clinical practice.

**[Key words]** Multiple myeloma; immunomodulator; pomalidomide; relapse refractory; first diagnosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性增殖的血液恶性肿瘤,克隆性浆细胞引起溶骨性骨骼破坏,正常的多克隆免疫球蛋白合成受抑制,血清中出现单克隆免疫球蛋白,尿内出现本周蛋白,引起相应器官或组织损伤<sup>[1]</sup>,导致骨痛、贫血、肾功能不全、感染、高钙血症等,为血液恶性肿瘤第二位常见恶性肿瘤。初诊患者的中位年龄约为70岁,随着新药的出现以及联合用药,MM患者的中位生存期(median overall survival, mOS),延长到5~10年<sup>[2]</sup>,其中免疫调节剂(immunomodulatory drug, IMiDs)为MM患者提高治疗反应率及延长生存时间发挥重要作用。IMiDs<sup>[3]</sup>是一类具有抗恶性肿瘤增殖、免疫调节、抗炎和抗血管生成和破坏浆细胞微环境的相互作用的生物制剂,其能促进T细胞和NK细胞的增殖,并增强NK细胞的细胞毒作用,且能抑制调节性T细胞(Treg)的增殖和功能,诱导Ikaros和Aiolos的泛素化和降解,从而发挥其抗骨髓瘤活性作用。以下我们将对沙利度胺、来那度胺和泊马度胺在内的IMiDs在MM患者中的作用作一一介绍。

### 1 沙利度胺在多发性骨髓瘤患者中的治疗

#### 1.1 沙利度胺作用机制

沙利度胺通过稳定溶酶体膜,抑制中性粒细胞趋化性,抗前列腺素、组胺及5-羟色胺等免疫调节来发挥作用,能通过环氧化物酶(COX)-2途径和抑制血管生成的途径来降低微血管的密度<sup>[4]</sup>,从而发挥抗肿瘤增生的作用。

1.2 沙利度胺治疗合适/不适合行自体干细胞移植的初诊多发性骨髓瘤患者

1.2.1 沙利度胺治疗适合行自体干细胞移植的初诊多发性骨髓瘤患者

初诊多发性骨髓瘤(new diagnosed multiple myeloma, NDMM)患者的标准治疗方案为诱导化疗后行自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT),可选择的诱导治疗有VTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)、CBD(环磷酰胺、硼替佐米、地塞米松)、VRD(环磷酰胺、硼替佐米、地塞米松)、VMP(硼替佐米、美法仑、泼尼松)等,一项回顾性多中心研究<sup>[5]</sup>纳入322例NDMM患者,分别使用CBD(环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松, n=238 (74%))及VTD(硼替佐米、沙利度胺和地塞米松, n=84 (26%)),

在诱导后获得最佳反应和ASCT后100天(±30天)评估有效率(overall response rate, ORR)、非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)和完全缓解率(complete response, CR),结果显示TD组有较高的CR(35.92%vs22.55%, P=0.03)及≥VGPR(72.62%vs53.36%, P=0.002);不良反应adverse event, AE)发生率:VTD组vsCBD组为69.05%vs55.46%(P=0.030),尤其是3-4级神经病变(7.14%vs1.26%, P=0.005)和血栓形成(13.10%vs3.36%, P=0.001)。CBD组AE多为血小板减少症(16.39%vs5.95%, P=0.017)。

1.2.2沙利度胺治疗不适合行自体干细胞移植的初诊多发性骨髓瘤者

MM患者多发生在老年者,因自身基础健康及经济情况,大部分患者不适合行ASCT,STORK M<sup>[6]</sup>等人研究不适合行自体干细胞移植的NDMM患者的治疗:环磷酰胺、沙利度胺、地塞米松(CTD)组中60.6%(57/94例)的患者达到ORR,环磷酰胺、硼替佐米、地塞米松(CVD)组为51.1%(24/47例)(p=0.279);CTD组中位无进展生存时间(progression free survival, PFS)为10.3个月,CVD组为11.9个月(p=0.824);CTD组总生存期(overall survival, OS)为35.1个月,而CVD组为25.4个月(p=0.027);CVD组多神经病变的发生率明显高于CTD组(p=0.015)。表明CTD疗法可延长NDMM患者总生存期,且降低多神经病变率。DUJS等人<sup>[7]</sup>将硼替佐米、沙利度胺、地塞米松(VTd)或硼替佐米、美法仑、泼尼松(VMP)用于不适合移植的NDMM者(n=77);VTd组OS为1187±593(天),VMP组为853±841(天)(p=0.029),VTd组的直接医疗费用平均值显著低于VMP组(p<0.001)。认为VTd疗法比VMP疗法更好的节约成本效益,且具有更好的生存率。

1.3沙利度胺联合治疗多发性骨髓瘤者

WANGY等<sup>[8]</sup>研究发现沙利度胺联合PAD(硼替佐米、阿霉素和地塞米松)方案治疗MM患者与PAD方案随机对照:T-PAD组ORR为90%,显著高于PAD组的70%(p<0.05)。T-PAD组药物不良反应(脱发、肝肾功能不全、发热、白细胞减少、胃肠道反应)发生率为40%,PAD组为38%(p=0.85)。研究者指出沙利度胺联合PAD方案对MM患者有效,可明显改善免疫功能和骨盐代谢,不良反应未增加,安全性和有效性高。

Belo Horizonte的回顾性队列研究<sup>[9]</sup>记录了278名MM患者,发现使用沙利度胺加硼替佐米方案的患者8.6%达CR、15.8%达VGPR, PFS为28个月;以硼替佐米单药方案的患者2.2%达CR、4.0%达VGPR。认为沙利度胺联合硼替佐米治疗MM患者疗效高于硼替佐米组,但硼替佐米联合沙利度胺疗法相比,后者AE更多,多为3-4级神经病变。ROSIÑOL L等<sup>[10]</sup>表明:VTd(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)与周围神经病变发生率有较高相关性,2级、3级和4级毒性分别为46%、12%和2%,而VRd(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)的毒性分别为13%、1%和0%,且VRd vs VTd诱导后≥VGPR率差异有统计学意义(66.3%vs51.2%, p=0.003)。

以沙利度胺为基础的治疗方案在NDMM及适合和/或不适合ASCT患者的救治治疗在治疗反应及延长生存期、降低疾病进展风险等方面具有一定作用,但相关血液学不良反应(如贫血、血

栓形成)和非血液学不良反应(如神经病变)仍较常见<sup>[11]</sup>,使部分患者不得以中止或改用其它IMiDs治疗。

## 2 来那度胺在多发性骨髓瘤患者中的治疗

2.1来那度胺作用机制

来那度胺作为沙利度胺衍生物,同时也是第二代IMiDs,主要是通过干扰破骨细胞、多发性骨髓瘤细胞和骨髓基质细胞之间的协同作用来发挥其作用,已被证明可以:限制癌细胞的增殖并促进其死亡;中断肿瘤基质对恶性细胞提供的营养支持<sup>[12]</sup>。

2.2来那度胺治疗冒烟型多发性骨髓瘤者

一项前瞻性研究将来那度胺单药用于治疗中高风险冒烟型多发性骨髓瘤患者,结果显示<sup>[13]</sup>:来那度胺组(92例)有50%的患者对治疗有反应,而观察组(90例)无反应。来那度胺组的PFS明显长于观察组:来那度胺组的1年、2年和3年PFS分别为98%、93%和91%,而观察组分别为89%、76%和66%(P=0.002)。表明来那度胺早期干预治疗冒烟型多发性骨髓瘤可显著延缓向症状性多发性骨髓瘤的进展和终末器官损害的发生。

2.3基于来那度胺方案治疗适合行自体干细胞移植的初诊多发性骨髓瘤者

PETHEMA/GEM2012III期研究<sup>[10]</sup>纳入了458例<65岁NDMM患者,VRd(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)治疗6个周期后行ASCT:≥VGPR为70.4%,CR率为33.4%,与高危细胞遗传学患者的缓解率相似(CR率为34.8%,≥VGPR率为70.7%)。最常见的3级AE是中性粒细胞减少症(12.9%)和感染(9.2%),2级周围神经病变发生率为17.0%,3级(3.7%)和4级(0.2%)发生率较低。认为VRd是一种有效且耐受性良好的NDMM诱导方案,在整个诱导过程和治疗过程中反应不断加深。125例NDMM接受VRd(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)或VCd(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)诱导的随机试验:VRd组≥VGPR率高于VCd组(61.5%vs48.3%, p=0.09),VRd组的CR率也更高(35.4%vs18.3%, p<0.02)<sup>[14]</sup>。

1135例MM患者在ASCT前接受VRd(硼替佐米、来那度胺、地塞米松, n=914)和VCd(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松, n=221)诱导<sup>[15]</sup>,VRd组患者的肾脏恢复率更高(74%vs43%, p<0.001)。VRd组和VCd组移植后PFS分别为44.6个月和34.1个月(p=0.004),5年OS分别为79%和60%(p<0.001),CR率分别为63%和57%(p=0.07)。证实在接受ASCT前使用VRd诱导可显著改善患者的PFS与5年OS。KRd(卡非佐米、来那度胺、地塞米松, n=315)、KCd(卡非佐米、环磷酰胺、地塞米松, n=159)诱导后ASCT研究发现<sup>[16]</sup>:KRd组222例(70%)和KCd组84例(53%)在诱导后获得≥VGPR(p=0.0002);KRd组中sCR(strict complete response, sCR严格意义的完全缓解)有72例(46%),KCd组中sCR有51例(32%)(p=0.014);与KCd组的患者相比, KRd组患者的进展或死亡风险显著降低(p=0.0008);3-4级中性粒细胞减少发生率两组相似(13%vs10%),认为基于蛋白酶体抑制剂加IMiDs的联合治疗方案优于基于蛋白酶体抑制剂加烷化剂的联合治疗方案。

2.4来那度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤者

DIMOPOULOS MA等人<sup>[17]</sup>评估来那度胺加地塞米松(Rd)与地

塞米松加安慰剂(对照组)在RRMM(relapsed and refractory multiple myeloma)患者中的疗效,发现Rd治疗与地塞米松加安慰剂相比,前者显著改善了ORR率: 60.6vs 21.9%( $P<0.001$ )、CR率: 15.0vs2.0%( $P<0.001$ ),延长了进展时间: 中位数为13.4vs 4.6个月( $P<0.001$ )和缓解持续时间(duration of response, DOR): 中位时间为15.8个月vs7个月( $P<0.001$ )。Rd组患者中位PFS: 11.1个月vs4.6个月( $P<0.001$ ),中位OS: 38.0个月vs31.6个月( $P<0.045$ ),然83.3%的Rd组患者和69.7%的对照组患者至少出现1个3级或4级AE(中性粒细胞减少、血小板减少)( $P<0.0001$ )。3级或4级血液学毒性,显著高于对照组( $P<0.001$ ),认为含来那度胺方案在RRMM者中仍可发挥较好疗效。RD(来那度胺、地塞米松)方案治疗RRMM患者: ORR为64.2%、CR为13.1%、VGPR为9.9%,中位PFS和OS分别为11.2个月和25.2个月,认为RD方案对RRMM患者仍有疗效<sup>[18]</sup>。

基于来那度胺的相关研究表明使用来那度胺可使ND及RRMM患者治疗反应上获益,但来那度胺加地塞米松治疗的患者血栓栓塞事件明显更高( $P<0.001$ ),2级和3级周围神经病变、中性粒细胞、血小板减少( $P<0.001$ )较常见<sup>[17]</sup>。关于MM伴肾损害者(renal impairment, RI),来那度胺在大部分情况下以不变的形式随尿液排出,需要根据不同的肾功能水平调整剂量<sup>[19]</sup>,多用于治疗轻中度的MM肾损伤者。对于肾脏淀粉样变性(amyloidosis, AL)患者,来那度胺会使肾功能恶化<sup>[20]</sup>,而泊马度胺对于中重度或需要血液透析MM肾损伤患者无需减量,且有较高的治疗反应率<sup>[21]</sup>。

### 3 泊马度胺在多发骨髓瘤患者中的治疗

#### 3.1 泊马度胺作用机制

泊马度胺为第三代IMiDs,在结构上属于来那度胺类似物,通过改变来那度胺的化学结构来提高其药物效力、减少不良反应而合成的新化合物。可增强先天性和适应性免疫反应<sup>[22]</sup>,在治疗MM时显示出了比沙利度胺、来那度胺更强的抗瘤、抗炎和免疫调节活性。

#### 3.2 泊马度胺治疗复发难治性多发骨髓瘤者

一项纳入既往均接受过来那度胺治疗的559例RRMM患者,泊马度胺、硼替佐米和地塞米松(VPd)方案( $n=281$ )与硼替佐米和地塞米松(Vd)方案( $n=278$ )相比<sup>[23]</sup>,VPd组显著改善中位PFS(22.44个月vs16.95个月, $p=0.04$ );VPd组ORR显著高于Vd组(82.2%vs50.0%, $p<0.0001$ );至下次治疗时间(time to next treatment, TTNT),VPd组vsVd组(中位时间22.24个月vs8.51个月, $p<0.0001$ );最常见的3级或4级血液学AE是中性粒细胞减少(VPd组42%,Vd组9%)和血小板减少(VPd组27%,Vd29%);最常见的3级或4级非血液学AE是感染(VPd组31%,Vd组18%);两个治疗组中发生感染的大多数患者没有并发3级或4级中性粒细胞减少症。认为VPd方案治疗既往接受来那度胺治疗的RRMM患者安全有效,表明泊马度胺联合地塞米松方案具有良好的耐受性且可改善RRMM的生存率。SANDECKA V等人<sup>[24]</sup>同样认为Pd方案在RRMM患者中疗效显著:ORR为51.8%,中位PFS为8.8个月,中位OS数为

14.2个月。在 $\geq$ PR(partial response)的患者中,PFS和OS中位数更长,为12.1个月和22.1个月。

OPTIMISM III期试验中<sup>[25]</sup>,纳入129例 $>65$ 岁对来那度胺耐药的RRMM患者,中位年龄为69岁,PVd(泊马度胺、硼替佐米、地塞米松)组较Vd(硼替佐米、地塞米松)组显著改善患者的中位PFS: 17.8个月vs9.5个月( $P=0.0276$ ),ORR: 85.9%vs50.8%( $P<0.001$ ),PVd和Vd的中位DOR分别为20.0个月和14.8个月,接受PVd和Vd治疗的90.6%和71.0%患者出现 $\geq 3/4$ 级AE(中性粒细胞减少、发热性中性粒细胞减少、血小板减少、贫血、感染、周围感觉神经病变),但两组报道的发热性中性粒细胞减少少见(VPd vs Vd, 3.1%vs0),认为PVd对年龄 $>65$ 岁的RRMM患者有益,年龄本身对临床安全性和有效性的结果影响不大。

#### 3.3 泊马度胺治疗含合并症或高危因素的多发性骨髓瘤患者

##### 3.3.1 泊马度胺治疗多发性骨髓瘤合并中重度肾功能不全者

II期MM-013试验<sup>[21]</sup>前瞻性的研究了泊马度胺加低剂量地塞米松(Pd)在RRMM和中重度RI患者(包括接受血液透析的患者)中的应用。中度RI(队列A: eGFR为30-45mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 33例),重度RI(队列B: eGFR $<30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 34例),和需要血液透析的严重RI(队列C: 14例)。ORR分别为39.4%、32.4%和14.3%,中位OS分别为16.4个月、11.8个月和5.2个月。51.5%、41.2%和21.4%的患者获得了临床获益( $\geq$ MR, minimal response)。在C组中,57.1%的患者病情稳定(stable disease, SD),78.6%的患者病情控制( $\geq$ SD),认为Pd疗法对伴有中度或重度RI的RRMM患者有效,包括病情晚期且需要血液透析的患者。

##### 3.3.2 泊马度胺治疗含高危细胞遗传学多发骨髓瘤者

泊马度胺/地塞米松(Pd)治疗含高危细胞遗传学的RRMM患者:纳入59名患者(de1(17p)占46%,t(4; 14)占64%),ORR为20%(de1(17p)为27%,t(4; 14)为16%),其中6% $>$ VGPR,54% SD。中位OS为12个月,中位疾病进展时间(time to progression, TTP)接近3个月,de1(17p)更长,为8个月,t(4; 14)为3个月,表明Pd在此类RRMM人群中具有活性和良好的耐受性,特别对伴有de1(17p)者疗效更佳<sup>[26]</sup>。SHARPLEY FA等人<sup>[25]</sup>认为Pd方案治疗RRMM伴AL患者反应迅速,可作为既往治疗过的AL者的有效治疗选择:纳入29例患者,65.5%、69.0%和20.7%的患者有肾脏、心脏和肝脏受累。治疗1周期: 1例达CR,8例VGPR。3周期:  $\geq$ VGPR10例(34.5%),PR9例(31.0%)。6周期:  $\geq$ VGPR11例(39%),PR2例(7%)。中位OS为27个月, $\geq$ VGPR者为37个月,PR者为27个月,中位PFS为15个月。

##### 3.4 泊马度胺治疗初诊多发骨髓瘤者

硼替佐米、泊马度胺、地塞米松(VPd)诱导NDMM的疗效和安全性的前瞻性2期临床研究<sup>[27]</sup>,纳入了34例NDMM患者,4个周期VPd诱导后,10例(32%)患者达到sCR,9例(29%)患者达到CR,8例(26%)患者达到VGPR,4例(13%)患者达到PR。 $\geq$ VGPR患者的1年PFS达87.1%明显优于PR患者为50%( $p=0.03$ )。 $\geq$ VGPR的患者1年OS为90.3%,而PR为50%( $p=0.002$ )。贫血是最常见的血液学AE,周围神经病变和便秘是最常见的非血液学AE。此前瞻性研究表

明Vpd诱导治疗NDMM是安全有效的,同样对高龄和伴合并症患者安全有效。另一项Vpd诱导NDMM的2期研究<sup>[28]</sup>报告了类似的高缓解率,23例NDMM患者完成4周期治疗,sCR为26%,VGPR为74%,表明Vpd方案对NDMM患者具有良好的耐受性,其早期疗效令人鼓舞。

上述相关临床研究显示出了含泊马度胺疗法在含高危细胞遗传学、年龄大于65岁、伴中重度肾损伤的RRMM者中疗效显著,可提高此类群体的ORR率,延长PFS及OS。治疗NDMM者,获得了较高缓解率及安全性。且可作为MM患者ASCT后维持的一种重要药物选择<sup>[29]</sup>。

#### 4 总结与展望

综上所述,IMiDs是MM治疗中必不可少的一部分,沙利度胺为第一代IMiDs,对ND、RRMM及不适合ASCT患者的救治治疗在延长生存期、降低疾病进展及风险等方面有一定作用,但相关血液学AE(如贫血)和非血液学AE(如神经病变)较常见。基于来那度胺疗法可使NDMM患者治疗反应上获益颇多,但血栓栓塞事件、周围神经病变、中性粒细胞减少、血小板减少较常见,对MM肾损伤者需根据肾功能调整用量,治疗伴免疫球蛋白淀粉样变性及含高危细胞遗传学的多发性骨髓瘤患者预后欠佳。泊马度胺作为第三代IMiDs,具有更强的肿瘤杀伤作用,与来那度胺之间没有交叉耐药性,可用于对来那度胺耐药骨髓瘤患者,而不需要更换为其它类别药物。对于RRMM患者,不论是单独给药还是联用地塞米松,泊马度胺在临床试验中均显示出非常好的临床疗效。同样在伴免疫球蛋白淀粉样变、中重度肾功能不全(包括血液透析患者)、年龄大于65岁、具有高危细胞遗传学患者的治疗中亦显示出可观的疗效。最常见的血液学AE是中性粒细胞减少和血小板减少,非血液学毒性是感染,发热性中性粒细胞减少相对罕见。

目前MM靶向新药领域已取得了令人瞩目的成果,但MM尚无治愈。多药联合治疗方案已逐步成为MM治疗的基石。未来MM治疗领域会有更多新药,其通过不同的作用机制、针对不同靶点,具有更好的克服耐药的功效,期待尽早进入临床前及临床应用阶段,提高MM患者疗效及预后,使MM成为一种类似高血压、冠心病、糖尿病的慢性病。

#### [参考文献]

[1]中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,黄晓军.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J].中华内科杂志,2022,061(005):480-487.

[2]YANG Y,LI Y,GU H,et al.Emerging agents and regimens for multiple myeloma[J].Hematol Oncol,2020,13(1):150.

[3]DELFORGE M,VLAYEN S,KINT N.Immunomodulators in newly diagnosed multiple myeloma: current and future concepts [J].Expert Review of Hematology,2021,14(4):365-376.

[4]PALUMBO A,FACON T,SONNEVELD P,et al.Thalidomide for treatment of multiple myeloma: 10 years later[J].Blood,2008,111(8):3968-3977.

[5]SCHÜTZ NP,OCHOA P,DUARTE P,et al.Real world outcomes with Bortezomib Thalidomide dexamethasone and Cyclophosph

amide Bortezomib dexamethasone induction treatment for transplant eligible multiple myeloma patients in a Latin American country. A Retrospective Cohort Study from Grupo Argentino de Mieloma Múltiple[J].Hematological Oncology,2020,38(3):363-371.

[6]ŠTORK M,SANDECKÁ V,BOICHUK I,et al.Bortezomib and Thalidomide Treatment Results in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Multiple Myeloma Patients are Comparable in Long-Term Follow-Up[J].Klinicka Onkologie,2019,32(6):445-452.

[7]DU JS,KUO YC,SHI HY,et al.The Cost-Effectiveness Analysis of Transplant-Ineligible Myeloma Patients with Bortezomib plus Thalidomide plus Dexamethasone (VTD) or Bortezomib plus Melphalan plus Prednisolone (VMP) Treatment in Southern Taiwan[J].Pers Med,2022,12(2):130.

[8]WANG Y,MAN QH,LI C,et al.Clinical efficacy of Thalidomide combined with PAD Regimen in patients with multiple Myeloma[J].Pak J Med Sci,2023,39(5):1243-1248.

[9]DRUMMOND PLM,SANTOS RMM,REIS AMM,et al.Real-world effectiveness and safety of multiple myeloma treatments based on thalidomide and bortezomib: A retrospective cohort study from 2009 to 2020 in a Brazilian metropolis[J].Cancer Epidemiology,2023,85:102377.

[10]ROSIÑOL L,ORIO L,ARIOS R,et al.Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma[J].Blood,2019,134(16):1337-1345.

[11]JUNG KS,KIM K,KIM HJ,et al.Analysis of the Efficacy of Thalidomide Plus Dexamethasone-Based Regimens in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Who Received Prior Chemotherapy, Including Bortezomib and Lenalidomide: KMM-166 Study[J].Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia,2020,20(2):e97-e104.

[12]SEMERARO M,VACCHELLI E,EGGERMONT A,et al.Trial Watch: Lenalidomide-based immunochemotherapy[J].Oncoimmunology,2013,2(11):e26494.

[13]LONIAL S,JACOBUS S,FONSECA R,et al.Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma[J].Clin Oncol,2020,38(11):1126-1137.

[14]KUMAR L,CHELLAPURAM SK,SAHOO R,et al.VRd versus Vcd as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma: A Phase III,randomized study[J].Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia,2019,19(10):e361.

[15]GAY F,MUSTO P,ROTA-SCALABRINI D,et al.Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by mainten

ce with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial[J].*The Lancet Oncology*,2021,22(12):1705-1720.

[16]CHEN CI,CAO Y,TRUDEL S,et al.An open-label, pharmacokinetic study of lenalidomide and dexamethasone therapy in previously untreated multiple myeloma (MM) patients with various degrees of renal impairment - validation of official dosing guidelines[J].*Leuk Lymphoma*,2020,61(8):1860-1868.

[17]DIMOPOULOS MA,CHEN C,SPENCER A,et al.Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J].*Leukemia*, 2009,23(11):2147-2152.

[18]JO JC,LEE HS,KIM K,et al.The effectiveness and safety of lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma in real-world clinical practice: a study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP-151 study)[J].*Ann Hematol*,2020,99(2):309-319.

[19]ANANDH U,VASWANI B,GOWRISHANKAR S.Acute Interstitial Nephritis following Lenalidomide Therapy in a Patient with AL Amyloidosis[J].*Indian J Nephrol*,2022,32(4):390-391.

[20]DIMOPOULOS M,WEISEL K,VAN DE DONK NWCJ,et al.Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Results From a Phase II Trial[J].*Journal of Clinical Oncology*,2018,36(20):2035-2043.

[21]MCDANIEL JM,PINILLA-IBARZ J,EPLING-BURNETTE PK.Molecular action of lenalidomide in lymphocytes and hematologic malignancies[J].*Advances in Hematology*,2012:1-9.

[22]RICHARDSON PG,ORIOLE A,BEKSAC M,et al.Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide(OPTIMISM):a randomised,open-label,phase 3 trial[J].*The Lancet Oncology*,2019,20(6):781-794.

[23]SANDECKA V,POUR L,ŠPIČKA I,et al.Real-world evidence of efficacy and safety of pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients: Czech registry data[J].*Neoplasma*,2022,69(6):1474-1479.

[24]LELEU X,KARLIN L,MACRO M,et al.Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone In Relapsed Or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) With Deletion (del)17p and/Or Translocation t(4;14)[J].*Blood*,2013,122(21):689-689.

[25]DIMOPOULOS M, WEISEL K, MOREAU P,et al.Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): outcomes by prior treatment at first relapse[J].*Leukemia*,2021,35(6):1722-1731.

[26]SHARPLEY FA,MANWANI R,MAHMOOD S,et al.Real world outcomes of pomalidomide for treatment of relapsed light chain amyloidosis[J].*British Journal of Haematology*,2018,183(4):557-563.

[27]SAJ F, NISHA Y, GANESAN P,et al.Efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: POMACE Phase II Study[J].*Blood*,2023,131(1):45.

[28]RADHAKRISHNAN VS,TAMBOLI N,DAS S,et al.Bortezomib-Pomalidomide-Dexamethasone (VPD) As Novel Induction Therapy in Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Early Safety Data from an Ongoing Single Arm Phase-II Investigator-Initiated Clinical Trial (PRIME Study)[J].*Blood*,2021,138:2752-2752.

[29]GARDERET L,KUHNOWSKI F,BERGE B,et al.Pomalidomide and dexamethasone until progression after first salvage therapy in multiple myeloma[J].*British Journal of Haematology*,2023,201(6):1103-1115.

#### 作者简介:

李春燕(1998--),女,汉族,山东菏泽人,蚌埠医科大学,2022级硕士研究生,研究方向:内科学(血液病)。

#### 通讯作者:

严红(1978--),汉族,安徽安庆人,硕士研究生导师,主任医师,教授,研究方向:内科学(血液病)。