



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.001

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.001>

· 综述与讲座 ·

多发性骨髓瘤诊治进展

陈文明

【摘要】 多发性骨髓瘤(MM)临床表现为骨病、肾病及遗传学异常。随着新的影像学技术的发展,X线、CT(包括全身低剂量CT)、正电子发射断层扫描(PET)/CT、磁共振成像[MRI,包括全身弥散(WB)/MRI]及 PET/MRI 已得到普遍应用,正确选择 MM 合适的检测方法至关重要。单克隆免疫球蛋白相关肾病(MGRS)是一组肾脏各部位均可累及的疾病总称,正确诊断至关重要,各种疾病临床表现各有特点。对骨髓瘤细胞生物学的认识,有助于对该病更好地进行危险分层,特别是确定高危冒烟性骨髓瘤,有助于临床识别和管理这类患者。新药时代,MM 进入靶向治疗及免疫治疗时代,正确了解各类药物的作用机制、疗效、微小残留病(MRD)的检测及不良反应,可以更好选择与使用这些药物。本文将针对这些问题作一介绍。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 骨病; 肾病; 微小残留病; 治疗

【中图分类号】 R733.3

【文献标识码】 A

随着对多发性骨髓瘤(MM)生物学认识的加深,近年来 MM 的诊断与治疗取得了较大进步,随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及单克隆抗体的广泛应用,MM 的缓解深度越来越深,特别是基于 B 细胞成熟抗原(BCMA)的治疗获得了突破性进展,即使是针对复发/难治(RR)MM 患者,其缓解率甚至是微小残留病灶(MRD)阴性患者比例明显提高。影像学技术[正电子发射断层扫描(PET)/CT、全身弥散磁共振成像(WB/MRI)及 PET/MRI]的普遍应用也为这些新药应用后的疗效评估提供了支撑。本文对 MM 诊断(特别是 MRD 诊断)及治疗进展做一介绍。

一、诊断技术的进展

1. 骨病影像学检测:针对骨病的检测技术包括 X 线、CT、正电子发射断层扫描(PET)/CT 及磁共振成像(MRI)。X 线检测适用于四肢长骨及颅骨病变检测。CT 更适合肋骨病变及肋骨浆细胞瘤的检测。颈椎、胸椎及腰椎 MRI 更适合于检测脊柱骨破坏及是否伴有浆细胞瘤,根据病变部位是否伴有水肿确定骨折是新发生骨折还是陈旧骨折。WB-MRI 也可以用于病变部位代谢的检测,用于 MRD 的检测。PET/CT 有助于了解是否有软组织浆细胞瘤以及判断病灶部位在治疗后是否尚有残存的代谢,确定是否存在 MRD。国际骨髓瘤工作组(IMWG)也推荐将全身低剂量 CT(WBLD-

CT)用于 MM 骨病的检测,WBLD-CT 可以降低 X 线的剂量,提高检测的敏感性。WBLD-CT 对脊柱骨病变检测的敏感性不如 MRI 敏感,更适用于没有 MRI 的地区应用^[1]。近年来随着 PET/MRI 的广泛应用,其也逐渐用于 MM 骨病及局部代谢的检测。MRI 可以非常敏感地了解是否有骨病变,而 PET 可以确定病变部位是否有代谢,二者的结合应用可以敏感了解骨病变及软组织瘤的代谢,更适用于 MM 的 MRD 检测^[2]。

2. 肾病检测:单克隆免疫球蛋白相关肾病(MGRS)是近年研究热点之一^[3]。单克隆免疫球蛋白、重链、轻链在肾脏任何部位均可能造成损害,包括肾小血管、肾小球、肾小球基底膜、近端肾小管(范可尼综合征)或远端肾小管(管型肾病)。M 蛋白对肾脏的损害包括直接损害(如冷球蛋白血症)、免疫球蛋白沉积或淀粉样变性、炎性因子导致的肾损害(C3 肾病、POEMS 综合征)等;单克隆免疫球蛋白需要肾科及病理科医师的积极配合才能确定诊断。管型肾病、淀粉样变性 & 轻链沉积病的临床表现是不一样的:管型肾病在患者尿液中仅可以检测到轻链;肾脏淀粉样变性在尿液中可以检测到大量的白蛋白,也可以有轻链存在,但一般不会有球蛋白,除非表现为肾病综合征;轻链沉积病往往导致肾小球受损,临床表现为混合型蛋白尿,也可伴有轻链。管型肾病及淀粉样变性往往没有高血压,而沉积病患者常伴有高血压。

3. MRD 检测^[4]:MRD 检测一般从浆细胞分泌的 M 蛋白、浆细胞增殖活性、体内浆细胞量方面进行检测。

浆细胞分泌的 M 蛋白包括完整的免疫球蛋白及

轻链,轻链主要是血清游离轻链(FLC)。对于分泌完整免疫球蛋白的MM患者,血清FLC应关注 κ 链与 λ 链的比值;对于非分泌型、寡分泌型及淀粉样变性患者,应该关注受累游离轻链与非受累轻链差值(dFLC)。完整免疫球蛋白常用固定电泳方法检测,最近质谱技术用于血单克隆免疫球蛋白的检测,比固定电泳的灵敏度明显提高,并与骨髓浆细胞含量具有相关性。

浆细胞增殖活性常用PET/CT及WB/MRI检测。对于MM所致的溶骨性骨损害,在抗骨髓瘤治疗后达到缓解,但骨病变并不能愈合,需要敏感的技术检测骨病变部位是否有异常浆细胞增殖;另外浆细胞瘤经过治疗后局部可能会有残存的组织,在残存部位肿瘤细胞是否彻底消失也需要有效的检测方法。PET/CT、WB/MRI及PET/MRI可有效反映这些部位是否有代谢,从而确定是否有残存的肿瘤细胞。

骨髓异常浆细胞含量的检测:目前临床上常用二代流式术(NGF)^[5]或二代测序术(NGS)检测骨髓微小残留肿瘤细胞。NGF检测的敏感性为 10^{-5} (至少需要检测 5×10^6 个细胞),NGS检测的敏感性为 $10^{-5} \sim 10^{-6}$ (至少需要检测 2×10^7 个细胞)。常用的8~10色流式检测的敏感性仅为 $10^{-4} \sim 10^{-5}$,达不到要求的 10^{-5} 。NGS检测MRD是评估免疫球蛋白重链或轻链V区重排(IgHV、IgLV)而不是检测基因突变。基于基因突变的方法不能作为MM的MRD检测,因为并不是所有骨髓瘤细胞都有基因突变^[6]。

二、预后评估体系的进展

1. 冒烟性骨髓瘤(SMM)评估:目前国外有多个SMM危险评估体系,其目的是预测即将快速进展为症状性或活动性骨髓瘤的“真正”高危SMM,根据这些评估体系,SMM可分为标危(2年进展风险低于50%)、高危(2年进展风险高于50%)及超高危(2年进展风险高于80%)。超高危SMM目前定义为活动性骨髓瘤,临床需要治疗。近年研究发现血清M蛋白定量(>20 g/L)、血清FLC比值(>20)及骨髓浆细胞比例($>20\%$)可以作为SMM进展的良好预测指标。细胞遗传学[包括荧光原位杂交技术(FISH)]检测结果异常在促进SMM的进展作用有限,在SMM中,不要过度依赖遗传学异常的预测价值^[7]。

2. MM预后评估:目前从遗传学角度评估MM的危险度包括染色体G带染色、FISH、基于芯片的基因表达谱(GEP)及基于NGS的基因突变检测。染色体G带染色及FISH技术已广泛用于MM遗传学异常的检测。近年来GEP及全基因组测序技术已经得到普遍应用,基于芯片的GEP可了解MM基因表达全貌,

能更好预测MM预后,但是其检测的标准化仍是临床面临的问题,尚未在临床得到广泛应用^[8]。基于NGS的全基因组测序技术,在预测MM预后中应用越来越普遍,发现仅p53基因双等位基因突变是其不良预后指标,其他单个基因突变的预后价值有限。

3. 外周血循环浆细胞^[9]:骨髓瘤细胞常高表达细胞黏附分子CD56,使浆细胞在骨髓中局灶簇状生长。如果骨髓瘤细胞黏附分子CD56表达减弱,恶性浆细胞更易由骨髓溢出到外周血,通过血常规可以检查到循环浆细胞。外周血循环浆细胞与预后相关,如果浆细胞比例 $>5\%$,其预后明显不佳,所以MM患者在新诊断时及复发时应该做血常规白细胞分类检查,以确定外周血浆细胞比例。

三、MM的治疗进展

1. 抗CD38单抗在MM各阶段广泛应用:抗CD38单抗达雷妥尤由于其优越的疗效及安全性已用于复发难治MM的治疗,近年来,其在新诊断MM治疗中的研究也证实了达雷妥尤联合蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂(D-VTD、D-VRD、DRD、DVMP)等能进一步加深缓解的深度,延长无进展生存(PFS)期。目前来那度胺是MM维持治疗的首选,达雷妥尤单药或联合来那度胺也能获得非常好的临床疗效。需要注意的是,在成熟B细胞中CD38也是阳性的,长期使用抗CD38单抗会导致低免疫球蛋白血症,会降低患者的免疫力、增加患者感染的风险,所以其使用的确切疗程有待进一步探讨。

CASSIOPEIA研究^[10]是一项多中心开放随机Ⅲ期临床试验,1085例新诊断MM患者被随机分配为硼替佐米-沙利度胺-地塞米松(VTD)加或不加达雷妥尤单抗(D)诱导治疗4个疗程后接受自体造血干细胞移植(ASCT),再按原方案巩固治疗2个疗程,再二次随机接受达雷妥尤或不用维持治疗。在诱导-干细胞移植-巩固治疗后,D-VTD组患者PFS期、缓解深度及MRD阴性患者比例均明显优于VTD组。二次随机评估了达雷妥尤单抗维持治疗的效果,结果显示在诱导治疗、维持治疗及诱导+维持治疗期间使用了达雷妥尤单抗患者的PFS期相似,而在疾病的任何阶段均未使用达雷妥尤单抗患者的PFS期明显缩短。提示在新诊断MM患者中,达雷妥尤单抗不一定需要长期使用。

2. 蛋白酶体抑制剂:尽管卡非佐米-来那度胺-地塞米松(KRD)与硼替佐米-来那度胺-地塞米松(VRD)、卡非佐米-马法兰-强的松(KMP)与硼替佐米-马法兰-强的松(VMP)在新诊断不适合移植MM患者中并无PFS期优势,但卡非佐米一线治疗适合移植患者的研究获得可喜结果。FORTE研究^[11]正在进行的开放的多中心随

机Ⅱ期试验中,474 例新诊断 MM 患者随机接受卡非佐米-环磷酰胺-地塞米松(KCD)4 个疗程 + ASCT + KCD 4 个疗程、KRD 4 个疗程 + ASCT + KRD 4 个疗程或 KRD 12 个疗程治疗,之后再随机接受来那度胺(R)单药或来那度胺 + 卡非佐米(KR)维持治疗。KRD-ASCT-KRD 组的 PFS 期明显优于另外两组,并且该组 1 年的持续 MRD 阴性率在高危及双打击患者中分别为 50% 及 47%,获得持续 1 年 MRD 阴性患者 4 年的 PFS 在高危及双打击患者中分别为 87% 及 84%。与单独接受 R 对比,接受 KR 维持治疗患者的 3 年 PFS 率更高(75% 比 65%)。在遗传学标危、高危及双打击患者中,KR 及 R 维持的 PFS 率分别为 90% 及 73% ($HR=0.40$)、69% 比 56% ($HR=0.60$)、67% 比 42% ($HR=0.53$)。上述研究结果表明,在新药时代,造血干细胞移植的地位依然十分重要,新药不能代替移植。不论是标危、高危还是双打击患者,不论在诱导阶段还是在维持治疗阶段,卡非佐米均能获益,尤其是标危患者获益更多。

3. 小分子靶向药物

(1)核输出蛋白(XPO-1)抑制剂^[12]:细胞核中肿瘤抑制蛋白(TSPs)(如 p53、I κ B、FOXO)与 eIF4E 结合的致癌蛋白 mRNA(如 c-Myc、Bcl-xL、MDM2、cyclins)、糖皮质激素受体(GR)需要与 XPO-1 结合转运到胞浆发挥生物学作用。XPO-1 在恶性肿瘤细胞中过度表达,调节细胞周期停滞和细胞凋亡促使肿瘤细胞逃避 TSPs 的作用。XPO-1 抑制剂 Selinexor 可促进多种 TSPs 留在核内,有再激活发挥抗肿瘤、降低胞浆内致癌蛋白水平、激活 GR 通路及恢复激素敏感性的作用。Selinexor-泊马度胺-地塞米松治疗 72 例复发/难治(RR)MM 患者,泊马度胺未暴露/非难治患者的中位 PFS(mPFS)期为 12.2 个月,中位缓解时间(mDOR)为 24.2 个月;在推荐Ⅱ期剂量(RP2D)组 mPFS 期及 mDOR 均未达到;RP2D 组客观缓解率(ORR)达 65%。Selinexor-卡非佐米-地塞米松(XKD)治疗 32 例 RRMM,其 ORR 为 78.1%, \geq 非常好的部分缓解(VGPR)为 41%。所有患者 mPFS 期为 15 个月,高危患者 mPFS 期为 15 个月,对蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂及单抗三重难治患者 mPFS 期为 23.7 个月。Selinexor-达雷妥尤-地塞米松(XDD)治疗 34 例 RRMM 患者,其 ORR 为 69%,临床获益率(CBR)为 81%;对达雷妥尤未暴露患者的 ORR 为 73%,CBR 为 87%;4 药暴露患者 ORR 为 57.1%,CBR 为 85.7%;所有患者 mPFS 期为 12.5 个月。Selinexor-硼替佐米-地塞米松(XVD)与 VD 分别治疗既往接受 1~3 线治疗的 RRMM 患者的 BOSTON 研究中,402 例患者随机分为两组,XVD 组及 VD 组的

mPFS 期分别为 11.7 个月和 9.4 个月($P=0.029$),ORR 分别为 71.9% 及 59.3% ($P=0.029$)。亚组分析结果显示,年龄 ≥ 65 岁、遗传学高危、肌酐清除率 30~60 ml/min、既往接受过硼替佐米或来那度胺治疗的 XVD 组患者缓解率均优于 VD 组。Selinexor 最常见的不良反应是血细胞减少、胃肠道不适及乏力,通过剂量调整及对症治疗可得到改善。

(2)BCL-2 抑制剂:15% 骨髓瘤患者具有 t(11;14)易位,约 35% 表达 BCL-2。有 t(11;14)和(或)BCL-2 高表达患者约占 MM 的 40%。BCL-2 抑制剂 Venetoclax 联合硼替佐米-地塞米松(VD)对有 t(11;14)和(或)BCL-2 高表达患者具有较好的抗骨髓瘤活性。一项Ⅲ期随机对照的 BELLINI 研究探讨了 Venetoclax 联合 VD 及仅 VD 分别治疗 RRMM 患者,291 例患者按 2:1 的比例随机入组,Venetoclax 联合 VD 组 ORR 为 67%, \geq 非常好的部分缓解(VGPR)为 43%;对蛋白酶体抑制剂不耐药的患者,其 ORR、 \geq VGPR 分别为 92% 及 68%;对蛋白酶体抑制剂耐药的患者,其 ORR、 \geq VGPR 分别为 32% 及 8%。对免疫调节剂不耐药的患者,其 ORR、 \geq VGPR 分别为 82% 及 68%;对免疫调节剂耐药的患者,其 ORR、 \geq VGPR 分别为 57% 及 26%。由于观察时间尚短,有 t(11;14)和(或)BCL-2 高表达患者的 mPFS 期及 OS 期尚未获得,期待更长时间随访的结果^[13]。一项在 Venetoclax 联合 VD 基础上加用达雷妥尤的研究正在进行中,初步的 ORR 在 90% 以上^[14]。

(3)多肽耦联药(PDC):Melflufen 是一种 PDC,可将马法兰与靶向氨肽酶的亲脂肽——氟苯酰胺耦联在一起。氟苯酰胺与细胞膜亲和力强,穿透细胞壁进入细胞内,在氨肽酶的作用下释放马法兰。肿瘤细胞中高表达氨肽酶,特别是在新诊断及复发/难治骨髓瘤细胞中过表达氨肽酶,过表达氨肽酶的骨髓瘤细胞中可高效降解 Melflufen 中的氟苯酰胺,释放高浓度游离马法兰,马法兰进入细胞核抑制 DNA 合成,导致 DNA 损伤,诱导细胞凋亡。在多药耐药多线复发的 MM 患者中,其联合地塞米松的有效率为 29%,mPFS 期为 4.2 月,中位 OS(mOS)期为 11.6 个月,显示出了良好的疗效。其主要不良反应与马法兰一样,仍是血液学毒性^[15]。

4. 靶向 BCMA 的治疗

(1)抗体交联药(ADC):Belantamab Mafodotin 是第一个用于治疗 RRMM 的 ADC,该药通过对蛋白酶耐受的交联剂将抗微管药(MMAF)交联到人源化的抗 BCMA 抗体上,抗 BCMA 抗体与骨髓瘤细胞表面 BCMA 结合,通过内吞进入细胞内,在溶酶体降解下释放活化的细胞毒药物 MMAF,抑制微管形成,从而抑制

细胞有丝分裂,导致细胞死亡。DREAMM-2 试验^[16]是一项开放的Ⅱ期研究,探讨了 2.5 mg/kg 及 3.4 mg/kg 两个剂量组的 Belantamab Mafodotin 治疗多药耐药、多线复发的 MM 患者,单药的 ORR 分别为 32% 及 35%, ≥VGPR 分别为 18% 及 23%, mDOR、PFS 期、OS 期分别为 11 个月、6.2 个月、2.8 个月及 3.9 个月、13.7 个月、13.8 个月,均显示出非常良好的疗效。Belantamab Mafodotin 的主要不良反应是角膜损伤,发生率占 72%,主要表现为眼干、视物模糊、视觉过敏,甚至导致角膜溃疡,需要与眼科医师协作治疗。

(2) 双特异性抗体:靶向 CD3 及 BCMA 的双特异性抗体,其抗 CD3 抗体与 CD3⁺T 细胞结合而活化 T 细胞,增强其抗肿瘤活性,其抗 BCMA 抗体与 BCMA⁺骨髓瘤细胞结合,从而让活化的 CD3⁺T 细胞更好地杀伤骨髓瘤细胞^[17]。目前已有多种抗 CD3-BCMA 双抗进入临床试验,包括 AMG420、AMG701 及 Teclistamab。对于多药耐药、多线复发的 MM 患者其有效性高达 60%~80%,其主要不良反应是细胞因子释放综合征(CRS)及血细胞减少。其临床试验正在进行中。

(3) 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T):CAR-T 治疗通过基因工程将针对肿瘤抗原的单链抗体与共刺激分子结构(CAR)转染并表达在 T 细胞上,CAR 分子胞外段可特异识别肿瘤抗原,激活下游信号通路,使 CAR-T 增殖、活化,从而发挥靶向杀伤肿瘤细胞的作用。由于骨髓瘤细胞稳定表达 BCMA,是理想的治疗靶点,针对抗 BCMA-CAR-T 已获得良好效果。KarMMa 研究^[18]是一项多中心Ⅱ期试验,140 例既往接受 ≥3 种方案且对末线耐药 RRMM 患者接受抗 BCMA-CAR-T 治疗,其 ORR 为 73%,3 线及 ≥4 线患者完全缓解(CR)/严格意义的完全缓解(sCR)率分别为 53%、30%,mDOR 为 10.9 个月,mOS 期为 24.8 个月。接受 3 线及 ≥4 线治疗患者的 mDOR 分别为 8.0 个月、10.9 个月,mPFS 期分别为 8.6 个月、8.9 个月,mOS 期分别为 22.0 个月、25.2 个月。细胞因子释放综合征(CRS)总发生率为 84%,其中 1 级和 2 级 CRS 占 78%,中枢神经毒性 CRS 占 18%,均在 1 周内恢复。中性粒细胞减少、贫血及血小板减少分别为 91%、70%、64%,感染发生率为 70%。CARTITUDE-1 试验^[19]是一项使用抗 BCMA-CAR-T 治疗 RRMM 的 I b/Ⅱ期试验,97 例患者可评估疗效,其中 29 例患者为 I b 期,68 例患者为Ⅱ期,中位随访 18 个月的 ORR 为 97.9%,sCR 率为 80.4%。在评估 MRD 的 61 例患者中,MRD 阴性率为 91.8%;在获得 CR/sCR 患者中,MRD 阴性率为 89.4%。97 例患者中 18 个月 PFS 率为 66%,其中获得 sCR 患者 18 个月 PFS 率为 75.9%;18 个月的 OS 率为 80.9%,其不良反应可控。

目前有多个抗 BCMA-CAR-T 进入临床试验,均获得良好的效果,且安全性良好,不良反应可控。近 20 年来,有 15 种抗 MM 新药获准上市用于 MM 的治疗,不仅显著提高了患者缓解深度,而且延长了患者的 PFS 期,甚至 OS 期。新的诊断技术的广泛应用也为新药疗效的评估提供了便利。

参 考 文 献

- [1] Hillengass J, Usmani S, Rajkumar S, et al. International myeloma working group consensus recommendations on imaging in monoclonal plasma cell disorders[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(6): e302-e312.
- [2] Mule S, Reizine E, Blanc-Durand P, et al. Whole-Body Functional MRI and PET/MRI in Multiple Myeloma[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(11): 3155.
- [3] Amaador K, Peeters H, Minnema M, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS) histopathologic classification, diagnostic workup, and therapeutic options[J]. *Neth J Med*, 2019, 77(7): 243-254.
- [4] Landgren O, Lu S, Hultcrantz M. MRD testing in multiple myeloma: The main future driver for modern tailored treatment[J]. *Semin Hematol*, 2018, 55(1): 44-50.
- [5] Paiva B, Puig N, Cedena M, et al. Measurable Residual Disease by Next-Generation Flow Cytometry in Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8): 784-792.
- [6] Kriegsmann K, Hundemer M, Hofmeister-Mielke N, et al. Comparison of NGS and MFC Methods: Key Metrics in Multiple Myeloma MRD Assessment[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(8): 2322.
- [7] Lakshman A, Rajkumar S, Buadi F, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria[J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(6): 59.
- [8] Zhou Y, Barlogie B, Shaughnessy J. The molecular characterization and clinical management of multiple myeloma in the post-genome era[J]. *Leukemia*, 2009, 23(11): 1941-1956.
- [9] Zhang L, Beasley S, Prigozhina N, et al. Detection and Characterization of Circulating Tumour Cells in Multiple Myeloma[J]. *J Circ Biomark*, 2016, 5: 10.
- [10] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10192): 29-38.
- [11] 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 maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1705-1720.
- [12] Podar K, Shah J, Chari A, et al. Selinexor for the treatment of multiple myeloma[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2020, 21(4): 399-408.
- [13] Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, et al. Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1630-1642.
- [14] Bahlis NJ, Baz R, Harrison SJ, et al. Phase I Study of Venetoclax Plus Daratumumab and Dexamethasone, With or Without Bortezomib, in Patients With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma With and Without t(11;14)[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(32): 3602-3612.
- [15] Richardson PG, Oriol A, Larocca A. Melphalen and Dexamethasone in Heavily Pretreated Relapsed and Refractory Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 757-767.
- [16] Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 207-221.
- [17] Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821.
- [18] Raje N, Berdeja J, Lin Y. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737.
- [19] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.

(收稿日期:2021-12-05)

(本文编辑:余晓曼)