

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.17.029

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190424.1606.016.html(2019-04-25)

## 泊马度胺治疗复发难治性多发性骨髓瘤的研究进展\*

范枝俏<sup>1,2</sup>, 樊文静<sup>2</sup>, 陈佳文<sup>1,2</sup>, 潘耀柱<sup>2</sup>综述, 白海<sup>2△</sup> 审校

(1. 甘肃中医药大学第二临床医学院, 兰州 730000; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院血液科, 兰州 730050)

**[摘要]** 多发性骨髓瘤(MM)是好发于中老年人的浆细胞恶性克隆增殖性疾病,目前仍不能治愈。随着免疫调节剂(IMiD)和蛋白酶体抑制剂(PI)的广泛应用,MM的治疗取得了很大进展,但几乎所有MM患者最终都对这些药物不耐受。而第三代IMiD泊马度胺(POM)对复发难治性MM(RRMM)具有活性,因此,本文从POM的作用机制、POM治疗肾功能不全、细胞遗传学高危的RRMM的临床研究及以POM为基础的联合治疗进行总结,为临床更好的应用POM提供理论依据。

**[关键词]** 泊马度胺;复发难治性多发性骨髓瘤;不良细胞遗传学标记;肾功能不全

**[中图分类号]** R551.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)17-3001-05

## Progress in the study of Pomalidomide in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma\*

FAN Zhiqiao<sup>1,2</sup>, FAN Wenjing<sup>2</sup>, CHEN Jiawen<sup>1,2</sup>, PAN Yaoshu<sup>2</sup>, Bai Hai<sup>2△</sup>

(1. The Second Clinical Medical College of Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Gansu, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Hematology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Gansu, Lanzhou 730050, China)

**[Abstract]** Multiple myeloma (MM) is a malignant clonally proliferative disease of plasma cells that occurs in the middle-aged and elderly people and still incurable. With the widespread use of immunomodulators (IMiD) and proteasome inhibitors (PI), great progress has been made in the treatment of MM, but almost all patients with MM are ultimately intolerant to these drugs. Studies have shown that the third-generation immunomodulator pomalidomide (POM) is active against relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). Therefore, this article summarizes the action mechanism of POM, the clinical study of POM in the treatment of RRMM with high risk cytogenetics and renal insufficiency, and the combination therapy based on POM to provide a theoretical basis for the better clinical application of POM.

**[Key words]** pomalidomide; relapsed and refractory multiple myeloma; adverse cytogenetic marker; renal insufficiency

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓和(或)外周部位浆细胞克隆性增殖的恶性血液肿瘤,是第二大常见的恶性血液病,占血液恶性肿瘤死亡人数的20%及所有癌症死亡人数的2%<sup>[1-3]</sup>。临床上,MM以骨髓中浆细胞恶性增殖、血或尿中出现单克隆免疫球蛋白,引起贫血、肾功能不全、广泛的骨质破坏、高钙血症和反复严重的感染为特征,目前仍不能治愈。近年来免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiD)和蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitors, PI)的广泛使用,使得MM的治疗取得了很大进展,完全缓解自5%左右提高至30%以上,总生存期(OS)从不足3年延长至4~5年<sup>[4-5]</sup>。尽管新药的引入使MM的治疗有所改善,但几乎所有的MM患者最终都对这些药物不耐受。因此,对复发难治性多发

性骨髓瘤(relapsed and refractory multiple myeloma, RRMM)的治疗就显得尤为重要。

## 1 泊马度胺(pomalidomide, POM)

POM是第三代IMiD,结构与沙利度胺(thalidomide, THAL)和来那度胺(lenalidomide, LEN)相似,但是具有更强的抗MM活性和相似的安全性<sup>[6]</sup>。2013年POM被美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲医药管理局(EMA)批准用于曾接受过至少两种治疗[包括LEN和硼替佐米(bortezomib, BORT)]但在疾病治疗过程中或在最近1次治疗后60d内进展的患者<sup>[7-8]</sup>。

**1.1 药代动力学** POM化学名称3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)邻苯二甲酰亚胺。单药口服吸收超过70%,最大血浆浓度(C<sub>max</sub>)发生在服药后2~3h。

\* 基金项目:甘肃省科技重大专项计划项目(1102FKDA005)。  
△ 通信作者, E-mail: baihai98@tom.com。

作者简介:范枝俏(1993-),住院医师,在读硕士研究生,主要从事血液肿瘤

POM 曲线下面积(area under the curve, AUC)近似线性增加,与剂量增量成比例增加。多次给药后, POM 在 AUC 中的累积比例为 27%~31%。与高脂和高热量食物同时服用会降低其吸收率,使  $C_{max}$  降低 25%,并且对整体吸收程度也有影响, AUC 下降 8%。在稳定状态下, POM 的平均表观分布容积为 62~138 L。POM 对映体与人类血浆蛋白的体外结合范围为 12%~14%,且不是浓度依赖性的。半衰期为 6.5~8.0 h,大部分在 48 h 内被清除。主要通过肾脏排泄(73%),但排泄之前被广泛代谢,并且主要的代谢过程由细胞色素 P450 介导的羟基化(CYP1A2 和 CYP3A4)及随后的葡糖醛酸化(剂量的 43%)和戊二酰亚胺环水解(25%)组成。CYP1A2 和 CYP3A4 是 p 糖蛋白的底物,是 CYP450 介导代谢的主要同工酶<sup>[7]</sup>。只有 10% 的药物以原型通过肾脏和粪便排泄。5-羟基马来酰胺,一种氧化代谢物,主要由 CYP1A2 和 CYP3A4 形成。羟基代谢产物和水解副产物的活性比 POM 低 26 倍以上<sup>[9-10]</sup>。

**1.2 作用机制** POM 是具有抗肿瘤活性、免疫调节和抗血管生成特性及直接抗 MM 活性的第三代 IMiD,目前已知的作用机制如下<sup>[11]</sup>:(1)免疫调节作用。POM 增加 T 细胞和 NK 细胞的增殖及不同共刺激分子如 CD28 的表达;抑制不同促炎性细胞因子[肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素(IL)-1 $\beta$ , IL-6 和 IL-12]的产生,增加 IL-10 的水平;增加  $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )和 IL-2 的产生,高水平的 IL-2 和 IFN- $\gamma$  增加 NK 细胞的数量、改善其功能并介导恶性浆细胞的死亡。已证实 POM 抑制对其他抗肿瘤药物耐药的肿瘤细胞的生长,并且在 LEN 耐药和敏感的 MM 细胞中具有协同诱导肿瘤细胞凋亡的作用<sup>[12]</sup>。(2)直接的抗肿瘤作用。IMiD 通过抑制细胞周期蛋白依赖激酶(CDK)途径,下调抗凋亡蛋白和激活 FAS 介导的细胞死亡而发挥直接的抗增殖作用。WAF-1 是 p53 肿瘤抑制的介质, POM 通过 LSD1 介导的表观遗传机制增加 p21(WAF-1)蛋白表达来阻断 MM 细胞系中的细胞周期 G<sub>1</sub> 期阻滞。锌指转录因子(IKZF)1 和 IKZF3 是 B 和 T 细胞系最终分化的必需转录因子。目前 CRBN 已被证明是 POM 的直接靶点, POM 与 CRBN 的结合促进 IL-2 转录抑制因子 IKZF1(Ikaros)和 IKZF3(Aiolos)的募集,在治疗数小时内导致其泛素化及进一步降解,并在 48 h 内负调控转录因子干扰素调节因子 4(IRF4)和 MYC 的产生。这些发现表明, POM 诱导 T 细胞中两种蛋白质介导的蛋白酶体降解。目前的数据表明, CRBN 是 THAL 的主要致畸目标,是 IMiD 活性的基本要求,也是临床评估抗骨髓瘤活性的可能生物标志物。(3)抗血管生成活性。POM 通过 caspase-8 途径诱导凋亡,并且通过抑制骨髓瘤和基质细胞的血管内皮生长因子(VEGF)和碱性成纤维细胞生长因子(b-FGF)的分泌并且调节各种细

胞因子的分泌,阻断基质和骨髓瘤细胞之间的相互作用而显示抗血管生成活性。(4)对骨髓微环境的影响。POM 通过负向直接调节肿瘤细胞的关键功能及通过调节细胞黏附和减少 TNF-6, IL-8 和 VEGF 产生,阻断骨髓瘤细胞与其微环境的相互作用来实现其抗骨髓瘤作用。

## 2 POM 治疗 RRMM 的临床研究

RRMM 中 POM 疗效的主要证据基于一项多中心开放性随机 III 期临床试验 MM-003<sup>[13]</sup>, 比较了 BORT 和 LEN 治疗失败后 455 例 RRMM 患者应用 POM+低剂量地塞米松(LoDEX)与高剂量地塞米松(HiDEX)治疗的疗效,中位年龄 65 岁,先前治疗中位数 5 个周期。455 例患者以 2:1 的比例随机分为 2 组,其中 POM(4 mg/d,第 1~21 天)联合 DEX(40 mg/周)组 302 例, HiDEX(40 mg/d,第 1~4 天,第 9~12 和 17~20 天)组 153 例,两组均以 28 d 为 1 个治疗周期,对于年龄大于 75 岁的患者 DEX 剂量调整为 20 mg。结果两组患者的中位无进展生存期(PFS)分别为 4.0、1.9 个月;中位 OS 13.1、8.1 个月, POM+LoDEX 组患者中位 PFS、中位 OS 均明显延长( $P<0.01$ );总体有效率[大于或等于部分缓解(PR)]明显升高(32%对 11%, $P<0.01$ )。HiDEX 组的 85 例(56%)患者接受 POM 治疗,也观察到 OS 的优势。而且无论治疗方案或难治性状态如何, POM+LoDEX 组均明显延长患者 PFS 和 OS,且未发现先前 THAL 和 LEN 治疗的交叉耐药性。这些数据表明,不考虑先前治疗方案的情况下, POM+LoDEX 应被视为 RRMM 患者的标准治疗方案。

POM 是一种耐受性良好的治疗方案, MM-010 随访 5 年,最严重的 III/IV 级血液学不良反应依次为中性粒细胞减少(49.7%)、贫血(33%)、血小板减少(24.1%),中性粒细胞减少的速度取决于 POM 的剂量和治疗次数。III/IV 级粒缺伴发热的平均发生率低至 5.3%。III/IV 期非血液学不良事件(AE)主要为感染(28.1%),其中大部分为肺炎(10.9%)。静脉血栓栓塞症(VTE)发生率为 3%~5%;III/IV 期外周神经病变(PN)率为 1%~2%;这两种不良反应的发生率与患者特有的风险因素有关,患者死亡的主要原因是疾病进展(disease progression, PD),而非药物毒性<sup>[14]</sup>。

## 3 肾功能不全(renal insufficiency, RI) RRMM 的临床研究

因为大部分 MM 患者在疾病过程中会出现 RI 或进行性肾衰竭,所以有必要讨论 POM 在 MM 伴 RI 中的疗效。尽管 POM 及其代谢物主要通过肾脏排泄,但 POM 在排泄前被广泛代谢,只有 10% 的原型被肾脏排泄,因此推测 RI 对患者的 POM 血药浓度产生较大影响。但是,迄今为止, POM 主要在肌酐清除率( $CrCl$ ) $\geq 45$  mL/min 的患者中进行研究,所以有关 POM 用于 RI 患者的研究很有限。

为了评估肾损伤对 POM 暴露的影响,开发了具有不同程度 RI 的 RRMM 患者中 POM 的群体药代动力学(population pharmacokinetics, PPK)模型。从两项临床研究中收集的关于肾功能正常、肾功能中度受损,以及不需要透析和需要透析的肾功能严重受损 RRMM 的 POM 浓度数据集中在 2~4 mg 剂量范围内,以特异性评估 RI 对 POM 清除率和血浆暴露的影响。此外,使用来自需要透析的肾功能严重受损的 RRMM 患者 POM 在透析器动脉侧和静脉侧的中心数据,评估其在多大程度上透析有助于从血液循环中去除 POM。PPK 分析显示,与肾功能正常的患者相比,不需要透析的中度至重度肾损伤对 POM 清除率或血浆暴露没有影响,而非透析日需要透析的严重肾损伤患者中 POM 暴露增加约 35%。另外,透析将总体 POM 清除率从 5 L/h 增加到 12 L/h,表明透析可以明显地从血液循环中除去 POM,因此,透析日 POM 应在透析后使用<sup>[15]</sup>。

RI 限制了 RRMM 患者的治疗选择,因此,MM-013 试验前瞻性研究了 POM+LoDEX 在 RRMM 伴有 RI 的疗效。有研究将 81 例患者分为 3 组:A 组患者( $n=33$ ),肾小球滤过率(GFR) 30~45 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);B 组患者( $n=34$ ),GFR 30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>);C 组患者( $n=14$ ),需要血液透析。给予 POM 4 mg/d,1~21 d/28 d,DEX 20 mg 或 40 mg/周。A、B、C 组 ORR 分别为 39.4%、32.4% 和 14.3%,反应持续时间(duration of response, DOR)分别为 14.7、4.6 个月和不可估计。重要的是 3 组中 100%、79.4% 和 78.6% 的患者分别实现了疾病稳定(stable disease, SD)。中位随访 8.6 个月,OS 分别为 16.4、11.8、5.2 个月。仅在 A 组中观察到完全的肾脏反应(18.2%),并且 C 组中的患者没有变为独立的血液透析,3/4 级血液治疗不良反应和 POM 中断治疗导致的不良事件在 C 组更频繁,POM 的药代动力学在 3 个肾脏队列中相当<sup>[16]</sup>。

由此可见 POM+LoDEX 对 RRMM 伴中度或重度 RI 包括患有更严重疾病和需要血液透析的患者是安全有效可耐受的。

#### 4 细胞遗传学高危 RRMM 的临床研究

del(17p)通常与 TP53 基因突变或 p53 通路改变有关,t(4;14)易位导致癌基因成纤维细胞生长因子受体 3(FGFR3)和 MM 集合结构域(MMSET)的表达增加,del(17p)和 t(4;14)与生存期缩短相关。很少有研究分析这些细胞遗传学特征或其他基线特征对晚期 RRMM 的影响。

在 IFM 2009-02 研究中纳入 21 位存在 del17P 和(或)t(4;14)的 RRMM 患者,给予 POM+LoDEX 治疗,结果在 15 例 del17P 患者中, $\geq$ PR 5 例;而 6 例 t(4;14)患者中, $\geq$ PR 只有 1 例。与细胞遗传学标准风险患者相比,1 年 PFS 和 OS 率明显较低,分别为

95%、44%( $P=0.005$ )和 67%、27%( $P=0.0002$ )<sup>[17]</sup>。IFM 2010-02 特异性研究了 POM+LoDEX 在伴 del17P (46%)或 t(4;14)的 RRMM 患者的疗效,结果表明,del17P 与 t(4;14)患者的中位疾病进展时间分别为 8、3 个月,显示前者从 POM+LoDEX 的治疗中获益更大<sup>[18]</sup>。

对 MM-003 试验的分析显示,与 HiDEX 治疗相比,POM+LoDEX 可改善 del(17p)患者的无进展生存期(4.6 vs. 1.1 个月; $P<0.01$ ),t(4;14)(2.8 vs. 1.9 个月; $P=0.028$ );标准风险患者(4.2 vs. 2.3 个月; $P<0.01$ )<sup>[19]</sup>。尽管大多数单药组患者在停药后服用 POM,联合组与单药组相比,OS 在标准风险受试者、t(4;14)和 del17P 中分别为 12.6 vs. 7.7 个月, $P=0.008$ ;14.0 vs. 9.0 个月, $P=0.300$  和 7.5 vs. 4.9 个月, $P=0.761$ 。ORR 在标准风险患者(35.2% vs. 9.7%)和 del(17p)患者(31.8% vs. 4.3%)中高于单药组,但在 t(4;14)的患者中相似(15.9% vs. 13.3%)。

综上所述,POM+LoDEX 对 RRMM 和 del(17p)和(或)t(4;14)患者有效。根据现有数据,POM+LoDEX 治疗 del(17p)的 RRMM 似乎比 t(4;14)患者获益更大。卡非佐米(carfilzomib, CFZ)可能是 t(4;14)患者的首选,特别是不存在 del(17p)的单个细胞遗传学异常。但是,对于其所依据的疗效和安全性的交叉试验比较,应谨慎解读<sup>[20]</sup>。

#### 5 以 POM 为基础的联合治疗

CHEN 等<sup>[21]</sup>的一项荟萃分析纳入 4 项随机对照试验和 4 项前瞻性研究,共 891 例患者,总结和评估了 POM 治疗 RRMM 的疗效,分析显示 POM 治疗后客观缓解率为 35%,CR 率为 2%,为临床应用 POM 提供理论指导。另一项研究显示,POM 作为单药治疗 RRMM 的客观缓解率仅为 18%,但与 DEX 联合后提高至 33%<sup>[22]</sup>。因此,发掘以 POM 为基础的联合治疗对 RRMM 的治疗显得尤为重要。

FOUQUET 等<sup>[23]</sup>纳入 2 项实验共分析 134 例接受 POM+LoDEX 治疗直至 PD 的 RRMM 患者,70%在 POM+LoDEX 治疗之后接受后续治疗的患者 ORR 和 SD 均为 33%;OS 为 12 个月,分别有 22% 和 12.5% 的患者存活超过 2 年和 3 年。ORR 在三药组和两药组分别为 37.5% 和 14%( $P=0.044$ )。烷化剂对 ORR 的影响无显著差异(环磷酰胺 32%,美法仑 29%,苯达莫司汀 21%)。与预后良好相关的因素是接受含新药的三药联合方案、治疗反应好、无不良细胞遗传学及从诊断到 POM 治疗后更长的时间。这项研究表明,POM+LoDEX 治疗后复发的患者仍可从另一种治疗方案中获益,当使用包括新药的三药联合方案时,OS 得到明显改善,即使在晚期的 MM 中,反应深度和高危细胞遗传学特征的患者也改善了预后。

Marizomib(MRZ)是一种不可逆的泛亚单位 PI,用于 RRMM 和胶质瘤的临床研究。通过评估 MRZ/POM+LoDEX 方案(PMD)在 38 例患者此前中位 4 次使用 LEN 和 BORT 治疗(范围 1~10)的 RRMM 中的安全性并确定 MTD 和(或)推荐的 2 期剂量(RP2D)。于第 1、4、8、11 天,在 2 h 内给予 MRZ(0.3~0.5 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射);POM(3~4 mg)第 1~21 天;在每 28 天周期的第 1、2、4、5、8、9、11、12、15、16、22、23 天给予 LoDEX(5/10 mg)。最终 0.5 mg/m<sup>2</sup> MRZ 被确定为 RP2D。治疗相关大于或等于 3 级 AE 依次为中性粒细胞减少症 29%,肺炎 11%,贫血症 11%和血小板减少症 11%。总体有效率和临床获益率分别为 53%(19/36)和 64%(23/36)<sup>[24]</sup>。因此,PMD 方案在严重预处理的高风险 RRMM 患者中耐受性良好,可作为高风险 RRMM 未来的治疗选择。

虽然 MM-003 试验显示 POM+LoDEX 对 RRMM 患者具有优势,然而 60%的患者出现药物相关的 3/4 级血液不良反应,以中性粒细胞减少(48%)和肺炎(13%)最常见,并且频繁导致治疗中断(67%)和剂量减少(27%),因此临床标准剂量 POM 的应用值得深入研究,特别是根据 2016 年美国血液会议(ASH)上提交的相关数据,联合新药如单克隆抗体,抗 CD38 单抗可能会使疾病缓解持续时间明显增加<sup>[25]</sup>。IMiD 和单克隆抗体在 MM 中的协同作用已在几项关键试验中得到证实。有研究显示,3 例严重预处理的 MM 患者单独应用 CD38(daratumumab)或 CD20(利妥昔单抗)均耐药,但两药联合后 3 例患者的 PFS 分别持续 7、10(进行中)和 30 个月。由此可见,IMiD 与针对 MM 细胞表面抗原的单克隆抗体的联合可以克服两种药物的不耐受<sup>[26]</sup>。

CD38 在 MM 患者的调节性 T 细胞(Tregs)上高表达。恶性血液肿瘤患者血液中高表达 CD38 的 Tregs 细胞升高,并且与肿瘤负荷和疾病进展相关。isatuximab(ISA)通过促进细胞凋亡和抑制细胞增殖抑制 Tregs 细胞功能,因此,ISA 靶向 CD38 可能会诱导免疫调节作用,从而减轻免疫抑制并引发抗 MM 免疫。ISA 是一种 IgG1κmAb 选择性结合 CD38 上的独特表位,并通过多种作用机制靶向肿瘤细胞,包括抗体依赖性细胞毒作用,抗体依赖性细胞吞噬作用,补体依赖性细胞毒作用和免疫细胞耗竭/抑制免疫抑制细胞<sup>[27]</sup>。临床前评估表明,ISA 最重要的作用机制既 NK 细胞介导的抗体依赖性细胞毒性。此外,ISA 似乎在抗 CD38 单克隆抗体中是独一无二的,因为其能够在不交联的情况下诱导细胞凋亡,输注时间更短,可以更好地耐受<sup>[28]</sup>。ISA 作为单一药物的首次 I/II 期研究在中位治疗 5 个疗程后,证实了在经过大量预处理的 MM 中,POM≥10 mg/kg 的 ORR 为 20%~29%。中位反应时间(median response time, MRT)为 4 周,中位反应持续时间(median response

duration,MRD)约为 25 周<sup>[29]</sup>。

ISA 的单一药物活性及其良好的安全性使其有希望用于联合治疗。除了证明 ISA 单药抗 MM 活性外,临床前研究还表明,当与 LEN/DEX 或 POM/DEX 联合应用时,ISA 细胞杀伤活性明显增强,且多体现在与 POM/DEX 的联合应用时<sup>[30]</sup>。Ib 期剂量递增研究<sup>[31]</sup>(NCT02283775)纳入 26 例经严重预处理之前接受中位 4 次治疗的 RR 患者(与 POM/DEX 联合的 ISA 剂量分别为 5、10 和 20 mg/kg),结果显示很好的部分缓解(VGPR) 65.3%,严格意义完全缓解(sCR) 3.8%,CR 3.8%,VGPR 26.9%和 PR 30.8%。临床获益率 73.0%。ISA 10 mg/kg 时,ORR 为 74.9%,其中 sCR 8.3%,VGPR 33.3%,PR 33.3%。ISA 的药代动力学不受 POM 共同给药的影响,因此,当联合给药时不需要进行剂量调整。基于这些研究的功效和安全性数据及药代动力学/药效学分析,每周 1 次或每 2 周 10 mg/kg 的剂量,将用于未来的组合研究。表明 ISA/POM/DEX 对 RRMM 患者具有可控安全性的同时还具有一定临床活性。这些临床试验数据支持 ISA/POM/DEX (ICARIA-MM)联合的 III 期研究<sup>[32]</sup>。

有研究为了解卡非佐米(CFZ)和 POM 的有效性和安全性,确定了 37 项包含 1 160 例患者的前瞻性研究。ORR 在 CFZ/DEX 联合组高于 CFZ 单药组(66% vs. 28%, $P<0.01$ )。ORR 在 POM/DEX 联合组优于 POM 单药组(31% vs. 19%, $P<0.01$ )。然而,ORR 在 POM/硼替佐米(BOR)/DEX 三药组明显优于 POM/DEX 两药组(83% vs. 31%, $P<0.01$ )<sup>[33]</sup>。因此,与 POM/CFZ 单药相比,其各自联合 DEX 似乎获得了更好的缓解率,但与两药联合方案相比,三药联合疗效更高。

## 6 展 望

过去的 5 年中,随着单克隆抗体,第二代 PI 等的出现,使得 RRMM 的治疗有了更加多样的选择,虽然以 POM 为基础的两药联合和三药联合方案在 LEN 和 BORT 难治性 RRMM 患者中已经显示出可喜的临床疗效,但为了达到 POM 最大活性和最小毒性的最佳剂量方案及与其他药物联合的方案,更好地了解 POM 在基线危险因素和合并症患者中的有效性和安全性,未来仍需要更多的前瞻性研究来确定 RRMM 患者中 POM 的最佳方案。

## 参考文献

- [1] SONNEVELD P, BROIJL A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma[J]. Haematologica, 2016, 101(4):396-406.
- [2] SAN MIGUEL J F. Introduction to a series of reviews on multiple myeloma[J]. Blood, 2015, 125(20):3039-3040.
- [3] NAYMAGON L, ABDUL-HAY M. Novel agents in the

- treatment of multiple myeloma; a review about the future [J]. *J Hematol Oncol*, 2016, 9(1): 52-60.
- [4] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma; 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(3): 226-235.
- [5] KYLE R A, RAJKUMAR S V. An overview of the progress in the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(1): 5-7.
- [6] ENGELHARDT M, AJAYI S, REINHARDT H, et al. Pomalidomide [J]. *Recent Results Cancer Res*, 2018, 212(1): 169-185.
- [7] FOUQUET G, BORIES C, GUIDEZ S, et al. Pomalidomide for multiple myeloma [J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7(6): 719-731.
- [8] DIMOPOULOS M A, LELEU X, PALUMBO A, et al. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(8): 1573-1585.
- [9] OFFIDANI M, CORVATTA L, CARAFFA P, et al. Pomalidomide for the treatment of relapsed-refractory multiple myeloma; a review of biological and clinical data [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2014, 14(5): 499-510.
- [10] HOFFMANN M, KASSERRA C, REYES J, et al. Absorption, metabolism and excretion of [<sup>14</sup>C]pomalidomide in humans following oral administration [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(2): 489-501.
- [11] RÍOS-TAMAYO R, MARTÍN-GARCÍA A, ALARCÍN-PAYER C, et al. Pomalidomide in the treatment of multiple myeloma; design, development and place in therapy [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2017, 22(11): 2399-2408.
- [12] RYCHAK E, MENDY D, SHI T, et al. Pomalidomide in combination with dexamethasone results in synergistic antitumour responses in pre-clinical models of lenalidomide-resistant multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(6): 889-901.
- [13] MIGUEL J S, WEISEL K, MOREAU P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11): 1055-1066.
- [14] DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, CORRADINI P, et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose Dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory Multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(4): 497-503.
- [15] LI Y, WANG X, O'MARA E, et al. Population pharmacokinetics of pomalidomide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma with various degrees of impaired renal function [J]. *Clin Pharmacol*, 2017(9): 133-145.
- [16] DIMOPOULOS M, WEISEL K, VAN DE DONK N W C J, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma and renal impairment; results from a phase II trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2035-2043.
- [17] LELEU X, ATTAL M, ARNULF B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02 [J]. *Blood*, 2013, 121(11): 1968-1975.
- [18] 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): IFM 2010-02 trial results [J]. *Blood*, 2015, 125(9): 1411-1417.
- [19] DIMOPOULOS M A, WEISEL K C, SONG K W, et al. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and Refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone [J]. *Haematologica*, 2015, 100(10): 1327-1333.
- [20] DIMOPOULOS M A, SONNEVELD P, SIEGEL D, et al. Carfilzomib and pomalidomide in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with baseline risk factors [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(11): 2247-2256.
- [21] CHEN R, WANG Y, LUAN C, et al. Effect of pomalidomide on relapsed/refractory multiple myeloma; a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer*, 2017, 8(10): 1801-1808.
- [22] RICHARDSON P G, SIEGEL D S, VIJ R, et al. pomalidomide alone or in combination with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma, a randomized phase2 study [J]. *Blood*, 2014, 123(12): 1826-1832.
- [23] FOUQUET G, KARLIN L, MACRO M, et al. Salvage therapy post pomalidomide-based regimen in relapsed/refractory myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(5): 831-837.
- [24] SPENCER A, HARRISON S, ZONDER J, et al. A phase 1 clinical trial evaluating marizomib, pomalidomide and low-dose dexamethasone in relapsed and refractory multiple myeloma (NPI-0052-107): final study results [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180(1): 41-51.
- [25] MORENO L, ZABAleta A, ALIGNANI D, et al. Critical analysis on the mechanism of action (MOA) of the anti-CD38 monoclonal antibody isatuximab in multiple myeloma (MM) [J]. *Blood*, 2016, 128: 2015.
- [26] BAERTSCH MA, HUNDEMER M, HILLENGASS J, et al. Therapeutic monoclonal antibodies in combination with pomalidomide can overcome refractoriness to both agents in multiple myeloma; a case-based approach [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 258-261.
- [27] FENG X, ZHANG L, ACHARYA C, et al. Targeting CD38 suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4290-430
- [28] MARTIN T, BAZ R, BENSON D M, et al. A Phase Ib study of isatuximab plus lenalidomide and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 129(25): 3294-3303.

2013,81(2):591-606.

- [12] SAH A K, SURESH P K, VERMA V K. PLGA nanoparticles for ocular delivery of loteprednol etabonate; a corneal penetration study[J]. *Artif Cell Nanomed B*, 2017, 45(6):1-9.
- [13] KATARA R, SACHDEVA S, MAJUMDAR D K. Enhancement of ocular efficacy of aceclofenac using biodegradable PLGA nanoparticles: formulation and characterization[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2017, 7(5):632-641.
- [14] IBRAHIM M M, ABD-ELGAWAD A E, SOLIMAN O A, et al. Novel topical ophthalmic formulations for management of glaucoma[J]. *Pharm Res*, 2013, 30(11):2818-2831.
- [15] KATARA R, MAJUMDAR D K. Eudragit RL 100-based nanoparticulate system of aceclofenac for ocular delivery[J]. *Colloid Surface B*, 2013, 103(3):455-462.
- [16] SOLTANI S, ZAKERI-MILANI P, BARZEGAR-JALALI M, et al. Design of eudragit RL nanoparticles by nano-emulsion method as carriers for ophthalmic drug delivery of ketotifen fumarate[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2016, 19(5):550-560.
- [17] KATARA R, SACHDEVA S, MAJUMDAR D K, et al. Design, characterization, and evaluation of aceclofenac-loaded Eudragit RS 100 nanoparticulate system for ocular delivery[J]. *Pharm Dev Technol*, 2019, 24(3):368-379.
- [18] BHAGAV P, UPADHYAY H, CHANDRAN S. Brimonidine tartrate-eudragit long-acting nanoparticles: formulation, optimization, in vitro and in vivo evaluation[J]. *AAPS Pharm-SciTech*, 2011, 12(4):1087-1101.
- [19] TATKE A, DUDHIPALA N, JANGA K Y, et al. In Situ Gel of Triamcinolone Acetonide-Loaded Solid Lipid Nanoparticles for Improved Topical Ocular Delivery; Tear Kinetics and Ocular Disposition Studies[J]. *Nanomaterials (Basel)*, 2018, 9(1):33-40.
- [20] BATTAGLIA L, SERPE L, FOGLIETTA F, et al. Application of lipid nanoparticles to ocular drug delivery[J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2016, 13(12):1743-1757.
- [21] SANCHEZ-LOPEZ E, ESPINA M, DOKTOROVOVA S, et al. Lipid nanoparticles (SLN, NLC): overcoming the anatomical

and physiological barriers of the eye - Part II-ocular drug-loaded lipid nanoparticles[J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2017, 110(1):58-69.

- [22] MU H, HOLM R. Solid lipid nanocarriers in drug delivery: characterization and design[J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2018, 15(8):771-785.
- [23] USTUNDAG-OKUR N, GOKCE E H, BOZBIYIK D I, et al. Novel nanostructured lipid carrier-based inserts for controlled ocular drug delivery: evaluation of corneal bio-availability and treatment efficacy in bacterial keratitis [J]. *Expert Opin Drug deliv*, 2015, 12(11):1791-1807.
- [24] ESFAND R, TOMALIA D A. Poly(amidoamine) (PAM-AM) dendrimers: from biomimicry to drug delivery and biomedical applications[J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(8):427-436.
- [25] DIAZ C, GUZMAN J, JIMENEZ V A, et al. Partially PE-Gylated PAMAM dendrimers as solubility enhancers of Silybin[J]. *Pharm Dev Technol*, 2018, 23(7):689-696.
- [26] YAVUZ B, BOZDAG PEHLIVAN S, SUMER BOLU B, et al. Dexamethasone-PAMAM dendrimer conjugates for retinal delivery: preparation, characterization and in vivo evaluation[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2016, 68(8):1010-1020.
- [27] SUWANNOI P, CHOMNAWANG M, SARISUTA N, et al. Development of acyclovir-loaded albumin nanoparticles and improvement of acyclovir permeation across human corneal epithelial T cells[J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2017, 33(10):743-752.
- [28] LUIS DE REDIN I, BOIERO C, MARTINEZ-OHARRIZ M C, et al. Human serum albumin nanoparticles for ocular delivery of bevacizumab[J]. *Int J Pharm*, 2018, 541(1/2):214-223.
- [29] LOU J, HU W, TIAN R, et al. Optimization and evaluation of a thermoresponsive ophthalmic in situ gel containing curcumin-loaded albumin nanoparticles [J]. *Int J Nanomedicine*, 2014, 9(1):2517-2525.

(收稿日期:2018-11-30 修回日期:2019-04-22)

(上接第 3305 页)

- [29] KIBBLE A, AL-SHAMAH A, KUENNEMANN K, et al. Highlights from the 52nd Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) (June 3-7, 2016-Chicago, Illinois, USA) [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2016, 52(7):407-423.
- [30] JIANG H, ACHARYA C, AN G, et al. SAR650984 directly induces multiple myeloma cell death via lysosomal-associated and apoptotic pathways, which is further enhanced by pomalidomide[J]. *Leukemia*, 2016, 30(2):399-408.
- [31] MIKHAEL J, RICHARDSON P, USMANI S Z, et al. A Phase Ib study of isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 12. pii: blood-2019-02-895193.

ethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 12. pii: blood-2019-02-895193.

- [32] RICHARDSON P G, ATTAL M, CAMPANA F, et al. Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design[J]. *Future Oncol*, 2018, 14(11):1035-1047.
- [33] ZOU Y, MA X, YU H, et al. Carfilzomib/pomalidomide alone or in combination with other drugs for relapsed/refractory multiple myeloma: a meta-analysis of 37 trials [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(24):39805-39817.

(收稿日期:2018-11-28 修回日期:2019-04-20)