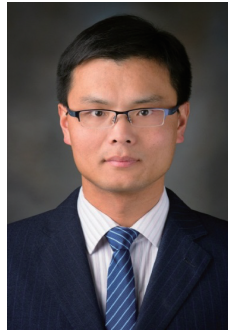


·庆祝创刊40周年·

DOI: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2025.06.1274

多发性骨髓瘤专栏 I :从基础研究到临床治疗



刘志强 教授、博士生导师

单位:山东第一医科大学附属肿瘤医院

专业专长:多发性骨髓瘤的基础研究

个人简介:医学学士、理学博士。山东省泰山学者特聘教授,山东第一医科大学创新拔尖人才 A 类人才。中国临床肿瘤学会多发性骨髓瘤专委会常委,中国抗癌协会骨髓瘤专委会委员,天津市医疗健康学会健康教育与管理专委会副主委,天津市中西医结合学会中医药免疫专委会副主委,天津市医疗健康学会血液病学专委会常委。主要研究方向为多发性骨髓瘤的发病机制、治疗耐受、免疫逃逸和骨髓微环境。

多发性骨髓瘤二十年:未来路在何方?

专栏特约执行主编 刘志强*

(山东省肿瘤精准防治重点实验室,山东省肿瘤医院,山东第一医科大学,济南 250117)

摘要 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是第二常见的血液系统恶性肿瘤,多发于老年人。随着我国老龄化社会的发展,MM 发病率日渐增高,已经成为严重影响人民健康和社会经济负担的疾病。过去 20 年 MM 的临床诊疗和基础研究均取得了突破性的进展,但目前也走到了下一个周期的十字路口,面临众多发展方向的选择和挑战。

关键词 多发性骨髓瘤;诊治指南;专家共识;免疫治疗

中图分类号 Q26

Multiple Myeloma Over Two Decades: Where Do We Go from Here?

LIU Zhi-Qiang*

(Shandong Provincial Key Laboratory of Precision Oncology, Shandong Cancer Hospital and Institute, Shandong First Medical University and Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China)

Abstract Multiple myeloma (MM) is the second most common hematological malignancy, predominantly affecting the elderly. With the development of an aging society in China, the incidence of MM has been steadily increasing, becoming a significant concern for public health and a considerable socioeconomic burden. Over the past two decades, breakthroughs have been achieved in both clinical management and basic research on MM. However, the field now stands at a crossroads for the next phase, facing numerous developmental directions and challenges.

Key words multiple myeloma; guideline; expert consensus; immunotherapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种好发于中老年人的恶性浆细胞血液肿瘤,其特征为

浆细胞在骨髓内克隆性增生,多数伴有多发性溶骨性病变、高钙血症、贫血、肾脏等多器官损伤。MM

收稿日期:2025-06-03;修回日期:2025-06-04;接受日期:2025-06-04

国家自然科学基金项目(No. 82370209)资助

* 通讯作者 Tel: 0531-67627987; E-mail: zqliu@sdfmu.edu.cn

Received: June 3, 2025; Revised: June 4, 2025; Accepted: June 4, 2025

Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82370209)

* Corresponding author Tel: 0531-67627987; E-mail: zqliu@sdfmu.edu.cn

的发病率占有所有肿瘤的大约 10%, 在我国的年发病率约为 1~2/10 万人, 低于西方国家的 3~6/10 万人。自 1873 年俄罗斯医生 J. von Rusitzky 提出“多发性骨髓瘤”一词并确立该疾病以来, 其后的 100 多年里实际上对该疾病的发病机制、诊断标准、治疗方案进展缓慢。直到 2003 年, 国际骨髓瘤工作组 (International Myeloma Working Group, IMWG) 首次制定了该病的诊断标准, 提出了单克隆蛋白 (M 蛋白) 水平和“CRAB”症状 (高钙血症、肾功能不全、贫血、骨病) 为主的标准^[1]; 2014 年的修订版诊断标准引入了“冒烟型骨髓瘤” (smoldering MM, SMM) 并将部分高危 SMM (如进展风险 $\geq 80\%/2$ 年) 纳入治疗指征^[2]; 2016 年又制定了微小残留病 (minimal residual disease, MRD) 在 MM 中的诊断共识^[3]; 2022 年更新的诊断标准中强调了分子遗传学 (如 del (17p)、t(4;14)、1q 扩增) 在预后分层中的作用, 并且建议全身低剂量 CT、PET-CT 取代传统 X 线^[4]。我国目前对 MM 诊治指南主要有《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2024 年修订)》^[5], 以及中国抗癌协会 (China Anti-Cancer Association, CACA) 和中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 分别制定的《中国肿瘤整合诊治指南-多发性骨髓瘤 2024》和《中国临床肿瘤学会 (CSCO)-浆细胞肿瘤诊疗指南 2025》。MM 的治疗在 60 年代以激素方案为主, 70 年代则以马法兰为代表的烷化剂为主的化疗方案, 到 80 年代出现自体干细胞移植的治疗方案。2003 年蛋白酶体抑制剂硼替佐米 (Bortezomib, BTZ) 的临床应用是一个具有划时代意义的事件^[6], 2010 年以 anti-CD38 达雷妥尤单抗为代表的免疫疗法登上历史的舞台, 继而出现以 BCMA 为靶点的嵌合 T 细胞 (CAR-T) 疗法为主导的免疫治疗方案, 基本上每 10 年一个突破性的治疗进展。2024 年 IMWG 免疫治疗委员会对影响免疫疗法疗效和安全性的因素进行评估, 制定了 MM 免疫治疗序贯使用的建议指南^[7]。这一系列新的药物和疗法使得 MM 患者的治疗反应率有了大幅改善, 生存率有了显著的提高, 中位生存期从 3~5 年延长至 7~10 年。

同时, 过去的 20 年, MM 基础研究也取得了突飞猛进的进展。得益于二代测序技术的发展, 研究者通过大规模基因组研究对 MM 的遗传学与基因组学有了深入的了解, 发现了包括染色体异常 (如 17p 缺失、14 号染色体异位等) 和特定基因突变 (如 KRAS、NRAS、TP53 等); 同时, 转录组学、蛋白质

组学、修饰组学、代谢组学、表观基因组学、微生物组学等多组学技术的发展, 也为研究 MM 发生发展中提供了多维度、多层次的见解。随着单细胞测序技术的发展, 使得研究者能够深入解析骨髓瘤细胞异质性及其微环境的关系, 这一领域的进展以以色列 Amit 组在 2018 和 2021 年相继在 Nature Medicine 发表的研究 MM 异质性的单细胞测序^[8, 9], 以及美国 Roswell Park 综合癌症中心研究组对新诊断、复发/难治性 MM 患者骨髓瘤细胞空间异质性的研究最具有代表性^[10]。实际上, 这也为研究 MM 与骨髓微环境中其他细胞相互作用、对 MM 生存和耐药性的作用提供了借鉴。在研究模型上, 目前已经建立的 MM 永生细胞系多达几十种; 而动物模型从最初在免疫缺陷 NOD/SCID 小鼠中建立的人源性移植瘤模型 (CDX 和 PDX 模型), 发展到小鼠骨髓瘤细胞系 5TGM1 在 C57BL/KaLwRij 小鼠成瘤的动物模型^[11]。另外, 美国 Mayo 医学中心的 Lief Bergsagel 教授建立的 Vk * MYC 移植瘤模型和转基因小鼠模型^[12], 为在免疫健全小鼠中研究 MM 与骨髓微环境细胞之间的关系提供了良好的平台。我们课题组是国内首个与 Bergsagel 教授合作, 并将 Vk12653 这一株细胞引入中国并建立 Vk * MYC 小鼠模型的研究团队^[13]。

尽管如此, MM 依然是不可治愈的疾病, 几乎所有 MM 患者面临治疗后复发的结局。目前对影响 MM 发生发展和治疗的关键预后依然存在许多认识上的不足, 包括 MM 的起源、异质性、耐药性的发生、免疫逃逸的机制、肿瘤干细胞的存在与否等多个方面。例如, MM 的发生发展是否与衰老有关系? 小分子抑制剂类药物, 例如 XPO1 抑制剂塞利尼索 (Selinexor), 在 CAR-T 细胞为主的免疫治疗时代如何才能提高 CAR-T 细胞治疗的反应率? 是发现新的靶点, 还是提高 CAR-T 细胞自身的扩增效率, 抑或是抗耗竭的能力? 骨髓瘤骨病的治疗, 除了 anti-RANKL 地舒单抗 (Denosumab) 之外, 是否还有其他靶向成骨细胞或者破骨细胞的有效药物? 很明显, 在治愈 MM 的道路上, 道路依旧遥远, 困难依旧很艰巨。下一个 10 年, MM 的未来路在何方? 这是我们临床和基础科研工作者共同面临的责任和挑战, 为此我们编纂这一期关于 MM 的专刊, 总结国内关于 MM 的新认识、新成果, 抛砖引玉, 以觴未来。

参考文献 (References)

[1] International Myeloma Working Group. Criteria for the classifica-

tion of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders; a report of the International Myeloma Working Group [J]. Br J Haematol, 2003, **121**(5): 749-757

[2] Rajkumar S V. Updated diagnostic criteria and staging system for multiple myeloma[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2016, **35**: e418-423

[3] Kumar S, Paiva B, Anderson K C, *et al.* International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2016, **17**(8): e328-e346

[4] Rajkumar S V. Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2022, **97**(8): 1086-1107

[5] Chinese Hematology Association, Chinese Society of Hematology. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2024 revision)[J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2024, **63**(12): 1186-1195

[6] Richardson P G, Barlogie B, Berenson J, *et al.* A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma [J]. N Engl J Med, 2003, **348**(26): 2609-2617

[7] Costa L J, Banerjee R, Mian H, *et al.* International Myeloma Working Group immunotherapy committee recommendation on sequencing immunotherapy for treatment of multiple myeloma[J]. Leukemia, 2025, **39**(3): 543-554

[8] Lederger G, Weiner A, Zada M, *et al.* Single cell dissection of plasma cell heterogeneity in symptomatic and asymptomatic myeloma[J]. Nat Med, 2018, **24**(12): 1867-1876

[9] Cohen Y C, Zada M, Wang S Y, *et al.* Identification of resistance pathways and therapeutic targets in relapsed multiple myeloma patients through single-cell sequencing[J]. Nat Med, 2021, **27**(3): 491-503

[10] Merz M, Merz A M A, Wang J, *et al.* Deciphering spatial genomic heterogeneity at a single cell resolution in multiple myeloma[J]. Nat Commun, 2022, **13**(1): 807

[11] Manning L S, Berger J D, O'Donoghue H L, *et al.* A model of multiple myeloma: culture of 5T33 murine myeloma cells and evaluation of tumorigenicity in the C57BL/KaLwRij mouse[J]. Br J Cancer, 1992, **66**(6): 1088-1093

[12] Chesi M, Robbiani D F, Sebag M, *et al.* AID-dependent activation of a MYC transgene induces multiple myeloma in a conditional mouse model of post-germinal center malignancies[J]. Cancer Cell, 2008, **13**(2): 167-180

[13] Jiang H, Wang L, Zhang Q, *et al.* Bone marrow stromal cells dictate lanosterol biosynthesis and ferroptosis of multiple myeloma [J]. Oncogene, 2024, **43**(21): 1644-1653