

指南与共识

《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订)》 治疗部分江苏解读

江苏省抗癌协会血液肿瘤专业委员会

[关键词] 多发性骨髓瘤; 诊治; 指南

[中图分类号] R738 [文献标志码] A

[文章编号] 1008-8199(2016) 10-1014-06

[DOI] 10.16571/j.cnki.1008-8199.2016.10.002

1 前言

《中国多发性骨髓瘤诊治指南》推动了我国多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM) 诊断和治疗的发展。由于地区发展水平和医疗条件不同,指南的应用程度也不同。我们对新版指南进行解读,旨在结合江苏省实际,进一步细化部分指南内容,以便更好地规范应用指南。

经济收入差距以及医疗报销政策等因素影响着患者医疗承受能力,对疾病诊断检查项目选择以及治疗药物选择会有不同。参照亚洲骨髓瘤网(Asian Myeloma Network, AMN) 经验^[1],按经济分层,推荐将初始诱导治疗方案分为基本方案和增强方案,以适合不同经济条件患者的治疗需要。基本方案包括沙利度胺和传统化疗等药物;增强方案包括硼替佐米和来那度胺等药物。尽管来那度胺国内尚未批准一线应用,国外和中国指南已推荐。具体方案详见表一,主要依据中国多发性骨髓瘤指南(2015 年修订) 的推荐方案^[2],参考了部分国际相关临床研究结果和国内及省内研究结果。

表 1 症状性多发性骨髓瘤初始治疗推荐

分层	基本方案*	增强方案*
适合移植	环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松(CTD) ^[3-5] #	硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松(VCD) ^[11-13]
	沙利度胺/地塞米松(TD) ^[6-8] #	硼替佐米/表柔比星/地塞米松(PAD) ^[10,13]
	沙利度胺/表柔比星/地塞米松(TAD) ^[9-10]	硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD) ^[13]
不适合移植		硼替佐米/地塞米松(VD)
		来那度胺/地塞米松(RD) ^[14-15]
	美法仑/泼尼松/沙利度胺(MPT) ^[16-19]	美法仑/泼尼松/硼替佐米(MPV) ^[20]
	美法仑/泼尼松(MP)	美法仑/泼尼松/来那度胺(MPR) ^[21]

推荐方案基于中国多发性骨髓瘤指南(2015 年修订)^[2]* 参照 AMN 经验,按照经济分层^[1]。#对肾功能正常的 MM 患者可加用克拉霉素提高疗效^[22-24]。

通讯作者: 翟勇平, E-mail: ypzhai@medmail.com.cn

2 适合移植患者的初始治疗

指南推荐适合移植的患者应进行 4~6 个疗程诱导治疗,以获得较深的缓解。移植前疾病状态与预后相关^[23];移植前至少应达到部分缓解(partial response, PR)。Farhan 等^[24]报道移植前达到非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)以上,预后优于 PR,因此移植前应争取达到 VGPR 以上疗效,如 4 疗程未达 VGPR,有继续缓解趋势者,可继续 1~2 个疗程治疗。为获得理想的诱导治疗疗效,诱导方案应选择含沙利度胺、硼替佐米、来那度胺等新药。推荐三药联合方案,目前公认三药联合有效率较两药联合有效率和完全缓解(complete response, CR)率高。

在增强方案中,含硼替佐米的方案,包括硼替佐米/表柔比星/地塞米松(PAD)、硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松(VCD)、硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD)和硼替佐米/地塞米松(VD),是国内能够使用的疗效最好的一线方案。2015 年一项 III 期非劣效性临床试验表明:VCD 方案诱导化疗 VGPR 以上疗效与 PAD 方案相当(37.0% vs 34.3%),VCD 方案 3 级以上中性粒细胞减少多见(35.2%),PAD 方案神经病变和严重血栓事件多见(14.9%, 2.80%)^[13]。2016 年两项 III 期临床试验均表明:初发 MM 使用 VTD 方案诱导化疗疗效 CR、VGPR、PR 优于 VCD 方案,VCD 方案的血液学毒性高于 VTD 方案,但周围神经病变(peripheral neuropathy, PN)尤其 3 级以上 PN 发生率 VTD 高于 VCD 方案^[11,27]。PAD 方案含表柔比星,MM 患者多为老年,使用前应进行心功能评价,使用中注意心脏毒性。国内报道硼替佐米/多柔比星脂质体/地塞米松(PDD)与 PAD 的小样本临床对照试验,CR+严格完全缓解(stringent complete response, sCR)率 44.4%,比例较高^[28]。VTD 方案含沙利度胺,应考虑一旦耐药对后续治疗药物选择的影响。VCD 方案中环磷酰胺使用方法多样,剂量也不一致,疗效差别较大,可能与环磷酰胺用法有关。省内类似方案的小样本研究也显示较高的 CR 率 28.57%和 VGPR 以上疗效率 82.86%,以及可接受的安全性(PN 0%)^[29]。

指南中推荐来那度胺方案为来那度胺/地塞米松(Rd)方案,其中地塞米松总剂量 160mg,分 4 次,每周 1 次使用^[13]。与硼替佐米方案比较来那度胺方案起效速度可能相对较慢。

在基本方案中,主要包括环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松(CTD)、环磷酰胺/地塞米松(TD)、沙利度胺/表柔比星/地塞米松(TAD)等,CTD 方案可作为首选。回顾国内外文献,CTD 方案 VGPR 以上疗效 30%~43%,优于 TD 和 TAD 方案以及美法仑/泼尼松(MP)方案,低于硼替佐米为主的方案^[3-4]。省内研究比较了沙利度胺/长春新碱/表柔比星/地塞米松(T-VAD)和长春新碱/表柔比星/地塞米松(VAD)的疗效,加用沙利度胺可增加总反应率 25%^[30]。表柔比星类使用有心脏毒性的风险,TAD 和 TD 可作为备选。VAD 作为传统化疗方案,CR 率低于 5%,不作为初始治疗首选。沙利度胺为主方案中可以加用克拉霉素,以提高疗效^[22-24]。

3 不适合移植患者的初始治疗

不适合移植患者往往年龄较大或体质较差,或器官功能不全不能耐受移植,所以诱导治疗要兼顾有效性和耐受性。在评价患者能耐受的情况下,适合移植患者的治疗方案均可用于不适合移植患者。

基本方案中,美法仑是传统的 MM 治疗药物,常规剂量耐受性好安全性高,但其影响干细胞采集,故只适合于非移植患者。美法仑/泼尼松/沙利度胺(MPT)方案与美法仑/泼尼松(MP)方案比较,中位总生存(overall survival, OS)显著增高(51.6 个月 vs 33.2 个月),可作首选^[14]。传统化疗方案不作为首选,沙利度胺不能耐受时,可选用 MP。

增强方案中,美法仑/泼尼松/硼替佐米(MPV)方案与 MPT 相比,缓解速度更快,CR 率更高(21% vs 13%),中位 OS 延长(79.7 个月 vs 45.1 个月)^[31]。另外来那度胺为主的治疗方案,如美法仑/泼尼松/来那度胺-来那度胺(MPR-R)方案与 MP 比较,反应率增高(77% vs 50%),中位无进展生存(progression free survival, PFS)延长(31 个月 vs 13 个月)^[32]。

4 复发难治 MM 的治疗

指南对复发难治 MM 有明确的定义。对复发患者应区分生化复发和临床复发。生化复发可选择每 2~3 个月随访、复查相关指标,直至临床复发再进行治疗干预;也可选择增加维持药物剂量,通过增强治疗强度来控制增高的疾病指标。

对于伴有 CRAB 表现临床复发或快速进展的生化复发患者,需要立即启动治疗。优先推荐进入临床试验。一线治疗 6 个月以内复发的 MM 患者,应换用其他作用机制的药物联合方案;6~12 个月以内复发的患者首选换用其他作用机制的药物联合方案,也可使用原药物再治疗;12 个月以上复发的患者,可使用原方案再诱导治疗,也可换用其他作用机制的药物方案。再诱导需要足够的疗程来控制病情,一般需 6~9 个疗程,尽管有些患者在 1~2 个疗程时就已经获得较深程度的缓解。

目前硼替佐米、来那度胺及沙利度胺既是初始治疗也是复发难治治疗的主要药物,因此在初始治疗阶段应考虑疾病的整体治疗,避免早期就诱导对主要药物产生耐药。联合方案见指南推荐,三药联合方案疗效优于两药联合方案。克拉霉素可一定程度逆转来那度胺耐药^[31-33],原含沙利度胺和来那度胺方案耐药时,可增加克拉霉素以逆转耐药。

5 造血干细胞移植

5.1 自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT) 虽然新药明显提高了疗效,ASCT 仍能进一步改善疗效,是一线治疗选择。肾功能不全和高龄并非移植禁忌证。移植对象年龄 ≤ 65 岁,同时应考虑一般情况、虚弱指数以及各器官功能等因素。相比于晚期移植,早期移植(≤ 12 个月)无事件生存期更长。

原发耐药患者,换用新方案,如能获得 PR 及以上疗效,条件合适者应尽快行 ASCT。若予含新药诱导方案未能达到 PR,可直接行移植。常采用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) $5 \sim 10 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 或 G-CSF 联合化疗(如环磷酰胺、依托泊苷或含新药化疗方案)动员,建议采集足够 2 次移植所需的干细胞数量。美法仑 $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ 目前仍被视为金标准。肾功能不全患者(血肌酐 $> 2.0 \text{ mg}/\text{dL}$)、年龄 > 70 岁以上或虚弱患者,建议美法仑调整为 $140 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。FM 工作组在美法仑基础上加用硼替佐米可进一步提高移植效果^[33-34]。白消安联合环磷酰胺和/或依托泊苷方案可作为替代美法仑的预处理方案^[35-38]。ASCT 后继予巩固治疗(2 个疗程左右),可进一步改善缓解^[39]。移植后微小残留病灶分析有预后意义,在 +100 d 转阴者 PFS 延长^[40-41]。若首次移植后未达 VGPR,可序贯行第 2 次 ASCT。第 2 次移植一般在首次移植后 6 个月内进行。

5.2 异基因造血干细胞移植 异基因造血干细胞移植不作为常规治疗推荐。对年轻、高危患者,或化疗、ASCT 后复发患者,条件符合者可考虑行异基因造血干细胞移植。

6 维持治疗

维持治疗目的是进一步清除体内肿瘤微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)或维持肿瘤负荷在低水平,延长疗效反应的持续时间,延长患者生存期。药物选择需便于实施、疗效佳、不良反应轻微、可长期耐受。转入维持治疗的时机:自体移植患者,在移植后或巩固治疗后转入;非移植患者,初始治疗完成后,即可转入维持治疗^[42]。维持治疗过程中至少每 3 个月进行一次免疫球蛋白定量检测、尿固定电泳、全血细胞计数、尿素氮、肌酐、血钙,至少每年一次或有症状时进行骨检查(包括 MRI、PET/CT)、有临床指征时骨髓穿刺、活检及血清游离轻链(free light chain, FLC)检测^[43]。

沙利度胺是目前 MM 长期治疗的主要药物之一,可延长患者的无事件生存(even free survival, EFS)或

PFS^[4],但是否能延长 OS 仍有争议,尤其荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)不良预后组显示 OS 较短^[4]。维持方案:沙利度胺 100 mg/d 维持 1 年,然后隔日 50 mg 维持至疾病进展或不耐受^[43-44,46]。

由于来那度胺末梢神经炎发生率低于沙利度胺,更易耐受及疗效更强,来那度胺可能是优于沙利度胺的长期治疗药物。来那度胺可延长进展时间(time to progression, TTP)、PFS,但是否能延长 OS 也存争议。对年龄 ≥ 75 岁的 MM 患者来那度胺维持并未显示出显著获益^[21]。使用中应注意粒细胞减少等副反应及引起的并发症。维持方案:来那度胺 10 mg/d 维持至疾病进展或不耐受,年龄 ≥ 75 岁不宜来那度胺维持。

蛋白酶体抑制剂硼替佐米是目前最有效地 MM 治疗药物。在自体造血干细胞移植或诱导治疗结束后,继续硼替佐米为主的方案维持治疗可进一步提高缓解率和缓解深度,延长 PFS^[47-49],部分研究显示 OS 延长^[48]。维持方案:①硼替佐米单药维持,1.3 mg/m²隔周 1 次皮下注射/静脉注射,维持 2 年以上^[50];②高危患者可考虑两药、三药联合方案,硼替佐米/沙利度胺(VT)方案(硼替佐米 1.3 mg/m²隔周 1 次皮下注射/静脉注射联合沙利度胺 50 mg/d 达 2 年或直至疾病进展或复发)^[48];来那度胺/硼替佐米/地塞米松(RVD)方案(第 1-21 天口服来那度胺 10 mg/d,每 28 天 1 个循环,硼替佐米 1.3 mg/(m²·周),联合地塞米松 40 mg/周口服)维持 3 年以上^[47]。伴有细胞遗传学预后不良因素患者不推荐沙利度胺/来那度胺,建议考虑含硼替佐米方案。

执笔:

翟勇平(南京军区南京总医院);陈 兵(南京鼓楼医院);于 亮(淮安市第一人民医院)

【参考文献】

- [1] Tan D, Chng WJ, Chou T, *et al.* Management of multiple myeloma in Asia: resource-stratified guidelines [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(12): e571-e581.
- [2] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015 年修订) [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(12): 1066-1070.
- [3] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, *et al.* Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation [J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1231-1238.
- [4] Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, *et al.* Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results [J]. *Haematologica*, 2012, 97(3): 442-450.
- [5] 高 文,安 娜,陈世伦. CTD 方案治疗难治或复发多发性骨髓瘤 [J]. *中华内科杂志*, 2006, 45(3): 221-222.
- [6] Ludwig H, Hajek R, Tothova E, *et al.* Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma [J]. *Blood*, 2009, 113(15): 3435-3442.
- [7] 袁振刚,侯 健,王东星,等. 沙利度胺联合地塞米松诱导治疗初诊多发性骨髓瘤 [J]. *中国癌症杂志*, 2007, 26(12): 1369-1372.
- [8] 陈海飞,吴天勤,胡佳乐,等. 沙利度胺联合地塞米松治疗老年多发性骨髓瘤剂量和疗效的关系研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2009, 30(10): 703-705.
- [9] Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, *et al.* A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma [J]. *Blood*, 2010, 115(6): 1113-1120.
- [10] 曾添美,何海燕,石昊天,等. PAD 与 TAD 方案治疗新诊断多发性骨髓瘤患者的疗效比较及预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(10): 731-735.
- [11] Moreau P, Hulin C, Macro M, *et al.* VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial [J]. *Blood*, 2016, 127(21): 2569-2574.
- [12] Mai EK, Bertsch U, Durig J, *et al.* Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone (PAD) in newly diagnosed myeloma [J]. *Leukemia*, 2015, 29(8): 1721-1729.
- [13] Buda G, Orciuolo E, Carulli G, *et al.* Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus doxorubicin and dexamethasone [J]. *Blood*, 2010, 115(10): 2055-2061.

- ethasone as induction therapy in previously untreated multiple myeloma patients [J]. *Acta Haematol*, 2013, 129(1): 35-39.
- [14] 李 新, 孙万军, 安 娜, 等. 来那度胺治疗复发或难治多发性骨髓瘤患者的临床观察 [J]. *中华医学杂志*, 2015, 95(10): 745-748.
- [15] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, *et al.* Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 29-37.
- [16] Facon T, Mary JY, Hulin C, *et al.* Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9594): 1209-1218.
- [17] Hulin C, Facon T, Rodon P, *et al.* Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(22): 3664-3670.
- [18] 漆佩静, 王亚非, 李业楠, 等. 沙利度胺治疗 102 例多发性骨髓瘤患者的临床研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(4): 226-229.
- [19] 王 莹, 蔡志梅, 赵利东, 等. 沙利度胺联合 MP 方案治疗多发性骨髓瘤 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2010, 19(9): 1069-1070.
- [20] Morabito F, Bringhen S, Larocca A, *et al.* Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4): 355-362.
- [21] Palumbo A, Hajek R, Delforge M, *et al.* Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(19): 1759-1769.
- [22] 翟勇平, 刘海宁, 于亚平, 等. BLTD 方案治疗 24 例难治复发性多发性骨髓瘤 [J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(4): 270-271.
- [23] Coleman M, Leonard J, Lyons L, *et al.* BLT-D (clarithromycin [Biaxin], low-dose thalidomide, and dexamethasone) for the treatment of myeloma and Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2002, 43(9): 1777-1782.
- [24] Morris TC, Kettle PJ, Drake M, *et al.* Clarithromycin with low dose dexamethasone and thalidomide is effective therapy in relapsed/refractory myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2008, 143(3): 349-354.
- [25] Vij R, Kumar S, Zhang MJ, *et al.* Impact of pretransplant therapy and depth of disease response before autologous transplantation for multiple myeloma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(2): 335-341.
- [26] Farhan S, Lin H, Baladandayuthapani V, *et al.* Response Before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is An Important Predictor of Outcome in Multiple Myeloma [J]. *Blood*, 2011, 118: 4119.
- [27] Cavo M, Pantani L, Pezzi A *et al.* Bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib-cyclophosphamide-dexamethasone (VCD) as induction therapy prior to autologous stem cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2015, 29(12): 2429-2431.
- [28] 马 玲, 傅铮铮, 刘 辉, 等. PDD 与 PAD 方案治疗初治多发性骨髓瘤患者的疗效和安全性比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4): 340-343.
- [29] 马亚男, 孙中伟, 王顺业, 等. 低剂量硼替佐米联合环磷酰胺治疗多发性骨髓瘤的效果观察 [J]. *山东医药*, 2016, 56(10): 52-53.
- [30] 高 津, 傅晋翔, 张 宏. T-VAD 和 VAD 方案治疗多发性骨髓瘤的疗效观察 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2008, 18(1): 75-77.
- [31] Ghosh N, Tucker N, Zahurak M, *et al.* Clarithromycin overcomes resistance to lenalidomide and dexamethasone in multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(8): E116-E120.
- [32] Kato H, Onishi Y, Okitsu Y, *et al.* Addition of clarithromycin to lenalidomide/low-dose dexamethasone was effective in a case of relapsed myeloma after long-term use of lenalidomide [J]. *Ann Hematol*, 2013, 92(12): 1711-1712.
- [33] Biran N, Rowley SD, Vesole DH, *et al.* A Phase I/II Study of Escalating Doses of Bortezomib in Conjunction with High Dose Melphalan, as a Conditioning Regimen for Salvage Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Patients with Multiple Myeloma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016. pii: S1083-8791(16) 30292-0.
- [34] Roussel M, Moreau P, Huynh A, *et al.* Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) [J]. *Blood*, 2010, 115(1): 32-37.
- [35] Zhang XH, Huang XJ, Liu KY, *et al.* Modified conditioning regimen busulfan-cyclophosphamide followed by allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(6): 463-468.
- [36] Talamo G, Claxton DF, Dougherty DW, *et al.* BU and CY as conditioning regimen for autologous transplant in patients with multiple myeloma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44(3): 157-161.
- [37] Jin S, Xu Y, Wang PF, *et al.* Busulfan Combined with Cyclophosphamide as the Conditioning Regimen in Patients with Multiple Myeloma Treated by Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation [J]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 2015, 23(6): 1618-1622.
- [38] Zeng T, Zhou L, Xi H, *et al.* Multiple myeloma patients at various cytogenetic risks benefit differently from autologous stem cell transplantation as

- a consolidation therapy [13]. *Stem Cells Int*, 2015, 2015: 613045.
- [39] Gao M, Yang G, Han Y, *et al.* Single-agent bortezomib or bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials [14]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 12202–12210.
- [40] Rawstron AC, Child JA, de Tute RM, *et al.* Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study [15]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(20): 2540–2547.
- [41] Paiva B, Martinez-Lopez J, Vidriales MB, *et al.* Comparison of immunofixation, serum free light chain, and immunophenotyping for response evaluation and prognostication in multiple myeloma [16]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(12): 1627–1633.
- [42] Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment [17]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91: 101–119.
- [43] Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, *et al.* Multiple Myeloma, Version 2.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology [18]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2015, 13(11): 1398–1435.
- [44] Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, *et al.* Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma [19]. *Blood*, 2006, 108(10): 3289–3294.
- [45] Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, *et al.* The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis [20]. *Blood*, 2012, 119(1): 7–15.
- [46] Zweegman S, van der Holt B, Mellqvist UH, *et al.* Melphalan, prednisone, and lenalidomide versus melphalan, prednisone, and thalidomide in untreated multiple myeloma [21]. *Blood*, 2016, 127(9): 1109–1116.
- [47] Nooka AK, Kaufman JL, Muppidi S, *et al.* Consolidation and maintenance therapy with lenalidomide, bortezomib and dexamethasone (RVD) in high-risk myeloma patients [22]. *Leukemia*, 2014, 28(3): 690–693.
- [48] Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, *et al.* Bortezomib–melphalan–prednisone–thalidomide followed by maintenance with bortezomib–thalidomide compared with bortezomib–melphalan–prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival [23]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(7): 634–640.
- [49] Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, *et al.* Maintenance therapy with bortezomib plus thalidomide or bortezomib plus prednisone in elderly multiple myeloma patients included in the GEM2005MAS65 trial [24]. *Blood*, 2012, 120(13): 2581–2588.
- [50] Scheid C, Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, *et al.* Bortezomib before and after autologous stem cell transplantation overcomes the negative prognostic impact of renal impairment in newly diagnosed multiple myeloma: a subgroup analysis from the HOVON-65/GMMG-HD4 trial [25]. *Haematologica*, 2014, 99(1): 148–154.

(收稿日期: 2016-09-13; 修回日期: 2016-09-23)