

多发性骨髓瘤 2015 年 NCCN 指南更新及解读

孙 颖,王慧涵,杨 威*

[关键词] 多发性骨髓瘤;美国国立综合癌症网络(NCCN);指南

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性疾病,可导致高钙血症、贫血、肾功能损伤、骨破坏等症状。根据美国的统计数据,MM 占有所有癌症的 1%,占血液系统恶性肿瘤的 10%^[1]。近年来,随着治疗 MM 新药的不断问世,MM 的治疗有了飞速的进展,各种治疗方案不断更新。2015 年 3 月,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)发布了多发性骨髓瘤的最新诊疗指南,对于 MM 的检测项目、疗效标准、进展和复发 MM 的治疗均有所更新,特别是对于复发难治性 MM 的治疗更新成为本版指南的亮点。本文就此版指南的相关内容进行了详细解读。

1 诊断

1.1 定义 本指南对于 MM 的定义没有实质性的更新。冒烟型(无症状)骨髓瘤定义为:血清 M 蛋白水平升高(IgG ≥ 3 g/dL; IgA > 1 g/dL)或本周氏蛋白 > 1 g/24 h 和/或骨髓克隆性浆细胞 $\geq 10\%$,无相关器官或组织受损(无终末器官损害,包括骨受损)或症状。活动性(症状性)多发性骨髓瘤定义为:满足以下一项或多项:血钙升高(> 11.5 mg/dL);肾功能不全(肌酐 > 2 mg/dL);贫血(血红蛋白 < 10 g/dL 或低于正常 2 g/dL);骨病(溶骨性病变或骨质疏松)。

1.2 诊断方法 本指南对于诊断 MM 的检测项目有部分更新。必需检测项目是诊断 MM 最为基本而不可或缺的内容。然而,对患者进行分层和个体化治疗,延长患者生存期(Overall survival, OS)和提高生活质量才是最终目的,因此该指南也列出根据各单位现有条件建议开展的检测项目,包括血清游离轻链(Free light chain, FLC)、浆细胞

的流式细胞学检测、荧光原位杂交(FISH)、正电子发射计算机断层成像(CT(PET-CT))等检查。指南还提出了基因表达谱(Gene expression profiling, GEP)对于预后和治疗决策的意义。

FLC 是对血清免疫球蛋白游离轻链的检测,在筛查 MM 和相关浆细胞疾病时,FLC 检测比血清蛋白电泳和血清免疫固定电泳具有很高的敏感性。使用 FLC 检测可以对轻链淀粉样变性和低分泌型 MM 患者进行定量检测。目前 NCCN 指南应用正常 FLC 比值作为确定严格完全缓解(Stringent complete response, sCR)的标准之一。对于可测得尿 M 蛋白的 MM 患者,FLC 检测不能代替 24 h 尿蛋白电泳监测。同时,血清 FLC 检测有助于监测部分非分泌型骨髓瘤患者的疾病缓解和进展。

影像学检查是诊断骨髓瘤骨病及髓外病变的重要手段,本指南推荐应用 MRI、CT 以及 PET/CT 扫描。活动性骨髓瘤 PET 检查呈阳性, PET/CT、MRI 检查的敏感性高于 X 线平片。当有症状区行常规影像学检查未显示异常时推荐进行 PET/CT、MRI 检查。持续 PET/CT 检查呈阳性是症状性 MM 患者预后不良的预测因子。

1.3 分期系统 2015 年的 NCCN 对于 MM 的分期仍然采用 Durie-Salmon 分期和国际分期系统(ISS)。Durie-Salmon 分期系统反映患者的肿瘤负荷,ISS 分期系统对患者的预后有良好的预测作用。

1.4 预后评价 目前的分期系统并没有体现细胞遗传学和分子生物学的特征。而不同的细胞遗传学改变提示 MM 不同的预后。NCCN 的 MM 专家组成员提出用于预后评估的 FISH 抗原谱应包括 t(4; 14)、t(14; 16)、17p13 缺失、t(11; 14)、13 号染色体缺失以及 1 号染色体扩增。根据这些信息可确定生物学亚型及给出预后建议。另外,本指南对于 GEP 在提示预后的新的研究进展方面也进行了阐述。多个研究组已经根据 MM 细胞的 GEP 分子特征识别、开发了 15-基因、70-基因、92-基因模型,提示不良预后。尽管 GEP 目前并未常

收稿日期:2015-04-30

作者单位:中国医科大学附属盛京医院第二血液内科,沈阳 110004

* 通信作者

DOI: 10.14053/j.cnki.ppcr.201508001

规用于临床实践,但是 GEP 是一个很有价值的工具,可能有助于估计疾病的侵袭性和帮助制定个体化治疗。

1.5 疗效标准及复发标准 2015 年指南对于 MM 的疗效标准进行了更新,采用了国际骨髓瘤工作组(International Myeloma Working Group,IMWG)的标准对完全缓解(Complete response,CR)、严格完全缓解(sCR)、免疫表型 CR、分子 CR、非

常好部分缓解(Very good partial response,VF-PR)、部分缓解(PR)、复发难治性 MM 的最小缓解(Minimal response,MR)、疾病稳定(Stable disease,SD)以及疾病进展(Progressive disease,PD)进行了定义。并建议在未来的临床试验中统一使用 IMWG 疗效标准(见表 1)及复发标准^[2](见表 2)。

表 1 多发性骨髓瘤治疗疗效标准

疗效分类	疗效标准定义
完全缓解(CR)	血清和尿免疫固定电泳阴性,不存在任何软组织浆细胞瘤,以及骨髓中浆细胞≤5%;在唯一可测量指标为血清 FLC 的患者中,除需要 CR 标准外,还需要正常 FLC 比值是 0.26~1.65;需要进行连续 2 次评估
严格完全缓解(sCR)	符合 CR 标准,外加 FLC 比值正常以及免疫组化或 2~4 色流式细胞术检查不存在克隆浆细胞;需要进行连续 2 次实验室参数评估
免疫表型 CR	符合 sCR 标准,外加经过流式细胞术(4 色)分析至少 10 ⁶ × 全骨髓细胞,显示在骨髓中不存在表型异常浆细胞(克隆)
分子 CR	符合 CR 标准,外加等位基因特异性寡核苷酸聚合酶链反应(灵敏度 10 ⁻⁵) 阴性
很好的部分缓解(VGPR)	免疫固定电泳可检测到血清和尿 M 蛋白成分但电泳无法将其检出,或血清 M 成分降低 90% 且尿 M 成分为 100 mg/24 h;在唯一可测量疾病是通过血清 FLC 水平确定的患者中,除符合 VGPR 标准外,还需受累区和非受累区 FLC 水平落差 >90%;需要进行连续 2 次评估
部分缓解(PR)	血清 M 蛋白降低 ≥50% 及 24 h 尿 M 蛋白降低 ≥90% 或达到 <200 mg/24 h。如果无法检测血清,尿 M 蛋白受累区和非受累区 FLC 水平落差需 ≥50%,以代替 M 蛋白标准。如果无法进行血清、尿 M 蛋白检测及血清自由轻链检测,浆细胞减少需 ≥50%,以代替 M 蛋白标准,前提是基线骨髓浆细胞百分比 ≥30%。此外,如果在基线出现,还需软组织浆细胞瘤大小降低 ≥50%。需要进行连续 2 次评估;若已行放射学检查,需无任何已知的进展证据或新发的骨受累
只限复发难治性骨髓瘤的最小缓解(MR)	血清 M 蛋白降低 ≥25% 但 ≤49% 及 24 h 尿 M 蛋白降低达 50%~89%;此外,如果在基线出现,还需软组织浆细胞瘤大小降低达 25%~49%。溶骨性病变的大小或数量没有增加(压缩性骨折的发展并不排除缓解)
疾病稳定(SD)	不符合 CR、VGPR、PR 或疾病进展的标准;若已行放射学检查,无任何已知的进展证据或新发的骨受累
疾病进展(PD)	以下任何一项由最低缓解值增加 25%:血清 M 成分绝对增加 ≥0.5 g/dL;如果开始时血清 M 成分 ≥5 g/dL,血清 M 成分增加 ≥1 g/dL 足以确定病情复发,和/或;尿 M 成分(绝对增加必须 ≥200 mg/24 h) 和/或;仅适用于无法测得血清和尿 M 蛋白水平的患者:受累区和非受累区 FLC 水平差距(绝对增加须 >10 mg/dL);仅适用于无法测得血清和尿 M 蛋白水平以及通过血清 FLC 水平确定无可测量疾病的患者,骨髓浆细胞百分比(绝对百分比必须 ≥10%)。发生新的骨病变或软组织浆细胞瘤,或现有骨病变或软组织浆细胞瘤的大小明确增加。发生只能归因于浆细胞增殖病变更高钙血症。在新治疗前需要进行连续 2 次评估。

注:划线部分文字代表本指南的更新部分

表 2 多发性骨髓瘤复发标准

复发分类	复发标准
临床复发 ^①	临床复发需要以下 1 项或多项:病变增加和/或终末器官功能障碍的直接指标(CRAB 表现) ^② (该指标不用于计算至进展时间或无进展生存率,只用于可选择性地报告或用于临床实践)。发生新的软组织浆细胞瘤或骨病变;现有浆细胞瘤或骨病变大小有明确增加。明确增加的定义是指,连续测量后,可测量病变的交叉直径之和明确增加 50% 以上,并且至少 1 cm。高钙血症(>11.5 mg/dL 或 2.65 mmol/L);血红蛋白降低 ≥2 g/dL(1.25 mmol/L);血肌酐增加 2 mg/dL(177 μmol/L) 或更多
CR 后复发 ^③	符合以下 1 项或多项:免疫固定或电泳检查示又出现血清或尿 M 蛋白;骨髓浆细胞发展 ≥5% ^④ ;出现任何其他进展标志(如新浆细胞瘤、溶骨性病或高钙血症)

注:①所有的复发分类,需要在分类为复发或疾病进展或开始任何新治疗前的任何时候进行 2 次连续评估;②对于疾病进展,如果开始时血清 M 成分 ≥5 g/dL,血清 M 成分增加 ≥1 g/dL 足以确定病情复发;③CR 后复发的削减临界点为 5%,而其他类复发的削减临界点为 10%;④为了计算至进展时间和无进展生存时间,也应对 CR 患者采用疾病进展标准进行评估

2 治疗

2.1 孤立性浆细胞瘤 孤立性浆细胞瘤分为骨型和骨外型。骨型浆细胞瘤定义为浆细胞瘤来自骨组织,而无其他病变证据。来自软组织的孤立

型浆细胞瘤被称为骨外型。NCCN 对孤立性浆细胞瘤初始治疗中强调放疗(45 Gy 或更大剂量),对于骨外型则为先对受累野放疗(45 Gy 或更大剂量),如有必要,继而行手术治疗。

2015 年 NCCN 指南将孤立性浆细胞瘤治疗后

定期随访和监测时间定为 3~6 个月,需连续测定 M 蛋白,以确认疾病的敏感性。关于血液检查,本指南的变动为用校正血钙代替血钙,使得检测结果更为准确。同时推荐每年 1 次或有临床指征时进行骨检查。

2.2 冒烟型(无症状性)骨髓瘤 冒烟型(无症状性)骨髓瘤为无症状及无器官或组织受损的病程阶段,还包括 Durie-Salmon I 期骨髓瘤患者。此类骨髓瘤患者并不需要主要治疗,因为须经历数月甚至数年时间才会发生疾病进展,但转化为症状性骨髓瘤的风险终身存在,应密切随访。指南推荐以每 3~6 个月的间隔对冒烟型骨髓瘤患者进行观察或强烈推荐适合的患者参加临床试验。治疗后需定期随访和监测,建议每年 1 次或有临床指征时进行骨检查。本指南强调了 PET 及多参数流式细胞术检查。但是由于多参数流式细胞术检查尚不规范且未广泛使用,建议在有经验的实验室实施该检查。

2.3 活动型(症状性)多发性骨髓瘤

2.3.1 初始治疗 对于活动型骨髓瘤的患者可采用初始诱导治疗,某些患者在诱导治疗后可接受高剂量化疗及自体造血干细胞移植巩固。本指南分别针对移植候选者和非移植候选患者推荐不同的治疗方案。在初期治疗方案方面并没有太多更新。

适合移植患者的主要治疗方案首选的仍为硼替佐米为主的化疗,包括硼替佐米/地塞米松,硼替佐米/阿霉素/地塞米松,硼替佐米/沙利度胺/地塞米松,环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松,来那度胺/地塞米松,将硼替佐米/来那度胺/地塞米松作为 2 类推荐的主要方案。其他的还包括沙利度胺/地塞米松,地塞米松单药治疗,脂质体阿霉素/长春新碱/地塞米松(DVD),卡非佐米/来那度胺/地塞米松,均为指南 2 类推荐。

很多用于移植候选者的方案同样可用于非移植候选者,含马法兰的方案影响干细胞存储,因此只适用于非移植候选者。首选的主要治疗方案包括马法兰/强的松/沙利度胺(MPT),马法兰/强的松/硼替佐米/来那度胺/小剂量地塞米松,硼替佐米/地塞米松。增加了马法兰/强的松/来那度胺(MPL)方案,并作为 1 类推荐方案。对 54 例新诊断的 MM 患者采用 MPL 方案治疗,81% 的患者至

少达到了 PR,47.6% 达到 VGPR,24% 达到 CR(免疫固定阴性)。所有患者 1 年的 EFS 为 92%,OS 为 100%。患者常见的 3/4 级毒副作用为中性粒细胞减少症(52%)、血小板减少症(24%)和贫血(5%)^[3]。

2.3.2 干细胞移植治疗 干细胞移植(Stem cell transplant, SCT)包括自体干细胞移植、序贯干细胞移植(已经计划好第 1 个疗程后 6 个月内进行第 2 个大剂量治疗加干细胞移植疗程)和异基因干细胞移植。

自体 SCT 可达到很高的缓解率,是有移植治疗指征患者初始诱导治疗后的标准治疗。研究表明,其初始治疗的疗效良好,可改善移植后的疗效,即使初始治疗后发生 PD,自体 SCT 仍能够发挥良好的疗效。

序贯 SCT 是指在第 1 次疗程后的 6 个月内有计划地进行第 2 个大剂量治疗及 SCT 疗程。NC-CN 指南建议候选 SCT 的所有患者均可考虑行序贯性移植±维持治疗,而对第一次自体 SCT 移植后未达到“至少 VGPR”的患者,可选择性采用序贯性移植。患者(包括达到 CR 或 VGPR 以及第 1 次 SCT 后未达 VGPR 患者)在第 2 次移植中获益如何,一项随机前瞻性的 NIH 和组间支持的临床试验正在进行中。

对于异基因 SCT, NCCN 指南指出只有在如下情况下,作为临床试验的一部分,才可进行清髓性异基因 SCT: ①患者对初始治疗有反应; ②患者具有原发性 PD; ③自体 SCT 后伴 PD 的患者。

2.3.3 维持治疗 关于自体 SCT 后的维持治疗,指南推荐采用沙利度胺单药维持、沙利度胺联合强的松维持、来那度胺单药维持和硼替佐米单药维持。一项 III 期临床试验比较自体干细胞移植或应用 MPL 方案巩固治疗后,应用来那度胺作为维持治疗的疗效。与不进行药物维持治疗组相比,来那度胺维持治疗组的 PFS 明显延长(41.9 个月 vs. 21.6 个月, $P < 0.001$),但是 3 年 OS 并没有明显延长(88.0% vs. 79.2%, $P = 0.14$)^[4]。对于异基因 SCT 的患者,若移植后有反应或是疾病稳定,可以观察或是参加维持治疗临床试验,指南中指出了对于高危 MM 患者采取异基因 SCT 后,采用低剂量来那度胺维持治疗具有可行性。对异基因 SCT 无反应或异基因移植后复发的患者,可接受

供者淋巴细胞输注,以激发有利的移植物抗骨髓瘤效应,或在临床试验或非临床试验环境下采用其他骨髓瘤治疗方案。

在非移植有效的初始治疗后,NCCN 指南推荐采用来那度胺单药、硼替佐米单药、硼替佐米/沙利度胺、硼替佐米/强的松作为维持治疗的选择方案。

其他一些维持治疗,如类固醇(地塞米松)和干扰素,已在对大剂量治疗继以自体 SCT 或异基因 SCT 有反应的患者中进行研究,但是总体上作用尚不明确。

2.3.4 进展性或复发性骨髓瘤的治疗 本指南明确对既往治疗过的复发性/难治性 MM 进行了定义:①异基因或自体 SCT 后病变复发的患者;②初始自体或异基因 SCT 后伴原发性进展性病变的患者;③不适合 SCT 患者在初始主要治疗后病变进展或复发时。2015 年指南不再采用补救治疗的说法,而是提出用既往治疗过 MM 的治疗。

2015 年 MM 的 NCCN 指南更新亮点在于进展或复发 MM 的治疗。2015 年 2 月,帕比司他(Farydak, pibinostat, LBH589) 获得 FDA 批准,用于联合硼替佐米和地塞米松治疗既往接受至少 2 种治疗方案[包括硼替佐米和一种免疫调节(IMiD) 药物]治疗失败的 MM 患者。帕比司他(Pibinostat) 是一种广谱组蛋白去乙酰酶(HDAC) 抑制剂,抑制 I 及 II 类组蛋白乙酰化酶调节基因表观遗传学变化^[5]。该药的获批是基于一项全球 III 期临床研究(PANORAMA-1)^[6],该实验纳入 768 例既往接受硼替佐米加一种 IMiD 治疗的患者,随机接受硼替佐米+地塞米松+帕比司他或硼替佐米+地塞米松+安慰剂的治疗,与安慰剂组相比,帕比司他组中位 PFS 明显延长(11.99 个月 vs. 8.08 个月, $P < 0.0001$),OS 目前尚无差别。同时帕比司他组引起血小板减少、淋巴细胞减少、腹泻、乏力、外周神经毒性等不良反应也需要重视。2015 年 NCCN 指南对于复发性/进展性 MM 患者增加了帕比司他联合硼替佐米和地塞米松作为已行至少 2 种治疗(包括免疫调节剂和硼替佐米)的 1 类推荐方案。

本指南对于复发性/进展性 MM 患者的另一项重要更新是加入卡非佐米/来那度胺/地塞米松作为 1 类推荐方案。一项随机多中心 III 期临床试

验(ASPIRE 试验) 纳入 792 例复发性/进展性 MM 患者,应用来那度胺/地塞米松方案联合或不联合卡非佐米治疗,联合卡非佐米方案的 PFS 延长了 8.7 个月,两组神经毒性无显著差异,联合卡非佐米组的非血液学毒性如呼吸困难、心脏疾患和高血压的发生率略高于来那度胺/地塞米松组。但是联合卡非佐米组患者的生活质量较高^[7]。

采用硼替佐米单药治疗期间发生 PD 的复发/难治性骨髓瘤患者,加用地塞米松后可改善 18%~34% 患者的缓解情况,所以硼替佐米加地塞米松方案被列为复发/难治骨髓瘤患者的 2A 类方案。对曾接受至少 1 种治疗的 MM 患者,可选择来那度胺联合地塞米松治疗,对类固醇不耐受的患者可考虑来那度胺单药治疗。卡非佐米在已行大量治疗 MM 患者中可能具有克服高危细胞遗传学影响的潜力,大量 III 期卡非佐米单药或联合其他药物的研究正在进行中^[8]。FDA 已批准泊马度胺用于已接受至少 2 种治疗(包括来那度胺和硼替佐米)并在末次治疗结束后 60 d 内发生疾病进展的 MM 患者。对于已行至少 2 种前治疗(包括硼替佐米和一种免疫调节剂)并在末次治疗结束后 60 d 内被证实发生病情进展的患者,卡非佐米单药、卡非佐米/来那度胺/地塞米松、泊马度胺单药或泊马度胺加地塞米松方案可作为治疗选择。此外,NCCN 指南还将含大剂量(非清髓性)环磷酰胺方案;DCEP 以及 VTDSPACE 方案(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松、顺铂、阿霉素、环磷酰胺和依托泊苷)列为既往治疗过 MM 患者的首选治疗选择。

NCCN 指南推荐用于既往治疗过 MM 的其他方案有苯达莫司汀单药、来那度胺/苯达莫司汀/地塞米松、伏立诺他/硼替佐米方案。伏立诺他(Vorinostat) 为一种口服的组蛋白去乙酰化酶 I 类和 II 类蛋白抑制剂,通过调控涉及肿瘤生长和存活的基因及蛋白发挥作用,临床前研究表明,伏立诺他和硼替佐米具有协同效应,并在复发/难治 MM 患者参加的独立 I 期试验及 IIb 期试验(Vantage 095) 中得到证实。

3 辅助治疗

2015 年 NCCN 指南对于 MM 患者的支持治疗并没有太多的更新。

骨病: 建议伴全身病变的正在行 MM 治疗的

所有患者可使用双膦酸盐类药物(I 类推荐)。根据 NCCN 专家组意见,冒烟型或 I 期 MM 患者可采用双膦酸盐类药物,但最好在临床试验中使用。建议每年 1 次或出现临床指征时进行骨检查。使用双膦酸盐类药物应监测肾功能和有无颌骨坏死。指南中指出,对于存在无法控制的疼痛,或即将发生病理性骨折或即将发生脊髓压迫时,可采用小剂量放疗(10 ~ 30 Gy) 作为姑息性治疗。应只对受累野放疗,以免影响干细胞采集或潜在的后续治疗;对于潜在的候选大剂量治疗和造血 SCT 患者,所采用放疗剂量不应影响干细胞收集。即将或已发生负重骨骨折、脊髓骨压缩、或脊柱不稳定的患者,应能得到相关的骨骼整形咨询。有症状的椎体压迫性骨折患者,应考虑行椎体成形术或椎体后凸成形术。

高钙血症: 高钙血症的治疗有水化和唑塞米、双膦酸盐、类固醇和/或降钙素。在双膦酸盐类药物中(唑来膦酸、帕米膦酸二钠及伊班磷酸钠), NCCN 指南建议优选唑来膦酸治疗高钙血症。

高粘滞血症: 指南提出采用血浆置换作为高粘滞血症的辅助治疗。

贫血: 贫血患者应采用促红细胞生成素治疗,尤其伴肾功能衰竭患者。

感染: ①对反复发作、危及生命的感染应考虑静脉注射免疫球蛋白治疗;②考虑注射肺炎球菌和流感疫苗;③如使用高剂量方案,建议预防性地抗卡氏肺囊虫肺炎(PCP)、抗疱疹病毒及抗真菌治疗。

血栓: 血栓形成相对常见于沙利度胺或来那度胺联用类固醇时,特别常见于用于治疗新诊断患者时,在诱导过程中联用免疫调节剂时,建议预防性应用抗凝药物。肾功能不全: 持续进行水化,避免使用非类固醇类抗炎药(NSAID),以减少发生肾功能不全的机会;可采用血浆置换术改善肾功能;肾功能不全患者应避免使用静脉注射造影剂和非类固醇类抗炎药。

4 展望

多发性骨髓瘤仍是一种不可治愈的血液肿瘤,近 10 年的治疗突破很大程度上依赖新药的研发,2015 年指南对于 MM 的缓解标准日益完善,

新药的不断开发使得 MM 的治疗有了很大的进展。2015 年 6 月发表的一项 III 期临床试验^[9]表明,Elotuzumab(一种人源化 IgG1 单克隆抗体)联合来那度胺和地塞米松用于复发/难治 MM,可使疾病进展或死亡风险降低 30%,这种新的抗骨髓瘤单克隆抗体药物很可能在新版 NCCN 指南中得到推荐。同时,新药时代的来临,使得老的分期系统不再适用,期待不久的将来,会有基于新药的分期指南。由于多发性骨髓瘤的研究进展迅速,指南也将根据需要不断更新,更多的二线治疗药物可能会逐渐上升至一线治疗,同时也会有越来越多的新药发挥更大的作用,从而使患者受益。

参考文献:

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin 2012; 62: 10-29.
- [2] Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation [J]. J Clin Oncol 2014; 32: 587-600.
- [3] Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA-Italian Multiple Myeloma Network [J]. J Clin Oncol 2007; 25: 4459-4465.
- [4] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [J]. N Engl J Med 2014; 371: 895-905.
- [5] Atadja P. Development of the pan-DAC inhibitor panobinostat (LBH589): successes and challenges [J]. Cancer Lett 2009; 280: 233-241.
- [6] San-Miguel JF, Hungria VT, Yoon SS, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2014; 15: 1195-1206.
- [7] Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma [J]. N Engl J Med 2015; 372: 142-152.
- [8] Siegel DS, Martin T, Wang M, et al. A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-903-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Blood 2012; 120: 2817-2825.
- [9] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. N Engl J Med 2015; 373(7): 621-631.