

来那度胺长期维持治疗对多发性骨髓瘤患者的临床疗效和预后评估

罗曼^{1▲} 胡莉文¹ 古学奎¹ 蓝海^{2*}

¹广州中医药大学第一附属医院血液科 广东广州 510405; ²广州中医药大学顺德医院肿瘤科 广东顺德 528333

摘要 目的: 研究多发性骨髓瘤(MM)患者接受来那度胺长期维持治疗的临床疗效及预后评估。方法: 选择广州中医药大学第一附属医院血液科2012年–2019年确诊为MM的患者97例,检测并评估其基本临床特征和实验室检查指标。对MM患者进行来那度胺长期维持治疗后,评估其短期和长期临床疗效以及不良反应发生率,并分析影响患者预后的相关因素。结果: 维持治疗前47.42%的患者(46/97)未达到完全缓解(CR),52.58%(51/97)达CR的患者中20.62%的患者为微小残留白血病阴性(MRD⁻)。来那度胺维持治疗后,未达到CR患者降低至24.74%(24/97),75.26%(73/97)达CR的患者中47.42%的患者为MRD⁻,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。维持治疗后,患者的中位无进展生存期为58个月,5年生存率达89.69%。不良反应发生率为40.21%(39/97),主要表现为中性粒细胞减少(31/39,79.49%)、疲乏(21/39,53.85%)、血小板减少(17/39,43.59%)、胃肠道反应(15/39,38.46%)。停药率为24.74%(24/97),停药的中位时间为21个月,停药原因主要是中性粒细胞减少症(12/24,50.00%)、血小板减少(8/24,33.33%)和胃肠道反应(2/24,8.33%)。高龄和MRD阳性为影响患者预后的危险因素,调整后OR分别为1.43(95%CI 1.03–1.76, $P = 0.034$)和3.78(95%CI 2.56–9.56, $P = 0.037$)。结论: 来那度胺长期维持治疗对MM患者有良好的临床疗效,且MRD检测可辅助临床判断患者预后。维持治疗过程中需注意监控患者的临床症状,尤其是血液系统损害,避免严重不良反应的发生。

关键词 来那度胺; 维持治疗; 多发性骨髓瘤; 临床效果; 预后评估

中图分类号 R733.3

文献标识码 A

doi: 10.19746/j.cnki.issn1009–2137.2021.02.037

Evaluation of the Clinical Efficacy and Prognosis of Long-Term Maintenance Lenalidomide Therapy in Patients with Multiple Myeloma

LUO Man^{1▲}, HU Li-Wen¹, GU Xue-Kui¹, LAN Hai^{2*}

¹Department of Hematology, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong Province, China; ²Department of Oncology, Shunde Hospital, Guangzhou University of Chinese Medicine, Shunde 528333, Guangdong Province, China

* Corresponding Author: LAN Hai, Associate Senior Physician. E-mail: 204515@qq.com

Abstract **Objective:** To investigate the clinical efficacy and prognosis of patients with multiple myeloma (MM) treated by long-term maintenance lenalidomide treatment. **Methods:** A total of 97 patients diagnosed as MM in the Department of Hematology of First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine from 2012 to 2019 were selected, and the basic clinical characteristics and laboratory indicators of the patients were tested and evaluated. After long-term maintenance lenalidomide treatment for patients with MM, the short-term and long-term clinical efficacy and the incidence of adverse reactions were evaluated, and factors affecting the prognosis of the patients were analyzed. **Results:** Before maintenance treatment, 47.42% of the patients (46/97) did not achieve complete remission (CR), among 52.58% (51/97) of CR patients, there were 20.62% of the patients showed minimal residual leukemia (MRD) negative. After lenalidomide maintenance treatment, the patients who did not achieve CR were reduced to 24.74% (24/97), among 75.26% (73/97) of the patients with CR, there were 47.42% of the patients showed MRD negative, the difference showed statistically significant ($P < 0.001$). After maintenance treatment, the median progression-free survival of the patients was 58 months, and the 5-year survival rate was 89.69%. The incidence of adverse reactions

* 通信作者: 蓝海, 副主任医师. E-mail: 204515@qq.com

▲ 罗曼, 广州中医药大学同等学力申请博士学位人员

2020–09–26 收稿; 2020–11–05 接受

was 40.21% (39/97), including neutropenia (31/39, 79.49%), fatigue (21/39, 53.85%), thrombocytopenia (17/39, 43.59%) and gastrointestinal reaction (15/39, 38.46%) were the most common. The discontinuation rate was 24.74% (24/97), and the median time for discontinuation was 21 months. The main reasons for discontinuation were neutropenia (12/24, 50.00%), thrombocytopenia (8/24, 33.33%) and gastrointestinal reactions accounted for 8.33% (2/24). Old age and positive MRD were the risk factors affecting the prognosis of the patients. The adjusted OR was 1.43 (95% CI 1.03 - 1.76, $P = 0.034$) and 3.78 (95% CI 2.56 - 9.56, $P = 0.037$), respectively.

Conclusion: The long-term maintenance lenalidomide treatment shows a good clinical effect on patients with MM, and MRD detection can assist the clinician judge the prognosis of the patients. During maintenance treatment, the clinical symptoms, especially blood system damage of the patients should be taken care of, so as to avoid serious adverse reactions.

Key words lenalidomide; maintenance therapy; multiple myeloma; clinical effect; prognosis evaluation

J Exp Hematol 2021, 29(2): 540 - 546

多发性骨髓瘤(MM)是一种以克隆性浆细胞异常增殖为特征的血液系统肿瘤,约占肿瘤性疾病的1%,占血液系统恶性肿瘤的13%^[1]。MM的基本治疗策略包括诱导治疗(主要是使用包括免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂在内的新型药物),随后对符合移植条件的患者进行单或双(串联)自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT),从而提高患者的应答率和深度^[2]。然而,这种强化性治疗通常不会使患者的中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)延长超过2-4年^[2]。因此,维持甚至延长患者反应是MM治疗的重要目标。有临床试验表明,巩固和维持治疗后,患者的PFS延长,有些研究还表明,患者的总生存期(overall survival, OS)也会在维持治疗后得到延长^[3]。一般来说,巩固治疗是为了提高先前获得的反应率和深度而进行的短期治疗,而维持治疗的目标是延长反应持续时间来延长缓解期,并最终延长PFS和OS^[4]。因此,维持治疗一直被认为是治疗MM的关键。来那度胺是一种免疫调节剂,与常用的沙利度胺相比,它具有更强的抗骨髓瘤作用和更小的毒副作用,被批准用于新诊断的MM患者的维持治疗。有研究表明,来那度胺维持治疗可以改善MM患者的PFS和OS^[5]。来那度胺不仅靶向MM细胞,而且靶向MM细胞-免疫细胞相互作用通路和细胞因子的信号传导^[6]。有研究表明,来那度胺可减少MM患者体内免疫细胞(CD4T、CD8T、自然杀伤细胞)内干扰素、白介素2、白介素6等细胞因子的表达^[6]。因此,来那度胺的免疫调节活性可能与其维持作用有关。然而,由于维持治疗持续时间一般较长,连续的维持治疗可能会给患者带来明显的不良反应和医疗费用。目前,对MM患者的维持治疗仍存在一定争议,且我国鲜有研究报道来那度胺维持治疗对MM患者的临床疗效。本研究旨在探究和分析来那度胺的长期维持治疗对MM患者反应深度的影响,以期对MM患者来那度胺的维持治疗提供相关依据。

材料和方法

入组患者

选择2012年1月至2019年10月在广州中医药大学第一附属医院血液科诊断为MM,且在一线治疗期间接受来那度胺维持治疗的患者,数据采集和随访截止日期为2020年8月30日。纳入标准:①MM诊断均符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)》诊断标准^[7],实验室检查项目至少满足以下其中1项:血清M蛋白 ≥ 10 g/L;尿M蛋白 ≥ 200 mg/24 h;血清游离轻链测定显示血清游离轻链比率异常,涉及的游离轻链水平 ≥ 100 mg/L。②18岁 \leq 年龄 < 80 岁,一般情况尚可,且精神心理状态正常的患者。③对该治疗药物无过敏史,并且自愿参加配合研究。排除标准:①哺乳期/妊娠期的患者。②在首次服用来那度胺之前的14 d内进行大手术、严重感染(需全身性抗生素治疗)、进行了放射治疗。③既往6个月内有不受控制的心血管疾病,如不受控制的高血压、心律失常、有症状的充血性心力衰竭、不稳定心绞痛或心肌梗死,既往或并发深静脉血栓形成或肺栓塞。本研究所有研究对象均已签署临床研究知情同意书。本研究获得医院伦理委员会批准。

基本信息

在广州中医药大学第一附属医院血液科电子病历系统中获得患者的基本信息(如年龄、性别)、有关临床和生物学参数(如身高、体重、MM分型、是否进行ASCT)、维持治疗过程相关记录等相关可用数据。

维持治疗的方案

对MM患者的维持治疗方案为口服来那度胺,每日一次,持续28 d。起始剂量为10-15 mg/d,随后根据患者的耐受性进行个别调整。PFS和OS被定义为从维持治疗开始到事件发生所持续的时间。

患者基本指标的检测

所有指标均为患者用药前的检测分析结果。身体质量指数(Body Mass Index, BMI)通过患者的身高和体重,采用公式 $BMI = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}^2(\text{m})$ 计算。患者血压的检测为专业护士或医生采用标准血压监测计按照标准操作步骤量取3次后取平均值。患者MM分型根据血清蛋白电泳和免疫固定电泳检测中单株球蛋白(M蛋白)所含轻重链的不同,分为IgG型、IgA型、IgD型、轻链型及其他(包括IgE型及IgM型等)。采集患者空腹过夜12 h后次日清晨的静脉血于黄头管(内含惰性分离胶、促凝剂)和紫头管(含有乙二胺四乙酸及其钠盐)中。在2 h内完成以下基本项目的检测:血小板、血红蛋白、血沉、血清 β_2 -微球蛋白、血清白蛋白、血清肌酐、血清钙离子、乳酸脱氢酶、总胆固醇和总甘油三酯的水平。

来那度胺长期维持治疗的疗效评估

短期疗效评估 在开始维持治疗之前和使用来那度胺进行维持治疗后对患者的微小残留白血病(minimal residual disease, MRD)进行评估。使用多参数流式细胞术对患者的骨髓标本进行分析,当检测结果显示患者缺乏表型异常浆细胞时,确定为MRD阴性^[8]。患者完全缓解(complete remission, CR)、非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)、部分缓解(partial response, PR)、病情无效果(no response, NR)的评判标准参考文献[7-9]。**长期疗效评估** 对患者进行持续性的随访,以评估其PFS和OS。随访数据更新的截止日期为2020年8月30日。

来那度胺长期维持治疗的停药率及不良反应发生率的评估

对患者进行持续性的随访,以评估其停药率和不良反应发生率。患者在治疗期间的不良反应判断依据为“the Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0”(《不良事件通用术语标准》5.0版)(马里兰州贝塞斯达,美国国立癌症研究所)^[10]。

统计学分析

使用SPSS 22.0软件对本研究中的所有数据进行统计分析。正态分布的连续变量表示为(均值 \pm 标准差),非正态分布的连续变量表示为中位数和四分位数间距。使用频率和百分比来表示计数变量。分类变量之间采用 χ^2 和Fisher精确双侧检验进行比较,连续变量采用方差分析、Mann-Whitney U检验、Student-t检验或Wilcoxon秩和检验。生存曲线通过

Kaplan-Meier方法绘制。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

患者一般资料的比较

共招募符合纳入和排除标准评估的MM患者123例,最终纳入的患者共97例。97例MM患者维持治疗前的诱导方案有所不同,其中82.47%的患者(80/97)接受了ASCT。所有患者的中位年龄为59(51-68)岁。来那度胺维持治疗的中位时间为18(8-45)个月(表1)。

Table 1. The clinical characteristics of the patients

Parameters	Study Subjects(Total = 97)
Age(years) [n(%)]	
18 - 40	2(2.06)
41 - 50	20(20.62)
51 - 60	38(39.18)
61 - 70	27(27.84)
71 - 80	10(10.31)
Sex [n(%)]	
Male	52(53.61)
Female	45(46.39)
BMI	27.8(16.4 - 37.10)
Systolic pressure (mmHg)	126.78 \pm 12.45
Diastolic pressure (mmHg)	85.53 \pm 9.37
Myeloma type [n(%)]	
IgG	58(59.79)
IgA	19(19.59)
IgD	1(1.03)
Light chain	17(17.53)
Others	2(2.06)
Autologous transplantation [n(%)]	
Yes	80(82.47)
No	17(17.53)
Platelet($\times 10^9$ /L)	168.45(45.22 - 145.78)
Hemoglobin(g/L)	100.45(49.80 - 183.50)
Erythrocyte sedimentation rate(mm/H)	106.33(5.28 - 178.49)
Serum- β_2 Microglobulin(mg/L)	3.01(0.42 - 55.78)

(to be continued)

(continued)

Parameters	Study Subjects(Total = 97)
Serum albumin(g/L)	35.82(13.21 – 55.73)
Serum creatinine(mg/L)	11.02 (3.80 – 218.42)
Serum calcium(mg/L)	92.71 (56.71 – 197.23)
Lactate dehydrogenase(U/L)	145.38(32.38 – 710.57)
Total cholesterol (mmol/L)	3.15 (2.28 – 4.75)
Total triglyceride (mmol/L)	1.27 (0.88 – 1.73)

来那度胺长期维持治疗的短期疗效评估

在开始维持治疗之前评估疾病反应时 47.42% 的患者(46/97) 未达到 CR, 在其余 52.58% (51/97) 达 CR 的患者中, 20.62% 的患者达到了 MRD⁻ (20/

97)。来那度胺维持治疗后, 未达到 CR 患者的百分比降低至 24.74% (24/97), 在其余 75.26% (73/97) 达 CR 的患者中, 47.42% 的患者达到了 MRD⁻ (46/97), 差异具有统计学意义($P < 0.001$) (图 1)。

来那度胺长期维持治疗的长期疗效评估

在整个 97 名患者中, 中位 PFS 为 58 个月, 中位 OS 为 53 个月, 并且 5 年 OS 率达 89.69% (87/97) (图 2)。

来那度胺长期维持治疗的不良反应和停药率评估

在随访的过程中, 发生不良反应的患者有 39 例(部分患者有多重不良反应表现), 不良反应发生率为 40.21% (表 2)。不良反应主要表现为中性粒细胞减少(31/39, 79.49%)、疲乏(21/39, 53.85%)、血

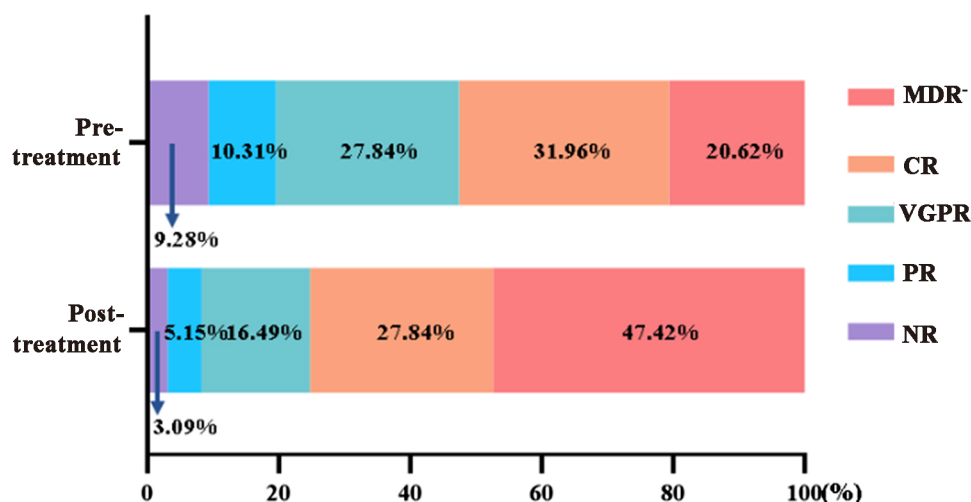


Figure 1. The short-term efficacy of long-term maintenance treatment in the patients treated by lenalidomide. NR: no response; PR: partial response; VGPR: very good partial response; CR: complete remission; MRD⁻: minimal residual disease negative (no phenotypic abnormal plasma cells).

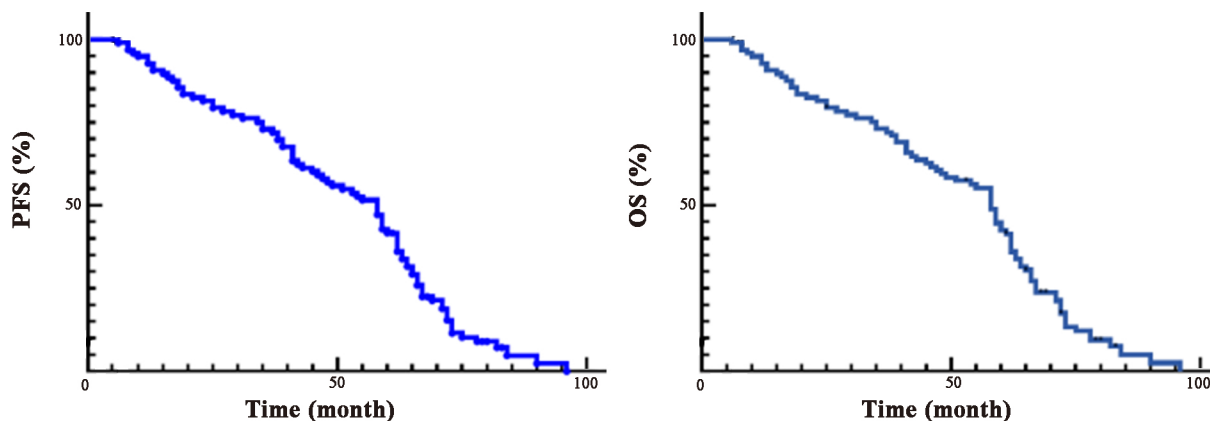


Figure 2. Progression-free survival (PFS) rate and overall survival(OS) rate of the patients.

血小板减少(17/39 43.59%)和胃肠道反应(15/39, 38.46%)。

Table 2. Main types of adverse reaction and withdrawal rate of the patients treated by long-term maintenance lenalidomide treatment

Adverse drug reaction	Number (Total = 39)	Severe(discontinuation) (Total = 24)
Hematologic		
Neutropenia	31(79.49%)	12(50.00%)
Thrombocytopenia	17(43.59%)	8(33.33%)
Myelosuppression	1(2.57%)	1(4.17%)
Non-hematologic		
Gastrointestinal reactions	15(38.46%)	2(8.33%)
Anorexia	2(5.1%)	0
Fatigue	21(53.85%)	0
Pyrexia	2(5.13%)	0
Infection	1(2.57%)	1(4.17%)

97例患者中有24例患者终止了治疗,停药率为24.75%,停药的中位时间为21(13-46)个月。由于中性粒细胞减少症终止治疗的患者占50.00%(12/24)、血小板减少占33.33%(8/24)、胃肠道反应占8.33%(2/24)、骨髓抑制占4.17%(1/24)、感染占4.17%(1/24)。

来那度胺长期维持治疗后影响MM患者生存率的相关因素分析

对97名患者的生存率相关因素进行单因素逻辑回归分析得出,高龄、未进行ASCT和MRD⁺为患者生存的危险因素,OR分别为1.56(95% CI 1.12-1.89, $P=0.012$)、2.79(95% CI 1.38-4.41, $P=0.023$)和3.65(95% CI 2.23-9.07, $P=0.017$)。对单因素逻辑回归得出的有意义的因素进行多因素逻辑回归分析,高龄和MRD⁺为患者生存的危险因素,调整后OR分别为1.43(95% CI 1.03-1.76, $P=0.034$)和3.78(95% CI 2.56-9.56, $P=0.037$) (图3)。

Table 3. The factors related to the survival rate of patients with MM after long-term maintenance lenalidomide treatment

Parameters	Univariate logistic regression			Multivariate logistic regression		
	OR	95% CI	P	OR(Adjusted)	95% CI	P
Age(year)			0.012*			0.034*
≤60	reference	—		reference	—	
>60	1.56	1.12-1.89		1.43	1.03-1.76	
Sex			0.348			—
Male	reference	—		—	—	
Female	2.21	1.71-3.86		—	—	
BMI(kg/m ²)		0.134				—
18.5-24.0	reference	—		—	—	
<18.5	1.34	0.37-2.84		—	—	
>24.0	1.44	0.83-3.29		—	—	
Myeloma type						
IgG	reference	—	—	reference	—	—
IgA	1.31	0.82-2.79	0.673	—	—	—
IgD	1.96	0.69-3.87	0.524	—	—	—
Light Chain	3.05	0.96-5.05	0.334	—	—	—
Others	2.93	0.93-4.07	0.618	—	—	—
Autoplasmic transplantation			0.023*			0.069
Yes	reference	—		—	—	
No	2.79	1.38-4.41		2.23	0.98-3.46	
MRD			0.017*			0.037*
Negative	reference	—		reference	—	
Positive	3.65	2.23-9.07		3.78	2.56-9.56	

* $P < 0.05$, the difference was statistically significant.

讨 论

在过去的几十年里,由于新型药物即免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂、ASCT 和持续维持疗法的应用,MM 的治疗已取得了重大进展,大大提高了患者的生存率。来那度胺是一种免疫调节药物,也是首个用于治疗 MM 的口服药。来那度胺可用于新诊断、维持治疗以及复发和/或难治性的 MM 患者^[5]。已有多个大型的随机临床试验充分证明了来那度胺可提升标准风险性 MM 患者维持和持续治疗的 OS 率^[11-13]。总体来说,来那度胺具有多种生理学作用,主要包括抗癌和抗炎活性。来那度胺能诱导免疫反应,预防炎症,增强免疫细胞的活性,特别是 T 细胞和自然杀伤细胞^[11]。同时,来那度胺还能阻止癌细胞赖以维持和生长的新血管的形成^[11]。来那度胺对骨髓瘤细胞的直接杀伤作用是通过 E3 泛素连接酶复合物介导^[11-12],进而触发了转录因子 Ikaros 和 Aiolos 的蛋白酶体降解,导致骨髓瘤生存信号 IRF4 和 MYC 的下调以及免疫调节分子白介素 2 的上调^[13]。有文献报道,当联合使用来那度胺和地塞米松时,会产生一种协同效应,使该方案已经成为新诊断和复发的 MM 患者治疗标准方案之一^[14]。对于新诊断为不适合自体干细胞移植的 MM 患者,来那度胺和小剂量地塞米松以及美法仑加泼尼松和沙利度胺是该类患者的第二种治疗选择^[15]。然而,中国目前却鲜有来那度胺作为维持疗法对 MM 患者临床疗效观察的分析研究。本研究旨在探究和分析来那度胺的长期维持治疗对 MM 患者反应深度的影响和其临床疗效的分析。

本研究结果显示,维持治疗前约有一半的患者未达到 CR,而 MRD⁻率仅为 20.62%。在维持治疗后,约有四分之三的患者在维持期内达到了 CR,并且约有一半的患者达到了 MRD⁻。相比于文献^[13]中报道的安慰剂或观察对照组中 MM 患者的中位 PFS 约为 23.5 个月,本研究中,经过来那度胺维持治疗后中位 PFS 提升为 58 个月,且 5 年 OS 率为 89.69%。本研究结果证明了来那度胺维持疗法可使 MM 患者生存率得到改善。同时,这一发现证明了来那度胺不仅可以维持 ASCT 诱导后患者所达到的反应程度,而且还可能显著增加了反应深度,从而形成了一种延长治疗的效果^[16]。本研究中,维持治疗后反应深度的增加(维持治疗后 CR 率显著上升)和患者的生存率相关因素的逻辑回归分析(MRD⁻与患者生存率有关),也证明了来那度胺维持治疗可显著改善 MRD⁻患者的预后。同时,本研究也发现

维持治疗的时间越长,患者的 MRD 越趋于阴性。实际上,在维持治疗期间达到 MRD⁻状态的患者中,将近 30% 的患者需 30 个月以上的维持治疗。这一发现证实了在临床实践过程中,尽可能延长 MRD⁺患者来那度胺治疗时间的重要性。以上结果也证明了 MRD 监测的重要性,MRD 的动态变化可提示当前治疗的患者反应程度和持续治疗的价值,并辅助区分具有不同预后的患者。MRD 监测可辅助临床医生发现 MM 患者的早期复发,以及评估维持治疗的必要性。同时,本研究也发现,部分 MM 患者对来那度胺维持治疗的耐受性较差,不良反应发生率为 40.21% (39/97),主要表现为中性粒细胞减少(79.49%)、疲乏(53.85%)、血小板减少(43.59%)、胃肠道反应(38.46%)。部分患者在维持治疗期间因为严重的不良反应而发生了停药/终止治疗,停药率为 24.74% (24/97),停药的中位时间为 21 个月。停药原因主要是由于中性粒细胞减少症(12/24, 50.00%)、血小板减少(8/24, 33.33%)和胃肠道反应占(2/24, 8.33%)。因此,使用来那度胺维持治疗方案时,要密切注意监控患者的临床症状,尤其是血液系统损害等不良反应的发生,以免加重患者病情。

综上所述,本研究证实了在临床实践中来那度胺维持治疗的重要性。来那度胺的维持治疗不仅维持了新诊断的 MM 患者诱导/巩固治疗后获得的反应,更改善这种反应的深度和质量,从而来改善患者的 PFS 和 OS。本研究也提示,对于接受维持治疗的患者可进行 MRD 监测,以辅助评估患者的预后,帮助临床进行正确决策。同时,维持治疗过程中要密切监控患者的临床症状,尤其是血液系统损害等不良反应的发生。

参 考 文 献

- 1 Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17046.
- 2 樊文静,范枝俏,吴涛,等. 来那度胺在复发难治性血液系统疾病中的研究及应用进展. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(2): 595-599.
- 3 范丽,马艳萍,张猛,等. 来那度胺治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及其相关严重感染的 Meta 分析. 国际输血及血液学杂志, 2020, 43(1): 34-42.
- 4 肖慧芳,董志高,许文前,等. 不同剂量来那度胺治疗初治多发性骨髓瘤患者的疾病控制效果、生存时间及安全性. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 850-854.
- 5 许艳洁,夏冰,王路,等. 沙利度胺和硼替佐米在多发性骨髓瘤维持治疗中的临床分析. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(6): 1668-1674.

- 6 唐思诗,马丹,成冰清,等. LBH589/来那度胺调控多发性骨髓瘤细胞中 IRF4 并促进凋亡反应的研究. 重庆医学,2018 ,47(11): 26 –30.
- 7 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国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(2017 年修订). 中华内科杂志,2017 ,56(11): 866 –870.
- 8 常英军,陈苏宁. 《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)》微小残留病疗效标准部分解读. 中华内科杂志,2020 ,59(5): 332 –333-334.
- 9 汪英颖,刘尚勤. 多发性骨髓瘤诊治指南解读. 临床内科杂志,2018 ,35(7): 503 –504.
- 10 Miller TP ,Fisher BT ,Getz KD ,*et al.* Unintended consequences of evolution of the Common Terminology Criteria for Adverse Events. *Pediatric Blood Cancer* ,2019 ,66(7): e27747.
- 11 Morabito F ,Skafi M ,Recchia AG ,*et al.* Lenalidomide for the treatment of mantle cell lymphoma. *Expert Opin Pharmacother* ,2019 ,20(5): 487 –494.
- 12 Kumar SK ,Berdeja JG ,Niesvizky R ,*et al.* Ixazomib ,lenalidomide , and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up including ixazomib maintenance. *Leukemia* ,2019 ,33(7): 1736 –1746.
- 13 Facon T ,Dimopoulos MA ,Dispenzieri A ,*et al.* Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* ,2018 ,131(3): 301 –310.
- 14 Jackson GH ,Davies FE ,Pawlyn C ,*et al.* Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre ,open-label ,randomised ,phase 3 trial. *Lancet Oncol* ,2019 ,20(1): 57 –73.
- 15 Barosi G ,Gale RP. Is lenalidomide the standard-of-care after an autotransplant for plasma cell myeloma? *Leukemia* ,2019 ,33(3): 588 –596.
- 16 Facon T ,Kumar S ,Plesner T ,*et al.* Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* ,2019 ,380(22): 2104 –2115.