



National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

多发性骨髓瘤

版本 5.2022 — 2022 年 3 月 9 日

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® 可于网址 www.nccn.org/patients 获取

续



***Shaji K. Kumar, MD/Chair ‡ ξ**
Mayo Clinic Cancer Center

***Natalie S. Callander, MD/Vice Chair ‡ ξ**
University of Wisconsin
Carbone Cancer Center

Kehinde Adekola, MD, MSCI ‡ †
Robert H. Lurie Comprehensive
Cancer Center of Northwestern University

Larry D. Anderson, Jr., MD, PhD ‡ †
UT Southwestern Simmons
Comprehensive Cancer Center

Muhamed Baljevic, MD † ‡ ξ
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Erica Campagnaro, MD ‡
University of Michigan Rogel Cancer Center

Jorge J. Castillo, MD ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's
Cancer Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Caitlin Costello, MD † ‡ ξ
UC San Diego Moores Cancer Center

Christopher D Angelo, MD ≠
Fred & Pamela Buffett Cancer Center

Srinivas Devarakonda, MD ‡ †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital
and Solove Research Institute

Noura Elsedawy, MD †
St. Jude Children's Research Hospital/
The University of Tennessee
Health Science Center

Matthew Faiman, MD, MBA †
Case Comprehensive Cancer Center/
University Hospitals Seidman Cancer Center
and Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute

Alfred Garfall, MD ‡
Abramson Cancer Center
at the University of Pennsylvania

Kelly Godby, MD †
O'Neal Comprehensive
Cancer Center at UAB

Jens Hillengass, MD, PhD ‡
Roswell Park Comprehensive Cancer Center

Leona Holmberg, MD, PhD ξ ‡
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

Myo Htut, MD ‡ †
City of Hope National Medical Center

Carol Ann Huff, MD † ‡
The Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins

Malin Hultcrantz, MD, PhD ‡ †
Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Yubin Kang, MD ‡ † ξ
Duke Cancer Institute

Sarah Larson, MD †
UCLA Jonsson Comprehensive Cancer Center

Michaela Liedtke, MD ‡
Stanford Cancer Institute

Thomas Martin, MD ‡
UCSF Helen Diller Family
Comprehensive Cancer Center

James Omel, MD ¥
Patient Advocate

Douglas Sborov, MD, MSc † ‡ † ξ
Huntsman Cancer Institute
at the University of Utah

Kenneth Shain, MD, PhD †
Moffitt Cancer Center

Keith Stockerl-Goldstein, MD † ξ
Siteman Cancer Center at Barnes-
Jewish Hospital and Washington
University School of Medicine

Donna Weber, MD † ‡ †
The University of Texas
MD Anderson Cancer Center

NCCN
Rashmi Kumar, PhD
Ryan Berardi, MSc



[NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员 指南更新概要](#)

[初始诊断检查和临床结果 \(MYEL-1\)](#)

[孤立性浆细胞瘤或几乎不累及骨髓的孤立性浆细胞瘤：](#)

[基本治疗和随访/监测 \(MYEL-2\)](#)

[冒烟型骨髓瘤（无症状性）：基本治疗和随访/监测 \(MYEL-3\)](#)

[多发性骨髓瘤（症状性）基本治疗和随访/监测 \(MYEL-4\)](#)

[多发性骨髓瘤（症状性）：基本治疗和随访/监测后疗效 \(MYEL-5\)](#)

[自体造血干细胞移植后的附加治疗 \(MYEL-6\)](#)

[多发性骨髓瘤（症状性）：疾病复发或进展的附加治疗 \(MYEL-7\)](#)

[多发性骨髓瘤分期系统 \(MYEL-A\)](#)

[影像学原则 \(MYEL-B\)](#)

[冒烟型和多发性骨髓瘤的定义 \(MYEL-C\)](#)

[放射治疗原则 \(MYEL-D\)](#)

[多发性骨髓瘤缓解标准 \(MYEL-E\)](#)

[骨髓瘤治疗的一般注意事项 \(MYEL-F\)](#)

[骨髓瘤治疗 \(MYEL-G\)](#)

[多发性骨髓瘤的支持治疗 \(MYEL-H\)](#)

[多发性骨髓瘤中的静脉血栓栓塞 \(VTE\) 管理 \(MYEL-I\)](#)

[多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 \(MYEL-J\)](#)

[具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病](#)

- [具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病 \(MGRS-1\)](#)
- [具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病 \(MGNS-1\)](#)

[POEMS（多发性神经病、器官肿大、内分泌疾病、单克隆蛋白、皮肤变化）\(POEMS-1\)](#)

临床试验： NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

寻找 NCCN 成员组织：<https://www.nccn.org/home/member-institutions>

NCCN 对证据和共识的分类： 所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

请参见 [NCCN 对证据和共识的分类](#)。

NCCN 首选分类： 所有建议均视为合理。

请参阅 [NCCN 首选分类](#)。

本 NCCN Guidelines® 是作者依据他们对当前所认可治疗方法的观点，对证据和共识所作的陈述。如需参考或应用 NCCN Guidelines，临床医师应根据个人具体的临床情况做出独立的医疗判断，以确定患者所需的护理和治疗。National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) 对于指南内容、使用或应用不做任何表述或担保，对于其任何方式的应用或使用不承担任何责任。本 NCCN Guidelines 的版权归 National Comprehensive Cancer Network® 所有。保留所有权利。未经 NCCN 明确书面许可，不得以任何形式对 NCCN Guidelines 及其插图进行复制。©2021。



多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 5.2022 相比于版本 4.2022 的更新包括：

[MYEL-G 4/4](#)

• 经治多发性骨髓瘤的治疗

▶ 晚期复发患者的治疗 (>3 次既往治疗)：

- ◇ 在经过至少 4 次既往治疗 (包括抗 cd38 单克隆抗体、PI 和 IMiD) 后，添加了 Ciltacabtagene autoleucl 方案。

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 4.2022 相比于版本 3.2022 的更新包括：

[MYEL-G 3/4](#)

• 经治多发性骨髓瘤的治疗：

▶ 以下方案已从早期复发的其他推荐方案 (1-3 次既往治疗) 中删除：

- ◇ 帕比司他/硼替佐米/地塞米松 (1 类推荐)

[MYEL-G 4/4](#)

• 经治多发性骨髓瘤的治疗

▶ 在某些情况下对早期复发有用 (1-3 次既往治疗)

- ◇ 增加了以下新方案：塞利尼索/卡非佐米/地塞米松

◇ 删除以下条目：

– 在接受了包括硼替佐米和 IMiD 在内的两次既往治疗后：

- 帕比司他/卡非佐米
- 帕比司他/来那度胺/地塞米松

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 3.2022 相比于版本 2.2022 的更新包括：

[MYEL-G 4/4](#)

- 晚期复发治疗 (>3 次既往治疗)
 - 删除了方案美法仑氟灭酰胺/地塞米松。

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 2.2022 相比于版本 1.2022 的更新包括：

[MYEL-G 1/4 和 2/4](#)

- 维持治疗
 - 其他推荐方案
 - ◇ 艾沙佐米修改为：艾沙佐米 (1 类 2B 类)
- 新增脚注 i：艾沙佐米维持组中 TOURMALINE MM3 和 MM4 试验中期分析结果显示，总生存期可能降低。

[MYEL-G 2/4](#)

- 非移植候选者主要治疗方案
 - 首选方案
 - ◇ 脚注 j 从硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案中删除：这是唯一显示出总体生存期获益的方案。

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 1.2022 相比于版本 7.2021 的更新包括：

[MYEL-2](#)

- 主要治疗
 - 修订：RT ± 手术或考虑临床试验
- 随访监测
 - 添加了第二个条目：视需要检测：
 - ◇ 修订了第一子条目：血清免疫球蛋白定量检测、SPEP、以及 SIFE 视需要
 - ◇ 修订了第三子条目：有临床指征时行血清 FLC 检测
 - ◇ 修订了第四子条目：检查血清 LDH 和 β-2 微球蛋白有临床指征时
 - ◇ 修订了第五子条目：行骨髓穿刺活检有临床指征时
 - ◇ 添加了第六子条目：所有浆细胞瘤应每年进行影像学检查，最好采用与诊断时相同的技术，至少 5 年

[MYEL-3](#)

- 随访/监测
 - 修订了第二个条目：视临床指征需要，使用 FISH、SNP 阵列、NGS 或多参数流式细胞术进行骨髓穿刺活检
 - 修订了第三个条目：每年一次或视临床指征需要行全身成像，即不使用造影剂的 MRI、低剂量 CT 扫描、FDG PET/CT，最好利用诊断时使用的同一技术

[MYEL-4](#)

- 从 MYEL-1 新增脚注 d：某些情况下接受骨骼检查。然而，其明显不如全身低剂量 CT 和 FDG PET/CT 敏感。如果已行全身 FDG PET/CT 或低剂量 CT，则无需进行骨骼检查。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 1.2022 相比于版本 7.2021 的更新包括：

MYEL-5

- 多发性骨髓瘤 (症状性)
 - ▶ 修订：在某些情况下，行序贯自体或异基因造血干细胞移植
- 随访/监测
 - ▶ 修订了第三个条目：在基线、视临床指征需要，或如果 FLC 水平存在明显变化时，行 24 小时尿总蛋白、UPEP 和 UIFE 检测
 - ▶ 修订了第五个条目：视临床指征需要行全身高级成像，即 FDG PET/CT、低剂量 CT 扫描、不使用造影剂的 MRI，最好利用诊断时使用的同一技术
 - ▶ 修订了第六个条目：视临床指征需要使用多参数流式细胞术进行骨髓穿刺活检

MYEL-B 1/2

- 初步诊断性检查影像 (针对骨髓瘤/孤立性浆细胞瘤的疑似患者)
 - ▶ 通过添加句子修订了第一个条目：一小部分患者的 PET/CT 可能呈阴性，伴有活动性多发性骨髓瘤
- 多发性骨髓瘤随访成像
 - ▶ 修订了第一个条目：建议视临床指征需要行高级全身成像 (即 FDG PET/CT、低剂量 CT 扫描、不使用造影剂的全身 MRI)。

MYEL-C

- 新增脚注 b：(BMPC) > 20%、M 蛋白 > 2 g/dL 和 (FLCr) > 20 是在诊断时对患者进行风险分层的变量。具两种或更多风险因素的患者被视为进展为 MM 的风险高。Lakshman A, et al. Blood Cancer J 2018;8:59.

MYEL-D

- 孤立性浆细胞瘤
 - ▶ 治疗信息/剂量：
 - ◇ 修订了第一条目第一子条：对受累野放疗 (40-50 Gy，1.8-2.0 Gy/次 [总计 20-25 次])。
- 多发性骨髓瘤
 - ▶ MM 患者的姑息 RT 剂量
 - ◇ 修订了第一个条目：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 RT (8 Gy x 1 次，或 10-30 Gy，2.0-3.0 Gy/次 [总计 5-10 次]) 作为姑息性治疗。

MYEL-F

- 标题已修订：骨髓瘤治疗的原则 **一般注意事项**
- 一般原则
 - ▶ 添加了第四个条目：国际骨髓瘤工作组针对老年骨髓瘤患者预后开发的骨髓瘤衰弱评分计算器，请参见 <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net/>
 - ▶ 添加了第五个条目：根据功能状态和年龄考虑调整剂量。
- 剂量和给药
 - ▶ 从 MYEL-G 中移出第四个条目：对于任何包括 daratumumab 的方案，可能是 daratumumab 静脉输注或 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 皮下注射。相比静脉注射用 daratumumab，皮下注射用 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 有不同的剂量和给药说明。
- 新增参考文献：Palumbo A, Brinchen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125:2068-2074.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

更新内容



多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 版本 1.2022 相比于版本 7.2021 的更新包括：

MYEL-G 1/4

- 移植候选者主要治疗方案
 - ▶ 将以下方案从“首选方案”移至“某些情况下有用”
 - ◇ 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松
 - ▶ 将下列新方案添加至“某些情况下有用”：
 - ◇ Daratumumab/卡非佐米/来那度胺/地塞米松
- 维持治疗
 - ▶ 某些情况下有用
 - ◇ 硼替佐米/来那度胺方案修改为硼替佐米/来那度胺 ± 地塞米松
- 脚注 f 改为骨髓瘤治疗的一般注意事项。（同样适用于 MYEL-G 2/4）
- 新增脚注 i：对于高危 MM 患者，建议双重维持治疗。

MYEL-G 2/4

- 非移植候选者主要治疗方案
 - ▶ 将以下方案从“首选方案”移至“某些情况下有用”
 - ◇ 来那度胺/小剂量地塞米松（1 类推荐）
 - ◇ 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松
 - ▶ 将下列新方案添加至“某些情况下有用”：
 - ◇ 硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (VRD-lite) 用于衰弱患者
- 维持治疗
 - ▶ 将下列方案添加至“其他建议方案”：
 - ◇ 艾沙佐米（1 类推荐）

MYEL-G 3/4

- 根据早期复发（1-3 次既往治疗）和晚期复发（> 3 次既往治疗）重组方案。
- 早期复发：
 - ▶ 将以下方案从“其他建议方案”移至“首选方案”：
 - ◇ Isatuximab-irfc/卡非佐米/地塞米松（1 类推荐）
 - ◇ Daratumumab/泊马度胺/地塞米松（1 类推荐）
- 新增脚注：包括在 1-3 次既往治疗下的方案也可以在病程后期使用/应尝试使用患者之前未接触过或接触过 > 1 线治疗的药物/药物类别。
- 新增脚注：对于既往未接受过移植或对初次移植有长期反应的符合条件的患者，应考虑行自体造血干细胞移植。

MYEL-G 4/4

- ▶ 某些情况下有用：
 - ◇ 修订了第五个条目：大剂量或分割剂量环磷酰胺

MYEL-I 1/3

- 添加了新章节：多发性骨髓瘤中的静脉血栓栓塞 (VTE) 管理

MGRS-1

- 初始检查
 - ▶ 如果存在如下情况，则建议行肾活检：
 - ◇ 修订了第二个条目：eGFR <60 mL/min 且每年下降 >2 mL/min
 - ▶ 如果存在如下情况，则考虑行肾活检：
 - ◇ 修订了第二个条目：eGFR <60 mL/min 且每年下降 ><2 mL/min
 - ◇ 删除了第三个条目：蛋白尿
 - ◇ 修订了第四个条目：白蛋白:肌酸酐 3-30 mg/mmol 或 和 GFR <60 mL/min

MGNS-1

- 初始检查
 - ▶ 修订了第一条目第九子条目：进行轻链淀粉样变性评估如果适用 ([参见全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#))、WM ([参见 WM NCCN Guidelines](#)) 或 POEMS ([参见 POEMS-1](#))，如果适用

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
 临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

初始诊断检查^a

- 病史和体检 (H&P)
- CBC、白细胞分类、血小板计数
- 外周血涂片
- 血清尿素氮/肌酐、电解质、肝功能检查、白蛋白、^b钙、血清尿酸、血清 LDH，^b以及 β2-微球蛋白^b
- 肌酐清除率 (直接计算或测量)^c
- 血清免疫球蛋白定量检测、血清蛋白电泳 (SPEP)、血清免疫固定电泳 (SIFE)
- 24 小时尿总蛋白、尿蛋白电泳 (UPEP) 和尿免疫固定电泳 (UIFE)
- 血清游离轻链 (FLC) 检测
- 全身低剂量 CT 扫描或 FDG PET/CT^{d,e}
- 单侧骨髓穿刺及活检，包括免疫组化 (IHC) 和/或多个参数流式细胞术
- 浆细胞荧光原位杂交检测 (FISH)^b 抗原谱 (骨髓)^f [del 13, del 17p13, t(4;14), t(11;14), t(14;16), t(14;20), 1q21 获取/扩增, 1p 缺失]

某些情况下有用

- 如果全身低剂量 CT 或 FDG PET/CT 呈阴性，则考虑不使用造影剂的全身 MRI，以区分冒烟型骨髓瘤与多发性骨髓瘤
- 组织活检以确诊浆细胞瘤
- 浆细胞增殖
- 血粘度
- HLA 分型
- 根据需要进行乙型肝炎、丙型肝炎检测和 HIV 筛查
- 超声心动图
- 若合理，进行轻链淀粉样变性评估 ([请参见全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#))
- 骨髓单核苷酸多态性 (SNP) 阵列^f和/或骨髓二代测序 (NGS) 组^f
- 考虑对抽取样本进行基线克隆识别和存储，以备今后使用 NGS 进行微小残留病 (MRD) 检测
- 根据临床指征评估循环浆细胞

临床结果

孤立性浆细胞瘤

[参见主要治疗 \(MYEL-2\)](#)

冒烟型骨髓瘤 (无症状性)^g

[请参见主要治疗 \(MYEL-3\)](#)

多发性骨髓瘤 (症状性)^g

[请参见主要治疗 \(MYEL-4\)](#)

具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病

有关具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病，[请参见 MGRS-1](#)

有关具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病，[请参见 MGNS-1](#)

^a 老年患者应考虑衰弱评估。请参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。

^b 这些检查对 R-ISS 分期至关重要。请参见多发性骨髓瘤分期系统 (MYEL-A)。

^c 请参见多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 (MYEL-J)。

^d 某些情况下接受骨骼检查。然而，其明显不如全身低剂量 CT 和 FDG PET/CT 敏感。如果已行全身 FDG PET/CT 或低剂量 CT，则无需进行骨骼检查。

^e 请参见影像学原则 (MYEL-B)。

^f 强烈建议分选 CD138 阳性样本，以优化诊断率。

^g 请参见冒烟型和多发性骨髓瘤的定义 (MYEL-C)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**临床
结果****基本
治疗****随访/监测**

孤立性
浆细胞瘤
或
孤立性
浆细胞瘤，几乎
不累及骨髓^{i,j}

RT^k ± 手
术^l
或考虑临
床试验

- 随访问隔，每 3-6 个月：^m
 - ▶ CBC、白细胞分类、血小板计数
 - ▶ 血清生化包括肌酐、白蛋白和校正血钙
- 视需要检测：
 - ▶ 血清免疫球蛋白定量检测、SPEP 及 SIFE
 - ▶ 24 小时尿总蛋白、UPEP 及 UIF
 - ▶ 血清 FLC 检测
 - ▶ 血清 LDH 和β-2 微球蛋白
 - ▶ 骨髓穿刺和活检
 - ▶ 所有浆细胞瘤应每年进行影像学检查，最好采用与诊断时相同的技术，至少 5 年^{e,h}
- [请参见生存者 NCCN Guidelines](#)

原发进展性ⁿ
或
缓解后发生进
展ⁿ

采用骨髓
瘤检查

[请参见多发性
骨髓瘤 \(症状
性\) \(MYEL-4\)](#)

^e [请参见影像学原则 \(MYEL-B\)](#)。

^h 全身 MRI (或 PET/CT, 如果 MRI 不可用) 是初步评估孤立性骨型浆细胞瘤的首选 (脊椎和骨盆 MRI、全身 PET/CT, 或在某些情况下行低剂量全身 CT)。

全身 PET/CT 是初步评估孤立性骨外型浆细胞瘤的首选。

ⁱ 诊断必须符合所有标准。有关诊断标准, 请参考 Rajkumar SV, et al. Lancet Oncol 2014;15:e538-e548.

^j 10% 或以上克隆性骨髓浆细胞的孤立性浆细胞瘤被视作活动型 (症状性) MM, 应考虑全身治疗。

^k [请参见放射治疗原则 \(MYEL-D\)](#)。

^l 如果存在结构性不稳或因肿块压迫造成的神经损害, 考虑手术治疗。

^m 最初 3 个月随访之后, 软组织和头/颈部浆细胞瘤患者的随访次数可以减少。

ⁿ [请参见多发性骨髓瘤缓解标准 \(MYEL-E\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

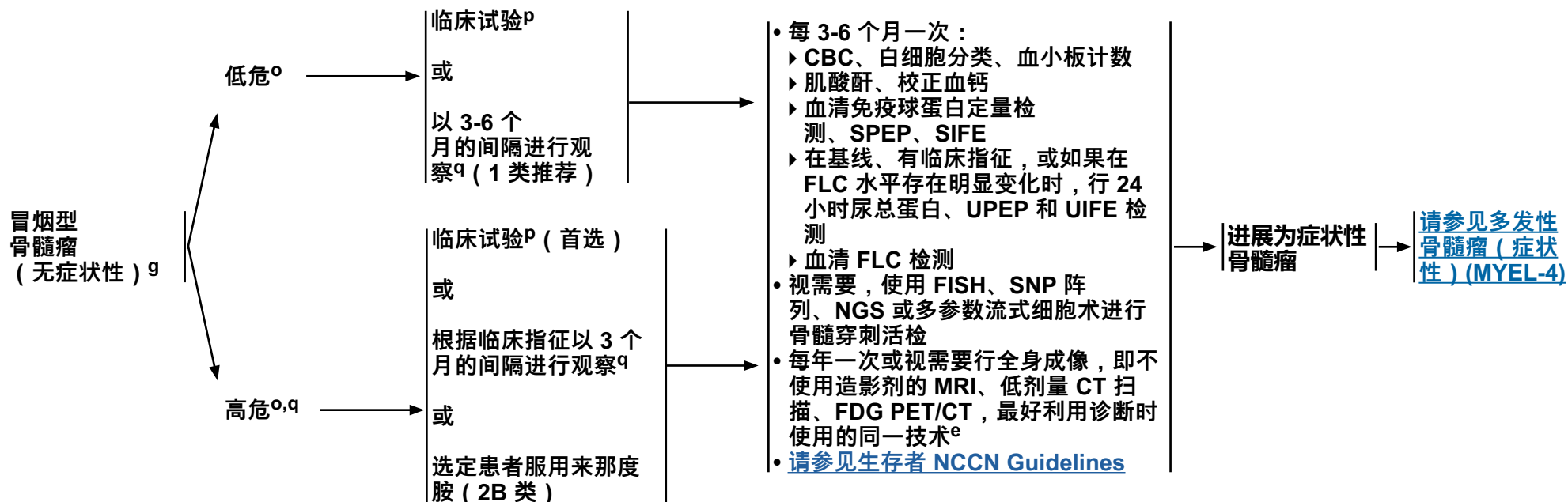
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



临床结果

主要治疗

随访/监测



^e 请参见影像学原则 (MYEL-B)。

^g 请参见冒烟型和多发性骨髓瘤的定义 (MYEL-C)。

^o 骨髓浆细胞 (BMPC) > 20%、M 蛋白 > 2g/dL 和血清游离轻链比率 (FLCr) > 20 是在诊断时对患者进行风险分层的变量。具两种或更多风险因素的患者被视为进展为 MM 的风险高。Lakshman A, et al. Blood Cancer J 2018;8:59.

^p NCCN 专家组强烈建议符合资格的冒烟型骨髓瘤患者参加临床试验。

^q 参数上升的患者被视为高危患者，应密切监控。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

临床
结果

主要治疗

随访/监测

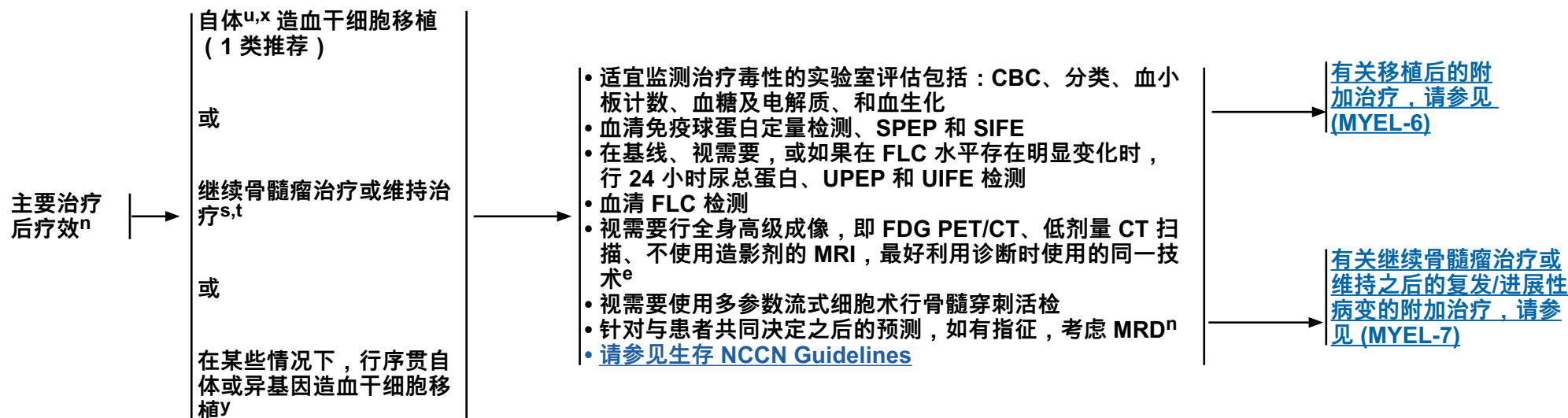
多发性骨髓瘤
(症状性)^{g,r}骨髓瘤治疗^{s,t} + 双膦
酸盐或地诺单抗^u
+ 支持治疗^u
有指征时^c

- 适宜监测治疗毒性的实验室评估包括：CBC、分类、血小板计数、血糖及电解质、和血生化
- 血清免疫球蛋白定量检测、SPEP 和 SIFE^v
- 在基线、有临床指征，或如果在 FLC 水平存在明显变化时，行 24 小时尿总蛋白、UPEP 和 UIFE^v 检测
- 血清 FLC 检测
- 每年一次或出现临床指征时行全身成像，即不使用造影剂的 MRI、低剂量 CT 扫描、FDG PET/CT，最好利用诊断时使用的同一技术^{e,d}
- 根据临床指征，复发后使用 FISH 进行骨髓穿刺活检
- 造血干细胞移植候选者评估：^{w,x}
 - ▶ 请参阅造血干细胞移植中心的评估
 - ▶ 采集造血干细胞（考虑两次移植使用，如适用）
- 针对与患者共同决定之后的预测，如有指征，考虑微小残留病变 (MRD)
- [请参见生存者 NCCN Guidelines](#)

缓解ⁿ[请参见主要治
疗后疗效
\(MYEL-5\)](#)未缓解ⁿ[请参见
附加
治疗
\(MYEL-7\)](#)^c 请参见多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 (MYEL-J)。^d 某些情况下接受骨骼检查。然而，其明显不如全身低剂量 CT 和 FDG PET/CT 敏感。如果已行全身 FDG PET/CT 或低剂量 CT，则无需进行骨骼检查。^e 请参见影像学原则 (MYEL-B)。^g 请参见冒烟型和多发性骨髓瘤的定义 (MYEL-C)。ⁿ 请参见多发性骨髓瘤缓解标准 (MYEL-E)。^r 请参见多发性骨髓瘤分期系统 (MYEL-A)。^s 请参见骨髓瘤治疗 (MYEL-G)。^t 请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。^u 多发性骨髓瘤支持治疗 (MYEL-H)。^v 仅当随访期间蛋白电泳呈阴性时需要。^w 自体移植：1 类证据支持在大剂量化疗和造血干细胞移植诱导治疗后直接进行移植。请参讨论。^x 肾功能不全及高龄并非移植的绝对禁忌证。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**多发性骨髓瘤 (症状性)****随访/监测**

^e 请参见影像学原则 (MYEL-B)。

ⁿ 请参见多发性骨髓瘤缓解标准 (MYEL-E)。

^s 请参见骨髓瘤治疗 (MYEL-G)。

^t 请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。

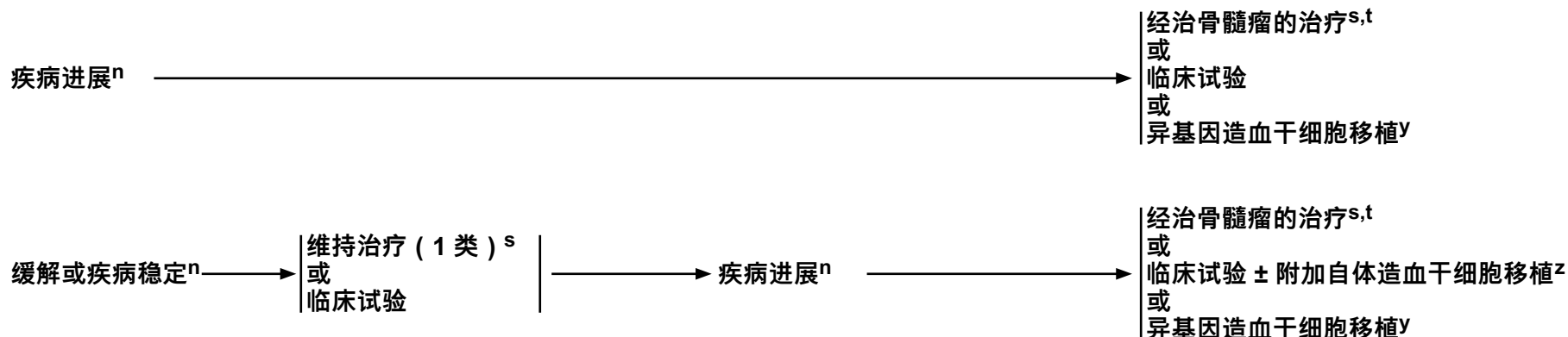
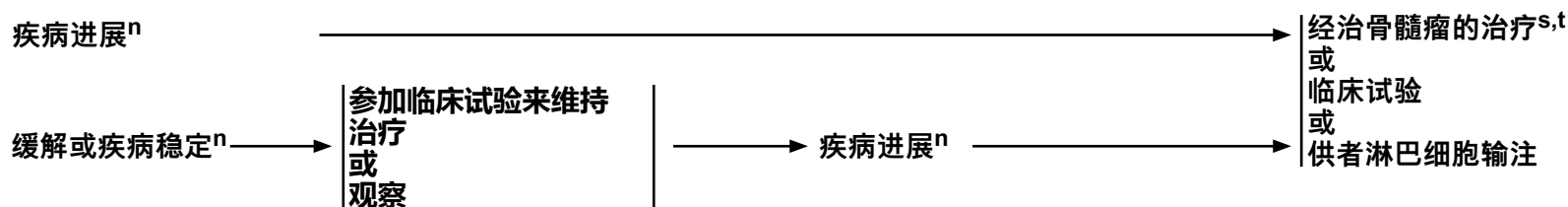
^u 自体移植: 1类证据支持在大剂量化疗和造血干细胞移植诱导治疗后直接进行移植。 [请参讨论](#)。

^x 肾功能不全及高龄并非移植的绝对禁忌证。

^y 在可能情况下,异基因造血干细胞移植(首选)应在试验环境中进行。

注:所有推荐均为 2A 类,除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗,因此特别鼓励患者参与临床试验。

**多发性骨髓瘤（症状性）****附加治疗****自体造血干细胞移植后（单独或序贯）：****异基因造血干细胞移植后：**ⁿ 请参见多发性骨髓瘤缓解标准 (MYEL-E)。^s 请参见骨髓瘤治疗 (MYEL-G)。^t 请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。^y 在可能情况下，异基因造血干细胞移植（首选）应在试验环境中进行。^z 根据前次造血干细胞移植后与被证实发生进展的时间间隔，可选择在临床试验期间或之后进行附加自体移植。回顾性研究显示，2-3年为考虑二次自体造血干细胞移植的最短缓解时间。

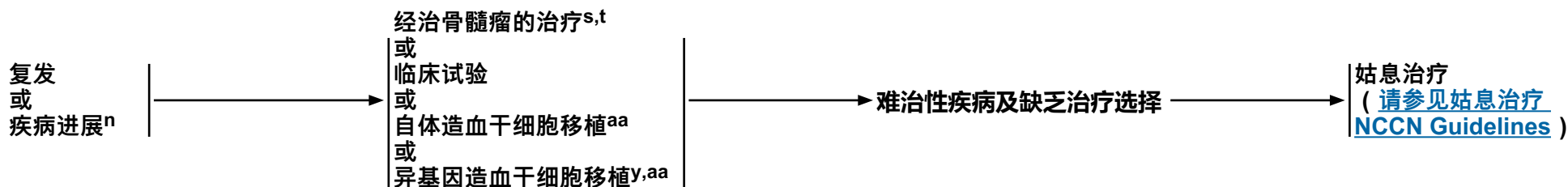
注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



多发性骨髓瘤（症状性）

附加治疗 (针对有或无既往移植的患者)



ⁿ 请参见多发性骨髓瘤缓解标准 (MYEL-E)。

^s 请参见骨髓瘤治疗 (MYEL-G)。

^t 请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。

^y 在可能情况下，异基因造血干细胞移植（首选）应在试验环境中进行。

^{aa} 造血干细胞移植候选者评估。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

多发性骨髓瘤分期系统^a

分期	国际分期系统 (ISS)	修订后的 ISS (R-ISS)
I	血清β-2 微球蛋白 <3.5 mg/L，血清白蛋白 ≥3.5 g/dL	ISS I 期且有 FISH ^b 发现的标危染色体异常 以及 血清 LDH ≤ 正常上限
II	非 ISS I 或 III 期	非 R-ISS I 或 III 期
III	血清β-2 微球蛋白 ≥5.5 mg/L	ISS III 期且有 FISH ^b 发现的高危染色体异常 或 血清 LDH > 正常上限

^a Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report from International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015;33:2863-2869.

^b 标危：无高危染色体异常。高危：存在 del(17p) 和/或 t(4;14) 易位和/或 t(14;16) 易位。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



影像学原则

初步诊断性检查影像（针对骨髓瘤/孤立性浆细胞瘤的疑似患者）

- 建议患有 MM 或孤立性浆细胞瘤的疑似患者接受全身成像，即低剂量 CT 或 FDG PET/CT。某些情况下接受骨骼检查。然而，在检测单克隆浆细胞患者的骨性病变时，骨骼检查明显不如全身低剂量 CT 和 FDG PET/CT 敏感。一小部分患者的 PET/CT 可能呈阴性，伴有活动性多发性骨髓瘤 MM。^{a-e}
- 如果全身低剂量 CT 或 FDG PET/CT 呈阴性，则考虑不使用造影剂的全身 MRI，以区分冒烟型骨髓瘤与多发性骨髓瘤。

孤立性浆细胞瘤影像

- 全身成像，即 MRI（或 PET/CT，如果 MRI 不可用），是孤立性骨型浆细胞瘤初步评估的首选，并且全身 FDG PET/CT 是孤立性骨外型浆细胞瘤初步评估的首选。FDG PET/CT 对代谢增强区域的敏感性和 MRI 对软组织的高分辨率使这两种技术都能提供孤立性浆细胞瘤存在与否的信息。尽管两种技术对于检测局灶性病变的敏感度相似，但是 MRI 针对弥漫性浸润提供更高的敏感度。^{f,g} 在 FDG PET/CT 和 MRI 检测孤立性浆细胞瘤方面，尚无对比数据。在回顾性分析中，显示骨型浆细胞瘤 (35%) 相较于髓外病变 (7%) 在诊断两年内发展成 MM 的风险要高。^h 至少从某种程度而言，原因可能是未检测出反映全身性疾病的弥漫性浸润，因此 MRI 在此方面的优越敏感度具有重要意义。
- 由于孤立性浆细胞瘤发展成 MM 或复发的风险相对较高（诊断后三年之内 14%-38%），因此应当每年使用初次诊断时采用的影像技术进行随访，连续五年，随后仅在出现临床或实验室体征或症状时进行即可。ⁱ

冒烟型骨髓瘤随访影像

- 建议每年一次或有临床指征时行高级全身成像（即，不使用造影剂的 MRI、低剂量 CT 扫描、FDG PET/CT）。针对 63 名患有冒烟型骨髓瘤的患者进行连续的全身性 MRI，其回顾性分析表明，在 5.4 年的随访期间，仅有 49% 的患者病情恶化。与 MRI 没有变化的患者相比，MRI 上显示疾病进展的患者的临床进展风险要高 16.5 倍。^j 因此，如果影像检查结果是指示初始治疗的唯一参数，并且如果检查结果无法确定，则应在 3-6 个月之后重复相同的影像技术。如果只进行了 MRI，则应进行全身性低剂量 CT 以排除溶骨性病变。

多发性骨髓瘤随访成像

- 建议视需要行高级全身成像（即 FDG PET/CT、低剂量 CT 扫描、不使用造影剂的全身 MRI）。FDG PET/CT 或 MRI 检测的残留局灶性病变已显示不利预后意义。^{k-n} Zamagni 等人报告称 PET/CT 上有残留局灶性病变的患者在全身性治疗 ($P = 0.0009$) 之后的无进展生存率 (PFS) 为 44 个月，而 PET/CT 上没有残留局灶性病变患者的无进展生存率为 84 个月。^m 在 IMAJEM 试验中，PET/CT 结果呈阴性的患者在开始维持治疗之前的 PFS 和 OS 明显好转 ($P = 0.011$ 和 $P = 0.033$)。ⁿ Walker 等人的分析显示，常规 MRI 会随时间推移而正常化，这使得 PET/CT 在此方面略胜一筹。^k 然而，在小群体中，称为弥散加权成像的 MRI 功能成像序列在检测残留病变方面相较于 FDG PET/CT 敏感度更佳。^{o-q} 不仅如此，与 FDG PET/CT 不同，MRI 不会对患者产生辐射影响。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



影像学原则
参考文献

- ^a Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Findings of whole body computed tomography compared to conventional skeletal survey in patients with monoclonal plasma cell disorders - a study of the International Myeloma Working Group [Abstract]. *Blood* 2016;128:4468.
- ^b Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica* 2016;101:e415-e418.
- ^c Kropil P, Fenk R, Fritz LB, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol* 2008;18:51-58.
- ^d Wolf MB, Murray F, Kilk K, et al. Sensitivity of whole-body CT and MRI versus projection radiography in the detection of osteolyses in patients with monoclonal plasma cell disease. *Eur J Radiol* 2014;83:1222-1230.
- ^e Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J* 2015;5:e364.
- ^f Zamagni E, Nanni C, Patriarca F, et al. A prospective comparison of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography, magnetic resonance imaging and whole-body planar radiographs in the assessment of bone disease in newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2007;92:50-55.
- ^g Fonti R, Salvatore B, Quarantelli M, et al. 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MIBI, and MRI in evaluation of patients with multiple myeloma. *J Nucl Med* 2008;49:195-200.
- ^h Nahi H, Genell A, Walinder G, et al. Incidence, characteristics, and outcome of solitary plasmacytoma and plasma cell leukemia. Population-based data from the Swedish Myeloma Register. *Eur J Haematol* 2017;99:216-222.
- ⁱ Paiva B, Chandia M, Vidriales MB, et al. Multiparameter flow cytometry for staging of solitary bone plasmacytoma: new criteria for risk of progression to myeloma. *Blood* 2014;124:1300-1303.
- ^j Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. *Leukemia* 2014;28:1902-1908.
- ^k Walker R, Barlogie B, Haessler J, et al. Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications. *J Clin Oncol* 2007;25:1121-1128.
- ^l Bartel TB, Haessler J, Brown TL, et al. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the context of other imaging techniques and prognostic factors in multiple myeloma. *Blood* 2009;114:2068-2076.
- ^m Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4384-4390.
- ⁿ Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective evaluation of magnetic resonance imaging and [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography at diagnosis and before maintenance therapy in symptomatic patients with multiple myeloma included in the IFM/DFCI 2009 trial: Results of the IMAJEM study. *J Clin Oncol* 2017;35:2911-2918.
- ^o Pawlyn C, Fowkes L, Otero S, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI: a new gold standard for assessing disease burden in patients with multiple myeloma? *Leukemia* 2016;30:1446-1448.
- ^p Rasche L, Angtuaco E, McDonald JE, et al. Low expression of hexokinase-2 is associated with false-negative FDG-positron emission tomography in multiple myeloma. *Blood* 2017;130:30-34.
- ^q Rasche L, Alapat D, Kumar M, et al. Combination of flow cytometry and functional imaging for monitoring of residual disease in myeloma. *Leukemia* 2019;33:1713-1722.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



冒烟型和多发性骨髓瘤的定义

冒烟型骨髓瘤 (无症状性)^{a,b}

- 血清单克隆蛋白 ≥ 3 g/dL
或
- 本周氏蛋白 ≥ 500 mg/24 h
和/或
- 克隆性骨髓浆细胞 10%-59%
以及
- 没有定义事件或淀粉样变性的骨髓瘤
 - ▶ 如果骨骼检查呈阴性，使用全身 MRI、FDG PET/CT 或低剂量 CT 扫描检查评估骨病。

多发性骨髓瘤 (症状性)^{a,c}

- 克隆性骨髓浆细胞 $\geq 10\%$ 或活检证实骨或髓外浆细胞瘤
以及
符合以下任何一项或多项骨髓瘤定义事件：
- 血钙 > 0.25 mmol/L (> 1 mg/dL)，高于正常值上限或 > 2.75 mmol/L (> 11 mg/dL)
 - 肾功能不全 (肌酐 > 2 mg/dL) [> 177 μ mol/L] 或肌酐清除率 < 40 mL/min
 - 贫血 (血红蛋白 < 10 g/dL 或血红蛋白 > 2 g/dL，低于正常值下限)
 - X 线骨骼摄片、CT 或 FDG PET/CT 检查发现一处或多处骨性病変
 - 克隆性骨髓浆细胞 $\geq 60\%$
 - 受累区：非受累区血清 FLC 比值 ≥ 100 以及受累区 FLC 浓度为 10 mg/dL 或更高
 - > 1 处 MRI 研究局灶性病変 ≥ 5 mm

^a Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014;15:e538-e548.

^b (BMPC) $> 20\%$ 、M 蛋白 > 2 g/dL 和 (FLCr) > 20 是在诊断时对患者进行风险分层的变量。具两种或更多风险因素的患者被视为进展为 MM 的风险高。Lakshman A, et al. *Blood Cancer J* 2018;8:59.

^c 其他活动性病变的例子包括：反复感染、淀粉样变、轻链沉积病或高粘滞血症。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



放射治疗原则

孤立性浆细胞瘤

一般原则：

- 放射治疗 (RT) 是孤立性浆细胞瘤的首选干预。

治疗信息/剂量：

- 孤立性浆细胞瘤 ([MYEL-2](#))
 - ▶ 对受累野放疗 (40–50 Gy , 1.8–2.0 Gy/次 [总计 20–25 次]) 。

多发性骨髓瘤

一般原则：

- RT 主要用于缓解患有多发性骨髓瘤患者的症状。
- 对于正在接受或考虑接受全身治疗的多发性骨髓瘤患者，应审慎使用 RT。
- 全身治疗不应因 RT 而延迟。
- 当同时进行全身治疗和姑息 RT 时，必须谨慎监控患者毒性。

MM 患者的姑息 RT 剂量：

- 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 RT (8 Gy x 1 次，或 10–30 Gy，2.0–3.0 Gy/次 [总计 5–10 次]) 作为姑息性治疗。
- 应只对受累野进行放疗，以免影响造血干细胞采集或影响潜在的后续治疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**多发性骨髓瘤缓解标准**
(根据国际骨髓瘤工作组 [IMWG] 制定的新标准修订)

IMWG 疗效评估标准包括微小残留病变检测标准 (MRD)	
缓解分类 ^a	缓解标准
IMWG MRD 标准 (需要以下定义的完全缓解)	
持续的 MRD 阴性	骨髓中 MRD 阴性 (二代流式技术 [NGF]、二代测序技术 [NGS] 或者两者都有) 和以下定义的影像学检查, 证实至少分离 1 年。后续评估可用来进一步确定阴性持续时间 (如 MRD-阴性持续 5 年)。 ^b
流式 MRD 阴性	使用 EuroFlow 标准操作程序 (或等效性验证方法) 检测有核细胞最低灵敏度为 1/10 ⁵ 或更高的多发性骨髓瘤 MRD, NGF ^c 检测到骨髓穿刺涂片中并不存在表型异常克隆浆细胞。
测序 MRD 阴性	NGS 检测到存在克隆的骨髓穿刺涂片中不存在克隆浆细胞是指, 使用等效性验证方法对骨髓穿刺涂片 (有核细胞 ^d 最低灵敏度为 1/10 ⁵ 或更高) 进行 DNA 测序之后得到少于两个相同的测序读数。 ^d
影像学检查加 MRD 阴性	由 NGF 或 NGS 确定 MRD 阴性加基线或前次 PET/CT 发现每个示踪剂摄取增加区域消失, 或下降至较低纵隔血池标准摄取值 (SUV), 或下降至低于周围正常组织的摄取值。 ^e
规范 IMWG 缓解标准^f	
严格的完全缓解	以下定义的完全缓解加正常 FLC 比值 ^g , 免疫组化检查 (κ 和 λ 患者的 κ/λ 比值分别 ≤4:1 或 ≥1:2, 计算 ≥100 浆细胞后) 的骨髓活检中不存在克隆细胞。 ^h
完全缓解 ⁱ	血清、尿免疫固定电泳阴性, 以及不存在任何软组织浆细胞瘤, 以及骨髓穿刺涂片中浆细胞 <5%。
很好的部分缓解	免疫固定电泳可检测到血清、尿 M 蛋白, 但电泳阴性或血清 M 蛋白降低 ≥90% 且尿 M 蛋白水平 <100mg/24 h。
部分缓解	血清 M 蛋白降低 ≥50% 加 24 小时尿 M 蛋白降低 ≥90% 或达到 <200mg/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, 浆细胞需减少 ≥50%, 以代替 M 蛋白标准, 前提是基线骨髓浆细胞百分比 ≥30%。除这些标准之外, 如果在基线出现, 软组织浆细胞瘤大小 (多个可测病灶最大垂直径乘积的总和 [SPD]) ^j 需减少 ≥50%。
最小缓解	≥25% 但 ≤49% 的血清 M 蛋白降低, 及 24 小时尿 M 蛋白降低 50%-89%。除以上列出的标准之外, 如果目前在基线水平, 软组织浆细胞瘤的 SPD ^j 需降低 25%-49%。

转载自 The Lancet Oncology, 17: Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, e328-e346, Copyright (2016), with permission from Elsevier.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

续
脚注

MYEL-E
1/3

多发性骨髓瘤缓解标准 (根据国际骨髓瘤工作组 [IMWG] 制定的新标准修订)

缓解分类 ^a	缓解标准
疾病稳定	不推荐作缓解指标使用；对疾病稳定性最好的描述应为“至进展时间的估计”。不符合完全缓解、很好的部分缓解、部分缓解、最小缓解或进展性病变的标准。
进展性病变 ^{k,l}	符合以下任何一项或多项标准： 以下任何一项或多项标准由最低确认缓解值增加 25%： 血清 M 蛋白（绝对增加值必须 >0.5 g/dL）； 如果开始时最低 M 成分值 ≥5 g/dL，血清 M 蛋白增加值 ≥1 g/dL； 尿 M 蛋白（绝对增加值必须 ≥200mg/24 h）； 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（绝对增加值必须 >10mg/dL）差距； 适用于无法测得血清和尿 M 蛋白水平及无法测得受累区 FLC 水平的患者，骨髓浆细胞百分比不受基线状况影响（绝对增加值必须 ≥10%）； 出现新病灶，>1 病灶的 SPD ^j 从最低值增加 ≥50%，或最小径 >1 cm 的原病灶最大径增大 ≥50%； 如果这是疾病的唯一测量值，循环浆细胞数量（每 μL 最低 200 个浆细胞）增加 ≥50%。
临床复发	临床复发需要以下一项或多项标准： 病变增加和/或终末器官功能障碍的直接指标（血钙升高、肾衰竭、贫血、溶骨性病变 [CRAB 表现]）与潜在克隆性浆细胞增殖症有关。它不用于计算至进展时间或无进展生存率，但把它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（骨质疏松性骨折不构成病变）； 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 SPD ^j 明确增加 50%（并 ≥1 cm）； 高钙血症 (>11 mg/dL)； 血红蛋白降低 ≥2g/dL 与治疗或其他非骨髓瘤相关症状无关； 自治疗开始血清肌酐增加 2mg/dL 或更多，这是骨髓瘤引起的； 高粘滞血症与血清副蛋白有关。
完全缓解后复发 (只有终点研究是 无病生存期时才使用)	符合以下任何一项或多项标准： 免疫固定或电泳检查显示再次出现血清或尿 M 蛋白 ⁱ ； 骨髓浆细胞发展 ≥5%； 出现任何其他进展标志（如新浆细胞瘤、溶骨性病变或高钙血症）（见上文）。
MRD 阴性后 复发（只有 终点研究是 无病生存期时才使用）	符合以下任何一项或多项标准： MRD 阴性状态消失（NGF 或 NGS 上的克隆性浆细胞证据，或骨髓瘤复发的阳性显像研究）； 免疫固定或电泳检查显示再次出现血清或尿 M 蛋白； 克隆性骨髓浆细胞发展 ≥5%； 出现任何其他进展标志（如新浆细胞瘤、溶骨性病变或高钙血症）。

转载自 The Lancet Oncology, 17: Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, e328-e346, Copyright (2016), with permission from Elsevier.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

脚注

MYEL-E
2/3

多发性骨髓瘤缓解标准 脚注

- ^a 所有的缓解分类，需要在开始任何新治疗前的任何时候进行两次连续评估；对于 MRD 而言，无需进行两次连续评估，但每个治疗期后建议收集有关 MRD 的信息（例如诱导治疗后、大剂量化疗/ASCT 后、巩固治疗后、维持治疗后）。应仅在疑似完全缓解时开始进行 MRD 检查。若已行放射学检查，所有缓解分类和 MRD 都需无任何已知的进展证据或新发的骨受累。然而，如果报告 MRD 阴性成像状态，为满足这些缓解要求，除需要进行 FDG PET 扫描以外，无需进行放射学检查。
- ^b 报告持续的 MRD 阴性时，还应注明所使用的方法（例如持续的流式 MRD 阴性、持续的测序 MRD 阴性）。
- ^c 骨髓 MFC 应当遵循 NGF 指南。NGF 参考方法是八色双管法，已得到广泛验证。由于收集了大量细胞，双管法提高了可靠性、一致性和灵敏度。八色技术在全球广泛应用，全球许多流式实验室已经在采用 NGF 方法。完整的八色技术最为有效，使用冻干的抗体混合物，可减少错误，节约时间和成本。可处理 500 万个细胞。所采用的 FCM 方法应具备检测灵敏度，可在 10^5 浆细胞中至少检测到 1 例。Paiva B, Gutierrez NC, Rosinol L, et al, for the GEM (Grupo Español de MM)/PETHEMA (Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatías Malignas) Cooperative Study Groups. High-risk cytogenetics and persistent minimal residual disease by multiparameter flow cytometry predict unsustained complete response after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Blood* 2012;119: 687-91.
- ^d 骨髓穿刺涂片上的 DNA 测序检测应采用经过验证的试验。
- ^e Zamagni 及其同事和专家组使用的标准（IMPetUs：意大利骨髓瘤治疗 PET 使用标准）。通过骨内局部区域摄取增加、有或没有由 CT 确定的任何潜在病变及至少存在两个连续切片来确定基线阳性病灶。此外，在 >1 cm 的骨性病变 CT 区域内，SUV 最高值 = 2.5，或在 ≤ 1 cm 的骨性病变 CT 区域内，SUV 最高值 = 1.5，则视为阳性。当 MFC 或 NGS 确定 MRD 为阴性时，应进行显像检查。Zamagni E, Nanni C, Mancuso K, et al. PET/CT improves the definition of complete response and allows to detect otherwise unidentifiable skeletal progression in multiple myeloma. *Clin Cancer Res* 2015;21:4384-90.
- ^f 源自国际统一多发性骨髓瘤缓解标准。轻度缓解定义和说明源自 Rajkumar 及其同事。当唯一检测疾病的方法是通过血清 FLC 水平时：除之前列出的完全缓解标准外，完全缓解可定义为正常 FLC 比值为 0.26 到 1.65。此类患者很好的部分缓解在受累区和非受累区 FLC 水平落差上应达到 $\geq 90\%$ 。所有的缓解分类，需要在机构开始任何新治疗前的任何时候进行两次连续评估；若已行放射学检查，所有分类也需无任何已知的进展证据或新发的骨受累或髓外浆细胞瘤。为满足这些缓解要求进行放射学检查是不需要的。无需证实骨髓评估。除稳定疾病外，每个分类将视为未证实直至进行证实试验。初始测试日期被认为是时变结果（如缓解持续时间）评估的缓解日期。Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al, for the International Myeloma Working Group. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006; 20:1467-73.
- ^g 有关血清 FLC 水平或 FLC 比值临床用途的所有建议均基于经过验证的血清 FLC 测得的结果。
- ^h 免疫组化有/无克隆细胞基于 κ/λ 比值。需要对至少 100 个浆细胞进行分析，才可通过免疫组化检查测得 κ/λ 比值异常。反映存在异常克隆的比值为 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ 。
- ⁱ 应特别注意治疗后出现不同的单克隆蛋白，特别是达到常规完全缓解的患者，通常与免疫系统的寡克隆重组有关。这些区带通常随时间消失，在一些研究与较好结局相关。同样，接受单克隆抗体患者体内出现的单克隆 IgG k 应与治疗性抗体区分。
- ^j 应从 PET/CT 的 CT 部分或 MRI 扫描或专用 CT 扫描（如果适用）中获取浆细胞瘤测量值。对于仅皮肤受累患者，应使用直尺测量皮肤病变区域。肿瘤大小的测量将由 SPD 决定。
- ^k 之前分类为取得完全缓解的患者如果出现单独阳性免疫固定，将不能认为是进展。为了计算至进展时间和无进展生存时间，取得完全缓解的患者和 MRD 阴性患者应采用进展性病变更标准进行评估。仅在计算无病生存率时采用完全缓解后复发标准或 MRD 后复发标准。
- ^l 如果根据医生判断，某个值为虚假结果（如可能的实验室错误），则此种情况下确定最低值时不会考虑该值。

转载自 The Lancet Oncology, 17: Kumar S, Paiva B, Anderson K, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma, e328-e346, Copyright (2016), with permission from Elsevier.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



骨髓瘤治疗的一般注意事项

一般原则

- 三药方案 (2 类药物和类固醇) 应作为 MM 患者的标准治疗; 然而, 体能状态差或衰弱患者可以开始使用 2 类药物方案, 一旦体能状态改善, 再添加第三类药物。
- 新三药方案最好包括患者未接触过或至少 6 个月未接触过的药物或药物类别。
- 老年患者应考虑衰弱评估。请参见老年肿瘤患者 NCCN Guidelines。
- 国际骨髓瘤工作组针对老年骨髓瘤患者预后开发的骨髓瘤衰弱评分计算器, 请参见 <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>^a
- 根据功能状态和年龄考虑调整剂量。
- 对于接受骨髓瘤治疗时需要的额外支持治疗, 请参见多发性骨髓瘤支持治疗 (MYEL-H)。

造血干细胞移植候选者

- 移植候选者在采集干细胞前应限制骨髓毒性药物 (包括烷化剂和亚硝基脲) 的使用, 以避免影响干细胞储存。
- 对于考虑移植的患者, 在长时间采用来那度胺和/或 daratumumab 前考虑采集外周血干细胞。

筛查建议

- 开始 daratumumab 或卡非佐米之前测试乙型肝炎。
- 根据临床指征进行 HIV 筛查和丙型肝炎检测。

预防建议

- 如接受高剂量地塞米松, 应提供抗卡氏肺囊虫肺炎 (PJP)、带状疱疹及抗真菌预防治疗。
- 所有接受蛋白酶体抑制剂、daratumumab、isatuximab-irfc 或埃罗妥珠单抗治疗的患者进行带状疱疹预防。

剂量和给药

- 硼替佐米皮下给药是首选给药方式。
- 硼替佐米适宜的剂量方案为每周一次和每周两次, 首选每周一次。
- 可以以不同的剂量每周一次或两次使用卡非佐米。
- 对于任何包括 daratumumab 的方案, 可能是 daratumumab 静脉输注或 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 皮下注射。相比静脉注射用 daratumumab, 皮下注射用 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 有不同的剂量和给药说明。

副作用和实验室干扰

- Daratumumab 和 isatuximab-irfc 可能会干扰血清学检测, 并导致间接库姆斯检测假阳性。
- 使用 daratumumab 或 isatuximab-irfc 前应测定类型和筛选。
- 卡非佐米可能会引发心肺毒性反应, 特别是老年患者。

^a Palumbo A, Brinthen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. Blood 2015;125:2068-2074.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。



移植候选者主要治疗方案 ^{a-d}
首选方案 • 硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐)
其他推荐方案 • 卡非佐米/来那度胺/地塞米松 • Daratumumab/来那度胺/硼替佐米/地塞米松 • 艾沙佐米/来那度胺/地塞米松 (2B 类)
某些情况下有用 • 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松 ^e • 硼替佐米/多柔比星/地塞米松 • 卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松 ^f • 艾沙佐米/环磷酰胺/地塞米松 ^f • 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松 (1 类推荐) • 环磷酰胺/来那度胺/地塞米松 • Daratumumab/卡非佐米/来那度胺/地塞米松 ^g • Daratumumab/环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松 • Daratumumab/硼替佐米/沙利度胺/地塞米松 • 地塞米松/沙利度胺/顺铂/多柔比星/环磷酰胺/依托泊苷/硼替佐米 ^g (VTD-PACE)

维持治疗
首选方案 • 来那度胺 ^h (1 类推荐)
其他推荐方案 • 艾沙佐米 (2B 类推荐) ⁱ • 硼替佐米
某些情况下有用 • 硼替佐米/来那度胺 ± 地塞米松 ^j

^a 经选择的方案，但不包括所有方案。

^b 请参见[多发性骨髓瘤支持治疗 \(MYEL-H\)](#)。

^c 请参见[多发性骨髓瘤治疗的一般注意事项 \(MYEL-F\)](#)。

^d 请参见[多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 \(MYEL-J\)](#)。

^e 主要作为急性肾功能不全患者，或无法接受硼替佐米/来那度胺/地塞米松患者的首选初始治疗。考虑在肾功能得到改善后改用硼替佐米/来那度胺/地塞米松。

^f 对于肾功能不全和/或周围神经病变患者的治疗选择。

^g 通常用于治疗侵袭性 MM。

^h 发生继发性肿瘤的风险看来有所增加，尤其在移植后采用来那度胺维持治疗时。应同患者讨论维持治疗的获益和发生继发性肿瘤风险。

ⁱ 艾沙佐米维持组中 TOURMALINE MM3 和 MM4 试验中期分析结果显示，总生存期可能降低。

^j 对于高危 MM 患者，建议双重维持治疗。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

非移植候选者主要治疗方案 ^{a-d}	
首选方案	
<ul style="list-style-type: none"> • 硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐) • Daratumumab/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐) 	
其他推荐方案	
<ul style="list-style-type: none"> • 卡非佐米/来那度胺/地塞米松 • 艾沙佐米/来那度胺/地塞米松 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/硼替佐米/美法仑/强的松 (1 类推荐) • Daratumumab/环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松
某些情况下有用	
<ul style="list-style-type: none"> • 硼替佐米/地塞米松 • 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松^e • 环磷酰胺/来那度胺/地塞米松 	<ul style="list-style-type: none"> • 卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松^f • 来那度胺/小剂量地塞米松 (1 类推荐)^k • 硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (VRD-lite) 用于衰弱患者

维持治疗
首选方案
<ul style="list-style-type: none"> • 来那度胺 (1 类推荐)
其他推荐方案
<ul style="list-style-type: none"> • 艾沙佐米 (2B 类推荐)ⁱ • 硼替佐米
某些情况下有用
<ul style="list-style-type: none"> • 硼替佐米/来那度胺^j

^a 经选择的方案，但不包括所有方案。

^b 请参见多发性骨髓瘤支持治疗 (MYEL-H)。

^c 请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。

^d 请参见多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 (MYEL-J)。

^e 主要作为急性肾功能不全患者，或无法接受硼替佐米/来那度胺/地塞米松患者的首选初始治疗。考虑在肾功能得到改善后改用硼替佐米/来那度胺/地塞米松。

^f 对于肾功能不全和/或周围神经病变患者的治疗选择。

ⁱ 艾沙佐米维持组中 TOURMALINE MM3 和 MM4 试验中期分析结果显示，总生存期可能降低。

^j 对于高危 MM 患者，建议双重维持治疗。

^k 持续直至发生疾病进展。Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med 2014;371:906-917.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

MYEL-G
2/4

经治多发性骨髓瘤的治疗 ^{a-d,l-n}	
注：如果所列经治多发性骨髓瘤的方案用作主要诱导治疗且如果复发间隔 >6 个月，可重复相同方案。	
早期复发的首选方案 (1-3 次既往治疗) 方案顺序并不表示疗效比较	
<ul style="list-style-type: none"> • 硼替佐米/来那度胺/地塞米松 • 卡非佐米/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐)^o • Daratumumab/硼替佐米/地塞米松 (1 类推荐) • Daratumumab/卡非佐米/地塞米松 (1 类推荐) • Daratumumab/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐) • 艾沙佐米/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐)^o • Isatuximab-irfc/卡非佐米/地塞米松 (1 类推荐) 	<ul style="list-style-type: none"> • 经过两次包括 IMiD 和 PI 在内的既往治疗，并且在最后一次治疗完成之时/60 天内出现疾病进展 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 艾沙佐米/泊马度胺/地塞米松 ▶ 泊马度胺/硼替佐米/地塞米松 (1 类推荐) • 在接受了包括来那度胺和 PI 在内的两种既往治疗后 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/泊马度胺/地塞米松 (1 类推荐) ▶ Daratumumab/泊马度胺/地塞米松 (1 类推荐)
早期复发的其他推荐方案 (1-3 次既往治疗)	
<ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀/硼替佐米/地塞米松 • 苯达莫司汀/来那度胺/地塞米松 • 硼替佐米/脂质体多柔比星/地塞米松 (1 类) • 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松 • 卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松 • 卡非佐米 (每周 2 次) /地塞米松 (1 类推荐) • 环磷酰胺/来那度胺/地塞米松 • Daratumumab/环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松 • 埃罗妥珠单抗/硼替佐米/地塞米松 • 埃罗妥珠单抗/来那度胺/地塞米松 (1 类推荐) • 艾沙佐米/环磷酰胺/地塞米松 • 塞利尼索/硼替佐米/地塞米松 (每周一次) (1 类推荐) 	<ul style="list-style-type: none"> • 经过两次包括 IMiD 和 PI 在内的既往治疗，并且在最后一次治疗完成之时/60 天内出现疾病进展 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 泊马度胺/卡非佐米/地塞米松 ▶ 泊马度胺/环磷酰胺/地塞米松 • 在接受了包括来那度胺和 PI 在内的两种既往治疗后 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 埃罗妥珠单抗/泊马度胺/地塞米松

在某些情况下对早期复发有用 (1-3 次既往治疗) ，
[请参见 MYEL-G 4/4](#)

^a 经选择的方案，但不包括所有方案。

^b [请参见多发性骨髓瘤支持治疗 \(MYEL-H\)](#)。

^c [请参见骨髓瘤治疗的一般注意事项 \(MYEL-F\)](#)。

^d [请参见多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 \(MYEL-J\)](#)。

^l 对于经治骨髓瘤，应根据临床复发的情况考虑选择合适的治疗方案。

^m 包括在 1-3 次既往治疗下的方案也可以在病程后期使用/应尝试使用患者之前未接触过或接触过 > 1 线治疗的药物/药物类别。

ⁿ 对于既往未接受过移植或对初次移植有长期反应的符合条件的患者，应考虑行自体造血干细胞移植

^o 采用这些方案的临床试验主要包括未接受过来那度胺的患者或患有来那度胺敏感 MM 的患者。来那度胺难治性疾病患者应考虑采用无来那度胺三药方案。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

续

**经治多发性骨髓瘤的治疗^{a-d,l-n}**

在某些情况下对早期复发有用 (1-3 次既往治疗)
如果所列经治多发性骨髓瘤的方案用作主要诱导治疗且如果复发间隔 >6 个月, 可
重复相同方案。

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 苯达莫司汀 • 硼替佐米/地塞米松 (1 类推荐) • 卡非佐米/环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松 • 卡非佐米 (每周) /地塞米松 • 大剂量或分割剂量环磷酰胺 • 艾沙佐米/地塞米松 • 来那度胺/地塞米松 (1 类推荐)^q • 塞利尼索/daratumumab/地塞米松 • Venetoclax/地塞米松 (仅适用于 t(11;14) 患者) • 塞利尼索/卡非佐米/地塞米松 | <ul style="list-style-type: none"> • 经过两次包括 IMiD 和 PI 在内的既往治疗, 并且在最后一次治疗完成之时/60 天内出现疾病进展 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 泊马度胺/地塞米松 (1 类推荐)^q ▶ 塞利尼索/泊马度胺/地塞米松 • 用于治疗侵袭性 MM <ul style="list-style-type: none"> ▶ 地塞米松/环磷酰胺/依托泊苷/顺铂 (DCEP) ▶ 地塞米松/沙利度胺/顺铂/多柔比星/环磷酰胺/依托泊苷 (DT-PACE) ± 硼替佐米 (VTD-PACE) • 经过至少三次既往治疗, 包括 PI 和 IMiD 或对 PI 和 IMiD 双重耐药 <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab |
|---|--|

晚期复发患者的治疗 (>3 次既往治疗)

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 经过至少 4 次既往治疗, 包括抗 cd38 单克隆抗体、PI 和 IMiD <ul style="list-style-type: none"> ▶ Belantamab mafodotin-blmf ▶ Idecabtagene vicleucel ▶ Ciltacabtagene autoleucel | <ul style="list-style-type: none"> • 已接受至少四次既往治疗, 并且疾病对至少两种蛋白酶体抑制剂、至少两种免疫调节剂, 以及抗 CD38 单克隆抗体具有耐药性 <ul style="list-style-type: none"> ▶ 塞利尼索/地塞米松 |
|--|---|

^a 经选择的方案, 但不包括所有方案。

^b 请参见多发性骨髓瘤支持治疗 (MYEL-H)。

^c 请参见多发性骨髓瘤治疗的一般注意事项 (MYEL-F)。

^d 请参见多发性骨髓瘤中的肾疾病管理 (MYEL-J)。

^l 对于经治骨髓瘤, 应根据临床复发的情况考虑选择合适的治疗方案。

^m 包括在 1-3 次既往治疗下的方案也可以在病程后期使用/应尝试使用患者之前未接触过或接触过 > 1 线治疗的药物/药物类别。

ⁿ 对于既往未接受过移植或对初次移植有长期反应的符合条件的患者, 应考虑行自体造血干细胞移植

^q 对于类固醇不耐受患者, 可以考虑单药来那度胺或泊马度胺。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

多发性骨髓瘤的支持治疗

骨病

- 接受骨髓瘤主要治疗的所有患者应给予双膦酸盐类药物 (1 类推荐)^a 或地诺单抗^b
 - 强烈建议进行基线牙科检查。
 - 使用双膦酸盐治疗时应监测肾功能。
 - 监测颌骨坏死情况。
 - 继续以骨靶向性治疗 (双膦酸盐或地诺单抗) ，最长可达 2 年。用药频率 (每月一次或每三个月一次) ，取决于个体患者条件和治疗反应。根据临床判断，决定两年后是否继续。
- RT ([请参见放射治疗原则 \[MYEL-D\]](#))
- 即将或已发生长骨骨折、脊髓骨压迫或脊柱不稳定的患者应寻求相关的骨骼整形咨询。
- 有症状的椎体压缩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

- 建议补充水分、双膦酸盐 (首选唑来膦酸) 、地诺单抗、类固醇，和/或降钙素。

高粘滞血症

- 应采用血浆置换作为有症状高粘滞血症的辅助治疗。

贫血

- [请参见造血生长因子 NCCN Guidelines](#)。
- 贫血患者感染应考虑采用促红细胞生成素治疗。

感染

- [请参见癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)。
- 存在反复的严重 (<400 mg/dL) 感染时应考虑静脉注射免疫球蛋白治疗。
- 肺炎球菌结合疫苗接种一年后应继以肺炎球菌多糖疫苗接种。
- 对于具有感染高风险的患者，考虑在诊断时进行 3 个月抗生素预防。
- [请参见 MYEL-F](#) 以了解骨髓瘤治疗特异性预防

肾功能不全

- [请参见多发性骨髓瘤中的肾脏疾病管理 \(MYEL-J\)](#)

静脉血栓栓塞 (VTE)

- 对于 VTE 的管理、风险分层和 VTE 预防，[请参见 MYEL-I](#)

^a 随机试验中，帕米膦酸二钠和唑来膦酸在减少骨相关事件风险方面均有相当的疗效。

^b 地诺单抗是肾功能不全患者的首选。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**多发性骨髓瘤中的静脉血栓栓塞 (VTE) 管理**

使用 IMPEDE 或 SAVED 评分系统进行 VTE 风险分层

IMPEDE 评分 ^a 的风险分层 (分数分配)			
个体风险因素	分数	骨髓瘤风险因素	分数
积极因素			
中心静脉导管/隧道中心线	+2	免疫调节药物 (IMiD)	+4
骨盆、髌部或股骨骨折	+4	促红细胞生成剂	+1
肥胖 (BMI ≥25)	+1	小剂量地塞米松	+2
既往 VTE	+5	大剂量地塞米松	+4
		多柔比星或多药化疗	+3
消极因素			
种族/人种 = 亚洲/太平洋岛民	-3		
现有血栓预防：预防性 LMWH (低分子量肝素) 或阿司匹林	-3		
现有血栓预防：治疗性 LMWH 或华法林	-4		

SAVED 评分 ^b 的风险分层	
变量	分数
90 天内手术	+2
亚洲人种	-3
VTE 病史	+3
年龄 ≥80 岁	+1
地塞米松 (方案剂量)	
• 标准剂量 (120-160 mg/周期)	+1
• 大剂量 (>160 mg/周期)	+2

^a 改编自 Sanfilippo KM. Am J Hematol 2019;94:1176-1184.^b 改编自：Li A, Wu Q, Luo S, et al. J Natl Compr Canc Netw 2019;17:840-847

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。



多发性骨髓瘤中的静脉血栓栓塞 (VTE) 管理

一般原则：

- 发生 VTE 的最高风险在新诊断 MM 后的前 6 个月内。
- VTE 预防的前提是假设抗凝剂或抗血小板药物没有禁忌症（请参阅 [癌症相关静脉血栓栓塞性疾病 NCCN Guidelines](#) 的 VTE-A 页。）
- 所有抗凝剂都会增加出血风险；需要仔细考虑每位患者的风险和获益。
- 就出血和血栓形成风险而言，INR 2-3 的华法林与以预防剂量列出的其他药物没有直接可比性。
- 由于其他原因（例如，心房颤动）已经在使用治疗性抗凝剂的患者应继续抗凝治疗。
- 如果没有其他凝血功能障碍，血小板减少 <50,000/ μ L 时禁用全剂量抗凝治疗；对于 VTE 高危患者，即使血小板计数低至 25,000/ μ L，预防性抗凝也可能是合适的。
- 长期抗凝的适应症包括风险因素仍然存在情况下的无诱因 VTE 或诱发性 VTE。
- 对于在基于 IMiD 的治疗中出现 VTE 的任何患者，只要有基于 IMiD 的治疗指征，就继续使用治疗剂量 AC。

影响选择最佳 VTE 预防剂的因素：

- 出血风险（例如，并发凝血病、弥散性血管内凝血、高粘滞血症）
- 细胞减少症（例如，血小板计数 \pm 血红蛋白）
- 联合用药（例如，强细胞色素 P 诱导剂/抑制剂、单一/双重血小板药物）
- 当前肾功能（例如肌酐清除率）
- 患者选择（例如，对给药方式的偏好、饮食限制）
- 保险范围/限制（包括治疗费用）
- 紧急出血时逆转剂的可用性
- 肝素诱导的血小板减少症病史
- 体重极限
- 卡非佐米 + IMiD 治疗

参考文献：

- Palumbo A. Leukemia 2008;22:414-423.
Kristinsson SY. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010;2010:437-444.
Carrier M. N Engl J Med 2019;380:711-719.
Khorana AA. N Engl J Med 2019;380:720-728.
Wang T-F. J Thromb Haemost 2019;17:1772-1778.注：AVERT 阿哌沙班试验仅有 2.6% 的骨髓瘤患者，而 CASSINI 利伐沙班试验则排除了骨髓瘤患者。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。
临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**多发性骨髓瘤中的静脉血栓栓塞 (VTE) 管理****静脉血栓栓塞预防的建议**

VTE 预防建议	
IMPEDE 评分 ≤3 分，或 SAVED 评分 <2 分	IMPEDE 评分 ≥4 分，或 SAVED 评分 ≥2 分 ^c
<ul style="list-style-type: none"> 阿司匹林 81-325 mg 每日一次 	<ul style="list-style-type: none"> LMWH (相当于依诺肝素每天 40 mg) ， 或 利伐沙班每天 10 mg ， 或 阿哌沙班 2.5 mg 每日两次， 或 磺达肝癸钠每天 2.5 mg ， 或 华法林 (靶向 INR 2.0-3.0)

VTE 预防的持续时间
<ul style="list-style-type: none"> 骨髓瘤治疗期间不确定 3-6 个月，然后服用阿司匹林 (如果存在其他疾病、治疗特异性或暂时性 VTE 风险因素，可以考虑使用更长时间的抗凝治疗)

^c 不太常见的药物选择包括每日 5,000 单位 SC 达肝素 (2B 类推荐)

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

多发性骨髓瘤中的肾脏疾病管理^a

检查

- 血清肌酐、电解质和尿酸
- 尿液分析、电解质和沉积物
- 24 小时尿液储存蛋白和 UPEP/UIFE
- SPEP/SIFE 和血清 FLC
- 考虑肾超声、肾活检

治疗选择

- 脉冲式地塞米松
- 基于硼替佐米的方案
- 考虑第三种药剂：环磷酰胺、沙利度胺、萘环类药物或 daratumumab
- 一旦肾功能有所改善，可以切换至其他治疗方案
- 谨慎使用其他浆细胞定向治疗
- [请参见多发性骨髓瘤缓解标准 \(MYEL-E\)](#)
- [请参见骨髓瘤治疗 \(MYEL-G\)](#)

支持治疗

- 提供水化以稀释管状轻链；目标尿量为 100-150 cc/h
- 监测液体状态
- 治疗高钙血症、高尿酸血症和其他代谢异常
- 停用肾毒性药物
- 透析
 - ▶ 难治性电解质紊乱、尿毒和液体超负荷
- 机械清除血清 FLC；清除目标为 50%
 - ▶ 高截留量血液透析滤过
 - ▶ 血浆置换
- 所有药物的剂量（肾脏）

针对肾功能不全的多发性骨髓瘤患者的来那度胺剂量建议

类别	肾功能 (Cockcroft-Gault CL _{Cr})	多发性骨髓瘤的来那度胺剂量
中度肾功能不全	CL _{Cr} ≥30 mL/min 至 <60 mL/min	10 mg/24 h
重度肾功能不全	CL _{Cr} <30 mL/min (无需透析)	15 mg/48 h
终末期肾病	CL _{Cr} <30 mL/min (需透析)	5 mg/每日；透析当日，透析后给药剂量

CL_{Cr}=肌酐清除率

针对肾功能不全的多发性骨髓瘤患者的骨修饰剂剂量

肾功能不全程度	帕米膦酸二钠 (局灶性节段性肾小球硬化症)	唑来膦酸 (肾小管细胞毒性)	地诺单抗
无	3-4 周一次，超过 2 小时，90 mg IV	3-4 周一次，超过 5 分钟，4 mg IV	120 mg SQ，4 周一次
轻度/中度肾功能不全	使用标准剂量	减少剂量	120 mg SQ，4 周一次
重度肾功能不全	超过 4-6 小时，60-90 mg	未推荐	120 mg SQ，4 周一次 ^b

^a 定义为血清肌酐 >2 mg/dL 或确定的肾小球滤过率 (eGFR) <60 mL/min/1.73 sqm。

^b 肌酐清除率 <30 cc/min 的患者可能会发生严重的低钙血症，应进行监测。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病****具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病****临床
结果****初始检查****附加检查**疑似
MGRS (具有
肾脏意义的单
克隆丙种球蛋
白病)**评估肾病**
• 肾功能 : eGFR
• 尿液分析
• 代谢检测如果存在如下情况, 则建议
行肾活检:

- AKI 3 期
- eGFR <60 mL/min 且每年下降 >2 mL/min
- 蛋白尿 (>1 g/d) 白蛋白 : 肌酸酐 >30 mg/mmol
- 范科尼综合征

如果存在如下情况, 则考虑
行肾活检:

- AKI 1 期或 2 期
- eGFR <60 mL/min 且每年下降 <2 mL/min
- 白蛋白:肌酸酐 3–30 mg/mmol 或 GFR <60 mL/min
- 轻链蛋白尿证据

如果存在如下情况, 则延迟
肾活检:

- 稳定 eGFR
- 尿液分析正常
- 无轻链蛋白尿证据

为确诊 MGRS :

- 光学显微镜
- IgG 亚型、IgA 和 IgM, 以及 κ 和 λ 的免疫荧光染色

注 : 在血清和/或尿液中检测的 M 蛋白必须与肾活检中的匹配

- 电子显微镜
- 出现临床指征时, 行 PET/CT、低剂量 CT 或全身 MRI
- 如果疑似有 MM 或 WM, 则行骨髓活检

根据临床指征进行附加检查:

- 针对 MYD88 L265P 的骨髓瘤 FISH 抗原谱和聚合酶链反应 (PCR) 检测
- 如果怀疑存在其他 B 细胞淋巴瘤, 则行切除淋巴结活检
- 外周血流式细胞术以确诊 CLL (请参见 [慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#))
- 进行轻链淀粉样变性评估 (请参见 [全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#))

有关管理, 请参见
[MGRS-2](#)

注 : 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验 : NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病

具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病

治疗

- 对于 IgG、IgA 或 FLC MGRS，使用 MM 的管理算法（[请参见 MYEL-4](#)）
- 有关 IgM MGRS，[请参见华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines^a](#)
- 有关任何具有单克隆 B 淋巴细胞增多症 (MBL) 特征的 MGRS，[请参见慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)

疗效评估

- 有关与 IgG 或 IgA 相关的 MGRS，则使用 MM 的缓解标准^b
- 有关与 IgM 相关的 MGRS，则使用 WM 的缓解标准（[请参见华氏巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)）
- 有关与 FLC 相关的 MGRS，则使用淀粉样变的缓解标准（[请参见全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#)）
- 对于有原因的单克隆蛋白无法检测或难以测量的情况：
 - ▶ 评估肾功能
 - ▶ 骨髓受累或影像检查结果

复发

根据疗效和治疗前的毒性、患者的体能状况，以及复发时的肾功能，进行个体化治疗

^a 与神经毒性相关的全身药物应谨慎使用。

^b [请参见多发性骨髓瘤缓解标准 \(MYEL-E\)](#)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGRS [请参见 MGRS-1](#))

具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病

初始检查

临床结果

IgM^a MGNS (具
有神经病学意义
的单克隆丙种球
蛋白病)
疑似

- 排除神经病变的其他原因
 - ▶ 糖尿病
 - ▶ 钴胺素缺乏
 - ▶ 甲状腺功能障碍
 - ▶ 莱姆病
 - ▶ HIV 感染
 - ▶ 梅毒
 - ▶ 自身免疫疾病
 - ▶ 冷沉球蛋白血症
 - ▶ 进行轻链淀粉样变性评估 ([参见全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#))、WM ([参见 WM/LPL NCCN Guidelines](#)) 或 POEMS ([参见 POEMS-1](#))，如果适用。
 - 抗 MAG 抗体^a
 - 神经节苷脂抗体谱
 - 神经传导检查 (NCS)/肌电图 (EMG)^a
 - 神经学咨询
 - MYD88^b 骨髓 L265P 等位基因特异性 PCR (AS-PCR) 检测
 - 胸部/腹部/骨盆造影剂增强型 CT (如可行)
- 某些情况下有用
- 腓肠神经活检
 - CXCR4 基因突变检查

- 高度怀疑
- 感觉占主导地位
 - 长度依赖型
 - 缓慢进展 (年)
 - 双侧对称
 - 出现抗体
 - EMG/NCS 显示脱髓鞘或中度怀疑 (非高度或低度怀疑) 以及妨碍日常生活活动 (ADL)

[见华氏巨球蛋白血症/
淋巴浆细胞淋巴瘤
NCCN Guidelines](#)

- 低度怀疑
- 运动/疼痛占主导地位
 - 非长度依赖型
 - 快速进展 (几周至几个月)
 - 单侧/非对称
 - 无抗体
 - EMG/NCS 未见脱髓鞘或非中度/高度怀疑以及不妨碍日常生活活动 (ADL)

观察

^a 对于表现为疑似周围神经病变的患者，应排除肾病综合征或不明原因心脏问题患者的淀粉样变。^b MYD88 野生型发生在 <10% 的患者身上，不应用于排除 WM 诊断 (如果满足其他条件)。

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

POEMS (多发性神经病、器官肿大、内分泌疾病、单克隆蛋白、皮肤变化)

初始检查

建议的初步检查

附加检查 (有指征时)

诊断

POEMS
疑似

- 完整的病史检查和体检
- 评估器官肿大
- 眼底检查
- 多汗症
- 腹泻
- 体重下降
- 月经和性功能
- 皮肤检查 (色素沉着、多毛症、手足发绀、肾小球样血管瘤、多血症、潮红、杵状等)。
- 详细的神经病史 (麻木、疼痛、无力、平衡、静态平衡) 和检查 (感觉和运动功能)

- 电生理 (神经传导) 研究
- 胸/腹/骨盆 CT, 以确认是否有淋巴结肿大、器官肿大、腹水、胸腔积液、浮肿
- 睾酮、雌二醇、空腹血糖、促甲状腺激素、甲状旁腺素、催乳素、血清皮质醇、促黄体激素
- CBC、血生化全项、血清免疫球蛋白 (IgG, IgA, IgM)、尿免疫固定电泳、血清游离轻链、24 小时尿总蛋白、血管内皮生长因子 (VEGF)、白介素-6 (IL-6)
- 骨髓穿刺活检、FISH 抗原谱和聚合酶链反应 (PCR)
- 超声心动图, 评估右室收缩功能和肺动脉压力
- 骨窗 CT 和/或骨硬化病变 PET/CT

- 有关诊断标准, 请参见 [POEMS-3](#)
- 腓肠神经活检
- 促卵泡激素、促肾上腺皮质激素、二十四肽促皮质素刺激试验
- 骨病变活检 (如有需要)
- 如果怀疑存在 Castleman 或其他 B 细胞淋巴瘤, 则行切除淋巴结活检
- FISH 抗原谱
- 若合理, 进行轻链淀粉样变性评估 ([请参见 NCCN 全身性轻链淀粉样变性指南](#))

对于 POEMS 综合征的管理, 请参见 [POEM-2](#)

如果诊断为 MM, 则遵循 MM 算法

如果诊断为 WM, 请参见 [WM/LPL NCCN Guidelines](#)

如果诊断为 Castleman 病, 请参见 [B 细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)

如果诊断为淀粉样变性, 请参见 [全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#)

经允许后改编: Dispenzieri A. Am J Hematol 2019;94:812-827.

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**POEMS (多发性神经病、器官肿大、内分泌疾病、单克隆蛋白、皮肤变化)****治疗****疗效评估**

- 单独放疗用于无克隆性骨髓浆细胞患者的孤立骨性病变 (<3 个部位)
- 自体造血干细胞移植用于适合作为唯一治疗或作为诱导治疗后巩固的患者
 - ▶ 诱导治疗方案包括:
 - ◇ 来那度胺/地塞米松
 - ◇ 硼替佐米^a/地塞米松
 - ◇ 美法仑/地塞米松
 - ◇ 环磷酰胺/地塞米松
 - ◇ 泊马度胺/地塞米松
- 对于不适合移植的患者, 方案包括:
 - ▶ 来那度胺/地塞米松
 - ▶ 硼替佐米^a/地塞米松
 - ▶ 美法仑/地塞米松
 - ▶ 环磷酰胺/地塞米松
 - ▶ 泊马度胺/地塞米松

缓解标准 [请参见 POEMS-4](#)

进展

根据疗效和治疗前的毒性、进展时患者的体能状况, 进行个体化治疗

^a 硼替佐米可导致神经病变加重。

注: 所有推荐均为 2A 类, 除非另有说明。

临床试验: NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗, 因此特别鼓励患者参与临床试验。

**POEMS (多发性神经病、器官肿大、内分泌疾病、单克隆蛋白、皮肤变化)**表 1 POEMS 综合征的诊断标准^a

强制性主要标准	1.多发性神经病 (典型的脱髓鞘)
	2.单克隆性浆细胞增殖症 (几乎都是λ)
其他主要标准 (必须满足其一)	3.Castleman 病 ^b
	4.骨硬化病变
	5.血管内皮生长因子升高
次要标准	6.器官肿大 (脾肿大、肝肿大、淋巴结病)
	7.血管外容量负荷过重 (浮肿、胸腔积液或腹水)
	8.内分泌疾病 (肾上腺、甲状腺、垂体、性腺、甲状旁腺、胰腺)
	9.皮肤变化 (色素沉着、多毛症、肾小球样血管瘤、多血症、手足发绀、潮红、白甲)
	10.视神经乳头水肿
	11.血小板增多症/红血球增多症 ^d
其他体征和症状	杵状、体重下降、多汗症、肺动脉高压、限制性肺病、血栓性体质、腹泻、维生素 B ₁₂ 水平低

同时具备强制性主要标准、其他三个主要标准之一和六个次要标准之一时，确诊为 POEMS 综合征。

^a 有一种 POEMS 的 Castleman 病变 (发生时无克隆性浆细胞紊乱迹象)，此表中未作说明。此实体应单独考虑。

^b 糖尿病和甲状腺异常的发病率高，所以单凭这一诊断不足以满足这一次要标准。

^c 大约 50% 的患者会出现骨髓变化，使其区别于典型的 MGUS 或骨髓瘤骨髓。贫血和/或血小板减少症在这种综合征中极其罕见 (除非发生 Castleman 病)。

经许可转载：Dispenzieri A. Am J Hematol 2019;94:812-827.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**POEMS (多发性神经病、器官肿大、内分泌疾病、单克隆蛋白、皮肤变化)**

表 2 POEMS 综合征缓解标准

参数	评估	完全缓解	改善	进展 ^a
血浆 VEGF	2x ULN	正常 ^b	较基线下降 50% ^b	较最低水平升高 50%
血液学	M 峰 0.5 g/dl, ^c 1.0 g/dL ^{d,e}	血清、尿 IFE、骨髓均为阴性 ^b	M 峰较基线下降 50% ^f	较最低水平升高 25%，必须 >0.5 g/DL
PET/CT	至少一处 FDG SUV _{max} ^g 病变	无 FDG 摄取	SUV _{max} ^g 总和下降 50%	SUV _{max} ^g 总和较最低水平升高 30%，必须至少达到 4 SUV _{max} ^g 或出现任何新 FDG avid 病变
mNIS +7 _{POEMS}	所有患者	较基线下降 15% (至少 10 分)	较最低值升高 15% (至少 10 分)
腹水/积液/浮肿	有	无	CTCAE 分级较基线提高 1 级	CTCAE 分级较最低级恶化 1 级
ECHO RVSP	≥40 mm Hg	<40 mm Hg	
视神经乳头水肿	有		无	CTCAE 分级恶化 1 级
DLCO	预测 <70%	预测 ≥70%	CTCAE 分级恶化 1 级

缩写语：IFE、免疫固定、ECHO、RVSP、超声心动图、右室收缩压、DLCO、一氧化碳弥散量。

^a 任何进展事件 (VEGF、血液学或临床都将会视为进展，假设变化归因于疾病而非不良事件)。

为记录进展，存在重复值选项。如果确认进展，进展日期为怀疑进展的第一天。

^b 对于 VEGF、M 峰 和 IFE 缓解记录，需要重复血液值进行验证。^c 对 VGPR 可评估。^d 对 PR 可评估。^e 对于β区迁移的蛋白，定量 IgA 可替代 M 峰。^f VGPR 定义为血清或尿液电泳检测无可测量单克隆蛋白，但 IFE 呈阳性。^g 和患者体重的比值。

经许可转载：Dispenzieri A. Am J Hematol 2019;94:812-827.

注：所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

临床试验：NCCN 认为任何癌症患者都可以在临床试验中得到最佳治疗，因此特别鼓励患者参与临床试验。

**NCCN 对证据和共识的分类**

1 类	基于高水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2A 类	基于低水平证据，NCCN 一致认为此项治疗合理。
2B 类	基于低水平证据，NCCN 基本认为此项治疗合理。
3 类	基于任何水平证据，NCCN 对此项治疗是否合理存在重大分歧。

所有推荐均为 2A 类，除非另有说明。

NCCN 优先使用分类

首选干预方法	若合适、可负担，则基于疗效、安全性和证据更优的干预方法。
推荐的其他干预方法	其他干预方法可能疗效较低、毒性更多，或依据的数据不太成熟；或者具有相似疗效，但费用明显较高。
某些情况下有用	其他干预方法可能会用于选定的患者人群（根据推荐类型定义）。

所有建议均视为合理。

**讨论**

本讨论与多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 相对应。最近一次更新日期：2020 年 10 月 19 日。

注：由于该药退出市场（2021 年 12 月 14 日），含有帕比司他的方案被删除。

目录

概述	2
文献检索标准和指南更新方法	2
诊断和检查	2
孤立性浆细胞瘤	5
孤立性浆细胞瘤的原发性治疗	5
孤立性浆细胞瘤的监测/随访-检查	5
冒烟型（无症状性）骨髓瘤	5
冒烟型（无症状性）骨髓瘤的主要治疗	5
冒烟型（无症状性）骨髓瘤的监测/随访检查	6
活动型（症状性）多发性骨髓瘤	7
活动型（症状性）多发性骨髓瘤的主要治疗	7
移植候选者和非移植候选者接受主要骨髓瘤治疗后的监测	16
造血干细胞移植	17
造血干细胞移植后随访	20

维持治疗	20
经治多发性骨髓瘤的治疗	22
多发性骨髓瘤的支持治疗	32
多发性骨髓瘤中的肾疾病管理	34
具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGCS)	35
具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGRS)	35
初始检查	35
治疗	35
具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGNS)	36
POEMS 综合征	37
参考文献	38



概述

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种以骨髓中积聚浆细胞为特征的恶性肿瘤，可导致骨质破坏和骨髓衰竭。在美国，MM 病例占所有癌症病例的 1.8%，占血液系统恶性肿瘤的 18%。¹MM 最常见发于 65 岁至 74 岁的人群，中位年龄为 69 岁。²据美国癌症协会估计，2020 年美国预计有 32,270 例新确诊 MM 病例，预计有 12,830 例患者死亡。¹

文献检索标准和指南更新方法

对 PubMed 数据库进行过电子搜索，获取了 MM 方面从此“讨论”章节的最新版本出版的关键文献，搜索使用以下术语：冒烟型多发性骨髓瘤、孤立性浆细胞瘤、多发性骨髓瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病、POEMS 综合征。之所以选择 PubMed 数据库，是因为它一直都是应用最广泛的医学文献资源和生物医学文献索引。³

通过选择以英文发表的人体研究缩小检索结果范围。结果被限制为以下文章类型：临床试验，II 期；临床试验，III 期；临床试验，IV 期；指南；随机对照试验；荟萃分析；系统性回顾；以及验证研究。对 PubMed 检索结果的潜在相关性进行检查。来自核心 PubMed 文献以及视作与本指南相关并经过专家组讨论的其他来源文献数据，均已纳入本版的“讨论”章节（例如：印刷前的电子出版、会议摘要）。对于缺乏高水平证据的内容，其任何推荐均基于专家组对低水平证据和专家意见的审核。

NCCN Guidelines 制定与更新的完整细节可在 www.NCCN.org 获得。

诊断和检查

重要的是将 MM 与其他浆细胞肿瘤/恶液质区分开来，以确定预后并给予相应治疗。

所有患者的初始诊断检查应包括病史和体检。为了区分有症状和无症状的 MM，需要进行以下基线实验室研究：全血细胞计数 (CBC)，包括分类计数和血小板计数；外周血涂片检查；血尿素氮 (BUN)；血清肌酐；肌酐清除率（直接计算或测量）和血清电解质；肝功能检查，血清钙；白蛋白；乳酸脱氢酶 (LDH)；和 β -2 微球蛋白。

外周血涂片可能会显示由于血清蛋白增加，导致血红细胞分布异常，例如红细胞叠连（即红细胞呈钱串状分布）。⁴尿素氮和肌酐升高表明肾功能减退，而 LDH 和 β -2 微球蛋白水平可反映肿瘤细胞特点。

血清和尿液分析：血清分析包括免疫球蛋白定量水平（IgG、IgA 和 IgM）；用于单克隆蛋白定量的血清蛋白电泳 (SPEP)；血清免疫固定电泳 (SIFE)，以获得更具体的 M-蛋白类型信息。通过对不同蛋白的变化和水平评估，尤其是 M-蛋白，可帮助追踪病变的进展情况和治疗反应。作为初始诊断检查组成部分的尿液分析包括：评估 24 小时尿总蛋白、尿蛋白电泳 (UPEP) 和尿免疫固定电泳 (UIFE)。

游离轻链检测：血清 FLC 检测和血清分析（SPEP 和 SIFE）在筛查 MM 和相关浆细胞疾病时具有高灵敏度。⁵它还有助于预测意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS)、冒烟型骨髓瘤、活动性多发性骨髓瘤、免疫球蛋白轻链淀粉样变性和孤立性浆细胞瘤。^{5,6}血清 FLC 检测同样可以对伴轻链淀粉样变性和轻链骨髓瘤患者进行定量监测。除上述所有作用外，根据国际骨髓瘤工作组 (IMWG) 统一疗效标准，在确定严格意义上的完全缓解 (sCR) 时，必须使用 FLC 比值 (FLCr)。⁷对于可测得尿 M 蛋白的骨髓瘤患者，血清 FLC 检测不能代替 24 小时 UPEP 监测，并且还受到肾功能的影响。当可以对 M-蛋白进行定量研究时，在系列研究中采用同样的定量方法很重要，以确保准确的相对定量。



骨髓评估：克隆性骨髓浆细胞百分比 ($\geq 10\%$) 是诊断 MM 的主要标准。骨髓中浆细胞的百分比通过单侧骨髓穿刺活检来估算。免疫组化检查和/或流式细胞术可用于是否存在单克隆浆细胞，从而更精确地量化浆细胞浸润情况。⁸ 异常浆细胞的细胞质中含有 kappa 或 lambda 轻链，并且其中总会有一种代表浆细胞的轻链的优势会指示克隆状态。骨髓瘤细胞的特异性免疫表型谱可能具有预后意义。⁹

细胞遗传学研究：尽管（不同患者）MM 病变在形态学上可能相似，但在基因和分子学水平上已分成了几种亚型。初始诊断中的骨髓检查应包括对骨髓穿刺所取浆细胞进行荧光原位杂交检测 (FISH)。分裂中期细胞遗传学可能提供更多信息。MM 患者中已确定的特殊染色体异常包括异位、缺失或扩增。

17p13 缺失（肿瘤-抑制基因的基因座， $p53$ ）可导致 *TP53* 基因杂合性丢失，被认为是 MM 的高危-特征。¹⁰⁻¹² 异常骨髓瘤细胞比例升高以及其余等位基因突变使风险显著增加。MM 中其他高危染色体畸变都具有结构性变化的特征，包括涉及位于 14q32 的 *IGH* 基因（编码免疫球蛋白重链）的特殊重排。根据 14q32 的易位，可将患者分为几个亚组。主要易位是 $t(11;14)(q13;q32)$ 、 $t(4;14)(p16;q32)$ 、 $t(14;16)(q32;q23)$ 和 $t(14;20)(q32;q12)$ 。一些研究证实，存在 $t(4;14)$ 、 $t(14;16)$ 和 $t(14;20)$ 现象的 MM 患者预后较差，而 $t(11;14)$ 则被认为会引发较低风险。¹³⁻¹⁶ $del(13q)$ 是在 FISH 研究中发现的一种常见异常，但只有当其在中期细胞遗传学分析中发现时，才会成为不良预后因素。1 号染色体异常也常见于 MM 染色体变化当中。¹⁷ 短臂最常与缺失相关，而长臂常与扩增相关。¹⁸ 1q21 的获取/扩增以及 1p 缺失增加了 MM 的进展风险，复发患者存在 1q21 扩增的几率高于新诊断患者。^{17,19}

一些中心正在根据染色体标记将患者分为不同的风险组，用于预后咨询、选择和治疗方法的排序。^{20,21} 据 NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员表示，用于

浆细胞预后评估的 FISH 抗原谱应检查 $del\ 13$ 、 $del\ 17p13$ 、 $t(4;14)$ 、 $t(11;14)$ 、 $t(14;16)$ 、 $t(14;20)$ 、1q21 获取/扩增和 1p 缺失。使用此信息可确定生物学亚型并给出预后建议，以及确定临床试验候选者。

影像学检查：几十年来，骨骼检查一直是评估任何疑似 MM 患者骨骼疾病的标准。²² 然而，与高级成像相比，这种技术具有与较低灵敏度相关的显著局限性。已证明单独 CT 或结合 FDG PET 在检测单克隆浆细胞疾病患者溶骨性病变的敏感性方面具有显著优势。在 IMWG 的一项多中心分析中，对 212 名单克隆浆细胞疾病患者的常规骨骼检查与全身 CT 扫描进行了比较。25.5% 骨骼检查呈阴性患者的全身 CT 呈阳性。骨骼检查与全身低剂量 CT 在长骨中的敏感性方面没有显著差异，差异主要在于对脊柱和骨盆异常的检测。^{23,24} 在一项对 29 名患者的研究中，5 (17%) 名患者的 CT 显示为溶骨性病变，而骨骼检查结果为阴性。²⁵ 此外，研究表明，在颅骨和肋骨等骨骼检查难以观察的区域，全身低剂量 CT 优于骨骼检查射线照片。²⁶

FDG PET/CT 也已显示出比普通 X 射线识别更多的病变，并在骨骼检查呈阴性的患者中检测病变。²⁷⁻²⁹ 需要注意的是，如果选择 PET/CT 代替全身低剂量 Ct，则 PET/CT 的 CT 部分成像质量应该与全身低剂量 CT 相当。通常 CT 部分仅用于衰减校正，由于 MM 和脊柱的稳定性，可能不足以评估骨骼疾病。全身 PET/CT 可用于检测脊柱外的髓外疾病。

对于疑似 MM 患者的初始诊断检查，NCCN 专家组建议全身低剂量 CT 或 FDG PET/CT。专家组还注意到，在没有高级成像的情况下（例如在低资源环境中），包括长骨在内的骨骼检查是可以接受的。CT 造影剂不是检测骨髓瘤骨病所必需的，一般应尽可能避免在骨髓瘤患者中使用。

附加诊断性检查

NCCN 多发性骨髓瘤专家组推荐行附加检查，它们在某些情况下有助于诊断。MRI 可用于从 MM 中辨别冒烟型骨髓瘤。由于冒烟型骨髓瘤患者的疾



病负担低于 MM 患者，因此需要使用高灵敏度的影像学技术，MRI 是检测骨髓瘤骨髓浸润的敏感技术。^{30,31} 根据 NCCN 专家组的意见，如果全身低剂量 CT 或 FDG PET/CT 呈阴性，则考虑不使用造影剂的全身 MRI，以区分冒烟型骨髓瘤与多发性骨髓瘤。

可能需要进行组织活检以确定是否存在浆细胞瘤。浆细胞增殖检测可能有助于确定骨髓瘤细胞群中增殖的比例。³² 同样，如果怀疑存在淀粉样变性，则必须根据[全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#) 中所列的建议作出诊断。

怀疑高粘度临床症状时，应评估血清粘度，尤其是 M 蛋白浓度较高的患者。

如果患者正在考虑进行同种异体移植，则必须获得人类白细胞抗原 (HLA)- 类型。

骨髓单核苷酸多态性 (SNP) 阵列和/或二代基因测序 (NGS) 组有助于提供对 MM 遗传学的更详细评估，通过识别可能具有预后和/或治疗价值的其他异常进行进一步的风险分类。³³ 因此，NCCN 多发性骨髓瘤专家组在某些情况下将这些测试作为有用的辅助手段。

如果需要，专家组还建议进行基线克隆鉴定或储存骨髓穿刺样本，以供将来通过 NGS 进行微小残留病 (MRD) 检测进行克隆鉴定，并根据临床指征评估外周血中的循环浆细胞。

临床结果

根据临床和实验室评估结果，初步将患者分为 MGUS、孤立性浆细胞瘤、冒烟型（无症状）疾病或活动性（有症状）疾病。最近，根据器官受累的性质，具有与单克隆丙种球蛋白病相关的全身效应的 MGUS 患者被不同地

分类为具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病或具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病。

IMWG 最近更新了 MM 的疾病定义，在现有 CRAB 表现的要求外纳入生物标志物。³⁴ 定义 MM 的 CRAB 标准包括：钙水平升高（大于 11.5 mg/dL）、肾功能不全（肌酐大于 2 mg/dL 或肌酐清除率小于 40 mL/min）、贫血（血红蛋白小于 10 g/dL 或低于正常值 2 g/dL），以及存在骨病变。IMWG 还澄清，在 X 线骨骼摄片、全身 MRI 或全身 FDG PET/CT 中发现存在的一处或多处溶骨性病变，满足骨病变的标准。³⁴ 由 IMWG SLiM 特征（SLiM- 代表六十，轻链比率，MRI）识别的界定 MM 的生物标志物包括以下一项或多项：骨髓中克隆浆细胞大于或等于 **60%**；受累/未受累的游离轻链比率为 100 或更多，受累的 FLC 大于或等于 100 mg/L；或 **MRI** 具有多个局灶性骨髓（非溶骨性）病变³⁴。所有这些界定骨髓瘤的事件都称为 SLiM-CRAB。

IMWG 的冒烟型（无症状）患者标准包括血清 M 蛋白（IgG 或 IgA）≥ 30 g/L 和/或克隆骨髓浆细胞 10% 到 59%，以及没有 CRAB 表现、定义事件或淀粉样变性的骨髓瘤。³⁴ 更新后的 IMWG 多发性骨髓瘤诊断标准可基于特定生物标志物在终末器官受损前开始治疗，还允许使用包括全身 FDG PET/CT 和 MRI 在内的敏感影像学标准来诊断 MM。³⁴ 最近一项研究分析了 421 例冒烟型骨髓瘤患者的临床和实验室信息，并发现单克隆蛋白大于 2g/dL、FLCr 大于 20 和大于 20% 的浆细胞是进展的重要危险因素。如患者具有 2 种或更多这些特征，则其至中位进展时间 (TTP) 为 29 个月。³⁵

可使用国际分期系统 (ISS) 对活动性 MM 进行分期。³⁶ ISS 基于易得到结果的实验室检查（血清 β-2 微球蛋白和血清白蛋白），当应用于初治 MM 患者时，要比 Durie-Salmon 分期系统简单。ISS 已修订 (R-ISS)，包括血清 β-2 微球蛋白和血清白蛋白，以及从 FISH 检测到的 LDH 和高危染色体异常 [t(4;14)、t(14;16)、17p13 缺失] 获得的预后信息，这是首选分期方法。



³⁷ 存在 del(17p) 和/或 t(4;14) 易位和/或 t(14;16) 易位被认为具有高风险。那些没有高风险染色体异常的人被认为是标准风险。

孤立性浆细胞瘤

诊断孤立性浆细胞瘤需要通过先进的影像学研究进行全面评估，以排除其他病变或全身性疾病，因为许多拟诊断为孤立性浆细胞瘤的患者被发现有其他部位^{38,39}

孤立性浆细胞瘤的原发性治疗

孤立性浆细胞瘤或骨髓受累最少（骨髓中浆细胞少于 10%）的孤立性浆细胞瘤的治疗和随访方案相似。放疗已得到证明能够很好地对孤立性浆细胞瘤进行局部控制。⁴⁰⁻⁴⁶ 最大的回顾性研究（N = 258）包括孤立性浆细胞瘤（N = 206）或髓外浆细胞瘤（N = 52）的患者。⁴⁷ 治疗包括单纯放疗（n = 214）、放疗 + 化疗（n = 34）和单纯手术（n = 8）。五年总生存率（OS）率为 74%，无病生存率为 50%，局部控制率为 85%。接受局部放疗的患者，其局部复发率（12%）低于未接受这种治疗的患者（60%）。⁴⁶

尚不清楚孤立性浆细胞瘤治疗的最佳照射剂量。大部分发表文章中的剂量范围是 30 到 60 Gy。^{45,46,48}

对于骨型浆细胞瘤患者，NCCN 专家组建议主要治疗为受累野放疗（40-50 Gy，1.8-2.0 Gy/次）。偶尔，如果病变引起结构性不稳或任何神经压迫问题，可进行手术治疗。骨外型浆细胞瘤的主要治疗也为受累野放疗（40-50 Gy，1.8-2.0 Gy/次）⁴³，如有临床必要，可进行手术治疗。⁴⁹

孤立性浆细胞瘤的监测/随访-检查

孤立性浆细胞瘤的随访和监测检查包括血液和尿液检查以及影像学检查。需要进行一系列测量来检查 M 蛋白的重新出现或出现，以确认疾病对放射

治疗的敏感性。对于此类患者，建议每 3 到 6 个月进行一次随访；但是，对于软组织和头部/颈部浆细胞瘤患者，在最初的 3 个月随访过后，可以减少随访频率。根据 NCCN 专家组意见，应考虑使用初始检查期间采用的相同成像方式进行随访评估。骨检测不足以进行这种类型的监测。

血液检查包括 CBC，包括分类计数和血小板计数；血清化学测定肌酸、白蛋白和校正钙；血清免疫球蛋白定量；SPEP（需要时进行 SIFE）。血清 FLC 检测、LDH 和 β-2 微球蛋白检查在某些情况下可能有用。

尿检查包括 24 小时尿总蛋白、UPEP 和 UIFE。

当有临床指征时，建议进行骨髓穿刺活检，以及全身 MRI 或低剂量 CT 或全身 FDG PET/CT 影像学检查。PET 影像可检查出孤立性浆细胞瘤患者的早期骨髓受累。⁵⁰⁻⁵² 建议每年进行影像学检查，最好采用与诊断时相同的技术，至少 5 年

如果 MM 发生进展，应根据“[诊断和检查](#)”所述的程序重新-评估患者，在有临床指征时必须给予全身治疗。

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。⁵³ 无症状性冒烟型 MM 患者在未治疗情况下可呈持续多年的慢性病程。

冒烟型（无症状性）骨髓瘤的主要治疗

冒烟型骨髓瘤是 MM 的前兆。所有冒烟型骨髓瘤患者都有进展为 MM 的风险。⁵⁴ 然而，根据某些风险特征，进展速度从几个月到几年不等。⁵⁴

管理冒烟型骨髓瘤的历史方法是密切观察。然而，最近有越来越多的证据表明，那些具有高风险特征的人可能会从早期干预中受益。



PETHEMA 组织的一项规模相对较小的随机前瞻性 III 期研究调查了使用来那度胺和地塞米松的早期治疗，能否延长具有高度进展成活动型 MM 风险的冒烟型骨髓瘤患者 (n=119) 的 TTP。⁵⁵ 该研究中的高危组通过下列标准进行定义：浆细胞骨髓浸润至少 10% 和/或单克隆成分（定义为 IgG 水平大于或等于 3g/dL、IgA 水平大于或等于 2g/dL 和尿 Bence Jones 蛋白水平大于 1g/24 小时）；在骨髓浸润中有至少 95% 的表型异常浆细胞。据报告，该临床试验中来那度胺和地塞米松治疗组的三年 OS 率也较高（94% 对 80%；HR 0.31；95% CI，0.10-0.91；*P* = 0.03）。⁵⁵ 中位随访 75 个月（范围 27-57 个月），相比未经治疗组，来那度胺和地塞米松治疗组的中位 TTP 延长了症状性疾病的中位至进展时间（治疗组 TTP 没有达到，观察组为 23 个月，HR 0.24；95% CI，0.14-0.41）。⁵⁶ 3 年后，高 OS 率也得以维持（HR 0.43；95% CI，0.20-0.90）。NCCN 专家组认为，这项研究中的流式细胞术高危标准现在还未普遍使用，参与者没有接受高级成像。根据该临床试验的标准，一些活动型骨髓瘤患者也被划分为高危冒烟型骨髓瘤。

在一项更大的多中心 III 期随机试验中，冒烟型骨髓瘤患者 (n= 182) 或者接受来那度胺治疗直至进展，或者接受观察。与观察组相比，来那度胺组的无进展生存期 (PFS) 有所改善，终末器官损伤（例如肾功能衰竭、骨病变）减少。⁵⁷ 41% 接受来那度胺治疗的患者报告了 3 级或 4 级不良事件。⁵⁷ 亚组分析中，在高危冒烟型骨髓瘤患者中观察到 PFS 获益，但在低危或中危疾病患者中不太明显。⁵⁷

Mayo 2018 20/2/20 标准根据风险对患者进行分层。该标准考虑了以下风险因素：骨髓浆细胞 (BMPC) 百分比大于 20%、M 蛋白大于 2 g/dL 和 FLCr 大于 20。认为具有上述两个或更多风险因素的患者具有高风险。这些风险因素是从对冒烟型骨髓瘤患者 (n= 417) 的回顾性研究中得出的。在高风险（存在 ≥ 2 个因素）患者中，估计中位 TTP 为 29 个月，在中等风险（存

在 1 个因素）患者中，估计中位 TTP 为 68 个月，对于低风险（不存在任何风险因素）患者，估计中位 TTP 为 110 个月。³⁵

Mayo 2018 20/2/20 标准在一项对 2004 名冒烟性骨髓瘤患者的大型回顾性分析中得到验证。⁵⁸ 低、中和高风险疾病患者的 2 年估计进展率分别为 5%、17% 和 46%。⁵⁸

NCCN 专家组建议使用 Mayo 2018/IMWG 20/2/20 标准根据风险对患者进行分层。根据 NCCN 专家组的意见，低风险组应通过参加临床试验或每隔 3 至 6 个月进行观察来管理（1 类推荐）。对于高风险组，NCCN 专家组倾向于仅将精心挑选的患者（2B 类推荐）入组正在进行的临床试验，或使用单药来那度胺治疗^{55,57}，或根据临床指征每隔 3 个月观察一次。必须密切监测那些标志物升高或具有高危因素的或者。

冒烟型（无症状性）骨髓瘤的监测/随访检查

当有临床指征时，冒烟型骨髓瘤的监测/随访检查包括 CBC，包括分类计数和血小板计数；血清化学测定肌酐、白蛋白、校正血钙、血清免疫球蛋白定量、SPEP 和 SIFE；以及血清 FLC 测定。尿检查包括 24 小时尿总蛋白、UPEP 和 UIFE。

根据临床指征，可用 FISH、SNP 阵列、NGS 或多参数流式细胞术进行骨髓穿刺活检。

建议每年或根据临床指征进行影像学检查，即不使用造影剂的 MRI、全身低剂量 CT 和/或 CT 和/或全身 FDG PET/CT。NCCN 专家组建议考虑使用初始检查期间采用的相同成像方式进行随访评估。

如果患者病情进展为症状性骨髓瘤，应根据症状性 MM 指南进行治疗。



活动型 (症状性) 多发性骨髓瘤

新诊断 MM 通常对多种药物敏感：免疫调节药物 (IMiD)、蛋白酶体抑制剂 (PI) 和单克隆抗体。

活动型 (症状性) 多发性骨髓瘤的主要治疗

表现为活动性 (症状性) 骨髓瘤的患者开始可采用主要治疗，然后对符合移植条件的患者进行大剂量化疗和自体造血干细胞移植 (HCT)。

干细胞毒素，例如亚硝基脲或烷化剂会损害干细胞储备。在采集干细胞之前，对于可能进行 HCT 的患者，应避免使用包括这些药物 (特别是美法仑) 的治疗方案。

对新诊断 MM 患者评估的第一步是根据年龄和合并症确定他们是否适合接受大剂量治疗和移植。然而应当指出的是，高龄及肾功能不全并非移植的绝对禁忌。因此，转诊至 HCT 中心评估患者是否符合 HCT 的条件非常重要。

算法中标题为“*骨髓瘤治疗*”的页面列出了 NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员为移植候选患者和非移植候选患者推荐的主要治疗方案，还列出了每种情况下用于维持治疗的推荐药物。所列方案经挑选而定，并不包括所有方案。

NCCN 多发性骨髓瘤专家组将所有骨髓瘤治疗方案分为以下类别：“首选”、“其他推荐”或“在某些情况下有用”。对方案作如此分类，是要表明专家组对方案相对疗效和毒性的考虑结果。专家组所考虑的因素包括证据、疗效、毒性、已有的并发症 (例如肾功能不全) 以及在某些情况下，是否可以使用特定药物。

NCCN 专家组倾向于将 3 种药物方案作为所有符合移植条件患者的基本治疗标准。这是基于在临床试验中 3 药方案可改善缓解率、缓解深度、无进展生存率 (PFS) 或总生存率 (OS) 的结果而得出。不再向移植候选者推荐双药方案，因为双药方案将推荐给那些不考虑采用三药方案进行初始治疗的患者，例如最初不适合移植条件的患者。对于非移植患者，双药方案仍列为可选方案，并说明三药方案是标准疗法，但由于体力状况不佳而不能耐受三药方案的患者可以开始采用双药方案，如果体能状态好转，可以添加第三种药物。

考虑对所有诊断患者采用支持治疗同样很重要。例如，80% 患者伴有骨病，高达 33% 患者伴肾损害。细致的支持治疗对所有患者避免可能会影响疗效的早期并发症都很关键。

对骨病、肾功能不全及感染、高钙血症、高粘滞血症、凝血/血栓等其他并发症，应给予合适的辅助治疗 (请参阅本讨论中的 *多发性骨髓瘤的支持治疗*)。

尽管认为硼替佐米适宜的剂量方案为每周一次和每周两次，但首选每周一次给药。每周两次硼替佐米治疗可能与神经病变有关，同时由于治疗的延迟或中断可使药效受限。因此，Reeder 等人将方案修改为每周给予一次硼替佐米。⁵⁹ 这项研究中，接受每周一次硼替佐米治疗的患者可达到的疗效，与接受每周两次方案的患者相似 (ORR 为 93% vs. 88%，非常好的部分缓解 (VGPR) 为 60% vs. 61%)。此外，采用每周一次的患者发生 3/4 级不良事件的比例更低 (37%/3% vs. 48%/12%)。改良方案中需要稍微降低硼替佐米/地塞米松剂量，两个队列发生神经病变的几率相同，尽管在每周一次给药方案中的每周总硼替佐米剂量要高于每周两次给药方案 (6.0 mg/m² vs. 5.2mg/m²)。⁵⁹



NCCN 专家组注意到，硼替佐米首选的给药方式是皮下给药。这是基于 MMY-3021 试验的结果而得出。这项临床试验随机选择患者 (n=222) 采用传统静脉注射 (IV) 给药方式或皮下给药方式进行硼替佐米单药治疗。⁶⁰ 研究结果表明，根据主要终点数据 (4 周期硼替佐米单药治疗后的总缓解率 (ORR))，硼替佐米的皮下给药与传统静脉注射 (IV) 给药相比不存在劣势。结果显示两组间 PFS 或一年内 OS 率没有显著差异。^{60,61} 然而，皮下给予硼替佐米的患者发生周围神经病变的几率明显降低。

卡非佐米可能会引起心脏、肾脏和肺毒性反应。⁶² 在采用卡非佐米进行初始治疗之前，建议进行谨慎评估，并在治疗期间密切监测。⁶² 在剂量和给药方面，卡非佐米可以以不同的剂量每周一次或两次使用。

一项随机试验作为单一疗法比较了两种 daratumumab 的制剂。与静脉注射 daratumumab⁶³ 相比，皮下注射 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 的制剂具有相似的 ORR、PFS 和安全性，且输注相关反应更少。根据 NCCN 专家组的说法，daratumumab 静脉输注或 daratumumab 和 hyaluronidase-fihj 皮下注射可用于所有包含 daratumumab 的方案。有些患者可能不适合皮下治疗，例如有明显血小板减少症的患者。

新诊断移植候选者的首选主要治疗方案

符合 HCT 条件患者的首选主要治疗方案包括硼替佐米/来那度胺/地塞米松和硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松。

硼替佐米/来那度胺/地塞米松

II 期和 III 期研究结果表明，主要治疗采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松在新诊断 MM 患者、适合移植 MM 患者及不适合移植 MM 患者中有效且耐受性良好。

在针对新诊断 MM 患者采用来那度胺/硼替佐米/地塞米松的第一项 I/II 期前瞻性研究中，部分缓解率 (PR) 达 100%，其中良好部分缓解 (VGPR) 达 74% 或以上，完全缓解率 (CR)/近 CR 率达 52%。⁶⁴

采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松作为主要治疗的优势同样见于 II 期 IFM 2008 试验⁶⁵ 结果和 II 期 EVOLUTION 试验结果。⁶⁶ 在 II 期 IFM 2008 试验中，患者接受硼替佐米、来那度胺和地塞米松作为诱导治疗，继而进行 HCT。⁶⁵ 患者后续接受两个周期的硼替佐米/来那度胺/地塞米松作为巩固周期，以及 1 年的来那度胺维持治疗。在完成诱导治疗后，VGPR 或以上的比率为 58%。⁶⁵ 移植和巩固治疗后，VGPR 或以上的比率分别为 70% 和 87%。⁶⁵

II 期 EVOLUTION 试验是要在随机多中心条件下，对比研究患者采用硼替佐米/环磷酰胺/来那度胺/地塞米松联合方案，或采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松，或采用硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松的耐受性和疗效。⁶⁶ 采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松进行主要治疗，继以硼替佐米维持治疗后，ORR 为 85% (51% ≥ VGPR 和 24% 的 CR)，硼替佐米/来那度胺/地塞米松组中相应的 1 年 PFS 率为 83%。⁶⁶

多中心 III 期 SWOG S077 试验将硼替佐米/来那度胺/地塞米松与来那度胺/地塞米松进行了比较。⁶⁷ 随机分配初治 MM 患者 (n = 525) 接受 6 个月诱导治疗，采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (N = 264) 或来那度胺/地塞米松进行治疗，都继而采用来那度胺/地塞米松 (N = 261) 进行维持治疗，直到发生疾病进展或不可接受。三药方案组的 PFS 明显更长 (43 个月 vs. 30 个月；HR, 0.712；96% CI, 0.56-0.906)，而且中位 OS 也有所改善 (75 个月 vs. 64 个月；HR, 0.709；95% CI, 0.524-0.959)。⁶⁷ 正如预期，含硼替佐米方案组中 ≥ 3 级神经病变更为常见 (24% vs. 5%；P < .0001)，因为本研究中硼替佐米为静脉注射给药。⁶⁷



通过长期随访 (中位 84 个月), 观察到在来那度胺和地塞米松中加入硼替佐米的获益得以维持。⁶⁸ 硼替佐米/来那度胺/地塞米松的 PFS 为 41 个月, 而来那度胺/地塞米松的 PFS 为 29 个月。⁶⁸ 硼替佐米方案尚未达到 OS (>84 个月), 而来那度胺/地塞米松方案为 69 个月。⁶⁸

一项随机多中心 3 期试验 (ENDURANCE E1A11) 研究了接受硼替佐米/来那度胺/地塞米松或卡非佐米/来那度胺/地塞米松作为诱导疗法治的 MM 新诊断患者 (n=1053)。这项试验不包括具有高风险特征的患者 (t(4;14) 患者除外)。中位随访 9 个月后, 硼替佐米方案的中位 PFS 为 34.4 个月, 而卡非佐米方案为 34.6 个月。⁶⁹ 在 65% 接受硼替佐米/来那度胺/地塞米松治疗的患者和 74% 接受卡非佐米/来那度胺/地塞米松治疗的患者中观察到 VGPR 或更好缓解 ($P = 0.0015$)。关于不良事件, 卡非佐米方案与较少的周围神经病变相关, 但与更多的心脏、肺和肾脏毒性相关。⁶⁹

为了将标准剂量的硼替佐米/来那度胺/地塞米松的毒性降至最低, 一项 II 期研究评估了调整剂量的硼替佐米/来那度胺/地塞米松 (VRd-lite) 的疗效。⁷⁰ VRd-lite 方案包括在第 1、8、15 和 22 天皮下注射硼替佐米 (1.3 mg/m²), 并在硼替佐米给药当天和第二天口服地塞米松 (20 mg)。来那度胺在硼替佐米给药的第 1、8 和 15 天被省略。VRd-lite 四个周期后的 ORR 为 83%, 其中 CR 为 25%。在接受自体 HCT 的患者中, ORR 和 VGPR 或更好缓解进一步改善至 100% 和 74%。⁷⁰

基于上述结果, NCCN 专家组将硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案列入 1 类推荐, 为适合移植的 MM 患者主要治疗方案的首选方案。

硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松

涉及新诊断 MM 患者的 3 项 II 期研究数据表明, 采用环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松 (CyBorD) 作为主要治疗有高缓解率。^{66,71,72} Reeder 等人在美国和加拿大实施的试验表明, 患者采用 CyBorD 作为主要治疗方案的 ORR

为 88%, 其中 VGPR 或以上的比率为 61%, CR/近 CR 率为 39%。⁷¹ 接受移植患者在移植后, 其主要治疗后的缓解深度继续维持 (CR/近 CR 率为 70%; 至少达 VGPR 及以上的比率为 74%)。⁷¹ 根据长期随访分析, 5 年 PFS 和 OS 率分别为 42% (95% CI, 31-57) 和 70% (95% CI, 59-82)。⁷³

德国 DSMM Xia 研究分析同样表明, 采用 CyBorD 作为主要治疗有很高的疗效 (ORR 为 84%; 其中 PR 率为 71.5%, CR 率为 12.5%)。伴不良细胞遗传学特征的患者也有高缓解率。⁷²

一项 II 期 EVOLUTION 研究的更新结果表明, 采用 CyBorD 作为主要治疗的 ORR 为 75% (22% CR 以及 41% ≥ VGPR), 一年 PFS 率为 93%。⁶⁶

基于这些研究和其他 II 期研究的数据, NCCN 多发性骨髓瘤专家组现在将环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松联合方案定为移植候选患者的主要治疗方案。特别是对肾功能不全的患者来说, 该方案为首选方案。根据 NCCN 专家组意见, 患者在肾功能改善后, 可以考虑转为硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案。

新诊断移植候选者的其他推荐主要治疗方案

卡非佐米/来那度胺/地塞米松

卡非佐米为第二代 PI, 可高选择性地同蛋白酶不可逆结合。它采用静脉给药方式。

一项多中心 I/II 期临床试验在新诊断 MM 患者中评估卡非佐米、来那度胺和地塞米松联合方案。⁷⁴ 在这项试验中, 患者 (n = 53) 接受卡非佐米加来那度胺加低剂量的地塞米松治疗。4 个周期后, 对适合移植患者进行造血干细胞采集。⁷⁴ 在接受造血干细胞采集的 35 名患者中, 有 7 名继而进行移植, 其余患者则继续采用卡非佐米/来那度胺/地塞米松治疗。⁷⁴ 中位随访 13 个



月，估计 24 个月的 PFS 为 92%。在 ≥10% 的患者中最常见的 3 和 4 级毒性包括低血磷 (25%)、高血糖 (23%)、贫血 (21%)、血小板减少 (17%) 以及中性粒细胞减少 (17%)。周围神经病变仅限于 1/2 级 (23%)。⁷⁴

另一项 II 期试验也在新诊断 MM 患者 (n = 45) 中对相同治疗方案 (卡非佐米联合来那度胺和地塞米松) 进行评估。在 8 个治疗周期后，病情稳定 (SD) 患者接受最多 24 周期 1-21 天 10 mg/天的来那度胺治疗。⁷⁵ 对 38 名患者进行疗效和毒性评估。中位随访 10 个月后，PFS 率为 83.3%。25 名患者完成了 8 个周期的卡非佐米、来那度胺和地塞米松方案，其中 24 名继续来那度胺治疗，1 名患者在初始治疗后选择退出研究。在 >10% 的患者中最常见非血液学和血液学毒性反应 (≥3 级) 包括电解质紊乱 (18%)、肝功能检查升高 (13%)、皮疹/瘙痒 (11%)、疲劳 (11%)、淋巴细胞减少 (63%)、贫血 (16%)、白细胞减少 (13%) 和血小板减少 (11%)。⁷⁶

另一项针对适合移植的新确诊患者 (n = 76) 的卡非佐米/来那度胺/地塞米松多中心 2 期试验结果表明，在 18 个治疗周期结束时，接受卡非佐米/来那度胺/地塞米松加自体 HCT 治疗的患者 CR 率为 86% 或更高，而单纯接受卡非佐米/来那度胺/地塞米松无自体 HCT 治疗的患者 CR 率则为 59%。单纯接受卡非佐米/来那度胺/地塞米松治疗的患者，3 年 PFS 率为 80%，而额外接受自体 HCT 治疗的患者，3 年 PFS 率为 86%。单纯接受卡非佐米/来那度胺/地塞米松治疗的患者，3 年 OS 率为 96%，而额外接受自体 HCT 治疗的患者，3 年 OS 率为 95%。包含自体 HCT 治疗的方案与不包含自体 HCT 治疗的方案相比，发生 3 级及以上不良事件的几率较低，包括淋巴细胞减少 (25% vs. 45%)，中性粒细胞减少 (25% vs. 30%) 和感染 (16% vs. 8%)。对于卡非佐米/来那度胺/地塞米松外加自体 HCT 治疗的方案，所有等级的心脏不良事件发生率为 4% (3/4 级为 0%)，高血压发生率为 16% (3/4 级为 4%)，呼吸困难发生率为 32% (3/4 级为 3%)。⁷⁷

III 期 ENDURANCE 试验⁶⁹ 的结果显示，卡非佐米/来那度胺/地塞米松与硼替佐米/来那度胺/地塞米松的 PFS 相似。然而，如前所述，不包括高风险患者。与硼替佐米/来那度胺/地塞米松相比，卡非佐米/来那度胺/地塞米松与较少的神经病变相关，但与更多的呼吸困难、高血压、心力衰竭和急性肾损伤相关。⁶⁹

基于上述研究数据，NCCN 专家组将卡非佐米/来那度胺/地塞米松方案定为适合移植 MM 患者主要治疗方案的选择。

Daratumumab/来那度胺/硼替佐米/地塞米松

为符合移植条件患者的主要治疗添加第四种药物的获益正在显现。在 GRIFFIN 试验中，符合移植条件的 MM 患者 MM (n= 207) 随机接受 daratumumab 硼替佐米/来那度胺/地塞米松或硼替佐米/来那度胺/地塞米松，然后进行自体 HCT 加巩固和维持治疗。⁷⁸ 自体 HCT 和 4 药方案巩固后严格意义上的完全缓解率为 42%，而 3 药方案为 32%。⁷⁸ 中位 22 个月后的随访显示，包含 daratumumab 的 4 药方案的 sCR 率进一步提高 (62.6% vs 45.4% ; P = 0.0177)。⁷⁸ 尽管 4 药方案的血液学毒性更高，但这项研究中没有报告重大安全性问题。⁷⁸

NCCN 专家组已将 daratumumab/来那度胺/硼替佐米/地塞米松方案纳入适合移植 MM 患者的主要治疗方案。

艾沙佐米/来那度胺/地塞米松

艾沙佐米是一种口服蛋白酶体抑制剂 (PI)，获得 FDA 批准，可联合来那度胺和地塞米松用于治疗既往已接受过至少一种治疗的 MM 患者。

在 I/II 期临床试验中，Kumar 等人研究了针对新诊断 MM 患者采用艾沙佐米/来那度胺/地塞米松的全口服联合治疗方案。⁷⁹ 该试验的结果表明，该方案在研究人群中具有良好的耐受性和药效。在 64 名可评估缓解情况的患者中，有 37 名 (58%，95%CI，45-70) 达到 VGPR 或以上。在 41 名



(63%) 患者中出现了与组合方案中任何药物相关的 3 级或以上不良事件。不良事件包括皮肤和皮下组织病变 (11 名, 17%)、中性粒细胞减少 (8 名, 12%) , 以及血小板减少 (5 名, 8%) ; 四名 (6%) 患者发生 3 级或以上的药物相关周围神经病变。

一项 III 期试验 (TOURMALINE-MM2) 在不适合自体干细胞移植的新诊断 MM 患者中评估了在来那度胺和地塞米松中添加伊沙佐米与来那度胺/地塞米松加安慰剂的比较。⁸⁰ 在第八届 SOHO 年会上公布的结果显示, 添加伊沙佐米后的 CR 更高 (26% 对 14%)。伊沙佐米组的中位 TTP 更长 (45.8 个月 vs. 26.8 个月; HR, 0.738)。⁸⁰ 添加伊沙佐米后, 中位 PFS 增加了 13.5 个月 (35.3 个月 vs. 21.8 个月; HR, 0.830; $P = 0.073$)。⁸⁰ 由于数据未能达到统计显著性阈值, 这项试验未达到其预先指定的改善 PFS 的主要终点。

根据上述数据和即将发表的 III 期 TOURMALINE 试验, NCCN 专家组已将伊沙佐米/来那度胺/地塞米松作为治疗新诊断 MM 患者的一种选择 (2B 类推荐)。

在某些情况下对新诊断的移植候选者有用的治疗方案

硼替佐米/多柔比星/地塞米松

HOVON-65/GMMG-HD4 组 III 期试验的更新结果表明, 新诊断 II/III 期 MM 患者采用硼替佐米/多柔比星/地塞米松方案作为主要治疗, 同采用长春新碱/多柔比星/地塞米松 (VAD) 相比有更高的缓解率 (CR + 近 CR 为 31% 对 15%; $P < 0.001$) , 优越缓解率甚至可持续至 HCT 以后, 表现为显著增高的 ORR。⁸¹ 意想不到的毒副作用发生, 染色体 (13q) 缺失对疗效无明显影响。采用硼替佐米维持治疗后可改善缓解率 (34% 对 49%; $P < 0.001$)。⁸¹ 在中位随访 41 个月后, 采用硼替佐米/多柔比星/地塞米松作为主要治疗的患者继而行 HCT 后, 采用硼替佐米维持治疗, 其 PFS 为

35 个月, 而采用 VAD 治疗继而行 HCT 的患者, 采用沙利度胺维持治疗, 其 PFS 为 28 个月。采用硼替佐米/多柔比星/地塞米松治疗的患者具有明显更好的 PFS (HR, 0.75; 95% CI, 0.62-0.90; $P = 0.002$)。⁸¹ 还发现硼替佐米、多柔比星及地塞米松组具有更优的 OS 率 (HR, 0.77; 95% CI, 0.60-1.00; $P = 0.049$)。肌酐增加超过 2mg/dL 的高危患者经硼替佐米治疗后, 中位 PFS 由 13 个月显著增加至 30 个月 (HR, 0.45; 95% CI, 0.26-0.78; $P = 0.004$) , 中位 OS 由 21 个月增加至 54 个月 (HR, 0.33; 95% CI, 0.16-0.65; $P < 0.001$)。在 17p13 缺失患者中也发现 PFS 得到改善。⁸¹ 采用含硼替佐米方案比采用 VAD 方案发生 2 至 4 级周围神经病变的几率更高 (40% vs. 18%)。此外, 患者在沙利度胺维持治疗期间新发 3 至 4 级周围神经病变的几率为 8%, 硼替佐米维持治疗期间为 5%。⁸¹ 基于 HOVON-65/GMMG-HD4 试验数据和 NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员的统一共识, 将硼替佐米/多柔比星/地塞米松列为适合移植治疗 MM 患者的 1 类推荐主要治疗方案。

卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松

卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松方案已在不适合移植的新诊断 MM 患者的 I/II 期试验中进行了研究。试验研究了每周一次和每周两次的卡非佐米与固定剂量环磷酰胺和地塞米松的联合给药。^{82,83} 两项 I 期和 II 期研究的汇总分析比较了卡非佐米的两种替代方案, 在不适合移植的新诊断 MM 患者中, 每周一次卡非佐米 (70 mg/m²) 治疗组与每周两次卡非佐米 (36 mg/m²) 治疗组的缓解率相似。PFS 和 OS 也相似。每周一次组的中位 PFS 为 35.7 个月, 每周两次组为 35.5 个月 (HR = 1.39; $P = 0.26$)。3 年 OS 分别为 70% 和 72% (HR = 1.27; $P = 0.5$)。⁸⁴ 与上述结果一致, 一项 1b 期研究 CHAMPION-2 评估了每周两次卡非佐米 (3 种不同剂量) 联合环磷酰胺和地塞米松治疗新诊断 MM 患者的安全性和耐受性。这项研究发现, 56 mg/m² 卡非佐米联合每周一次环磷酰胺和地塞米松有效, 且毒性可控。⁸⁵



NCCN 专家组已将卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松作为移植和非移植环境中的一种在某些情况下有用的选项，例如肾功能不全和/或周围神经病变。

伊沙佐米/环磷酰胺/地塞米松：在 I 期试验中，该方案被证明是一种方便的全口服组合，对新诊断 MM 患者具有良好的耐受性和有效性。⁸⁶随后，一项多中心 2 期试验研究了伊沙佐米、环磷酰胺和低剂量地塞米松作为诱导剂的疗效和毒性，然后是单药伊沙佐米维持治疗，用于不适合移植的老年新诊断患者。⁸⁷伊沙佐米/环磷酰胺/地塞米松初始治疗后的 ORR 为 73%。中位随访 26.1 个月后，PFS 为 23.5 个月。

NCCN 专家组已将伊沙佐米/环磷酰胺/地塞米松作为移植和非移植环境中的一种在某些情况下有用的选项，例如肾功能不全和/或周围神经病变。

硼替佐米/沙利度胺/地塞米松

GIMEMA 意大利多发性骨髓瘤网络报告了一项 III 期临床试验的研究结果，试验中对比研究了采用硼替佐米/沙利度胺/地塞米松 (N = 241) 与采用沙利度胺/地塞米松 (N = 239) 作为主要治疗方案，随后采用大剂量美法仑序贯自体 HCT，继而以主要治疗用药维持治疗的疗效。⁸⁸沙利度胺和地塞米松方案增加硼替佐米后，可显著改善主要治疗后的 ORR。主要治疗后，采用硼替佐米、沙利度胺及地塞米松组有 73 名患者 (31%；95% CI, 25.0-36.8) 达到 CR/近 CR，采用沙利度胺/地塞米松组有 27 名患者 (11%；95% CI, 7.3-15.4) 达到 CR/近 CR。⁸⁸在第一次和第二次自体 HCT 后及后续的巩固治疗中，硼替佐米/沙利度胺/地塞米松组的 CR/近 CR 和 VGPR 及以上的比率显著优于沙利度胺/地塞米松组。⁸⁸接受含硼替佐米方案的患者发生 3/4 级周围神经病变。

一项单机构的回顾性研究数据同 GIMEMA 临床试验得出的中期数据相似。

⁸⁹这一分析结果表明患者采用硼替佐米/沙利度胺/地塞米松主要治疗后的

ORR 为 94% (34 名患者中有 32 名显示有所缓解，包括 VGPR 率 ≥56%)。⁸⁹

西班牙骨髓瘤组 (PETHEMA/GEM) 实施的一项随机 III 期临床试验研究结果同样表明，对于所有患者 (35% vs. 14%， $P = 0.001$) 及伴高危细胞遗传学特点的患者 (35% 对 0%， $P = 0.002$)，采用硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为主要治疗有显著增高的完全缓解 (CR) 率。⁹⁰同沙利度胺/地塞米松相比，采用硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为主要治疗的完全缓解率在自体干细胞移植后仍可持续地明显优于前者 (46% vs. 24%)。⁹⁰

III 期 IFM 2013-04 试验正在比较评估 4 周期的 CyBorD 与 4 周期的硼替佐米/沙利度胺/地塞米松分别作为新诊断 MM 患者 (N = 340) 在自体 HCT 之前的诱导治疗。⁹¹2015 年 ASH 会议报告结果显示，接受硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为诱导治疗的患者与接受 CyBorD (84%) 的患者相比，前者的 ORR 率更高 (92.3%)。接受硼替佐米/沙利度胺/地塞米松治疗的患者 VGPR 率 ($P = 0.04$) 和 PR 率 ($P = 0.02$) 明显更高。⁹¹CyBorD 组的血液毒性较大，但在硼替佐米/沙利度胺/地塞米松组中周围神经病变率较高。⁹¹在采用硼替佐米/沙利度胺/地塞米松方案的所有临床试验中，均未发现 OS 率存在明显差异。需要长期随访。

将硼替佐米/沙利度胺/地塞米松列为“在某些情况下有用”类别下的主要治疗方案 (1 类推荐)。沙利度胺在美国并没有得到广泛应用，然而在全球其他资源有限的国家/地区，它却更容易获得且价格适中。

环磷酰胺/来那度胺/地塞米松

在 II 期

研究中证实了环磷酰胺/来那度胺/地塞米松对新诊断患者的疗效和耐受性。

在纳入试验的 53 例患者中，85% 达到 PR 或更好，包括 47% VGPR。中



位 PFS 为 28 个月 (95% CI, 22.7-32.6), 2 年时 OS 为 87% (95% CI, 78-96)。⁹²

骨髓瘤 XI 试验比较了环磷酰胺/来那度胺/地塞米松与环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松的缓解率。⁹³ 初步结果报告称, 来那度胺/环磷酰胺/地塞米松的组合对所有年龄段的患者均有效, 且具有良好的安全性。⁹³

NCCN 专家组将环磷酰胺/来那度胺/地塞米松作为符合移植条件 MM 患者的主要治疗选择, 归类为“在某些情况下有用”(2A 类推荐)。

Daratumumab/ 硼替佐米/ 沙利度胺/ 地塞米松

在 CASSIOPEIA 试验中, 新诊断 MM 患者 (n=1085) 首先随机分配接受四个周期的硼替佐米/沙利度胺/地塞米松联合或不联合 daratumumab 诱导, 然后是自体 HCT 加上两个周期的诱导方案巩固治疗。⁹⁴ 这项试验第一部分的主要终点是评估移植后 100 天的缓解率。这项试验的第二次随机分组 (随机分至 daratumumab 维持治疗组) 正在进行中。

在移植后第 100 天, daratumumab 组报告了更高的缓解率 (CR 或更好缓解, 分别为 39% 与 26%)。添加 daratumumab 增加了中性粒细胞减少症 (28% vs 15%)、淋巴细胞减少症 (17% vs 10%)。35% 的患者报告了 daratumumab 的输注反应 (大部分为轻度)。

NCCN 专家组根据 CASSIOPEIA 试验结果和 FDA 对该适应症的批准, 已将 Daratumumab/硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为符合移植条件 MM 患者的主要治疗选择, 并归入“在某些情况下有用”类别 (2A 类推荐)。

Daratumumab/ 环磷酰胺/ 硼替佐米/ 地塞米松

MM 患者 (n=101), 包括接受 daratumumab/硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松治疗的新诊断患者 (n=87) 和复发 MM 患者 (n=14)。⁹⁵ 在新诊断患者中, 4 个周期的诱导治疗后, 44.2% 的患者观察到 VGPR 或更好缓解, 观察到

的 ORR 为 79.1%。⁹⁵ 未达到中位 PFS, 12 个月 PFS 率为 87%。在临床截止时, 12 个月的 OS 率为 98.8% (95% CI, 92.0-99.8%)。⁹⁵ 在复发性 MM 患者中也观察到了疗效。

基于上述结果, NCCN 专家组已将 Daratumumab/硼替佐米/沙利度胺/地塞米松纳入新诊断 MM 患者 (适合移植和不适合移植的患者) 作为在某些情况下有用的选项。

硼替佐米、地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷 (VTD-PACE)

完整治疗 3 (TT3) 试验在以大剂量美法仑为基础的序贯自体移植之前以及在随后的巩固治疗过程中, 采用多药方案, 即 VTD-PACE (硼替佐米、地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷) 来评估诱导治疗。⁹⁶ 该方案是一种新型药物与传统化疗药物的有效结合。

该方案列于“在某些情况下有用”类别之下。根据 NCCN 专家组意见, 对于伴有高危和侵袭性髓外疾病或浆细胞白血病的新确诊患者来说, VTD-PACE 不失为一种选择。

新诊断非移植候选者的首选主要治疗方案

上述很多用于移植候选患者的方案同样可用于非移植候选患者。与适合移植患者相同, NCCN 专家组建议优先采用三药方案, 因为临床试验已表明, 这些方案可诱导产生更高的缓解率和缓解深度。双药方案适用于老年患者和/或体弱患者。非移植候选者的首选方案列表包括: 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松、硼替佐米/来那度胺/地塞米松, 以及来那度胺/低剂量地塞米松。

**硼替佐米/来那度胺/地塞米松**

I/II 期研究结果（移植情况下的讨论）已表明，主要治疗采用硼替佐米/来那度胺/地塞米松对于所有新诊断 MM 患者而言是一项有效且耐受性良好的方案，无论其自体 HCT 状态如何。⁶⁴

通过比较硼替佐米/来那度胺/地塞米松与来那度胺/地塞米松分别作为无即刻移植意图的诱导治疗，随机 III 期 SWOG S0777 试验报告了 3 药方案取得的优异结果。^{67,68}

在不适合移植的新诊断 MM 患者中，一项采用剂量调整 VRd-lite 方案的 II 期研究显示，与标准剂量方案相比，剂量调整方案具有相当的疗效和更好的耐受性。VRd-lite 剂量包括 1-21 天口服来那度胺 15 mg；在第 1、8、15 和 22 天皮下注射硼替佐米 1.3 mg/m²，并在硼替佐米当天和第二天口服 20 mg 地塞米松，持续 9 个周期，然后用来那度胺和硼替佐米巩固治疗 6 个周期。VRd-lite 四个周期后的 ORR 为 86%，其中 66% 达到 VGPR 或更好缓解。⁹⁷

NCCN 专家组将硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案纳入不适合 HCT 多发性骨髓瘤患者的 1 类首选选择。

Daratumumab/来那度胺/地塞米松：在不适合移植的新诊断 MM 患者中，最近报告的 III 期试验 (MAIA) 结果显示，daratumumab/来那度胺/地塞米松可显著降低 44% 的疾病进展或死亡风险 (HR, 0.56 (95% CI = 0.43-0.73； $P < 0.001$)。⁹⁸ 与来那度胺/地塞米松相比，在来那度胺/地塞米松中加入 daratumumab 可产生更深的缓解，包括完全缓解率 (CR) 或更好缓解 (48% vs 25%)、VGPR 或更好缓解 (VGPR) (79% vs 53%)，以及 ORR (93% vs 81%) 的提高。⁹⁸ 在接受 daratumumab 治疗的患者中，肺炎、中性粒细胞减少症和白细胞减少症的发生率更高。⁹⁸ 根据这项研究的结果，FDA 已批准在这种情况下使用 daratumumab/来那度胺/地塞米松。

NCCN 专家组还将 daratumumab/来那度胺/地塞米松列为 1 类推荐，这是不适合移植的新诊断患者的首选方案。

硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松

硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松作为不适合 HCT 多发性骨髓瘤患者的初始治疗，在一项小型 II 期临床试验 (n = 20) 中得到研究。⁹⁹ 在这项研究中患者的中位年龄为 76 岁 (66-90 岁范围)。中位 5 个周期后，ORR 为 95%，70% 的患者达到 VGPR 或更好的缓解反应。在毒性方面，6 名患者发生非血液学 3/4 级不良事件 (20%)，包括肌肉无力、脓毒症和肺炎。2 名患者出现白细胞减少和血小板减少 (10%)。⁹⁹

基于上述结果以及包括不适合移植患者的 EVOLUTION 试验的结果⁶⁶ (如前所述) 以及上述 II 期试验结果，⁹⁹NCCN 专家组已将硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松定为非移植患者的最佳选择。特别是对肾功能不全的患者来说，该方案为首选方案。根据 NCCN 专家组意见，患者在肾功能改善后，可以考虑转为硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案。

来那度胺/小剂量地塞米松

含有不适合移植患者的 SWOG S0232 试验¹⁰⁰ 结果和含有老年 MM 患者的 ECOG E4A03 试验¹⁰¹ 结果均表明，采用来那度胺联合小剂量地塞米松的治疗方案，在这些患者组中耐受性良好，并且疗效显著。ECOG E4A03 试验中，来那度胺加小剂量地塞米松组的 OS 率明显高于来那度胺加大剂量地塞米松组 (讨论亦见于“新诊断移植候选者首选主要治疗方案”)。¹⁰¹ 采用大剂量地塞米松时，生存结局差的情况在 65 岁及以上患者中最甚。接受来那度胺和小剂量地塞米松后，未进行移植患者的 2 年 OS 率为 91%。¹⁰¹

国际多中心临床试验 (FIRST 试验) 在不适合移植的老年新诊断 MM 患者 (n = 1623) 中评估了来那度胺/地塞米松连续给药或联合美法仑/强的松/沙



利度胺 (MPT) 给药 72 周的疗效和安全性。¹⁰² 这项试验的主要终点是 PFS，次要终点是 OS 和不良事件，包括继发性恶性肿瘤发生率。中位随访 37 个月后，在接受来那度胺/地塞米松连续给药的患者中进展或死亡风险相比 MPT 减少 28% (HR, 0.72; 95% CI, 0.61-0.85, $P < 0.001$)。¹⁰² 相比 18 个周期的来那度胺/地塞米松，来那度胺/地塞米松连续给药也可减少进展或死亡的风险 (HR, 0.70; 95% CI, 0.89-1.20; $P = 0.70$)。在中期分析中，来那度胺/地塞米松组相比 MPT 出现 OS 获益 (HR, 0.78; CI, 0.64-0.96, $P = 0.02$)。¹⁰²

多个报告显示，当来那度胺作为移植后维持治疗或在含有美法仑方案中使用，具有较高的继发性恶性肿瘤发生率。¹⁰³⁻¹⁰⁶ 在 FIRST 试验中，总继发性恶性肿瘤发生率 (包括血液系统恶性肿瘤) 在来那度胺/地塞米松连续给药组较低。来那度胺/地塞米松连续给药组、接受 18 个周期来那度胺/地塞米松组和 MPT 组的总第二原发癌率分别是 3.0%、6.0% 和 5.0%。¹⁰² 在 FIRST 试验中，基于对入组患者的肾功能分析，与 MPT 相比，来那度胺/低剂量地塞米松连续给药将正常、轻度和中度肾功能不全患者的进展或死亡风险分别降低 33%、30% 和 35%。¹⁰⁷

NCCN 多发性骨髓瘤专家组将来那度胺/小剂量地塞米松作为不适合移植治疗 MM 患者的 1 类推荐首选治疗方案。专家组建议接受该治疗的患者应进行适当的抗栓预防。基于 FIRST 临床试验的结果，^{102,108} NCCN 专家组建议不适合移植患者考虑来那度胺/地塞米松连续治疗，直至疾病进展。

新诊断非移植候选者的其他推荐主要治疗方案

卡非佐米/来那度胺/地塞米松

I/II 期试验结果表明，卡非佐米/来那度胺/地塞米松的联合治疗在所有新诊断患者中耐受性良好，并且也有疗效。⁷⁴ 23 名老年 (年龄 ≥ 65 岁) 子集更新后的随访分析表明，长时间使用卡非佐米、来那度胺和小剂量地塞米松

方案，产生了深入且持久的缓解。所有患者至少达到 PR。中位随访 30.5 个月，报告的 PFS 率为 79.6% (95% CI, 53.5-92.0)，OS 为 100%。¹⁰⁹ Korde 等人的 II 期试验⁷⁶ 还表明，卡非佐米/来那度胺/地塞米松联合治疗方案可出现高深度缓解率。各年龄组的结果非常相似，其中年龄最大的患者为 88 岁，⁷⁶ 结果表明该方案对高风险疾病患者有效。¹¹⁰

基于上述并未排除不适合移植患者的 II 期研究，NCCN 专家组已将卡非佐米/来那度胺/地塞米松作为治疗所有新诊断 MM 患者的选择方案，包括不适合 HCT 的患者。

艾沙佐米/来那度胺/地塞米松

I/II 期研究 (前述章节中对适合 HCT 候选者的讨论) 评估了艾沙佐米与来那度胺和地塞米松的全口服联合方案在治疗新诊断 MM 患者 (采用来那度胺和地塞米松联合治疗) 时的安全性和有效性。⁷⁹ 在该研究中，这种方案在老年患者 (65 岁及以上) 中的耐受性和疗效均与其在较年轻患者中的耐受性和疗效相似。

基于以上 II 期研究，NCCN 专家组将艾沙佐米联合来那度胺和地塞米松作为所有新诊断 MM 患者的主要治疗方案，包括不适合进行 HCT 的患者。

达雷木单抗/硼替佐米/美法仑/泼尼松

在随机 III 期试验 (ALCYONE) 中，不符合移植条件新诊断 MM 随机患者 ($n = 706$) 接受硼替佐米/美法仑/泼尼松治疗 ± 达雷木单抗，直至疾病进展。¹¹¹ 加用达雷木单抗可提高 ORR (90.9% vs. 73.9%)，18 个月时 PFS 为 72% vs. 50%。在毒性方面，3 级或 4 级感染率增加 (23% vs. 15%)，27.7% 的患者出现达雷木相关输注反应。

根据 ALCYCLONE 试验的结果，NCCN 专家组将达雷木单抗/硼替佐米/美法仑/泼尼松作为第 1 类选择，用于治疗不符合 HCT 条件的新诊断 MM 患



者。由于北美很少使用包含美法仑的方案，因此，bortezomib 联合硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案现已列入这种环境下的“其他推荐方案”。

Daratumumab/环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松

根据 LYRA 研究的结果（如上所述），⁹⁵NCCN 专家组已将 Daratumumab/硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为移植和非移植环境下的治疗选项，作为在某些情况下有用的选项。

在某些情况下对新诊断的非移植候选者有用的治疗方案

硼替佐米/地塞米松

一项基于美国社区的、随机的、开放标签、多中心 IIIb 期 UPFRONT 试验，在不适合 HCT 的初治高龄 MM 患者中对比了采用三种基于硼替佐米高效方案的安全性和疗效。¹¹²有症状的、可衡量病情的 MM 患者（按 1:1:1 比例）随机接受以下方案之一：硼替佐米/地塞米松（n = 168）；硼替佐米/沙利度胺/地塞米松（n = 167）；美法仑/强的松/硼替佐米（n = 167）继以硼替佐米维持治疗。主要终点为 PFS；次要终点包括 ORR、CR/近 CR 及 VGPR 率、OS 和安全性。所有三种诱导方案均显示良好疗效，治疗过程中 ORR 分别为 73%（硼替佐米/地塞米松）、80%（硼替佐米/沙利度胺/地塞米松）和 70%（美法仑/强的松/硼替佐米）。¹¹³中位随访 42.7 个月后，中位 PFS 和 OS 在三个治疗组之间无显著差异。¹¹²所有组在采用硼替佐米维持治疗后缓解率改善，包括 CR 及 ≥VGPR，发生周围神经病变的几率没有相应增加。

尽管硼替佐米/来那度胺/地塞米松三药方案是新确诊 MM 患者的首选治疗方案，但年老或体弱患者可能需要接受双药方案。NCCN 多发性骨髓瘤专家组已将硼替佐米/地塞米松列为不适合 HCT 的 MM 患者在某些情况下使用的主要治疗方案选择。

环磷酰胺/来那度胺/地塞米松

根据 Kumar 等人的 II 期试验⁹²和骨髓瘤 X1⁹³的结果，NCCN 专家组已将环磷酰胺/来那度胺/地塞米松作为所有新诊断 MM 患者的治疗选择，包括不适合 HCT 的患者。

卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松

一项 II 期研究调查了卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松方案在 65 岁以上且不适合自体 HCT 治疗的新确诊 MM 患者中的安全性和疗效。⁸²55 名患者中，有 52 名 (95%) 至少达到了 PR，有 39 名 (71%) 至少达到了 VGPR，有 27 名 (49%) 达到了近 CR 或 CR，以及 11 名 (20%) 患者达到了严格意义上的 CR。中位随访 18 个月，2 年 PFS 和 OS 率分别为 76% 和 87%。⁸²经常报告的 3 到 5 级毒性反应包括中性粒细胞减少 (20%)、贫血 (11%) 和心肺不良事件 (7%)。周围神经病变限于 1 级和 2 级 (9%)。

NCCN 专家组已将卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松方案纳入不适合 HCT 的所有新确诊 MM 患者的选择方案。

移植候选者和非移植候选者接受主要骨髓瘤治疗后的监测

缓解标准

疗效评估是 MM 治疗的一项关键决定因素。应监测接受治疗的患者对治疗的缓解，以及疾病和/或治疗相关症状。

更新的 IMWG 缓解标准关于 CR、严格意义上的 CR、免疫表型 CR、分子 CR、VGPR、PR、复发/难治性 MM 的最低缓解 (MR)、SD、以及疾病进展 (PD) 的定义^{7,114,115}在算法中的*多发性骨髓瘤缓解标准*部分进行介绍。最近一次更新中纳入了 MRD 的评估措施。建议在所有的临床试验中应使用 IMWG 统一缓解标准。¹¹⁶根据 NCCN 专家组意见，应使用 IMWG 标准评估缓解。⁷



理想情况下，应使用初始检查期间使用的相同成像方式进行后续评估。原发性 MM 治疗的随访检查包括用于初始诊断的项目：CBC，包括分类计数和血小板计数；血清肌酐和校正血清钙；以及 M 蛋白和免疫球蛋白定量。可根据临床指征评估血清免疫球蛋白和 FLC（特别是在寡分泌或非分泌型 MM 患者中）。

NCCN 专家组建议，对于考虑移植的患者，在长时间采用来那度胺和/或 daratumumab 前，考虑采集外周血造血干细胞。建议采集足够的造血干细胞用于两次移植（取决于预期的移植次数和年龄），以备后续治疗时进行序贯移植或第二次移植。另外一种选择是，所有患者可以考虑持续进行主要治疗，直到达到最佳疗效为止。达到最大缓解后持续采用主要治疗的最佳时间尚不确定；因此，在达到最大缓解后可考虑采用维持治疗（请参见“维持治疗”章节）或观察法。

造血干细胞移植

符合移植条件

对所有患者进行评估，以确定其是否符合 HCT 条件。NCCN 专家组建议所有适合 HCT 的患者应转诊至 HCT 中心进行评估，并应采集造血干细胞（对于年轻患者，至少可用于 2 次移植）。

在适合移植的新诊断 MM 患者治疗计划中，一个关键部分是大剂量化疗加造血干细胞支持治疗。HCT 类型有自体 HCT、序贯 HCT（按计划在第一次的后 6 个月内进行第二次大剂量治疗和 HCT）及异基因 HCT。

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 指出，所有类型的 HCT 都适合在不同临床情况下使用，将在后面进一步讨论这些适应证。总的来说，所有接受大剂量化疗的候选者必须有充分的肝、肾、肺及心脏功能。然而，肾功能不全并非移植的绝对禁忌。

自体造血干细胞移植

自体造血干细胞移植可达到很高的缓解率，仍为适合患者主要治疗后的标准治疗。1996 年报告了第一个随机试验研究结果，该试验表明，同传统治疗相比，患者采用自体 HCT 与更高的缓解率以及更长的 OS 和无事件生存率 (EFS) 相关，这种改善有在统计学上显著意义。¹¹⁷2003 年，对比大剂量治疗和标准治疗的第二项试验结果显示 CR 率的增加及 OS 的改善（大剂量组 54 个月；标准治疗组 42 个月）。¹¹⁸Barlogie 及其同事报告了一项美国临床试验的结果，这项试验中 510 名患者随机接受大剂量自体造血干细胞移植治疗或标准治疗。¹¹⁹中位随访 76 个月，两组间的缓解率、PFS 或 OS 均无明显差别。尚不清楚导致结果不一致的原因，但是，可能同美国和法国研究中“具体的大剂量和传统方案”存在差异有关。例如，美国研究中将全身照射 (TBI) 作为大剂量方案的一部分，随后发现 TBI 不如大剂量美法仑。¹²⁰

在另一个临床试验中，190 名 55-65 岁的患者随机接受标准剂量或大剂量治疗。¹²¹该试验专门纳入高龄患者，因为其他试验中参与者的中位年龄为 54 到 57 岁，且该试验参与者中位年龄为 61 岁。随访 120 个月后，两组间 OS 率并无明显变化，尽管大剂量组的 EFS 有改善趋势 ($P = 0.7$)。此外，大剂量组的无治疗症状或无治疗毒性反应的时间明显延长。研究得出的结论是两组的生存率相当，表明高龄患者选择大剂量或传统剂量化疗应根据其个人意见。例如，早期移植可能是适宜的，因为患者可有更长间隔的无症状时间。

一项 III 期研究比较了大剂量美法仑继以自体 HCT 与诱导后 MPR（美法仑、强的松和来那度胺）巩固疗程的效果。患者 ($n = 402$) 被随机分为（比率 1:1:1:1）4 组：大剂量治疗和自体 HCT，继以来那度胺维持治疗；只用大剂量治疗和 HCT；MPR 主要治疗，继以来那度胺；单用来那度胺作为主要治疗。¹²²在 51 个月中位随访时，HCT 使中位 PFS（43 vs. 22 个



月；HR 0.44；95% CI，0.32-0.61）和 OS 延长（4 年时 82% vs. 65%；HR 0.55；95% CI，0.32-0.93）。¹²²

IFM 2005/01 研究比较了接受主要治疗为硼替佐米加地塞米松与 VAD 的有症状性 MM 患者，结果表明硼替佐米加地塞米松与 VAD 相比 ORR 有显著改善（请参见 *新诊断移植候选者首选主要治疗方案*）。¹²³ 在主要治疗后和自体 HCT 后进行疗效评估。第一次自体 HCT 后，硼替佐米加地塞米松组与 VAD 组的 CR/近 CR 率分别为 35.0% 和 18.4%。¹²³ VGPR 率分别为 54.3% 和 37.2%。中位随访 32.2 个月后，硼替佐米加地塞米松组和 VAD 组的中位 PFS 分别为 36.0 个月和 29.7 个月（ $P = 0.064$ ）。¹²³ 同样的，主要治疗后达到或超过 VGPR 患者比未达到 VGPR 患者的 PFS 明显延长（中位 36 个月 vs. 29.7 个月）。¹²³

另一项研究中，474 名患者在接受二次自体 HCT 前，随机接受硼替佐米/地塞米松/沙利度胺（ $n = 236$ ）或接受沙利度胺/地塞米松（ $n = 238$ ）作为主要治疗，并在 HCT 之后作为巩固治疗。¹²⁴ 三药方案比双药方案更能改善缓解率，CR 率为 19%（vs. 5%）， \geq VGPR 率为 62%（vs. 31%）。HCT 后，与沙利度胺加地塞米松相比，硼替佐米/地塞米松/沙利度胺疗效增加仍持续存在。¹²⁴ IFM 2009 III 期临床试验以新诊断的 65 岁以下 MM 患者为对象，对比研究了单独硼替佐米/来那度胺/地塞米松治疗和硼替佐米/来那度胺/地塞米松外加自体 HCT 的疗效和安全性。¹²⁵ 报告显示，单纯接受诱导治疗的小组 CR 率为 48%，而移植组 CR 率为 59%（ $P = .03$ ）。接受单独的硼替佐米/来那度胺/地塞米松治疗的患者和接受诱导治疗外加自体 HCT 治疗（ $P < 0.001$ ）的患者中，未发现 MRD 的患者所占比例分别为 65% 和 79%。¹²⁵ 外加 HCT 的治疗方案与不含 SCT 的治疗方案相比，PFS 明显较长（50 个月 vs. 36 个月）。研究结果清楚表明自体 HCT 治疗的好处，即在初期治疗后未发现 MRD 的患者中持久缓解率更高。¹²⁵ 综上所述，所有研究结果表明，即使是对接受 IMiD 和以 PI 为基础的三药方案的患者而言，移植后主治疗方案的缓解率得到提高，进而导致结果有所改善。

在 IFM 2009 III 期临床试验中，接受自体 HCT 治疗的小组与未接受自体 HCT 治疗的小组中，患者 OS 率都很高。¹²⁵ 尽管自体 HCT 治疗提高了 PFS，但却并没有提高 OS 率，这表明延迟 HCT 治疗是一种选择方案，并且与对 OS 率的负面影响无任何关联。

根据 NCCN Guidelines，对于符合移植条件的患者，初次诱导治疗后自体 HCT 是首选方案，而早期干细胞采集和储存后的延迟 HCT 也是合适的。（1 类推荐）对于初始 HCT 缓解时间延长的患者，在初次治疗后，可考虑重复 HCT 治疗进行性/难治性疾病。

序贯造血干细胞移植

序贯 HCT 是指在第一次移植后的 6 个月内按计划进行第二次大剂量化疗及 HCT。已有一些随机临床试验对计划性的序贯移植进行研究。由 Attal 等人报告的 IFM94 试验随机分配新诊断 MM 患者接受单次或序贯自体移植治疗。¹²⁶ 总共 78% 的患者加入序贯移植治疗组，并在第一次移植后中位 2.5 个月时接受二次移植。对疾病复发提供多种治疗方案。例如，任何一组中病情复发的患者可选择不治疗、附加传统治疗或再次进行 HCT。单次移植组和二次移植组的确诊后 7 年无事件生存概率分别为 10% 和 20%。在一项亚组分析中，接受第一次移植后 3 个月内未达到完全 CR 或 VGPR 的患者在第二次移植中获益最多。IFM94 研究的研究者认为，在预计生存情况上与序贯移植相关的改善同缓解率的改善无关，而与更长的持续缓解时间有关。其他四项随机临床试验也对比研究了单次移植和序贯移植。^{121,127-129} 这些临床试验中均未显示 OS 率有明显提高。然而，因为这些临床试验的中位随访时间从 42 到 53 个月不等，未显示显著的改善也属正常。Cavo 等人实施的临床试验¹²⁷ 发现，在第一次移植后未达 CR 或近 CR 的患者在第二次移植中获益最大。这证实了 IFM94 试验中（使用不基于 TBI 的大剂量方案）观察到的结果。法国和意大利临床试验均显示，在第一次移植未达到 CR 或 VGPR（M 蛋白水平降低超过 90%）患者在采用



第二次自体 HCT 中获益。这两项研究尚不足以对第一次移植后达到 CR 或 VGPR 患者采用单次移植或双次移植的等效性进行评估。

Barlogie 等人对一些自体移植临床试验长期结果的回顾性分析表明，序贯移植优于单次移植或标准治疗。¹³⁰ 此外，复发后生存时间也更长，序贯移植后 EFS 持续至少 3.5 年。¹³⁰⁻¹³¹ 多中心 III 期研究 (EMN02/HO95 MM 试验) 的结果表明，对于新诊断 MM 患者，采用基于硼替佐米为方案诱导治疗后继以序贯自体 HCT 治疗，在延长 PFS 方面优于单次自体 HCT 治疗。¹³² 然而，在最近的另一项研究中，患者在初始 HCT 后随机分配接受第二次 HCT，然后进行来那度胺维持治疗；或 4 个周期硼替佐米、来那度胺和地塞米松，继以来那度胺维持治疗；或仅接受来那度胺维持治疗。¹³³ 38 个月时，所有三组 PFS 和 OS 相似。¹³³

NCCN 多发性骨髓瘤专家组建议为所有符合条件的患者采集足够的造血干细胞，用于至少 1 次 HCT，如果考虑序贯移植或挽救性移植，则为年轻患者的 2 次移植采集足够的造血干细胞。根据 NCCN 多发性骨髓瘤专家组意见，所有 HCT 候选患者均可考虑行序贯移植 ± 维持治疗，而对第一次自体 HCT 移植后未达到“至少 VGPR”的患者和具有高风险特征的患者，可选择性采用序贯移植。Palumbo 等人的研究提供了对序贯移植后采用维持治疗的支持证据¹²²，其中阐述自体移植后使用来那度胺进行维持治疗所起的作用。¹²² 尽管使用来那度胺的维持治疗伴有更频繁的 3 级或 4 级中性粒细胞减少和感染，但发现疾病进展或死亡风险显著降低 (HR, 0.47)。¹²²

可以在病情复发时考虑第二次自体 HCT 治疗。在一项回顾性的配对病例对照分析中，对比研究了复发 MM 患者采用第二次自体 HCT 和采用传统化疗的疗效。¹³⁴ 同之前发表的小型研究相似，¹³⁵⁻¹³⁷ 该回顾性分析表明，二次自体 HCT 比传统化疗更能降低复发相关的死亡率 (68% vs. 78%)，也可改善 4 年时的 OS 率 (32% vs. 22%)。在该分析中，与 OS 和 PFS 改善相关的因素包括：年龄较轻 (<55 岁)、诊断时 β -2 微球蛋白 <

2.5mg/L、缓解期 > 9 个月以及第一次自体 HCT 后达到 PR 以上。该分析表明，对于复发或进展性 MM，经严格挑选后可选择性考虑第二次自体移植治疗。这些患者中某些人可达到持久的完全缓解或部分缓解。^{137,138}

一项多中心随机 III 期试验在接受自体 HCT 作为主要治疗的复发 MM 患者中比较了大剂量美法仑加二次自体 HCT 与环磷酰胺的效果。¹³⁹ 研究中纳入的患者年龄大于 18 岁，在接受自体 HCT 后需要针对进展性或复发性病变治疗至少 18 个月。所有患者首先接受硼替佐米/多柔比星/地塞米松诱导治疗。充分采集造血干细胞的患者随机接受大剂量美法仑加二次自体 HCT (n = 89) 或口服环磷酰胺 (n = 85)。主要终点是至疾病进展时间。¹³⁹ 中位随访 31 个月后，诱导治疗后接受二次自体 HCT 患者的中位 TTP 为 19 个月，接受环磷酰胺治疗的为 11 个月 (HR, 0.36; 95% CI, 0.25-0.53; $P < 0.0001$)。自体 HCT 组的 3-4 级中性粒细胞减少 (76% vs. 13%) 和血小板减少 (51% vs. 5%) 高于环磷酰胺组。¹³⁹ HCT 组的中位 OS 为 67 个月，环磷酰胺维持治疗组的中位 OS 为 52 个月。¹⁴⁰

根据 NCCN 多发性骨髓瘤专家组的意见，可根据前次 HCT 至明确发生进展的时间间隔长短，考虑在临床试验中或非试验中，重复进行自体 HCT 治疗复发性疾病。

自体 HCT 术后复发患者的预后取决于复发时间。¹⁴¹⁻¹⁴⁵ 根据来自回顾性研究的数据，¹⁴⁶⁻¹⁴⁹ 我们建议 2-3 年为考虑二次自体 HCT 作为复发疾病的最短缓解时间。

异基因造血干细胞移植

异基因 HCT 包括清髓性或非清髓性 (即“微型”移植) 移植。异基因 HCT 一直被作为自体 HCT 的替代治疗进行研究，以避免重新输回自体肿瘤细胞的污染，还可利用与异基因移植相关的移植物抗肿瘤效应。然而，缺乏合适的捐赠者以及增加的并发症风险限制了这项方法，尤其对于典型的高龄



MM 人群。非清髓性移植旨在减少大剂量化疗的并发症，并保留有利的移植抗肿瘤效应。因此，清髓性和非清髓性移植间原则上的差别同所使用化疗方案相关。具体的预备方案并非 NCCN Guidelines 的重点，因此没有对这些方法进行区分。

鉴于候选人库太小，没有关于比较清髓性异基因 HCT 和自体 HCT 的随机临床试验实属正常，但是多项发表的病例系列研究对复发/难治 MM 患者采用异基因 SCT 作为初始治疗进行了描述。1999 年的一份回顾分析中，Kyle 报告了 100 天内死亡率为 25%，总移植相关死亡率约为 40%，少数患者治愈。¹⁵⁰ 其他回顾分析同样报告了更高的死亡率，并无生存改善的可信证据。^{151,152} 然而，从 SWOG 对比自体移植和传统化疗的随机试验得出有趣的数据。¹¹⁹ 最初的试验有个独立的异基因移植组，由 HLA 相合胞患者组成。36 名患者接受了异体移植，因为 6 个月内死亡率高达 45%，异基因移植组被关闭。随访 7 年后，传统化疗组、自体移植组和异基因移植组的 OS 率均为 39%。自体移植组和传统化疗组未呈平稳走势，而异基因组的曲线一直平稳在 39%。这表明这部分患者将是长期幸存者。因此，对清髓性异基因 HCT 的兴趣仍在持续，特别是考虑到单次或序贯自体 HCT 缺乏显著治愈率。

对异基因造血干细胞移植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，以激发有利的移植抗肿瘤效应，¹⁵³⁻¹⁶⁰ 或接受临床试验或非临床试验的其他骨髓瘤治疗。

造血干细胞移植后随访

HCT 后的随访检查与原发性骨髓瘤治疗后的随访检查相似。此外，MRD 评估越来越多地被纳入治疗后评估中。MRD 已被确定为一项重要的预后因素。对新诊断 MM 患者的前瞻性研究评估了骨髓样本中的 MRD，并表明中位随访 57 个月时，自体 HCT 治疗后的 MRD 阴性转为明显改善的 PFS 率和 OS 率。¹⁶¹ 同样，在另一项研究中，自体 HCT 治疗后产生的 MRD 阴

性可预测会出现较好的 PFS 和 OS。¹⁶² 在异基因 HCT 试验中也报告了相似的结果，在进行异基因 HCT 治疗后，MRD 的出现与显著不利的 PFS 和 OS 相关。¹⁶³ NCCN 专家组建议在随访期间评估 MRD，作为与患者共同决定后的预后指征。¹¹⁶

维持治疗

NCCN 专家组在算法部分阐明了适合接受自体 HCT 患者与不适合接受自体 HCT 患者的维持方案，并将其归类为“首选方案”；“其他推荐方案”；或“在某些情况下有用”

来那度胺维持治疗

两项独立随机 III 期试验中对自体移植后采用来那度胺作为维持治疗进行研究。^{103,104}

在 CALGB100104 临床试验中，患者在自体 HCT 后随机接受来那度胺 (n = 231) 或接受安慰剂 (n = 229) 作为维持治疗。¹⁰⁴ 中位随访 34 个月时，采用来那度胺组和安慰剂对照组发生病情进展或死亡的比例分别为 37% 和 58%。来那度胺组和安慰剂组的中位 TTP 分别为 46 个月和 27 个月 (P < 0.001)。来那度胺组有 18 名患者 (8%) 发生第二原发癌，安慰剂组有 6 人 (3%) 发生该病。¹⁰⁴

一项国际随机双盲 III 期 IFM 2005-02 试验 (n = 614) 的数据表明，患者在自体 HCT 后采用来那度胺巩固治疗，继以来那度胺维持治疗可提高缓解率。参与临床试验的 614 名患者中，307 名随机接受来那度胺维持治疗，307 名随机接受安慰剂。持续进行维持治疗，直到患者要求停药、疾病进展或发生不可接受的毒性反应时终止。中位随访 30 个月后对 IFM 2005-02 试验的最终分析表明，264 名患者发生疾病进展 (来那度胺组 104 名，安慰剂组 160 名)。来那度胺组和安慰剂组的中位 PFS 分别为 41 个月和 23 个月 (HR, 0.50; P < 0.001, 中位随访期为 30 个月)。来那度胺组



和安慰剂组在随机分组后 3 年无进展生存概率分别为 59% 和 35%。根据随机分组后 3 年 PFS 率证据，采用来那度胺维持治疗的受益在所有患者中都优于接受安慰剂治疗的患者。这项获益在随机分组时已达 VGPR 患者组 (64% vs. 49%, $P = 0.006$) 以及未达 VGPR 组 (51% vs. 18%, $P < 0.001$) 中都可以观察到。¹⁰³ 在来那度胺组中观察到第二原发癌的更高发生率 (来那度胺组 32 位, 安慰剂组 12 位)。¹⁰³ 随访 91 个月后, 同一研究的更新生存率报告显示, 来那度胺组的中位 TTP 为 57.3 个月 (95% CI, 44.2-73.3), 安慰剂组的中位至进展时间为 28.9 个月 (23.0-36.3) (HR, 0.57; 95% CI, 0.46-0.71; $P < .0001$)。¹⁶⁴ 来那度胺组最常见的 3-4 级不良事件相比安慰剂组更高, 包括中性粒细胞减少 (50% vs. 18%) 和血小板减少 (15% vs. 5%)。与安慰剂组相比, 来那度胺组诊断出第二原发性恶性肿瘤 (血液学恶性肿瘤加实体瘤) 的概率有所增加 (14% vs. 4%)。¹⁶⁴

Palumbo 等人¹²² 进行的研究 (讨论请参见“自体造血干细胞移植”) 表明, 尽管使用来那度胺维持治疗与无维持治疗相比伴有更频繁的 3 或 4 级中性粒细胞减少和感染, 但其显著降低了疾病进展和死亡的风险 (HR, 0.47)。¹²²

一项针对参与上述随机分配来那度胺或安慰剂临床试验的 1209 名患者数据的荟萃分析, 对比研究了来那度胺维持治疗的获益。¹⁶⁵ 研究表明, 来那度胺维持治疗的中位 PFS 更长 (52.8 vs. 23.5 个月; HR 0.48; 95% CI, 0.42-0.55)。接受来那度胺维持治疗组与接受安慰剂维持治疗组相比, 7 年 OS 率分别为 62% vs. 50%。对比来那度胺维持治疗和安慰剂维持治疗, 在高危细胞遗传学患者中发现了 PFS 获益, 而不是 OS 获益。

来那度胺组在疾病进展前第二原发性恶性肿瘤的发生率更高, 而安慰剂组的 PD 率更高。

HOVON 76 试验的一份报告表明, 微型异基因 HCT 后采用来那度胺维持治疗可能并不可行。¹⁶⁶ 然而, 最近报告的另一项研究显示高危 MM 患者异基因 HCT 后采用低剂量来那度胺维持治疗的可行性。¹⁶⁷

III 期 MM-015 研究的数据表明, 美法仑/强的松/来那度胺 (MPL) 主要治疗后采用来那度胺维持治疗, 可明显减少发生疾病进展的风险, 并可增加 PFS。¹⁶⁸ 本研究中, 年龄 ≥ 65 岁的新确诊 MM 患者 ($n = 459$) 随机接受 MP 继以安慰剂、MPL, 或 MPL 继以来那度胺直至发生进展。来那度胺维持治疗可显著延长 PFS。同其他两组相比, MPL 后继以来那度胺维持治疗组的 PFS 显著延长 ($n = 152$; 中位, 31 个月): MPL ($n = 153$; 中位, 14 个月, HR, 0.49; $P < 0.001$) 或 MP ($n = 154$; 中位, 13 个月; HR, 0.40; $P < 0.001$)。不论年龄为何, 同安慰剂组相比来那度胺维持治疗可使 PFS 提高 66%。¹⁶⁸ 在 FIRST 试验中, 与固定 18 个月持续时间相比, 无限期使用来那度胺直至进展出现与 PFS 改善相关。

基于 III 期^{103,104,168} 临床试验证据, NCCN 多发性骨髓瘤专家组将单用来那度胺列为首选维持治疗方案之一 (1 类推荐)。来那度胺无沙利度胺所伴随的神经毒性。然而, 似乎发生继发性癌症的风险增加, 尤其是在移植后¹⁰³⁻¹⁰⁵ 或在含有美法仑方案治疗后。¹⁰⁶ 根据 FIRST 试验的结果, 在来那度胺/地塞米松连续给药组中, 不使用烷化剂美法仑似乎在改善 PFS 和降低继发性恶性肿瘤发生率方面更有效。¹⁰²

针对 4 项随机对照试验的荟萃分析对比考察了移植和非移植情况下来那度胺维持治疗的患者与无维持治疗或安慰剂治疗的患者。¹⁶⁹ 分析显示, 与无维持治疗或安慰剂治疗的患者相比, 采用来那度胺维持治疗的 PFS (HR, 0.49; $P < 0.001$) 和 OS (HR, 0.77; $P = 0.071$) 有显著改善。¹⁶⁹ 使用来那度胺后, 3/4 级中性粒细胞减少显著, 继发恶性肿瘤的风险增加 2 倍。



来那度胺维持治疗在提高 PFS 方面的获益必须与严重（3 级和 4 级）中性粒细胞减少、继发性癌症风险和其他毒性反应等的发生率增加相权衡。

¹⁷⁰NCCN 专家组指出，应同患者讨论采用来那度胺维持治疗的获益和发生继发性癌症的风险。

硼替佐米作为维持治疗

HOVON 研究的结果表明，自体 HCT 后单用硼替佐米维持治疗的耐受性良好，并可改善 ORR。⁸¹HOVON 试验中，患者随机接受 VAD 主要治疗继以自体 HCT 以及沙利度胺维持治疗，或者接受硼替佐米/多柔比星/地塞米松继以自体 HCT 以及硼替佐米维持治疗 2 年。研究报告称采用以硼替佐米为基础的主要治疗后可产生高近 CR/CR 率。硼替佐米作为维持治疗药物具有良好的耐受性，并可进一步改善缓解率⁸¹（请参见“移植候选者首选主要治疗方案”）。

一项在新诊断 MM 患者中进行的多中心 III 期临床试验显示，自体 HCT 后使用硼替佐米巩固治疗仅在自体 HCT 后未达到至少 VGPR 的患者中改善 PFS。¹⁷¹PFS 在自体 HCT 后 ≥VGPR 的患者中没有差异。

硼替佐米作为维持治疗

III 期 UPFRONT 研究的结果同样表明，在采用以硼替佐米为基础的主要治疗后，单用硼替佐米-作为维持治疗的耐受性良好。¹¹²在 UPFRONT 试验中，不适合大剂量治疗及 HCT 的新诊断 MM 患者随机 (1:1:1) 接受下述以硼替佐米为基础的其中一项主要治疗：硼替佐米和地塞米松；硼替佐米联合沙利度胺及地塞米松；或硼替佐米、美法仑及强的松继以硼替佐米维持治疗。结果显示，所有治疗组在采用硼替佐米维持治疗后缓解率改善，包括 CR 和 ≥VGPR，发生周围神经病变的几率没有相应增加。¹¹²

NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员已新增硼替佐米作为适合移植和不适合移植患者的一项维持治疗方案选择。

伊沙佐米作为自体 HCT 后的维持治疗

TOURMALINE-MM3 试验研究了在诱导治疗和单次自体 HCT 治疗后至少达到部分缓解 (PR) 的患者中，使用伊沙佐米与安慰剂进行两年维持治疗的情况。伊沙佐米改善了 PFS (中位数 26.5 [95% CI 23.7-33.8] vs. 21.3 个月；HR 0.72, 95% CI 0.58-0.89)。¹⁷²对照组和伊沙佐米维持治疗组发生继发性恶性肿瘤的风险相似。

基于 III 期 TOURMALINE-MM3 试验的结果，NCCN 专家组已将伊沙佐米列为适合移植患者的“其他推荐方案”维持治疗选项。

经治多发性骨髓瘤的治疗

多种不同疗法可用于经治 MM。为患者选择合适的治疗方案将取决于临床复发的背景，例如既往治疗和缓解持续时间。在以下临床情况下考虑对经治复发性/难治性 MM 进行治疗：异基因或自体 HCT 后病变复发的患者；初始自体或异基因 HCT 后伴原发性 PD 的患者；不适合 HCT 患者在初始主要治疗后病变进展或复发时。

对于经治 MM 患者，根据既往治疗和缓解期，有各种治疗方案可供选择。其中包括全身治疗、HCT（针对在初始治疗中未接受过 HCT 治疗，且适合 SCT 的患者）或临床试验。对于在初始治疗中接受过自体 HCT 治疗、发生持久缓解或有 SD 的患者，在复发/疾病进展时，必须考虑在临床试验中或结束后进行第二次移植。

如果患者在初始主要治疗结束后 6 个月以上病情复发，可重新采用相同的主要治疗方案。



经治多发性骨髓瘤的首选方案

硼替佐米/来那度胺/地塞米松

临床前研究数据表明，来那度胺可使骨髓瘤细胞对硼替佐米和地塞米松的敏感性增加。I期和II期研究结果表明，对于已接受大量治疗的复发和/或难治性MM患者，包括已接受来那度胺、硼替佐米、沙利度胺及HCT的患者，硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案具有良好的耐受性和药效，可发生持久的缓解。^{173,174}中位随访44个月后，中位PFS为9.5个月，中位OS为30个月(95%CI, 24-37)。¹⁷⁴NCCN多发性骨髓瘤专家组成员已将硼替佐米/来那度胺/地塞米松方案列为复发/难治性MM患者的最佳选择。

Daratumumab/来那度胺/地塞米松

在一项多中心、开放标签3期试验(POLLUX)中，复发/难治性MM患者(n=569)随机接受来那度胺/地塞米松联合或不联合daratumumab，直至疾病进展或出现不可接受的毒性。¹⁷⁵

中位随访13.5个月后，与单独使用来那度胺/地塞米松相比，daratumumab联合来那度胺和地塞米松可获得更好的PFS和ORR。中位随访25.4个月，随后的分析称，接受daratumumab的患者维持了更高的ORR(92.9% vs. 76.4%， $P < 0.001$)和PFS(12个月时为83% vs. 60%；24个月时为68% vs. 41%；HR 0.41，95%CI 0.31-0.53)。¹⁷⁵

采用daratumumab方案治疗或采用来那度胺/地塞米松治疗的患者中，最常见的3或4级不良事件有中性粒细胞减少(51.9% vs. 37.0%)、血小板减少(12.7% vs. 13.5%)以及贫血(12.4% vs. 19.6%)。47.7%的患者出现与Daratumumab相关的输液反应(大部分为1级或2级)。

随着3.5年的延长随访，接受daratumumab方案治疗患者的PFS和ORR改善继续维持(16.7个月 vs. 7.1个月；HR, 0.31；95%CI, 0.25-0.40； $P < 0.0001$)。

在既往接受过一次的患者亚组中，daratumumab的中位PFS为27.0个月，而硼替佐米和来那度胺的中位PFS为7.9个月(HR, 0.22；95%CI, 0.15-0.32； $P < 0.0001$)。接受daratumumab方案的患者中，既往接受过一线治疗患者的ORR率为92%，而接受硼替佐米/地塞米松患者的ORR率为74%。¹⁷⁶

基于上述数据，NCCN专家组将daratumumab/来那度胺/地塞米松作为治疗复发/难治性骨髓瘤MM患者(1类推荐)的一项首选方案。

卡非佐米/来那度胺/地塞米松

一项792名患者参加的随机、多中心III期试验(ASPIRE)研究了来那度胺和地塞米松±卡非佐米在复发/难治性MM患者中的疗效，这些患者都接受过一到三线的既往治疗。研究的主要终点为PFS。结果表明，来那度胺和地塞米松加用卡非佐米使PFS有8.7个月的显著提高(卡非佐米组为26.3个月，对来那度胺加低剂量地塞米松组为17.6个月；进展或死亡的HR, 0.69；95%CI, 0.57-0.83； $P = 0.0001$)。卡非佐米组的中位治疗持续时间更长(88.0周 vs. 57周)。两组的周围神经病变发生率几乎相同(17%)。与来那度胺和地塞米松组相比，卡非佐米组的非血液学不良影响(≥3级)更高，包括呼吸困难(2.8% vs. 1.8%)、心力衰竭(3.8% vs. 1.8%)和高血压(4.3%和1.8%)。卡非佐米组由于副作用而停药的情况更少(15.3% vs. 17.7%)。在卡非佐米组患者报告的健康相关生活质量优于接受来那度胺和地塞米松的患者。¹⁷⁷

基于上述数据，NCCN多发性骨髓瘤专家组将卡非佐米联合来那度胺和地塞米松列为复发/难治性MM患者的一种1类推荐首选治疗方案。

**Daratumumab/硼替佐米/地塞米松**

III 期试验显示，在硼替佐米和地塞米松治疗中加用 daratumumab 可显著改善复发/难治性 MM 患者的结局。¹⁷⁸ 患者 (n = 498) 被随机分配为接受 daratumumab/硼替佐米/地塞米松治疗或硼替佐米/地塞米松治疗。Daratumumab 组的 ORR 为 82.9%，而对照组为 63.2% ($P < 0.001$)。¹⁷⁸ daratumumab 组中 VGPR 和 CR 的发生率是对照组的两倍 (59.2% 对 29.1%， $P < 0.001$ 和 19.2% 对 9.0%， $P = 0.001$)。与对照组相比，daratumumab 组 12 个月 PFS 预估率显著偏高 (60.7% vs. 26.9%)。¹⁷⁸ Daratumumab 和对照组中报告的最常见 3-4 级不良事件是血小板减少 (分别为 45.3% 和 32.9%)、贫血 (分别为 14.4% 和 16.0%)，以及中性粒细胞减少 (分别为 12.8% 和 4.2%)。¹⁷⁸ 在 daratumumab 组中，45.3% 的患者出现与 daratumumab 相关的 1 或 2 级输液相关反应，8.6% 的患者出现 3 级输液相关反应。试验中得出的输液相关反应率与以前的 daratumumab 试验结果一致。^{179,180}

中位随访 40 个月后，接受包含 daratumumab 方案患者的疾病进展或死亡风险降低 69% (中位 PFS, 16.7 个月 vs 7.1 个月；HR, 0.31；95% CI, 0.25-0.40； $P < 0.0001$)；显示出明显更好的 ORR (85% vs. 63%； $P < 0.0001$)。¹⁸¹ 既往接受一线治疗的患者证实了 daratumumab 的最大获益 (中位 PFS, 27.0 月 vs 7.9 月；HR, 0.22；95% CI, 0.15-0.32； $P < 0.0001$)。

基于上述 III 期数据，NCCN 专家组将 daratumumab/硼替佐米/地塞米松作为治疗复发/难治性 MM 患者的 1 类推荐首选方案。

Daratumumab/卡非佐米/地塞米松

一项 1b 期、开放标签、非随机、多中心试验首先在复发或难治性 MM 患者 (n= 82) 中研究了该方案。中位随访 16 个月后，ORR 率为 84%。在整个治

疗人群中，虽然未达到中位 PFS，但 12 个月和 18 个月的 PFS 率分别为 74% 和 66%。¹⁸² 在一项多中心、开放标签 3 期试验 (CANDOR) 中，在卡非佐米加地塞米松中加入 daratumumab，显示出更深的缓解和改善的 PFS。基于上述数据和 FDA 的批准，NCCN 专家组将该方案列为复发/难治性 MM 的 1 类推荐首选方案，用于复发性或难治性 MM 患者。

Isatuximab-irfc/泊马度胺/地塞米松

在一项开放标签、多中心、3 期试验 (ICARIA-MM) 中，接受过至少两种既往治疗 (包括来那度胺和一种 PI) 的 MM 患者 (n= 307) 随机接受泊马度胺/地塞米松伴或不伴 isatuximab-irfc。¹⁸³ 中位随访 12 个月后，isatuximab-irfc/泊马度胺/地塞米松组报告了更高的 ORR (60% vs. 35%) 和改善的 PFS (中位 11.5 个月 vs. 6.5 个月；HR 0.6，95% CI 0.44-0.81)。在这项研究预先指定的亚组分析中，isatuximab-irfc 的加入改善了肾功能不全患者的 ORR 和 PFS。¹⁸⁴

NCCN 专家组已将 Isatuximab-irfc/泊马度胺/地塞米松列为 1 类推荐首选方案，用于治疗复发/难治性多发性 MM 患者

艾沙佐米/来那度胺/地塞米松

一项随机双盲安慰剂对照的 III 期 TOURMALINE MM1 试验将 722 名复发和/或难治性 MM 患者随机分配至采用艾沙佐米加来那度胺和地塞米松治疗或仅采用来那度胺和地塞米松治疗 (对照组) 这两组中。该试验的设计是基于 I/II 期研究的良好疗效 (讨论请参见 [移植候选者其他建议主要治疗方案](#))。⁷⁹

TOURMALINE MM1 试验结果显示，含艾沙佐米方案的 PFS 出现明显改善。近 15 个月中位随访后，与对照组 (HR, 0.74； $P = 0.01$) 相比，艾沙佐米方案组的 PFS 有 35% 的改善。¹⁸⁵ 艾沙佐米治疗组的中位 PFS 为 20.6 个月，单独来那度胺和地塞米松组为 14.7 个月。艾沙佐米治疗组与



对照组相比，ORR 率（78% 对 72%， $P = 0.035$ ）和 CR 率（11.7% vs. 6.6%， $P = 0.019$ ）均有所改善。需要注意的是，试验中接受艾沙佐米治疗的高危细胞遗传学患者与整个研究人群的 PFS 具有相似的 HR（HR 分别为 0.596 和 0.543）。¹⁸⁵ 在艾沙佐米治疗组和对对照组，分别有 74% 和 69% 的患者报告出现 3 级及以上不良事件。这些不良事件包括贫血（艾沙佐米/来那度胺/地塞米松组为 9%，来那度胺/地塞米松组为 13%）、血小板减少（19% vs. 9%）和中性粒细胞减少（23% 对 24%）。¹⁸⁵ 与来那度胺/地塞米松组相比，艾沙佐米/来那度胺/地塞米松组的外周神经病变率略高（27% 对 22%）。

基于 III 期 TOURMALINE MM1 试验结果，¹⁸⁵NCCN 专家组已将艾沙佐米/来那度胺/地塞米松列为经治 MM 的 1 类推荐首选方案。

艾沙佐米/泊马度胺/地塞米松

在 I 期 Alliance A061202 研究 ($n = 22$) 中，32% 的患者在使用来那度胺/PI 组合后发生耐药，而另外 68% 的患者则对这些药物的按顺序使用耐药。大多数患者 (65%) 有高危细胞遗传学特点。半数以上的患者经历了 3 级和 4 级中性粒细胞减少、淋巴细胞减少和白细胞计数下降。周围神经病变、皮疹、腹泻和其他副反应则限制在 1 级和 2 级。伴有 PI- 或来那度胺难治性疾病的患者的 ORR 为 55%，并且随着时间的推移其缓解是持久性的。¹⁸⁶

另一项 I/II 期研究探究了艾沙佐米/来那度胺/地塞米松在接受过多种治疗、只对来那度胺耐药，或对来那度胺/硼替佐米，或来那度胺、硼替佐米/卡非佐米耐药的患者中的安全性和疗效。¹⁸⁷ 两种不同剂量艾沙佐米的 ORR 分别为 33% 和 40%。¹⁸⁷

考虑到良好的初步缓解率，尤其是针对对来那度胺和 PI 耐药的患者，NCCN 专家组已将艾沙佐米/泊马度胺/地塞米松纳入，接受过至少两种治

疗（包括 IMiD 和 PI）且在最后一次治疗中或结束后 60 天内表现出疾病进展的复发/难治性 MM 患者的治疗选择。

基于上述结果，NCCN 专家组已将艾沙佐米/来那度胺/地塞米松纳入经治 MM 的首选方案。

泊马度胺/硼替佐米/地塞米松

一项 3 期开放标签、多中心、随机试验 (OPTIMISM) 评估了泊马度胺/硼替佐米/地塞米松 ($n = 281$) 与硼替佐米/地塞米松 ($n = 278$) 在既往接受来那度胺治疗的复发或难治 MM 患者中的疗效。¹⁸⁸ 中位随访 15.9 个月之后，泊马度胺组中 PFS 显著提高（中位 11.20 个月 vs. 7.10 个月；HR, 0.61；95% CI, 0.49-0.77； $P < 0.0001$ ）。该试验中报告的泊马度胺组最常见的 3/4 级治疗相关不良事件为中性粒细胞减少症、感染和血小板减少症。¹⁸⁸

基于上述数据，NCCN 专家组将泊马度胺/硼替佐米/地塞米松列为已接受包括免疫调节剂 (IMiD) 和硼替佐米在内的至少 2 种既往治疗，并在最后一种治疗结束后 60 天内出现疾病进展患者的 1 类推荐首选方案。

用于经治 MM 的其他建议方案

Belantamab mafodotin-blmf

Belantamab mafodotin-blmf 是一种抗 B 细胞成熟抗原 (BCMA) 抗体，通过稳定的蛋白酶抗性连接子与微管破坏剂——单甲基澳瑞他汀——结合。这是同类产品中的第一款。在开放标签 II 期试验 (DREAMM-2) 中，在多药耐药 MM 患者中评估了 belantamab mafodotin。大约三分之一的患者出现了缓解。¹⁸⁹ 安全性人群中最常见的 3/4 级不良事件是角膜病变、血小板减少症和贫血。¹⁸⁹



根据 DREAMM-2 的试验结果和 FDA 的批准，NCCN 专家组已将其作为既往接受过至少四种治疗的复发性 MM 患者的一种治疗选择（包括 PI、IMiD 和抗 CD38 单克隆抗体）。

苯达莫司汀/硼替佐米/地塞米松

一项 II 期研究对接受过多种治疗、患有复发/难治性 MM 且不对硼替佐米耐药患者（n = 75；中位年龄 68 岁）行苯达莫司汀/硼替佐米/地塞米松治疗，评估了以 28 天为一周期、给药六周期，继而以 56 天为一周期、给药六周期后的疗效。PR 率为 71.5%（16% CR，18.5% VGPR，37% 部分缓解）。在 12 个月随访中，中位 TTP 为 16.5 个月，1 年 OS 率为 78%。¹⁹⁰

苯达莫司汀/来那度胺/地塞米松

一项多中心 I/II 期临床试验对复发/难治性 MM 患者（n = 29）采用苯达莫司汀、来那度胺及地塞米松联合方案进行研究。¹⁹¹52%（n = 13）的患者出现 PR，24%（n = 6）的患者出现 VGPR。该临床试验的中位 PFS 是 6.1 个月（95% CI，3.7-9.4 个月），1 年 PFS 率是 20%（95% CI，6%-41%）。¹⁹¹NCCN 专家组把来那度胺联合苯达莫司汀和地塞米松列为复发/难治性 MM 患者的一种治疗选择。

硼替佐米/脂质体多柔比星/地塞米松

硼替佐米联合脂质体多柔比星 (PLD) 已被 FDA 批准作为未接受过硼替佐米且至少接受过 1 种既往治疗的 MM 患者的治疗选择。该批准是基于国际 III 期临床试验（n = 646）的优先回顾性数据，其显示同单用硼替佐米相比，联合用药可显著延长中位至进展时间（9.3 个月 vs. 6.5 个月）。¹⁹²采用联合治疗使得中位缓解持续时间由 7.0 个月增至 10.2 个月。基于这些结果，NCCN 多发性骨髓瘤专家组考虑将硼替佐米联合 PLD 方案作为复发/难治性骨髓瘤患者的 1 类选择。

硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松

已采用地塞米松治疗的复发/难治性 MM 患者加用烷化剂（如环磷酰胺）和新药（如来那度胺或硼替佐米）的疗效，医学界也进行了研究。硼替佐米、地塞米松及环磷酰胺联合方案被发现在复发/或难治性 MM 患者中有效，并具有可接受的毒性范围。^{193,194}NCCN 多发性骨髓瘤专家组已将硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松列入治疗复发/难治性 MM 患者的方案中。

卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松

一项 II 期临床试验对卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松方案和硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松方案在至少接受过一种治疗的复发/难治性 MM 患者中的安全性和毒性进行了对比。¹⁹⁵研究报告称，卡非佐米/环磷酰胺/地塞米松的耐受性良好，卡非佐米的毒性特征与其他试验中观察到的相似。¹⁹⁵该方案已作为复发/难治性 MM 患者的一个选择方案纳入了多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines。

卡非佐米（每周两次）/地塞米松

在接受过既往多线治疗的复发/难治性 MM 患者中进行的 III 期 ENDEAVOR 试验结果表明，使用卡非佐米/地塞米松的中位 PFS 相比硼替佐米/地塞米松提高了两倍（18.7 个月对 9.4 个月；HR = 0.53； $P < 0.0001$ ）。¹⁹⁶卡非佐米组的 ORR 为 77%，硼替佐米组为 63%；两组的 CR 或以上的比率分别为 13% 和 6%，两组的 VGPR 率分别为 42% 和 22%。卡非佐米组的中位缓解持续时间 PFS 为 21.3 个月，硼替佐米组为 10.4 个月。卡非佐米组的不良事件（3 级或以上）相比硼替佐米组更高，包括高血压（6% vs. 3%）、贫血（12% vs. 9%）、血小板减少（10% vs. 14%），和呼吸困难（5% vs. 2%）。卡非佐米组中 ≥ 2 级的周围神经病变率为 6%，硼替佐米组则为 32%。¹⁹⁶



OS 分析结构显示，接受卡非佐米/地塞米松治疗的患者的生存时间多出了 7.6 个月（卡非佐米组的中位 OS 为 47.6 个月，硼替佐米组的中位 OS 为 40 个月；HR = 0.791 [95% CI, 0.648-0.964]； $P = 0.010$ ）。¹⁹⁷ 卡非佐米组的发生最频繁的 3 级或更严重的不良事件相比硼替佐米组更高，包括高血压（15% vs. 3%）、贫血（16% vs. 10%）、淋巴细胞计数下降（6% vs. 2%）、腹泻（4% vs. 9%）和外周神经病变（1% vs. 6%）。¹⁹⁷ 两个小组中血小板减少、肺炎和疲劳的发生率类似。¹⁹⁷

基于上述 III 期数据，NCCN 多发性骨髓瘤专家组将卡非佐米联合地塞米松（每周两次）列为复发/难治性 MM 患者的一种 1 类推荐首选治疗方。

环磷酰胺/来那度胺/地塞米松

一项评估来那度胺联合环磷酰胺及地塞米松的回顾性分析表明，该方案在已行大量治疗患者中有效，并且不良反应在可控范围内。¹⁹⁸

Daratumumab/环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松

在 LYRA 研究中，⁹⁵ 在复发性 MM 患者的小队列 ($n = 14$) 中，4 个周期诱导治疗后的 ORR 为 12.3%，57.1% 的患者出现 VGPR 或更好缓解。⁹⁵ 4 个诱导周期后的 ORR 为 71.4%。中位 PFS 为 13.3 个月（95% CI, 6.8-13.3）。12 个月时，OS 率为 54.5%（95% CI, 8.6%-86.1%）。⁹⁵

基于此，NCCN 专家组已将 Daratumumab/硼替佐米/沙利度胺/地塞米松作为复发/难治性 MM 的治疗选择。

Daratumumab/泊马度胺/地塞米松

在一项多中心开放标签 1b 期研究 (MMY1001) 中，对 daratumumab/泊马度胺/地塞米松组合进行了评估。该研究的参与者包括既往已接受过至少两种治疗（daratumumab 或泊马度胺除外）的患者（ $n = 103$ 患者）。¹⁹⁹ 中位随访 13.1 个月后，ORR 率为 60%。中位 PFS 和中位 OS 分别为

8.8 个月和 17.5 个月，预估的 1 年期存活率为 66%。¹⁹⁹ 所报告的毒素反应与在其他泊马度胺和 daratumumab 试验中发现的毒素反应类似，除了中性粒细胞减少发生率有所上升。¹⁹⁹

基于以上数据，NCCN 专家组将 daratumumab/泊马度胺/地塞米松列为已行至少 2 种治疗（包括一种 IMiD 和 PI）并在末次治疗结束后 60 天或之内证实发生病情进展的复发/难治性 MM 患者的治疗选择。

埃罗妥珠单抗/硼替佐米/地塞米松

大量随机试验已证实，在 MM 治疗中，三药组合比 2 药组合更为持续有效。II 期试验研究了在对复发性/难治性 MM 患者的硼替佐米/地塞米松治疗中加用埃罗妥珠单抗的疗效。²⁰⁰

临床分析结果显示，与采用硼替佐米/地塞米松治疗的患者相比，采用含有埃罗妥珠单抗的三药组合治疗时，患者的疾病进展或死亡风险降低了 28%（HR, 0.72；70% CI, 0.59-0.88）。含有埃罗妥珠单抗组的中位 PFS 明显更高（9.7 个月 vs. 6.9 个月）。2 年以后，与单独采用硼替佐米/地塞米松治疗相比，加用埃罗妥珠单抗的三药治疗持续出现疗效，PFS 相对风险降低 24%（HR, 0.76；70% CI, 0.63-0.91）。²⁰⁰

基于上述 II 期试验数据，NCCN 专家组已将埃罗妥珠单抗/硼替佐米/地塞米松作为既往至少接受过一种治疗的复发/难治性 MM 患者的治疗选择。

埃罗妥珠单抗/来那度胺/地塞米松

埃罗妥珠单抗是针对信号淋巴细胞激活分子 F7 (SLAMF7) 的一种人源化单克隆抗体。SLAMF7 也称为 CS1 (细胞表面糖蛋白 CD2 亚型 1) 是在骨髓瘤和天然杀伤细胞而非正常组织上表达的一种糖蛋白。²⁰¹ FDA 已批准埃罗妥珠单抗联合来那度胺和地塞米松用于治疗既往已接受过一到三种治疗的 MM 患者。这是基于 III 期试验 ELOQUENT-2 的结果而得出。该试验随



机分配 646 名患者 (1:1) 接受埃罗妥珠单抗联合来那度胺和地塞米松治疗或仅接受来那度胺和地塞米松治疗。²⁰²

与仅接受来那度胺和地塞米松治疗的患者 (1 年时为 57% , 2 年时为 27%) 相比, 接受含埃罗妥珠单抗治疗方案的患者在 1 年末和 2 年末时 PFS 率偏高 (1 年时为 68% , 2 年时为 41%)。²⁰² 在接受含埃罗妥珠单抗治疗方案组中, 中位 PFS 为 19.4 个月, 而在仅接受来那度胺和地塞米松组中, 中位 PFS 为 14.9 个月 (埃罗妥珠单抗组进展或死亡 HR 为 0.70 ; 95% CI, 0.57-0.85 ; $P < 0.001$) , 表明疾病进展或死亡风险相对降低 30%。²⁰² 两个试验组中常见的 3 或 4 级不良事件均为淋巴细胞减少、中性粒细胞减少、疲劳和肺炎。在埃罗妥珠单抗组中, 有 33 名患者 (10%) 出现输液反应, 其中 29 名患者的输液反应为 1 级或 2 级。²⁰²

与上述结果一致, 3 年随访亚组分析显示, 与来那度胺/地塞米松相比, 埃罗妥珠单抗/来那度胺/地塞米松联合治疗使进展风险降低 27%。²⁰³

ELOQUENT-2 研究的最终结果表明, 在来那度胺/地塞米松中加入埃罗妥珠单抗可改善既往接受过 1-3 线治疗 MM 患者的 OS (48.3 个月 vs. 39.6 个月)。²⁰⁴

基于上述数据以及 FDA 的批准, NCCN 专家组将埃罗妥珠单抗联合来那度胺和地塞米松纳入经治 MM 患者的 1 类推荐治疗方案。

埃罗妥珠单抗/泊马度胺/地塞米松

在一项 II 期研究中, 难治性/复发性 MM 且来那度胺和 PI 难治患者 (n = 117) 随机接受泊马度胺/地塞米松或泊马度胺/地塞米松/埃罗妥珠单抗。²⁰⁵ 随访 9.1 个月后, 埃罗妥珠单抗组 PFS 和 ORR 中位数均增加两倍以上 (PFS, 10.3 个月 vs. 4.7 ; ORR, 53% vs. 26%)。

NCCN 专家组将泊马度胺/地塞米松/埃罗妥珠单抗联合治疗作为既往接受过至少两种治疗 (包括 iMiD 和 PI) 的患者的选择之一。

艾沙佐米/环磷酰胺/地塞米松

已证明这种方案在新诊断患者中可耐受且有效。^{86,87} 一项 II 期研究在中位年龄为 63.5 岁患者的复发/难治环境中评估了该方案, 发现其耐受性良好。在 II 期研究中, 中位随访 15.2 个月时, 中位 PFS 为 14.2 个月。与 65 岁以下患者相比, 65 岁及以上患者采用这种方案的 PFS 趋势更好 (中位 18.7 个月 vs. 12.0 个月 ; HR 0.62, $P = 0.14$)。²⁰⁶ NCCN 专家组已将这种全口服方案列入复发/难治性 MM 患者的“其他推荐方案”。

泊马度胺/卡非佐米/地塞米松

基于 I 期研究中鼓舞人心的结果, ²⁰⁷ II 期研究实施评估了泊马度胺、卡非佐米和地塞米松在复发/难治性 MM 且来那度胺难治和蛋白酶体初治/蛋白酶体敏感患者中的安全性和有效性。中位 7.2 个周期 (范围 = 0.6-27.1 个周期) 后, PR 为 84% , MR 为 91% , VGPR 为 26% 以及 CR/近 CR 为 12%。²⁰⁸ 中位随访 18 个月 (范围 = 1-39 个月) 后, 55 名患者的中位 PFS 为 12.9 个月, 预期 18 个月 OS 率为 86.5%。²⁰⁸

NCCN 专家组将泊马度胺/卡非佐米/地塞米松列为已行至少 2 种治疗 (包括一种 iMiD 和硼替佐米) 并在末次治疗结束后 60 天或之内证实发生病情进展患者的治疗选择。

泊马度胺/环磷酰胺/地塞米松

一项 II 期研究比较了接受过 2 次以上治疗的复发性/难治性 MM 患者 (n = 70) 采用泊马度胺/环磷酰胺/地塞米松或采用泊马度胺/地塞米松的疗效。²⁰⁹



该三药联合方案显著改善了 ORR (\geq PR, 64.7% vs. 38.9% ; $P = 0.0355$)。报告的中位 PFS 为 9.5 个月 vs. 4.4 个月。不良事件报告中, 治疗组之间没有显著差异; 在采用泊马度胺/地塞米松治疗的患者中, 分别有 11%、31% 和 6% 的患者出现 3 级和 4 级贫血、中性粒细胞减少和血小板减少, 而在接受三药方案治疗的患者中, 这一比率分别为 24%、52% 和 15%。²⁰⁹对复发/难治性 MM 患者 ($n = 20$) 进行回顾性单中心研究, 采用泊马度胺/环磷酰胺/地塞米松直至接受移植或出现疾病进展, 研究报告了相似的结果。²¹⁰63% 的患者对三药方案出现缓解, 近一半患者 (42%) 在 1 周期后出现缓解, 中位缓解时间为 3 个周期。一年中位 PFS 为 80.7%, 65% 的患者无复发。²¹⁰

基于上述 II 期试验数据, NCCN 专家组已将泊马度胺/环磷酰胺/地塞米松作为既往至少接受过一种治疗的复发/难治性 MM 患者的治疗选择。

在某些情况下对于经治 MM 患者有用的治疗方案

苯达莫司汀: 由 Knop 及其同事实施的一项试验中, 31 名自体移植后发生复发的患者, 接受增加剂量的苯达莫司汀。²¹¹ORR 为 55%, 所有患者和接受高剂量 (90-100 mg/m²) 苯达莫司汀患者的中位 PFS 分别为 26 周和 36 周。毒性轻微, 主要是血液学毒性。对 39 名患者的一份回顾性分析报告称, 苯达莫司汀对晚期进展性 MM 患者有效且耐受性良好, ORR 为 36%。²¹²

ECOG 研究了高剂量环磷酰胺对具有低风险特征且疾病对既往化疗无效患者的治疗。²¹³报告的 ORR 为 43% (对既往使用环磷酰胺治疗无的患者的缓解率为 29%)。²¹³苯达莫司汀目前是复发性/难治性 MM 的治疗选择。

卡非佐米/环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松: I/II 期试验 (CYCLONE) 的结果表明, 这种 4 药方案有效, ORR 为 91%, 其中 76% 的 MM 患者在 4 个周期

后达到 VGPR 或更高缓解。²¹⁴该方案现已纳入复发/难治性 MM 患者“在某些情况下有用”的方案列表中。

硼替佐米/地塞米松

采用硼替佐米单药治疗期间发生 PD 的复发/难治性 MM 患者中, 在硼替佐米中加入地塞米松可改善 18 至 34% 患者的缓解情况。²¹⁵⁻²¹⁷NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员已将硼替佐米和地塞米松方案列为复发/难治性 MM 患者的一种选择 (1 类推荐)。

来那度胺/地塞米松

来那度胺联合地塞米松已得到 FDA 批准作为曾接受至少 1 种治疗的 MM 患者的治疗选择。该批准是基于两项试验的结果, 其中总共 692 名患者随机接受地塞米松 ± 来那度胺治疗。这两项研究的主要疗效终点均为 TTP。这两项研究预先计划的期中分析表明, 来那度胺组较对照组的中位 TTP 明显延长。^{218,219}由 353 名经治 MM 患者参加的一项枢纽性北美 III 期试验 (MM-009) 的更新临床数据表明, 同地塞米松加安慰剂组相比, 来那度胺加地塞米松组的 OS 及中位至进展时间均有增加。²¹⁹国际临床试验 MM-010 得出类似结果。²¹⁸这些试验中的患者在入组前均已接受过大量治疗。许多患者经过既往三线或以上 (其他药物) 的治疗, 超过 50% 的患者曾接受过 HCT。^{218,219}同安慰剂加地塞米松组相比, 采用来那度胺/地塞米松联合方案的 MM 患者发生大多数不良事件和 3/4 级不良事件的频率更高。血小板减少 (61.5%) 和中性粒细胞减少 (58.8%) 是观察中最常报告的不良事件。NCCN 多发性骨髓瘤专家组现在考虑将此方案列为复发/难治性 MM 患者的 1 类治疗选择。医学界对来那度胺单药治疗进行研究, 发现对复发/难治性 MM 患者有效。²²⁰NCCN 多发性骨髓瘤专家组建议类固醇不耐受患者可考虑来那度胺单药治疗。



泊马度胺/地塞米松

与来那度胺类似，泊马度胺也是一种沙利度胺类似制剂。它具有强效的免疫调节和显著的抗骨髓瘤作用。²²¹

一项在欧洲进行的 III 期多中心随机开放标签研究 (MM-003) 评估了泊马度胺加小剂量地塞米松 (n = 302) 与大剂量地塞米松 (n = 153) 的疗效和安全性，对象为来那度胺和硼替佐米均难治的复发性 MM 患者。²²² 在中位随访 10 个月时，泊马度胺加小剂量地塞米松治疗组患者的 PFS (研究的主要终点) 显著长于大剂量地塞米松治疗组患者 (4 个月 vs. 1.9 个月; HR, 0.45; $P < 0.0001$)。²²² 中位 OS 在接受泊马度胺加小剂量地塞米松的患者中也明显更长 (12.7 个月 vs. 8.1 个月; HR = 0.74; $P = 0.0285$)。²²² 相比大剂量组，小剂量地塞米松组中出现较多的最常见 3 和 4 级血液学不良影响是中性粒细胞减少和肺炎。²²² 其他关于泊马度胺加小剂量地塞米松联合其他药物 (如硼替佐米) 的 III 期研究正在进行当中 (临床试验 ID: NCT01734928)。一个欧洲多中心开放标签的单组 IIIb 期试验评估了泊马度胺和小剂量地塞米松在较大患者人群 (N = 604) 中的安全性和疗效。²²³ 报告的中位 PFS 为 4.2 个月，OS 为 11.9 个月。无论患者既往是否接受过来那度胺或硼替佐米治疗，报告的 PFS、OS 和 ORR 均类似。²²³ 该试验的结果与 MM-003 枢纽试验中观察到的结果一致。²²²

此外，多项已发表的补充性 II 期研究评估了泊马度胺和地塞米松在来那度胺和/或硼替佐米复发/难治性 MM 患者中的使用情况。一项 II 期研究在 84 位晚期 MM 患者中对泊马度胺和地塞米松的两种不同剂量方案进行研究。在 28 天周期中，泊马度胺 (4 mg) 在第 1 至 21 天或持续口服给药，地塞米松 (40 mg) 每周口服一次。²²⁴ 患者在 21 天和 28 天治疗组中的 ORR 分别为 35% 和 34%。中位随访 23 个月，两个治疗组的中位缓解持续时间、PFS 和 OS 分别为 7.3、4.6 和 14.9 个月。两个治疗组的所有患者具有相似的不良事件。不良事件主要是因为骨髓抑制。²²⁴ 另一项 II 期

临床试验在已行大量治疗患者 (n = 35) 中评估了两种剂量的泊马度胺 (2 或 4 mg/d) 联用地塞米松 (每周 40 mg) 的疗效。²²⁵ 2-mg 队列和 4-mg 队列中的 ORR 分别为 49% 和 43%。在 6 个月时，2-mg 队列和 4-mg 队列中的 OS 率分别为 78% 和 67%。骨髓抑制是最常见的毒性。²²⁵

FDA 已批准将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 天或之内发生疾病进展的 MM 患者。FDA 建议泊马度胺的剂量和给药方案为在 28 天的周期内第 1 至 21 天口服 4 mg，然后重复治疗周期，直至疾病进展，以及建议监测患者的血液学毒性，尤其是中性粒细胞减少。

基于以上数据，NCCN 专家组将泊马度胺加地塞米松列为已行至少 2 种治疗 (包括一种 IMiD 和硼替佐米) 并在末次治疗结束后 60 天或之内证实发生病情进展患者中的治疗选择 (1 类推荐)。对于类固醇不耐受患者，NCCN 多发性骨髓瘤专家组建议考虑泊马度胺单药治疗。

Daratumumab

Daratumumab 是一种靶向骨髓瘤细胞上 CD38 表面蛋白的人源化 IgG 单克隆抗体。¹⁷⁹ 在一项 I/II 期研究中，对接受过三线以上治疗 (包括 IMiD 和 PI) 的患者或对 PI 和 IMiD 双重耐药的患者，随机分配到两种不同剂量的 daratumumab (8 mg/kg vs. 16 mg/kg)。ORR 为 29.2% (3 sCR, 10 VGPR 和 18 PR)。中位缓解持续时间为 7.4 个月，中位 TTP 为 3.7 个月。预期的 1 年 OS 率为 65%。¹⁸⁰ 报告的不良事件为疲劳 (39.6%)、贫血 (33.0%)、恶心 (29.2%) 和血小板减少 (25.5%)。42.5% 的患者主要在第一次输注期间观察到 1、2 级输液相关反应。没有患者因产生输液相关反应停止参与研究。¹⁸⁰



基于上述 II 期结果和 FDA 批准，专家组已新增 daratumumab 作为既往已接受过至少三种治疗（包括一种 PI 和一种 IMiD）的患者或对 PI 和 IMiD 耐药患者的一种治疗选择。

艾沙佐米/地塞米松

对复发/难治性 MM 患者采用单剂艾沙佐米治疗的两项 I 期研究数据表明，在每周两次计划方案中，艾沙佐米的最大耐受剂量确定为 2.0 mg/m²，在每周一次计划方案中，艾沙佐米的最大耐受剂量确定为 2.97 mg/m²。^{226,227} 在这些研究中，患者既往经过多线治疗（两项研究中已行中位四线治疗）。在每周一次计划方案的研究中，²²⁶30 名可评估患者的 PR 或更高（≥PR）比率为 27%。在每周两次计划方案的研究中，55 名可评估患者的 ≥PR 率为 15%。²²⁷ 在采用每周两次计划方案²²⁷的患者中，78%（62% 与药物相关）的患者报告出现 ≥3 级不良事件，在采用每周一次计划方案²²⁶的患者中为 65%（53% 与药物相关）。采用每周两次计划方案产生的不良事件包括血小板减少（37%）、中性白细胞减少（17%）、皮肤和皮下组织病变（8%）。采用每周一次计划方案产生的不良事件包括血小板减少（33%）、中性粒细胞减少（18%）和腹泻（17%）。在采用每周两次计划方案的患者中报告有 17%（12% 与药物相关）产生周围神经病变，无 3 级不良事件。²²⁷ 在采用每周一次计划方案的患者中，有 20% 报告产生与药物相关的周围神经病变（2% 为 3 级）。²²⁶

后续研究中设计了 II 期临床试验以评估采用艾沙佐米 ± 地塞米松治疗硼替佐米经治 MM 患者的疗效。^{228,229} 在一项试验中，复发性 MM 患者（n = 33）每周服用一次 5.5 mg 的艾沙佐米，并加入地塞米松，用于治疗非理想缓解或疾病进展（67% 的患者）。另外 6 名患者在加入地塞米松后达到 PR。²²⁸ 据报告，ORR 率（± 地塞米松）（≥PR）为 34%。²²⁸ 据报告，≥3 级的不良事件为 78%。观察到的最常见不良事件包括血小板减少、疲劳、恶心和腹泻。²²⁸

另一个 II 期研究评估了复发性 MM 患者（n = 70）每周采用两种剂量艾沙佐米（A 组，4 mg；B 组，5.5 mg）加地塞米松（每周 40 mg）的疗效。参与试验的患者既往没有采用蛋白酶体抑制剂（包括硼替佐米）治疗，或者既往接受过低于 6 个周期的硼替佐米治疗且在停药时无疾病进展。²²⁹ A 组 ORR 为 31%（95% CI, 17-49），B 组为 51%（95% CI, 34-69）。在未采用硼替佐米经治的患者中，A 组缓解率为 38%，B 组为 52%。²²⁹ 本试验报告最常见的毒副反应为疲劳、血小板减少、腹泻和恶心；B 组发生更多的 3 级毒副反应。A 组中 55% 的患者（仅 1 级或 2 级）发生周围神经病变（可能与艾沙佐米有关），B 组有 43%（2 名 3 级患者）。²²⁹

基于上述 I/II 期试验数据，NCCN 专家组已将艾沙佐米/地塞米松作为既往至少接受过一种治疗的复发性/难治性 MM 患者的治疗选择。

塞利尼索/地塞米松：塞利尼索最近获批用于治疗 MM。塞利尼索通过选择性抑制阻断输出蛋白 1 (XPO1) 的核输出化合物，迫使肿瘤抑制蛋白的核积累和激活，以及抑制核因子 κB 和癌蛋白 mRNA（例如 c-Myc 和细胞周期蛋白-D）的翻译来诱导 MM 细胞凋亡。在一项 II 期试验 (STORM) 中，对复发/难治性 MM 患者进行了塞利尼索联合地塞米松的研究。²³⁰ 入组试验的患者既往接受过多种治疗，并且对 IMiD（来那度胺和泊马度胺）、PI（硼替佐米和卡非佐米）和 CD38 抗体（达雷妥尤单抗）耐药。共有 122 名患者纳入意向性治疗人群。在 26% 的患者中观察到 PR 或更好缓解（95% 置信区间 [CI], 19-35），严格意义上的 CR 为 2%，VGPR 为 5%，PR 为 20%。

治疗期间报告的最常见不良事件是 73% 的患者血小板减少症、73% 的患者疲劳、72% 的患者恶心和 67% 的患者贫血。

基于上述结果，NCCN 专家组已将塞利尼索/地塞米松列入“在某些情况下有用”的方案中，作为复发/难治性 MM 患者的一种治疗选择，这些患者既往接



受过至少四种治疗，并且其疾病对至少两种蛋白酶抑制剂、至少两种免疫调节剂和抗 CD38 单克隆抗体耐药。

Venetoclax/地塞米松 (仅适用于 t(11;14) 患者)

一项在既往接受过中位数为五线治疗的复发/难治性 MM 患者 (n=66) 中进行的 I 期研究报告了 21% 患者的 ORR，与无 t(11;14) 患者相比，有 t(11;14) 患者 (n=30) 的缓解率更高 (40% vs 6%)。²³¹ 现实生活中，有 t(11;14) 患者也有类似的更高缓解率。²³² NCCN 专家组已将 venetoclax 联合地塞米松作为有 t(11;14) 易位患者的一种治疗选择。

伴严重复发病状的患者可能需要多种药物的组合，例如 DCEP、²³³⁻²³⁵ TD-PACE (沙利度胺、地塞米松、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷)^{236,237} 和 VTD-PACE (硼替佐米、沙利度胺、地塞米松、顺铂、多柔比星、大剂量环磷酰胺和依托泊苷)²³⁸⁻²⁴⁰，以有效地控制病情。

多发性骨髓瘤的支持治疗

MM 患者的辅助治疗/支持治疗已取得重要进展。这包括细致的患者宣教 (关于每种药物及联用方案可能出现的副反应) 及所需的支持治疗措施。支持治疗可分为所有患者所需措施和使用特定药物所需措施。

85% 的 MM 患者表现为弥漫性骨质减少和/或溶骨性病变。相关并发症是影响 MM 患者生活质量和身体状态的主要原因。一项大型双盲随机试验表明，对于 Durie--Salmon III 期并伴至少一处溶骨性病变的 MM 患者，每月一次静脉给予帕米膦酸二钠 (一种双膦酸盐) 可减轻骨痛及降低骨相关并发症，改善身体状态，更重要的是保持其生活质量。^{241,242} 唑来膦酸有同等的疗效。²⁴³ 由 Zervas 等人实施的试验结果²⁴⁴ 表明，唑来膦酸发生颞骨坏死的风险是帕米膦酸二钠的 9.5 倍。采用双膦酸盐类药物的患者应当进行

肾功能监测。他们应在开始双膦酸盐类药物治疗前进行一次牙科检查，并应监测 ONJ。

医学研究委员会 (MRC) 多发性骨髓瘤 IX 试验评估了 MM 患者初始化疗采用唑来膦酸或采用氯膦酸二钠 (双膦酸盐类药物，目前尚未通过 FDA 批准) 的疗效，并不考虑其骨病情况。患者随机接受唑来膦酸 (n = 981) 或氯膦酸二钠 (n = 979)。报告称唑来膦酸可减少死亡率并能显著改善 PFS。²⁴⁵ 唑来膦酸组和氯膦酸二钠组发生急性肾衰及治疗相关严重不良事件的几率相似。唑来膦酸组比氯膦酸二钠组发生 ONJ 的几率高。²⁴⁶ MRC 骨髓瘤 IX 延长随访 (中位，5.9 年) 表明 OS 较氯屈膦酸组显著改善 (52 个月 vs. 46 个月；HR，0.86；P = 0.01)。²⁴⁷ 研究观察到唑来膦酸的长期 ONJ 率也高于氯膦酸二钠 (3.7% 对 0.5%；P = 0.0001)。²⁴⁷

最近一项对 20 项随机对照试验的荟萃分析中，对比双膦酸盐类药物加用安慰剂或一种不同的双膦酸盐，结论为 MM 患者加用双膦酸盐类药物可降低椎体骨折风险并可能减少疼痛。²⁴⁸ 它并未发现某种二膦酸盐优于另一种。²⁴⁸ 在一项多中心试验 (CALGB 70604) 中，MM 或实体恶性肿瘤骨转移患者随机分配接受每月一次或每三个月一次的唑来膦酸，持续两年。²⁴⁹ 两组骨骼相关事件的发生率相似。在 278 名 MM 患者中，每月接受治疗患者的 SRE 发生率为 26%，而每三个月接受治疗的患者为 21%。²⁴⁹

一项大型安慰剂对照随机试验对地诺单抗与唑来膦酸治疗新诊断的 MM 骨病变患者 (n = 1718) 进行了比较。至首次骨骼相关事件 (SRE) 的时间和 OS 相似。地诺单抗组肾毒性发生率较低，低钙血症发生率较高。地诺单抗组 ONJ 略高 (3% vs. 2%)，但无统计学意义。²⁵⁰

多发性骨髓瘤 NCCN Guidelines 建议，所有正在接受治疗的症状性 MM 患者可使用双膦酸盐类药物 (1 类推荐) 或地诺单抗治疗，而不考虑其骨病情况。NCCN 专家组建议伴有肾病的患者首选地诺单抗。NCCN 专家组



建议对接受骨改良药物的所有患者进行基线牙科检查并监测 ONJ，以及监测患者有无肾功能不全，并使用双膦酸盐进行治疗。

关于治疗持续时间，专家组还建议持续骨靶向治疗（双膦酸盐或地诺单抗），最长 2 年，超过 2 年的持续治疗将基于临床判断。用药频率（每月一次或每三个月一次），取决于个体患者条件和治疗反应。

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，可采用低剂量 (10-30 Gy) 或单次分割剂量 (8 Gy) 作为姑息性治疗。^{41,251} 应只对受累野进行放疗，以免影响造血干细胞采集，或影响潜在的后续治疗；对于潜在的候选大剂量治疗和 HCT 的患者，所采用放疗剂量不应影响造血干细胞采集。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。有症状的椎体压缩性骨折患者应考虑行椎体成形术或椎体后凸成形术。

骨病存在骨吸收过度，可导致过量钙离子释放到血液，产生高钙血症。症状包括：多尿和胃肠道紊乱、渐进性脱水和肾小球滤过率下降。高钙血症的治疗有水化、双膦酸盐、地诺单抗、²⁵⁰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膦酸钠），NCCN 多发性骨髓瘤专家组成员建议优选唑来膦酸治疗高钙血症。^{243,252,253}

应采用血浆置换作为有症状高粘滞血症的辅助治疗。²⁵⁴ 不同机构中对肾功能不全患者的血浆置换辅助治疗的使用有所不同。

贫血患者可考虑采用促红细胞生成素治疗，尤其伴肾功能衰竭患者。测量内源性促红细胞生成素水平也可能有助于制定治疗计划^{255,256}（请参见[肿瘤相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)）。Daratumumab 可能会干扰交叉配血和红细胞抗体筛选。NCCN 专家组建议在接受 daratumumab 之前进行配型和筛选，以为将来配对提供信息。

血栓形成相对常见于 IMiD（沙利度胺、来那度胺或泊马度胺）联用类固醇时，用于治疗新诊断患者时特别常见。在诱导过程中联用免疫调节药物 (IMiD) 时，建议预防性使用抗凝药物（请参见[静脉血栓性疾病 NCCN Guidelines](#)）。²⁵⁷⁻²⁵⁹ 对于正在接受基于 IMiD 治疗的患者，建议使用阿司匹林 (81-325 mg) 进行预防。如果患者接受以 IMiD 为基础的治疗，并且属于血栓高危患者，建议使用抗凝剂。

为预防感染，对于复发性、危及生命的感染，应考虑静脉注射免疫球蛋白治疗；应接种肺炎球菌结合疫苗，一年后接种肺炎球菌多糖疫苗。

乙型肝炎病毒 (HBV) 的再激活是接受卡非佐米或 daratumumab 患者的并发症。因此，建议对这些患者进行乙肝检测。

如果采用大剂量地塞米松方案，建议进行肺孢子虫肺炎 (PJP)、带状疱疹和抗真菌预防治疗。对于所有接受基于 PI 和基于抗体治疗的患者，建议接受预防性抗病毒治疗。^{260,261} 这是因为由 MM 和/或治疗相关的骨髓抑制所引起的淋巴细胞功能损伤，可能导致单纯疱疹感染或带状疱疹感染再激活。²⁶¹⁻²⁶⁴ 建议所有接受 PI、daratumumab、isatuximab-irfc 或埃罗妥珠单抗治疗的患者进行带状疱疹预防。根据 NCCN 专家组的意见，对于感染风险高的患者，在诊断时应考虑进行三个月的抗生素预防治疗（请参见[癌症相关感染的预防和治疗 NCCN Guidelines](#)）。



多发性骨髓瘤中的肾疾病管理

在患有 MM 和单克隆丙种球蛋白病的患者中，肾脏疾病通常是由浆细胞或 B 细胞的克隆增殖产生单克隆免疫球蛋白或轻/重链引起的。肾病见于 20-50% 的 MM 患者，并已观察到对预后有负面影响。²⁶⁵⁻²⁶⁷ NCCN 专家组添加了一个新页面，概述了 MM 肾疾病的管理。

肾功能不全定义为血清肌酐升高大于 2 mg/dL 或已确定肾小球滤过率 (eGFR) <60 mL/min/1.73 m²，在 MM 患者中通常起因于轻链管型肾病，但需要考虑其他病因，包括高钙血症、血容量不足和高尿酸血症，以及肾毒性药物或静脉造影剂。此外，当存在肾功能不全或白蛋白尿，且轻链水平不高时，应怀疑伴发淀粉样变性和单克隆免疫球蛋白沉积。

诊断检查

根据 NCCN 专家组的規定，症状性 MM 患者的诊断检查应包括血清肌酐、电解质测量、eGFR、24 小时尿液样本电泳、血清电泳和血清游离轻链测量。如果蛋白尿主要由轻链组成，血清游离轻链水平高，并且肾功能不全可归因于 MM，则可能不需要肾活检。然而，对于肾功能不全没有明确和完整解释的患者，应进行肾活检，以寻找其他病理生理学原因，例如单克隆免疫球蛋白沉积病 (MIDD) 或膜增生性肾小球肾炎 (MPGN)。

治疗选择

管型肾病的初始治疗包括开始适当的 MM 治疗和提供足够的支持治疗。

骨髓瘤治疗：应尽快开始使用包含硼替佐米的方案进行骨髓瘤治疗，以减少肾毒性克隆免疫球蛋白的产生。²⁶⁸ 基于硼替佐米/地塞米松的方案可用于重度肾功能损害患者和透析患者，无需调整肾脏剂量。²⁶⁸ 如果使用硼替佐米和地塞米松双药方案作为初始治疗，可以添加不需要调整剂量的第三种药物，包括环磷酰胺、沙利度胺、蒽环类药物或 daratumumab。应谨慎使用

其他用于骨髓瘤治疗的药物，并根据 IMWG 推荐的肾功能损害程度调整剂量。²⁶⁹ 一项基于来那度胺/低剂量地塞米松的两项 III 期试验的回顾性研究，在血清肌酐 <2.5 mg/dL 的复发/难治性 MM 患者中评估了来那度胺和地塞米松。按肌酐清除率 >60 mL/min (n=243)、30-60 mL/min (n=82) 和 <30 mL/min (n=16) 分组的患者对来那度胺/小剂量地塞米松的缓解率无差异。²⁷⁰ 肾功能不全患者的血小板减少症和来那度胺停药率高于非肾功能不全患者。NCCN 专家组根据 MM 和肾功能不全患者的肾功能程度，概述了来那度胺剂量的建议。虽然通常缺乏定义最佳剂量的前瞻性数据，但已经在三种不同类型肾功能不全 (eGFR 30-40 mL/min/1.73 sqm、eGFR <30 mL/min/1.73 sqm、以及需要透析的患者) 的复发性 MM 患者中对泊马度胺进行了研究，发现每天 4 mg 全剂量泊马度胺在所有三组中都是安全的。²⁷¹

支持治疗：应立即开始静脉输液，以降低肾小管轻链浓度，目标尿量为每小时 100 至 150 cc。仔细评估体液状态对于避免高血容量至关重要，尤其是少尿性肾功能衰竭患者。

此外，应停用肾毒性药物，并纠正其他代谢异常，例如高钙血症和高尿酸血症。在高钙血症情况下，建议使用水化、双膦酸盐或地诺单抗和降钙素来降低钙水平。肾病患者应慎用帕米膦酸二钠和唑来膦酸。NCCN 专家组提供了这些药物在肾功能损害患者中的推荐剂量。

除了及时进行抗骨髓瘤治疗外，某些患者可能还需要透析。可以根据具体情况考虑机械去除轻链。虽然机械去除游离轻链的获益尚不确定，但使用血浆置换或高截留量透析减少致病性轻链的证据有限。



具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGCS)

意义不明的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS) 的定义是：缺乏 MM 定义事件，存在 <3 g/dL 的单克隆丙种球蛋白病，以及骨髓浆细胞克隆群低于 10%。MGUS 在普通人群中的患病率约为 0.7%，并且随着年龄增长而增加。

具有临床意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGCS) 是指 M 蛋白具有潜在的器官毒性。通常，MGCS 中的 M 蛋白不符合 MM 和瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症 (WM) 的诊断标准。以前将 MGCS 都归入了 MGUS。单克隆丙种球蛋白病会影响肾功能，称为具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGRS)。由血清和尿液中的单克隆蛋白介导，而没有任何 MM 或 WM 证据的周围神经病变，现在被定义为具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGNS)。

具有肾脏意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGRS)

“MGRS”一词是由国际肾脏和单克隆丙种球蛋白病研究小组提出的，用于统称符合 MGUS 标准，但证明由潜在单克隆蛋白引起肾损伤的患者。²⁷²

当单克隆丙种球蛋白病的存在影响肾功能时，称为 MGRS。症状性 MM 患者的肾损伤不被视为 MGRS。

初始检查

对于疑似 MGRS 患者，应行肾活检。肾活检对于证明单克隆蛋白的肾毒性至关重要。如果 eGFR 稳定、尿液分析正常或没有蛋白尿的证据，活检可能会推迟。（并不总是轻链蛋白尿）。

肾脏中存在单克隆免疫球蛋白沉积，表明存在负责产生单克隆蛋白的浆细胞、B 细胞或淋巴浆细胞克隆。

M 蛋白必须通过尿液和血清中的电泳和免疫固定进行检测，并且必须与活检中发现的 M 蛋白相关。活检样本应进行 IgG 亚型、IgA 和 IgM、以及 κ 和 λ 的免疫荧光染色。

应根据临床指征进行 PET/CT、低剂量 CT 或全身 MRI 成像。如果疑似有 MM 或 WM，则行骨髓活检。

可按照相应 NCCN Guidelines 中的概述对疑似 WM、CLL/SLL 或全身性轻链淀粉样变性的适当诊断进行其他检查（请参见[瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)、[慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#) 和 [全身性轻链淀粉样变性 NCCN Guidelines](#)）。

治疗

MGRS 的治疗是针对潜在的浆细胞或 B 细胞克隆，以改善或预防这些患者的进一步肾损伤。对于 IgG、IgA 和 FLC MGRS，使用 MM 的管理算法；关于 IgM MGRS，请参见[瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症/淋巴浆细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。对于任何具有单克隆 B 淋巴细胞增多症 (MBL) 特征的 MGRS，请参见[慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 NCCN Guidelines](#)。

正在接受积极治疗的 MGRS 患者的缓解评估应按照上面列出的 NCCN Guidelines 进行，包括 SPEP 和免疫固定；24 小时尿液收集总蛋白、蛋白电泳和免疫固定；血清游离轻链测定；和血清肌酐。



具有神经病学意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGNS)

Discussion
update in
progress



POEMS 综合征

POEMS (多发性神经病、器官肿大、内分泌病、单克隆蛋白、皮肤变化)

综合征的特征在于存在单克隆浆细胞疾病、周围神经病变和以下一种或多种特征：骨硬化性骨髓瘤、Castleman 病 (血管滤泡性淋巴结增生)，血清血管内皮生长因子 (VEGF) 水平升高、器官肿大、内分泌病、水肿、典型皮肤变化和视乳头水肿。

Discussion
update in
progress



参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31912902>.
2. SEER Stat Fact Sheets: Myeloma. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
3. U.S. National Library of Medicine-Key MEDLINE® Indicators. Available at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/bsd_key.html.
4. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2003;78:21-33. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>.
5. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia* 2009;23:215-224. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020545>.
6. Kuhnemund A, Liebisch P, Bauchmuller K, et al. 'Light-chain escape-multiple myeloma'-an escape phenomenon from plateau phase: report of the largest patient series using LC-monitoring. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009;135:477-484. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802723>.
7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>.
8. Craig FE, Foon KA. Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms. *Blood* 2008;111:3941-3967. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198345>.
9. Paiva B, Vidriales MB, Perez JJ, et al. Multiparameter flow cytometry quantification of bone marrow plasma cells at diagnosis provides more prognostic information than morphological assessment in myeloma patients. *Haematologica* 2009;94:1599-1602. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19880781>.
10. Xiong W, Wu X, Starnes S, et al. An analysis of the clinical and biologic significance of TP53 loss and the identification of potential novel transcriptional targets of TP53 in multiple myeloma. *Blood* 2008;112:4235-4246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18337559>.
11. Drach J, Ackermann J, Fritz E, et al. Presence of a p53 gene deletion in patients with multiple myeloma predicts for short survival after conventional-dose chemotherapy. *Blood* 1998;92:802-809. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9680348>.
12. Avet-Loiseau H, Attal M, Moreau P, et al. Genetic abnormalities and survival in multiple myeloma: the experience of the Intergroupe Francophone du Myelome. *Blood* 2007;109:3489-3495. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17209057>.
13. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Clinical implications of t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16.3;q32), and -17p13 in myeloma patients treated with high-dose therapy. *Blood* 2005;106:2837-2840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15976175>.
14. Gutierrez NC, Castellanos MV, Martin ML, et al. Prognostic and biological implications of genetic abnormalities in multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: t(4;14) is the most relevant adverse prognostic factor, whereas RB deletion as a unique abnormality is not associated with adverse prognosis. *Leukemia* 2007;21:143-150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17024116>.
15. Ross FM, Chiecchio L, Dagrada G, et al. The t(14;20) is a poor prognostic factor in myeloma but is associated with long-term stable disease in monoclonal gammopathies of undetermined significance. *Haematologica* 2010;95:1221-1225. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410185>.



16. Ross FM, Avet-Loiseau H, Ameys G, et al. Report from the European Myeloma Network on interphase FISH in multiple myeloma and related disorders. *Haematologica* 2012;97:1272-1277. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22371180>.
17. Hanamura I, Stewart JP, Huang Y, et al. Frequent gain of chromosome band 1q21 in plasma-cell dyscrasias detected by fluorescence in situ hybridization: incidence increases from MGUS to relapsed myeloma and is related to prognosis and disease progression following tandem stem-cell transplantation. *Blood* 2006;108:1724-1732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705089>.
18. Carrasco DR, Tonon G, Huang Y, et al. High-resolution genomic profiles define distinct clinico-pathogenetic subgroups of multiple myeloma patients. *Cancer Cell* 2006;9:313-325. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16616336>.
19. Rosinol L, Carrio A, Blade J, et al. Comparative genomic hybridisation identifies two variants of smoldering multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;130:729-732. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16115129>.
20. Dispenzieri A, Rajkumar SV, Gertz MA, et al. Treatment of newly diagnosed multiple myeloma based on Mayo Stratification of Myeloma and Risk-adapted Therapy (mSMART): consensus statement. *Mayo Clin Proc* 2007;82:323-341. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17352369>.
21. Kumar SK, Mikhael JR, Buadi FK, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines. *Mayo Clin Proc* 2009;84:1095-1110. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19955246>.
22. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *Br J Haematol* 2003;121:749-757. Available at:
23. Hillengass J, Moulopoulos LA, Delorme S, et al. Findings of Whole Body Computed Tomography Compared to Conventional Skeletal Survey in Patients with Monoclonal Plasma Cell Disorders - a Study of the International Myeloma Working Group. *Blood* 2016;128:4468-4468. Available at:
24. Hinge M, Andersen KT, Lund T, et al. Baseline bone involvement in multiple myeloma - a prospective comparison of conventional X-ray, low-dose computed tomography, and 18flourodeoxyglucose positron emission tomography in previously untreated patients. *Haematologica* 2016;101:e415-e418. Available at:
25. Kropil P, Fenk R, Fritz LB, et al. Comparison of whole-body 64-slice multidetector computed tomography and conventional radiography in staging of multiple myeloma. *Eur Radiol* 2008;18:51-58. Available at:
26. Princewill K, Kyere S, Awan O, Mulligan M. Multiple myeloma lesion detection with whole body CT versus radiographic skeletal survey. *Cancer Invest* 2013;31:206-211. Available at:
27. Nanni C, Zamagni E, Farsad M, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the assessment of bone involvement in newly diagnosed multiple myeloma: preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:525-531. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16453155>.
28. Siontis B, Kumar S, Dispenzieri A, et al. Positron emission tomography-computed tomography in the diagnostic evaluation of smoldering multiple myeloma: identification of patients needing therapy. *Blood Cancer J* 2015;5:e364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26495861>.
29. Zamagni E, Nanni C, Gay F, et al. 18F-FDG PET/CT focal, but not osteolytic, lesions predict the progression of smoldering myeloma to active disease. *Leukemia* 2016;30:417-422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26490489>.
30. Hillengass J, Fechtner K, Weber MA, et al. Prognostic significance of focal lesions in whole-body magnetic resonance imaging in patients with



asymptomatic multiple myeloma. J Clin Oncol 2010;28:1606-1610. Available at:

31. Merz M, Hielscher T, Wagner B, et al. Predictive value of longitudinal whole-body magnetic resonance imaging in patients with smoldering multiple myeloma. Leukemia 2014;28:1902-1908. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24535407>.

32. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood 1993;81:3382-3387. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507875>.

33. Kumar SK, Rajkumar SV. The multiple myelomas - current concepts in cytogenetic classification and therapy. Nat Rev Clin Oncol 2018;15:409-421. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29686421>.

34. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 2014;15:e538-548. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25439696>.

35. Lakshman A, Rajkumar SV, Buadi FK, et al. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. Blood Cancer J 2018;8:59. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29895887>.

36. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451>.

37. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. J Clin Oncol 2015;33:2863-2869. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26240224>.

38. Knowling MA, Harwood AR, Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell

tumors of bone. J Clin Oncol 1983;1:255-262. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499>.

39. Dores GM, Landgren O, McGlynn KA, et al. Plasmacytoma of bone, extramedullary plasmacytoma, and multiple myeloma: incidence and survival in the United States, 1992-2004. Br J Haematol 2009;144:86-94. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19016727>.

40. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. J Clin Oncol 1992;10:587-590. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548521>.

41. Hu K, Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology (Williston Park) 2000;14:101-108, 111; discussion 111-102, 115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680152>.

42. Creach KM, Foote RL, Neben-Wittich MA, Kyle RA. Radiotherapy for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;73:789-794. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707826>.

43. Tournier-Rangard L, Lapeyre M, Graff-Caillaud P, et al. Radiotherapy for solitary extramedullary plasmacytoma in the head-and-neck region: A dose greater than 45 Gy to the target volume improves the local control. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1013-1017. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16343803>.

44. Reed V, Shah J, Medeiros LJ, et al. Solitary plasmacytomas: outcome and prognostic factors after definitive radiation therapy. Cancer 2011;117:4468-4474. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21437886>.

45. Frassica DA, Frassica FJ, Schray MF, et al. Solitary plasmacytoma of bone: Mayo Clinic experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1989;16:43-48. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2912957>.



46. Ozsahin M, Tsang RW, Poortmans P, et al. Outcomes and patterns of failure in solitary plasmacytoma: a multicenter Rare Cancer Network study of 258 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:210-217. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16229966>.
47. Knobel D, Zouhair A, Tsang RW, et al. Prognostic factors in solitary plasmacytoma of the bone: a multicenter Rare Cancer Network study. *BMC Cancer* 2006;6:118. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16677383>.
48. Sasaki R, Yasuda K, Abe E, et al. Multi-institutional analysis of solitary extramedullary plasmacytoma of the head and neck treated with curative radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:626-634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21277117>.
49. Gerry D, Lentsch EJ. Epidemiologic evidence of superior outcomes for extramedullary plasmacytoma of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148:974-981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23482476>.
50. Kato T, Tsukamoto E, Nishioka T, et al. Early detection of bone marrow involvement in extramedullary plasmacytoma by whole-body F-18 FDG positron emission tomography. *Clin Nucl Med* 2000;25:870-873. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079582>.
51. Schirrmeister H, Bommer M, Buck AK, et al. Initial results in the assessment of multiple myeloma using 18F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:361-366. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12002711>.
52. Nanni C, Rubello D, Zamagni E, et al. 18F-FDG PET/CT in myeloma with presumed solitary plasmacytoma of bone. *In Vivo* 2008;22:513-517. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18712181>.
53. Group TIMW. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology* 2003;121:749-757. Available at: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2141.2003.04355.x>.
54. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:2582-2590. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17582068>.
55. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for high-risk smoldering multiple myeloma. *N Engl J Med* 2013;369:438-447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23902483>.
56. Mateos MV, Hernandez MT, Giraldo P, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smoldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1127-1136. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27402145>.
57. Lonial S, Jacobus S, Fonseca R, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Versus Observation in Smoldering Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2020;38:1126-1137. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31652094>.
58. San Miguel J, Mateos M-V, Gonzalez V, et al. Updated risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM) incorporating the revised IMWG diagnostic criteria. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:8000-8000. Available at: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8000.
59. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Once- versus twice-weekly bortezomib induction therapy with CyBORd in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;115:3416-3417. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20413666>.
60. Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431-440. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507715>.



61. Arnulf B, Pylypenko H, Grosicki S, et al. Updated survival analysis of a randomized phase III study of subcutaneous versus intravenous bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 2012;97:1925-1928. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22689676>.

62. FDA Safety Information. Available at:

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm441458.htm>.

63. Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2020;7:e370-e380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32213342>.

64. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20385792>.

65. Roussel M, Lauwers-Cances V, Robillard N, et al. Front-line transplantation program with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination as induction and consolidation followed by lenalidomide maintenance in patients with multiple myeloma: a phase II study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *J Clin Oncol* 2014;32:2712-2717. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25024076>.

66. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119:4375-4382. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22422823>.

67. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-

label, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:519-527. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>.

68. Durie BGM, Hoering A, Sexton R, et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). *Blood Cancer J* 2020;10:53. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32393732>.

69. Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1317-1330. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32866432>.

70. Okazuka K, Ishida T, Nashimoto J, et al. The efficacy and safety of modified bortezomib-lenalidomide-dexamethasone in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2020;104:110-115. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31733155>.

71. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23:1337-1341. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19225538>.

72. Knop S, Liebisch P, Wandt H, et al. Bortezomib, IV cyclophosphamide, and dexamethasone (VelCD) as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: Results of an interim analysis of the German DSMM Xia trial. 2009;27:8516-8516. Available at:

<https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2009.27.15s.8516>.

73. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Long-term survival with cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction therapy in



patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2014;167:563-565. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974945>.

74. Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood* 2012;120:1801-1809. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665938>.

75. Korde N, Zingone A, Kwok M, et al. Phase II clinical and correlative study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) in newly diagnosed Multiple Myeloma (MM) patients [abstract]. *Blood* 2012;120:Abstract 732. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;120/21/732>.

76. Korde N, Zingone A, Kwok M, et al. Phase II clinical and correlative study of carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone followed by lenalidomide extended dosing (CRD-R) induces high rates of MRD negativity in newly diagnosed multiple myeloma (MM) patients [Abstract]. *Blood* 2013 Vol. 122; 538-538.

77. Zimmerman T, Raje NS, Vij R, et al. Final Results of a Phase 2 Trial of Extended Treatment (tx) with Carfilzomib (CFZ), Lenalidomide (LEN), and Dexamethasone (KRd) Plus Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood* 2016;128:675-675. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.675.675>.

78. Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial. *Blood* 2020;136:936-945. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32325490>.

79. Kumar SK, Berdeja JG, Niesvizky R, et al. Safety and tolerability of ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with previously untreated multiple

myeloma: an open-label phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014;15:1503-1512. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25456369>.

80. Facon T, Venner, CP, Bahlis, NJ, et al. Ixazomib Plus Lenalidomide/Dexamethasone (IRd) vs. Placebo/Rd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Not Eligible for Autologous Stem Cell Transplant: The Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 TOURMALINE-MM2 Trial [Abstract]. Abstract MM-347 presented at Society of Hematology-Oncology (SOHO) Eighth Annual Meeting 2020. Available at: <https://clml-soho2020.elsevierdigitaledition.com/306/index.html#zoom=z>.

81. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 2012;30:2946-2955. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22802322>.

82. Bringhen S, Petrucci MT, Larocca A, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a multicenter, phase 2 study. *Blood* 2014;124:63-69. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24855212>.

83. Bringhen S, D'Agostino M, De Paoli L, et al. Phase 1/2 study of weekly carfilzomib, cyclophosphamide, dexamethasone in newly diagnosed transplant-ineligible myeloma. *Leukemia* 2018;32:979-985. Available at:

84. Bringhen S, Mina R, Petrucci MT, et al. Once-weekly versus twice-weekly carfilzomib in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a pooled analysis of two phase I/II studies. *Haematologica* 2019;104:1640-1647. Available at:

85. Boccia RV, Bessudo A, Agajanian R, et al. A Multicenter, Open-Label, Phase 1b Study of Carfilzomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients (CHAMPION-2). *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2017;17:433-437. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28576443>.



86. Kumar SK, Buadi FK, LaPlant B, et al. Phase 1/2 trial of ixazomib, cyclophosphamide and dexamethasone in patients with previously untreated symptomatic multiple myeloma. *Blood Cancer J* 2018;8:70. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061664>.

87. Dimopoulos MA, Grosicki S, Jedrzejczak WW, et al. All-oral ixazomib, cyclophosphamide, and dexamethasone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Eur J Cancer* 2019;106:89-98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30471652>.

88. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075-2085. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21146205>.

89. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer* 2010;116:3143-3151. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564642>.

90. Rosinol L, Oriol A, Teruel AI, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood* 2012;120:1589-1596. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22791289>.

91. Moreau P, Hulin C, MACRO M, et al. Bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) is superior to bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) prior to autologous stem cell transplantation for patients with de novo multiple myeloma. Results of the prospective IFM 2013-04 trial. *Blood* 2015;126:393-393. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/393>.

92. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, et al. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. *Am J Hematol*

2011;86:640-645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21630308>.

93. Pawlyn C, Brioli A, Gregory W, et al. Lenalidomide Combined With Cyclophosphamide and Dexamethasone Is Effective and Well Tolerated Induction Treatment For Newly Diagnosed Myeloma Patients Of All Ages. *Blood* 2013;122:540-540. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V122.21.540.540>.

94. Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:29-38. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171419>.

95. Yimer H, Melear J, Faber E, et al. Daratumumab, bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone in newly diagnosed and relapsed multiple myeloma: LYRA study. *Br J Haematol* 2019;185:492-502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30828799>.

96. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, et al. Incorporating bortezomib into upfront treatment for multiple myeloma: early results of total therapy 3. *Br J Haematol* 2007;138:176-185. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17593024>.

97. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol* 2018;182:222-230. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29740809>.

98. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:2104-2115. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31141632>.

99. Zepeda J, H. V, Duggan P, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBORD) is a feasible and active regimen for non-transplant eligible multiple myeloma patients [Abstract]. *Blood*



2014;124:5751-5751. Available at:

<http://www.bloodjournal.org/content/124/21/5751>.

100. Zonder JA, Crowley J, Hussein MA, et al. Superiority of lenalidomide (Len) plus high-dose dexamethasone (HD) compared to HD alone as treatment of newly-diagnosed multiple myeloma (NDMM): Results of the randomized, double-blinded, placebo-controlled SWOG Trial S0232 [abstract]. *Blood* 2007;110:Abstract 77. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/110/11/77>.

101. 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. *Lancet Oncol* 2010;11:29-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19853510>.

102. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 2014;371:906-917. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184863>.

103. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1782-1791. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571202>.

104. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-1781. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571201>.

105. Usmani SZ, Sexton R, Hoering A, et al. Second malignancies in total therapy 2 and 3 for newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide and lenalidomide during maintenance. *Blood* 2012;120:1597-1600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22674807>.

106. Palumbo A, Bringhen S, Kumar SK, et al. Second primary malignancies with lenalidomide therapy for newly diagnosed myeloma: a

meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2014;15:333-342. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24525202>.

107. Dimopoulos MA, Cheung MC, Roussel M, et al. Impact of renal impairment on outcomes with lenalidomide and dexamethasone treatment in the FIRST trial, a randomized, open-label phase 3 trial in transplant-ineligible patients with multiple myeloma. *Haematologica* 2016;101:363-370. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659916>.

108. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated Outcomes and Impact of Age With Lenalidomide and Low-Dose Dexamethasone or Melphalan, Prednisone, and Thalidomide in the Randomized, Phase III FIRST Trial. *J Clin Oncol* 2016;34:3609-3617. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27325857>.

109. Dytfeld D, Jasielec J, Griffith KA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and low-dose dexamethasone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Haematologica* 2014;99:e162-164. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24972772>.

110. Korde N, Roschewski M, Zingone A, et al. Treatment with carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone with lenalidomide extension in patients with smoldering or newly diagnosed multiple myeloma. *JAMA Oncol* 2015. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26181891>.

111. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 2018;378:518-528. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29231133>.

112. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib-Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol* 2015;33:3921-3929. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26056177>.

113. Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, et al. Efficacy and safety of three bortezomib-based combinations in elderly, newly diagnosed multiple



myeloma patients: Results from all randomized patients in the community-based, phase 3b UPFRONT study [abstract]. Blood 2011;118:Abstract 478. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/118/21/478>.

114. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 2011;86:57-65. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181954>.

115. 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 Clin Oncol 2014;32:587-600. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24419113>.

116. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. Lancet Oncol 2016;17:e328-e346. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27511158>.

117. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med 1996;335:91-97. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649495>.

118. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;348:1875-1883. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736280>.

119. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. J Clin Oncol 2006;24:929-936. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432076>.

120. Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in

patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial. Blood 2002;99:731-735. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806971>.

121. Femand JP, Katsahian S, Divine M, et al. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. J Clin Oncol 2005;23:9227-9233. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275936>.

122. Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma. N Engl J Med 2014;371:895-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25184862>.

123. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. J Clin Oncol 2010;28:4621-4629. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823406>.

124. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy following autologous hematopoietic stem-cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Blood 2012. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22498745>.

125. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. N Engl J Med 2017;376:1311-1320. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28379796>.

126. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495-2502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695409>.



127. Cavo M, Tosi P, Zamagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol* 2007;25:2434-2441. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485707>.

128. Sonneveld P, van der Holt B, Segeren C, et al. Intensive versus double intensive therapy in untreated multiple myeloma: Updated analysis of the randomized phase III study HOVON 24 MM [abstract]. *Blood* 2004;104:Abstract 948. Available at: <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/104/11/948>.

129. Mai EK, Benner A, Bertsch U, et al. Single versus tandem high-dose melphalan followed by autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: long-term results from the phase III GMMG-HD2 trial. *Br J Haematol* 2016;173:731-741. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26990892>.

130. Barlogie B, Attal M, Crowley J, et al. Long-term follow-up of autotransplantation trials for multiple myeloma: update of protocols conducted by the intergroupe francophone du myelome, southwest oncology group, and university of arkansas for medical sciences. *J Clin Oncol* 2010;28:1209-1214. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085933>.

131. Stadtmauer A, Pasquini M, Blackwell B, et al. Comparison of autologous hematopoietic cell transplant (autoHCT), bortezomib, lenalidomide (Len) and dexamethasone (RVD) consolidation with Len maintenance (ACM), tandem auto-HCT with Len maintenance (TAM) and AutoHCT with Len maintenance (AM) for up-front treatment of patients with Multiple Myeloma (MM): Primary results from the randomized phase III trial of the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN 0702 – StaMINA Trial). ASH annual meeting 2016 ; Late breaking Abstract. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper98809.html>.

132. Petrucci T, Raimondo FD, Zamagni E, et al. Upfront single versus double autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: An intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM Trial (Oral Presentation). 2016

ASH annual meeting. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper93518.html>.

133. Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN 0702 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:589-597. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30653422>.

134. Cook G, Liakopoulou E, Pearce R, et al. Factors influencing the outcome of a second autologous stem cell transplant (ASCT) in relapsed multiple myeloma: a study from the British Society of Blood and Marrow Transplantation Registry. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1638-1645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21565277>.

135. Olin RL, Vogl DT, Porter DL, et al. Second auto-SCT is safe and effective salvage therapy for relapsed multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2009;43:417-422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18850013>.

136. Burzynski JA, Toro JJ, Patel RC, et al. Toxicity of a second autologous peripheral blood stem cell transplant in patients with relapsed or recurrent multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1442-1447. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19637091>.

137. Alvares CL, Davies FE, Horton C, et al. The role of second autografts in the management of myeloma at first relapse. *Haematologica* 2006;91:141-142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434386>.

138. Fenk R, Liese V, Neubauer F, et al. Predictive factors for successful salvage high-dose therapy in patients with multiple myeloma relapsing after autologous blood stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma* 2011;52:1455-1462. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21657961>.

139. Cook G, Williams C, Brown JM, et al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a



randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:874-885. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>.

140. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology* 2016;3:e340-e351. Available at: [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)30049-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3026(16)30049-7).

141. Kumar S, Mahmood ST, Lacy MQ, et al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:413-420. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>.

142. Vangsted AJ, Klausen TW, Andersen NF, et al. Improved survival of multiple myeloma patients with late relapse after high-dose treatment and stem cell support, a population-based study of 348 patients in Denmark in 1994-2004. *Eur J Haematol* 2010;85:209-216. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20477864>.

143. Kumar SK, Dispenzieri A, Fraser R, et al. Early relapse after autologous hematopoietic cell transplantation remains a poor prognostic factor in multiple myeloma but outcomes have improved over time. *Leukemia* 2018;32:986-995. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29263438>.

144. Kastritis E, Roussou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, et al. Early Relapse After Autologous Transplant Is Associated With Very Poor Survival and Identifies an Ultra-High-Risk Group of Patients With Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:445-452. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32284296>.

145. Bygrave C, Pawlyn C, Davies F, et al. Early relapse after high-dose melphalan autologous stem cell transplant predicts inferior survival and is associated with high disease burden and genetically high-risk disease in multiple myeloma. *Br J Haematol* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32524584>.

146. Auner HW, Szydlo R, Rone A, et al. Salvage autologous stem cell transplantation for multiple myeloma relapsing or progressing after up-front autologous transplantation. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2200-2204. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23387937>.

147. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: Impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:773-779. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22062804>.

148. Sellner L, Heiss C, Benner A, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer* 2013;119:2438-2446. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>.

149. Shah N, Ahmed F, Bashir Q, et al. Durable remission with salvage second autotransplants in patients with multiple myeloma. *Cancer* 2012;118:3549-3555. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22086552>.

150. Kyle RA. High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview. *Semin Oncol* 1999;26:74-83. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073564>.

151. Kumar A, Loughran T, Alsina M, et al. Management of multiple myeloma: a systematic review and critical appraisal of published studies. *Lancet Oncol* 2003;4:293-304. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732167>.

152. Hahn T, Wingard JR, Anderson KC, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:4-37. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533739>.

153. Zeiser R, Bertz H, Spyridonidis A, et al. Donor lymphocyte infusions for multiple myeloma: clinical results and novel perspectives. *Bone*



Marrow Transplant 2004;34:923-928. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361911>.

154. van de Donk NW, Kroger N, Hegenbart U, et al. Prognostic factors for donor lymphocyte infusions following non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2006;37:1135-1141. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16757975>.

155. Lokhorst HM, Wu K, Verdonck LF, et al. The occurrence of graft-versus-host disease is the major predictive factor for response to donor lymphocyte infusions in multiple myeloma. Blood 2004;103:4362-4364. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14976044>.

156. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor lymphocyte infusions for relapsed multiple myeloma after allogeneic stem-cell transplantation: predictive factors for response and long-term outcome. J Clin Oncol 2000;18:3031-3037. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944138>.

157. Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, et al. Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. Blood 1997;90:4206-4211. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9354693>.

158. Salama M, Nevill T, Marcellus D, et al. Donor leukocyte infusions for multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2000;26:1179-1184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11149728>.

159. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. Blood 1996;87:1196-1198. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8562947>.

160. Ayuk F, Shimoni A, Nagler A, et al. Efficacy and toxicity of low-dose escalating donor lymphocyte infusion given after reduced intensity conditioning allograft for multiple myeloma. Leukemia 2004;18:659-662. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14671630>.

161. Paiva B, Vidriales MB, Cervero J, et al. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation. Blood 2008;112:4017-4023. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18669875>.

162. 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. J Clin Oncol 2013;31:2540-2547. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23733781>.

163. Putkonen M, Kairisto V, Juvonen V, et al. Depth of response assessed by quantitative ASO-PCR predicts the outcome after stem cell transplantation in multiple myeloma. Eur J Haematol 2010;85:416-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722702>.

164. Holstein SA, Jung SH, Richardson PG, et al. Updated analysis of CALGB (Alliance) 100104 assessing lenalidomide versus placebo maintenance after single autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Haematol 2017;4:e431-e442. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28826616>.

165. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol 2017;35:3279-3289. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28742454>.

166. Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. Blood 2011;118:2413-2419. Available at:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690556>.

167. Alsina M, Becker PS, Zhong X, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell



transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1183-1189. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24769014>.

168. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1759-1769. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22571200>.

169. Kumar SK, LaPlant BR, Gertz MA, et al. Lenalidomide Maintenance Therapy In Multiple Myeloma: A Meta-Analysis Of Randomized Trials. *2013;122:407-407*. Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/122/21/407?sso-checked=true>.

170. Musto P, Anderson KC, Attal M, et al. Second primary malignancies in multiple myeloma: an overview and IMWG consensus. *Ann Oncol* 2017;28:228-245. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27864218>.

171. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013;121:4647-4654. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23616624>.

172. Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:253-264. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30545780>.

173. Richardson PG, Weller E, Jagannath S, et al. Multicenter, phase I, dose-escalation trial of lenalidomide plus bortezomib for relapsed and relapsed/refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2009;27:5713-5719. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786667>.

174. Richardson PG, Xie W, Jagannath S, et al. A phase 2 trial of lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with relapsed and relapsed/refractory myeloma. *Blood* 2014;123:1461-1469. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24429336>.

175. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:1319-1331. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>.

176. Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia* 2020;34:1875-1884. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32001798>.

177. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372:142-152. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>.

178. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;375:754-766. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>.

179. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;373:1207-1219. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26308596>.

180. Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1551-1560. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26778538>.

181. Mateos MV, Sonneveld P, Hungria V, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2020;20:509-518. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32482541>.



182. Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood* 2019;134:421-431. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31113777>.

183. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394:2096-2107. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31735560>.

184. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P, et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32444867>.

185. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374:1621-1634. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>.

186. Voorhees PM, Mulkey F, Hassoun H, et al. Alliance A061202. a Phase I/II Study of Pomalidomide, Dexamethasone and Ixazomib Versus Pomalidomide and Dexamethasone for Patients with Multiple Myeloma Refractory to Lenalidomide and Proteasome Inhibitor Based Therapy: Phase I Results. *Blood* 2015;126:375-375. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.375.375>.

187. Krishnan AY, Kapoor P, Palmer J, et al. A phase I/II study of ixazomib (Ix) pomalidomide (POM) dexamethasone (DEX) in relapsed refractory (R/R) multiple myeloma: Initial results. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34:8008-8008. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8008.

188. Richardson PG, Oriol A, Beksac M, et al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a

randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>.

189. Lonial S, Lee HC, Badros A, et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:207-221. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31859245>.

190. Offidani M, Corvatta L, Maracci L, et al. Efficacy and tolerability of bendamustine, bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed-refractory multiple myeloma: a phase II study. *Blood Cancer J* 2013;3:e162. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24270324>.

191. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, et al. Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. *Blood* 2012;119:4608-4613. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22451423>.

192. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892-3901. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>.

193. Davies FE, Wu P, Jenner M, et al. The combination of cyclophosphamide, velcade and dexamethasone induces high response rates with comparable toxicity to velcade alone and velcade plus dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1149-1150. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17650451>.

194. Kropff M, Bisping G, Schuck E, et al. Bortezomib in combination with intermediate-dose dexamethasone and continuous low-dose oral cyclophosphamide for relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007;138:330-337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17614819>.



195. Yong K, Brown S, Hinsley S, et al. Carfilzomib, cyclophosphamide and dexamethasone is well tolerated in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who have received one prior regimen. 2015;126:1840. Available at: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogramscheduler/Paper82080.html>.

196. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. Lancet Oncol 2016;17:27-38. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>.

197. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1327-1337. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>.

198. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. Br J Haematol 2007;137:268-269. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408469>.

199. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. Blood 2017;130:974-981. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28637662>.

200. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. Blood 2016;127:2833-2840. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091875>.

201. Hsi ED, Steinle R, Balasa B, et al. CS1, a potential new therapeutic antibody target for the treatment of multiple myeloma. Clin Cancer Res

2008;14:2775-2784. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18451245>.

202. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015;373:621-631. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26035255>.

203. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. Br J Haematol 2017;178:896-905. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>.

204. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al. Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone in RRMM: final overall survival results from the phase 3 randomized ELOQUENT-2 study. Blood Cancer J 2020;10:91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32887873>.

205. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2018;379:1811-1822. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30403938>.

206. Kumar SK, Grzasko N, Delimpasi S, et al. Phase 2 study of all-oral ixazomib, cyclophosphamide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma. Br J Haematol 2019;184:536-546. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30460684>.

207. Shah JJ, Stadtmauer EA, Abonour R, et al. Carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed or refractory myeloma. Blood 2015;126:2284-2290. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26384354>.

208. Rosenbaum CA, Stephens LA, Kukreti V, et al. Phase 1/2 study of carfilzomib, pomalidomide, and dexamethasone (KPd) in patients (Pts) with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM): A Multiple Myeloma Research Consortium multicenter study. ASCO Meeting Abstracts



2016;34:8007. Available at:

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/34/15_suppl/8007.

209. Baz RC, Martin TG, 3rd, Lin HY, et al. Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 2016;127:2561-2568. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26932802>.

210. Garderet L, Polge E, Gueye mS, et al. Pomalidomide, Cyclophosphamide and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Retrospective Single Center Experience. *Blood* 2015;126:1858-1858. Available at: <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.1858.1858>.

211. Knop S, Straka C, Haen M, et al. The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica* 2005;90:1287-1288. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>.

212. Michael M, Bruns I, Bolke E, et al. Bendamustine in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Med Res* 2010;15:13-19. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159666>.

213. Lenhard RE, Jr., Oken MM, Barnes JM, et al. High-dose cyclophosphamide. An effective treatment for advanced refractory multiple myeloma. *Cancer* 1984;53:1456-1460. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6697291>.

214. Mikhael JR, Reeder CB, Libby EN, et al. A Phase I/II Trial Of Cyclophosphamide, Carfilzomib, Thalidomide and Dexamethasone (CYCLONE) In Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Results Of MTD Expansion Cohort. *Blood* 2013;122:3179-3179. Available at:

215. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009;144:169-175. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19036114>.

216. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15461622>.

217. Jagannath S, Richardson PG, Barlogie B, et al. Bortezomib in combination with dexamethasone for the treatment of patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma with less than optimal response to bortezomib alone. *Haematologica* 2006;91:929-934. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16818280>.

218. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123-2132. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032762>.

219. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133-2142. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>.

220. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. Safety and efficacy of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2009;114:772-778. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19471019>.

221. Gorgun G, Calabrese E, Soydan E, et al. Immunomodulatory effects of lenalidomide and pomalidomide on interaction of tumor and bone marrow accessory cells in multiple myeloma. *Blood* 2010;116:3227-3237. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20651070>.

222. Miguel JS, 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. *Lancet Oncol* 2013;14:1055-1066. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24007748>.

223. Dimopoulos MA, Palumbo A, Weisel K, et al. Safety and efficacy in the stratus (MM-010) trial, a single-arm phase 3b study evaluating



pomalidomide + low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma. Vol. 124; 2014:80-80.

Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/80>.

224. 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: IFM 2009-02. Blood 2013;121:1968-1975. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23319574>.

225. Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease. Blood 2011;118:2970-2975. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21690557>.

226. Kumar SK, Bensinger WI, Zimmerman TM, et al. Phase 1 study of weekly dosing with the investigational oral proteasome inhibitor ixazomib in relapsed/refractory multiple myeloma. Blood 2014;124:1047-1055.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24904120>.

227. Richardson PG, Baz R, Wang M, et al. Phase 1 study of twice-weekly ixazomib, an oral proteasome inhibitor, in relapsed/refractory multiple myeloma patients. Blood 2014;124:1038-1046. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920586>.

228. Kumar SK, LaPlant B, Roy V, et al. Phase 2 trial of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood Cancer J 2015;5:e338. Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26275080>.

229. Kumar SK, Laplant BR, Reeder CB, et al. Randomized phase 2 trial of two different doses of ixazomib in patients with relapsed multiple myeloma not refractory to bortezomib. Blood 2015;126:3050-3050.

Available at: <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/3050>.

230. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al. Oral Selinexor–Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. New

England Journal of Medicine 2019;381:727-738. Available at:

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1903455>.

231. Kumar S, Kaufman JL, Gasparetto C, et al. Efficacy of venetoclax as targeted therapy for relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Blood 2017. Available at:

<https://ashpublications.org/blood/article/130/22/2401/36573>.

232. Basali D, Chakraborty R, Rybicki L, et al. Real-world data on safety and efficacy of venetoclax-based regimens in relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma. Br J Haematol 2020. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32012228>.

233. Lazzarino M, Corso A, Barbarano L, et al. DCEP (dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide, and cisplatin) is an effective regimen for peripheral blood stem cell collection in multiple myeloma. Bone Marrow Transplant 2001;28:835-839. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11781643>.

234. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. J BUON 2007;12:41-44. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17436400>.

235. Griffin PT, Ho VQ, Fulp W, et al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. Cancer 2015;121:3622-3630. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>.

236. Lee CK, Barlogie B, Munshi N, et al. DTPACE: an effective, novel combination chemotherapy with thalidomide for previously treated patients with myeloma. J Clin Oncol 2003;21:2732-2739. Available at:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952>.

237. Srikanth M, Davies FE, Wu P, et al. Survival and outcome of blastoid variant myeloma following treatment with the novel thalidomide containing regime DT-PACE. Eur J Haematol 2008;81:432-436.

Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18691254>.



238. Buda G, Orciuolo E, Galimberti S, et al. VDT-PACE As Salvage Therapy For Heavily Pretreated MM Patients. *Blood* 2013;122:5377-5377. Available at:

239. Andoh S, Togano T, Itoi S, et al. Efficacy and Safety of VTD-PACE Regimen in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia* 2017;17:e57. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.03.104>.

240. Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol* 2018;93:179-186. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>.

241. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Long-term pamidronate treatment of advanced multiple myeloma patients reduces skeletal events. Myeloma Aredia Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:593-602. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469347>.

242. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-493. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559201>.

243. Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-567. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208851>.

244. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006;134:620-623. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889620>.

245. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. First-line treatment with zoledronic acid as compared with clodronic acid in multiple myeloma

(MRC Myeloma IX): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:1989-1999. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21131037>.

246. Jackson GH, Morgan GJ, Davies FE, et al. Osteonecrosis of the jaw and renal safety in patients with newly diagnosed multiple myeloma: Medical Research Council Myeloma IX Study results. *Br J Haematol* 2014;166:109-117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24673708>.

247. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, et al. Long-term follow-up of MRC Myeloma IX trial: Survival outcomes with bisphosphonate and thalidomide treatment. *Clin Cancer Res* 2013;19:6030-6038. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23995858>.

248. Mhaskar R, Redzepovic J, Wheatley K, et al. Bisphosphonates in multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003188. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22592688>.

249. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of Longer-Interval vs Standard Dosing of Zoledronic Acid on Skeletal Events in Patients With Bone Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:48-58. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28030702>.

250. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;19:370-381. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29429912>.

251. Resende Salgado L, Chang S, Ru M, et al. Utilization Patterns of Single Fraction Radiation Therapy for Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2019;19:e238-e246. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30904388>.

252. Major PP, Coleman RE. Zoledronic acid in the treatment of hypercalcemia of malignancy: results of the international clinical



development program. *Semin Oncol* 2001;28:17-24. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11346861>.

253. Pecherstorfer M, Steinhauer EU, Rizzoli R, et al. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. *Support Care Cancer* 2003;11:539-547. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783289>.

254. Lindsley H, Teller D, Noonan B, et al. Hyperviscosity syndrome in multiple myeloma. A reversible, concentration-dependent aggregation of the myeloma protein. *Am J Med* 1973;54:682-688. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4701949>.

255. Ludwig H, Fritz E, Kotzmann H, et al. Erythropoietin treatment of anemia associated with multiple myeloma. *N Engl J Med* 1990;322:1693-1699. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2342535>.

256. Osterborg A, Boogaerts MA, Cimino R, et al. Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta) Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood* 1996;87:2675-2682. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639883>.

257. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>.

258. Ikhtlaque N, Seshadri V, Kathula S, Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2006;81:420-422. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680743>.

259. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*

2005;80:1568-1574. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342649>.

260. Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 2010;36 Suppl 2:S24-32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472185>.

261. Siegel D, Martin T, Nooka A, et al. Integrated safety profile of single-agent carfilzomib: experience from 526 patients enrolled in 4 phase II clinical studies. *Haematologica* 2013;98:1753-1761. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23935022>.

262. Chanan-Khan A, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol* 2008;26:4784-4790. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18711175>.

263. Mateos MV, Hernandez JM, Hernandez MT, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone in elderly untreated patients with multiple myeloma: results of a multicenter phase 1/2 study. *Blood* 2006;108:2165-2172. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772605>.

264. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958804>.

265. Blade J, Fernandez-Llama P, Bosch F, et al. Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 1998;158:1889-1893. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9759684>.

266. Knudsen LM, Hippe E, Hjorth M, et al. Renal function in newly diagnosed multiple myeloma--a demographic study of 1353 patients. The Nordic Myeloma Study Group. *Eur J Haematol* 1994;53:207-212. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7957804>.



267. Knudsen LM, Hjorth M, Hippe E. Renal failure in multiple myeloma: reversibility and impact on the prognosis. Nordic Myeloma Study Group. Eur J Haematol 2000;65:175-181. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007053>.

268. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, et al. Bortezomib-based triplets are associated with a high probability of dialysis independence and rapid renal recovery in newly diagnosed myeloma patients with severe renal failure or those requiring dialysis. Am J Hematol 2016;91:499-502. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26890495>.

269. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, et al. International Myeloma Working Group Recommendations for the Diagnosis and Management of Myeloma-Related Renal Impairment. J Clin Oncol 2016;34:1544-1557. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26976420>.

270. Dimopoulos MA, Christoulas D, Roussou M, et al. Lenalidomide and dexamethasone for the treatment of refractory/relapsed multiple myeloma: dosing of lenalidomide according to renal function and effect on renal impairment. Eur J Haematol 2010;85:1-5. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192988>.

271. Dimopoulos M, Weisel K, van de Donk N, et al. Pomalidomide Plus Low-Dose Dexamethasone in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma and Renal Impairment: Results From a Phase II Trial. J Clin Oncol 2018;36:2035-2043. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29394124>.

272. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. Blood 2012;120:4292-4295. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047823>.