



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™

多发性骨髓瘤临床实践指南(中国版)

2011年 第一版

(源自英文版 V.1.2011)

www.nccn.org

Copyright © National Comprehensive Cancer Network 2011. All rights reserved. “NCCN”, the NCCN logo, and “National Comprehensive Cancer Network” are registered trademarks of the National Comprehensive Cancer Network.

The Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Multiple Myeloma Guideline 2011 is the Chinese adapted version of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Multiple Myeloma Guideline, V.1.2011 as permitted and endorsed by NCCN. It is the collaborative outcome of the National Comprehensive Cancer Network and Chinese key opinion leaders of the field.

The original guideline and Chinese edition are both available at: <http://www.nccn.org>. To view the most recent and complete version of the guideline, go online to www.nccn.org. These Guidelines and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN.

These Guidelines are a work in progress that will be refined as often as new significant data becomes available. The NCCN Guidelines are a statement of consensus of its authors regarding their views of currently accepted approaches to treatment. Any clinician seeking to apply or consult any NCCN guideline is expected to use independent medical judgment in the context of individual clinical circumstance to determine any patient's care or treatment. The National Comprehensive Cancer Network makes no warranties of any kind whatsoever regarding their content, use or application and disclaims any responsibility for their application or use in any way.

This publication should not be used for commercial purpose. It is provided for free to Chinese medical professions with the support of the unrestricted educational grant of Celgene Pharmaceutical (Shanghai) Co. Ltd. which exerts no influence to the formation of the Chinese edition of NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Multiple Myeloma Guideline 2011.

多发性骨髓瘤

NCCN多发性骨髓瘤专家组成员

***Kenneth C. Anderson, MD/Chair ‡**
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General
Hospital Cancer Center

Melissa Alsina, MD ‡
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

William Bensinger, MD † §
Fred Hutchinson Cancer Research Center/
Seattle Cancer Care Alliance

J. Sybil Biermann, MD ¶
University of Michigan Comprehensive Cancer
Center

Asher Chanan-Khan, MD †
Roswell Park Cancer Institute

Adam D. Cohen, MD
Fox Chase Cancer Center

Steven Devine, MD †
The Ohio State University Comprehensive
Cancer Center - James Cancer Hospital and
Solove Research Institute

Benjamin Djulbegovic, MD, PhD † ‡ §
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research
Institute

NCCN Staff
Rashmi Kumar, PhD
Dorothy A. Shead, MS

Edward A. Faber, Jr., DO ‡
UNMC Eppley Cancer Center at The Nebraska
Medical Center

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

Adetola Kassim, MD ‡ §
Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Gwynn Long, MD †
Duke Comprehensive Cancer Center

Bruno C. Medeiros, MD ‡
Stanford Comprehensive Cancer Center

Ruby Meredith, MD, PhD §
University of Alabama at Birmingham
Comprehensive Cancer Center

Noopur Raje, MD † ‡
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Jeffrey Schriber, MD ‡ §
City of Hope Comprehensive Cancer Center

Seema Singhal, MD ‡
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
of Northwestern University

George Somlo, MD † ‡ †
City of Hope Comprehensive Cancer Center

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

Steven P. Treon, MD, PhD †
Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer
Center | Massachusetts General Hospital
Cancer Center

Guido Tricot, MD, PhD ‡
Huntsman Cancer Institute at the University
of Utah

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

Joachim Yahalom, MD §
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

Furhan Yunus, MD
St. Jude Children's Research Hospital/
University of Tennessee Cancer
Institute

† 肿瘤内科
‡ 血液科
§ 骨髓移植
¶ 外科/肿瘤外科
§ 放疗/肿瘤放疗科
€ 儿童肿瘤科
▷ 内科
* 编委会成员

多发性骨髓瘤

NCCN特别鸣谢

NCCN指南中国版专家组 召集人：

孙 燕
中国医学科学院北京协和医学院
肿瘤医院

NCCN代表：

Seema Singhal, MD
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer
Center of Northwestern University

NCCN多发性骨髓瘤临床实践指南（中国版）专家组

组长：

沈志祥
上海交通大学医学院附属瑞金医院

黄晓军
北京大学人民医院

执行组长：

王建祥
中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院

侯 健
第二军医大学第二附属医院、上海长征医院

成 员（按拼音排序）：

蔡 真
浙江大学医学院附属第一医院

陈协群
第四军医大学西京医院

李建勇
江苏省人民医院

刘 霆
四川大学华西医院

路 谨
北京大学人民医院

马 军
哈尔滨血液病肿瘤研究所

执笔人：

邱录贵
中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院

陈文明
首都医科大学附属北京朝阳医院

李 娟
中山大学附属第一医院

王健民
第二军医大学第一附属医院、上海长海医院

吴德沛
苏州大学附属第一医院

于 力
中国人民解放军总医院（三〇一医院）

周道斌
中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院

邹 萍
华中科技大学同济医学院附属协和医院

目录

[NCCN多发性骨髓瘤专家组成员](#)

[NCCN特别鸣谢](#)

多发性骨髓瘤：

[初诊检查和临床表现 \(MYEL-1\)](#)

[骨或骨外孤立性浆细胞瘤：初始治疗 \(MYEL-2\)](#)

[多发性骨髓瘤：诱导治疗和随访 \(MYEL-3\)](#)

[随访和监测 \(MYEL-4\)](#)

[干细胞移植后的进一步治疗 \(MYEL-5\)](#)

[活动性骨髓瘤：进展后的进一步治疗 \(MYEL-6\)](#)

[多发性骨髓瘤分期系统 \(MYEL-A\)](#)

[多发性骨髓瘤定义（冒烟型和活动性） \(MYEL-B\)](#)

[多发性骨髓瘤疗效标准 \(MYEL-C\)](#)

[骨髓瘤的治疗 \(MYEL-D\)](#)

[辅助性治疗 \(MYEL-E\)](#)

系统性轻链型淀粉样变：

[检查和治疗 \(AMYL-1\)](#)

[讨论 \(MS-1\)](#)

临床试验： NCCN认为任何肿瘤患者都可以在临床试验中得到最佳处理，因此特别鼓励肿瘤患者参加临床试验。

NCCN对证据和共识的分类：

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

见[NCCN对证据和共识的分类](#)

声明：

本指南中标注“※”处为中国专家根据国内实际情况进行明显改动或补充之处，内容有别于英文版，参考时请注意。

作为共识，NCCN肿瘤学临床实践指南反映了作者们对目前认可的治疗方法的观点，欲参考或应用这些指南的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，以决定患者所需的护理和治疗。任何寻求使用这些指南的病人或非医生人员应咨询医生关于它们的合理应用。

NCCN肿瘤学临床实践指南编译力求精确表达反映原版英文指南。NCCN不保证指南编译的有效性，也不承认任何无限制性的担保、表达及暗示。NCCN不担保指南编译或指南本身的精确性和完整性。NCCN不保证或担保或陈述指南的应用及应用结果。NCCN及其成员不对涉及指南无限制性应用的任何偶然的、间接的、特殊的、惩罚性或作为结果的补偿费承担任何责任。

多发性骨髓瘤

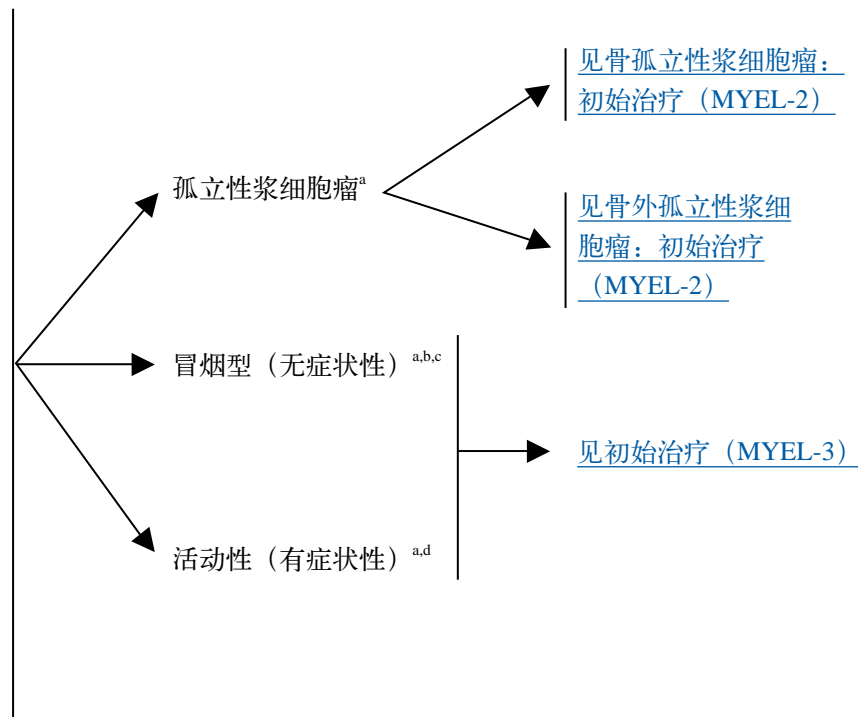
初诊检查

- 病史和体格检查
- 全血细胞计数、分类、血小板
- 尿素氮/肌酐、电解质
- LDH
- 血清钙/白蛋白
- β 2微球蛋白
- 24小时尿总蛋白
- 血清游离轻链
- 血清免疫球蛋白定量分析、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)
- 骨骼检查
- 单侧骨髓穿刺+活检，包括骨髓免疫组化和/或骨髓流式细胞术检测
- 细胞遗传学检查
- 荧光原位杂交 (FISH) [del 13、del 17、t(4;14)、t(11;14)、1q21扩增]

适用于某些临床情况

- MRI适用于疑似椎体压缩
- CT扫描 (避免使用造影剂)
- PET/CT扫描
- 组织活检以诊断骨或骨外孤立性浆细胞瘤
- 骨密度测定
- 浆细胞标记指数
- 骨髓和脂肪垫染色检测淀粉样变
- 血黏度
- HLA分型检查

临床表现



^a见多发性骨髓瘤分期系统 (MYEL-A)。

^b见冒烟型 (无症状性) 骨髓瘤 (MYEL-B)。

^c包括Durie-Salmon分期为I期的骨髓瘤。

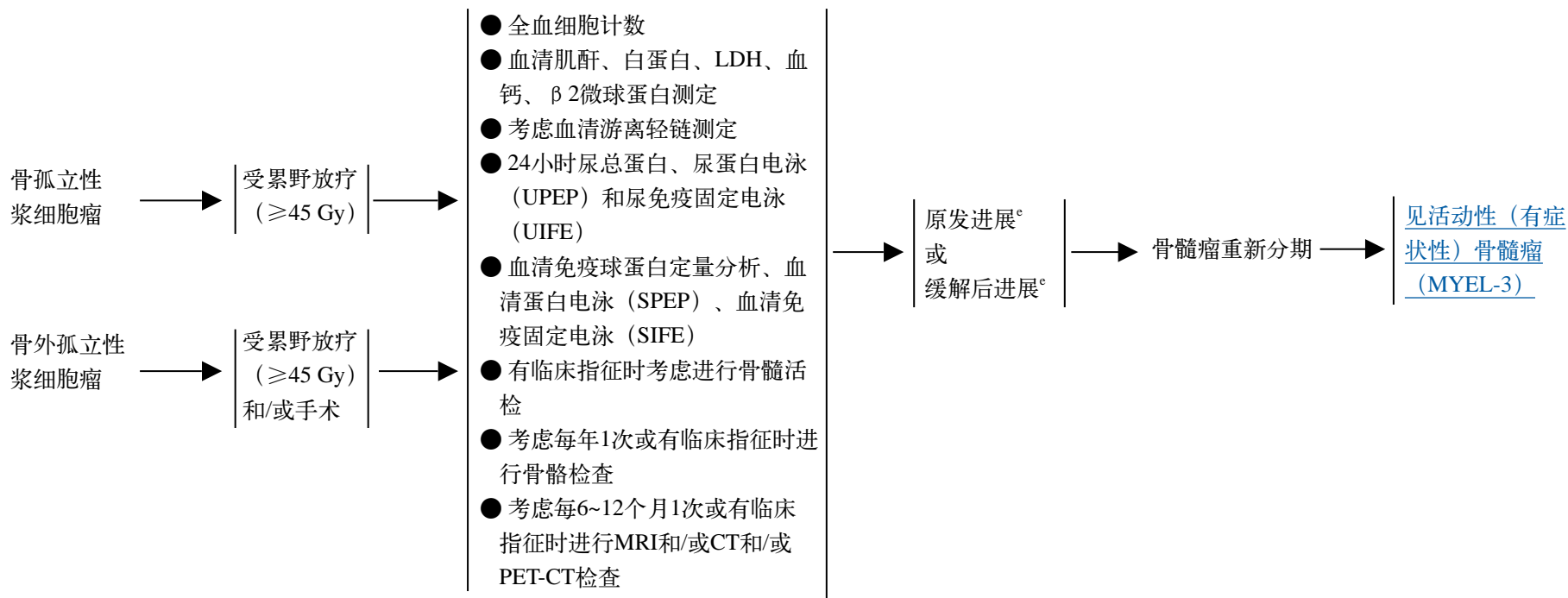
^d见活动性 (有症状性) 骨髓瘤 (MYEL-B)。

多发性骨髓瘤

临床表现

初始治疗

随访/监测



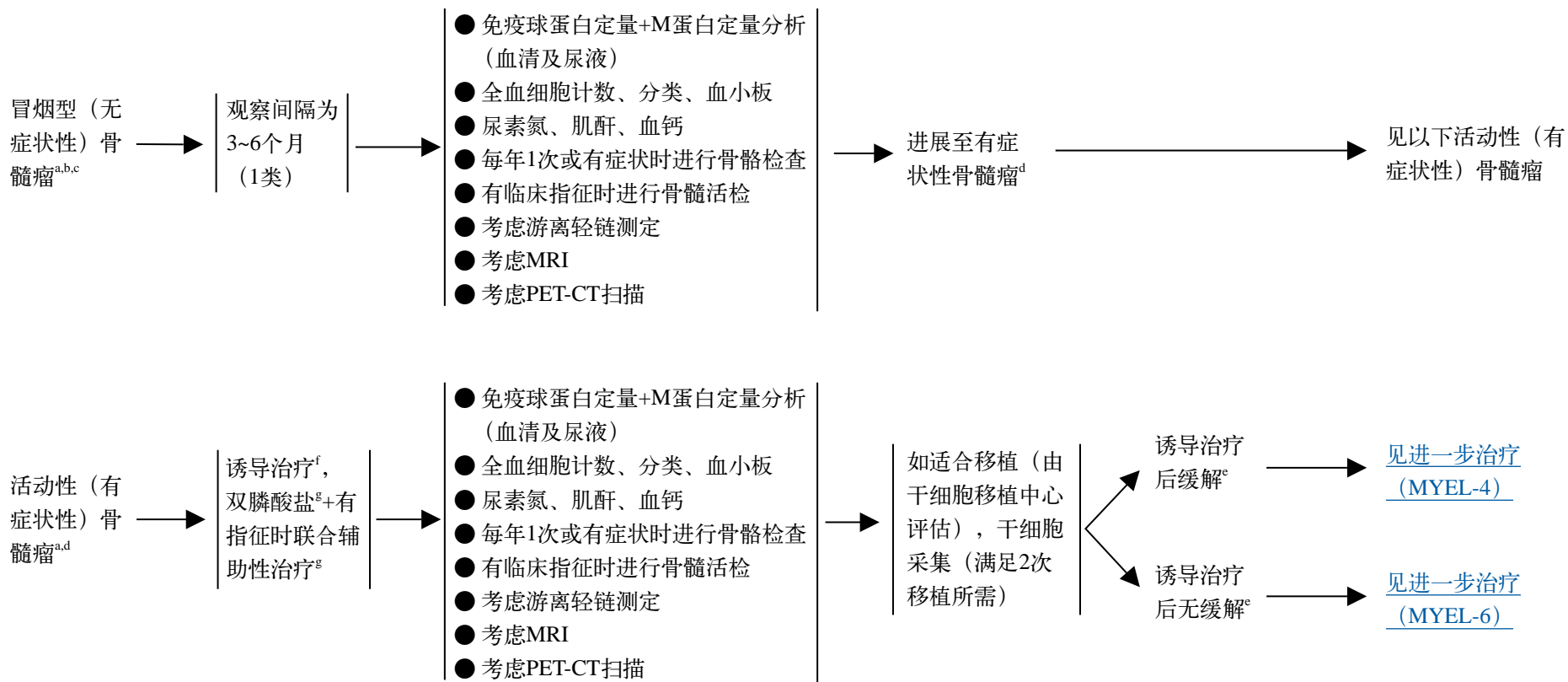
[°]见多发性骨髓瘤疗效标准（MYEL-C）。

多发性骨髓瘤

临床表现

初始治疗

随访/监测



^a见多发性骨髓瘤分期系统 (MYEL-A)。

^b见冒烟型 (无症状性) 骨髓瘤 (MYEL-B)。

^c包括Durie-Salmon分期为I期的骨髓瘤。

^d见活动性 (有症状性) 骨髓瘤 (MYEL-B)。

^e见多发性骨髓瘤疗效标准 (MYEL-C)。

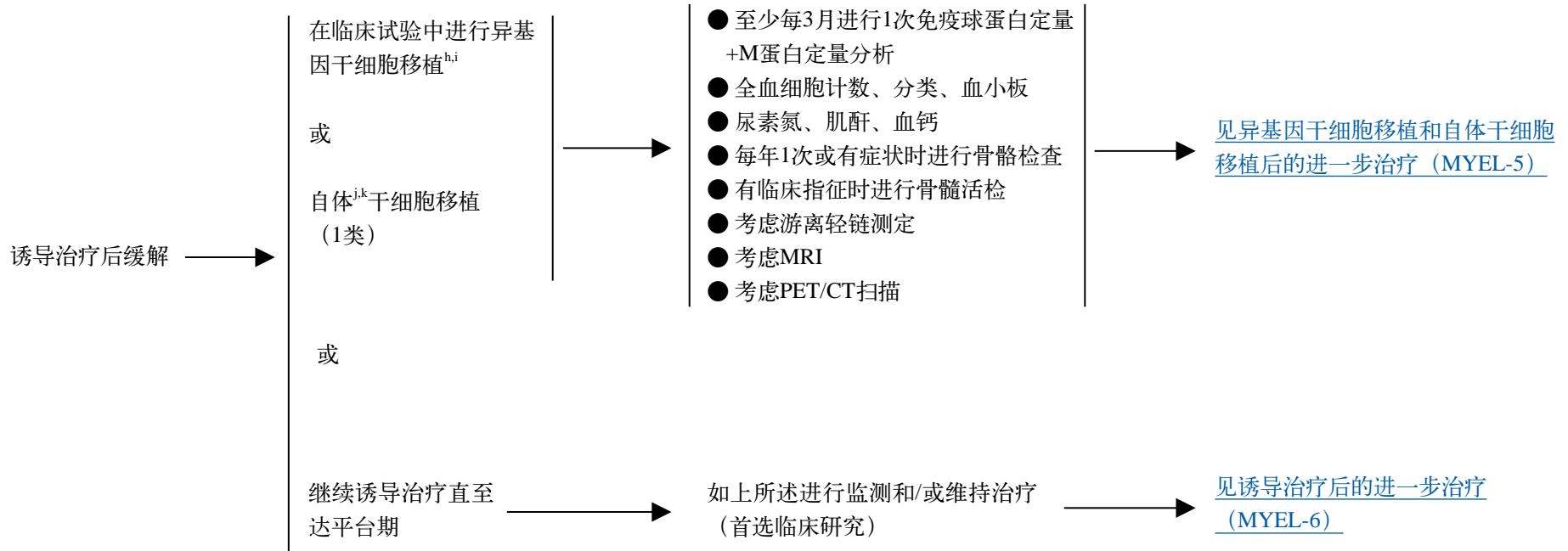
^f见骨髓瘤的治疗 (MYEL-D)。

^g见辅助性治疗 (MYEL-E)。

多发性骨髓瘤

活动性（有症状性）骨髓瘤

随访/监测



^h由Bruno等 (NEJM 2007;356:1110-1120) 开展的一项前瞻性研究发现，与进行双次序贯自体移植的患者相比，接受自体移植序贯非清髓异基因移植的患者生存改善。由Garban等 (Blood 2006;107:3474) 开展的IFM试验 (99-03) 报道了在高危骨髓瘤患者中进行自体移植序贯异基因小移植无总生存和无进展生存的获益。

ⁱ异基因干细胞移植可包括自体干细胞移植后进行的非清髓性异基因干细胞移植 (小移植) 或临床试验中的清髓性异基因干细胞移植 (临床试验以外为3类共识)。目前数据不支持单独应用异基因小移植。

^j自体干细胞移植：1类证据支持诱导治疗后直接进行大剂量治疗及干细胞移植，而非将干细胞移植留待挽救治疗阶段。证据提示，尽管早期移植能够延长无进展生存期，但总生存期并无差异。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.

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.

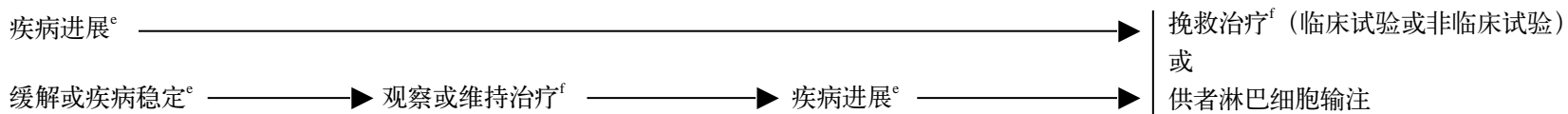
^k肾功能不全及老年并非移植的禁忌证。

多发性骨髓瘤

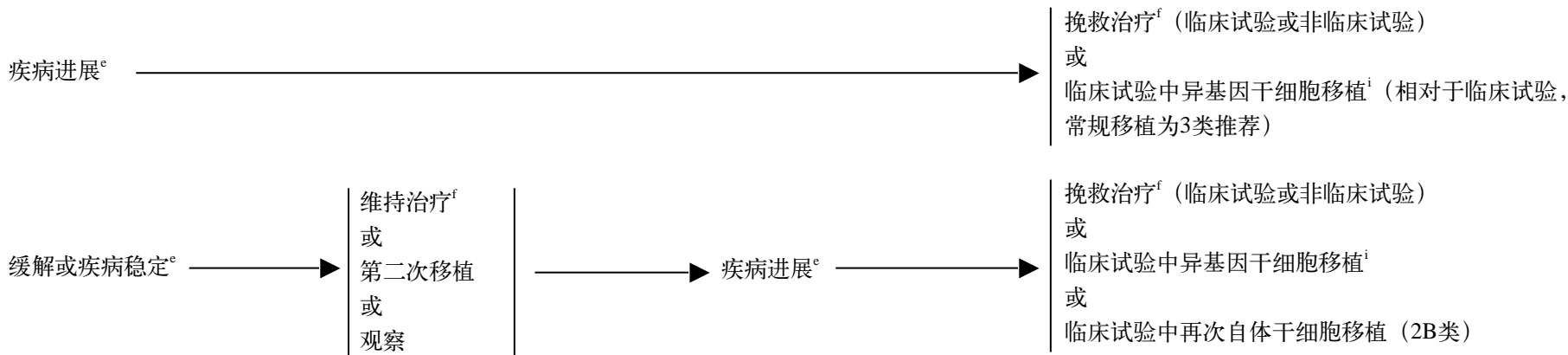
活动性（有症状性）骨髓瘤

进一步治疗

异基因干细胞移植后：



自体干细胞移植后：



^e见多发性骨髓瘤疗效标准（MYEL-C）。

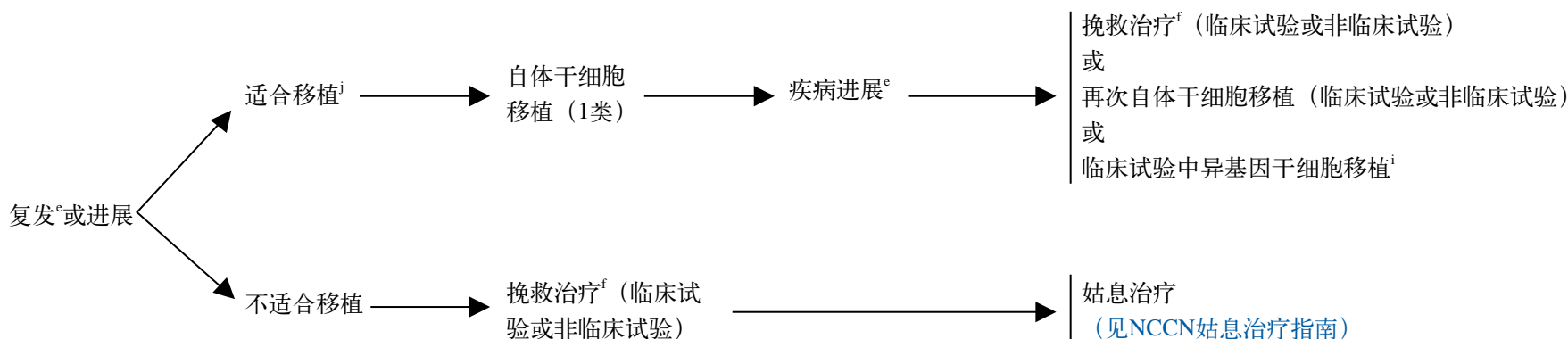
^f见骨髓瘤的治疗（MYEL-D）。

ⁱ异基因干细胞移植可包括自体干细胞移植后进行的非清髓性异基因干细胞移植（小移植）或临床试验中的清髓性异基因干细胞移植（临床试验以外为3类共识）。目前数据不支持单独应用异基因小移植。

多发性骨髓瘤

活动性（有症状性）骨髓瘤

进一步治疗



^e见多发性骨髓瘤疗效标准 (MYEL-C)。

^f见骨髓瘤的治疗 (MYEL-D)。

ⁱ异基因干细胞移植可包括自体干细胞移植后进行的非清髓性异基因干细胞移植 (小移植) 或临床试验中的清髓性异基因干细胞移植 (临床试验以外为3类共识)。目前数据不支持单独应用异基因小移植。

^j自体干细胞移植: 1类证据支持诱导治疗后直接进行大剂量治疗及干细胞移植, 而非将干细胞移植留待挽救治疗阶段。证据提示, 尽管早期移植能够延长无进展生存期, 但总生存期并无差异。

Fermand 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.

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.

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤分期系统

分期	Durie-Salmon标准 ¹	ISS标准 ²
I期	符合以下全部： <ul style="list-style-type: none"> ● 血红蛋白>10 g/dL ● 血清钙正常或≤12 mg/dL ● 骨X线检查提示正常骨结构或仅有骨孤立性浆细胞瘤 ● M-成分生成率低： <ul style="list-style-type: none"> > IgG<5 g/dL > IgA<3 g/dL > 本周蛋白<4 g/24 h 	血清β ₂ 微球蛋白<3.5 mg/L 血清白蛋白≥3.5 g/dL
II期	既不符合I期又未达III期	既不符合I期又未达III期
III期	符合下述一项或一项以上： <ul style="list-style-type: none"> ● 血红蛋白<8.5 g/dL ● 血清钙>12 mg/dL ● 进展性溶骨病变 ● M-成分生成率高： <ul style="list-style-type: none"> > IgG>7 g/dL > IgA>5 g/dL > 本周蛋白>12 g/24 h 	血清β ₂ 微球蛋白≥5.5 mg/L
亚组标准 A 肾功能正常（血清肌酐<2.0 mg/dL） B 肾功能异常（血清肌酐≥2.0 mg/dL）		

¹Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975;36:842-854. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1182674>. Copyright © (1975) American Cancer Society. Reproduced with permission of John Wiley & Sons, Inc.

²Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420.

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤定义（冒烟型和活动性）

冒烟型（无症状性）骨髓瘤

血清M蛋白 \geq 30 g/L

和/或

骨髓克隆性浆细胞 \geq 10%

无相关器官或组织受损（无终末器官损害，包括骨病变）或无症状

活动性（有症状性）骨髓瘤¹

符合下述一项或一项以上：

- 血钙升高（ >11.5 mg/dL）
- 肾功能不全（肌酐 >2 mg/dL）
- 贫血（血红蛋白 <10 g/dL或较正常低2 g/dL）
- 骨病（溶骨或骨质减少）

¹活动性骨髓瘤的其他表现：反复感染、继发性淀粉样变、高粘血症或低丙种球蛋白血症。

The International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the Internations Myeloma Working Group. Br J Haematol 2003;121(5):749-57.

国际统一疗效标准

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-73

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤疗效标准

采用EBMT、IBMTR和ABMTR标准定义接受大剂量治疗和干细胞移植的多发性骨髓瘤患者的缓解、复发和进展。

完全缓解（CR）须符合以下全部标准：

- 免疫固定电泳检测血清和尿中M蛋白消失，并至少持续6周。存在寡克隆区带伴寡克隆免疫重建的不能排除CR。
- 骨髓穿刺涂片和骨髓活检切片检查（如果进行活检）浆细胞<5%。如果M蛋白持续阴性达6周，则无需重复骨髓检查（不分泌型骨髓瘤除外，不分泌型骨髓瘤患者必须至少间隔6周后重复骨髓检查以确定CR）。
- 溶骨性病变的数目和大小没有增加（发生压缩性骨折不能排除缓解）。
- 软组织浆细胞瘤消失。

仅符合部分而非全部CR标准的患者，如满足部分缓解（PR）的要求，则被划入到PR中。这包括常规电泳结果阴性但未进行免疫固定电泳检查的患者。

PR须符合以下全部标准：

- 血清M蛋白减少 $\geq 50\%$ ，并至少持续6周。
- 24小时尿轻链减少 $\geq 90\%$ 或降至200 mg，并至少持续6周。
- 骨髓穿刺涂片和骨髓活检切片检查（如果进行活检）浆细胞减少 $\geq 50\%$ ，并至少持续6周，此标准仅适用于不分泌型骨髓瘤患者。
- 影像学或临床检查软组织浆细胞瘤大小减少 $\geq 50\%$ 。
- 溶骨性病变的数量和大小没有增加（发生压缩性骨折不能排除缓解）。

仅符合部分而非全部PR标准的患者，如满足轻微缓解（MR）的要求，则被划入到MR中。

MR须符合以下全部标准：

- 血清M蛋白减少25%~49%，并至少持续6周。
- 24小时尿轻链减少50%~89%，但仍超过200 mg/24 h，并至少持续6周。
- 骨髓穿刺涂片和骨髓活检切片检查（如果进行活检）浆细胞减少25%~49%，并至少持续6周，此标准仅适用于不分泌型骨髓瘤患者。
- 影像学或临床检查软组织浆细胞瘤大小减少25%~49%。
- 溶骨性病变的数量和大小没有增加（发生压缩性骨折不能排除缓解）。

无变化（NC）：未达到MR标准，也未达到疾病进展（PD）的标准。

平台期：各项指标稳定（判断疗效时，各指标变化在上下25%以内），至少维持3个月。

[始下页](#)

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤疗效标准

评价疗效的时间点：

- 移植后某些缓解出现较迟。
- 移植的疗效评价与预处理前进行比较。
- 若移植是整个治疗方案的一部分，那么整个治疗方案的疗效评价应与整体方案开始前进行比较。

CR后复发须至少符合以下一项：

- 免疫固定电泳或常规电泳检查血或尿M蛋白再次出现，至少重复检查一次以确定诊断，并排除寡克隆免疫重建。
- 骨髓穿刺涂片或骨髓活检切片检查中浆细胞比例 $\geq 5\%$ 。
- 出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤，或残留骨病变扩大（发生压缩性骨折并不排除持续缓解，可能不表明疾病进展）。
- 排除其他原因引起的高钙血症（校正后血钙 >11.5 mg/dL或 2.9 mmol/L）。

疾病进展（针对未获得CR的患者）须符合下述至少一项：

- 血清M蛋白水平升高 $>25\%$ ，且升高的绝对值必须 ≥ 5 g/L，至少重复检查一次以确定。
- 24小时尿轻链增加 $>25\%$ ，且增加的绝对值必须 ≥ 200 mg/24 h，至少重复检查一次以确定。
- 骨髓穿刺涂片或骨髓活检切片检查浆细胞比例增长 $>25\%$ ，且增加的绝对值至少 $\geq 10\%$ 。
- 现存骨病变或软组织浆细胞瘤增大。
- 出现新的溶骨性病变或软组织浆细胞瘤（发生压缩性骨折并不排除持续缓解，可能不表明疾病进展）。
- 排除其他原因引起的高钙血症（校正后血钙 >11.5 mg/dL或 2.8 mmol/L）。

Reproduced with permission from Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patient with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Br J Haematol. 1998;102:1115-1123.

[转下页](#)

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤疗效标准

国际骨髓瘤工作组统一疗效标准

疗效分类	疗效标准 ¹
严格意义的完全缓解 (sCR)	满足CR标准的同时具备下述条件： 游离轻链 (FLC) 比率正常以及经免疫组化、免疫荧光 ³ 证实骨髓中无克隆细胞 ²
完全缓解 (CR)	血清和尿免疫固定电泳阴性，软组织浆细胞瘤消失，骨髓中浆细胞 $\leq 5\%$ ²
非常好的部分缓解 (VGPR)	血清和尿免疫固定电泳阳性但一般蛋白电泳检测不出，或血清M蛋白降低 $\geq 90\%$ + 尿M蛋白 $< 100 \text{ mg}/24 \text{ h}$
部分缓解 (PR)	血清M蛋白减少 $\geq 50\%$ ，24小时尿M蛋白减少 $\geq 90\%$ 或降至 $< 200 \text{ mg}/24 \text{ h}$ 如果血清和尿中M蛋白无法检测，要求受累游离轻链与非受累游离轻链之间的差值缩小 $\geq 50\%$ 如果血清和尿中M蛋白以及血清游离轻链都不可测定，并且基线骨髓浆细胞比例 $\geq 30\%$ 时，则要求骨髓内浆细胞数目减少 $\geq 50\%$ 除了上述标准外，如果基线存在软组织浆细胞瘤，则要求浆细胞瘤大小缩小 $\geq 50\%$
疾病稳定 (SD) [不再推荐作为疗效指标；最好用至疾病 进展时间 (TTP) 评价疾病稳定]	不符合CR、VGPR、PR及疾病进展标准

¹任何新的治疗方案应用前，所有疗效分类需要两个连续性评价；如果进行放射影像学检查，则所有疗效分类也需要满足没有进展或新发骨损害的证据。判定疗效并不要求放射影像学检查。

²不需要重复骨髓活检来确认。

³有/无单克隆细胞基于 κ/λ 的比例而定。免疫组化和/或免疫荧光下异常 κ/λ 比例至少需要100个浆细胞进行分析。提示异常克隆存在的比例为 $>4:1$ 或 $<1:2$ 。

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006;20:1467-1473. Available at:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>.

[转下页](#)

多发性骨髓瘤

多发性骨髓瘤疗效标准

国际骨髓瘤工作组统一疗效标准

复发分类	复发标准
疾病进展 ¹ （用于计算包括CR患者在 内的所有患者TTP、PFS和 终点） （包括原发性疾病进展和治 疗中或治疗后的疾病进展）	疾病进展至少符合以下一项： 与基线值相比升高≥25%： ● 血清M蛋白和/或（升高的绝对值必须达到0.5 g/dL） ² ● 尿M蛋白和/或（升高的绝对值必须达到≥200 mg/24 h） ● 如果血清和尿M蛋白无法检出：血清受累游离轻链与非受累游离轻链之间的差值（增加的绝对值必须达到>10 mg/dL） ● 骨髓浆细胞比例：绝对值必须达到≥10% ³ ● 出现新的溶骨性病变或者软组织浆细胞瘤，或现存骨病变或者软组织浆细胞瘤增大 ● 出现仅与浆细胞异常增殖相关的高钙血症（校正后血钙>11.5 mg/dL）
临床复发 ¹	临床复发至少符合以下一项： 疾病进展和/或终末器官功能障碍（CRAB特征）的直接征象 ² 。不用于计算TTP或PFS，但用于临床或有选择性地进行检查。 ● 出现新的骨病变或者软组织浆细胞瘤 ● 明确的骨病变或者软组织浆细胞瘤增大。明确增大定义为连续测量所有可测病灶最大两垂直径之乘积总和增加达50%（及至少1 cm） ● 高钙血症（>11.5 mg/dL） ● 血红蛋白下降≥2 g/dL ● 血肌酐上升≥2 mg/dL
CR后复发 ¹ （仅用于研究终 点为DFS的临床研究） ⁴	至少符合以下一项： ● 免疫固定电泳或常规电泳检查血或尿M蛋白再次出现 ● 骨髓浆细胞比例≥5% ³ ● 出现疾病进展的任何其他指征（如新出现的浆细胞瘤、溶骨性病变或高钙血症）

¹确定复发或疾病进展和/或任何新的治疗方案启动前，所有复发分类需要两个连续性评价。

²对于疾病进展，初始M蛋白为≥5 g/dL的基础上如果增加≥1 gm/dL，则可确定疾病复发。

³完全缓解后复发的临界值是5%，而复发的其他分类则是10%。

⁴为计算TTP和PFS，对CR的患者也须采用上述标准评价疾病进展。

Reprinted by permission from Macmillan Publishers Ltd. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-73. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>.

多发性骨髓瘤

骨髓瘤的治疗^{1,2,3,4}

● 对于适合移植的患者应该限制使用骨髓毒性药物（包括烷化剂药物和亚硝基脲类），从而避免危害干细胞采集前的干细胞储备。

● 适合移植患者的初始诱导方案：

- 硼替佐米/地塞米松（1类）
- 硼替佐米/环磷酰胺/地塞米松
- 硼替佐米/多柔比星/地塞米松（1类）
- 硼替佐米/来那度胺^{5§}/地塞米松（2B类）
- 硼替佐米/沙利度胺/地塞米松（1类）
- 地塞米松（2B类）
- 来那度胺^{5§}/地塞米松（1类）
- 脂质体多柔比星/长春新碱/地塞米松（DVD）（2B类）
- 沙利度胺/地塞米松（2B类）
- 沙利度胺/多柔比星/地塞米松（TAD）※

● 不适合移植患者的初始诱导方案：

- 硼替佐米/地塞米松
- 地塞米松（2B类）
- 来那度胺[§]/小剂量地塞米松（1类）
- 脂质体多柔比星/长春新碱/地塞米松（DVD）（2B类）
- 美法仑/泼尼松（MP）
- 美法仑/泼尼松/硼替佐米（MPB）（1类）
- 美法仑/泼尼松/来那度胺[§]（MPL）
- 美法仑/泼尼松/沙利度胺（MPT）（1类）
- 沙利度胺/地塞米松（2B类）
- 长春新碱/多柔比星/地塞米松（VAD）（2B类）
- 沙利度胺/多柔比星/地塞米松（TAD）※

● 维持治疗：

- 干扰素（2B类）
- 来那度胺^{6§}
- 类固醇（2B类）
- 沙利度胺（1类）±泼尼松（2B类）

● 挽救治疗：

- 重复初始诱导方案（如6个月后复发）
- 苯达莫司汀（2B类）
- 硼替佐米⁷（1类）
- 硼替佐米/地塞米松
- 硼替佐米/来那度胺[§]/地塞米松（2B类）
- 硼替佐米/脂质体多柔比星⁷（1类）
- 环磷酰胺-VAD
- 环磷酰胺/硼替佐米/地塞米松[§]
- 环磷酰胺/来那度胺[§]/地塞米松[§]
- 地塞米松
- 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）
- 大剂量环磷酰胺
- 来那度胺[§]/地塞米松（1类）
- 来那度胺[§]
- 沙利度胺
- 沙利度胺/地塞米松

¹部分方案，不包括全部方案。

²治疗方案按英文字母顺序排列，不反映选择的优先顺序。

³使用硼替佐米治疗的患者推荐预防带状疱疹。

⁴以沙利度胺为基础的方案或来那度胺联合地塞米松治疗的患者推荐进行预防性抗凝治疗。

⁵在延长使用来那度胺前考虑采集外周血干细胞。

⁶来那度胺作为维持治疗已经得到了3项独立的随机临床研究的验证，每项研究均显示来那度胺

能够延长TTP。专家组认为可以根据这3项研究得出结论，但这一推荐仍为2A类，因为3项研究的结果尚未得到全面的同行评议，并且安全/疗效数据仅为初步结果。

⁷硼替佐米/脂质体多柔比星优于硼替佐米单药。

⁸标准治疗药物与新药联合的代表性方案。

[§]国内尚未批准。※

多发性骨髓瘤

辅助性治疗

骨病

- 双膦酸盐（氯屈膦酸※、帕米膦酸和唑来膦酸）
 - 所有明确存在骨病的患者，包括骨质减少患者（1类）
 - 冒烟型和I期多发性骨髓瘤患者在临床研究中方宜进行双膦酸盐治疗，应该每年进行1次骨骼检查
 - 使用双膦酸盐的患者需监测肾功能
 - 监测下颌骨坏死
- 放射治疗
 - 低剂量放疗（10~30 Gy）可以作为姑息治疗，用于不能控制的疼痛、即将发生的病理性骨折或即将发生的脊髓压迫
 - 应尽量缩小被照射的受累野，以减少放疗对干细胞采集及潜在的远期治疗产生不利影响
- 对于即将发生/已经存在的长骨骨折、脊柱压缩骨折、脊柱不稳请骨科会诊
- 对症状性椎体压缩骨折考虑行椎体成形术或椎体后凸成形术

高钙血症

- 水化/呋塞米、双膦酸盐、类固醇和/或降钙素

高粘血症

- 血浆置换应该作为辅助性治疗，用于症状性高粘血症

贫血（见[NCCN肿瘤和化疗相关性贫血指南](#)）

- 贫血患者考虑使用促红细胞生成素

感染（见[NCCN预防和治疗肿瘤相关感染指南](#)）

- 在反复发生威胁生命的感染的情况下应该考虑静脉使用免疫球蛋白
- 考虑接种肺炎和流感疫苗
- 如果使用大剂量地塞米松方案，应考虑预防卡氏肺囊虫肺炎、疱疹和真菌感染
- 使用硼替佐米的患者考虑预防带状疱疹

肾功能不全

- 补液以避免肾衰
- 避免使用NSAIDs
- 避免使用静脉造影剂
- 血浆置换（2B类）
- 无移植的禁忌证
- 长期使用双膦酸盐的患者需监控肾功能不全

凝血/血栓形成

- 以沙利度胺为基础的方案或来那度胺[§]联合地塞米松治疗的患者推荐预防性抗凝治疗

[§] 国内尚未批准。 ※

系统性轻链型淀粉样变

初诊检查

临床及淀粉样变相关的检查

- 生命体征（直立位）
- 病史和体格检查
- 腹部脂肪垫穿刺或受累器官活检
- 遗传性淀粉样变性检测（至少是针对非裔美国人和外周神经病患者）

血液学检查

- 全血细胞计数、分类
- 凝血酶原时间（PT）、部分凝血酶原时间（PTT）和X因子（如有指征）

浆细胞病

- 骨髓穿刺及活检对κ、λ进行免疫组化染色，对淀粉样变性蛋白进行刚果红染色
- 血清和尿电泳
- 血清和尿免疫电泳
- 血清游离轻链

肾

- 血尿素氮、肌酐
- 24小时尿蛋白
- 肌酐清除率

心脏

- 心电图
- 超声心动图
- 胸部X线
- 脑利钠肽和肌钙蛋白

肝脏及消化道

- 碱性磷酸酶、肝酶、胆红素
- 大便潜血
- 胃排空扫描（如果存在胃轻瘫）

- 超声或CT扫描记录肝脏头尾向径线

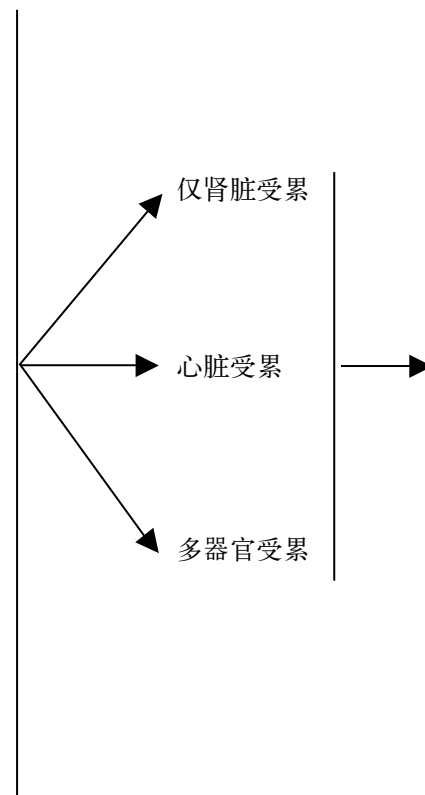
周围神经系统

- 肌电图（如果有明显的外周神经病变临床表现）

其他

- 内分泌检查：TSH、皮质醇

临床发现^a



初始治疗

没有足够的证据确立淀粉样变的最佳治疗，因此在条件允许的情况下，患者应该参与临床试验。

治疗选择包括：

- 最佳支持治疗
- 硼替佐米±地塞米松^b
- 地塞米松+α-干扰素
- 环磷酰胺/沙利度胺/地塞米松
- 中/大剂量美法仑+干细胞移植
- 来那度胺[§]+地塞米松
- 口服美法仑和地塞米松
- 沙利度胺和地塞米松

^aGertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): a consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis. Am J Hematol 2005;79:319-28. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16044444>.

^b使用硼替佐米治疗的患者推荐预防带状疱疹。

[§]国内尚未批准。※

讨论

NCCN对证据和共识的分类

1类：基于高水平证据（如随机对照试验）提出的建议，专家组一致同意。

2A类：基于低水平证据提出的建议，专家组一致同意。

2B类：基于低水平证据提出的建议，专家组基本同意，无明显分歧。

3类：基于任何水平证据提出的建议，专家组意见存在明显的分歧。

除非特别指出，NCCN对所有建议均达成2A类共识。

总论

多发性骨髓瘤（MM）是一种起源于骨髓浆细胞导致骨破坏和骨髓衰竭的恶性肿瘤。美国癌症学会估计2010年美国新发多发性骨髓瘤20,180例，其中男性11,170例，女性9,010例，死亡估计有10,650例^[1]。男性患者的平均年龄是62岁（75%的患者大于70岁），女性患者的平均年龄是61岁（79%的患者大于70岁）。在过去的十年间，多发性骨髓瘤的治疗取得了巨大进展。美国监测、流行病学和最终结果（SEER）数据库报道多发性骨髓瘤的5年生存率已经从1975年的25%升至2003年的34%，这归功于新的和更加有效的治疗方法的出现^[2,3]。

无论是初始治疗还是复发后治疗，多发性骨髓瘤对多种细胞毒药物敏感，但是缓解只是暂时的，现有的治疗手段仍无法治愈多发性骨髓瘤。然而

过去数年，多发性骨髓瘤的治疗有了迅速的发展，这得益于新药的出现，如沙利度胺、来那度胺和硼替佐米。此外，对骨髓微环境的新认识为新的联合治疗方案及新药研发提供了依据^[4]。细胞遗传学研究也揭示多发性骨髓瘤是一种异质性疾病，这表明根据危险因素分层及个体化治疗将进一步优化患者的诊治。

本指南由NCCN多发性骨髓瘤专家组编写，对多发性骨髓瘤和系统性轻链型淀粉样变的诊断、治疗及随访进行了阐述。

多发性骨髓瘤

初诊检查

所有患者的初诊项目应该包括病史和体格检查（H&P），以及以下基线血液学检查：全血细胞计数（CBC）、分类及血小板计数；血尿素氮（BUN）；血清肌酐和血清电解质；血清钙；白蛋白；乳酸脱氢酶（LDH）； β 2微球蛋白。血尿素氮和肌酐的升高提示肾功能减退，LDH水平有助于评估淋巴瘤样或浆母细胞骨髓瘤的肿瘤负荷。 β 2微球蛋白反映肿瘤的大小，现已作为肿瘤负荷的标准评估方法。血清分析还包括各种类型免疫球蛋白（IgG、IgA和IgM）的定量测定；血清蛋白电泳（SPEP）；以及血清免疫固定电泳（SIFE），以获得更多关于异常抗体类型的信息。评估不同蛋白的变化和比例，尤其是M蛋白，有助于跟踪骨髓瘤的进展和对治疗的反应。SPEP和SIFE联合血清游离轻链（FLC）测定能够提高检测多发性骨髓瘤和其他相关浆细胞疾病的敏感性^[5]。因此，NCCN多发性骨髓瘤指南将血清FLC检测纳入初诊检查项目。血清FLC检测对浆细胞疾病也有预后价值，包括意义未明的单克隆 γ -球蛋白血症（MGUS）、冒烟型骨髓瘤、活动性骨髓瘤、免疫球蛋白轻链型淀粉样变及孤立性浆细胞瘤^[5,6]。血清FLC检测还可

多发性骨髓瘤

用于轻链型淀粉样变和寡分泌性骨髓瘤的定量监测。但对于尿M蛋白可测定的骨髓瘤患者的监测，血清FLC测定不能取代24小时尿蛋白电泳。此外，根据国际骨髓瘤工作组统一疗效标准，严格意义的完全缓解必须FLC比例正常^[7]。

初诊检查中的尿分析包括24小时尿总蛋白测定、尿蛋白电泳（UPEP）和尿免疫固定电泳（UIFE）。

大部分患者有异常血清蛋白，伴或不伴相关的尿蛋白。在Mayo临床中心对1,027例新诊断的多发性骨髓瘤患者的回顾中，20%的患者有异常分泌的尿蛋白，但3%的患者为不分泌性骨髓瘤，即血清和尿中都没有异常分泌的蛋白^[8]。骨髓瘤或M-蛋白定量时，应采用相同的方法多次检测以确保准确的相对定量。

初诊检查的其他项目包括骨骼检查、单侧骨髓穿刺和活检。染色体分析可以通过对骨髓穿刺获得的浆细胞进行传统的染色体核型分析（细胞遗传学）和荧光原位杂交（FISH）。核型分析和FISH可以检测到染色体异常，通常为免疫球蛋白重链区基因的易位。已证实特异性染色体异常包括13号染色体缺失[del(13)]，4号和14号染色体易位[t(4;14)]，这两种细胞遗传学异常均与预后不良相关。11号和14号染色体易位[t(11;14)]可能与生存改善有关^[9,10]。其他染色体异常还包括17号染色体缺失[del(17)]、14号和16号染色体[t(14;16)]易位及1q21扩增。到目前为止，还没有充分的证据说明如何利用这些预后因素来指导治疗。同样，这些细胞遗传学异常的不良影响是建立在传统治疗和干细胞移植的基础之上而非新的治疗。

对某些患者，骨髓免疫组化可能可以明确单克隆浆细胞的存在，从而可以更准确地了解浆细胞的浸润程度。骨髓流式细胞术有助于明确疾病诊断。

NCCN多发性骨髓瘤专家组推荐在某些情况下进行额外的检查，包括对疑似的椎体压缩进行MRI检查^[11]，CT或PET/CT扫描。活动性骨髓瘤可通过PET扫描发现^[12,13]。浆细胞瘤的确诊需进行骨髓活检。

浆细胞标记指数可有助于确定浆细胞增殖的比例^[14]。证实淀粉样蛋白的存在需进行骨髓和脂肪垫染色。如怀疑高粘血症，则需测定血粘度。

经选择的多发性骨髓瘤患者可进行异基因移植（即来源于其他人），采取非清髓+输注供者干细胞（来源于外周血或骨髓）。供者以人白细胞抗原（HLA）匹配的同胞供者为宜，此时患者需要进行HLA配型。

由于多数患者使用双膦酸盐治疗，推荐基线时进行骨密度测定。

诊断分型

根据前述的临床和实验室评估结果，患者可初步分为冒烟型（无症状性）和活动性（有症状性）多发性骨髓瘤。活动性多发性骨髓瘤患者可根据Durie-Salmon分期系统或国际分期系统（ISS）做进一步分期^[15]。ISS系统以简单的实验室检查为基础（血清β₂微球蛋白和血清白蛋白），比Durie-Salmon分期系统更适用于初治的多发性骨髓瘤患者。

疗效标准

疗效评价是骨髓瘤治疗的一个关键性决定因素。本指南列出了2套不同的疗效标准，分别由欧洲骨髓移植工作组（EBMT）和国际骨髓瘤工作组（IMWG）制定。EBMT标准把疗效分为完全缓解、部分缓解、轻微缓解、

多发性骨髓瘤

复发和疾病进展。而IMWG将缓解分为严格意义的完全缓解、完全缓解、非常好的部分缓解、部分缓解和疾病稳定。IMWG标准是最近才发展起来的，但还没有经过验证。到目前为止，EBMT标准被更广泛采用。

孤立性浆细胞瘤

诊断孤立性浆细胞瘤必须进行非常全面的评估以排除系统性疾病，因为许多原认为是孤立性浆细胞瘤的患者，结果发现存在隐匿性病灶。孤立性浆细胞瘤可进一步分为骨和骨外孤立性浆细胞瘤。骨孤立性浆细胞瘤定义为浆细胞瘤起源于骨组织且没有侵犯其他部位的证据。来源于软组织的孤立性浆细胞瘤称为骨外孤立性浆细胞瘤^[16]。骨和骨外浆细胞瘤的治疗和随访相似。

骨孤立性浆细胞瘤的初治治疗是对受累区域进行放疗（ ≥ 45 Gy），并有可能获得治愈^[17,18]。骨外孤立性浆细胞瘤的初治是受累区域放疗（ ≥ 45 Gy）和/或手术。为了监测放疗的缓解情况，骨和骨外孤立性浆细胞瘤的随访和监测均应每4周进行血、尿检查。如果M蛋白完全消失，可以每3~6个月检查1次和根据临床指征进行。如果M蛋白持续存在，那么检查仍需按每4周1次进行。

血液检查包括全血细胞计数、血清肌酐、白蛋白、LDH、血钙、 $\beta 2$ 微球蛋白、血清免疫球蛋白定量、SPEP和SIFE。也可以考虑进行血清游离轻链分析。尿液检查包括24小时尿总蛋白、UPEP和UIFE。

有临床指征时应考虑骨髓活检。骨骼检查可每年1次或根据临床指征进行。可考虑每6~12个月1次或根据临床指征进行MRI和/或CT和/或PET/CT扫描。PET扫描可以检测到孤立性浆细胞瘤的早期骨髓受累^[13,19]。

如果疾病进展，那么患者需要重新评价再发的骨外孤立性浆细胞瘤或骨髓瘤，并根据情况给予系统治疗。

冒烟型（无症状性）骨髓瘤

冒烟型多发性骨髓瘤的病程呈惰性，可以多年不需要治疗。这些患者的M蛋白浓度低（ ≥ 30 g/L）并且骨髓浆细胞比例 $\geq 10\%$ ；但无贫血、肾功能衰竭、高钙血症或骨损害。Durie-Salmon I期的多发性骨髓瘤患者同样M蛋白含量低，无明显贫血、高钙血症或骨病。冒烟型骨髓瘤包括Durie-Salmon I期的患者无需治疗，因为这些患者在疾病进展前可以数月甚至数年内保持稳定。冒烟型骨髓瘤患者应每3~6个月随访1次（1类）。

血液检查包括全血细胞计数、血清肌酐、白蛋白、LDH、血钙、 $\beta 2$ 微球蛋白、血清免疫球蛋白定量、SPEP和SIFE。也可以考虑进行血清游离轻链分析。尿液检查包括24小时尿总蛋白、UPEP和UIFE。

有临床指征时应考虑骨髓活检。骨骼检查可每年1次或根据临床指征进行。MRI和/或CT和/或PET/CT扫描可根据临床指征进行。PET扫描通过测定FDG的摄取值可以准确提示活动性骨髓瘤，摄取值呈低水平的冒烟型骨髓瘤在PET扫描上呈持续阴性^[12]。PET还可以评价疾病活动的程度、发现髓外病变及评估疗效^[13,20-22]。

如果疾病进展到II期或更高，患者应该根据活动性多发性骨髓瘤的指南进行治疗。疾病进展指血清或尿中M蛋白持续升高 $\geq 25\%$ ，骨髓穿刺或骨髓活检浆细胞增加 $\geq 25\%$ ，新发溶骨性病变，高钙血症，骨损害范围增大或浆细胞瘤体积增加。

多发性骨髓瘤

活动性（有症状性）多发性骨髓瘤

诱导化疗

活动性（有症状性）多发性骨髓瘤患者的初治为诱导化疗，选择性患者可在诱导性化疗后采取自体干细胞支持下的大剂量化疗。干细胞毒药物，如亚硝基脲类或烷化剂会影响干细胞的储备，因此适合移植的患者要避免使用这些药物（特别是美法仑）。晚期多发性骨髓瘤患者的评估第一步就是根据年龄和合并症确定是否进行干细胞支持下的大剂量治疗。但需要指出的是，高龄和肾功能不全并非移植的绝对禁忌证。诊断的时候考虑是否给予患者支持治疗也很重要。如80%的患者有骨病，而高达33%的患者有肾功能损伤。骨病、肾功能不全和其他并发症如高钙血症、高粘血症和凝血/栓塞应给予合适的辅助性治疗（参见以下辅助性治疗部分）。

各种诱导化疗方案的研究主要致力于提高移植和非移植患者的完全缓解率。

适合移植患者的初始诱导治疗

目前能够获得高缓解率的诱导方案包括以硼替佐米、来那度胺、沙利度胺为基础的方案。

硼替佐米为基础的方案

硼替佐米是第一代蛋白酶抑制剂，不但直接靶向作用于骨髓瘤细胞，而且影响肿瘤细胞与骨髓微环境的相互作用。例如，可以通过多路径触发骨髓瘤细胞的凋亡信号。硼替佐米作用于内源性途径和外源性途径两条通路，而

地塞米松只作用于内源性途径。对骨髓微环境的新认识为两药的联合化疗提供了基础理论。

在法国骨髓瘤协作组（IFM）试验（IFM 2005/01）中，482例患者被随机分到硼替佐米+地塞米松方案或VAD（长春新碱、多柔比星和地塞米松）方案组，作为干细胞移植前的诱导治疗^[23]。研究发现硼替佐米+地塞米松方案组的完全缓解（CR）率高于VAD方案组^[23]。2009年美国血液学会（ASH）年会公布了该研究的更新数据，表明硼替佐米加地塞米松方案诱导后的完全缓解/接近完全缓解（CR/nCR）率显著优于VAD方案（15% vs 7%）^[24]。非常好的部分缓解（VGPR）及以下的比例亦高于VAD组（39% vs 16%）^[24]。在大剂量治疗及干细胞移植后，硼替佐米+地塞米松组的高缓解率可以转化为无进展生存（PFS）率的获益，更新的数据显示PFS有延长的趋势^[24]。中位随访32.2个月，硼替佐米+地塞米松组的中位PFS为36个月，而VAD方案组为29.7个月^[24]。有趣的是，在硼替佐米+地塞米松组，ISS III期（ β 2微球蛋白>5.5）与I/II期患者之间的PFS无显著性差异（中位29.8个月 vs 36.5个月， $P=0.1191$ ），有或没有不良细胞遗传学特征的患者的PFS也无显著性差异（中位33.5个月 vs 36.5个月， $P=0.1655$ ）^[24]。

另一项研究纳入了大宗样本，分析了65岁以下新诊断多发性骨髓瘤患者在大剂量美法仑治疗前采用硼替佐米+地塞米松方案 vs VAD方案治疗的差异^[25]。结果显示硼替佐米+地塞米松方案较VAD方案改善了t(4;14)患者的预后[包括无事件生存及总生存（OS）]。另外，硼替佐米+地塞米松诱导方案也较VAD方案显著改善了包括t(4;14)患者在内的患者的结局^[25]。

根据以上数据及NCCN骨髓瘤专家组的一致共识，推荐硼替佐米+地塞米松方案作为可移植患者的诱导治疗方案，并为1类推荐。

多发性骨髓瘤

荷兰-比利时血液肿瘤协作组开展的HOVON-65/GMMG-HD4 III期临床研究纳入300例新诊断II/III期骨髓瘤患者，中期分析显示硼替佐米、多柔比星、地塞米松（PAD）方案的缓解率高于VAD方案^[26]。PAD组的诱导后缓解率更优（79% vs 57%，其中CR/nCR为7% vs 2%， \geq VGPR为45% vs 17%）。甚至在移植后这种缓解率的优势仍然得以维持，总缓解率依然高于VAD组（91% vs 79%，CR/nCR为26% vs 14%，VGPR为71% vs 44%）^[26]。未发生意料外的毒性反应，13q染色体缺失对疾病缓解无显著影响。硼替佐米维持治疗改善缓解率。基于HOVON-65/GMMG-HD4试验的中期分析结果和NCCN骨髓瘤专家组的一致意见，硼替佐米、多柔比星和地塞米松是移植患者诱导治疗的1类选择。

GIMEMA意大利多发性骨髓瘤网络更新了一项III期临床试验的结果。该试验纳入了480例骨髓瘤患者，比较了硼替佐米、沙利度胺和地塞米松方案与沙利度胺和地塞米松方案诱导治疗，继之以大剂量化疗（美法仑200 mg/m²）+双次序贯自体干细胞移植，随后以与诱导方案相同的方案巩固治疗^[27]。沙利度胺、地塞米松联合硼替佐米后显著提高了诱导后的总缓解率。初次分析显示，硼替佐米+地塞米松+沙利度胺方案诱导的CR率（19% vs 5%）、CR/nCR率（26% vs 9%）、 \geq VGPR率（61% vs 28%）均优于沙利度胺+地塞米松方案。移植后这种缓解率优势仍然持续，CR率（40% vs 31%）、CR/nCR率（52% vs 41%）、 \geq VGPR率（79% vs 64%）仍然占优，巩固治疗后亦如此^[28]。硼替佐米+沙利度胺+地塞米松组2年PFS（82% vs 73%）和30个月PFS（76% vs 58%）也显著改善^[28]。硼替佐米+沙利度胺+地塞米松方案诱导的缓解率优势也可见于预后差的各个亚型。接受该诱导方案的患者发生了3/4级周围神经病变，但坚持治疗可以维持较高的缓解率。一项单中心回顾性研究也获得了与GIMEMA研究中后期分析相似的数据^[29]。该回顾性研究表明，经硼替佐米、沙利度胺和地塞米松方案诱导治疗，94%的患者获得了缓解（34例患者中有32例获得了某种程度的缓解，其中56%的患者为 \geq VGPR）^[29]。基于

GIMEMA研究数据和NCCN骨髓瘤专家组的一致意见，沙利度胺、地塞米松联合硼替佐米方案是移植患者诱导治疗的1类选择。

3项共纳入495例患者的II期临床研究显示，硼替佐米、环磷酰胺和地塞米松方案可以诱导较高的缓解率^[30-32]。该研究由Reeder等领导进行，在美国和加拿大实施，显示硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松诱导方案获得了88%的客观缓解率（ORR），其中 \geq VGPR率为61%，CR/nCR率为39%。在实施移植的患者中，移植后的深层次缓解仍然持续（CR/nCR率为70%， \geq VGPR率为74%）^[30]。德国DSMM XIa研究同样显示硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松诱导方案可以获得高缓解率（ORR 84%，PR率74%，CR率10%），且高缓解率亦见于携带不良遗传特征的患者^[31]。在EVOLUTION研究中，硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松诱导方案的ORR为87%（严格意义的CR率为6%，nCR率为35%，PR率为45%）^[32]。根据这3项II期临床研究，NCCN专家组将硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松方案归为移植患者诱导方案的2A类推荐。

I/II期临床研究显示来那度胺+硼替佐米+地塞米松在新诊断的多发性骨髓瘤患者中具有较好的疗效和耐受性^[33-35]。这一方案已被归为移植患者的诱导治疗方案，为2B类推荐。

硼替佐米与带状疱疹相关^[36]。预防性使用阿昔洛韦可以降低硼替佐米相关性带状疱疹的发生率^[37]。硼替佐米的深静脉血栓（DVT）风险较低，但周围神经病变和胃肠道不良反应的风险较高。这些不良反应均可预测，通过监测和适当的支持治疗可以获得控制^[38]。以硼替佐米为基础的方案可能对肾衰患者以及具有细胞遗传学不良特征的患者具有重要价值。

来那度胺为基础的方案

来那度胺是一种有效的沙利度胺类似物，已获FDA批准，与地塞米松联

多发性骨髓瘤

合用于治疗复发/难治性多发性骨髓瘤（在挽救治疗部分将进一步讨论）。不过，来那度胺联合地塞米松作为诱导治疗也进行了研究。西南肿瘤组（SWOG）进行了一项名为S0232的III期随机对照临床研究，比较单独地塞米松或地塞米松联合来那度胺治疗新诊断的多发性骨髓瘤^[39]。在中期分析时该研究即被终止，单独地塞米松组的患者允许转换至来那度胺+地塞米松组。SWOG数据和安全监督委员会基于东部肿瘤协作组（ECOG）领导进行的III期临床研究（E4A03）的1年生存率初步结果，做出终止入组的建议^[40,41]。SWOG试验终止时，来那度胺加地塞米松联合方案已获得了高于地塞米松组的CR率（22% vs 4%）^[39]。

在最近一项开放性研究中，445例新诊断的骨髓瘤患者被随机分入大剂量地塞米松组（n=214）或小剂量地塞米松组（n=205）。大剂量地塞米松组的缓解率跟高。169例（79%）大剂量地塞米松组患者和142例（68%）小剂量地塞米松组患者在4个周期后获得了完全或部分缓解^[42]。但大剂量地塞米松组较高的缓解率并没有转化为至疾病进展时间（TTP）、PFS或OS的额外获益。该研究在1年之后终止，大剂量组的患者允许转换至小剂量组，因小剂量地塞米松组的OS率显著高于大剂量组。1年中期分析时，小剂量地塞米松组的1年OS为96%，大剂量组为87%（ $P=0.0002$ ），2年OS分别为87% vs 75%。

大剂量地塞米松组较差的总生存可能与毒性导致的死亡率增加有关。大剂量及小剂量地塞米松组分别有52%和35%的患者在最初4个月内发生3级或3级以上的毒性反应，包括深静脉血栓（26% vs 12%）、包括肺炎在内的感染（16% vs 9%）及乏力（15% vs 9%）。任一剂量组的患者在4个周期诱导治疗后进行自体造血干细胞移植获得的3年OS为92%，提示来那度胺+地塞米松是干细胞移植前诱导治疗的合理方案。在NCCN多发性骨髓瘤指南中，来那度胺联合地塞米松是诱导方案的1类推荐。

Mayo临床中心对411例新诊断的多发性骨髓瘤患者进行了回顾性分析，这些患者中有228例接受来那度胺+地塞米松治疗，183例接受沙利度胺+地塞米松治疗^[43]。在配对分析中，两组患者的年龄、性别、移植状态和地塞米松剂量均匹配。来那度胺+地塞米松组至少获得部分缓解的患者比例为80.3%，沙利度胺+地塞米松组为61.2%；非常好的部分缓解率分别为34.2%和12.0%。来那度胺+地塞米松组的TTP（中位27.4个月 vs 17.2个月， $P=0.019$ ）、PFS（中位26.7个月 vs 17.1个月， $P=0.036$ ）和OS（中位未达到 vs 57.2个月， $P=0.018$ ）均长于沙利度胺+地塞米松组。两组患者的3/4级不良事件相似（57.5% vs 54.6%， $P=0.568$ ）。来那度胺+地塞米松组主要的3/4级毒性反应为血液学不良事件，主要为中性粒细胞减少（14.6% vs 0.6%， $P<0.001$ ）。沙利度胺+地塞米松组最常见的毒性反应为深静脉栓塞（15.3% vs 9.2%， $P=0.058$ ）和周围神经病变（10.4% vs 0.9%， $P<0.001$ ）。根据这项荟萃分析的结果，来那度胺+地塞米松方案有很好的耐受性，并且比沙利度胺+地塞米松方案有更好的疗效，但需要得到随机前瞻性研究的进一步验证。

最近的研究表明^[44,45]，延长来那度胺治疗将降低CD34阳性细胞的比例。国际骨髓瘤工作组（IMWG）指南建议干细胞的采集应在来那度胺+地塞米松诱导治疗的前4个周期内进行^[46]。NCCN专家组也推荐在来那度胺诱导治疗的早期采集外周血干细胞。

来那度胺单剂或来那度胺加小剂量地塞米松治疗时深静脉血栓发生率较低，但当与大剂量地塞米松联合时发生率则升高。根据最近一项报道，采用来那度胺+大剂量地塞米松治疗的患者发生深静脉血栓时，其OS及TTP并没有缩短^[47]。当给予来那度胺和地塞米松治疗时，推荐预防性抗凝^[38,48]。

沙利度胺为基础的方案

沙利度胺作用于骨髓瘤细胞微环境中的多个靶点，引起凋亡，抑制血

多发性骨髓瘤

管生成和细胞因子循环等。Rajkumar等报道了一项研究结果，该研究纳入了207例新诊断的多发性骨髓瘤患者，并随机分到沙利度胺+地塞米松组或地塞米松单药组^[49]。与地塞米松单药组相比，联合治疗组的缓解率明显升高（63% vs 41%），并成功收集了移植所需的干细胞。但是沙利度胺导致了毒性的增加，特别是深静脉血栓。因此，沙利度胺和地塞米松联用时，推荐预防性抗凝^[48]。沙利度胺的其他不良反应包括皮疹、胃肠道毒性、周围神经病变及嗜睡^[38]。使用沙利度胺时需要考虑个体因素，必须权衡沙利度胺/地塞米松联合时的高缓解率和增加的不良反应。

其他方案

地塞米松单药（2B类）可能是高度选择性患者（如肾功能衰竭、高钙血症、脊髓压迫需要放疗、血细胞减少）短期诱导治疗的合理选择。最近的研究结果提示VAD方案可能将会被淘汰，因为大部分患者对新药的联合诱导方案有更好的反应。其他2B类推荐方案包括脂质体多柔比星、长春新碱、地塞米松（DVD）方案^[50]。

不适合移植患者的初始诱导治疗

上述适用于移植患者的方案同样适用于非移植患者，但含美法仑的方案影响干细胞的储备，所以只适用于非移植患者。

自1960年开始美法仑和泼尼松（MP）方案一直是多发性骨髓瘤的标准治疗。临床试验的综述报道，MP方案持续18个月的缓解率为60%，OS为24~36个月^[51]。Palumbo和同事们首先报道了沙利度胺联合美法仑和泼尼松（MPT）方案，MPT方案的CR+nCR率为27.9%，而MP方案为7.2%^[52]。随后，大量III期试验报道MPT的总缓解率优于MP（57%~76% vs 31%~48%），CR或VGPR率也更高（7%~15.5%），但仅有IFM的研究^[53,54]显示MPT方

案存在生存优势，因此MPT方案对生存的影响仍未明确。荷兰-比利时血液肿瘤协作组（HOVON）进行了一项III期临床研究，意在333例新诊断的老年多发性骨髓瘤患者中比较标准MP方案与MPT方案之间的差异^[55]。MPT组患者获得了显著高于MP组的缓解率，并与上述法国及意大利研究得到的缓解率数据相当。MPT方案的总缓解率（CR+VGPR+PR）为66%，MP方案为45%。对治疗无反应或病情进展的患者比例在MP方案组为55%，在MPT方案组为34%。MPT组和MP组的无事件生存期（EFS）分别为13个月和9个月，OS分别为40个月和31个月^[55]。由于样本量、治疗时间和维持治疗的方案各不相同，因此很难对这些研究进行直接比较。

鉴于这些研究所显示的高缓解率，MPT方案成为不适合移植的患者的I类推荐诱导方案。沙利度胺有较高的DVT风险，因此强烈推荐在使用MPT方案诱导化疗时给予预防性抗凝。

一项名为VISTA（Velcade as Initial Standard Therapy in Multiple Myeloma）的大型国际多中心III期随机临床试验对在MP方案中加入硼替佐米（MPB方案）进行了研究，比较MP方案（n=338）和MPB方案（n=344）用于初治的≥65岁或<65岁但不适合移植的多发性骨髓瘤患者^[56]。研究发现加入硼替佐米可以显著改善TTP、PFS、OS、至下次治疗时间和CR率。重要的是，不良细胞遗传学特征、高龄和肾功能不全对于以硼替佐米为基础的方案的疗效没有影响，而且可以很好地耐受。

III期VISTA试验中位随访36.7个月的更新数据显示，MPB组的死亡风险较MP组下降了35%^[57]。MPB组和MP组的3年OS分别为68.5%和54%。MPB组的TTP和OS均不受高龄、肾功能损害和不良细胞遗传学特征 [t(4;14)、t(14;16)、del(17p)] 的影响。不良反应更常见于MPB组，但因不良反应而中断治疗的情况两组相当。MPB组的周围神经病变在中位1.9个月内得到改善，中位5.7个月内60%的患者的周围神经病变得完全缓解^[57]。

多发性骨髓瘤

这项研究另一个有意思的发现是含硼替佐米方案治疗的患者在复发后不会对后续的二线治疗产生耐药，通过含免疫调节剂的方案能够得到很好的治疗。从复发后的二线治疗开始之时计算，原先使用MPB方案治疗的患者的中位生存期为30.2个月，而原先使用MP方案的患者为21.9个月^[57]。在MPB方案后使用含硼替佐米或沙利度胺或来那度胺为基础的方案作为二线治疗时，缓解率分别为41%、37%和73%，原先使用MP方案时则为59%、47%和67%^[57]。这项发现支持将硼替佐米为基础的方案作为一线治疗，而非留作传统治疗失败后的挽救性治疗。根据VISTA研究结果，NCCN多发性骨髓瘤指南将MPB方案列为非移植患者诱导方案的1类推荐。

与MPT方案相比，MPB方案的优势在于能够快速诱导缓解并且CR率较高，这与非移植患者的生存得到改善有关^[58]。VISTA研究结果还支持将MPB方案用于高危细胞遗传学特征的患者和/或肾功能受损的患者。目前还没有对MPT和MPB进行头对头比较的随机研究，但对III期临床研究的荟萃分析发现MPB方案获得的缓解率高于MPT方案^[59]。Yeh等在比较MP、MPT和MPB三个方案的现有数据后得出，在总缓解率方面，MPB是三个方案中最有效的方案的可能性是81%，而在完全缓解率方面，MPB方案有高于99%的可能性是三者中最有效的方案。MPB和MPT方案的OS和PFS则不存在差异。

MPT和MPB方案均能够获得优于MP方案的缓解率，因此NCCN专家组认为MP方案归为2A类推荐。根据SWOG SO232研究^[39]（入组非移植患者）和ECOG E4A03研究^[40]（也包括老年患者），来那度胺联合小剂量地塞米松是老年患者的安全有效的方案。在这项研究中（如前述），来那度胺联合小剂量地塞米松的OS率显著优于联合大剂量地塞米松^[42]。联合大剂量地塞米松组较差的生存结局在≥65岁患者中更为严重。2年时，来那度胺联合小剂量地塞米松组未进行移植的患者获得的OSI为91%^[42]。因此，NCCN专家组推荐

将来那度胺联合小剂量地塞米松作为非移植患者的1类推荐。专家组还推荐对使用该方案治疗的患者进行预防性抗凝治疗。

一项纳入54例新诊断多发性骨髓瘤患者的试验对美法仑、泼尼松联合来那度胺（MPL）方案进行了研究^[60]。尽管来那度胺导致骨髓抑制，但口服的MPL可以诱导非常高的缓解率。81%的患者至少获得了部分缓解，47.6%的患者获得非常好的部分缓解，24%的患者获得免疫固定阴性的完全缓解。所有患者的1年无事件生存（EFS）为92%，1年OS为100%。常见的3/4级毒性反应为中性粒细胞减少（52%）、血小板减少（24%）和贫血（5%）。

随后对中性粒细胞减少和血小板减少及MPL安全性和疗效的动态研究发现，血液学毒性可处理，中位PFS为28.5个月，2年OS为91%^[61]。研究者推测骨髓毒性与方案中的美法仑有关。

另一项针对不适宜自体造血干细胞移植的新诊断多发性骨髓瘤患者（中位年龄74岁）的I/II临床研究显示，MPL方案有明显的活性（CR率12%，ORR为69%），毒性可处理^[62]。最常见的3/4级毒性反应为中性粒细胞减少（58%）和血小板减少（27%）^[62]。

正在进行的III期MM-015研究纳入了459例（中位年龄65岁）新诊断的多发性骨髓瘤患者，随机分为3组：MPL方案继以来那度胺维持组；MPL方案继以安慰剂维持组；MP方案继以安慰剂维持组^[63]。在既定的中期分析中，数据监测委员会发现研究的主要终点PFS在MPL继以来那度胺维持组获得了显著优于MP方案组的获益^[63]。在最新的NCCN骨髓瘤指南中，MPL方案成为非移植患者的2A类推荐方案。

在含硼替佐米的方案中，MPB方案在针对老年患者的III期VISTA试验中

多发性骨髓瘤

得到了重点研究。美国的UPFRONT研究是一项基于社区的随机开放性多中心IIIb期临床研究。该研究正在进行中，旨在在不适合SCT的初治老年多发性骨髓瘤患者中比较3个有显著活性的含硼替佐米方案，即硼替佐米+沙利度胺联合地塞米松、硼替佐联合地塞米松、MPB方案。中期分析显示3个方案均获得了良好的缓解率，毒性反应可预测，发生率3组类似^[64]。因此，NCCN专家组建议将硼替佐米联合地塞米松作为非移植患者的2A类推荐，以往的传统方案，如地塞米松单药、沙利度胺联合地塞米松、VAD方案及DVD方案为2B类推荐。

诱导治疗后的随访

初始诱导化疗后，患者重复实验室检查、骨骼检查和骨髓活检以确定是否有治疗反应，或原先的进展性疾病是否仍然存在。适合移植的患者要采集干细胞，为双次序贯移植或第二次作为挽救治疗的移植采集足够2次移植的干细胞。自体 and 异基因移植以下将会做进一步讨论。反之，所有患者可考虑继续诱导治疗以达到疗效平台。治疗大多应该持续到达到最大疗效后的2个周期，继续治疗不会延长平台期。

干细胞移植

介绍

大剂量化疗和干细胞移植（SCT）可以分为单次自体SCT、双次序贯SCT和异基因SCT。异基因SCT可以清髓或不清髓。非清髓的异基因SCT又称为“小移植”，已有研究将其作为降低异基因SCT的不良反应同时又保持移植植物抗骨髓瘤的一种移植方法^[65,66]。异基因SCT也可以在自体SCT后进行。NCCN指南表明不同的SCT在不同的临床情况下都可能适用，这些适应证以下

将会进一步讨论。但总的来说，进行大剂量化疗的患者必须具备足够的肝、肾、肺和心功能。自体移植的早期研究将全身照射（TBI）作为预处理的一部分，直到最近才发现单纯化疗与TBI等效但毒性更低，因此TBI已被摒弃^[67]。

自体干细胞移植

自体SCT可以获得高缓解率，是合适移植患者在诱导治疗后的标准治疗。1996年，首次比较自体SCT与传统治疗的随机临床研究报道，自体SCT获得显著更高的缓解率，总生存和无事件生存也得到了明显改善^[68]。2003年，第二项比较大剂量治疗和标准治疗的试验显示，大剂量治疗组的完全缓解率和总生存期（54个月 vs 42个月）显著占优^[69]。高危患者的获益更明显。Barlogie和同事报道了一项美国的研究结果，该研究将510例患者随机分配接受自体干细胞支持下的大剂量治疗或标准治疗^[70]。中位随访期76个月，两组的缓解率、PFS和OS没有差异。结果不一致的原因还不清楚，可能与美国和法国研究分别使用不同的大剂量治疗和传统方案有关。如美国研究在大剂量治疗中使用了全身放疗，后者在随后被证实疗效不及大剂量美法仑^[68]。

另一项试验将190例55~65岁患者随机分配接受标准或大剂量治疗^[71]。该试验特别纳入了老年患者，因为其他试验中患者的中位年龄范围是54~57岁，而这项试验的中位年龄是61岁。经过120个月的随访，虽然大剂量组的EFS有改善的趋势（ $P=0.7$ ），但总生存率没有显著差异。此外，大剂量组的无治疗相关症状期或无治疗毒性期（TWiSTTs）比标准组长。作者总结认为，相同的总生存表明老年患者选择大剂量或传统剂量化疗应该以个体化选择为依据。如早期移植因患者可以享受更长的无症状期而使患者有更大的临床获益。但是，该研究^[27]也显示在复发时移植（作为挽救治疗）的总生存与早期移植相似。

值得一提的是，关于诱导治疗后自体干细胞移植的全部随机研究都是在

多发性骨髓瘤

沙利度胺、来那度胺或硼替佐米问世前设计和开展的。因此，移植的价值在将来可能会有所改变。IFM 2005/01研究显示，有症状的多发性骨髓瘤患者在自体SCT前接受硼替佐米/地塞米松诱导化疗的总缓解率显著优于VAD方案作为诱导治疗（如前述）^[23]。第一次自体SCT后，硼替佐米/地塞米松组的CR/nCR率为40%，VAD组为22%（ $P=0.0001$ ）^[23]。在硼替佐米/地塞米松组，有34%的患者需要第二次SCT，而VAD组为47%^[23]。中位随访32.2个月后，硼替佐米/地塞米松组和VAD组的诱导后PFS分别为36.0个月和29.7个月^[23]。有研究对诱导后和移植后的缓解率进行了评估。自体SCT后获得 \geq VGPR的患者的PFS显著长于未获得VGPR的188例患者（中位41.1个月 vs 33.5个月）。同样，诱导治疗后获得 \geq VGPR的患者的PFS显著长于未获得VGPR的患者（中位41.1个月 vs 29.0个月）^[24]。

另一项研究在450例患者中比较了SCT前使用沙利度胺/地塞米松联合或不联合硼替佐米作为诱导治疗的疗效^[27]。三药方案比两药方案缓解率更高，CR/nCR率为32% vs 12%，VGPR率为62% vs 29%。SCT后，三药方案组的缓解率也高于两药方案组（CR/nCR率为55% vs 29%，VGPR率为76% vs 53%）。所有这些研究显示，新诱导方案的缓解率优势在移植后可以转化为结局的改善^[72]。研究表明初始诱导化疗后出现疾病进展并不能提示自体SCT效果不佳^[70,73,74]。如Kumar和同事报告了一宗50例原发进展的多发性骨髓瘤患者接受自体SCT的研究^[74]，研究数据与100例对诱导治疗敏感并进行自体SCT的患者进行比较。移植后的1年PFS在原发进展组为70%，而在化疗敏感组为83%。鉴于此，指南推荐将自体SCT作为原发进展或对诱导治疗耐药患者的1类推荐方案。

双次序贯干细胞移植

双次序贯SCT指既定在第一次移植后6个月内再次进行大剂量化疗和SCT。多项随机试验对既定的双次序贯移植进行了研究。Attal等报道的

IFM94试验将新诊断的骨髓瘤患者随机给予单次或双次序贯自体移植^[75]。双次序贯移植组78%的患者在首次移植中位2.5个月后接受第二次移植。该研究设计了数种挽救治疗方案。如任一组的复发患者不再治疗或接受额外的传统治疗或另一次干细胞移植。研究显示，诊断后的7年无事件生存率在单次移植组为10%，而在双次序贯移植组为20%。Stadtmauer的配发评论对研究结果提出质疑，认为双次序贯移植较好的结果并非源自两次大剂量治疗，而是与所使用的方案有关^[76]。例如，单次移植组患者的大剂量治疗为美法仑140 mg/m²+TBI，而双次序贯移植组初次移植的大剂量治疗同样为美法仑140 mg/m²但不联合TBI，第二次移植的大剂量治疗为美法仑140 mg/m²联合TBI。如前所述，TBI已经证实毒性更大且不能提供额外益处。因此，评论者认为IFM94研究中双次序贯移植组的生存率增加很可能归因于美法仑的累积暴露量增加（280 mg/m² vs 140 mg/m²）。亚组分析中，第一次移植后3个月内未达到完全缓解或很好的部分缓解的患者接受第二次移植获益最大。IFM94研究的作者指出，双次序贯移植组生存的显著改善与缓解率提高无关，而与缓解期延长相关。其他4项随机试验也比较了单次和双次序贯移植的疗效^[71,77-79]，无一项试验表明OS得到改善。但由于这些试验的中位随访期仅42~53个月，OS缺乏明显的改善亦不足为奇。Cavo试验^[77]显示第一次移植后未达完全缓解或接近完全缓解的患者进行第二次移植获益最大，这也证实了在大剂量治疗中未使用TBI的IFM94试验的结果。

法国和意大利的研究都发现在第一次移植后未获得完全缓解或非常好的部分缓解（M蛋白减少 $>90\%$ ）的患者进行第二次自体SCT仍能获益。然而这两项研究均没有足够的效力来评估第一次移植后获得CR或VGPR的患者仅进行单次移植或双次移植的等效性。

Barlogie等回顾了多项自体移植的研究的长期结局后发现，双次序贯移植优于单次移植及标准治疗^[80]。并且，双次序贯移植后无事件生存期至少维持3.5年的患者即使复发，其复发后的生存期也更长^[80]。

多发性骨髓瘤

NCCN骨髓瘤专家组推荐所有适合移植的患者采集足够2次移植所需的干细胞。根据NCCN多发性骨髓瘤专家组的建议，所有适合SCT的患者均可考虑双次序贯移植，对于第一次自体SCT后未获得至少VGPR的患者也是一种可选择的方案。第一次干细胞移植后获得CR或VGPR或不足VGPR的患者进行第二次移植的获益应由临床研究进行验证。事实上，美国国立卫生研究院和协作组之间正在进行这方面的随机前瞻性临床研究。这类患者的另一种治疗选择包括维持治疗或观察。

指南提出了2种需要挽救性自体SCT（第二次移植）的情况：1. 患者初始仅采用诱导治疗，疾病复发时进行自体SCT，在第一次自体SCT后疾病再次进展（2A类）；2. 患者接受初次自体SCT达到完全或接近完全缓解后疾病进展。与原发进展或有治疗反应并进行自体SCT的患者相比，这部分患者的数据较少，部分原因是受患者的年龄和前期多种治疗所限。但美国血液和骨髓移植学会（ASBMT）资助的一项系统回顾研究报告，这类患者有部分可以获得持续的完全或部分缓解^[73]。由于这个原因，这属于2B类推荐，并鼓励患者参加临床试验。

异基因干细胞移植

异基因干细胞移植包括清髓性或非清髓性（即“小”移植）移植。异基因SCT既可以避免再输注造成的自体肿瘤细胞污染，又可以产生移植抗肿瘤效应。因此作为自体SCT的一种替代方法，异基因SCT已经进行了研究。但是，合适供体的缺乏和较高的移植相关死亡率限制了这种疗法的应用，尤其是对于多发性骨髓瘤好发的老年人群。非清髓性移植降低了大剂量化疗的并发症，同时又能保留移植抗肿瘤效应。所以，清髓性和非清髓性移植主要不同在于所采用的化疗方案不同。特定的预处理方案一直都不是NCCN指南关注的内容，因此指南没有区别这两者的差异。

由于适合异基因SCT的患者很少，因此还没有随机临床试验比较清髓性异基因SCT和自体SCT的异同。尽管如此，目前已经发表了多宗关于异基因SCT作为多发性骨髓瘤的初治或挽救治疗的病例报告。1999年的一份综述中，Kyle报道的100天移植相关死亡率为25%，总的移植相关死亡率约为40%，仅极少患者被治愈^[81]。其他综述也报道并发症增加但生存却未获得改善^[82,73]。但是，SWOG的一项比较自体移植和传统化疗的随机试验获得了有趣的数据^[70]。试验最初设计了一个清髓性异基因移植组，入组患者均为有HLA匹配同胞的患者。只有36例患者接受了异基因移植，由于异基因移植组的6个月死亡率高达45%，于是该组关闭。经过7年的随访，传统化疗组、自体移植组和异基因移植组的总生存率同样为39%。但是，自体移植组和传统化疗组未达到平台期，而异基因移植组曲线稳定在39%，提示这些患者中有一部分是长期存活者。因此，清髓性异基因移植仍有价值，特别是当单次或双次序贯自体SCT缺乏显著治愈率的情况下。因而NCCN指南推荐有治疗反应或原发进展的患者进行清髓性SCT的临床研究（2A类），或作为初次自体SCT后疾病进展患者的挽救治疗。

另外一个已进行研究的治疗策略是在初次自体SCT后进行非清髓性异基因移植。Bruno等^[83]进行的一项前瞻性研究显示，具有HLA匹配同胞的患者（小于65岁）接受自体-异体移植方案，异体移植后CR率为55%，而无HLA匹配同胞的患者接受两次自体移植后的CR率为26%，前者的中位OS也明显延长（80个月 vs 54个月）。与此相反，IFM99-03和IFM99-04研究^[84]显示，高危患者接受双次序贯自体SCT或初始自体SCT后进行非清髓性异基因移植，两组的总生存和无事件生存均无显著性差异。

非清髓性移植作为挽救治疗也进行了研究。在一项病例报告中，54例复发或疾病进展患者在自体SCT后接受了非清髓性异基因移植^[85]。非清髓性异

多发性骨髓瘤

基因移植后的中位时间552天总生存率达78%，完全缓解率和总缓解率分别为57%和83%。研究得出结论，这种方法既降低了清髓性异基因SCT的急性毒性，又保留了抗肿瘤效应。最大宗的系列病例由欧洲血液和骨髓移植组（EBMT）报道^[86]。在这项229例异质性患者群体的研究中，3年总生存率和无疾病进展生存率分别为41%和21%。总生存的不利因素与化疗耐药、既往1次以上移植有关。总生存改善则与移植物抗宿主病有关，这也证实了移植物抗白血病效应的重要性。作者总结认为，非清髓性异基因移植是可行的，但是对既往多次治疗或疾病进展的患者可能没有帮助。

异基因干细胞移植后治疗无效或复发的患者可以接受供体淋巴细胞输注，以激发有益的移植物抗骨髓瘤效应^[87]。

移植后的维持治疗

各种维持治疗，如地塞米松和干扰素，已经在对大剂量治疗联合自体或异基因SCT治疗有反应的患者中进行了研究^[88]。目前，干扰素^[89]或皮质类固醇^[90]在维持治疗中的作用还不清楚。因此，本指南将这两类药作为维持治疗的2B类推荐。

回顾性研究和独立性随机研究对自体SCT后采用沙利度胺作为维持治疗进行了研究。在一项112例患者进行自体SCT的回顾性研究中，Brinker和同事们比较了36例接受沙利度胺作为维持或挽救治疗和76例不接受任何移植后治疗患者的结果^[91]。沙利度胺组的中位生存期为65.5个月，而不进行维持治疗组为44.5个月（ $P=0.9$ ）。Attal等纳入597例患者，对双次序贯自体干细胞移植后选用3种不同的治疗方法进行了比较：不进行维持治疗、帕米膦酸单药或帕米膦酸联合沙利度胺^[92]。沙利度胺联合帕米膦酸组的无事件生存率和总生存率都明显改善。最大获益组别是入组了移植后只达到部分缓解的患者

的治疗组。但是，小剂量沙利度胺引起外周神经病变是棘手的临床问题，可能会影响长期维持治疗。澳大利亚的一项研究比较了沙利度胺联合泼尼松与泼尼松单药。结果显示维持治疗中加入沙利度胺优于泼尼松单药^[93]。在另一项随机研究中，缓解<VGPR并且无生存获益的患者，能够从沙利度胺维持治疗中有PFS的获益，但总生存无获益^[94]。沙利度胺可用于双次序贯自体造血干细胞移植前、移植中和移植后^[70,95]。在一项668例新诊断多发性骨髓瘤患者的随机试验中，一半患者的沙利度胺治疗贯穿整个双次序贯自体SCT始终，即诱导治疗、两次自体SCT之间、巩固治疗及维持治疗均使用沙利度胺^[95]。非沙利度胺组患者除不接受该药治疗外其余核心治疗同沙利度胺组。经过中位42个月的随访，沙利度胺组的完全缓解率（62% vs 43%）和5年无事件生存率（56% vs 44%）得到了改善，但两组的总生存率均接近65%。未接受沙利度胺治疗的患者在复发后使用沙利度胺仍可获益。这项研究结果表明药物治疗顺序很重要。例如，如果在前期治疗中使用了沙利度胺，维持治疗应该考虑使用另一种药物。

基于上述证据，NCCN专家组将沙利度胺单药作为维持治疗的1类推荐，沙利度胺和泼尼松联合为2A类推荐。

三项独立的III期随机临床研究对来那度胺作为维持治疗也进行了研究。CALGB 100104研究就来那度胺 vs 安慰剂在自体干细胞移植后作为维持治疗进行了比较^[96]。初步数据显示，自体SCT后采用来那度胺维持治疗，患者疾病进展风险下降了58%^[97]。这项令人鼓舞的数据使得该研究揭盲。

IFM 2005-02研究^[98]是一项国际随机双盲III期临床研究，其初步数据显示，自体SCT后来那度胺巩固并维持治疗，缓解率得到了提高。来那度胺维持治疗的获益在自体SCT后获得或未获得完全缓解的患者中都得到体现。既定的中期分析表明，以来那度胺作为巩固和维持治疗，PFS较使用安慰剂得到了改善^[99]。

多发性骨髓瘤

III期MM-015研究显示来那度胺使患者的疾病进展风险下降了47%。9个周期的诱导治疗后采用来那度胺作为维持治疗，疾病进展风险较安慰剂下降了75%^[63]。

根据以上数据，NCCN骨髓瘤专家组推荐来那度胺单药作为维持治疗。但是对上述III期临床研究以及来那度胺作为维持治疗的疗效和安全性的同行评审尚未发表，因此NCCN指南对来那度胺作为维持治疗的推荐为2A类推荐。

硼替佐米作为维持治疗正在研究当中^[100,101]。根据NCCN多发性骨髓瘤专家组的意见，现有数据尚不足以支持硼替佐米用于维持治疗。

挽救治疗

出现下述临床情况可考虑常规剂量的挽救治疗：自体或异基因干细胞移植后复发；初次自体或异基因干细胞移植后疾病进展；非移植患者诱导治疗后疾病进展或复发。

挽救治疗有多种方案。如果初始诱导治疗完成6个月后又出现复发，患者可采用同样的诱导方案进行再治疗。根据一项比较硼替佐米和大剂量地塞米松作为挽救治疗的III期临床试验（APEX试验），硼替佐米被推举为挽救治疗的I类推荐^[102]。在669例受试者中，随机应用硼替佐米治疗的患者的完全及部分缓解率为38%，而地塞米松组为18%。硼替佐米组的中位TTP（6.22个月 vs 3.49个月）以及1年OS（80% vs 66%）也优于地塞米松组。与地塞米松联用时，硼替佐米的推荐级别为2A类。该研究最新的疗效分析显示^[103]，硼替佐米组的缓解率为43%，而地塞米松组为18%（ $P<0.0001$ ）。两组的复发患者中，分别有16%和0%的患者获得了完全缓解或接近完全缓解。硼替佐米组的中位OS为29.8个月，

而地塞米松组为23.7个月，即便有近2/3的患者交叉到硼替佐米组治疗。硼替佐米组和地塞米松组的1年OS分别为80%和67%（ $P=0.00002$ ）。具有较差预后因素的患者也可从硼替佐米治疗中获益。13号染色体缺失对地塞米松的治疗影响很大，相应的生存结果较差，但却不影响硼替佐米的疗效^[104]。

FDA对一项国际III期试验（ $n=646$ ）进行了优先评审，批准了一种新的化疗方案，即硼替佐米联合脂质体多柔比星（PLD）注射剂治疗既往未使用过硼替佐米和至少接受过1次治疗的多发性骨髓瘤患者。该研究显示，与单用硼替佐米相比，硼替佐米联合脂质体多柔比星可显著延长中位TTP（9.3个月 vs 6.5个月）^[105]。联合治疗组的中位缓解持续时间也由7.0个月延长至10.2个月。硼替佐米联合脂质体多柔比星组报道的最常见3/4级不良反应主要为中性粒细胞减少（32%）、血小板减少（24%）、贫血（9%）、乏力（7%）、虚弱（6%）、腹泻（7%）、周围神经病变（7%）和手足综合征（6%）。其他常见的（任何级别）不良事件为发热（31%）、恶心（48%）、呕吐（32%）、便秘（31%）、胃炎（20%）和皮疹（22%）。基于上述结果，NCCN多发性骨髓瘤专家组认为硼替佐米联合脂质体多柔比星治疗复发/难治性骨髓瘤患者优于硼替佐米单药，并将其列为1类推荐。

来那度胺联合地塞米松方案也获得FDA批准，其依据为总计692例多发性骨髓瘤患者参与的两项研究的结果。这些患者既往至少接受过1次治疗，在研究中随机接受地塞米松加/不加来那度胺治疗。两项研究的主要疗效终点均为TTP。两项研究既定的中期分析显示：与对照组相比，来那度胺治疗组的中位TTP显著延长。纳入353例经治多发性骨髓瘤患者的关键性北美III期试验（MM-009）的更新数据显示，来那度胺联合地塞米松治疗组的OS及TTP明显优于地塞米松联合安慰剂组。国际性研究MM-010也获得了类似的结果。入组这两项研究的患者此前均接受过反复治疗，许多患者已对3轮或3轮以上的其他药物治疗无反应。此外，超过50%的患者都进行过干细胞移植^[106,107]。与地塞米

多发性骨髓瘤

松+安慰剂组相比，来那度胺联合地塞米松治疗组的不良事件及3/4级不良事件更为常见，其中最常见不良事件为血小板减少（61.5%）和中性粒细胞减少（58.8%）。NCCN专家组对来那度胺联合地塞米松方案的推荐级别为1类。

来那度胺单药治疗也在研究当中^[108]，推荐级别为2A类。

有研究对沙利度胺单药^[109,110]或各种联合方案作为挽救治疗进行了研究，如与地塞米松联合或与地塞米松、顺铂、多柔比星、环磷酰胺和依托泊苷联合（DT-PACE方案）^[111]。有研究显示沙利度胺可诱导30%的进展性骨髓瘤患者获得缓解^[112]。另一项65例疾病复发或进展的患者参与的试验显示，34%的患者出现缓解，其中微小缓解率为14%、部分缓解率为14%，完全缓解率为6%，治疗3~5周后出现缓解^[113]。其他2A类推荐的挽救治疗方案包括：环磷酰胺-VAD方案（C-VAD）、大剂量（非清髓性）环磷酰胺+地塞米松方案、DCEP方案（地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷和顺铂）。

地塞米松和新药（如来那度胺或硼替佐米）中加入一种烷化剂（如环磷酰胺）正在研究当中。一项评估来那度胺联合环磷酰胺和地塞米松的回顾性研究发现，该联合方案能够有效治疗既往经过多次治疗的骨髓瘤患者，不良反应可控^[114]。一项纳入37例复发/难治性多发性骨髓瘤患者的I/II期临床研究显示，环磷酰胺+泼尼松联合硼替佐米的总缓解率达到95%，完全缓解率超过50%^[115]。对于复发/难治性骨髓瘤患者，NCCN骨髓瘤专家组推荐增加环磷酰胺+地塞米松联合来那度胺或硼替佐米方案。

Knop和同事们进行的一项试验中，31例大剂量化疗和自体造血干细胞移植后复发的患者入组接受加量的苯达莫司汀化疗^[116]。结果显示所有患者的总缓解率为55%，中位PFS为26周，而接受大剂量苯达莫司汀（90~100 mg/m²）的患者的PFS为36周。毒性反应轻微，主要是血液学毒性。一项样本量为39例

患者的回顾性研究显示，苯达莫司汀治疗晚期进展性骨髓瘤有效，不良反应可耐受。总缓解率为36%^[117]。在NCCN指南中，苯达莫司汀是治疗复发/难治性骨髓瘤的2B类推荐方案。

临床前研究数据显示，来那度胺可增加骨髓瘤细胞对硼替佐米和地塞米松的敏感性。I期和II期研究证实该药物耐受性良好，而且在既往曾多次治疗（包括先前曾使用来那度胺、硼替佐米、沙利度胺治疗及干细胞移植）的复发和/或难治性多发性骨髓瘤患者中具有有良好的活性，能使患者的缓解期得到延长^[118,119]。鉴于更大型的临床研究以及对现有数据的同行评审仍未得出最终结果，硼替佐米联合来那度胺/地塞米松为2B类推荐。

NCCN骨髓瘤专家组强烈推荐患者参加临床研究。

辅助性治疗

多发性骨髓瘤的辅助性治疗已取得了重要进展，包括增加了对硼替佐米治疗的患者进行单纯疱疹病毒的预防治疗推荐。此外，接受沙利度胺或来那度胺联合地塞米松治疗的患者应进行预防性抗凝^[48,120,121]。

85%的骨髓瘤患者会有骨破坏，表现为弥漫性骨量减少和/或溶骨性病变。相关的并发症是造成多发性骨髓瘤患者生活质量和体力状态受限的主要原因。一项大样本、双盲、随机试验显示，每月静脉使用1次帕米膦酸（一种双膦酸盐）可减少疼痛和骨相关性并发症以及改善体力状态，尤为重要的是，可以维持伴有≥1个溶骨性病变的Durie-Salmon III期骨髓瘤患者的生活质量^[122,123]。唑来膦酸更为强效，能更快速地输注，并且能够获得相同的疗效^[124]。根据已发表的数据和临床经验，指南推荐对所有存在骨损害，包括骨量减少的多发性骨髓瘤患者应用双膦酸盐（1类）^[125,126]。Zervas等^[127]进行的研究显示，相比帕米

多发性骨髓瘤

磷酸，唑来磷酸出现颌骨坏死的风险要高出9.5倍。根据这项数据，在有关这些不良反应的研究数据出现前，可以认为帕米磷酸优于唑来磷酸。无骨病的早期骨髓瘤患者中，10%~20%的患者可考虑应用双膦酸盐，但建议在临床研究中应用。为随访骨病，推荐每年进行1次骨骼检查。骨密度测定或其他代谢检查应限于临床研究。长期应用双膦酸盐的患者应定期检查肾功能并监测颌骨坏死。

小剂量放射治疗（10~30 Gy）可作为姑息治疗，用于疼痛不能控制、即将发生病理性骨折或脊髓压迫的患者^[18]。被照射的受累野应非常局限，以减少放疗对干细胞采集或远期治疗的影响。另外，对于适合进行大剂量治疗和造血干细胞移植的患者，使用的照射剂量不应影响干细胞的采集。承重骨可能发生或已发生骨折、有脊髓骨压迫或脊柱不稳定的患者应请整形科会诊。有症状的压迫性骨折患者应考虑椎体成形术或后凸成形术。

其他并发症

有高钙血症的患者应进行补液，并予以呋塞米、双膦酸盐、类固醇激素和/或降钙素治疗。血浆置换应作为有症状的高粘血症患者的辅助性治疗^[128]。不同机构对血浆置换作为肾功能不全的辅助性治疗存在一定差异。贫血患者应给予促红细胞生成素治疗，尤其是合并肾功能衰竭的患者。检测内源性促红细胞生成素水平可能有助于制定治疗方案^[129,130]（见NCCN癌症及化疗相关性贫血指南）。为预防感染可采取以下措施：（1）反复出现的、威胁生命的感染应考虑静脉用免疫球蛋白；（2）考虑注射肺炎球菌和流感疫苗；（3）如果应用大剂量地塞米松，须考虑进行卡氏肺囊虫肺炎（PCP）、疱疹病毒和真菌感染的预防治疗。硼替佐米与带状疱疹感染相关^[102,131]，应用硼替佐米的患者也应预防带状疱疹感染^[36]（见NCCN癌症相关性感染的预防和治疗指南）。为避免肾功能不全，应维持补液，并且避免使用非甾体类抗炎药物（NSAIDs）。但肾功能不全并非移植的禁忌证。肾功能不全的患者应避免

应用静脉造影剂和非甾体类抗炎药。如果患者应用沙利度胺为基础的化疗方案或来那度胺/地塞米松方案，应考虑进行预防性抗凝治疗^[48]。

系统性轻链型淀粉样变

系统性轻链型淀粉样变以骨髓中单克隆浆细胞减少为特征，但这些浆细胞分泌的蛋白对内脏器官（如肾脏、心脏、肝脏和脾脏）有亲和力，进而导致终末器官功能不全^[132]。

检查

初步诊断检查包括：病史询问和体格检查；直立位生命体征评估；全血细胞计数（CBC）、分类和血小板计数；血尿素氮、血清肌酐和电解质测定。淀粉样变的诊断需要通过腹部皮下脂肪抽吸或受累器官活检，在组织中检测到淀粉样沉积物方能确诊。系统性轻链型淀粉样变的特征描述需包含浆细胞克隆。可以通过骨髓穿刺液的 κ 和 γ 链免疫组化染色测定单克隆浆细胞群。仅以血清蛋白电泳进行筛查不够充分，因为约50%的患者并不出现单克隆峰。因此，所有患者都必须做血清和尿液的免疫固定电泳，它可以检测到单克隆成分。循环血清游离轻链（FLC）的检测有助于诊断。由于各型系统性淀粉样变的治疗各不相同，患者必须进行基因检测，尤其是非裔美国人和外周神经病变患者，以明确遗传的特异性突变。

绝大部分患者合并一个或多个器官功能损害。心脏受累可通过心电图、超声心动图、胸片、血清B型利尿钠肽和肌钙蛋白浓度升高进行诊断。诊断肝脏及胃肠道受累可进行血清碱性磷酸酶测定、大便潜血试验、胃轻瘫患者进行胃排空功能检查、肝脏头尾方向的超声或CT扫描。如患者有明显的外周神经病变，肌电图检查可明确周围神经受累。怀疑内分泌系统或肺脏受累时，可进行内分泌检查及肺功能测定。

治疗

系统性轻链型淀粉样变的治疗仍停留在临床试验阶段，原因是目前获得的数据尚不能明确这种浆细胞病的最佳治疗。用于治疗系统性轻链型淀粉样变的方案大多数来自于多发性骨髓瘤的治疗方案。本指南将中或大剂量美法仑+干细胞移植列为系统性轻链型淀粉样变的治疗选择之一，但该方案并不适用于所有患者。由于该方案有较高的治疗相关死亡率，患者的选择必须十分谨慎^[133-135]。器官的受累程度是患者结局的预测因素^[136]。与标准化疗相比，大剂量化疗+外周血干细胞移植治疗适当的患者，能够获得较高缓解率和生存率^[136]。完全缓解定义为治疗1年后无浆细胞疾病相关的恶液质。干细胞移植后获得最佳疗效见于大剂量诱导治疗后达到完全缓解的患者^[137]，包括受累脏器功能改善的患者^[138]。美法仑的剂量选择应根据风险和毒性来决定。美法仑减量后的毒性明显低于大剂量时^[139]。

美法仑和地塞米松也用于系统性轻链型淀粉样变的治疗。不适合干细胞移植的初治患者采用美法仑联合大剂量地塞米松治疗已经获得了令人鼓舞的结果。有67%的患者获得了血液学缓解，33%的患者获得了完全缓解^[140]。器官功能改善见于48%的患者。更新数据显示6年OS约50%，6年PFS为40%^[141]。

其他治疗方案包括地塞米松和 α -干扰素。在一项多中心协作组研究(n=93)中，有24%的可评估患者获得完全血液学缓解，45%获得器官功能的改善。中位OS为31个月，2年OS为60%^[142]。

一项小规模试验对沙利度胺联合地塞米松进行了研究^[143]。中位治疗5.7个月，31例入组患者中只有11例能够耐受400 mg/d的沙利度胺，20例患者发生3级或3级以上的毒性反应。因此，虽然沙利度胺联合地塞米松有效，但毒性也是显而易见的。

数项II期临床研究显示来那度胺联合地塞米松也能有效治疗系统性轻链型淀粉样变，包括复发/难治性病例^[144-146]。与骨髓瘤患者相比，该联合方案的皮肤毒性在淀粉样变患者中更为多见^[147]。此外，淀粉样变的患者中报道了进行性氮质血症，提示使用该方案时应密切监测^[148]。

临床研究表明硼替佐米联合或不联合地塞米松对初治或复发性淀粉样变患者有效^[149-153]。

Wechalekar等在一项II期研究中评估了环磷酰胺+沙利度胺+地塞米松口服方案(CTD)或毒性降低的CTDa方案。研究共入组75例累及肺脏的晚期AL淀粉样变患者，其中44例患者在先前治疗后克隆复发^[154]。51例(68%)患者的治疗方案为CTD，24例(32%)患者采用CTDa方案。研究报告65例可评价患者中，48例(74%)获得总体血液学缓解，其中14例(21%)为完全缓解，34例(53%)为部分缓解。从开始治疗起估算的中位OS为41个月。估算的3年OS在获得完全缓解或部分缓解的患者中分别为100%和82%。8%的患者因药物毒性而中断治疗。2级毒性见于52%的患者。治疗相关死亡率为4%。

根据上述研究，NCCN指南为系统性轻链型淀粉样变患者的治疗做出如下推荐(均为2A类)：中或大剂量美法仑+干细胞移植；美法仑+地塞米松口服；地塞米松联合 α -干扰素；沙利度胺或来那度胺或硼替佐米联合地塞米松；硼替佐米单药；CTD方案。

NCCN指南所列的方案按英文字母顺序排列，不表明选择的优先顺序。鉴于系统性轻链型淀粉样变的最佳治疗尚未确立，NCCN专家组强烈推荐患者在条件允许的情况下参与临床研究。

参考文献

1. Jemal A, Siegel R, Xu J and Ward E. Cancer Statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20610543>
2. Brenner H, Gondos A and Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. Blood 2008;111:2521-2526. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17901246>
3. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. Blood 2008;111:2516-2520. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975015>
4. Hideshima T and Anderson KC. Molecular mechanisms of novel therapeutic approaches for multiple myeloma. Nat Rev Cancer 2002;2:927-937. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459731>
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 <http://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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16855634>
8. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12528874>
9. Dewald GW, Therneau T, Larson D, et al. Relationship of patient survival and chromosome anomalies detected in metaphase and/or interphase cells at diagnosis of myeloma. Blood 2005;106:3553-3558. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16030187>
10. Fonseca R, Barlogie B, Bataille R, et al. Genetics and cytogenetics of multiple myeloma: a workshop report. Cancer Res 2004;64:1546-1558. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14989251>
11. Mouloupoulos LA, Dimopoulos MA, Weber D, et al. Magnetic resonance imaging in the staging of solitary plasmacytoma of bone. J Clin Oncol 1993;11:1311-1315. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8315427>
12. Durie BGM, Waxman AD, D'Agnolo A and Williams CM. Whole-body (18)FFDG PET identifies high-risk myeloma. J Nucl Med 2002;43:1457-1463. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12411548>
13. 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>
14. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, et al. Plasma cell labeling index and beta2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood 1993;81:3382-3387. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8507875>
15. Greipp PR, San Miguel J, Durie BGM, et al. International staging system for multiple myeloma. J Clin Oncol 2005;23:3412-3420. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15809451>
16. Knowling MA, Harwood AR and Bergsagel DE. Comparison of extramedullary plasmacytomas with solitary and multiple plasma cell tumors of bone. J Clin Oncol 1983;1:255-262. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6668499>
17. Dimopoulos MA, Goldstein J, Fuller L, et al. Curability of solitary bone plasmacytoma. J Clin Oncol 1992;10:587-590. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548521>
18. Hu K and Yahalom J. Radiotherapy in the management of plasma cell tumors. Oncology (Williston Park) 2000;14:101-108. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10680152>
19. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11079582>
20. Bredella MA, Steinbach L, Caputo G, et al. Value of FDG PET in the assessment of patients with multiple myeloma. AJR Am J Roentgenol 2005;184:1199-1204. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15788594>
21. Jadvar H and Conti PS. Diagnostic utility of FDG PET in multiple myeloma. Skeletal Radiol 2002;31:690-694. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12483429>
22. Orchard K, Barrington S, Buscombe J, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography imaging for the detection of occult disease in multiple myeloma. Br J Haematol 2002;117:133-135. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11918544>
23. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Bortezomib/dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma (MM): Updated data from IFM 2005/01 trial. ASCO Meeting Abstracts 2008;26:Abstract 8505. Available at

多发性骨髓瘤

http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/15_suppl/8505

24. Harousseau J-L, Avet-Loiseau H, Attal M, et al. High complete and very good partial response rates with bortezomib--dexamethasone as induction prior to ASCT in newly diagnosed patients with high-risk myeloma: Results of the IFM2005-01 phase 3 trial. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 353. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/353>

25. Avet-Loiseau H, Leleu X, Roussel M, et al. Bortezomib plus dexamethasone induction improves outcome of patients With t(4;14) myeloma but not outcome of patients with del(17p). J Clin Oncol 2010. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644101>

26. Sonneveld P, Van der Holt, B, Schmidt-Wolf, I, . First analysis of HOVON-65/GMMG-HD4 randomized phase III trial comparing bortezomib, adriamycine, dexamethasone (PAD) vs VAD as induction treatment prior to high dose melphalan (HDM) in patients with multiple myeloma (MM) Haematologica 2009;94:Abstract 191. Available at

27. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Superior complete response rate and progression-free survival after autologous transplantation with up-front velcade/thalidomide-dexamethasone compared with thalidomide-dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:Abstract 158. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/158>

28. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. A phase III study of double autotransplantation incorporating bortezomib-thalidomide-dexamethasone (VTD) or thalidomide-dexamethasone (TD) for multiple myeloma: Superior clinical outcomes with VTD compared to TD. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 351. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/351>

29. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed/20564642>

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

31. Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa Trial). ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 131. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/131>

32. Kumar S, Flinn IW, Hari PN, et al. Novel three- and four-drug combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide, for newly diagnosed multiple myeloma: encouraging results from the multi-center, randomized, phase 2 EVOLUTION study. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 127. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/127>

33. Richardson P, Jagannath S, Raje N, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rev/Vel/Dex) as front-line therapy for patients with multiple myeloma (MM): preliminary results of a phase 1/2 study. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:Abstract 187. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/187>

34. Richardson P, Lonial S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: encouraging efficacy in high risk groups with updated results of a phase I/II study. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:Abstract 92. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/92>

35. 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 <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/bloodjournal;116/5/679>

36. 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 <http://jco.ascopubs.org/cgi/content/abstract/26/29/4784>

37. Vickrey E, Allen S, Mehta J and Singhal S. Acyclovir to prevent reactivation of varicella zoster virus (herpes zoster) in multiple myeloma patients receiving bortezomib therapy. Cancer 2009;115:229-232. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19090004>

38. Mateos MV. Management of treatment-related adverse events in patients with multiple myeloma. Cancer Treat Rev 2010;36 Suppl 2:S24-32. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20472185>

39. 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, doubleblinded, placebo-controlled SWOG Trial S0232. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:Abstract 77. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/77>

40. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized phase III trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the eastern Cooperative Oncology Group. ASH Annual

多发性骨髓瘤

Meeting Abstracts 2006;108:799. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/799>

41. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander N, et al. A randomized trial of lenalidomide plus high-dose dexamethasone (RD) versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (E4A03): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. ASH Annual Meeting Abstracts 2007;110:74. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;110/11/74>

42. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez/19853510>

43. Gay F, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood* 2010;115:1343-1350. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20008302>

44. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Impact of lenalidomide therapy on stem cell mobilization and engraftment post-peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed myeloma. *Leukemia* 2007;21:2035-2042. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17581613>

45. Paripati H, Stewart AK, Cabou S, et al. Compromised stem cell mobilization following induction therapy with lenalidomide in myeloma. *Leukemia* 2008;22:1282-1284. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18216870>

46. Kumar S, Giral S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide-, or bortezomib-containing regimens. *Blood* 2009;114:1729-1735. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19561323>

47. Zangari M, Tricot G, Polavaram L, et al. Survival effect of venous thromboembolism in patients with multiple myeloma treated with lenalidomide and high-dose dexamethasone. *J Clin Oncol* 2010;28:132-135. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/pubmed/19901114>

48. Palumbo A, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Prevention of thalidomide- and lenalidomide-associated thrombosis in myeloma. *Leukemia* 2008;22:414-423. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094721>

49. Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, et al. Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated

by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006;24:431-436. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16365178>

50. Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A and Hussein MA. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a Phase III multicenter randomized trial. *Cancer* 2006;106:848-858. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16404741>

51. Gregory WM, Richards MA and Malpas JS. Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials. *J Clin Oncol* 1992;10:334-342. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1531068>

52. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:825-831. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530576>

53. Facon T, Mary JY, Hulin C, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet* 2007;370:1209-1218. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17920916>

54. Hulin C, Facon T, Rodon P, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3664-3670. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451428>

55. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28:3160-3166. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20516439>

56. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18753647>

57. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 2010;28:2259-2266. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368561>

多发性骨髓瘤

58. Harousseau J-L, Palumbo A, Richardson P, et al. Superior outcomes associated with complete response: analysis of the phase III VISTA study of bortezomib plus melphalan-mrednisone versus melphalan-prednisone. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:Abstract 2778. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/2778>
59. Yeh Y, Chambers J, Gaugris S and Jansen J. Indirect comparison of the efficacy of melphalan-prednisone-bortezomib Relative to melphalan-prednisone-thalidomide and melphalan-prednisone for the first line treatment of Multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:Abstract 2367. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/2367>
60. Palumbo A, Falco P, Corradini P, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. J Clin Oncol 2007;25:4459-4465. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17785703>
61. Palumbo A, Falco P, Falcone A, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. Clin Lymphoma Myeloma 2009;9:145-150. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19406725>
62. Roy V, Stewart AK, Bergsagel PL, et al. Phase II study of melphalan, prednisone and lenalidomide combination for newly diagnosed multiple myeloma patients who are not candidates for stem cell transplantation. ASH Annual Meeting Abstracts 2008;112:Abstract 2769. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/2769>
63. Palumbo A, Dimopoulos MA, Delforge M, et al. A phase III study to determine the efficacy and safety of lenalidomide in combination with melphalan and prednisone (MPR) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 613. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/613>
64. Niesvizky R, Reeves J, Flinn IW, et al. Phase 3b UPFRONT study: Interim results from a community practice-based prospective randomized trial evaluating three bortezomib-based regimens in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 129. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/129>
65. Badros A, Barlogie B, Morris C, et al. High response rate in refractory and poor-risk multiple myeloma after allotransplantation using a nonmyeloablative conditioning regimen and donor lymphocyte infusions. Blood 2001;97:2574-2579. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313244>
66. Kroger N, Sayer HG, Schwerdtfeger R, et al. Unrelated stem cell transplantation in multiple myeloma after a reduced-intensity conditioning with pretransplantation antithymocyte globulin is highly effective with low transplantation-related mortality. Blood 2002;100:3919-3924. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12393448>
67. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11806971>
68. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8649495>
69. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12736280>
70. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16432076>
71. Femand J-P, 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16275936>
72. Corradini P, Cavo M, Lokhorst H, et al. Molecular remission after myeloablative allogeneic stem cell transplantation predicts a better relapse-free survival in patients with multiple myeloma. Blood 2003;102:1927-1929. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12738666>
73. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533739>
74. Kumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. Bone Marrow Transplant 2004;34:161-167. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15133489>
75. Attal M, Harousseau J-L, Facon T, et al. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Med 2003;349:2495-2502. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695409>
76. Stadtmauer EA. Multiple myeloma, 2004--one or two transplants? N Engl J Med

多发性骨髓瘤

- 2003;349:2551-2553. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695416>
77. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17485707>
78. 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. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2004;104:Abstract 948. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;104/11/948>
79. Goldschmidt H. Single vs double high-dose therapy in multiple myeloma: second analysis of the GMMG-HD2 trial *Haematologica* 2005;90(s1):Abstract 38 Available at Not Available
80. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20085933>
81. Kyle RA. High-dose therapy in multiple myeloma and primary amyloidosis: an overview. *Semin Oncol* 1999;26:74-83. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10073564>
82. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12732167>
83. Bruno B, Rotta M, Patriarca F, et al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med* 2007;356:1110-1120. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
84. Garban F, Attal M, Michallet M, et al. Prospective comparison of autologous stem cell transplantation followed by dose-reduced allograft (IFM99-03 trial) with tandem autologous stem cell transplantation (IFM99-04 trial) in high-risk de novo multiple myeloma. *Blood* 2006;107:3474-3480. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16397129>
85. Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-3454. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12855572>
86. Crawley C, Lalancette M, Szydlo R, et al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;105:4532-4539. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
87. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361911>
88. Browman GP, Bergsagel D, Sichi D, et al. Randomized trial of interferon maintenance in multiple myeloma: a study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1995;13:2354-2360. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7666094>
89. Fritz E and Ludwig H. Interferon-alpha treatment in multiple myeloma: metaanalysis of 30 randomised trials among 3948 patients. *Ann Oncol* 2000;11:1427-1436. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11142483>
90. Shustik C, Belch A, Robinson S, et al. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br J Haematol* 2007;136:203-211. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17233817>
91. Brinker BT, Waller EK, Leong T, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves overall survival after autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for multiple myeloma. *Cancer* 2006;106:2171-2180. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16598756>
92. Attal M, Harousseau J-L, Leyvraz S, et al. Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3289-3294. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16873668?dopt=Abstract>
93. Spencer A, Prince M, Roberts AW, et al. First Analysis of the Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) Trial of Thalidomide and Alternate Day Prednisolone Following Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) for Patients with Multiple Myeloma (ALLG MM6). *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:Abstract 58. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/58>
94. Morgan GJ, Davies FE, Cavenagh JD and Jackson GH. Position statement on the use of bortezomib in multiple myeloma. *Int J Lab Hematol* 2008;30:1-10. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18190461>
95. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2006;354:1021-1030. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525139>
96. McCarthy PL, Owzar K, Stadtmauer EA, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple

多发性骨髓瘤

myeloma (CALGB 100104): initial report of patient accrual and adverse events. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:3416. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/3416>

97. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant (ASCT) for multiple myeloma (MM): CALGB 100104. ASCO Meeting Abstracts 2010;28:Abstract 8017. Available at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8017

98. Attal M, Harousseau JL, Marit G, et al. Lenalidomide after autologous transplantation for myeloma: first analysis of a prospective, randomized study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2005 02). ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:Abstract 529. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/529>

99. Attal M, Cristini C, Marit G, et al. Lenalidomide maintenance after transplantation for myeloma. ASCO Meeting Abstracts 2010;28:Abstract 8018. Available at http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/8018

100. Mateos M-V, Oriol A, Martinez J, et al. A prospective, multicenter, randomized, trial of bortezomib/melphalan/prednisone (VMP) versus bortezomib/thalidomide/prednisone (VTP) as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib/thalidomide (VT) versus bortezomib/prednisone (VP) in elderly untreated patients with multiple myeloma older than 65 years. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:3. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/3>

101. Mellqvist U-H, Westin J, Gimsing P, et al. Improved response rate with bortezomib consolidation after high dose melphalan: first results of a Nordic myeloma study group randomized phase III trial. ASH Annual Meeting Abstracts 2009;114:530. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/530>

102. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15958804>

103. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood 2007;110:3557-3560. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17690257>

104. Jagannath S, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib appears to overcome the poor prognosis conferred by chromosome 13 deletion in phase 2 and 3 trials. Leukemia 2007;21:151-157.

Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17096017>

105. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>

106. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032762>

107. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18032763>

108. Richardson P, Jagannath S, Hussein M, et al. A multicenter, single-arm, open-label study to evaluate the efficacy and safety of single-agent lenalidomide in patients with relapsed and refractory multiple myeloma; preliminary Results. ASH Annual Meeting Abstracts 2005;106:1565. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;106/11/1565>

109. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, et al. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2000;75:897-901. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10994824>

110. Mohty M, Attal M, Marit G, et al. Thalidomide salvage therapy following allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective study from the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) and the Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant 2005;35:165-169. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15531895>

111. Lee C-K, 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12860952>

112. Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565-1571. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10564685>

113. Waage A, Gimsing P, Juliusson G, et al. Early response predicts thalidomide efficiency in patients with advanced multiple myeloma. Br J Haematol 2004;125:149-155. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15059136>

114. Morgan GJ, Schey SA, Wu P, et al. Lenalidomide (Revlimid), in combination with

多发性骨髓瘤

cyclophosphamide and dexamethasone (RCD), is an effective and tolerated regimen for myeloma patients. *Br J Haematol* 2007;137:268-269. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17408469>

115. Reece DE, Rodriguez GP, Chen C, et al. Phase I-II trial of bortezomib plus oral cyclophosphamide and prednisone in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2008;26:4777-4783. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/18645194>

116. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>

117. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20159666>

118. Richardson PG, Jagannath S, Avigan DE, et al. Lenalidomide plus bortezomib (Rev-Vel) in relapsed and/or refractory multiple myeloma (MM): final results of a multicenter phase I trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;108:405. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;108/11/405>

119. Anderson KC, Jagannath S, Jakubowiak A, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma (MM): Encouraging outcomes and tolerability in a phase II study. *ASCO Meeting Abstracts* 2009;27:8536-. Available at <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/8536>

120. Ikhlague N, Seshadri V, Kathula S and Baumann MA. Efficacy of prophylactic warfarin for prevention of thalidomide-related deep venous thrombosis. *Am J Hematol* 2006;81:420-422. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16680743>

121. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342649>

122. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9469347>

123. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8559201>

124. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208851>

125. Bloomfield DJ, Krahn MD, Neogi T, et al. Economic evaluation of chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone for symptomatic hormoneresistant prostate cancer: based on a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1998;16:2272-2279. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626231>

126. Kyle RA, Yee GC, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 clinical practice guideline update on the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2007;25:2464-2472. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17515569>

127. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16889620>

128. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4701949>

129. 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>

130. 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8639883>

131. Mateos M-V, Hernandez J-M, Hernandez M-T, 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 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16772605>

132. Falk RH, Comenzo RL and Skinner M. The systemic amyloidoses. *N Engl J Med* 1997;337:898-909. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9302305>

133. Comenzo RL and Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. *Blood* 2002;99:4276-4282. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12036853>

134. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Stem cell transplantation for the management of primary systemic amyloidosis. *Am J Med* 2002;113:549-555. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12459400>

多发性骨髓瘤

135. Goodman HJ, Gillmore JD, Lachmann HJ, et al. Outcome of autologous stem cell transplantation for AL amyloidosis in the UK. *Br J Haematol* 2006;134:417-425. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822290>
136. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. Superior survival in primary systemic amyloidosis patients undergoing peripheral blood stem cell transplantation: a case-control study. *Blood* 2004;103:3960-3963. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14739213>
137. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response. *Haematologica* 2007;92:1415-1418. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768110>
138. Skinner M, Santhorawala V, Seldin DC, et al. High-dose melphalan and autologous stem-cell transplantation in patients with AL amyloidosis: an 8-year study. *Ann Intern Med* 2004;140:85-93. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14734330>
139. Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Risk-adjusted manipulation of melphalan dose before stem cell transplantation in patients with amyloidosis is associated with a lower response rate. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1025-1031. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516945>
140. Palladini G, Perfetti V, Obici L, et al. Association of melphalan and highdose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood* 2004;103:2936-2938. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15070667>
141. Palladini G, Russo P, Nuvolone M, et al. Treatment with oral melphalan plus dexamethasone produces long-term remissions in AL amyloidosis. *Blood* 2007;110:787-788. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17606766>
142. Dhodapkar MV, Hussein MA, Rasmussen E, et al. Clinical efficacy of highdose dexamethasone with maintenance dexamethasone/alpha interferon in patients with primary systemic amyloidosis: results of United States Intergroup Trial Southwest Oncology Group (SWOG) S9628. *Blood* 2004;104:3520-3526. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15308571>
143. Palladini G, Perfetti V, Perlini S, et al. The combination of thalidomide and intermediate-dose dexamethasone is an effective but toxic treatment for patients with primary amyloidosis (AL). *Blood* 2005;105:2949-2951. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15572585>
144. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, et al. The activity of lenalidomide with or without dexamethasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood* 2007;109:465-470. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17008538>
145. Santhorawala V, Wright DG, Rosenzweig M, et al. Lenalidomide and dexamethasone in the treatment of AL amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood* 2007;109:492-496. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16960148>
146. Dispenzieri A, Lacy M, Zeldenrust SR, et al. Long term follow-up of patients with immunoglobulin light chain amyloidosis treated with lenalidomide and dexamethasone. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;112:Abstract 1737. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;112/11/1737>
147. Sviggum HP, Davis MD, Rajkumar SV and Dispenzieri A. Dermatologic adverse effects of lenalidomide therapy for amyloidosis and multiple myeloma. *Arch Dermatol* 2006;142:1298-1302. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17043184>
148. Batts ED, Santhorawala V, Hegerfeldt Y and Lazarus HM. Azotemia associated with use of lenalidomide in plasma cell dyscrasias. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1108-1115. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18452093>
149. Kastritis E, Anagnostopoulos A, Roussou M, et al. Treatment of light chain (AL) amyloidosis with the combination of bortezomib and dexamethasone. *Haematologica* 2007;92:1351-1358. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024372>
150. Wechalekar AD, Lachmann HJ, Offer M, et al. Efficacy of bortezomib in systemic AL amyloidosis with relapsed/refractory clonal disease. *Haematologica* 2008;93:295-298. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245653>
151. Kastritis E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis. *J Clin Oncol* 2010;28:1031-1037. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20085941
152. Lamm W, Willenbacher W, Zojer N, et al. Efficacy of the combination of bortezomib and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:Abstract 2871. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/2871>
153. Singh V, Saad A, Palmer J, et al. Response to bortezomib based induction therapy in newly diagnosed light chain (AL) amyloidosis. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2009;114:Abstract 1867. Available at <http://abstracts.hematologylibrary.org/cgi/content/abstract/ashmtg;114/22/1867>
154. Wechalekar AD, Goodman HJ, Lachmann HJ, et al. Safety and efficacy of risk-adapted cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone in systemic AL amyloidosis. *Blood* 2007;109:457-464. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16990593>

NCCN Asia liaison:
EMD Scientific Communication Group



Beijing:
Rm 1602,16th Floor, Tong Guang Building, 12 Nong Zhan Nan Li, Chaoyang District,
Beijing 100125, China
Tel:86-10-65389428/29/38 Fax: 86-10-65389047

Hong Kong:
Unit 4002B, 40th Floor, Metroplaza Tower 2, 223 Hing Fong Road, Kwai Fong, NT,
Hong Kong
Tel: 852-36901213 Fax: 852-36901219

Shanghai Office:
Room 2901~2903, Junling Plaza, 500 Chengdu Road (N), Huangpu District, Shanghai
Tel: 86-21-63279901/02/03/05/06 Fax: 86-21-63279968

Taipei:
3F.-2, No.25, Sec. 4, Xinyi Rd., Da-an District,
Taipei City 106,TaiWan
Tel: 886-2-27050579 FAX: 886-2-27050879

北京:
北京市朝阳区农展南里12号通广大厦16楼1602室
电话: 86-10-65389428/29/38
传真: 86-10-65389047
邮编: 100125

香港:
香港新界葵芳兴芳路223号新都会广场第二座40楼4002B室
电话: 852-36901213
传真: 852-36901219

上海:
上海市黄浦区成都北路500号峻岭广场29楼2901~03室
电话: 86-21-63279901/02/03/05/06
传真: 86-21-63279968
邮编: 200003

台北:
台北市大安区106信义路4段25号3F.-2
电话: 886-2-27050579
传真: 886-2-27050879

