

硼替佐米单新药为主初始化疗序贯来那度胺持续治疗 在未移植的初治多发性骨髓瘤的疗效评估^{*}

周巧林 许芳 文菁菁 岳静 石林 张亚 苏静 刘宜平

(电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院血液内科, 四川 绵阳 621000)

【摘要】 **目的** 回顾性分析初始选择硼替佐米为主(不含来那度胺)的联合化疗序贯来那度胺联合地塞米松的(Rd)持续治疗在新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)中的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析我中心 2017—2019 年收治的 40 例 NDMM 患者,初始选择硼替佐米为主单新药方案,在取得部分缓解(PR)以上疗效后,续贯 Rd 持续治疗,直至疾病复发、进展。观察患者疗效及安全性。**结果** 硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗,总有效率(ORR) 87.5%,无进展生存(PFS)50%;45.0%取得完全缓解(CR),30.0%获得非常好的部分缓解(VGPR);仅 30.0%有 3~4 级以上药物相关不良反应。与 EVOLUTION 研究相比,本研究有更晚期的疾病分期($P=0.037$),更差的体能状态($P=0.003$),但有着更高比例 ORR($P<0.001$)、 \geq VGPR($P<0.001$)及 12 个月的 PFS($P=0.011$)。而且不良反应更少。**结论** 对于非移植 NDMM 患者,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯来那度胺联合地塞米松的(Rd)持续治疗可能是 VRD 方案的一线替代选择。

【关键词】 多发性骨髓瘤;新诊断;序贯治疗;硼替佐米;来那度胺

【中图分类号】 R733.3 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.011

Bortezomib-based regimens sequential lenalidomide therapy in newly diagnosed multiple myeloma

ZHOU Qiaolin, XU Fang, WEN Jingjing, YUE Jing, SHI Lin, ZHANG Ya, SU Jing, LIU Yiping

(Department of Hematology, Mianyang Central Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang 621000, Sichuan, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the efficacy and safety of the sequential therapy with bortezomib-based triplet regimens excluding lenalidomide followed by continuous lenalidomide and dexamethasone (Rd) in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). **Methods** Forty NDMM patients were included in this study who were admitted to our center from 2017 to 2019. Bortezomib-based triplet regimens were initially selected and followed by Rd continuous treatment once partial remission (PR) or better was achieved. Efficacy and safety were observed and compared. **Results** The overall survival rate was 87.5% (35/40), and progression-free survival (PFS) was 50% (20/40) after administration of the sequential strategy. Best outcome assessment achieved during follow-up: 45.0% (18/40) achieved complete response (CR), and 30.0% (12/40) achieved very good partial response (VGPR). 30.0% (12/40) had grade 3–4 or higher drug-related adverse reactions, mainly hematological toxicity, accounting for 25% (10/40). No patients died of adverse reactions. Compared with EVOLUTION trial, this study had more advanced disease stage (ISS stage III 40.0% vs 19.0%, $P=0.037$), worse physical status (KPS score 50–60 25.0% vs 2.0%, $P=0.003$). But there was a higher proportion of ORR (100% vs 73%, $P<0.001$), VGPR or better (75% vs 32%, $P<0.001$), and PFS at 12 months (90% vs 68%, $P=0.011$). **Conclusion** Bortezomib-based PXD regimens sequential with lenalidomide continuous treatment maybe not be inferior to VRD for first-line treatment in NDMM patients.

【Key words】 Multiple myeloma; New diagnosis; Sequential therapy; Bortezomib; Lenalidomide

基金项目:四川省医学会课题(S20074);四川省自然科学基金(2022NSFSC1603);绵阳市中心医院 2021 年院级课题(2021yj013)

通讯作者:许芳,主任医师,E-mail:147377807@qq.com

引用本文:周巧林,许芳,文菁菁,等. 硼替佐米单新药为主初始化疗序贯来那度胺持续治疗在未移植的初治多发性骨髓瘤的疗效评估[J]. 西部

医学,2023,35(9):1304-1309. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2023.09.011

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是最为常见的血液恶性肿瘤之一。伴随新药的出现,多发性骨髓瘤患者的总体生存预后得到了极大改善。其中以硼替佐米为代表的蛋白酶体抑制剂(Proteasome inhibitors, PIs)及来那度胺为代表的免疫调节剂(Immunomodulating agents, IMiDs)是多发性骨髓瘤治疗的两类基石性新药。基于两者不同药理机制及协同作用,VRD 方案改善了患者预后^[1],因此 NCCN 指南及中国指南均将 VRD 方案作为新诊断多发性骨髓瘤(new diagnosed multiple myeloma, NDMM)的一线治疗中的优选方案^[2-3]。但由于医保、经济、社会等多重因素的影响,VRD 方案的普及受到限制^[4]。在国内,直至 2019 年国家医保目录将硼替佐米与来那度胺两类新药的同步用药纳入了医保报销范围,因此存在大量这两类单新药为主的联合化疗的 MM 患者^[5]。单新药在初始与巩固维持阶段的序贯应用,能否弥补两类药物非同步应用导致的疗效差异,值得探讨。因此,本文拟探讨含硼替佐米的单新药 PXd 方案序贯 Rd 方案维持在 NDMM 患者中的临床疗效、安全性与卫生经济学意义。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017—2019 年在我院收治的 40 例硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗的 NDMM 患者,所有患者均符合国际骨髓瘤工作组(IMWG)制定的诊断标准^[2],均不适宜或拒绝自体造血干细胞移植。

1.2 治疗方案 初诊时诱导方案,包括 VCD 方案:硼替佐米 1.6 mg/m²,第 1、8、15、22 d;环磷酰胺 300 mg/m²,第 1、8、15 d;地塞米松 20 mg,第 1、2、8、9、15、16、22、23 d。VTD 方案:硼替佐米 1.6 mg/m²,第 1、8、15、22 d;沙利度胺 100 mg qn;地塞米松 20 mg,第 1、2、8、9、15、16、22、23 d。PAD 方案:硼替佐米 1.6 mg/m²,第 1、8、15、22 d;脂质体阿霉素 25 mg/m²,第 1 d;地塞米松 20 mg,第 1、2、8、9、15、16、22、23 d,在取得至少部分缓解后,序贯 Rd 方案维持治疗,用药方案:来那度胺 25 mg/d,第 1~14 d;地塞米松 20 mg,第 1、8、15、22 d,至疾病进展。使用硼替佐米的患者均使用阿昔洛韦预防带状疱疹病毒。如无禁忌,使用沙利度胺或来那度胺的患者使用阿司匹林预防血栓。

1.3 疗效及不良反应评定 治疗疗效的评定参照 IMWG 的疗效标准^[6]。主要评估指标治疗后最佳疗效指标,包括总体有效率(ORR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR),其中 ORR 包括 PR 及以上。次要评估指标包括无进展生存率(PFS)、总体生存率(OS)。其他观察指标是治疗安全

性,包括一般不良反应和严重不良反应,不良反应参照美国国家癌症研究所制定的毒性标准^[7]。

1.4 随访 所有患者均随访至疾病进展、复发或者死亡;生存患者的末次随访时间是 2021 年 12 月 6 日,排除失访病例。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。生存分析应用 Kaplan-Meier 生存曲线,log-rank 回归用于比较组间的不同。

2 结果

2.1 一般特征 40 例患者中位年龄 52 岁(21~74 岁),男性 20 例,女性 20 例;根据国际分期系统(ISS)分期:I 期 16 例,II 期 8 例,III 期 16 例,40% 的患者 ISS 分期 III 期;15.0% 的患者 ECOG 评分 > 2 分,25% 的患者 KPS 评分 50~60 分。细胞遗传学和 FISH 分析(获取 10 例患者),20.0% 的患者评为高危。25.0% 的患者合并髓外病变。见表 1。

表 1 患者临床特征 [$n(\times 10^{-2})$]

临床特征	患者 ($n=40$)
年龄(岁)	
18~64	34(85.0)
65~74	6(15.0)
诊断时 ISS 分期	
I	16(40.0)
II	8(20.0)
III	16(40.0)
细胞遗传学	
未行检查	32
Del(17)	0
t(4;14)/ t(14;16)/ t(14;20)	0
1q21	2
其他	8
ECOG 评分(分)	
0~2	34(85.0)
3~4	6(15.0)
KPS 评分(分)	
90~100	8(20.0)
70~80	22(55.0)
50~60	10(25.0)
乳酸脱氢酶(>190 U/L)	18(45.0)
髓外病变	10(25.0)

2.2 疗效分析 应用硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗的 40 例 NDMM 患者中,中位治疗疗程数为 6(4~9)疗程,来那度胺中位治疗时间 17.2(1.2~57.4)月,治疗后评估的最佳疗效,ORR 40 例(100%),包括 CR 18 例(45.0%),VGPR

30 例(75.0%)。进一步分析可能影响深层次缓解(\geq VGPR)的因素,结果显示仅 ISS 分期是影响患者获得深层次的缓解的因素($P=0.007$),ISS 分期 I 期较 ISS 分期 II 期、III 期患者获得深层次缓解比例更高。诱导治疗时予以含硼替佐米单新药的不同方案治疗,治疗后最佳疗效无统计学差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 不同诱导治疗方案的治疗疗效[$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 Treatment outcomes in different groups with different induction regimens

	V 序贯 R	PCD	PAD	PTD
诱导治疗后最佳疗效				
ORR(\geq PR)	40(100.0)	28(100.0)	4(100.0)	8(100.0)
\geq VGPR	30(75.0)	18(64.3)	4(100.0)	8(100.0)
CR	18(45.0)	10(35.7)	2(50.0)	6(75.0)
中位 PFS(月)				
12 个月 PFS	36(90.5)	24(85.7)	4(100.0)	8(100.0)
24 个月 PFS	32(75.0)	22(78.6)	4(100.0)	6(75.0)
36 个月 PFS	18(45.0)	10(35.7)	4(100.0)	4(50.0)
中位 OS(月)				
12 个月 OS	36(90.0)	24(85.7)	4(100.0)	8(100.0)
24 个月 OS	34(85.0)	24(85.7)	4(100.0)	6(75.0)
36 个月 OS	22(55.0)	14(50.0)	4(100.0)	4(50.0)
疾病进展例数	20(50.0)	14(50.0)	2(50.0)	4(50.0)

2.3 硼替佐米为主单新药诱导化疗序贯 Rd 方案持续治疗与双新药同步治疗疗效对比 本研究为首个 VRD 的注册临床试验 EVOLUTION 研究进行了疗效及安全性对比。与 EVOLUTION 研究相比,本研究有更晚期的疾病分期($P=0.037$),更差的体能状态($P=0.003$),但有着更高比例 ORR($P<0.001$)、 \geq VGPR($P<0.001$)及 12 个月的 PFS($P=0.011$)。不良反应相对少。见表 3。

2.4 生存分析 本研究中位随访 32.8 个月(5.2~71.4 个月),纳入患者的 PFS 和 OS 见图 1A、1B,中位 PFS 和中位 OS 未达到。硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗组 1 年生存率 90.5%,2 年生存率 85.7%。亚组分析显示:年龄、初始治疗选用的含硼替佐米单新药方案、诊断时淋巴细胞计数和单核细胞计数比值(LMR)、ECOG 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$),见图 1C-H。但 ISS 分期 III 期的患者有较差的 PFS($P=0.009$),见图 1G。所有生存病例均在进一步随访中。

2.5 不良反应 主要包括粒细胞减少、血小板减少、感染、乏力、周围神经病变、便秘、水肿等,其中 3~4 级不良反应发生 12 例(30.0%),包括中性粒细胞缺乏、血小板减少、便秘分别为 10.0%、15%与 5.0%,以

表 3 比较本研究与 EVOLUTION 研究的临床特征和治疗疗效[$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Comparison of clinical features and outcomes data between present study and EVOLUTION study

患者临床特征	V 序贯 R	EVOLUTION	P
中位年龄(范围)	53(21~74)	60(42~75)	
≥ 65 (岁)	6(15)	13(31)	0.087
诊断时 ISS 分期			0.037
I	16(40.0)	16(38.0)	
II	8(20.0)	18(43.0)	
III	16(40.0)	8(19.0)	
ECOG 评分			
≥ 2	10(25.0)		NS
KPS 评分			<0.001
50~60	10(25.0)	1(2.0)	
70~80	22(55.0)	16(38.0)	
90~100	8(20.0)	25(60.0)	
LDH >190 U/L($\times 10^{-2}$)	45	44	0.845
细胞遗传学高危 ^①	2(20.0)	7(15.0)	0.156
疗效评估			
ORR(\geq PR)	40(100)	30(73.0)	<0.001
\geq VGPR	30(75.0)	13(32.0)	<0.001
CR	18(45.0)	3(7.0)	<0.001
12 个月 PFS	36(90.0)	28(68.0)	0.011
18 个月 PFS	32(80.0)		NS
24 个月 PFS	32(80.0)		NS
不良反应			
≥ 3 级药物相关的副反应	12(30.0)	25(60.0)	0.007
≥ 3 级血液学的副反应	8(20.0)	11(26.0)	0.507

注:①.细胞遗传学高危指间期荧光原位杂交检出 del(17p), t(4;14), t(14;16), 1q21;NS. 无统计学意义。

血液学毒性反应为主,无患者死于不良反应,无患者因为不良反应停止治疗。

3 讨论

VRD 方案相较于各自单新药为主的联合化疗具有更佳的缓解深度及总体生存率。硼替佐米和来那度胺药理机制不同^[8-9],且有协同作用^[10],硼替佐米和来那度胺联合治疗可以改善多发性骨髓瘤患者的预后。Mateos 等^[11]研究首次证实了单新药序贯治疗的可行性,研究将 9 个疗程 VMP(硼替佐米+马法兰+泼尼松)方案序贯 9 个疗程 Rd 方案(来那度胺+地塞米松)用于 118 例 65 岁以上不适宜移植 NDMM 患者,取得了 42%CR 率,3 年 OS72%。后续日本学者的研究也显示:4 个疗程 VMP(硼替佐米+马法兰+泼尼松)方案序贯 Rd 方案(来那度胺+地塞米松)维持化疗直至疾病进展,该方案用于不适宜移植的老年 NDMM 患者,取得了 88.1%的 ORR 及 36.1%的 CR 率,且周围神经病变的不良反应更少^[12]。这两个研究的治疗反应率和总体生存和首个 VRD 的注册临床试验 EVOLUTION 研究相比,VRD 方案用于 NDMM 患者取得 85%的 ORR 率,24%的 CR 率^[13],疗效并无

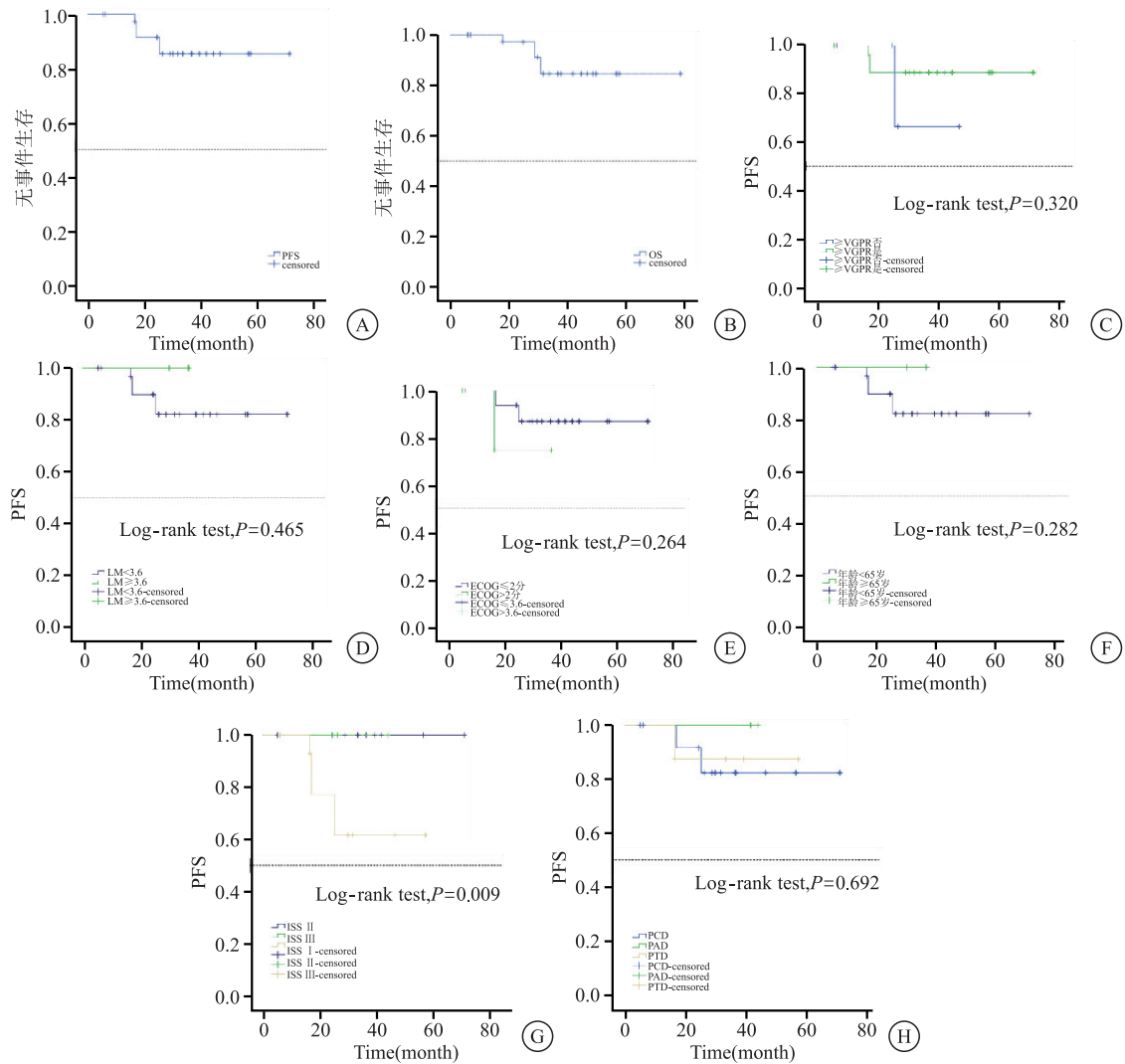


图 1 40 例患者生存曲线及不同因素对 PFS 的影响

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves

注：A. PFS; B. OS; 影响因素: C. 是否达到 VGPR; D. 诊断时淋巴细胞计数和单核细胞计数比值; E. ECOG 评分; F. 年龄; G. ISS 分期; H. 诱导方案。

显著差异。这提示硼替佐米、来那度胺单新药的序贯化疗可能取得与双新药同步联合化疗相当的疗效。因此,推测硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗可能取得与双新药同步联合化疗相当的疗效。

为了进一步证实单新药序贯治疗的疗效不劣于双新药同步治疗,本文回顾性分析了硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗的疗效、安全性,同时与首个 VRD 的注册临床试验 EVOLUTION 研究相比较。本研究中,高龄患者比例与 EVOLUTION 临床试验中差别不大,且倾向有更晚期的疾病分期,更差的体能状态。尽管基线特征更劣势,但疗效和生存结果对比显示,本研究有 100% 的 ORR, 75% 的 \geq VGPR, 12 个月的 PFS 90.0%, 不低于 EVOLUTION 研究报道的 73%, 32% 和 68%。同样,不低于 VRd 方案的 3 期临床试验 SWOG S0777 研究的

81.5%, 27.8% 和 38%^[1]。初始治疗给予的与硼替佐米联合的化疗药物(如环磷酰胺、阿霉素、沙利度胺)对治疗疗效的影响无明显差异。这表明,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗是可能取得与双新药同步联合化疗相当的疗效的。

对于影响预后的因素,不同的研究中有不同的结论。SWOG S0777 研究结果显示,达到 VGPR 或更佳疗效,有着更长的 PFS^[1],提示深层次缓解是影响预后的重要因素,这在其他研究中也得到证实^[14-15]。另外,Romano 等^[16]研究中提到,淋巴细胞计数/单核细胞计数(LMR)是 MM 患者新药治疗前 PFS 的预后指标,LMR<3.6 的 PFS 更短。程盼盼等^[17]研究也表明,LMR 与 MM 患者的疾病进展及预后相关。此外, ECOG 评分、分期、年龄、LDH 也可能是影响患者的 PFS 的因素^[1,13,18-19]。本研究中,ISS III 期有着较差的 PFS,而深层次的缓解、ECOG 评分、分期、年龄、LMR

的不同,对 PFS 的影响并无统计学意义。分析原因可能是因为本研究随访观察时间尚短,分析 PFS 的影响因素可能存在偏差。对于 PFS 的影响因素,需后续更长时间的随访观察加以佐证。

以上结果的提示,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗,与硼替佐米和来那度胺双新药同步治疗相比,可能有着相当的缓解率及深层次缓解率,较长的无进展生存的比例更高。而 ISS 分期是影响预后的重要因素,其余因素的预后价值进一步探讨。需要指出的是,本研究与这两项临床试验并非头对头的研究,但仍有一定指示意义,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗与 VRd 方案一样,也兼顾了蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的不同治疗机制,可能也能获得疗效的提升。

安全性分析提示,与 EVLUTION 研究相比,本研究与药物相关的严重的不良反应(≥ 3 AEs)更低,但严重的血液学不良反应的比例两者相当,且均以血液学毒性为主。EVLUTION 研究中,有着较高比例的周围神经病变不良反应^[13],而本研究中未出现 > 2 级周围神经病变。EVLUTION 研究和 SWOG S0777 研究因为不良反应的治疗中断率分别为 19% 和 23%^[1,13],而本研究未发生因为不良反应的治疗中断。Toor 等^[20]研究显示,VCD 方案总体耐受性较好,III/IV 级周围神经病变与 VRD 方案相关性高,VCD 方案组,并无 III/IV 级周围神经病变的报道。硼替佐米与来那度胺同步使用,周围神经病变的发生率、严重程度可能更高,其中的机制尚不明确。本研究中,硼替佐米与来那度胺序贯治疗,没有发生 III/IV 级周围神经病变,提示单新药序贯治疗,可能降低双新药联合导致的严重的非血液学不良反应,如周围神经病变。需要指出的是,本研究中硼替佐米的给药方式为每周一次,EVLUTION 研究中给药方式为每周两次,这也可能一定程度上降低了重度周围神经病变的发生及相关的停药。有文献报道认为,硼替佐米给予一周两次所发生的周围神经病变的比例高于一周一次,而两种给药方式发生 III、IV 级血液学毒性无明显差别^[21]。另外,本研究硼替佐米的给药方式为皮下注射,也可能降低了周围神经病变的发生。研究证实硼替佐米皮下注射可以减少周围神经病变的发生及降低其他药物相关毒性,且不会影响硼替佐米的疗效^[22-24]。与临床试验的严格管控和良好管理不同,真实世界中,患者的治疗依从性可能更差,因此,更轻及更少比例的不良反应,可能增加患者的用药依从性,降低治疗中断的比例。

与临床试验 EVLUTION 研究及 SWOG S0777

研究相比,回顾性研究的特点限制了本研究结论的解读。部分指标评估缺失,评估的时间节点欠一致,可能对疗效评估结果有所影响;另外,本研究纳入病例数偏少,受样本量影响,可能影响数据的真实性;受经济因素影响,仅少部分 MM 患者接受细胞遗传学检查,遗传学评估不充分,预后分层不完整,也可能导致研究的偏倚。对于非高危的患者,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗可能更优优势,但遗憾的是,本研究中细胞遗传学检出率不高,并没有进行分层研究。但总的来说,本研究在单新药序贯治疗和 VRD 方案对比中,仍有一定的提示意义,为 MM 患者初始治疗的选择提供了新思路,后续需更大样本量、前瞻性研究加以证实。

4 结论

新诊断的 MM 患者,硼替佐米为主单新药的初始联合化疗序贯 Rd 持续治疗疗效不差于双新药同步应用的 VRD 方案,且有更少的非血液学不良反应,患者依从性可能更高。单新药的序贯治疗,兼顾了蛋白酶体抑制剂与免疫调节剂的疗效优势,临床上仍然切实可行。

【参考文献】

- [1] DURIE B G M, HOERING A, ABIDI M H, *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[J]. *Lancet*, 2017, 389(10068):519-527.
- [2] 中国医师学会血液医师分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2020(5):341-346.
- [3] KUMAR S K, CALLANDER N S, HILLENGASS J, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1. 2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(10):1154-1165.
- [4] Cowan A J, ALLEN C, BARAC A, *et al.* Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(9):1221-1227.
- [5] WANG S, XU L, FENG J, *et al.* Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis[J]. *Front Oncol*, 2020, 9:1513.
- [6] DURIE B G, HAROUSSEAU J L, MIGUEL J S, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9):1467-1473.
- [7] TROTTI A, COLEVAS A D, SETSER A, *et al.* CTCAE v3. 0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of Cancer treatment [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2003, 13: 176-181.
- [8] SZALAT R, MUNSHI N C. Novel Agents in Multiple Myeloma [J]. *Cancer J*, 2019, 25(1): 45-53.

- [9] GANESAN S, PALANI H K, BALASUNDARAM N, *et al.* Combination Lenalidomide/Bortezomib Treatment Synergistically Induces Calpain-Dependent Ikaros Cleavage and Apoptosis in Myeloma Cells[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(4): 529-536.
- [10] GULLA A, MORELLI E, SAMUR M K, *et al.* Bortezomib induces anti-multiple myeloma immune response mediated by cGAS/STING pathway activation [J]. *Blood Cancer Discov*, 2021, 2(5): 468-483.
- [11] MATEOS M V, MARTÍNEZ-LÓPEZ J, HERNÁNDEZ M T, *et al.* Sequential vs alternating administration of VMP and Rd in elderly patients with newly diagnosed MM[J]. *Blood*, 2016, 127(4):420-425.
- [12] ISA R, UOSHIMA N, TAKAHASHI R, *et al.* Sequential therapy of four cycles of bortezomib, melphalan, and prednisone followed by continuous lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(1):137-145.
- [13] KUMAR S, FLINN I, RICHARDSON P G, *et al.* Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma [J]. *Blood*, 2012, 119(19):4375-4382.
- [14] CHAKRABORTY R, MUCHTAR E, KUMAR S, *et al.* The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(1):34-40.
- [15] GOLDSCHMIDT H, DIMOPOULOS M A, RAJKUMAR S V, *et al.* Deepening responses associated with improved progression-free survival with ixazomib versus placebo as posttransplant maintenance in multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(11): 3019-3027.
- [16] ROMANO A, PARRINELLO N L, CERCHIONE C, *et al.* The NLR and LMR ratio in newly diagnosed MM patients treated upfront with novel agents[J]. *Blood Cancer Journal*, 2017, 7(12):649.
- [17] 程盼盼,王翠玲,张向晖,等. 淋巴单核比、淋巴细胞亚群在多发性骨髓瘤患者外周血的表达分析及与预后的关系[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(9):1499-1501.
- [18] LI J, BAO L, XIA Z, *et al.* Ixazomib-based frontline therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma in real-life practice showed comparable efficacy and safety profile with those reported in clinical trial: a multi-center study[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(11):2589-2598.
- [19] LIU Y, WEN L, CHEN H, *et al.* Serum Lactate Dehydrogenase Can Be Used as a Factor for Re-Evaluating First-Relapsed Multiple Myeloma[J]. *Acta Haematologica*, 2020: 1-8.
- [20] TOOR S H, SATTI T M, IFTIKHAR R, *et al.* Bortezomib-based Triplet Regimens for Remission Induction in Multiple Myeloma[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2020, 30(5): 527-531.
- [21] COOK J, JOHNSON I, HIGGINS A, *et al.* Outcomes with different administration schedules of bortezomib in bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRd) as first-line therapy in multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(3):330-337.
- [22] COLSON K. Treatment-related symptom management in patients with multiple myeloma: a review[J]. *Support Care Cancer*, 2015, 23(5): 1431-1445.
- [23] LUCZKOWSKA K, LITWINSKA Z, PACZKOWSKA E, *et al.* Pathophysiology of drug-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma[J]. *J Physiol Pharmacol*, 2018, 69(2): 10.26402/jpp.2018.2.02.
- [24] CENGIZ SEVAL G, BEKSAC M. The safety of bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2018, 17(9): 953-962.

(收稿日期:2022-05-14;修回日期:2023-06-30;编辑:张翰林)