

- with other anti-diabetic medication: a follow-up study[J]. Diabetic Med, 2012, 29(11): 1412-1418.
- [22] Noel RA, Braun DK, Patterson RE, et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 a retrospective cohort study[J]. Diabetes care, 2009, 32(5):834-838.
- [23] Butler PC, Elashoff M, Elashoff R, et al. A Critical Analysis of the Clinical Use of Incretin-Based Therapies: Are the GLP-1 therapies safe?[J]. Diabetes Care, 2013, 36(7):2118-2125.
- [24] Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. [J]Gastroenterology, 2011, 141(1):150-156.
- [25] Vincent A, Herman J, Schulick R, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2011, 378(9791):607-620.
- [26] Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, et al. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas[J]. Diabetologia, 2010, 53(1):153-159.
- [27] Gier B, Matveyenko AV, Kirakossian D, et al. Chronic GLP-1 receptor activation by exendin-4 induces expansion of pancreatic duct glands in rats and accelerates formation of dysplastic lesions and chronic pancreatitis in the Kras(G12D) mouse model[J]. Diabetes, 2012, 61(5):1250-1262.
- [28] Nyborg NC, Mølk AM, Madsen LW, et al. The human GLP-1 analog liraglutide and the pancreas: evidence for the absence of structural pancreatic changes in three species[J]. Diabetes, 2012, 61(5):1243-1249.
- [29] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, et al. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors[J]. Diabetes, 2013, 62(7):2595-2604.
- [30] Nainggolan L. EU Agency has no new concerns on incretin diabetes drugs[N/OL]. <http://www.medscape.com/viewarticle/808477>.
- [31] Yachida S, Jones S, Bozic I, et al. Distant metastasis occurs late during the genetic evolution of pancreatic cancer[J]. Nature, 2010, 467(7319):1114-1117.
- [32] Gier B, Butler PC, Lai CK, et al. Glucagon like peptide-1 receptor expression in the human thyroid gland[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(1):121-131.

## 多发性骨髓瘤伴浆细胞瘤的诊治进展

吴垠 黄仲夏

首都医科大学附属北京朝阳医院血液科 (北京 100020)

**【摘要】** 目的: 综述多发性骨髓瘤伴髓外浆细胞瘤的诊治进展。方法: 收集近年国内外发表的相关文章并对多发性骨髓瘤 (MM) 合并髓外浆细胞病 (EMD) 的发病情况、预后及治疗进展进行分析。结果与结论: 根据病例研究 MM 诊断时 EMD 的发生率为 7% ~ 18%, 复发时可达 6% ~ 20%。发生髓外进展的患者预后较差, 生存期短。目前对于 MM 伴髓外病变的治疗没有明确的最佳方案。髓内病变稳定而出现单个髓外浆细胞瘤的患者可行放疗, MM 系统复发并出现髓外病变的患者应行化疗。年轻患者进行大剂量治疗加自体干细胞移植可克服髓外病变带来的不利预后的影响。单药沙利度胺治疗 EMD 无反应, 但与其他药物联合化疗可能有效。可能有效的一线治疗方案为含硼替佐米方案和含来那度胺的联合化疗方案, 如果可能随后进行自体造血干细胞移植 (ASCT)。

**【关键词】** 髓外浆细胞瘤; 多发性骨髓瘤; 诊治

**【中图分类号】** R551.2

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.02.007

### Diagnose and Treatment of Multiple Myeloma with Extramedullary Plasmacytoma

WU-Yin, HUANG Zhong-xia. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China.

**【Abstract】** **Objective:** To review the research progress of multiple myeloma with extramedullary plasmacytoma in diagnose and treatment. **Methods:** We collected articles related to multiple myeloma

(MM) with with extramedullary plasmacytoma published in recent years through Pubmed and CNKI and analyzed the incidence of the disease and diagnosis and therapeutic progress . **Results and Conclusion:** Incidence of plasmacytoma associated with MM at diagnosis were 7% to 18% depending on studies, while the occurrence rate of extramedullary disease during the course of myeloma were 6% to 20%. Extramedullary progression of MM has consistently been associated with a poor disease prognosis. Data about the preferred systemic treatment are scarce and are not based on direct comparisons. Local radiotherapy could be used in myeloma patients with solitary plasmacytoma while systematic myeloma is stable. Patients with systemic relapse myeloma and plasmacytoma should be given combination chemotherapy. High-dose therapy with autologous stem-cell transplantation (ASCT) can overcome the negative prognostic impact of extramedullary disease in younger selected patients. EMPs do not typically respond to thalidomide alone, but responses to thalidomide-containing regimen have been reported. A potential first-line treatment option seems to be a bortezomib-containing and lenalidomide-containing combination regimen followed by ASCT, whenever possible.

**【 Keywords 】** Extramedullary plasmacytoma; Multiple myeloma; Diagnose and Treatment

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是浆细胞的恶性疾病, 目前仍然是不可治愈的疾病。MM 的浆细胞具有亲骨髓的特性, 即通常情况下细胞只在骨髓中生长, 骨髓微环境非常适合骨髓瘤细胞生长。骨髓基质细胞与骨髓瘤细胞相互黏附并分泌细胞因子可调节骨髓瘤细胞的增生、迁移和存活。

浆细胞瘤是异常浆细胞在骨髓外形成的肿瘤, 如果只是单个肿瘤而不伴有多发性骨髓瘤称为孤立性浆细胞瘤。依据生长的部位不同浆细胞瘤分为: 生长在骨上的骨浆细胞瘤, 生长在软组织上的髓外浆细胞瘤。MM 患者伴发的浆细胞瘤以及髓外浸润称为骨髓瘤的髓外病变。

## 1 发病率和部位

MM 伴发浆细胞瘤的发病率没有进行过严格的流行病学研究, 文献报道多为描述性, 因而没有准确的数据。各中心对此病的认识程度不同, 并且采用的检测手段也不同, 所以发病率数据差距较大。诊断 MM 时髓外浆细胞病 (EMD) 的发生率 7% ~ 18%, 6% ~ 20% 患者在 MM 病程中出现浆细胞瘤<sup>[1,2]</sup>。IgD 型 MM 骨外受累高发。诊断时有髓外病变的患者 45% 在复发时出现 EMD<sup>[2]</sup>, 多因素分析显示诊断

时合并 EMD 是髓外复发的唯一有统计学意义的指标, 而与治疗方案无关<sup>[1]</sup>。尸检研究发现 MM 伴 EMD 的发病率远高于临床实际, 70% 的 MM 患者会出现骨外浸润, 40% 患者存在浆细胞的肝脏浸润<sup>[3]</sup>。局部生长是 EMD 最常见的, 包括由病变骨引起的软组织肿瘤特别是椎体、肋骨、胸骨、头颅或骨盆。血行播散可包括单个或多发的富含血管的皮下瘤并呈现出紫红色外观。任何器官均可受累, 1% 的患者可发生中枢神经系统 (CNS) 受累。

影像技术可用于评价骨和软组织病变。怀疑患者出现髓外浸润时 (如严重局部疼痛, 可触及的肿块, 或怀疑神经系统受累 (椎体压缩骨折或脑神经麻痹) 需紧急行磁共振或 CT<sup>[4]</sup>。对于怀疑存在髓外病变的患者诊断时应进行 PET-CT 检查。已经确定存在髓外病变的患者应在最初的 2 个疗程治疗后以及终止治疗时再次进行 PET-CT 检查, 既往有髓外病变的患者 PET-CT 检查应在血清学复发时以及怀疑有髓外病变时进行<sup>[4]</sup>。

## 2 细胞生物学和预后

目前认为骨髓瘤的髓外浸润与疾病处于晚期没有明确的关系, 也与之前的治疗方案无关, 而是与骨髓瘤细胞的生物学改变有关。致

癌基因、细胞增殖分子、染色体碎裂、细胞黏附分子和微环境起重要作用。研究<sup>[5]</sup>表明患者存在适合 MM 髓外浸润的恶性表型,包括高浆细胞增殖(MIB-1 过表达),黏附分子的改变(CD56 下调和 CD44 过表达),血管新生基因表达谱改变(过表达血管生成素-1, notch 3, 纤连蛋白-1, CD31 和内皮糖蛋白), p53 和 13 号染色体缺失, CCND1 过表达和 RAS 突变。

Varettoni 研究组<sup>[2]</sup>应用时间依赖性统计分析证实,在疾病的任何时间出现的髓外病变均与无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)显著缩短有关。Usmani 等<sup>[6]</sup>的研究发现,基因检测确定的高危患者如 MAF 亚型(与 MAF 基因过表达有关见于存在 t(14; 16)和 t(14; 20)易位的患者)和增殖亚型(PR 型,与促增殖基因过表达有关)者,更易出现 EMD,即使在新药时代这些患者的 PFS 和 OS 均明显缩短。但是,接受大剂量美法仑/自体干细胞移植的患者不论是否存在 EMD 具有同样的预后,表明大剂量治疗可以克服髓外病变的不利影响<sup>[1-2]</sup>。

### 3 治疗

最大的复发 MM 的临床试验<sup>[7-8]</sup>评价了研究药物对特定细胞遗传学异常的作用,但是没有专门评价研究药物对 EMD 的疗效。缺乏确切的前瞻性数据时现有的认识只能依靠小规模病例分析。诊断时就存在的髓外病变通常对传统化疗、放疗和大剂量治疗加干细胞移植均敏感。Varettoni 等<sup>[2]</sup>研究报道诊断时合并浆细胞瘤的患者初始治疗后 72% 可达到至少部分缓解。Royal Marsden 小组发现,应用传统治疗的 MM 患者伴或不伴 EMD 缓解率相同(52% 对 50%),接受大剂量治疗加干细胞移植的患者伴或不伴 EMD 缓解率也相同(90% 对 91%)<sup>[1]</sup>。

#### 3.1 放疗和外科手术

孤立性浆细胞瘤细胞对大多数化疗药物不

敏感而对射线极其敏感,单独放疗即可获得超过 80% 的缓解率<sup>[9]</sup>,因此孤立性浆细胞瘤的标准治疗方法是放疗,但是 MM 伴 EMD 的治疗主要是联合化疗和移植<sup>[10]</sup>。对于髓内病变稳定而出现单个浆细胞瘤的 MM 患者可进行局部放疗。出现多发的 EMD 的患者不宜行放疗。多处放疗对患者的损伤较大,同时也不能阻止疾病进展,新的病灶会继续在其他部位出现,此时的治疗应以联合化疗为主,如局部压迫症状较重可辅以放疗以减轻症状。当椎旁浆细胞瘤引起脊髓压迫时放疗加地塞米松是标准的急救治疗方法。

如果骨骼不稳定或者由于椎体压缩骨折而出现神经系统症状时可行外科手术治疗<sup>[11]</sup>。单纯行手术治疗并不是最佳选择,发生局部复发的风险很高<sup>[11]</sup>,通常还需要进行局部放疗。

#### 3.2 药物治疗

3.2.1 沙利度胺 沙利度胺对髓外浆细胞瘤的作用目前仍有争议。Rosinol 等<sup>[12]</sup>报道了 11 例伴 EMD 的患者应用沙利度胺单药治疗没有 1 例缓解,而 27 例不伴 EMD 的患者中 16 例缓解。另外,4 例有软组织浆细胞瘤的患者达到血清学缓解但是浆细胞瘤未缩小。除了样本量较小外,该研究提出了一个争议:当髓外病变进展时不推荐以沙利度胺为基础的治疗。其他文献也报道沙利度胺对 EMD 无效或是髓内病变与髓外病变缓解分离,或者用沙利度胺治疗期间髓内及血清学缓解良好却出现髓外病变<sup>[1,13-16]</sup>。根据 Royal Marsden 中心的经验,无 EMD 的患者用沙利度胺治疗可显著延长 OS,但是有髓外病变的患者沙利度胺的使用不能改善预后<sup>[1]</sup>。这些观察表明归巢于不同组织的肿瘤细胞对治疗的反应不同,强烈提示骨髓微环境在沙利度胺的抗骨髓瘤方面起重要作用<sup>[13,17]</sup>。但是少数病例应用沙利度胺联合地塞米松治疗髓外病变获得了很好的缓解<sup>[18]</sup>。有些研究支持用沙利度胺治疗髓外病变但通常与其他药物联合如烷化剂和糖皮质激素<sup>[19]</sup>。基于以上研究目前认为沙利度胺单药治疗 MM 髓外病变无效,但与其他



药物特别是与其他新药联合应用可能获得较好的疗效。

**3.2.2 硼替佐米** 硼替佐米是强有力的抗骨髓瘤药物, 无论对初治患者还是难治复发患者均可获得较高的缓解率, 对于伴髓外病变的 MM 患者应用含硼替佐米的方案是较理想的选择。与高缓解率有关的因素为年龄小于 65 岁, 骨髓浆细胞数  $\leq 50\%$ <sup>[20]</sup> 以及基因表达谱检测出对硼替佐米有效的特异基因<sup>[21]</sup>。目前已经报道了一些硼替佐米治疗 EMD 有效的病例<sup>[22-23]</sup>。Laura 等<sup>[24]</sup>报道了 4 例复发 MM 患者 3 例在硼替佐米治疗后巨大浆细胞瘤消失。同时他们也观察到硼替佐米治疗后髓内和髓外病变的缓解分离。西班牙骨髓瘤工作组进行的 III 期随机对照临床试验<sup>[25]</sup>对初治 MM 患者自体移植前诱导治疗方案进行了评价, 入组患者中 18% 伴有髓外病变。应用硼替佐米、沙利度胺和地塞米松 (VTD) 治疗组移植前及移植后获得了较高的完全缓解 (CR), 沙利度胺 + 地塞米松 (TD) 组比 VTD 组的进展率高 (21% 对 8%), 伴髓外病变的 MM 患者 TD 组的进展率也高于 VTD 组 (34% 对 12%)。但是这组高危患者应用 VTD 治疗后疾病进展率始终较低。硼替佐米对 EMD 的疗效临床研究的重要缺陷是样本量小并且没有对照试验。从目前的临床研究看, 含硼替佐米的方案对 MM 合并髓外病变的患者可以取得较好的疗效, 但是硼替佐米应和哪些药物联合应用以及是否进行巩固及维持治疗等方面还需要进一步研究。

**3.2.3 来那度胺治疗 MM 合并髓外病变** 关于来那度胺的临床试验及大规模报道也存在同样的问题: 缺乏对浆细胞瘤有效性的特殊数据。来那度胺作为一线方案治疗 MM 的最大的研究是在美国东部肿瘤合作组 (ECOG) 进行的<sup>[2]</sup>, 该研究没有报道诊断时合并浆细胞瘤的患者的比例或进展时以浆细胞瘤为主的患者的比例。其他 II 期研究也只以摘要形式评价了来那度胺联合方案作为一线治疗的疗效, 因此无法获知这些方案对髓外浆细胞瘤的疗效数据。

Calvo-Villas 等<sup>[26]</sup>对 MM 髓外病变进行

了比较好的研究。这个回顾性研究收集了 27 例进展或复发时出现髓外病变的 MM 患者数据。从确诊至出现髓外病变的中位时间接近 3 年, 之前接受的中位化疗方案为 3 个月, 90% 的病例使用了含硼替佐米的方案。有些患者也接受了大剂量美法仑和沙利度胺治疗。15 例患者 (55%) 髓外浆细胞瘤在原骨病变的骨外部分再次出现, 而其他 12 例患者为孤立的软组织肿瘤, 10 例患者 (35%) 为多发的髓外病变。70% 患者接受了标准的来那度胺加地塞米松 (RD) 方案, 而其他患者应用的是 RD 再加一个药物的 3 药方案。中位疗程数为 7 个 (3 ~ 16), 有 8 例患者 (30%) 额外接受了浆细胞瘤的放疗。髓外病变的总缓解率为 77% (46% 达 CR), 70% 患者的系统病变 (髓内病变) 缓解 (31% 为 CR), 之前接受过硼替佐米治疗的患者的缓解率无显著性差异。中位随访 1 年后中位 OS 为 11 个月, 中位无进展生存期为 9 个月。这个研究显示出来那度胺在髓外病变方面疗效显著。在缺乏大规模前瞻性研究的文献数据时, 特殊病例和小规模研究为 MM 髓外病变的治疗提供了一些实践信息。来那度胺可以达到快速缓解并且最适合之前存在神经炎或浆细胞瘤本身引起的神经炎的患者。将来需要收集此药对髓外病变的疗效, 以及有高危细胞遗传学改变特别是与髓外浸润最相关的 del(17p) 者。

### 3.3 移植治疗

最大的关于造血干细胞移植的前瞻性 III 期临床试验没有设计分析 EMD 对移植预后的影响。诊断时伴有 EMD 的 MM 患者的预后数据均来自回顾性研究, 但是这些研究也提供了重要的信息。Varettoni 等<sup>[27]</sup>的研究对 56 例患者进行时间依赖性分析显示, 在 MM 任何时候出现的 EMD 与无髓外病变患者相比 PFS 和 OS 均缩短。经过年龄和分期校正后, 多变量分析显示出现 EMD 仍然对 PFS 和 OS 有负影响, EMD 的负影响可以通过自体移植克服但是不能通过含新药的化疗克服。这与 Damaj 等<sup>[28]</sup>的

小型研究结果相反, 该研究发现, 虽然患者进行了自体移植, 10 例诊断时伴有 EMD 的 MM 患者 OS 短于在疾病过程中出现 EMD 的 9 例患者 (中位生存期为 12 个月对 24 个月,  $P < 0.03$ )。Wu 等<sup>[1]</sup>对 75 例诊断时伴 EMD 的 MM 患者与无 EMD 的 MM 患者进行比较发现两组患者对化疗 (环磷酰胺, 沙利度胺, 地塞米松) 具有同样的疗效, 但是伴 EMD 的患者 OS 显著短于无 EMD 的患者。然而对于两组患者进行自体移植均可以显著延长 OS, 而诊断时即伴有 EMD 的 MM 患者获益最大, 同样的获益在 PFS 上也可看到。当对年龄、血钙、 $\beta_2$ -MG、清蛋白、沙利度胺和接受自体移植等独立危险因素进行校正后发现, 诊断时伴或不伴 EMD 的患者接受自体移植后在 OS 上无差异, 表明自体移植可以克服髓外病变带来的负影响。同时伴 EMD 的 MM 患者接受化疗达到血液学缓解但浆细胞瘤未缓解, 进行自体移植还可以使浆细胞瘤缩小并缓解。

大剂量治疗 / 造血干细胞移植 (ASCT) 是目前伴有软组织肿瘤的一线治疗中的重要部分。因此对于年轻合并有 EMD 的 MM 患者高强度诱导方案如硼替佐米、沙利度胺、地塞米松 (VTD) 后给予大剂量治疗 / ASCT 似乎是最好的第一线治疗方法。但是最恰当的治疗方法还没有确定。当复发时特别是在大剂量美法仑治疗后出现髓外病变最有效的补救治疗方法也不明确。

#### 4 小结

即使在新药时代 MM 髓外病变的治疗仍然是一个临床难题, 其与疾病的预后差明确相关。越来越多的证据表明髓外复发与骨髓瘤细胞克隆衍变、侵袭性疾病进程、预后差的形态及生物学因素以及治疗抵抗相关。关于骨髓瘤髓外浆细胞瘤方面还有很多问题需要进一步研究: 新药时代浆细胞瘤的发生是否更多, 新药治疗的患者出现髓外病变是否为不同的临床类型, 是否因为患者用新药治疗后生存期延长, 髓外病变为 MM 自然病程中固有的疾

病复发形式; 自体移植与异基因移植后髓外病变的发生率是否存在差异; 骨浆细胞瘤细胞和软组织浆细胞瘤的细胞是否存在差异。治疗上目前仍没有疗效确切的方案, 从现有的研究看新药要优于传统治疗, 特别是新药与传统方案联合化疗能取得更好的疗效, 但这还需要前瞻性研究评价。对于诊断时就伴髓外浆细胞瘤的 MM 患者的最佳方案尚未确定, 但是含有巩固治疗和维持治疗的联合方案目前是比较合理的。

#### 【参考文献】

- [1] Wu P, Davies F, Boyd K, et al. The impact of extramedullary disease at presentation in the outcome of myeloma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2009, 50(2):230-235.
- [2] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: A longitudinal study on 1,003 consecutive patients[J]. *Ann Oncol*, 2009, 21(2):325-330.
- [3] Pasmantier MW, Azar HA. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma: A review of 57 autopsied cases[J]. *Cancer*, 1969, 23(1):167-174.
- [4] Dimopoulos M, Terpos E, Comenzo RL, et al. International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23(9):1545-1556.
- [5] Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(1):10-18..
- [6] Usmani SZ, Heuck C, Mitchell A, et al. Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents[J]. *Haematologica*, 2012, 97(11):1761-1767.
- [7] Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(21):2133-2142.
- [8] Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A, et al. Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Leukemia*, 2009, 23 (11):2147-2152.
- [9] Kilciksi S, Celik O. K, Pak Y, et al. Clinical and prognostic features of plasmacytomas: a multicenter study of Turkish Oncology Group-Sarcoma Working Party[J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(9):702-707.

- [10] Wirk B, Wingard JR, Moreb JS. Extramedullary disease in plasma cell myeloma: the iceberg phenomenon[J]. Bone Marrow Transplant, 2013, 48(1):10-18.
- [11] Kilciksiz S, Karakoyun-Celik O, Agaoglu FY, et al. A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma[J]. Sci World J, 2012: 895765 Epub 2012 May 2.
- [12] Rosin`ol L, Cibeira MT, Blade` J, et al. Extramedullary multiple myeloma escapes the effect of thalidomide[J]. Haematologica, 2004, 89(7):832-836.
- [13] Katodritou E, Gastari V, Verrou E, et al. Extramedullary (EMD) relapse in unusual locations in multiple myeloma: Is there an association with precedent thalidomide administration and a correlation of special biological features with treatment and outcome[J]. Leuk Res, 2009, 33(8):1137-1140.
- [14] Avigdor A, Raanani P, Levi I, et al. Extramedullary progression despite a good response in the bone marrow in patients treated with thalidomide for multiple myeloma[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(4):683-687.
- [15] Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma[J]. Br J Haematol, 2000, 109(1):89-96.
- [16] Anagnostopoulos A, Gika D, Hamilos G, et al. Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma with thalidomide-based regimens: Identification of prognostic factors[J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(11):2275-2279.
- [17] Balleari E, Ghio R, Falcone A, et al. Possible multiple myeloma dedifferentiation following thalidomide therapy: A report of four cases[J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(4):735-738.
- [18] Nakazato T, Suzuki K, Mihara A, et al. Refractory plasmablastic type myeloma with multiple extramedullary plasmacytomas and massive myelomatous effusion: remarkable response with a combination of thalidomide and dexamethasone[J]. Inter Med, 2009(14), 48:1827-1832.
- [19] Gonzalez-Porras JR, Gonzalez M, Garcia-Sanz R, et al. Thalidomide in combination with cyclophosphamide and dexamethasone (thacydex) is effective in soft-tissue plasmacytomas[J]. Br J Haematol, 2002, 119(3):883-884.
- [20] Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. Clinical factors predictive of outcome with bortezomib in patients with relapsed, refractory multiple myeloma[J]. Blood, 2005, 106(9): 2977 -2981.
- [21] Mulligan G, Mitsiades C, Bryant B, et al. Gene expression profiling and correlation with outcome in clinical trials of the proteasome inhibitor bortezomib[J]. Blood, 2007, 109(8): 3177 -3188.
- [22] Patriarca F, Prosdocimo S, Tomadini V, et al. Efficacy of bortezomib therapy for extramedullary relapse of myeloma after autologous and nonmyeloablative allogeneic transplantation[J]. Haematologica, 2005, 90(2):278-279.
- [23] Landau H, Pandit-Taskar N, Hassoun H, et al. Bortezomib, liposomal doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma with Internatinal Staging System stage II or III, or extramedullary disease[J]. 2012, 53(2):275-81.
- [24] Laura R, Cibeira MT, Uriburu C, et al. Bortezomib: An effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2006, 76(5):405-408.
- [25] Paubelle E, Coppo P, Garderet L, et al. Complete remission with bortezomib on plasmacytomas in an end-stage patient with refractory multiple myeloma who failed all other therapies including hematopoietic stem cell transplantation: possible enhancement of graft-vs-tumor effect[J]. Leukemia, 2005, 19(9): 1702 -1704.
- [26] Calvo-Villas JM, Alegre A, Calle C, et al. Lenalidomide is effective for extramedullary disease in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2011, 87(3):281-284.
- [27] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcomes of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients[J]. Ann Oncol, 2010, 21(2):325- 330.
- [28] Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Features of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center[J]. Eur J Haematol, 2004, 73(6): 402 -406.

## 欢迎订阅

直接订阅 8 折优惠：每期 18 元，全年 108 元，折后全年 86.4 元

邮局汇款：北京市朝阳区向军北里 28 号院 1 号楼 3 层（100020）

银行汇款：户 名《临床药物治疗杂志》社

开 户 行：北京银行关东店支行