

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.09.025

不同剂量硼替佐米联合地塞米松对多发性骨髓瘤 T 细胞亚群及血清 C 反应蛋白、 β_2 -微球蛋白的影响*

崔 珺¹ 朱红青² 刘凌泉³ 唐宗毅¹ 陈 凡¹ 郑 敏¹

(1 皖南医学院附属马鞍山市中心医院血液科 安徽 马鞍山 243031;

2 南京中医药大学附属泰州医院血液科 江苏 泰州 214504; 3 皖南医学院第二附属医院血液科 安徽 芜湖 241001)

摘要 目的: 探讨不同剂量硼替佐米联合地塞米松对多发性骨髓瘤 (MM) T 细胞亚群及血清 C 反应蛋白 (CRP)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 的影响。**方法:** 选取 2010 年 1 月~2019 年 8 月期间皖南医学院附属马鞍山市中心医院收治的 52 例 MM 患者以及南京中医药大学附属泰州医院收治的 28 例 MM 患者, 共计纳入患者例数 80 例。根据随机数字表法分为 A 组 (n=40, 给予 1.3 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗) 和 B 组 (n=40, 给予 1.6 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗), 比较两组患者的疗效、T 细胞亚群、血清 CRP、 β_2 -MG 水平, 记录两组治疗期间不良反应情况。**结果:** 两组临床总有效率比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗 5 个疗程后 CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 均升高, 且 B 组高于 A 组 ($P<0.05$); CD3⁺CD8⁺ 下降, 且 B 组低于 A 组 ($P<0.05$)。两组不良反应发生率比较无差异 ($P>0.05$)。两组治疗 5 个疗程后 β_2 -MG、CRP 均下降, 且 B 组低于 A 组 ($P<0.05$)。**结论:** MM 患者采用 1.6 mg/m² 硼替佐米或者 1.3 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗, 可获得相当的疗效及安全性, 但 1.6 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗可更好地改善患者 T 细胞亚群及血清 CRP、 β_2 -MG 水平。

关键词: 剂量; 硼替佐米; 地塞米松; 多发性骨髓瘤; T 细胞亚群; C 反应蛋白; β_2 -微球蛋白

中图分类号: R733.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2020)09-1720-04

Effects of Different Doses of Bortezomib Combined with Dexamethasone on T Cell Subsets, Serum C-reactive Protein and β_2 -microglobulin in Multiple Myeloma*

CUI Jun¹, ZHU Hong-qing², LIU Ling-quan³, TANG Zong-yi¹, CHEN Fan¹, ZHENG Min¹

(1 Department of Blood Specialty, Ma'anshan Central Hospital Affiliated to Wannan Medical College, Ma'anshan, Anhui, 243031, China;

2 Department of Blood Specialty, Taizhou Medical College Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine,

Taizhou, Jiangsu, 214504, China;

3 Department of Blood Specialty, The Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui, 241001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effect of different doses of bortezomib combined with dexamethasone on T cell subsets, serum C-reactive protein (CRP) and β_2 -microglobulin (β_2 -mg) in multiple myeloma (MM). **Methods:** From January 2010 to August 2019, 52 MM patients from Ma'anshan Central Hospital Affiliated to Wannan Medical College and 28 MM patients from Taizhou Medical College Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine were enrolled in this study, a total of 80 patients were included. They were divided into group A (n=40, 1.3 mg/m² bortezomib and dexamethasone treatment) and group B (n=40, 1.6 mg/m² bortezomib and dexamethasone treatment) according to the method of digital table. The curative effect, T cell subsets, serum CRP, β_2 -MG of the two groups were compared, and the adverse reactions during the treatment were recorded. **Results:** There was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). CD3⁺CD4⁺, CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ increased in both groups at 5 courses after treatment, and those in group B were higher than those in group A ($P<0.05$). CD3⁺CD8⁺ decreased, and that in group B was lower than that in group A ($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). The serum CRP and β_2 -MG levels in the two groups decreased at 5 courses after treatment, and those in group B were lower than those in group A ($P<0.05$). **Conclusion:** In MM patients, 1.6 mg/m² bortezomib or 1.3 mg/m² bortezomib combined with dexamethasone treatment can achieve considerable efficacy and safety, but 1.6 mg/m² bortezomib combined with dexamethasone treatment can better improve T cell subsets and serum CRP, β_2 -MG levels.

Key words: Different doses; Bortezomib; Dexamethasone; Multiple myeloma; T cell subsets; C-reactive protein; β_2 -microglobulin

Chinese Library Classification(CLC): R733.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)09-1720-04

* 基金项目: 安徽省科技攻关基金资助项目(150104114)

作者简介: 崔珺(1980-), 女, 本科, 主治医师, 研究方向: 血液系统疾病, E-mail: xyfsk2019@163.com

(收稿日期: 2019-12-05 接受日期: 2019-12-28)

前言

多发性骨髓瘤(Multiple myeloma, MM)是临床上常见的血液系统恶性肿瘤,是一种以浆细胞异常克隆和增殖为特征,同时伴有广泛的溶骨性病变及感染、贫血、肾功损害等临床表现^[1,2]。该病多发于中老年群体,且男性患病率多于女性,随着我国老龄化人口的加剧,其发病率呈逐年递增趋势,给我国老年人群的生命健康带来极大的安全隐患^[3,4]。既往多采用泼尼松+马法兰或者阿奇霉素+长春新碱+地塞米松等一线化疗方案治疗MM初治患者,但治疗效果有限^[5,6]。随着医疗技术的进步,新型靶向药物不断涌现,使MM的治疗提升了一个新的台阶。硼替佐米是靶向药物的代表药物之一,可抑制肿瘤细胞增殖,并促进其凋亡,并可提高化疗患者的耐受性^[7,8],但目前有关硼替佐米应用于治疗MM的具体剂量尚存在一定的争议,鉴于此,本研究通过探讨1.3 mg/m²和1.6 mg/m²两种剂量硼替佐米联合地塞米松对MM患者T细胞亚群及血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)的影响,以期为临床治疗MM提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2010年1月~2019年8月期间皖南医学院附属马鞍山中心医院收治的52例MM患者以及南京中医药大学附属泰州医院收治的28例MM患者,共计纳入患者例数80例。患者纳入标准:(1)诊断标准参考《中国多发性骨髓瘤诊治指南》^[9],经病理证实为浆细胞瘤,功能影像学检查存在超过1处局灶性病变;(2)均为MM初治患者;(3)预计生存期超过半年以上;(4)患者均对本研究知情且签署同意书。排除标准:(1)无法配合本次研究者;(2)合并脑部血管疾病者;(3)合并严重精神疾病患者;(4)对本次研究用药存在过敏者;(5)合并心肝肾等脏器功能障碍者;(6)合并其他恶性肿瘤者;(7)不能耐受治疗中途退出者。上述患者根据随机数字表法分为A组(n=40)和B组(n=40),其中A组男22例,女18例,年龄48~81岁,平均(59.82±4.25)岁;临床分期:按国际分期体系(International staging system, ISS) I期13例,ISS II期15例,ISS III期12例;分型:免疫球蛋白A 12例,免疫球蛋白G 8例,轻链型10例,免疫球蛋白M 10例。B组男23例,女17例,年龄46~79岁,平均(58.76±4.98)岁;临床分期:ISS I期15例,ISS II期14例,ISS III期11例;分型:免疫球蛋白A 11例,免疫球蛋白G 8例,轻链型12例,免疫球蛋白M 9例。两组一般资料对比无差异($P>0.05$)。

1.2 方法

两组治疗期间给予护胃、保肝、止吐等对症措施,并给予

硼替佐米(齐鲁制药有限公司,国药准字H20183101,规格:3.5 mg)+沙利度胺(常州制药厂有限公司,国药准字H32026129,规格:25 mg)+地塞米松(石药集团欧意药业有限公司,国药准字H20052359,规格:5 mg)化疗方案,具体如下:沙利度胺,睡前口服,初始剂量50 mg/d,每周增加50 mg,直至150 mg/d维持治疗;地塞米松,静脉滴注,治疗时间:d1~2, d4~5, d8~9, d11~12,剂量:10~20 mg/d。硼替佐米, A组给予剂量1.3 mg/m², B组给予剂量1.6 mg/m²。两组均以3周为1个疗程,治疗5个疗程。

1.3 观察指标

(1)记录两组治疗5个疗程后的疗效,判定标准如下^[9]:分为完全缓解(Complete remission, CR):骨髓浆细胞数<5%,血清/尿M蛋白呈阴性,软组织浆细胞消失;较好的部分缓解(Very good partial remission, VgPR):血清M蛋白减少 $\geq 90\%$,;尿M蛋白<100 mg/24h;部分缓解(Partial remission, PR):50% $\leq$ 血清M蛋白减少<90%;100 mg/24h $\leq$ 尿M蛋白<200 mg/24h;稳定(Stability, SD):不符合PR、VgPR、CR标准者;进展(Progress, PD):血清/尿M蛋白增加 $\geq 25\%$,骨髓浆细胞增加 $\geq 25\%$,出现新的溶骨性损伤。总有效率=CR率+VgPR率+PR率。(2)于治疗前、治疗5个疗程后采取EDTA抗凝管留取患者血液标本5 mL,经3700 r/min离心12 min,离心半径9 cm,分离上清液,置于-20℃冰箱中保存备用。采用流式细胞术检测两组患者的外周血T细胞亚群,包括CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD8⁺,计算CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺。流式细胞仪及淋巴细胞亚群试剂盒均选自美国BD公司:流式细胞仪型号为BD FACSCanto™,淋巴细胞亚群检测试剂盒批号为20693。采用酶联免疫吸附试验检测血清CRP、 β_2 -MG水平,试剂盒均采购自武汉华美生物科技有限公司。(3)记录两组不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0进行数据分析。计数资料以例数及率的形式表示,行卡方检验。计量资料均为正态资料,以均值 $\pm$ 标准差的形式表示,组间比较行成组t检验,组内治疗前后比较为配对t检验。检验标准设置为 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组疗效比较

两组临床总有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);详见表1。

2.2 两组T淋巴细胞亚群比较

两组治疗前CD3⁺CD4⁺、CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD8⁺比较无差异($P>0.05$);两组治疗5个疗程后CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺、CD3⁺CD4⁺均升高,且B组高于A组($P<0.05$);

表1 两组疗效比较例(%)

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups n(%)

Groups	CR	VgPR	PR	SD	PD	Total effective rate
Group A(n=40)	5(12.50)	11(27.50)	13(32.50)	7(17.50)	4(10.00)	29(72.50)
Group B(n=40)	7(17.50)	13(32.50)	14(35.00)	5(12.50)	1(2.50)	34(85.00)
χ^2						1.867
P						0.172

CD3⁺CD8⁺ 下降,且 B 组低于 A 组($P<0.05$);详见表 2。

表 2 两组 T 淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Comparison of T lymphocyte subsets between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)		CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)		CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺	
	Before treatment	5 courses after treatment	Before treatment	5 courses after treatment	Before treatment	5 courses after treatment
Group A(n=40)	34.22±3.19	39.67±3.36*	37.82±5.63	32.47±4.41*	0.90±0.13	1.22±0.13*
Group B(n=40)	33.95±3.26	45.13±4.39*	36.97±4.54	27.98±3.39*	0.92±0.12	1.61±0.12*
t	0.374	6.246	0.743	5.105	0.715	13.942
P	0.709	0.000	0.460	0.000	0.477	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.3 两组 CRP、 β_2 -MG 比较

5 个疗程后 CRP、 β_2 -MG 均下降,且 B 组低于 A 组($P<0.05$);详见表 3。
两组治疗前 CRP、 β_2 -MG 比较无差异($P>0.05$);两组治疗

表 3 两组血清 CRP、 β_2 -MG 水平比较($\bar{x}\pm s$)
Table 3 Comparison of serum CRP and β_2 -MG levels between the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	CRP(g/L)		β_2 -MG(μ g/L)	
	Before treatment	5 courses after treatment	Before treatment	5 courses after treatment
Group A(n=40)	42.69±3.32	33.62±4.27*	8315.39±131.26	4512.08±141.29*
Group B(n=40)	42.53±4.41	24.56±3.25*	8297.28±158.37	2588.12±173.28*
t	0.183	10.678	0.557	54.424
P	0.855	0.000	0.579	0.000

Note: compared with before treatment, * $P<0.05$.

2.4 两组不良反应比较

治疗期间,A 组出现 2 例周围神经病变、3 例骨髓抑制、1 例乏力、2 例胃肠道不适,不良反应发生率为 20.00%(8/40);B 组出现 3 例周围神经病变、3 例骨髓抑制、2 例乏力、3 例胃肠道不适、1 例带状疱疹,不良反应发生率为 30.00%(12/40);两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.067$, $P=0.302$)。

3 讨论

MM 起源于 B 淋巴细胞,其本质特征为浆细胞恶性增殖,浸润正常器官或组织,并分泌大量单克隆性免疫球蛋白,聚集于各脏器,不仅可引起脏器功能受损,还可引起机体全身免疫功能障碍^[10-12]。MM 可导致正常多克隆的免疫球蛋白、浆细胞无法正常增殖,引起骨质广泛破坏、免疫功能紊乱、骨髓造血抑制等一系列临床表现,后果极其严重^[13-15]。目前,临床针对 MM 的治疗以化疗为主,化疗诱导阶段方案多种多样,其中地塞米松是临床常用方案之一,主要通过阻断 DNA 的复制和蛋白质的合成,影响肿瘤细胞正常的有丝分裂,引起肿瘤细胞代谢紊乱,发挥抗肿瘤效果^[16,17]。初始治疗方案除联合地塞米松外,还可应用环磷酰胺进行联合治疗,环磷酰胺有杀伤淋巴细胞的作用,但有加重骨髓抑制风险,故治疗中应监测血常规,对其用法、用量均格外注意。随着研究的深入,从分子识别、有机合成及药物研究方面入手,硼替佐米的上市及临床应用取得了较大进展。硼替佐米主要在细胞的增殖方面发挥重要作用,同时还可影响细胞的存活和耐药^[18,19],但有关硼替佐米的剂量一直存在较大

争议。硼替佐米的常规剂量为 1.3 mg/m²,梁曠隐等人^[20]采用常规剂量的硼替佐米治疗 MM,可获得较好的治疗效果。但也有研究证实^[21],大剂量的硼替佐米可提高 MM 的疗效。

本次研究结果中,两组临床总有效率比较无差异,可见 MM 患者采用 1.6 mg/m² 硼替佐米或者 1.3 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗,可获得相当的疗效,可能与本组纳入病例数有限且观察时间较短有关。既往研究结果显示^[22-24],MM 初发诊断患者的外周血 CD3⁺CD8⁺T 细胞水平明显高于健康者,同时 CD3⁺CD4⁺/CD3⁺CD8⁺ 比例失衡,提示 T 细胞亚群的比例失衡与 MM 的病情的关系密切。 β_2 -MG 主要表达于单核细胞系统、B 细胞系统等,而发生 MM 时,B 细胞大量恶性增殖,致使其合成大量的 β_2 -MG,加重患者病情;CRP 主要由肝细胞合成,为急性时相蛋白,可通过促进炎症因子分泌加重 MM 患者病情; β_2 -MG、CRP 均是提示 MM 患者预后不良的血清学指标^[25-27]。本次研究结果中,两组患者治疗 5 个疗程后血清 CRP、 β_2 -MG 水平以及 T 细胞亚群均有所改善,且 1.6 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗的 MM 患者改善效果更佳。这可能与大剂量的硼替佐米可更好的改善胞黏附,降低肿瘤细胞与基质黏附能力,抑制多种蛋白质降解,降低机体炎性反应,减轻免疫抑制有关^[28-30]。另两组不良反应发生率比较无差异,提示两种剂量的硼替佐米联合地塞米松治疗的安全性相当,不会显著增加患者不良反应,仍处于耐受范围内。此外,本研究仅观察了患者的近期疗效,并未对 MM 患者生存质量及远期生存时间做出评价。同时本研究病例数偏少,需要积累更多病例数对两种剂量

的硼替佐米做出更全面及客观的研究。

综上所述,MM患者采用1.6 mg/m² 硼替佐米或者1.3 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗,可获得相当的疗效及安全性,但1.6 mg/m² 硼替佐米联合地塞米松治疗可更好地改善患者T细胞亚群及血清CRP、 β_2 -MG水平。

参考文献(References)

- [1] Huang H, Wu HW, Hu YX. Current advances in chimeric antigen receptor T-cell therapy for refractory/relapsed multiple myeloma[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2020, 21(1): 29-41
- [2] Zheng G, He J, Cai Z, et al. A retrospective study of autologous stem cell mobilization by G-CSF in combination with chemotherapy in patients with multiple myeloma and lymphoma [J]. Oncol Lett, 2020, 19(1): 1051-1059
- [3] 赵晓红, 周仲昊, 王晨, 等. CD56 和 CD117 浆细胞免疫表型与多发性骨髓瘤患者染色体核型和预后的研究 [J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(3): 519-523
- [4] 何伶俐, 柯勇. 多发性骨髓瘤患者 HBsAg 检测及 HBV 感染的风险研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1718-1721
- [5] Huang Y, Huang X, Cheng C, et al. Elucidating the expression and function of Numbl during cell adhesion-mediated drug resistance (CAM-DR) in multiple myeloma (MM)[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1269
- [6] Chawla G, Dutt N, Deokar K, et al. Chest pain without a clue-ultrasound to rescue occult multiple myeloma: A case report [J]. World J Radiol, 2019, 11(12): 144-148
- [7] Yokoyama A, Kada A, Saito AM, et al. Phase II Study of Treatment for Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Over 75 Years Old with Alternating Bortezomib/dexamethasone and Lenalidomide/dexamethasone: the MARBLE Trial[J]. Acta Med Okayama, 2019, 73(6): 547-552
- [8] Stork M, Sandecká V, Boichuk I, et al. Bortezomib and Thalidomide Treatment Results in Newly Diagnosed Transplant-Ineligible Multiple Myeloma Patients are Comparable in Long-Term Follow-Up[J]. Klin Onkol, 2019, 32(6): 445-452
- [9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国多发性骨髓瘤工作组, 等. 中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2013 年修订) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(9): 791-795
- [10] Fujii T, Ohno N, Matsui T, et al. A Patient Surviving More Than Five Years Due to the Effect of Sequential Alternating Chemotherapy Administered to Metachronous Overlapping Cancer of Multiple Myeloma and Stage IV EGFR Positive Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2019, 46(12): 1899-1902
- [11] Zahran AM, Sayed MM, Shafik EA, et al. The Frequency and clinical Implications of Lymphocyte Subsets and Circulating Plasma Cells in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients [J]. Egypt J Immunol, 2019, 26(2): 117-131
- [12] Tian F, Lu B, Chen Z, et al. Microbial antigens-loaded myeloma cells enhance Th2 cell proliferation and myeloma clonogenicity via Th2-myeloma cell interaction[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1246
- [13] Zhu J, Wang M, Yu Y, et al. Correction: A novel PI3K inhibitor PIK-C98 displays potent preclinical activity against multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2019, 10(65): 7010-7011
- [14] Slomp A, Moesbergen LM, Gong JN, et al. Multiple myeloma with 1q21 amplification is highly sensitive to MCL-1 targeting [J]. Blood Adv, 2019, 3(24): 4202-4214
- [15] Yang X, Zhao X, Wang X. Compound kushen injection for multiple myeloma: A protocol of systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(50): e18257
- [16] Kehler M, Koob S, Strauss A, et al. Multiple Myeloma - Current Status in Diagnostic Testing and Therapy [J]. Z Orthop Unfall, 2017, 155(5): 575-586
- [17] Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design [J]. Future Oncol, 2020, 16(2): 4347-4358
- [18] Schmidt TM, Barwick BG, Joseph N, et al. Gain of Chromosome 1q is associated with early progression in multiple myeloma patients treated with lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone[J]. Blood Cancer J, 2019, 9(12): 94
- [19] Zhao W, Wang W, Li X, et al. Peripheral neuropathy following bortezomib therapy in multiple myeloma patients: association with cumulative dose, heparanase, and TNF- α [J]. Ann Hematol, 2019, 98(12): 2793-2803
- [20] 梁贻德, 任汉云, 岑溪南, 等. 硼替佐米为基础的化疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效及预后因素分析 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 225-230
- [21] 闫春梅, 胡俊斌, 陈燕, 等. 不同剂量硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的临床研究[J]. 临床血液学杂志, 2011, 24(5): 535-538
- [22] 陈云峰, 葛亮, 沈建江, 等. 免疫固定电泳及免疫球蛋白定量在多发性骨髓瘤诊断和分型中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(11): 1881-1883
- [23] Avigan DE. Advances in the development of vaccines and other immunotherapies for multiple myeloma[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2019, 17(12): 670-673
- [24] Smadbeck J, Peterson JF, Pearce KE, et al. multiple myeloma [J]. Blood Cancer J, 2019, 9(12): 103
- [25] Král Z, Adam Z, Folber F, et al. Systemic inflammatory response with high CRP values as the dominant symptom of multiple myeloma [J]. Vnitr Lek, 2019, 65(1): 37-44
- [26] Pacini S, Montali M, Mazziotta F, et al. Mesangiogenic progenitor cells are forced toward the angiogenic fate, in multiple myeloma[J]. Oncotarget, 2019, 10(63): 6781-6790
- [27] Liu J, Liu W, Mi L, et al. Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 136
- [28] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Response-adapted intensification with cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone versus no intensification in patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Haematol, 2019, 6(12): e616-e629
- [29] Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non-transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial[J]. Ann Hematol, 2019, 98(12): 2805-2814
- [30] Xu YL, Zhao WH, Tang ZY, et al. Guillain-Barré syndrome in a patient with multiple myeloma after bortezomib therapy: A case report[J]. World J Clin Cases, 2019, 7(18): 2905-2909