



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.002

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.002

· 综述与讲座 ·

髓外病变——多发性骨髓瘤的另一面

杜建华 庄俊玲

【摘要】 多发性骨髓瘤髓外病变(EMD)是浆细胞瘤穿透骨皮质或在骨骼以外部位形成的软组织肿物,是骨髓瘤更为侵袭性的生物学行为。EMD 的发病机制目前尚不明确,通常与高危细胞遗传学异常相关,预后整体较差。EMD 的治疗极具挑战性,尚未形成标准治疗方案,联合强化诱导方案后给予自体造血干细胞移植(ASCT)和双药维持治疗是治疗 EMD 的主流推荐,复发患者首选进入临床试验,也可积极尝试单克隆抗体或嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)等新药、新疗法。放射治疗可用于减轻患者局部肿瘤负荷。未来仍需更多前瞻性临床研究以探索对 EMD 这一高危人群更为有效的治疗方案。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 髓外病变; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R563.3

【文献标识码】 A

多发性骨髓瘤(MM)的名称即体现了疾病的主要特点,一方面依赖骨髓基质生长,肿瘤细胞很少播散至外周血;一方面又可成瘤、成堆生长,分布不均衡^[1]。当骨髓瘤细胞脱离骨髓微环境,在其他器官浸润生长或进入血液循环时,即为多发性骨髓瘤髓外病变(EMD),本质上仍是克隆性浆细胞更为侵袭生长的生物学行为。尽管新药时代 MM 患者的生存得到了显著提升,但出现髓外病变的患者预后仍较差^[2]。随着影像学检查的广泛应用,EMD 检出率逐渐提高,而针对 EMD 的治疗仍需更多前瞻性研究进行探讨。

一、定义

EMD 的定义目前仍存在争议。部分学者将髓外病变定义局限于由血行播散导致的骨外软组织肿块,称为 EMD-S;而其他学者采用了更广泛的定义,即包括了浆细胞瘤破坏骨皮质延伸到邻近软组织的骨旁浆细胞瘤,称为 EMD-B^[3]。研究表明,EMD-S 较 EMD-B 预后更差,且具有与髓内浆细胞不同的生物学特征^[4]。此外,由于孤立性浆细胞瘤尚未满足 MM 的定义,EMD 的定义需明确排除“孤立性髓外浆细胞瘤”或“孤立性骨浆细胞瘤”。原发浆细胞白血病(PCL)被认为是一种极具侵袭性的浆细胞髓外病变,但由于其独特的病理特点,部分学者认为 PCL 不应包含于 EMD 的范畴^[3]。

髓外病变可发生于病程的各个阶段,原发 EMD 为新诊断患者合并 EMD,而复发 EMD 可为原发 EMD 复发,也可诊断为时无 EMD 患者复发出现 EMD 病灶^[5]。

二、发生率

由于定义与诊断方式的差异,EMD 的发生率通常被低估。相关报道显示,诊断时 EMD-S 的发生率约为 1.7%~4.5%,EMD-B 的发生率则更高,为 7.0%~34.2%。复发时,EMD-S 的发生率为 3.4%~10.0%,EMD-B 的发生率为 6%~34%^[6]。来自欧洲注册中心 3 744 例 MM 患者的一项队列研究结果显示,诊断时 3.7% 的患者患有 EMD-S,14.5% 患有 EMD-S^[7]。据统计,EMD 总体发病率由 2005 年的 6.5% 增长至 2014 年的 23.7%,这引发了人们对于新药继发性 EMD 发生率增加的担忧,但目前这一结果尚存在争议^[5,8]。过去一项尸检研究结果显示,约 70% 的患者存在 EMD,这可能代表 MM 的自然演变趋势^[9]。因此,MM 患者复发时 EMD 发生率增加可能与新疗法下患者总生存(OS)期得到改善,更长的疾病进程能够被观察到有关。

髓外软组织病变最常发生于肝脏、淋巴结、颈部软组织、乳腺及脾脏^[10-13]。其中有约 3% 的患者可出现颅内病灶,这类患者的中位生存期仅 1 个月左右。MRI 及 PET/CT 等功能影像学检查使 EMD 的检出率高达约 30%。2016 年国际骨髓瘤工作组(IMWG)推荐采用 PET/CT 评估新诊断或复发/难治 MM 患者骨质破

基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7192175)

作者单位:010005 北京,中国医学科学院 北京协和医院血液科

通讯作者:庄俊玲, E-mail: zhuangjunling@pumch.cn

坏及髓外受累情况^[14]。未来 PET/CT 在 EMD 评估髓外残留病变中的价值将进一步受到重视。

危险因素方面,新诊断高危 MM 患者中 EMD 较常见,且与较差的 OS 期相关。此外,伴有溶骨性病变和高钙血症的患者发生 EMD 风险较高。其他重要风险因素还包括治疗线数、治疗时长等^[2,10]。异基因干细胞移植(allo-SCT)后患者 EMD 发生率高于自体造血干细胞移植(ASCT)后,可能与肿瘤特异性淋巴细胞浸润程度低、移植物抗骨髓瘤效应有限有关,也可能接受 allo-HSCT 多为高危及多次复发的晚期导致的选择偏倚^[15]。

三、发病机制

MM 细胞在骨髓中的生长和存活依赖于骨髓微环境,通过与骨髓微环境之间的相互作用激活信号级联并介导骨髓瘤细胞对骨髓的趋化和粘附。粘附作用通过基质细胞分泌的基质衍生因子(SDF-1 α)与 C-X-C 基序趋化因子受体 4(CXCR4)受体结合实现,并通过人迟现抗原 4(VLA-4)、P-selectin、CD56 和 CD44 等粘附分子作用而加强。因此,肿瘤的扩散可能与趋化因子受体和粘附分子低表达有关^[16]。MM 的骨髓基质细胞可表达多种促血管生成分子,在 EMD 患者中,多种促血管生成的基因如 TIE2、NOTCH3 以及促血管生成因子如 VEGF、MMP-9、Ang-1 和 CD31 表达上调,可能促进浆细胞扩散^[17]。此外,PCAT-1/Wnt β -连环蛋白信号轴、长链非编码 RNA MALAT1 等也可能影响骨髓瘤的发生、转移和预后^[18-20]。

通过对比 MM 患者髓内病灶的免疫荧光染色结果,我们发现 EMD 患者通常与 t(4;14)、t(14;16)、1q21 扩增及 17p 缺失等高危细胞遗传学相关,其中一项骨髓与髓外病灶同时取样的配对研究结果显示,髓外组织 t(4;14)等异常均高于髓内组织^[21-23]。此外,17p13 缺失及 13q14 缺失是进展为 EMD 的主要标志物^[24]。然而,另一项纳入 117 例经硼替佐米治疗的 MM 患者的回顾性研究结果显示,诊断时存在 t(11;14)、13q 缺失和 17p 缺失并不能预测复发时发生 EMD^[8]。Bezieau 等^[25]对 14 例 EMD 患者的骨髓与髓外软组织活检标本进行了配对 DNA 测序,在 50 个抑癌基因与原癌基因的组合中,67% (6/9)的骨髓标本和 64% (7/11)的髓外标本存在 RAS 突变的激活。

配对免疫组化分析结果显示,髓外组织通常有较高的增殖指数,p27 及 CCND-1/P53 共阳性表达较低,Bcl-2 和 Bcl-x 强阳性,CD56 低表达,CD44 高表达^[26]。此外,在一项纳入 12 例合并 EMD 的 MM 患者的研究中,75%的髓外标本高表达 P53,而髓内标本中 p53 蛋

白阳性率仅为 8%^[27]。因此,TP53 可能是与 EMD 相关的重要因素。

四、预后及治疗

EMD 患者肿瘤负荷普遍较高,预后普遍较差,标准疗法难治或 ASCT 后复发的 EMD 患者中位生存期通常 <1 年^[28],ASCT 或 allo-SCT 后中位生存期也不足 3 年^[8]。IFM/DFCI 2009 研究结果发现,即使采用来那度胺联合硼替佐米和地塞米松(RVD)方案序贯 ASCT,EMD-S 仍是无进展生存(PFS)期和 OS 期的独立预后因素^[29]。与 EMD-B 相比,EMD-S 预后更差,在进展/复发 MM 患者中 EMD-S 中位 OS 期仅为 5 个月,而 EMD-B 中位 OS 期为 12 个月^[28]。Beksac 等^[12]纳入 2010~2017 年的 226 例 EMD 患者进行回顾性研究,结果显示,接受 ASCT 的新诊断 MM 患者合并 EMD-S 时 PFS 期及 OS 期均明显短于 EMD-B 患者,而继发性 EMD-S 及 EMD-B 患者的 PFS 期及 OS 期无显著差异。EMD 预后也与髓外侵犯发生部位有关,中枢神经系统 EMD 预后显著更差。同时,具有多个部位受累的 EMD 患者预后也更差。Gagelmann 等^[7]研究发现,一线 ASCT 后多部位受累的 EMD 患者 3 年 PFS 率为 22.7%,显著短于单部位受累或无髓外病变的 MM 患者(49.4%, $P=0.001$)。

由于 EMD 定义不一致且发生率较低,其治疗方案仍缺乏前瞻性试验数据支持,现有方案多参照高危患者的治疗方案。总体而言,根据患者的年龄及健康状况可进行个体化治疗。健康患者可进行强化诱导治疗、巩固性 ASCT 及强化维持治疗,而体弱患者可进行低剂量联合化疗和延长维持治疗。局部大包块患者首选参加临床试验,并可尝试使用放射治疗以缓解局部症状。

诱导治疗方面,多数回顾性研究结果表明包含硼替佐米及免疫调节剂(IMiDs)的联合方案能够改善患者的临床结果。一项纳入适合及不适合移植患者的 Meta 分析结果显示,接受硼替佐米或来那度胺治疗的 EMD 患者 PFS 期与 MM 类似,提示新药能够改善 EMD 的不良预后^[30]。然而,该研究中约有 91% 的患者为 EMD-B 型,这可能是结果满意的主要原因。新一代 PI、IMiD 类药物及 CD38 等单克隆抗体在 EMD 一线治疗中的研究尚无明确结果。

尽管绝大多数 EMD 患者诱导治疗后接受 ASCT 进行巩固,但 ASCT 能否克服 EMD 对预后的不良影响尚存在争议。部分学者认为在年轻适合移植的患者中,ASCT 能够克服 EMD 的不良预后^[31]。另一项纳入 100 例 EMD 患者的研究结果则显示,接受 ASCT 后中

位 PFS 期为 49 个月,而未接受 ASCT 患者的中位 PFS 期仅 28.1 个月($P < 0.001$)^[12]。尽管序贯双次 ASCT 对高危患者有利,但在 EMD 中的作用仍不明确。来自 EBMT 的研究数据显示,单次 ASCT 与序贯 ASCT 具有相似的 4 年 PFS 率(43% 和 52%, $P = 0.30$)和 OS 率(70% 和 83%, $P = 0.06$)^[32],其中 EMD 患者 40% 为高危。尽管 allo-SCT 能在一定程度上延长 OS 期,但其移植相关死亡率也更高,目前仅用于临床试验中。诊断时即出现 EMD 的患者在移植后更易出现 EMD 复发。据报道,单次 ASCT 后 EMD 的累计发生率为 54%,序贯 ASCT 后为 47%,allo-SCT 后为 30%^[33]。因此,EMD 患者在诱导治疗后应进行 ASCT 以获得更深的反应,随后应根据个体情况考虑序贯 ASCT。维持治疗通常采用高危 MM 的方案,即 PIs 和 IMiDs 联合治疗,以进一步加深疗效,推迟复发。

复发时出现 EMD 的患者预后较差。来那度胺治疗 EMD 的作用存在争议,与 PI 类药物联合治疗效果显著。新一代 IMiDs 如泊马度胺在新药治疗后髓外复发 MM 患者中也有一定疗效^[34]。根据 ENDEAVOR 研究和 ASPIRE 研究结果显示,新一代 PI 类药物卡非佐米在高危患者中的疗效确切,推断其对 EMD 可能有较好疗效^[35-36],但有数据表明其在 EMD-S 患者中疗效劣于 EMD-B^[37]。达雷妥尤单抗单药或联合治疗 EMD 的数据有限,Usmani 等^[38]进行的 I/II 期临床试验结果显示,入组患者中 12% 至少有 1 个髓外病变,EMD 和非 EMD 患者的总体反应率分别为 16.7% (18/148) 和 33.1% (130/148),达到病情稳定(SD)及以上疗效的 EMD 患者 OS 期得到了显著提升。

对于年轻、肿瘤负荷较高的复发/难治 EMD 患者,可采用更强的、类似侵袭性淋巴瘤的综合化疗方案如 V/KRD-PACE、Dexa-BEAM 和 HyperCVAD,随后进行 ASCT 或 allo-SCT^[39-40]。应尽量避免次优选治疗、低强度治疗、治疗延误或中断治疗,以尽量减少耐药。治疗过程中应警惕溶瘤综合征,并注意骨髓抑制,及时加强支持治疗。在复发 EMD 患者应用嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗可能有更好的疗效。一项 BCMA CAR-T 疗法的 Meta 分析结果显示,在 EMD 与非 EMD 患者中,CAR-T 治疗的总反应率分别为 78% 和 82%^[33],未来在即将进行的 CAR-T 研究中,应对 EMD 患者进行更有针对性的亚组分析。

中枢神经系统 EMD 患者的预后较差,应用透过血脑屏障的药物,特别是 IMiDs、放疗和鞘内注射(IT)可显示出一定活性,但目前仍需更多前瞻性临床试验证明^[3,41]。

放射治疗在 EDM 患者中的使用尚未达成共识,仅

有少数病例报道取得良好效果,如 EMD 发生在大脑、颅骨旁、眼眶等可采用全脑放疗,其他部位如脊髓、甲状腺、乳腺、胃肠道等可调整放疗剂量。

五、总结

如同其他血液系统肿瘤一样,MM 表现出髓内液态和髓外实体瘤的双重特征。尤其是发生在软组织的 EMD,明确提示预后不佳。随着新药的不断研发,MM 的预后得到了很大改善,但 EMD 仍是治疗难点,而且缺乏大规模前瞻性研究数据,尚未就 EMD 的治疗方案达成共识。强化诱导方案后序贯 ASCT 巩固和双药维持是主流推荐方案,复发 EMD 患者首选进入临床试验,各种新药或新疗法如核输出蛋白 1(XPO-1)抑制剂、双特异性抗体、CAR-T 等逐渐为 EMD 患者带来希望。针对这一 MM 高危人群,未来应在前瞻性临床试验中给予更多关注,以积累更多数据,进一步改善 EMD 患者预后。

参 考 文 献

- [1] Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): e538-e548.
- [2] 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.
- [3] Touzeau C, Moreau P. How I treat extramedullary myeloma [J]. *Blood*, 2016, 127(8): 971-976.
- [4] Batsukh K, Lee SE, Min GJ, et al. Distinct Clinical Outcomes between Paramedullary and Extramedullary Lesions in Newly Diagnosed Multiple Myeloma [J]. *Immune Netw*, 2017, 17(4): 250-260.
- [5] Varettoni M, Corso A, Pica G, et al. Incidence, presenting features and outcome of extramedullary disease in multiple myeloma: a longitudinal study on 1003 consecutive patients [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(2): 325-330.
- [6] Bhatnani M, Foureau DM, Atrash S, et al. Extramedullary multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2020, 34(1): 1-20.
- [7] Gagelmann N, Eikema DJ, Iacobelli S, et al. Impact of extramedullary disease in patients with newly diagnosed multiple myeloma undergoing autologous stem cell transplantation: a study from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT [J]. *Haematologica*, 2018, 103(5): 890-897.
- [8] Varga C, Xie W, Laubach J, et al. Development of extramedullary myeloma in the era of novel agents; no evidence of increased risk with lenalidomide-bortezomib combinations [J]. *Br J Haematol*, 2015, 169(6): 843-850.
- [9] Pasmantier MW, Azar HA. Extraskelatal spread in multiple plasma cell myeloma. A review of 57 autopsied cases [J]. *Cancer*, 1969, 23(1): 167-174.
- [10] Mangiacavalli S, Pompa A, Ferretti V, et al. The possible role of burden of therapy on the risk of myeloma extramedullary spread [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(1): 73-80.
- [11] Gozzetti A, Cerase A, Lotti F, et al. Extramedullary intracranial localization of multiple myeloma and treatment with novel agents: a retrospective survey of 50 patients [J]. *Cancer*, 2012, 118(6): 1574-1584.
- [12] Beksac M, Seval GC, Kanellias N, et al. A real world multicenter retrospective study on extramedullary disease from Balkan Myeloma

- Study Group and Barcelona University: analysis of parameters that improve outcome[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):201-208.
- [13] Kalyani A, Rohaizak M, Cheong SK, et al. Recurrent multiple myeloma presenting as a breast plasmacytoma [J]. *Med J Malaysia*, 2010, 65(3):227-228.
 - [14] Cavo M, Terpos E, Nanni C, et al. Role of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis and management of multiple myeloma and other plasma cell disorders: a consensus statement by the International Myeloma Working Group[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(4):e206-e217.
 - [15] Minnema MC, van de Donk NW, Zweegman S, et al. Extramedullary relapses after allogeneic non-myeloablative stem cell transplantation in multiple myeloma patients do not negatively affect treatment outcome [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(9):779-784.
 - [16] Weinstock M, Ghobrial IM. Extramedullary multiple myeloma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(6):1135-1141.
 - [17] Hedvat CV, Comenzo RL, Teruya-Feldstein J, et al. Insights into extramedullary tumour cell growth revealed by expression profiling of human plasmacytomas and multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(5):728-744.
 - [18] Qiang YW, Chen Y, Brown N, et al. Characterization of Wnt/ β -catenin signalling in osteoclasts in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2010, 148(5):726-738.
 - [19] Shen X, Zhang Y, Wu X, et al. Upregulated lncRNA-PCAT1 is closely related to clinical diagnosis of multiple myeloma as a predictive biomarker in serum[J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3):257-263.
 - [20] Handa H, Kuroda Y, Kimura K, et al. Long non-coding RNA MALAT1 is an inducible stress response gene associated with extramedullary spread and poor prognosis of multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3):449-460.
 - [21] Shin HJ, Kim K, Lee JW, et al. Comparison of outcomes after autologous stem cell transplantation between myeloma patients with skeletal and soft tissue plasmacytoma[J]. *Eur J Haematol*, 2014, 93(5):414-421.
 - [22] Besse L, Sedlarikova L, Greslikova H, et al. Cytogenetics in multiple myeloma patients progressing into extramedullary disease [J]. *Eur J Haematol*, 2016, 97(1):93-100.
 - [23] Billecke L, Murga Penas EM, May AM, et al. Cytogenetics of extramedullary manifestations in multiple myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(1):87-94.
 - [24] Avivi I, Cohen YC, Suska A, et al. Hematogenous extramedullary relapse in multiple myeloma-a multicenter retrospective study in 127 patients[J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(10):1132-1140.
 - [25] Bezieau S, Devilder MC, Avet-Loiseau H, et al. High incidence of N and K-Ras activating mutations in multiple myeloma and primary plasma cell leukemia at diagnosis[J]. *Hum Mutat*, 2001, 18(3):212-224.
 - [26] de Haart SJ, Willems SM, Mutis T, et al. Comparison of intramedullary myeloma and corresponding extramedullary soft tissue plasmacytomas using genetic mutational panel analyses[J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6:e426.
 - [27] Sheth N, Yeung J, Chang H. p53 nuclear accumulation is associated with extramedullary progression of multiple myeloma[J]. *Leuk Res*, 2009, 33(10):1357-1360.
 - [28] Pour L, Sevcikova S, Greslikova H, et al. Soft-tissue extramedullary multiple myeloma prognosis is significantly worse in comparison to bone-related extramedullary relapse[J]. *Haematologica*, 2014, 99(2):360-364.
 - [29] Moreau P, Attal M, Caillot D, et al. Prospective Evaluation of Magnetic Resonance Imaging and [18F] Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography-Computed Tomography at Diagnosis and Before Maintenance Therapy in Symptomatic Patients With Multiple Myeloma Included in the IFM/DFCI 2009 Trial: Results of the IMAJEM Study [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(25):2911-2918.
 - [30] Montefusco V, Gay F, Spada S, et al. Outcome of paraosseous extramedullary disease in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with new drugs[J]. *Haematologica*, 2020, 105(1):193-200.
 - [31] Blade J, Fernandez De Larrea C, Rosinol L, et al. Soft-Tissue Plasmacytomas in Multiple Myeloma: Incidence, Mechanisms of Extramedullary Spread, and Treatment Approach[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(28):3805-3812.
 - [32] Gagekmann N, Eikema DJ, Koster L, et al. Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25(11):2134-2142.
 - [33] Gagekmann N, Ayuk F, Atanackovic D, et al. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis [J]. *Eur J Haematol*, 2020, 104(4):318-327.
 - [34] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(6):906-908.
 - [35] Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR [J]. *Leukemia*, 2017, 31(6):1368-1374.
 - [36] Dimopoulos M, Wang M, Maisnar V, et al. Response and progression-free survival according to planned treatment duration in patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) versus lenalidomide and dexamethasone (Rd) in the phase III ASPIRE study [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):49.
 - [37] Rasche L, Röllig C, Stuhler G, et al. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Focus on Longitudinal Assessment of Donor Chimerism, Extramedullary Disease, and High-Risk Cytogenetic Features [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(11):1988-1996.
 - [38] Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2016, 128(1):37-44.
 - [39] Lakshman A, Singh PP, Rajkumar SV, et al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(2):179-186.
 - [40] Rasche L, Striffler S, Duell J, et al. The lymphoma-like polychemotherapy regimen “Dexa-BEAM” in advanced and extramedullary multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(7):1207-1214.
 - [41] Egan PA, Elder PT, Deighan WI, et al. Multiple myeloma with central nervous system relapse[J]. *Haematologica*, 2020, 105(7):1780-1790.

(收稿日期:2021-10-23)

(本文编辑:余晓曼)