

硼替佐米为基础的方案治疗初治 POEMS 综合征患者不良反应分析

王国祥, 赵弘, 惠吴函, 郭轶先, 胡蓉华, 兰晓曦, 苏力, 孙婉玲
(首都医科大学宣武医院, 北京 100053)

摘要: [目的] 分析硼替佐米为基础的方案治疗初治 POEMS 综合征患者的不良反应, 评估其安全性。[方法] 收集 22 例初治 POEMS 综合征患者的临床资料, 回顾性分析治疗期间出现的各种不良反应, 比较硼替佐米组 ($n=11$) 与非硼替佐米组 ($n=11$) 不良反应发生率的差异。[结果] 两个疗程后, 硼替佐米组达到 VEGF 缓解的比例为 60%, 非硼替佐米组为 18.2%, 两组差异无统计学意义 ($P=0.080$); 四个疗程后硼替佐米组达 VEGF 缓解的比例为 100%, 非硼替佐米组为 54.5%, 两组差异有统计学意义 ($P=0.035$)。硼替佐米组患者在治疗过程中出现感觉异常加重的比例显著高于非硼替佐米组 (36.4% vs 4.2%, $P<0.001$), 但均仅发生于化疗过程中, 化疗间歇期无加重, 且随治疗延续而逐渐好转。两组患者治疗后, 运动功能均获得显著性恢复。其他不良反应包括感染、血小板减少、肝功能异常等。[结论] 硼替佐米为基础的方案治疗 POEMS 综合征起效快、缓解率高、不良反应可耐受, 有可能成为初治 POEMS 综合征患者的一线治疗选择。

关键词: POEMS 综合征; 硼替佐米; 不良反应

中图分类号: R551 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)02-0106-06

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.02.B006

Adverse Effects of Bortezomib-based Regimen in Treatment of Patients with POEMS Syndrome

WANG Guo-xiang, ZHAO Hong, HUI Wu-han, Guo Yi-xian, HU Rong-hua, LAN Xiao-xi, SU Li, SUN Wan-ling

(Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

Abstract: [Objective] To analysis the adverse effects of a bortezomib-based regimen in treatment of patients with newly diagnosed POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal plasm cell-proliferative disorder, and skin changes) syndrome. [Methods] The clinical data of 22 patients with newly diagnosed POEMS syndrome were retrospectively reviewed. The differences in adverse reactions between patients receiving bortezomib ($n=11$) and those not receiving bortezomib ($n=11$) were compared. [Results] After two courses of treatment, the rate of VEGF remission in bortezomib group was 60%, and that in non-bortezomib group was 18.2% ($P=0.080$). After four courses of treatment, the rate of VEGF remission in bortezomib group was 100%, and that in non-bortezomib group was 54.5% ($P=0.035$). The proportion of patients with aggravation of paraesthesia in bortezomib group during treatment was significantly higher than that in non-bortezomib group (36.4% vs 4.2%, $P<0.001$), but the symptoms were not exacerbated during chemotherapy intermission, and gradually improved as the treatment continued. After treatment, the motor function of both groups recovered significantly. Other adverse reactions included infection, thrombocytopenia and abnormal liver function. [Conclusion] The bortezomib-based regimen for the treatment of POEMS syndrome has a fast onset, high remission rate, and tolerable adverse reactions. It may become the first-line treatment option for patients with newly diagnosed POEMS syndrome, but further studies with expanded cases are necessary.

Subject words: POEMS syndrome; bortezomib; adverse effect

POEMS 综合征, 是一种罕见的由浆细胞疾病导

通信作者: 孙婉玲, 主任医师, 硕士生导师, 博士; 首都医科大学宣武医院血液科, 北京市西城区长椿街 45 号 (100053); E-mail: wanlingsun@xwhosp.org

收稿日期: 2019-09-10; **修回日期:** 2019-11-14

致的副癌综合征。患者临床表现往往包括多发性神经病变 (polyneuropathy, P)、脏器肿大 (organomegaly, O)、内分泌病 (endocrinopathy, E)、单克隆浆细胞增殖性疾病 (monoclonal plasm cell-proliferative disorder,

M)和皮肤改变(skin changes,S),因此被命名为 POEMS 综合征。此外,合并Castleman 病、血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)水平升高、硬化性骨病、血管外容量增加、肺动脉高压、视乳头水肿及血小板增多等也是 POEMS 综合征的常见临床表现^[1-2]。目前,POEMS 综合征的病因和发病机制尚不清楚,VEGF 被认为与该病的多种临床表现关系密切,且其水平变化能够反映患者的疗效,但可能并不是疾病发生的驱动因素^[3-8]。

POEMS 综合征尚无普遍认可的治疗指南,目前常采用的治疗大多类似于其他浆细胞疾病的方案,包括马法兰、环磷酰胺、糖皮质激素、沙利度胺、来那度胺等药物治疗,部分患者采用局部放疗、自体造血干细胞移植等^[1,8-11],同时辅以物理康复治疗及对症支持治疗。

目前,蛋白酶体抑制剂硼替佐米在多发性骨髓瘤及其他浆细胞疾病中获得了满意疗效^[12],已成为浆细胞疾病治疗的一线药物。由于具有周围神经病变的副作用,硼替佐米是否会加重 POEMS 综合征患者已有的周围神经病变,始终是血液学研究者的顾虑。近年来,应用硼替佐米成功治疗难治性 POEMS 综合征的个案报道逐渐增多,但病例数目仍较有限^[2,13-19]。为了探讨硼替佐米一线治疗 POEMS 综合征患者的安全性及疗效,本研究回顾性分析了我国中心近年来收治的初治 POEMS 综合征患者的治疗过程及疗效,总结了硼替佐米为基础的化疗方案的毒副作用及严重程度,并比较了不同治疗方案患者神经病变的改善程度。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2013 年 4 月至 2018 年 10 月首都医科大学宣武医院血液科收治的新诊断 POEMS 综合征患者 22 例。所有患者诊断均符合 2019 年 POEMS 综合征诊断标准^[1]。其中男性 14 例,女性 8 例,平均年龄 51.41 ± 9.02 岁(34~66 岁),自发病至确诊的平均病程为 13.95 个月(1~48 个月)。22 例患者中,21 例患者的血清免疫固定电泳可检出单克隆免疫球蛋白,另 1 例患者血、尿免疫固定电泳均为阴性,行影像学检查和髂骨活检证实存在孤立性浆细胞瘤(免疫组化

提示 λ 轻链单克隆阳性)。除周围神经病变及 M 蛋白外,其他最常见的临床表现依次是内分泌异常(100%)、水负荷增加(81.8%)、皮肤病变(77.3%)、器官肿大(72.7%)等。22 例患者中,3 例患者淋巴结增大且接受了淋巴结活检,确诊存在 Castleman 病。共有 21 例患者在确诊时检测了血清 VEGF 水平,结果均高于正常水平。3 例患者通过流式细胞术在骨髓中检测到单克隆浆细胞(Table 1)。全部患者随访截止至 2019 年 6 月,随访中位时间为 29 个月(3~72 个月)。

1.2 治疗方案

初治的 POEMS 综合征患者,采用以联合化疗为基础的综合治疗。根据患者的经济条件和治疗意愿,化疗方案分为两种:含硼替佐米的方案和不含硼替佐米的方案。含硼替佐米的方案为 BCD 方案(硼替佐米 1.3g/m^2 皮下注射,每周 1 次或 2 次,共 4 次;环磷酰胺 400mg/m^2 静脉输注,每 1 周或 2 周 1 次,共 2 次;地塞米松 $20\sim 40\text{mg}$,静脉注射,每周 1 次或 2 次,共 4 次);不含硼替佐米的方案为 CD 方案(环磷酰胺 200mg/m^2 静脉输注 d_{1-4} ,地塞米松 $20\sim 40\text{mg}$ 静脉注射 d_{1-4}, d_{9-12})。两种方案均每 4 周 1 个疗程。其他治疗包括内分泌替代、营养神经、康复锻炼及对症支持等。每 2 个疗程化疗后对疗效进行评估。对于年龄小于 65 岁、无重要脏器功能不全的患者,4 个疗程化疗后行自体外周血造血干细胞移植。

22 例初治 POEMS 综合征患者中,有 11 例患者采用 BCD 方案化疗,11 例患者采用 CD 方案化疗。两组患者,各项临床基本特征(包括性别、年龄、确诊时间、ONLS 评分等)比较差异均无统计学意义(Table 1)。诱导化疗后,22 例患者中共有 9 例序贯自体外周血造血干细胞移植。

1.3 研究方法

收集所有初治 POEMS 综合征患者的临床资料,评估每一疗程化疗的治疗相关副作用,副作用严重程度的分级采用常见不良事件评价标准(CTCAE)5.0 版。

1.4 疗效评价标准

分别在 2 个疗程、4 个疗程化疗结束后,对患者进行疗效评估。疗效评价标准分为 2 个部分:(1)血液学疗效:①完全缓解:血清蛋白电泳阴性、血/尿免疫固定电泳阴性和血清游离轻链比正常;②未缓解:

Table 1 General information of 22 patients with POEMS

Index	All patients (n=22)	Bortezomib group(n=11)	Non-bortezomib group(n=11)	P
Age (years)	51.41±9.82	53.73±9.60	49.09±9.92	0.279
Gender				
Male	14	9	5	0.183
Female	8	2	6	
Time from onset to diagnosis (month)	13.95±12.30	17.27±14.35	10.64±9.36	0.214
Follow-up time (month)	29(3~72)	47(17~72)	20(3~66)	0.38
M protein type				
IgA λ	9	5	4	0.393
IgG λ	8	3	5	
IgG κ	1	0	1	
IgG κ +IgG λ	1	1	0	
IgG λ +IgA λ	1	1	0	
Light chain λ	1	1	0	
Negative	1	0	1	
ONLS score	6.23±2.67	5.73±2.69	6.73±2.69	
Organomegaly	16	8	8	1.0
Endocrinopathy	22	11	11	1.0
Skin changes	17	9	8	1.0
Extravascular volume overload	18	11	7	0.09
Papilledema	12	7	5	0.67
Pulmonary hypertension	4	1	3	0.586
Bone lesion	10	6	4	0.67
Thrombocytosis	15	8	7	1.0
Polythemia	6	2	4	0.635
Castleman disease	3	1	2	1.0
Serum VEGF level(0~142 pg/ml)	712	726(n=10)	560(n=11)	0.375
Monoclonal plasma cells in bone marrow	3	1	2	1.0

不符合完全缓解和进展/复发定义；③疾病进展/复发：血/尿免疫固定电泳从阴性再次变为阳性；或者血清蛋白电泳提示 M 蛋白量增加 50%，且绝对值增加 5g/L。(2)VEGF 疗效：①完全缓解：血清 VEGF 水平下降至正常水平；②部分缓解：血清 VEGF 水平下降超过 50%；③疾病稳定：血清 VEGF 水平下降或增加均未超过 50%；④疾病进展：血清 VEGF 水平增加超过 50%。

1.5 神经病变的评估

神经病变的评估包括感觉和运动两方面。感觉功能的评估依赖患者对自觉症状的描述；四肢运动功能的变化采用总体神经病变限制性量表 (Overall Neuropathy Limitations Scale, ONLS) 进行评分^[20]，其中上肢评分 0~5 分，下肢评分 0~7 分，总分值越高，周围神经损害越严重。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件处理数据。计量资料采用

中位数表示，计数资料采用率表示。正态性检验采用 *F* 检验，正态分布资料采用 *t* 检验，两组率的比较采用 Fisher 精确检验或卡方检验，治疗前后数据的比较采用配对样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效评估

在化疗 2 个疗程及 4 个疗程后分别评估疗效，两组均无疾病进展/复发患者。2 个疗程化疗结束后，硼替佐米组患者共有 1 例 (9.1%) 获得血液学完全缓解，而非硼替佐米组患者均未获得血液学缓解，两组血液学完全缓解率差异无统计学意义 (*P* = 1.0)。在 VEGF 疗效方面，硼替佐米组患者共有 3 例 (30%) 获得完全缓解，3 例 (30%) 获得部分缓解，4 例 (40%) 疾病稳定，总缓解率为 60%；而非硼替佐米组无完全缓解者，2 例 (18.2%) 获得部分缓解，9 例 (81.8%) 疾病稳定，总缓解率为 18.2%。硼替佐米组 VEGF 缓解率的绝对值虽高于非硼替佐米组，但因病例数有限，差异无统计学意义 (*P* = 0.08)。

4 个疗程化疗结束后，两组患者获得完全血液学缓解的例数分别是 3 例 (27.3%) 和 0 例。在可评估的 10 例患者中，硼替佐米组患者 VEGF 总缓解率为 100%，其中完全缓解 6 例 (60.0%)，部分缓解 4 例 (40.0%)。而非硼替佐米组患者共有 4 例 (36.4%) 获得完全缓解，2 例 (18.2%) 获得部分缓解，总缓解率为 54.5%。两组患者相比，硼替佐米组血液学完全缓解率绝对值虽高于非硼替佐米组，但因病例数有限，差异无统计学意义 (*P* = 0.214)；硼替佐米组总 VEGF 缓解率显著高于非硼替佐米组 (*P* = 0.035)。见 Table 2。

Table 2 Comparison of therapeutic effects between 2 group

Index	Bortezomib group(%)	Non-bortezomib group(%)	P
Complete hematological remission			
After 2 cycles	1(9.1)	0(0)	1.0
After 4 cycles	3(27.3)	0(0)	0.214
VEGF remission			
After 2 cycles	6(60.0)*	2(18.2)	0.080
After 4 cycles	10(100)*	6(54.5)	0.035

Note: VEGF remission includes complete remission and partial remission.

*A total of 10 patients in bortezomib group can evaluate the therapeutic effect about VEGF

2.2 周围神经病变变化

22 例 POMES 综合征患者在确诊时均存在不同程度的周围神经病变,包括感觉障碍和运动障碍,ONLS 评分均值为 6.23 分(2~11 分)。

全部患者在治疗前均存在感觉障碍,表现为肢体麻木、感觉过敏、痛觉异常等,由于主观性较强,化疗后引起的感觉神经病变加重难以分级。硼替佐米组 11 例患者在 44 个疗程化疗中,共有 7 例患者发生了 16 例次(36.4%)感觉异常加重,其中有 2 例患者从第 1 疗程化疗起即开始诉感觉异常加重,2 例患者从第 2 疗程开始、3 例患者从第 3 疗程开始出现感觉异常加重。非硼替佐米组 11 例患者的 48 个疗程化疗中,只有 1 例患者共 2 例次(4.2%)诉感觉感觉异常加重,出现于第 1、2 疗程化疗期间。两组患者相比,硼替佐米组出现感觉异常加重的比例明显高于非硼替佐米组($P<0.001$),但全部患者的感觉异常加重均仅发生于化疗过程中,化疗间歇期无加重,且持续 1~3 个疗程后程度减轻并随治疗延续而逐渐好转,无需停止或延缓化疗。全部患者在化疗停

止后,感觉神经病变均逐渐减轻。

运动功能恢复方面,2 个疗程化疗结束后,硼替佐米组患者 ONLS 评分为 5.45 ± 3.30 分,非硼替佐米组为 4.64 ± 2.42 分,与治疗前相比评分均明显下降($P=0.002, 0.006$)。4 个疗程化疗结束后,硼替佐米组患者 ONLS 评分为 4.27 ± 3.17 分,非硼替佐米组为 3.64 ± 2.38 分,与治疗 2 个疗程相比亦均有显著性下降($P=0.003, P<0.001$)。见 Figure 1。

2.3 其他治疗相关副作用

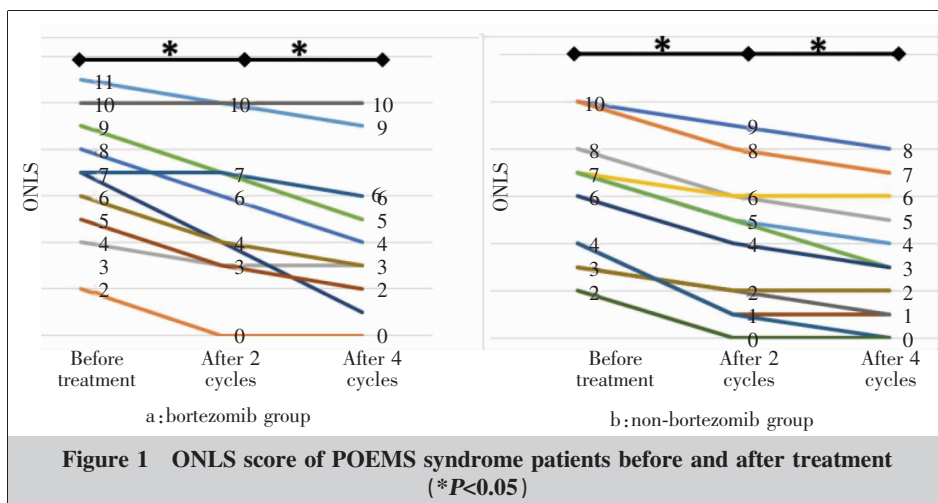
硼替佐米组 11 例患者共接受了 44 例次 BCD 方案化疗,最常见的副作用包括感染(22.7%)、肝功能异常(22.7%)及血小板减少(9.09%)等。非硼替佐米组 11 例患者共接受了 48 例次 CD 方案化疗,最常见的副作用包括肝功能异常(16.7%)、白细胞减少(8.3%)、水肿/水肿加重(6.3%)等。

硼替佐米组患者中有 2 例发生了 4 例次一过性血小板减少,2 例患者化疗前血小板计数分别为 $199\times 10^9/L$ 、 $346\times 10^9/L$,治疗期间血小板分别最低降至 $31\times 10^9/L$ 、 $87\times 10^9/L$,且在下疗程化疗前血小板均恢复正常,无需血小板输注、无出血表现。非硼替佐米组则未观察到治疗相关血小板减少。两组相比,血小板减少发生率差异有统计学意义($P=0.049$)

治疗过程中,硼替佐米组共有 10 例次患者发生感染,包括呼吸道感染 7 例次、口腔感染 2 例次、皮肤带状疱疹 1 例次。非硼替佐米组共有 2 例次患者发生感染,包括口腔感染 1 例次和皮肤带状疱疹 1 例次。硼替佐米组感染的发生率高于非硼替佐米组

($P=0.008$)。所有感染均通过常规抗感染治疗得到治愈,未影响患者化疗方案的实施。

肝功能异常的发生率较高,硼替佐米组和非硼替佐米组分别达到 22.7%和 16.7%,两组相比差异无统计学意义($P=0.464$)。白细胞减少的发生率硼替佐米组和非硼替佐米组分别为 2.3%和 8.3%,差异无统计学意义($P=0.363$)。



3 讨论

硼替佐米是第一个应用于多发性骨髓瘤的蛋白酶体抑制剂,它通过影响转录激活因子核因子(NF)- κ B和调节促凋亡与抗凋亡蛋白之间的平衡等多种途径,达到治疗肿瘤的效果^[21]。硼替佐米的应用显著提高了多发性骨髓瘤患者的缓解率,延长了患者的无病生存时间^[22]。但在治疗多发性骨髓瘤的过程中,硼替佐米也表现出多种副作用,常见副作用包括周围神经病变、血小板减少、贫血、白细胞减少、胃肠道反应及感染等^[12]。

周围神经病变是硼替佐米治疗多发性骨髓瘤中最突出的副作用,其发生率约35%~64%,是导致终止用药的最主要原因^[23],且感觉神经病变较运动神经病变更多见^[24]。周围神经病变是POEMS综合征诊断的强制必要标准,提示患者治疗前几乎均存在周围神经病变,因此,硼替佐米的应用是否会加重神经病变是该药在POEMS综合征临床应用中的主要顾虑,也是目前该药在POEMS综合征中被排除在一线方案之外的主要原因,文献报道多应用于复发/难治患者中,在初治患者中的应用例数有限。本研究中,硼替佐米组和非硼替佐米组患者接受治疗后,反应运动功能的ONLS评分获得同等程度的明显改善,提示硼替佐米的应用并未加重患者的运动功能障碍。虽然硼替佐米组中共有16例次的患者在用药的过程中出现了不同程度的感觉异常的加重,发生率显著高于非硼替佐米组,但病变程度均可耐受、用药间期可缓解,无患者因感觉神经病变而需停用硼替佐米。目前认为,硼替佐米导致的神经系统副作用,是剂量依赖性的,5~8个疗程是发生神经病变的高峰^[25],而本组患者应用硼替佐米大多为4个疗程,这可能解释了无患者因神经系统副作用而停用硼替佐米的原因。另外,随着硼替佐米应用的逐渐增多,越来越多的患者采用一周一次的方案,与每周两次用药方案相比,这种延长用药间隔的方案可能会进一步降低神经系统副作用的发生风险。

文献报道血小板减少是硼替佐米治疗多发性骨髓瘤的最常见副作用,其发生率约为50%^[26]。本研究中硼替佐米组仅4例次(9.09%)患者出现了血小板减少,显著低于多发性骨髓瘤患者,这一方面可能和POEMS综合征患者发病时多数均存在血小板增

多有关;另一方面,硼替佐米导致骨髓瘤患者的血小板减少,与较高的M蛋白浓度和较多的骨髓浆细胞抑制血小板生成有关^[27]。

另外,硼替佐米组患者的感染发生率显著高于非硼替佐米组,提示在应用硼替佐米的过程中,加强对感染的预防及监测的必要性。肝功能异常在两组患者中均较常见,程度较轻,均为1~2级,且停药后均可降至正常。其他治疗相关不良反应还包括白细胞减少、贫血、腹泻、腹胀、乏力等,但发生率都较低。由于例数较少,今后还需进一步扩大样本量得到进一步证实。

在治疗疗效方面,无论根据血液学疗效还是VEGF疗效判断,本研究结果的绝对值均提示硼替佐米组的缓解率高、起效快,但因例数有限,多数没有得到统计学差异,只有4个疗程后硼替佐米组总VEGF缓解率显著高于非硼替佐米组($P=0.035$),而VEGF水平的降低与病情改善明显相关^[6-8,28]。该初步结果是我们继续应用硼替佐米为基础的方案治疗初治POEMS综合征患者的有力依据。另外,周围神经病变的改善是所有临床表现中改善最缓慢的,通常在治疗后2年左右时获得最大程度的恢复^[29],因此在未来的研究中,还需要扩大病例数并延长观察时间,以进一步观察硼替佐米对疾病缓解率的影响。

总之,本研究的初步结果提示以硼替佐米为基础的方案,起效快、缓解率高、不良反应可耐受,未来有可能成为初治POEMS综合征患者的一线治疗选择。

参考文献:

- [1] Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2019 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2019, 94(7): 812-827.
- [2] Warsame R, Kohut IE, Dispenzieri A. Successful use of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone to treat a case of relapsed POEMS [J]. Eur J Haematol, 2012, 88(6): 549-550.
- [3] Scarlato M, Previtali SC, Carpo M, et al. Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis[J]. Brain, 2005, 128(8): 1911-1920.
- [4] Pihan M, Keddie S, D'Sa S, et al. Raised VEGF: high sensitivity and specificity in the diagnosis of POEMS syndrome[J]. JOL. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2018, 5(5): e486.
- [5] Sung-In JH, Edward PJD, Man TVH, et al. Serum vascular

- endothelial growth factor (VEGF) level can be used as a diagnostic marker in POEMS syndrome [J]. *Pathology*, 2018,50(6):674–676.
- [6] D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome [J]. *Blood*, 2011, 118(17):4663–4665.
 - [7] Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome [J]. *Intern Med*, 2007, 46(6):311–313.
 - [8] Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, et al. Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(12):1346–1348.
 - [9] Dispenzieri A. How I treat POEMS syndrome [J]. *Blood*, 2012, 119(24):5650–5658.
 - [10] Nakaseko C. Autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2014, 14(1):21–23.
 - [11] Saini NY, Patel RD, Varma A, et al. Long-term durable efficacy of autologous stem cell transplantation in POEMS syndrome [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(3):E72–E74.
 - [12] Sun CY, Li JY, Chu ZB, et al. Efficacy and safety of bortezomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(4):BSR20170304.
 - [13] Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, et al. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome [J]. *Eur J Haematol*, 2010, 84(2):175–177.
 - [14] Riva M, Lessi F, Berno T, et al. Bortezomib-based regimens in patients with POEMS syndrome: a case series in newly diagnosed and relapsed patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(8):2067–2070.
 - [15] Sobas MA, Vence NA, Arias JD, et al. Efficacy of bortezomib in refractory form of multicentric Castleman disease associated to poems syndrome (MCD–POEMS variant) [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(2):217–219.
 - [16] Ohguchi H, Ohba R, Onishi Y, et al. Successful treatment with bortezomib and thalidomide for POEMS syndrome [J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(9):1113–1114.
 - [17] He H, Fu W, Du J, et al. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(1):126–128.
 - [18] Iwase T, Yokouchi H, Misawa S, et al. Reduction of optic disc oedema by bortezomib and dexamethasone followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation in patient with POEMS Syndrome [J]. *Neuroophthalmology*, 2018, 42(1):25–30.
 - [19] Ishii Y, Yamazaki E, Ishiyama Y, et al. Successful treatment of POEMS syndrome with bortezomib and dexamethasone, combined with radiotherapy, and followed by autologous stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(6):723–728.
 - [20] Graham RC, Hughes RA. A modified peripheral neuropathy scale; the overall neuropathy limitations scale [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(8):973–976.
 - [21] Blade J, Cibeira M T, Rosinol L, et al. Bortezomib: a valuable new antineoplastic strategy in multiple myeloma [J]. *Acta Oncol*, 2005, 44(5):440–448.
 - [22] Ye Z, Chen J, Xuan Z, et al. Subcutaneous bortezomib might be standard of care for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1707–1716.
 - [23] Bobylev I, Peters D, Vyas M, et al. Kinesin-5 blocker monastrol protects against bortezomib-induced peripheral neurotoxicity [J]. *Neurotox Res*, 2017, 32(4):555–562.
 - [24] Meregalli C. An overview of bortezomib-induced neurotoxicity [J]. *Toxics*, 2015, 3(3):294–303.
 - [25] Bilinska M, Usnarskazubkiewicz L, Pokryszkodragan A, et al. Bortezomib-induced painful neuropathy in patients with multiple myeloma [J]. *Contemp Oncol (Pozn)*, 2013, 17(5):421–426.
 - [26] Bang SM, Lee JH, Yoon SS, et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma [J]. *Int J Hematol*, 2006, 83(4):309–313.
 - [27] Lonial S, Waller E K, Richardson P G, et al. Risk factors and kinetics of thrombocytopenia associated with Bortezomib for relapsed, refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2006, 106(12):3777–3784.
 - [28] Yokouchi H, Baba T, Misawa S, et al. Correlation of changes in serum level of VEGF and peripapillary retinal thickness in patients with POEMS syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2020, 104(1):33–38.
 - [29] Li J, Zhou DB. New advances in the diagnosis and treatment of POEMS syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3):303–315.