

# 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的 优化和生存趋势\*

## Optimization and survival trends of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma

李娟<sup>1</sup> 刘俊茹<sup>1</sup>

【关键词】 多发性骨髓瘤;自体造血干细胞移植;生存趋势

Key words multiple myeloma; autologous stem cell transplantation; survival trends

DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.07.001

【中图分类号】 R733.3 【文献标志码】 A



**专家介绍:**李娟,二级教授,一级主任医师,博士生导师,中山大学名医,中山大学血液病研究所所长,中山大学附属第一医院内科主任、血液内科主任。现任广东省医师协会血液科医师分会主任委员、广东省医学会血液病学分会前任主任委员、中华医学会血液学分会常委和浆细胞疾病学组组长、中国医师协会血液科医师分会常委和多发性骨髓瘤专委会副主委、国际骨髓瘤协会会员、亚洲骨髓瘤网成员等职务。主持过或正主持的基金包括国家自然科学基金等 20 多项,以第一作者或通讯作者发表论文 200 余篇,SCI 收录 70 余篇,主编专著 6 部,作为主要执笔人参与编写中国骨髓瘤诊治指南(连续六版)。以第一完成人主持的骨髓瘤相关成果分别获广东省科技进步一等奖和三等奖、华夏医学科技奖二等奖、第六届中国女医师协会五洲女子科技奖(临床医学科研创新奖)。

自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT) 的应用使多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 患者的生存得到明显延长, ASCT 也被认为是适合移植 MM 患者的一线治疗选择。美国 MD Anderson 肿瘤中心在 2020 年 ASH 会议上报道了近 25 年来接受 ASCT 患者的生存情况, 尽管同样接受一线 ASCT, 2012—2015 年期间患者的生存期比 1990—2001 年期间明显延长<sup>[1]</sup>。考虑这与新药的应用以及 ASCT 各个阶段的优化相关。本文就如何将新药和 ASCT 进行更好的优化组合从而使 MM 患者能最大程度的从 ASCT 获益以及生存趋势做一述评。

### 1 不同阶段 ASCT 在 MM 中的作用和地位

在传统药物治疗年代, MM 患者中位总生存期 (overall survival, OS) 仅有 33 个月, 随着 ASCT 的应用, 由单纯传统化疗后的完全缓解 (complete response, CR) 率 < 10% 提高到移植后 20%~40%,

中位 OS 增加到 48 个月。1996 年, 法国骨髓瘤工作组 (IFM) 进行的三期临床试验, 奠定了传统治疗年代 ASCT 在 MM 患者治疗中的地位<sup>[2]</sup>。自此以后, ASCT 陆续被多个指南推荐用于适合移植 MM 患者的治疗首选。

在一代新药年代, 以硼替佐米为基础和以来那度胺为基础的几个大型临床研究结果均显示序贯 ASCT 的无疾病进展 (progression-free survival, PFS) 和 (或) OS 均明显优于持续新药治疗组, 证实了 ASCT 在一代新药年代仍有重要的地位<sup>[3-4]</sup>。即使在 2020 年 ASH 会议报道 IFM 2009 接近 8 年的随访结果, ASCT 组 PFS 仍优于持续新药组<sup>[5]</sup>。在该临床研究中同时发现, 患者在复发后启动二线治疗时单纯 VRD 组患者有超过 3/4 患者进行了挽救性 ASCT, 结果发现早期 ASCT 和单纯 VRD 化疗两组总的 PFS 和 OS 并无差异, 这应该得益于单纯 VRD 组中大部分患者复发后进行挽救性 ASCT 导致再治疗后的 PFS 显著延长。但从该结果也可看出, 单纯 VRD 组有 25% 的患者会丧失移植机会, 该研究目前尚不能得出哪些患者可以进行晚期移植的结论。在 2020 年 ASH 会议上发布了

\*基金项目: 中山大学临床医学研究 5010 计划项目 (No: 2017005)

<sup>1</sup> 中山大学附属第一医院 (广州, 510080)

通信作者: 李娟, E-mail: ljuan@mail.sysu.edu.cn

EMN02/HO95 临床试验 75 个月的随访结果,接受 ASCT 的患者 OS 明显优于持续新药治疗组<sup>[6]</sup>。尤其对于那些诊断时具有不良预后因素[ISS 2~3 期,R-ISS 2~3 期,以及具有至少一种染色体核型异常的[t(4;14)和(或)t(14;16) del(17p)]患者更能从 ASCT 中获益。以上两项研究结果表明,尽管经过长达 6~8 年的临床观察,仍然说明 ASCT 在一代新药年代的重要性。

在二代新药年代,FORTE 试验比较了 KRD-ASCT 和 KRD 12 的疗效<sup>[7]</sup>,在 2020 ASH 会议上最新数据也显示 KRD 序贯 ASCT 的 3 年 PFS 明显优于 KRD 12 组(78% vs 66%),KRD-ASCT 组持续 1 年微小残留病变(minimal residual disease, MRD)阴性率高于 KRD 12 组(68% vs 54%),即使在维持治疗前均达到 MRD 阴性的患者,KRD-ASCT 组 3 年 PFS 也明显优于 KRD 12 组患者(88% vs 76%)<sup>[8]</sup>。这也证实在二代新药年代 ASCT 的重要性。

目前单克隆抗体已经在新诊断适合移植的 MM 患者中应用,但目前针对单抗的临床研究设计并没有序贯移植和非移植的前瞻性随机对照研究。对于适合移植的患者,采用含单抗和不含单抗的方案诱导治疗后均序贯 ASCT,比较在前述新药序贯 ASCT 基础上再加入单抗后的疗效。也进一步说明即使在单抗年代,ASCT 仍作为一个不可或缺的治疗手段。

## 2 移植前诱导治疗的进展

MM 患者在移植前一般接受中位 4 个疗程的诱导治疗,以尽快降低肿瘤细胞负荷。传统年代的诱导方案如 VAD、DVD、大剂量 DXM 等由于其 CR 率低,改善患者的长生存有限,已经不再应用。目前国际上一致的观点认为诱导治疗应包含蛋白酶体抑制剂和(或)免疫调节剂的三药联合方案,一般不推荐两药联合方案,除非患者一般情况欠佳,可先考虑两药待情况改善后再转为三药联合。我国目前可获得的新药基本都是第一代新药,最常应用的诱导治疗方案有 VRD、PAD、VCD、VTD 方案等<sup>[9]</sup>。二代药物如含卡非佐米或伊沙佐米的方案目前也应用于移植前诱导治疗,从目前数据来看含伊沙佐米的诱导治疗方案总体疗效不高<sup>[10]</sup>。EN-DURANCE 研究对比了含一代和二代蛋白酶体抑制剂诱导治疗的疗效<sup>[11]</sup>,结果显示 KRD 疗效并不优于 VRD 方案,≥CR 率和 ≥PR 率两组无区别,但目前相关对比研究不多,最终结果尚有待于进一步研究和随访观察。在单抗时代,在三药联合的基础上联合 CD38 单抗(Dara-VTD、Dara-VRD、Dara-KRD 等)与不加单抗的诱导方案比较可进一步提高诱导治疗疗效,尤其提高了 MRD 的转阴率。

对于高危患者的诱导治疗目前尚无定论,迄今

为止公布的首个随机高危 MM 研究报告,Elotuzumab 联合 VRd 方案诱导(未序贯 ASCT)及维持并未改善患者的 PFS 和 OS<sup>[12]</sup>。GMMG-CONCEPT 研究中期分析结果显示另一个 CD38 单抗 Isatuximab 联合 KRD 用于高危 NDMM 患者一线治疗可达迅速且深度的缓解,67%(22/33)患者达到 MRD 阴性<sup>[13]</sup>。在梅奥中心 2020 分层治疗共识中,高危患者建议选择 VRD 或 Dara-VRD 方案诱导治疗序贯移植,标危选择 VRD 方案诱导治疗序贯 ASCT 或晚期 ASCT<sup>[14]</sup>。

诱导后的疗效和移植后的疗效相关,目前诱导治疗是否以 MRD 阴性作为目标尚不明确。已知 MRD 是预后的一个强有力的预测因子,获得 MRD 阴性患者的 PFS 优于阳性患者<sup>[15]</sup>。目前获得 MRD 阴性率最高的诱导方案为二代新药及 CD38 单抗的联合,Dara-KRd 方案用于 NDMM 患者可快速获得较高缓解率,诱导后 MRD 阴性率在  $10^{-5}$  水平为 42%,在  $10^{-6}$  水平为 28%<sup>[16]</sup>,Dara+VTD 诱导治疗 MRD 阴性率为 35%<sup>[17]</sup>。MRD 阴性可能在不久的将来成为 MM 患者尤其是高危患者诱导治疗的目标,或者用于在诱导后识别那些可能不需要移植的患者,从而选择性地应用 ASCT。

在选择诱导治疗药物时,要尽可能避免应用对后续造血干细胞采集及造血重建有影响的药物,如烷化剂包括环磷酰胺、美法仑、苯达莫司汀等。虽然目前国内外临床研究中均把 VCD 方案作为诱导治疗的推荐方案,但就笔者的临床实践来看,诱导治疗应用环磷酰胺会影响干细胞动员以及后续的造血重建,建议在诱导治疗期间避免应用。由于来那度胺对干细胞的影响,建议最好在 4 个疗程内采集干细胞<sup>[18]</sup>。另外在选择诱导治疗方案也需结合患者的合并症情况,如合并肾功能不全,建议选择含蛋白酶体抑制剂而非来那度胺的方案;如有心血管疾病,建议不选择含卡非佐米的方案;如合并周围神经炎,建议硼替佐米每周 1 次或皮下注射,或者改为卡非佐米。

## 3 动员方案的进展

MM 动员方案主要包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)单药或联合普乐沙福、大剂量化疗联合 G-CSF。单次 ASCT 需要  $CD34^{+}$  细胞数最好大于  $2 \times 10^6$ /kg,建议在第一次动员时即采集满足两次 ASCT 所需的造血干细胞数量,以备高危患者的双次移植或者标危患者复发后进行挽救性二次移植。G-CSF 单药动员的优点是用药安全,采集时间可预测,费用相对低,但其缺点动员失败率较高,甚至连一次移植所需的干细胞数量都难以满足,尤其对于诱导后疗效不理想的患者还可能疾病进展,因此,G-CSF 目前很少单独用于 MM 患者的动员。化疗联合 G-CSF(短效或长效)应用较为普遍,化疗

常用大剂量 CTX(3~5 g/m<sup>2</sup>),该动员方案动员成功率高,大多数可采集到两次移植所需的干细胞数量,同时化疗动员可起到抗 MM 和动员的双重效果。缺点是大剂量 CTX 具有一定的毒副作用,包括心脏、中枢神经、肾脏、出血性膀胱炎以及骨髓抑制等,需临床严密监测。其他动员方案还包括 CAD(环磷酰胺+阿霉素+地塞米松)、PACE(顺铂+阿霉素+环磷酰胺+依托泊苷)、IEV(异环磷酰胺+表阿霉素+依托泊苷)等<sup>[19]</sup>。

普乐沙福是选择性可逆性 CXCR4 抑制剂,可提高干细胞动员的效果,缺点是价格较为昂贵从而增加了 MM 患者的移植成本。一项观察性研究应用普乐沙福按需给药联合 G-CSF+HD-CTX 动员<sup>[20]</sup>。如果第一天采集 CD34<sup>+</sup>细胞 $<1\times 10^6$ /kg,或者采集第一天检测外周血 CD34 细胞数少于 20 个/ $\mu$ l,则应用普乐沙福。按需使用普乐沙福使动员失败率降低到 2.5%,按需给药同时也降低了移植成本。

#### 4 预处理方案的进展

MM 预处理常规是大剂量美法仑,剂量从 80 mg/m<sup>2</sup> 到目前的 200 mg/m<sup>2</sup>,目前尚无其他预处理方案推翻其在 MM 预处理的标准方案地位<sup>[21]</sup>。除了大剂量美法仑,CVB 方案也常用于 MM 患者的预处理,长期疗效和 HDMel 相比并无区别<sup>[22]</sup>。2020 年 ASH 报道 Mel 200 mg/m<sup>2</sup> 与 BenMel 方案(200 mg/m<sup>2</sup> 苯达莫司汀 d-4~-3; 100 mg/m<sup>2</sup> 美法仑 d-2~-d-1)<sup>[23]</sup>,BenMel 组在 ASCT 后和维持治疗前的 sCR/CR 率高于单用 Mel 组(70.0% vs 51.7%, $P=0.039$ ),两组均未达到中位 PFS 和 OS,造血重建两组相比无差别,两组均未发现治疗相关死亡。

在肾功能不全的 MM 患者,美法仑剂量应减为 140 mg/m<sup>2</sup>。肾功能不全患者采用 140 mg/m<sup>2</sup> 和 200 mg/m<sup>2</sup> 预处理,PFS 和 OS 无差别,但 140 mg/m<sup>2</sup> 的患者移植风险显著降低<sup>[24]</sup>。在 2020 年 ASH 会议上报道了一项法国骨髓移植和细胞治疗协会的前瞻性研究,共 44 例 NDMM 患者接受基于硼替佐米的诱导治疗后进行 ASCT(ASCT 时血清 CrCl $<40$  ml/min),其中 42 例 HDM 为 140 mg/m<sup>2</sup>,2 例为 200 mg/m<sup>2</sup>,100 d 内有 1 例患者死亡,34% 的患者在 ASCT 后肾功能得到改善,没有患者在 ASCT 后出现肾功能恶化<sup>[25]</sup>。

目前接受 ASCT 的年龄也在不断突破,美国梅奥中心回顾性分析 46 例年龄 $\geq 75$  岁接受 ASCT 的 MM 患者<sup>[26]</sup>,54% 的患者接受了美法仑 140 mg/m<sup>2</sup> 的减低剂量预处理,100 d 死亡率为 2%,46% 的患者在不需住院的情况下完成了 ASCT,总有效率为 100%,57% 的患者获得 CR,中位 OS 和 PFS 分别为 82 个月和 33 个月。因此,目

前年龄已经不再是 ASCT 的绝对禁忌,各大指南包括中国 2020 版骨髓瘤诊治指南均放宽了对移植的年龄限制<sup>[9]</sup>。对于经仔细筛查的 $>65$  岁患者,不应因年龄限制将患者排除在 ASCT 之外,而是需要由经验丰富的治疗团队仔细评估“生理年龄”,包括体能状态和合并症。由于移植患者年龄上限的上调,从而相应的增加了移植患者数量,使得 MM 患者整体人群能最大程度的从移植中获益。

#### 5 巩固和维持治疗进展

目前对 MM 患者移植后巩固治疗的地位还有争议,在真实世界里,无论欧洲还是美国,接受巩固治疗的比例均不高,法国接受巩固治疗比例最高,也仅为 40%。EMN02/HO95 最新更新数据显示移植后 2 个疗程 VRD 巩固治疗显著提高缓解率,并可改善 PFS,OS 也有获益趋势<sup>[6]</sup>。而 STaMINA 研究结果并不支持 VRD 方案巩固治疗可使患者获益<sup>[27]</sup>。考虑到获得 MRD 阴性是长生存的一个强烈的预测指标,根据 MRD 是否转阴指导巩固治疗的实施或许有一定的价值。笔者认为对于不伴有高危且 ASCT 后可以获得 CR 或以上疗效的患者,可不进行巩固治疗。

由于 ASCT 并不能治愈 MM,因此,无论患者移植后是否接受巩固治疗,均需进入到维持治疗阶段。传统的维持治疗药物有糖皮质激素、干扰素和传统化疗药物,目前在指南中已经不被推荐。但笔者认为轻链型 MM 患者使用干扰素有一定的获益。目前应用在临床上的维持治疗药物有沙利度胺、来那度胺、硼替佐米、伊沙佐米等。Meta 分析结果证实来那度胺维持治疗可降低疾病进展风险 52%,降低死亡风险 25%,优于硼替佐米和沙利度胺的维持治疗<sup>[28]</sup>。TOURMALINE-MM3 试验显示伊沙佐米维持治疗较安慰剂组可降低死亡或者进展风险<sup>[29]</sup>。对于高危 MM 患者,推荐含硼替佐米的单药或联合方案。虽然沙利度胺周围神经炎发生率高,且不能克服高危不良因素的影响,但由于其价格低,仍不失为中国 MM 患者的选择。MRD 的状态、细胞遗传学、患者的耐受性以及患者的意愿可能指引着维持治疗的个体化。维持治疗的时间目前并无定论,普遍的观点认为至少 2 年或直至疾病进展。

在目前进行的临床试验中陆续报道采用更新药物进行维持治疗。如 CD38 单抗、Elotuzumab 单抗、卡非佐米、泊马度胺等。Griffin 试验中采用 Dara+来那度胺维持<sup>[16]</sup>,12 个月的维持治疗后 D-R 组较 R 的 sCR 率及 MRD 阴性率更佳,且未发现更多的安全问题。FORTE 试验采用卡非佐米联合来那度胺(KR)维持治疗,46% 的 MRD 阳性患者在 KR 组转为阴性,而在 R 组为 32%( $P=0.04$ );在大多数亚组中均观察到 KR 的益处,且两

组患者因不良反应导致的停药率相似(KR 10% vs R 9%),更新药物维持治疗的优势尚有待于更大宗的临床研究来证实。

## 6 ASCT 在不同阶段的生存优势

在 2020 年 ASH 会议上,美国 MD Anderson 医学中心分享了近 25 年(1990—2015 年)在该中心接受 ASCT 治疗的 2171 例 MM 患者生存情况<sup>[1]</sup>,根据新药的应用将患者分为 5 个时期,1990—2001 年(传统化疗)、2002—2005 年(免疫调节剂或传统化疗)、2006—2008 年(免疫调节剂或蛋白酶体抑制剂)、2009—2011 年(蛋白酶体抑制剂为主)和 2012—2015 年(主要是 IMiD+PI 三药诱导,且大多接受维持治疗)。其中 2012—2015 年的患者年龄更大(中位年龄 61 岁,范围 25~82 岁)。中位 OS 和 5 年 OS 率分别从 1990—2001 年的 4.7 年和 47% 增加到 2012—2015 年的未达到(NR)和 73%,中位 PFS 和 5 年 PFS 率分别从 1.8 年和 21% 增加到 3.7 年和 40%,3 年非复发死亡率从 10% 下降到 2%。以上数据表明尽管患者均在一线治疗中接受了 ASCT,但生存得到大幅度提高,TRM 下降,这要归功于 ASCT 在诱导治疗、预处理方案、支持治疗和维持治疗方面都有了不断发展和显著的优化,最终使 MM 患者无病生存及总生存期明显延长。在此次 ASH 会议上,梅奥中心也分享了一个大宗研究<sup>[30]</sup>,该研究纳入 2004—2018 年间 3783 例 NDMM 患者,按诊断时间将患者分为 2004—2008 年、2009—2013 年和 2014—2018 年。中位生存期分别为 5.5 年、7.3 年和未达到,在 <65 岁患者中分别为 7.3 年、10 年和未达到。该研究中尚未将更新一代的药物,尤其是单克隆抗体的影响分析在内,在下一个 5 年的随访中 OS 的获益或许会更明显。这些长期大宗随访的结果均显示接受 ASCT 在 MM 患者的生存趋势得到明显改善,考虑这与新药的应用以及 ASCT 各个阶段的优化相关。

## 参考文献

[1] Srour SA, Bashir Q, Milton DR, et al. Survival trends in multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):24-25.

[2] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(2):91-97.

[3] Gay F, Oliva S, Petrucci MT, et al. Chemotherapy plus lenalidomide versus autologous transplantation, followed by lenalidomide plus prednisone versus lenalidomide maintenance, in patients with multiple myeloma: a randomised, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lan-*

*cet Oncol*, 2015, 16(16):1617-1629.

[4] Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone with transplantation for myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(14):1311-1320.

[5] Perrot A, Lauwers-Cances V, Cazaubiel T, et al. Early versus late autologous stem cell transplant in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the IFM 2009 trial[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):39.

[6] Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Upfront autologous hematopoietic stem-cell transplantation improves overall survival in comparison with bortezomib-based intensification therapy in newly diagnosed multiple myeloma: long-term follow-up analysis of the randomized phase 3 EMN02/HO95 study[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):37-38.

[7] Gay F, Cerrato C, Scalabrini RD, et al. Carfilzomib lenalidomide dexamethasone (KRd) with or without transplantation in newly diagnosed myeloma (FORTE TRIAL): efficacy according to risk status: S872[J]. *HemaSphere*, 2019, 3(S1):390-391.

[8] Gay, F, Musto P, Scalabrini DR, et al. Survival analysis of newly diagnosed transplant-eligible multiple myeloma patients in the randomized Forte Trial[J]. *Blood*, 2020, 136(Supplement 1):35-37.

[9] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. *中华内科杂志*, 2020, 59(5):341-346.

[10] Roussel M, Hebraud B, Hulin C, et al. Twice weekly induction with ixazomib-lenalidomide-dexamethasone (IRd) combination followed by extended IRd consolidation and lenalidomide maintenance in transplant eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): A phase 2 study from the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM 2014-03)[J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement\_1):3159.

[11] Kumar SK, Jacobus SJ, Cohen AD, et al. Carfilzomib or bortezomib in combination with lenalidomide and dexamethasone for patients with newly diagnosed multiple myeloma without intention for immediate autologous stem-cell transplantation (ENDURANCE): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(10):1317-1330.

[12] Usmani SZ, Ailawadhi S, Sexton R, et al. Primary analysis of the randomized phase II trial of bortezomib, lenalidomide, dexamethasone with/without elotuzumab for newly diagnosed, high-risk multiple myeloma (SWOG-1211)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(suppl; abstr 8507).

[13] Weisel K, Asemisen AM, Besemer B, et al. Depth of response to isatuximab, carfilzomib, lenalidomide, and

- dexamethasone (Isa-KRd) in front-line treatment of high-risk multiple myeloma; Interim analysis of the GMMG-CONCEPT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (suppl;abstr 8508).
- [14] Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(5):548-567.
- [15] Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma: A Meta-analysis[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1):28-35.
- [16] Kaufman JL, Laubach JP, Sborov D, et al. Daratumumab (DARA) plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (RVd) in patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): updated analysis of Griffin after 12 months of maintenance therapy[J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1): 45-46.
- [17] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet (London, England)*, 2019, 394 (10192):29-38.
- [18] Xu L, Liu J, Huang B, et al. Comparison of efficacy, safety, patients' quality of life, and doctors' occupational stress between lenalidomide-based and bortezomib-based induction in patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Cancer Med*, 2021, 10 (5): 1656-1667.
- [19] Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes; consensus guidelines and recommendations [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (3):295-308.
- [20] Mina R, Bonello F, Milone G, et al. On-demand plerixafor with cyclophosphamide and G-CSF for hematopoietic stem-cell mobilization in multiple myeloma patients; preliminary results of a prospective observational study (MOZOBL06877) [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):13-14.
- [21] Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m<sup>2</sup> melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m<sup>2</sup> melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma; final analysis of the Intergroupe Francophone du Myélome 9502 randomized trial [J]. *Blood*, 2002, 99 (3): 731-735.
- [22] 谷景立, 李娟, 刘俊茹, 等. 大剂量美法仑与环磷酰胺、依托泊苷联合白消安预处理方案在多发骨髓瘤自体造血干细胞移植中的比较 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(9):732-737.
- [23] Farag S, Bacher U, Legros M, et al. High-dose chemotherapy with bendamustine and melphalan improves the rate of complete remission in myeloma patients in first remission compared to standard melphalan alone [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):39-40.
- [24] Li AY, Atenafu EG, Bernard RS, et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2020, 55(3):578-585.
- [25] Garderet L, Ouldjeriouat H, Bekadja MA, et al. Acceptable toxicity and good hematological and renal responses after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma patients with renal insufficiency at transplant: A prospective SFGM-TC observational study [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):38-39.
- [26] Vaxman I, Visram A, Kumar SK, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients aged  $\geq 75$  treated with novel agents [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):12-13.
- [27] Stadtmauer EA, Pasquini MC, Blackwell B, et al. Autologous transplantation, consolidation, and maintenance therapy in multiple myeloma; results of the BMT CTN 0702 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(7): 589.
- [28] Gay F, Jackson G, Rosinol L, et al. Maintenance treatment and survival in patients with myeloma: A systematic review and network meta-analysis [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(10):1389-1397.
- [29] Dimopoulos MA, Gay F, Schjesvold F, et al. Oral ixazomib maintenance following autologous stem cell transplantation (TOURMALINE-MM3): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10168):253-264.
- [30] Nandakumar B, Kapoor P, Binder M, et al. Continued improvement in survival of patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM) [J]. *Blood*, 2020, 136 (Supplement 1):30-31.

(收稿日期:2021-04-02)