

新药时代下, 自体移植在MM中的应用价值

李济楠¹ 马红梅^{2*}

1 承德医学院 2 沧州市人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5439

[摘要] 造血干细胞移植是目前血液肿瘤性疾病的一种不可或缺的治疗手段。目前临床上常用的外周血干细胞移植主要是自体、异基因外周血干细胞移植两大类。对于多发性骨髓瘤患者而言,随着新型药物在临床中的应用,使得自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤患者的临床治疗中取得了不同程度的疗效,改善了多发性骨髓瘤患者的无进展生存期和总生存期。本综述就自体造血干细胞移植在近几十年对多发性骨髓瘤中的当前价值进行探索分析讨论。

[关键词] 造血干细胞移植; 串联自体移植; 多发性骨髓瘤

中图分类号: R457.7 文献标识码: A

The application value of autologous transplantation in MM in the era of new drugs

Jinan Li¹ Hongmei Ma^{2*}

1 Chengde Medical University 2 CANGZHOU People's Hospital

[Abstract] Hematopoietic stem cell transplantation is currently an indispensable treatment for blood-neoplastic diseases. At present, the commonly used clinical peripheral blood stem cell transplantation is mainly autologous and allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. For patients with multiple myeloma, with the application of novel drugs in the clinic, autologous HSCT has achieved different degrees of efficacy in the clinical treatment of patients with multiple myeloma tumors, and improved the progression-free survival and overall survival of patients with multiple myeloma tumors. This review discusses the exploratory analysis of the current value of autologous HSCT in multiple myeloma in recent decades.

[Keywords] hematopoietic stem cell transplantation; tandem autologous transplantation; multiple myeloma

1 概述

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种起源于B淋巴细胞,骨髓内单克隆浆细胞不受控制的恶性增殖、浸润骨髓以外其他组织的恶性肿瘤。克隆性骨髓浆细胞百分率 $\geq 10\%$ 是诊断MM的主要标准^[1,2]。在美国,多发性骨髓瘤患者几乎能够占到所有癌症患者的1.8%,更是占血液系统所有恶性肿瘤的18%左右^[3]。当抗原(如细菌)侵入人体时,健康的白细胞会转化为浆细胞(源于B细胞的一种免疫细胞),释放抗体来阻止感染和疾病。但在MM中,基因的突变会导致浆细胞变成多发性骨髓瘤细胞并迅速增殖和扩散,产生大量称为M蛋白的抗体,这些抗体会在骨髓中积聚并造成损害。【抗体(也称为免疫球蛋白,或Ig)是由浆细胞分泌对抗感染的。抗体由两对蛋白质链组成,包括两条相同的“重”链蛋白(IgG、IgA、IgM、IgD和IgM)和两条形同的“轻”链(kappa和lambda)。五种不同类型的重链可以与两种类型的轻链中的任何一种结合。】临床上则以贫血和骨痛(通常在背部)为最主要表现,以及疲劳、感染、肾损伤、出血倾向、高粘滞血症、淀粉样变性、高尿酸血症、高钙血症和多发性神经病变等^[4]。

我国的血液系统恶性肿瘤中,多发性骨髓瘤目前已处于第二位常见恶性肿瘤^[5],且中老年患者居多,男性发病率略高于女性。虽然MM目前仍无法治愈,但可以在相当长的时间得到控制。多发性骨髓瘤的标准治疗方法包括靶向药物、免疫调节剂、化疗和不同类型的细胞治疗(包括骨髓移植)。十九世纪五十年代,骨髓移植之父-Edward Donnall Thomas,首次将骨髓移植用于治疗白血病患者,从而开创了骨髓移植治疗血液系统恶性肿瘤的时代^[6]。随着新药的研发,新的治疗方法虽然使得MM的长期存活者比以往任何时候都多,但自体造血干细胞移植在MM患者中仍旧有着重要的应用价值。

2 常规化疗与造血干细胞移植

虽然随着新药如第二代蛋白酶体抑制剂(PIs)卡非佐米、第三代免疫调节剂(IMiDs)泊马度胺、抗体类药物(抗CD38单抗、双特异性抗体、抗体药物偶联物、免疫检查点抑制剂)、核输出蛋白1抑制剂等问世显著改善了MM患者的PFS和OS,嵌合抗原受体T细胞免疫疗法也在复发难治性多发性骨髓瘤的临床研究中显示出的巨大疗效^[7],但自体造血干细胞移植自20世纪80年代以来

就在MM患者中发挥了重要作用,且已成为新诊断MM的巩固治疗和复发MM的挽救治疗标准治疗方法,对于适合移植的患者仍然具有重要价值。McElwain和Powles在1983年首次应用马法兰(melphalan)+骨髓移植成功治疗8名多发性骨髓瘤患者^[8]。紧随其后Barlogie和他的同事证明了melphalan的骨髓毒性可以通过自体干细胞拯救有效地处理^[9]。这为ASCT在MM中的常规应用铺平了道路。

一项由Michel等法国骨髓瘤所进行的一场研究表明自体干细胞移植相比硼替佐米、来那度胺和地塞米松(VRD)方案明显延长患者的中位无进展生存期^[10]。另一项由欧洲骨髓瘤网络(EMN)所进行的dEMN02/H095试验结果也表明,自体造血干细胞移植与硼替佐米、马法兰和泼尼松(VMP)化疗方案相比,患者的中位无进展生存期得到显著改善^[11]。

3 造血干细胞移植的患者要求

对于多发性骨髓瘤患者而言,进行自体造血干细胞移植的资格各国并没有统一的标准,但绝大多数都是根据患者的年龄、临床状况和有无其他合并症等诸多因素去考量。对于国内而言,往往推荐能耐预处理化疗年龄不超过65岁且身体状况无严重心肺疾病和、肝肾功能损的多发性骨髓瘤患者可选择自体造血干细胞移植^[12];而EHA/ESMO(欧洲血液学学会/欧洲肿瘤内科协会)推荐适合移植的骨髓瘤患者为年龄不超过70岁且无合并症的健康患者^[13]。在其他大多数国家,自体造血干细胞移植的实施年龄一般不超过65岁。在目前国内各大医院的临床治疗中,多发性骨髓瘤患者的年龄上限在不断挑战上限。并且有几项研究已经证明了在大于70岁高龄多发性骨髓瘤患者中实施自体造血干细胞移植的可行性,其疗效和毒性与年轻患者相似^[14]。来自英国NCRI骨髓瘤的一项随机对照试验数据分析表明,ASCT在年龄<75岁是可行的,且相较于非移植患者显著增加PFS和OS^[15]。一项大型回顾性单中心研究也表明了即使是年龄大于75岁的合适患者,ASCT也是安全有效的^[16]。据此,我们可以这样认为,年龄不应该成为自体造血干细胞移植的限制因素,而患者自身身体状况的评估才是我们所要考虑的重要因素。NCCN专家小组指出虽然接受移植前大剂量化疗的患者需要有足够的心肺、肝肾功能,但是肾功能不全并不是移植的绝对禁忌症^[1]。对于东部合作肿瘤组(ECOG)功能状态为3或4,或纽约心脏协会功能状态为III或IV级的患者,ASCT通常是避免的。

4 移植的时机

ASCT在MM患者中移植的时机一直众说纷纭,即符合移植条件的患者是否都应该在一年以内最初的诱导治疗后作为巩固治疗而接受ASCT(早期移植)又或者是否可以推迟到第一次复发再进行ASCT(晚期移植)一直没有统一的指南,但是一系列研究结果表明,早期ASCT相比晚期ASCT而言可以明显延长患者的PFS,提高患者的生活质量,而在OS方面却没有明显差异^[17,18]。虽然早期ASCT在OS方面的好处不太明显,但我们依然可以这样认为,早期ASCT是所有符合移植条件的MM患者的标准治疗方案。

5 移植前的诱导治疗

提高自体干细胞移植前诱导方案的疗效是改善MM患者总体预后的重要目标,而对于新诊断的多发性骨髓瘤患者而言,最佳的诱导治疗持续时间和移植前反应的深度仍然不确定,导致临床实践的广泛差异性。但是诱导治疗后患者能达到一个什么样的反应深度,如部分缓解(PR)、非常好的部分缓解(VGPR)、完全缓解(CR)等,对于自体造血干细胞移植患者而言至关重要,因为反应深度关系着移植患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。而自体造血干细胞移植后的反应持续状态如CR对于总生存期也有着显著影响^[19]。国内常见的用于诱导治疗的药物包括蛋白酶体抑制剂(硼替佐米)、免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺)、类固醇(地塞米松)、细胞毒药物(环磷酰胺、阿霉素)等,目前主要推荐三种药物组合来攻击和破坏骨髓瘤细胞,如硼替佐米+来那度胺+地塞米松(VRD)、硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松(VCD)、硼替佐米+表阿霉素+地塞米松(PAD)等组合在临床应用中均显示出了更好的疗效^[12,20-23]。国外一项关于符合移植条件的MM的二期研究表明,卡非佐米+沙利度胺+地塞米松(KTD)这一诱导方案也是安全有效的^[24]。而为了提高移植前的疗效如在三药联合的基础上加上抗CD38的单克隆抗体daratumab(达雷妥单抗)在临床不断尝试并应用^[25-27]。值得注意的是,2021年第18届国际骨髓瘤研讨会(IMW)上,更是提出了daratumab联合环磷酰胺+硼替佐米+来那度胺+地塞米松(CVRD)这一五联诱导治疗方案联合强化ASCT治疗MM。不管进行怎样的组合方案,其最终目的是为了

6 干细胞动员和采集

不同机构外周造血干细胞的动员方案存在着诸多差别。有效的动员方案包括单独多次注射短效生长因子、化疗和生长因子联合使用,以及将Plerixafor与上述两种方法联合使用。目前普遍公认的用于干细胞动员的标准方案是粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或G-CSF联合环磷酰胺^[28]。Plerixafor是一种趋化因子受体4拮抗剂,与G-CSF联合可用于动员能力很差的MM患者^[29]。新型药物非格司亭、聚乙二醇非格司亭等用于移植前干细胞的动员,明显提高了单次采集CD34+的数量,改善了患者生活质量^[30,31]。对于动员方案存在着差别,同样对于CD34+采集的标准同样没有一个统一的指标。美国血液与骨髓移植协会(ASBMT)指出,一次移植最少采集的CD34+细胞数不应少于 $2 \times 10^6/\text{kg}$ ^[32],而多数机构通常采集CD34+细胞数超过 $4 \times 10^6/\text{kg}$,而这则是为了以防第二次移植而储备的干细胞。

7 移植前的预处理

诱导治疗后大剂量马法兰($200\text{mg}/\text{m}^2$)预处理目前仍是国内外大多数国家推荐的标准一线预处理治疗方案^[12,28,33,34]。而减低剂量的马法兰往往作为身体虚弱的老年患者或有其他合并症不适合标准预处理方案的一种替代方案。马法兰 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 相比标准方案而言虽然疗效差但耐受性好;马法兰 $140\text{mg}/\text{m}^2$ 已被广泛应用于老年且有肾功能损害的患者。然而,在临床中由于诸多因素的干扰,这一标准预处理^[35]方案有时候对于医生或者患者并未达到预期的效果,寻求新的方案至关重要。虽然有临床试验中

进行了诸多方案如全身照射(TBI)与马法兰联合使用,由于其毒性过大是一种不可取的方案^[36]。最近一项令人欣慰的研究表明,白消安加马法兰预处理方案相较于单独使用马法兰能够明显改善患者的无进展生存期^[37],是一种可行的替代性预处理方案。随着新药的不断研发以及药物之间的联合应用,不断改进的预处理方案能够提高反应深度并延缓疾病复发。

8 移植后的维持治疗

自体造血干细胞移植后的维持治疗是指用更少的次数或更低的剂量来保持先前治疗的良好效果的药物,其目的就是改善患者的反应程度,提高患者的PFS和OS。虽然常规化疗、类固醇或干扰素- α 首次用于维持治疗的尝试没有达到让人理想的效果,几项大型研究表明,新型药物的临床应用如沙利度胺、来那度胺和硼替佐米,在ASCT后的维持治疗显示了理想疗效,改善了患者的PFS和OS^[38]。由于来那度胺相比较沙利度胺不仅显著降低了患者神经毒性的发生^[39],还降低了血栓栓塞的发生率^[40]。因此目前临床上常用于维持治疗的药物有来那度胺、硼替佐米。IWMG专家共识指出沙利度胺维持治疗可以显著提高反应深度和PFS,而硼替佐米在提高患者OS方面则更具有优势^[41]。然而一份骨髓瘤患者维持治疗与生存的系统评价和Meta分析可以发现,无论是在PFS方面还是OS方面,沙利度胺相比较于硼替佐米更具优势^[42]。NCCN多发性骨髓瘤专家组将来那度胺列为符合移植条件患者的首选维持方案之一^[1],而mSMART共识声明则指出所有具有标准风险细胞遗传的MM患者均应考虑ASCT后使用来那度胺进行维持治疗,具有高危遗传学异常(荧光原位杂交检测出17p-或t(14; 14)或t(14; 16))的MM患者则推荐使用硼替佐米^[33]。总之目前尚未建立广泛认可的统一标准,因此对于每个患者的治疗必须仔细权衡潜在的益处和风险。

9 单次自体移植与二次自体移植

在目前临床上抗多发性骨髓瘤药物应用之前,二次移植可以说是对患者有着巨大获益的一种治疗手段。早期研究表明二次移植可以明显提高多发性骨髓瘤患者的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)^[43]。Sonneveld等专家团队通过对荷兰合作组长期随访的结果分析得出:二次移植与单次移植相比可以明显提高患者获得完全缓解(CR)的比例、无事件生存期、无进展生存期,但在总体生存期方面无统计学意义。而CR对无事件生存期和无进展生存期有良好的预后影响^[44]。Blocka团队回顾性分析了1996年至2016年间海德堡或德国其他地区骨髓瘤多中心接受单次、二次移植的978名试验和非试验多发性骨髓瘤患者,结果显示首次ASCT后的反应改善是二次ASCT与单次ASCT相比无进展生存受益的重要预测因素。对所有纳入患者的多变量分析显示,与单一接受ASCT的患者相比,二次ASCT的患者的PFS明显更好。第一次ASCT后达到VGPR的患者与第一次ASCT后反应没有改善的患者相比,在第二次ASCT后有更好的PFS,第一次ASCT后反应改善的患者在PFS方面从第二次ASCT中获得了显著更大的好处,这一点得到了交互测试的证实^[10, 45]。

10 总结与展望

二十余年里,随着新药的不断研发并被纳入治疗多发性骨髓瘤患者的策略中,各国和国际临床指南中这些新药也以不同的组合形式组合起来,改变了MM患者的治疗方法,其目的就是为了提高MM患者的PFS和OS。然而,尽管在不断开发新疗法的时代,ASCT提供的益处和时机仍将继续受到不断地争论,但是从国内外的诸多临床试验已经证明了ASCT可以改善MM患者的反应深度,在PFS和OS方面也带来了巨大的益处。因此,ASCT仍然是所有符合条件的MM治疗方案中不可或缺的一部分。相信,在新型药物加持下,ASCT的临床应用价值可以不断被予以肯定。ASCT不仅是一线标准治疗方案,更是现有其他化疗方案的补充。协调推进治疗策略的不断完善,对患者施行个性化的治疗,以期能为患者带来更好的结果,才是治疗的最终目的。

【参考文献】

- [1]Kumar S K, Callander N S, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network :JNCCN.,2020,18(12):1685-1717.
- [2]Rajkumar S V P, Dimopoulos M A P, Palumbo A P, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. The lancet oncology, 2014, 15(12): e538-e548.
- [3]Siegel R L, Miller K D, Fuchs H E, et al. Cancer Statistics, 2021[J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(1): 7-33.
- [4]Brigle K, Rogers B. Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma[J]. Seminars in Oncology Nursing, 2017, 33(3): 225-236.
- [5]Wang S, Xu L, Feng J, et al. Prevalence and Incidence of Multiple Myeloma in Urban Area in China: A National Population-Based Analysis[J]. Frontiers in Oncology, 2020, 9.
- [6]Storb R. Edward Donna] Thomas (1920-2012)[J]. Nature, 2012, 491(7424): 334.
- [7]邓书会,安刚,邱录贵.多发性骨髓瘤的新药研发与治疗现状[J].中国肿瘤临床,2020,47(22):1135-1139.
- [8]McElwain T J, Powles R L. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma.[J]. Lancet., 1983, 2(8354): 822-824.
- [9]Barlogie B, Alexanian R, Dicke K, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma.[J]. Blood, 1987, 70(3): 869-872.
- [10]Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, et al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 376(14): 1311-1320.
- [11]Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haemato

poietic stem-cell transplantation versus bortezomib - melphalan - prednisone, with or without bortezomib - lenalidomide - dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/H095): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study[J]. The Lancet Haematology, 2020, 7(6): e456-e468.

[12] 中华医学会血液学分会浆细胞疾病学组, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤自体造血干细胞移植指南(2021年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(05): 353-357.

[13] Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†[J]. Annals of Oncology, 2021, 32(3): 309-322.

[14] Lemieux C, Muffy L S, Rezvani A, et al. Outcomes with autologous stem cell transplant vs. non-transplant therapy in patients 70 years and older with multiple myeloma[J]. Bone Marrow Transplantation, 2021, 56(2): 368-375.

[15] Pawlyn C, Cairns D, Menzies T, et al. Autologous stem cell transplantation is safe and effective for fit older myeloma patients: exploratory results from the Myeloma XI trial[J]. Haematologica, 2020, Online ahead of print.

[16] Antonioli E, Nozzoli C, Buda G, et al. Autologous stem cell transplantation is safe in selected elderly multiple myeloma patients[J]. European Journal of Haematology, 2020, 104(2): 138-144.

[17] Remenyi P, Varga G, Mikala G, et al. Early Versus Delayed Autologous Stem Cell Transplantation and Interferon Maintenance in Multiple Myeloma: Single-Center Experience of 18 Years[J]. Transplantation Proceedings, 2016, 48(1): 177-184.

[18] Jain T, Sonbol M B, Firwana B, et al. High Dose Chemotherapy with Early Autologous Stem Cell Transplantation Compared to Standard Dose Chemotherapy or Delayed Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. 2019, 25(2): 239-247.

[19] Lehnert N, Becker N, Benner A, et al. Analysis of long-term survival in multiple myeloma after first-line autologous stem cell transplantation: impact of clinical risk factors and sustained response[J]. Cancer medicine (Malden, MA), 2018, 7(2): 307-316.

[20] 曾添美, 何海燕, 石昊天, 等. PAD与TAD方案治疗新诊断多发性骨髓瘤患者的疗效比较及预后分析[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(10): 731-735.

[21] 王慧娟, 杨光忠, 周慧星, 等. VRD与VCD方案诱导治疗后序贯自体造血干细胞移植对新诊断的多发性骨髓瘤患者的疗效分析[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 615-622.

[22] Uttervall K, Borg Bruchfeld J, Gran C, et al. Upfront

bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma[J]. European journal of haematology, 2019, 103(3): 247-254.

[23] Paul B, Lipe B, Ocio E M, et al. Induction Therapy for Newly Diagnosed Multiple Myeloma[J]. American Society of Clinical Oncology educational book, 2019, 39: e176-e186.

[24] Wester R, van der Holt B, Asselbergs E, et al. Phase II study of carfilzomib, thalidomide, and low-dose dexamethasone as induction and consolidation in newly diagnosed, transplant eligible patients with multiple myeloma; the Carthadex trial[J]. Haematologica, 2019, 104(11): 2265-2273.

[25] Mateos M, Dimopoulos M A, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma[J]. The New England journal of medicine, 2018, 378(6): 518-528.

[26] 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]. The Lancet (British edition), 2019, 394(10192): 29-38.

[27] Cao Y, Zhao L, Zhang T, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adding Daratumumab to Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Multiple Myeloma[J]. Frontiers in Pharmacology, 2021, 12.

[28] Mahajan S, Tandon N, Kumar S. The evolution of stem-cell transplantation in multiple myeloma[J]. Therapeutic Advances in Hematology, 2018, 9(5): 123-133.

[29] Mohty M, Huebel K, Kroeger N, et al. Autologous haematopoietic stem cell mobilisation in multiple myeloma and lymphoma patients: a position statement from the European Group for Blood and Marrow Transplantation[J]. Bone marrow transplantation (Basingstoke), 2014, 49(7): 865-872.

[30] Anu P, Antti T, Raija S, et al. Comparison of CD34+ cell mobilization, blood graft cellular composition, and post-transplant outcome in myeloma patients mobilized with filgrastim or pegfilgrastim added to low-dose cyclophosphamide: A prospective multicenter study[J]. Transfusion, 2021.

[31] Danylesko I, Sareli R, Varda-Bloom N, et al. Long-acting granulocyte colony-stimulating factor pegfilgrastim (lipegfilgrastim) for stem cell mobilization in multiple myeloma patients undergoing autologous stem cell transplantation[J]. International Journal of Hematology, 2021, 114(3): 363-372.

[32] Duong H K, Savani B N, Copelan E, et al. Peripheral

Blood Progenitor Cell Mobilization for Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Guidelines from the American Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2014, 20(9):1262–1273.

[33]Gonsalves W I, Buadi F K, Ailawadhi S, et al. Utilization of hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus statement[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(3): 353–367.

[34]Mikhael J, Ismail N, Cheung M C, et al. ASCO Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(14): 1288–12163.

[35]Srour S A, Milton D R, Bashir Q, et al. Melphalan dose intensity for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2021.

[36]Moreau P, Facon T, Attal M, et al. Comparison of 200 mg/m² melphalan and 8 Gy total body irradiation plus 140 mg/m² melphalan as conditioning regimens for peripheral blood stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of the Intergroupe Francophone du Myelome 9502 randomized trial[J]. *Blood*, 2002, 99(3):731–735.

[37]Bashir Q, Thall P F, Milton D R, et al. Conditioning with busulfan plus melphalan versus melphalan alone before autologous haemopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *The Lancet Haematology*, 2019, 6(5): e266–e275.

[38]Sengsayadeth S, Malard F, Savani B N, et al. Posttransplant maintenance therapy in multiple myeloma: the changing landscape[J]. *Blood Cancer Journal*, 2017, 7(3): e545.

[39]Luo J, Gagne J J, Landon J, et al. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study[J]. *European*

Journal of Cancer, 2017, 70: 22–33.

[40]Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(1): 121–126.

[41]Ludwig H, Durie B G, McCarthy P, et al. IMWG consensus on maintenance therapy in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2012, 119(13): 3003–3015.

[42]Gay F, Jackson G, Rosiñol L, et al. Maintenance Treatment and Survival in Patients With Myeloma[J]. *JAMA Oncology*, 2018, 4(10):1389.

[43]Cavo M, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Double Vs Single Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-up (10-Years) Analysis of Randomized Phase 3 Studies[J]. *Blood*, 2018, 132(Supplement 1):124.

[44]Sonneveld P, van der Holt B, Segeren C M, et al. Intermediate-dose melphalan compared with myeloablative treatment in multiple myeloma: long-term follow-up of the Dutch Cooperative Group HOVON 24 trial[J]. *Haematologica*, 2007, 92(7): 928–935.

[45]Blocka J, Hielscher T, Goldschmidt H, et al. Response Improvement Rather than Response Status after First Autologous Stem Cell Transplantation Is a Significant Prognostic Factor for Survival Benefit from Tandem Compared with Single Transplantation in Multiple Myeloma Patients[J]. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2020, 26(7): 1280–1287.

作者简介:

李济楠(1992--),男,汉族,河北省沧州市人,研究生在读,从事血液内科方面研究。

通讯作者:

马红梅(1969--),女,汉族,河北省沧州市人,本科,主任医师,从事白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤方面研究。