

新药时代自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的问题与展望

刘俊茹¹ 李娟¹ 黄晓军²

¹中山大学附属第一医院血液科,广州 510080;²北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心 100044

通信作者:李娟,Email:ljuan@mail.sysu.edu.cn;黄晓军,Email:xjhrm@medmail.com

基金项目:中山大学临床医学研究5010计划项目(2017005)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.017

Problems and progress of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma

Liu Junru¹, Li Juan¹, Huang Xiaojun²

¹Department of Hematology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China; ²Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China

Corresponding author: Li Juan, Email: ljuan@mail.sysu.edu.cn; Huang Xiaojun, Email: xjhrm@medmail.com

自体造血干细胞移植(auto-HSCT)自20世纪80年代初开始应用于多发性骨髓瘤(MM)的治疗,一直在国际上被认为是年龄≤65岁初诊MM(NDMM)患者的首选或一线治疗选择。随着新药的不断涌现,MM的疗效得到很大的提高,auto-HSCT在MM治疗中的地位曾几度被质疑。auto-HSCT是一个整体治疗过程,auto-HSCT的每个环节也随治疗药物或手段的增加而发生了或多或少的改变。本文就新药时代auto-HSCT在MM治疗中的地位和进展作一综述。

一、auto-HSCT在MM中应用的地位

1. auto-HSCT在传统治疗年代中的地位:在20世纪80年代以前,MM的治疗仅限于MP(美法仑+泼尼松)或VAD(长春新碱+阿霉素+地塞米松)方案,完全缓解(CR)率<10%,患者的中位总生存(OS)期不超过33个月。这种治疗困境一直持续到1983年,McElwain等^[1]首次采用大剂量美法仑(HDM)治疗9例难治复发MM患者获得很好的效果,CR率达33.3%,总反应率(ORR)达78%。但后来发现HDM治疗后如不给予自体造血干细胞解救,治疗相关死亡率(TRM)高达37.5%^[2]。为克服高TRM,在HDM后加入自体造血干细胞解救,在保证疗效的同时,TRM下降到14.2%。90年代开始把auto-HSCT广泛应用到NDMM患者,1996年法国骨髓瘤工作组(IFM)进行的Ⅲ期临床对照研究^[3],无论是近期还是远期疗效,auto-HSCT组均优于传统化疗组。auto-HSCT组的CR率可达到20%~40%,OS时间从原来传统化疗的33个月增加到48个月,移植相关死亡率仅为2.7%。正是这个著名的临床试验奠定了传统治疗时代auto-HSCT在MM治疗中重要的地位,被NCCN指南作为

A1推荐用于年龄≤65岁NDMM患者的首选治疗。

2. 新药时代 auto-HSCT 在 MM 治疗中的地位变迁:1999年以后,相继有免疫调节剂(沙利度胺、来那度胺和泊马度胺)和蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、伊沙佐米和卡非佐米)以及单克隆抗体(CD38单抗、CS1单抗)在MM患者中应用并取得非常好的疗效。auto-HSCT的地位也因此屡屡受到挑战。

在一代新药时代,经4~6个疗程诱导治疗,在不序贯移植的情形下CR率即可达到20%~40%,因此有专家对auto-HSCT在MM治疗中的地位提出质疑。为了解auto-HSCT在一代新药时代的地位,随后开展了两项临床研究,采用以来那度胺为基础的方案作为诱导治疗后持续新药治疗或auto-HSCT,研究结果均表明新药诱导序贯移植组的中位无进展生存(PFS)和OS优于持续新药治疗组^[4-5]。另两项临床研究采用以硼替佐米为基础诱导方案,续贯auto-HSCT或持续新药治疗,结果也表明序贯auto-HSCT较持续新药治疗对改善MM患者的预后更有利^[6-7]。因此,在一代新药时代,NCCN、梅奥、ESMO以及中国最新版指南都强调auto-HSCT仍然是适合移植的NDMM患者的一线选择。

在二代新药时代,以卡非佐米为基础的治疗方案使MM的疗效得到了显著提高,移植的重要性再次被质疑,FORTE试验的研究结果很好地回答了这个问题^[8]。该试验比较KRd(卡非佐米+来那度胺+地塞米松)方案→auto-HSCT→KRd方案与KRd方案应用12个疗程的疗效,结果发现auto-HSCT组R-ISS II~III期患者治疗1年持续微小残留病

(MRD)阴性率高于KRd持续组(90%对72%),auto-HSCT组18个月内复发的病例数低于KRd持续组(11例对22例)。FORTE试验结果显示即使二代新药时代的疗效已经得到明显提高,但对于R-ISS II~III期患者,auto-HSCT仍然是首选,而R-ISS II~III期患者占NDMM患者的60%~70%。在中国新药可及性较差的情况下,auto-HSCT对于R-ISS II~III期MM患者的意义更为重要。

目前已进入单抗年代,在单抗联合化疗的临床试验如CASSIOPEIA[D-VTD(达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)方案对VTD方案]、GRIFFIN[D-VRD(达雷妥尤单抗+硼替佐米+来那度胺+地塞米松)方案对VRD方案]、MASTER[D-KRD(达雷妥尤单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松)方案对KRD方案]中,均直接把auto-HSCT作为整体治疗过程中不可或缺的一部分。因此现已基本明确,即使auto-HSCT的地位在一代、二代新药时代曾存在争议,但在新诊断的适合移植的患者中仍占有很重要的地位。

3. 目前auto-HSCT在中国MM患者中应用的重要性:虽然国外MM治疗的新药层出不穷,但中国目前还停留在一代新药时代,因此,auto-HSCT在MM中的重要性更加彰显。无论是生存时间、生活质量、治疗持续时间、治疗有效时间还是经济学指标,auto-HSCT均优于非移植方案,移植患者第二原发恶性肿瘤发生率低于非移植患者^[9]。一项Meta分析比较了移植、常规化疗和新型药物治疗MM患者的成本效益,结果显示,对于适合移植的MM患者,一线治疗选择auto-HSCT最具成本效益^[10]。从我们国家目前的状况来看,一线选择auto-HSCT的成本效益理论上更好。新药进入我国较慢,患者一旦复发,新药选择余地小,即使能够选择,价格也相当昂贵,而auto-HSCT的花费相对较小,且大部分费用可以医保报销。随着auto-HSCT概念和技术的推广和普及,进入或选择auto-HSCT的MM患者在中国呈上升趋势,auto-HSCT在中国患者中应用比例低的现状将会改变。

二、新药时代auto-HSCT在MM治疗中的进展

由于auto-HSCT是整体治疗,auto-HSCT各阶段在新药时代也发生了一系列改变,如哪些患者可以选择移植,高龄和肾功能不全是否是移植的绝对禁忌证,哪种诱导治疗方案最佳,动员方案和预处理方案有何进展,如何选择移植后巩固和维持治疗等。下面就新药时代auto-HSCT各阶段的变化作一详述。

1. 移植患者适应证的扩大:MM是一个老年性疾病,欧美国MM中位发病年龄约65岁,我国发病年龄普遍降低10岁左右。如果单纯把适合移植的患者年龄控制在≤65岁,就意味着有半数以上的MM患者不能接受auto-HSCT这个既经济又有效的方法。美国造血干细胞移植登记组织(CIBMTR)登记的结果显示,接受auto-HSCT的老年MM患者的年龄和比例逐年上升。到2016年,60岁以上和60岁以下的患者基本持平,70岁以上的患者也明显增加^[11]。2017年ASCO继教手册指出,对于80岁以下非虚弱患者,auto-HSCT均可作为治疗首选。欧洲国家2006年到2010年的资

料显示,18.8%接受auto-HSCT的患者年龄>65岁,移植的年龄上限也定在80岁^[12]。欧洲和北美登记的数据显示年龄>65岁、全身状况评估好的移植患者,无论TRM还是OS率与小于65岁的患者相比差异均无统计学意义^[13]。因此,对于年龄>65岁的患者,如身体状况合适,首选auto-HSCT同样可以有和年轻MM患者相同的获益。

目前国内外指南对NDMM患者移植年龄的界定如下,NCCN指南认为高龄和肾功能不全均不是问题;美国梅奥中心认为生理年龄≤70岁者可行auto-HSCT^[14];欧洲ESMO规定年龄65~70岁的患者,若身体状况评分合适,仍可行auto-HSCT^[15];英国BCSH指南规定,>65岁的患者若全身状况良好也可考虑移植^[16]。2020年中国MM诊治指南更新,也将移植的年龄放宽^[17]。

2. 移植前诱导治疗的进展:在筛选适合移植的患者后,即进入移植前的诱导治疗。诱导治疗的目的是快速降低肿瘤负荷,使全身状态恢复,同时不影响造血干细胞的采集。诱导治疗药物的进展基本上代表了MM治疗的进展。在传统治疗时代,比较有代表性的是VAD方案(长春新碱、阿霉素和地塞米松)^[18],4个疗程CR率不超过10%,在此基础上进行移植,移植后的CR率为20%~40%,中位生存期为48个月,此疗效目前来看有很大的局限性,但较当时传统治疗时代的33个月已有很大进步。这种情形一直持续到一代新药问世,以硼替佐米为基础的方案分别联合细胞毒性药物如阿霉素或脂质体阿霉素组成PAD方案,联合环磷酰胺(CTX)组成VCD方案,联合免疫调节剂如沙利度胺组成VTD方案或联合来那度胺组成VRD方案。尽管MM新药很多,在中国目前可及的诱导方案就是一代新药的联合。现在大部分研究认为VRD方案优于VTD、VCD和PAD方案。以硼替佐米为基础的诱导方案可使MM患者移植前的ORR明显提高,CR率可达20%,≥非常好的部分缓解(VGPR)率为40%~70%,在此基础上进行auto-HSCT,移植后CR率可高达59%,PFS时间延长至43~50个月,中位OS时间尚未观察到,4年OS率>80%^[19]。因此,一代新药的疗效与传统治疗时代相比进步巨大,相应地,移植带来的获益也明显增加。在二代新药时代,有卡非佐米联合细胞毒性药物或免疫调节剂,如KRD、KCD(卡非佐米+CTX+地塞米松)、KTD(卡非佐米+沙利度胺+地塞米松)、KRCD(卡非佐米+来那度胺+CTX+地塞米松)等^[20],以及伊沙佐米联合细胞毒性药物或免疫调节剂,如ITD(伊沙佐米+沙利度胺+地塞米松)、IRD(伊沙佐米+来那度胺+地塞米松)、ICD(伊沙佐米+CTX+地塞米松)等方案^[21]。以卡非佐米为基础的联合方案的缓解率优于以伊沙佐米为基础的方案,诱导后ORR为78%~100%,≥VGPR率为40%~88%,CR率为20%。在此基础上进行移植,移植后的疗效可以得到进一步的提高,移植后CR率为60%~78%,3年PFS率、OS率分别为86%、93%。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)较为常用,诱导后ORR接近100%,≥VGPR率为60%~90%,MRD转阴率高达40%,移

植后MRD转阴率达47.1%~82%,2年PFS率和OS率可达90%,含单抗的诱导方案序贯auto-HSCT的长期疗效及部分临床试验结果还在继续随访和观察中^[22]。

从诱导治疗药物的进展来看,移植前的疗效越好,移植后的疗效也越好。若想获得好的CR率甚至MRD转阴率,目前的趋势是在三药联合的基础上联合CD38单抗,以二代新药为主的联合方案与CD38单抗联合或将成为新的移植前诱导方案。对于一线诱导后仅能获得部分缓解的患者,由于动员和预处理方案使用烷化剂,与诱导治疗药物的作用机制不同,因此该部分患者也可从后续的auto-HSCT治疗中获益。在选择移植前诱导治疗药物时要注意避免对干细胞有毒性蓄积的药物,如烷化剂CTX、美法仑,以及将来可能应用于MM治疗的苯达莫司汀,对于含来那度胺的方案,国际骨髓瘤工作组建议在4个疗程内采集干细胞。但我们的临床实践证实3个疗程以上对中国MM患者的造血干细胞即产生一定影响。

3. 外周血造血干细胞动员的进展:MM外周血造血干细胞动员方案主要有以下几种:①粒细胞集落刺激因子(G-CSF)^[23-24],包括短效和长效G-CSF。G-CSF单药动员的优点是动员动力学稳定,采集时间可预测,一般在动员的第5天采集干细胞,动员相关不良反应轻微,可不需住院,费用较低。缺点是动员失败率较高(38%~50%),干细胞采集数量低,不足以行两次auto-HSCT,甚至一次移植的数量都可能难以满足。另外,由于G-CSF与IL-6有一定的同源性,G-CSF可促进MM细胞增殖,对于诱导治疗后疗效并不理想的患者,此时进行G-CSF单药动员有促进MM进展的风险。G-CSF单药动员一般用于年龄较大、不计划行两次移植、一般状况评估欠佳或肾功能损害明显不能耐受大剂量CTX的情形。②大剂量化疗联合G-CSF^[25]:代表方案为大剂量CTX(3~5 g/m²)联合G-CSF。该方案的优点在于动员成功率高,动员效果优于单用G-CSF,CTX同时有抗肿瘤作用,尤其适用于诱导后疗效不佳的患者,部分患者在动员后疗效可进一步改善。其缺点在于不良反应较大,可引起中枢神经系统、心脏等器官毒性和骨髓抑制等。我们的经验是CTX在24 h内匀速滴注可大大减少中枢神经系统和心脏等器官不良反应的发生,粒细胞缺乏时常给予2~3 d预防性广谱抗菌治疗,以避免或减少因粒细胞缺乏合并感染甚至败血症导致干细胞采集失败。该方案的缺点在于动员动力学不稳定,采集时间不固定,从CTX动员到采集一般10~11 d,具体采集时间需依据患者WBC的变化。国外报道该方案动员相关死亡率为6%,我们应用该方案对近300例患者进行动员,动员成功率达95%,且大部分均达到两次移植所需数量,无动员相关死亡。笔者认为若掌握好CTX的输注时间,骨髓抑制期预防感染,该动员方案具有一定的安全性和有效性。③在G-CSF基础上加用普乐沙福^[26]:普乐沙福是CXCR4抑制剂,可促进造血干细胞进入外周血循环。该方案的优点是动员动力学稳定,采集时间可预计,动员效果好,失败率低,干细胞采集次数少,住院和输液时间短,不良反应

轻微;缺点是价格昂贵。

4. 预处理方案的进展:MM的预处理历史实际上是美法仑在MM中的应用史。1983年HDM开始在MM中应用,当时剂量为100~140 mg/m²。1986年首次提出auto-HSCT治疗复发难治MM,美法仑的用量为80~140 mg/m²。1987年开始将auto-HSCT应用于NDMM,美法仑剂量为140 mg/m²。1996年,IFM的随机临床对照研究预处理方案为美法仑140 mg/m²联合全身照射(TBI)8 Gy。2002年,首个临床试验比较了美法仑140 mg/m²+TBI与美法仑200 mg/m²的疗效^[27],结果显示两组CR率、PFS率和OS率差异均无统计学意义,但联合TBI组不良反应发生率更高。有研究在美法仑基础上加用蛋白酶体抑制剂^[28],目前认为该方案虽然可以提高CR率,但是影响造血重建时间,因此不推荐在预处理方案中增加蛋白酶体抑制剂。美法仑200 mg/m²单日应用组和分两日应用组的CR率、PFS率和OS率差异均无统计学意义,不良反应亦无差异。除了HDM,也有研究应用CVB(CTX+依托泊苷+白消安)方案作为预处理,结果显示,HDM(200 mg/m²)组与CVB组相比,疗效、造血重建和不良反应的差异均无统计学意义^[29]。我们的研究结果显示,HDM的近期疗效优于CVB方案,远期疗效尚有待观察^[30]。综上所述,从2002年起至今,美法仑200 mg/m²被推荐为MM患者的最佳预处理方案。

MM患者常合并肾功能损害,若不做移植,肾功能不全是MM患者预后不良的独立危险因素,若接受移植,则可能克服肾功能不全带来的不良预后。美法仑是从肾脏排泄的药物,标准剂量200 mg/m²在肾功能不全的患者中相应不良反应增加,TRM增加。Mahindra等^[31]证实肾功能不全患者140 mg/m²美法仑预处理组与200 mg/m²美法仑预处理组PFS和OS的差异无统计学意义,但美法仑剂量减低至140 mg/m²后,肾功能不全患者移植的安全性显著提高。在2007年以前,合并肾功能不全的患者中美法仑200 mg/m²预处理组TRM达13%。2008年以后,美法仑剂量减低为140 mg/m²,TRM降为0^[32]。关于肾功能不全患者能否进一步降低美法仑剂量,目前认为美法仑降至100 mg/m²时,患者可能无法从auto-HSCT中获益。

5. 移植后治疗的进展:患者移植后会进入造血重建和免疫重建阶段,免疫重建需要一个长期的过程。按照整体治疗策略,一般在造血功能恢复后进行巩固治疗,目前关于是否需要巩固治疗是有争议的。美国真实世界的数据显示,仅有不到50%的患者接受巩固治疗^[33],欧洲的真实世界数据显示英国接受巩固治疗的比例最低,仅为4%,法国接受巩固治疗的比例最高,为40%^[34]。2017年ESMO的共识认为目前无足够证据支持巩固治疗使患者获益^[15]。因此,目前多数学者认为不考虑进行二次移植的高危患者可以考虑巩固治疗,巩固治疗一般采用既往有效的方案2~4个疗程,随后进入维持治疗。

患者接受或不接受巩固治疗均需进入维持治疗阶段。在沙利度胺问世之前,维持治疗采用糖皮质激素、干扰素和

传统化疗药物,目前这些维持治疗方案的价值争议很大。笔者认为轻链型MM患者使用干扰素可获益^[35]。一项Meta分析纳入11项随机对照研究比较近20年新药时代的维持方案^[36],共纳入5 073例患者,结果显示最佳的维持治疗为来那度胺或含来那度胺的方案,对于高危MM患者,推荐含有蛋白酶体抑制剂的单药或联合方案。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MM患者的选择。

三、总结

在传统治疗时代,auto-HSCT的地位非常重要,但诱导治疗可选择的药物不多,动员和预处理方案较为固定,维持治疗的药物也很有限,导致传统治疗时代移植后CR率高达40%,中位OS期仅为4年左右。进入新药时代后,虽然auto-HSCT的地位屡屡遭到质疑,但最后达成一致观点,auto-HSCT仍是适合移植MM患者的首选。虽然在新药时代移植的流程未发生明显改变,但移植的每个阶段均有或多或少的进展。移植前的诱导治疗加入了新药,使得诱导后CR率甚至MRD转阴率明显提高,动员及预处理方案也有了一定的进展。移植后加入含新药的巩固或维持治疗,患者的CR率可达80%,MRD转阴率可达40%~60%,中位OS率较传统年代增加了至少三倍。因此,在新药时代,新药与auto-HSCT的优化结合可使MM患者的获益最大化。

参考文献

- [1] McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma[J]. *Lancet*, 1983, 2(8354): 822-824. DOI: 10.1016/s0140-6736(83)90739-0.
- [2] Barlogie B, Hall R, Zander A, et al. High-dose melphalan with autologous bone marrow transplantation for multiple myeloma [J]. *Blood*, 1986, 67(5):1298-1301.
- [3] 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. DOI: 10.1056/NEJM199607113350204.
- [4] Palumbo A, Cavallo F, Gay F, et al. Autologous transplantation and maintenance therapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(10):895-905. DOI: 10.1056/NEJMoa1402888.
- [5] 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]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16):1617-1629. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00389-7.
- [6] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1611750.
- [7] Cavo M, Beksac M, Dimopoulos MA, et al. Intensification therapy with bortezomib- melphalan- prednisone versus autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: an intergroup, multicenter, phase III study of the European Myeloma Network (EMN02/HO95 MM trial)[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 673. DOI: 10.1182/blood.V128.22.673.673.
- [8] 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. DOI: 10.1097/01.HS9.0000561768.53887.ff.
- [9] Jones JR, Cairns DA, Gregory WM, et al. Second malignancies in the context of lenalidomide treatment: an analysis of 2732 myeloma patients enrolled to the Myeloma XI trial [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6(12):e506. DOI: 10.1038/bcj.2016.114.
- [10] Fu S, Wu CF, Wang M, et al. Cost Effectiveness of Transplant, Conventional Chemotherapy, and Novel Agents in Multiple Myeloma: A Systematic Review [J]. *Pharmacoeconomics*, 2019, 37(12):1421-1449. DOI: 10.1007/s40273-019-00828-y.
- [11] Song X, Cong Z, Wilson K. Real- world treatment patterns, comorbidities, and disease-related complications in patients with multiple myeloma in the United States [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32(1):95-103. DOI: 10.1185/03007995.2015.1105202.
- [12] Auner HW, Szydlo R, Hoek J, et al. Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(2):209-215. DOI: 10.1038/bmt.2014.255.
- [13] Sharma M, Zhang MJ, Zhong X, et al. Older patients with myeloma derive similar benefit from autologous transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11):1796-1803. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.07.013.
- [14] Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk- Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013 [J]. *Mayo Clin Proc*, 2013, 88(4):360-376. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
- [15] Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow- up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 (suppl_4):iv52- 52iv61. DOI: 10.1093/annonc/mdx096.
- [16] Bird JM, Owen RG, D'Sa S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011 [J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(1):32-75. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08573.x.
- [17] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200304-00179.
- [18] Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD- based regimens as primary treatment for multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 1990, 33(2):86-89. DOI: 10.1002/ajh.2830330203.
- [19] Mina R, Lonial S. Is there still a role for stem cell transplantation in multiple myeloma? [J]. *Cancer*, 125(15):2534- 2543. DOI: 10.1002/cncr.32060.

- [20] Landgren O, Sonneveld P, Jakubowiak A, et al. Carfilzomib with immunomodulatory drugs for the treatment of newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2019, 33(9):2127-2143. DOI: 10.1038/s41375-019-0517-6.
- [21] Richardson PG, Zweegman S, O'Donnell EK, et al. Ixazomib for the treatment of multiple myeloma [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(17): 1949-1968. DOI: 10.1080/14656566.2018.1528229.
- [22] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- [23] Jenkins CS, Ozer H, Parker JC. Mobilization of calla-positive lymphoblasts during treatment with granulocyte colony-stimulating factor [J]. *Blood*, 1992, 80(11):2944.
- [24] Honda K, Takenaka K, Shinagawa K, et al. Synergistic effects of pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor and granulocyte colony-stimulating factor on mobilization of hematopoietic progenitor and stem cells with long-term repopulating ability into peripheral blood in mice [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(4):329-334. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703140.
- [25] Kotasek D, Shepherd KM, Sage RE, et al. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma and solid tumors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1992, 9(1):11-17.
- [26] Liles WC, Broxmeyer HE, Rodger E, et al. Mobilization of hematopoietic progenitor cells in healthy volunteers by AMD3100, a CXCR4 antagonist [J]. *Blood*, 2003, 102(8):2728-2730. DOI: 10.1182/blood-2003-02-0663.
- [27] 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 Myélome 9502 randomized trial [J]. *Blood*, 2002, 99(3):731-735. DOI: 10.1182/blood.v99.3.731.
- [28] Roussel M, Moreau P, Huynh A, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM) [J]. *Blood*, 2010, 115(1):32-37. DOI: 10.1182/blood-2009-06-229658.
- [29] Benson DM Jr, Elder PJ, Lin TS, et al. High-dose melphalan versus busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as preparative regimens for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(8): 1069-1075. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.09.021.
- [30] 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性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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.09.004.
- [31] Mahindra A, Hari P, Fraser R, et al. Autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma patients with renal insufficiency: a center for international blood and marrow transplant research analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(12):1616-1622. DOI: 10.1038/bmt.2017.198.
- [32] 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. DOI: 10.1038/s41409-019-0697-8.
- [33] D'Souza A, Zhang MJ, Huang J, et al. Trends in pre- and post-transplant therapies with first autologous hematopoietic cell transplantation among patients with multiple myeloma in the United States, 2004-2014 [J]. *Leukemia*, 2017, 31(9):1998-2000. DOI: 10.1038/leu.2017.185.
- [34] Raab MS, Cavo M, Delforge M, et al. Multiple myeloma: practice patterns across Europe [J]. *Br J Haematol*, 2016, 175(1):66-76. DOI: 10.1111/bjh.14193.
- [35] 李娟, 蔡嘉惠, 黄蓓晖, 等. 沙利度胺与干扰素在多发性骨髓瘤维持治疗中的临床应用 [J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(48): 3417-3420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.48.009.
- [36] Gay F, Jackson G, Rosiñol 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.2961.

(收稿日期:2020-09-28)

(本文编辑:律琦)