

DOI: 10.12037/YXQY.2024.09-05

自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的进展

高锦宏, 高大 (内蒙古医科大学附属医院 血液内科, 内蒙古自治区 呼和浩特 010050)

【摘要】 多发性骨髓瘤是一种血液学恶性肿瘤, 在过去的几十年里, 大剂量美法仑联合自体造血干细胞移植已成为初治多发性骨髓瘤患者的核心治疗方案。诱导治疗、自体造血干细胞移植以及后续巩固和维持治疗是目前多发性骨髓瘤治疗的基本框架。达雷妥尤单抗等抗 CD38 单克隆抗体的引入改变了适合移植的多发性骨髓瘤患者的治疗模式, 四联疗法成为新的标准诱导治疗。随着强效新型免疫疗法的引入, 骨髓瘤的治疗格局正在发生变革性转变。笔者拟对在新药及新疗法时代, 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤中的研究进展进行综述。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 达雷妥尤单抗; 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗

Advances of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma

Gao Jinhong, Gao Da (Hematology, Inner Mongolia Medical University Affiliated Hospital, Hohhot 010050, Inner Mongolia, China)

Corresponding author: Gao Da, E-mail: gaoda72@163.com

【Abstract】 Multiple myeloma is a hematological malignancy. Over the past few decades, high-dose melphalan followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation has emerged as the core component of the first treatment plan for patients with multiple myeloma. Induction therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, and subsequent consolidation and maintenance therapy are the basic frameworks of multiple myeloma treatment. The introduction of anti-CD38 monoclonal antibodies, such as daratumumab, has altered the treatment paradigm for transplant-eligible patients with multiple myeloma, with quadruple therapy becoming the new standard of care for induction therapy. The treatment landscape for myeloma is undergoing a transformative shift with the advent of powerful new immunotherapies. This article reviews the research advances of autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma in the era of new drugs and new therapeutics.

【Keywords】 Multiple myeloma; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Daratumumab; Chimeric antigen receptor T cells immuno-therapy

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种累及肿瘤浆细胞的血液淋巴系统恶性肿瘤, 是第二常见的血液系统恶性肿瘤, 全球发病率呈上升趋势, 由于大多数患者复发或治疗无效, 该病仍然无法治愈^[1]。但是随着自体造血干细胞移植 (autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT) 和新药以及新疗法在治疗中的应用, 无论是新发还是复发患者的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 及总生存 (overall survival, OS) 都得到了明显改善^[2]。目前指南也推荐三药或四药联合诱导治疗, 随后进行 auto-HSCT 和来那度胺维持治疗作为 MM 的一线治疗方案^[3]。近几年双特异性抗体和嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T cells

immuno-therapy, CAR-T) 引起了研究者们极大的兴趣, 促使人们对 MM 的免疫治疗进行了广泛的探索^[4]。本文旨在讨论现有的新型药物和新疗法治疗 MM 的背景下, auto-HSCT 在 MM 中的作用以及 auto-HSCT 未来的发展方向。

1 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤中的作用

1.1 新药时代, 自体造血干细胞移植仍能改善多发性骨髓瘤患者的预后

根据目前指南推荐, 大剂量美法仑序贯 auto-HSCT 一直是年龄≤65 岁的新诊断 MM 患者的标准治疗^[5]。然而, 随着越来越强效的三联方案提高了诱导后的缓解率, 早期 auto-HSCT 的必要性越来越受到质疑。

为验证早期 auto-HSCT 在新诊断 MM 当中的

作用，学者们自 2015 年以来开展了多项临床试验研究。EMN02/HOVON95 研究支持对新诊断的 MM 患者使用 auto-HSCT 作为强化治疗，并使用巩固治疗^[6]。Ⅲ期 IFM2009 研究证实了与单纯硼替佐米-来那度胺-地塞米松（Bortezomib-Lenalidomide-Dexamethasone, VRD）相比，VRD 前后美法仑和 auto-HSCT 联合来那度胺维持治疗 1 年的 PFS 期显著延长，且未显著增加第二肿瘤的发生率^[7]。DETERMINATION 试验也证实在 MM 成人患者中，与 VRD 单独治疗相比，VRD 联合 auto-HSCT 与较长的 PFS 期相关^[8]。在这 3 项重要的随机临床试验中，接受 auto-HSCT 的患者的 PFS 期均优于接受化疗的患者（表 1）。

Ⅱ期随机 CARDAMON 临床试验用最终结果观察到单纯卡非佐米-环磷酰胺-地塞米松（Carfzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone, KCD）方案化疗不优于联合 auto-HSCT^[9]。FORTE 研究进一步比较了 3 种方案，在中位随访 51 个月后，卡非佐米-来那度胺-地塞米松（Carfezomil-Lenalidomide-Dexamethasone, KRd）+ auto-HSCT 组虽未达到中位 PFS，但该方案持续微小残留病变（minimal residual disease, MRD）阴性率较高，这也导致了无进展生存期获益^[10]。在表 1 中总结了近期 auto-HSCT 临床试验报告的生存指标。基于临床试验证实的生存获益，推荐对符合条件的 MM 患者进行 auto-HSCT。

表 1 新诊断多发性骨髓瘤接受或不接受 auto-HSCT 的 PFS 期及 OS 率对比

临床试验	分期	入组例数 (例)	试验方案	中位随访期 (月)	中位 PFS 期	OS 率
EMN02 ^[6]	Ⅲ期	1 197	R1: 早期 auto-HSCT 比 VMP	60.5	57.0 个月比 42.0 个月	63%比 69%
DETERMINATION ^[8]	Ⅲ期	722	VRD 比 VRD+大剂量美法仑+auto-HSCT	76.0	46.2 个月比 67.5 个月	5 年 79.2%比 80.7%
IFM 2009 ^[7]	Ⅲ期	700	VRD 诱导及巩固+auto-HSCT 比 VRD	93	47.3 个月比 35.0 个月	NR
CARDAMON ^[9]	Ⅱ期	278	KCD 诱导+auto-HSCT 比 KCD	32.1	2 年 75%比 68%*	NA
FORTE ^[10]	Ⅲ期	474	KRD 诱导及巩固+auto-HSCT 比 KCD 诱导及 巩固+auto-HSCT 比 KRD 治疗 12 疗程	51	NR 比 53 个月 比 55.3 个月	76%比 86%比 85%

注：*，无进展生存率；auto-HSCT，自体造血干细胞移植；VMP，硼替佐米-美法仑-波尼松；VRD，硼替佐米-来那度胺-地塞米松；KCD，卡非佐米-环磷酰胺-地塞米松；KRD，卡非佐米-来那度胺-地塞米松；NR，未达到；NA，无存在意义或不存在的的结果。

真实世界研究表明，在过去 30 年中，接受早期 auto-HSCT 的初治 MM 患者（包括高危患者）的缓解深度和生存结局显著改善^[11]。尽管大多数患者在 auto-HSCT 后最终进展，但仍有 15%患者达到持久缓解（移植后 PFS 期≥8 年）^[12]。而且有研究也证实了包括在老年 MM 患者中 auto-HSCT 的生存获益^[13]。Meta 分析结果进一步验证了，对于初诊 MM 患者，早期 auto-HSCT 仍是一种有益的治疗方法，其优势在老年、男性、国际分期系统（International Staging System, ISS）Ⅲ期或具有高危遗传学特征的高危 MM 人群中尤其明显^[14]。

1.2 自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤患者中应用的安全性

在对随机对照试验 BMT CTN 0702 的 QOL 数据进行了二次分析后，研究者发现，auto-HSCT 后达到疾病控制的 MM 幸存者在移植后 1 年癌症治疗功能评价-骨髓移植分量表和子量表评分有很

好地恢复到人群正常模式^[15]。

auto-HSCT 治疗 MM 的疗效和安全性的临床试验多纳入 65 岁以下的患者，然而老年 MM 患者从移植中获得的益处与年轻患者相似，回顾性研究证实了 auto-HSCT 在 65 岁以上 MM 患者中应用的安全性和可行性^[16]。Myeloma XI 临床试验结果也表明老年患者的 auto-HSCT 耐受性良好，发病率和死亡率与年轻人相比无统计学差异^[17]。

对于包括透析患者在内的慢性肾脏病合并 MM 患者来说，auto-HSCT 同样是安全有效的。慢性肾脏病是 MM 患者的常见并发症，是 MM 的不良预后因素之一，auto-HSCT 的应用可以改善疾病结局^[18]。

1.3 移植前诱导治疗

接受早期 auto-HSCT 的患者需要在干细胞采集前接受 4~6 个疗程的诱导治疗，以减少肿瘤负荷，逆转终末器官损伤，并提高移植物质量。My-

eloma XI + 试验发现卡非佐米-来那度胺-地塞米松-环磷酰胺（Carfezomil-Lenalidomide-Dexamethasone-Cyclophosphamide, KRdc）联合疗法与基于免疫调节剂的三联疗法相比，获得非常好的部分缓解（very good partial remission, VGPR）的患者比例增加（82.3% 比 58.9%），PFS 获益显著^[19]。II 期 POMACE 试验表明硼替佐米+泊马度胺+地塞米松（Bortezomib-Pomadomide-Dexamethasone, VPD）诱导治疗初治 MM 安全有效（4 个疗程诱导治疗后≥VGPR 率 87%，≥3 级不良反应发生率 24%），且干扰干细胞动员，所有进行 auto-HSCT 的患者在有或没有普乐沙福的情况下都能完成采集^[20]。虽然硼替佐米-沙利度胺-地塞米松（Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone, VTD）是目前被欧洲医疗机构批准作为 auto-HSCT 前的诱导治疗方案，但挪威一项全国大型回顾性研究数据更支持在临床实践中使用 VRD 诱导，因为 VRD 比硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松（Bortezomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone, VCD）更有效，比 VTD 耐受性更好^[21]。与 VRD 方案相比，KRD 方案未能改善初诊 MM 患者的 PFS 期，且毒性更大^[22]。VRD 三药方案仍然是初诊 MM 患者的标准诱导治疗方案。

随着达雷妥尤单抗（daratumumab）等单克隆抗体的引入，接受 auto-HSCT 的 MM 的治疗格局发生了重大改变。在符合移植条件的新诊断 MM 患者中，在 auto-HSCT 前 4 个疗程 VTD 联合达雷妥尤单抗诱导治疗可取得更高的缓解率（≥VGPR 率 65.0% 比 56.0%）^[23]。在以 VRD 为基础的临床试验中，auto-HSCT 前接受 Dara-VRD 诱导治疗组的 PFS 率显著超过 VRD 组（84.3% 比 67.7%）^[24]。接受 Dara-VRD 诱导及巩固治疗的 auto-HSCT 患者疗效（严格完全缓解率 67.0% 比 48.0%；4 年 PFS 率 87.2% 比 70.0%）及安全性更佳（严重不良事件 46.0% 比 52.0%）^[25]。对于极高危患者 Dara 的加入仍能获益^[26]。

在选择合适的诱导方案时，还需要考虑治疗潜在相关毒性。在目前主要临床研究中，治疗相关死亡率极低，最常见的≥3 级不良事件是骨髓抑制和周围神经病变（表 2）^[6,23,25,27]。同样明显的是，随着免疫调节药物和抗 CD38 单抗的使用增加，干细胞收获量显著下降，因此需要增加造血干细胞动员剂普乐沙福的使用，以获得足够的干细胞^[28]。但如果患者接受了 G-CSF 和普乐沙福抢先治疗，在 VRD 诱导方案中是否加用达雷妥尤单抗对干细胞产量或采集天数的影响无明显差异^[29]。

表 2 诱导方案治疗多发性骨髓瘤相关不良反应（%）

诱导方案	治疗相关死亡率	重度粒细胞缺乏发生率	≥3 级血小板减少发生率	≥3 级周围神经病变发生率
Dara-VTD（4 个疗程）	0	28.0	11.0	3.0
Dara-VRD（4 个疗程）	0	41.0	16.0	3.1
VRD（6 个疗程）	1.1	12.9	6.3	3.9
VCD（4 个疗程）	1.3	33.1	10.6	2.9
VRD（4 个疗程）	1.0	15.0~22.0	7.0~9.0	7.0
VTD（4 个疗程）	0.7	18.9	4.7	7.7

注：Dara，达雷妥尤单抗；VTD，硼替佐米-沙利度胺-地塞米松；VRD，硼替佐米-来那度胺-地塞米松；VCD，硼替佐米-环磷酰胺-地塞米松。

1.4 自体造血干细胞移植预处理的选择和优化

大剂量美法仑（high-dose melphalan, HDMEL）是 MM 患者 auto-HSCT 的标准预处理方案。与 HDMEL 相比，美法仑联合白消安（busulfan and melphalan, BUMEL）的预处理方案具有更好的 PFS 和相当的 OS，但需要考虑到较高的黏膜炎和感染发生率^[30]，BUMEL 可能比 HDMEL 更适合 VGPR 以下患者一线治疗^[31]。白消安联合噻替派的预处理方案

对比 HDMEL 有更长的 PFS 期，和更少的≥3 级的口腔炎和腹泻等不良事件^[32]。司莫斯汀-依托泊苷-阿糖胞苷-美法仑（Smosteen-Etoposide-Cytarabine-Mafaran, BEAM）方案与 HDMEL 相比，在复发或生存结局方面均无显著差异^[33]。一项来自 EBMT 慢性恶性肿瘤工作组的研究显示，在以硼替佐米为基础的诱导治疗时代，用硼替佐米强化以美法仑为基础的预处理不能改善新诊断 MM 患

者的生存结局^[33]。

1.5 自体造血干细胞移植后的巩固与维持治疗

auto-HSCT后是否进行巩固治疗一直充满了争议。探索 auto-HSCT 后三联体或四联体作为巩固治疗的临床研究表明(比如 GRIFFIN^[28]、FORTE^[10]等),有相当大比例的患者巩固后有可能达到 10^{-5} 水平的 MRD 阴性,证实了巩固治疗在改善 auto-HSCT 后缓解方面的作用。

auto-HSCT 后的维持治疗已被证明可延长和加深缓解。目前,来那度胺维持治疗被认为是接受 auto-HSCT 的所有患者的标准治疗。但关于维持治疗具体持续时间仍然未定。GMMG-MM5 试验最终研究结果支持在达到 auto-HSCT 后继续维持治疗^[34]。最近,DETERMINATION 研究强调了来那度胺长期维持治疗在维持持久缓解方面的重要性^[8]。该试验(来那度胺用药至疾病进展)与相同的 IFM2009 试验(来那度胺固定用药至 1 年)进行比较,两组的 PFS 期分别为 67.5 个月和 47.3 个月,持续维持治疗有明显获益^[7]。骨髓瘤Ⅱ试验进一步观察到,接受 3 年以上的来那度胺维持治疗的患者的 PFS 有所改善^[35]。

在蛋白酶体抑制剂维持治疗方面,硼替佐米和卡非佐米在维持治疗中显示出最令人信服的益处,尤其是对于高危细胞遗传学患者,然而,药物相关的不良反应影响了临床应用^[36]。

CASSIOPEIA 是第一项显示达雷妥尤单抗维持治疗与 auto-HSCT 后观察相比有临床益处的研究,在 D-VTD 后接受达雷妥尤单抗维持治疗的患者中观察到的 MRD 持续阴性比例最高^[37]。Ⅱ期 GRIFFIN 研究表明达雷妥尤单抗联合来那度胺维持治疗可导致更深的治疗应答^[38]。最近有报道称,含达雷妥尤单抗组的 PFS 显著改善,缓解深度增加($\geq$ 完全缓解且 MRD 阴性),在各临床相关亚组中,PFS 获益一致,该研究者提出,对于适合移植的初治 MM,D-VRD 后维持,DR 可作为一种新的标准治疗^[39]。

2 二次移植对于多发性骨髓瘤的价值

在高危患者中,自体-异基因串联干细胞移植的作用存在争议,临床试验结果提示在高危 MM 中可降低复发率或进展率,但未能显著改善

PFS^[40]。对四联诱导和巩固加二次移植强化策略在适合移植(transplant-eligible, TE)的初治高危 MM 中的可行性评估结果提示,D-KRd 联合二次移植治疗 TE-初治高危 MM 可获得较高的缓解率和 PFS 率^[41]。事实上,根据 ESMO(2022 版)建议,二次移植可被视为高危骨髓瘤(例如有 del17p 细胞遗传学异常的患者)的一种前期巩固策略^[42]。

MM 患者选择 auto-HSCT 后,即使后续进行了规范的巩固和维持治疗,每年仍然以 10%~15% 的比例复发,二次 auto-HSCT 可作为复发 MM 的挽救性治疗方案^[43]。在 GMMG Ⅲ期试验 ReLApsE 中,挽救性移植组和对照组的中位 PFS 期分别为 20.7 个月和 18.8 个月($HR=0.87$, $P=0.34$)^[44]。Ⅲ期 BS BMT/UKMF 骨髓瘤Ⅱ研究表明,在首次复发的 MM 患者中,挽救性 auto-HSCT 组的中位 PFS 和 OS 优于每周环磷酰胺组,而且对于移植后首次复发的 MM 患者,挽救性 auto-HSCT 可增加再次诱导治疗巩固期间的总生存率^[45]。如果将挽救性 auto-HSCT 延迟至三线或更晚的治疗可能不会带来在首次复发时观察到的相同程度的优势^[46]。

3 嵌合抗原受体 T 细胞疗法对自体造血干细胞移植的价值

auto-HSCT 和预处理所创造的免疫抑制环境促进了 CAR-T 细胞在体内的扩增,充足的 CAR-T 细胞不仅可以纠正 MM 患者 T 细胞肿瘤免疫微环境的功能失调,还可以更深入地清除肿瘤^[47]。一项前瞻性研究探讨了移植后序贯 CAR-T 细胞输注作为高危 MM 患者一线巩固治疗的候选方案,总缓解率可达 100%,70% 患者的 MRD 持续阴性超过 2 年^[48]。

CAR-T 疗法在 B 细胞恶性肿瘤中取得非常好的治疗效果,但复发风险及细胞因子释放综合征等毒性反应发生率也不容忽视^[49]。既往研究表明,auto-HSCT 和预处理创造的高淋巴细胞消耗可以提高 CAR-T 细胞的抗肿瘤效果,促进扩增和持久性,从而提高无病生存率^[50]。

4 展望

目前 auto-HSCT 应该仍然是新诊断和复发的

MM 患者治疗的一个组成部分, auto-HSCT 后引入三药联合和最近引入的四药联合治疗被纳入诱导、预处理、巩固和维持方案, 加深了血液学反应, 并带来了 PFS 和 OS 获益, 对于高危患者同样如此。

CAR-T 细胞等新型治疗方法可能会产生更好的结果, 因此在未来几年, auto-HSCT 的作用可能注定会发生改变。如今, 来自临床试验的数据继续证明 auto-HSCT 的显著益处, 并且它仍然是符合条件患者的治疗基石。尽管疗效有所改善, 但超高危 MM 患者的预后仍较差, 因此, 除四联疗法和 auto-HSCT 外, 我们仍需探索新的治疗方法。最后, 主要的挑战将是更好地理解 MM 的生物学, 并尽一切可能通过个性化精准治疗来改善这种异质性疾病的预后。

参考文献

- [1] MALARD F, NERI P, BAHLIS NJ, et al. Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10 (1): 45.
- [2] PERROT A. How I treat frontline transplantation-eligible multiple myeloma [J]. *Blood*, 2022, 139 (19): 2882-2888.
- [3] DIMOPOULOS MA, MOREAU P, TERPOS E, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up? [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32 (3): 309-322.
- [4] MOHAN M, HARI P, DHAKAL B. Immunotherapy in multiple myeloma-time for a second major paradigm shift [J]. *JCO Oncol Pract*, 2021, 17 (7): 405-413.
- [5] KUMAR SK, CALLANDER NS, ADEKOLA K, et al. Multiple Myeloma, Version 2. 2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (12): 1281-1301.
- [6] CAVO M, GAY F, BEKSAC M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (6): e456-e468.
- [7] 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: 39.
- [8] RICHARDSON PG, JACOBUS SJ, WELLER EA, et al. Triplet therapy, transplantation, and maintenance until progression in myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (2): 132-147.
- [9] YONG K, WILSON W, DE TUTE RM, et al. Upfront autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone consolidation with carfilzomib maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma in England and Wales (CAR-DAMON): a randomised, phase 2, non-inferiority trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10 (2): e93-e106.
- [10] GAY F, MUSTO P, ROTA-SCALABRINI D, et al. Carfilzomib with cyclophosphamide and dexamethasone or lenalidomide and dexamethasone plus autologous transplantation or carfilzomib plus lenalidomide and dexamethasone, followed by maintenance with carfilzomib plus lenalidomide or lenalidomide alone for patients with newly diagnosed multiple myeloma (FORTE): a randomised, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (12): 1705-1720.
- [11] PASVOLSKY O, MARCOUX C, DAI J, et al. Trends in outcomes after upfront autologous transplant for multiple myeloma over three decades [J]. *Transplant Cell Ther*, 2024, 30 (8): 722, e1-722, e11.
- [12] PASVOLSKY O, WANG Z, MILTON DR, et al. Multiple myeloma patients with a long remission after autologous hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14 (1): 82.
- [13] BERGIN K, WELLARD C, AUGUSTSON B, et al. Real-world utilisation of ASCT in multiple myeloma (MM): a report from the Australian and New Zealand myeloma and related diseases registry (MRDR) [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56 (10): 2533-2543.
- [14] LIN CM, CHANG LC, SHAU WY, et al. Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2023, 23 (1): 446.
- [15] D'SOUZA A, BRAZAUSKAS R, STADTMAUER EA, et al. Trajectories of quality of life recovery and symptom burden after autologous hematopoietic cell transplantation in multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2023, 98 (1): 140-147.
- [16] ER J, ROUTLEDGE D, HEMPTON J, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly multiple myeloma patients aged ≥ 65 years: a two-centre Australian experience [J]. *Intern Med J*, 2021, 51 (2): 280-283.
- [17] 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*, 2022, 107 (1): 231-242.
- [18] LAZANA I, FLORO L, CHRISTMAS T, et al. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma patients with chronic kidney disease: a safe and effective option [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57 (6): 959-965.
- [19] JACKSON GH, PAWLYN C, CAIRNS DA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone, and cyclophosphamide (KRdc) as induction therapy for transplant-eligible, newly diagnosed multiple myeloma patients (Myeloma XI+): Interim analysis of an open-label randomised controlled trial [J]. *PLoS Med*, 2021, 18 (1): e1003454.

- [20] SAJ F, NISHA Y, GANESAN P, et al. Efficacy and safety of pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination chemotherapy for newly diagnosed multiple myeloma: POMACE Phase II Study [J]. *Blood Cancer J*, 2023, 13 (1): 45.
- [21] NØRGAARD JN, MOORE KLF, SLØRDAHL TS, et al. VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study [J]. *Blood Cancer J*, 2024, 14 (1): 60.
- [22] 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.
- [23] MOHYUDDIN GR, MIAN H. Daratumumab in newly diagnosed MM-incorporating lessons learnt from CASSIOPEIA, MAIA and beyond [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2022, 19 (1): 3-4.
- [24] SONNEVELD P, DIMOPOULOS MA, BOCCADORO M, et al. Daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390 (4): 301-313.
- [25] VOORHEES PM, SBOROV DW, LAUBACH J, et al. Addition of daratumumab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplantation-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (GRIFFIN): final analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2023, 10 (10): e825-e837.
- [26] KAISER MF, HALL A, WALKER K, et al. Daratumumab, cyclophosphamide, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction and extended consolidation improves outcome in ultra-high-risk multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (23): 3945-3955.
- [27] ROSINOL L, ORIOL A, RIOS R, et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2019, 134 (16): 1337-1345.
- [28] CHHABRA S, CALLANDER N, WATTS NL, et al. Stem cell mobilization yields with daratumumab-and lenalidomide-containing quadruplet induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: findings from the MASTER and GRIFFIN Trials [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29 (3): 174, e1-174, e10.
- [29] THURLAPATI A, ROUBAL K, DAVIS JA, et al. Stem cell mobilization for multiple myeloma patients receiving daratumumab-based induction therapy: a real-world experience [J]. *Transplant Cell Ther*, 2023, 29 (5): 340, e1-e4.
- [30] GAO F, LIN MS, YOU JS, et al. Long-term outcomes of busulfan plus melphalan-based versus melphalan 200 mg/m² conditioning regimens for autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1): 601.
- [31] KIM M, LEE JJ, MIN CK, et al. Busulfan plus melphalan versus high-dose melphalan as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in multiple myeloma with high-risk features (KMM 2015) [J]. *Ann Hematol*, 2023, 102 (8): 2233-2240.
- [32] SONG GY, JUNG SH, KIM JS, et al. Busulfan and thiotepea as a conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: A study of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMM-WP-1801 study) [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 959949.
- [33] SOLOMON SR, BROWN S, SHEGDA N, et al. High-dose bendamustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BeEAM) conditioning before autologous transplantation for patients with multiple myeloma [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28 (8): 486, e1-e7.
- [34] GOLDSCHMIDT H, MAI EK, DÜRIG J, et al. Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial [J]. *Leukemia*, 2020, 34 (7): 1853-1865.
- [35] JONES JR, CAIRNS DA, MENZIES T, et al. Maintenance lenalidomide in newly diagnosed transplant eligible and non-eligible myeloma patients; profiling second primary malignancies in 4358 patients treated in the Myeloma XI Trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2023, 62: 102099.
- [36] HWANG A, HAYDEN P, PAWLYN C, et al. The role of maintenance therapy following autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: Considerations on behalf of the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT [J]. *Br J Haematol*, 2024, 204 (4): 1159-1175.
- [37] MOREAU P, HULIN C, PERROT A, et al. Maintenance with daratumumab or observation following treatment with bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab and autologous stem-cell transplant in patients with newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22 (10): 1378-1390.
- [38] VOORHEES PM, KAUFMAN JL, LAUBACH J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial [J]. *Blood*, 2020, 136 (8): 936-945.
- [39] SONNEVELD P, DIMOPOULOS MA, BOCCADORO M, et al. Phase 3 randomized study of daratumumab (DARA) + bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRd) versus Vrd alone in patients (Pts) with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) who are eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT): primary results of the perseus trial [J]. *Blood*, 2023, 142: LBA-1.
- [40] KRÖGER N, WULF G, HEGENBART U, et al. Autologous-allogeneic versus autologous tandem stem cell transplantation and maintenance therapy with thalidomide for multiple myeloma patients under 60 years of age: a prospective, phase II study [J]. *Haematologica*, 2024, 109 (5): 1469-1479.
- [41] TOUZEAU C, PERROT A, HULIN C, et al. Daratumumab, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone with tandem transplant for high-risk newly diagnosed mye-

loma [J]. Blood, 2024, 143 (20): 2029-2036.

[42] DIMOPOULOS MA, MOREAU P, TERPOS E, et al. Multiple myeloma; EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Hemasphere, 2021, 5 (2): e528.

[43] GALLIGAN D, WILLIAMSON S, MYERS J, et al. Second autologous stem cell transplant as salvage in multiple myeloma-the oregon health and science university experience [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2022, 22 (2): 105-112.

[44] GOLDSCHMIDT H, BAERTSCH MA, SCHLENZKA J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLApS [J]. Leukemia, 2021, 35 (4): 1134-1144.

[45] COOK G, ROYLE KL, O'CONNOR S, et al. The impact of cytogenetics on duration of response and overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (long-term follow-up results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Br J Haematol, 2019, 185 (3): 450-467.

[46] KHAN AM, OZGA M, BHATT H, et al. Outcomes after salvage autologous hematopoietic cell transplant for patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a single-institution experience [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2023, 23 (3): e182-e189.

[47] YUAN S, CHEN Y, LIU H. Progress and prospect of ASCT combined with CAR-T therapy in the treatment of multiple myeloma [J]. Ther Adv Hematol, 2024, 15: 20406207241237594.

[48] SHI X, YAN L, SHANG J, et al. Anti-CD19 and anti-BCMA CAR T cell therapy followed by lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation for high-risk newly diagnosed multiple myeloma [J]. Am J Hematol, 2022, 97 (5): 537-547.

[49] LIN H, CHENG J, MU W, et al. Advances in universal CAR-T cell therapy [J]. Front Immunol, 2021, 12: 744823.

[50] TEOH PJ, CHNG WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement [J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (4): 84.

收稿日期: 2024-07-07
修回日期: 2024-08-11
本文编辑: 高超 潘麒麟

• 征订启事 •

欢迎订阅《中国心血管杂志》

《中国心血管杂志》是中华人民共和国国家卫生健康委员会主管，北京医院、天津医科大学主办的国家级医学专业期刊。本刊于 1996 年创刊，现为《中文核心期刊要目总览》2023 年版入编期刊、中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、WJCI 科技期刊世界影响力指数报告（2023）来源期刊、JST 日本科学技术振兴机构数据库（日）（2022）收录期刊。

本刊栏目包括述评、专家论坛、临床研究、基础研究、调查研究、疑难病例分析、病例报告、综述、人物志、一图解概念、环球要刊巡览、数字医疗、学术动态、专家答疑等。

本刊为大 16 开，96 页，双月刊，双月 25 日出刊。2023 年为第 28 卷，每期定价 25.00 元，全年 150.00 元。国际标准刊号：ISSN 1007-5410，国内统一刊号：CN 11-3805/R，中国邮政集团公司北京市报刊发行局发行，邮发代号：80-928。国外发行代号：BM7394。

欢迎广大读者到当地邮局订阅，并可随时直接向本刊编辑部订阅、邮购。

通信地址：100010 北京市东城区大佛寺东街 6 号院 109 室

联系电话：010-64012981-8109

投稿邮箱：http://zgxxgz.zyigle.com

今日头条：中国心血管杂志

电子信箱：zgxxgz@bjhmoh.cn

官方微信：zgxxgz