



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.12.004

· 综述与讲座 ·

新药时代自体造血干细胞移植 在骨髓瘤治疗中的地位

阙伊湄 徐延洁 李春蕊

【摘要】 多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性克隆浆细胞疾病,在很多国家是血液系统第二位常见恶性肿瘤。诱导治疗序贯自体造血干细胞移植(ASCT)是MM的标准治疗策略之一,新药的应用使得MM患者的生存预后得到了明显改善。在新药时代,MM患者面临着更多的选择,然而ASCT在MM治疗中仍占有重要地位。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 自体造血干细胞移植; 新药时代

【中图分类号】 R563.3 **【文献标识码】** A

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性克隆浆细胞疾病,在很多国家是血液系统第二位常见恶性肿瘤^[1]。MM多发于老年,目前仍难以治愈,几乎所有患者最终都可能复发。检测手段的改进和完善使得MM的诊断率不断提高,各类新药及免疫疗法的应用使得患者生存期不断延长^[1-2]。在过去的三十年中,MM的治疗仅依赖于烷化剂和皮质类固醇,而在本世纪早期(即新药时代),治疗该疾病的措施范围开始大幅扩展。随着蛋白酶体抑制剂(硼替佐米和卡非佐米)、免疫调节剂(来那度胺和泊马度胺)、单克隆抗体(抗CD38单抗Daratumumab和抗SLAMF7单抗Elotuzumab)、核输出蛋白酶体抑制剂(Selinexor)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(帕比司他)、抗体药物偶联物(如Belantamab mafodotin)等新型小分子药物的引入,以及嵌合抗原受体T细胞产品(如Ide-cel、CT103A)等新型免疫疗法的应用,使得该疾病的治疗方式发生了翻天覆地的变化。在新药时代背景下,MM患者面临着更多的选择。

自体造血干细胞移植(ASCT)是MM的标准治疗策略之一^[3]。MM是一种惰性肿瘤,由于选择的诱导治疗方案、移植前缓解深度和移植后巩固维持治疗方案的不同,患者接受ASCT治疗的获益程度尚有争议。在新药时代下,ASCT在骨髓瘤治疗中的地位如何?是否还需首选ASCT作为诱导治疗后一线巩固治疗?ASCT能否使所有患者获益?

一、新药诱导治疗提高ASCT前缓解率

对于适合移植的新诊断的MM患者(NDMM),新药诱导治疗序贯ASCT仍是目前的一线治疗选择,而含有蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂的三药方案是诱导治疗的首选方案^[4]。一项临床研究分析了以VCD方案(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)或VRD方案(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)诱导治疗后序贯ASCT的NDMM患者,其中46例接受VRD方案,213例接受VCD方案。结果显示与接受VCD方案患者相比,接受VRD方案的患者具有更高的总缓解率(ORR,98%比79%, $P<0.001$)及更长的无进展生存(PFS)率(82%比32%)^[5]。另一项研究表明接受VRD方案诱导治疗的患者与接受RD方案(来那度胺+地塞米松)治疗的患者相比,具有更长的PFS期(43个月比30个月, $P=0.0018$)、OS期(75个月比64个月, $P=0.025$)及ORR(82%比72%, $P=0.02$)^[6]。但在患有急性肾功能不全的患者中,初始诱导治疗时应避免使用以来那度胺为基础的治疗方案。对这类患者可以考虑先接受VCD或VTD方案(硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)诱导治疗,后可根据需要调整来那度胺的剂量转用VRD方案治疗。

二、ASCT与新药治疗疗效比较

新药时代,MM患者诱导治疗缓解程度的大大加深使ASCT后总体预后显著改善。然而新药诱导后继续行新药巩固治疗能否取代ASCT带来的获益尚无确切定论。Cavo等^[7]针对NDMM患者开展了一项多中

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82170223,81873452)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院血液科

通讯作者:李春蕊,E-mail:cunrui5650@hust.edu.cn

心、随机、开放标签的Ⅲ期临床研究(EMN02/HO95)。该研究对早期接受 ASCT 治疗或 VMP 方案(硼替佐米+美法仑+泼尼松)治疗的疗效进行比较,结果显示中位随访 60.5 个月时,与 VMP 方案治疗组相比,ASCT 治疗可显著改善患者 PFS 期(中位 PFS 期 57 个月比 42 个月, $HR=0.73$,95% CI 0.62~0.85, $P=0.0001$);然而两组患者 OS 期比较差异无统计学意义。此外,进一步研究发现诊断时具有不良预后因素如国际分期系统(ISS)2~3 期、修订的国际分期系统(R-ISS)2~3 期及伴有至少一种染色体核型异常[t(4;14),t(14;16),del(17p)]的患者更能从 ASCT 中获益。在另一项研究中,Attal 等^[8]对 ASCT 和 VRD 方案的疗效进行了正式比较,700 例患者在 3 个周期 VRD 方案诱导治疗后,被随机分配到 ASCT 组(ASCT 后联合 2 个周期 VRD 方案巩固治疗)和非 ASCT 组(直接继续 5 个疗程 VRD 方案巩固治疗),所有患者后续均接受来那度胺维持治疗,结果表明 ASCT 组患者具有更高的完全缓解(CR)率(59%比 48%, $P=0.03$)和微小残留病灶(MRD)阴性率(79%比 65%, $P<0.001$),且 ASCT 组患者中位 PFS 期更长(50 个月比 36 个月, $P<0.001$)。两组患者 OS 期的中位值均尚未达到,但 8 年 OS 率相似(62.2%比 60.2%, $P=0.81$),两组之间 OS 率的差异可能需要更长时间的随访得以显现。Cho 等^[9]发现在采用正电子发射断层扫描(PET)/CT 评估的局灶性病变>3 处患者中,与未接受 ASCT 治疗患者相比,接受 ASCT 治疗患者 2 年 PFS 率(60.2%比 23.5%, $P<0.001$)和 OS 率(91.7%比 63.6%, $P=0.005$)均显著延长。在局灶性病变≤3 处患者中,与不接受 ASCT 治疗的患者相比,接受 ASCT 治疗与更高的 2 年 PFS 率相关(74.0%比 54.9%, $P=0.040$),但 OS 率比较差异无统计学意义($P=0.115$)。这提示我们新药巩固治疗尚不能取代 ASCT 带来的获益,接受 ASCT 治疗可显著延长患者 PFS 期,但对 OS 期影响有限,尚需进一步观察。

三、单次移植或串联移植

串联 ASCT 是指在第一次 ASCT 后 6 个月内按治疗计划行第二次 ASCT。有 Meta 分析结果表明,在新型药物诱导疗法出现前,串联 ASCT 与单次 ASCT 相比,患者 PFS 或 OS 并无任何获益^[10]。然而在新药背景下,诱导治疗后选择单次移植或串联移植仍存在争议。

Tang 等^[11]分析了 VRD 方案诱导化疗方案联合串联 ASCT 治疗 MM 的疗效,共纳入 252 例 NDMM 患者,根据诊断时荧光原位杂交结果,将其分为多打击 MM 组(47 例)、单打击 MM 组(81 例)和标危组(124 例),结

果表明与非移植相比,单次移植可显著提高单打击组和标危组的 2 年 PFS 率和 OS 率,但只有串联 ASCT 可显著改善多打击组 MM 的 2 年 PFS 率[(77.8±3.9)%, $P=0.024$]和 OS 率[(83.3±5.6)%, $P=0.037$]。此外 Cavo 等^[12]也发现高危或超高危 MM 患者可从串联 ASCT 治疗中获益。该研究通过对 909 例 NDMM 患者的 10 年随访结果进行分析,患者在接受以硼替佐米为基础的诱导治疗方案(VTD 或 PAD 方案)后,随机分为两组,一组接受了单次 ASCT,另一组接受串联 ASCT,结果表明串联 ASCT 组患者较单次 ASCT 组患者获得了更长的 PFS 期(47 个月比 38 个月, $P=0.0008$)和 OS 率(10 年 OS 率:58%比 47%, $P=0.0002$)。此外亚组分析结果显示,高危患者[包括 ISS 分期为进展期、具有 t(4;14)、t(14;16)、t(14;20)、17p-等不良细胞遗传学异常]及诱导治疗后未获得 CR 患者在接受串联 ASCT 治疗后获益更显著。在 EMN02/HO95 试验中,患者在接受 4 个疗程的 VCD 方案诱导治疗后被随机分配到 VMP 方案强化治疗或单次或串联 ASCT 治疗组,结果表明串联 ASCT 的 3 年 PFS 率为 73%,而单次 ASCT 的 3 年 PFS 率为 64%($HR=0.70$,95% CI 0.50~0.98, $P=0.040$)。串联 ASCT 可降低高危细胞遗传学患者疾病进展风险($HR=0.42$,95% CI 0.21~0.84, $P=0.014$)。且与单次 ASCT 相比,接受串联 ASCT 的患者三年生存期也延长(89%比 82%, $HR=0.52$,95% CI 0.31~0.86, $P=0.011$)^[13]。这些研究结果均表明串联 ASCT 较单次 ASCT 可显著延长患者 PFS 期和 OS 期,尤其是对细胞遗传学高危、ISS 分期晚、移植前未达到 CR 的患者获益最明显。

然而在另一项前瞻性Ⅲ期 BMT-CTN 0702 临床试验中,患者被随机分为串联 ASCT 序贯那度胺维持治疗组(247 例)、单次 ASCT 序贯那度胺维持治疗组(257 例)及单次 ASCT 联合四个疗程 VRD 方案巩固治疗序贯来那度胺单药维持治疗组(254 例),结果表明 3 组患者的反应深度、PFS 期和 OS 期比较差异均无统计学意义,且高危细胞遗传学患者在接受串联 ASCT 治疗后在 PFS 或 OS 上没有显著获益^[14]。

目前诱导治疗后选择单次 ASCT 或串联 ASCT 尚存在争议。与单次 ASCT 相比,接受串联 ASCT 治疗的患者,尤其是高危细胞遗传学患者,在生存期上可能获益。然而由于二次移植后移植相关不良反应发生率及与其相关的死亡率均较单次 ASCT 高,故选择单次移植或串联移植还有待进一步研究。

四、ASCT 后使用新药提高巩固及维持治疗疗效

ASCT 后巩固治疗的目的是加强血液学反应并抑

制残留病灶。移植后维持治疗包括使用 1~2 种剂量低于诱导剂量的药物,目的是维持 ASCT 达到的反应深度。在新药时代,ASCT 后患者接受以新药为基础的巩固维持治疗能否进一步改善缓解率与生存率还有待进一步研究探讨。

为了调查新药能否改善 ASCT 治疗后 MM 患者的预后,Shimazu 等^[15]对 2007 年 1 月~2018 年 12 月期间前期接受 ASCT 治疗的 7 323 例患者进行了回顾性研究,根据传统药物到新药的使用时间将其分为第 1 组(2007~2010 年)、第 2 组(2011~2016 年)和第 3 组(2017~2018 年),结果显示 3 组的 2 年 OS 率和 5 年 OS 率比较差异均具有统计学意义($P < 0.0001$),2 年 OS 率分别为 85.8% (95% CI 84.1%~87.4%)、89.1% (95% CI 88.0%~90.1%) 和 92.3% (95% CI 90.0%~94.2%),5 年 OS 率分别为 64.9% (95% CI 62.4%~67.3%)、71.6% (95% CI 69.7%~73.3%) 和未达到。这表明随着时间的推移,新药的引入使得 ASCT 后的患者 OS 显著改善(第 1 组<第 2 组<第 3 组)。

硼替佐米经常用于自体移植后的巩固或维持治疗,特别是对患有高危疾病的患者^[16]。有研究表明在 ASCT 后使用基于硼替佐米的巩固治疗方案,与不含硼替佐米的巩固治疗方案相比,可使患者的 PFS 期显著改善($HR = 0.77$, 95% CI 0.68~0.88, $P < 0.001$),但不能改善患者的 OS 期($HR = 0.98$, 95% CI 0.78~1.24, $P = 0.87$)^[17-18]。此外另有研究表明在新诊断的 MM 患者中,在 ASCT 后使用 KRD 方案(卡非佐米+来那度胺+地塞米松)行巩固治疗有利于提高 MRD 转阴率并改善骨代谢^[19]。

ASCT 后的维持治疗可以延缓 MM 患者的疾病进展并延长生存期。与不含硼替佐米的维持治疗方案相比,ASCT 后使用基于硼替佐米的维持治疗不仅可使患者 OS 期显著改善($HR = 0.72$, 95% CI 0.54~0.96, $P = 0.025$),PFS 期亦有明显改善趋势($HR = 0.84$, 95% CI 0.699~1.001, $P = 0.052$)^[17-18]。Gjergsen 等^[20]的研究表明,在挽救性 ASCT 后使用 KD 方案(卡非佐米和地塞米松),与观察治疗组(86 例)相比,维持治疗组(82 例)患者中位进展时间可显著延长(25.1 个月比 16.7 个月, $P = 0.0004$)。且该方案维持治疗总体上耐受良好,不良反应可控。伊沙佐米每周 1 次口服给药,用药方便且不良反应低,因此非常适合用于维持治疗。一项 III 期、双盲、安慰剂对照的临床研究(TOURMALINE-MM3, NCT02181413)共纳入 656 例患者,其中接受伊沙佐米维持治疗患者 395 例,接受安慰剂治疗患者 261 例,中位随访期 31 个月,结果表明与安慰剂组相比,ASCT 后以伊沙佐米为基础的维持治

疗方案可使疾病进展或死亡的风险降低 28% (中位 PFS 期:26.5 个月比 21.3 个月, $HR = 0.72$, 95% CI 0.58~0.89, $P = 0.0023$)^[21]。伊沙佐米维持治疗可延长患者 PFS 期,增加 MRD 转阴率,且安全性良好。伊沙佐米可考虑作为 ASCT 后患者的维持治疗选择之一。

来那度胺是 2017 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准的唯一一种用于 MM 患者 ASCT 后维持治疗的药物。Ho 等^[22]评估了 213 例 MM 患者在 ASCT 后接受来那度胺维持治疗的效果,结果表明患者中位 PFS 期为 4 年(95% CI 3.4~4.5),中位 OS 期尚未达到,5 年 OS 率为 77%。排除维持治疗期间 3 年内因疾病进展而停止来那度胺维持治疗的患者,对使用来那度胺维持治疗 ≥ 3 年的患者,其 PFS 期及 5 年 OS 率均显著优于使用来那度胺维持治疗 < 3 年的患者(PFS: 7.2 年比 4.4 年, $P < 0.0001$; OS 率:100% 比 85%, $P = 0.011$)。一项 III 期临床实验(The Myeloma XI trial)共纳入 1 917 例患者,其中 1 137 例患者被分配到来那度胺维持治疗组,834 例患者被分配到观察组,中位随访期为 31 个月,结果表明在 ASCT 后使用来那度胺维持治疗能有效提高患者生存期(3 年 OS 率:87.5% 比 80.2%, $HR = 0.69$, 95% CI 0.52~0.93, $P = 0.014$)^[23]。以上研究结果均提示我们,ASCT 后患者接受以来那度胺为基础的维持治疗可获益。

一项随机、开放标签、III 期临床研究(CASSIOPEIA)评估了在 ASCT 前后向 VTD 方案中添加达雷妥尤单抗能否提高 NDMM 患者的 CR 率,该研究共纳入 1 085 例患者,并将其随机分为 D-VTD 组(543 例)和 VTD 组(542 组),患者在 ASCT 前分别接受 4 个疗程 D-VTD 或 VTD 方案的诱导治疗,移植后接受两个疗程 D-VTD 或 VTD 方案巩固治疗,结果表明在 ASCT 前后采用达雷妥尤单抗联合 VTD 方案较 VTD 方案可显著提高患者的反应深度($\geq CR$:211 例(39%) 比 141 例(26%), $P < 0.0001$;MRD 阴性率:346 例(64%) 比 236 例(44%), $P < 0.0001$),延长患者的 PFS 率($HR = 0.47$, 95% CI 0.33~0.67, $P < 0.0001$)^[24]。与达雷妥尤单抗+硼替佐米方案相比,达雷妥尤单抗+免疫调节药物具有更长的中位 PFS 期(未达到比 1 年, $P = 0.004$)^[22]。

五、挽救性 ASCT

即使 ASCT 后进行巩固和(或)维持治疗,大多数 MM 患者仍会复发。在新药时代,对既往行 ASCT 后再次复发的 MM 患者,挽救性 ASCT 亦是一种有效的治疗方式。Baertsch 等^[25]回顾性分析了 44 例接受 KRD 方案化疗重新诱导后再接受挽救性 ASCT 的患者,所有患者既往均接受过 ASCT,其中位进展时间为

34.8 个月,在重新诱导后和挽救性移植前,57% (25/44) 患者最佳疗效达到 \geq 非常好的部分缓解 (VGPR), 在行挽救性自体移植后,77% (34/44) 患者最佳疗效达到 \geq VGPR。从挽救 ASCT 开始,中位 PFS 期为 23.3 个月,这表明 KRD 方案再诱导后接受挽救性 ASCT 可获得深度缓解,且进一步维持治疗可延长 PFS 期。对于复发/难治 MM 患者,新药再诱导后行挽救 ASCT 是一种安全有效的策略。有研究建议仅对第一次 ASCT 治疗后 PFS 期超过 18 个月的患者提供挽救性 ASCT 治疗,因初次 ASCT 治疗后 18 个月以后复发的患者预后优于 18 个月内复发的患者^[20]。另有研究对 88 例挽救性 ASCT 后接受第三次 ASCT 治疗的患者进行回顾性研究,结果发现在第二次 ASCT 和第三次 ASCT 之间 PFS 期超过 18 个月的患者中位 OS 期可达 27 个月^[27]。以上结果均提示,在新药时代,对既往行 ASCT 后再次复发的 MM 患者,尤其是对 ASCT 治疗后 PFS 期超过 18 个月的患者,行挽救性 ASCT 治疗可获益。

六、总结

近年来,随着新药的应用,MM 患者的生存预后得到了明显改善,但 ASCT 在 MM 治疗中仍占有重要地位。在新药时代,MM 患者诱导治疗缓解程度的大大加深,进一步促使 ASCT 后总体预后改善。对符合移植条件的患者,新药巩固治疗尚不能取代 ASCT 带来的获益。诱导治疗后选择单次移植或串联移植仍存在争议。ASCT 后使用新药行巩固及维持治疗可强化 ASCT 的反应,对 ASCT 后再复发的患者,新药再诱导后行挽救自体移植亦是一种有效的治疗方式。

参 考 文 献

- [1] Van de Donk NWCJ, Pawlyn C, Yong KL. Multiple myeloma [J]. Lancet, 2021, 397 (10272): 410-427.
- [2] Shah UA, Mailankody S. Emerging immunotherapies in multiple myeloma [J]. BMJ, 2020, 370: m3176.
- [3] Parrondo RD, Ailawadhi S, Sher T, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of Novel Therapies [J]. JCO Oncol Pract, 2020, 16 (2): 56-66.
- [4] Kumar SK, Callander NS, Adekola K, et al. Multiple Myeloma, Version 3. 2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18 (12): 1685-1717.
- [5] Uttervall K, Borg Bruchfeld J, Gran C, et al. Upfront bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone compared to bortezomib, cyclophosphamide, and dexamethasone in multiple myeloma [J]. Eur J Haematol, 2019, 103 (3): 247-254.
- [6] Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2017, 389 (10068): 519-527.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Cho HJ, Baek DW, Kim JH, et al. Favorable Long-Term Outcomes with Autologous Stem Cell Transplantation for High-Risk Multiple Myeloma Patients with a Positive Result On 18F-FDG PET/CT at Baseline [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2021, 31: S2152-2650 (21) 02014-0.
- [10] Cavo M, Salwender H, Rosiñol L, et al. Double vs single autologous stem cell transplantation after bortezomib-based induction regimens for multiple myeloma: An integrated analysis of patient-level data from phase European III Studies [J]. Blood, 2013, 122 (21): 767.
- [11] Tang S, Lu Y, Zhang P, et al. Lenalidomide, bortezomib and dexamethasone followed by tandem-autologous stem cell transplantation is an effective treatment modality for multi-hit multiple myeloma [J]. Leuk Res, 2021, 110: 106710.
- [12] 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.
- [13] Cavo M, Gay FM, Patriarca F, et al. Double autologous stem cell transplantation significantly prolongs progression-free survival and overall survival in comparison with single autotransplantation in newly diagnosed multiple myeloma: An analysis of phase 3 EMN02/HO95 Study [J]. Blood, 2017, 130: 401.
- [14] 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): 589-597.
- [15] Shimazu Y, Mizuno S, Fuchida SI, et al. Improved survival of multiple myeloma patients treated with autologous transplantation in the modern era of new medicine [J]. Cancer Sci, 2021, 112 (12): 5034-5045.
- [16] 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.
- [17] Zhang S, Kulkarni AA, Xu B, et al. Bortezomib-based consolidation or maintenance therapy for multiple myeloma: a meta-analysis [J]. Blood Cancer J, 2020, 10 (3): 33.
- [18] Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (7): 634-640.
- [19] Gavriatopoulou M, Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Consolidation with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (KRd) following ASCT results in high rates of minimal residual disease negativity and improves bone metabolism, in the absence of bisphosphonates, among newly diagnosed patients with multiple myeloma [J]. Blood Cancer J, 2020, 10 (3): 25.
- [20] Gregersen H, Peceliunas V, Remes K, et al. Carfilzomib and dexamethasone maintenance following salvage ASCT in multiple myeloma: A randomised phase 2 trial by the Nordic Myeloma Study Group [J]. Eur J Haematol, 2021. [Epub ahead of print]
- [21] 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.
- [22] Ho M, Zanwar S, Kapoor P, et al. The Effect of Duration of Lenalidomide Maintenance and Outcomes of Different Salvage Regimens in Patients with Multiple Myeloma (MM) [J]. Blood Cancer J, 2021, 11 (9): 158.
- [23] Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, et al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2019, 20 (1): 57-73.
- [24] 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.
- [25] Baertsch MA, Fougereau M, Hielscher T, et al. Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone Followed by Salvage Autologous Stem Cell Transplant with or without Maintenance for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma [J]. Cancers (Basel), 2021, 13 (18): 4706.
- [26] Atanackovic D, Schilling G. Second autologous transplant as salvage therapy in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2013, 163 (5): 565-572.
- [27] Garderet L, Iacobelli S, Koster L, et al. Outcome of a Salvage Third Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24 (7): 1372-1378.

(收稿日期: 2021-11-01)

(本文编辑: 余晓曼)