

自体造血干细胞移植与新药联合治疗 多发性骨髓瘤

万茜茜, 余 涛*, 余 甜

三峡大学附属仁和医院血液肿瘤科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2025年1月28日; 录用日期: 2025年2月21日; 发布日期: 2025年2月28日

摘 要

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)是一种不可治愈血液系统恶性肿瘤, 由浆细胞单克隆性异常增生引起具有广泛的遗传和临床特征。好发于中老年人, 占有血液系统癌症的10%。虽然多发性骨髓瘤仍是无法治愈的疾病, 但是随着21世纪引入新型药物(如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂、单克隆抗体等)的应用与自体造血干细胞移植联合治疗, 大大提高了多发性骨髓瘤患者总生存率(Overall Response, OS), 尤其是在年轻患者中有显著改善。在此篇综述中, 我们将从自体造血干细胞移植的适应症和必要性、诱导疗法、干细胞动员与预处理方案、巩固治疗、维持治疗, 5个方面来总结关于自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的进展以及展望未来, 在充分的研究数据支持下, 通过个性化的精确治疗来提高患者生存率。

关键词

多发性骨髓瘤, 诱导疗法, 自体造血干细胞移植, 造血干细胞动员, 巩固治疗, 维持治疗

Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Combined with Novel Drugs for the Treatment of Multiple Myeloma

Xixi Wan, Tao Yu*, Tian Yu

Department of Hematology-Oncology, Affiliated Renhe Hospital of China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Jan. 28th, 2025; accepted: Feb. 21st, 2025; published: Feb. 28th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 万茜茜, 余涛, 余甜. 自体造血干细胞移植与新药联合治疗多发性骨髓瘤[J]. 临床医学进展, 2025, 15(2): 1734-1743. DOI: 10.12677/acm.2025.152531

Abstract

Multiple Myeloma (MM) is an incurable hematologic malignancy caused by an abnormal monoclonal proliferation of plasma cells with a wide range of genetic and clinical features. It is prevalent in middle-aged and elderly people and accounts for 10% of all hematologic cancers. Although multiple myeloma remains incurable, the introduction of novel drugs (e.g., proteasome inhibitors, immunomodulators, monoclonal antibodies, etc.) in the 21st century in combination with autologous hematopoietic stem cell transplantation has greatly improved the overall survival (Overall Response, OS) of patients with multiple myeloma, especially in younger patients. In this review, we will summarize the progress of autologous HSCT in the treatment of multiple myeloma from five aspects: indications and necessity of autologous HSCT, induction therapy, stem cell mobilization and pretreatment regimen, consolidation therapy, and maintenance therapy, as well as look forward to the future, and to improve the survival rate of patients through personalized and precise treatment supported by sufficient research data.

Keywords

Multiple Myeloma, Induction Therapy, Autologous Stem Cell Transplantation, Hematopoietic Stem Cell Mobilization, Consolidation Therapy, Maintenance Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

多发性骨髓瘤(Multiple Myeloma, MM)作为一种不可治愈的血液系统恶性肿瘤,其发病根源在于浆细胞的单克隆性异常增生。这一疾病在中老年人群中尤为常见,占据了所有血液系统癌症病例的约 10%,对患者的生命质量和预期寿命构成了严重威胁。尽管医学界在理解多发性骨髓瘤的生物学特性和发病机制方面取得了长足进展,但遗憾的是,该疾病目前仍被视为一种不可治愈的疾病。然而,随着 21 世纪新型药物的不断涌现,如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和单克隆抗体等,多发性骨髓瘤的治疗策略发生了革命性的变化。这些新型药物与自体造血干细胞移植的联合应用,为多发性骨髓瘤患者带来了新的希望。特别是在年轻患者中,这种联合治疗模式显著提高了患者的总生存率 OS,为疾病的控制和管理提供了更为有效的手段[1] [2]。

自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的作用日益凸显,其适应症的选择、必要性评估、诱导疗法的制定、干细胞动员与预处理方案的优化、巩固治疗与维持治疗的实施,均成为影响治疗效果和患者预后的关键因素。因此,对自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的最新进展进行全面而深入的总结,对于指导临床实践、提高患者生存率具有重要意义。

本综述旨在从自体造血干细胞移植的适应症和必要性、诱导疗法、干细胞动员与预处理方案、巩固治疗、维持治疗这五个方面,系统梳理和分析当前关于自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤治疗中的研究成果和实践经验。同时,我们也将展望未来,探讨在充分的研究数据支持下,如何通过个性化的精确治疗策略,进一步提高多发性骨髓瘤患者的生存率和生活质量。通过这一综述,我们期望能为临床医生和研究人员提供有价值的参考和启示,共同推动多发性骨髓瘤治疗领域的进步和发展。

2. 自体造血干细胞移植的适应症与必要性

2.1. 自体造血干细胞移植的适应症

国际指南对符合移植条件的 MM 患者推荐的治疗标准仍是自体造血干细胞移植。一般情况下, 65 岁以下且无严重性脏器功能障碍的 NDMM 患者中行自体造血干细胞移植。然而近年来, 越来越多的数据为没有合并症的老年患者行自体造血干细胞移植提供了可行性的证据。Gay 等人进行了一项 II 期研究中, 包括 102 名年龄在 65~75 岁之间的 MM 患者, 他们接受了基于硼替佐米的诱导, 随后接受了 100 mg/m² 马法兰的低强度预处理方案和基于来那度胺的巩固和维持疗法。自体造血干细胞移植后完全缓解 (Complete Response, CR) 率达到 33%, 巩固和维持后改善至 53%, 而中位无进展生存期 (Progression-Free Survival, PFS) 为 48 个月, 5 年 OS 为 63%。重要的是, 自体造血干细胞移植期间的治疗相关死亡率在 70 岁以下的患者中较低 (3/76 vs 5/26, $p=0.024$) [3]。MM 患者常见临床表现是肾功能损害, 部分患者在诱导治疗后肾功能可明显改善甚至可完全恢复正常, 不会影响自体造血干细胞移植。即便患者肾功能不能完全恢复甚至需要进行血液透析, 这也不是进行自体造血干细胞移植的禁忌症。但肾功能损害的 MM 患者会增加移植相关不良反应, 如感染、黏膜炎等并发症。因此, 对于肾功能不全的 NDMM 患者需降低预处理药物的剂量 [4]。对于自体造血干细胞移植的时机选择, 现有数据支持对 MM 患者进行早期自体造血干细胞移植; 然而, 晚期自体造血干细胞移植仍然是一个可行的选择。Fermand 等人进行的一项随机试验中, 在常规化疗时代 185 名患者被分配的一线或二线治疗中接受自体造血干细胞移植。与晚期自体造血干细胞移植相比, 早期自体造血干细胞移植可致更高的缓解率、PFS 和平均无症状时间、治疗和治疗毒性; 然而, 没有观察到 OS 益处 [5]。随后的回顾性研究也没有显示根据自体造血干细胞移植的时间有任何显著的生存优势 [6]。新药物时代, 在 IFM 2009 前瞻性临床试验和回顾性研究中, 早期自体造血干细胞移植已被证实客观缓解率 (Overall Response Rate, ORR) 和 PFS 方面优于晚期自体造血干细胞移植。然而, 两种方法的 OS 相似 [7] [8]。是否接受晚期自体造血干细胞移植的评估, 一个重要的方面是患者相关特征, 如高龄、合并症和虚弱, 以及骨髓瘤相关变量、二线治疗的反应, 都可能影响到患者自体造血干细胞移植的时机选择, 这些影响因素应该在每个患者的治疗过程中进行讨论。

2.2. 自体造血干细胞移植的必要性

数据显示, 随着新药的不断出现, 从 2015 年开始自体造血干细胞移植病例数量开始逐年下降, 这也引发了学术界对于新药时代自体造血干细胞移植地位的讨论 [9]。与常规治疗相比, 自体造血干细胞移植仍具有非常大的益处, 在 2020 年一项欧洲 III 期研究中, 招募了 1503 名患者入组, 在接受包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂在内的新三联联合治疗的对照组患者与接受自体造血干细胞移植的实验组患者中, 实验组患者的中位 PFS 和 OS 与对照组相比都有显著改善 [10]。阿肯色大学调查了在 1989 年至 2018 年接受自体造血干细胞移植治疗的 MM 患者, 结果分析表明, 治愈一小部分患者的可能性从 6.3% 提升到了 31.3%, 具体因素取决于治疗年份, 许多患者达到了正常的预期寿命 [11]。另一方面, 一项 BMTSS 前瞻性研究调查了 1906 名接受自体造血干细胞移植的患者, 进行了中位数为 9 年的随访, 结果显示在过去 25 年中, 与骨髓瘤、感染和心脏相关事件的晚期死亡率有所下降 [12]。如今, 来自临床试验的数据继续证明自体造血干细胞移植的显著益处, 并且它仍然是符合移植条件患者治疗的基石。

3. 诱导疗法

自体造血干细胞移植前诱导治疗的目的是减少肿瘤负荷, 达到加深应答率和提高移植的可能性, 与此同时还能保持对正常造血干细胞的最大程度耐受性和最小可能毒性作用。在进入自体造血干细胞移植

之前,通常有四到六个诱导周期,这取决于几个因素,包括诱导反应的存在及其深度、患者对诱导方案的耐受性以及自体造血干细胞移植基础设施的可行性。

3.1. 以蛋白酶体抑制剂和免疫抑制剂为基础的诱导疗法

目前,将蛋白酶体抑制剂与免疫抑制剂和地塞米松结合的三种药物组合被认为是金标准方案。最早的蛋白酶体抑制剂是硼替佐米,可逆性抑制蛋白酶体从而诱导骨髓细胞凋亡,是多发性骨髓瘤治疗中最大的突破之一。自体造血干细胞移植前的三联体诱导方案优于二联体诱导方案的策略早已明确[13]。基于 IFM 2005-01、HOVON-65/GMMG-HD 4、PETHEMA GEM 05 MENO 2005 和 GIMEMA MM-B 2005 四个大型试验的荟萃分析研究中得到,在标危人群和高危人群亚组中,以硼替佐米为基础的自体造血干细胞移植前的诱导方案与非硼替佐米的诱导方案相比,在延长 PFS 方面有显著优势。在高危人群亚组中,以硼替佐米为基础的诱导治疗在实现 CR 方面也有明显益处[14]。在新药时代,适合移植患者的诱导方案首选硼替佐米 + 地塞米松 + 来那度胺(VRD)和硼替佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松(VTD)。一项 2016 年的 IFM 2013-04 前瞻性试验中,在 338 名患者中比较了 VTD 四个周期与硼替佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松(VCD)四个周期的诱导,发现使用国际骨髓瘤小组(International Myeloma Working Group, IMWG)标准下, VTD 的缓解率明显更高,非常好的部分缓解(Very Good Partial Response, VGPR)率分别为 66.3%和 56.2% ($p = 0.05$), ORR 为 92.3% vs 83.4% ($p = 0.01$) [15], 突出了亚胺与硼替佐米和地塞米松联合诱导的协同效应。然而,尽管 VCD 存在劣势,但在资源有限或当患者有其他合并症(如肾衰竭和严重神经病变)限制了其他药物(如亚胺类药物)的使用时, VCD 诱导方案仍然是一种具有治疗效益的选择。西班牙骨髓瘤小组对符合移植条件的 MM 患者分别进行了一次观察使用 VTD 的六个周期的诱导治疗[16], 和另一次使用了 VRD 的六个周期的诱导治疗[14]。对这两项试验的数据进行整合和分析, VRD 的 $\geq$ VGPR 和 MRD 阴性率均优于 VTD, VRD 与 VTD 的两年 PFS 为 81.5% vs 69.0%。此外, VTD 有较高的周围神经病变发生率, 2 级、3 级和 4 级毒性分别为 46%、12%和 2%, 而 VRD 分别为 13%、1%和 0%。因此,对两项连续试验分析可以潜在地得出结论, VRD 比 VTD 更有效且毒性更小。在第二代蛋白酶体抑制剂卡非佐米引入的背景下, FORTE 试验分析了随机分配符合移植条件的患者到卡非佐米 + 来那度胺 + 地塞米松(KRD)与卡非佐米 + 环磷酰胺 + 地塞米松(KCD)亚组中的存活率。经过四个诱导周期后, KRD 的 $\geq$ VGPR 率约为 74%, 而 KCD 为 61% [17]。在 Gay 等人的另一项研究中,自体造血干细胞移植前后予以 KRD 方案的诱导和巩固治疗就反应深度和 MRD 阴性率而言优于 KCD 方案[18]。在 II 期 Carthadex 试验中,卡非佐米 + 沙利度胺 + 地塞米松(KTD)联合作为诱导方案也进行了评估,分别导致 65%和 18%的 $\geq$ VGPR 和 $\geq$ CR 的比率[19]。

3.2. 以 CD38⁺单克隆抗体为基础的四联诱导疗法

诱导治疗是骨髓瘤治疗中最关键的一步,其诱导的目标应该是获得与长期结果直接相关的尽可能深的反应。以蛋白酶体抑制剂、免疫抑制剂和地塞米松为特征的三联疗法仍然是目前的治疗标准,但最近的数据表明,结合抗 CD38⁺单克隆抗体的四联疗法可能具有更好的结果。在 III 期仙后座试验中,比较了四个周期的 VTD 与 daratumumab + VTD (D-VTD)在自体造血干细胞移植前的诱导治疗,发现四联疗法在至少 65%的患者中诱导出 VGPR,而在接受 VTD 治疗的患者中为 56% [20]。根据 II 期 GRIFFIN 研究中报告了在 VRD 组合中加入 daratumumab (D-VRD)可产生高质量的反应深度,其中在 D-VRD 诱导方案治疗四个周期后, $\geq$ VGPR 为 72%, MRD 阴性为 21.2%, 而 VRD 分别为 56.7%和 5.8% [21]。在参与 LYRA 研究的 NDMM 患者中, daratumumab + VCD (D-VCD)分别导致 81%和 56%的 $\geq$ ORR 和 $\geq$ VGPR 比率[22]。一项单中心非随机的 MANHATTAN 试验报告了 daratumumab + KRD (D-KRD)作为诱导方案时的高质量反应深度,在 8 个疗程的 D-KRD 诱导治疗后达到了 100%的 ORR, 95%的患者获得 $\geq$ VGPR 和 71%的

MRD 阴性[23]。最近更新的 2021 年欧洲血液协会(EHA)和 ESMO 临床实践指南建议使用 VRD 或 D-VTD 作为符合移植条件的 NDMM 患者的一线选择(后者是更好的选择),当两种方案不可用时, VTD 或 VCD 作为替代方案,随后是进行自体造血干细胞移植和来那度胺进行维持治疗。

4. 干细胞动员与预处理方案

在自体造血干细胞移植前一个必要且关键的步骤是将 CD34⁺干细胞从骨髓动员到外周血中,以获得足够数量的造血干细胞,这是成功进行自体造血干细胞移植的先决条件。能足以成功移植的最少 CD34⁺干细胞剂量是 2×10^6 个 CD34⁺/kg,但最佳目标值通常设定为 5×10^6 个 CD34⁺/kg。可以通过用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)进行稳态动员或通过添加化疗剂进行化学转移来达到外周造血干细胞目标值。

4.1. 动员方案

最为广泛使用的传统动员方案为单独使用 G-CSF 10 ug/(kg·d)的稳态动员和化疗动员。目前,目前被批准用于自体造血干细胞移植的两种 G-CSF 为非格司汀(10 ug/kg/天,连续 4~6 天,第 5 或 6 天单采)和来诺格司汀(10 ug/kg/天,连续 4~6 天,第 5~7 天单采)。化疗动员最常用的药物为高剂量的环磷酰胺,剂量为 2~4 g/m²(或足叶乙甙 750 mg/m²),联合 G-CSF,剂量为 5 ug/kg/天,在化疗动员后 1~5 天给药,直到最后一个单采日[24] [25]。动员方案的成功能降低肿瘤负荷,保障自体造血干细胞移植的预后。

4.2. CD34⁺干细胞采集数目不够时的动员方案

造血干细胞动员不良与生存率低有关,动员不良会影响患者接受自体造血干细胞移植,影响治疗过程。在患者动员不足或无法动员的情况下,可添加新的动员剂,用于挽救性治疗,如 Plerixafor 是一种趋化因子受体 4(CXCR4)拮抗剂,可损害 CXCR4 与基质衍生因子 1 结合,增强 G-CSF 的干细胞动员效果[26]。当直接添加到 G-CSF 中时, Plerixafor 增加了达到收集目标的患者数量,但 Plerixafor 因价格比较昂贵从而增加了自体造血干细胞移植的成本,故通常不提前使用。然而,通过减少单采天数的中位数(1.5 vs 1 天, $p < 0.001$)和增加所收集的 CD34⁺细胞的中位数(6.6 vs 8.52×10^6 个 CD34⁺/kg, $p < 0.001$),它实际上最大限度降低干细胞动员失败风险,降低了单采成本[27]。建议对外周血 CD34⁺干细胞计数进行监测,以预测动员失败的风险,并决定是否用 Plerixafor 进行预处理以降低动员失败的风险。目前使用最多的方案是高剂量环磷酰胺加 G-CSF 的化疗动员或单独的稳态动员,当外周 CD34⁺细胞计数低于预计目标值时,优先使用 Plerixafor。

4.3. 预处理方案

全球范围内的金标准预处理方案是静脉注射高剂量马法兰(200 mg/m²)。在 IFM 9502 研究表明,在马法兰(200 mg/m²)组中,中性粒细胞减少症和血小板减少症持续时间短,同时输注红细胞和血小板的要求也明显降低,中位住院治疗时间明显缩短[28]。NDMM 合并肾功能不全患者采用 140 mg/m² 和 200 mg/m² 预处理时 PFS 和 OS 无明显差别,但采用 140 mg/m² 可以降低患者移植风险的目的[4]。目前也在研究对预处理方案的优化,以期待用更安全有效的方案来克服复发和耐药的问题。一项正在进行 III 期试验中,研究静脉注射白消安的效果,将高剂量马法兰与白消安-马法兰联合预处理进行比较(白消安每天 130 mg/m²,持续 4 天,然后每天两次服用 70 mg/m² 的马法兰)。在这项试验结果中表明,白消安-马法兰联合预处理增加了 PFS,但反应率没有显著差异,认为联合预处理方案在未来可作为替代马法兰单药预处理的可能替代方案[29]。

5. 巩固治疗

自体造血干细胞移植后巩固治疗的目标是抑制任何残留疾病(即加深血液学反应),并随后延长反应

和 OS 的持续时间,同时实现毒性最小化。巩固治疗常被推荐在自体造血干细胞移植后的 100 天进行 2~4 个与诱导治疗强度相似的化疗疗程,以更进一步地增强缓解深度和改善疾病反应。蛋白酶体抑制剂(硼替佐米或卡非佐米)和免疫抑制剂(沙利度胺或来那度胺)联合地塞米松或不联合地塞米松的方案已显示出增强的缓解率[7];然而因为随机试验显示了相互矛盾的结果,对 PFS 的影响一直存在争议。因此,巩固治疗的其他好处和必要性尚未确定,根据现有数据,移植后巩固的作用仍有争议。

可测量残留病(MRD)阴性的重要性

自体造血干细胞移植后获得 CR 与 OS 和 PFS 相关,但近些年一些研究已经发现可测量残留病(MRD)状态和持续 MRD 阴性是预测 MM 患者结果的最佳工具,MRD 阴性与 PFS 和 OS 的改善有关[30]。一项 Meta 分析检索共 21 篇文章,评估 NDMM 患者 MRD 检测的作业,其结果表明与常规 CR 相比,治疗后使用 MRD 作为更敏感的反应评估工具的引入可以更好地预测结果,MRD 阴性的 MM 患者其 PFS 和 OS 较阳性患者显著延长[31]。1 项 II 期研究评估了自体造血干细胞移植前后的 MRD 状态,结果表明自体造血干细胞移植增加了 MRD 阴性患者的比例,且这些患者均未复发[32]。越来越多的敏感检测方法被用于评估 MRD,包括多参数流式细胞术(MFC)、等位基因特异性寡核苷酸(ASO-qPCR)和二代测序(NGS)和二代流式(NGF),以提高多发性骨髓瘤细胞检测的灵敏度。MFC 分析由于其广泛的可用性、较短的周转时间和相对较低的成本,是迄今为止最广泛使用的 MM 患者 MRD 检测方法。该技术的主要局限性是灵敏度较低以及实验室之间缺乏标准化[33]。ASO-qPCR 检测虽然敏感,但很麻烦,正被基于 NGS 的 MRD 评估所取代,MRD 评估比 MFC 或 ASO-qPCR 更敏感,对高达 90%的 MM 患者可行[34][35]。NGS 和 NGF 是目前最先进的 MRD 检测技术之一。它们具有高通量、高灵敏度和高特异性的优点,可以显著提高 MRD 检测的准确性。NGS 通过高通量测序来检测恶性肿瘤的特异性基因序列,而 NGF 则使用多色标记抗体检测恶性肿瘤细胞表面的特定标记分子。

2016 年 IMWG 首次定义 MRD 疗效评价标准,这一共识反应标准的更新至关重要。这些标准的模糊性和细微差别变得很明显,因为它们被用于跨不同地理区域进行的多中心临床试验,具有高效的治疗方案,包括具有新作用方法的药物。统一的共识标准不仅应该在所有临床试验中使用,还应该统一解释和应用。在临床实践中,MRD 检测可能有助于预测,帮助决定后续治疗,尤其是巩固治疗。并且,在不久的将来,指导维持治疗的类型和持续时间。重要的是,随着 CR 频率的增加,MRD 阴性正在成为临床研究的一个关键终点。将 MRD 检测整合到标准实践中需要优化和标准化 MRD 评估及其时间的标准化。

6. 维持治疗

尽管新诊断的多发性骨髓瘤患者的标准一线治疗是自体造血干细胞移植,但多发性骨髓瘤仍然是一种不可治愈的疾病,即使患者在移植后获得 CR,疾病的进展和复发也是常见的。因此与巩固治疗不同,增加的维持治疗是以温和的长期给药,具有最安全性为特征,达到加深治疗反应,延长 OS,防治疾病的进展与复发的目的。维持治疗通常是长时间给予的低剂量治疗,毒性最小。

维持治疗的用药及维持治疗的时间

来那度胺用于自体造血干细胞移植后的维持治疗已被确认为全球治疗标准。近期对 CALGB、IFM 和 GIMEMA 三项研究进行的总结分析比较了来那度胺维持治疗与安慰剂相对比观察,证明了来那度胺用于维持治疗具有良好耐受性的结果。无论从年龄、骨髓瘤严重程度和分期以及诱导方案(52.8 个月 vs 23.5 个月)来看,来那度胺显著改善了所有亚组患者的 PFS,无论在诱导治疗时接受来那度胺或移植后获得更深反应的患者更有可能受益于来那度胺。除了 60 岁以上细胞遗传学差的女性,来那度胺组的 OS 也有显著

改善。总的来说,添加来那度胺使死亡几率降低了 25%,从而使中位生存期增加了约 2.4 年[36]。GMMG-MM 5 是一项评估来那度胺维持最佳持续时间研究,在诱导治疗后进行单次或双次自体造血干细胞移植治疗,患者随机接受来那度胺维持治疗两年,直至来那度胺维持至 CR,在中位随访 60 个月后,两种方法之间的 PFS 没有差异(3 年 PFS = 56% vs 49.4%),而接受来那度胺治疗两年的组的 OS 显著延长(3 年 OS = 84% vs 76%, HR = 1.42, $p = 0.003$) [37]。然而,在 GMMG-MM 5 研究中来那度胺维持治疗至停止的标准是达到 CR,但是 MRD 阴性是比 CR 更好的预测因子。在 IFM2009 研究中,MRD 阴性患者在一年来那度胺维持治疗后的中位 PFS 和 3 年 OS (96% vs 86%, $p = 0.008$) 明显优于 MRD 阳性患者[38]。目前的研究表明来那度胺用于维持治疗能影响 MRD 的状态。在来那度胺用于移植后的维持治疗时,应考虑第二原发恶性肿瘤的发生,有研究所示,第二原发肿瘤发病率的增加与来那度胺有关,尽管第二原发恶性肿瘤不太影响生存率[36]。故在包括 MRD 状态、遗传学风险、患者耐受性、患者愿望在内的反应深度等条件可以指导患者治疗过程中的个性化方案。同时,NCCN 已新增硼替佐米作为适合移植和不适合移植患者的一项维持治疗方案选择。HOVON 研究的结果表明,自体造血干细胞移植后单用硼替佐米维持治疗的耐受性良好,并可改善 ORR。HOVON 试验中,患者随机接受 VAD 主要治疗继以自体造血干细胞移植以及沙利度胺维持治疗,或者接受硼替佐米/多柔比星/地塞米松继以自体造血干细胞移植以及硼替佐米维持治疗 2 年。研究报告称采用以硼替佐米为基础的主要治疗后可产生高近 CR/CR 率。硼替佐米作为维持治疗药物具有良好的耐受性,并可进一步改善缓解[39]。另外,TOURMALINE-MM3 试验研究了在诱导治疗和单次自体 HCT 治疗后至少达到 PR 的患者中,使用伊沙佐米与安慰剂进行两年维持治疗的情况。伊沙佐米改善了 PFS。对照组和伊沙佐米维持治疗组发生继发性恶性肿瘤的风险相似。基于 III 期 TOURMALINE-MM3 试验的结果,NCCN 专家组已将伊沙佐米列为适合移植患者的“其他推荐方案”维持治疗选项[40]。

7. 结论

在新药时代,由于新疗法的引入,MM 患者的存活率大大提高,对于经治 MM 患者,根据既往治疗和缓解期,有各种治疗方案可供选择。其中包括全身治疗、自体造血干细胞移植(针对在初始治疗中未接受过自体造血干细胞移植治疗,且适合自体造血干细胞移植的患者)或临床试验。对于在初始治疗中接受过自体造血干细胞移植治疗、发生持久缓解或有疾病进展的患者,在复发/疾病进展时,必须考虑在临床试验中或结束后进行第二次移植。此外 NCCN 指南推荐对符合移植条件的 NDMM 患者在诱导治疗缓解后的治疗标准是自体造血干细胞移植。即使在新药不断引入的情况下,自体造血干细胞移植给符合移植条件患者带来的反应深度提高和提供显著的 PFS 益处是不可否认的。直到今天,自体造血干细胞移植仍是 NDMM 患者国际公认标准治疗方式。此外,随着新型药物的出现,研究者不断努力改进诱导治疗、动员和预处理方案、巩固及维持治疗。其中,在一线治疗引入卡非佐米和 daratumumab,在马法兰中加入白消安似乎将在不久的将来纳入临床实践。而 MRD 状态和持续的 MRD 阴性已经被认为是预测 MM 患者预后的最佳工具,虽然在临床实践中没有常规使用,但应该实施 MRD 评估,因为它可能是 MM 未来管理的关键。但一些问题仍未解决,如评估 MRD 状态的最佳时间,但正在进行的评估基于 MRD 疗法的研究,特别是巩固和维持,未来期待更多研究阐明这些问题。在现在,更好地认识多发性骨髓瘤的生物学性和通过个性化的精确质量来改善疾病的预后结果仍然是当今我们面临的主要挑战。

参考文献

- [1] Kumar, S.K., Rajkumar, S.V., Dispenzieri, A., Lacy, M.Q., Hayman, S.R., Buadi, F.K., *et al.* (2008) Improved Survival in Multiple Myeloma and the Impact of Novel Therapies. *Blood*, **111**, 2516-2520.
<https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-116129>

- [2] Brenner, H., Gondas, A. and Pulte, D. (2008) Recent Major Improvement in Long-Term Survival of Younger Patients with Multiple Myeloma. *Blood*, **111**, 2521-2526. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-104984>
- [3] Gay, F., Magarotto, V., Crippa, C., Pescosta, N., Guglielmelli, T., Cavallo, F., *et al.* (2013) Bortezomib Induction, Reduced-Intensity Transplantation, and Lenalidomide Consolidation-Maintenance for Myeloma: Updated Results. *Blood*, **122**, 1376-1383. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-02-483073>
- [4] Li, A.Y., Atenafu, E.G., Bernard, R.S., Masih-Khan, E., Reece, D., Franke, N., *et al.* (2019) Toxicity and Survival Outcomes of Autologous Stem Cell Transplant in Multiple Myeloma Patients with Renal Insufficiency: An Institutional Comparison between Two Eras. *Bone Marrow Transplantation*, **55**, 578-585. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0697-8>
- [5] Feraud, J., Ravaud, P., Chevret, S., Divine, M., Leblond, V., Belanger, C., *et al.* (1998) High-dose Therapy and Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Up-Front or Rescue Treatment? Results of a Multicenter Sequential Randomized Clinical Trial. *Blood*, **92**, 3131-3136. https://doi.org/10.1182/blood.v92.9.3131.421k30_3131_3136
- [6] Kumar, S.K., Lacy, M.Q., Dispenzieri, A., Buadi, F.K., Hayman, S.R., Dingli, D., *et al.* (2011) Early versus Delayed Autologous Transplantation after Immunomodulatory Agents-Based Induction Therapy in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Cancer*, **118**, 1585-1592. <https://doi.org/10.1002/cncr.26422>
- [7] Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., *et al.* (2017) Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England Journal of Medicine*, **376**, 1311-1320. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611750>
- [8] Remenyi, P., Varga, G., Mikala, G., Reti, M., Gopcsa, L., Batai, A., *et al.* (2016) Early versus Delayed Autologous Stem Cell Transplantation and Interferon Maintenance in Multiple Myeloma: Single-Center Experience of 18 Years. *Transplantation Proceedings*, **48**, 177-184. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.12.031>
- [9] Garderet, L., Morris, C., Beksac, M., Gahrton, G., Schönland, S., Yakoub-Agha, I., *et al.* (2020) Are Autologous Stem Cell Transplants Still Required to Treat Myeloma in the Era of Novel Therapies? A Review from the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 1559-1566. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.04.016>
- [10] Cavo, M., *et al.* (2020) 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. *The Lancet Haematology*, **7**, e456-e468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32359506/>
- [11] Nishimura, K.K., Barlogie, B., van Rhee, F., Zangari, M., Walker, B.A., Rosenthal, A., *et al.* (2020) Long-term Outcomes after Autologous Stem Cell Transplantation for Multiple Myeloma. *Blood Advances*, **4**, 422-431. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000524>
- [12] Giri, S., Chen, Y., Wu, J., Hageman, L., Richman, J., Francisco, L., *et al.* (2021) Reduction in Late Mortality among Patients with Multiple Myeloma Treated with Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation—A Blood or Marrow Transplant Survivor Study Report. *Transplantation and Cellular Therapy*, **27**, 840.e1-840.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.06.014>
- [13] Magarotto, V., Brinchen, S., Offidani, M., *et al.* (2016) Triplet vs Doublet Lenalidomide-Containing Regimens for the Treatment of Elderly Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Blood*, **127**, 1102-1108. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-02-832048>
- [14] Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosiñol, L., Bladé, J., Lahuerta, J.J., Cavo, M., *et al.* (2013) Bortezomib-Based versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 3279-3287. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.48.4626>
- [15] Moreau, P., Hulin, C., Macro, M., Caillot, D., Chaletteix, C., Roussel, M., *et al.* (2016) VTD Is Superior to VCD Prior to Intensive Therapy in Multiple Myeloma: Results of the Prospective IFM2013-04 Trial. *Blood*, **127**, 2569-2574. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-693580>
- [16] Rosiñol, L., Oriol, A., Teruel, A.I., Hernández, D., López-Jiménez, J., de la Rubia, J., *et al.* (2012) Superiority of Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone (VTD) as Induction Pretransplantation Therapy in Multiple Myeloma: A Randomized Phase 3 PETHEMA/GEM Study. *Blood*, **120**, 1589-1596. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922>
- [17] Gay, F., Musto, P., Rota-Scalabrini, D., Bertamini, L., Belotti, A., Galli, M., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 1705-1720. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00535-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00535-0)

- [18] Gay, F., Cerrato, C., Rota Scalabrini, D., Galli, M., Belotti, A., Zamagni, E., *et al.* (2018) Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Induction-Autologous Transplant (ASCT)-Krd Consolidation vs Krd 12 Cycles vs Carfilzomib-Cyclophosphamide-Dexamethasone (KCd) Induction-ASCT-KCd Consolidation: Analysis of the Randomized Forte Trial in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM). *Blood*, **132**, 121-121. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-112093>
- [19] Wester, R., van der Holt, B., Asselbergs, E., Zweegman, S., Kersten, M.J., Vellenga, E., *et al.* (2019) 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. *Haematologica*, **104**, 2265-2273. <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.205476>
- [20] Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., *et al.* (2019) 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. *The Lancet*, **394**, 29-38.
- [21] Voorhees, P.M., Kaufman, J.L., Laubach, J., Sborov, D.W., Reeves, B., Rodriguez, C., *et al.* (2020) Daratumumab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: The GRIFFIN Trial. *Blood*, **136**, 936-945. <https://doi.org/10.1182/blood.2020005288>
- [22] Yimer, H., Melear, J., Faber, E., Bensinger, W.I., Burke, J.M., Narang, M., *et al.* (2019) Daratumumab, Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Newly Diagnosed and Relapsed Multiple Myeloma: Iyra Study. *British Journal of Haematology*, **185**, 492-502. <https://doi.org/10.1111/bjh.15806>
- [23] Landgren, O., Hultcrantz, M., Diamond, B., Lesokhin, A.M., Mailankody, S., Hassoun, H., *et al.* (2021) Safety and Effectiveness of Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Daratumumab Combination Therapy for Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *JAMA Oncology*, **7**, 862-868. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0611>
- [24] Mohty, M. and Harousseau, J.-. (2014) Treatment of Autologous Stem Cell Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients: Ten Questions and Answers. *Haematologica*, **99**, 408-416. <https://doi.org/10.3324/haematol.2013.096149>
- [25] Giralt, S., Costa, L., Schriber, J., DiPersio, J., Maziarz, R., McCarty, J., *et al.* (2014) Optimizing Autologous Stem Cell Mobilization Strategies to Improve Patient Outcomes: Consensus Guidelines and Recommendations. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **20**, 295-308. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.10.013>
- [26] DiPersio, J.F., Stadtmauer, E.A., Nademanee, A., Micallef, I.N.M., Stiff, P.J., Kaufman, J.L., *et al.* (2009) Plerixafor and G-CSF versus Placebo and G-CSF to Mobilize Hematopoietic Stem Cells for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Blood*, **113**, 5720-5726. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-08-174946>
- [27] Chen, K.Y., Bucci, T.G., Shaw, J.R., Alexander, M.D., Grgic, T., Riches, M., *et al.* (2022) Plerixafor Strategies for Autologous Hematopoietic Cell Transplant Mobilization: A Comparison of Efficacy and Cost. *Transfusion and Apheresis Science*, **61**, Article ID: 103303. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2021.103303>
- [28] Moreau, P. (2002) 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. *Blood*, **99**, 731-735. <https://doi.org/10.1182/blood.v99.3.731>
- [29] Qazilbash, M.H., *et al.* (2017) A Randomized Phase III Trial of Busulfan + Melphalan Vs Melphalan Alone for Multiple Myeloma. *Blood*, **130**, 399. <https://ashpublications.org/blood/article/130/Supplement%201/399/71926/A-Randomized-Phase-III-Trial-of-Busulfan-Melphalan>
- [30] Torka, P., Barth, M., Ferdman, R. and Hernandez-Ilizaliturri, F.J. (2019) Mechanisms of Resistance to Monoclonal Antibodies (MABs) in Lymphoid Malignancies. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **14**, 426-438. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00542-8>
- [31] Munshi, N.C., Avet-Loiseau, H., Rawstron, A.C., Owen, R.G., Child, J.A., Thakurta, A., *et al.* (2017) Association of Minimal Residual Disease with Superior Survival Outcomes in Patients with Multiple Myeloma. *JAMA Oncology*, **3**, 28-35. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>
- [32] Roussel, M., Lauwers-Cances, V., Robillard, N., Hulin, C., Leleu, X., Benboubker, L., *et al.* (2014) Front-line Transplantation Program with Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Combination as Induction and Consolidation Followed by Lenalidomide Maintenance in Patients with Multiple Myeloma: A Phase II Study by the Intergroupe Francophone du Myelome. *Journal of Clinical Oncology*, **32**, 2712-2717. <https://doi.org/10.1200/jco.2013.54.8164>
- [33] Mailankody, S., Korde, N., Lesokhin, A.M., Lendvai, N., Hassoun, H., Stetler-Stevenson, M., *et al.* (2015) Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Bringing the Bench to the Bedside. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **12**, 286-295. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.239>
- [34] Takamatsu, H., Takezako, N., Zheng, J., Moorhead, M., Carlton, V.E.H., Kong, K.A., *et al.* (2017) Prognostic Value of Sequencing-Based Minimal Residual Disease Detection in Patients with Multiple Myeloma Who Underwent Autologous

- Stem-Cell Transplantation. *Annals of Oncology*, **28**, 2503-2510. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx340>
- [35] Jasielec, J., Dytfield, D., Griffith, K.A., McDonnell, K., Lebovic, D., Kandarpa, M., *et al.* (2014) Minimal Residual Disease Status Predicts Progression-Free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients Treated with Carfilzomib, Lenalidomide, and Low-Dose Dexamethasone (KRd). *Blood*, **124**, 2127-2127. <https://doi.org/10.1182/blood.v124.21.2127.2127>
- [36] McCarthy, P.L., Holstein, S.A., Petrucci, M.T., Richardson, P.G., Hulin, C., Tosi, P., *et al.* (2017) Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Oncology*, **35**, 3279-3289. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.72.6679>
- [37] Goldschmidt, H., Mai, E.K., Dürig, J., Scheid, C., Weisel, K.C., Kunz, C., *et al.* (2020) Response-Adapted Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Myeloma: Results from the Phase III GMMG-MM5 Trial. *Leukemia*, **34**, 1853-1865. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0724-1>
- [38] Perrot, A., Lauwers-Cances, V., Cazaubiel, T., Facon, T., Caillot, D., Clement-Filliatre, L., *et al.* (2020) Early versus Late Autologous Stem Cell Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Long-Term Follow-Up Analysis of the IFM 2009 Trial. *Blood*, **136**, 39-39. <https://doi.org/10.1182/blood-2020-134538>
- [39] Sonneveld, P., Schmidt-Wolf, I.G.H., van der Holt, B., el Jarari, L., Bertsch, U., Salwender, H., *et al.* (2012) Bortezomib Induction and Maintenance Treatment in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results of the Randomized Phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **30**, 2946-2955. <https://doi.org/10.1200/jco.2011.39.6820>
- [40] Dimopoulos, M.A., Gay, F., Schjesvold, F., Beksac, M., Hajek, R., Weisel, K.C., *et al.* (2019) Oral Ixazomib Maintenance Following Autologous Stem Cell Transplantation (TOURMALINE-MM3): A Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *The Lancet*, **393**, 253-264. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)33003-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)33003-4)