DOI:10.16016/j.1000-5404.202010015

自体造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤53例的疗效评价及预后因素分析

何人可,王 欣,罗小华,唐晓琼,肖 青,张红宾,陈建斌,刘 林,王 利 400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院血液内科

[摘要] **目的** 评估自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)对多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者的疗效及其影响预后的因素。**方法** 回顾性分析2010-2019年在本院诱导化疗序贯auto-HSCT的53例MM患者资料,观察其治疗效果,分析影响其预后的因素。**结果** 53例患者均获得造血重建,未出现移植相关死亡病例。患者移植后有效缓解率(CR+VGPR)为84.9%,显著高于移植前的52.8%($P<0.001$)。46例单次移植患者,移植前后有效缓解率分别为52.2%和84.8%,差异有统计学意义($P=0.001$);7例连续双次移植患者,移植前后有效缓解率分别为57.1%和85.7%,差异无统计学意义($P=0.559$)。单次移植和连续双次移植的PFS和OS比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。年龄≥50岁、R-ISS分期Ⅲ期、确诊到移植时间≥180 d、危险分层高危、移植前和移植后疾病状态在部分缓解(partial remission,PR)及其以下、移植前和移植后微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)检测阳性是预后不良的影响因素。**结论** Auto-HSCT治疗MM患者安全有效,能提高缓解率,改善预后;单次移植较连续双次移植效果好。患者R-ISS分期、危险分层、移植前和移植后疾病状态以及MRD与预后密切相关。

[关键词] 多发性骨髓瘤;自体外周造血干细胞移植;生存分析;预后因素
[中图法分类号] R457.7;R551.3;R733.3 [文献标志码] A

Efficacy and prognostic factors of autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple myeloma: clinical analysis of 53 cases

HE Renke, WANG Xin, LUO Xiaohua, TANG Xiaoqiong, XIAO Qing, ZHANG Hongbin, CHEN Jianbin, LIU Lin, WANG Li Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy of autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) on multiple myeloma (MM) and to investigate the factors affecting the prognosis. **Methods** The clinical data of 53 MM patients treated with auto-HSCT in our hospital from January 2010 to December 2019 were collected and retrospectively analyzed. The therapeutic effect was observed and the prognostic factors were analyzed. **Results** Hematopoietic reconstruction was achieved in all 53 patients, and no transplant-related death occurred. As complete remission (CR) and very good partial remission (VGPR) were defined as effective response, the rate was 84.9% after transplantation, significantly higher than that before treatment (52.8%) ($P<0.001$). The effective remission rates were 52.2% and 84.8%, respectively, before and after treatment in the 46 patients with single transplantation ($P=0.001$). However, the rates were 57.1% and 85.7% respectively for the 7 patients with consecutive double transplantation ($P=0.559$). There were no

[基金项目] 重庆市科卫联合医学科研重点项目(2018ZDXM001)
[通信作者] 王 利,E-mail: liwangls@yahoo.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

significant differences in progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) between the single and continuous double transplantation patients ($P>0.05$). Influential factors for poor prognosis were identified as: age ≥ 50 years, stage Ⅲ by revised international staging system (R-ISS), time from diagnosis to transplantation ≥ 180 d, high-risk stratification, partial remission (PR) or worse before and after transplantation, as well as positive results of minimal residual disease (MRD) test before and after treatment. **Conclusion** Auto-HSCT is safe and effective in MM patients, and can significantly improve the remission rate and prognosis. Single transplantation is better than continuous double treatment in the effectiveness. R-ISS stage, risk stratification, disease status before and after transplantation, and result of MRD test are closely associated with the prognosis of the patients.

[**Key words**] multiple myeloma; autologous hematopoietic stem cell transplantation; survival analysis; prognostic factors

Supported by the Key Project of Joint Medical Research of Chongqing Science and Technology Commission and Chongqing Municipal Health Commission (2018ZDXM001). Corresponding author: WANG Li, E-mail: liwangls@yahoo.com

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)由 B 淋巴细胞起源,是血液系统第二大恶性肿瘤[1]。MM 多发于中老年,男性发病率略高于女性,主要表现为贫血、肾功能损害、骨痛和高钙血症。MM 目前仍无法治愈,治疗方法除传统化疗之外,还包括新药治疗和造血干细胞移植。造血干细胞移植分为异体造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)和自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)。allo-HSCT 供者不易获得,同时具有花费高、排异反应大等缺点,auto-HSCT 无须选择供者,移植风险更低,相较于传统化疗能明显提高缓解率,故在 MM 治疗中广泛应用,auto-HSCT 也被各大诊疗指南推荐作为<65 岁初诊 MM 患者的一线治疗方案。MM 不可治愈且预后高度异质,分析预后的影响因素,对于提高个体化疗效具有重要的临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集本院 2010~2019 年收治并行 auto-HSCT 的 53 例 MM 患者资料,符合 2016 年国际骨髓瘤工作组(international myeloma working group,IMWG)[2]制订的诊断标准。根据国际分期系统(international staging system,ISS)[3]以及修订的国际分期系统(revised international staging system,R-ISS)[4]进行分期。按肾功能检测结果分组:A 组为肾功能正常组[内生肌酐清除率>40 mL/min 或血清肌酐水平<177 μmol/L(2.0 mg/dL)],B 组为肾功能异常组[内生肌酐清除率≤40 mL/min 或血清肌酐水平≥177 μmol/L(2.0 mg/dL)]。根据 IMWG/2014 危险分层共识,将患者分为低危、中危以及高危组[5]。

1.2 诱导化疗方案

53 例患者移植前均行诱导化疗,35 例使用含有硼替佐米的化疗方案,包括 BD(硼替佐米、地塞米松)、BTD(硼替佐米、沙利度胺、地塞米松)、BRD(硼替佐米、来那度胺、地塞米松)、BCD(硼替佐米、环磷酰胺、地塞米松)、BAD(硼替佐米、阿霉素/脂质体阿霉素、地塞米松)等。不含硼替佐米的化疗方案包括 VAD(长春地辛、阿霉素/脂质体阿霉素、地塞米松),TCD(沙利度胺、环磷酰胺、地塞米松)等。

1.3 动员方案

50 例化疗后联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)动员干细胞。其中,35 例采用 MOED 方案[米托蒽醌 6 mg/(m^2·d),d1~d3;长春地辛 4 mg/d,d1;依托泊苷 100 mg/d,d1~d3;地塞米松 20 mg/d,d1~d5],15 例单用环磷酰胺(2~4 g/m^2,d1~d3)动员;化疗后白细胞降至低谷开始回升时给予 G-CSF[5~10 μg/(kg·d)]动员干细胞。3 例直接予以 G-CSF 动员干细胞,其中 1 例联用普乐沙福。

1.4 预处理方案

53 例患者中 7 例行连续双次移植,故共行 60 例次 auto-HSCT。59 例次为马法兰(140~200 mg/m^2);1 例次为 BUCY 方案(白消安、环磷酰胺)。

1.5 疗效评价标准

根据 2016 年 IMWG 疗效评价标准,分为传统疗效标准和微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)疗效标准。传统疗效标准,包括完全缓解(complete

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

remission,CR)、非常好的部分缓解(very good partial remission,VGPR)、部分缓解(partial remission,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)以及疾病复发。将疗效为 PR、SD 和 PD 的患者命名为 PR 及其以下组。MRD 疗效标准根据流式细胞仪检测结果分为 MRD(-)(MRD<0.01%)和 MRD(+)(MRD≥0.01%)。无疾病进展生存期(progression-free survival,PFS)定义为自诊断之日至复发或死亡或随访结束。总生存期(overall survival,OS)定义为自诊断之日至患者死亡或随访结束。

1.6 造血重建标准

在不注射 G-CSF 的情况下,中性粒细胞计数>0.5×10^9/L 为粒系植入成功。在不输注血小板的情况下,连续 7 d 血小板计数>20×10^9/L 为巨核系植入成功。

1.7 随访方式

通过病历查询、门诊随访和电话随访对患者随访,每 4 周 1 次,随访截止时间为 2020 年 6 月 30 日,无患者失访。

1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件处理数据。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法检验;总生存率和无进展生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析,Log-rank 检验用于单因素分析;Cox 比例风险回归模型用于多因素分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本临床特征

男性 28 例,女性 25 例,中位年龄 56(33~67)岁。M 蛋白类型为 IgG 型 27 例,IgA 型 14 例,轻链型 12 例。ISS 分期Ⅰ期 6 例,Ⅱ期 10 例,Ⅲ期 37 例。R-ISS 分期Ⅰ期 4 例,Ⅱ期 29 例,Ⅲ期 9 例,11 例因缺少乳酸脱氢酶或细胞遗传学结果,无法进行分期。肾功能 A 组 41 例,肾功能 B 组 12 例。危险分层低危 4 例,中危 28 例,高危 5 例,16 例因缺少细胞遗传学结果,无法进行分层。

2.2 造血重建和并发症

粒系植入中位时间 11(4~48)d,巨核系植入中位时间 15(8~45)d,60 例次均获得造血重建。移植过程发生肺部感染 14 例,胃肠道感染 9 例,外周血流感染 6 例,导管血流感染 2 例,带状疱疹 2 例,泌尿系感染 1 例,粒缺伴发热 10 例,口腔黏膜炎 8 例,肝功能损害 15 例,无移植相关死亡病例。

2.3 疗效评估

53 例患者移植前 CR 23 例,VGPR 5 例,PR 20 例,SD 5 例。移植后 CR 35 例,VGPR 10 例,PR 8 例。移植前和移植后有效缓解率(CR+VGPR)分别为 52.8%和 84.9%,差异有统计学意义($P<0.001$)。32 例患者行 MRD 检测,移植前 MRD(+)21 例,MRD(-)11 例,移植后 MRD(+)15 例,MRD(-)17 例。

2.4 移植前疗效与预后的关系

根据移植前疾病状态将患者分为 CR+VGPR 组和 PR 及其以下组,移植前疾病状态为 CR+VGPR 组的无疾病进展生存期(PFS)较 PR 及其以下组更长,差异有统计学意义($P=0.027$),两组总生存期(OS)比较差异无统计学意义($P=0.145$)。移植前 MRD(-)组的 PFS($P=0.044$)和 OS($P=0.048$)较 MRD(+)组更长,差异均有统计学意义(图 2)。

2.5 移植后疗效与预后的关系

移植后疾病状态 CR+VGPR 组和 PR 及其以下组,CR+VGPR 组的 PFS 较 PR 及其以下组更长,差异有统计学意义($P=0.006$),两组 OS 比较差异无统计学意义($P=0.170$)。移植后 MRD(-)组和 MRD(+)组,两组间 PFS($P=0.042$)和 OS($P=0.049$)差异有统计学意义(图 2)。

2.6 移植次数与预后关系

46 例单次移植患者,移植前和移植后有效缓解率分别为 52.2%和 84.8%,差异有统计学意义($P=0.001$)。7 例连续双次移植患者,移植前和移植后有效缓解率分别为 57.1%和 85.7%,差异无统计学意义($P=0.559$)。单次移植和连续双次移植的 PFS 和 OS 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

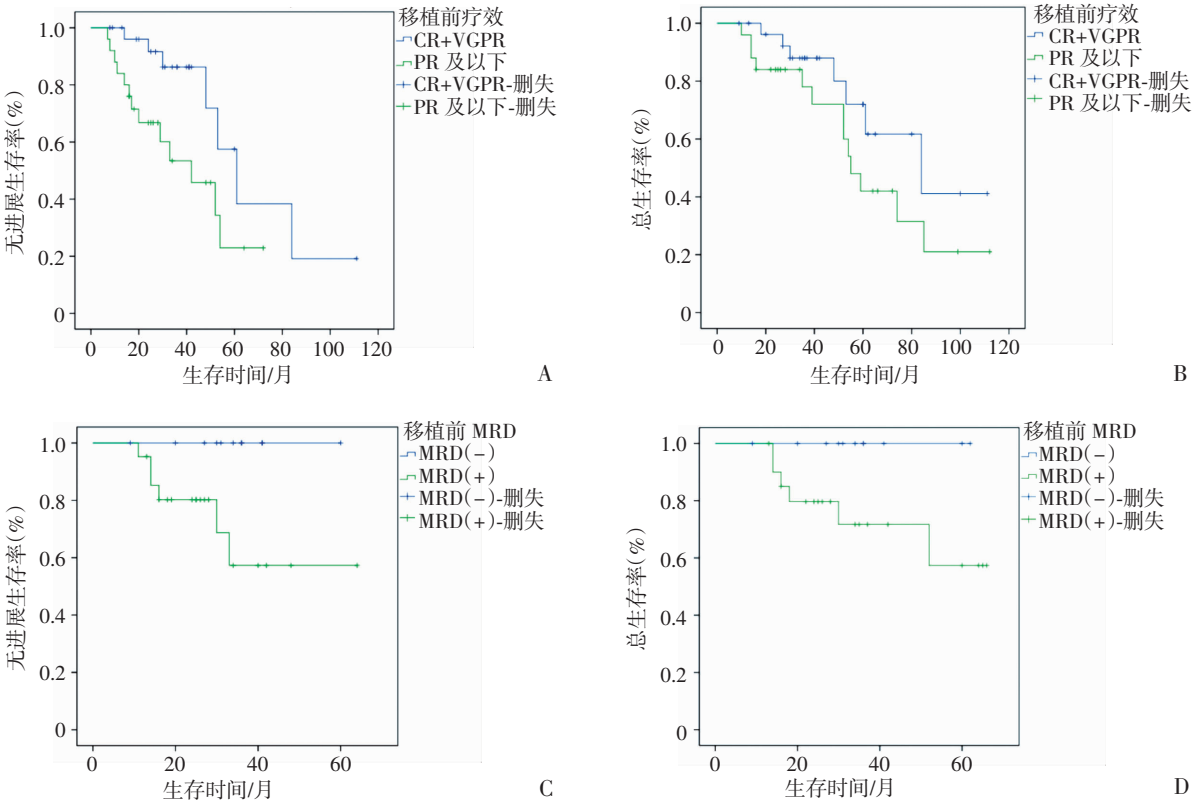
2.7 生存情况

截止随访终点,53 例患者中位随访时间 39(9~112)个月。移植后 27 例(50.9%)复发或进展,20 例(37.7%)死亡,均为本病相关死亡。

2.8 生存相关的单因素和多因素分析结果

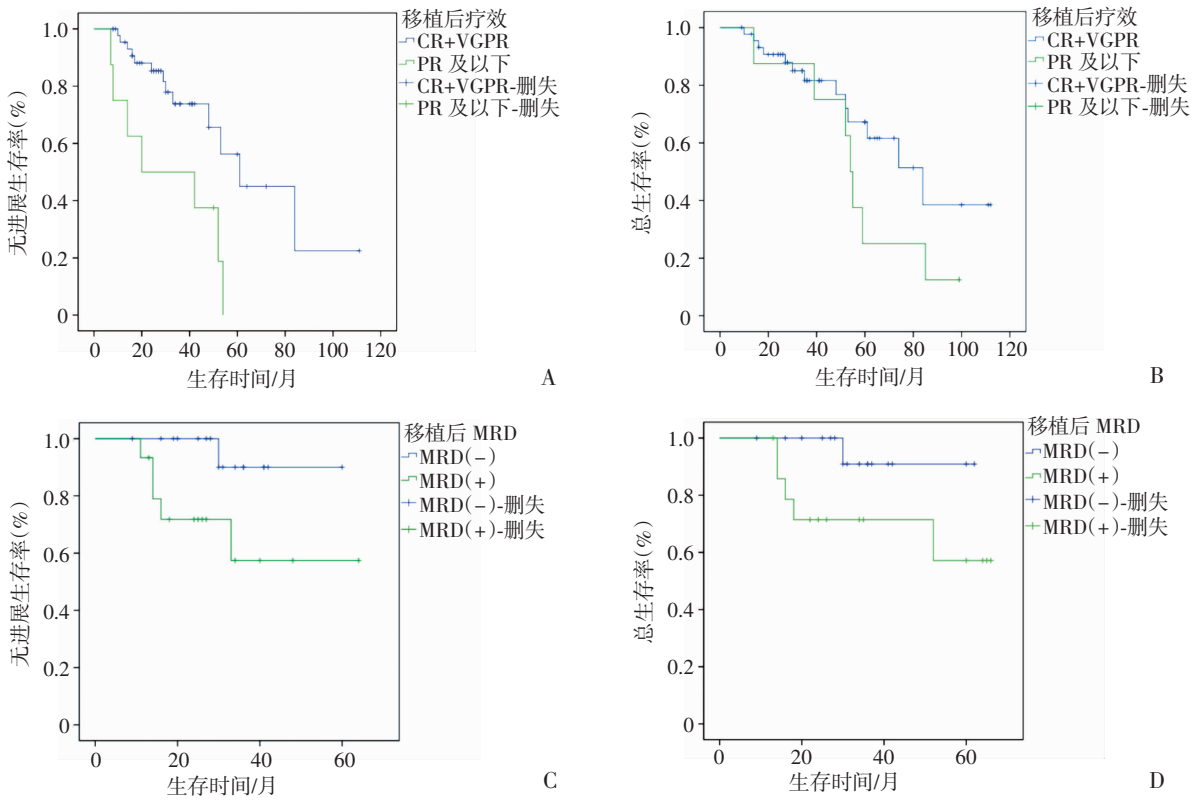
单因素分析显示,确诊到移植时间、R-ISS 分期、移植前和移植后疾病状态是 PFS 的影响因素。年龄、危险分层、移植前和移植后 MRD 检测是 PFS 和 OS 的影响因素(表 1)。多因素分析显示,年龄是影响 PFS 和 OS 的独立预后因素。确诊到移植时间是影响 PFS 的独立预后因素(图 3、4)。

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



A、B:分别为移植前 CR+VGPR 组和 PR 及以下组无进展生存曲线和总生存曲线;C、D:分别为移植前 MRD(-)和 MRD(+)的无进展生存曲线和总生存曲线

图 1 移植前不同疾病状态对预后的影响



A、B:分别为移植后 CR+VGPR 组和 PR 及以下组无进展生存曲线和总生存曲线;C、D:分别为移植后 MRD(-)和 MRD(+)的无进展生存曲线和总生存曲线

图 2 移植后不同疾病状态对预后的影响

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

表 1 53 例多发性骨髓瘤患者的单因素生存分析

临床特征	例数(%)	PFS(*P* 值)	OS(*P* 值)
年龄/岁			
<50	16(30.2)	0.032	0.039
≥50	37(69.8)		
确诊至移植时间/d			
<180	26(49.1)	0.048	>0.05
≥180	27(50.9)		
R-ISS 分期			
Ⅰ+Ⅱ	33(62.3)	0.011	>0.05
Ⅲ	9(17.0)		
未知	11(20.7)		
危险分层			
低危+中危	32(60.4)	<0.001	0.005
高危	5(9.4)		
无法分层	16(30.2)		
移植前状态			
CR+VGPR	28(52.8)	0.027	>0.05
PR 及以下	25(47.2)		
移植前 MRD 检测			
MRD(+)	21(39.6)	0.044	0.048
MRD(-)	11(20.8)		
未做	21(39.6)		
移植后状态			
CR+VGPR	45(84.9)	0.006	>0.05
PR 及以下	8(15.1)		
移植前 MRD 检测			
MRD(+)	15(28.3)	0.042	0.049
MRD(-)	17(32.1)		
未做	21(39.6)		

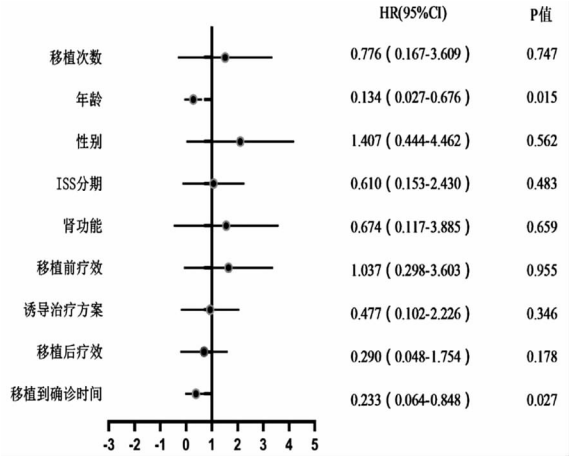


图 3 53 例多发性骨髓瘤患者 PFS 的多因素生存分析

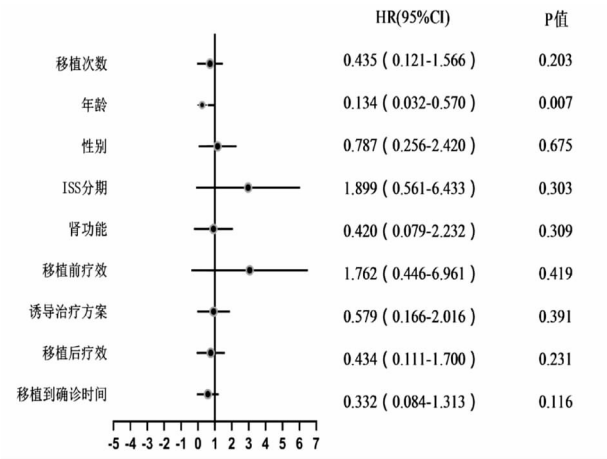


图 4 53 例多发性骨髓瘤患者 OS 的多因素生存分析

3 讨论

目前多发性骨髓瘤仍无法治愈,所以提高疾病缓解率,改善预后是最重要的目标。传统化疗方案缓解率低,预后差,近年来随着硼替佐米等新药的使用,缓解率以及预后有所改善。Mayo 诊所[6]的一项回顾性研究证明含硼替佐米诱导方案缓解率、PFS 和 OS 均优于非硼替佐米方案组。新药可以提高缓解率,改善预后,但患者无法获得长期的 PFS 和 OS。张雯洁[7]研究证明,造血干细胞移植治疗 MM 的缓解率明显高于新药,差异有统计学意义($P=0.002$)。本组 53 例接受 auto-HSCT 治疗的 MM 患者,移植后有效缓解率(CR+VGPR)较移植前明显升高($P<0.001$)。隋伟薇等[8]研究也证明 144 例行 auto-HSCT 的 MM 患者,治疗后缓解率明显提高。造血干细胞移植治疗可明显提高 MM 患者缓解率,延长其 PFS 和 OS。王超雨等[9]研究也表明,auto-HSCT 治疗后患者获得更好缓解率,可以延长 PFS 以及 OS。本研究结果显示,移植后达到有效缓解的患者,PFS 有明显改善,但 OS 无明显变化,与 LEHNERS 等[10]的研究一致。

国外有研究表明,MM 患者移植前达到 CR,移植后可以获得更长的 PFS 和 OS[11]。但本研究结果显示,移植前获得有效缓解率可以获得更好的 PFS,但 OS 无明显改善。移植前和移植后疾病状态均是影响预后的因素,可以使患者获得更长的 PFS,但对患者的 OS 是否有影响,仍需大样本、多中心的研究来证实。

本研究结果显示,治疗后达到 MRD(-)患者较 MRD(+)患者可获得更长的 PFS 以及 OS。PAIVA 等[12]纳入 295 例初诊 MM 患者的资料,证实治疗后达

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

到 MRD(-)的 MM 患者,PFS 和 OS 期较 MRD(+)患者明显延长,与本研究结果相同。同时有研究发现,对取得 MRD(-)的患者进行亚组分析,CR 组和 PR 组的预后相当[13]。MRD 疗效评估相较传统疗效评估对于 MM 患者的疗效评估更加准确,对预后的影响意义更大。因此,建议 MM 患者完善 MRD 检测评估疗效。

年龄和危险分层也是 MM 患者预后的影响因素。本研究发现年龄≥50 岁组患者 PFS 以及 OS 均缩短,可能与该组患者基础疾病多,各组织器官功能减退,治疗耐受性差,更易合并多种并发症相关。随着荧光原位杂交、二代测序等技术的发展,人们认识到细胞遗传学异常也是影响 MM 患者预后的重要因素。危险分层在 ISS 分期基础上加入年龄以及细胞遗传学结果将患者分为低危、中危及高危,本研究中高危患者相较低中危患者,PFS 和 OS 均缩短,而 ISS 各期 PFS 以及 OS 无明显统计学差异,证明危险分层对预后的影响意义更大,对于初诊 MM 患者,建议完善细胞遗传学检测。

诱导化疗后序贯 auto-HSCT 治疗可以明显改善缓解率和预后,但患者还需要面临移植后疾病进展甚至复发的风险,因此移植后维持治疗也是至关重要。auto-HSCT 治疗后新药维持治疗显示出较为显著的有效性和安全性[14]。研究证实,移植后新药维持治疗可明显提高患者的 3 年 PFS 率[15]。本研究有 19 例患者移植后门诊随访,但由于经济因素所致,部分患者未规律行维持治疗,故无法评估维持治疗对预后影响,需加大样本量继续随访。有研究表明,连续双次移植较单次移植可获得更好的疗效和预后,特别是单次移植未达到 CR 的患者[16-17]。EOM 等[18]研究显示,连续双次移植相较于单次移植可明显提高患者 PFS 及 OS。但也有研究表明,连续双次移植可提高缓解率,但不能延长 PFS 及 OS,同时会增加移植并发症发生率,提高移植相关死亡率[19]。本研究有 7 例患者行连续双次移植,单次移植后 5 例达到 CR,1 例达到 VGPR,1 例达到 PR,双次移植后,6 例达到 CR,1 例仍为 PR,仅有 1 例患者获益达到 CR。连续双次移植缓解率较单次移植更高,但 PFS 和 OS 较单次移植无明显差异。连续双次移植中并发症发生率与单次移植相比无明显差异,但连续双次移植死亡率较单次移植明显升高,这可能与连续双次移植样本量太少或者细胞遗传学异常相关,扩大样本量可以观察到更多结果。连续双次移植可以提高患者缓解率,但对预后是否有影响仍存在争议,故对于连续双次移植的选择在临床上仍需慎重考虑。

综上所述,auto-HSCT 治疗 MM 患者安全有效,能明显提高患者缓解率,延长患者预后,在新药时代仍是 MM 患者一线治疗方案[20],但连续双次移植的选择仍存在争议。对于初诊 MM 患者,建议完善细胞遗传学检测,在治疗后可以完善 MRD 检测评估疗效。年龄、确诊到移植的时间、R-ISS 分期、危险分层、移植前和移植后疾病状态以及 MRD 检测结果是影响患者预后的因素。MM 具有高度异质性,单一的分期或评估标准往往无法很好评估预后,R-ISS 分期、危险分层、传统疗效评估以及 MRD 检测等联合评估将是未来的发展趋势。本研究存在样本量较小、随访时间较短等不足,未来还需进一步开展大样本、多中心的实验研究。

参考文献:

[1] WANG S F, XU L, FENG J N, *et al*. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis[J]. Front Oncol, 2020, 9: 1513. DOI: 10.3389/fonc.2019.01513.

[2] RAJKUMAR S V, DIMOPOULOS M A, PALUMBO A, *et al*. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): e538-e548. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

[3] KUMAR S, PAIVA B, ANDERSON K C, *et al*. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(8): e328-e346. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30206-6.

[4] PALUMBO A, Hevre A, STEFANIA O, *et al*. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international myeloma working group[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.

[5] 贾雁春, 杜鹃. 多发性骨髓瘤的预后评估体系[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(11): 820-824.
JIA Y C, DU J, Prognostic evaluation system for multiple myeloma[J]. J Clin Lab, 2019, 37(11): 820-824.

[6] CHAKRABORTY R, MUCHTAR E, KUMAR S, *et al*. The impact of induction regimen on transplant outcome in newly diagnosed multiple myeloma in the era of novel agents[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(1): 34-40. DOI: 10.1038/bmt.2016.214.

[7] 张雯洁. 自体造血干细胞移植与新药治疗多发性骨髓瘤疗效与安全性比较的 Meta 分析[D]. 兰州:甘肃中医药大学, 2015.
ZHANG W J, Meta-analysis on the comparison of efficacy and safety between autologous hematopoietic stem cell transplanta-

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

tion and new drugs for multiple myeloma[D]. Lanzhou:Gansu University of Chinese Medicine, 2015.

[8] 隋伟薇, 邹德慧, 安刚, 等. 多发性骨髓瘤患者自体造血干细胞移植后长期随访的单中心结果[J]. 中华血液学杂志,2017, 38(6): 499-504.
SUI W W, ZOU D H, AN G, *et al*. Long-term follow-up of multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation: a single center results[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(6): 499-504.

[9] 王超雨, 夏冰, 宁乔杨, 等. 56 例多发性骨髓瘤行患者自体造血干细胞移植治疗的临床疗效分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26(5): 1396-1402.
WANG C Y, XIA B, NING Q Y, *et al*. Clinical effect of autologous hematopoietic stem cell transplantation in 56 patients with multiple myeloma[J]. Chin J Exp Hematol, 2018, 26(5): 1396-1402.

[10] LEHNERS 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 Med, 2018, 7(2): 307-316. DOI: 10.1002/cam4.1283.

[11] IACOBELLI S, DE WREEDE L C, SCHÖNLAND S, *et al*. Impact of CR before and after allogeneic and autologous transplantation in multiple myeloma: results from the EBMT NMAM2000 prospective trial[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(4): 505-510. DOI: 10.1038/bmt.2014.310.

[12] PAIVA B, VIDRIALES M B, CERVER OJ, *et al*. Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation[J]. Blood, 2008, 112(10): 4017-4023. DOI: 10.1182/blood-2008-05-159624.

[13] LAHUERTA J J, PAIVA B, VIDRIALES M B, *et al*. Depth of response in multiple myeloma: a pooled analysis of three PETHEMA/GEM clinical trials[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(25): 2900-2910. DOI: 10.1200/jco.2016.69.2517.

[14] GAO M J, YANG G, HAN Y, *et al*. Single-agent bortezomib or bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(8): 12202-12210.

[15] ROSIÑOL L, ORIOL A, TERUEL A I, *et al*. Bortezomib and thalidomide maintenance after stem cell transplantation for multiple myeloma: a PETHEMA/GEM trial[J]. Leukemia, 2017, 31(9): 1922-1927. DOI: 10.1038/leu.2017.35.

[16] TAMURA H. Single vs double stem cell transplantation for the treatment of multiple myeloma[J]. Nihon Rinsho Jpn J Clin Med, 2015, 73(1): 85-89.

[17] CAVO M, TOSI P, ZAMAGNI E, *et al*. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: bologna 96 clinical study[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(17): 2434-2441. DOI: 10.1200/jco.2006.10.2509.

[18] EOM K S, MIN C K, LEE S, *et al*. Efficacy of up-front treatment with a double stem cell transplantation in multiple myeloma[J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36(7): 432-438. DOI: 10.1093/jjco/hyl041.

[19] KUMAR A, KHARFAN-DABAJA M, DJULBEGOVIC B. Response: re: tandem vs single autologous hematopoietic cell transplantation for the treatment of multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(20): 1431-1433. DOI: 10.1093/jnci/djp321.

[20] 金媛媛, 庄俊玲. 新药时代自体造血干细胞移植在多发性骨髓瘤一线治疗中的地位[J]. 协和医学杂志, 2018, 9(3): 219-223.
JIN Y Y, ZHUANG J L. Autologous stem cell transplantation for multiple myeloma in the era of novel medicines[J]. Med J PUMCH, 2018, 9(3): 219-223.

(**收稿**:2020-10-09;**修回**:2020-12-07)

(编辑 汪勤俭)

https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/