

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.036

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220415.1301.011.html>(2022-04-17)

异基因造血干细胞移植治疗多发性骨髓瘤的诊治现状^{*}

钟沂芮 综述,刘 林[△]审校

(重庆医科大学附属第一医院血液内科 400016)

[摘要] 多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性血液系统疾病,异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前唯一可能治愈 MM 的方法,但因其移植相关死亡率(TRM)较高和移植后相关并发症较多并未得到广泛应用。目前 allo-HSCT 作为一线治疗,预后逐渐改善及作为挽救性治疗,allo-HSCT 在 MM 中应用更加广泛。随着更多新药的引入,allo-HSCT 的毒性可能会降低,其在 MM 治疗中的作用需要重新评估。该文旨在从 MM 患者 allo-HSCT 前状态、方式、后续治疗进展做一综述。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;多发性骨髓瘤;新型药物

[中图法分类号] R551.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)14-2504-06

Diagnosis and treatment status quo of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treating multiple myeloma^{*}

ZHONG Yirui,LIU Lin[△]

(Department of Hematology,First Affiliated Hospital,Chongqing Medical University,Chongqing 400016,China)

[Abstract] Multiple myeloma (MM) is a malignant hematological disease. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is the only potential method for curing MM at present. However, because of its high transplantation related mortality (TRM) and many post-transplantation related complications,it has not been widely used. Currently because the prognosis of allo-HSCT as first-line treatment is gradually improved and it is becoming more and more practical as salvage treatment,allo-HSCT is widely used in MM. With the introduction of more new drugs,the toxicity of allo-HSCT may be reduced,making its role in the treatment of MM needs to be re-evaluated. This article reviews the pre-status,mode of transplantation and the progress of subsequent treatment of allo-HSCT in MM patients.

[Key words] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation;multiple myeloma;new type drugs

多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)是骨髓浆细胞恶性克隆性增生性疾病,约占血液系统恶性肿瘤的 17%^[1]。近年来自体造血干细胞移植(auto-logous-hematopoietic stem cell transplantation,auto-HSCT)的开展,以及新型免疫调节剂(immunomodulatory drugs,IMiDs)、蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitors,PIs)、单克隆抗体等新药的应用明显改善了患者的生存和预后,但仍不能完全治愈疾病,绝大多数患者最终都将面临复发^[2]。异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic cell transplantation,allo-HSCT)具有移植物抗肿瘤效应(graft-versus-myeloma,GVM),被认为是一种潜在完全治愈 MM 的方法,但因移植相关死亡率(transplantation related

mortality,TRM)较高,其临床应用存在争议^[3]。有研究认为 allo-HSCT 后接受新型药物治疗的疗效令人满意,且有望获得持续缓解^[4]。

1 allo-HSCT 前 MM 患者状态

大部分研究中患者移植时中位年龄为 52~56 岁,但并未发现年龄对无进展生存期(progression free survival,PFS)、总生存率(overall survival,OS)有任何影响。有少数研究表明年龄可能是 PFS 和 OS 缩短的独立预测因素^[5]。有研究发现 71 例 MM 患者行 allo-HSCT 时中位年龄为 55 岁,多因素分析表明年龄>55 岁是 PFS 缩短的相关因素^[6]。有研究表明移植前达到完全缓解(complete remission,CR)组比非完全缓解(non-complete remission,nCR)组 OS 更

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(82070130)。 作者简介:钟沂芮(1995—),医师,在读硕士,主要从事异基因造血干细胞移植的研究。

[△] 通信作者,E-mail:liulin@cqmu.edu.cn。

高^[7]。最近一项回顾性分析显示,患者 allo-HSCT 前诱导疗程(包括 auto-HSCT)中位数为 2(1~5)个,移植前仅接受过 1 个疗程治疗和达到 CR 的患者 OS 更高^[8]。另一项研究则发现患者行 allo-HSCT 前诱导疗程中位数为 3(1~8)个,未发现移植前疗程数对患者生存预后有任何影响^[9]。一项大型回顾性研究比较了序贯 auto/allo-HSCT 和早期直接行 allo-HSCT 的疗效,结果显示 auto/allo-HSCT 组 PFS 和 OS 明显高于 allo-HSCT 组^[10]。最近 2 项回顾性研究也有相似的结果^[8,11]。这提示 allo-HSCT 前行诱导巩固治疗(包括 auto-HSCT)能够实现 CR 的患者预后生存更好,并且最好是在年轻患者中进行,至于诱导疗程仍需进一步探讨。

2 allo-HSCT 治疗 MM 的方式

目前研究已经证实大部分 MM 患者行全相合 allo-HSCT 的安全性和有效性^[12]。近年来单倍体移植的应用扩大了 allo-HSCT 治疗 MM 的范围。CAST-AGNA 等^[13]研究发现,30 例接受单倍体移植后置环磷酰胺治疗患者 18 个月 OS 为 63%、TRM 为 10%,提示单倍体移植治疗 MM 是可行的。一项多中心回顾性研究发现,接受全相合和单倍体相合移植患者 PFS 和 OS 并无明显差异^[14]。故当 MM 患者行 allo-HSCT 缺乏匹配供体时,单倍体移植也可成为一种选择。未来需要通过更大、更多的前瞻性试验进行验证。

3 allo-HSCT 治疗 MM 的现状

3.1 allo-HSCT 治疗初诊多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma,NDMM)

多项研究探索了 allo-HSCT 在 MM 中作为一线治疗的有效性,但对移植后 OS、PFS 及反应率的结论存在差异。自 2000 年开始随着减低强度预处理(reduced-intensity conditioning regimen,RIC)方案的实施,allo-HSCT 的应用更加广泛,并且通常在 NDMM 患者行 auto-HSCT 后以序贯方式进行^[15]。一项Ⅲ期多中心前瞻性研究比较了 MM 患者 auto-HSCT 后,进行 RIC allo-HSCT 和序贯 auto-HSCT 的疗效,结果表明接受 allo-HSCT 的患者 PFS 和 OS 中位数更高,但 TRM 也更高^[16]。最近一项回顾性研究表明与仅接受 auto-HSCT 的患者相比,经序贯 allo-HSCT 治疗的 NDMM 患者在复发时 OS 更高,结果无明显差异^[17]。

过去 20 年里新药被用于 MM 治疗并改善了患者长期预后,但既往前瞻性试验是在移植后未接受新药物治疗的 NDMM 患者中进行的。未来前瞻性随机试验需要将新药和 allo-HSCT 结合起来确定 allo-HSCT 作为一线治疗在 NDMM 患者中的作用。

3.2 allo-HSCT 治疗复发/难治多发性骨髓瘤(re-

lapsed/refractory multiple myeloma,RRMM)

尽管 allo-HSCT 可以提供 GVM 的免疫保护,但复发仍是 allo-HSCT 后最常见的死亡原因,并且一旦复发就不再具有标准疗法。很少前瞻性研究关注 RRMM 患者使用 allo-HSCT,并且也没有在复发情况下比较 allo-HSCT 和 auto-HSCT 疗效。MONTEFUSCO 等^[6]回顾性研究证实了 allo-HSCT 在 auto-HSCT 后 RRMM 患者中的有效性,并且提出移植之前和之后使用新药可以改善长期生存预后,控制疾病复发的假设^[18]。一项多中心回顾性研究表明 allo-HSCT 仍然可以作为治疗 RRMM 的有效挽救方案,但最佳移植时间有待研究^[19]。

对于 RRMM 来说最佳治疗方法是首先评估患者的临床状态及既往治疗方案疗效,再做出合适的选择。既往已有部分研究证实 allo-HSCT 作为挽救性治疗的可行性及有效性,尤其适合 auto-HSCT 后多次复发的年轻患者,然而 TRM 和疾病复发仍是需要解决的重要问题。在前瞻性随机试验中需要结合新药探索 allo-HSCT 在 RRMM 患者中的作用,为临床治疗提供建议。

3.3 allo-HSCT 治疗高危多发性骨髓瘤(high risk multiple myeloma,HRMM)

关于 HRMM 目前尚无统一的治疗方案,理论上 allo-HSCT 是治愈 HRMM 的唯一方法,但因为其高 TRM 尚未得到广泛推广。KNOP 等^[20]的一项Ⅲ期试验比较了伴有 del13q 的 MM 患者行 auto/allo-HSCT 与序贯 auto-HSCT 的疗效,中位 PFS 为 34.5 月 vs. 21.8 月($P=0.003$),中位 OS 和 2 年非复发死亡率(non-relapse mortality,NRM)无明显差异,并提出 allo-HSCT 作为一线治疗可能会使 HRMM 患者生存预后得到改善。JURGENSEN-RAUCH 等^[21]研究进一步表明 RIC allo-HSCT 对年轻 HRMM 患者来说可能成为一个较好的选择。一项回顾性研究发现接受清髓性预处理方案(myeloablative condition regimen,MAC)的患者都具有高风险特征,但仍有 28.6% 的患者表现出长期存活,并且 MAC 与 RIC 方案的 NRM 并没有明显差异^[19]。因此对于认真选择的 HRMM 患者,MAC 方案可能是一个合适的选择。对于 allo-HSCT 时间,最近研究表明对于初诊高危患者早期行 allo-HSCT 使 PFS 和 OS 明显改善^[22]。

目前对于年轻、经过认真选择并且有积极治疗意愿的 HRMM 患者,可考虑选择早期行 allo-HSCT,但预处理方案有待进一步研究探讨。

4 allo-HSCT 治疗 MM 的后续治疗

4.1 PIs

硼替佐米(bortezomib)是第一代可逆的 PI,能够增加促凋亡蛋白的细胞水平,诱导 20S 蛋白酶体抑

制,此外它还能诱导 $G_2 \sim M$ 期细胞周期停滞和凋亡,具有抗移植抗宿主病 (graft versus host disease, GVHD) 特性^[23]。一项前瞻性 II 期试验结果表明,allo-HSCT 后行硼替佐米维持治疗可能有助于克服与高危特征相关的不良预后,但这种益处仅限于在疾病早期接受 allo-HSCT 的患者^[24]。LEBLANC 等^[25]报道了 HRMM 行 auto/RIC allo-HSCT 后使用硼替佐米作为维持治疗的 II 期试验初步结果:2 年 PFS 和 OS 为 46% 和 92%,免疫表型完全缓解率及治愈率明显提高,并且有助于降低慢性移植抗宿主病 (chronic graft versus host disease, cGVHD) 的发病率和严重程度。硼替佐米的抗 GVHD 特性与来那度胺相比,可能更加安全,可在移植后作为巩固或维持治疗安全使用。

伊沙佐米 (ixazomib) 是首个被美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 批准的新型口服 PI,抗肿瘤机制与硼替佐米相同,现已被批准用于治疗 RRMM 患者^[26-27]。伊沙佐米与硼替佐米相比,其 20S 蛋白酶体的解离半衰期短,因此具有较好的组织渗透性,在动物实验中可以很好地抑制肿瘤^[28]。一项前瞻性研究表明 allo-HSCT 后 60~90 d 内口服伊沙佐米是安全的,但未减低 cGVHD 发生率。该研究不能排除伊沙佐米作为 cGVHD 预防措施的潜在益处,未来可选择移植后不同的时间和持续时间进一步研究。

卡非佐米 (carfilzomib) 是一种选择性的第二代 PI,与蛋白酶体不可逆地结合,较硼替佐米具有更持久地抑制骨髓瘤作用。现与地塞米松联用已被 FDA 批准用于接受过 1~3 次治疗的 RRMM^[29]。最近一项回顾性研究认为,行 allo-HSCT 的急性髓白血病/骨髓增生异常综合征患者接受卡非佐米联合环孢素/甲氨蝶呤预防 GVHD 方案后,可能会降低急性移植抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 发病率并且提高患者的生存率^[30]。FUCHIDA 等^[31]报道了 1 例 MM 患者 auto-HSCT 后复发再行 allo-HSCT,并接受卡非佐米+来那度胺+地塞米松维持治疗,最终获得 CR 并且 GVHD 未加重。未来可进一步探讨 MM 患者行 allo-HSCT 后使用卡非佐米的疗效。

4.2 IMiDs

来那度胺 (Lenalidomide) 能够延长 PFS 和 OS,已经被用作 allo-HSCT 后的维持治疗^[6]。然而由于其会诱导白细胞介素-2 使 aGVHD 的发生率增加,所以限制了其在这种情况下使用。在一项前瞻性 II 期试验中,大多数患者在 allo-HSCT 后第 3 个月开始使用来那度胺,最终 43% 患者因为发生 GVHD 而停止治疗,GVHD 发生的中位时间是从使用来那度胺开

始第 18 天,故结论是反对使用来那度胺作为 allo-HSCT 后的维持药物^[32]。最近 ALSINA 等^[33]的 II 期试验表明可以考虑 allo-HSCT 后使用低剂量来那度胺维持治疗,特别是在 HRMM 患者中,但需要密切监测 GVHD 的发展。由于来那度胺的毒性,需要进一步研究并评估其用于 allo-HSCT 后的维持治疗疗效。

泊马度胺 (pomalidomide) 是第三代 IMiD,是来那度胺的类似物,可直接抗骨髓瘤。作为最新的 IMiD,其比沙利度胺和来那度胺更有效且毒性更低^[34]。泊马度胺已于 2013 年被 FDA 批准用于已接受过至少 2 种药物 (来那度胺和卡非佐米) 治疗,但对治疗无反应或最后一次治疗 60 d 内进展的 RRMM^[35]。目前很少有关于其在 allo-HSCT 后的报道发表。一项回顾性研究探讨了使用新型药物作为 MM 患者 allo-HSCT 后复发的挽救疗法^[6],泊马度胺-地塞米松用于 11 例患者,反应率为 36%,中位 PFS 为 10 个月,并未观察到 GVHD 明显增加。LEOTTA 等^[36]报道了 1 例 allo-HSCT 后髓外复发的 MM,经泊马度胺-地塞米松治疗后 CR 的病例。因此泊马度胺可在治疗 allo-HSCT 后复发的 MM 中发挥重要作用,未来可进一步进行研究。

4.3 单克隆抗体

达雷妥尤单抗 (daratumumab) 可能是目前研究最多且最早进入临床试验的 CD38 单克隆抗体。其机制为通过 Fc 依赖的免疫效应直接作用及消除表达 CD38 的免疫系统细胞的间接作用抗肿瘤^[37]。NIKOLAENKO 等^[38]通过多中心研究表明,支持使用达雷妥尤单抗作为 allo-HSCT 后复发的挽救疗法。然而 allo-HSCT 后使用达雷妥尤单抗维持治疗是否能激发 GVM 及在此过程中是否会增加 GVHD 仍有待观察。移植后达雷妥尤单抗作为单一药物或联合其他药物作为预防复发的维持疗法的安全性及有效性有待进一步研究确定。

埃罗妥珠单抗 (elotuzumab) 是人源化抗靶向信号淋巴细胞激活分子家族成员的单克隆抗体,能够与 $CD138^+$ 骨髓瘤细胞、NK 细胞等结合,主要通过激活抗体依赖的 NK 细胞介导的细胞毒性作用发挥抗肿瘤作用^[39]。allo-HSCT 后可能拥有一个新的没有被骨髓瘤抑制或耗尽的免疫系统,可以提高埃罗妥珠单抗移植后的疗效。已有临床试验证实埃罗妥珠单抗作为单药治疗 RRMM 疗效欠佳,但与来那度胺和地塞米松联用则疗效明显^[40]。需要更多的数据来评估其作为 allo-HSCT 后维持治疗的效果。

4.4 免疫治疗

嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T 细胞) 激活独立于主要组织相容性复合体和共刺激分子,这可能对移植

后免疫抑制的情况有利。然而,免疫抑制剂的同时使用可能会限制移植后早期 CAR-T 细胞的使用。当移植后计划使用 CAR-T 细胞治疗时,减少移植后免疫抑制剂的使用而使 T 细胞耗竭这一策略可能有用, GVHD 风险可能降低^[41]。

双特异性抗体(bispecific monoclonal antibody, BsAb)是具有 2 种特异性抗原结合位点的人工抗体,其优点是可直接使用,依赖完整的免疫系统。但移植后 CD8⁺T 细胞在 2~8 个月后恢复,CD4⁺T 细胞在 4~12 个月后恢复^[42]。allo-HSCT 后如果使用 BsAb 治疗,则患者的免疫重建需要更长的时间。

免疫耦联物主要是由结合靶抗原的单克隆抗体、具有细胞毒性作用的效应分子、将效应分子释放到癌细胞的接头分子组成,其可能的免疫协同作用是主要依赖于细胞毒性效应分子抗肿瘤。这在移植后的环境中是一个优势,因为在移植后的最初几个月里,免疫系统通常会受到抑制^[43]。

由于上述免疫疗法均面临过程复杂、成本巨大等问题,故尚未在 allo-HSCT 后的临床实验中得到研究。但 allo-HSCT 后使用免疫疗法可能与移植后的新免疫系统产生协同作用,未来条件成熟时,可逐渐开展相关实验研究。

5 展 望

allo-HSCT 有望治愈更多的 MM 患者,尤其是移植后序贯新药的治疗方案,能使患者获得长期良好反应。对于年轻、化疗耐受性好的患者来说,是较佳的选择。当疾病进展的风险可能超过移植相关风险时,HRMM(前期或复发)亦可能是 allo-HSCT 的候选对象,但需更多的前瞻性随机对照试验来证明这一治疗选择的优势。当患者没有全相合供体时,单倍体移植后置环磷酸胺也是可行的。未来需进一步研究证明是否能够通过将免疫调节剂结合等新药加入预处理方案中或者 allo-HSCT 后使用 CAR-T、NK 细胞输注或者更新的免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂、双特异性抗体等维持治疗来降低复发率。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] COWAN A J, BALDOMERO H, ATSUTA Y, et al. The global state of hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: an analysis of the worldwide network of blood and mar-

row transplantation database and the global burden of disease study[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(12): 2372-2377.

[3] COSTA L J, IACOBELLI S, PASQUINI M C, et al. Long-term survival of 1 338 MM patients treated with tandem autologous *vs.* autologous-allogeneic transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2020, 55(9): 1810-1816.

[4] KALOYANNIDIS P, APOSTOLIDIS J. Allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk multiple myeloma: utopia or continuous challenge in aiming for cure [J]. Curr Treat Options Oncol, 2021, 22(8): 65.

[5] YIN X, TANG L, FAN F, et al. Allogeneic stem-cell transplantation for multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis from 2007 to 2017[J]. Cancer Cell Int, 2018, 18: 62.

[6] MONTEFUSCO V, MUSSETTI A, REZZONICO F, et al. Allogeneic stem cell transplantation and subsequent treatments as a comprehensive strategy for long-term survival of multiple myeloma patients [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(12): 1602-1608.

[7] FRANSSEN L E, RAYMAKERS R, BUIJS A, et al. Outcome of allogeneic transplantation in newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma: long-term follow-up in a single institution [J]. Eur J Haematol, 2016, 97(5): 479-488.

[8] JURGENSEN-RAUCH A, GIBBS S, FARRELL M, et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a safe and effective treatment option in high-risk myeloma patients-a single centre experience [J]. Br J Haematol, 2021, 193(2): 420-423.

[9] GOŁOS A, GIL L, PUŁA B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: a retrospective analysis of the polish myeloma group [J]. Adv Med Sci, 2020, 65(2): 429-436.

[10] SAHEBI F, IACOBELLI S, BIEZEN A V, et al. Comparison of upfront tandem autologous-allogeneic transplantation versus reduced intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6): 802-807.

[11] MAFFINI E, STORER B E, SANDMAIER B

- M, et al. Long-term follow up of tandem autologous-allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):380-391.
- [12] GAHRTON G, IACOBELLI S, GARDERET L, et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma-does it still have a place[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(7):2180.
- [13] CASTAGNA L, MUSSETTI A, DEVILLIER R, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma using post-transplantation cyclophosphamide graft-versus-host disease prophylaxis[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(9):1549-1554.
- [14] CHEN Y, FU W J, XU L P, et al. Comparison of outcomes after human leukocyte antigen-matched and haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation for multiple myeloma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(15):1765-1772.
- [15] GIRALT S, COSTA L J, MALONEY D, et al. Tandem autologous-autologous versus autologous-allogeneic hematopoietic stem cell transplant for patients with multiple myeloma: long-term follow-up results from the blood and marrow transplant clinical trials network 0102 trial[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(4):798-804.
- [16] KRISHNAN A, PASQUINI M C, LOGAN B, et al. Autologous haemopoietic stem-cell transplantation followed by allogeneic or autologous haemopoietic stem-cell transplantation in patients with multiple myeloma (BMT CTN 0102): a phase 3 biological assignment trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(13):1195-1203.
- [17] LEBLANC R, CLAVEAU J S, AHMAD I, et al. Newly diagnosed multiple myeloma patients treated with tandem auto-allogeneic stem cell transplant have better overall survival with similar outcomes at time of relapse compared to patients who received autologous transplant only[J]. *Clin Transplant*, 2020, 34(12):e14099.
- [18] CHIM C S, KUMAR S K, ORLOWSKI R Z, et al. Correction; management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond[J]. *Leukemia*, 2019, 33(4):1058-1059.
- [19] PARK H, BYUN J M, YOON S S, et al. Allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory multiple myeloma treatment; is it still relevant[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8):2354.
- [20] KNOP S, ENGELHARDT M, LIEBISCH P, et al. Allogeneic transplantation in multiple myeloma: long-term follow-up and cytogenetic subgroup analysis[J]. *Leukemia*, 2019, 33(11):2710-2719.
- [21] JURGENSEN-RAUCH A, GIBBS S, FARRELL M, et al. Reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is a safe and effective treatment option in high-risk myeloma patients-a single centre experience[J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(2):420-423.
- [22] GREIL C, ENGELHARDT M, IHORST G, et al. Allogeneic transplantation of multiple myeloma patients may allow long-term survival in carefully selected patients with acceptable toxicity and preserved quality of life[J]. *Haematologica*, 2019, 104(2):370-379.
- [23] SCOTT K, HAYDEN P J, WILL A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4:CD010816.
- [24] GREEN D J, MALONEY D G, STORER B E, et al. Tandem autologous/allogeneic hematopoietic cell transplantation with bortezomib maintenance therapy for high-risk myeloma[J]. *Blood Adv*, 2017, 1(24):2247-2256.
- [25] LEBLANC R, AHMAD I, TERRA R, et al. Profound MRD negativity rates after frontline tandem autologous-allogeneic stem cell transplantation followed by bortezomib maintenance in high-risk or young myeloma patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2019, 19(10):e41-e42.
- [26] DAVIES F, RIFKIN R, COSTELLO C, et al. Real-world comparative effectiveness of triplets containing bortezomib (B), carfilzomib (C), daratumumab (D), or ixazomib (I) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) in the US[J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(9):2325-2337.
- [27] CHHABRA S, VISOTCKY A, PASQUINI M C, et al. Ixazomib for chronic graft-versus-host

- disease prophylaxis following allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(10):1876-1885.
- [28] YONG K, GONZALEZ-MCQUIRE S, SZABO Z, et al. The start of a new wave: developments in proteasome inhibition in multiple myeloma [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101(2):220-236.
- [29] GAY F, GÜNTHER A, OFFIDANI M, et al. Carfilzomib, bendamustine, and dexamethasone in patients with advanced multiple myeloma: the EMN09 phase 1/2 study of the European myeloma network [J]. *Cancer*, 2021, 127(18):3413-3421.
- [30] SHIMONI A, SHEM-TOV N, YERUSHALMI R, et al. Carfilzomib combined with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation from unrelated donors [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(2):451-456.
- [31] FUCHIDA S I, SHIMURA K, TAMINISHI-KA TSURAGAWA Y, et al. Successful treatment of relapse/refractory multiple myeloma with carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone combination therapy following allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2019, 60(10):1468-1470.
- [32] KNEPPERS E, VAN DER HOLT B, KERSTEN M J, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 trial [J]. *Blood*, 2011, 118(9):2413-2419.
- [33] ALSINA M, BECKER P S, ZHONG X, et al. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8):1183-1189.
- [34] DIMOPOULOS M, DYTFFELD D, GROSICKI S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(19):1811-1822.
- [35] ABE Y, ISHIDA T. Immunomodulatory drugs in the treatment of multiple myeloma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(8):695-702.
- [36] LEOTTA S, PIROSA M C, MARKOVIC U, et al. Pomalidomide-responsive extramedullary myeloma relapsed after allogeneic hematopoietic transplant and refractory to multiple lines of chemotherapy [J]. *Chemotherapy*, 2019, 64(2):110-114.
- [37] DEVARAKONDA S E, SHARMA N. Role of stem cell T transplantation in multiple myeloma [J]. *Cancers*, 2021, 13(4):863.
- [38] NIKOLAENKO L, CHHABRA S, BIRAN N, et al. Graft-versus-host disease in multiple myeloma patients treated with daratumumab after allogeneic transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(6):407-414.
- [39] CAMPBELL K S, COHEN A D, PAZINA T. Mechanisms of NK cell activation and clinical activity of the therapeutic slamf7 antibody, elotuzumab in multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2551.
- [40] SATO K, TSUKADA N, NASHIMOTO J, et al. Elotuzumab treatment for a multiple myeloma patient relapsing after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Rinsho Ketsueki*, 2019, 60(12):1635-1640.
- [41] SMITH M, ZAKRZEWSKI J, JAMES S, et al. Posttransplant chimeric antigen receptor therapy [J]. *Blood*, 2018, 131(10):1045-1052.
- [42] EINSELE H, RASCHE L, TOPP M S, et al. The use of bispecific antibodies to optimize the outcome of patients with acute leukemia, lymphoma and multiple myeloma after SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(Suppl 2):721-726.
- [43] BRUINS W S C, ZWEEGMAN S, MUTIS T, et al. Targeted therapy with immunoconjugates for multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1155.