

# 多发性骨髓瘤自体干细胞移植预处理方案进展

何瑜\*, 罗云#

重庆医科大学附属第二医院血液内科, 重庆

收稿日期: 2023年1月19日; 录用日期: 2023年2月15日; 发布日期: 2023年2月22日

## 摘要

多发性骨髓瘤是血液系统第二大恶性肿瘤, 新药来临之后多发性骨髓瘤患者治疗效果较好, 但终面临复发风险。对于符合移植条件的患者来说自体干细胞移植仍是主要治疗方案。预处理是自体干细胞移植的重要过程, 大剂量马法兰是现在主流的预处理方案。本文从马法兰用量、种类、马法兰联合其他药物几方面来概述了多发性骨髓瘤自体干细胞移植预处理方案进展。结论: 预处理方案需做到有效性和安全性二者兼顾。以马法兰为基础的联合用药方案虽显示出患者可能获益, 但实验样本量较少, 需要进一步验证。目前MM患者预处理方案仍是推荐马法兰(200 mg/m<sup>2</sup>), 对于年龄大于65~70岁以上或肾功能不全(肾小球滤过率低于60 ml/min)患者可减为140 mg/m<sup>2</sup>。

## 关键词

多发性骨髓瘤, 自体干细胞移植, 预处理方案

# Progress in Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma

Yu He\*, Yun Luo#

Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 19<sup>th</sup>, 2023; accepted: Feb. 15<sup>th</sup>, 2023; published: Feb. 22<sup>nd</sup>, 2023

## Abstract

Multiple myeloma is the second most common malignant tumor of the hematologic system, and

\*第一作者。

#通讯作者。

patients with multiple myeloma respond well to treatment after the advent of new drugs, but eventually face the risk of relapse. Autologous stem cell transplantation remains the mainstay of treatment for patients eligible for transplantation. Transplantation conditioning is an important process in autologous stem cell transplantation, and high-dose melphalan is now the mainstream transplantation conditioning regimen. In this paper, the progress of transplantation conditioning regimen of autologous stem cell transplantation for multiple myeloma is summarized from the aspects of melphalan dosage, type, melphalan combined with other drugs. Conclusion: Transplantation conditioning regimen should be combined with efficacy and safety. Although melphalan based combination regimens have shown possible benefits, the experimental sample size is small and requires further validation. At present, the conditioning regimen for MM patients is still recommended melphalan (200 mg/m<sup>2</sup>), which can be reduced to 140 mg/m<sup>2</sup> for patients older than 65~70 years or with renal insufficiency (glomerular filtration rate less than 60 ml/min).

## Keywords

Multiple Myeloma, Autologous Stem Cell Transplantation, Conditioning Regimen

Copyright © 2023 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

多发性骨髓瘤是一种常见的血液系统恶性肿瘤,其特征是骨髓内单克隆浆细胞恶性增殖导致患者出现不同程度的骨质被破坏、贫血、急性肾功能损伤、高钙血症。虽然目前已有多种药物面世,如蛋白酶体抑制剂(硼替佐米、卡非佐米等)、免疫调节剂(来那度胺、沙利度胺)。目前研究显示未做干细胞移植的多发性骨髓瘤患者对于这些新药的联合治疗反应较好,但有早期复发风险。对于初诊多发性骨髓瘤的患者都应在诱导化疗的同时评估患者是否适合进行自体干细胞移植。高剂量化疗后行自体干细胞移植,后续再联合来那度胺维持治疗被认为是符合移植要求的MM患者的标准治疗方案[1]。此前有研究显示特别是对于在危险分层中被评为高危的患者来说,早期行自体干细胞移植可能获益更大[2]。现有研究证据显示对于多发性骨髓瘤患者来说增强预处理化疗方案可提高患者移植缓解率,减少复发、延长患者生命[3]。目前自体干细胞移植标准的预处理方案是大剂量马法兰(200 mg/m<sup>2</sup>),对于年龄大于65~70岁以上或肾功能不全(肾小球滤过率低于60 ml/min)的患者可减为140 mg/m<sup>2</sup>。有研究显示增强一线化疗后的反应深度可以改善多发性骨髓瘤患者的PFS[3]。所以目前有研究尝试加大预处理方案的强度,从而更多地降低患者身体中微小残留病,最后达到提高患者缓解率的目的。在这里我们主要概述了目前出现的各种预处理方案及其有效性和安全性。

## 2. 单用马法兰

美法仑作为一种烷化剂,它具有强大的抗肿瘤效力,但同时大剂量美法仑常见的副作用就是严重的黏膜炎和胃肠道毒性。最初美法仑被确定用于预处理方案后,IFM对比了8 Gy TBI加美法仑(140/m<sup>2</sup>)与单独使用美法仑(200/m<sup>2</sup>),结果显示TBI-Mel组患者发生严重黏膜炎的现象更频繁,而且该研究随访45个月,TBI-Mel OS更低。至此200 mg/m<sup>2</sup>马法兰被确定为标准剂量。有研究使用100 mg/m<sup>2</sup>马法兰与200 mg/m<sup>2</sup>马法兰相比,结果显示100 mg/m<sup>2</sup>马法兰虽可取得更好的耐受性,但疗效较差,故并未被推荐使用。在既往回顾性研究中显示大于70岁MM患者接受200 mg/m<sup>2</sup>马法兰治疗相关死亡率(TRM)高,因其高毒

性故不推荐使用。一项大型单中心研究显示 Mel140 较 Mel200 相比粘膜发生率更低(29% vs 49%  $p = 0.002$ )。同时对于老年患者来说 Mel140 与 Mel200 疗效相当[4]。我们知道肾功能可以影响马法兰在体内的代谢情况, 低剂量的马法兰带来的毒性相对可减少[2]。故 MEL140 目前是老年或合并肾功能衰竭患者的推荐剂量。欧洲血液及骨髓移植协会(EBMT)一项报道显示 MEL140 马法兰对 VGPR 或更好患者有优势, 而 Mel200 在移植时反向不足患者中有更好的结果。对于更大剂量的马法兰研究也有相关报道, 有研究显示在联合使用阿米福汀等细胞保护剂状态下, 患者可耐受的马法兰剂量为  $280 \text{ mg/m}^2$ 。6 名患者接受 Mel280 同时接受阿米福汀, 三分之一的患者出现了心脏剂量限值性毒性[5]。因为剂量增加带来的临床效果并不理想, 故  $280 \text{ mg/m}^2$  并未被推荐使用。 $200 \text{ mg/m}^2$  马法兰给药方式可分为一天给药  $200 \text{ mg/m}^2$  和两天给药(每天给药  $100 \text{ mg/m}^2$ )。Parmar 等人的研究显示 2 种给药方式疗效相当, 但 1 天给药方式的肾毒性更低。最近来自 2 个中心共 265 MM 患者的研究再次证实采取 1 天给药和 2 天给药的患者在血液不良事件发生率、血小板植入时间、PFS、OS 相当[6]。传统马法兰因具有水溶性不足、化学稳定性欠佳等特性, 故需要加入含有丙二醇的溶剂来改善以上问题。但增入丙二醇后马法兰会出现心脏、肾脏、神经及代谢系统相关毒性。2016 年美国批准了一种不含丙二醇的马法兰, 这种 PGF-Mel 可以改善传统马法兰水溶性不足、化学稳定性欠佳等不足。Aljitawi 在 2014 进行了 2 期临床研究证实 PGF-Mel 与传统马法兰用于生物等效性[7]。Kathleen Monahan 等人做了一项单中心、回顾性研究。162 位 MM 患者接受了传统美法仑作为预处理方案, 132 位患者在移植前接受了 PGF-Mel, 结果显示 PGF-Mel 作为预处理方案与传统马法兰(PG-Mel)相比可以轻度改善患者中性粒细胞重建(中位数, 12 天对 13 天,  $p < 0.001$ )、降低 3~4 级感染率(1.5% VS 8.0%,  $p < 0.05$ )、降低再住院率(6.8% vs 17.9%,  $p = 0.04$ ) [8]。在黏膜炎发生率、器官毒性、100 天死亡率等方面两组并未表现出明显差异。虽然在疗效方面 PGF-Mel 并没有更好的表现, 但其再住院率及严重感染率低仍令人惊喜。

### 3. 马法兰联合传统化疗药

有研究显示移植前化疗反应率好的患者可以获得更好的 PFS 和 OS。目前有研究尝试增强预处理强度, 从而更多地降低患者身体中微小残留病, 最后达到提高患者缓解率的目的。早期研究人员尝试过马法兰 + TBI、马法兰 + 环磷酰胺来优化预处理方案。但令人遗憾的是, 这些方案是毒性增加, 移植相关死亡率增加。白消安作为一种烷化剂, 与马法兰联合使用时可显示出协同作用, 肿瘤细胞毒性增加。2000 年西班牙医疗机构尝试将口服白消安与美法仑连用, 但静脉闭塞性疾病(VOD)非常明显。在 2018 年一项前瞻性、多中心的二期临床试验选取了 99 名多发性骨髓瘤患者, 最后结果显示静脉使用白消安联合马法兰对多发性骨髓瘤移植患者来说是安全有效的, 移植后 sCR/CR 反应增加了 17.2% [9]。随后的有一项开发、随机的三期临床试验显示白消安联合马法兰  $140 \text{ mg/m}^2$  用于多发性骨髓瘤自体干细胞移植前预处理方案与经典的单独马法兰预处理相比, 可以延长患者 PFS (64.7 月 vs 43.5 月风险比 0.53, 95% CI 0.30~0.91,  $p = 0.022$ ) [10]。近期一项荟萃分析通过纳入 10 个研究, 共包括 2855 名多发性骨髓瘤患者, 最终得出结论白消安联合马法兰方案预处理与单独使用马法兰相比可延长患者的 PFS, 但并没有延长患者的 OS [11]。在不良反应方面, 白消安马法兰方案主要是导致患者发生胃肠道毒性较少, 而获得黏膜炎与感染机会增加。这项研究的不足在于部分回顾性研究缺乏 MRD 的测量。各研究移植后续维持方案也有不同, 部分研究采用的来那度胺, 部分研究采用的沙利度胺维持治疗。维持方案的异质性也可能导致各研究结果的差异。更令人惊喜的是, Patrick Hagen 尝试使用白消安、马法兰、硼替佐米(BuMelVel)进行预处理, 他们研究了 43 名多发性骨髓瘤患者接受 BuMelVel 化疗, 随访 7 年, 主要随访终点是 PFS。与数据库中报道的马法兰预处理患者对比, BuMelVel 组患者显示出更长的 PFS, 甚至在没有维持治疗的情况下, 7 年 PFS 达到了 32%。这可能与两种靶点不同的烷化剂联用产生的协同效用有关[12]。

卡莫司汀成功运用于淋巴瘤的治疗, 随后也有研究尝试将其与马法兰联用, 用于骨髓瘤移植前预处理。一项回顾性研究共有 104 名 MM 患者接受卡莫司汀  $500 \text{ mg/m}^2$  + 马法兰  $200 \text{ mg/m}^2$  预处理, 103 名患者单用马法兰  $200 \text{ mg/m}^2$ 。卡莫司汀 + 马法兰方案组患者中位总生存时间增加, 但差异无统计学意义 ( $88.4 \text{ vs } 67.2$  个月,  $p = 0.07$ )。卡莫司汀 + 马法兰组 48% 患者出现间质性肺炎, 经糖皮质激素治疗后并没有出现相关死亡病例[13]。而之前有学者将卡莫司汀  $350 \text{ mg/m}^2$  + 马法兰  $200 \text{ mg/m}^2$  作为预处理方案, 观察到间质性肺炎的发生率为 25%。卡莫司汀联合马法兰肺相关毒性可能与卡莫司汀剂量相关。

BEAM 方案包括卡莫司汀、乙泊苷、阿糖胞苷、马法兰。一项回顾性研究有 24 名 MM 患者接受 BEAM 方案预处理, 同时与 19 名单用高剂量马法兰的 MM 患者对比。这些患者都是第一次移植后病情进展, 再次接受挽救性自体干细胞移植。最终结果显示 BEAM 组患者具有更高的感染率 ( $25\% \text{ vs } 16\%$ ,  $p = 0.70$ )、更高的发热率 ( $100\% \text{ vs } 68\%$ ,  $p = 0.004$ )。BEAM 组患者 PFS 较马法兰组无改善 ( $7.7 \text{ vs } 12.1$  个月,  $p = 0.82$ )。BEAM 方案似乎显示出更大的毒性, 而疗效与单用马法兰相当。

苯达莫司汀是一种烷化剂, 它的主要作用是引起 DNA 链断裂, 诱导细胞凋亡和抑制有丝分裂。Sarah Farag 做了一项前瞻性研究, 该研究将多发性骨髓瘤移植使用苯达莫司汀 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 联合马法兰 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 方案预处理与单独使用标准剂量马法兰 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 对比[14]。该研究共有 60 名患者接受苯达莫司汀 + 马法兰, 60 名患者接受单用马法兰。该研究也纳入了具有高危遗传因素的患者, 两组在高危遗传因素、年龄方面并无显著统计学差异 (均是  $p > 0.05$ )。所有研究患者的造血细胞均成功植入, 两组患者在造血重建时间、PFS、OS 无显著统计学差异, 两组感染发生率相当。造血干细胞移植完成后苯达莫司汀联合马法兰组完全缓解 (CR) 率/严格意义的完全缓解 (sCR) 率 ( $70.0\%$ ) 明显高于马法兰组 ( $51.7\%$ )。苯达莫司汀组有 3 名患者出现了急性肾功能损伤, 而马法兰组患者无一出现该情况, 但是后续的治疗表明这种肾功能损伤有可以完全逆转的。该作者认为苯达莫司汀联合马法兰预处理方案安全有效, 可显著提高 MM 患者 CR/sCR 率, 出现的肾毒性治疗后也可完全缓解。Alexandra 等人做了一项 II 期临床试验, 利用苯达莫司汀 ( $225 \text{ mg/m}^2$ ) 联合马法兰 ( $200 \text{ mg/m}^2$ ) 分别对 18 名初诊为 MM 患者, 及 17 名复发难治性 MM 患者进行预处理[15]。初诊组患者 PFS 为 48 个月, 复发难治组患者 PFS 为 45 个月。与其他方案相比, 复发难治组达到 PFS 45 个月是极为出色的表现。这或许提示复发难治型 MM 患者可进一步接受该方案可能获益更多。但该项试验纳入研究的患者较少, 且患者治疗情况异质性较大。我们需要更多试验去证明。

#### 4. 马法兰联合新药

硼替佐米是一种选择性强效的蛋白酶体抑制剂, 有研究表明硼替佐米和马法兰在诱导骨髓瘤细胞凋亡过程中具有协调作用。目前对于硼替佐米联合马法兰方案的疗效报道并不一致。IFS 的一项 2 期研究显示与标准马法兰方案相比预处理方案中将入硼替佐米可将自体干细胞移植患者 CR 从 11% 提升至 35%, 且该联合方案并没有叠加毒性, 无治疗相关死亡率[16]。但近期的 3 期临床试验显示出硼替佐米联合马法兰 (Bor-HDM) 预处理方案并不能改善患者的疗效。该项试验有 154 名患者接受 Bor-HDM (硼替佐米  $1 \text{ mg/m}^2$  + 马法兰  $200 \text{ mg/m}^2$ ) 方案预处理, 对照组 146 名患者接受 HDM (马法兰  $200 \text{ mg/m}^2$ ) 预处理。最终结果显示移植 60 天后, Bor-HDM 组与 HDM 相比 sCR/CR 率并无差异 ( $22.1\% \text{ vs } 20.5\%$ ,  $p = 0.844$ ) [17]。Biran 等人报道了 32 名复发的骨髓瘤患者接受硼替佐米马法兰预处理有获益[18]。Benedetta 等人进行了一项单中心、回顾性研究, 他们纳入了 48 名初诊的多发性骨髓瘤患者, 其中 28 名患者接受硼替佐米马法兰方案预处理, 其余 20 名患者接受马法兰预处理。最终得出结论硼替佐米马法兰方案作为预处理方案比单独使用马法兰相比, 移植后 RR 更高[19]。Eda Aypar 等人的一项 3 期临床试验显示硼替佐米联系马法兰预处理可能使患者更多地出现腹泻和黏膜炎, 甚至患者转诊 ICU 机会可能会增加[20]。卡非佐米作为二代蛋白酶体抑制剂, 有报道称卡非佐米联合马法兰可能使患者缓解率提高, 且安全有效[21]。但目前



关于卡非佐米作为预处理方案的研究较少, 我们需要更多的研究来进一步证实卡非佐米的疗效及安全性。

## 5. 讨论及展望

多发性骨髓瘤预处理是为了进一步增加患者 CR 率, 提高患者生活及生存质量, 因此应尽量采用毒副作用较小的方案。目前大剂量马法兰(200 mg/m<sup>2</sup>)仍被认为是标准方案, 其安全及有效性在前期研究已被证实。新的研究尝试在预处理方案中加入其它药物增强抗骨髓瘤细胞强度, 例如烷化剂、蛋白酶体抑制剂。但 MM 患者在前期诱导化疗中可能已经有同样的药物暴露, 预处理再次使用可能导致药物剂量累计, 化疗毒副作用增加。目前虽然部分试验证明强化方案与单用大剂量马法兰相比安全性相当, 但大部分临床研究纳入患者数量较少。因此强化预处理方案药物使用的时间及用量需要更多的前瞻性试验来探索。硼替佐米联合马法兰预处理方案虽被普遍证实并不额外增加毒性, 但对于该方案的有效性并不确切, 而新的蛋白酶体抑制剂卡非佐米的研究也显示出不错的成绩, 但目前研究样本较少, 需要更多中心的研究来探讨其疗效, 或许这可以成为下一个研究热点。白消安联合马法兰并证实可提高患者 PFS, 但是该方案毒性增加, 而且最终并没有转化为 OS 改善。PGF-Mel 从药理来讲可减轻使用者的心脏、肾脏等毒性, 目前与马法兰相比其安全性得到证实, 甚至可减少再住院率, 但其价格高于传统美法仑可能带来经济限制。200/m<sup>2</sup> 马法兰目前仍是 MM 患者自体干细胞移植的标准预处理方案, 老年及肾功能不全患者可减量至 140/m<sup>2</sup>。目前对于多发性骨髓瘤的治疗提倡趋于个体化, 根据患者生物标志物不同、危险分层不同, 指南建议采取的诱导化疗及维持治疗有所不同。目前预处理方案研究项目中纳入患者具有高危遗传因素患者相对较少, 我们需要更多的研究来了解具有特定遗传因素的患者是否能够通过某一种预处理方案获益更多。

## 参考文献

- [1] Cowan, A.J., Green, D.J., Kwok, M., *et al.* (2022) Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review. *JAMA*, **327**, 464-477. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0003>
- [2] Ali, M.O. and Al Hadidi, S. (2022) High Dose (Conditioning) Regimens Used Prior to Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Transplantation and Cellular Therapy*, **28**, 572-580. <https://doi.org/10.1016/j.tct.2022.06.013>
- [3] Garderet, L., Beohou, E., Caillot, D., *et al.* (2016) Upfront Autologous Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients: A Prospective Multicenter Study. *Haematologica*, **101**, 1390-1397. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.150334>
- [4] Srour, S.A., Milton, D.R., Bashir, Q., *et al.* (2021) Melphalan Dose Intensity for Autologous Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Haematologica*, **106**, 3211-3214. <https://doi.org/10.3324/haematol.2021.279179>
- [5] Shaw, P.J., Nath, C.E. and Lazarus, H.M. (2014) Not Too Little, Not Too Much-Just Right! (Better Ways to Give High Dose Melphalan). *Bone Marrow Transplant*, **49**, 1457-1465. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.186>
- [6] Aydin, M., Tang, M.W., Wondergem, M.J., *et al.* (2022) High-Dose Melphalan in 1 Day versus over 2 Days Followed by Autologous Stem Cell Transplantation as Consolidation Treatment in Patients with Multiple Myeloma. *British Journal of Haematology*, **196**, e67-e70. <https://doi.org/10.1111/bjh.17980>
- [7] Aljitawi, O.S., Ganguly, S., Abhyankar, S.H., *et al.* (2014) Phase IIa Cross-Over Study of Propylene Glycol-Free Melphalan (LGD-353) and Alkeran in Multiple Myeloma Autologous Transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **49**, 1042-1045. <https://doi.org/10.1038/bmt.2014.120>
- [8] Monahan, K., Kleman, A., Thapa, B., *et al.* (2020) Propylene Glycol-Free Melphalan versus PG-Melphalan as Conditioning for Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **26**, 2229-2236. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.08.030>
- [9] Jung, S.H., Lee, J.J., Kim, J.S., *et al.* (2018) Phase 2 Study of an Intravenous Busulfan and Melphalan Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma (KMM150). *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 923-929. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.004>
- [10] Bashir, Q., Thall, P.F., Milton, D.R., *et al.* (2019) Conditioning with Busulfan plus Melphalan versus Melphalan Alone before Autologous Haemopoietic Cell Transplantation for Multiple Myeloma: An Open-Label, Randomised, Phase 3

- Trial. *The Lancet Haematology*, **6**, e266-e275. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(19\)30023-7](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(19)30023-7)
- [11] Gao, F., Lin, M.S., You, J.S., *et al.* (2021) Long-Term Outcomes of Busulfan plus Melphalan-Based versus Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> Conditioning Regimens for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Cell International*, **21**, Article No. 601. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02313-z>
- [12] Hagen, P., D'Souza, A., Hari, P., *et al.* (2020) Busulfan, Melphalan, and Bortezomib Compared to Melphalan as a High Dose Regimen for Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma: Long Term Follow Up of a Novel High Dose Regimen. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 3484-3492. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1811275>
- [13] Veeraputhiran, M., Jain, T., Deol, A., *et al.* (2015) BEAM Conditioning Regimen Has Higher Toxicity Compared with High-Dose Melphalan for Salvage Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **15**, 531-535. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.05.008>
- [14] Farag, S., Bacher, U., Jeker, B., *et al.* (2022) Adding Bendamustine to Melphalan before ASCT Improves CR Rate in Myeloma vs. Melphalan Alone: A Randomized Phase-2 Trial. *Bone Marrow Transplant*, **57**, 990-997. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01681-y>
- [15] Gomez-Arteaga, A., Mark, T.M., Guarneri, D., *et al.* (2019) High-Dose Bendamustine and Melphalan Conditioning for Autologous Stem Cell Transplantation for Patients with Multiple Myeloma. *Bone Marrow Transplant*, **54**, 2027-2038. <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0587-0>
- [16] Roussel, M., Moreau, P., Huynh, A., *et al.* (2010) Bortezomib and High-Dose Melphalan as Conditioning Regimen before Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with *de Novo* Multiple Myeloma: A Phase 2 Study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*, **115**, 32-37. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-229658>
- [17] Roussel, M., Lauwers-Cances, V., Macro, M., *et al.* (2022) Bortezomib and High-Dose Melphalan Conditioning Regimen in Frontline Multiple Myeloma: An IFM Randomized Phase 3 Study. *Blood*, **139**, 2747-2757. <https://doi.org/10.1182/blood.2021014635>
- [18] Biran, N., Rowley, S.D., Vesole, D.H., *et al.* (2016) A Phase I/II Study of Escalating Doses of Bortezomib in Conjunction with High-Dose Melphalan as a Conditioning Regimen for Salvage Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **22**, 2165-2171. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2016.08.017>
- [19] Dalla Palma, B., Accardi, F., Prezioso, L., *et al.* (2020) Combining Bortezomib to High Dose Melphalan as Conditioning Regimen Results in the Improvement of the Response Rate in Newly Diagnosed Young Multiple Myeloma Patients. *Leukemia & Lymphoma*, **61**, 1238-1241. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1706735>
- [20] Aypar, E., İzzettin, F.V., Akı, Ş.Z., *et al.* (2018) Comparison of Conditioning Regimen Toxicities among Autologous Stem Cell Transplantation Eligible Multiple Myeloma Patients: High-Dose Melphalan versus High-Dose Melphalan and Bortezomib. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, **24**, 281-289. <https://doi.org/10.1177/1078155217697486>
- [21] Costa, L.J., Landau, H.J., Chhabra, S., *et al.* (2018) Phase 1/2 Trial of Carfilzomib plus High-Dose Melphalan Preparative Regimen for Salvage Autologous Hematopoietic Cell Transplantation Followed by Maintenance Carfilzomib in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, **24**, 1379-1385. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2018.01.036>