

## 达雷妥尤单抗在治疗多发性骨髓瘤中的临床应用

木合拜尔·阿布都尔, 漆小龙, 刘虹

新疆维吾尔自治区人民医院 新疆乌鲁木齐

**【摘要】背景** 近几年, 随着对免疫系统参与 MM 研究的不断深入, 单克隆抗体逐渐成为 MM 治疗性用药的研究热点。目的 分析 CD38 单克隆抗体—达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性, 探讨其在临床应用中的进展及优势, 为其临床用药提供依据。**方法** 回顾性分析新疆维吾尔自治区人民医院血液科 2016 年 8 月—2022 年 3 月期间住院并接受达雷妥尤单抗治疗的 10 例多发性骨髓瘤患者临床资料, 随访分析疗效及不良反应。**结果** 10 例多发性骨髓瘤患者中 8 例可进行疗效评估, 总体缓解率 (ORR) 为 62.5%, 其中 6/10 患者出现淋巴细胞减少, 4/10 患者出现了血小板减少和中性粒细胞减少, 应用达雷妥尤单抗治疗后血清游离轻链水平明显下降。**结论** 达雷妥尤单抗在治疗多发性骨髓瘤中具有较好的临床疗效和安全性, 且在清除血清游离轻链中发挥了一定的作用, 其应用前景值得期待。

**【关键词】** 达雷妥尤单抗; 多发性骨髓瘤; 疗效; 进展

**【收稿日期】** 2023 年 12 月 1 日 **【出刊日期】** 2024 年 5 月 9 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcan.20240001

### The clinical application of Daratumumab in the treatment of multiple myeloma

*Muhebaier · Abuduer, Xiaolong Qi, Hong Liu*

*Xinjiang People's Hospital, Urumqi, Xinjiang*

**【Abstract】Background:** In recent years, with the continuous deepening of the immune system's participation in MM research, monoclonal antibodies have gradually become a research hot spot for MM therapeutic drugs. **Objective:** To analyze the efficacy and safety of CD38 monoclonal antibody-marriageability in the treatment of multiple myeloma, to explore its progress and advantages in clinical application, and to provide a basis for its clinical use. **Methods:** The clinical data of 10 patients with multiple myeloma who were hospitalized and treated with marriageability from August 2016 to March 2022 in the Department of Hematology of Xinjiang Augury Autonomous Region People's Hospital were retrospectively analyzed, and the efficacy and adverse reactions were followed up to analyze the efficacy and adverse reactions. **Results** Eight of the 10 patients with multiple myeloma could be evaluated for efficacy, and the overall response rate (ORR) was 62.5%, of which 6/10 patients had lymphopenia, 4/10 patients had thrombocytopenia and neutropenia, and the serum free light chain level decreased significantly after treatment with marriageability. **Conclusion:** marriageability has good clinical efficacy and safety in the treatment of multiple myeloma, and plays a certain role in clearing the free light chain of serum, and its application prospects are worth looking forward to.

**【Keywords】** Daratumumab; Multiple Myeloma; Efficacy; Progress

多发性骨髓瘤是一种血液系统恶性肿瘤, 其特征是骨髓中存在异常的克隆浆细胞不受控制地增殖最终可能导致破坏性骨损伤、肾损伤、贫血和高钙血症。每年在美国和全世界大约有 34920 人和 155688 人被诊断出患有多发性骨髓瘤。<sup>[1]</sup>虽然在过去地 20 年里随着蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物及

自体造血干细胞移植地广泛应用, 在 MM 的总体疗效方面取得了越来越大的改善, 但是 MM 在很大程度上仍然无法治愈。随着新药的不断涌现, 达雷妥尤单抗作为首个批准用于治疗 MM 患者的 CD38 单克隆抗体药物, 显著改变了多发性骨髓瘤 (MM) 的治疗前景。既往有研究证实, 达雷妥尤单抗单一疗

法是一种有效的策略, 可用于大量预治疗和难治性多发性骨髓瘤患者, 具有良好的安全性。<sup>[2]</sup>2015年11月达雷妥尤单抗获得美国FDA批准用于治疗多发性骨髓瘤患者; 2020年5月, 其皮下剂型获得FDA批准用于治疗原发性轻链型淀粉样变患者。2019年7月, 在国内首次获批, 用于治疗多发性骨髓瘤患者。由于达雷妥尤单抗在国内上市较晚, 故中国患者在使用达雷妥尤单抗后的临床数据有限, 故本文将围绕达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的疗效及安全性去阐明达雷妥尤单抗目前的应用前景, 为多发性骨髓瘤患者临床治疗提供更多的依据。

## 1 对象与方法

### 1.2 研究对象

对2016年8月—2022年3月期间在新疆维吾尔自治区接受达雷妥尤单抗为主治疗10例复发难治性多发性骨髓瘤患者的临床资料进行回顾性分析。本研究经伦理委员会审核同意, 使用达雷妥尤单抗治疗的患者均签署化疗同意书。所有患者收集数据包括患者初诊时情况(见表1)及使用达雷妥尤单抗治疗前基线情况(见表2)。

### 1.3 研究相关定义及疗效评估

1.3.1 原发难治性MM是指对初始治疗无反应或反应差, 任何治疗后没有达到微小缓解(MR)。RRMM是指疗效达到微小反应(MR)及以上后出现的复发并且需进行补救的治疗者, 或距最近一次治疗60d内疾病出现进展者。

1.3.2 多发性骨髓瘤依照M蛋白类型分为: IgG型、IgA型、IgD型、

IgM型、IgE型、轻链型、双克隆型以及不分泌型。进一步可根据M蛋白的轻链型别分为κ型和λ型。按照传统的Durie-Salmon(DS)分期系统<sup>[3]</sup>和

修订的国际分期系统(Revised International Staging System, R-ISS)<sup>[4]</sup>进行分期。

1.3.3 疗效评估及安全性评估: 疗效评估采用《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020年修订)》的缓解标准进行判断。<sup>[5]</sup>

1.3.4 达雷妥尤单抗使用方法: 1例患者给予达雷妥尤单抗联合伊沙佐米化疗(达雷妥尤单抗1000mg d1, 伊沙佐米4mg d1, d8, d15, 每28天为一周期), 1例患者给与达雷妥尤单抗联合硼替唑米治疗, 其余患者均给予达雷妥尤单抗单药维持性化疗。

## 2 结果

### 2.1 患者基线情况

患者初诊时情况(见表1)及使用达雷妥尤单抗治疗前基线情况(见表2)。10例患者均接受过蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂和地塞米松的治疗, 1例患者接受过自体造血干细胞移植。

### 2.2 疗效评估

10例患者中所有患者均完成了至少1疗程的达雷妥尤单抗治疗, 其中8例患者可进行疗效评估, 对完成达雷妥尤单抗至少1个疗程患者进行疗效评估, 8例患者中VGPR 2例(28.6%), PR例(14.3%), MR 1例(14.3%), SD 3例(14.3%), ORR 62.5%(5/8)。应用达雷妥尤单抗治疗后血清游离轻链水平平均明显下降。

### 2.3 用药安全性评估

疗效: 3级及以上淋巴细胞减少5例(50%), 3级及以上血小板减少及中性粒细胞减少4例(40%), 输液相关不良反应2级及以下3例(30%), 表现为咳嗽、发热。治疗过程中没有患者因达雷妥尤单抗相关不良反应停止用药。

表1 10例多发性骨髓瘤患者初诊情况

	性别	年龄	诊断分型	DS分期	ISS分期	R-ISS分期
1	男	61	轻链κ型			
2	男	68	/			
3	男	69	IgA-k型	IIIB	III	III
4	女	44	IgG-LAM型	III	II	
5	女	56	轻链λ型	IIIB	III	
6	男	43	/			
7	男	54	IgGκ型	IIIA	II	II
8	女	54	IgDλ型伴λ型	III	III	III
9	女	49	IgGκ型	IIIB		
10	男	60	IgG-K轻链型	IIIB	III	

表 2 10 例多发性骨髓瘤患者达雷妥尤单抗治疗前基线情况

患者	分型	血红蛋白 (g/L)	清蛋白 (g/L)	肌酐 (umol/L)	骨髓浆 细胞%	FISH
1	轻链 κ 型	135	43.5	50	3%	未见异常
2	/	90	41.6	93.8	3%	未见异常
3	IgA-k 型	111	35.87	88.84	6%	未见异常
4	IgG-LAM 型	130	36.01	44.2	34%	RB1 位点缺失, D13S319 位点缺失, p53 位点缺失, IGH 发生重排
5	轻链 λ 型	92	41.27	458.6	42.50%	1q21 位点扩增、RB1 位点缺失、D13S319 位点缺失
6	/	77	39.1	873	65%	IGH 位点拷贝数减少, 比例约为 65%
7	IgGκ 型	86	28.9	64.1	32.50%	未见异常
8	IgDλ 型伴 λ 型	77	31.3	94.9	77%	RB1 位点缺失、D13S319 位点缺失、1q21 位点扩增, IGH 可能发生重排, 可能存在 t(4;14)
9	IgGκ 型	75	27.7	588.8	/	未见异常
10	IgG-K 轻链型	87	39.54	114.9	/	未见异常

### 3 讨论

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种克隆浆细胞异常增殖的恶性疾病, 在很多国家是血液系统第 2 位常见恶性肿瘤, 多发于老年, 目前仍无法治愈。随着新药不断问世及检测手段的提高, MM 的诊断和治疗得以不断改进和完善。<sup>[5]</sup>绝大多数 MM 患者最终会出现复发, 且常对既往使用的药物出现耐受性。<sup>[6]</sup>随着 CD38 单克隆抗体等新型药物的相继问世, 多发性骨髓瘤患者的治疗有了新的选择。CD38 是一种 II 型跨膜糖蛋白, 配体为 CD31, 属于 Ig 基因超家族成员。CD38 和 CD31 的结合与细胞迁移、受体介导黏附关系密切。在淋巴样细胞、髓样细胞和其他非造血组织细胞表面, CD38 呈现低表达, 但在恶性浆细胞如骨髓瘤细胞表面, CD38 呈现高表达。凭借这一特点, CD38 成为治疗多发性骨髓瘤 (MM) 的热门靶点。达雷妥尤单抗作为一种靶向 CD38 的人 IgGK 单克隆抗体, 具有与免疫调节机制相关的肿瘤活性。与包括硼替佐米 (Vd) 或来那度胺 (Rd) 在内的标准护理方案相结合, 达雷妥尤单抗可延长复发/难治性多发性骨髓瘤 (RRMM) 和新诊断 MM 患者的无进展生存期 (PFS)<sup>[7]</sup>。

值得一提的是, 不仅仅是在 RRMM 中表现出其优势, 在临床上针对新诊断多发性骨髓瘤的患者以及老年患者, 达雷妥尤单抗也发挥了重大的作用。近期 AurorePerrot 教授等人, 分析了来自一项随机、

III 期临床研究 (MAIA 试验) 中使用 Daratumumab (Dara, 达雷妥尤单抗尤单抗) + 来那度胺 + 地塞米松 (D-Rd) vs 来那度胺 + 地塞米松 (Rd) 方案治疗不适合移植 (TIE) 初诊多发性骨髓瘤 (NDMM) 患者的健康相关生活质量 (HRQoL; 基于患者报告结局 [PROs]) 差异。首先 MAIA 研究结果显示, D-Rd 方案可以显著延长不适合移植的 NDMM 患者的无进展生存期 (PFS), 减少 46% 的疾病进展或死亡风险。中位 PFS 分别为 D-Rd 组未达到, Rd 组为 34.4 个月。D-Rd 组客观缓解率 (ORR) 高于 Rd 组, 且深度缓解的比例更高。D-Rd 方案可提高 MRD (最小残留疾病) 阴性率。表明达雷妥尤单抗联合化疗, 可以增加新诊断多发性骨髓瘤的患者对化疗药的敏感性, 增加其疗效, 提高其缓解率。

其次由于老年人群常合并基础疾病、药物耐受性差、免疫力低下, 故老年多发性骨髓瘤患者预后较差, 尤其是复发性多发性骨髓瘤患者。而 MAIA 研究的前期数据表明, D-Rd 方案可改善不适合移植的老年多发性骨髓瘤患者的缓解率和深度缓解, 随访 36.4 个月后, 降低了患者的疾病进展或死亡风险达 44%。MAIA 研究数据更新后提示 D-Rd 方案可快速改善老年患者的生存质量。AurorePerrot 教授等人的研究结果表明在 TIENDMM 患者中, 无论患者年龄、基线时 ECOG 评分和治疗反应深度如何, 使用 D-Rd 较 Rd 方案治疗能更快且持续改善患者的生

活质量(包括疲劳、疼痛、呼吸困难和精神状态)。<sup>[9]</sup>上述研究结果支持 D-Rd 方案用于老年患者的一线治疗。另外杨慧等人的研究观察 8 例年龄 >65 岁复发性多发性骨髓瘤患者接受达雷妥尤单抗治疗的效果和安全性, 结果发现 6 例患者在达妥尤单抗治疗后在血或尿中检测出 IgG-k 条带, ORR 为 85.7% (6/7), 提示达雷妥尤单抗治疗老年复发性多发性骨髓瘤的效果显著。<sup>[10]</sup>由此可见达雷妥尤单抗在老年 MM 患者治疗中日益至关重要。

除此之外, 达雷妥尤单抗在 MM 患者维持治疗也发挥出了一定的作用。Moreau Philippe 等人为首的 CASSIOPEIA 研究是一项在欧洲 111 处开展的包含两部分的开放标签、随机的 3 期试验, 招募了 18-65 岁的新确诊的 ECOG 表现状态 0-2 分的多发性骨髓瘤患者。该研究第 2 部分, 研究人员对比了达雷妥尤单抗维持 vs 仅观察对患者预后的影响, 最终研究表明达雷妥尤单抗维持治疗长达两年相比只是随访观察可显著降低多发性骨髓瘤患者的疾病进展及死亡风险。

综上所述, 达雷妥尤单抗在保证其疗效及安全性有效的前提下, 对于多类多发性骨髓瘤患者, 包括 RRMM、NDMM 以及在老年 MM 患者中均体现出其优势, 本研究也证实了达雷妥尤单抗在临床用药过程中的有效性及安全性, 在此基础上通过详细阐明达雷妥尤单抗在临床应用中的进展及优势, 为临床用药提供了一定的依据。

### 参考文献

- [1] Cowan Andrew J, Green Damian J, Kwok Mary et al. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review.[J]. JAMA, 2022, 327: 464-477.
- [2] Vozella Federico, Siniscalchi A, Rizzo M et al. Daratumumab in multiple myeloma: experience of the multiple myeloma GIMEMA Lazio group.[J]. Ann Hematol, 2021, 100: 1059-1063.
- [3] Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival[J]. Cancer, 1975, 36(3):842-854.
- [4] Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, 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] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会, 中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2020 年修订)[J]. 中华内科杂志 2020 年 59 卷 5 期, 341-346 页, MEDLINE IISTIC PKU CSCD CA, 2021.
- [6] KUMAR S K, DISPENZIERI A, LACY M Q, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients[J]. Leukemia, 2014, 28 (5): 1122-1128. DOI: 10.1038/leu.2013.313.
- [7] Sunder-Plassmann Vincent, Aksoy Osman, Lind Judith et al. On the continuous (R)evolution of antibody-based and CAR T cell therapies in multiple myeloma: An early 2022 glance into the future.[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, undefined: undefined.
- [8] Mateos M V, Dimopoulos M A, Cavo M, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(6):518-528. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678.
- [9] Perrot Aurore, Facon Thierry, Plesner Torben et al. Health-Related Quality of Life in Transplant-Ineligible Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Findings From the Phase III MAIA Trial.[J]. J Clin Oncol, 2021, 39: 227-237.
- [10] Moreau Philippe, Hulin Cyrille, Perrot Aurore 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: 1378-1390.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

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



OPEN ACCESS