

达雷妥尤单抗治疗新诊断的、复发/难治性的多发性骨髓瘤的研究进展

宋文君^{1,2*}, 张 颢^{1,2#}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁医学院附属医院血液科, 山东 济宁

收稿日期: 2022年9月15日; 录用日期: 2022年10月2日; 发布日期: 2022年10月11日

摘 要

多发性骨髓瘤(MM)主要是一种以浆细胞单克隆性增殖为特征的恶性血液系统肿瘤性疾病。在过去的十几年里, 此病的治疗方法发生巨大变化, 尽管过去传统的化疗取得了重大进展, 但该病仍被认为是不可治愈的。近些年来, 多种免疫疗法不断拓宽多发性骨髓瘤的治疗领域, 逐渐取代了传统的化疗疗法。本文将综述免疫治疗CD38单抗(达雷妥尤单抗)的具体治疗机制和治疗新诊断的、复发/难治性的多发性骨髓瘤的最新研究进展。

关键词

达雷妥尤单抗, 多发性骨髓瘤, CD38, 临床疗效

The Progress of Daratumumab for the Management of Newly Diagnosed and Relapsed/Refractory Multiple Myeloma

Wenjun Song^{1,2*}, Hao Zhang^{1,2#}

¹College of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical College, Jining Shandong

Received: Sep. 15th, 2022; accepted: Oct. 2nd, 2022; published: Oct. 11th, 2022

Abstract

Multiple myeloma (MM) is primarily a malignant hematologic neoplastic disease characterized by

*第一作者。

#通讯作者。

monoclonal proliferation of plasma cells. The treatment of this disease has changed dramatically over the past decade or so, and despite significant advances in traditional chemotherapy in the past, the disease is still considered incurable. In recent years, multiple immunotherapies have been broadening the treatment of multiple myeloma, gradually replacing the traditional chemotherapy therapies. This article will review the specific therapeutic mechanisms of immunotherapy CD38 antibody (daratumumab) and recent research advances in the treatment of newly diagnosed, relapsed/refractory multiple myeloma.

Keywords

Daratumumab, Multiple Myeloma, CD38, Clinical Efficacy

Copyright © 2022 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(MM)中异常的浆细胞群集中在骨髓中,只有百分之一到百分之七的患者在最开始诊断时有髓外病变,而高达8%的患者在病程后期的某个阶段出现髓外病变,最常见的并发症包括肾衰竭、贫血、高钙血症和骨病变,即所谓的“CRAB症状”[1]。在全球中该病的发病率正在增加,亚洲的增长率最为显著。目前该病的发病原因尚不明确,有学者认为[2]可能与年龄增长、职业、辐射及生活环境有关。传统的治疗疗法无进展生存期(PFS)通常不超过6个月,复发后为1年的中位总生存期(Overall Survival, OS)。达雷妥单抗作为一种新型单克隆抗体,在新诊断以及复发/难治性MM患者中已取得明显的临床疗效,从刚开始的三四线用药,到二线用药,到现在的一线用药仅仅用了短短几年时间,其疗效及安全性可见一斑。本文就免疫治疗靶点CD38、DARA治疗可能的机制,以及国内外近年来DARA治疗MM新诊断、复发/难治性多发性骨髓瘤的研究现状进行综述。

2. 免疫治疗的靶点——CD38

CD38是一种跨膜的46 kDa的II型糖蛋白,主要由胸腺细胞、活化的T淋巴细胞和一些肿瘤细胞所表达[3]。1980年,Reinherz使用单克隆抗体OKT10首次在人类胸腺细胞上鉴定出CD38[4],有一个短的N端细胞质尾巴和一个长的细胞外结构域[5]。CD38具有酶的活性、粘附功能,与CXCL12-CXCR4和CD49d/CD29-VCAM1信号交叉。其中高表达CD38的癌细胞拥有高迁移潜力[6]。通过这些功能,CD38在正常细胞功能和肿瘤生长中起着重要作用。早期的研究表明,对CD38所实施的信号的研究得出的结论是,该分子作为与微环境的分子桥梁,支持肿瘤细胞的生存和增殖而不是凋亡[7]。因此,CD38是公认的预后不良的标志物之一[6]。从现状来看,针对骨髓瘤治疗的单抗靶点主要有CD38、CD138、CD56、CD74、CD40、IGF-1R、SLAMF7等,其中CD38在正常骨髓细胞以及一些非造血组织中的表达水平相对较低,但在多发性骨髓瘤的细胞表面呈现出高度并且均匀的表达[8]。最近的观察表明,骨髓基质细胞通过细胞间线粒体转移的过程影响骨髓瘤的生长,这在物理上是由肿瘤衍生的隧道式纳米管实现的,其中CD38也发挥了作用[9],由此来看,cd38是最理想的单抗治疗靶点。

3. 靶向CD38单克隆抗体——DARA

目前用于治疗MM的CD38抗体有达雷妥单抗(DARA)、伊沙妥昔单抗(SAR)和MOR202,其中

DARA 和 SAR 分别于 2015 年和 2020 年被 FDA 批准在美国上市。DARA 通过补体依赖性细胞毒性、抗体依赖性细胞介导的细胞毒性、抗体依赖性细胞吞噬作用和细胞凋亡等机制诱导促进肿瘤细胞的死亡, 此外还通过消除调节性 T 细胞、调节性 B 细胞和骨髓源性抑制细胞来提高宿主的抗肿瘤免疫力。DARA 能诱导细胞的直接凋亡, 抑制 CD38 外切酶的活性, 损害 MM 细胞对骨髓基质细胞的粘附, 导致蛋白酶体抑制剂的活性增加[10]。有关报道指出, DARA 可直接激活 NK 细胞并增加其对肿瘤细胞的细胞毒性的活性[11] [12]。众所周知, 骨溶解是浆细胞恶性肿瘤中最常见的病变之一, 它是由骨形成和溶解之间的平衡被破坏引起的[13]。作为 MM 患者发病和死亡的主要原因之一, 骨质的溶蚀性破坏所导致得骨痛, 也严重影响患者的生活质量[14]。因此, 迫切需要探索一种合适的治疗方案来治疗多发性骨髓瘤骨溶解相关疾病。研究发现, 单核细胞和早期破骨细胞祖细胞表达 CD38 分子, 而成熟的破骨细胞不表达[15]。此外, 已经证明 dara 与表达 CD38 的单核细胞结合, 在体外抑制破骨细胞的生成, 这表明抗 CD38 抗体有可能抑制多发性骨髓瘤引起的骨溶解[15]。随后欧洲药品管理局于 2016 年 5 月批准 DARA 纳入临床实践, 从根本上改变了 MM 的治疗模式, 并通过延长无进展生存期(PFS)和在某些情况下延长总生存期(OS), 以相对安全的毒性特征极大地改善了治疗效果。

4. DARA 在新诊断多发性骨髓瘤(NMMD)中的应用

CD38 抗体不仅在复发/难治性 MM 中被评估疗效, 还在新诊断的 MM 患者中被评估。迄今为止的临床试验显示, 几种基于达雷妥尤单抗单抗的组合对不符合移植条件和符合条件的 NMMD 患者的疗效和耐受性都有所提高, 同时不妨碍移植[16]。II 期 Lyra 试验[17]研究了 dara 联合用药在不同类型的 MM 患者中的疗效, 包括符合移植条件和不符合条件的 NMMD 患者以及在一线治疗后复发的患者。在 NMMD(87 名患者)中, 44%在四个诱导周期后达到 \geq VGPR, 包括 5%的 CR, ORR 为 79%。采用来那度胺、硼替佐米和地塞米松(RVd)或沙利度胺、硼替佐米和地塞米松(VTd)等传统的三联疗法进行诱导治疗, 再进行自体干细胞移植(ASCT), 无论是否有维持治疗, 是目前符合移植条件的新诊断多发性骨髓瘤(NMMD)患者的标准疗法。有 2 项随机对照试验(GRIFFIN 和 CASSIOPEIA), 评估在符合移植条件的 NMMD 患者的三联疗法中加入 Dara, 分别对 D-RVd 与 RVd 和 D-VTd 与 VTd 进行了比较, 显示出加入单抗后的良好效果[15] [18] [19] [20]。其中在 3 期 CASSIOPEIA 试验中, 1085 名患者被分配到 2 组, 即硼替佐米、沙利度胺和地塞米松(VTd)组或达鲁珠单抗联合 VTd(Dara-VTd)组。所有患者都接受了 4 个移植前诱导周期和 2 个移植后巩固周期。移植后 100 天, dara 将 MRD 阴性率提高了 20% (Dara-VTd 为 64%, VTd 为 44%) [14]。综上, 以 DARA 为基础的方案具有良好疗效, 因此代表了 NMMD 患者治疗的新标准。

5. DARA 在复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM)中的应用

复发/难治性多发性骨髓瘤(RRMM): 是指患者病情在治疗过程中或在最后一次治疗后 60 天内出现无反应或进展, 这些患者通常在之前的治疗中取得了最小的反应(MR)或更好的疗效[21]。关于 Dara 的相关临床试验(MOR202 暂无 3 期临床试验报告)已经表明在 RRMM 患者中应用 CD38 单克隆抗体可以获得良好的疗效[22] [23]。无论单用 DARA 还是联合用药, 在众多国内外临床试验研究中都已被证实疗效确切。加拿大、西班牙和美国的中心研究招募了 106 名对至少两线治疗(如蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物)难治性 MM 患者接受 Dara 单药治疗, 客观反应率为 29%, 3 名患者获得严格的完全缓解[24]。更重要的是, 在这项临床研究中, Dara 作为单药治疗的耐受性良好, 期间最常见的副作用是疲劳和以及不同程度的贫血, 也没有出现因药物相关的不良事件而导致的治疗中止[25]。Nooka 等人证明, 22 名 RRMM 患者在单独使用 Dara 或泊马度胺(POM)时疗效令人担忧, 而在使用 Dara、POM 和地塞米松(Dara-POM-D)的组合治疗时则表现出非常好的效果。通过联合治疗, 观察到 40.9%的总体缓解率(ORR), 总生存期(OS)

为 15.18 个月, 中位无进展生存期(PFS)为 3.2 个月。说明联合治疗可能是增加了 Dara 和 POM 的协同活性, Dara 减少了 CD38+免疫抑制细胞的数量, 而 POM 增加了效应细胞的作用, 包括效应 T 细胞和 NK 细胞[26]。在联合来那度胺、地塞米松(Rd)治疗 RRMM 的 III 期临床试验(NCT02076009)中, DARA 组的 1 年无进展生存率(83.2% vs 60.1%)、OS 率(92.9% vs 76.4%)、完全缓解 CR 率(43.1% vs 19.2%), 提示均显著提高[27]。在联合蛋白酶体抑制剂、地塞米松的 III 期临床试验(NCT02136134 和 NCT03158688)中, PFS 和 OS 也均获得了显著改善[28] [29]。无论何时使用, 达雷妥尤单抗都能深度改善疾病, 较早的治疗线受益更多, 并且在达到 MR 或 SD 的患者中和老年患者以及高危特殊患者人群中都有明显的疗效优势。

6. 目前挑战

DARA 无论是单药还是联合治疗均在 RRMM 及 NDMM 患者中显示出良好的治疗疗效[30], 但 MM 患者总体健康水平较低, 使用 DARA 后容易存在躯体功能下降、便秘等一系列不良反应, 通常身体虚弱的患者经常需要调整剂量, 其常见的副作用包括中性粒细胞减少、发热、贫血、血小板减少、腹泻、疲劳等[26]。其次, 大多数患者复发并对其产生耐药性。NK 细胞是最有力的抗肿瘤效应物, 一项流式细胞仪报告研究指出, NK 细胞群 Dara 治疗后消失了, 并且这种影响在治疗开始后持续了很长时间, 即消灭了最有力的抗肿瘤效应物[31]。还有一个关键问题就是治疗费, 免疫疗法虽然在各个阶段的 MM 中疗效客观, 但持续的药物治疗所产生的昂贵费用, 致使一部分 MM 患者无力承担从而终止治疗。所以怎么更好的减少副作用的发生? CD38 单抗治疗 MM 产生的耐药以及复发的机制是什么? 如何降低这些免疫治疗的费用? 此外, 各种临床前研究、病例报告和临床试验已经证明 CD38 抗体在其他恶性肿瘤如 NK/T 细胞淋巴瘤、T 细胞急性淋巴细胞白血病等疾病的治疗中取得了可喜的成果[32]。相信随着研究的不断深入, 免疫治疗定能给 MM 患者带来新的希望。

基金项目

基金编号: ZR2021MH320。

参考文献

- [1] Palumbo, A. and Anderson, K. (2011) Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **364**, 1046-1060. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1011442>
- [2] Brigle, K. and Rogers, B. (2017) Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma. *Seminars in Oncology Nursing*, **33**, 225-236. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2017.05.012>
- [3] Terhorst, C., et al. (1981) Biochemical Studies of the Human Thymocyte Cell-Surface Antigens T6, T9 and T10. *Cell*, **23**, 771-780. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(81\)90441-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(81)90441-4)
- [4] Reinherz, E.L., et al. (1980) Discrete Stages of Human Intrathymic Differentiation: Analysis of Normal Thymocytes and Leukemic Lymphoblasts of T-Cell Lineage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **77**, 1588-1592. <https://doi.org/10.1073/pnas.77.3.1588>
- [5] Malavasi, F., et al. (1994) Human CD38: A Glycoprotein in Search of a Function. *Immunology Today*, **15**, 95-97. [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(94\)90148-1](https://doi.org/10.1016/0167-5699(94)90148-1)
- [6] Deaglio, S., et al. (2007) CD38 and ZAP-70 Are Functionally Linked and Mark CLL Cells with High Migratory Potential. *Blood*, **110**, 4012-4021. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094029>
- [7] Malavasi, F., et al. (2011) CD38 and Chronic Lymphocytic Leukemia: A Decade Later. *Blood*, **118**, 3470-3478. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-275610>
- [8] Sanchez, L., et al. (2016) Daratumumab: A First-in-Class CD38 Monoclonal Antibody for the Treatment of Multiple Myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, **9**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s13045-016-0283-0>
- [9] Marlein, C.R., et al. (2019) CD38-Driven Mitochondrial Trafficking Promotes Bioenergetic Plasticity in Multiple Myeloma. *Cancer Research*, **79**, 2285-2297. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0773>
- [10] Ghose, J., et al. (2018) Daratumumab Induces CD38 Internalization and Impairs Myeloma Cell Adhesion. *Oncoimmunology*, **7**, e1486948. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2018.1486948>

- [11] Zhu, C., *et al.* (2020) Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article No. 1771. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01771>
- [12] Viola, D., *et al.* (2021) Daratumumab Induces Mechanisms of Immune Activation through CD38+ NK Cell Targeting. *Leukemia*, **35**, 189-200. <https://doi.org/10.1038/s41375-020-0810-4>
- [13] Moreau, P., *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>
- [14] Moreau, P., *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31240-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31240-1)
- [15] Voorhees, P.M., *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>
- [16] Abdallah, N. and Kumar, S.K. (2019) Daratumumab in Untreated Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *Therapeutic Advances in Hematology*, **10**. <https://doi.org/10.1177/2040620719894871>
- [17] Yimer, H., Melear, J., Faber, E., *et al.* (2018) Lyra: A Phase 2 Study of Daratumumab (Dara) plus Cyclophosphamide, Bortezomib, and Dexamethasone (Cybord) in Newly Diagnosed and Relapsed Patients (Pts) with Multiple Myeloma (MM). *Blood*, **132**, Article No. 152. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-152>
- [18] Voorhees, P.M., *et al.* (2021) Daratumumab plus RVd for Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Analysis of the Safety Run-In Cohort of GRIFFIN. *Blood Advances*, **5**, 1092-1096. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003642>
- [19] Roussel, M., *et al.* (2020) Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone with or without Daratumumab for Transplantation-Eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): Health-Related Quality of Life Outcomes of a Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. *The Lancet Haematology*, **7**, e874-e883. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30356-2](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30356-2)
- [20] Moreau, P., *et al.* (2021) 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. *The Lancet Oncology*, **22**, 1378-1390. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00428-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00428-9)
- [21] Sonneveld, P. and Broijl, A. (2016) Treatment of Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Haematologica*, **101**, 396-406. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.129189>
- [22] Attal, M., *et al.* (2019) Isatuximab plus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (ICARIA-MM): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **394**, 2096-2107. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
- [23] Lu, J., *et al.* (2021) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone versus Bortezomib and Dexamethasone in Chinese Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Phase 3 LEPUS (MMY3009) Study. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, **21**, e699-e709. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2021.04.012>
- [24] Lonial, S., *et al.* (2016) Daratumumab Monotherapy in Patients with Treatment-Refractory Multiple Myeloma (SIRIUS): An Open-Label, Randomised, Phase 2 Trial. *The Lancet*, **387**, 1551-1560. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01120-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01120-4)
- [25] Nooka, A.K., *et al.* (2019) Clinical Efficacy of Daratumumab, Pomalidomide, and Dexamethasone in Patients with Relapsed or Refractory Myeloma: Utility of Re-Treatment with Daratumumab among Refractory Patients. *Cancer*, **125**, 2991-3000. <https://doi.org/10.1002/cncr.32178>
- [26] Nooka, A.K., *et al.* (2019) Daratumumab in Multiple Myeloma. *Cancer*, **125**, 2364-2382. <https://doi.org/10.1002/cncr.32065>
- [27] Dimopoulos, M.A., *et al.* (2016) Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 1319-1331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607751>
- [28] Palumbo, A., *et al.* (2016) Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, **375**, 754-766. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606038>
- [29] Dimopoulos, M., *et al.* (2020) Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab versus Carfilzomib and Dexamethasone for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (CANDOR): Results from a Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study. *The Lancet*, **396**, 186-197. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30734-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30734-0)
- [30] Cho, S.F., Anderson, K.C. and Tai, Y.T. (2018) Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, **9**, Article No. 1821. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01821>
- [31] Zannetti, B.A., *et al.* (2020) Novel Insights in Anti-CD38 Therapy Based on CD38-Receptor Expression and Function:

The Multiple Myeloma Model. *Cells*, **9**, Article No. 2666. <https://doi.org/10.3390/cells9122666>

- [32] Ejaz, K., *et al.* (2021) Daratumumab: Beyond Multiple Myeloma. *Transfusion Medicine Reviews*, **35**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2021.06.002>