

达雷妥尤单抗治疗复发/难治多发性骨髓瘤的疗效与安全性

刘进 何海燕 李璐 卢静 强琬婷 郭沛 侯楠 姜华 杜鹃 傅卫军

海军军医大学长征医院血液科,上海 200003

通信作者:傅卫军,Email:fuweijun@smmu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨达雷妥尤单抗治疗复发/难治多发性骨髓瘤(RRMM)的疗效与安全性。
方法 回顾性分析2017年9月至2020年3月上海长征医院接受达雷妥尤单抗治疗的46例RRMM患者的临床资料。
结果 所有RRMM患者均采用以达雷妥尤单抗为基础的方案进行治疗,其中Dd(达雷妥尤单抗+地塞米松)方案组8例,DRd(达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松)方案组35例,DVd(达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松)方案组3例。中位随访9.6个月,可评估疗效患者44例,总缓解率(ORR)75%[完全缓解(CR)率18.2%]。对硼替佐米、来那度胺及两者均耐药患者的ORR分别为70.6%(CR率17.6%)、69.2%(CR率11.5%)和63.6%(CR率13.6%),三组间差异无统计学意义。DRd组、DVd组和Dd组的ORR分别为85.3%、66.7%和28.6%($P=0.007$)。46例患者的中位无进展生存(PFS)时间为8.9个月,中位总生存(OS)时间未达到,1年OS率74%。DRd组中位PFS时间及OS时间较Dd组长(PFS时间:14.4个月对2.0个月;OS时间:未达到对5.2个月)。应用达雷妥尤单抗后,3级以上血液学不良反应以中性粒细胞减少最为常见,非血液学不良反应主要为输液相关不良反应和感染。预后分析显示骨髓外病灶患者的PFS时间和OS时间较不骨髓外病灶患者缩短(PFS时间:5.7个月对14.4个月, $P=0.033$;OS时间:6.3个月对未达到, $P=0.029$);ECOG评分3~4分患者的OS时间较ECOG评分1~2分患者缩短(5.9个月对未达到, $P=0.004$)。
结论 以达雷妥尤单抗为基础的方案治疗RRMM具有较好的疗效及安全性。

【关键词】 多发性骨髓瘤; 达雷妥尤单抗; 疗效

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.006

The efficacy and safety of daratumumab in relapsed and refractory multiple myeloma

Liu Jin, He Haiyan, Li Lu, Lu Jing, Qiang Wanting, Guo Pei, Hou Nan, Jiang Hua, Du Juan, Fu Weijun

Department of Hematology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Fu Weijun, Email: fuweijun@smmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of daratumumab in relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). **Methods** The clinical characteristics, adverse reactions, efficacy, and prognosis of 46 patients with RRMM treated with daratumumab in Shanghai Changzheng Hospital from September 2017 to March 2020 were retrospectively analyzed. **Results** All patients were treated with daratumumab-based regimen: 8 in the Dd group, 35 in the DRd group, and 3 in the DVd group. With a median follow-up of 9.6 months, the overall response rate (ORR) was 75% [complete remission (CR) rate 18.2%] among the 44 patients available for evaluation. The ORRs of patients resistant to bortezomib, lenalidomide, and both were 70.6%, 69.2%, and 63.6%, respectively. The CR rates of patients resistant to bortezomib, lenalidomide, and both were 17.6%, 11.5%, and 13.6%, respectively. No significant difference was observed in ORR and CR rates among the three groups. The ORRs of the DRd, DVd, and Dd groups were 85.3%, 66.7%, and 28.6%, respectively ($P=0.007$). The median PFS of 46 patients was 8.9 months, the median OS was not reached, and the 1-year OS rate was 74%. The median PFS and OS in the DRd group were longer than those in the Dd group (PFS: 14.4 months vs 2.0 months; OS: not reached vs 5.2 months). After treatment with daratumumab, neutropenia is the most common hematological adverse reaction above grade 3. Non-hematological adverse reactions are mainly infusion-related adverse reactions and infections. Prognostic analysis showed that patients with extramedullary invasion had shorter PFS and

OS compared with patients without extramedullary invasion (PFS: 5.7 vs 14.4 months, $P=0.033$; OS: 6.3 months vs not reached, $P=0.029$). The OS of patients with an ECOG score of 3 - 4 was significantly shorter than patients with an ECOG score of 1 - 2 (5.9 months vs not reached, $P=0.004$). **Conclusion** Daratumumab-based regimens have good efficacy and safety in the treatment of RRMM.

【Key words】 Multiple myeloma; Daratumumab; Efficacy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.01.006

多发性骨髓瘤(MM)是好发于老年人的浆细胞恶性肿瘤,其发病率居血液系统恶性肿瘤的第二位。随着蛋白酶体抑制剂(Pis)、免疫调节药物(IMiDs)及自体造血干细胞移植(auto-HSCT)的广泛应用,MM患者的预后有了显著改善,但几乎所有患者仍会复发并最终死亡。复发患者,尤其是Pis、IMiDs均耐药患者的治疗选择是临床的巨大挑战之一。基于达雷妥尤单抗单药及联合方案在临床试验中良好的疗效和安全性数据,2015年美国食品药品监督管理局(FDA)批准达雷妥尤单抗用于复发/难治性MM(RRMM)的治疗^[1]。但临床试验的入组标准相对严格[如HGB \geq 75 g/L,PLT \geq 75 \times 10⁹/L,肌酐清除率 \geq 30 ml/min,美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分1~2分],从中获取的疗效和安全性数据并不适合指导所有RRMM患者的临床实践。在真实世界中,尤其对于不符合临床试验入组标准的RRMM患者,达雷妥尤单抗的疗效和安全性并不明了。本研究回顾了以达雷妥尤单抗为基础的联合方案治疗RRMM的疗效和安全性,以期对相应患者的治疗选择提供借鉴。

病例与方法

一、病例

纳入2017年9月至2020年3月至少完成1个疗程(1次/周,共4次)达雷妥尤单抗治疗的44例RRMM患者,另有2例因未完成1个疗程治疗纳入不良反应和生存评估。复发/难治采用国际骨髓瘤工作组(IMWG)标准^[2]。入组前所有患者行骨髓细胞流式细胞术、CD138磁珠分选的FISH检查[13q-、17p-、t(11;14)、t(4;14)、t(14;16)、1q21扩增]。治疗前、治疗中监测乙型肝炎病毒(HBV)免疫学标志及HBV-DNA,9例患者治疗前后监测T细胞亚群变化。

二、治疗

1. 方案:所有患者均采用以达雷妥尤单抗为基础的联合方案治疗,达雷妥尤单抗以16 mg/kg或800 mg的固定剂量静脉滴注,1次/周(第1~8周),1次/2周

(第9~16周),1次/月(第17周后)。Dd方案:达雷妥尤单抗联合地塞米松20 mg(第1、2、4、5、8、9、11、12天)。DVd方案:在Dd方案基础上加用硼替佐米1.3 mg/m²皮下注射(第1、4、8、11天)。DRd方案:在Dd方案基础上加用来那度胺10 mg或25 mg(按肾功能调整剂量,第1~21天)。6例患者因重度贫血、血小板减少,在支持治疗基础上,前2周用Dd方案,从第3周起加用来那度胺。

2. 输注相关反应(IRR)的预防:达雷妥尤单抗输注前30 min给予地塞米松20 mg。30例患者同时使用非甾体类及抗组胺药物。12例患者联合甲泼尼龙40 mg、非甾体类和抗组胺药物。

3. 血型鉴定:输注前鉴定血型,对于血型鉴定困难患者,根据文献^[3]采用二硫苏糖醇法交叉配血。

4. 病毒再激活及血栓的预防:硼替佐米组采用伐昔洛韦300 mg/d预防带状疱疹。来那度胺组PLT \geq 50 \times 10⁹/L的患者以阿司匹林肠溶片100 mg/d预防血栓。乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性患者以恩替卡韦0.5 mg/d抗病毒治疗。

三、疗效评估和研究终点

疗效评估标准采用IMWG标准^[2],分为完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总缓解率(ORR)为CR率、VGPR率与PR率之和。PFS时间定义为从达雷妥尤单抗治疗开始至因任何原因导致PD或死亡的时间。OS时间定义为从达雷妥尤单抗治疗开始至因任何原因死亡的时间。

四、不良反应

按照美国常见不良反应术语评定标准5.0版(CTCAE V5.0)进行评定。

五、随访

通过电话或查阅门诊、住院病历进行随访、随访截止日期为2020年5月1日,中位随访时间为9.6(1.0~32.3)个月。

六、统计学处理

采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间率的比较采用卡方检

验,单因素分析采用Log-rank法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:46例患者中位年龄61(40~79)岁,<65岁者28例(60.9%),≥65岁者18例(39.1%)。男33例(71.7%),女13例(28.3%)。IgG型22例(47.8%),IgA型10例(21.8%),IgD型6例(13%),轻链型7例(15.2%),不分泌型1例(2.2%)。ISS I期12例(26.1%),II期11例(23.9%),III期23例(50.0%)。骨髓外侵犯者11例(23.9%),ECOG评分3~4分者10例(21.7%),估算肾小球滤过率(eGFR) < 30 ml/min者11例(23.9%)。FISH检测:13q- 12例(26.1%),17p- 6例(13%),1q21+ 29例(63%),t(4;14) 4例(8.7%),t(11;14) 3例(6.5%),t(14;16) 0例。10例(21.7%)患者具有高危细胞遗传学异常[t(4;14)或17p-]^[4],骨髓浆细胞比例≥50%者10例(21.7%)。达雷妥尤单抗治疗前患者中位接受4(1~9)线治疗,所有患者均曾接受硼替佐米治疗,43例(93.5%)曾接受来那度胺治疗。35例患者对硼替佐米耐药,28例对来那度胺耐药,23例对两者均耐药。8例(17.4%)患者接受移植。接受Dd方案者8例(17.4%),接受DRd方案者35例(76.1%),接受DVd方案者3例(6.5%)。达雷妥尤单抗治疗前中位HGB水平为79(47~129)g/L,其中20例患者HGB < 75 g/L;中位PLT水平为119(19~321)×10⁹ g/L,其中16例PLT < 75×10⁹ g/L。

2. 不良反应:治疗前3~4级中性粒细胞减少患者3例(6.5%),贫血24例(52.2%),血小板减少10例(21.7%)。应用达雷妥尤单抗后,3级以上血液学不良反应中,中性粒细胞减少25例(54.3%),贫血33例(71.7%),血小板减少16例(34.8%)。非血液学不良反应主要为IRR和感染。IRR的总发生率为34.8%,均为1~2级,且94%见于第1次输注,仅1例发生于第2次输注过程中。仅用地塞米松预防组3例(75%)发生IRR,使用地塞米松、非甾体类药物、抗组胺药物预防组13例(43.3%)发生IRR,联合甲泼尼龙、地塞米松、非甾体类药物、抗组胺药物预防组未观察到IRR。感染的总发生率为28.3%,其中上呼吸道感染4例(8.7%),肺部感染9例(19.6%)。

5例患者乙型肝炎核心抗体(HBcAb)阳性,1例乙型肝炎e抗原(HBeAg)阳性,6例乙型肝炎e抗体(HBeAb)阳性,达雷妥尤单抗用药后均未出现HBV

复燃、肝功能损伤情况。7例既往HBsAg阳性患者在抗病毒的同时接受达雷妥尤单抗治疗,HBsAg虽未转阴,但HBV-DNA为阴性。9例患者用药前后T细胞亚群变化趋势一致:NK细胞减少,CD3、CD4、CD8细胞增加,CD4/CD8升高。

3. 疗效和生存时间:中位随访9.6(1.0~32.3)个月,在可评估疗效的44例患者中,中位治疗5.8(1~28.2)个月,ORR 75%(CR率18.2%)。硼替佐米耐药组、来那度胺耐药组及两者均耐药组ORR和CR率的差异均无统计学意义(P 值分别为0.610、0.614)。细胞遗传学高危与标危组ORR和CR率的差异均无统计学意义(P 值分别为0.218、0.867)。DRd组、DVd组和Dd组ORR的差异无统计学意义($P=0.007$)。达雷妥尤单抗16 mg/kg或800 mg固定剂量组ORR的差异无统计学意义($P=0.814$)。DVd组、Dd组及达雷妥尤单抗800 mg固定剂量组中未见CR患者(表1)。

46例患者的中位PFS时间为8.9个月,中位OS时间未达到,1年OS率74%。DRd组中位PFS时间为14.4(0.3~28.2)个月,OS时间未达到,1年OS率为82%。Dd组中位PFS时间为2.0(0.7~9.6)个月,中位OS时间5.2(0.7~22.0)个月。

4. 预后:单因素分析结果显示,骨髓外侵犯患者的PFS时间和OS时间较不骨髓外侵犯者缩短(PFS时间:5.7个月对14.4个月, $P=0.033$;OS时间:6.3个月对未达到, $P=0.029$)(图1);ECOG评分3~4分患者的OS时间较ECOG评分1~2分患者缩短(5.9个月对未达到, $P=0.004$)(图2)。肾功能损害不影响患者的PFS和OS(表2)。

讨 论

达雷妥尤单抗为靶向CD38的全人源IgG1κ单克隆抗体,是首个在MM中具有单药临床疗效的单抗^[5-6],可高亲和力地与骨髓瘤细胞上的CD38结合,通过多种机制诱导骨髓瘤细胞凋亡^[7-8]。基于GEN501和SIRIUS试验结果^[5,9],FDA批准达雷妥尤单抗单药用于RRMM的治疗。随后,CASTOR和POLLUX两项临床试验证实,达雷妥尤单抗与硼替佐米或来那度胺具有协同作用。CASTOR试验纳入对蛋白酶体抑制剂不耐药的RRMM患者,DVd方案的ORR为82.9%(CR率19.2%),中位PFS时间为16.7个月^[10-11]。POLLUX试验纳入对来那度胺不耐药的RRMM患者,DRd方案的ORR为92.9%(CR率51.2%),中位PFS时间为44.5个月^[12]。

表1 可评估疗效的44例复发/难治多发性骨髓瘤患者达雷妥尤单抗治疗疗效[例(%)]

组别	例数	疗效					
		总缓解 ^b	完全缓解	非常好的部分缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展
耐药							
硼替佐米	34	24(70.6)	6(17.6)	6(17.6)	12(35.3)	5(14.7)	5(14.7)
来那度胺	26	18(69.2)	3(11.5)	3(11.5)	12(46.2)	3(11.5)	5(19.2)
硼替佐米+来那度胺	22	14(63.6)	3(13.6)	2(9.1)	9(40.9)	3(13.6)	5(22.7)
遗传学高危^a							
否	34	27(79.4)	6(17.6)	5(14.7)	16(47.1)	5(14.7)	2(5.9)
是	10	6(60.0)	2(20.0)	2(20.0)	2(20.0)	1(10.0)	3(30.0)
达雷妥尤单抗治疗剂量							
16 mg/kg	37	28(75.7)	8(21.6)	4(10.8)	16(43.2)	5(13.5)	4(10.8)
800 mg	7	5(71.4)	0(0)	3(42.9)	2(28.6)	1(14.3)	1(14.3)
治疗方案							
DRd方案	34	29(85.3)	8(23.5)	5(14.7)	16(47.1)	2(5.9)	3(8.8)
Dd方案	7	2(28.6)	0(0)	0(0)	2(28.6)	3(42.8)	2(28.6)
DVd	3	2(66.7)	0(0)	2(66.7)	0(0)	1(33.3)	0(0)

注：^a遗传学高危为FISH检出t(4;14)或17p-；^b总缓解为完全缓解、非常好的部分缓解与部分缓解之和；DRd:达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松；Dd:达雷妥尤单抗+地塞米松；DVd:达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松

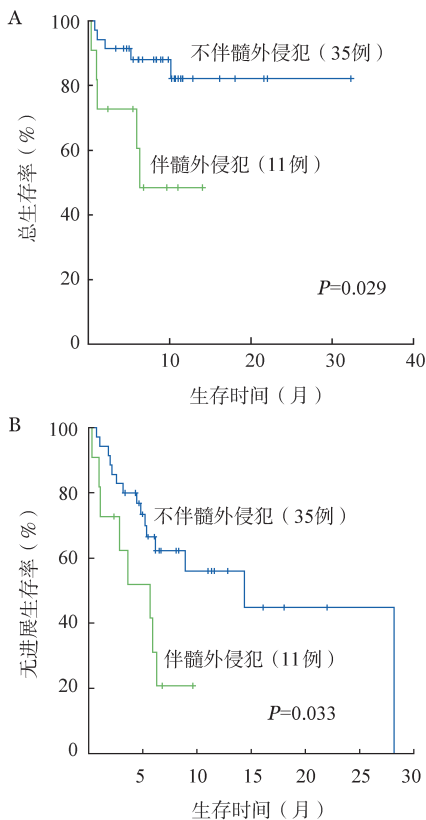


图1 髓外侵犯对46例复发/难治多发性骨髓瘤患者总生存(A)和无进展生存(B)的影响

Jullien 等^[13]报道了达雷妥尤单抗单药治疗41例RRMM患者的疗效,患者中位接受4线治疗,均接受过PIs和IMiDs治疗,并对末线治疗耐药。结果显示,ORR为24%,中位随访6.5个月,中位PFS时间

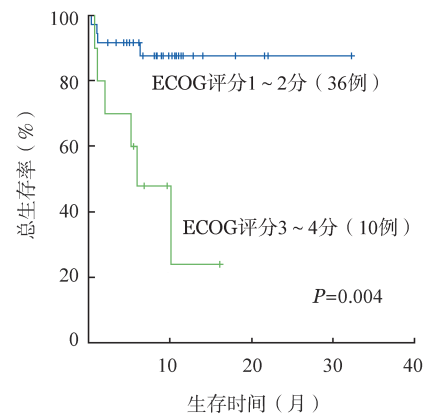


图2 美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分对46例复发/难治多发性骨髓瘤患者总生存的影响

为1.9个月,中位OS时间为6.5个月,这一疗效并不令人满意。因此,在现有药物基础上,在真实世界中探讨对RRMM有效、安全的联合方案尤为必要。

有研究表明,来那度胺可以通过增加NK细胞数量、降解Ikaros/Aiolos上调MM细胞CD38表达水平,进而增强达雷妥尤单抗介导的骨髓瘤细胞杀伤^[14]。体外联合达雷妥尤单抗、硼替佐米或来那度胺能显著增加对MM患者骨髓单个核细胞中骨髓瘤细胞的细胞毒作用,这种相对协同作用在硼替佐米、来那度胺耐药者中更为明显^[8],但目前尚缺乏相应的临床数据。GEN501和SIRIUS试验中对硼替佐米、来那度胺或沙利度胺的耐药率为87%^[15],本研究中50%的患者对硼替佐米和来那度胺耐药。尽管本研究患者大多不符合临床试验入组标

表2 影响46例复发/难治多发性骨髓瘤患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)的单因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(<65岁, ≥65岁)	1.195(0.508~2.811)	0.683	0.733(0.211~2.555)	0.626
性别(男,女)	1.328(0.501~3.517)	0.569	1.674(0.355~7.899)	0.515
类型(IgG, IgA, IgD, 轻链)	1.202(0.917~1.576)	0.182	1.183(0.792~1.769)	0.412
ISS分期(I, II, III)	1.032(0.735~1.450)	0.856	1.361(0.817~2.087)	0.265
R-ISS分期(I, II, III)	0.781(0.453~1.348)	0.375	0.693(0.289~1.660)	0.411
髓外侵犯(否,是)	0.381(0.157~0.924)	0.033	0.248(0.071~0.864)	0.029
ECOG评分(0~2分, 3~4分)	0.657(0.257~1.682)	0.381	0.150(0.042~0.537)	0.004
eGFR(≥30 ml/min, <30 ml/min)	2.288(0.676~7.743)	0.183	3.099(0.392~24.482)	0.283
FISH				
13q-(否,是)	0.690(0.286~1.663)	0.408	0.376(0.109~1.301)	0.122
17p-(否,是)	0.855(0.284~2.578)	0.781	0.381(0.098~1.475)	0.162
1q21+(否,是)	1.776(0.764~4.127)	0.182	2.035(0.584~7.087)	0.265
t(4;14)(否,是)	0.821(0.190~3.544)	0.792	0.821(0.104~6.499)	0.851
t(11;14)(否,是)	0.721(0.167~3.110)	0.661	0.265(0.056~1.250)	0.093
遗传学高危*(否,是)	0.823(0.319~2.122)	0.687	0.433(0.122~1.535)	0.195
骨髓浆细胞(<50%, ≥50%)	0.545(0.211~1.409)	0.210	0.511(0.131~1.985)	0.332
既往中位治疗线数(≤3, >3)	1.000(0.426~2.346)	1.000	0.353(0.075~1.663)	0.188
硼替佐米耐药(否,是)	0.650(0.219~1.927)	0.437	0.858(0.182~4.047)	0.847
来那度胺耐药(否,是)	0.490(0.191~1.258)	0.138	0.403(0.085~1.905)	0.251
硼替佐米、来那度胺双耐药(否,是)	0.472(0.196~1.135)	0.094	0.450(0.116~1.748)	0.249
是否移植(否,是)	2.813(0.654~12.099)	0.165	2.182(0.275~17.312)	0.460

注:*遗传学高危:FISH检出t(4;14)或17p-;ISS:国际分期系统;R-ISS:修订的国际分期系统;ECOG:美国东部肿瘤协作组;eGFR:估算肾小球滤过率

准,但ORR(DRd组85.3%, DVd组66.7%)仍高于GEN501和SIRIUS试验的30.5%(达雷妥尤单抗单药)。提示即使对于硼替佐米和来那度胺耐药的患者,再度联合达雷妥尤单抗仍能带来临床获益。

本研究初步探讨了浆细胞CD38表达量与达雷妥尤单抗疗效间的关系。44例患者浆细胞CD38表达量>80%,其余2例CD38表达量分别为35.8%、1.3%,2例患者经DRd方案治疗后分别获得CR、PR且后者伴高危遗传学异常并对硼替佐米及来那度胺双重耐药,提示CD38表达水平并不能预测疗效,与Pick等^[16]的报道一致。达雷妥尤单抗也可杀伤表达CD38的NK细胞,并可清除CD38⁺抑制性免疫细胞[调节性B细胞(Breg)、调节性T细胞(Treg)及髓源性抑制细胞(MDSC)],使CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞水平明显提升^[17],可能影响达雷妥尤单抗的疗效。9例患者用药前后T细胞亚群变化趋势一致:达雷妥尤单抗治疗后NK细胞减少,CD3、CD4、CD8细胞增加,CD4/CD8升高。因样本数有限,尚未观察到这一变化对疗效的影响。此外,含达雷妥尤单抗的不同联合方案对T细胞亚群的影响是否各异也有待进一步研究。

对于起始不能耐受达雷妥尤单抗联合方案的患者,如ECOG评分≥3分或血细胞减少者,可在支持治疗下先予1~2周Dd方案降低肿瘤负荷,再联合来那度胺治疗。6例采用这种策略治疗的患者中有5例存活至今。低肌酐清除率(Ccr)RRMM患者的方案选择是一种临床挑战。11例Ccr<30 ml/min的患者中,9例患者应用达雷妥尤单抗联合方案获得了缓解,未见肾功能恶化,其中2例肾功能恢复正常。本研究还提示,对于接受达雷妥尤单抗治疗的RRMM患者,肾功能受损并不影响PFS和OS,与既往的报道类似^[18]。

本研究中有39例患者采用达雷妥尤单抗16 mg/kg,7例接受800 mg的固定剂量,两组ORR的差异无统计学意义,可能与病例数较少、固定剂量组患者的体重低有关。从缓解深度来看,达雷妥尤单抗16 mg/kg组的CR率高于800 mg组。事实上,在GEN501剂量爬坡阶段,达雷妥尤单抗8 mg/kg单药也可获得10%的PR率^[5],这也在一定程度上为临床有特殊需求的患者提供了一种治疗选择。

RRMM伴髓外浸润的治疗是临床挑战之一,此类患者的中位OS时间不超过1年。Pick等^[16]报道

达雷妥尤单抗单药或联合方案对伴有髓外侵犯的MM患者疗效欠佳。我们的结果也证实,髓外侵犯及ECOG评分高是OS的不良预后因素。

文献报道达雷妥尤单抗 IRR 发生率约为45.3%,主要为1~2级^[10]。本研究46例患者IRR发生率为34.8%,其中仅使用地塞米松预防者IRR发生率最高(75%)。联合甲泼尼龙、地塞米松、非甾体类及抗组胺药物预防者未观察到IRR(12例),这一结果值得扩大样本量进一步观察。本组患者的血液学不良反应率高于其他研究的结果,可能与患者的细胞基线水平较低有关,如43.5%的患者HGB < 75 g/L, 34.8%的患者PLT < 75 × 10⁹ g/L。用药后中性粒细胞减少患者的比例增加,这也导致感染成为另一常见的不良反应,但未发生治疗相关的死亡事件。在治疗过程中,需要输血的17例患者均出现首次交叉配血失败,使用二硫苏糖醇法处理患者红细胞后均顺利输血,并未观察到明显的输血反应。

综上,达雷妥尤单抗尤其是联合方案对RRMM患者具有较高的有效性,不良反应可控。

参考文献

- [1] McKeage K. Daratumumab: First Global Approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(2):275-281. DOI: 10.1007/s40265-015-0536-1.
- [2] Kumar S, Paiva B, Anderson KC, 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.
- [3] Chapuy CI, Nicholson RT, Aguad MD, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing [J]. *Transfusion*, 2015, 55 (6 Pt 2): 1545- 1554. DOI: 10.1111/trf.13069.
- [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] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373 (13):1207- 1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1506348.
- [6] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other hematological tumors [J]. *J Immunol*, 2011, 186 (3):1840- 1848. DOI: 10.4049/jimmunol.1003032.
- [7] Nijhof IS, Groen RW, Noort WA, et al. Preclinical Evidence for the Therapeutic Potential of CD38- Targeted Immuno-Chemo-therapy in Multiple Myeloma Patients Refractory to Lenalidomide and Bortezomib [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21 (12):2802-2810. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1813.
- [8] van der Veer MS, de Weers M, van Kessel B, et al. The therapeutic human CD38 antibody daratumumab improves the anti-myeloma effect of newly emerging multi-drug therapies [J]. *Blood Cancer J*, 2011, 1(10):e41. DOI: 10.1038/bcj.2011.42.
- [9] Lonial S, Weiss BM, Usmani SZ, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment- refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10027):1551-1560. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01120-4.
- [10] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (8):754- 766. DOI: 10.1056/NEJMoa1606038.
- [11] Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, et al. Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):115. DOI: 10.1186/s13045-020-00948-5
- [12] Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (14):1319- 1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1607751.
- [13] Jullien M, Trudel S, Tessoulin B, et al. Single-agent daratumumab in very advanced relapsed and refractory multiple myeloma patients: a real-life single-center retrospective study [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98 (6):1435- 1440. DOI: 10.1007/s00277-019-03655-5.
- [14] Fedele PL, Willis SN, Liao Y, et al. IMiDs through loss of Ikaros and Aiolos primes myeloma cells for daratumumab mediated killing by upregulation of CD38 [J]. *Blood*, 2018, 132 (20): 2166-2178. DOI: 10.1182/blood-2018-05-850727.
- [15] Usmani SZ, Weiss BM, Plesner T, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128 (1):37-44. DOI: 10.1182/blood-2016-03-705210.
- [16] Pick M, Vainstein V, Goldschmidt N, et al. Daratumumab resistance is frequent in advanced- stage multiple myeloma patients irrespective of CD38 expression and is related to dismal prognosis [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 100 (5):494- 501. DOI: 10.1111/ejh.13046.
- [17] Krejcik J, Casneuf T, Nijhof IS, et al. Daratumumab depletes CD38+ immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128(3):384-394. DOI: 10.1182/blood-2015-12-687749.
- [18] Lovas S, Varga G, Farkas P, et al. Real-world data on the efficacy and safety of daratumumab treatment in Hungarian relapsed/ refractory multiple myeloma patients [J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(5):559-565. DOI: 10.1007/s12185-019-02715-w.

(收稿日期:2020-08-18)

(本文编辑:律琦)