

抗CD38抗体Daratumumab治疗复发/难治性原发性轻链型淀粉样变二例报告并文献复习

高慷¹ 张聪丽² 李剑² 严晗¹ 张波¹ 胡豫¹ 孙春艳¹

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科,武汉 430022;²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科 100730

通信作者:孙春艳,Email:suncy0618@163.com

基金项目:国家自然科学基金(81670197、81500168)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.015

Anti-CD38 human antibody Daratumumab in the treatment of relapsed or refractory primary light chain amyloidosis: 2 cases report and literatures review

Gao Su¹, Zhang Congli², Li Jian², Yan Han¹, Zhang Bo¹, Hu Yu¹, Sun Chunyan¹

¹Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China; ²Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: Sun Chunyan, Email: suncy0618@163.com

原发性轻链型(AL型)淀粉样变是最常见的一种淀粉样变,在我国发病率逐年提高。尽管目前自体造血干细胞移植(ASCT)以及新药的应用使AL型淀粉样变的预后得到改善,但复发/难治性AL型淀粉样变尚未取得良好疗效。国内近期有2例复发/难治性AL型淀粉样变患者接受抗CD38抗体Daratumumab(Dara)联合来那度胺(Rd)治疗取得良好疗效,现报道如下并进行相关文献复习。

病例资料

例1,男性,60岁,因“运动后喘气5个月余,加重1个月余”就诊于华中科技大学同济医学院附属协和医院。患者于2017年6月开始出现活动后喘气,休息后可以缓解。10月中旬患者出现感冒后喘气加重,伴胸闷、咳嗽咳黄痰。心脏彩超示双房增大,室间隔增厚(1.5~1.6 cm),左室射血分数54%。血免疫球蛋白固定电泳示IgA-LAM型M蛋白血症,血清M蛋白3.9 g/L。尿免疫固定电泳LAM阳性。血清游离轻链FKAP 8.75 mg/L,FLAM 297.5 mg/L,血清游离轻链差值(dFLC) 288.75 mg/L。血N末端脑钠肽前体(NT-proBNP) 2 150 ng/L,高敏(超敏)心肌肌钙蛋白I(hs-cTnI) 3.94 mg/L。心脏MRI:双房增大,室间隔增厚,左室延迟强化,左室射血分数45%。24 h尿蛋白230 mg,血清肌酐142.5 μmol/L。肝脏超声未见异常,碱性磷酸酶68 U/L。血钙2.11 mmol/L、血红蛋白142 g/L,均在正常范围。PET/CT检查未见骨质破坏。骨髓检查提示骨髓原始浆细胞17%。骨髓FISH提示t(11;14)。皮下脂肪活检示镜下主要为脂肪组织,局部可见红染的胶原纤维结缔组织,刚果红染色阳性。诊断为AL型淀粉样变(梅奥2012分期3期)。

既往高血压病史12年,口服降压药血压稳定控制在120/70 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)左右。2017年11月22日起给予VCD方案(硼替佐米2.6 mg/d,环磷酰胺0.4 g/d,地塞米松20 mg/d;d 1、8、15、22)化疗1个疗程后,dFLC 658 mg/L,NT-proBNP 4 592 ng/L,24 h尿蛋白837 mg,血清肌酐190.6 μmol/L,考虑疾病进展(PD)。2017年12月27日起调整为VRD方案(Rd 10 mg/d,d 1~21;硼替佐米2.5 mg/d,d 1、8;地塞米松20 mg/d,d 1、8、15、22)化疗后,dFLC 281.8 mg/L,NT-proBNP 10 547 ng/L,24 h尿蛋白778 mg,血清肌酐184.8 μmol/L。骨髓检查示原始浆细胞13.5%。患者在治疗过程中出现心功能不全症状且逐渐加重,心功能Ⅲ级,NT-proBNP最高达35 000 ng/L,24 h尿蛋白结果提示出现肾脏受累,考虑尽管血液学指标达到部分缓解(PR),但是dFLC水平仍较高,且心脏功能进一步恶化。故于2018年2月12日开始行Dara+地塞米松方案(Dara 800 mg/d,地塞米松15 mg/d;d 1、8、15、22)1个疗程,患者在接受该方案治疗后血清游离轻链迅速下降,dFLC 36.7 mg/L,提示Dara对该患者有效。后改用Dara+Rd方案(Dara 800 mg/d,地塞米松15 mg/d,d 1、8、15、22;Rd 10 mg/d,d 1~21)治疗1个疗程后,dFLC 1.3 mg/L,NT-proBNP 14 703 ng/L,24 h尿蛋白151 mg,血清肌酐163.9 μmol/L,血蛋白免疫固定电泳:微量IgA-LAM型M蛋白血症,血清M蛋白0.7 g/L。尿免疫固定电泳示尿LAM阴性。骨髓检查提示浆细胞0.5%。患者在治疗过程中,心功能不全症状逐渐改善,心功能Ⅰ级。患者达血液学非常好的部分缓解(VGPR),心脏及肾脏缓解。患者在接受该方案治疗过程中未诉注射相关不良反应及药物副反应。

例2,男性,57岁,因“乏力、双下肢水肿2年”就诊于北京

协和和医院血液科。患者自2014年起出现乏力,活动耐力下降,缓慢步行约5 min即出现胸闷憋气,休息后可缓解,伴双下肢可凹性水肿。查心脏超声示左房增大,左室肥厚,室间隔增厚(约1.7 cm),左室后壁增厚(约1.2 cm),微量心包积液;心电图示肢导低电压;胸部CT示双侧胸腔积液;心脏MRI示左、右室壁运动弥漫减低,左室射血分数41%,右室射血分数43.5%。NT-proBNP:1 310 ng/L,心肌肌钙蛋白I(cTnI):0.019 mg/L。血清肌酐、尿素氮、24 h尿蛋白均在正常范围内,肾小球滤过率(GFR):98 ml/min。肝脏超声及碱性磷酸酶结果未见异常。骨髓象示骨髓浆细胞10.5%。免疫固定电泳阴性,尿免疫固定电泳LAM阳性。血清游离轻链FKAP 7.69 mg/L,FLAM 282.5 mg/L,dFLC 274.8 mg/L。皮下脂肪活检结果示镜下见纤维脂肪组织,其中小血管壁及纤维间质内可见均匀粉染物质沉淀,刚果红染色阳性。诊断为AL型淀粉样变(梅奥2012年分期2期)。患者随后接受3个疗程VCD方案。化疗结束后复查NT-proBNP 2 298 ng/L,dFLC 183 mg/L。考虑为血液学未缓解(NR)。随后患者后又接受了5个疗程VRD方案,化疗结束后复查NT-proBNP 2 536 ng/L,dFLC 75.2 mg/L。疗效评估为血液学PR。因个人原因患者停止治疗3个月,后复查NT-proBNP 2 602 ng/L,dFLC 239.1 mg/L。提示血液学PD。随后给予Dara+Rd方案治疗。1个疗程后,患者获得血液学完全缓解(CR)。7个疗程后复查NT-proBNP 1 697 ng/L,血清游离轻链FKAP < 6.8 mg/L,FLAM 16.2 mg/L,尿尿蛋白免疫固定电泳均为阴性。患者处于持续CR状态且获得心脏缓解。患者在接受该治疗方案过程中未诉注射相关不良反应及药物副作用。

讨论及文献复习

AL型淀粉样变是可累及心脏和肾脏等多器官的单克隆浆细胞病。目前以针对克隆性浆细胞的化疗为其主要治疗方法。临床上对于低危患者的治疗主要采用ASCT,移植后中位生存期可达7.6年,移植后有40.3%的患者可达CR^[3]。对于中危患者,目前多采用口服美法仑联合地塞米松(MDex)作为标准疗法,血液学缓解率可达76%,其中有31%的患者可达CR^[4]。近年来,有多个临床研究证实蛋白酶抑制剂如硼替佐米在治疗AL型淀粉样变中有很好的疗效^[5-6]。Palladini等^[7]的临床研究表明,VCD方案在230例AL型淀粉样变患者中血液学缓解率可达60%,其中23%的患者达CR;与MDex方案相比,虽无明显优势,但VCD方案在无心脏严重受累患者中是高度有效的,其在心脏受累分期I期患者中血液学缓解率为77%,其中33%的患者达CR。因此,虽然现阶段临床尚无标准治疗方案,但临床目前多采用以硼替佐米或者美法仑为主的化疗方案,VCD及BD为临床最为常用的两种方案。对于复发患者仍可采用上述方案进行化疗。硼替佐米对于复发/难治性患者依然有效,硼替佐米单药或联合地塞米松治疗复发患者血液学缓解率可达69%,其中38%可达VGPR及以上疗效,11%对该治疗方案无效^[8]。对于高危患者,多将化疗方案减量使用,再根据患

者耐受程度逐渐加量,但现阶段尚无治疗方案可以延长该部分患者的生存期^[9]。且高危患者多为心脏严重受累达IIIb期或心功能III~IV级心衰患者,这部分患者往往难以承受硼替佐米为主化疗方案所带来的心脏毒性,由于无有效治疗,故患者常于诊断后3~6个月内死亡^[10]。因此,对于高危患者或者复发难治患者,目前尚无有效的治疗方案。

Dara是人源性CD38单克隆抗体,可以特异性结合高表达CD38分子的细胞如多发性骨髓瘤(MM)细胞,并通过多种作用机制,包括补体依赖性的细胞毒性作用(CDC)、抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用(ADCC)、抗体依赖的细胞介导的吞噬作用(ADCP)以及抑制CD38酶活性来诱导MM细胞快速死亡^[11-13]。其已被批准用于治疗MM,并且在复发、难治性MM中取得了很好的疗效^[12]。AL型淀粉样变患者克隆性浆细胞亦表达CD38分子,这使得应用Dara治疗AL型淀粉样变成为可能。

目前应用Dara治疗AL型淀粉样变已有相关报道。Kaufman等^[14]对25例受过多线治疗的AL型淀粉样变患者进行的回顾性研究,25例患者在接受Dara治疗前中位接受过3种治疗方案,其中仅有5例(20%)获得CR。患者接受Dara和地塞米松联合治疗后,19例(76%)快速获得血液学缓解(中位时间1个月),其中9例(36%)获得CR,6例(24%)获得VGPR,4例(16%)获得PR。尤其引人注意的是,11例在接受前期治疗时从未达到VGPR的患者,在接受Dara治疗后其中3例获得CR,5例获得VGPR。Khouri等^[15]对20例AL型淀粉样变患者进行的回顾性研究,20例患者在接受Dara单药治疗前中位接受过3种治疗方案,其中11例患者最大血液学疗效为PR。接受Dara治疗后有15例患者接受血液学评估,13例患者(86%)在平均1个月内获得缓解,5例(33%)获得CR,8例(53%)获得VGPR。此外,Sher等^[16]报道了2例复发、难治AL型淀粉样变病例在接受ASCT及KCD(卡非佐米+环磷酰胺+地塞米松)方案联合化疗后均未达到CR且在短期内复发,患者在接受Dara单药治疗后游离轻链快速下降且均获得CR。Gran等^[17]报道了2例多器官受累AL型淀粉样变病例,患者在接受ASCT、VCD等治疗后均在短期内复发且逐渐出现受累器官功能下降,其中1例出现终末期肾衰竭需血液透析治疗,而另1例在接受Dara治疗前接受了心脏移植手术。这2例患者接受Dara单药治疗后均获得PR且获得心脏缓解。这为Dara在AL型淀粉样变中的应用进一步提供了证据。

本组2例患者在接受了VCD、VRD方案后均无效或仅取得短暂疗效,但在接受Dara+Rd治疗后血清游离轻链快速减低同时受累器官缓解并且未出现明显药物不良反应,与上述文献报道结果一致。值得注意的是例1伴有t(11;14),该类型染色体异常占AL型淀粉样变患者的50%以上,为最常见的染色体异常且亦为预后不良因素之一。与MM患者不同,t(11;14)的AL患者对以硼替佐米为主的化疗方案效果较差而对美法仑的联合治疗疗效较好,这可能是AL型淀粉样变患者的克隆性浆细胞的生物学特性决定的,但具体机制尚

不清^[18-19]。说明Dara对于具有不良预后因素的高危AL型淀粉样变患者仍高度有效且安全性好。

综合已报道的文献和以上2例病例,首先对于接受了ASCT、烷化剂、蛋白酶体抑制剂等多种治疗疗效欠佳或复发的患者,Dara可快速降低血清游离轻链水平并改善脏器受累症状,在复发/难治性AL型淀粉样变,尤其是合并细胞遗传学异常或多器官受累等预后不良因素的患者中,及时早期应用可以为患者带来更多获益,避免重要脏器出现不可逆的损害。其次,应用Dara联合治疗可降低心脏容量负荷和硼替佐米的心脏毒性作用,这对晚期心肌淀粉样变的患者是非常重要的。综上,应用Dara治疗AL型淀粉样变的效果已获得初步肯定,但需要进行大规模的随机对照试验来进一步证实Dara对高危AL淀粉样变患者的有效性及安全性,以期为AL型淀粉样变的治疗提供更安全、有效的途径。

参考文献

- [1] Merlini G. AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017 (1):1- 12. DOI: 10.1182/asheducation-2017.1.1.
- [2] Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis [J]. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2018, 10 (1):e2018022. DOI: 10.4084/MJHID.2018.022.
- [3] Sancharawala V, Sun F, Quillen K, et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem cell transplantation: 20-year experience [J]. Blood, 2015, 126 (20): 2345- 2347. DOI: 10.1182/blood-2015-08-662726.
- [4] Palladini G, Milani P, Foli A, et al. Oral melphalan and dexamethasone grants extended survival with minimal toxicity in AL amyloidosis: long-term results of a risk-adapted approach [J]. Haematologica, 2014, 99 (4):743- 750. DOI: 10.3324/haematol.2013.095463.
- [5] Reece DE, Sancharawala V, Hegenbart U, et al. Weekly and twice-weekly bortezomib in patients with systemic AL amyloidosis: results of a phase 1 dose-escalation study [J]. Blood, 2009, 114(8):1489-1497. DOI: 10.1182/blood-2009-02-203398.
- [6] Kastiris E, Wechalekar AD, Dimopoulos MA, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in primary systemic (light chain) amyloidosis [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (6):1031-1037. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.8220.
- [7] Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P, et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis [J]. Blood, 2015, 126 (5):612- 615. DOI: 10.1182/blood-2015-01-620302.
- [8] Tandon N, Sidana S, Gertz MA, et al. Treatment patterns and outcome following initial relapse or refractory disease in patients with systemic light chain amyloidosis [J]. Am J Hematol, 2017, 92(6):549-554. DOI: 10.1002/ajh.24723.
- [9] Palladini G, Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? [J]. Blood, 2016, 128 (2):159-168. DOI: 10.1182/blood-2016-01-629790.
- [10] Palladini G, Milani P, Merlini G. Novel strategies for the diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13 (11): 1195-1211. DOI: 10.1586/14779072.2015.1093936.
- [11] Overdijk MB, Verploegen S, Bögels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma [J]. MAbs, 2015, 7 (2): 311- 321. DOI: 10.1080/19420862.2015.1007813.
- [12] Touzeau C, Moreau P. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma [J]. Expert Opin Biol Ther, 2017, 17(7):887-893. DOI: 10.1080/14712598.2017.1322578.
- [13] 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.
- [14] Kaufman GP, Schrier SL, Lafayette RA, et al. Daratumumab yields rapid and deep hematologic responses in patients with heavily pretreated AL amyloidosis [J]. Blood, 2017, 130 (7): 900-902. DOI: 10.1182/blood-2017-01-763599.
- [15] Khouri J, Kin A, Thapa B, et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis [J]. Br J Haematol, 2018. DOI: 10.1111/bjh.15455.
- [16] Sher T, Fenton B, Akhtar A, et al. First report of safety and efficacy of daratumumab in 2 cases of advanced immunoglobulin light chain amyloidosis [J]. Blood, 2016, 128 (15):1987-1989. DOI: 10.1182/blood-2016-06-722496.
- [17] Gran C, Gahrton G, Alici E, et al. Case Report: Treatment of light-chain amyloidosis with daratumumab monotherapy in two patients [J]. Eur J Haematol, 2018, 100 (4):386- 388. DOI: 10.1111/ejh.13008.
- [18] Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Translocation t(11;14) is associated with adverse outcome in patients with newly diagnosed AL amyloidosis when treated with bortezomib-based regimens [J]. J Clin Oncol, 2015, 33 (12):1371- 1378. DOI: 10.1200/JCO.2014.57.4947.
- [19] Bochtler T, Hegenbart U, Kunz C, et al. Prognostic impact of cytogenetic aberrations in AL amyloidosis patients after high-dose melphalan: a long-term follow-up study [J]. Blood, 2016, 128(4):594-602. DOI: 10.1182/blood-2015-10-676361.

(收稿日期:2018-09-12)

(本文编辑:刘爽)