

达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤研究进展

路瑾^{1,2}

¹北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心

100044;²苏州大学血液学协同创新中心 215006

通信作者:路瑾,Email:jin1lu@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.03.016

Progress in the treatment of multiple myeloma with daratumumab

Lu Jin^{1,2}

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing 100044, China; ²Collaborative Innovation Center of Hematology, Soochow University, Suzhou 215006, China

Corresponding author: Lu Jin, Email: jin1lu@sina.com

多发性骨髓瘤(MM)是一种恶性克隆性浆细胞疾病,约占血液系统恶性肿瘤的10%^[1]。MM预后差异较大,目前尚不能治愈,大部分患者治疗后仍会面临复发问题。

近年来,随着新药的不断涌现,单克隆抗体药物使MM的治疗获得了突破性进展。达雷妥尤单抗(daratumumab)作为首个批准用于治疗MM患者的CD38单克隆抗体药物,在复发或难治性MM(RRMM)及新诊断MM(NDMM)的治疗中均显示良好效果,已被国内外多个权威指南推荐用于NDMM及RRMM的治疗。

本文综述了达雷妥尤单抗用于MM治疗的最新研究进展,以期进一步提高我国临床医师对达雷妥尤单抗的了解,并提高临床使用达雷妥尤单抗的规范化及患者管理水平。

一、达雷妥尤单抗简介

1. 作用机制:CD38分子抗原是一种兼具受体及外切酶活性的II型跨膜糖蛋白,参与细胞黏附与跨膜信号传导过程。在正常的淋巴细胞、髓系细胞及非造血组织细胞中,CD38分子表达水平较低,但在MM细胞中CD38高度表达,因此CD38分子是MM治疗的理想靶点。达雷妥尤单抗为全人源抗CD38 IgG κ 单克隆抗体,能够特异性结合MM细胞表面的CD38抗原表位,通过多重机制诱导MM细胞溶解死亡^[2]。

达雷妥尤单抗具有广谱杀伤活性,可以通过补体依赖的细胞毒性(CDC)、抗体依赖细胞介导的细胞毒性(ADCC)、抗体依赖细胞吞噬作用(ADCP)以及交联反应直接作用于MM细胞诱导细胞溶解死亡^[2]。由于CDC效应的发生存在最低阈值,正常细胞CD38表达水平较低不会引发CDC效应^[2],因而达雷妥尤单抗在高效杀伤MM细胞的同时,保证了对CD38表达水平较低的正常细胞的低损伤。

另一方面,通过调节免疫微环境,达雷妥尤单抗可影响CD38酶活性,消除CD38⁺免疫抑制细胞如调节性T细胞、调

节性B细胞以及髓源性抑制细胞等,激活CD8⁺细胞毒性T细胞和CD4⁺辅助T细胞,改变T细胞比例,持续促进MM细胞死亡^[3]。

2. 药代动力学研究:在MM患者中,达雷妥尤单抗的血清暴露量随剂量增加而增加^[4]。随着剂量及给药次数增加,其清除率降低^[4]。接受16 mg/kg给药的患者,首次输注达雷妥尤单抗的平均半衰期为(9.0 \pm 4.3)d,连续给药后的消除半衰期为(10.6 \pm 9.0)d^[5]。

在单药治疗与联合治疗中,达雷妥尤单抗表现出相似的药代动力学特征。按照每4周为一个周期的标准给药方案,起始密集给药,后续减低剂量密度,输注约5个月时,达雷妥尤单抗血清浓度达到稳态,总清除率接近线性清除率。研究表明,16 mg/kg是使大多数(80%)患者达到最佳疗效及99%靶点饱和的最低静脉剂量^[6]。

二、达雷妥尤单抗治疗MM的关键临床研究

1. RRMM的治疗:在RRMM患者的治疗中,包含达雷妥尤单抗治疗方案的关键临床研究见表1^[7-11]。

III期POLLUX研究及CASTOR研究显示,达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松(DRd)及达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松(DVd)方案均可显著延长RRMM患者特别是首次复发患者的无进展生存(PFS)时间,提高微小残留病(MRD)阴性率^[8-9]。其中,在POLLUX研究中,DRd与Rd方案患者治疗期间最常见的3级以上不良事件为中性粒细胞减少症(56%对42%)、贫血(18%对22%)和血小板减少症(15%对16%)^[8]。亚组分析结果显示,DRd方案在东亚人群中同样具有良好的疗效与安全性^[12]。在CASTOR研究中,患者对DVd与Vd方案的耐受性一致,治疗中最常见的3级以上不良事件为血小板减少症(46%对33%)和贫血(16%对16%)^[13]。

EQUULEUS研究显示,对于来那度胺和硼替佐米双耐药RRMM患者,接受DPd(达雷妥尤单抗+泊马度胺+地

塞米松)方案患者获益显著,除中性粒细胞减少症(发生率77%)外,3级以上不良事件发生率与Pd方案一致^[10]。

CANDOR 研究显示,与Kd(卡非佐米+地塞米松)方案相比,接受DKd方案治疗患者的疾病进展或死亡风险降低37%(HR=0.63),未增加3级以上心力衰竭的发生率(3.9%对8.5%)^[11]。

由此可见,包含达雷妥尤单抗的治疗方案在RRMM治疗中显示出良好的疗效及安全性。

2. NDMM的治疗:在NDMM患者的治疗中,包含达雷妥尤单抗治疗方案的关键临床研究见表2^[14-17]。

对于不适合造血干细胞移植的患者,Ⅲ期ALCYONE及MAIA研究均显示,接受含达雷妥尤单抗方案的患者PFS时间显著延长^[14-15]。DVMP(达雷妥尤单抗+硼替佐米+美法

仑+泼尼松)组与VMP组患者最常见的3级以上不良反应为中性粒细胞减少症(39.9%对38.7%)、血小板减少症(34.4%对37.6%)和贫血(15.9%对19.8%)^[18]。最新的研究显示,DVMP方案在东亚患者中安全有效,与全球ALCYONE研究结果一致^[19]。Ⅲ期MAIA研究显示,接受DRd与Rd方案患者常见的3级以上不良反应为中性粒细胞减少症(51%对35%)、淋巴细胞减少症(15%对11%)和肺炎(15%对9%)^[15]。对于适合造血干细胞移植的患者,CASSIOPEIA和GRIFFIN研究均显示加入达雷妥尤单抗对造血干细胞采集及植活无影响^[16-17]。CASSIOPEIA研究中,DVTd(达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松)组与VTd组常见的3级以上不良反应为中性粒细胞减少(28%对15%)、淋巴细胞减少(17%对10%)和口腔炎(13%对16%)^[16]。

表1 包含达雷妥尤单抗治疗方案治疗复发难治多发性骨髓瘤的关键临床研究

特征及疗效	GEN501与SIRIUS ^[7]	POLLUX ^[8]	CASTOR ^[9]	EQUULEUS ^[10]	CANDOR ^[11]
给药方案	Dara单药	DRd对Rd	DVd对Vd	DPd	DKd对Kd
例数	148	286对283	251对247	103	312对154
中位年龄[岁(范围)]	64(31~84)	65(34~89)	64(30~88)	64(35~86)	64
ORR(%)	31	93对76 ^a	85对63 ^a	60	84对75
≥CR率(%)	5	57对24 ^a	30对10 ^a	17	29对10
≥VGPR率(%)	14	81对49 ^a	63对29 ^a	42	-
MRD阴性率(%)	-	33对7 ^{ab}	16对5 ^{ab}	6 ^b	12.5对1.3 ^{ab}
中位PFS期(月)	4.0	45.8对17.5 ^a	16.7对7.1 ^a	8.8	NR对15.8
中位OS期(月)	20.1	NR(42个月OS率:65%对57%)	NR(3年OS率:61%对51%)	17.5	NR

注:Dara:达雷妥尤单抗;DRd:达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松;Rd:来那度胺+地塞米松;DVd:达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松;Vd:硼替佐米+地塞米松;DPd:达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松;DKd:达雷妥尤单抗+卡非佐米+地塞米松;Kd:卡非佐米+地塞米松;ORR:总缓解率;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;MRD:微小残留病;PFS:无进展生存;OS:总生存;NR:尚未达到;-:无数据;^aP<0.001;^b以10⁻⁵为阳性阈值,采用二代测序检测

表2 含达雷妥尤单抗治疗方案治疗新诊断多发性骨髓瘤的关键临床研究

特征及疗效	ALCYONE ^[14]	MAIA ^[15]	CASSIOPEIA ^[16]	GRIFFIN ^[17]
给药方案	DVMP对VMP	DRd对Rd	DVTd对VTd	DRVd对RVd
例数	350对356	368对369	543对542	104对103
中位年龄[岁(范围)]	71(40~93)	73(45~90)	58(22~65)	60(29~70)
ORR(%)	90.9对73.9 ^a	92.9对81.3 ^a	92.6对89.9	99.0对91.8
≥CR率(%)	46对25 ^a	49对27 ^a	39对26 ^a	51.5对42.3
≥VGPR率(%)	73对50 ^a	80对55 ^a	83对78	90.9对73.2
MRD阴性率(%)	28对7 ^{ab}	29对9 ^{ab}	64对44 ^{ac}	51.0对20.4 ^{ac}
中位PFS期(月)	36.4对19.3	NR对33.8 ^a (36个月PFS率:68%对46%)	NR(18个月PFS率:93%对85%)	NR(24个月PFS率:95.8%对89.8%)
中位OS期(月)	NR(36个月OS率:78.0%对67.9%)	NR对40.7个月	NR	NR(24个月OS率:95.8%对93.4%)

注:DVMP:达雷妥尤单抗+硼替佐米+美法仑+泼尼松;VMP:硼替佐米+美法仑+泼尼松;DRd:达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松;Rd:来那度胺+地塞米松;DVTd:达雷妥尤单抗+硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;VTd:硼替佐米+沙利度胺+地塞米松;DRVd:达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替佐米+地塞米松;RVd:来那度胺+硼替佐米+地塞米松;ORR:总缓解率;CR:完全缓解;VGPR:非常好的部分缓解;MRD:微小残留病;PFS:无进展生存;OS:总生存;NR:尚未达到;^aP<0.001;^b以10⁻⁵为阳性阈值,采用二代测序检测;^c以10⁻⁵为阳性阈值,采用二代流式细胞术检测

GRIFIN 研究中,DRVd(达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替佐米+地塞米松)组与RVd组最常见的3级以上不良反应为中性粒细胞减少症(41%对22%),两组患者3级以上感染的发生率相似(23%对22%)^[17]。

由此可见,包含达雷妥尤单抗的多种治疗方案在NDMM患者治疗中也显示出良好的疗效及安全性。

3. 高危MM的治疗:近期的荟萃分析显示,包含达雷妥尤单抗的治疗方案可改善具有del(17p)、t(4;14)或t(14;16)细胞遗传学异常的高危MM患者的预后,延长患者的PFS时间^[20-21]。基于CASTOR、POLLUX、CANDOR研究的分析显示,达雷妥尤单抗联合方案较对照组可使RRMM高危患者的疾病进展风险降低55%(pooled HR=0.45, P<0.001)^[21]。基于ALCYONE、CASSIOPEIA、MAIA研究的分析显示,含达雷妥尤单抗的治疗方案较不含达雷妥尤单抗的对照组可使NDMM高危患者疾病进展风险降低33%(pooled HR=0.67, P=0.02)^[21],但仍不能完全克服高危患者的不良预后,高危患者使用达雷妥尤单抗联合方案的疗效仍劣于标危患者使用达雷妥尤单抗联合方案。

4. 达雷妥尤单抗再治疗:小样本研究显示,对于接受达雷妥尤单抗治疗后敏感复发的患者,接受达雷妥尤单抗单药再治疗,患者仍可再获益,但有待进一步积累病例。另一项回顾性分析显示,对于达雷妥尤单抗或泊马度胺治疗无效的患者,再次使用Dpd联合方案治疗仍有40.9%的患者可获得缓解,患者中位PFS时间延长至5.7个月^[22]。XPO1抑制剂Selinexor联合达雷妥尤单抗和地塞米松治疗2例既往达雷妥尤单抗难治性患者,1例疾病稳定,1例疾病进展^[23]。

5. 如何提高达雷妥尤单抗疗效:临床前数据表明,CD38单克隆抗体与程序性死亡受体1(PD-1)或其配体1(PD-L1)抑制剂联用能够增强CD38单克隆抗体抗肿瘤活性^[24]。环磷酰胺通过增强吞噬细胞(巨噬细胞和NK细胞)介导的ADCP途径增强达雷妥尤单抗的抗骨髓瘤活性,研究达雷妥尤单抗联合硼替佐米、环磷酰胺及地塞米松疗效的LYRA III期研究正在进行中。联合体外NK细胞扩增可能有助于补充达雷妥尤单抗治疗造成的NK细胞消耗,从而增强达雷妥尤单抗的疗效^[25]。全反式维甲酸可上调MM细胞CD38的表达水平,从而有利于增强达雷妥尤单抗的药物活性^[26]。

三、临床长期使用达雷妥尤单抗的患者管理

在达雷妥尤单抗使用过程中,应重视患者的管理,以发挥药物的最好疗效。

1. 输注相关反应(infusion-related reactions, IRRs)的预防及管理:IRR是CD38类抗体常见的不良反应,发生率28%~54%,常出现于首次给药时,大多为1~2级。输注前可予患者抗组胺药物、退热剂和皮质类固醇类药物进行预防,可选择首次给药前输注孟鲁斯特(10 mg)^[27]。调整达雷妥尤单抗的输注速率或分次输注可降低IRR发生率。在首次报道的中国人使用达雷妥尤单抗的回顾性数据分析中,IRR发生率为27.0%。当发生3级IRR时,需严格遵照说明书指示停止输注至相关症状消退,恢复输注的速率不超过

发生IRR时输注速率的1/2。

通过调整单抗类药物的输注方案可以缩短患者的输注时间,提高护理满意度。对于既往至少接受过2次达雷妥尤单抗标准输注速度治疗的患者,可采用90 min快速输注方案,前30 min输注20%的剂量,后60 min加速输注剩余80%的剂量^[28]。除传统的静脉输注剂型外,含有重组人透明质酸酶PH20(rHuPH20)的达雷妥尤单抗皮下注射新剂型的出现提高了患者的依从性及安全性。III期COLUMBA研究显示,在RRMM患者的治疗中,达雷妥尤单抗皮下制剂的疗效及药代动力学特征均不劣于静脉制剂,皮下制剂的给药时间显著缩短至5 min,患者IRR的发生率较静脉制剂更低(13%对34%, P<0.001)^[29]。

2. 感染及病毒再燃的预防:感染是MM患者死亡的主要原因之一,MM患者接受达雷妥尤单抗后可能出现中性粒细胞减少或淋巴细胞减少。NK细胞高表达CD38,由于达雷妥尤单抗靶向表达CD38的细胞,输注后可导致NK细胞数量减少,使机体免疫力下降,感染风险增加。研究显示,在接受达雷妥尤单抗治疗的患者中,感染患者的CD56⁺NK细胞数量显著降低^[30]。

在达雷妥尤单抗治疗中,感染多为轻度(1~2级)且可控,3级以上感染的发生率与对照组相当^[7]。对于MM患者,治疗前应排除严重感染的潜在危险因素。达雷妥尤单抗治疗后若出现反复感染,必要时可给予静脉注射免疫球蛋白支持治疗。

达雷妥尤单抗可能会引起带状疱疹发生风险升高,POLLUX及CASTOR研究中分别有2%和5%的患者报告了带状疱疹病毒感染。无论是单药应用还是与其他任意方案联用,都推荐在开始治疗后的一周内使用抗病毒预防性治疗预防带状疱疹并持续至少3个月。

乙型肝炎病毒(HBV)再激活多由化疗、免疫抑制剂治疗或者免疫状态变化所激发。在使用达雷妥尤单抗治疗前应进行HBV筛查,HBV携带者应预防性使用抑制病毒复制的药物并监测病毒载量;在达雷妥尤单抗治疗中若出现HBV再激活的患者,应停止使用达雷妥尤单抗及联合应用的激素、化疗,并给予适当治疗^[31]。

3. 输血干扰及处理:达雷妥尤单抗可与红细胞表面低水平表达的CD38结合,干扰包括抗体筛查、间接Coombs试验和交叉配血在内的输血相容性检测,干扰可持续至末次输注达雷妥尤单抗后6个月^[32]。但达雷妥尤单抗的输注不会影响ABO血型及RH血型的测定。使用达雷妥尤单抗治疗前,应对患者进行血型鉴定和抗体筛查;对于治疗后的患者,二硫苏糖醇(DTT)法或其他经报道验证的方法处理患者红细胞可消除干扰^[33]。

4. 对疗效评估的影响及处理:因达雷妥尤单抗为IgG κ型单克隆抗体,可能会干扰IgG κ型患者血清/尿免疫固定电泳的判定,导致假阳性出现,从而影响对疾病完全缓解(CR)的判断,但对其他类型骨髓瘤患者的疗效评估无影响^[34]。达雷妥尤单抗特异性IF试验可去除该干扰,通过应用抗达雷

妥尤单抗的特异性抗体(如达雷妥尤单抗干扰移除剂),使达雷妥尤单抗移除剂与达雷妥尤单抗在免疫固定胶片上结合为络合物并迁移至观察区域之外,从而与内源性M蛋白分开,帮助正确判断IgG κ型患者的CR情况^[34]。

四、小结

MM患者经多次治疗后仍面临复发问题。达雷妥尤单抗为具有双重作用机制的新型药物,不仅可以直接杀伤肿瘤细胞,还能够调节免疫微环境,实现深度持久缓解。达雷妥尤单抗单药治疗或与其他药物联合治疗均具有显著疗效,安全性良好,为RRMM和NDMM患者提供了良好的治疗选择。皮下注射新剂型的出现在保证有效性的同时提高了安全性和患者依从性。随着达雷妥尤单抗联合自体造血干细胞移植的应用,有望进一步延长MM患者的生存时间。未来CAR-T的上市可能部分程度上影响达雷妥尤单抗在RRMM治疗中的应用,但同时达雷妥尤单抗也可用于CAR-T前的清瘤治疗,以进一步降低负荷,减少细胞因子释放综合征的发生。目前多项达雷妥尤单抗与现有标准方案或其他新药联合治疗MM的临床试验正在开展,在其他血液肿瘤中的研究也在不断进行中,其应用前景值得期待。

参考文献

- [1] Tamura H, Ishibashi M, Sunakawa M, et al. Immunotherapy for Multiple Myeloma [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11 (12):2009. DOI: 10.3390/cancers11122009.
- [2] Wong SW, Comenzo RL. CD38 Monoclonal Antibody Therapies for Multiple Myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(11):635-645. DOI: 10.1016/j.clml.2015.07.642.
- [3] 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.
- [4] Clemens PL, Yan X, Lokhorst HM, et al. Pharmacokinetics of Daratumumab Following Intravenous Infusion in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma After Prior Proteasome Inhibitor and Immunomodulatory Drug Treatment [J]. *Clin Pharmacokinetics*, 2017, 56(8):915-924. DOI: 10.1007/s40262-016-0477-1.
- [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/NEJ-Moa1506348.
- [6] Xu XS, Dimopoulos MA, Sonneveld P, et al. Pharmacokinetics and Exposure-Response Analyses of Daratumumab in Combination Therapy Regimens for Patients with Multiple Myeloma [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11):1859-1872. DOI: 10.1007/s12325-018-0815-9.
- [7] 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.
- [8] Kaufman JL, Usmani SZ, San-Miguel J, et al. Four-Year Follow-up of the Phase 3 Pollux Study of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D- Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1): 1866-1866. DOI: 10.1182/blood-2019-123483.
- [9] Weisel KC, Sonneveld P, Mateos MV, et al. Efficacy and Safety of Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone (D- Vd) Versus Bortezomib and Dexamethasone (Vd) in First Relapse Patients (pts) with Multiple Myeloma (MM): Four- Year Update of Castor [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1):3192. DOI: 10.1182/blood-2019-123527.
- [10] Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2017, 130 (8): 974- 981. DOI: 10.1182/blood-2017-05-785246.
- [11] Usmani SZ, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, Dexamethasone, and Daratumumab Versus Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): Primary Analysis Results from the Randomized, Open- Label, Phase 3 Study Candor (NCT03158688) [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement_2): LBA-6. DOI: 10.1182/blood-2019-132629.
- [12] Suzuki K, Dimopoulos MA, Takezako N, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in East Asian patients with relapsed or refractory multiple myeloma: subgroup analyses of the phase 3 POLLUX study [J]. *Blood Cancer J*, 2018, 8(4):41. DOI: 10.1038/s41408-018-0071-x.
- [13] Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, et al. Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (12):2079-2087. DOI: 10.3324/haematol.2018.194118.
- [14] Mateos MV, Cavo M, Blade J, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10218):132-141. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32956-3.
- [15] Bahlis N, Facon T, Usmani SZ, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D- Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Ineligible for Transplant: Updated Analysis of Maia [J]. *Blood*, 2019, 134 (Supplement_1):1875. DOI: 10.1182/blood-2019-123426.
- [16] Moreau P, Attal M, Hulin C, et al. 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 [J]. *Lancet*, 2019, 394 (10192):29- 38. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31240-1.
- [17] Voorhees PM, Kaufman JL, Laubach J, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial

- [J]. Blood, 2020, 136 (8): 936- 945. DOI: 10.1182/blood.2020005288.
- [18] Mateos MV, Dimopoulos MA, 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.
- [19] Fujisaki T, Ishikawa T, Takamatsu H, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone in East Asian patients with non- transplant multiple myeloma: subanalysis of the randomized phase 3 ALCYONE trial[J]. Ann Hematol, 2019, 98 (12):2805-2814. DOI: 10.1007/s00277-019-03794-9.
- [20] Premkumar V, Pan S, Lentzsch S, et al. Use of daratumumab in high risk multiple myeloma: A meta-analysis[J]. eJHaem, 2020, 1(1):267-271. DOI: 10.1002/jha2.47.
- [21] Giri S, Grimshaw A, Bal S, et al. Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients With High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. JAMA Oncol, 2020, 6 (11):1- 8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.4338.
- [22] Nooka AK, Joseph NS, Kaufman JL, et al. Clinical efficacy of daratumumab, pomalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma: Utility of re- treatment with daratumumab among refractory patients [J]. Cancer, 2019, 125(17):2991-3000. DOI: 10.1002/cncr.32178.
- [23] Gasparetto CJ, Lentzsch S, Schiller GJ, et al. Deep and Durable Responses with Selinexor, Daratumumab, and Dexamethasone (SDd) in Patients with Multiple Myeloma (MM) Previously Exposed to Proteasome Inhibitors and Immunomodulatory Drugs: Results of Phase 1b Study of SDd [J]. Blood, 2018, 132 (Supplement 1):599. DOI: 10.1182/blood-2018-99-117201.
- [24] Chen L, Byers L A, Ullrich S, et al. CD38 as a novel immune checkpoint and a mechanism of resistance to the blockade of the PD-1/PD-L1 axis [J]. J Clin Oncol, 2017, 35 (7_suppl):79-79. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.7_suppl.79.
- [25] Wang Y, Zhang Y, Hughes T, et al. Fratricide of NK Cells in Daratumumab Therapy for Multiple Myeloma Overcome by Ex Vivo- Expanded Autologous NK Cells [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24 (16):4006- 4017. DOI: 10.1158/1078- 0432.CCR- 17- 3117.
- [26] Nijhof IS, Groen RW, Lokhorst HM, et al. Upregulation of CD38 expression on multiple myeloma cells by all-trans retinoic acid improves the efficacy of daratumumab [J]. Leukemia, 2015, 29(10):2039-2049. DOI: 10.1038/leu.2015.123.
- [27] Chari A, Lonial S, Mark TM, et al. Results of an early access treatment protocol of daratumumab in United States patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. Cancer, 2018, 124(22):4342-4349. DOI: 10.1002/cncr.31706.
- [28] Barr H, Dempsey J, Waller A, et al. Ninety-minute daratumumab infusion is safe in multiple myeloma [J]. Leukemia, 2018, 32 (11):2495-2518. DOI: 10.1038/s41375-018-0120-2.
- [29] Mateos MV, Nahi H, Legiec W, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open- label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(5):e370-e380. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3.
- [30] Johnsrud AJ, Johnsrud JJ, Susanibar SA, et al. Infectious and immunological sequelae of daratumumab in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2019, 185 (1):187- 189. DOI: 10.1111/bjh.15433.
- [31] Tsukune Y, Sasaki M, Komatsu N. Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Multiple Myeloma. Cancers (Basel). 2019, 11(11):1819. DOI: 10.3390/cancers11111819.
- [32] Deneys V, Thiry C, Frelik A, et al. Daratumumab: Therapeutic asset, biological trap! [J]. Transfus Clin Biol, 2018, 25 (1):2-7. DOI: 10.1016/j.tracbi.2017.12.001.
- [33] 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.
- [34] McCudden C, Axel AE, Slaets D, et al. Monitoring multiple myeloma patients treated with daratumumab: teasing out monoclonal antibody interference [J]. Clin Chem Lab Med, 2016, 54(6):1095-1104. DOI: 10.1515/cclm-2015-1031.

(收稿日期:2020-06-29)

(本文编辑:律琦)

·读者·作者·编者·

关于非法网站冒用《中华血液学杂志》名义进行征稿的特别提醒

近期我们发现一些网站冒用《中华血液学杂志》名义征稿,并承诺“职称论文权威快速代发”。为此,我刊特别提醒各位作者,向《中华血液学杂志》投稿,一定要登录中华医学会官方网站首页(<http://www.cma.org.cn/>),进入“业务中心”,在“杂志社远程稿件管理系统”中投稿,或通过本刊官方网站(<http://www.hematoline.com>)进行投稿,以免造成不必要的损失。本刊编辑部联系电话:022-27304167。

本刊编辑部