

· 论著 ·

以达雷妥尤单抗为基础的化疗方案对多发性骨髓瘤疗效和预后影响的真实世界研究



扫描二维码
查看原文

王珺¹, 吴佳霏², 王依景³, 郑博月², 王宇³, 江川艳⁴, 李慧^{2, 3*}

【摘要】 背景 多发性骨髓瘤(MM)是一种常见的血液系统肿瘤,随着各种新药出现,患者生存率升高,但如何使患者更大程度达到缓解,减少复发,还需要进一步探讨。目的 探讨达雷妥尤单抗治疗MM的疗效与安全性。方法 纳入2020年1月至2022年7月四川省人民医院接受达雷妥尤单抗治疗的73例MM患者为研究对象,通过电子病历系统收集患者的基线资料,所有患者采用以达雷妥尤单抗为基础的方案进行治疗,通过门诊、住院复查或使用电话对患者进行随访,每月随访1次,以观察对象自2020-01-01起首次使用达雷妥尤单抗的时间为随访起点,以死亡、疾病复发或随访结束为随访终点。随访截至2022-07-31,中位随访时间6.5(0.5, 26.5)个月,以总缓解率(ORR)、完全缓解率评估患者疗效。绘制不同用药情况、不同初诊肾功能情况、不同给药情况、细胞遗传学不同危险度分层、不同M蛋白类型的Kaplan-Meier曲线,生存曲线的比较采用Log-rank检验。结果 患者中位年龄为64(30, 86)岁,其中男38例,女35例。28例MM患者一线使用达雷妥尤单抗,13例因不良反应从其他方案换用达雷妥尤单抗,32例患者为复发难治性多发性骨髓瘤(RRMM)。随访过程中18例患者失访,可进行疗效评估的患者共55例。使用达雷妥尤单抗为基础的联合用药方案治疗1个疗程后,ORR 72.7%,完全缓解率30.9%,其中3.6%(2/55)达到严格意义的完全缓解(sCR),27.3%(15/55)达到完全缓解(CR),10.9%(6/55)达到非常好的部分缓解(VGPR),30.9%(17/55)达到部分缓解(PR),9.1%(5/55)达到微小缓解(MR),12.7%(7/55)达到疾病稳定(SD),5.5%(3/55)达到疾病进展(PD)。患者中位无进展生存期(PFS)为6.0(0.5, 26.5)个月,中位总生存期为16(3, 103)个月。一线使用达雷妥尤单抗患者与RRMM患者PFS的生存曲线比较,差异无统计学意义($\chi^2=3.676, P=0.055$);肾功能正常与肾功能受损患者PFS生存曲线比较,差异有统计学意义($\chi^2=12.51, P=0.004$);采用达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松方案与采用达雷妥尤单抗+地塞米松方案患者PFS生存曲线比较,差异有统计学意义($\chi^2=6.691, P=0.009$);细胞遗传学分级非高危与高危患者PFS生存曲线比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.328, P=0.567$);M蛋白类型IgA型、IgG型、IgD型、轻链型、双克隆型、未分泌型患者的PFS生存曲线比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。患者主要不良反应为输注反应及骨髓抑制,其中21例患者在第一次输注时出现输注不良反应,21例患者出现白细胞减少,40例患者出现贫血,16例患者出现血小板减少。结论 达雷妥尤单抗在MM患者中疗效较好,可作为初诊患者的一线治疗方案,也可改善RRMM患者的临床预后,可延长患者的生存时间。

【关键词】 多发性骨髓瘤;抗肿瘤联合化疗方案;预后;干预效果;真实世界研究

【中图分类号】 R 733.3 R 979.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0878

王珺, 吴佳霏, 王依景, 等. 以达雷妥尤单抗为基础的化疗方案对多发性骨髓瘤疗效和预后影响的真实世界研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(18): 2256-2262. [www.chinagp.net]

WANG J, WU J F, WANG Y J, et al. Efficacy and prognostic effect of daratumumab-based chemotherapy regimen in multiple myeloma: a real-world study [J]. Chinese General Practice, 2023, 26(18): 2256-2262.

Efficacy and Prognostic Effect of Daratumumab-based Chemotherapy Regimen in Multiple Myeloma: a Real-world Study

WANG Jun¹, WU Jiawei², WANG Yijing³, ZHENG Boyue², WANG Yu³, JIANG Chuanyan⁴, LI Hui^{2, 3*}

1.School of Clinical Medicine, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China

2.School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610056, China

3.Department of Hematology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610000,

基金项目: 四川省自然科学基金资助项目(23NSFSC0607); 四川省医学科学院·四川省人民医院科研基金(2021LY16); 四川省干部保健科研课题(川干研 2021-213)

1.610500 四川省成都市, 成都医学院临床医学院 2.610056 四川省成都市, 电子科技大学医学院 3.610000 四川省成都市, 四川省医学科学院·四川省人民医院血液科 4.610000 四川省成都市第二人民医院血液科

*通信作者: 李慧, 教授/主任医师; E-mail: lihui606606@163.com

本文数字出版日期: 2022-12-26

China

4. Department of Hematology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610000, China

*Corresponding author: LI Hui, Professor/Chief physician; E-mail: lihui606606@163.com

【Abstract】 Background Multiple myeloma (MM) is a common hematologic malignancy. With the emergence of a variety of new drugs, the survival rates of patients have increased, however, further discussion on how to achieve deeper and faster remission and reduce recurrence of patients is still needed. **Objective** To investigate the efficacy and safety of daratumumab in the chemotherapy of MM. **Methods** 73 MM patients treated with daletumab in Sichuan Provincial People's Hospital from January 2020 to July 2022 were included as study subjects. Baseline information of the included patients were collected through the electronic medical record system. All patients were treated with daletumab based regimen and followed up through outpatient and inpatient review and telephone once a month when it is not time for review, with the time of first use of darettuzumab since 2020-01-01 as the starting point, death, disease recurrence or end of follow-up as the ending point. Follow-up was up to 2022-07-31 with a median follow-up time of 6.5 (0.5, 26.5) months. Overall response rate (ORR) and complete response rate were used to evaluate the efficacy of the patients. Kaplan-Meier curves were plotted for different drug use, initial renal function, drug administration, cytogenetic risk stratification and M protein types, and compared by Log-rank test. **Results**

The median age of the patients was 64 (30, 86) years, including 38 males and 35 females. 28 MM patients were treated with first-line darettuzumab, 13 were switched from other regimens to darettuzumab due to adverse reactions, and 32 patients had relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM). 18 patients were lost during follow-up, and a total of 55 patients were available for efficacy assessment. After one course of treatment with the darettuzumab-based chemotherapy regimen, ORR was 72.7% with the complete response rate of 30.9%, including 3.6% (2/55) achieved stringent complete response (sCR) and 27.3% (15/55) achieved complete response (CR), 10.9% (6/55) achieved very good partial response (VGPR), 30.9% (17/55) achieved partial response (PR), 9.1% (5/55) achieved minimal response (MR), 12.7% (7/55) achieved stable disease (SD), and 5.5% (3/55) achieved disease progression (PD). The median progress free survival (PFS) of the patients was 6.0 (0.5, 26.5) months, and the median overall survival was 16 (3, 103) months. There was no statistically significant difference in the PFS survival curve between patients treated first-line with darettuzumab and RRMM patients ($\chi^2=3.676$, $P=0.055$). The difference of PFS survival curve between patients with normal and impaired renal function was statistically significant ($\chi^2=12.51$, $P=0.004$). There was a statistically significant difference in the survival curve of patients treated with daletumab + bortezomib + dexamethasone and those treated with daletumab + dexamethasone ($\chi^2=6.691$, $P=0.009$). There was no statistically significant difference in PFS survival curves between patients with non-high risk and high-risk cytogenetic classification ($\chi^2=0.328$, $P=0.567$). There was no statistically significant difference in PFS survival curves among patients with M protein types of IgA, IgG, IgD, light chain, double clone and non-secretory ($P>0.05$). The main adverse reactions of the patients were infusion reaction and myelosuppression, of which 21 patients had adverse infusion reactions at the first infusion, 21 patients had leukopenia, 40 patients had anemia and 16 patients had thrombocytopenia. **Conclusion** Darettuzumab has good curative effect in MM patients, which can be used as the first-line treatment for newly diagnosed patients, improve the clinical prognosis of RRMM patients, and prolong the survival time of patients.

【Key words】 Multiple myeloma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Prognosis; Intervention effect; Real world study

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种常见的恶性克隆性浆细胞疾病, 约占血液系统恶性肿瘤的 10%^[1]。我国 MM 患者的平均年龄为 57.9 岁, 患病率在 55~74 岁达高峰, 发病率为 1.15/100 000^[2]。随着越来越多的新药出现, MM 患者的疾病缓解率及长期生存率得到了极大的提高, 但疾病仍不能治愈, 大部分患者不能避免耐药或疾病复发。2015 年, 达雷妥尤单抗被美国食品药品监督管理局批准用于复发难治性 MM (RRMM) 治疗^[3], 由此进入 MM 患者治疗方案, 但目前达雷妥尤单抗治疗 MM 的真实世界研究较少, 故本研究对使用达雷妥尤单抗的 MM 患者病例资料进行回顾性分析, 以期指导临床

工作。

1 对象与方法

1.1 研究对象 纳入 2020 年 1 月至 2022 年 7 月四川省人民医院接受达雷妥尤单抗治疗的 73 例 MM 患者为研究对象。纳入标准: (1) 根据《中国多发性骨髓瘤诊治指南 (2022 年修订)》^[4] 诊断为 MM; (2) 年龄 18~90 岁, 性别不限; (3) 美国东部肿瘤协作组 (ECOG) 评分 0~3 分; (4) 患者理解并自愿参加本研究, 签署知情同意书。排除标准: (1) 妊娠、准备妊娠或哺乳期女性; (2) 伴有其他肿瘤; (3) 合并其他无法控制、可能限制患者参加此试验的疾病; (4) 研究者认为不

适合加入者，研究者认为可能增加受试者危险性或干扰试验结果的任何情况。本研究经过四川省人民医院伦理委员会批准〔伦审（研）2022年第433号〕。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 通过电子病历系统收集患者的基线资料，包括年龄、性别、血常规、血生化、免疫球蛋白定量、M蛋白类型，颅脑、骨盆、肩胛骨X线片结果、脊柱MRI或CT结果、浆细胞比例、骨髓免疫分型、染色体核型，60例患者监测T细胞亚群、细胞因子变化。

1.2.2 诊断标准 MM依据美国国立综合癌症网络(NCCN)及国际骨髓瘤工作组(IWMG)指南^[5]和《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[4]进行诊断，RRMM定义参照《复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读》^[6]。根据Durie-Salmon(DS)分期体系^[7]修订的国际分期系统(R-ISS)^[8]和梅奥mSMART进行疾病分期。贫血定义为血红蛋白<110g/L；肾功能受损定义为血肌酐>177μmol/L；高钙血症定义为血清钙>2.65mmol/L；M蛋白分型分为：IgG型、IgA型、IgD型、IgM型、IgE型、轻链型、双克隆型以及未分泌型。进一步可根据M蛋白的轻链型别分为kappa(κ)型和lamda(λ)型^[4,9]。

1.2.3 联合用药方案 所有患者采用以达雷妥尤单抗为基础的联合方案进行治疗。达雷妥尤单抗以16mg/m²静脉输注，每28d为1个疗程，前2个疗程每周给药1次，第3~6个疗程每半个月给药1次，第7个疗程起每个月给药1次。达雷妥尤单抗输注前，给予患者盐酸异丙嗪(成都第一制药有限公司，2ml:50mg)25mg肌肉注射，地塞米松(成都天台山制药有限公司，1ml:5mg)10mg静脉推注。纳入患者治疗方案见表1。

表1 多发性骨髓瘤患者联合用药方案
Table 1 Combination regimen for patients with multiple myeloma

联合用药方案	例数
DVd方案(达雷妥尤单抗+硼替佐米+地塞米松)	31
Dd方案(达雷妥尤单抗+地塞米松)	13
DRd方案(达雷妥尤单抗+来那度胺+地塞米松)	11
DKd方案(达雷妥尤单抗+卡非佐米+地塞米松)	5
DPd方案(达雷妥尤单抗+泊马度胺+地塞米松)	5
DRVd方案(达雷妥尤单抗+来那度胺+硼替佐米+地塞米松)	4
BDCVd方案(达雷妥尤单抗+硼替佐米+环磷酰胺+长春新碱+地塞米松)	1
DVCd方案(达雷妥尤单抗+硼替佐米+环磷酰胺+地塞米松)	1
DKRd方案(达雷妥尤单抗+卡非佐米+来那度胺+地塞米松)	1
DTd方案(达雷妥尤单抗+沙利度胺+地塞米松)	1

1.2.4 随访 通过门诊、住院复查对患者进行随访，未到复查时间时，使用电话对患者进行随访，1次/月，以观察对象自2020-01-01起首次使用达雷妥尤单抗的

时间为随访起点，以死亡、疾病复发或随访结束为随访终点。随访截至2022-07-31，中位随访时间为6.5(0.5, 26.5)个月。

1.2.5 疗效与不良反应评估 血液学疗效评估按《中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)》^[4]的疗效标准进行评估，疗效分为严格意义的完全缓解(sCR)、完全缓解(CR)、非常好的部分缓解(VGPR)、部分缓解(PR)、微小缓解(MR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总缓解率(ORR)为sCR率、CR率、VGPR率、PR率的总和。完全缓解率为sCR率、CR率之和。MM伴肾功能损伤治疗后的肾脏反应^[9]分为(1)完全反应：基线估算肾小球滤过率(eGFR)<50ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹，治疗后eGFR≥60ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹；(2)部分反应：基线eGFR<15ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹，治疗后eGFR30~59ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹；(3)微小反应：基线eGFR<15ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹，治疗后eGFR15~29ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹或基线eGFR15~29ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹，治疗后eGFR30~59ml·min⁻¹·(1.73m²)⁻¹。无进展生存期(PFS)定义为从达雷妥尤单抗治疗开始至患者疾病出现变化如疾病进展或死亡的时间。不良反应的评估参照美国国家癌症研究所(NCI)常见不良反应术语评定标准5.0版(CTCAE V5.0)。

1.3 统计学方法 采用GraphPad Prism 9.3统计学软件进行数据分析，不符合正态分布的计量资料以M(P₂₅, P₇₅)表示，计数资料以相对数表示。绘制不同用药情况、不同初诊肾功能情况、不同给药情况、细胞遗传学不同危险度分层、不同M蛋白类型的Kaplan-Meier曲线，生存曲线的比较采用Log-rank检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基线资料 本研究共纳入使用达雷妥尤单抗治疗的MM患者73例，患者中位年龄为64(30, 86)岁，其中男38例，女35例，MM合并轻链淀粉样变3例。合并贫血患者61例，合并高钙血症患者13例。肾功能不全患者29例，其中7例进行血液透析肾脏替代治疗，肾功能正常患者44例。初诊时高危细胞遗传学患者共30例，14例为1q21扩增阳性。28例MM患者一线使用达雷妥尤单抗，13例因不良反应从其他方案换用达雷妥尤单抗，32例患者为RRMM。R-ISS分期I期12例，II期16例，III期45例。M蛋白类型IgA型12例，IgG型33例，IgD型7例，轻链型18例，双克隆型2例，未分泌型1例。

2.2 疗效评估

2.2.1 患者整体疗效评估 随访过程中18例患者失访，

可进行疗效评估的患者共 55 例。使用达雷妥尤单抗为基础的联合用药方案治疗 1 个疗程后, ORR 72.7%, 完全缓解率 30.9%, 其中 3.6% (2/55) 达到 sCR, 27.3% (15/55) 达到 CR, 10.9% (6/55) 达到 VGPR, 30.9% (17/55) 达到 PR, 9.1% (5/55) 达到 MR, 12.7% (7/55) 达到 SD, 5.5% (3/55) 达到 PD。患者中位 PFS 为 6.0 (0.5, 26.5) 个月, 中位总生存期为 16 (3, 103) 个月。

2.2.2 一线使用达雷妥尤单抗患者与 RRMM 患者疗效评估 一线使用达雷妥尤单抗患者共 28 例, 随访过程中失访 7 例, 可评估患者共 21 例, ORR 90.5%, 完全缓解率 33.3%, 其中 1 例 (4.8%) 达到 sCR, 6 例 (28.6%) 达到 CR, 3 例 (14.3%) 达到 VGPR, 9 例 (42.9%) 达到 PR, 1 例 (4.8%) 达 MR, 1 例 (4.8%) 达 PD。RRMM 患者共 32 例, 随访过程中失访 8 例, 可评估患者 24 例, ORR 58.3%, 完全缓解率 25.0%, 其中 1 例 (4.2%) 达到 sCR, 5 例 (20.8%) 达到 CR, 2 例 (8.3%) 达到 VGPR, 6 例 (25.0%) 达到 PR, 4 例 (16.7%) 达 MR, 4 例 (16.7%) 达 SD, 2 例 (8.3%) 达 PD。

绘制一线使用达雷妥尤单抗患者与 RRMM 患者 PFS 的生存曲线, 两者 PFS 生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=3.676, P=0.055$), 见图 1。

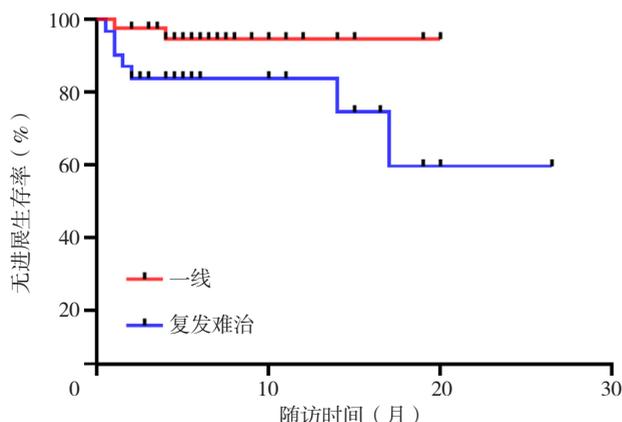


图 1 一线使用达雷妥尤单抗患者与 RRMM 患者的 PFS 生存曲线
Figure 1 PFS survival curves of patients treated first-line with daratumumab and RRMM patients

2.2.3 患者的肾功能与随访情况 29 例患者在初诊时出现肾功能损害, 其中 7 例 (22.6%) 已进入透析状态, 使用达雷妥尤单抗后 10 例 (34.5%) 达完全反应, 2 例 (6.9%) 达部分反应, 2 例 (6.9%) 达微小反应, 6 例 (20.7%) 无反应, 2 例 (6.9%) 出现肾功能恶化。

绘制肾功能正常与肾功能受损患者 PFS 生存曲线, 两者 PFS 生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=12.51, P=0.004$), 见图 2。

2.2.4 不同联合用药方案的随访情况 选取常用的 3 种联合用药方案 (DVd、Dd、DRd) 的患者进行对比。绘制 DVd、Dd、DRd 方案患者 PFS 生存曲线, DVd 与 Dd

患者 PFS 生存曲线比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.691, P=0.009$), 见图 3。

2.2.5 不同细胞遗传学分级患者的随访情况 绘制细胞遗传学分级非高危与高危患者 PFS 生存曲线, 两者 PFS 生存曲线比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.328, P=0.567$), 见图 4。

2.2.6 不同 M 蛋白类型患者的随访情况 绘制 M 蛋白类型 IgA 型、IgG 型、IgD 型、轻链型、双克隆型、未分泌型患者的 PFS 生存曲线, 各型患者 PFS 生存曲线比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见图 5。

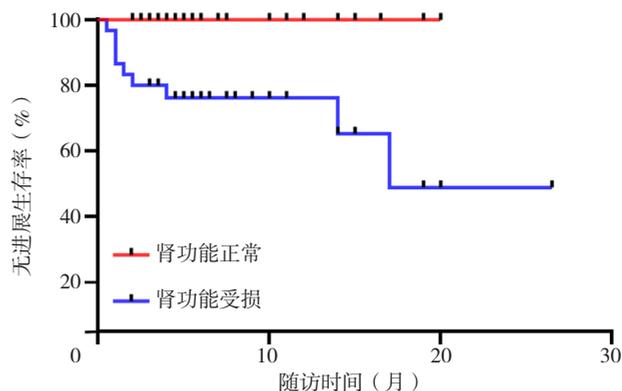
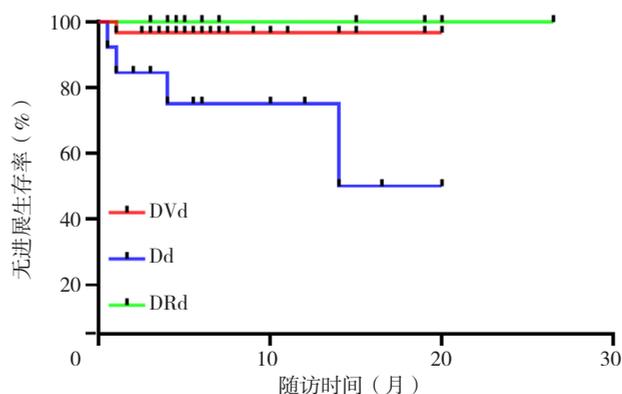


图 2 肾功能正常与肾功能受损患者的 PFS 生存曲线
Figure 2 PFS survival curve of patients with normal and impaired renal function



注: DVd= 达雷妥尤单抗 + 硼替佐米 + 地塞米松, Dd= 达雷妥尤单抗 + 地塞米松, DRd= 达雷妥尤单抗 + 来那度胺 + 地塞米松
图 3 不同联合用药方案患者的 PFS 生存曲线
Figure 3 PFS survival curves of patients treated with different combination regimens

2.3 T 细胞亚群 共检测 60 例患者的 T 淋巴细胞亚群及细胞因子, 随访 30 例患者的 T 淋巴细胞亚群变化, 12 例 (40.0%) CD_4^+ 细胞增多, 18 例 (60.0%) CD_8^+ 细胞增多。在自然杀伤 (NK) 细胞方面, 随访 21 例患者的 NK 细胞, 12 例 (57.1%) 患者出现 NK 细胞活性降低。

2.4 患者不良反应评估 输注达雷妥尤单抗后出现的不良反应主要为输注反应及骨髓抑制, 其中 21 例 (28.7%) 患者在第一次输注时出现输注不良反应, 表

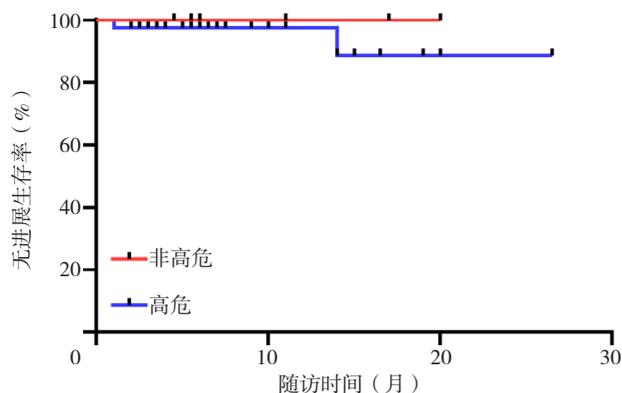
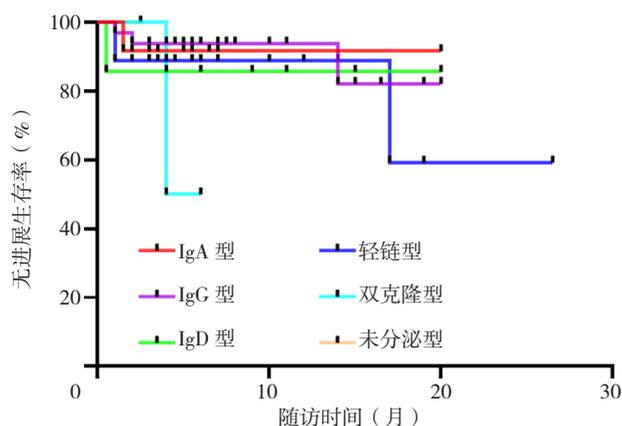


图4 不同细胞遗传学分级患者的PFS生存曲线

Figure 4 PFS survival curves of patients with different cytogenetic risk stratification



注: Ig= 免疫球蛋白

图5 不同M蛋白类型患者的PFS生存曲线

Figure 5 PFS survival curves of patients with different M protein types

现为寒战、高热，但降低输注速度及临时给予异丙嗪肌肉注射、地塞米松静脉推注后患者输注不良反应可缓解。21例患者出现白细胞减少，40例患者出现贫血，16例患者出现血小板减少。给予粒细胞刺激因子、重组人白介素11等药物后患者血液细胞可恢复。

3 讨论

随着蛋白酶抑制剂、免疫抑制药物、自体干细胞移植等治疗手段广泛应用，MM患者的生存时间及生存质量已经得到了极大提升^[10-11]。但患者无法避免复发及耐药的发生，且经历复发后，疾病的缓解深度常降低，缓解持续时间不断缩短。并且MM的药物治疗效果会随着疾病的多次复发而逐步削弱，导致后线复发患者的治疗面临更大的挑战^[12]。因此，如何使初诊MM患者尽快获得长时间缓解，RRMM患者如何再次安全、有效地获得缓解，避免再次复发亟待探讨。

正常情况下，CD38在淋巴细胞和髓系细胞以及一些非造血来源的组织中表达水平相对较低，但在MM细胞中高度表达。达雷妥尤单抗是基于此的全人源的抗CD38 IgG k单克隆抗体，可通过特异性地结合MM细胞

表面的CD38抗原表位，通过细胞毒作用、调节免疫微环境等机制诱导MM细胞溶解死亡^[13-14]。在调节免疫微环境机制中，达雷妥尤单抗可影响CD38酶活性，激活CD8⁺和CD4⁺细胞，改变T淋巴细胞比例，促进MM细胞死亡^[15]。VIOLA等^[16]提出达雷妥尤单抗诱导了与NK细胞活化相关的CD38蛋白的快速降解，同时达雷妥尤单抗靶向CD38⁺NK细胞促进单核细胞活化，诱导T淋巴细胞共刺激分子的增加，增强体内外抗MM吞噬活性。本研究随访患者的T淋巴细胞亚群及细胞因子，12例CD4⁺细胞增多，18例CD8⁺细胞增多。在NK细胞方面，随访21例患者的NK细胞，12例患者出现NK细胞活性降低，与既往基础研究结果相符。

对比既往的治疗方案，包含达雷妥尤单抗的方案在初诊及RRMM的关键临床研究中，含达雷妥尤单抗的方案均可使患者获得更好的缓解率及更长的生存时间^[17-19]。本研究中，MM患者使用达雷妥尤单抗为基础的联合用药方案治疗1个疗程后ORR为72.7%，提示使用达雷妥尤单抗可使患者获得较好疗效。对比达雷妥尤单抗方案治疗新诊断MM的及RRMM的临床研究，如CASTOR研究^[19]、PLLUX研究^[20]，本研究患者CR率及ORR均偏低，考虑在真实世界中，许多患者一般情况差，有高龄、合并多种并发症、无法规律用药等情况，故缓解情况较临床研究略差。

20%~40%的MM患者会出现一定程度的肾功能损害，主要是由于单克隆轻链对肾脏的毒性作用^[21]。初诊肾功能正常的患者约有25%会在疾病进展中出现肾脏受累。合并肾功能异常的MM患者总生存率较差，早期死亡的风险较高^[22]。本研究中对比分析初诊是否合并肾功能异常的患者，结果提示初诊时肾功能异常患者合并不良预后。但随访29例肾功能损害患者使用达雷妥尤单抗后10例(34.5%)达完全反应，2例(6.9%)达部分反应，2例(6.9%)达微小反应，与BAHLIS等^[18]的研究相符。提示使用含达雷妥尤单抗的联合用药方案可降低肾损害患者的疾病进展及死亡风险。

在用药方案方面，选取常用的3种联合用药方案(DVd、Dd、DRd)的患者进行对比，其中DVd与Dd方案患者PFS生存曲线比较，差异有统计学意义。分析原因，本研究选用Dd方案的患者多数为高龄患者，合并多种并发症，此类患者一般情况差，可能影响预后。但此类虚弱患者使用达雷妥尤单抗联合地塞米松方案多数仍可耐受，提示达雷妥尤单抗对虚弱患者兼顾疗效的同时，不良反应可接受。

目前已有研究提示达雷妥尤单抗与来那度胺联用可取得较好疗效^[23]，故多药之间的协同作用仍需进一步探讨。同时，DIMOPOULOS等^[24]的研究提示卡非佐米联合达雷妥尤单抗对RRMM患者有较好疗效。本研究

有6例RRMM患者使用达雷妥尤单抗联用卡非佐米方案,期待继续随访结果及后续纳入更多患者进行研究。

本研究存在以下不足:虽然纳入患者数量较多,但各治疗组人数参差,随访时间不足,可能对预后分析存在一定影响。后期对上述患者进一步随访,以期探讨MM初诊及RRMM患者最佳治疗方案。

综上所述,通过本研究真实世界的临床数据分析,达雷妥尤单抗在MM患者中疗效佳,可作为初诊患者一线使用,也可改善RRMM患者的临床预后;使用达雷妥尤单抗的患者有较高的缓解率,其可延长患者生存时间,改善肾功能及预后。

作者贡献:王珺、吴佳霏、王依景、郑博月、王宇、江川艳负责数据收集;王珺、吴佳霏负责数据分析;王珺负责论文撰写;王依景、郑博月负责患者随访;李慧负责研究课题的提出,文章的审查和修订,对文章整体负责。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] CULLIS J. Haematology: multiple myeloma [J]. Clin Med: Lond, 2019, 19 (2): 188. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-2-188a.
- [2] WANG S, XU L, FENG J, et al. Prevalence and incidence of multiple myeloma in urban area in China: a national population-based analysis [J]. Front Oncol, 2019, 9: 1513. DOI: 10.3389/fonc.2019.01513.
- [3] MCKEAGE K. Daratumumab: first global approval [J]. Drugs, 2016, 76 (2): 275-281. DOI: 10.1007/s40265-015-0536-1.
- [4] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2022年修订)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (5): 480-487.
- [5] MOREAU P, KUMAR S K, SAN MIGUEL J, et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group [J]. Lancet Oncol, 2021, 22 (3): e105-118. DOI: 10.1016/s1470-2045(20)30756-7.
- [6] 蔡真, 陈文明. 复发难治性多发性骨髓瘤治疗解读[J]. 中华内科杂志, 2022, 61 (5): 469-473. DOI: 10.3760/ema.j.cn112138-20220414-00278. CAI Z, CHEN W M. Interpretation of treatment of relapsed/refractory multiple myeloma patients in the guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma in China (2022 revision) [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2022, 61 (5): 469-473. DOI: 10.3760/ema.j.cn112138-20220414-00278.
- [7] DURIE B G, SALMON S E. 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. DOI: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<842:aid-cnrc2820360303>3.0.co;2-u.
- [8] PALUMBO A. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from International Myeloma Working Group [J]. Journal of Clinical Oncology, 2015, 33 (26): 2863-2869. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2267.
- [9] 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识协作组. 多发性骨髓瘤肾损伤诊治专家共识 [J]. 中华内科杂志, 2017, 56 (11): 871-875. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0578-1426.2017.11.022.
- [10] RAJKUMAR S V. Multiple myeloma: every year a new standard? [J]. Hematol Oncol, 2019, 37 (Suppl 1): 62-65. DOI: 10.1002/hon.2586.
- [11] COWAN A J, GREEN D J, KWOK M, et al. Diagnosis and management of multiple myeloma: a review [J]. JAMA, 2022, 327 (5): 464-477. DOI: 10.1001/jama.2022.0003.
- [12] BAZARBACHI A H, AL HAMED R, MALARD F, et al. Relapsed refractory multiple myeloma: a comprehensive overview [J]. Leukemia, 2019, 33 (10): 2343-2357. DOI: 10.1038/s41375-019-0561-2.
- [13] HASHMI H, HUSNAIN M, KHAN A, et al. CD38-directed therapies for management of multiple myeloma [J]. Immunotargets Ther, 2021, 10: 201-211. DOI: 10.2147/itt.s259122.
- [14] DE WEERS M, TAI Y T, VAN DER VEER M S, 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.
- [15] KREJCIK J, CASNEUF T, NIJHOF I S, 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.
- [16] VIOLA D, DONA A, CASERTA E, et al. Daratumumab induces mechanisms of immune activation through CD38+ NK cell targeting [J]. Leukemia, 2021, 35 (1): 189-200. DOI: 10.1038/s41375-020-0810-4.
- [17] MATEOS M V, 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.
- [18] BAHLLIS N, FACON T, USMANI S Z, 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: 1875.
- [19] WEISEL KATJA C, PIETER S, VICTORIA M M, 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.
- [20] KAUFMAN JONATHAN L, USMANI SAAD Z, JESÚS S M, 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.

· 论著 ·

程序性死亡受体 1 抑制剂联合呋喹替尼后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性研究



扫描二维码
查看原文

陈璐璐, 张利苹, 李静文, 董文杰, 吴欣爱*

【摘要】 背景 结直肠癌发病率较高, 转移性结直肠癌 (mCRC) 已进入靶向免疫治疗新时代, 由于 mCRC 有效的后线治疗选择十分有限, 而且经历三线以上治疗的患者因长时间治疗身体素质较前大幅度下降, 因此, 选用毒副作用小且疗效佳的后线治疗方式有待进一步探索。目的 观察呋喹替尼与程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂联合治疗三线及以上 mCRC 的临床疗效和安全性。方法 收集 2020 年 6 月至 2022 年 3 月郑州大学第一附属医院收治的 75 例 mCRC 患者的临床资料进行回顾性分析, 根据不同的治疗方案分为呋喹替尼单药组 ($n=28$) 和 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组 ($n=47$)。治疗方案为呋喹替尼单药组: 口服呋喹替尼胶囊, 1 次/d, 5 mg/次, 连服 3 周, 停 1 周, 每 28 d 为 1 个治疗周期; PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组: 呋喹替尼使用方法与单药组一致, PD-1 抑制剂用药剂量及时间为第 1 天静脉滴注卡瑞利珠单抗/信迪利单抗/帕博利珠单抗 200 mg、特瑞普利单抗 240 mg, 每 21 d 为 1 个治疗周期。主要观察指标为两组患者客观有效率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、无进展生存期 (PFS) 和不良反应发生率。结果 截至末次随访 (2022-05-31), 呋喹替尼单药组患者 ORR 为 7.1%, DCR 为 67.9%; PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组患者 ORR 为 14.9%, DCR 为 89.4%; PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组患者 DCR 明显高于呋喹替尼单药组 ($\chi^2=5.345$, $P=0.021$)。PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组和呋喹替尼单药组患者中位 PFS 分别为 6.4 (4.0, 13.1) 个月、4.5 (2.9, 8.2) 个月; 两组患者 PFS 比较, 差异有统计学意义 ($\chi^2=5.504$, $P=0.019$)。两组患者治疗过程中的不良反应多为 1~2 级。PD-1 抑制剂联合呋喹替尼组患者甲状腺功能减退发生率高于呋喹替尼单药组 ($P<0.05$); 两组患者其余不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。结论 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼与呋喹替尼单药治疗相比, mCRC 患者的生存期延长, 严重的不良反应发生率较低, 是一种疗效更好的治疗方案。

【关键词】 结直肠肿瘤; 免疫检查点抑制剂; 转移性结直肠癌; 呋喹替尼; PD-1 抑制剂; 临床疗效; 安全性

【中图分类号】 R 735.34 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0892

陈璐璐, 张利苹, 李静文, 等. 程序性死亡受体 1 抑制剂联合呋喹替尼后线治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性研究 [J]. 中国全科医学, 2023, 26 (18): 2262-2267. [www.chinagp.net]

CHEN L L, ZHANG L P, LI J W, et al. Clinical effect and safety of PD-1 inhibitors plus fruquintinib as later-line treatment for metastatic colorectal cancer [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (18): 2262-2267.

基金项目: 河南省医学科技攻关计划省部共建项目 (SBGJ2018008) ——DUSP2 通过调控 HSP27/IGF-2 信号通路参与结肠癌西妥昔单抗耐药

450052 河南省郑州市, 郑州大学第一附属医院肿瘤内科

* 通信作者: 吴欣爱, 主任医师; E-mail: wuxinaizdyf@163.com

本文数字出版日期: 2023-01-31

- [21] BOZIC B, RUTNER J, ZHENG C, et al. Advances in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in patients with renal insufficiency: novel agents, immunotherapies and beyond [J]. Cancers: Basel, 2021, 13 (20): 5036. DOI: 10.3390/cancers13205036.
- [22] FOTIOU D, DIMOPOULOS M A, KASTRITIS E. Managing renal complications in multiple myeloma [J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9 (9): 839-850. DOI: 10.1080/17474086.2016.1210003.
- [23] FACON T, KUMAR S K, PLESNER T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma

- (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2021, 22 (11): 1582-1596. DOI: 10.1016/s1470-2045(21)00466-6.
- [24] DIMOPOULOS M, QUACH H, MATEOS M V, et al. 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 [J]. Lancet, 2020, 396 (10245): 186-197. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30734-0.

(收稿日期: 2022-11-20; 修回日期: 2023-02-07)

(本文编辑: 邹琳)