

DOI:10.3872/j.issn.1007-385x.2021.06.014

· 综述 ·

达雷妥尤单抗治疗多发性骨髓瘤的研究进展

Research progress on daratumumab in the treatment of multiple myeloma

高飞丹 综述;封蔚莹,傅佳萍 审阅(绍兴市人民医院 血液科,浙江 绍兴 312000)

[摘要] 多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞增殖性疾病,随着免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂等药物的广泛应用,患者的生存期现已得到显著延长,但最终还会因耐药、复发等而发生死亡。靶向CD38的单克隆抗体达雷妥尤单抗(daratumumab, DARA)作为一种新型生物制剂,在一系列临床研究中其对MM的治疗均显示出良好的疗效,本文就DARA单药或联合化疗治疗MM的研究进展作一综述。

[关键词] 达雷妥尤单抗;多发性骨髓瘤(MM);单药化疗;联合化疗

[中图分类号] R733.3; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2021)06-0643-04

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是以浆细胞克隆性增殖为特点的血液系统恶性肿瘤,临床主要表现为骨质破坏、贫血、肾功能损害和高钙血症等。在过去的十年中,针对MM的治疗措施已经有了明显的发展,其中包括免疫调节剂(immunomodulatory drugs, IMiDs),如沙利度胺、来那度胺等和蛋白酶体抑制剂(proteasome inhibitors, PIs),如硼替佐米、伊沙佐米等的应用,由于这些药物的异质性和独立的作用机制使其组合可获得更好的疗效^[1-3]。目前对于MM的治疗尽管取得显著进步,但该病目前仍然是一种无法治愈的疾病;其自然的病史常以疾病缓解、随后复发为主要特征,且许多治疗药物不可避免产生耐药,因此针对MM不同靶点的单克隆抗体应时而生。其中达雷妥尤单抗(daratumumab, DARA)作为一种新型单克隆抗体,通过靶向CD38在初诊以及复发/难治性MM患者中已突显出显著的临床疗效,它既可作为单一疗法,也可与其他药物联合应用^[4],最终达到控制MM进展的目的。本文就近年来DARA的作用机制、疗效及安全性等方面的研究进展进行综述。

1 DARA的功能及作用机制

CD38是一种II型跨膜糖蛋白,具有受体和酶双重功能,与其配体CD31结合后可与其他细胞表面受体相互作用,参与细胞与细胞间的黏附,激活细胞内信号传导途径,进而促进细胞增殖或者凋亡;亦可调节CD38⁺骨髓瘤细胞等血液系统恶性肿瘤细胞在通过内皮细胞壁时的迁移活动^[5-6]。此外,CD38还充当具有双磷酸腺苷核糖循环水解酶活性的外切酶的角色,能催化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸转化为腺苷二磷酸核糖和烟酸腺嘌呤二核苷酸磷酸,从而参与细胞内钙离子的动员^[7]。相关研究^[8]亦表明,CD38参与了

腺苷的产生,而腺苷在免疫抑制方面具有重要作用。CD38广泛表达于淋巴组织(即T、B淋巴细胞, NK、单核细胞等),在非淋巴组织中也有较低表达,而在骨髓瘤细胞中高度表达,这为其成为治疗MM的新型有效靶点提供了实验依据^[9]。

DARA是一种靶向CD38的人类免疫球蛋白G1κ单克隆抗体,可通过多种机制诱导骨髓瘤细胞快速死亡,包括补体依赖的细胞毒作用(complement-dependent cytotoxicity, CDC)、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP)以及通过Fcγ受体的交联反应直接诱导细胞凋亡^[10-12]。此外, DARA还可通过消耗CD38⁺髓样来源的抑制细胞、调节性T细胞和B细胞并增加辅助性T细胞和细胞毒性T细胞的产生从而发挥免疫调节作用^[13]。

已有临床研究^[14]发现, DARA和来那度胺/硼替佐米联合应用时在增强骨髓瘤细胞溶解方面表现出协同作用,且这种协同作用在对单独使用来那度胺/硼替佐米治疗反应不敏感或难治性患者的骨髓瘤细胞中的表现显得更为明显。这表明DARA可能具有通过其免疫调节作用恢复宿主对这些药物敏感性的潜力^[15]。IMiDs(包括沙利度胺、来那度胺)在体外激活免疫效应细胞(如NK细胞)或减少抑制性T细胞,可加强DARA诱导内源性NK细胞通过ADCC裂解骨髓瘤细胞^[16],同时也可以诱导内源性巨噬细胞通过激活维生素D途径增强ADCP的作用^[15]。

[作者简介] 高飞丹(1993—),女,硕士,住院医师,主要从事多发性骨髓瘤诊治的临床研究, E-mail:695014887@qq.com

[通信作者] 傅佳萍(FU Jiaping, corresponding author),硕士,副主任医师,主要从事血液肿瘤及出凝血疾病诊治的基础与临床研究, E-mail: fujiaping1@sina.com

2 DARA在复发/难治多发性骨髓瘤(relapsed or refractory multiple myeloma, RRMM)中的应用

DARA自2015年首次使用以来,已有明确证据表明其作为单药治疗或与其他药物联合应用对MM患者的确切疗效。LOKHORST等^[17]提供了一项I/II期的临床试验,是DARA作为接受过多线治疗的MM患者单药治疗的疗效和安全性的最早报道。该试验分为两部分, I期纳入32例MM患者,采用剂量递增的方式给药(5×10^{-3} mg/kg~24.0 mg/kg),结果显示患者对DARA具有良好的耐受性,仅2例出现III级毒性作用(1例贫血及1例天冬氨酸转氨酶水平升高),且均未达到最大耐受剂量; II期纳入72例MM患者(曾接受多线治疗)分别接受8 mg/kg和16 mg/kg治疗,相比之下,16 mg/kg治疗组的总缓解率(overall response rate, ORR)更高,为36.0%。SIRIUS II期试验^[18]也验证了这些结果,106例患者(其中85例试验前接受过自体干细胞移植,101例对PIs和IMiDs无效)接受DARA 16 mg/kg单药治疗后ORR为29.2%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为3.7和17.5个月。最终DARA通过FDA的批准作为已接受过三线既往治疗(包括PIs及IMiDs)或对PIs及IMiDs均耐药的RRMM患者的单一用药。

DARA与其他药物联合使用对RRMM患者的疗效也已在CASTOR、POLLUX等^[19-20]临床试验中被证明。在CASTOR试验中,DVd方案(DARA联合硼替佐米、地塞米松)疗效明显优于Vd方案(硼替佐米、地塞米松),显著延长患者PFS(12个月PFS率为60.7% vs 26.9%, $P < 0.001$)和提高ORR水平(82.9% vs 63.2%, $P < 0.001$)及非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR)率(59.2% vs 29.1%, $P < 0.001$)和完全缓解(complete response, CR)率为(19.2% vs 9.0%, $P = 0.001$)。在POLLUX试验中也得到了相同的结果,采用DRd方案(DARA联合来那度胺、地塞米松)后明显提高RRMM患者的ORR,延长PFS,改善其预后。试验中最常见的III/IV级毒性作用主要表现为中性粒细胞减少、贫血及血小板减少。有研究^[21]显示,DARA对于输血前检测存在干扰,从而导致交叉配血不和,而通过二硫苏糖醇处理红细胞抗体筛查细胞和/或供者红细胞可以为使用DARA治疗的患者提供安全用血。另外,DARA相关的输液反应多发生在首次注射,大部分为I/II级。MATEOS等^[22]对上述试验亚组进行分析发现,DARA对于年龄 ≥ 65 岁患者的疗效较总体人群一致且耐受良好。基于以上结果,DVd、DRd方案被批准为RRMM患者的用药^[23]。其后因EQUULEUS试验^[24]结果显示患者进行联合治

疗后ORR为60%,且微小残留病灶(MRD)阴性为29%,因此DARA、泊马度胺(pomalidomide, Pom)和地塞米松亦获得FDA批准用于RRMM患者治疗。有趣的是在一项回顾性研究中发现^[25],先前对DARA或Pom难治的患者使用DARA-Pom组合进行再治疗可取得一定的治疗效果(ORR 33.3%)。对于其他PIs如卡非佐米也进行了相关研究,结果^[26]显示,DKd方案(DARA联合伊沙佐米、地塞米松)具有良好的耐受性,中性粒细胞减少发生率,并且对包括来那度胺治疗效果不理想的患者仍表现出较好的疗效(ORR 79%,12个月PFS率65%)。

3 DARA在新诊断多发性骨髓瘤(newly diagnosed multiple myeloma, NDMM)中的应用

DARA在RRMM患者中的疗效显而易见,而作为NDMM诱导治疗疗效的数据也在不断更新中。ALCYONE III期试验^[27]评估了D-VMP组[DARA与硼替佐米(bortezomib)-美法仑(melphalan)-泼尼松(prednisone),VMP]联合使用较VMP组在不适合移植的NDMM患者中的疗效。706例患者被随机分配至治疗组(D-VMP组:350例,VMP组:356例),中位随访时间为40.1个月,Kaplan-Meier法分析D-VMP、VMP组36个月的OS率分别为78.0%(95% CI:73.2~82.0)和67.9%(95% CI:62.6~72.6),D-VMP组PFS明显增加(HR 0.42, 0.34~0.51, $P < 0.0001$)。MAIA试验^[28]则评估了DRd方案[DARA联合来那度胺、地塞米松(lenalidomide、dexamethasone, Rd)]在不适合移植的NDMM患者中的疗效,Rd方案是该组患者的标准治疗方法之一,特别是不能耐受三联疗法的老年患者。707例患者分别接受DRd和Rd方案治疗,中位随访28个月,结果显示,DRd和Rd组30个月PFS率分别为70.6%和55.6%(HR 0.56, 0.43~0.73, $P < 0.001$),且DRd组患者获得CR及严格意义的完全缓解(stringent complete response, sCR)的发生率更高(47.6% vs 24.9%, $P < 0.001$)。DRd方案对于年龄 ≥ 75 岁的患者也能维持其优势(HR 0.63, 95% CI:0.44~0.92),然而在具有高风险(高危)细胞遗传学特征的亚组中其PFS方面的获益却不如标准风险(标危)细胞遗传学特征的亚组,这与既往POLLUX试验^[29]随访25.4个月的结果却不尽相同,该实验结果显示,DRd治疗较Rd治疗可延长高危RRMM患者的PFS(2年PFS率为48.1% vs 31.7%;HR 0.53, 0.25~1.13, $P = 0.0921$),并且对于中危患者效果更显著(2年PFS率为74.3% vs 40.0%;HR 0.3, 0.20~0.47, $P < 0.0001$)。

CASSIOPEIA III期试验^[30]对NDMM患者自体干细胞移植前后进行DARA联合标准治疗的疗效进行

评估并首次显示其临床益处。患者在诱导和巩固阶段接受D-VTd组[DARA联合硼替佐米(bortezomib)、沙利度胺(thalidomide)、地塞米松(dexamethasone), D-VTd]治疗较VTd]治疗组获得了更好的疗效(sCR率为29% vs 20%; OR 1.60, 95% CI: 1.21~2.12, $P=0.001$),并且在 ≥ 50 岁,基础情况较差,肝/肾功能不全的患者sCR率均保持优势,但在ISS III期患者中未显示其优势(sCR率为27% vs 29%; OR 0.83, 95% CI: 0.83~1.66, $P>0.05$),并且具有高风险细胞遗传学特征的患者实现sCR的可能性略低于标准风险患者,但两者差异无统计学意义(sCR率为28% vs 24%; OR 0.83, 95% CI: 0.42~1.66, $P>0.05$)。与单独接受VTd治疗相比,DARA联合治疗与干细胞产量较低有关(采集的CD34⁺干细胞中位数分别为 $6.3 \times 10^6/\text{kg}$ 、 $8.9 \times 10^6/\text{kg}$),但是2组之间进行自体干细胞移植及造血重建的比例差异无统计学意义($P<0.05$)。基于CASSIOPEIA试验这些结果,FDA批准DARA联合VTd治疗用于适合移植的MM患者。基于造血干细胞也表达CD38,梅奥诊所^[31]研究了联合DARA的诱导化疗对骨髓恢复的影响,与未接受DARA的患者(129例)相比,在干细胞动员之前接受DARA治疗的患者(12例)中性粒细胞的植入时间(定义为连续3 d中性粒细胞计数 $>0.5 \times 10^9/\text{L}$)被延迟,2组的中位时间分别为19 d和16 d($P=0.017$)。根据药代动力学可推测DARA可能在干细胞动员和采集期间存在,并能够结合造血干细胞上表达的CD38,其延迟中性粒细胞植入时间可能是因为影响中性粒细胞前体的成熟,又或者是延迟干细胞回输后的归巢,但具体原因仍不明确,因此DARA对移植的负面影响如粒细胞减少性发热等仍需更多的临床研究证实。

除了上述研究,也有试验不论其是否符合移植资格正在对NDMM患者进行DARA联合治疗。梅奥诊所的一项II期临床试验^[32]旨在评估D-IRd方案(DARA联合伊沙佐米、来那度胺和地塞米松)作为该人群患者诱导治疗的疗效,结果显示,38例患者中位随访5.2(2.0~12.9)个月后均存活且无进展,治疗2个周期后,90%患者达到PR或更佳疗效(32% VGPR),而完成4个周期的32例患者均达到PR或更佳疗效(50% VGPR)。该治疗方案对于完成干细胞采集的11例患者没有产生不利影响,也未显示有相关不良事件而导致治疗中止。早期结果令人鼓舞,后续随访结果包括对MRD的影响仍在等待更新中。

虽然DARA联合治疗MM的疗效确切,但对于不同方案间的选择仍然缺乏相关的直接比较研究,XU等^[33]通过荟萃分析对NDMM患者的一线治疗方案进行比较,结果显示,在这些方案(DRd,Rd,D-VMP,VMP,Dvd,Vd,

D-VTd,VTd等)中DRd方案可能是最佳的干预措施,最长PFS和OS率分别为83.4%和91.0%。

3 结语

尽管MM在治疗方面取得了重大进展,但依据其难以治愈且病死率颇高等特点,目前仍然需要更有效的治疗方案。CD38作为MM的治疗靶点,其单克隆抗体DARA无论是单药还是联合治疗均在RRMM及NDMM患者中显示出良好疗效及耐受性,但仍然有许多问题有待明确,首先是DARA的应用时机,虽然对于RRMM及NDMM患者均有效,但应用于初治患者是否能更大的获益,并且还需注意其对初治患者骨髓移植的影响,仍需进一步的临床试验研究;其次对于不同人群最佳的联合用药方案仍缺乏直接比较,目前的研究正在努力探索与DARA联用的其他组合,加深对反应预测因子和耐药机制的了解,并确定更可能对这些治疗产生反应的患者亚组,进一步研究将为不同人群的治疗带来更大的获益。

[参考文献]

- [1] JAKUBOWIAK A J, DYTTFELD D, GRIFFITH K A, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma [J/OL]. *Blood*, 2012, 120(9): 1801-1809[2020-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5162553/>. DOI:10.1182/blood-2012-04-422683.
- [2] MOREAU P, HULIN C, MACRO M, et al. VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial[J]. *Blood*, 2016, 127(21): 2569-2574. DOI:10.1182/blood-2016-01-693580.
- [3] DURIE B G M, HOERING A, ABIDI M H, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial[J/OL]. *Lancet*, 2017, 389(10068): 519-527[2020-11-28]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5546834/>. DOI:10.1016/S0140-6736(16)31594-X.
- [4] ABDALLAH N, KUMAR S K. Daratumumab in untreated newly diagnosed multiple myeloma[J/OL]. *Ther Adv Hematol*, 2019, 10: 2040620719894871[2020-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6928545/>. DOI:10.1177/2040620719894871.
- [5] DEAGLIO S, MORRA M, MALLONE R, et al. Human CD38 (ADP-ribosyl cyclase) is a counter-receptor of CD31, an Ig superfamily member[J/OL]. *J Immunol*, 1998, 160(1): 395-402 [2020-12-20]. <https://www.jimmunol.org/content/160/1/395.long>.
- [6] DEAGLIO S, MEHTA K, MALAVASI F. Human CD38: a (r)evolutionary story of enzymes and receptors [J]. *Leuk Res*, 2001, 25(1): 1-12. DOI:10.1016/s0145-2126(00)00093-x.
- [7] QUARONEA V, FERRI V, CHILLEMI A, et al. Unraveling the contribution of ectoenzymes to myeloma life and survival in the bone marrow niche [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2015, 1335:10-22. DOI: 10.1111/

- nyas.12485.
- [8] CHILLEMI A, QUARONA V, ANTONIOLI L, et al. Roles and modalities of ectonucleotidases in remodeling the multiple myeloma niche[J/OL]. *Front Immunol*, 2017, 8: 305[2020-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5357780/>. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00305.
- [9] VAN DE DONK N W C J, USMANI S Z. CD38 antibodies in multiple myeloma: mechanisms of action and modes of resistance[J/OL]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2134[2020-12-18]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6158369/>. DOI:10.3389/fimmu.2018.02134.
- [10] 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.
- [11] OVERDIJK M B, JANSEN J H, NEDEREND M, et al. The therapeutic CD38 monoclonal antibody daratumumab induces programmed cell death via fcγ receptor-mediated cross-linking[J]. *J Immunol*, 2016, 197(3): 807-813. DOI:10.4049/jimmunol.1501351.
- [12] OVERDIJK M B, VERPLOGEN 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/OL]. *MAbs*, 2015, 7(2): 311-321[2020-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4622648/>. DOI: 10.1080/19420862.2015.1007813.
- [13] KREJCIC 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/OL]. *Blood*, 2016, 128(3): 384-394[2020-12-26]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4957162/>. DOI:10.1182/blood-2015-12-687749.
- [14] VAN DER VEER M S, 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/OL]. *Blood Cancer J*, 2011, 1(10): e41[2020-12-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3255255/>. DOI:10.1038/bcj.2011.42.
- [15] NIJHOF I S, GROEN R W, NOORT W A, et al. Preclinical evidence for the therapeutic potential of CD38-targeted immunotherapy 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.
- [16] BUSCH L, MOUGIAKAKOS D, BÜTTNER-HEROLD M, et al. Lenalidomide enhances MOR202-dependent macrophage-mediated effector functions via the vitamin D pathway[J]. *Leukemia*, 2018, 32(11): 2445-2458. DOI:10.1038/s41375-018-0114-0.
- [17] LOKHORST H M, PLESNER T, LAUBACH J P, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13):1207-1219. DOI:10.1056/NEJMoa1506348.
- [18] LONIAL S, WEISS B M, USMANI S Z, 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.
- [19] 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.
- [20] DIMOPOULOS M A, 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.
- [21] 高晓云, 王新华, 田华, 等. 恶性血液病患者抗-CD38单克隆抗体达雷木单抗治疗后配血方法探讨[J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(3): 227-230. DOI:10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2020.03.011.
- [22] MATEOS M V, SPENCER A, NOOKA A K, et al. Daratumumab-based regimens are highly effective and well tolerated in relapsed or refractory multiple myeloma regardless of patient age: subgroup analysis of the phase 3 CASTOR and POLLUX studies[J/OL]. *Haematologica*, 2020,105(2):468-477[2020-12-20].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012498/>. DOI: 10.3324/haematol.2019.217448.
- [23] BHATNAGAR V, GORMLEY N J, LUO L, et al. FDA approval summary: daratumumab for treatment of multiple myeloma after one prior therapy[J/OL]. *Oncologist*, 2017, 22(11): 1347-1353[2020-12-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679834/>. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0229.
- [24] CHARI A, SUVANNASANKHA A, FAY J W, 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.
- [25] NOOKA A K, JOSEPH N S, KAUFMAN J L, 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.
- [26] CHARI A, MARTINEZ-LOPEZ J, MATEOS M V, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma[J]. *Blood*, 2019, 134(5): 421-431. DOI:10.1182/blood.2019000722.
- [27] 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.
- [28] FACON T, KUMAR S, PLESNER T, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(22): 2104-2115. DOI:10.1056/NEJMoa1817249.
- [29] DIMOPOULOS M A, SAN-MIGUEL J, BELCH A, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of POLLUX[J/OL].*Haematologica*,2018, 103(12):2088-2096[2020-12-15]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269302/>.DOI:10.3324/haematol.2018.194282.
- [30] 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.
- [31] AL SALEH A S, SIDDIQI M H, GERTZ M A, et al. Delayed neutrophil engraftment in patients receiving Daratumumab as part of their first induction regimen for multiple myeloma[J/OL]. *Am J Hematol*,2020,95(1):E8-E10[2020-12-16].<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7388699/>. DOI:10.1002/ajh.25654.
- [32] KUMAR S K, KAPOOR P, Laplant B, et al. Phase 2 trial of ixazomib, lenalidomide, dexamethasone and daratumumab in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2018; 132 (Suppl. 1): 304. DOI: 10.1182/blood-2018-99-111065.
- [33] XU W J, LI D F, SUN Y H, et al. Daratumumab added to standard of care in patients with newly diagnosed multiple myeloma: a network meta-analysis[J]. *Eur J Haematol*, 2019, 103(6): 542-551. DOI:10.1111/ejh.13317.

[收稿日期] 2021-01-10

[修回日期] 2021-05-20

[本文编辑] 阮芳铭