

· 经验交流 ·

达雷妥尤单抗治疗老年多发性骨髓瘤患者四例并文献复习

侯传东^{1,2}, 蒲红斌², 秦然², 钟亚迪², 卢学春², 杨波^{2*}

(¹ 解放军医学院, 北京 100853; ² 中国人民解放军总医院第二医学中心血液科, 国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853)

【关键词】 老年人; CD38 单克隆抗体; 达雷妥尤单抗; 骨髓瘤; 安全性与有效性
【中图分类号】 R551.2 **【文献标志码】** B **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.012

1 临床资料

患者一, 男性, 77 岁, 2020 年 7 月 21 日体检时发现单克隆球蛋白升高, 随即收入中国人民解放军总医院第二医学中心血液科治疗。入院后完善相关检查, 血清免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 定量 IgG 1 666.0 mg/dl, Ig 轻链 λ 285.0 mg/dl; 免疫固定电泳结果为 IgG-λ; 骨髓活检提示多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 病理改变, 但骨髓流式细胞学检查未见异常细胞。根据中国多发性骨髓瘤诊治指南^[1], 患者确诊为 MM。2020 年 9 月 23 日开始, 行 1 周期 VD 方案 (硼替佐米 2 mg/d 第 1, 4, 8, 11 天; 地塞米松 10 mg 第 1~4, 8~11, 15~18, 22~25 天) 和 1 周期 VRD 方案治疗 (VD 基础上增加来那度胺, 10 mg/d 第 1~14 天), 期间出现严重胃肠道症状、带状疱疹病毒感染、周围神经系统症状和胸腔积液, 经复查后疗效评估为病情稳定 (stable disease, SD)。由于治疗效果差且治疗不耐受, 给予患者 MP 方案治疗 (美法仑片 8 mg/d 第 1~4 天; 强的松片 40 mg 第 1~7 天), 5 个周期 MP 方案治疗后, 患者胸腔积液逐渐消失, MM 相关临床症状均减轻。复查骨髓常规结果显示异常浆细胞占骨髓有核细胞的 0.4%, 白血病免疫分型结果显示异常浆细胞占有核细胞的 0.1%, 疗效评估为完全缓解 (complete remission, CR), 此后定期复查持续为 CR。2022 年 12 月 1 日调整治疗为 Dd 方案 (达雷妥尤单抗 1 000 mg 第 1 天; 地塞米松 5 mg 第 1 天), 前 8 周期 Dd 方案每两周 1 次, 后改为每两个月 1 次。在使用达雷妥尤单抗期间, 给予唑来膦酸 5 mg/月治疗骨质疏松。自 Dd 方案维持治疗至今, 患者疗效评估持续为 CR 状态, 仅在首次输注达雷妥尤单抗期间出现轻微输液反应。

患者二, 男性, 79 岁, 2017 年 3 月 8 日健康查体发现免疫球蛋白升高, 随即收入中国人民解放军总医院第二医学中心血液科治疗。血常规结果显示血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 129 g/L, 白细胞 (white blood cell, WBC) $3.04 \times 10^9/L$, 血小板 (platelet, PLT) $157 \times 10^9/L$; 血清免疫球蛋白定量 IgG

5 460 mg/dl, Ig 轻链 κ 1 850 mg/dl, β2 微球蛋白 0.30 mg/dl; 血清免疫固定电泳 IgG-κ 阳性。骨髓活检结果显示异常浆细胞增生, 符合 MM 骨髓象; 骨髓免疫分型结果显示异常浆细胞占 1.33%; 荧光原位杂交 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 检测报告显示患者可能存在 D13S319 基因缺失; 正电子发射计算机断层扫描/磁共振成像 (positron emission tomography/magnetic resonance imaging, PET/MRI) 检测结果显示颈 6 椎体异常高代谢灶。根据上述检验结果和临床症状, 患者确诊为 MM, IgG-κ 型, D-S I 期/ISS I 期。2017 年 7 月 6 日, 给予患者 2 个周期 VD 方案治疗, 期间出现严重精神行为异常。VD 方案治疗不耐受, 因此调整治疗为 LP 方案 (来那度胺 25 mg/d 第 1~14 天, 泼尼松 10 mg/d 第 1~14 天)。14 周期 LP 方案治疗后, 疗效评估为部分缓解 (partial remission, PR) 但间断出现双足麻木症状。后续改变来那度胺剂量为 15 mg/d 第 1~21 天, 并行 15 周期强化 LP 方案治疗, 疗效评估为非常好的部分缓解 (very good partial remission, VGPR)。由于来那度胺治疗导致的双足麻木感严重且血红蛋白呈进行性下降趋势, 因此 2020 年 7 月 1 日治疗调整为 1 d 方案 (伊沙佐米 4 mg/d 第 1, 8, 15 天; 地塞米松 10 mg/d 第 1~4 天), 治疗期间患者出现持续性便秘, 给予对症处理, 3 个周期后疗效评估为 PR。2020 年 11 月 12 日, 给予患者 4 周期 IRd 方案治疗 (Id 方案基础上增加来那度胺 10 mg/d 第 1~21 天), 治疗期间便秘症状无改善, 故治疗停止。2022 年 2 月, 经复查骨髓常规后疗效评估为疾病进展 (progressive disease, PD), 因此更换为 Dd 方案 (达雷妥尤单抗 1 000 mg 第 1 天, 地塞米松 10 mg 第 1 天) 抑制复发倾向。Dd 方案治疗期间, 仅在第一次周期时出现食欲味觉减低现象, 后续无不良反应事件发生。患者末次随访时间为 2023 年 8 月, 患者一般情况好, 疗效评估为 CR。

患者三, 男性, 86 岁, 因“体检发现尿蛋白升高”于 2021 年 8 月 9 日就诊于中国人民解放军总医院第二医学中心血液科。入院后完善相关检查, 血常规检查示 Hb 97 g/L, WBC

收稿日期: 2024-04-07; 接受日期: 2024-05-12

基金项目: 国家老年疾病临床医学研究中心多中心临床研究项目 (NCRCG-PLAGH-20230010); 军队保健专项科研课题 (23BJZ25)

通信作者: 杨波, E-mail: yangsongru312@163.com

2.98×10⁹/L,中性粒细胞比例 50.9%,淋巴细胞比例 38.6%,PLT 200×10⁹/L;血清免疫固定电泳提示 IgA-κ;骨髓活检提示异常浆细胞增生,多发性骨髓瘤不排除;骨髓免疫分型提示异常浆细胞占有核细胞的 10.11%,符合骨髓瘤免疫表型;PET/CT 检查未发现明确异常高代谢征象。根据上述检查、检验结果,患者确诊为 MM,DS II 期,ISS 和 R-ISS 均为 II 期。第一阶段(一线药物诱导缓解期)2021 年 10 月 8 日,给予患者 4 周期 VD 方案化疗(硼替佐米 1.8 mg/周;地塞米松 10 mg 第 1,8,15,22 天)和唑来膦酸(5 mg/月)治疗骨质疏松。4 周期后患者复查骨髓免疫分型提示异常浆细胞比例为 2.16%,较前下降,但由于肌酐升高(154 μmol/L)伴随肾功能损伤,考虑与唑来膦酸治疗副反应相关,遂更换为地舒单抗(120 mg/月)。第二阶段(达雷妥尤单抗诱导缓解期)2022 年 4 月 27 日治疗调整为 DRd 方案(达雷妥尤单抗 1 000 mg/周;来那度胺 10 mg/2d;地塞米松 10 mg/2d)。两个周期骨髓免疫分型分析异常浆细胞比例 1.15%,血清、尿免疫球蛋白定量阴性,但免疫固定电泳结果为阳性,疗效评估为 VGPR。第三阶段(达雷妥尤单抗维持治疗期)2022 年 8 月 11 日,给予患者 Dd 方案(达雷妥尤单抗 1 000 mg 第 1,15 天;地塞米松 10 mg 第 1,15 天)维持治疗。第四阶段(抑制复发倾向的维持治疗期)2023 年 8 月 7 日,患者自觉腰痛明显,腰骶椎核磁共振检查示腰骶椎及附件多发异常信号,部分病灶有增大融合趋势。在 Dd 方案基础上加用来那度胺 10 mg 第 1~21 天,但由于来那度胺使用后肌酐持续性升高,故停用。考虑到硼替佐米和来那度胺对肾功能损伤的不良反应,2023 年 11 月 3 日将治疗方案改回 Dd 方案(剂量同前,每两个月 1 次)。至末次随访,患者一般状况良好,体力、食欲、睡眠正常,免疫球蛋白定量检查为阴性,疗效评估为 VGPR。

患者四,男性,66 岁,因“右侧腹股沟疼痛 1 个月余”于 2021 年 5 月 19 日就诊于中国人民解放军总医院第二医学中心血液科。核磁共振检查发现右侧髌骨局部骨质破坏并肿块形成、双侧股骨、耻骨、坐骨及左侧髌骨信号异常;血常规:Hb 138 g/L,WBC 5.73×10⁹/L,PLT 168×10⁹/L;免疫球蛋白定量:Ig 轻链 κ 296 mg/dl,Ig 轻链 λ124 mg/dl;免疫固定电泳:κ 型 M 蛋白;骨髓常规:异常浆细胞比例为 13.2%;骨髓活检:符合骨髓瘤征象。综合实验室检查结果与患者临床症状,诊断为 MM 轻链 κ 型,D-S II 期/ISS I 期。2021 年 6、7 月行 2 周期 VRD 方案(硼替佐米 2 mg 第 1,4,8,11 天;来那度胺,10 mg 第 1~14 天;地塞米松 10 mg 第 1~4,8~11,15~18,22~25 天)治疗,因四肢麻木、疼痛等不良反应无法耐受。遂更换为 DRd 方案(达雷妥尤单抗 1 000 mg 第 1,8,15,22 天;来那度胺 10 mg 第 1~21 天;地塞米松 10 mg 第 1,8,15,22 天)治疗,3 周期后流式微小残留检测为阴性,疗效评估为 CR。2022 年 2 月 14 日,患者行自体造血干细胞移植,移植整体过程顺利,无不良事件发生。3 个月后患者于当地医院复查,骨髓常规结果显示骨髓瘤细胞占有核细胞的 1%;流式微小残

留检测示单克隆浆细胞占 0.016%;血清免疫电泳提示为 IgG-λ。2022 年 7 月 28 日复查血清游离轻链结果均正常,多克隆免疫球蛋白升高,根据上述结果考虑为骨髓克隆重建,无骨髓瘤复发倾向,疗效评估为 CR。2023 年 6 月复查骨髓常规结果显示骨髓瘤细胞占 3.2%,提示较骨髓移植后骨髓瘤进展,遂给予患者 DRd 方案治疗(达雷妥尤 1 000 mg 第 1 天;来那度胺 10 mg 第 1~14 天;地塞米松 10 mg 第 1 天)。3 周期后,患者查骨髓常规结果显示形态学未见骨髓瘤细胞;流式微小残留检测阴性,疗效评估为 CR。2023 年 11 月 2 日调整治疗方案为来那度胺单药维持治疗(来那度胺 10 mg 第 1~14 天)。至末次随访,患者一般状况良好,无不良反应事件发生,疗效评估持续为 CR。

2 讨论

新诊断、难治或复发 MM 老年患者常处于多病共存或器官功能障碍状态,因此选择毒性较低且有效的治疗方案至关重要^[2]。老年 MM 患者治疗选择有限,相比于过去传统化疗,免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂在近 5 年的临床应用中展示出较好的安全性及有效性,但依然存在不良反应事件发生率和疾病复发率较高等问题^[3]。硼替佐米通过肝脏代谢,其推荐剂量一般不会造成肾功能损伤,但可导致便秘和周围神经等症状,使某些患者产生治疗不耐受而终止治疗^[4]。来那度胺主要通过肾脏排泄但对肾功能损伤较小,主要不良事件为骨髓抑制、胃肠道相关症状和周围神经症状^[5]。因此,如何进一步提高蛋白酶体抑制剂和(或)免疫调节剂的有效率,并降低毒性,改善老年 MM 患者预后,非常关键。

近些年,随着单克隆抗体药物的出现,以达雷妥尤单抗为代表的靶向 CD38 单克隆抗体免疫治疗显示出了非常大的治疗潜力^[6]。有效性方面,达雷妥尤单抗是一种人源化的 IgG1-κ 型单克隆抗体,可以特异性结合骨髓瘤细胞表面 CD38 分子,通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖性细胞吞噬作用、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用以及 Fcγ 受体等多种免疫杀伤机制诱导骨髓瘤细胞凋亡^[7]。此外,达雷妥尤单抗可以靶向杀伤其他 CD38⁺ 的免疫抑制细胞,促进 T 细胞扩增和活化,对骨髓瘤患者的免疫治疗起到促进作用^[8,9]。安全性方面,既往研究表明长期使用含达雷妥尤单抗方案组与无达雷妥尤单抗治疗对照组相比不良事件发生率无显著差异,绝大多数患者在第一次输注时发生 1~2 级的输液相关不良反应事件(主要是发热和过敏),并可在减慢输液速度或给予对症治疗后好转^[10]。长期应用的不良事件为体液免疫功能减低导致的巨细胞病毒、真菌和寄生虫等感染^[11]。在本研究中,患者每次输注达雷妥尤单抗 24 h 后给予静脉注射适量人免疫球蛋白,维持患者正常免疫功能,避免了感染事件的发生。

本研究中患者一使用达雷妥尤单抗方案长期维持治疗,患者二、三使用达雷妥尤单抗方案抑制复发倾向,患者四使

用达雷妥尤单抗诱导快速缓解和维持期治疗,至末次随访患者四一般状况良好,生活质量显著改善。II 期临床实验 GEN501 和 SIRIUS 证明达雷妥尤单抗单药治疗对于复发或难治的 MM 患者具有较好的治疗反应和安全性^[12]。同时,MAIA 临床试验表明,DRd 治疗方案优于 Rd 方案,增加了 MM 患者的总生存期和无进展生存期,且不良事件发生率无显著差异^[13]。这显示出达雷妥尤单抗单药或联合方案对于 MM 患者不同阶段皆具有治疗作用。本研究中多个患者在使用蛋白酶体抑制剂和(或)免疫调节剂后出现便秘、手足麻木等周围神经症状,在更换达雷妥尤单抗后相应症状减轻或消失。本研究中不良反应事件主要发生在首次输注达雷妥尤单抗期间:患者一出现轻微输液不适,经减慢输液速度后恢复正常;患者二出现味觉和食欲减低现象,未做特殊处理且后续输注期间无再次发生;患者四出现轻微输液反应但后续治疗无再次发生。

综上,本研究为老年 MM 患者使用达雷妥尤单抗诱导快速缓解,维持治疗和抑制复发倾向提供了新的治疗经验且显示出达雷妥尤单抗较高的安全性及有效性;但本研究纳入病例数较少,随访时间短,且为回顾性研究,需要大样本多中心的前瞻性临床研究确定其在老年 MM 中不同治疗方式下的安全性和疗效。

【参考文献】

[1] 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(2024 年修订)[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(12): 1186–1195. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112138-20240928-00616.

[2] Goel U, Usmani S, Kumar S. Current approaches to management of newly diagnosed multiple myeloma[J]. Am J Hematol, 2022, 97 (Suppl 1): S3–s25. DOI: 10. 1002/ajh. 26512.

[3] 刘蕾,魏兴玲,胡玥. 老年多发性骨髓瘤患者维持治疗阶段生存质量与应对方式及其相关性[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(11): 810–814. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2024. 11. 178.

[4] Snaveley AR, Heo K, Petrova V, et al. Bortezomib-induced neurotoxicity in human neurons is the consequence of nicotinamide adenine dinucleotide depletion[J]. Dis Model Mech, 2022, 15(12). DOI: 10. 1242/dmm. 049358.

[5] Ng YLD, Ramberger E, Bohl SR, et al. Proteomic profiling

reveals CDK6 upregulation as a targetable resistance mechanism for lenalidomide in multiple myeloma[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 1009. DOI: 10. 1038/s41467-022-28515-1.

[6] Nooka AK, Kaufman JL, Hofmeister CC, et al. Daratumumab in multiple myeloma[J]. Cancer, 2019, 125(14): 2364–2382. DOI: 10. 1002/cncr. 32065.

[7] Goldsmith SR, Foley N, Schroeder MA. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma[J]. Drugs Today (Barc), 2021, 57(10): 591–605. DOI: 10. 1358/dot. 2021. 57. 10. 3313853.

[8] 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.

[9] Hou C, Wang Z, Lu X. Impact of immunosenescence and inflammation on the effects of immune checkpoint inhibitors[J]. Cancer Pathogenesis and Therapy, 2024, 2(1): 24–30. DOI: 10. 1016/j. cpt. 2023. 08. 001.

[10] Dotson E, Crawford B, Phillips G, et al. Sixty-minute infusion rituximab protocol allows for safe and efficient workflow[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(3): 1125–1129. DOI: 10. 1007/s00520-015-2869-4.

[11] Lavi N, Okasha D, Sabo E, et al. Severe cytomegalovirus enterocolitis developing following daratumumab exposure in three patients with multiple myeloma[J]. Eur J Haematol, 2018. DOI: 10. 1111/ejh. 13164.

[12] Usmani S Z, Nahi H, Plesner T, et al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(6): e447–e455. DOI: 10. 1016/s2352-3026(20)30081-8.

[13] Facon T, Kumar SK, 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.

(编辑:温玲玲)