

# 单克隆抗体在多发性骨髓瘤中的临床应用

## Clinical application of monoclonal antibody in multiple myeloma

侯健<sup>1</sup> 何海燕<sup>1</sup>

[关键词] 多发性骨髓瘤;单克隆抗体

Key words multiple myeloma; monoclonal antibody

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2017.07.003

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] C



**专家简介:**侯健,现任第二军医大学长征医院血液内科、全军骨髓瘤与淋巴瘤中心主任,教授,主任医师,博士生导师。擅长血液系统肿瘤尤其是多发性骨髓瘤的诊断与治疗。对各种白血病、淋巴瘤和多发性骨髓瘤诊断、鉴别诊断、病情监测、化疗方案等有较深造诣。在贫血、出血性疾病以及血液肿瘤免疫治疗、造血干细胞移植、诱导肿瘤细胞凋亡等领域也有较深入的研究。发表论文200余篇,作为第一完成人在多发性骨髓瘤诊治领域的研究成果获上海市和军队科技成果一等奖1项、二等奖4项,并获得上海市卫生系统银蛇奖、上海市“百名跨世纪优秀学科带头人”、“曙光学者”、“科技启明星”、“优秀学科带头人”、“科技领军人才”以及卫生部“吴阶平医学研究奖”等荣誉。学术任职包括:国际骨髓瘤工作组(IMWG)委员、中国医药创新促进会药物临床研究专委会副主委、《临床血液学杂志》、《中华血液学杂志》等10余本杂志的编委。

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是骨髓内单克隆浆细胞恶性增殖性疾病,其发病率居血液肿瘤第2位。随着蛋白酶体抑制剂以及免疫调节剂在临床的应用,MM患者预后取得显著改善。然而,几乎所有患者仍然不可避免的出现疾病进展、复发,并且对蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂耐药。因此,寻找具有新的作用机制的药物成为近年来研究的热点。单克隆抗体靶向骨髓瘤细胞表面或骨髓微环境中的抗原,利用宿主免疫功能杀伤骨髓瘤细胞,是骨髓瘤治疗中非常重要的一类新药。目前CD38单克隆抗体Daratumumab以及CS1单克隆抗体Elotuzumab已获美国食品药品监督管理局(FDA)审批用于骨髓瘤的临床治疗,具有很好的临床疗效和安全性,其他一系列单克隆抗体如PD-1、IL-6、CD138等也在进行临床试验中。本文将对单克隆抗体在MM中的临床应用作一介绍。

### 1 CD38单抗

CD38是位于细胞膜表面的II型跨膜糖蛋白,其在骨髓瘤细胞膜表面高表达,是骨髓瘤治疗的理想靶点。CD38单克隆抗体主要的抗骨髓瘤机制是:抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应(ADCC)、

补体依赖的细胞毒效应(CDC)、抗体依赖的细胞吞噬作用(ADPC)以及直接抑制CD38的酶活性<sup>[1-2]</sup>。目前针对CD38的单克隆抗体主要有强生公司的Daratumumab、赛诺菲公司的Isatuximab和德国MorphoSys公司的MOR202,这3种单克隆抗体分别结合CD38不同抗原表位<sup>[1]</sup>。

Daratumumab为人源化抗CD38 IgG1单克隆抗体,为强生公司生产。GEN501和SIRIUS两项研究为Daratumumab单药治疗复发难治骨髓瘤的前期临床研究。GEN501为I/II期的Daratumumab剂量递增临床研究<sup>[3]</sup>,其主要研究目的为评估Daratumumab的安全性。纳入患者既往接受过平均4线的治疗方案,64%的患者对硼替佐米和来那度胺耐药,76%的患者既往接受过自体移植。在前一阶段试验中,Daratumumab治疗剂量从0.005 mg/kg逐渐增加到24 mg/kg,最常见的不良反应为1~2级输注相关反应,包括轻度支气管痉挛、呼吸困难和发热等,大部分输注相关反应发生在首次输注期间,没有患者因为输注反应停用Daratumumab。后一阶段中,以16 mg/kg和8 mg/kg剂量对患者进行治疗,总的有效率分别为36%和10%,这一临床试验结果说明Daratumumab在患者中耐受性良好,且在既往接受过多重治疗的

<sup>1</sup>第二军医大学长征医院 全军骨髓瘤与淋巴瘤疾病中心 (上海,200003)  
通信作者:侯健,E-mail:houljian@medmail.com.cn

Daratumumab 仍具有单药活性。SIRIUS 临床试验为 Daratumumab 单药治疗复发难治骨髓瘤的 II 期临床试验<sup>[4]</sup>,在这一试验中,纳入患者为既往接受过平均 5 线的治疗方案,其中 80% 的患者接受过自体移植,95% 的患者对免疫调节剂和蛋白酶体抑制剂耐药,63% 的患者对泊马度胺耐药,48% 的患者对卡非佐米耐药,31% 的患者对万珂、来那度胺、泊马度胺、卡非佐米四种药同时耐药。接受 Daratumumab 单药治疗后,总有效率达 29.2% (31/106),其中 3 例 (2.8%) 患者达 sCR,10 例 (9.4%) 达 VGPR,18 例 (17.0%) 达 PR,中位无进展生存(PFS)时间为 3.7 个月,中位总生存(OS)为 17.5 个月,中位起效时间为 1 个月。Daratumumab 在患者中耐受性良好,治疗相关不良反应的发生率为 30%,其中 3~4 级不良反应的比例为 23%。42% 的患者发生输注相关反应,其中 5% 为 3 级。值得注意的是,该项研究在同时对万珂和来那度胺耐药的患者中,Daratumumab 单药治疗仍可达到 26.4% 的总有效率,而在更难治的患者中,即同时对万珂、来那度胺、泊马度胺、卡非佐米等 4 种药物耐药的患者中,Daratumumab 单药治疗还能达到 16.7% 的总有效率。Daratumumab 显示了很强的单药活性,纳入此项研究的患者大部分为既往接受过多线方案,绝大部分患者对蛋白酶体抑制剂或者免疫调节剂这 2 类药物均耐药,且大部分患者接受过自体移植,对于这些非常难治的患者,以 Daratumumab 单药治疗仍有效,证明 Daratumumab 是一个非常具有前景的抗骨髓瘤药物。因此,FDA 已于 2015 年 11 月批准 Daratumumab 用于既往接受包含免疫调节剂以及蛋白酶体抑制剂在内的 3 线以上的复发难治性 MM 患者的治疗,这也使 Daratumumab 成为第一个用于治疗骨髓瘤的单克隆抗体药物。

Daratumumab 联合用药的临床试验也显示了很好的结果。POLLUX 临床试验为比较来那度胺/地塞米松联用与不联用 Daratumumab 治疗复发难治性 MM 患者的 III 期临床试验<sup>[5]</sup>,总共纳入 569 例复发难治的 MM 患者,纳入患者既往接受过平均 1 线的方案,其中 16% 的患者接受过来那度胺治疗,主要的研究终点为 PFS。联合 Daratumumab 治疗组的总有效率达 93%,包括 CR 率 43%,VGPR 率 33%,其总有效率显著高于对照组的 76%。联合 Daratumumab 治疗组的中位 PFS 目前尚未达到,对照组为 18.4 个月,联合应用 Daratumumab 后,患者疾病进展的风险可降低 63%。该研究结果表明,Daratumumab + 来那度胺/地塞米松可使复发难治性骨髓瘤患者产生深度、持久的效应。另外,该联合方案耐受性很好,不良反应与来那度胺/地塞米松或 Daratumumab 单

药方案大致相同。CASTOR 临床试验为比较硼替佐米/地塞米松联用与不联用 Daratumumab 治疗复发难治性 MM 患者的 III 期临床试验<sup>[6]</sup>,纳入的患者为 498 例,既往接受平均 2 线的治疗方案,联合 Daratumumab 后,总有效率为 83%,显著高于对照组的 63%。对比硼替佐米/地塞米松组的 7.1 个月,联合 Daratumumab 治疗组的中位 PFS 目前尚未达到。联合应用 Daratumumab 后,患者疾病进展的风险可降低 61%。在不良反应评估中,除轻到中度输注相关反应外,Daratumumab 并未增加不良反应的发生率,具有良好的安全性。基于以上 2 项研究,Daratumumab 获得 FDA 认证的突破性治疗药物资格。目前,Daratumumab 和其他新药如泊马度胺以及卡非佐米等联合应用的临床试验也正在进行中。

Isatuximab 是抗 CD38 酶活性作用最强的 CD38 单克隆抗体。评估 Isatuximab 单药抗骨髓瘤活性的临床试验 NCT01084252 中<sup>[7]</sup>。纳入患者为既往接受包含硼替佐米、卡非佐米、来那度胺以及泊马度胺等新药的 6.5 线的复发难治患者,单药治疗总有效率仍可达 22%。在 Isatuximab 联合来那度胺及地塞米松治疗复发难治骨髓瘤患者的 II 期临床试验 NCT01749969 中<sup>[8]</sup>,总有效率达 65%,在既往对硼替佐米和来那度胺耐药的患者中,总有效率也可达到 61%,与 Daratumumab 的临床疗效接近。

MOR202 通过 ADCC 和 ADCP 发挥抗骨髓瘤效应,没有诱导 CDC 的作用。目前评估 MOR202 单药抗骨髓瘤活性以及和来那度胺联合应用的 I / II 期临床试验也在开展中<sup>[9]</sup>,在既往平均接受 2~3 线的患者中,MOR202 + 地塞米松总有效率达 22%,中位 PFS 为 4.7 个月,而 MOR202 + 来那度胺/地塞米松总有效率达 78%,中位 PFS 未达到。

值得注意的是,CD38 单克隆抗体可干扰实验室检测结果,最常见的是引起血清蛋白电泳和免疫固定电泳检测假阳性,增加患者疗效评估的复杂性。另一方面,由于 CD38 也表达在红细胞膜表面,Daratumumab 也可导致间接抗人球蛋白试验假阳性。

## 2 SLAMF7 单抗

人信号淋巴细胞激活分子家族成员 7 (signaling lymphocyte activation molecule, SLAMF7),也被称为 CS1,为细胞膜糖蛋白,其在骨髓瘤细胞与 NK 细胞表面高表达<sup>[10]</sup>。Elotuzumab 为人源重组的抗 SLAMF7 的 IgG1 单克隆抗体。除了通过靶向骨髓瘤细胞表面的 CS1 发挥抗体依赖性细胞介导的细胞毒效应外,Elotuzumab 还可靶向 NK 细胞表面的 CS1 从而激活 NK 细胞的活性,增加 NK 细胞释放细胞因子,从而发挥抗骨髓瘤效

应<sup>[11]</sup>。I期临床试验显示,Elotuzumab不具有单药抗骨髓瘤的活性<sup>[12]</sup>,但当Elotuzumab和来那度胺及地塞米松联合应用时则可提高疗效。来那度胺的主要作用机制是发挥免疫调节作用,增加T细胞和NK细胞的活性,而Elotuzumab也可激活NK细胞活性,推测两者可能具有协同效应。ELOQUENT-2为比较Elotuzumab+来那度胺/地塞米松与来那度胺/地塞米松治疗复发难治患者的III期临床试验,2组的总有效率分别为79%和66%( $P<0.001$ ),2组中位PFS分别为19.4个月和14.9个月( $P<0.001$ )。亚组分析中,Elotuzumab使患者在PFS上的获益可见于各个亚组,包括伴有高危遗传学异常17p-的患者、年龄>65岁的患者以及既往使用过免疫调节剂的患者等。对比来那度胺/地塞米松组,加用Elotuzumab后患者疾病进展的风险降低30%<sup>[13]</sup>。因此基于这项研究,FDA批准Elotuzumab联合来那度胺及地塞米松应用于复发难治MM患者的治疗。另一项比较硼替佐米/地塞米松加或不加用Elotuzumab治疗复发难治患者疗效的II期临床试验中,联合应用Elotuzumab组的中位PFS为9.7个月,对照组为6.9个月<sup>[14]</sup>。目前,Elotuzumab作为初诊MM患者一线治疗方案的临床试验也正在进行中。

### 3 CD138 单抗

CD138是跨膜硫酸乙酸肝素蛋白聚糖家族的成员,其在B细胞早期以及骨髓瘤细胞中高表达。Indatuximab ravtansine(INDA)由CD138单克隆抗体偶联细胞毒药物形成。在单药治疗复发难治性骨髓瘤患者的临床试验中<sup>[15]</sup>,INDA的耐受性良好,90%的不良反为1~2级。在可评估疗效的23例患者中,11例疗效为SD,1例达PR。在INDA与来那度胺联合治疗复发难治骨髓瘤患者的II期临床试验中<sup>[16]</sup>,总有效率达77%,中位PFS为16.4个月,目前该项研究仍在进行中。

### 4 PD-1 单抗

程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)为CD28超家族成员,主要表达在T细胞、B细胞以及树突状细胞表面,是一种重要的免疫抑制分子,其与肿瘤细胞表面的配体PD-L1结合后可抑制肿瘤免疫。研究证实PD-1/PD-L1信号在骨髓瘤中表达异常,且骨髓瘤细胞膜表面存在PD-1的配体PD-L1<sup>[17]</sup>。因此,PD-1可作为骨髓瘤治疗的靶抗原。Pembrolizumab(PEM)是人源化的IgG4 PD-1单克隆抗体,其可直接阻断PD-1/PD-L1的效应,发挥抗肿瘤效应。一项Pembrolizumab联合来那度胺/地塞米松治疗复发难治性骨髓瘤患者的I期临床试验中<sup>[18]</sup>,共纳入51例患者,53%的患者既往接受过超过3线的治疗方案,且41%的患者对来那度胺耐药,该项研究中,总有效

率达76%,但94%的患者发生了治疗相关不良反应,发生3级以上不良反应的比例为65%。与泊马度胺/地塞米松联合治疗复发难治的骨髓瘤患者中<sup>[19]</sup>,总有效率为60%,不良反应包括粒细胞减少、贫血、血栓以及肺炎等。

### 5 IL-6 单抗

IL-6是维持骨髓瘤细胞存活并促进其增殖的关键细胞因子,Siltuximab为靶向IL-6的单克隆抗体。前期临床试验发现,Siltuximab并不具有单药抗骨髓瘤活性。Siltuximab和地塞米松联合用于治疗复发难治性MM患者,总有效率为11%<sup>[20]</sup>。在评估Siltuximab联合硼替佐米治疗复发难治性骨髓瘤患者的临床试验中,联合组的总有效率为55%<sup>[21]</sup>。在初诊的骨髓瘤患者中<sup>[22]</sup>,研究组治疗方案为Siltuximab+硼替佐米+马法兰+泼尼松,对照组治疗方案为硼替佐米+马法兰+泼尼松,2组的总有效率分别为88%和80%,差异无统计学意义,OS和PFS也差异无统计学意义,且加用Siltuximab后,3级及以上的治疗不良反应有所增加。

目前针对骨髓瘤细胞表面或者骨髓微环境中表达的其他分子的一系列单克隆抗体也正在进行前期临床研究中,包括CD40、CD56、ICAM-1、CXCR-4、BCMA、BAFF等,其临床疗效及安全性仍有待临床验证。

### 6 展望

单克隆抗体作为一类全新作用机制的抗骨髓瘤药物,翻开了骨髓瘤治疗的新篇章,尤其以CD38单克隆抗体为代表,其单药在复发、难治患者中显示出很强的抗骨髓瘤活性,与来那度胺和硼替佐米等联合应用更进一步提高了缓解率,使患者达到了更深层次的缓解。然而,我们对单克隆抗体治疗骨髓瘤的了解仍处于起始阶段,存在许多临床问题有待解决,比如是否可以联合应用2种或以上的单克隆抗体;对于标危的患者,在应用单克隆抗体后,是否还需要进行造血干细胞移植;在意义未明的单克隆丙种球蛋白血症以及冒烟型骨髓瘤患者中其作用如何;除CD38单抗和CS1单抗外,其他单抗如CD138单抗、PD-1单抗、IL-6单抗临床应用的疗效并不令人满意,这些单抗起效的确切作用机制以及联合用药的最佳组合方式仍是未来需要重点解决的问题。随着越来越多的新的单克隆抗体在临床应用,根据患者表达的抗原不同选择单克隆抗体进行个体化治疗,将更大程度改善患者预后,延长生存,开创骨髓瘤治疗的新局面。

### 参考文献

- [1] de Weers M, Tai Y, van der Veer, et al. Daratumumab, a novel therapeutic human CD38 monoclonal antibody, induces killing of multiple myeloma and other

- hematological tumors [J]. *J Immunol*, 2011, 186: 1840–1848.
- [2] Overdijk M, Verploegen S, Bgels M, et al. Antibody-mediated phagocytosis contributes to the anti-tumor activity of the therapeutic antibody daratumumab in lymphoma and multiple myeloma [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 7: 311–321.
- [3] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1207–1219.
- [4] Lonial S, Weiss B, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2016, 387: 1551–1560.
- [5] Dimopoulos M, Oriol A, Nahi H, et al. An open label, randomised phase 3 study of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (DRD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): POLLUX [J]. *EHA*, 2016; abstract LB2238.
- [6] Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al. Phase III randomized controlled study of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DVd) versus bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): CASTOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34; abstract LBA4.
- [7] Martin T, Hsu K, Strickland S, et al. A phase I trial of SAR650984, a CD38 monoclonal antibody, in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2014b, 32; abstract 8532.
- [8] Martin T, Hsu K, Charpentier E, et al. A phase Ib dose escalation trial of SAR650984 (Anti-CD-38 mAb) in combination with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *J Clin Oncol*, 2014a, 32; abstract 8512.
- [9] Raab M, Chatterjee M, Goldschmidt H, et al. MOR202 alone and in combination with pomalidomide or lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: Data from clinically relevant cohorts from a phase I/IIa study [J]. *EHA June 9-12, 2016; Abstract p279*.
- [10] Tai Y, Li X, Breitkreutz I, et al. Role of B-cell-activating factor in adhesion and growth of human multiple myeloma cells in the bone marrow microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2006, 66: 6675–6682.
- [11] Collins S, Bakan C, Swartzel G, et al. Elotuzumab directly enhances NK cell cytotoxicity against myeloma via CS1 ligation: evidence for augmented NK cell function complementing ADCC [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62: 1841–1849.
- [12] Zonder J, Mohrbacher A, Singhal S, et al. A phase 1, multicenter, open-label, dose escalation study of elotuzumab in patients with advanced multiple myeloma [J]. *Blood*, 2012, 120: 552–559.
- [13] Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 621–631.
- [14] Jakubowiak A, Offidani M, Pégourie B, et al. Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM [J]. *Blood*, 2016, 127: 2833–2840.
- [15] Heffner L, Jagannath S, Zimmerman T, et al. BT062, an antibody-drug conjugate directed against cd138, given weekly for 3 weeks in each 4 week cycle; safety and further evidence of clinical activity [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012, 120: 4042.
- [16] Kelly K, Siegel D, Chanan-Khan A, et al. Indatuximab ravtansine (BT062) in combination with low-dose dexamethasone and lenalidomide or pomalidomide: clinical activity in patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood*, 2016, 128: 4486.
- [17] Atanackovic D, Luetkens T, Kroger N. Coinhibitory molecule PD-1 as a potential target for the immunotherapy of multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2014, 28: 993–1000.
- [18] San Miguel J, Mateos M, Shah J, et al. Pembrolizumab in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2015; abstract 505.
- [19] Badros A, Kocoglu M, Ma N, et al. A phase II study of anti PD-1 antibody pembrolizumab, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 126: 506.
- [20] Voorhees PM, Manges RF, Sonneveld P, et al. A phase 2 multicentre study of siltuximab, an anti-interleukin-6 monoclonal antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2013, 161: 357–366.
- [21] Orłowski RZ, Gercheva L, Williams C, et al. A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study of siltuximab (anti-IL-6 mAb) and bortezomib versus bortezomib alone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90: 42–49.
- [22] San-Miguel J, Blade J, Shpilberg O, et al. Phase 2 randomized study of bortezomib-melphalan-prednisone with or without siltuximab (anti-IL-6) in multiple myeloma [J]. *Blood*, 2014, 123: 4136–4142.