

本文引用格式:李志超,黄方,郝思国.多发性骨髓瘤免疫治疗研究进展[J].安徽医学,2023,44(4):363-366.

DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.001

· 成人恶性血液病诊治 ·

多发性骨髓瘤免疫治疗研究进展

李志超 黄方 郝思国

[摘要] 多发性骨髓瘤(MM)是一种浆细胞恶性克隆性疾病,目前认为是不可治愈的。但是随着新的治疗药物和方法的出现,尤其是免疫治疗的出现,包括单克隆抗体、嵌合抗原受体T细胞、免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗等,多发性骨髓瘤患者的预后得到了极大的改善,使得这类疾病有望成为类似于高血压、糖尿病等的一种慢性病。

[关键词] 多发性骨髓瘤;免疫治疗;单克隆抗体;嵌合抗原受体T细胞;免疫检查点抑制剂;肿瘤疫苗

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2023.04.001

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞恶性克隆性疾病,分泌单克隆免疫球蛋白,常引起终末器官的损伤,包括贫血、高钙血症、骨质破坏、肾功能不全等^[1]。作为血液系统第二常见的肿瘤,其发病率占所有肿瘤的1%,占血液系统肿瘤的10%^[2]。多发性骨髓瘤常见于老年患者,85%的患者诊断时年龄超过55岁,60%的患者超过65岁^[3]。老年患者体能状况差,合并症多,为治疗带来了挑战,目前仍认为多发性骨髓瘤是不可治愈的疾病。随着新的治疗药物和手段的出现,尤其是免疫治疗的出现,多发性骨髓瘤患者的预后得到了极大的改善^[4]。单克隆抗体、嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T cells, CART)、免疫检查点抑制剂、肿瘤疫苗等研究进展较快。本文就相关研究领域的进展作一综述。

1 单克隆抗体

目前国内最常使用的达雷妥尤单抗,是一种全人源化的CD38单抗,适应证是不适合移植的新诊断多发性骨髓瘤患者或复发难治多发性骨髓瘤(relapsed refractory multiple myeloma, RRMM)患者。在MAIA研究中,来那度胺、地塞米松(revmid and dexamethasone, RD)联合或不联合达雷妥尤单抗治疗不合适移植的新诊断骨髓瘤患者,联合达雷妥尤单抗组的无进展生存期(progression free survival, PFS)明显延长(未达到比31.8月)^[5]。在ALCYONE研究中,采用硼替佐米、美法仑、地塞米松联合或不联合达雷妥尤单抗,PFS也明显延长(36.4月比19.3月)^[6]。POLLUX研究中,采用

RD方案联合或不联合达雷妥尤单抗治疗RRMM,达雷妥尤单抗联合组PFS明显延长(44.5月比17.5月)^[7]。达雷妥尤单抗与骨髓瘤细胞表面的CD38结合,通过抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)和补体依赖的细胞毒作用(complement dependent cytotoxicity, CDC),特异性杀伤骨髓瘤细胞。除此之外,达雷妥尤单抗可以消耗CD38⁺调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs),T细胞获得多克隆扩增,并增强干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的分泌能力^[8]。在动物实体瘤模型的研究中证实,达雷妥尤单抗与程序性死亡受体1(programmed death 1, PD-1)单抗具有协同作用^[9]。目前达雷妥尤单抗联合PD1单抗治疗RRMM的临床研究正在进行中。

其他的美国食品药品监督管理局(food and drug administration, FDA)批准的用于治疗多发性骨髓瘤的单抗有elotuzumab(抗信号淋巴细胞激活分子F7)和isatuximab(抗CD38单抗),主要用于RRMM。它们的作用机制和达雷妥尤单抗类似,除ADCC和CDC作用外,也有免疫调节的功能。Elotuzumab单药疗效局限,但和来那度胺或泊马度胺联合使用时,疗效明显提升(PFS分别为19.4月比14.9月;10.3月比4.7月)^[10-11]。卡非佐米、地塞米松联合或不联合isatuximab用于治疗RRMM,isatuximab联合组PFS明显获益(没有达到比19.2月)^[12]。

2 CART细胞治疗

CART细胞是对患者体内分离的T细胞进行修饰、

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81470314, 81873435)

作者单位:200092 上海杨浦区 上海交通大学医学院附属新华医院血液科

通信作者:郝思国,haosghj88@sina.com

扩增得到的,可特异性结合肿瘤表面的分子,回输给患者后,特异性杀伤肿瘤细胞。2017年FDA批准CD19-CART细胞治疗复发的弥漫大B细胞淋巴瘤或急性淋巴细胞白血病。在骨髓瘤领域,研究的热点集中在靶向B细胞成熟抗原(B-cell maturation antigen, BCMA)的CART。BCMA高表达在骨髓瘤细胞表面,参与B淋巴细胞分化为浆细胞。我科发起了一项BCMA-CART细胞治疗RRMM的I期临床研究^[13],24例RRMM患者接受BCMA-CART治疗,中位随访17.4(0.9, 38.7)个月,总缓解率87.5%,其中79.2%的患者达到完全缓解(complete remission, CR)或严格意义的CR,中位PFS为18.8[10.1, 无法评估(not evaluable, NE)]月,中位总生存期(overall survival, OS)尚未达到;安全性方面,62.5%的患者出现细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS),但无3级及以上CRS发生,使用妥珠单抗等药物治疗后,所有CRS在回输后6天左右得到控制。

多个临床研究^[14-15]表明,CART细胞的扩增程度是治疗反应最重要的预测指标,而这种扩增在淋巴细胞耗竭的患者中最为显著;自体造血干细胞移植后出现免疫抑制状态,此时回输CART细胞可能更有利于细胞扩增。另一种提高CART疗效的方法是减少CART细胞的耗竭,单克隆抗体和免疫调节剂(immunomodulatory imide drugs, IMiDs)有免疫调节的作用,可刺激T细胞活性,可能会减少CART细胞的耗竭^[16]。然而,这些组合方案需要进一步的临床前研究,以验证其疗效及安全性^[17]。

3 双特异性抗体

双特异性抗体通过桥接T细胞(通常结合T细胞表面的CD3)和肿瘤特异性抗原(骨髓瘤患者主要是BCMA),发挥直接的抗肿瘤作用。最常见的结构是双特异性T细胞衔接器(bispecific T cell engagers, BiTEs),其仅包含抗体的重链及轻链可变区。在一项I期剂量爬坡的临床研究^[18]中发现,42例平均4线耐药的RRMM患者接受0.2~800 μg/d的AMG420(一种BCMA BiTE)治疗,在400 μg/d剂量组,10例患者中有5例患者达到微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性的CR,1例患者达到非常好的部分缓解(very good partial remission, VGPR),1例患者达到部分缓解(partial remission, PR),总反应率达到70%,在4例持续治疗的患者中,反应持续时间为5.6~10.4月;42例患者中,2例患者死于不良事件(adverse events, AEs),均和研究药物无关,常见的AEs有感染(12例)、CRS(3例)和多神经病变(2例)。Teclistamab是一种

CD3-BCMA双特异性抗体。165例平均5线耐药的RRMM接受了Teclistamab治疗,平均随访(14.1±4.5)月,PR及以上疗效为63%,其中CR及以上疗效为39.4%,26.7%的患者MRD阴性,中位PFS为11.3(4.7, NE)月;常见的AEs包括CRS(72.1%)、中性粒细胞减少(70.9%)、贫血(52.1%)和血小板减少(40%)^[19]。AMG 701是一种长半衰期的BCMA BiTE。动物实验发现IMiDs可增强AMG 701的抗骨髓瘤效应,延缓骨髓瘤的复发^[20]。BCMA BiTE和IMiDs联合的临床研究值得期待。

4 免疫检查点抑制剂

在正常的生理状态下,免疫检查点起到免疫平衡及保护正常组织免受T细胞攻击的作用。在发生肿瘤病变时,肿瘤细胞会上调免疫检查点的功能,达到免疫逃逸作用^[21]。目前最关注的免疫检查点是PD-1。T细胞表达的PD-1和肿瘤细胞表达的程序性死亡受体配体1(programmed death ligand 1, PD-L1)结合,抑制T细胞的活性和增殖,骨髓瘤细胞高表达PD-L1,是其免疫逃逸的机制之一^[22]。PD1单抗单药治疗RRMM疗效有限^[23]。尽管PD1单抗和IMiDs存在协同作用^[24],但临床研究发现两药联合会增加毒副作用、降低OS。2017年FDA暂停了3个相关的大型临床研究^[25-27]。临床前研究提示,自体造血干细胞移植后使用PD1单抗可能会延缓疾病复发时间^[28],但尚需要大型的临床研究证实。动物实验发现,PD1单抗会增强达雷妥尤单抗介导的细胞毒作用^[29]。然而在一项II期临床研究中,使用PD1单抗联合达雷妥尤单抗治疗达雷妥尤单抗耐药的多发性骨髓瘤患者,没有取得明显的临床疗效^[30]。

5 肿瘤疫苗

实验性骨髓瘤疫苗包括独特型疫苗、树突细胞(dendritic cells, DCs)疫苗、肿瘤睾丸抗原疫苗等。这些疫苗单独使用是基本是无效的。所以临床上尝试骨髓瘤疫苗同其他的治疗手段联合使用。目前最成功的联合治疗方案是自体造血干细胞移植后接种DC/骨髓瘤杂交疫苗。有研究^[31]显示,24例患者接受了这种治疗方案,78%的患者获得CR或VGPR;在所有可评估的患者中,骨髓瘤特异性CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞都扩增了2倍以上;值得注意的是,在没有维持治疗的情况下,所有PR的患者在疫苗接种3个月后都转化为CR,提示疫苗对于骨髓瘤微小残留病灶具有清除作用。相关的多中心随机临床研究正在进行中,结果令人期待。粒单核细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage

colony-stimulating factor, GM-CSF)可促进骨髓瘤细胞株抗原的表达,用于制备 GM-CSF 分泌疫苗,14 例治疗后获得接近 CR(near complete remission, nCR)疗效的多发性骨髓瘤患者,在来那度胺维持治疗期间接种了 GM-CSF 分泌疫苗,8 例患者(53.3%)患者获得 CR,中位随访 5(3.15, 8.43)年, PFS 没有达到,中位 OS 为 7.8(3.51, 10.85)年;随访至 7 年,所有患者均检测到 GM-CSF 分泌疫苗诱导的克隆性 T 细胞扩增;该研究提示,来那度胺联合 GM-CSF 分泌疫苗,可以为 nCR 的骨髓瘤患者带来持久的免疫反应和长时间的疾病控制^[32]。

6 总结

单克隆抗体、CART、双特异性抗体、免疫检查点抑制剂、骨髓瘤疫苗联合传统的自体造血干细胞移植、IMiDs 共同组成一张网,网的中心是骨髓瘤细胞。自体造血干细胞移植后出现的免疫抑制状态及随后的免疫重建,为其他的免疫治疗手段提供了时机;IMiDs、单克隆抗体、免疫检查点抑制剂可增强 T 细胞和 NK 细胞的功能;CART 细胞具有强大的抗骨髓瘤作用,其他的免疫增强手段可能会延缓 CART 细胞的耗竭,增加其疗效;IMiDs 可能会增强双特异性抗体的抗骨髓瘤效应,延缓疾病的复发;联合骨髓瘤疫苗的治疗方案可能在消除微小残留病灶方面存在潜力。展望未来,一方面随着新的免疫药物和方法的出现,另一方面随着现有的免疫治疗手段组合研究的突破,这张网一定会越来越牢固,多发性骨髓瘤也有望变成类似于高血压、糖尿病的一种慢性病。

参考文献

- [1] KUMAR S K, RAJKUMAR V, KYLE R A, et al. Multiple myeloma [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 7(3):17046.
- [2] KAZANDJIAN D. Multiple myeloma epidemiology and survival: a unique malignancy [J]. Semin Oncol, 2016, 43(6): 676-681.
- [3] COWAN AJ, ALLEN C, BARAC A, et al. Global burden of multiple myeloma: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016 [J]. JAMA Oncol, 2018, 4(9): 1221-1227.
- [4] KUMAR S K, DISPENZIERI A, LACY M Q, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients [J]. Leukemia, 2014, 28(5):1122-1128.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] BEZMAN N A E A. Abstract 1727: Antitumor activity associated with dual targeting of CD38 and programmed death-1 (PD-1) pathways in preclinical models [J]. Cancer Res, 2018, 78(suppl 13):1727.
- [10] LONIAL S, DIMOPOULOS M, PALUMBO A, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(7):621-631.
- [11] DIMOPOULOS M A, DYTFFELD D, GROSICKI S, et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma [J]. N Engl J Med, 2018, 379(19):1811-1822.
- [12] MOREAU P, DIMOPOULOS M A, YONG K, et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design [J]. Future Oncol, 2020, 16(2):4347-4358.
- [13] YANG M, ZHANG W, YU K, et al. A novel BCMA CAR-T-cell therapy with optimized human scFv for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma: results from phase I clinical trials [J]. Haematologica, 2022, 107(8):1960-1965.
- [14] ALI S A, SHI V, MARIC I, et al. T cells expressing an anti-B-cell maturation antigen chimeric antigen receptor cause remissions of multiple myeloma [J]. Blood, 2016, 128(13): 1688-1700.
- [15] COHEN A D, GARFALL A L, STADTMAUER E A, et al. B cell maturation antigen-specific CAR T cells are clinically active in multiple myeloma [J]. J Clin Invest, 2019, 129 (6):2210-2221.
- [16] WORKS M, SONI N, HAUSKINS C, et al. Anti-B-cell Maturation antigen chimeric antigen receptor T cell function against multiple myeloma is enhanced in the presence of lenalidomide [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(12):2246-2257.
- [17] MINNIE S A, HILL G R. Immunotherapy of multiple myeloma [J]. J Clin Invest, 2020, 130(4):1565-1575.
- [18] AL TME. Evaluation of AMG 420, an anti-BCMA bispecific T-cell engager (BiTE) immunotherapy, in R/R multiple myeloma (MM) patients: updated results of a first-in-human (FIH) phase I dose escalation study [J]. J Clin Oncol, 2019,

- 37(suppl 15):8007.
- [19] CLIFF E R S, MIAN H, MOHYUDDIN G R. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(18):1721–1722.
- [20] CHO S F, LIN L, XING L, et al. AMG 701 Potently induces anti-multiple myeloma (MM) functions of T cells and IMiDs further enhance its efficacy to prevent MM relapse in vivo [J]. 2019, 134(Supplement_1):135–135.
- [21] KIM T K, VANDSEMB E N, HERBST R S, et al. Adaptive immune resistance at the tumour site: mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21(7):529–540.
- [22] KORNEPATI A V R, VADLAMUDI R K, CUIEL T J. Programmed death ligand 1 signals in cancer cells [J]. *Nat Rev Cancer*, 2022, 22(3):174–189.
- [23] LESOKHIN A M, ANSELL S M, ARMAND P, et al. Nivolumab in patients with relapsed or refractory hematologic malignancy: preliminary results of a phase Ib study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(23):2698–2704.
- [24] GORGUN G, SAMUR M K, COWENS K B, et al. Lenalidomide enhances immune checkpoint blockade-induced immune response in multiple myeloma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(20):4607–4618.
- [25] MATEOS M V, BLACKLOCK H, SCHJESVOLD F, et al. Pembrolizumab plus pomalidomide and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (KEYNOTE-183): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(9):e459–e469.
- [26] TAKEZAKO N, KOSUGI H, MATSUMOTO M, et al. Pembrolizumab plus lenalidomide and dexamethasone in treatment-naïve multiple myeloma (KEYNOTE-185): subgroup analysis in Japanese patients [J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(5):640–649.
- [27] LONIAL SRP R D, MOHAMED H, SHELAT S, et al. CheckMate 602: a phase 3, open-label, randomized trial of combinations of nivolumab, elotuzumab, pomalidomide, and dexamethasone in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17 (Supplement 2):S330.
- [28] CHUNG D J, PRONSHINSKE K B, SHYER J A, et al. T-cell exhaustion in multiple myeloma relapse after auto-transplant: optimal timing of immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(1):61–71.
- [29] VERKLEIJ CPM, JHATAKIA A, BROEKMANS M E C, et al. Preclinical rationale for targeting the PD-1/PD-L1 axis in combination with a CD38 antibody in multiple myeloma and other CD38-positive malignancies [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(12):3713–3732.
- [30] FRERICHS K A, VERKLEIJ C P M, DIMOPOULOS M A, et al. Efficacy and safety of durvalumab combined with daratumumab in daratumumab-refractory multiple myeloma patients [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(10):2452–2469.
- [31] ROSENBLATT J, AVIVI I, VASIR B, et al. Vaccination with dendritic cell/tumor fusions following autologous stem cell transplant induces immunologic and clinical responses in multiple myeloma patients [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19 (13):3640–3648.
- [32] BIAVATI L, HUFF C A, FERGUSON A, et al. An allogeneic multiple myeloma GM-CSF-Secreting vaccine with lenalidomide induces long-term immunity and durable clinical responses in patients in near complete remission [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(24):6696–6708.
- (2022-08-23 收稿)
(本文编校:朱岚,张迪)