

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.02.012

达雷妥尤单抗在新诊断多发性骨髓瘤治疗中的 Meta 分析

郭怀鹏,康 蕾,魏 同,娄 典,周柰岑,范 丹,刘苍春[△]

空军军医大学第二附属医院血液内科,陕西西安 710083

摘 要:目的 系统评价达雷妥尤单抗治疗新诊断多发性骨髓瘤(NDMM)的疗效和安全性。方法 计算机检索 PubMed、Embase、OVID、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、Wanfang 等电子数据库,检索时限为建库至 2022 年 1 月。收集达雷妥尤单抗对比其他疗法治疗 NDMM 的随机对照试验。由 2 位评论员按照 Cochrane 系统评价的方法,分别进行资料提取、质量评价,并交叉核对,采用 RevMan 5.3 软件和 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析。结果 本 Meta 分析纳入 4 项研究,共 2 629 例 NDMM 患者,其中 2 项研究是关于不适合移植的 NDMM 患者 1 443 例;2 项研究是关于适合移植的 NDMM 患者 1 186 例。达雷妥尤单抗与其他疗法治疗 NDMM 比较,不适合移植的 NDMM 患者和适合移植的 NDMM 患者完全缓解率、严格意义上的完全缓解率、总反应率、12 个月无进展生存期(PFS)、24 个月 PFS、30 个月 PFS 均明显改善。在安全性方面,4 项研究均报道了输注反应发生率,达雷妥尤单抗治疗不适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 34.0%,适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 36.0%。结论 对于不适合移植的 NDMM 患者和适合移植的 NDMM 患者,达雷妥尤单抗与其他疗法比较,疗效确切。对于适合移植的 NDMM 患者,达雷妥尤单抗治疗可提高深度缓解率,虽然输注反应发生率较高,但可控。

关键词:多发性骨髓瘤; 达雷妥尤单抗; 疗效; 安全性

中图法分类号:R733.3

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)02-0193-05

Daratumumab in the treatment of patients with newly diagnosed multiple myeloma: Meta-analysis

GUO HuaiPeng, KANG Lei, WEI Tong, LOU Dian, ZHOU Naicen, FAN Dan, LIU Cangchun[△]

Department of Hematology, Second Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an, Shaanxi 710083, China

Abstract: Objective To systematically review the efficacy and safety of Daratumumab in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients. **Methods** PubMed, Embase, OVID, Cochrane Library, Web of Science, CNKI, Wanfang and other electronic databases were searched by computer. The retrieval time limit was from the establishment of the database to January 2022. Data extraction, quality evaluation and cross check were conducted by two reviewers according to the Cochrane system evaluation method. Revman 5.3 software and Stata 15.1 software were used for Meta-analysis. **Results** A total of 4 studies were included, with 2 629 NDMM patients enrolled. Two of the studies were about 1 443 patients with NDMM who were not suitable for transplantation, and two studies were about 1 186 patients with NDMM who were suitable for transplantation. The results of Meta-analysis showed that comparison between Daratumumab and other therapies for NDMM, complete remission, complete remission in strict sense, total response rate, 12 month progression free survival (PFS), 24 month PFS, and 30 month PFS were significantly improved in patients with NDMM who were not suitable for transplantation and patients with NDMM who were suitable for transplantation. In terms of safety, four studies reported the incidence of infusion reaction. The incidence of infusion reaction in patients with NDMM who were not suitable for transplantation treated with Daratumumab was 34.0%, and the incidence of infusion reaction in patients with NDMM who were suitable for transplantation was 36.0%. **Conclusion** For patients with NDMM who are not suitable for transplantation and patients with NDMM who are suitable for transplantation, Daratumumab has a definite effect compared with other therapies.

作者简介:郭怀鹏,男,副主任医师,主要从事临床血液肿瘤方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:liucangchun@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221227.1610.001.html\(2022-12-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20221227.1610.001.html(2022-12-28))

For NDMM patients suitable for transplantation, Daratumumab treatment can improve the rate of deep remission, and the incidence of infusion reaction is higher, but controllable.

Key words: multiple myeloma; Daratumumab; efficacy; security

多发性骨髓瘤(MM)是浆细胞恶性增殖性疾病,以浆细胞异常增生伴单克隆免疫球蛋白和/或轻链过度生成为特点,可引起骨骼疼痛、骨骼破坏、贫血、肾功能不全、高钙血症及免疫功能异常等。虽然 MM 是一种无法治愈的进行性疾病,但其治疗效果在近半个多世纪医务工作者的努力下取得了巨大进步。自 2000 年以来,新药不断出现,给 MM 的治疗带来了快速发展,免疫调节药物来那度胺和蛋白酶体抑制剂硼替佐米的出现,使 MM 患者中位总生存期达 6~7 年^[1]。自 2010 年后,美国食品药品监督管理局批准了多种新药用于 MM 的治疗,包括第 2 代蛋白酶体抑制剂(伊沙佐米、卡非佐米)、第 3 代免疫调节剂泊马度胺、CD319 单抗(埃罗妥珠单抗)及 CD38 单抗(达雷妥尤单抗)等。达雷妥尤单抗是人源化抗 CD38IgGκ 单克隆抗体,通过多种免疫介导的作用机制杀灭肿瘤细胞^[2]。2019 年,全球首个 CD38 单克隆抗体靶向药物达雷妥尤单抗在中国获批上市,标志着 MM 进入了免疫治疗的时代,给复发、难治 MM 患者带来了新希望。近年来,也有达雷妥尤单抗用于新诊断 MM(NDMM)的文献报道,本研究进行了系统回顾和荟萃分析,以评价达雷妥尤单抗在 NDMM 患者中的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索 PubMed、Embase、OVID、Cochrane Library、Web of Science、CNKI、Wanfang 等电子数据库。中文检索词为“达雷妥尤单抗”和“多发性骨髓瘤”。英文检索词为“Daratumumab”OR“Darzalex”AND“Multiple Myeloma”。收集符合纳入标准的研究。检索时限为建库至 2022 年 1 月,手工检索会议资料及追溯纳入研究的参考文献。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:国内外公开发表的关于 NDMM 的研究;(2)文献类型:临床随机对照试验;(3)干预措施:试验组采用达雷妥尤单抗组成的治疗方案,对照组采用非达雷妥尤单抗组成的治疗方案。

1.2.2 排除标准 (1)研究数据不能利用;(2)重复发表的文献;(3)非临床随机对照试验的文献、综述、回顾性分析、个案报道等。

1.3 文献筛选及资料提取 由 2 位研究者独立筛选文献,并提取相关数据,依据文献纳入和排除标准,对符合研究的则纳入,如有异议,由第 3 位研究者协助

解决。提取的基本数据包括第一作者、发表时间、患者数量、年龄、性别及结局等。

1.4 文献质量评价 由 2 位研究者独立评价纳入研究的偏倚风险,随后交叉核对评价结果。偏倚风险评价采用 Cochrane 手册推荐的偏倚风险评价工具。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件和 Stata 15.1 软件进行 Meta 分析。二分类变量采用比值比(OR)作为分析统计量。采用 95%可信区间(CI)对纳入研究进行异质性检验,采用 χ^2 检验进行评价。通过 I^2 判定异质性,若 $I^2 < 50\%$,说明纳入研究间异质性较小,采用固定效应模型合并分析;若 $I^2 \geq 50\%$,说明纳入研究间异质性较大,分析异质性产生的原因,可行敏感性分析、亚组分析等探讨异质性来源,采用随机效应模型或只行描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初检共获得相关文献 1 442 篇,经逐层筛选,最终纳入 4 篇文献。文献筛选流程及结果见图 1。

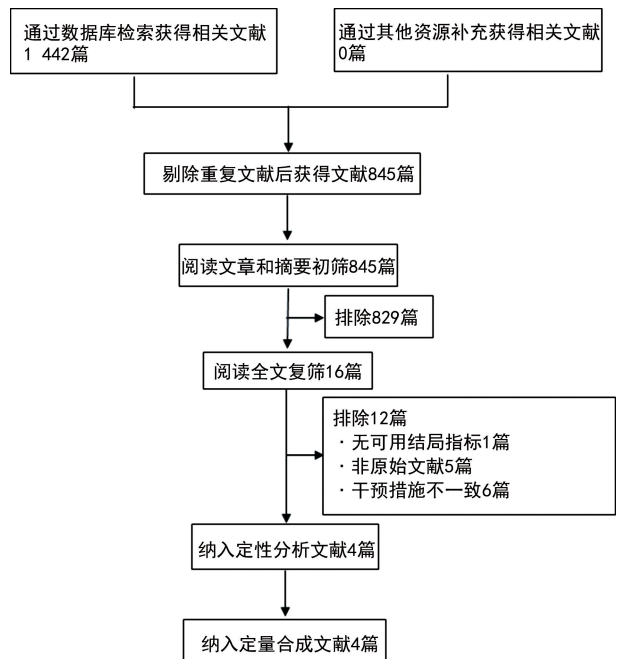


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 文献特征 本 Meta 分析共纳入 4 项研究^[3-6],共 2 629 例 NDMM 患者,前 2 项研究是关于适合移植的 NDMM 患者 1 186 例;后 2 项研究是关于不适合移植的 NDMM 患者 1 443 例。偏倚风险评价风险较低。纳入研究的基本信息见表 1。

2.3 达雷妥尤单抗治疗 MM 疗效的 Meta 分析

2.3.1 完全缓解(CR) 4 项研究报道了 CR, VOO-

RHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较小 ($I^2 = 47.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗组较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 CR 率提高 ($OR = 1.59, 95\%CI: 1.05 \sim 2.39, P = 0.030$); FACON

等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗组较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 CR 率提高 ($OR = 1.47, 95\%CI: 1.12 \sim 1.93, P = 0.006$)。见表 2。

表 1 纳入研究的基本信息

纳入研究	纳入患者(<i>n</i>)		平均年龄(岁)		ECOG 评分(分)		治疗药物		治疗周期	随访时间 (月)
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		
2020 年 VOORHEES 等 ^[3]	99	97	59	61	≤2	≤2	D-RVd+ASCT	RVd+ASCT	RVd 诱导(4 周期)+ASCT+RVd 巩固(2 周期)	30.0
2019 年 MOREAU 等 ^[4]	503	487	59	68	≤2	≤2	D-RVd+ASCT	RVd+ASCT	RVd 诱导(4 周期)+ASCT+RVd 巩固(2 周期)	33.0
2019 年 FACON 等 ^[5]	368	369	73	74	≤2	≤2	DRd	Rd	直到疾病进展或死亡	40.4
2018 年 MATEOS 等 ^[6]	356	350	71	71	≤2	≤2	D-MPB	MPB	直到疾病进展或死亡	27.0

注: D 为达雷妥尤单抗; P 为泼尼松; d 为地塞米松; R 为来那度胺; M 为马法兰; V/B 为硼替佐米; ASCT 为自体造血干细胞移植。

2.3.2 严格意义的完全缓解(sCR) 4 项研究报道了 sCR 率, VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 sCR 率提高 ($OR = 1.59, 95\%CI: 1.24 \sim 2.05, P < 0.001$); FACON 等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 sCR 率提高 ($OR = 2.96, 95\%CI: 2.19 \sim 4.00, P < 0.001$)。见表 2。

2.3.3 总反应率(ORR) 4 项研究报道了 ORR, VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较小 ($I^2 = 45.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 ORR 提高 ($OR = 1.56, 95\%CI: 1.04 \sim 2.35, P = 0.030$); FACON 等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 ORR 提高 ($OR = 2.88, 95\%CI: 2.11 \sim 3.94, P < 0.001$)。见表 2。

2.3.4 12 个月无进展生存期(PFS) 4 项研究报道了 12 个月 PFS, VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 12 个月 PFS 延长 ($OR = 2.00, 95\%CI: 1.22 \sim 3.29,$

$P = 0.006$); FACON 等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 12 个月 PFS 延长 ($OR = 1.82, 95\%CI: 1.38 \sim 2.38, P < 0.001$)。见表 2。

2.3.5 24 个月 PFS 4 项研究报道了 24 个月 PFS, VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间无统计学异质性 ($I^2 = 0.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 24 个月 PFS 延长 ($OR = 2.46, 95\%CI: 1.78 \sim 3.39, P < 0.001$); FACON 等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较小 ($I^2 = 47.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 24 个月 PFS 延长 ($OR = 2.39, 95\%CI: 1.92 \sim 2.98, P < 0.001$)。见表 2。

2.3.6 30 个月 PFS 3 项研究报道了 30 个月 PFS, VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较小 ($I^2 = 33.0\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗适合移植的 NDMM 患者 30 个月 PFS 延长 ($OR = 2.98, 95\%CI: 2.24 \sim 3.96, P < 0.001$); FACON 等^[5] 1 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 固定效应模型显示达雷妥尤单抗较其他疗法治疗不适合移植的 NDMM 患者 30 个月 PFS 延长 ($OR = 2.00, 95\%CI: 1.48 \sim 2.71, P < 0.001$)。见表 2。

2.3.7 输注反应 4 项研究报道了输注反应发生率,

VOORHEES 等^[3]、MOREAU 等^[4] 2 项研究人群为适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较小 ($I^2=41.1\%$), 固定效应模型显示达雷妥尤单抗治疗适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 36.0%;

FACON 等^[5]、MATEOS 等^[6] 2 项研究人群为不适合移植的 NDMM 患者, 2 项研究间异质性较大 ($I^2=92.8\%$), 随机效应模型显示达雷妥尤单抗治疗不适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 34.0%。

表 2 达雷妥尤单抗较其他疗法治疗 NDMM 患者 Meta 分析结果

指标	NDMM 患者	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		<i>P</i>	<i>I</i> ² (%)		OR	95%CI
CR 率	不适合移植的 NDMM 患者	0.006	0.0	固定	1.47	1.12~1.93
	适合移植的 NDMM 患者	0.030	47.0	固定	1.59	1.05~2.39
sCR 率	不适合移植的 NDMM 患者	<0.001	0.0	固定	2.96	2.19~4.00
	适合移植的 NDMM 患者	<0.001	0.0	固定	1.59	1.24~2.05
ORR	不适合移植的 NDMM 患者	<0.001	0.0	固定	2.88	2.11~3.94
	适合移植的 NDMM 患者	0.030	45.0	固定	1.56	1.04~2.35
12 个月 PFS	不适合移植的 NDMM 患者	<0.001	0.0	固定	1.82	1.38~2.38
	适合移植的 NDMM 患者	0.006	0.0	固定	2.00	1.22~3.29
24 个月 PFS	不适合移植的 NDMM 患者	<0.001	47.0	固定	2.39	1.92~2.98
	适合移植的 NDMM 患者	<0.001	0.0	固定	2.46	1.78~3.39
30 个月 PFS	不适合移植的 NDMM 患者	<0.001	—	固定	2.00	1.48~2.71
	适合移植的 NDMM 患者	<0.001	33.0	固定	2.98	2.24~3.96

注:—表示无数据。

3 讨 论

MM 是浆细胞恶性增殖性疾病,而浆细胞来源于 B 细胞分化的终末阶段。CD38 作为一类单链、Ⅱ型跨膜糖蛋白,在正常淋巴细胞、髓细胞及一些非造血组织中表达水平相对较低,但在骨髓瘤细胞中明显且持续表达^[7-8];CD38 具有多种功能,如受体介导的黏附、细胞信号转导,以及水解酶、环化酶的活性调节,其在骨髓瘤细胞膜呈高表达,是骨髓瘤治疗的靶点。达雷妥尤单抗是一种能与 CD38 结合的 IgGκ 人源化单克隆抗体,通过多种途径消除 MM 细胞^[2]。

有研究数据显示,达雷妥尤单抗应答反应与骨髓瘤细胞表面的 CD38 抗原表达水平相关,但不完全呈正比^[9]。一些 CD38 水平相对较低的患者显示出对达雷妥尤单抗治疗有效,而一些 CD38 水平相对较高的患者反而对达雷妥尤单抗治疗无效。无论对达雷妥尤单抗是否有反应,患者在使用达雷妥尤单抗后,均发现骨髓瘤细胞 CD38 表达水平呈不同程度降低,在终止给药 6 个月内,骨髓瘤细胞上 CD38 表达水平逐渐恢复^[9]。体外研究显示,全反式维甲酸可增加骨髓瘤细胞 CD38 的表达水平,增强达雷妥尤单抗对骨髓瘤细胞的溶解作用^[10]。

本 Meta 分析研究了达雷妥尤单抗在 NDMM 患者治疗中的应用,纳入 4 项研究共 2 629 例 NDMM 患者,2 项研究是关于不适合移植的 NDMM 患者

1 443 例,2 项研究是关于适合移植的 NDMM 患者 1 186 例。本 Meta 分析结果显示,达雷妥尤单抗较其他疗法治疗 NDMM,不适合移植的 NDMM 患者和适合移植的 NDMM 患者 CR 率、sCR 率、ORR、12 个月 PFS、24 个月 PFS、30 个月 PFS 均明显改善。MOREAU 等^[4] 研究中,多参数流式细胞术及辅以 2 代测序(NGS)检测微小残留病灶(MRD),敏感度为 10⁻⁵,在自体造血干细胞移植后 100 d 行 MRD 检测,达到≥CR 率的为 MRD 阴性,D-RVd+ASCT 组与 RVd+ASCT 组分别为 34%、20%(*P*<0.001),不考虑疗效的 MRD 阴性,D-RVd+ASCT 组与 RVd+ASCT 组分别为 64%、44%(*P*<0.001)。由此可见,对于适合移植的 NDMM 患者,达雷妥尤单抗不仅能提高疗效,还能提高深度缓解率。在安全性方面,4 项研究均报道了输注反应发生率,达雷妥尤单抗治疗不适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 34.0%,达雷妥尤单抗治疗适合移植的 NDMM 患者输注反应发生率为 36.0%。

达雷妥尤单抗是一种外源性蛋白,易引起输注反应,多发生在首次输注时,后续输注时发生率较低,常见的输注反应包括鼻充血、咳嗽、寒战、过敏性鼻炎、咽喉刺激及各种皮疹等。3 级及 3 级以上输注反应发生率较低,主要包括支气管痉挛、呼吸困难、缺氧和高血压。本 Meta 分析中 VOORHEES 等^[3]报道 3 级及

3 级以上输注反应发生率为 6.1%, MOREAU 等^[4]报道为 4.0%, FACON 等^[5]报道为 2.7%, MATEOS 等^[6]报道为 4.9%。输注前 30~60 min 可给予糖皮质激素、非甾体类抗菌药物、抗组胺药物等治疗可有效降低输注反应发生率,若输注中发生输注反应,应给予糖皮质激素、降低输液速度、暂缓输液及对症处理,一般不会停药。

达雷妥尤单抗是人源化 IgG κ 免疫球蛋白,可通过血清蛋白电泳和血清免疫固定电泳(IFE)检测到,并且可能误认为骨髓瘤相关的 M 蛋白,从而干扰疗效评估。值得注意的是,达雷妥尤单抗的存在不会干扰非 IgG κ 骨髓瘤(即 IgG λ 、IgA、IgD、IgM、IgE、轻链型及不分泌型)患者 M 蛋白检测。已开发并实施了达雷妥尤单抗特异性 IFE 试验的,使用 IFE 以区分达雷妥尤单抗与骨髓瘤 M 蛋白。此外,可选择流式细胞术或 NGS 检测 MRD。红细胞表面也有 CD38 的表达,使用达雷妥尤单抗后可与红细胞表面 CD38 结合,从而影响配血,可持续到输注达雷妥尤单抗后 2~6 个月^[11],可使用二硫苏糖醇试剂处理红细胞表面抗体以去除干扰^[12]。

程序性死亡受体 1(PD-1)为 CD28 超家族成员,主要在 B 细胞、T 细胞及树突状细胞表面表达,与肿瘤细胞表面的配体 PD-L1 结合可抑制肿瘤免疫。PD-1/PD-L1 信号在 MM 患者中表达异常^[13]。STOCKER 等^[14]研究发现,非达雷妥尤单抗抗原呈递细胞(APC)上的 PD-L1 表达增加,而加入达雷妥尤单抗后阻止 APC 上的 PD-L1 表达增加。

对于不适合移植的 NDMM 患者和适合移植的 NDMM 患者,达雷妥尤单抗与其他疗法比较,疗效确切。对于适合移植的 NDMM 患者,达雷妥尤单抗治疗可提高深度缓解率,虽然输注反应发生率较高,但可控。

参考文献

- [1] 朱婉秋,陈文明. 新药时代多发性骨髓瘤的巩固、维持和持续治疗[J]. 肿瘤研究与临床,2016,28(8):561-565.
- [2] 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
- [3] VOORHEES P M, KAUFMAN J L, SBOROV D W, et al. Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: the GRIFFIN trial[J]. Blood, 2020, 136(8): 936-945.

- [4] 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.
- [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, DIMOPOULOS M A, CAVO M, et al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for untreated myeloma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(6):518-528.
- [7] LIN P, OWENS R, TRICOT G, et al. Flow cytometric immunophenotypic analysis of 306 cases of multiple myeloma[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(4):482-488.
- [8] 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.
- [9] NIJHOF I S, CASNEUF T, VAN VELZEN J, et al. CD38 expression and complement inhibitors affect response and resistance to daratumumab therapy in myeloma [J]. Blood, 2016, 128(7):959-970.
- [10] GARCÍA-GUERRERO E, GOGISHVILI T, DANHOF S, et al. Panobinostat induces CD38 upregulation and augments the antimyeloma efficacy of daratumumab[J]. Blood, 2017, 129(25):3386-3388.
- [11] OOSTENDORP M, LAMMERTS VAN BUEREN J J, DOSHI P, et al. When blood transfusion medicine becomes complicated due to interference by monoclonal antibody therapy[J]. Transfusion, 2015, 55(6 Pt 2):1555-1562.
- [12] CHAPUY C I, NICHOLSON R T, AGUAD M D, et al. Resolving the daratumumab interference with blood compatibility testing[J]. Transfusion, 2015, 55(6 Pt 2):1545-1554.
- [13] ATANACKOVIC D, LUETKENS T, KROGER N. Coinhibitory molecule PD-1 as a potential target for the immunotherapy of multiple myeloma[J]. Leukemia, 2014, 28(5):993-1000.
- [14] STOCKER N, GAUGLER B, RICARD L, et al. Daratumumab prevents programmed death ligand-1 expression on antigen-presenting cells in de novo multiple myeloma [J]. Cancer Med, 2020, 9(6):2077-2084.