

达雷妥尤单抗联合标准疗法治疗多发性骨髓瘤的 Meta 分析

于军, 刘捷, 刘静, 张希彪, 尹慧

天津市北辰区中医医院, 天津 300400

摘要:目的 采用 Meta 分析考察达雷妥尤单抗联合标准疗法治疗多发性骨髓瘤的有效性和安全性。方法 共纳入 8 项研究 19 篇文献, 将从文献中提取的数据采用 Cochrane 协作网的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析, 并生成森林图和漏斗图。结果 8 项研究共纳入 4 525 例患者, 其中试验组 2 344 例, 对照组 2 181 例。对于总体反应率 (ORR) 的 Meta 分析结果显示, 达雷妥尤单抗联合标准疗法对比常规治疗方法可提高多发性骨髓瘤患者的总体反应率, 且差异具有统计学意义[RR=1.18, 95% CI (1.09~1.27); $P<0.000\ 1$]; 对于完全缓解率 ($\geq$ CR) 的 Meta 分析结果显示, 达雷妥尤单抗联合标准疗法对比常规治疗方法可以提高多发性骨髓瘤患者的 $\geq$ CR 率[RR=2.02, 95% CI (1.61~2.52); $P<0.000\ 01$]; 对于疾病无进展生存期 (PFS) 的 Meta 分析显示, 达雷妥尤单抗联合标准疗法对比常规治疗方法可以延长多发性骨髓瘤患者的 PFS[HR=0.47, 95% CI (0.39~0.56); $P<0.000\ 01$]。达雷妥尤单抗联合标准疗法增加中性粒细胞缺乏风险、肺炎发生率。结论 达雷妥尤单抗联合标准疗法可以提高患者的总体反应率和完全缓解率, 并且可以延长患者的疾病无进展生存期, 对患者的治疗有益, 但也会增加患者中性粒细胞减少、肺炎等不良反应发生的风险, 临床使用时要具体关注这些不良反应, 提高患者生存质量。

关键词: 达雷妥尤单抗; 多发性骨髓瘤; 总体反应率; 完全缓解率; 疾病无进展生存期; 中性粒细胞缺乏; 肺炎发生率; Meta 分析

中图分类号: R286

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)05-1133-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.05.039

Meta-analysis of daratumumab combined with standard therapy in treatment of multiple myeloma

YU Jun, LIU Jie, LIU Jing, ZHANG Xi-biao, YIN Hui

Tianjin Beicheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China

Abstract: Objective To study the efficacy and safety of daratumumab combined with standard therapy in treatment of multiple myeloma with meta-analysis method. **Methods** A total of 8 studies (19 literatures) were included. Meta-analysis was performed on the data extracted from the literatures using the RevMan 5.3 software of the Cochrane Collaborative Network, and forest plots and funnel plots were generated. **Results** A total of 4 525 cases were enrolled in the 8 studies, including 2 344 cases in treatment group and 2 181 cases in control group. Meta-analysis of ORR showed that daratumumab combined with standard therapy improved ORR in patients with multiple myeloma, and the difference was statistically significant [RR=1.18, 95% CI (1.09 — 1.27), $P<0.000\ 1$]. Meta-analysis results for $\geq$ CR showed that daratumumab combined with standard treatment increased $\geq$ CR rate in patients [RR=2.02, 95% CI (1.61 — 2.52), $P<0.000\ 01$]. Meta-analysis of PFS showed that daratumumab combined with conventional therapy prolonged PFS in patients [HR=0.47, 95% CI (0.39 — 0.56), $P<0.000\ 01$]. Daratumumab in combination with standard therapy increased the incidence of adverse events such as neutropenia and pneumonia. **Conclusion** Daratumumab combined with standard therapy has been shown to improve overall response rates and complete response rates, as well as to extend progression-free survival, but also increases the risk of adverse events such as neutropenia and pneumonia. Therefore, these adverse events should be paid attention to in the clinical application of the combination therapy to improve the quality of life of patients.

Key words: daratumumab; multiple myeloma; ORR; $\geq$ CR rate; PFS; neutropenia; pneumonia; Meta-analysis

多发性骨髓瘤是人体血液系统的第 2 大恶性肿瘤, 其特征是骨髓中克隆浆细胞扩增, 并伴有单克

隆免疫球蛋白或轻链过度生成, 该单克隆免疫球蛋白常存在于血液或尿液中^[1-2]。多发性骨髓瘤最常见

收稿日期: 2022-01-04

作者简介: 于军 (1972—), 男, 主管药师, 从事中药质量的质控工作和中药药事管理的教学工作。E-mail: yj668808@126.com

的临床表现为高钙血症、肾衰竭、贫血和骨骼病变，被称为 CRAB 症状。多发性骨髓瘤的发病率在世界各地呈上升趋势，特别是在美国、澳大利亚和西欧。在美国，多发性骨髓瘤的发病率在所有癌症中占 2%，死亡率占癌症死亡的 2% 以上，是全球比例的 2 倍多。自 1990 年以来，全球发病率上升了 126%，美国则上升了 40% 以上，而全球死亡率上升了 94%，美国死亡率下降了 18%。在过去的几十年里，随着新的靶向治疗和移植技术的引入，美国的 5 年生存率增加了 1 倍多^[3]。据估计，2016 年我国多发性骨髓瘤新增病例 16 500 例，死亡病例 10 300 例。2016 年每 10 万人的年龄标准化发病率和年龄标准化死亡率分别为 1.03、0.67^[4]。多发性骨髓瘤的危险因素很多，包括年龄、种族、性别和家族史。多发性骨髓瘤的治疗手段包括移植、药物、免疫治疗，其中药物治疗是最常用的治疗手段，主要包括免疫调节剂、蛋白酶体抑制剂和地塞米松^[5]。免疫调节剂包括沙利度胺、来那度胺、泊马度胺^[6]。蛋白酶体抑制剂包括卡非佐米、伊沙佐米、硼替佐米^[7]。多发性骨髓瘤的治疗通常从化疗诱导开始，主要使用蛋白酶体抑制剂联合地塞米松治疗。但在大多数情况下，为了提高临床疗效，蛋白酶体抑制剂和地塞米松通常与环磷酰胺或阿霉素联用，有时也与沙利度胺等免疫调节剂联用^[8]。现在多发性骨髓瘤的治疗已经进入免疫治疗的新时代，这些疗法包括靶向骨髓瘤特异性抗原的药物，如达雷妥尤单抗、溶瘤病毒和 CART 细胞，以及包括免疫检查点抑制剂和肿瘤疫苗在内的 T 细胞靶向治疗^[9]。

达雷妥尤单抗是一种人源单克隆抗体，可以靶向多发性骨髓瘤患者血液中的恶性浆细胞表面的 CD38，然后通过多种机制杀伤肿瘤细胞。这些机制主要包括抗体依赖的细胞吞噬作用、补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用和直接诱导凋亡作用等^[10-11]。基于上述机制和一些临床试验研究，目前达雷妥尤单抗已经被美国食品药品监督管理局批准用于治疗接受过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂在内的至少 3 次治疗，或这两种治疗药物都比较难治的多发性骨髓瘤患者^[12]。但是对于新诊断多发性骨髓瘤患者的疗效还未在临床中进一步考察。目前，很多关于达雷妥尤单抗联合标准治疗方案治疗多发性骨髓瘤的多中心临床试验已经完成或在进行中。为了更好地体现达雷妥尤单抗联合标准治疗方案在不同多发性骨髓瘤人群中

的有效性和安全性，本研究采用 Meta 分析汇总出针对不同多发性骨髓瘤患者人群的个体化治疗方案，为临床治疗多发性骨髓瘤提供依据。

1 资料和方法

1.1 文献检索

由 2 位人员在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方和维普等数据库中进行检索，检索文献发表时间为从数据库建库到 2022 年 1 月。中文检索词：多发性骨髓瘤、达雷妥尤单抗；英文检索词：multiple myeloma、daratumumab。检索词之间用“AND”进行连接，然后在数据库的过滤器和文献研究类型选项中选择“随机对照试验”对文献进行初始筛选。然后将筛选出的文献导入进 Endnote 软件并剔除掉数据库中重复的文献。通过研究者去阅读标题和摘要去除掉综述和其他不符合纳入标准的文献。当 2 位研究者对文献纳入存在分歧时，则咨询第 3 位相关内容研究者进行评定。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验（RCT）。

1.2.2 研究对象 必须要包含以下特征之一：（1）复发或复发且难治的多发性骨髓瘤患者；（2）新诊断的多发性骨髓瘤患者；（3）曾接受过 1 种或多种治疗方法的多发性骨髓瘤患者。

1.2.3 干预措施 对照组为多发性骨髓瘤标准治疗方案，包括免疫调节剂（来那度胺、沙利度胺）或蛋白酶体抑制剂（硼替佐米、伊沙佐米）和激素类药物（地塞米松）。试验组为在对照组治疗方案的基础上加用达雷妥尤单抗。

1.2.4 终点指标 纳入研究的临床试验的终点指标必须至少包含有效性指标和安全性指标。有效性指标：（1）总体缓解率（ORR）：根据国际骨髓瘤工作组（IMWG）的标准^[13]，ORR 即在研究期间或随访期间达到严格的完全缓解（sCR）、完全缓解（CR）、非常好的部分缓解（VGPR）或部分缓解（PR）的受试者占有所有受试者的百分比。（2）完全缓解率（≥CR）：即在研究期间或随访期间达到完全缓解（CR）或达到严格的完全缓解（sCR）的受试者占有所有受试者的百分比。（3）无进展生存期（PFS）：是指从随机试验开始到第 1 次发生疾病进展或因任何原因死亡的时间。安全性指标：（1）血液系统不良反应；（2）感染相关不良反应。

1.3 数据提取和质量评价

2 位研究者分别对文献进行阅读，并独立对文

献中的患者信息、有效性和安全性数据进行提取, 然后进行相互核对。提取内容包括: 临床试验名称、临床试验号, 发表期刊名称、发表时间、第一作者, 临床试验时间、入组人群、性别和年龄、干预措施、终点指标和不良反应等。采用 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 版的偏倚风险评价工具评价 RCT 的方法学质量^[14]。

1.4 亚组分析

按患者不同分组分为新诊断的可移植的多发性骨髓瘤患者、新诊断但不可移植的多发性骨髓瘤患者、复发或难治的多发性骨髓瘤患者。按风险不同分为高风险和标准风险, 高风险患者即高危细胞遗传学状态有以下 1 种异常: del17p、t(4;14)或 t(14;16)。标准风险患者即接受过细胞遗传学检测但不符合高危标准的人。

1.5 统计学方法

本研究提取的数据均采用 Cochrane 协作网的 Revman 5.3 软件进行 Meta 分析。采用风险比 (RR) 或风险率 (HR) 为效应指标及其 95% CI 对使用含达雷妥尤单抗或不含达雷妥尤单抗的治疗方案后患者的 PFS、ORR、≥CR 和不良反应等进行数据合并。RR>1 表示试验组患者的 ORR、≥CR、不良反应发生率更高。对于 PFS 指标而言, HR<1 表示试验组患者的疾病无进展生存期比对照组患者的更长。同时对提取的各项研究数据结果进行统计学异质性分析, 并利用 *P* 值和 *I*² 对异质性大小进行定量分析。若 *P*>0.05 或 *I*²<50%, 则各研究间异质

性较小, 采用固定效应模型进行分析; 若 *P*<0.05 或 *I*²>50%, 则表明各研究间存在异质性, 采用随机效应模型进行分析。利用软件绘制出森林图, 利用漏斗图进行发表偏倚分析。

2 结果

2.1 检索结果

通过在上述检索策略在 PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、万方数据库、维普数据库中分别检索出 47、524、410、0、0、0 篇文献, 共检索出 981 篇文献, 将文献导入 Endnote 软件进行文献管理, 剔除掉重复文献 565 篇, 再通过阅读题目、摘要、全文后剔除掉不符合纳入标准的文献 397 篇, 最终纳入文献 19 篇, 共 8 项研究 (CASTOR、MAIA、POLLUX、ALCYONE、CANDOR、CASSIOPEIA、GRIFFIN、APOLLO)。

2.2 纳入文献的基本特征

该项研究纳入的 8 项 RCT 研究都是达雷妥尤单抗联合标准治疗方案治疗多发性骨髓瘤的随机对照试验。常规治疗方案中包含硼替佐米联合地塞米松 1 项, 来那度胺联合地塞米松 2 项, 硼替佐米、美法仑联合强的松 1 项, 卡非佐米联合地塞米松 1 项, 硼替佐米、沙利度胺联合地塞米松 1 项, 来那度胺、硼替佐米联合地塞米松 1 项、泊马度胺联合地塞米松 1 项。这 8 项研究中共计纳入试验组 2 344 例, 对照组 2 181 例。此外有多篇文献报道的是同一项 RCT 研究, 但是研究的随访时间不同。各项研究所纳入的文献基本特征见表 1。

表 1 纳入研究基本特征

Table 1 General information of the included studies

纳入研究	作者/年份/临床试验号	入组人群	干预措施		n/例		中位随访时间/个月	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组		
CASTOR	Palumbo ^[15] /2016/ NCT02136134	复发或难治多 发性骨髓瘤	硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	7.4	①② ③④
			硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	19.4	①② ③④
	Spencer ^[16] /2018/ NCT02136134	复发或难治多 发性骨髓瘤	硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	40.0	①② ③④
			硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	40.0	①② ③④
	Mateos ^[17] /2020/ NCT02136134	复发或难治多 发性骨髓瘤	硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	40.0	①② ③④
			硼替佐米+地塞米松+硼替佐米+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	251	247	40.0	①② ③④
POLLUX	Dimopoulos ^[19] / 2016/NCT02076009	复发或难治多 发性骨髓瘤	来那度胺+地塞米松+来那度胺+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	286	283	13.5	①② ③④
			来那度胺+地塞米松+来那度胺+ 达雷妥尤单抗	地塞米松	286	283	13.5	①② ③④

续表 1

纳入研究	作者/年份/临床试验号	入组人群	干预措施		n/例		中位随访时间/个月	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组		
ALCYONE	Dimopoulos ^[20] /2018/NCT02076009	复发或难治多发来那度胺+地塞米松+性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	286	283	25.4	①②③④
	Bahlis ^[21] /2020/NCT02076009	复发或难治多发来那度胺+地塞米松+性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	286	283	44.3	①②③④
	Kaufman ^[22] /2020/NCT02076009	复发或难治多发来那度胺+地塞米松+性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	286	283	44.3	③④
	Mateos ^[23] /2018/NCT02195479	新诊断的不适合硼替佐米+美法仑+强的松+达雷妥尤单抗的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+美法仑+强的松	346	354	16.5	①②③④
	Mateos ^[24] /2020/NCT02195479	新诊断的不适合硼替佐米+美法仑+强的松+达雷妥尤单抗的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+美法仑+强的松	346	354	40.1	①②③④
	Dimopoulos ^[25] /2020/NCT03158688	复发或难治多发卡非佐米+地塞米松+性骨髓瘤	卡非佐米+达雷妥尤单抗	卡非佐米+地塞米松	312	154	16.9	①②③④
CASSIOPEIA	Moreau ^[26] /2019/NCT02541383	符合自体干细胞移植的新诊断的多发性骨髓瘤	硼替佐米+沙利度胺+地塞米松+达雷妥尤单抗	硼替佐米+沙利度胺+地塞米松	543	542	18.8	①②③④
	Voorhees ^[27] /2020/NCT02874742	符合移植条件的来那度胺+硼替佐米+新诊断多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+硼替佐米+地塞米松	99	97	22.1	①②④
GRIFFIN	Voorhees ^[28] /2021/NCT02874742	符合移植条件的来那度胺+硼替佐米+新诊断多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+硼替佐米+地塞米松	99	97	40.8	①②④
	Facon ^[29] /2019/NCT02252172	新诊断的不适合来那度胺+地塞米松+自体干细胞移植的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	368	369	28.0	①②③④
MAIA	Bahlis ^[30] /2019/NCT02252172	新诊断的不适合来那度胺+地塞米松+自体干细胞移植的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	368	369	36.4	①②③④
	Kumar ^[31] /2020/NCT02252172	新诊断的不适合来那度胺+地塞米松+自体干细胞移植的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	368	369	47.9	①②③④
	Facon ^[32] /2021/NCT02252172	新诊断的不适合来那度胺+地塞米松+自体干细胞移植的多发性骨髓瘤	来那度胺+达雷妥尤单抗	来那度胺+地塞米松	368	369	56.2	①②③④
	Dimopoulos ^[33] /2021/NCT03180736	复发或难治多发泊马度胺+地塞米松+性骨髓瘤	泊马度胺+达雷妥尤单抗	泊马度胺+地塞米松	151	153	16.9	①②③④

①-总体缓解率 ②-完全缓解率 ③-无进展生存期 ④-不良反应

①-ORR ②-≥CR ③-PFS ④-adverse reaction

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

8 项研究的随机序列产生都是根据随机化方式

将入组人群分配到试验组和对照组,且都对分配方法进行隐藏,所以选择偏差的偏倚风险较低。所有

纳入的研究都是开放标签研究，没有报道结果评估的致盲，这可能存在检测偏倚，所有纳入研究均详细报道了治疗人群在随访过程中丢失的比例，所以结果数据不完整（损耗偏倚）或选择性报告（报告偏倚）的偏倚风险较低。所有研究均采用意向治疗分析、反应率和毒性效应分析进行生存分析。偏倚风险结果见图 1。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 ORR 对于 ORR 的 Meta 分析结果见图 2。结果显示，达雷妥尤单抗联合标准治疗方法对比常规治疗方法可提高患者的 ORR，且差异具有统计学意义[RR=1.18, 95% CI (1.09~1.27); $P<0.0001$]。亚组分析结果显示：2 项研究结果显示达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可提高新诊断的可移植的多发性骨髓瘤患者的 ORR，差异有统计学意义[RR=1.05, 95% CI (1.00~1.09); $P=0.04$]; 2 项研究结果显示达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可提高新诊断但不可移植的多发性骨髓瘤患者的 ORR，差异具有统计学意义[RR=1.18, 95% CI (1.09~1.27); $P<0.0001$]; 4 项研究结果显示达雷妥尤单抗抗

合标准治疗方案可提高复发或难治的多发性骨髓瘤患者的 ORR，差异具有统计学意义[RR=1.26, 95% CI (1.14~1.38); $P<0.0001$]。

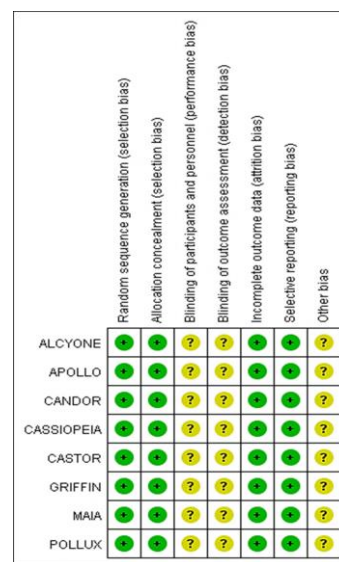


图 1 纳入研究偏倚风险汇总

Fig. 1 Risk of bias summary

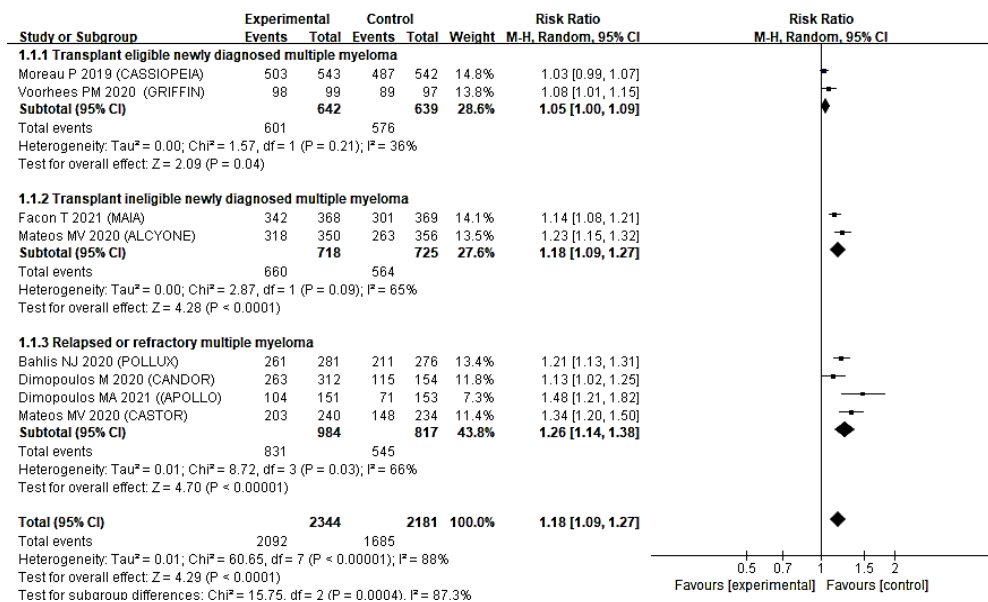


图 2 ORR 值比较的 Meta 分析森林图

Fig. 2 Forest plot of Meta-analysis of ORR

2.4.2 ≥CR 率 对于 ≥CR 率的 Meta 分析结果见图 3，达雷妥尤单抗联合标准治疗方法对比常规治疗方法可提高多发性骨髓瘤患者的 ≥CR 率，差异具有统计学意义[RR=2.02, 95% CI (1.61~2.52);

$P<0.0001$]。亚组分析 2 项研究结果显示：达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可提高新诊断的可移植的多发性骨髓瘤患者的 ≥CR 率，差异有统计学意义[RR=1.40, 95% CI (1.16~1.69); $P=0.0004$]。

2 项研究结果显示：达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可提高新诊断但不可移植的多发性骨髓瘤患者的 $\geq$ CR 率，差异具有统计学意义[RR=1.74, 95% CI (1.52~2.01); $P<0.000\ 01$]。4 项研究结果显示：达雷妥尤单抗联合标准治疗可提高复发或难治的多发性骨髓瘤患者的 $\geq$ CR 率，差异具有统计学意义[RR=2.90, 95% CI (2.19~3.86); $P<0.000\ 01$]。

2.4.3 PFS 对于 PFS 的 Meta 分析结果见图 4，达雷妥尤单抗联合标准治疗方法对比常规治疗方法可延长多发性骨髓瘤患者的 PFS[HR=0.47, 95% CI (0.39~0.56); $P<0.000\ 01$]，即试验组患者的疾病进展风险比对照组降低了 53%，且差异具有统计学

意义。亚组分析 1 项研究结果显示达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可延长新诊断的可移植的多发性骨髓瘤患者的 PFS，降低疾病进展风险，差异具有统计学意义[HR=0.47, 95% CI (0.33~0.67); $P<0.000\ 01$]。2 项研究结果显示：达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可以延长新诊断但不可移植的多发性骨髓瘤患者的 PFS，差异具有统计学意义[HR=0.47, 95% CI (0.37~0.59); $P<0.000\ 01$]。4 项研究结果显示：达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可以延长复发或难治的多发性骨髓瘤患者的 PFS，差异具有统计学意义[HR=0.47, 95% CI (0.34~0.66); $P<0.000\ 01$]。

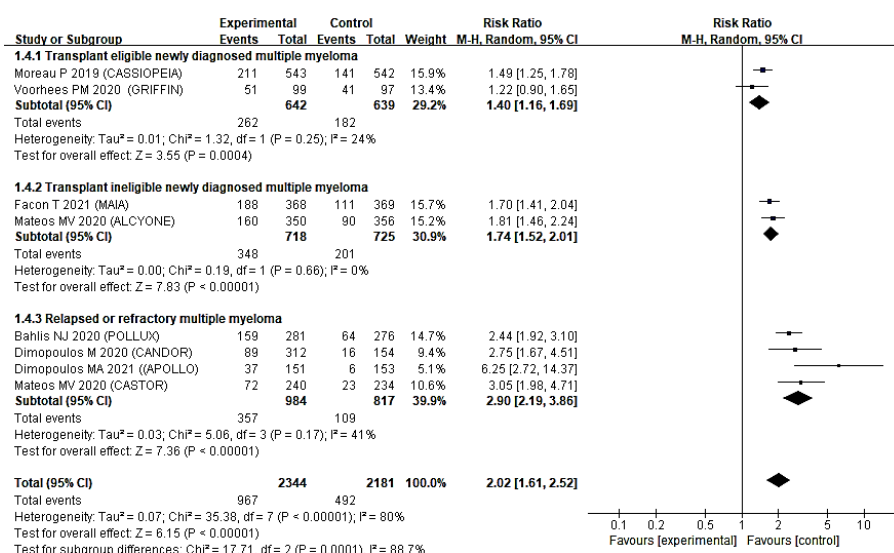


图 3 $\geq$ CR 率比较的 Meta 分析森林图

Fig. 3 Forest plot of Meta-analysis of complete response or better

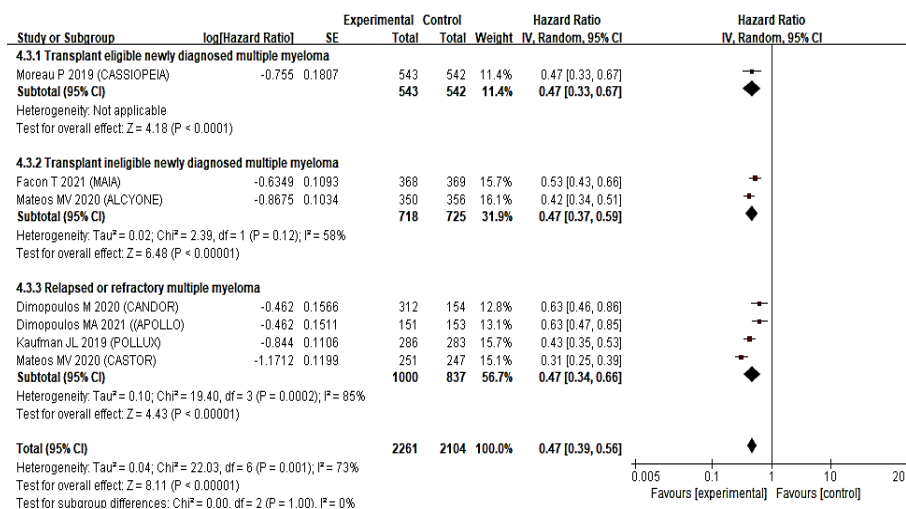


图 4 PFS 值比较的 Meta 分析森林图

Fig. 4 Forest plot of Meta-analysis of PFS

2.4.4 不同风险疾病人群PFS亚组分析 达雷妥尤单抗联合标准治疗方法对不同风险疾病人群PFS的影响结果见图 5。达雷妥尤单抗联合标准治疗方法可延长高风险的多发性骨髓瘤患者 PFS，差异具有统计学意义[HR=0.66; 95%CI (0.52~0.84); $P=0.0008$]; 达雷妥尤单抗联合标准治疗方法也可延长标准风险的多发性骨髓瘤患者 PFS，效果高于高风险患者人群[HR=0.43; 95%CI (0.34~0.54); $P<0.0001$]。

2.4.5 不良反应 (1) 血液系统不良反应: 8 项研究报道了中性粒细胞减少这一不良反应，结果见图 6。可见达雷妥尤单抗联合标准治疗方法可增加患者的中性粒细胞减少的发生率，且差异具有显著意义[RR=1.47, 95%CI (1.24~1.74); $P<0.0001$]。8 项研究报道了血小板减少这一不良反应，但是两组患者的血小板减少发生率无统计学差异。6 项研究报道了贫血不良反应的发生，结果表明试验组与对照组相比并不增加受试者的贫血的发生率。

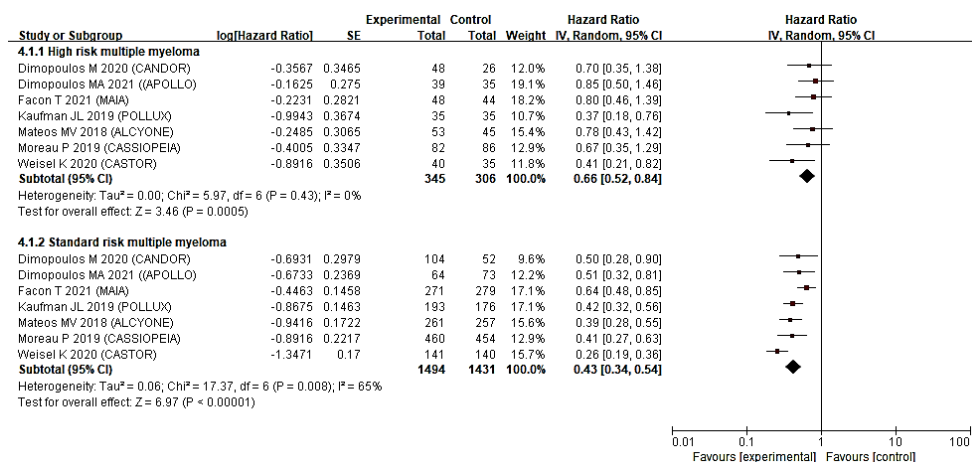


图 5 不同风险多发性骨髓瘤患者 PFS 的 Meta 分析森林图

Fig. 5 Forest plot of meta-analysis of PFS of patients base on high or low risk cytogenetic factors

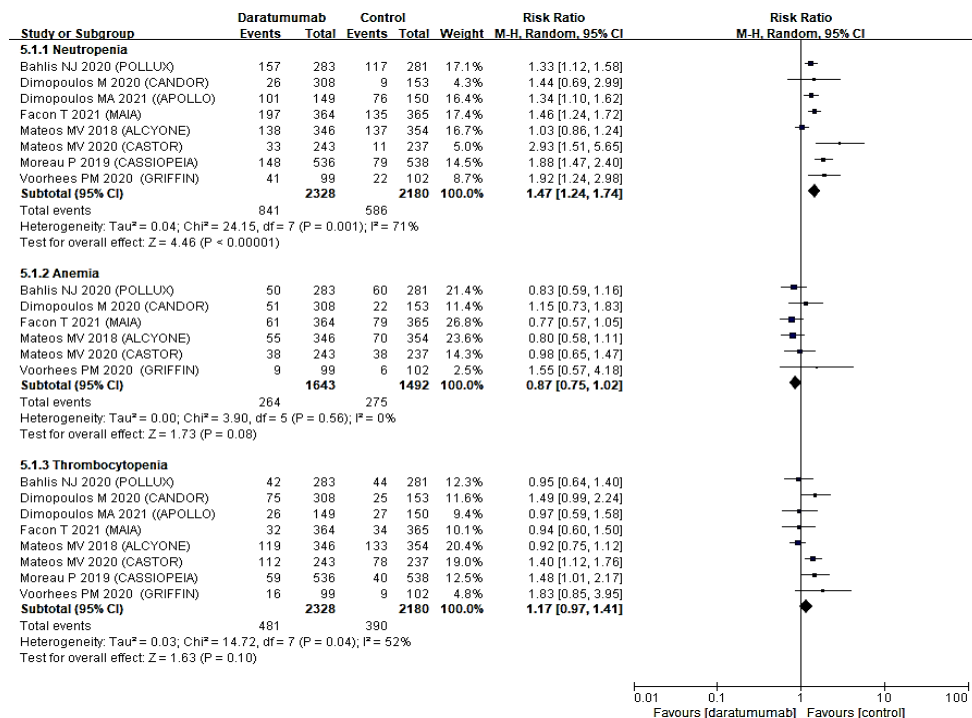


图 6 血液系统不良反应的 Meta 分析森林图

Fig. 6 Forest plot of Meta-analysis of hematologic toxicity

(2) 感染相关不良反应: 5 项研究报道了上呼吸道感染发生率, 结果显示达雷妥尤单抗联合标准治疗方法组与对照组比较无统计学意义。6 项研究报道了肺炎发生率, 结果显示达雷妥尤单抗联合标准治疗方法可增加多发性骨髓瘤患者的肺炎发生率[RR=1.64; 95% CI (1.23~2.19); $P=0.000\ 7$], 差异有统计学意义。感染相关不良反应结果见图 7。

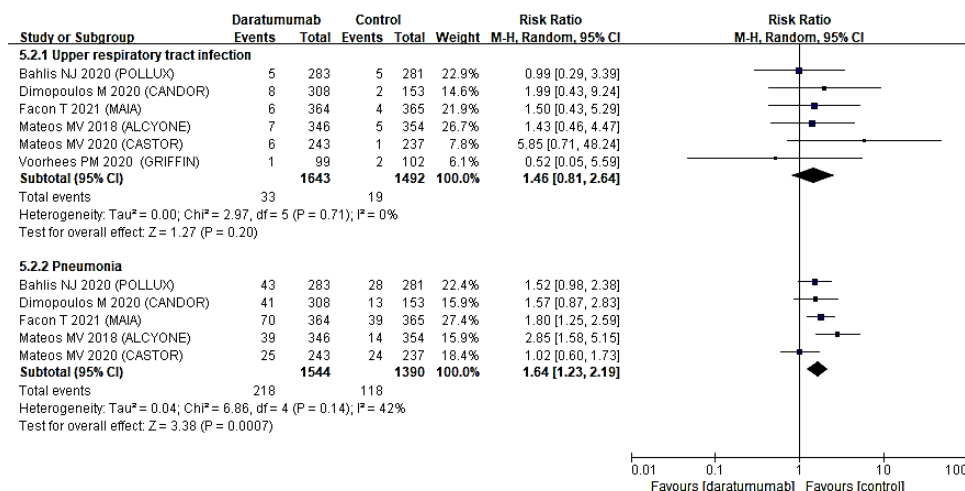


图 7 感染相关不良反应的 Meta 分析森林图

Fig. 7 Forest plot of Meta-analysis of infection-related adverse reactions

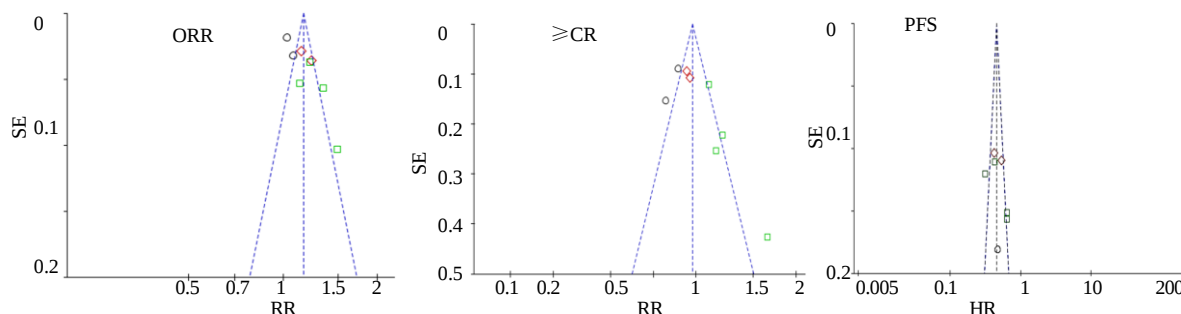


图 8 以 ORR、 $\geq$ CR、PFS 为基准的漏斗图

Fig. 8 Funnel plot analysis based on ORR, $\geq$ CR, and PFS

3 讨论

多发性骨髓瘤占有癌症的 1%, 是仅次于淋巴瘤的第 2 大最常见的血液恶性肿瘤, 2016 年估计有 30 330~242 802 例新病例和 12 650 例死亡。据估计, 全球 5 年流行率病例约为 23 万^[31]。被诊断为多发性骨髓瘤时患者的中位年龄为 66~70 岁, 其中 37% 的患者小于 65 岁^[34]。在多发性骨髓瘤患者中, 90% 的浆细胞存在细胞遗传学异常。这些浆细胞产生的单克隆蛋白是一种异常的免疫球蛋白 (IgG、IgM、IgA, 或极少的 IgE、IgD) 或轻链蛋白, 这两种蛋白都会导致血液高黏度和终末器官老化。

2.5 发表偏倚

分别以 ORR、 $\geq$ CR 和 PFS 为基准制作漏斗图来评价研究之间的发表偏倚。结果见图 8。纳入的文献基本都集中于中线左右, 对称性较好, 表明各项研究之间的发表偏移较小, 对 Meta 分析的影响较小, 而且纳入研究的点大多分布在漏斗图的顶部, 离散程度较小。

侵袭性骨损伤可引起病理性骨折、骨痛、骨质疏松和高钙血症。骨髓侵犯可以导致贫血, 免疫改变导致反复感染^[35]。

目前多发性骨髓瘤的治疗有了很大的发展, 并随之改变了生存前景。蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物的发展影响最大。最近单克隆抗体也被批准用于骨髓瘤的治疗。骨髓瘤相关骨病的辅助治疗和其他干预措施也提高了生存率。中位总生存率增加, 从 1~2 年改善到 7~8 年, 生活质量也有提高, 一些患者获得长期生存。5 年生存率从 1990 年的约 30% 提高到 2007 年的 45%^[36-37]。多发性骨髓瘤的最

佳治疗是 2~3 种药物的清髓化疗, 然后是自体干细胞移植 (ASCT)。ASCT 可将多发性骨髓瘤患者的中位生存率提高约 12 个月, 在一些研究中, 长期生存率为 10%^[38]。老年患者和有大量合并症的患者通常不是这种治疗的候选者, 而是提供替代化疗。然而, 最近的证据表明, 年龄本身并不排除这种治疗的益处, 70 多岁的健康成年人现在得到了这种更积极的治疗^[39]。评估老年患者身体状况为健康、虚弱或中度已被证明可以预测停止治疗时机和总生存期。目前常用的多发性骨髓瘤治疗药物主要包括: (1) 皮质类固醇激素: 地塞米松、甲强龙和泼尼松, 用于和其他药物联合使用; (2) 烷化剂: 美法仑和环磷酰胺, 与地塞米松联合使用, 也可以选择与免疫调节药物联合使用; (3) 免疫调节药物: 沙利度胺和来那度胺, 用于巩固治疗或复发治疗; (4) 蛋白酶体抑制剂: 硼替佐米和伊沙佐米, 用于巩固治疗和复发治疗^[40-41]。

达雷妥尤单抗是一种靶向 CD38 的人 IgGκ 单克隆抗体, 具有直接的抗肿瘤和免疫调节活性。达雷妥尤单抗作为单药治疗重度骨髓瘤的初步批准是基于 1/2 期 GEN501 和 SIRIUS 试验, 并于 2015 年被美国食品药品监督管理局批准用于治疗曾接受过至少 3 种治疗方案的多发性骨髓瘤患者^[42-43]。随后, 达雷妥尤单抗联合标准治疗在包括新诊断骨髓瘤患者 (ALCYONE 试验) 和复发或难治性骨髓瘤患者 (CASTOR、POLLUX 试验) 的 III 期试验中显示出临床益处。因此, 为了进一步评估达雷妥尤单抗联合标准治疗方案对不同类型多发性骨髓瘤患者的临床益处, 本实验采用 Meta 分析进行归纳总结。

本研究共纳入 8 项临床试验, 每项临床试验的常规治疗方案都有差别, 并且治疗人群也各有不同。通过对 8 项研究进行发表偏倚分析, 结果显示各项研究之间的发表偏移较小。然后对 8 项研究中都涉及到的有效性指标进行了统一的评价。对于 ORR 进行 Meta 分析表明达雷妥尤单抗联合标准治疗方案无论哪一种治疗方案都可以提高多发性骨髓瘤患者的总体反应率, 而且根据对治疗人群的不同分为新诊断的可移植多发性骨髓瘤患者、新诊断的不可移植的多发性骨髓瘤患者和复发或难治的多发性骨髓瘤患者, 通过 Meta 分析可见无论哪种患者, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案都可以提高患者的总体反应率, 说明达雷妥尤单抗联合标准治

疗方案对患者是有益的。对于 $\geq$ CR 指标, 同样可以得出与 ORR 指标相同的结果, 即无论多发性骨髓瘤患者的类型如何, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案都可以使患者明显受益。对于 PFS 指标, 共有 7 项研究进行了报道, 与 ORR、 $\geq$ CR 不同的是既把设计研究中的患者分为 3 类, 同时又根据患者的患病危险程度进行了划分, 分为了高风险患者和标准风险患者, 然后进行 Meta 分析。按照疾病类型进行划分的结果显示, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可以延长患者疾病无进展生存期, 且对复发或难治的病人的效果更好一些。而对于不管是高风险还是标准风险的患者, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案都可以延长患者的疾病无进展生存期, 且对标准风险的患者效果更好。对以上 3 项有效性指标的 Meta 分析结果显示, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案治疗多发性骨髓瘤患者的疗效要比标准治疗方案的疗效好, 而且不管患者的疾病类型或风险, 都对患者有益。

纳入的 8 项研究中, 每项研究都做了不良反应的统计, 其中主要分为血液系统的不良反应和感染相关的不良反应。每个研究报告的具体不良反应有相同的, 也有差别。在本研究中, 提取了每项研究里都涉及到的一些重要的不良反应进行了 Meta 分析。对于血液系统的不良反应, 提取了中性粒细胞减少、贫血和血小板减少 3 项不良反应。结果发现, 达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可以提高患者中性粒细胞减少的发生率, 但并不提高贫血和血小板减少的发生率。而对于上呼吸道感染和肺炎, 在达雷妥尤单抗的说明书中涉及到感染相关的不良反应, 在与常规治疗方案联用后, 肺炎的发生率较高, 但是并不增加上呼吸道感染发生率。通过对安全性的 Meta 分析评价, 认为达雷妥尤单抗联合标准治疗方法会增加患者发生中性粒细胞减少和肺炎发生的风险。

本研究对达雷妥尤单抗联合标准治疗方案的有效性和安全性进行了评价, 结果表明达雷妥尤单抗联合标准治疗方案可以提高不同类型的多发性骨髓瘤患者的总体反应率和完全缓解率, 并且延长患者的疾病无进展生存期, 对患者治疗是有益的。但是药物的临床也需要评价其安全性。达雷妥尤单抗联合标准治疗方案会增加患者的一些不良反应的发生风险, 尤其是会导致中性粒细胞水平降低和肺炎的发生几率增加, 所以药物治疗多发性骨髓瘤

患者时,在关注有效性的同时也要更多地去关注患者可能发生的不良反应,如做好感染的预防,防止患者出现肺炎等呼吸系统疾病。

本文存在的局限性:(1)纳入的 8 项研究中虽然都是随机对照试验,但是每项研究的临床试验时间、随访时间都有不同,同时在纳入的患者人群的临床分期、种族都有差异,这在一定程度上造成部分研究结果存在一定异质性。(2)纳入研究的盲法使用均不清楚,因此可能在研究实施过程中和结局测量过程中产生偏倚。(3)纳入的研究数量只有 8 项,数量较少,而且只纳入了已经发表的临床试验的数据结果,对于尚在研究中的临床试验结果并未纳入。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kumar S K, Rajkumar V, Kyle R A, *et al.* Multiple myeloma [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046.
- [2] O'Donnell E K, Raje N S. New monoclonal antibodies on the horizon in multiple myeloma [J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(2): 41-53.
- [3] Padala S A, Barsouk A, Barsouk A, *et al.* Epidemiology, staging, and management of multiple myeloma [J]. *Med Sci (Basel)*, 2021, 9(1): 3.
- [4] Liu J, Liu W, Mi L, *et al.* Incidence and mortality of multiple myeloma in China, 2006-2016: An analysis of the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1): 136.
- [5] 赵叶梅, 李莉娟, 张文娟, 等. 多发性骨髓瘤药物治疗进展 [J]. *医学综述*, 2019, 25(8): 1524-1529.
- [6] Joshua D E, Bryant C, Dix C, *et al.* Biology and therapy of multiple myeloma [J]. *Med J Aust*, 2019, 210(8): 375-380.
- [7] Okazuka K, Ishida T. Proteasome inhibitors for multiple myeloma [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2018, 48(9): 785-793.
- [8] Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, *et al.* The diagnosis and treatment of multiple myeloma [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2016, 113(27-28): 470-476.
- [9] Minnie S A, Hill G R. Immunotherapy of multiple myeloma [J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(4): 1565-1575.
- [10] Afifi S, Michael A, Lesokhin A. Immunotherapy: A new approach to treating multiple myeloma with daratumumab and elotuzumab [J]. *Ann Pharmacother*, 2016, 50(7): 555-568.
- [11] Plesner T, Krejci J. Daratumumab for the treatment of multiple myeloma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1228.
- [12] McKeage K. Daratumumab: First global approval [J]. *Drugs*, 2016, 76(2): 275-281.
- [13] Durie B G M, Harousseau J L, Miguel J S, *et al.* International uniform response criteria for multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2006, 20(9): 1467-1473.
- [14] Higgins J P T, Altman D G. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011. <http://www.cochrane-handbook.org>.
- [15] 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.
- [16] Spencer A, Lentzsch S, Weisel K, *et al.* Daratumumab plus bortezomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: updated analysis of CASTOR [J]. *Haematologica*, 2018, 103(12): 2079-2087.
- [17] Mateos M V, Sonneveld P, Hungria V, *et al.* Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone in patients with previously treated multiple myeloma: Three-year follow-up of CASTOR [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2020, 20(8): 509-518.
- [18] Weisel K, Spencer A, Lentzsch S, *et al.* Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma: Subgroup analysis of CASTOR based on cytogenetic risk [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 115.
- [19] 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.
- [20] 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]. *Haematologica*, 2018, 103(12): 2088-2096.
- [21] Bahlis N J, Dimopoulos M A, White D J, *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study [J]. *Leukemia*, 2020, 34(7): 1875-1884.
- [22] Kaufman J L, Dimopoulos M A, White D, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone in relapsed/refractory myeloma: A cytogenetic subgroup analysis of POLLUX [J]. *Blood Cancer J*, 2020, 10(11): 111.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Dimopoulos M, Quach H, Mateos M V, *et al.* Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): Results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 186-197.
- [26] 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.
- [27] Voorhees P M, Rodriguez C, Reeves B, *et al.* Daratumumab plus RVd for newly diagnosed multiple myeloma: Final analysis of the safety run-in cohort of GRIFFIN [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(4): 1092-1096.
- [28] Voorhees P M, Kaufman J L, Laubach J, *et al.* Daratumumab, lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone for transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: The GRIFFIN trial [J]. *Blood*, 2020, 136(8): 936-945.
- [29] Facon T, Kumar S, Plesner T, *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma [J]. *New Eng J Med*, 2019, 380(22): 2104-2115.
- [30] Bahlis N, Facon T, Usmani S Z, *et al.* Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-RD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) ineligible for transplant: Updated analysis of MAIA [J]. *Blood*, 2019: 134.
- [31] Kumar S K, Facon T, Usmani S Z, *et al.* Updated analysis of daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone (D-RD) versus lenalidomide and dexamethasone (RD) in patients with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): The phase 3 MAIA study [J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 24-26.
- [32] Facon T, Kumar S K, 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.
- [33] Dimopoulos M A, Terpos E, Boccadoro M, *et al.* Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): An open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 801-812.
- [34] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy [J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 676-681.
- [35] Brigle K, Roger B. Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma [J]. *Semin Oncol Nurs*, 2017, 33(3): 225-236.
- [36] Mosebach J, Thierjung H, Schlemmer H P, *et al.* Multiple myeloma guidelines and their recent updates: implications for imaging [J]. *Rofo*, 2019, 191(11): 998-1009.
- [37] Kumar S K, Callander N S, Hillengass J, *et al.* NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 1.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(10): 1154-1165.
- [38] Bruno B, Auner H W, Gahrton G, *et al.* Stem cell transplantation in multiple myeloma and other plasma cell disorders (report from an EBMT preceptorship meeting) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57(6): 1256-1268.
- [39] Winn A N, Shah G L, Cohen J T, *et al.* The real world effectiveness of hematopoietic transplant among elderly individuals with multiple myeloma [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(8): djv139.
- [40] Rajkumar S V, Kumar S. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment [J]. *Mayo Clin Proc*, 2016, 91(1): 101-119.
- [41] Michels T C, Petersen K E. Multiple myeloma: Diagnosis and treatment [J]. *Am Fam Physician*, 2017, 95(6): 373-383.
- [42] 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.
- [43] 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.