

# 多发性骨髓瘤的免疫靶向治疗及存在的问题

王林月, 黄仲夏

(首都医科大学附属北京朝阳医院西院, 北京 100043)

**摘要:**多发性骨髓瘤(MM)是一种反复复发的不可治愈的恶性浆细胞肿瘤, 硼替佐米、来那度胺等靶向新药的应用明显延长了其生存期。MM的全程治疗包括诱导缓解治疗、巩固维持治疗和复发后再诱导。不同作用机制的抗骨髓瘤药物组成的三药方案为MM诱导缓解治疗的基石, 硼替佐米基础方案为骨髓瘤合并肾损害患者的首选方案。小于65岁或年轻患者新诊断MM患者建议病情缓解后接受自体干细胞移植治疗, 以来那度胺或硼替佐米作为维持治疗。复发难治的MM患者可以给予以前未用过的化疗方案治疗或接受新药临床试验。CD138单克隆抗体或CAR-T等新疗法等新药的应用使MM的治疗跨入了免疫靶向治疗时代, 将进一步加深MM患者的缓解深度并改善生存。

**关键词:**多发性骨髓瘤; 缓解; 复发; 靶向治疗; 免疫治疗

**中图分类号:** R733.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)10-0952-05

**doi:** 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.10.B003

## Targeted Immune Therapy for Multiple Myeloma and Related Issues

WANG Lin-yue, HUANG Zhong-xia

(West Campus of Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100043, China)

**Abstract:** Multiple myeloma(MM) is an incurable plasma cell malignancy that repeatedly relapses. The use of targeted drugs such as bortezomib and lenalidomide has significantly prolonged patient survival. The overall treatment of MM includes induction of remission chemotherapy, consolidation of maintenance therapy, and induction chemotherapy again after relapse. The regimen composed of three drugs with different anti-myeloma mechanisms is the cornerstone of MM-induced remission therapy, and the bortezomib-based regimen is the preferable protocol for patients with renal impairment. Newly diagnosed MM patients younger than 65 years of age are advised to undergo autologous stem cell transplantation after remission, with lenalidomide or bortezomib as maintenance therapy. Patients with relapsed and refractory MM can be given previously used chemotherapy regimens or receive new drug clinical trials. The use of CD138 monoclonal antibodies or new therapies such as Car-T has enabled the treatment of MM to step into the era of targeted immune therapy, which will further deepen the remission and improve survival of MM patients.

**Subject words:** multiple myeloma; remission; relapses; targeted therapy; immunotherapy

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种恶性浆细胞肿瘤, 其诊断需要骨髓中存在大于10%的单克隆浆细胞或存在组织活检证实的浆细胞瘤; 并由此导致高钙血症( $\geq 2.875\text{mmol/l}$ )、肾损伤(肌酐 $\geq 177\text{mmol/l}$ )、贫血(血红蛋白 $< 10\text{g/dl}$ )、溶骨性骨质破坏等症状(又称为CRAB症状)之一<sup>[1]</sup>。尽管目

前蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂等靶向药物的应用使MM患者的生存期由过去的3~5年提高至目前的5~7年, 但MM患者的复发不可避免, MM仍是一种不可治愈的疾病。

### 1 新诊断多发性骨髓瘤的治疗

治疗前需要根据患者因素、疾病因素和药物因素三方面对患者进行综合评估, 以确定合理的治疗方案。硼替佐米、来那度胺、沙利度胺是目前治疗

**基金项目:**北京市石景山区医学重点扶持专科建设项目(20170006)  
**通讯作者:**黄仲夏, 主任医师, 教授, 硕士; 首都医科大学附属北京朝阳医院西院, 北京市石景山区京原路5号(100043); E-mail: huangzhongxia@sina.com  
**收稿日期:** 2018-06-12; **修回日期:** 2018-08-03

MM 的一线靶向药物,不同作用机制的药物组成的三药联合化疗方案是 MM 治疗的主要方案。

对于年轻的或适合做自体造血干细胞移植(ASCT)的 MM 患者,治疗方案一般包括 4~6 个周期的诱导治疗、随后给予自体干细胞移植(ASCT)巩固强化以及维持治疗<sup>[1]</sup>。根据 2018 年 NCCN 指南<sup>[2]</sup>,诱导方案以硼替佐米(V 或 P)/来那度胺(R)/地塞米松(D)(VRD 或 PRD)、硼替佐米/阿霉素/地塞米松(VAD 或 PAD)和硼替佐米/沙利度胺/地塞米松(VTD 或 PTD)作为此类患者的 I 类治疗推荐方案,一般状态差的患者可给予硼替佐米/地塞米松(VD)或来那度胺/地塞米松(RD)的 2 药方案,每周期化疗后评估治疗疗效。硼替佐米基础方案是治疗 MM 合并肾功能不全患者的首选治疗方案<sup>[3]</sup>。诱导或 ASCT 后给予 2~3 个疗程有效的巩固治疗方案旨在进一步减少 ASCT 后残留病变<sup>[1]</sup>。

对于老年虚弱的 MM 患者,美法仑(M)和泼尼松(P)与沙利度胺或硼替佐米组成的 MPT 或 VMP 方案已获批准成为新诊断老年 MM 患者(不适合进行 ASCT)的标准治疗选择。老年患者虚弱程度是较细胞遗传学和 ISS 分期更能影响总生存期(OS)的因素,虚弱程度较重的患者可以对化疗剂量做出梯度递减<sup>[4]</sup>。对于不适合行 ASCT 的患者,VRD 或 VD 方案可以作为 I 类治疗推荐方案<sup>[2]</sup>。

经过上述治疗病情缓解后,推荐来那度胺或硼替佐米用于维持治疗,而前者因为可改善患者的生存而获得了 I 类治疗推荐;维持治疗的时间一般持续 1~2 年或直到病情进展<sup>[2]</sup>。

治疗后患者疗效评估的主要指标为血或尿中的 M 蛋白水平,尚需要结合 CRAB 的临床数据的改善情况、骨髓中克隆性浆细胞和髓外浆细胞瘤的缩小程度等,评估患者为部分缓解(PR)、非常好的部分缓解(VGPR)、完全缓解(CR)及引入血清游离轻链(sFLC)的严格完全缓解(sCR)。理想的疗效要求达到至少 PR,且疗效维持 6 周以上<sup>[1]</sup>。达到 VGPR 以上疗效的患者建议给予一次 ASCT 治疗,如果 ASCT 的疗效不能维持 18 个月,不建议第二次 ASCT 治疗<sup>[2]</sup>。

## 2 复发难治多发性骨髓瘤的治疗

### 2.1 复发难治性骨髓瘤(RRMM)的定义

MM 的复发或进展往往意味着即刻或不久后即

将需要治疗,临床复发主要指患者再次出现了 MM 相关的 CRAB 症状之一。难治性 MM(RRMM)的定义为对挽救治疗或者在既往一线治疗至少获得 M 蛋白下降 25%的微小缓解(MR)后,在 60d 内出现病情进展。病情进展指 M 蛋白水平升高 25%以上。原发难治的定义为应用任何治疗都不能达到 MR 的疗效<sup>[1]</sup>。

### 2.2 骨髓瘤复发难治的机理

近来研究表明,基因组高度不稳定和对微环境的高度依赖是 MM 的突出特征。MM 发病初期便具有不同基因组改变的主要克隆与亚克隆混合并存,病程中这些亚克隆相互竞争,在药物选择压力的作用下,形成一个耐药优势亚克隆并显著扩增,从而导致 MM 的进展和复发。Weinhold 等<sup>[5]</sup>的研究也表明骨髓瘤复发过程中往往伴随 TP53 或其他抑癌基因失活事件的出现以及由于继发易位至 Ig 和其他基因座导致 MYC 失调,从而导致类似淋巴瘤的双重打击(double-hit)。因此骨髓瘤的进展符合达尔文进化论,亚克隆的不断出现和演变导致疾病不断进展及耐药发生<sup>[6]</sup>。

此外,MM 肿瘤的发生与人体免疫缺陷导致免疫监视功能下降有关。在 MM 中破骨细胞(OC)除了导致骨质破坏之外,还发挥着重要的免疫调控作用。骨髓瘤细胞与 OC 共同作用,促进微环境中免疫抑制分子的高表达,从而抑制骨髓瘤微环境中 T 细胞功能,导致 MM 细胞免疫逃逸<sup>[7]</sup>。An 等<sup>[8]</sup>的研究发现,在 MM 中 OC 通过上调免疫检查点蛋白 PD-L1 和 CD200 等诱导 T 细胞凋亡;OC 分泌细胞因子特别是增殖诱导配体(APRIL)的产生,显著提高 MM 细胞 PD-L1 的表达。重要的是,抗 CD38 单克隆抗体 SAR 可以部分克服 OC 的免疫抑制作用,从而恢复 T 细胞的细胞毒性免疫功能。

### 2.3 RRMM 患者治疗时机的选择

关于复发 MM 患者的治疗时机,如果复发呈现新的或更严重的 CRAB 症状,则必须立即进行治疗。生化复发则建议至少每 3 个月随访一次,严密监测 M 蛋白水平直至显著进展。此外,如果间隔 2 个月连续两次测量存在“重大”生化复发,包括以下任何一项:(1)M 组分加倍,绝对值 $\geq 5\text{g/L}$ , (2)增加血清 M 蛋白绝对水平 $\geq 1\text{g/dl}$ 或尿 M 蛋白 $\geq 500\text{mg}/24\text{h}$ 或 FLC 水平 $\geq 20\text{mg/dl}$ ,或存在高风险因素的情

况下,如诊断时存在侵袭性疾病、存在即将发生器官功能障碍的风险或存在不良遗传学改变如 del17p 等,则应在生化复发阶段开始治疗<sup>[9]</sup>。

#### 2.4 RRMM 患者化疗前需要考虑的因素

对 RRMM 患者的治疗,要更多考虑既往的治疗方案对目前造成的影响(如既往治疗方案的缓解程度和持续时间、药物毒副作用如神经炎、血栓事件等)以便作出最佳治疗选择<sup>[10]</sup>。

对于进行 ASCT 治疗的患者,深度的治疗反应则可能导致寡克隆重建,其特征在于瞬时存在不同同种型的单克隆丙种球蛋白病,持续数周至一年。干细胞移植后寡克隆重建的出现可能对患者总体生存是有利的特征,而不是恶性浆细胞克隆演变<sup>[11]</sup>。

需特别注意某些 MM 患者复发时血中 M 蛋白的重链可能不高,仅仅本周蛋白或血清游离轻链(sFLC)升高,称为轻链逃逸(LCE)。Kraj 等<sup>[12]</sup>提出 LCE 现象通常出现在高剂量化疗后,表现为血中 M 蛋白水平显著降低,而 CRAB 症状却加重。这在一定程度上反映了优势亚克隆的改变,这些轻链亚克隆可能更具侵袭性和耐药性<sup>[12,13]</sup>。

#### 2.5 RRMM 治疗方案的选择

对于 RRMM 患者可选择既往未用过的药物或重组方案,在患者耐受的情况下通常建议三联疗法治疗复发性疾病<sup>[14]</sup>。治疗方案选择首先考虑含未使用的一线药物的方案(或来自药物类别的其他药物)。用先前使用的药物进行再治疗也被认为是可行的,但需要根据一线诱导治疗缓解的深度、缓解的时间及毒副反应确定,如果原来的诱导缓解方案其缓解时间超过 6 个月可以使用原来有效的诱导方案再诱导治疗<sup>[14]</sup>。

越来越多的证据表明深度的治疗应答反应与更好的无进展生存期(PFS)相关<sup>[15]</sup>。然而在临床工作中,CR 并不足以评价 MM 患者预后的高度差异性。微小残留病(MRD)是指 MM 患者在治疗达到传统上的 CR 时,采用 10<sup>-6</sup> 以上的敏感方法如下一代测序或八色流式细胞仪等方法对残留的肿瘤细胞进行定量的方法。二代流式细胞术(NGF)、二代测序(NGS)或 PET-CT 被用于 MRD 的检测<sup>[16]</sup>。IMWG 出现了基于 MRD 的在 CR 基础上更严格的疗效标准<sup>[1]</sup>,MRD 阴性状态对于 PFS 和 OS 期的预后价值远超过 CR 的预后价值<sup>[17]</sup>,而 MRD 阳性也是 MM 复发的根源之一。

### 3 RRMM 患者新药的应用

2015 年后新一代药物特别是单克隆抗体类药物的应用使 RRMM 治疗有了新的选择,使 MM 的治疗进入了免疫靶向治疗时代。

#### 3.1 新一代蛋白酶体抑制剂

##### 3.1.1 卡非佐米(Carfilzomib)

被美国 FDA 批准为第二代蛋白酶体抑制剂,对不论是否用过硼替佐米的 RRMM 患者均有良好的疗效。ENDEAVOR 研究选取 899 例 RRMM 患者,比较了卡非佐米+地塞米松(KD 方案)与硼替佐米+地塞米松(VD 方案)治疗 RRMM 的 III 期临床试验,结果显示 KD 与 VD 组的中位 PFS 分别为 22.2 个月和 8.5 个月,KD 组明显优于 VD 组( $P < 0.001$ );周围神经病变 1~2 级且少见,但需要注意其对心脏的毒副作用<sup>[17]</sup>。

##### 3.1.2 依沙佐米(ixazomib)

是新一代口服蛋白酶体抑制剂,中国 FDA 已批准其用于单药治疗应用过包括蛋白酶体抑制剂和免疫调节剂治疗仍复发的 MM 患者。Moreau 等<sup>[18]</sup>研究对比了接受 ixazomib+来那度胺+地塞米松(ixazomib 组)或安慰剂+来那度胺+地塞米松(安慰剂组)治疗 RRMM 的 3 期临床试验,ixazomib 组与安慰剂组的 PFS 分别为 20.6 个月和 14.7 个月,ORR 分别为 78% 和 72%,ixazomib 组 CR 率和 VGPR 率分别为 48% 和 39%。Ixazomib 最大优势是口服,适合老年、身体虚弱不适合静脉药物治疗或静脉给药困难的患者,且安全性好。

#### 3.2 新一代免疫调节药物

泊马度胺(pomalidomide)是第三代免疫调节剂,Dimopoulos 等<sup>[19]</sup>进行的 MM-010 (STRATUS)研究选取 604 例 RRMM 患者,以泊马度胺(4 mg/d,第 1~21d 给药)+低剂量地塞米松[40 mg/d ( $\leq 75$  岁)或 20mg/d ( $> 75$  岁),第 1、8、15、22d 给药]进行化疗,周期为 28d,试验结果显示,ORR 为 35%,PFS 为 4.2 个月,OS 为 11.9 个月。相比较于沙利度胺和来那度胺,其抗骨髓瘤作用强,毒副反应小。

#### 3.3 单克隆抗体

##### 3.3.1 CD38 单抗

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)、抗体依赖的

细胞吞噬作用 (ADPC)、补体依赖的细胞毒效应 (CDC)和直接抑制 CD38 的酶活性。Daratumumab 为人源化抗 CD38IgG1 单克隆抗体,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,共纳入 569 例 RRMM 患者,纳入患者既往接受过平均 1 线的方案;结果显示联合 Daratumumab 治疗组的总有效率达 93%,包括 CR 率 43%,VGPR 率 33%,其总有效率显著性高于对照组的 76%<sup>[20]</sup>。此外,Isatuximab 是抗 CD38 酶活性作用最强的 CD38 单克隆抗体,MOR202 则通过 ADCC 和 ADCP 发挥抗骨髓瘤效应<sup>[21]</sup>。

### 3.3.2 艾洛珠单抗(Elotuzumab)

Elotuzumab 是抗 CS1 单克隆抗体,其靶点 SLAMF7 存在于骨髓瘤细胞和 NK 细胞表面,通过激活 NK 细胞增强其介导的细胞毒效应 (ADCC)作用。不仅可以杀灭肿瘤细胞,还可激活 NK 细胞,提高免疫系统对抗肿瘤的能力。1 项随机 III 期 ELOQUENT-2 研究(NCT01239797)评估了 Elotuzumab+来那度胺+地塞米松 (ELd) 与来那度胺+地塞米松 (Rd)在 RRMM 中的疗效,该试验选取了 646 例接受过 1~3 个疗程化疗的 RRMM 患者,随机分为两组,ELd 组 ORR 为 79%,中位 PFS 为 19.4 个月,Rd 组 ORR 为 66%,中位 PFS 为 14.9 个月( $P<0.05$ )<sup>[22]</sup>。

### 3.3.3 PD-1 拮抗剂

免疫检查点分子 PD-1/PD-L1 在 MM 中常高表达,利用免疫抑制性信号抑制 T 细胞功能是肿瘤逃避免疫的重要机制。派姆单抗(Pembrolizumab)是美国 FDA 2017 年 6 月批准的第一个 PD-1 免疫检测点抑制剂。Badros 等<sup>[23]</sup>进行的单中心 2 期临床研究纳入 48 例 RRMM 患者,中位年龄 64 岁,其中 73% 接受过免疫调节剂及蛋白酶体抑制剂治疗,70% 接受过干细胞移植。研究评估了派姆单抗/泊马度胺/地塞米松在 RRMM 中的疗效;结果 ORR 为 60%,其中 CR 8%,VGPR 19%,PR 33%,应答时间中位数为 14.7 个月。在中位随访 15.6 个月时,PFS 为 17.4 个月。

### 3.3.4 IL-6 抗体

白细胞介素-6(IL-6)是已知促进骨髓瘤细胞增殖和存活的细胞因子,siltuximab 为人源化抗 IL-6 单克隆抗体。San-Miguel 等<sup>[24]</sup>研究中纳入 106 例初

治且不适合干细胞移植条件患者,随机接受 9 个周期的 VMP(硼替佐米/美法仑/泼尼松)或 VMP 联合 siltuximab(每 3 周 11mg/kg),随后进行 siltuximab 维持治疗。Siltuximab+VMP 的 ORR 为 88%,VMP 的 ORR 为 80%,两级 VGPR 分别为 71%和 51%( $P=0.0382$ )。

### 3.4 Bion-1301 单抗

为首个拮抗增殖诱导配体 (APRIL) 的中和抗体。增殖诱导配体(APRIL)是肿瘤坏死因子配体超家族成员,通过与其受体 BCMA 等相互作用,对于浆细胞的分化、发育和生存必不可少。APRIL 的受体 BCMA 广泛而特异地表达于 MM 肿瘤细胞表面,是非常理想的治疗靶点。

### 3.5 CAR-T

CAR-T 治疗将患者自身或正常人的 T 细胞经过体外处理和改造后再回输给患者,用以消灭肿瘤细胞。有关 BCMA 靶点的 CAR-T 治疗研究“bb2121 治疗复发难治多发性骨髓瘤”<sup>[25]</sup>,入组 21 例患者(37~74 岁),诊断 MM 中位时间为 5(1~16)年,已输入 bb2121 CAR-T 治疗,18 例可评估初始(1 个月)的临床反应。患者中 67%有高风险的细胞遗传学,71%(15/21)曾接受过治疗。29%(6/21)对 5 种治疗方案(硼替佐米/雷那度胺/卡非佐米/泊马度胺/CD38 单抗)无效,先前均经历过自体干细胞移植治疗。研究结果显示总有效率为 94%(17/18),CR 和 VGPR 分别为 22%(4/18)和 38.9%(7/18)。

## 4 MM 治疗中尚待进一步探讨的问题

(1)MM 发病的肿瘤免疫微环境中,骨髓瘤细胞与血管内皮细胞、破骨细胞、单核细胞和 T 淋巴细胞的相互关系错综复杂,同时靶向肿瘤细胞及骨髓微环境才是 MM 理想的治疗模式。(2)MM 的遗传学异常、克隆演变是 MM 主要的生物学特征、影响预后因素及耐药的主要原因之一。(3)CAR-T 治疗的成功显示出 T 淋巴细胞在 MM 免疫治疗中的重要作用,但短期脱靶失去疗效及其治疗地位尚待进一步研究。(4)MRD 已被 IMWG 用于新的 MM 治疗疗效标准,但存在检测的标准化问题。(5)维持治疗的药物、应用人群及地位仍需要进一步探讨。

总之,在 MM 中,诱导化疗-干细胞移植或巩固

治疗-维持治疗和复发后再诱导治疗组成了MM的全程整体治疗模式。各类单克隆抗体以及CAR-T等不同免疫机制新药与其它药物的合理组合,使MM的治疗自靶向治疗跨入了免疫靶向治疗的时代,可以进一步加深MM患者的缓解深度并改善生存。

### 参考文献:

- [1] Kumar S,Paiva B,Anderson K.C,et al. (2016) International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma[J]. *Lancet Oncol*,17(8):e328-e346.
- [2] Kumar SK,Callander NS,Alsina M,et al. NCCN guidelines insights:multiple myeloma,version 3.2018. [J]. *Natl Compr Canc Netw*,2018,16(1):11-20.
- [3] Weng X,Gu C,Zhai LN,et al. Application of bortezomib to the treatment of multiple myeloma [J].*China Cancer*,2014,23(8):674-679. [翁翔,顾超,翟丽娜,等.替佐米在多发性骨髓瘤治疗中的应用[J].*中国肿瘤*,2014,23(8):674-679.]
- [4] Mateos MV,Ocio EM,Paiva B,et al. Treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma in 2015[J].*Blood Rev*,2015,29(6):387-403.
- [5] Weinhold N,Ashby C,Rasche L,et al. Clonal selection and double-hit events involving tumor suppressor genes underlie relapse in myeloma [J]. *Blood*,2016,128(13):1735-1744.
- [6] Bolli N,Avet-Loiseau H,Wedge DC,et al. Heterogeneity of genomic evolution and mutational profiles in multiple myeloma[J]. *Nat Commun*,2014,5:2997.
- [7] Feng X,Zhang L,Acharya C,et al. Targeting CD38 Suppresses induction and function of T regulatory cells to mitigate immunosuppression in multiple myeloma [J].*Clin Cancer Res*,2017,23(15):4290-4300.
- [8] An G,Acharya C,Feng X,et al. Osteoclasts promote immune suppressive microenvironment in multiple myeloma: therapeutic implication[J].*Blood*,2016,128(12):1590-603.
- [9] Ludwig H,Sonneveld P,Davies F,et al. European perspective on multiple myeloma treatment strategies in 2014 [J]. *Oncologist*,2014,19(8):829-844.
- [10] Dingli D,Ailawadhi S,Bergsagel PL,et al. Therapy for relapsed multiple myeloma:guidelines from the mayo stratification for myeloma and risk-adapted therapy [J]. *Mayo Clin Proc*,2017,92(4):578-598.
- [11] Zent C,Wilson C,Tricot G,et al. Oligoclonal protein bands and Ig isotype switching in multiple myeloma treated with high-dose therapy and hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*,1998,91(9):3518-3523.
- [12] Kraj M,Kruk B,Endean K,et al. Light chain escape in 3 cases:evidence of intraclonal heterogeneity in multiple myeloma from a single institution in poland [J].*Case Rep Hematol*,2015,2015:809840.
- [13] Hatsuse M,Fuchida S,Okano A,et al. Light chain escape followed by leukemic transformation in a patient with IgD myeloma[J] *Rinsho Ketsueki*,2015,56(1):48-50.
- [14] Chim CS,Kumar SK,Orlowski RZ,et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond [J].*Leukemia*,2018,32(2):252-262.
- [15] Barlogie B,Mitchell A,van Rhee F,et al. Curing myeloma at last: defining criteria and providing the evidence [J]. *Blood*,2014,124(20):3043-3051.
- [16] Bai Y,Orfao A,Chim CS.Molecular detection of minimal residual disease in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*,2018,181(1):11-26.
- [16] Munshi NC,Avet-Loiseau H,Rawstron AC,et al. Association of minimal residual disease with superior survival outcomes in patients with multiple myeloma:a meta-analysis [J].*JAMA Oncol*,2017,3(1):28-35.
- [17] Goldschmidt H,Moreau P,Ludwig H,et al. Carfilzomib-dexamethasone versus subcutaneous or intravenous bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma:secondary analysis of the phase 3 ENDEAVOR study[J].*Leuk Lymphoma*,2018,59(6):1364-1374.
- [18] Moreau P,Masszi T,Grzasko N,et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*,2016,374(17):1621-1634.
- [19] Dimopoulos MA,Palumbo A,Corradini P,et al. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma[J]. *Blood*,2016,128(4):497-503.
- [20] Dimopoulos MA,Oriol A,Nahi H,et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma[J]. *N Engl J Med*,2016,375(14):1319-1331.
- [21] Zamagni E,Tacchetti P,Pantani L,et al. Anti-CD38 and anti-SLAMF7: the future of myeloma immunotherapy [J]. *Expert Rev Hematol*,2018,11(5):423-435.
- [22] Dimopoulos MA,Lonial S,White D,et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth [J].*Br J Haematol*,2017,178(6):896-905.
- [23] Badros A,Hyjek E,Ma N,et al. Pembrolizumab, pomalidomide, and low-dose dexamethasone for relapsed/refractory multiple myeloma[J].*Blood*,2017,130(10):1189-1197.
- [24] San-Miguel J,Bladé 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(26):4136-4142.
- [25] Jesus G. Berdeja, Yi Lin, Noopur Raje, et al. Durable clinical responses in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma: updated results from a multicenter study of bb2121 anti-Bcma CAR T cell therapy[J]. *Blood*,2017,130:740.