

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2023.22.0874

• 综述 •

多发性骨髓瘤新型治疗方案的研究进展

千晨静, 洪梅, 夏凌辉

Advances in Emerging Therapies for Multiple Myeloma

QIAN Chenjing, HONG Mei, XIA Linghui

*Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China**Corresponding Author: XIA Linghui, E-mail: linghuixia@hust.edu.cn*

Abstract: Multiple myeloma (MM) is an incurable plasma cell malignancy with a typical course characterized by response to initial treatment and eventual resistance. Despite major advances in the clinical treatment of multiple myeloma driven by the introduction of new drugs (e.g., proteasome inhibitors and immunomodulators), MM remains incurable. Nevertheless, subsequent cycles of remission and relapse continue as long as new treatments are available to patients. With the development of many new treatments, the approval of 12 new drugs over the past 15 years, and the promising trend of clinical trials, the treatment landscape has dramatically changed and patient survival has improved. This article reviews the progress of new treatments for MM.

Key words: Multiple myeloma; Monoclonal antibodies; Antibody-drug conjugate; Bispecific antibodies; CAR-T

Funding: National Natural Science Foundation of China (No. 81974003)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 多发性骨髓瘤 (MM) 是一种无法治愈的浆细胞恶性肿瘤, 其典型病程特点是对最初治疗有所反应, 随后产生耐药性。尽管在引入新药 (如蛋白酶体抑制剂、免疫调节剂) 的推动下, 多发性骨髓瘤的临床治疗虽然取得了重大进展, 但是仍然无法完全治愈。然而只要患者有可用的新疗法, 即可实现疾病的缓解, 提高患者生存质量。这一现实促进了许多新型疗法的发展, 在过去15年中批准了12种MM新型药物, 还有更多的药物在临床试验中, 极大地改变了MM的治疗格局, 并提高了患者的生存率。本文就多发性骨髓瘤新型治疗的进展进行综述。

关键词: 多发性骨髓瘤; 单克隆抗体; 抗体-药物偶联物; 双特异性抗体; 嵌合抗原受体T细胞

中图分类号: R733.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 是一种克隆性浆细胞肿瘤, 其特征是单克隆的终末分化浆细胞在骨髓中或者髓外部位出现恶性扩增^[1]。MM之前总是出现意义不明的无症状单克隆丙种球蛋白病 (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS), 随后出现冒烟型多发性骨髓瘤 (smoldering multiple myeloma, SMM)。如果存在器官损伤的迹象, 最终会发

展为活动性骨髓瘤^[2]。MM的特征是由异常浆细胞分泌单克隆性免疫球蛋白, 导致终末器官损伤并出现特征性的临床表现例如高钙血症、肾功能衰竭、贫血和溶骨性骨破坏等^[3]。1990年代, 自体干细胞移植 (autoogous stem cell transplantation, ASCT) 成为一种广泛的治疗方式, 荟萃分析显示其是第一个在随机临床试验中显示对MM有生存获益的治疗方法^[4], 然而持续性免疫抑制以及感染等不良反应限制了移植在老年MM患者中的应用。1990年代末和2000年代初出现了治疗MM的“新药”: 蛋白酶体抑制剂 (proteasome inhibitors, PIs) 和免疫调节剂 (immunomodulatory drugs, IMiDs)^[5], 典型药物包括硼替佐米和沙利度胺等, 并且已被证明可以提高生存率^[6]。尽管MM患者总体生存率有所提高, 但绝大多数患者最终会出现疾病复发, 使后续治疗变得越来越难^[7]。随着越来越多的MM患者最终发展为复发

收稿日期: 2022-08-04; 修回日期: 2022-10-10

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81974003)

作者单位: 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科

通信作者: 夏凌辉 (1964-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事造血干细胞移植的基础研究与临床诊治工作, E-mail: linghuixia@hust.edu.cn

作者简介: 千晨静 (1995-), 女, 硕士在读, 主要从事恶性血液病研究

性或难治性MM (relapsed/refractory multiple myeloma, RRMM), 迫切需要新的有效治疗方法。本文就目前针对MM的新型治疗包括单克隆抗体 (monoclonal antibodies, McAbs)、抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)、免疫检查点抑制剂、嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T细胞治疗、双特异性抗体和双特异性T细胞接合剂等进行综述。

1 单克隆抗体

自1990年代初以来, CD38已被确定为MM免疫治疗靶向的潜在靶点。CD38是一种存在于浆细胞和红细胞上的跨膜蛋白, 它既可作为黏附分子, 又可作为参与钙代谢的胞外酶^[8]。达雷妥尤单抗 (daratumumab) 是第一个针对CD38的McAb, 在2015年获得FDA批准, 用于治疗RRMM^[9], 它通过多种杀伤机制包括诱导抗体依赖性细胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC)、补体依赖性细胞毒性以及阻断CD38等对MM细胞产生影响^[10]。多项研究显示对于RRMM患者, 达雷妥尤单抗与任何一种IMiDs联合使用可显著提高反应率和延长无进展生存期^[11]。在随后的研究中, 当达雷妥尤单抗与IMiDs或PIs (或两者) 联合作为MM初始治疗时, 其总体反应率显著上升且近90%的患者可以实现肿瘤缩小^[12]。Isatuximab是另一种抗CD38单克隆抗体, 被批准与泊马度胺 (pomalidomide, Pom) 或卡非佐米 (carfilzomib) 联合用于RRMM^[13]。除了靶向CD38, elotuzumab是另外一种批准用于MM的单克隆抗体^[14]。然而研究显示elotuzumab单药效果不佳, 但其与来那度胺或泊马度胺联合使用可降低30%~50%的MM复发率, 并且支持NK细胞和T细胞活化以杀伤肿瘤细胞^[15]。总而言之, daratumumab、isatuximab和elotuzumab等药物的临床应用为MM的免疫疗法提供了越来越多的反应数据。

2 免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 通过阻断肿瘤细胞逃避免疫杀伤的抑制性信号通路, 重新激活并促进T细胞的免疫应答能力而发挥抗肿瘤作用。程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) 抗体, 例如pembrolizumab, 将抑制信号靶向传递给T细胞, 从而增强T细胞介导的恶性肿瘤细胞毒性^[16]。目前一个合理的预期

是添加另一种T细胞激活剂, 例如IMiDs包括来那度胺和泊马度胺等, 这些药物除了对MM细胞的直接促凋亡作用外, 还通过刺激效应细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞、抑制调节性T细胞以及改变多种细胞因子包括干扰素- γ (IFN- γ) 和白细胞介素-2 (IL-2) 等来增加抗肿瘤作用^[17]。目前一项关于pembrolizumab、泊马度胺和地塞米松治疗RRMM患者的II期研究发现, 60%的客观反应率 (ORR), 包括8%的完全反应 (CR)、19%的良好部分反应 (VGPR) 和33%的部分反应 (PR), 中位缓解持续时间为14.7个月^[18]。然而, 尽管早期临床试验的疗效结果令人鼓舞, 近期一项随机试验显示使用PD-1抗体治疗RRMM的不利证据, 表明pembrolizumab+Pom/Dex的PFS为5.6个月, 而单独Pom/Dex为8.4个月^[19], 其中大约三分之一的死亡是由于免疫相关不良事件, 如心肌炎或Stevens-Johnson综合征, 并且增加了感染的风险。因此MM的免疫检查点抑制剂的进一步临床开发逐步放缓。

3 抗体-药物偶联物

抗体-药物偶联物通过将单克隆抗体与细胞毒性相结合来直接向恶性细胞靶向递送高细胞毒性药物, 从而进一步提高裸抗体的功效。第一个获批用于RRMM的抗体-药物偶联物是GSK2857916或belantamab mafodotin-blmf, 商品名为BLENREP[®]。它是一种与微管干扰剂 (mono methyl auristatin F, MMAF) 连接的抗B细胞成熟抗原 (B-cell maturation antigen, BCMA) 的单克隆抗体^[20]。I期DREAMM-1试验研究显示BLENREP作为单一疗法在60%的患者中达到CR, 中位PFS为12个月, 中位缓解持续时间为14.3个月^[21]。DREAMM-2试验是一项测试不同剂量belantamab mafodotin-blmf的随机开放标签II期研究, 也显示2.5 mg/kg队列的ORR为30%, 3.4 mg/kg队列的ORR为34%^[22]。值得注意的是, 在II期试验中的所有患者之前都曾接触过抗CD38单克隆抗体或对其耐药。此外, 在DREAMM-2试验中高达60%的患者出现角膜反应, 并且在每次使用belantamab之前都需要进行眼科检查, 这可能使这种治疗选择在某些情况下无法推广使用^[23]。

4 嵌合抗原受体-T细胞治疗

嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) -T细胞是经过基因修饰的T细胞, 具有与

TCR跨膜区和细胞内信号激活结构域连接的单链可变scFv, 细胞内结构域可以激活T细胞中的下游信号转导从而刺激T细胞毒性和促炎细胞因子释放^[24-25]。首个用于复发性MM的CAR-T产品idecabtagene vicleucel (ide-cel) 于2021年3月获批, 用于治疗包括IMiDs、PIs和抗CD38单克隆抗体治疗后病情进展的RRMM患者^[25]。Ide-cel是一种BCMA导向的CAR-T, I期研究显示RRMM患者中, Ide-cel的总体反应率为83%, 无进展生存期为12.1个月^[26]。另一项关于33例RRMM患者的Ide-cel研究显示, 中位PFS为11.8个月, ORR为85%, CR为45%, 其中76%的患者出现细胞因子释放综合征 (cytokine release syndrome, CRS) 和42%患者出现免疫效应细胞相关神经毒性综合征 (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), 严重程度分别只有6%和3% \geq 3级^[27]。CRS是一种炎性反应, 由持续的反应性细胞因子升高和血管通透性增加驱动, 严重程度可以从轻度发烧到全身性休克样疾病, 发热是CRS最常见的症状, MM患者输注CAR-T后发热的中位发病时间约为8.5天^[28]。尽管CRS和ICANS的发生率很高, 但使用托珠单抗和皮质类固醇有效地控制了这些不良反应, 并且绝大多数接受测试的患者对Ide-cel治疗具有良好的耐受性。

虽然CAR-T细胞疗法现已在MM中获得批准, 但开发仍在进行中。2022年初, 另一种具有4-1BB共刺激结构域的BCMA定向CAR-T产品ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) 成为第二个获准用于RRMM的产品, 接受cilta-cel输注的97例患者总体反应率为97%, 其中67%的患者达到完全反应或更好, 1年总生存率为89%^[29]。其中95%的受试者出现CRS, 只有4%的严重程度为3或4级。因此cilta-cel治疗后的CRS被认为是低级别且可控制的, 中位持续时间为4天, 这表明门诊给药方案的可行性将在II期CARTITUDE-2研究中进一步探索 (NCT04133636)^[30]。最近正在开发的CAR-T细胞疗法是bb21217, 它以bb2121为模型, 但由于在体外扩增过程中包含PI3K抑制剂以产生更多具有记忆表型的T细胞, 因此具有更好的细胞持久性, 早期结果在7例患者中有86%的反应率^[31]。P-BCMA-101由基于转座子的piggyBac技术制造, 该技术有利于产生具有干细胞记忆表型的T细胞并降低毒性, 已显示出疗效和更高的安全性, 在相应的1/2期临床试验中, 患者的总体反应率为57%^[32]。

5 双特异性抗体

与CAR-T类似, 双特异性抗体通过结合恶性浆细胞上的靶点 (如BCMA、GPCR5D和FcRH5) 发挥作用, 同时通过CD3与T细胞结合以产生免疫突触, 从而导致免疫细胞激活和破坏癌细胞^[33]。目前有三种双特异性抗体, 均有不同的靶点, 目前在临床研究中的双特异性抗体包括Teclistamab (抗CD3/BCMA)、Cevostamab (抗CD3/FcRH5) 和Talquetamab (抗CD3/GPCR5D)^[33]。在ASCO 2020年会上发表的一项研究中, Talquetamab在可评估反应的患者中的ORR为63%, 其中50%部分反应良好, 安全性可耐受, 没有剂量限制性毒性^[34]。Cevostamab的靶标是Fc受体同源物5 (FcRH5), 这是一种仅在B系细胞中表达并在MM细胞中普遍表达的蛋白质^[35]。在2020年美国血液学年会 (ASH) 报告中, Cevostamab用于RRMM患者的I期研究, RR为51.7%, 中位缓解持续时间尚未达到, 其中一些患者的缓解时间超过1年^[36]。

6 双特异性T细胞接合

双特异性T细胞接合 (bispecific T cell engagers, BiTE) 技术把具有两个可变区结合域的肽分子结合, 形成类似于同时靶向T细胞和肿瘤抗原的双特异性单克隆抗体, 旨在诱导T细胞介导的针对癌细胞的细胞毒性^[37]。在RRMM中, 第一项人体研究的初步结果表明, 抗BCMA双特异性T细胞接合剂AMG420在31%的患者中疗效明显, 达到反应的中位时间为1个月^[38]。尽管初步反应结果令人鼓舞, 但该研究还报告了50%患者的严重不良事件, 其中感染是主要原因^[38]。AMG 420的后期试验结果显示, 在最大耐受剂量下的反应率为70%, 其中50%达到微小残留病变 (minimal residual disease, MRD) 阴性^[39]。尽管研究显示AMG 420有一定疗效, 但目前已停止开发, 原因是其半衰期短, 需要持续的输液泵, 给患者和临床实践带来负担。目前开发了另一种BiTE名为AMG701, 其中包含一个具有更长半衰期的抗体Fc区, 以允许更方便给药。AMG701的I期研究表明, 总体初始反应率为36%, 剂量增加后反应率为83%, 中位反应时间为1个月, 最佳反应时间为2.8个月^[40]。关于AMG701的进一步试验正在进行中, 效果令人期待。

7 其他药物

一项venetoclax-硼替佐米-地塞米松与硼替佐米-地塞米松的随机Ⅲ期试验BELLINI结果显示,与对照组相比,venetoclax组客观缓解率(ORR)提高(82% vs. 69%),PFS延长(22.4 vs. 11.5个月)^[41]。尽管疗效有所提高,但由于在BELLINI研究中发现这种疗法引起感染所导致的死亡率增加,因此FDA部分搁置了venetoclax的试验。目前对MM中venetoclax的进一步研究正在进行中,但仅限于携带t(11;14)突变的患者。一项Ⅱ期研究检查了venetoclax-地塞米松治疗31例t(11;14)的三级难治性MM患者的疗效,缓解率约为50%,PFS为11个月^[42]。然而,需要更大规模的研究来证实venetoclax在MM患者中的疗效。Selinexor是一种选择性核输出抑制剂(selective inhibitor of nuclear export, SINE),其功能是通过阻断蛋白质从细胞核转运到MM细胞的细胞质中来恢复肿瘤抑制蛋白、抑癌基因和DNA损伤修复复合物的定位^[43]。在STORM研究中,selinexor与低剂量地塞米松联合使用可使先前接受过两种IMiDs和两种PIs药物(“四联耐药”)治疗的患者的ORR为21%,而四联加单克隆抗体(“五联耐药”)患者的ORR为20%。有趣的是,对于t(4;14)、t(14;16)和del(17p)的患者,治疗与高风险细胞遗传学无关,ORR为35%^[44]。该研究发现中位缓解持续时间为5个月,65%的治疗缓解患者在12个月时仍生存^[44]。正在进行的I b/Ⅱ期STOMP(试验临床试验编号:NCT02343042)正在研究selinexor和低剂量地塞米松联合其他MM疗法,包括来那度胺、泊马度胺、硼替佐米、卡非佐米等,效果令人期待。

8 结论

多发性骨髓瘤是一种无法治愈的血液系统恶性肿瘤,虽然前期治疗方面取得了重大进展,但最终会复发并导致绝大多数患者死亡。目前关于MM的新的治疗策略和方式正在迅速发展,未来可能会涉及前期将单克隆抗体与强效新药联合使用,以及ADC、双特异性抗体和CAR-T疗法在早期复发中的应用等,但这些新型疗法及其排序的最佳组合仍需要进一步的数据支持。

参考文献:

[1] Kazandjian D. Multiple myeloma epidemiology and survival: A unique malignancy[J]. *Semin Oncol*, 2016, 43(6): 676-681.
[2] Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, et al. Multiple myeloma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17046.

[3] Bianchi G, Anderson KC. Understanding biology to tackle the disease: Multiple myeloma from bench to bedside, and back[J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(6): 422-444.
[4] Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myélome[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(2): 91-97.
[5] Mark T, Niesvizky R, Coleman M. Novel agents in myeloma: an exciting saga[J]. *Cancer*, 2009, 115(2): 236-242.
[6] Brenner H, Gondas A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2521-2526.
[7] Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma[J]. *Blood*, 2008, 111(6): 2962-2972.
[8] de Weers M, Tai YT, van der Veer MS, 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] Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(13): 1207-1219.
[10] Sherbenou DW, Mark TM, Forsberg P. Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: A New Wave of the Future[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(9): 545-554.
[11] 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.
[12] 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.
[13] Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study[J]. *Lancet*, 2019, 394(10214): 2096-2107.
[14] Martin TG, Corzo K, Chiron M, et al. Therapeutic Opportunities with Pharmacological Inhibition of CD38 with Isatuximab[J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1522.
[15] 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.
[16] Rosenblatt J, Avigan D. Targeting the PD-1/PD-L1 axis in multiple myeloma: a dream or a reality?[J]. *Blood*, 2017, 129(3): 275-279.
[17] Davis MP, Dickerson ED. Thalidomide: dual benefits in palliative medicine and oncology[J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2001, 18(5): 347-351.
[18] 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.

- [19] Mateos MV, 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.
- [20] Tai YT, Mayes PA, Acharya C, *et al.* Novel anti-B-cell maturation antigen antibody-drug conjugate (GSK2857916) selectively induces killing of multiple myeloma[J]. *Blood*, 2014, 123(20): 3128-3138.
- [21] Trudel S, Lendvai N, Popat R, *et al.* Targeting B-cell maturation antigen with GSK2857916 antibody-drug conjugate in relapsed or refractory multiple myeloma (BMA117159): a dose escalation and expansion phase 1 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(12): 1641-1653.
- [22] Lonial S, Lee HC, Badros A, *et al.* Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 207-221.
- [23] Patel SV, Joshi N, Thareja T, *et al.* Corneal epithelial toxicity induced by belantamab mafodotin[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021, 49(9): 1113-1115.
- [24] Teoh PJ, Chng WJ. CAR T-cell therapy in multiple myeloma: more room for improvement[J]. *Blood Cancer J*, 2021, 11(4): 84.
- [25] Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma[J]. *Blood*, 2017, 130(24): 2594-2602.
- [26] Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1821.
- [27] Raje N, Berdeja J, Lin Y, *et al.* Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(18): 1726-1737.
- [28] Yan Z, Zhang H, Cao J, *et al.* Characteristics and Risk Factors of Cytokine Release Syndrome in Chimeric Antigen Receptor T Cell Treatment[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 611366.
- [29] Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ, *et al.* Ciltacabtagene autoleucl, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10297): 314-324.
- [30] Lin Y, Martin T, Cohen AD, *et al.* Cytokine release syndrome in patients with relapsed/refractory multiple myeloma treated with ciltacabtagene autoleucl in the Phase 1b/2 CARTITUDE-1 Study[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(3 Suppl): S43-S44.
- [31] Shah N, Alsina M, Siegel DS, *et al.* Initial results from a phase 1 clinical study of bb21217, a next-generation anti Bcma CAR T therapy[J]. *Blood*, 2018, 132(Suppl 1): 488.
- [32] Costello CL, Cohen AD, Patel KK, *et al.* Phase 1/2 Study of the Safety and Response of P-BCMA-101 CAR-T Cells in Patients with Relapsed/Refractory (r/r) Multiple Myeloma (MM) (PRIME) with Novel Therapeutic Strategies[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 29-30.
- [33] Lancman G, Sastow DL, Cho HJ, *et al.* Bispecific Antibodies in Multiple Myeloma: Present and Future[J]. *Blood Cancer Discov*, 2021, 2(5): 423-433.
- [34] Chari A, Berdeja JG, Oriol A, *et al.* A phase 1, first-in-human study of talquetamab, a G protein-coupled receptor family C group 5 member D (GPRC5D) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM)[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 40-41.
- [35] Elkins K, Zheng B, Go M, *et al.* FcRL5 as a Target of Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Multiple Myeloma[J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(10): 2222-2232.
- [36] Cohen AD, Harrison SJ, Krishnan A, *et al.* Initial Clinical Activity and Safety of BFCR4350A, a FcRH5/CD3 T-Cell-Engaging Bispecific Antibody, in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 42-43.
- [37] Nishida H. Rapid Progress in Immunotherapies for Multiple Myeloma: An Updated Comprehensive Review[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(11): 2712.
- [38] Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al.* 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(15_suppl): 8007.
- [39] Topp MS, Duell J, Zugmaier G, *et al.* Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(8): 775-783.
- [40] Harrison SJ, Minnema MC, Lee HC, *et al.* A Phase 1 First in Human (FIH) Study of AMG 701, an Anti-B-Cell Maturation Antigen (BCMA) Half-Life Extended (HLE) BiTE® (bispecific T-cell engager) Molecule, in Relapsed/Refractory (RR) Multiple Myeloma (MM)[J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 28-29.
- [41] Kumar SK, Harrison SJ, Cavo M, *et al.* Venetoclax or placebo in combination with bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (BELLINI): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1630-1642.
- [42] Kaufman JL, Gasparetto C, Schjesvold FH, *et al.* Targeting BCL-2 with venetoclax and dexamethasone in patients with relapsed/refractory t(11;14) multiple myeloma[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(4): 418-427.
- [43] Richter J, Madduri D, Richard S, *et al.* Selinexor in relapsed/refractory multiple myeloma[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11: 2040620720930629.
- [44] Vogl DT, Dingli D, Cornell RF, *et al.* Selective Inhibition of Nuclear Export With Oral Selinexor for Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 859-866.

[编辑: 尤婷婷; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

千晨静: 论文撰写与修改

洪梅、夏凌辉: 论文审校