

DOI: 10.59715/pntjimp.1.3.1

Vai trò của kháng thể đơn dòng Daratumumab trong điều trị đa u tủy

Châu Hồng Anh^{1,3}, Cồ Nguyễn Phương Dung^{1,3}, Trần Quốc Tuấn^{2,3}

¹Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch.

²Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

³Bệnh viện Truyền máu Huyết học Thành phố Hồ Chí Minh.

Tóm tắt

Đa u tủy là một bệnh lý gây tổn thương tủy xương và nhiều cơ quan ngoài xương do sự tăng sinh ác tính của dòng tương bào. Chiến lược điều trị trong đa u tủy đã đạt được nhiều tiến bộ, đặc biệt là sự phát triển của các thuốc điều hòa miễn dịch, thuốc ức chế proteasome và phương pháp cấy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân. Tuy nhiên, phần lớn bệnh vẫn không thể chữa khỏi và hầu hết bệnh nhân đều tái phát. Trong những năm gần đây, sự ra đời của Daratumumab, một kháng thể đơn dòng chống lại CD38 đã mở ra một tương lai đầy hứa hẹn cho bệnh nhân đa u tủy. Daratumumab chống lại tế bào đa u tủy thông qua các cơ chế tác động miễn dịch phụ thuộc Fc, gây hiện tượng apoptosis thông qua liên kết chéo và tác động biến đổi hoạt tính enzyme của CD38. Hiệu quả của Daratumumab đã được chứng minh thông qua nhiều thử nghiệm lâm sàng. Vào tháng 11 năm 2016, kết quả từ nghiên cứu CASTOR và POLLUX đã dẫn đến việc FDA phê duyệt Daratumumab với Vd hoặc Rd cho những bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị. Thêm vào đó, FDA và EMA cũng đã phê duyệt 2 phác đồ Daratumumab với VMP và Daratumumab với Rd cho bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán không đủ điều kiện cấy ghép thông qua kết quả từ 2 thử nghiệm ngẫu nhiên ALCYONE và MAIA. Ngoài ra, kết quả của thử nghiệm CASSIOPEIA cũng đã tạo cơ sở cho FDA chấp thuận Daratumumab kết hợp VTd ở bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán đủ điều kiện cấy ghép. Daratumumab đã cải thiện đáng kể kết quả điều trị ở bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị cũng như bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán. Chính vì vậy mà ngày nay Daratumumab ngày càng được ứng dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng.

Từ khóa: CD38, kháng thể đơn dòng, Daratumumab, đa u tủy.

Abstract

The role of daratumumab monoclonal antibody in the treatment of multiple myeloma

Multiple myeloma is a disease that damages the bone marrow and many extra-skeletal organs due to malignant proliferation of plasma cells. Therapeutic strategies for multiple myeloma have made great progress, especially with the development of immunomodulatory drugs, proteasome inhibitors and autologous hematopoietic stem cell transplantation. However, the majority of the disease remains incurable and most patients relapse. In recent years, introduction of Daratumumab, an anti-CD38 monoclonal antibody, has opened up a promising future for patients with multiple myeloma. Daratumumab acts against multiple myeloma cells through Fc-

Ngày nhận bài:

16/4/2022

Ngày phân biện:

11/6/2022

Ngày đăng bài:

20/7/2022

Tác giả liên hệ:

Châu Hồng Anh

Email: chauhonganh

141996@gmail.com

ĐT: 0932291465

dependent immunomodulatory mechanisms, induces apoptosis through cross-linking and modifies CD38 enzymatic activity. The effectiveness of Daratumumab has been demonstrated through numerous clinical trials. In November 2016, results from the CASTOR and POLLUX studies led to FDA approval of Daratumumab with Vd or Rd for patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Further, the FDA and EMA also approved two regimens of Daratumumab with VMP and Daratumumab with Rd for transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma patients through results from two randomized trials, ALCYONE and MAIA. In addition, the results of the CASSIOPEIA trial also provided the basis for FDA approval of Daratumumab plus VTd in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients. Daratumumab has significantly improved treatment outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma as well as in patients with newly diagnosed multiple myeloma. Therefore, Daratumumab is more and more widely applied in clinical practice today.

Key word: CD38, monoclonal antibody, Daratumumab, Multiple myeloma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đa u tủy là một bệnh lý gây ra do sự rối loạn tăng sinh của dòng tương bào, được đặc trưng bởi sự tiết protein đơn dòng trong máu hoặc nước tiểu và rối loạn chức năng cơ quan đích, biểu hiện như thiếu máu, tăng canxi máu, suy thận và những tổn thương hủy xương (1).

Đa u tủy đứng hàng thứ hai trong số những bệnh lý huyết học ác tính, chiếm khoảng 10 - 15% tổng số các chẩn đoán mới. Trong năm 2020, thống kê từ GLOBOCAN cho thấy tỉ lệ đa u tủy mới mắc là 1,8/100.000 người và tỉ lệ tử vong là 1,1/100.000 người.

Hiện nay, chiến lược điều trị đa u tủy ngày càng phát triển và mở rộng nhờ vào sự ra đời của nhiều loại thuốc mới. Các lựa chọn điều trị như cấy ghép tế bào gốc tự thân, thuốc điều hòa miễn dịch và thuốc ức chế proteasome có thể phục hồi và tăng cường đáp ứng miễn dịch để chống lại các tương bào ác tính. Tuy nhiên, bất chấp sự thành công về mặt lâm sàng của các liệu pháp này, đa u tủy phần lớn vẫn không thể chữa khỏi và hầu hết bệnh nhân đều tái phát (2). Bên cạnh đó, tỷ lệ tử vong do đa u tủy vẫn còn cao, với tỷ lệ sống thêm 5 năm ước tính khoảng 52,2%. Điều này đã đặt ra thách thức lớn cho các nhà nghiên cứu lâm sàng cũng như cho thấy sự cần thiết để tìm ra những lựa chọn điều trị hiệu quả hơn.

Các kháng thể đơn dòng đã được chứng minh là đặc biệt hiệu quả trong một vài bệnh

lý ác tính về huyết học và u đặc (3). Vào những năm 1990, việc phát triển các kháng thể đơn dòng trong bệnh lý đa u tủy đã bắt đầu hình thành. Ngày nay, Daratumumab đã được FDA (Food and Drug Administration - Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ) phê duyệt để điều trị cho bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị cũng như bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán. Với cơ chế hoạt động mới mẻ và hoàn toàn khác biệt cùng với hiệu quả ngày càng trở nên rõ ràng hơn, Daratumumab đã mở ra một tương lai đầy hứa hẹn cho bệnh nhân đa u tủy.

2. KHÁI NIỆM VỀ CD38

CD38 (còn gọi là kháng nguyên T10) được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1980 bởi Reinherz E. L., Schlossman S. và các cộng sự trong quá trình phân tích trên bề mặt tế bào lympho người bằng cách sử dụng các kháng thể đơn dòng để tìm kiếm thụ thể tế bào T (4).

CD38 là một glycoprotein xuyên màng loại II có trọng lượng phân tử 46 - kDa được biểu hiện trên các tế bào dòng lympho, dòng tủy và cả trên các mô không tạo máu. So sánh mức độ biểu hiện CD38 trên các quần thể tế bào này cho thấy rằng, CD38 có biểu hiện cao nhất trên tương bào, sau đó là tế bào giết tự nhiên (NK) và tiếp đến là quần thể tế bào B và T (5).

CD38 đảm nhận nhiều chức năng khác nhau, bao gồm hoạt động của ectoenzym cũng như điều hòa sự kết dính tế bào và truyền tín

hiệu qua trung gian thụ thể. Với vai trò là một ectoenzym, CD38 vừa có hoạt tính cyclase vừa có hoạt tính hydrolase, CD38 hoạt động như một cảm biến xúc tác quá trình chuyển đổi nicotinamide adenin dinucleotide (NAD⁺) và nicotinamide adenin dinucleotide phosphate (NADP⁺) thành cyclic adenosine diphosphate ribosyl (cADPR), ADPR, và axit nicotinic adenin dinucleotide phosphate (NAADP), chất nền cần thiết cho quá trình điều chỉnh tín hiệu canxi nội bào. cADPR, ADPR và NAADP là những chất truyền tin thứ hai điều chỉnh sự huy động Ca²⁺ từ tế bào và kích hoạt các con đường tín hiệu nhằm kiểm soát các quá trình sinh học khác nhau, chẳng hạn như tăng sinh tế bào lympho và sự bài tiết insulin bởi các tế bào β trong tuyến tụy.

Trong các nghiên cứu ban đầu tìm hiểu về chức năng thụ thể của CD38, người ta thấy rằng CD38 làm trung gian liên kết tế bào với nội mô và đóng một vai trò quan trọng trong sự di chuyển của tế bào lympho, cũng như thể hiện những liên kết chức năng với các phân tử bề mặt của tế bào T, B và tế bào NK.

Vai trò của CD38 trong kết dính tế bào đã được xác định rõ ràng hơn bằng việc tìm thấy CD31 là phối tử bề mặt đối với CD38 trên tế bào nội mô. Deaglio và cộng sự đã nhận thấy rằng tương tác CD38/CD31 dẫn đến tín hiệu xuyên màng được đặc trưng bởi sự huy động canxi và bài tiết cytokine. Sự gắn kết giữa CD38 và kháng thể làm kích hoạt các tế bào lympho T, giúp các tế bào này tiết interleukin (IL)-6, yếu tố kích thích quần thể tế bào hạt - đại thực bào (GM-CSF), interferon- γ (IFN- γ) và cytokine IL-10. Trong các nghiên cứu khác, sự gắn kết giữa kháng thể đơn dòng và CD38 trên tế bào NK cũng được chứng minh là gây ra dòng chảy canxi và phosphoryl hóa tyrosine, bên cạnh đó còn tác động đến tế bào NK làm giải phóng IFN- γ , GM-CSF và phản ứng độc tế bào dẫn đến việc phóng thích các granzyme và cytokine.

Với sự biểu hiện cao và đồng nhất của CD38 trên tế bào đa u tủy cùng với chức năng tế bào quan trọng đã khiến CD38 trở thành đích nhắm lý tưởng trong điều trị đa u tủy.

KHÁI NIỆM VỀ KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG

Kháng thể đơn dòng là những kháng thể có tính đặc hiệu duy nhất và có khả năng liên kết với cùng một quyết định kháng nguyên (epitope). Các kháng thể này được tạo ra từ một dòng tế bào lympho B.

Năm 1975, George Köhler và Cesar Milstein lần đầu tiên tạo ra kháng thể đơn dòng được sản xuất bằng kỹ thuật hybridoma, điều này đã tác động mạnh mẽ đến ngành nghiên cứu sinh học cơ bản và y học lâm sàng lúc bấy giờ. Kỹ thuật này được thực hiện bằng cách kết hợp các tế bào B đã được hoạt hóa hình thành kháng thể với tế bào đa u tủy, từ đó thu được các tế bào lai, các tế bào này được thừa hưởng khả năng của tế bào B đã hoạt hóa để tiết ra một loại kháng thể duy nhất cùng với khả năng bất tử của tế bào đa u tủy. Tế bào lai đã được chọn sẽ liên tục phát triển, cung cấp nguồn kháng thể vô tận với tính đặc hiệu duy nhất. Việc tạo ra các kháng thể đơn dòng đã cho thấy nhiều ứng dụng trong nghiên cứu cơ bản và chẩn đoán, vì vậy năm 1984, Köhler và Milstein đã được trao tặng giải Nobel về Y học.

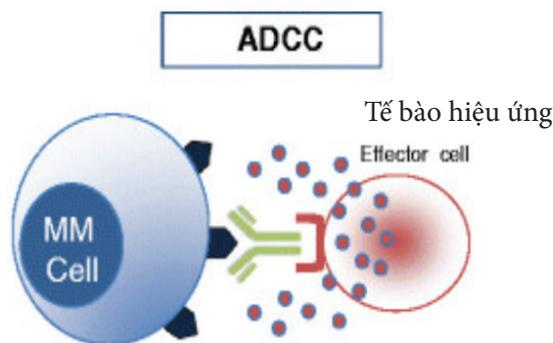
Ngày nay, có khoảng 30 kháng thể đơn dòng được FDA chấp thuận sử dụng cho người để điều trị các bệnh lý khác nhau bao gồm: ung thư, viêm mãn tính, cấy ghép, bệnh truyền nhiễm và bệnh tim mạch (6). Chỉ trong vòng 30 năm kể từ lần đầu tiên được cấp phép sử dụng, kháng thể đơn dòng đã mang lại nhiều thành tựu nổi bật, được ứng dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng và sẽ là mục tiêu để các nhà nghiên cứu lâm sàng tiếp tục phát triển trong tương lai.

3. CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA DARATUMUMAB

Daratumumab là một kháng thể đơn dòng của người nhắm vào một quyết định kháng nguyên duy nhất trên glycoprotein CD38. Daratumumab có hoạt tính chống lại tế bào đa u tủy thông qua các cơ chế tác động miễn dịch phụ thuộc Fc, cụ thể là con đường độc tế bào qua trung gian kháng thể (ADCC), con đường thực bào qua trung gian kháng thể (ADCP) và con đường độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC).

Bên cạnh đó, Daratumumab còn có tác động gây hiện tượng apoptosis thông qua liên kết chéo và tác động biến đổi hoạt tính enzyme của CD38.

Con đường độc tế bào qua trung gian kháng thể (ADCC)



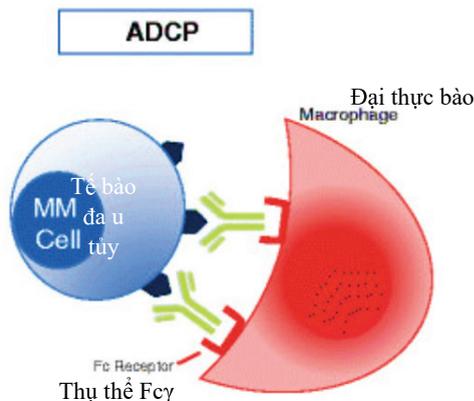
Hình 1: Cơ chế ADCC (7)

*ADCC: Con đường độc tế bào qua trung gian kháng thể.

ADCC là cơ chế tiêu diệt tế bào đích qua trung gian kháng thể quan trọng nhất. Sự gắn kết giữa các thụ thể Fc γ (Fc γ Rs) được biểu hiện trên tế bào hiệu ứng với đoạn Fc của Daratumumab gây ra quá trình phosphoryl hóa nội bào của các mô tip hoạt hóa dựa trên tyrosine miễn dịch của Fc γ Rs dẫn đến ly giải các tế bào đích (8). Các Fc γ R chính được biểu hiện trên tế bào hiệu ứng là CD32c và CD16 trên tế bào NK và CD64 trên đại thực bào, tế bào đuôi gai, neutrophils, eosinophils. Tế bào NK tiêu diệt tế bào đích thông qua phản ứng thoát hạt và giải phóng các protein độc như perforin và granzyme, bên cạnh đó thông qua việc kích hoạt thụ thể chết tế bào (ví dụ nhóm thụ thể yếu tố hoại tử khối u, TNFRs), làm cho tế bào đích chết theo chương trình tế bào. Neutrophils gây độc tế bào thông qua việc phá hủy màng sinh chất, dẫn đến ly giải các tế bào đích. Mặc dù đại thực bào chủ yếu tham gia vào con đường ADCP nhưng đại thực bào nhóm M1 cũng được cho là có vai trò trong ADCC thông qua việc giải phóng oxit nitric (NO) và các gốc oxy tự do (ROS) (8). Cuối cùng, tế bào $\gamma\delta$ T tiêu diệt tế bào đích thông qua ADCC nhờ vào cơ chế phụ thuộc CD16 gây ra phản ứng thoát hạt và giải phóng LAMP-1 hoặc CD107a. Tuy nhiên, hiện nay vai trò của đại thực bào, neutrophils, eosinophils và

tế bào $\gamma\delta$ T trong ADCC vẫn chưa được biết rõ, cần được nghiên cứu thêm.

Con đường thực bào qua trung gian kháng thể (ADCP)

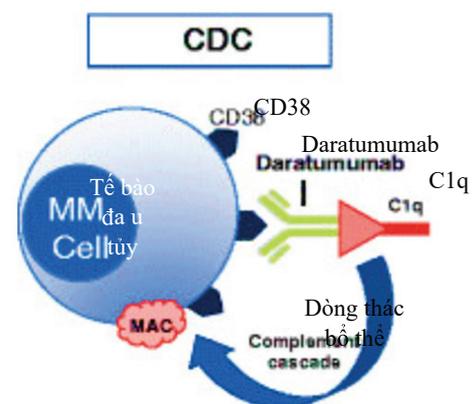


Hình 2: Cơ chế ADCP (7)

*ADCP: Con đường thực bào qua trung gian kháng thể.

Quá trình thực bào cũng góp phần vào cơ chế chống lại tế bào đa u tủy của các kháng thể đơn dòng kháng CD38. Các nghiên cứu in vitro đã chứng minh rằng các tế bào đa u tủy bị tấn công bởi Daratumumab sẽ nhanh chóng bị các đại thực bào tiêu diệt. Các tế bào đa u tủy được opsonin hóa bởi kháng thể sẽ kích hoạt các thụ thể Fc γ được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào miễn dịch, thúc đẩy quá trình thực bào thông qua việc nội bào hóa và do đó làm ly giải các tế bào đích thông qua quá trình axit hóa túi thực bào (9). ADCP là một trong những cơ chế giết tế bào đa u tủy cực kỳ hiệu quả của Daratumumab vì mỗi đại thực bào đều có khả năng nuốt chửng nhanh chóng các tế bào đa u tủy có gắn Daratumumab.

Con đường độc tế bào phụ thuộc bổ thể (CDC)

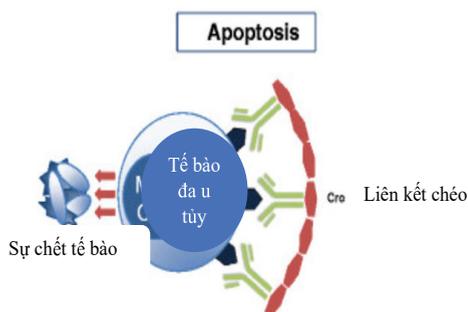


Hình 3: Cơ chế CDC(7)

*CDC: Con đường độc tế bào phụ thuộc bổ thể, MAC: phức hợp tấn công màng.

Michel de Weers và cộng sự đã phát hiện ra rằng Daratumumab là kháng thể duy nhất trong số 42 kháng thể đơn dòng đặc hiệu cho CD38 của người kích hoạt con đường độc tế bào phụ thuộc bổ thể của các tế bào đích Daudi. Sự gắn kết giữa đoạn Fc với C1q làm khởi đầu con đường cổ điển của dòng thác bổ thể, dẫn đến việc hình thành phức hợp tấn công màng (MAC), một kênh xuyên màng cho phép ly giải thẩm thấu tế bào đa u tủy, từ đó gây chết tế bào.

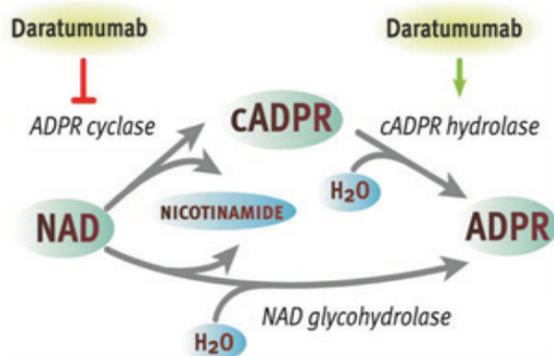
Tác động gây hiện tượng apoptosis thông qua liên kết chéo



Hình 4: Apoptosis sau liên kết chéo (7)

Mới đây, một bằng chứng đã chỉ ra rằng liên kết chéo qua trung gian FcγR của các kháng thể đơn dòng đối với tế bào đa u tủy có thể khởi động hiện tượng apoptosis - chu trình chết theo chương trình của tế bào.

Tác động biến đổi hoạt tính enzyme của CD38



Hình 5: Biến đổi hoạt tính enzyme (7)

Một số nghiên cứu cho thấy, Daratumumab làm biến đổi hoạt tính enzyme của CD38, ức chế hoạt tính cyclase và tăng hoạt tính hydrolase. Từ đó làm giảm nồng độ cADPR và tăng nồng độ NAD, ADPR. Nồng độ cADPR giảm có thể

dẫn đến việc giảm huy động Ca²⁺ và làm giảm con đường tín hiệu liên quan canxi nội bào, hơn nữa nồng độ NAD tăng có thể gây chết tế bào.

4. HIỆU QUẢ CỦA DARATUMUMAB TRONG ĐA U TỦY

Đa u tủy tái phát/kháng trị

Hiện nay, phác đồ ba thuốc dựa trên Daratumumab hoặc dưới dạng đơn trị liệu là những lựa chọn có hiệu quả cao trong đa u tủy tái phát/kháng trị. Có rất nhiều thử nghiệm đánh giá hiệu quả của Daratumumab, nhưng CASTOR và POLLUX là hai thử nghiệm giai đoạn 3 nổi bật và mang tính bước ngoặt khi nghiên cứu về sự hiệp đồng của Daratumumab khi kết hợp với bortezomib và lenalidomide trong đa u tủy tái phát/kháng trị.

Thử nghiệm CASTOR chỉ định ngẫu nhiên 498 bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị điều trị với bortezomib và dexamethasone (Vd) hoặc kèm theo Daratumumab (D-Vd). Kết quả cho thấy Daratumumab làm cải thiện đáng kể ORR (Overall response rate - tỉ lệ đáp ứng chung) và PFS (Progression-free survival - thời gian sống thêm không tiến triển). Nhóm D-Vd có nguy cơ tử vong hoặc tiến triển bệnh thấp hơn 61% so với nhóm Vd sau khi theo dõi trung bình 7,4 tháng. Sau thời gian theo dõi trung bình 50,2 tháng, PFS trung bình của nhóm D-Vd cao hơn đáng kể so với nhóm Vd, tương ứng 16,7 tháng và 7,1 tháng. Tỉ lệ đáp ứng chung ở nhóm D-Vd là 79,3%, cao hơn so với nhóm Vd (59,9%), trong đó tỉ lệ đạt CR (Complete response - đáp ứng hoàn toàn) cao hơn gấp đôi ở nhóm D-Vd. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng ghi nhận đáp ứng điều trị sâu và bền vững hơn ở nhóm D-Vd. Ba tác dụng phụ độ 3 - 4 phổ biến nhất ở nhóm D-Vd và Vd là giảm tiểu cầu (tương ứng 45,3% và 32,9%), thiếu máu (tương ứng 14,4% và 16,0%), và giảm bạch cầu hạt (tương ứng 12,8% và 4,2%).

Trong tự, thử nghiệm POLLUX theo dõi 569 bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị, đánh giá hiệu quả của lenalidomide và dexamethasone (Rd) hoặc kết hợp với Daratumumab (D-Rd). Kết quả thử nghiệm cho thấy Daratumumab kết

hợp với Rd (D-Rd) làm giảm 63% nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong so với Rd sau thời gian theo dõi trung bình 13,5 tháng. PFS trung bình ở nhóm D-Rd là 44,5 tháng, cao hơn đáng kể so với 17,5 tháng ở nhóm Rd. ORR của nhóm D-Rd là 92,9% so với 76,4% trong nhóm Rd và tỷ lệ \geq CR tương ứng là 43,1% so với 19,2%. Sau thời gian theo dõi trung bình 44,3 tháng, Daratumumab tiếp tục chứng minh lợi ích về PFS, ORR cũng như tỉ lệ MRD (Minimal residual disease - bệnh tồn lưu tối thiểu) âm tính bền vững. Mặc dù tỷ lệ giảm bạch cầu hạt và nhiễm trùng ở nhóm D-Rd cao hơn, nhưng tỷ lệ nhiễm trùng độ 3 - 4 là tương tự nhau giữa hai nhóm.

Kết quả từ những nghiên cứu này đã dẫn đến tháng 11 năm 2016, FDA phê duyệt Daratumumab với Vd hoặc Rd cho những bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị đã được điều trị ít nhất một phác đồ trước đó.

Đa u tủy mới chẩn đoán

Bệnh nhân không đủ điều kiện cấy ghép

Hiện nay, FDA và EMA (European Medicines Agency - Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu) đã phê duyệt 2 phác đồ dựa trên kháng thể CD38 để điều trị cho bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán không đủ điều kiện cấy ghép: Daratumumab cộng với bortezomib - melphalan - prednisone (D-VMP) và Daratumumab cộng với lenalidomide - dexamethasone (D-Rd). Các phác đồ phối hợp với Daratumumab ngày càng được sử dụng nhiều hơn dựa trên cơ sở kết quả từ 2 thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn 3.

Nghiên cứu ALCYONE đánh giá hiệu quả VMP có hoặc không có Daratumumab trong 706 bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán không đủ điều kiện cấy ghép (tuổi trung bình, 71 tuổi). Sau thời gian theo dõi trung bình 16,5 tháng, nhóm D-VMP đạt được đáp ứng sâu hơn và cải thiện đáng kể PFS so với nhóm chỉ điều trị với VMP. Nghiên cứu cho thấy ORR, VGPR (Very good partial response - đáp ứng một phần rất tốt), CR và sCR (Stringent complete response - đáp ứng hoàn toàn nghiêm ngặt) trong nhóm có Daratumumab đều cao hơn đáng kể. Bên cạnh đó, tỉ lệ MRD âm tính ở nhóm D-VMP cũng cao hơn gấp 4 lần (28% so với 7%). Với thời gian

theo dõi lâu hơn, việc bổ sung Daratumumab vào VMP cũng mang lại lợi ích về OS (Overall survival - thời gian sống thêm toàn bộ). Tuy nhiên cần lưu ý rằng bệnh nhân ở cả hai nhóm được điều trị tiếp theo khi tái phát, do đó, không rõ liệu lợi ích về OS là do Daratumumab hay do liệu pháp điều trị tiếp theo. Hầu hết các tác dụng phụ ở cả hai nhóm là tương tự nhau, ngoại trừ tỷ lệ nhiễm trùng độ 3 - 4 ở nhóm D-VMP cao hơn so với VMP (25,1% so với 14,7%). Đặc biệt, viêm phổi ở nhóm D-VMP cao hơn (12,4% so với 4%). Tuy nhiên, những điều này chỉ khiến một số ít bệnh nhân ngừng điều trị (10).

Hiệu quả lâm sàng của D-Rd và Rd được đánh giá trong nghiên cứu MAIA trên 737 bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán không đủ điều kiện cấy ghép (tuổi trung bình, 73 tuổi). Rd là một trong những phương pháp điều trị tiêu chuẩn được sử dụng cho nhóm bệnh nhân này, đặc biệt là những bệnh nhân cao tuổi không thể dung nạp phác đồ ba thuốc (11). Kết quả nghiên cứu cho thấy việc thêm Daratumumab vào phác đồ Rd đã cải thiện độ sâu của đáp ứng, PFS và cả PFS2 (được định nghĩa là thời gian từ khi ngẫu nhiên đến khi tiến triển ở lần điều trị tiếp theo hoặc tử vong) (12). Nhóm D-Rd có tỷ lệ đáp ứng điều trị sâu hơn bao gồm \geq CR (47,6% so với 24,9%). Tương tự, ORR, \geq VGPR và MRD âm tính (24,2% so với 7,3%) cũng cao hơn so với nhóm D-Rd. Tại thời điểm theo dõi trung bình 36,4 tháng, không có sự khác biệt về OS giữa các nhóm điều trị và việc theo dõi thời gian sống lâu dài thì vẫn trong giai đoạn thực hiện. Điều quan trọng là chất lượng cuộc sống ở nhóm điều trị bằng D-Rd được cải thiện nhanh hơn và bền vững so với nhóm chỉ dùng Rd(13). Hai tác dụng phụ độ 3 - 4 thường gặp nhất ở D-Rd và Rd là giảm số lượng bạch cầu hạt (tương ứng 50% và 35,3%) và nhiễm trùng (tương ứng 32,1% và 23,3%).

Bệnh nhân đủ điều kiện cấy ghép

Thử nghiệm CASSIOPEIA giai đoạn 3 năm 2019 đã chứng minh rằng việc bổ sung Daratumumab vào VTd trước (tấn công) và sau (củng cố) khi bệnh nhân cấy ghép đã cải thiện độ sâu của đáp ứng, PFS, cũng như OS mặc dù

thời gian theo dõi vẫn còn ngắn (14). Phác đồ kết hợp Daratumumab - VTd đã cho thấy tỉ lệ sCR tăng lên rõ rệt ở 100 ngày sau cấy ghép, tỉ lệ sCR ở nhóm D-VTd là 29%, trong khi nhóm VTd là 20%. Ngoài ra, nhóm D-VTd cũng được ghi nhận những tỉ lệ \geq CR, \geq VGPR và MRD âm tính (64% so với 44%) cao hơn. Về mặt sCR, tính vượt trội của Daratumumab được duy trì ở bệnh nhân \geq 50 tuổi, thể trạng kém, suy giảm chức năng gan hoặc thận nhưng không ở bệnh nhân giai đoạn 3 theo ISS. Bệnh nhân có di truyền tế bào nguy cơ cao đạt tỉ lệ sCR thấp hơn so với nguy cơ chuẩn. Tuy nhiên cả hai nhóm này đều cho thấy lợi ích về PFS cũng như tỉ lệ MRD âm tính khi kết hợp với Daratumumab. Tỷ lệ chung về tác dụng phụ nghiêm trọng ở cả hai nhóm là như nhau (47%). Ở nhóm D-VTd, tỉ lệ giảm tế bào máu độ 3 - 4 cao hơn nhóm VTd. Mặc dù tỉ lệ nhiễm trùng cao hơn ở nhóm D-VTd nhưng tỉ lệ trùng độ 3 - 4 là tương đương nhau ở cả 2 nhóm. Hiệu quả của việc duy trì Daratumumab ở những bệnh nhân đạt được \geq PR (Partial response - đáp ứng một phần) từ cả hai nhóm hiện đang được đánh giá trong một phần khác của nghiên cứu này (14). Kết quả của thử nghiệm CASSIOPEIA đã tạo cơ sở cho FDA chấp thuận Daratumumab kết hợp VTd ở bệnh nhân đa u tủy mới chẩn đoán đủ điều kiện cấy ghép.

5. KẾT LUẬN

Mặc dù có nhiều tiến bộ trong việc lựa chọn phác đồ điều trị nhưng tỷ lệ tử vong trong đa u tủy vẫn còn cao, đòi hỏi cần có phác đồ hiệu quả hơn. Daratumumab - kháng thể đơn dòng chống lại CD38 - một thuốc mới được khuyến cáo rộng rãi cho những bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị cũng như đa u tủy mới chẩn đoán. Daratumumab có vai trò làm chết tế bào đa u tủy thông qua các con đường trung gian miễn dịch (ADCC, ADCP, CDC, gây apoptosis, ức chế chức năng các enzyme). Ngày nay, Daratumumab đã cho thấy hiệu quả vượt trội ở dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với các phác đồ khác và đã mở ra một tương lai đầy hứa cho bệnh nhân đa u tủy tái phát/kháng trị và đa u tủy mới chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Palumbo A, Anderson K (2011). Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364(11):1046-1060.
2. Guillerey C, Nakamura K, Vuckovic S, Hill GR, et al (2016). *Cell Mol Life Sci*, 73(8):1569-1589.
3. Lu RM, Hwang YC, Liu IJ, et al (2020). Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *J Biomed Sci*, 27(1):1-30.
4. Laubach JP, Richardson PG (2015). CD38-targeted immunochemotherapy in refractory multiple myeloma: a new horizon. *Clin Cancer Res*, 21(12):2660-2662.
5. Krejci J, Casneuf T, Nijhof IS, et al (2016). Daratumumab depletes CD381 immune regulatory cells, promotes T-cell expansion, and skews T-cell repertoire in multiple myeloma. *Blood*, 128(3):384-394.
6. Li J, Zhu Z (2010). Research and development of next generation of antibody-based therapeutics. *Acta Pharmacol Sin*, 31(9):1198-1207.
7. Larysa Sanchez, Yucai Wang, et al (2016). Daratumumab: a first-in-class CD38 monoclonal antibody for the treatment of multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology*, 9(1):51-51.
8. Herter S, Birk MC, Klein C, et al (2014). Glycoengineering of therapeutic antibodies enhances monocyte/macrophage - mediated phagocytosis and cytotoxicity. *Journal Immunol*, 192(5):2252-2260.
9. Bakema JE, van Egmond M (2014). Fc receptor - dependent mechanisms of monoclonal antibody therapy of cancer. *Curr Top. Microbiol Immunol*, 382(1):373-392.
10. Dimopoulos MA, Mateos MV, Cavo M, et al (2018). One - year update of a phase 3 randomized study of Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone (D-VMP) versus bortezomib, melphalan, and prednisone (VMP) in patients (Pts) with transplant - ineligible newly diagnosed

- multiple myeloma (NDMM): ALCYONE. Blood, 132(1):156-156.
11. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al (2014). Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. N Engl J Med, 371(10):906-917.
 12. Facon T, Kumar S, Plesner T, et al (2019). MAIA Trial Investigators. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. N Engl J Med, 380(22):2104-2115.
 13. Perrot A, Facon T, Plesner T, et al (2019). Faster and sustained improvement in health - related quality of life (HRQoL) for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) patients ineligible for transplant treated with Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone (D-Rd) versus Rd alone: MAIA [abstract]. Journal of Clinical Oncology, 37(15):8016-8016.
 14. Moreau P, Attal M, et al (2019). 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. Lancet, 394(10192):29-38.