

- [15] Zhao JJ, Lin J, Zhu D, et al. miR-30-5p functions as a tumor suppressor and novel therapeutic tool by targeting the oncogenic Wnt/ β -catenin/BCL9 pathway[J]. Cancer Res, 2014, 74:1801–1813.
- [16] Zhao JJ, Carrasco RD. Crosstalk between microRNA30a/b/c/d/e-5p and the canonical Wnt pathway: implications for multiple myeloma therapy[J]. Cancer Res, 2014, 74:5351–5358.
- [17] Narayanan BA, Doudican NA, Park J, et al. Antagonistic effect of small-molecule inhibitors of Wnt/ β -catenin in multiple myeloma[J]. Anticancer Res, 2012, 32:4697–4707.
- [18] Yao H, Ashihara E, Strovel JW, et al. AV-65, a novel Wnt/ β -catenin signal inhibitor, successfully suppresses progression of multiple myeloma in a mouse model[J]. Blood Cancer J, 2011, 1:e43.

(收稿日期:2015-06-02)

BTK 抑制剂治疗套细胞淋巴瘤的研究进展

卜凡丹¹ 刘新月^{1△}

[关键词] 套细胞淋巴瘤;治疗;BTK 抑制剂;依鲁替尼

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.025

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

Research advances in treatment of mantle cell lymphoma with bruton tyrosine kinase inhibitor

Summary Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare, aggressive and heterogeneous clinical course of non-Hodgkin's lymphoma. Although there are some promising treatment modalities, the patients always relapse early after standard immunochemotherapy regimens and develop resistance to subsequent therapies, and they generally cannot tolerate intensive approaches due to age or comorbidities. Ibrutinib is an oral active Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor. It inhibits downstream signaling pathways of BTK that appear critical for the proliferation and survival of MCL. As a single agent, it has shown extremely promising activity in relapsed and refractory MCL patients with well tolerability and acceptable toxicities, and it is likely to fundamentally change the way we treat this disease. In this paper, we will review the research advances in treatment of MCL with BTK inhibitor.

Key words mantle cell lymphoma; treatment; Bruton tyrosine kinase inhibitor; ibrutinib

套细胞淋巴瘤(MCL)是一种恶性程度高、病理组织学形态多样、预后不良的非霍奇金淋巴瘤(NHL),其中位年龄在 60 岁以上,男性多见,临床诊断时大部分已处于中晚期。虽然 MCL 患者对一线治疗有效,但大多数患者易复发,预后差,是生存期最短的淋巴瘤亚型之一,且目前没有标准的治疗方案。因此,人们一直在寻求一种新的安全有效的治疗方法。依鲁替尼(ibrutinib)是高效口服的布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,它通过抑制 B 细胞受体(BCR)通路上的 BTK 从而抑制 B 细胞的增殖及生存。其作为单药治疗在 MCL 患者中显示极大的活性且不良反应轻微,给 MCL 患者的预后带来新的希望,甚至可能改变 MCL 的治疗模式。以下就 BTK 抑制剂在 MCL 治疗中的研究进展作一综述。

1 BTK 抑制剂在 MCL 中的应用

近年来,随着对 MCL 的病理及发病机制的深入认识,一些新的靶向治疗药物在体内外研究中显示出抗 MCL 细胞的作用,临床上新的靶向治疗药物也逐渐出现^[1-2],其中最具有吸引力的药物就是依鲁替尼:一种 BTK 抑制剂。

1.1 BTK 的认识

BTK 在 B 细胞中的功能最早是在 1 例先天性无丙种球蛋白血症中认识的,由 1952 年美国的儿科医生 Ogden Bruton 首次报道,今天我们称之为 X-相关无丙种球蛋白血症(XLA)或布鲁顿无丙种球蛋白血症。XLA 是一种罕见遗传性疾病,1993 年被证实由 BTK 突变引起,这种突变阻止 B 细胞前体细胞向成熟 B 细胞转化,阻碍免疫球蛋白的生成,表现为患者外周血中成熟 B 淋巴细胞的明显减少及丙种球蛋白的缺失,引起反复的细菌感染^[3]。以此为开端,BTK 在 B 细胞发育中的作用逐渐被认识,而针对 BTK 抑制剂在 B 细胞肿瘤中的作用

¹ 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液病研究所(武汉,430022)

[△] 审校者

通信作者:刘新月, E-mail: lxy87306548@sina.com

也开展了一系列试验及临床研究。

1.2 BTK 的结构及其在 B 细胞中的作用

BTK 是 TEC 家族的非受体酪氨酸激酶, 包含 PH、TH、SH2、SH3、SH1 共 5 个结构域, 在 BTK 的活性中各自发挥不同的作用^[4]。BTK 主要存在于 B 细胞的细胞质中, 称为 cBTK, 它必须转移至细胞膜上进行活化, 这一过程主要由 BTK 中 PH 区域与 PIP3、PI3K 共同诱导, 这是 BCR 通路活化开始的关键之一, 随后在 BCR 相关信号膜分子 LYK、SYK 等激酶及相关的生长因子、趋化因子、细胞因子、整合素等共同作用下, 出现 BTK 上 SH1 中 Tyr-551 位点磷酸化, 它引起的构象改变促进 SH3 上 Tyr-223 的自身磷酸化, 从而引起 BTK 的完全活化。而活化的 mBTK 在 PIP2 的作用下可以引起 PLCr2 浓度的增高, 进而触发钙释放及 PKC 的活化, 引起下游 ERK、MAPK 等通路的激活。同时活化的 BTK 也可以活化下游 NF- κ B、STAT3、AKT 等信号途径, 故 BTK 是调节 BCR 传导通路的关键信号蛋白, 在 B 细胞的增殖、分化、凋亡及功能中发挥重要作用^[3,5-6]。然而, 若正常的机体出现 BTK 的过表达, 必将出现其不利的一面, 它促使 B 细胞形成生发中心, 引起外周血中浆细胞数量明显增多、自身抗核抗体产生及自身免疫性疾病等的发生^[7]。

1.3 BTK 抑制剂依鲁替尼的作用机制

依鲁替尼是一个高效 (IC₅₀ 0.5 nm)、高选择性的小分子 BTK 抑制剂^[2], 它主要结合在 BTK 活性位点 Cys-481 上, 抑制 Tyr-223 自身磷酸化, 使 BTK 不能完全活化, 影响其功能的正常进行。BTK 在 MCL 中高表达^[8], 依鲁替尼主要通过抑制 BTK 活性发挥作用, 同时可减少抗凋亡蛋白 BCL-2、BCL-xl、Mcl-1 的表达, 共同诱导细胞凋亡。最近研究显示, 依鲁替尼可以增加 MCL 患者外周血 CD19⁺、CD5⁺, 降低 Ki-67、pERK、CD38、CXCR4 数量, 减少趋化因子 pBTK、pPLCr2、pATK 及细胞因子 IL-10、CCL3、CCL4、TNF- α 的分泌, 抑制趋化因子 CXCL12、CXCL13 的粘附及迁移^[9]。最近一项体外试验也显示 BCR 抑制剂通过降低自分泌因子、TNF- α 等分泌, 抑制 MCL 细胞与人骨髓基质细胞的粘附^[10]。上述机制各自发挥作用, 共同阻碍 MCL 细胞生长促进其凋亡。

1.4 依鲁替尼的药代动力学

依鲁替尼口服利用度高, 广泛分布于各个组织, 服用 1~2 h 达到最大浓度, 被快速吸收和清除, 半衰期仅 2~3 h, 可共价结合 BTK 至少 24 h。依鲁替尼浓度呈剂量和时间依赖性, 荧光探针技术确定了能占据 95% BTK 结合位点的有效剂量为每天 2.5 mg/kg, 而当剂量递增至每天 12.5 mg/kg 时, 仍未达到最大耐受剂量, 安全范围较广^[2,11]。

而依鲁替尼在血浆中短暂存在后迅速被清除, 限制了脱靶后的效应时间, 这可能就解释了目前为止依鲁替尼仍具有较高安全性的原因。依鲁替尼主要经过肝脏 CYP3A 代谢^[12], CYP3A 抑制剂可能会影响其在人体中的浓度, 应避免与强的 CYP3A 抑制剂合用, 如果 2 种药物必须使用时, 应适当减少依鲁替尼的剂量。

1.5 依鲁替尼的临床有效性

1.5.1 单药依鲁替尼 I 期临床试验 美国斯坦福医疗中心的 Advani 等^[11]首先发起了依鲁替尼在 MCL 患者中的 I 期临床试验, 共 56 例参与者, 包括难治易复发的 NHL [MCL、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、边缘区淋巴瘤 (MZL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL/SLL) 及 Waldenström 巨球蛋白血症 (WM)], 试验分为 2 种方式开始: 一种是每天分别给予口服依鲁替尼 1.25 mg、2.5 mg、5 mg、8.3 mg 和 12.5 mg/kg, 28 d 为 1 个给药周期, 随后 7 d 为间歇期, 循环复始; 另一种是每日 8.3 mg/kg 或 560 mg 依鲁替尼持续给药, 直至疾病进展或不能耐受。结果显示, BTK 抑制剂依鲁替尼对多种 B 细胞 NHL 均有抗肿瘤效果, CLL/SLL、FL、DLBCL、MZL、WM 的缓解率分别为 69%、38%、29%、25%、75%, 特别是对于 MCL 患者疗效显著, 共 9 例 MCL 患者中 7 例获得缓解, 达到了 78% 的总反应率, 其中 3 例达到完全缓解。同时该试验还确定了依鲁替尼 560 mg/d 口服是未来进一步研究 NHL 的有效剂量。治疗过程中仅出现 2 例剂量限制性毒性, 其中 1 例为超敏反应, 1 例为中性粒细胞减少。最常见的不良反应为腹泻、恶心、呕吐、食欲下降、肌痛、咳嗽、水肿等 I/II 级不良反应, 大多为自限性的。III/IV 级不良反应少见且与剂量相关性不大, 其中中性粒细胞减少 12.5%, 血小板减少 7.2%, 贫血 7.1%, 未观察到累积毒性。

1.5.2 单药依鲁替尼 II 期临床试验 基于 I 期临床试验的令人鼓舞的结果, 美国德克萨斯州 MD 安德森癌症中心牵头的一项多中心、非随机、开放的 II 期临床试验积极开展^[13], 该试验包括 111 例难治易复发的 MCL 患者, 中位年龄 68 岁, 平均接受过 3 次化疗, 77% 的患者 Ann Arbor 分期为 IV 期, 89% 的患者接受过利妥昔单抗治疗。试验按先前是否接受过硼替佐米治疗分为 2 组 (48 例: 63 例), 治疗均给予依鲁替尼 560 mg/d 口服, 28 d 为 1 个疗程, 直至疾病进展或不能耐受。结果显示, 总反应率可达 68%, 完全缓解率为 21%, 估计的中位无进展生存期为 13.9 个月, 中位开始起效时间为 1.9 个月, 中位持续缓解时间达 17.5 个月, 患者的 18 个月总生存率为 58%。且随着治疗时间的延长 (3.8 个月: 1.3 个月), 对依鲁替尼的反应率也相

应提高(总反应率从 69% 提高到 74.5%, 完全缓解率从 16% 提高到 35.3%), 前期是否使用硼替佐米治疗方案及疾病特征等因素并不影响反应率。可见针对难治、复发性 MCL, 依鲁替尼不仅耐受良好, 还可达到持续反应, 获得较高的总反应率。本试验不良反应与 I 期试验相似, 主要表现为 I/II 级的非血液系统毒性, 表现为腹泻(50%)、乏力(41%)、恶心(31%)、外周水肿(28%)、呼吸困难(27%)、便秘(25%)、上呼吸道感染(23%)、呕吐(23%)、食欲下降(21%), 肺炎是最常见的感染。将近 19% 的患者发生了 I/II 级血液系统不良反应, III/IV 级血液系统不良反应并不多见, 主要为中性粒细胞缺乏(16%)、贫血(10%)及血小板减少(11%)。4 例出现硬膜下血肿, 均与外伤或服用拜阿司匹林、华法林相关。

总之, 单药依鲁替尼治疗难治复发 MCL 患者显示了持久而积极的效应, 同时不良反应小。基于以上研究结果, 在 2013 年 11 月 FDA 批准依鲁替尼作为治疗至少接受 1 次化疗的难治/复发的 MCL 的一项突破性药物^[12]。

1.5.3 依鲁替尼联合化疗 受到依鲁替尼单药在难治复发 MCL 患者的突出作用的启示, 依鲁替尼与传统药物的联合治疗及其对初治 MCL 患者的疗效评估试验也逐渐展开。最早美国俄亥俄州立大学的 Blum 等^[14]进行了依鲁替尼联合 R-B(利妥昔单抗 R、苯达莫斯汀 B)治疗 NHL(DLBCL、MCL、FL)的非盲、单组的 I 期临床试验, 共 11 例患者, 在标准 R-B 方案的基础上给予 280 mg/d、560 mg/d 依鲁替尼, 28 d 为 1 个疗程, 6 个循环后对于有治疗反应者继续单药依鲁替尼治疗, 亚组分析时共 3 例 MCL 患者中 2 例达完全缓解, 1 例达部分缓解, 总反应率为 100%。最常见的不良反应是 64% 的患者出现严重的淋巴细胞减少。但这与 R-B 的 III 期临床试验中见到的 74% 的 III/IV 级淋巴细胞减少相似^[15]。因此, 依鲁替尼的使用并未增加 R-B 治疗方案的毒性, 安全性较高。最近由包括 Blum 在内的 Maddocks 等^[16]报道了 I/Ib 期临床试验最新数据, 目前包括的 17 例 MCL 患者, 其中 5 例为初治患者, 总有效率为 94%, 完全缓解率可达 74%, 不良反应主要为淋巴细胞减少(77%)、中性粒细胞减少(33%)、血小板减少(19%)及皮疹(25%), 并推荐依鲁替尼与 R-B 联合方案中的使用剂量为 560 mg/d。来自美国及法国 6 个研究中心的一项开放、非随机 Ib 期临床试验评估了依鲁替尼联合传统 R-CHOP(利妥昔单抗 R, 环磷酰胺 CTX, 阿霉素 ADM, 长春新碱 VCR, 泼尼松 PDN)方案的有效性, 试验分 2 个阶段: 第一阶段包括 17 例初治 NHL(DLBCL、MCL、FL)患者, 其中 5 例 MCL 患者, 在标准剂量的 R-CHOP 治疗剂量下分别给予

280 mg、420 mg、560 mg 递增剂量的依鲁替尼口服; 第二阶段为 16 例初治 DLBCL 患者, 分别给予标量 R-CHOP 及 560 mg/d 的依鲁替尼; 21 d 为 1 个周期。结果显示, 总有效率为 91%, 完全缓解率为 70%, 亚组分析中 DLBCL 有效率为 100%。最常见的 III 级以上不良反应为中性粒细胞减少(73%)、血小板减少(21%)、发热性中性粒细胞减少(18%)及贫血(18%), 之前研究均有报道。该试验还显示, 长春新碱与依鲁替尼并没有影响彼此的药代动力学。试验未达到最大耐受剂量, 依鲁替尼 560 mg 可以占据 90% 以上 BTK 位点, 且依鲁替尼的加入没有增加原方案的毒性, 试验耐受良好, 95% 的患者(其中 100% 的 DLBCL 患者)完成了 6 个疗程的治疗, 推荐 R-CHOP 联合用药的依鲁替尼的剂量为 560 mg/d^[17]。基于此, R-CHOP 中加入依鲁替尼耐受性良好, 成为第 55 届美国血液学年会报道的亮点之一。

基于上述依鲁替尼单药及联合治疗方案的有效性及其可耐受性, 目前对于依鲁替尼单药长期安全性及有效性的 IIIb 期临床试验、依鲁替尼联合 R-B 的 III 期临床试验、依鲁替尼联合利妥昔单抗的 II 期临床试验、单药依鲁替尼与替西罗莫司的 III 期对照试验等均在筹备或进行当中^[18]。

1.6 新的 BTK 抑制剂

ONO-4059 是一个口服、不可逆的 BTK 抑制剂, 可以结合 Cys-481 阻止 BTK 的 Y223 位点上自身磷酸化, 在 B 细胞恶性肿瘤中显示了良好的活性, 其临床试验前期结果发表于 2013 年美国血液学年会上, 22 例患者中包括 7 例难治易复发 MCL 患者, 显示总有效率为 43%, 该试验提示单药 ONO-4059 对难治/复发的 NHL 有良好活性^[19]。

CC-292 是另一个新的共价的不可逆的 BTK 抑制剂^[20], 可特异性的结合 BTK 蛋白, 以极低浓度诱导 BTK 及 PLC2 磷酸化, 第 1 个人体试验确定了 2 mg/kg 的 CC-292 的使用量, 目前正在进行其在血液恶性肿瘤的 I 期临床试验, 其临床疗效仍需进一步评估。

HM-71224 也是一种口服的小分子 BTK 抑制剂, 目前已纳入 I 期临床试验, 在韩国及荷兰志愿者中评估其药效动力学、安全性及耐受性等。其他新的 BTK 抑制剂如 GDC-0834, CGI-560, CGI-1746, CNX-774, LFM-A13 等药物的研究也在进行中^[18]。尽管大部分新的 BTK 抑制剂尚未在 MCL 中应用, 但他们在其他炎症免疫性疾病及恶性淋巴瘤中显示了一定的有效性, 随着研究的继续, 新的 BTK 抑制剂治疗 MCL 也成为可能。

2 结论及展望

MCL 难治易复发, 大部分患者为老年人, 不易耐受传统化疗毒性, 新兴的 BTK 抑制剂依鲁替尼

通过不可逆地与 BTK 的 ATP 结合区域 Cys-481 相结合抑制 BCR 信号转导,已经成为治疗包括 MCL 在内的 B 细胞恶性肿瘤的一个新靶点。该药物服用方便,有效率高,患者耐受性好,不良反应发生率低,其靶向治疗效果给患者带来极大的鼓舞。特别是 FDA 对依鲁替尼治疗难治复发的 MCL 患者的批准具有里程碑的意义。然而,现有的临床试验研究数据较少、规模小、追踪时间短,尚需更多的大型、随机临床试验进一步监测依鲁替尼的疗效持续时间、耐药性及远期不良反应、疾病类型转化风险等。或许不久的将来,依鲁替尼单药或新的联合治疗方案会使这一困扰老年患者的难治性疾病得到更深更持久的缓解。随着试验的继续,也许会迅速建立以依鲁替尼为基础的治疗方案应对这一类疾病,从而解除目前的治疗瓶颈,给 MCL 甚至更多的 B 细胞恶性疾病患者带来光明。

参考文献

- [1] Brett LK, Williams ME. Current and emerging therapies in mantle cell lymphoma[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2013, 14: 198—211.
- [2] Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 13075—13080.
- [3] Ponader S, Burger JA. Bruton's tyrosine kinase: from X-Linked agammaglobulinemia toward targeted therapy for B-cell malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32: 1830—1839.
- [4] Mohamed AJ, Yu L, Backesjo CM, et al. Bruton's tyrosine kinase (Btk): function, regulation, and transformation with special emphasis on the PH domain[J]. *Immunol Rev*, 2009, 228: 58—73.
- [5] Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution[J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23: 410—421.
- [6] Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy[J]. *Int Rev Immunol*, 2012, 32: 119—132.
- [7] Kil LP, de Bruijn MJ, van Nimwegen M, et al. Btk levels set the threshold for B-cell activation and negative selection of autoreactive B cells in mice[J]. *Blood*, 2012, 119: 3744—3756.
- [8] Cinar M, Hamedani F, Mo Z, et al. Bruton tyrosine kinase is commonly overexpressed in mantle cell lymphoma and its attenuation by Ibrutinib induces apoptosis[J]. *Leuk Res*, 2013, 37: 1271—1277.
- [9] Chang BY, Francesco M, De Rooij MF, et al. Egress of CD19(+)CD5(+) cells into peripheral blood following treatment with the Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in mantle cell lymphoma patients[J]. *Blood*, 2013, 122: 2412—2424.
- [10] Bernard S, Danglade D, Gardano L, et al. Inhibitors of BCR signalling interrupt the survival signal mediated by the micro-environment in mantle cell lymphoma[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136: 2761—2774.
- [11] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 88—94.
- [12] Cameron F, Sanford M. Ibrutinib: first global approval[J]. *Drugs*, 2014, 74: 263—271.
- [13] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 507—516.
- [14] Blum KA, Christian B, Flynn J, et al. A phase I trial of the Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ibrutinib (PCI-32765), in combination with rituximab (R) and bendamustine in patients with relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Am Soc Hematol*, 2012, 21: abstract 1643.
- [15] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2013, 381: 1203—1210.
- [16] Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of combined rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 125: 242—248.
- [17] Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 1019—1026.
- [18] Shah N, Hutchinson C, Rule S, et al. Ibrutinib for the treatment of mantle cell lymphoma[J]. *Expert Rev Hematol*, 2014, 7: 521—531.
- [19] Rule S, Shah N, Salles G, et al. A phase I study of the oral Btk inhibitor ONO-4059 in patients with relapsed/refractory B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2013, 122: abstract 4397.
- [20] Evans EK, Tester R, Aslanian S, et al. Inhibition of Btk with CC-292 provides early pharmacodynamic assessment of activity in mice and humans[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2013, 346: 219—228.

(收稿日期: 2015-03-02)