

来那度胺在套细胞淋巴瘤中的研究及应用进展*

樊文静^{1△} 吴涛¹ 白海^{1△△}

[关键词] 来那度胺;套细胞淋巴瘤;不良反应

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2018.01.019

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

The clinical research and application of lenalidomide in mantle cell lymphoma

Summary Mantle cell lymphoma (MCL) accounts for about 6% of all non-Hodgkin lymphomas, and it is hard to be treated. Lenalidomide, a novel immunomodulatory agent, is a kind of thalidomide derivative. Many clinical studies have shown that lenalidomide has a good efficacy for many kinds of blood and lymphatic system diseases, and it has minor adverse events. This paper expounds the clinical research and application of lenalidomide in mantle cell lymphoma.

Key words lenalidomide; mantle cell lymphoma; adverse event

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种B细胞淋巴瘤亚类,占非霍奇金淋巴瘤的6%~8%^[1]。MCL起源于淋巴滤泡外套区,特征是细胞遗传学染色体易位t(11;14)(q13;q32),导致bcl-1基因连接到免疫球蛋白重链增强子区引起Cyclin D1核内过度表达^[2]。MCL患者以老年男性为主,结外侵犯常见,兼具侵袭性淋巴瘤的侵袭性和惰性淋巴瘤的不可治愈性特点。虽然MCL有许多可用的治疗方案,但没有最佳的治疗方案,暂无标准的治疗选择^[3]。临床使用的一线化疗方案为利妥昔单抗、环磷酰胺、泼尼松或利妥昔单抗联合大剂量环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与大剂量甲氨喋呤、阿糖胞苷交替(R-hyperCVAD)。然而,一线治疗的患者最终容易导致复发,且表现出对化疗耐药,预后较差。自体干细胞移植虽然能提高缓解率和生存率,但仍不能治愈MCL^[4-6]。来那度胺是第2代免疫调节药物,是沙利度胺的4-氨基-戊二酰基衍生物,相较于沙利度胺有更强的血管生成抑制作用和免疫调节作用,而几乎无致畸性和神经毒性,不良反应更小,临床应用更加安全,现多应用于血液系统疾病中。2013年6月,FDA批准来那度胺用于标准疗法治疗后复发或进展的MCL的治疗。本文就来那度胺对MCL的治疗研究进展及应用进行综述。

1 来那度胺的作用机制

1.1 抗肿瘤细胞血管生成

抗肿瘤细胞血管生成与内皮细胞增殖的抑制

作用有关。研究发现,在多种恶性肿瘤中出现了过表达血管内皮生长因子(VEGF)受体信号系统,来那度胺通过抑制促肿瘤细胞分裂因子bFGF、VEGF的分泌而产生抗肿瘤效应。除此之外,来那度胺还能降低IL-6的表达,并能阻断PI3K-Akt途径的激活,抑制生长因子诱导的内皮细胞的迁移,从而抑制肿瘤细胞血管的生成。

1.2 免疫调节作用

来那度胺能够抑制TNF- α 、IL-1、IL-6及IL-12的分泌,促进人外周血单核细胞分泌抗炎因子IL-10,这种不平衡导致肿瘤细胞凋亡。来那度胺还能够诱导CD28因子的酪氨酸磷酸化,导致下游靶因子的激活,如PI3K、GRB-2-OS和NF- κ B,产生T细胞效应,促进Th1细胞分泌更多的干扰素和IL-2,达到瘤细胞杀伤作用。来那度胺可活化NK细胞,增强NK细胞介导的抗体依赖细胞的细胞毒作用,进而增强免疫调节的作用。

1.3 直接抗肿瘤作用

来那度胺可直接作用于肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞生长,诱导MCL细胞凋亡。来那度胺还可增强TNF相关凋亡诱导配体的作用,增加细胞表面诱导凋亡因子(Fas)介导的细胞凋亡,增强半胱天冬氨酸蛋白酶(caspase-8)的活性,下调caspase-8抑制剂(FLIP、Ciap2)的表达,抑制NF- κ B和胰岛素样生长因子(IGF-1)的活性,促使肿瘤细胞凋亡,发挥直接抗肿瘤的作用。

1.4 对肿瘤微环境的影响

肿瘤微环境中存在多种细胞因子,如TNF- α 、IL-6、IL-8、VEGF等。这些细胞因子能够丰富肿瘤微环境,有利于肿瘤细胞的存活和增殖,而来那度胺能够调节肿瘤微环境中多种细胞因子的产生能力。来那度胺能抑制CDK2的活性,从而抑制细胞

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助(No:145RJZA151)

¹兰州军区兰州总医院全军血液病专科中心(兰州,730050)

[△]现为兰州大学第二临床医学院在读研究生

^{△△}审校者

通信作者:吴涛,E-mail:wutaozhen@yeah.net

周期阻滞在 G0~G1;降低 ERK1/2 和 Akt2 的活性;提高 p21 抑癌蛋白的表达,通过下调细胞表面黏附分子调节细胞微环境。

2 来那度胺单药治疗复发难治 MCL

一项英国的 II 期研究评估单药来那度胺作为复发难治 MCL 的治疗,而后用低剂量来那度胺维持治疗^[7]。26 例中位年龄为 65 岁的复发难治 MCL 患者被纳入该试验,来那度胺 25 mg/d, d1~21 连续给药,28 d 为 1 个周期,共接受 6 个周期来那度胺治疗,随后患者接受来那度胺 15 mg/d, d1~21 连续给药,直至疾病进展。结果 8 例患者获得完全或部分缓解,总反应率(ORR)为 31%,中位持续反应时间(DOR)为 22.2 个月。对 11 例有反应的患者后续给予维持治疗,来那度胺 15 mg/d,平均随访 23.3 个月,结果显示中位无进展生存(PFS)为 14.6 个月。

MCL-001/EMERGE 是一项前瞻性的多中心、开放性 II 期临床试验,研究单药来那度胺对于复发难治性 MCL 或者接受硼替佐米治疗后 MCL 的疗效进展^[8],试验主要终点为 ORR 和 DOR;次要终点包括安全性、完全缓解(CR)率、响应时间、疾病进展时间、治疗失败时间、PFS 和中位总生存期(OS)。该试验纳入 134 例患者,中位年龄 67 岁,来那度胺 25 mg/d, d1~21 连续给药,28 d 为 1 个周期,结果 ORR 为 28%,CR 率为 8%,中位 DOR 为 16.6 个月(95%CI 7.7~26.7 个月);中位 PFS 为 4.0 个月(95%CI 3.6~5.6 个月),中位 OS 为 19.0 个月(95%CI 12.5~23.9 个月)。

MCL-002 是一项随机、开放、多中心的 II 期临床试验,该试验将 254 例难治复发的 MCL 患者随机分配(2:1),接受单药来那度胺组(67%)治疗给药剂量为 25 mg 口服, d1~21,每 28 d 为 1 个周期,直至疾病进展或不能耐受。另一方案为研究者选择组(33%),可选择单药利妥昔单抗、吉西他滨、氟达拉滨、苯丁酸氮芥或阿糖胞苷治疗^[9]。中位随访 15.9 个月后,来那度胺组 ORR 为 40%,研究者选择组 ORR 为 11%;来那度胺组 CR 率为 5%,研究者选择组 CR 率为 0;来那度胺组 DOR 为 16.1 个月,研究者选择组 DOR 为 10.4 个月;来那度胺组 PFS 为 8.7 个月,研究者选择组 PFS 为 5.2 个月(危险比=0.61)。

总的来说,来那度胺单药治疗难治复发的 MCL 能够产生较高响应率,长期疗效明显。而对比其他治疗 MCL 的单药,来那度胺在复发难治的 MCL 中提供更加持久的反应率,尤其对于硼替佐米治疗 MCL 后复发的患者,效果更佳。

3 来那度胺联合治疗复发难治 MCL

来那度胺可活化 NK 细胞,增强利妥昔单抗的抗肿瘤作用,并增强 NK 细胞介导的抗体依赖细胞

的细胞毒作用而部分克服利妥昔单抗耐药,两者有协同作用^[10]。一项 II 期临床试验纳入 44 例复发难治 MCL 患者^[11],给予每周 1 次利妥昔单抗 375 mg/m²,共使用 4 周,联合高剂量来那度胺 20 mg/d, d1~21 给药,28 d 为 1 个周期,共使用 6 个周期,直至疾病进展。结果 ORR 为 57%,CR 率为 36%,DOR 为 18.9 个月,PFS 为 11.1 个月,OS 为 24.3 个月。结果显示,联合利妥昔单抗治疗较单药来那度胺治疗复发难治 MCL 具有更高的反应率及缓解率,中位 OS 延长。

临床前研究已显示来那度胺与地塞米松在 MCL 中抗增殖活性的协同作用,诱导细胞周期阻滞于 G0/G1 期,增加细胞凋亡。Zaja 等^[12]进行了一项前瞻性、多中心的 II 期研究,纳入 33 例复发难治性 MCL 患者。这项研究分为 3 个阶段:诱导期(1~3 个周期),巩固阶段(4~12 个周期)和一个后续阶段。每 1 个 28 d 的周期中,来那度胺在 d1~21 采用 25 mg/d 剂量,而地塞米松口服剂量为 40 mg,分别在第 1 天、8 天、15 天和 22 天时给药。获得部分缓解或诱导期稳定的患者,在诱导期结束后继续巩固阶段采用来那度胺和地塞米松治疗,直至疾病进展,出现不可接受的毒性或完全反应,最多 12 个周期。结果发现诱导期结束后,ORR 为 67%,CR 率为 15%;研究结束后 ORR 为 52%,CR 率为 24%,PFS 为 12 个月,OS 为 20 个月。表明来那度胺联合地塞米松没有取得比来那度胺单药治疗更好的结果,地塞米松可能不是与来那度胺联合治疗的最佳药物。

Morrison 等^[13]将来那度胺联合硼替佐米治疗复发难治 MCL 进行了一项 II 期临床试验,该试验纳入 53 例之前没有接受过硼替佐米或来那度胺治疗的患者,给予来那度胺口服 20 mg/d, d1~14,加用硼替佐米 1.3 mg/m² 静脉注射,第 1 天、4 天、8 天和 11 天,每 21 d 为 1 个周期,治疗 8 个周期。对于有反应(CR 或 PR)的患者继续维持治疗,口服来那度胺 15 mg, d1~14,硼替佐米 1.3 mg/m²,第 1 天、8 天,直到疾病进展或出现不可接受的毒性。中位随访 46 个月后,结果 ORR 为 40%,CR 率为 15%,1 年 PFS 为 40%,OS 为 68%。该试验并没有证明来那度胺联合硼替佐米治疗复发难治 MCL 有更好的疗效。

4 来那度胺联合其他药物一线治疗 MCL

Ruan 等^[14]进行了一项前瞻性、单一的、多中心的 II 期研究,共有 38 例平均年龄为 65 岁的受试者。在诱导阶段,来那度胺给药剂量为 20 mg/d, d1~21,无明显不良反应者将剂量增加至 25 mg/d,每 28 d 为 1 个周期,使用 12 个周期;利妥昔单抗给药剂量为每次 375 mg/m²,前 4 周每周 1 次,后每隔一个周期给药 1 次,即第 1、2、3、4、13、21、29、

37和45周各1次,共9次,直到疾病进展。巩固阶段:来那度胺给药剂量为15 mg/d, d1~21,每28 d为1个周期;利妥昔单抗给药剂量为每次375 mg/m²,每8周1次。连续治疗至少36个周期,直到疾病进展,出现不可接受的不利影响,即从研究中退出。中位随访时间30个月,38例意向治疗人群的整体反应率为87%,CR率为61%;在可评估的36例患者中,整体反应率为92%,CR率为64%。2年OS率达97%,2年PFS率达85%。该研究表明来那度胺联合利妥昔单抗作为一线治疗MCL具有高反应率及缓解率,成为MCL的一个治疗趋势。

利妥昔单抗联合苯达莫司汀已成为常用的一线治疗老年性MCL的方案,相较于传统的蒽环类药物为基础的方案具有良好的安全性^[15-17]。Alexandra等^[18]进行了一项多中心、开放性、随机1/2期研究,该方案包括6个周期的来那度胺联合苯达莫司汀和利妥昔单抗的诱导阶段以及最多7个周期的单药来那度胺的维持阶段。诱导阶段给药方案:口服来那度胺5 mg/d, d1~14,静脉注射苯达莫司汀90 mg/m², d1~2,静脉注射利妥昔单抗375 mg/m², d1, 28 d为1个周期;维持阶段给药方案:单药来那度胺从第7个周期开始每周期增加5 mg剂量,直至最高剂量25 mg, d1~21, 28 d为1个周期,最多7个周期(即总时间52周)。50例患者纳入试验,其中37例(74%)完成诱导阶段,12例(24%)完成维持阶段,36例接受来那度胺最大耐受剂量为10 mg联合苯达莫司汀和利妥昔单抗。在完成治疗后1.5个月评价,ORR为64%,CR率为64%,中位随访时间31个月,中位PFS为4个月,中位OS为53个月。该试验表明来那度胺联合苯达莫司汀和利妥昔单抗也表现出较高的反应,但仍需要更多试验加以证明其效果并确定最佳给药剂量。

5 不良反应

5.1 血液学不良反应

血液学不良反应包括中性粒细胞减少、血小板减少、贫血等。MCL-001试验的134例患者单药来那度胺治疗中,43%的患者出现3/4级中性粒细胞减少,28%出现血小板减少,11%出现贫血^[7]。来那度胺联合利妥昔单抗时^[14],发生3或4级血液学不良事件,其中50%的患者出现中性粒细胞减少(42%在诱导期,32%在维持阶段),13%出现血小板减少(11%在诱导期,5%在维持期),11%出现贫血(8%在诱导期,3%在维持阶段);2例(5%)有感染性发热。Flinn等^[19]试验中,来那度胺联合硼替佐米和利妥昔单抗,18%的患者出现中性粒细胞减少,23%发生血小板减少。Alexandra等^[18]试验中,42%的患者出现重度感染。来那度胺联合治疗时会使血液学毒性发生率增高。

5.2 非血液学不良反应

MCL-001试验中8%的患者发生肺炎,7%发生疲劳。来那度胺联合利妥昔单抗治疗时,超过5%的患者发生3或4级非血液学不良事件,其中29%为皮疹,11%为炎症综合征,8%为血清病,8%为疲劳,这些报告只出现在诱导期;超过25%的患者出现1或2级非血液学不良事件,如腹泻、咳嗽、高血糖、便秘、水肿、恶心、厌食、呼吸困难等,1或2级感染发生在诱导和维持阶段,包括上呼吸道感染(39%)、泌尿道感染(18%)、鼻窦炎(11%)和蜂窝织炎(8%)。

6 展望

MCL属于惰性淋巴瘤,基本无法治愈,目前依然无标准治疗方案。来那度胺为新型免疫抑制剂,多个试验证明来那度胺治疗MCL具有高反应性,且不良反应小,可以与其他免疫抑制剂及抗肿瘤药物联合应用。但联合其他抗肿瘤药物时,其不良反应随之增加,因此需要进行更多的科学试验研究,在临床应用中不断探索研究该药的新用途及新用法,使其在临床应用中发挥更大的作用。

参考文献

- [1] Campo E, Rule S. Mantle cell lymphoma: evolving management strategies[J]. *Blood*, 2015, 125: 48-55.
- [2] Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Mantle cell lymphoma [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2012, 82: 78-101.
- [3] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25: iii83-92.
- [4] 谢彦, 朱军. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识(2016版)解读[J]. *临床血液学杂志*, 2017, 30(9): 683-686.
- [5] Williams ME, Dreyling M, Winter J, et al. Management of mantle cell lymphoma: key challenges and next steps [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010, 10: 336-346.
- [6] Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al. ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24: 857-877.
- [7] Eve HE, Carey S, Richardson SJ, et al. Single-agent lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: results from a UK phase II study suggest activity and possible gender differences [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159: 154-163.
- [8] Goy A, Sinha R, Williams ME, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 3688-3695.

- [9] Trněný M, Lamy T, Walewski J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17: 319—331.
- [10] Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL) [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2012, 25: 185—190.
- [11] Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13: 716—723.
- [12] Zaja F, De Luca S, Vitolo U, et al. Salvage treatment with lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: clinical results and effects on microenvironment and neo-angiogenic biomarkers [J]. *Haematologica*, 2012, 97: 416—422.
- [13] Morrison VA, Jung SH, Johnson J, et al. Therapy with bortezomib plus lenalidomide for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: final results of a phase II trial (CALGB 50501) [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 958—964.
- [14] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus rituximab as initial treatment for mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 1835—1844.
- [15] 陈永春, 范磊, 徐卫, 等. 套细胞淋巴瘤诊断和治疗进展 [J]. *临床血液学杂志*, 2016, 29(5): 424—427.
- [16] 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.
- [17] Abrahamsson A, Albertsson-Lindblad A, Brown PN, et al. Real world data on primary treatment for mantle cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group observational study [J]. *Blood*, 2014, 124: 1288—1295.
- [18] Alexandra AL, Arne K, Anna L, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in patients older than 65 years with untreated mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128: 1814—1820.
- [19] Flinn IW, Mainwaring M, Peacock N, et al. Rituximab, lenalidomide, and bortezomib in the first-line or second-line treatment of patients with mantle cell lymphoma a phase I/II trial [C]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2012, 120: 2748.

(收稿日期: 2016-12-26)