

B 细胞受体信号通路抑制剂治疗慢性淋巴细胞白血病的研究进展

高丹(综述), 陶洁(审校)

作者单位: 030001 太原,山西医科大学(高丹); 030001 太原,山西医科大学第一医院(陶洁)

作者简介: 高丹(1992-),女,在读研究生,研究方向:出凝血疾病的临床研究。E-mail:1332911845@qq.com

通讯作者: 陶洁(1972-),女,医学博士,硕士研究生导师,主任医师,研究方向:出凝血疾病及血液恶性疾病的基础与临床研究。

E-mail:sxtaojie@126.com

【摘要】 慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)是西方国家最常见的 B 细胞恶性肿瘤之一。我国虽然缺乏确切的流行病学数据,但随着人口老龄化及诊断水平的提高,CLL 发病率有逐年增长趋势。其特征是成熟 B 淋巴细胞在骨髓、淋巴结、血液、脾脏、肝脏及其他器官聚集。经传统免疫化疗后,部分 CLL 患者可获得长期无进展生存(progression-free survival, PFS),但对于复发/难治、存在高危细胞遗传学等因素的患者其预后仍较差。近年来层出不穷的新型药物可改善此类患者的预后。该文就依鲁替尼、idelalisib 两种 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号通路抑制剂在 CLL 中应用的临床研究进展作一综述。

【关键词】 慢性淋巴细胞白血病; B 细胞受体信号通路抑制剂; 依鲁替尼; idelalisib

【中图分类号】 R 733.72 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2018)12-1269-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.28

Research progress of B-cell receptor signaling pathway inhibitors in treatment of chronic lymphocytic leukemia GAO Dan, TAO Jie. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】 Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the most common B cell malignancies in western countries. Despite the lack of accurate epidemiological data in China, the incidence of CLL is increasing with aging of population and the improvement of diagnostic level. It is characterized by the accumulation of mature B lymphocytes in bone marrow, lymph nodes, blood, spleen, liver and other organs. Long-term progression-free survival (PFS) can be achieved in some CLL patients after traditional immunochemotherapy, but the prognosis of the patients with recurrent/refractory and high risk cytogenetics is still unfavourable. The emerging new drugs in recent years can improve the prognosis of these patients. The research progress of two B-cell receptor signaling pathway inhibitors, ibrutinib and idelalisib, in treatment of CLL is reviewed in this paper.

【Key words】 Chronic lymphocytic leukemia (CLL); B-cell receptor signaling pathway inhibitors; Ibrutinib; Idelalisib

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)为一种惰性淋巴增殖性疾病,其临床预后具有明显异质性。目前,化学免疫疗法是无 del(17p)的初治患者标准的治疗选择。尽管最近在 CLL 治疗方面取得了进展,但对于难治患者、初始治疗后快速复发及高危细胞遗传学等患者而言,预后仍不理想,因此,对于这些亚组患者的治疗仍较棘手。有研究^[1]证实,在 CLL 发病机制中,BCR 信号通路发挥着关键作用,故靶向抑制 BCR 信号通路可为 CLL 治疗提供新方法^[2]。最近获欧美国家批准的 BCR 信

号通路抑制剂依鲁替尼和 idelalisib 显著改善了 CLL 患者的预后,本文就这两种药物治疗 CLL 的疗效及安全性作一综述。

1 依鲁替尼

布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)在 B 细胞抗原受体信号通路中起到必不可少的作用。依鲁替尼作为一种口服制剂,可抑制 B 细胞受体下游的磷脂酶 C- γ 2 和细胞外相关激酶的磷酸化,下调 NF- κ B 信号通路,显著抑制 CLL 肿瘤细胞活化、增殖和迁移^[3,4]。研究^[5]证实,正常 B 细胞和体

液免疫在使用依鲁替尼后发生了部分重建。

1.1 依鲁替尼的单药治疗

1.1.1 不同剂量依鲁替尼治疗 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL) 来自 Byrd 等^[6]的一项研究中,85 例复发/难治 CLL/SLL 患者接受了依鲁替尼治疗(34 例患者接受 840 mg/d 治疗,其余患者给予 420 mg/d 治疗)。结果发现,两种不同剂量组的总反应率(overall response rate, ORR)相同(71%),26 个月时,总生存(overall survival, OS)率和无进展生存率分别为 83%、75%,短暂腹泻、疲劳及上呼吸道感染等 1 级或 2 级不良反应较多见。该项研究初步探讨了依鲁替尼单药在 CLL 中的作用,为依鲁替尼治疗 CLL 的后续研究奠定了基础。

1.1.2 依鲁替尼单药治疗 TP53 突变的 CLL/SLL 发生 TP53 突变的 CLL/SLL 患者对一线化疗反应较差,严重影响了临床预后。在包含 51 例发生 TP53 突变患者的临床研究^[7]中,受试者均接受依鲁替尼(420 mg/d,28 d 为一疗程)治疗,直至疾病进展或发生限制性毒性,在治疗 24 周时评估了 33 例初治患者和 15 例复发/难治患者,在初治患者中,其中 32 例达到客观缓解[18 例患者达到部分缓解(partial response, PR),14 例患者达到了伴淋巴细胞增多的部分缓解],而复发/难治患者中,6 例达到 PR,6 例达到伴淋巴细胞增多的部分缓解,剩余的 3 例病情稳定,发生 3 级及 3 级以上不良反应有嗜中性粒细胞减少症(24%)、贫血(14%)、血小板减少(10%)。该研究提示单药依鲁替尼可作为 TP53 突变 CLL 高危患者的治疗选择。

1.1.3 依鲁替尼与奥法木单抗治疗 CLL/SLL 的比较 研究^[8]证明,抗 CD20 抗体联合化疗治疗 CLL 可更快达到最佳疗效,缓解更持久且具有一定的耐受性。奥法木单抗作为一种全人源靶向抗 CD20 单克隆抗体,具有更强的细胞毒性反应。2014 年 Byrd 等^[9]公布的一项依鲁替尼和奥法木单抗对比治疗复发/难治 CLL 患者的试验结果显示,中位随访 9.4 个月,在疗效上,依鲁替尼组($n = 195$)患者 PFS 得到明显改善,但其中位持续时间未达标,而奥法木单抗组($n = 196$)为 8.1 个月,依鲁替尼也改善了患者 OS;12 个月时的评估结果显示两组的 OS 率差异不大(90% vs 81%),依鲁替尼组的 ORR 比奥法木单抗组显著提高(42.6% vs 4.1%, $P < 0.001$),且依鲁替尼对 del(17p)及嘌呤类似物治疗抵抗的患者同样有效。安全性方面,依鲁替尼治疗不但无骨髓抑制,在治疗初期,还可改善大多数患者的全血细胞减

少,患者对治疗出现的相关毒副作用较易耐受。

1.1.4 依鲁替尼与苯丁酸氮芥治疗 CLL/SLL 的比较 为评估依鲁替尼初治 CLL 的疗效,Burger 等^[10]对依鲁替尼与苯丁酸氮芥初治 CLL 进行了比较研究,作者将 269 例初治 CLL 患者随机分为两组,分别接受依鲁替尼(420 mg/d,口服)和苯丁酸氮芥(0.5 mg/kg,d1,d15,每循环 28 d,若无不可接受的毒副作用,最大可增加剂量至 0.8 mg/kg)治疗,中位随访期为 18.4 个月,结果显示,依鲁替尼显著地延长患者 PFS,依鲁替尼与苯丁酸氮芥两组的 PFS 率及 ORR 的差异比较均有显著意义(90% vs 52%,86% vs 35%),且依鲁替尼提高了患者的 OS,腹泻为依鲁替尼组最常见的副作用。该研究结果表明,对于初治 CLL,依鲁替尼疗效优于苯丁酸氮芥,且患者对其药物毒性尚可耐受。

1.2 依鲁替尼联合用药 依鲁替尼单药治疗经治 CLL 患者获得 CRR 较低,依鲁替尼联合治疗方案具有较满意的临床疗效。HELIOS 是一项国际性 III 期试验^[11],探讨了苯达莫司汀 + 利妥昔单抗(BR 方案)联合依鲁替尼 vs 安慰剂治疗经治 CLL 患者的安全性和有效性,纳入患者中曾接受 1 种、2 种、3 种及 3 种以上疗法的患者比例分别为 49%、25% 及 26%,中位随访期为 17 个月,结果显示依鲁替尼组较安慰剂组疗效更显著:两组的中位无进展生存(未达到 vs 13.3 个月)、18 个月的无进展生存率(79% vs 24%)和 ORR(83% vs 68%)的差异有统计学意义($P < 0.05$),且依鲁替尼组有 4.2% 的患者达到了微小残留病变缓解,此外,包括年龄、性别、先前疗法、存在或不存在 del(11q)和 IgVH 等在内的亚组分析均提示依鲁替尼疗效突出。依鲁替尼治疗组未发现新的安全性问题。该研究结果表明靶向药物加至标准疗法(BR 方案)中治疗复发/难治 CLL,可改善治疗效果,但当免疫化疗联合依鲁替尼改善 CRR 时,能否停止使用依鲁替尼,仍需进一步研究探讨。此外,另一项依鲁替尼联合利妥昔单抗对比氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗(fludarabine, cyclophosphamide and rituximab, FCR)的 III 期试验正在招募中^[12],目前尚无相关试验结果公布。

2 idelalisib

BCR 信号通路部分由活化 P13K δ -delta 调控,P13K δ -delta 是 4 种催化亚型(p110 α , β , γ , δ)之一,它们在组织细胞中的表达存在很大差异,在淋巴细胞中 P13K δ 呈高表达,其中最关键的亚型与 CLL 恶性表型相关^[13]。idelalisib 是选择性 P13K δ 抑制剂,

可使丝氨酸-苏氨酸激酶 AKT 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)活化,并对细胞的代谢、迁移、生存、增殖及分化起着调控作用^[14]。idelalisib 已被批准用于治疗 CLL。

2.1 idelalisib 的单药治疗 idelalisib 单药治疗 CLL 的疗效已在 I 期试验^[15]中得到了证实。该试验共纳入 54 例复发/难治 CLL 患者,这些患者存在难治、未突变 IGHV 及 del(17p)或 TP53 等不良预后的风险因素,所有受试者接受 idelalisib(50~350 mg, 1~2 次/d)干预,结果表明,其治疗的中位 PFS 为 15.8 个月,ORR 为 72%,肺炎、中性粒细胞减少性发热和腹泻为其治疗最常见的 3 级或 3 级以上不良反应。该研究还初步探讨了 idelalisib 单药治疗 CLL 的疗效与安全性,促进了 idelalisib 联合方案的研发。

2.2 idelalisib 联合用药

2.2.1 idelalisib 联合利妥昔单抗治疗 CLL/SLL
一项发表于《Blood》上的研究^[16],旨在评估 idelalisib 联合利妥昔单抗治疗 64 例复发/难治 CLL/SLL 患者(中位年龄 71 岁)的疗效,研究者给予受试者利妥昔单抗(375 mg/m², 1 次/周,共 8 周)联合 idelalisib(150 mg, 2 次/d,共 48 周),中位治疗时间为 22.4 个月,结果表明,ORR 为 97%,其中 19% 为完全缓解,伴 del(17p)/TP53 突变、IGHV 未突变的患者的 ORR 分别为 100%、97%,36 个月的无进展生存率为 83%,腹泻、皮疹、发热为治疗相关最常见的不良反应,67% 的患者转氨酶水平升高。基于该项研究,Furman 等^[13]在一项 III 期试验中评估了 idelalisib 联合利妥昔单抗对比安慰剂联合利妥昔单抗治疗复发/难治性 CLL 的临床疗效,研究结果初步显示,因 idelalisib 联合利妥昔单抗疗效显著,且不良反应发生率在两组中无明显差异,故该项试验在专家建议下提前终止。该联合治疗方案疗效高且持久,安全性可控,已被欧洲和美国批准用于治疗复发/难治 CLL。

2.2.2 idelalisib 联合 BR 方案对比 BR 方案治疗 CLL
随着 CLL 发病机制的不断深入研究及其治疗新药的陆续研发,CLL 患者的预后得到改善,但 CLL 仍无法治愈。对于复发/难治 CLL 患者来说,BR 方案为标准治疗选择,但其疗效及安全性仍有待进一步优化以改善患者的预后,为此,一项 III 期研究^[17]就 idelalisib 联合该标准方案的安全性和有效性进行了评估,该试验纳入的 CLL 患者(idelalisib 组 207 例,安慰剂组 209 例)为需要治疗或距离最近一次治疗 36 个月内出现了疾病进展者,患者随机接受 6 周期 BR(苯达莫司汀:70 mg/m², d1, d2;利妥昔单抗:第

1 周期的第 1 天,375 mg/m²,之后疗程的第 1 天,500 mg/m²,2 次/d)联合 idelalisib(150 mg, 2 次/d)或安慰剂治疗,中位随访 14 个月,idelalisib 组和安慰剂组的中位无进展生存期分别为 20.8 个月与 11.1 个月,在 idelalisib 组中,发热性中性粒细胞减少症、肺炎和发热等严重不良反应更常见,该结果表明,idelalisib 联合治疗可延长复发/难治 CLL 患者的 PFS,但在应用时需严密监测,必要时可针对相关不良反应给予有效干预。

2.2.3 idelalisib 联合奥法木单抗对比奥法木单抗治疗 CLL Jones 等^[18]将 261 例经治 CLL 患者随机分为两组,一组患者($n=174$)接受 idelalisib 联合奥法木单抗治疗(idelalisib:150 mg, 2 次/d,奥法木单抗:第 1 天给予初始剂量 300 mg,1 周后接受每周 1 000 mg 共 7 周,之后每 4 周接受 1 000 mg,共 24 周),另一组患者($n=87$)单用奥法木单抗治疗(将上述用法中第 2 周及以后用量改为 2 000 mg)。结果表明,联合总用药组与单用奥法木单抗组的中位无进展生存分别为 16.3 个月、8 个月,接受 idelalisib 联合奥法木单抗治疗的患者发生 3 级或 3 级以上不良反应中,最常见的为中性粒细胞减少、腹泻及肺炎。该研究还发现,idelalisib 联合奥法木单抗可显著改善 PFS,这进一步证实了 idelalisib 在 CLL 中的作用。

3 结语

综上所述,依鲁替尼及 idelalisib 作为 BCR 信号通路抑制剂,单药或联合用药治疗 CLL 均取得肯定的疗效,且耐受性良好,对年老、伴有严重并发症、存在 del(17p)或 TP53 突变及复发/难治 CLL 患者显示出令人鼓舞的效果。但目前可获得的研究数据仍十分有限,其长期疗效、耐受性及治疗依从性仍需进一步研究。目前尚无相关随机对照研究明确依鲁替尼及 idelalisib 治疗 CLL 的优劣。再者,由于 BCR 信号通路的药物结合位点的突变或微环境改变,先前治疗有反应的患者会产生治疗抵抗,故仍需长期随访以准确评估。此外,新药研究在平衡疗效及不良反应的同时,还需考虑个人经济情况及社会成本等。我们期待更多的临床研究对依鲁替尼及 idelalisib 治疗作出更全面的评估,以便更好地指导临床治疗工作。

参考文献

- 1 ten Hacken E, Burger JA. Molecular pathways: targeting the micro-environment in chronic lymphocytic leukemia—focus on the B-cell receptor[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(3):548–556.
- 2 刘芳,张君丽. 新药在慢性淋巴细胞白血病中的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(5):741–744.

- 3 Jerkeman M, Hallek M, Dreyling M, et al. Targeting of B-cell receptor signalling in B-cell malignancies [J]. *J Intern Med*, 2017, 282 (5):415–428.
- 4 de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2012, 119(11):2590–2594.
- 5 Bosch F, Abrisqueta P. Ibrutinib in CLL: 2 sides of the same coin [J]. *Blood*, 2015, 126(19):2173–2174.
- 6 Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):32–42.
- 7 Farooqui MZ, Valdez J, Martyr S, et al. Ibrutinib for previously untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with TP53 aberrations: a phase 2, single-arm trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(2):169–176.
- 8 Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study [J]. *Blood*, 2015, 126(7):842–850.
- 9 Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(3):213–223.
- 10 Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25):2425–2437.
- 11 Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):200–211.
- 12 Collett L, Howard DR, Munir T, et al. Assessment of ibrutinib plus rituximab in front-line CLL (FLAIR trial): study protocol for a phase III randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2017, 18(1):387.
- 13 Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11):997–1007.
- 14 Hoellenriegel J, Meadows SA, Sivina M, et al. The phosphoinositide 3'-kinase delta inhibitor, CAL-101, inhibits B-cell receptor signaling and chemokine networks in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2011, 118(13):3603–3612.
- 15 Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110 δ , for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2014, 123(22):3390–3397.
- 16 O'Brien SM, Lamanna N, Kipps TJ, et al. A phase 2 study of idelalisib plus rituximab in treatment-naïve older patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2015, 126(25):2686–2694.
- 17 Zelenetz AD, Barrientos JC, Brown JR, et al. Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):297–311.
- 18 Jones JA, Robak T, Brown JR, et al. Efficacy and safety of idelalisib in combination with ofatumumab for previously treated chronic lymphocytic leukaemia: an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(3):e114–e126.

[收稿日期 2018-01-22][本文编辑 谭毅]

统计学符号书写规范

本刊执行国家标准 GB3358-82《统计学名词及符号》的有关规定,请作者书写统计学符号时注意以下规范:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} 表示,不用大写 \bar{X} 表示,也不用 *Mean* 或 *M* (中位数仍用 *M*);(2)标准差用英文小写 *s*,不用 *SD*;(3)标准误用英文小写 $s\bar{x}$,不用 *SE*,也不用 *SEM*;(4)*t* 检验用英文小写 *t*;(5)*F* 检验用英文大写 *F*;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 *r*;(8)自由度用希腊文小写 ν (钮);(9)样本数用英文小写 *n*;(10)概率用英文大写 *P*;(11)以上符号 \bar{x} 、*s*、 $s\bar{x}$ 、*t*、*F*、 χ^2 、*r*、 ν 、*n*、*P* 均用斜体。

• 本刊编辑部 •