

伊布替尼治疗套细胞淋巴瘤临床研究进展

毛东锋, 毛军峰, 吴涛, 白海

(兰州军区兰州总医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要:套细胞淋巴瘤是一种少见的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤类型, 兼有惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤的临床病理特点, 治疗上以全身化疗及造血干细胞移植为主。伊布替尼是全球第一个上市的布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂, 主要通过抑制 BTK 信号通路, 来达到细胞增殖、凋亡及细胞运动的调节。全文就伊布替尼治疗套细胞淋巴瘤临床研究进展作一分析。

关键词:伊布替尼; 套细胞淋巴瘤; BTK 抑制剂

中图分类号:R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)10-0916-04

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2019.10.B013

Progress of Ibrutinib in Treatment of Mantle Cell Lymphoma

MAO Dong-feng, MAO Jun-feng, WU Tao, BAI Hai

(Lanzhou General Hospital, PLA Lanzhou Command, Lanzhou 730050, China)

Abstract: Mantle cell lymphoma is a rare type of non-Hodgkin's B-cell lymphoma with clinicopathologic features of both inert and invasive lymphoma. The systemic chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation are the major treatments currently. Ibrutinib is the first Bruton's tyrosine kinase (BTK) signaling pathway inhibitor, to achieve the regulation of cell proliferation, apoptosis and migration. The research progress of Ibrutinib in the treatment of mantle cell lymphoma is reviewed in this article.

Subject words: Ibrutinib; mantle cell lymphoma; Bruton's tyrosine kinase inhibitors

套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL) 是一种少见的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 类型, 兼有惰性淋巴瘤和侵袭性淋巴瘤的临床病理特点^[1]。目前, MCL 的临床治疗仍然是以全身化疗为主, 随后行自体造血干细胞移植巩固, 可以显著延长生存期。近年来, 随着对 MCL 发病机制的深入研究, 一种新药--伊布替尼问世。伊布替尼是全球第一个上市的布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂, 为更多套细胞淋巴瘤患者带来了福音。本文就伊布替尼在治疗套细胞淋巴瘤的临床研究进展作一综述。

1 发病机制及治疗现状

套细胞淋巴瘤过去曾命名为中心细胞性淋巴瘤,

由非典型小淋巴细胞组成, 广泛围绕正常生发中心, 套区增宽, 故称为套细胞淋巴瘤。套细胞淋巴瘤主要发生于淋巴结内, 预后较差, 组织形态和免疫组化分析能够为临床诊断套细胞淋巴瘤提供重要依据^[2]。分子生物学及遗传学研究发现, MCL 细胞伴 SIgM 及 SIgD 高表达, CD19+, CD20+, CD5+, CD10-, CD23-, CD79a+, 同时存在多种免疫表型变异, 对于非典型病例, 应行相关基因检测。MCL 具有标志性的染色体异位, 即 t(11:14)(q12;32), 进而产生免疫球蛋白重链-细胞周期蛋白 1(IGH-CCND1)融合基因, 导致 Cyclin D1(CCND1)高表达^[3], 使之成为病理诊断的要点; 同时转录因子 SOX11 过表达也是重要的诊断因子。此外, 高 Ki-67 增殖指数、p53 基因突变和 p16 缺失也与套细胞淋巴瘤的侵袭性亚型高度关联。MCL 的诊断需要结合细胞形态学、免疫表型和细胞遗传学综合诊断。新型分子标记物 CD200 和 CD148 在 MCL 中具有较为特殊的表达模式, 对慢性 B 淋巴细胞增殖性疾病具有较好的鉴别诊断价值^[4]。形态学分类已确认套细胞淋巴瘤有 4 种细胞学亚型, 包括

基金项目: 甘肃省自然科学基金资助项目(145RJZA151)

通信作者: 吴涛, 副主任, 副主任医师, 博士; 兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路 333 号 (730050); E-mail: wutaozhen@yeah.net

收稿日期: 2018-03-15; 修回日期: 2018-05-08

小细胞亚型、套区亚型、弥漫亚型、母细胞亚型,其中母细胞变异型的预后较差^[5]。MCL是临床上发生率较低的一种B细胞淋巴瘤亚型,占非霍奇金淋巴瘤的3%~6%^[6],男女之比为4:1,中位发病年龄约60岁。宋红杰等^[7]对10例(男性7例,女性3例)中老年MCL的临床资料、病理学形态和免疫组化标记进行回顾性分析并随访,肿瘤组织呈弥漫性或套层性(含有生发中心)或模糊不清的结节性方式增生,并表现出“星空”现象,细胞间小血管清晰可见及伴透明变性轻度硬化;主要由形态较单一的小至中等大核形不规则的中心细胞样B细胞构成,可呈套区、结节和弥漫性生长,是小B淋巴细胞性恶性淋巴瘤的一种。免疫组化显示10例肿瘤细胞CD20、CD79 α 、Pax-5、bcl-2、cyclinD1和SOX11均(+),9例CD5(+);Ki-67阳性率为20%~50%。随访发现10例患者中3例存活<3年,3例存活3~5年,1例存活>5年(87个月),另3例在随访中。研究显示MCL最常累及淋巴结,临床分期高,预后差。自然病程可表现为侵袭性和惰性。对治疗的反应类似惰性淋巴瘤,目前属不可治愈疾病,多药联合化疗的生存时间为3~5年。多数患者确诊时一般处于疾病的II/III期,80%患者瘤细胞甚至已累及脾脏外套层,侵犯骨髓、脾脏、胃肠道形成肿块,发现时多为晚期^[8]。有学者统计显示MCL易于侵犯骨髓,诊断时骨髓侵犯率可高达80%~100%,且这类患者生存期一般都较短^[9]。MCL治疗完全缓解率低,无疾病进展时间短^[10],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^[11],预后不佳。在诊断方面有学者推荐PET-CT作为MCL临床分期的辅助手段,但判断骨髓侵犯诊断率低,需依赖骨髓检查。

MCL治疗方案中,目前推荐R-HyperCVAD/MTX-AraC,Hyper CVAD/MA,R-EPOCH,R-CHOP和利妥昔单抗联合克拉曲滨等作为一线治疗方案。陈涛等^[12]将32例初治套细胞淋巴瘤患者随机分为对照组及治疗组:对照组常规给予Hyper CVAD方案,治疗组在对照组治疗的基础上加用利妥昔单抗,观察两组近期有效率和相关不良反应。结果显示对照组总有效率58.8%,完全缓解5例;治疗组的总有效率为80.0%,完全缓解8例。两组间不良反应无显著性差异。认为套细胞淋巴瘤的治疗中R-hyper CVAD方案疗效优于hyper CVAD方案。但临床中大部分

MCL患者都无法耐受Hyper CVAD/MA方案治疗强度,因此有研究将阿糖胞苷的用法进行调整,使用CHOP方案和含有中高剂量阿糖胞苷的方案进行交替,同时联合使用利妥昔单抗,近期疗效也非常令人满意,且优于单纯使用R-CHOP的患者^[13-14]。对年青患者考虑先用含有阿糖胞苷的强诱导化疗,随后行自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, Auto-HSCT)巩固,可以显著延长生存期,可作为一线巩固治疗。但在改善老年复发性套细胞淋巴瘤患者的有效率和生存期方面,有学者提出B-CHOP方案明显优于CHOP方案^[15]。利妥昔单抗联合沙利度胺显示较好的临床结果,可作为二线治疗方案。蛋白酶体抑制剂硼替佐米(Bortezomib)对难治复发套细胞淋巴瘤已显现出初步的疗效,也可作为二线治疗方案。近年有研究显示Vc R-CAP方案(硼替佐米+利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+泼尼松)对初治性MCL患者安全有效^[16]。多项研究显示复发的MCL患者对于化疗应答不佳,进展快速,中位总生存期仅1~2年,外周血NK细胞数目的变化对判断MCL患者预后具有重要的临床价值,可作为临床判断MCL患者病情的重要监测指标^[17]。临床上大部分MCL患者诊断后需要进行治疗,但也有约20%的MCL患者表现为类似慢性淋巴细胞白血病的临床表现,骨髓白血病状态同时伴有脾大或是低肿瘤负荷且发展缓慢^[18],这部分患者可先行随诊观察,暂时可不行全身治疗^[19]。对于复发后的MCL患者目前暂无统一的治疗推荐,常需要结合患者之前的化疗方案、治疗后反应、反应持续时间以及患者的一般状况等综合考虑。为解决这种难题,随着科研工作者的不断研究,一种高效低毒的新药——伊布替尼被研发出来,让更多患者获益。

2 伊布替尼的治疗进展

伊布替尼为全球首个BTK抑制剂,它具有强效,高选择性,小分子,共价BTK抑制剂等特性,适用于既往至少接受过一种治疗的慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤患者,以及既往至少接受过一种治疗的套细胞淋巴瘤患者;是治疗淋巴瘤亚型的创新靶向口服药,在治疗套细胞淋巴瘤中逐渐凸显出不可替代的作用。BTK为细胞分化和增殖所必需

基因,且在B细胞淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病(ALL)和浆细胞瘤中均有表达。贾晓辉等^[20]通过实验证实BTK蛋白在MCL组织和正常的淋巴组织中均呈阳性表达,但在MCL病理组织中多为强阳性表达,BTK阳性表达与Ki-67和MIPI评分相关;应用Kaplan-Meier法对预后进行分析,显示BTK强阳性表达患者的无进展生存期显著低于BTK弱表达患者($P=0.030$),但总生存期差异无统计学意义($P=0.073$)。磷酸化激活BTK为B细胞受体(BCR)信号通路的关键组成部分。伊布替尼主要是通过抑制BTK信号通路来达到细胞增殖和凋亡以及细胞运动的调节。伊布替尼通过与BTK活性位点上的特异氨基:半胱氨酸-481(Cys-481)高度特异性共价结合,阻止ATP与BTK结合并产生稳定、持续的BTK酶活性抑制。

除了T淋巴细胞和自然杀伤细胞之外,BTK是其他所有造血细胞类型中表达的关键信号酶,其抗原与B细胞表面的BCR互相结合后,通过相结合的抗原来诱导BCR聚集,从而激活下游的Lyn和Fyn等Src家族分子,激活后的Src家族再去磷酸化在Ryr551和Tyr223位点的BTK,活化后的BTK可通过进一步磷酸化PLCg2升高细胞内钙离子浓度,MAPKs、NF- κ B和AKT信号通路的激活等,通过刺激磷酸酶中这些位点的磷酸化作用,从而调控基因和细胞因子的表达,影响B细胞的存活、增殖和分化^[21]。

伊布替尼持续抑制BTK主要通过以下三个途径来达到靶向治疗:(1)抑制增殖和生存;抑制B细胞肿瘤的促生存信号通路,切断了肿瘤细胞继续生存的信号传导,引起肿瘤细胞的代谢异常,从而导致肿瘤细胞的凋亡。(2)抑制黏附;通过抑制BCR介导的黏附,并减少MCL和CLL细胞向结缔组织和基质细胞的黏附,从而阻断了肿瘤细胞进一步的散播途径。(3)调节趋化性;通过阻断信号通路,帮助调节B细胞在淋巴组织内外的迁移,让更多的B细胞进入到淋巴组织,增强体内的细胞免疫。达到治疗的目的。Byrd等^[22]通过纳入31例 ≥ 65 岁的初治患者及101例慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia,CLL)患者给予单药治疗,随访3年后发现,部分患者最早在治疗1.9个月后出现缓解,缓解率随治疗时间延长而升高。有研究显示在MCL治疗的众多新药方案中,通过伊布替尼单药治疗的效果

客观缓解率高达69%,治疗效果明显。外周血NK细胞数目的变化对判断MCL患者预后具有重要的临床价值,可作为临床判断MCL患者病情的重要监测指标^[17]。

3 小 结

伊布替尼作为一种临床新药,在MCL治疗过程中,与B淋巴细胞形成、分化、信息传递和生存所必需的BTK靶向性结合,不可逆地抑制BTK的活性,有效抑制肿瘤细胞的增殖和存活;且口服后吸收迅速,不管是单独应用还是联合应用均效果明显,将成为治疗MCL的新选择。

参考文献:

- [1] Print Editorial Office. Advances in the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(4): 154. [本刊编辑部. 套细胞淋巴瘤诊疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(4): 154.]
- [2] Zhang XL. Exploremment of the clinicopathologic features of the Mantle cell lymphoma. [J]. Journal of Imaging Research and Medical Applications, 2017, 1 (12): 216-218. [张新丽. 关于套细胞淋巴瘤临床病理特点探究[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(12): 216-218.]
- [3] Liu XN, Sun CM. The development progress of SOX11 in Mantle cell lymphoma [J]. Laboratory Medicine and Clinic, 2016, 13(8): 1126-1129. [刘雪娜, 孙成铭. SOX11在套细胞淋巴瘤中的研究进展 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1126-1129.]
- [4] Zhao M, Wu YJ, Fan L, et al. Immunophenotype Analysis of leukemic Mantle cell Lymphoma [J]. Journal of Experimental Hematology, 2013, 21(2): 371-376. [赵敏, 吴雨洁, 范磊, 等. 白血病期套细胞淋巴瘤免疫表型分析[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 371-376.]
- [5] Zhou DM, Chen G, Zhen XW, et al. Clinicopathologic features of 112 patients with mantle cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(2): 82-86. [周冬梅, 陈刚, 郑雄伟, 等. 112例套细胞淋巴瘤临床病理分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(2): 82-86.]
- [6] Xie Y, Zhu J. The interpretation of the Chinese consensus to mantle cell lymphoma (version 2016) [J]. Journal of Clinical Hematology, 2017, 30(5): 683-686. [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(5): 683-686.]

- [7] Song HJ, Qiao HG, Zhou Y. Mantle cell lymphoma: a clinicopathological study of 10 cases [J]. Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2017, 24(3): 161-165. [宋红杰, 乔海国, 周游. 套细胞淋巴瘤 10 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2017, 24(3): 161-165.]
- [8] Dreyling M, Geisler C, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2014, 25(Suppl3): iii83-iii92.
- [9] Huang YP, Huang JX, Wei S. et al. Clinical analysis of 21 mantle cell lymphoma patients [J]. Internal Medicine Department, 2013, 8(5): 469-470. [黄艳平, 黄锦雄, 韦夙, 等. 套细胞淋巴瘤 21 例临床分析[J]. 内科, 2013, 8(5): 469-470.]
- [10] Yin X, Gu KS. Clinical characteristics and prognosis of 50 patients with mantle cell lymphoma: a retrospective analysis [J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2017, 21(6): 1010-1015. [尹雪, 顾康生. 50 例套细胞淋巴瘤临床特征与预后的回顾性分析[J]. 安徽医药, 2017, 21(6): 1010-1015.]
- [11] Fan WJ, Wu T, Bai H. The clinical research and application of lenalidomide in mantle cell lymphoma [J]. Journal of Clinical Hematology, 2018, 31 (1): 77-80. [樊文静, 吴涛, 白海. 来那度胺在套细胞淋巴瘤中的研究及应用进展[J]. 临床血液学杂志, 2018, 31(1): 77-80.]
- [12] Chen T, Yao YZ, Zhen YS, et al. Rituximab combined with Hyper-CVAD for mantle cell lymphoma [J]. China Journal of Modern Medicine, 2013, 23(6): 39-41. [陈涛, 姚亚洲, 郑引索, 等. 利妥昔单抗联合 Hyper-CVAD 治疗套细胞淋巴瘤临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(6): 39-41.]
- [13] Hermine O, Hoster E, Walewski J, et al. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network [J]. Lancet, 2016, 388(10144): 565-575.
- [14] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group [J]. Blood, 2008, 112(7): 2687-2693.
- [15] Wu L, Long ZG, Dai ZS. Curative effect comparison of B-CHOP and CHOP regimens on elderly patients with recurrent mantle cell lymphoma [J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(4): 345-348. [吴蕾, 龙志国, 戴振声. B-CHOP 与 CHOP 方案对老年复发性套细胞淋巴瘤患者的疗效比较[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(4): 345-348.]
- [16] Xiao SS, Zhou CJ, Zhu HQ. VcR-CAP protocol in treatment of 138 patients with previously untreated mantle cell lymphoma [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2017, 36(9): 525-529. [肖仕珊, 周昌娟, 朱红倩. VcR-CAP 方案治疗初治性套细胞淋巴瘤 138 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2017, 36(9): 525-529.]
- [17] Han DL, Han YY, Bao YL, et al. Change of NK Cell Number in peripheral Blood of patients with Mantle cell Lymphoma and Its clinical significance [J]. Journal of Experimental Hematology, 2017, 25(3): 772-776. [韩德兰, 韩媛媛, 鲍亚玲, 等. 套细胞淋巴瘤患者外周血 NK 细胞数目变化及其临床意义 [J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(3): 772-776.]
- [18] Smolewski P, Witkowska M, Robak T. Treatment options for mantle cell lymphoma [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(16): 2497-2507.
- [19] Martin P, Chadburn A, Christos P, et al. Outcome of deferred initial therapy in mantle cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(8): 1209-1213.
- [20] Jia XH, Kong LZ, Wang XH, et al. BTK expression and its clinical significance in 32 cases of mantle cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2017, 44(19): 963-968. [贾晓辉, 孔令■, 王先火, 等. 32 例套细胞淋巴瘤中 BTK 蛋白的表达及临床意义 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(19): 963-968.]
- [21] Deng R, Zhao LZ. Research progress on Btk inhibitors [J]. Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 33 (6): 359-361. [邓容, 赵利枝. Btk 抑制剂的研究进展[J]. 药学研究, 2014, 33(6): 359-361.]
- [22] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naive and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib [J]. Blood, 2015, 125(16): 2497-2506.