



小分子抑制剂在弥漫大B细胞淋巴瘤中的治疗进展

廖成成 (广西医科大学附属肿瘤医院化疗三科)

摘要: 弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)。约有30-40%的患者会出现难治或复发,常规的二线方案难以根治,且无进展生存时间显著缩短。小分子抑制剂(SMIs)可显著延长DLBCL的疾病控制时间,且无明显毒性。近期的临床研究经发现SMIs与细胞毒性药物的结合有望改善原发耐药及复发的DLBCL患者的预后。

关键词: 淋巴瘤 小分子抑制剂 临床 进展

中图分类号: R733.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-5187(2018)13-391-02

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL),传统的R-CHOP方案可使得50-60%的患者获得长期生存,但仍然有30-40%的患者会出现难治或复发。虽然大剂量化疗联合自体造血干细胞移植可以一定程度的改善此类患者的预后,但由于移植候选者的筛选条件相对严苛及某些预后不良分子的存在使得此类患者获益较小。但幸运的是,近年来,大量的小分子抑制剂(如:BTK抑制剂,mTOR抑制剂、PI3K通路抑制剂、BCL-2抑制剂、EZH2抑制剂等)的出现极大的改善了复发/难治的DLBCL的缓解率,并且有望进入一线治疗进一步改善该疾病患者的预后。下面我们对小分子抑制剂在DLBCL中的治疗展开综述。

1 BTK 抑制剂

BTK(Bruton's tyrosine kinase)抑制剂的代表为依鲁替尼(Ibrutinib)。它是一种不可逆的口服的酪氨酸激酶抑制剂,已被FDA批准用于多种B细胞非霍奇金淋巴瘤中,主要包括慢性淋巴细胞白血病、华氏巨球蛋白血症、套细胞淋巴瘤等。一项单药的研究显示,54例复发/难治的DLBCL的总有效率达28%^[1]。而二代BTK抑制剂Acalabrutinib(ACP-196)在2017年lugano会议上报道了BGB3111与G联合方案在初治小淋巴细胞淋巴瘤中总反应率高达95%,目前DLBCL的临床试验正在进行中。

2 PI3K 抑制剂

Copanlisib是一种静脉注射的PI3K(phosphoinositide 3-kinase)抑制剂,为PI3K α 和PI3K δ 双抑制剂。该药物已在CHOROS-1 II期临床研究中证实,单药治疗复发/难治的滤泡淋巴瘤总有效率达到59.2%,疾病控制率超过98周,一项纳入67例复发/难治的DLBCL患者的研究中,总反应率为25%,30%的患者病情稳定。而且预后不良的基因突变与Copanlisib的疗效并无统计学差异^[2]。

3 BCL-2 抑制剂

BCL-2(B cell leukemia/lymphoma 2)是一种原癌基因,可以抑制细胞的凋亡。在约1/3的非霍奇金淋巴瘤中,BCL-2蛋白呈过表达状态。Venetoclax是一种口服的选择性BCL2抑制剂。在一项I期70名复发/难治的非霍奇金淋巴瘤患者中(28例套细胞淋巴瘤、29例滤泡性淋巴瘤和34例DLBCL),DLBCL患者的中位无进展生存时间为1个月(套细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤分别为14个月和11个月),12个月总生存率为32%(套细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤分别为100%和82%)^[3]。虽然BCL-2抑制剂单药在临床试验结果中并没有预想的那样好,但其不良反应相对轻微,有望在多药联合治疗中获益。

4 HDAC 抑制剂

HDAC(histone deacetylase)抑制剂为表观遗传学的药物。它通过组蛋白乙酰化修饰来调节抑癌基因及原癌基因的表达。西达本胺是HDAC抑制剂的代表药物之一,他已被中国FDA批准用于治疗外周T细胞淋巴瘤,目前也有不少临床研究在探索其在B细胞淋巴瘤中的应用价值。Vorinostat是另一种HDAC抑制剂,在一项I/II期的临床研究中,入组了30名非自体干细胞移植的候选者的非霍奇金淋巴瘤患者(53%的患者为DLBCL,47%的患者为惰性淋巴瘤)。其总有效率为57%(完全缓解率为35%,部分缓解率为22%),中位的无进展生存时间为9.2个月,中位总生存为17.5个月^[4]。

5 mTOR 抑制剂

mTOR(mammalian target of rapamycin)参与调节蛋白质降解、蛋白激酶C信号传导、核糖体生物合成和转录。并且,PI3K/AKT途径和mTOR信号传导的淋巴瘤形成中的重要步骤,相关研究显示抑制该途径可诱导细胞周期停滞^[5]。依维莫司是一种口服的mTOR抑制剂。一项复发/难治的DLBCL的研究中,26名患者接受了依维莫司(10mg/天)与利妥昔单抗联合治疗,总反应率为38%(8例完全缓解,6例部分缓解),中位反应持续时间为8.1个月。中位无进展生存期为2.9个月,中位总生存为8.6个月。并且,此类药物的有效率与淋巴瘤细胞起源无关^[6]。

6 EZH2 抑制剂

EZH2(Enhancer of zeste homolog 2)抑制剂其主要机制是EZH2-487P位点能够结合CDK1,STIP1,HSP90蛋白,形成稳定的复合物。CDK1,STIP1,HSP90通过蛋白酶体降解EZH2诱导耐药。EZH2为2017年淋巴瘤的明星靶点,Morschhauser等报道了EZH2抑制剂Tazemetostat在复发/难治的DLBCL及滤泡性淋巴瘤中单药治疗的初步研究结果,提示对于存在EZH2突变患者该药物具有很好的疗效(DLBCL总反应率达40%,滤泡性淋巴瘤的总反应率达63%)。同时既往研究提示该药物对肿瘤杀伤作用较为持久^[7]。

总之,新药的出现使弥漫大B细胞淋巴瘤患者在治疗上有了更加多样的选择,弥漫大B细胞淋巴瘤的治疗已经从靶向化疗时代向分子免疫治疗时代迈进。针对不同病理亚型进行个体化药物选择成为今后的治疗趋势。此外,小分子靶向药物与化疗药物联合或许是提高治愈率的新方式,我们期待更多的临床试验来给出答案,同时也希望能有越来越多的患者可以从中获益。

参考文献

- [1]Winter AM, Landsburg DJ, Mato AR, Isaac K, Hernandez-Ilizaliturri FJ, Reddy N et al. A multi-institutional outcomes analysis of patients with relapsed or refractory DLBCL treated with ibrutinib. Blood 2017 Aug 9.
- [2]Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, Bron D, Cunningham D, Assouline SE et al. Phase II study of copanlisib, a PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma. Ann Oncol 2017 Sep 1;28(9):2169-78.
- [3]Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, Page J, Kahl BS, Wierda WG et al. Phase I First-in-Human Study of Venetoclax in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma. J Clin Oncol 2017 Mar 10;35(8):826-33.
- [4]Straus DJ, Hamlin PA, Matasar MJ, Lia Palomba M, Drullinsky PR, Zelenetz AD et al. Phase I/II trial of vorinostat with rituximab, cyclophosphamide, etoposide and prednisone as palliative treatment for elderly patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma not eligible for autologous stem cell transplantation. Br J Haematol 2015 Mar;168(5):663-70.

(下转第392页)



· 综述 ·

美军卫勤建设综述

闫舰飞¹ 李昱萱¹ 孙逸凡¹ 陆鹏程¹ 胡雪军² 张洁琼² 陆洲² 陈活良^{2*}

1 空军军医大学基础医学院 陕西西安 710032 2 空军军医大学卫勤训练基地卫勤教研室 陕西西安 710000

中图分类号: R82 文献标识码: A 文章编号: 1009-5187 (2018) 13-392-01

美国作为世界头号军事强国,其卫勤建设发展也处于世界领先的水平。目前美军卫勤人员总数约13万,服务对象包括各类现役军人、文职人员、家属、退休人员等,高达970万。美军卫生经费投入大,2011年卫生费用达500多亿美元,占国防总开支的9.4%;综合卫勤保障能力强,卫勤力量全球部署,拥有2艘1000张床位的医院船、30架卫生飞机等多种世界最先进的大型救治后送平台,在伊拉克、阿富汗等战争中得到了实战检验和锻炼。目前,美军共计16个医疗中心、43所医院全部是综合医疗保障机构,具备医疗、康复、疗养、科研、训练等多种功能,并与驻地的国防部和国家退伍军人事务部派出机构协作,为伤残军人退伍、移交提供一站式服务。

1 卫勤保障理念

美军从上世纪90年代以来相继提出了“医疗与士兵同在”、“部队全面健康保护”等理念,近年来又根据往战争的卫勤保障经验,发展并总结出新的理念和措施。一是提出了“部队整体强健”的新理念,美军在经历了“9.11”恐怖袭击、伊拉克战争、阿富汗战争之后,逐渐开始重新思考卫勤保障模式,总结提出了“部队整体强健”的新理念。美军认为,包括战争在内的各类国家安全威胁具有连续性,因此要求美军必须具备持续高效的作业能力、弹性适应能力与快速恢复能力,部队要能够实现8种强健:生理强健、营养强健、医学强健、环境强健、行为强健、心理强健、精神强健和社会强健。二是要注重提高个人的医学防护能力。美军通过配备单兵防弹服、“三防”防护装具和接种疫苗、口服预防药物等综合措施,提高个人医学防护能力。三是强化战场快速响应和综合救治能力。美军提出未来战场要将救治阶梯减少为三级。第一、第二级分别为现场急救和紧急救治,主要由参战士兵和训练有素的医务人员自行自救互救和战场急救,确保能在黄金10分钟内实施有效的包扎、止血、通气、镇痛等处置。美军强调一线救治既要及时开展紧急救命手术,更要注重早期输液和抗休克治疗,而不再过分强调野战医疗机构的靠前配置。美军已将止血和早期复苏作为减少死亡率的优先策略,形成了新型复苏策略——损害控制复苏。第三级为专科治疗,主要由通过空中、海上和陆地进入战场的机动卫勤分队负责实施。四是重视空运后送。美军近年来提出了“3 Right”空运后送理念,即将伤病员在正确的时间送至正确的地点接受正确的治疗。在伊拉克战场中,美军建立了“重两头、伸中间”的医疗后送模式,有效减少了救治环节,降低了伤病员的死亡率。

2 卫勤组织体系

美军军队卫生系统(MHS)是为现役军人及其家庭成员、退役人员及家属和其他有资格在包括军队医院和诊所在内的军队医疗机构接受服务的人员提供卫生保健的军队卫生服务体系,主要由国防部负责领导,其历史可以追溯到18世纪70年代。负责卫生事务的助理国防部长是美军卫生工作的最高领导,现任负责卫生事务的助理国防部长

是Ellen P. Embrey女士,助理国防部长有权对国防部所属的卫生人员的任命、政策、设施、计划、经费、资源进行管理、指导与控制。助理国防部长的下级组织体系中最主要的是军队医疗卫生服务系统“TRICARE”。美陆海空三军以往卫勤保障一直保持相对独立、自成体系。进入21世纪以后,美军进行了大规模的卫生联勤改革。国防部通过构建“TRICARE”系统对全军医疗保障服务组织进行有效管理。该系统统一使用陆、海、空和海岸警卫队的卫生资源,并以地方医疗服务网络作为补充,组成了军队医疗服务体系。平时,该系统管理中心统一领导和组织全军医疗保障,军队相对独立的卫勤保障体制基本不变,即各军种卫生系统行政上仍受军种的领导,同时接受该系统管理中心的指导。在战时,卫勤工作的开展主要由作战司令部的卫勤组织体系负责领导开展,美军参谋长联席会议是美国各主要军事力量主要首长组成的联合机构,主要职能是对各军种进行协调和联合作战指挥,其中负责卫生事务的最高官员是联合参谋部军医主任,他是参谋长联席会议主席的首席医学顾问,负责为各主要作战指挥官提供有关作战医学、部队健康维护、卫生战备方面的建议。美军各联合作战司令部内都设有专门的军医主任,负责司令部内部所有与医疗卫生有关的事务。

3 卫勤科研情况

美军的军事医学科研机构可分为两部分,第一部分是直属国防部的机构包括武装部队放射生物学研究所和武装部队病理学研究所等;第二部分是隶属于陆军部、海军部和空军部的机构,包括陆军医学研究与物资部、海军医学研究与发展部和空军航空航天医学部负责管理的科研机构。美军军事医学研究始终以提升卫勤保障能力作为目标,根据战场保障需要确定研究任务,尤其重视成果转化,根据战场保障需求确定研究任务,研究成果直接应用于实战和临床,非战场需要的不予立项。美军针对信息化战争特点和全球化部署要求,重点开展了传染病防治、战创伤救治、军事作业医学、“三防”医^[1]学、空运医疗后送、野战卫生装备等军事医学研究,这些研究都处于世界领先水平。其中美军野战外科研究所编制722人,是美国国防部唯一的烧伤医学中心,重点开展战伤救治和烧伤救治研究,并设有烧伤临床救治中心和烧伤飞行员救护队,近10年来共救治了烧伤军人900余名,而且烧伤临床救治中心在失血控制、新型止血剂、烧伤感染治疗和冻干血浆等领域有较高的研究水平。美军的科研经费充足,管理极为严格,不得随意使用、挪用,2010年,医学科研经费总额为20亿美元,主要是国防部拨款,也从地方申请科研基金。

参考文献

- [1] 李培进. 美军提升卫勤综合保障能力的做法及启示[J]. 解放军卫勤杂志, 2004(5):312-314.
- [2] 张雁灵. 美军卫勤保障[M]. 北京:军事医学科学出版社, 2010.215-218
- [3] 郎大山, 林琳, 陈立平. 外军部队卫勤保障特点及启示[J]. 解放军卫勤杂志, 2008(2):124-126.
- [4] Barnes JA, Jacobsen E, Feng Y, Freedman A, Hochberg EP, LaCasce AS et al. Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2013 Apr;98(4):615-9.
- [5] Lue JK, Amengual JE. Emerging EZH2 Inhibitors and Their Application in Lymphoma. *Curr Hematol Malign Rep* 2018 Aug 15.

* 通讯作者: 陈活良

(上接第391页)

[5] Wanner K, Hipp S, Oelsner M, Ringshausen I, Bogner C, Peschel C et al. Mammalian target of rapamycin inhibition induces cell cycle arrest in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) cells and sensitises DLBCL cells to rituximab. *Br J Haematol* 2006 Sep;134(5):475-84.