



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.024

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.024

· 继续教育园地 ·

维奈托克治疗慢性淋巴细胞白血病的临床进展

弓利娜 张秀莲

[摘要] 维奈托克(VEN)是全球范围内第一个上市的 BCL-2 抑制剂,该药的出现改善了伴高风险遗传特征及难治/复发慢性淋巴细胞白血病(CLL)患者的预后,疗效好且安全性高。随着对该药的深入研究,VEN 联合传统化疗药物、CD20 单抗、布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)及磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂(PI3Ki)等联合用药方案不断推出,研究者们致力于在不良反应可控的前提下,进一步提高药物疗效。本文将对 VEN 治疗慢性淋巴细胞白血病的临床研究进展作一综述。

[关键词] 慢性淋巴细胞白血病; BCL-2 抑制剂; 维奈托克; 联合用药

[中图分类号] R733.7

[文献标识码] A

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是一种以成熟 B 淋巴细胞慢性增殖为特点的肿瘤,以氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 利妥昔单抗(FCR)联合方案为代表的化疗方案对于年轻、体能状态好且不伴 del(17p)/TP53 基因突变患者疗效好,但对伴 del(17p)/TP53 突变、老年及复发/难治 CLL 患者效果欠佳^[1]。对 CLL 发病机制的不断探索,促进了布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂等的出现,改善了上述患者的预后。在 2020 年第 3 版美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中,伊布替尼已成为难治/复发 CLL 患者的一线治疗方案,但该药对于难治/复发 CLL 患者的疗效较初治者差^[2],且未完全消除 del(17p)带来的不良影响,停药后复发患者的预后差^[3-4]。选择性 BCL-2 抑制剂维奈托克(VEN)作为全球范围第一个上市的口服选择性 BCL-2 抑制剂,于 2016 年 4 月获得美国食品药品监督管理局批准用于既往接受过治疗的伴 del(17p) CLL 患者。VEN 改善了难治/复发及伴 del(17p)/TP53 基因突变等伴高风险遗传特征 CLL 患者的预后。本文将针对 VEN 治疗 CLL 的研究进展作一综述。

一、VEN 单药治疗难治/复发 CLL

VEN 单药治疗难治/复发 CLL 的临床试验多在伴高风险遗传特征的患者中开展,试验结果表明 VEN 对伴高风险遗传特征、难治/复发的患者均有效^[3,5-10]。

Roberts 等^[5]进行的 I 期单臂临床试验(M12-175)共纳入 116 例难治/复发 CLL 患者,小剂量起始(每日 20 mg 或 50 mg)且逐渐递增,至目标剂量后维持,总应答率为 79%,完全缓解(CR)率为 20%;伴 del(17p) CLL 患者客观缓解(OR)率为 71%,CR 率为 16%,中位无进展生存期(PFS)为 16 个月;最常见的不良反应为自限性腹泻、恶心、呼吸道感染,最常见的严重不良反应为中性粒细胞减少性发热(6%)。Stilgenbauer 等^[6]进

行的 II 期单臂临床试验(M13-982)共纳入 158 例伴 del(17p) CLL 患者,OR 率为 77%,CR/CR 伴血细胞不完全恢复(Cri)率为 20%。一项 VEN 治疗 CLL 的回顾性研究共纳入 141 例患者(其中难治/复发 139 例,初治 2 例),总生存(OS)率为 72.1%,CR 率为 19.4%。伴 del(17p) CLL 患者的 OR 率为 72.1%^[3]。此外,VEN 对于既往有酪氨酸激酶抑制剂(BCRi)治疗史的难治/复发患者安全有效。

一项多中心非随机对照试验共纳入 127 例难治/复发患者,既往有伊布替尼(Ibrutinib)和(或)艾代拉利斯(Idelalisib)治疗史^[7-8]。既往有 Ibrutinib 治疗史的 91 例患者 OR 率为 65%,CR/CRi 率为 9%,中位 PFS 为 24.7 个月;用药时间达到 24 周后,外周血微小残留病灶(MRD)阴性率为 42.0%(取 57 例患者血样);骨髓 MRD 阴性率为 38.5%(取 13 例患者骨髓);50%的患者发生严重不良反应,其中最常见的是中性粒细胞减少性发热和肺炎^[8]。在既往有 Idelalisib 治疗史的 36 例患者中,总应答率为 67%,CR/CRi 率为 9%;VEN 对于既往接受 1 次及以上 BCRi 治疗患者均有效;外周血 MRD 阴性率为 40%(取 17 例患者外周血血样),严重不良反应少见^[7]。Eyre 等^[9]进行的一项单臂临床试验纳入 105 例既往有 Ibrutinib 和(或)Idelalisib 治疗史的患者,OR 率为 88%,CR 率为 30%;伴 TP53 基因突变的患者 OR 率(86%比 89%)和 CR 率(32%比 28%)与不伴者相近;患者的 PFS 及 OS 与患者既往是否接受酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)和磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂(PI3Ki)中的 1 类或 2 类治疗无关;由于疾病进展停用 BCRi 的患者,VEN 治疗后 PFS 更短;外周血 MRD 阴性率为 39%(取 28 例患者外周血血样)。Mato 等^[10]进行的回顾性多中心研究共纳入 321 例难治/复发 CLL 患者中,270 例 VEN 单药治疗,51 例 VEN + 奥滨尤妥珠单抗(obinutuzumab)/brutinib 治疗,总体 OR 率为 82%,CR 率为 33%,VEN 单药 OR 率为 81%,CR 率为 34%,联合用药 OR 率为 84%,CR 率为 32%。另一项回顾性研究纳入 76 例既往有 BCRi(Ibrutinib,Idelalisib)治疗史的患者,经过 1 种、2 种 BCRi 治疗患者的 OR 率分别为 74%、50%,CR 率分别为 23%、5%,差异均无统计学意义^[11]。

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一医院血液科

通讯作者:张秀莲,E-mail:zxslj@126.com

二、VEN 联合用药治疗 CLL

1. VEN 联合用药治疗初治 CLL: 为研究 obinutuzumab + VEN 对初治 CLL 的疗效, Fischer 等^[12] 进行的开放 III 期随机对照临床试验共纳入 432 例初治 CLL 患者, 随机 1:1 分为 obinutuzumab + VEN 组 (VEN 组) 及苯达莫司汀 (chlorambucil) + obinutuzumab 组 (对照组), 分别经过 12 周期、每周 28 天的化疗后, VEN 组 OR 率 (84.7% 比 71.3%) 及 CR 率 (49.5% 比 23.1%) 均高于对照组; 治疗结束 3 个月后, VEN 组外周血 MRD 阴性率 (75.5% 比 35.2%)、骨髓 MRD 阴性率 (56.9% 比 17.1%) 均高于对照组。相较于既往传统的化疗方案 [FCR、苯达莫司汀 + 利妥昔单抗 (rituximab)] VEN + obinutuzumab 的 MRD 阴性率更高^[13-14], 同时外周血 MRD 阴性率高于 Ibrutinib + rituximab^[15]。而 VEN 治疗 CLL 无论是否达到 CR/CRi、部分缓解 (PR), MRD 阴性患者较阳性患者 PFS 更长^[6,8,16-17]。VEN 组老年患者 CR 率为 49.5%, 高于使用其他常用药组。VEN 组与 chlorambucil 组患者最常见的 3/4 级不良反应均为中性粒细胞减少 (3.7% 比 5.2%)。Ibrutinib 与 VEN 联用不影响 VEN 的药代动力学, 与既往 VEN 单药化疗对比, 未增加不良反应的发生率。Flinn 等^[17] 进行的 I b 期单臂临床试验纳入 44 例难治/复发及 32 例初治 CLL 患者, 研究 obinutuzumab + VEN 的疗效。20 天为 1 个周期, 经 obinutuzumab (每周 1 000 mg) + VEN 联合用药化疗 6 周期后继续 VEN 单药化疗。完成化疗 3 个月后, 初治、难治/复发 CLL 患者外周血 MRD 阴性率分别为 91%、64%, MRD 阴性率分别为 73%、62%。

为探索 Ibrutinib 与 VEN 联合治疗 CLL 的疗效及安全性, Jain 等^[18] 进行的 II 期单臂临床试验纳入 80 例初治 CLL 患者, Ibrutinib (每日 420 mg) 化疗 3 周期后, 第 4 周期开始与 VEN 联用, 共化疗 24 个周期, 每周 28 天, CR/CRi 率及 MRD 阴性率随着化疗进行不断提高; 已完成 24 周期化疗的 3 例患者中, CR/CRi 率及 MRD 阴性率均为 100%。65 岁以上患者经 12 周期化疗后 CR/CRi 率及 MRD 阴性率分别为 94%、76%。有 3 例 CLL 患者完成了 24 周期的联合用药化疗, 且全部患者均达到 CR/CRi 及 MRD 阴性。12 周期化疗后伴 del (17p) CLL 患者 MRD 转阴率为 83%。与 Ibrutinib 及 VEN 单药方案治疗 CLL 比较, VEN 联合 Ibrutinib 方案治疗的 MRD 阴性率更高^[5,19-21], 且不良反应发生率未见升高, 仍主要表现为中性粒细胞降低。

2. VEN 联合用药治疗难治/复发 CLL: VEN 联合其他不同机制的药物如传统化疗药物、CD20 单抗、Ibrutinib 等已成为近年来的研究趋势。Cramer 等^[22] 等进行的回顾性临床试验 (CLL2-BAG) 共纳入 66 例 CLL 患者, 其中初治 35 例, 难治/复发 31 例, 研究苯达莫司汀 (bendamustine) + obinutuzumab + VEN 联合化疗的疗效及安全性。以 28 天为 1 个周期, 患者需先经过 bendamustine (70 mg/m²) 化疗 2 周期 (减瘤化疗) 后再与 VEN 联用, 直至达到 CR/CRi 或 MRD 阴性, 疾病进展、难以耐受不良反应等时停止治疗。难治/复发 CLL 患者 15 个月时的 OS 率为 90%。难治/复发患者外周血 MRD 阴性率为 87%, 初治患者为 83%。

为研究 VEN + rituximab 对难治/复发 CLL 患者的疗效,

Seymour 等^[11] 进行的 I b 期单臂临床试验 (M13-365) 共纳入了 49 例难治/复发 CLL 患者, VEN + rituximab 在联合化疗 6 个月, VEN 单药继续化疗, OR 率为 86%, CR/CRi 率为 51%, 骨髓 MRD 阴性率为 67% (取 42 例患者骨髓)。随后 Seymour 等^[23] 进行了开放 III 期随机对照试验 (MURANO) 共纳入 389 例难治/复发 CLL 患者, 随机分为 VEN + rituximab (VEN 组) 与 bendamustine + rituximab (bendamustine 组), VEN 组与 bendamustine 组患者 2 年 OS 率分别为 91.9%、86.6%, 其中 VEN 组 2 年 OS 率明显高于传统 FCR 方案^[24], 同时 VEN 组 2 年 PFS 率高于 Ibrutinib + rituximab 联合用药组^[14]。在第 9 个月时 VEN 组外周血 MRD 阴性率 (62.4% 比 13.3%) 及骨髓 MRD 阴性率 (62.4% 比 3.3%) 均高于对照组, VEN 组 12 个月骨髓 MRD 阴性率明显高于 Ibrutinib + rituximab 组^[14]。

Flinn 等^[17] 进行的 I b 期单臂开放临床试验纳入 44 例难治/复发及 32 例初治 CLL 患者, 研究 obinutuzumab + VEN 联合用药的疗效, 20 天为 1 个周期, 经 obinutuzumab (每周 1 000 mg) + VEN 联合用药化疗 6 个周期后继续 VEN 单药化疗。完成化疗 3 个月后, 初治、难治/复发 CLL 患者外周血 MRD 阴性率分别为 91%、64%, 骨髓 MRD 阴性率分别为 73%、62%。

Hillmen 等^[16] 进行的 II 期单臂试验 (CLARITY) 纳入 54 例难治/复发 CLL 患者, 研究 Ibrutinib + VEN 的疗效, Ibrutinib (每日 420 mg) 单药化疗 8 周后加用 VEN, 第 14 个月 OR 率为 89%, CR/CRi 率为 51%。骨髓 MRD 阴性率第 14 个月时为 36%, 此时外周血 MRD 阴性率为 53%。

三、不良反应

临床研究表明 VEN 在单独使用及与其他药物联用时安全性均较高。在 VEN 剂量递增期间最受关注的不良反应为肿瘤溶解综合征 (TLS)。Roberts 等^[5] 发现 TLS 发生率为 18%, 在剂量递增时最易发生^[5-6]。VEN 剂量逐渐递增并适当调整、提前评估 TLS 发生的风险并采取相应预防措施、VEN 化疗前应用 Ibrutinib 或小剂量 bendamustine 化疗均可减少或避免 TLS 发生^[5,8,12,18-19]。常见的非血液系统相关不良反应为自限性腹泻、恶心、呼吸道感染、咳嗽、皮疹等^[5-6,8]。常见的 3/4 级不良反应主要为血液系统相关不良反应和感染^[7,25]。且 3/4 级不良反应中的中性粒细胞减少症及感染在难治/复发 CLL 患者中更常见^[17,19]。最常见的 VEN 减量或暂停用药的原因为中性粒细胞减少和中性粒细胞减少相关性发热^[5-6], 但经过剂量调整和对症处理后, 可成功避免化疗暂停^[19]。有研究表明剂量调整和暂停化疗并未对 PFS 和 OS 造成不良影响^[9]。Davids 等^[10] 发现, 3/4 级不良反应、严重不良反应、导致 VEN 减量或停药的不良反应发生率在各个亚组之间 [其中包括 del (17p)、既往有 BCRi 治疗史、年龄 75 岁以上等] 比较差异无统计学意义。疾病进展是最常见的终止化疗原因^[9-10,22]。

四、耐药机制

人们尚未完全了解 VEN 的耐药机制, 目前发现的有以下机制: (1) Gly 101 Val 突变: BCL-2 蛋白上单个核苷酸突变使其第 101 位氨基酸由甘氨酸变为缬氨酸^[26-27]。BCL2 Gly 101Val 与

VEN 的亲合力较未突变 BCL-2 降低约 180 倍,同时与促凋亡蛋白的亲合力未受明显影响,仍有抗凋亡功能^[28]。未经 VEN 治疗及治疗初期的患者中未发现该突变。(2) BCL-XL 高表达。(3) Asp103Tyr 突变:BCL-2 蛋白上单个核苷酸突变使其第 103 位氨基酸由天门冬氨酸变为酪氨酸^[25]。(4) 纯合 CDKN2A/B 缺失突变及 BTG1 基因突变^[30]。以上耐药患者中突变基因的出现可在临床治疗过程中作为治疗失败的标志,并提示应加用其他机制的药物如 CD20 单抗等及时干预^[31]。突变基因的出现也提示 VEN 联合用药、限定疗程用药可降低突变基因产生的可能^[27]。有效的治疗可避免因使用药物造成的肿瘤克隆演变而导致的耐药^[32]。疾病进展后的耐药基因出现患者使用 BTKi 治疗 6 个月后,部分(5/7) Gly101Val 突变基因可转阴^[23]。有研究提出 Ibrutinib 常作为 VEN 化疗后发生疾病进展时使用的药物,同时,以 idelalisib、rituximab、嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)、葱环类药物为基础的化疗方案及骨髓移植也可作为疾病进展后的治疗选择^[7],但此类研究尚缺。

五、结论

作为第 1 代口服 BCL-2 抑制剂,VEN 已被 2020 年第 3 版 NCCN 指南推荐为治疗 CLL 的一线用药。VEN 单药及联用 CD20 单抗和(或) Ibrutinib 对难治/复发、伴 del(17p)、既往有 BCRi 治疗史、老年患者均有效。在初治及难治/复发患者中,VEN 联合 CD20 单抗较传统化疗疗效好。但 VEN 联合用药是否较 VEN 单药疗效更佳,用药风险是否增加尚有争议,仍需经过更长时间的随访观察及临床对照试验进一步研究。

VEN 治疗 CLL 的 MRD 高转阴率往往与长 PFS 相关^[6,8],结合上述耐药机制,用药过程中既要争取达到深度缓解,从而延长 PFS 和 OS,又要把控用药周期和时间,降低长期化疗的潜在风险,防止 VEN 耐药情况出现,从而降低治疗费用。多数临床研究致力于在不增加药物不良反应的前提下进一步提高疗效,因此 VEN 联合其他不同机制的药物,尤其是联合其他新型靶向药物治疗 CLL 已成为目前该药物研究的热点。同时,因药物不良反应或疾病进展而停用 VEN 的患者,其停药后治疗是未来研究的关键。

参 考 文 献

- [1] 李建勇,夏奕,徐卫. 新药时代慢性淋巴细胞白血病的治疗选择[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(7):21-30.
- [2] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience[J]. Blood, 2018, 131(17):1910-1919.
- [3] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Three-year follow-up of treatment-naïve and previously treated patients with CLL and SLL receiving single-agent ibrutinib[J]. Blood, 2015, 125(16):2497-2506.
- [4] Jain P, Keating M, Wierda W, et al. Outcomes of patients with chronic lymphocytic leukemia after discontinuing ibrutinib[J]. Blood, 2015, 125(13):2062-2067.
- [5] Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2016, 374(4):311-322.
- [6] Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schtelig J, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1973-1980.
- [7] Coutre S, Choi M, Furman RR, et al. Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy[J]. Blood, 2018, 131(15):1704-1711.
- [8] Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a mul-

- ticentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(1):65-75.
- [9] Eyre TA, Walter HS, Iyengar S, et al. Efficacy of venetoclax monotherapy in patients with relapsed, refractory mantle cell lymphoma after Bruton tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. Haematologica, 2019, 104(2):e68-e71.
- [10] Mato AR, Thompson M, Allan JN, et al. Real-world outcomes and management strategies for venetoclax-treated chronic lymphocytic leukemia patients in the United States[J]. Haematologica, 2018, 103(9):1511-1517.
- [11] Seymour JF, Ma S, Brander DM, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: a phase 1b study[J]. Lancet Oncol, 2017, 18(2):230-240.
- [12] Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions[J]. N Engl J Med, 2019, 380(23):2225-2236.
- [13] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet, 2010, 376(9747):1164-1174.
- [14] Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(7):928-942.
- [15] Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE, et al. Ibrutinib-Rituximab or Chemoimmunotherapy for Chronic Leukemia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(5):432-443.
- [16] Hillmen P, Rawstron AC, Brock K, et al. Ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: the CLARITY study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(30):2722-2729.
- [17] Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, et al. Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2019, 133(26):2765-2775.
- [18] Jain N, Keating M, Thompson P, et al. Ibrutinib and venetoclax for first-line treatment of CLL[J]. N Engl J Med, 2019, 380(22):2095-2103.
- [19] Burger JA, Sivina M, Jain N, et al. Randomized trial of ibrutinib vs ibrutinib plus rituximab in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2019, 133(10):1011-1019.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9):1215-1228.
- [23] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2018, 378(12):1107-1120.
- [24] Wierda W, O'Brien S, Wen S, et al. Chemoimmunotherapy with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18):4070-4078.
- [25] Wierda WG, Byrd JC, Davids MS, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia patients who progress after more than one B-cell receptor pathway inhibitor[J]. Br J Haematol, 2019, 185(5):961-966.
- [26] Blombery P, Anderson MA, Gong J, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in BCL2 confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia[J]. Cancer Discov, 2019, 9(3):342-353.
- [27] Birkinshaw RW, Gong J, Luo CS, et al. Structures of BCL-2 in complex with venetoclax reveal the molecular basis of resistance mutations[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1-10.
- [28] Thangavadi S, Byrd JC. Gly101Val BCL2 Mutation: One Step Closer to Understanding Venetoclax Resistance in CLL[J]. Cancer Discov, 2019, 9(3):320-322.
- [29] Tausch E, Close W, Dolnik A, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia[J]. Haematologica, 2019, 104(9):e434-e437.
- [30] Herling CD, Abedpour N, Weiss J, et al. Clonal dynamics towards the development of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):727.
- [31] Frenzel LP, Herling CD, Abedpour N, et al. Mechanisms of venetoclax resistance in chronic lymphocytic leukemia[J]. Blood, 2017, 130(Suppl 1):263.
- [32] Cramer P, von Tresckow J, Bahlo J, et al. Bendamustine followed by obinutuzumab and venetoclax in chronic lymphocytic leukaemia (CLL2-BAG): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9):1215-1228.

(收稿日期:2020-07-06)

(本文编辑:余晓曼)