

胡豫：新型 BTK 抑制剂为淋巴瘤患者带来“生机”

● 本报记者 张思玮

“目前,边缘区淋巴瘤(MZL)仍缺乏最佳治疗方案,治疗选择有限,急需更高效、安全的药物改善患者预后,预防早期复发。”近日,华中科技大学同济医学院附属协和医院院长胡豫教授在接受记者采访时表示。

MZL 是一种惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL),是我国第二常见的淋巴瘤,约占所有淋巴瘤的 8.2%,主要影响中老年人,具有病程长、易复发的特点,年发病率在全球范围内呈上升趋势。

更为严峻的现实是,近几年没有一款针对 MZL 适应证的新药获批上市,包括利妥昔单抗和苯达莫司汀等常用于淋巴瘤治疗的药物,在 MZL 上也没有适应证的注册。

近日,一款我国自主研发的新型 BTK 抑制剂奥布替尼获得中国国家药品监督管理局(NMPA)批准,用于治疗复发/难治性(R/R)MZL 患者,一举成为中国首个且唯一获批针对 MZL 适应证的 BTK 抑制剂。这也是奥布替尼在中国获批的第三个适应证。

“从药品的可及性来讲,新型 BTK 抑制剂奥布替尼的获批是在这个领域的一大突破性进展。”胡豫说。

治疗方案仍然匮乏

MZL 的主要亚型包括黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤(MALT)、脾边缘区淋巴瘤(SMZL)和结内边缘区淋巴瘤(NMZL)。其中最为常见的 MALT 亚型,可发生于具有黏膜组织或腺上皮部位,如胃、甲状腺、乳腺、肺、气管、眼附属器等。由于 MZL 的原发部位较多、分型复杂、异质性高,其治疗方案的发展相对缓慢、前瞻性研究较少、药物可及性低,为规范化诊疗和管理的推进带来了困难。

通常 Hp 治疗、ISRT、利妥昔单抗单药治疗、CD20 单抗 + 化疗、ISRT+CD20 单抗 ± 化疗是常用的治疗方案。“虽然目前常用的化学免疫疗法具有一定的疗效,但 MZL 无法通过标准化学免疫疗法治愈,且既往疗法累积的毒性会进一步限制 R/R MZL 患者的治疗选择。”胡豫说。

已有的临床研究显示,经过一线治疗后 24 个月内疾病进展的 MZL 患者,面临病难治、频繁复发、预后不佳的困境。并且由于高龄或合并症,许多 MZL 患者不适合接受化学免疫治疗。特别是晚期 MZL 很难治愈,尽管有可能缓解,但仍会频繁复发。

“我国老龄化程度日益加深,未来 MZL 的患病率可能会进一步扩大,如果一直没有有效规范的治疗方案,那么可能会导致患者群体累积,在多线复发后面临无药可用的窘境。”胡豫说,此前,奥布替尼获批用于治疗复发/难治性慢性淋巴细胞白血病(CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)、以及复发/难治性套细胞淋巴瘤(MCL)两项适应证,并纳入我国医保。

将肿瘤治疗变成慢性疾病治疗

科学研究发现,BCR 通路的激活对 MZL 的发生起关键作用。通过进一步的基因分析发现,MZL 中存在 CARD11 分子功能获得性突变及 A20 分子功能缺失性突变。而这两个突变均可引起 BCR 信号通路组成活化。

“阻断 BCR 信号通路可阻断 MZL 细胞的存活及生长。”胡豫表示,BTK 为 BCR 和细胞因子受体通路的信号分子,通过 B 细胞表面受体活化的信号通路是 B 细胞迁徙、趋化和黏附的必需途径。BTK 抑制剂通过抑制 BTK 相关信号通路的激活,抑制 B 细胞的过度活化和增殖。

胡豫告诉记者,惰性淋巴瘤需要进行长期的疾病控制,因此需要兼顾患者的生活质量。BTK 抑制剂在这方面有很大优势,特别是对于疾病的控



胡豫院长

受访者供图

制,口服方便、高效安全都是奥布替尼的优点。

此前,奥布替尼作为 BTK 抑制剂,由于在中国人群中具有较好的疗效和安全性,而在国内获批适应证。

“相对于免疫化疗,这种药可以在保证疾病长期控制的前提下,还避免化疗带来的毒副作用,同时口服方便,患者在门诊就可以接受治疗,充分实现将肿瘤治疗变成像高血压一样的慢性疾病治疗。”胡豫认为,这是 BTK 抑制剂应用于 MZL 的最大优势所在。

须进一步探索联合方案

那么,基于当下的临床试验数据,奥布替尼是否有可能推进至 MZL 一线治疗?面对记者的提问,胡豫认为,目前,针对于 MZL 的常用一线治疗方案是以利妥昔单抗为基础的联合免疫化疗方案,但同时也带来毒副作用大、耐受差及复发/难治的问题。

奥布替尼单药治疗 MZL 的 II 期临床研究(ICP-CL-00104)的初步研究结果显示,其具有较好的疗效、安全性和耐受性。究其原因,胡豫认为,

奥布替尼结构优化,使其不影响 CD20 单抗的 ADCC 效应,“因此未来在一线治疗特别是联合治疗方面,新型 BTK 抑制剂有很大的应用探索空间,可能会进一步提高患者的生存获益”。

其实,BTK 抑制剂已经在多种惰性 B 细胞淋巴瘤的治疗中获得了不错的成绩。BTK 是 B 细胞发育过程中关键的效应分子,抑制其活性可产生明显的抗肿瘤效应。

不过,虽然 BTK 作为 MZL 治疗的关键靶点引起了广泛关注,全球范围内获批 5 款 BTK 抑制剂,但仅有奥布替尼在中国获批 MZL 适应证。胡豫认为,这主要得益于奥布替尼的靶点更专一,对其他非目标靶点抑制作用小,拥有最佳激酶选择性,在提高疗效的同时还能减少脱靶效应。

“希望药企研发部门进一步探索和拓展奥布替尼与其他靶向治疗、免疫治疗在其获批适应证上的联合应用,使这种创新型 BTK 抑制剂为我国更多淋巴瘤患者带来更大的临床获益。”胡豫说。

延伸阅读

什么是边缘区?

狭义的边缘区是指脾脏滤泡套区外的淡染带;边缘区通常在淋巴结和淋巴组织中不明显;边缘区发生病变时,可变得明显;边缘区细胞稍大于套细胞,胞浆淡染或透明。

什么是黏膜相关淋巴组织?

黏膜相关淋巴组织属于一种外周免疫器官,包括肠道相关淋巴组织、鼻咽淋巴组织、支气管黏膜相关淋巴组织和其他尚未完全了解的与黏膜相关的淋巴组织聚集灶,分为先天性黏膜和继发性黏膜。

什么是滤泡植入现象?

肿瘤细胞早期一般沿反应性滤泡周围生长,引起边缘区加宽,后期肿瘤细胞侵入并替换反应性滤泡,即滤泡植入,最终导致淋巴结构被破坏,可出现更多浆细胞分化或母细胞样形态。