

杨申淼:慢淋治疗开启“可控可管”新纪元

● 本报记者 张思玮

“杨大夫,我什么时候才能吃药?”
“杨大夫,我什么时候才能停药?”
“我在饮食上需要注意什么?”
……

每次出门诊,北京大学人民医院血液病研究所主任医师杨申淼都要回答几遍甚至十几遍同样的问题。这些问题都是来自一群被称为“慢淋”的患者。

“慢淋”是慢性淋巴细胞白血病(CLL)的简称,是由于一种淋巴细胞克隆性增殖,逐步积累而浸润骨髓、血液、淋巴结和其他器官,最终导致淋巴结肝脾肿大、造血功能衰竭的一种恶性疾病。CLL同时是一种具有高度异质性的惰性淋巴瘤。约三分之一的患者终身无需治疗;而对于需要治疗的患者,其不同治疗方案中的获益也存在显著差异。

《慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤诊疗指南(2022)》显示,中国CLL的中位发病年龄为65岁,男性多于女性,且随人口老龄化加剧及诊断水平提高呈上升趋势,严重威胁中老年群体的生命健康。

“慢淋虽然目前仍无法治愈,但只要患者及时接受规范化治疗,病情可以得到有效的控制,从而实现高质量长期生存,与健康人群无异。”杨申淼对每位慢淋患者说得最多的六个字就是“回归正常生活”。

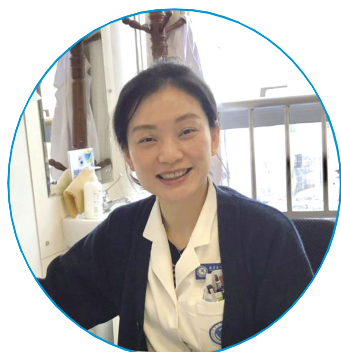
特别是随着BTK抑制剂等靶向创新药的上市以及治疗理念的革新,杨申淼认为,慢淋已经逐渐转变为一种可以长期控制,甚至有望实现功能性治愈的慢性疾病。

从“无药可治” 到“武器库有枪有炮”

时光如果退回30年,慢淋是一种缺乏有效治疗手段的血液肿瘤。

“当时,慢淋治疗手段极为有限,以烷化剂、嘌呤类似物等化疗药物为主,虽然患者服用方便,但疗效有限,毒性明显,特别容易导致老年慢淋患者发生感染,继发性肿瘤的发生率也高。”杨申淼称那个年代“巧妇难为无米之炊”。

随着1997年利妥昔单抗的上市,CLL的治疗迎来“免疫化疗时代”,疗



杨申淼

效进一步得到改善,氟达拉滨、环磷酰胺联合利妥昔单抗方案较传统化疗显著提高了患者完全缓解(CR)率,延长了患者生存,成为年轻、体能良好CLL患者的首选推荐方案。

“但该方案不适用于所有患者,如老年患者无法耐受化疗,伴有TP53突变、IGHV未突变、11q22.3缺失的细胞遗传学高危患者,应用疗效并不理想。”杨申淼告诉《医学科学报》。

治疗的革命性改变发生在2013年。

以伊布替尼为代表的第一代BTKi的出现为全球众多CLL等血液肿瘤患者带来显著生存获益。CLL迎来了“靶向治疗时代”。

“你会发现,病房里情况非常糟糕的慢淋患者吃上这款药,血细胞减少就慢慢好转起来了。”杨申淼表示,BTK抑制剂的作用机制是,其可与BTK活性位点上的半胱氨酸残基(Cys-481)选择性地共价结合,不可逆地抑制BTK的活性,还可通过抑制BTK在Tyr223处的自磷酸化来抑制BTK的完全活化,进而抑制BCR信号通路的激活,中断B细胞信号传导通路,以阻碍其黏着迁移,最终造成B细胞死亡。

但第一代BTKi选择性差,同时能抑制EGFR、TEC等多个靶点,存在脱靶毒性,导致出血倾向、房颤、腹泻、高血压等副作用。

随后,以阿卡替尼、奥布替尼为代表的第二代BTKi成功上市,可以有效减少第一代药物的副作用,减少药物脱靶效应。

杨申淼表示,第一代和第二代BTKi均不可逆地共价结合BTK催化结构域的C481,发挥抑制BTK的作用。

而以匹妥布替尼为代表第三代BTKi通过形成氢键与BTK非共价结合,不依赖C481残基,主要解决由C481突变引起的耐药问题。

去年,全球首个BCL2抑制剂维奈克拉在中国获批,更是将CLL靶向治疗推向了新时代。一方面为BTKi耐药的患者提供了解决方案;另一方面,使以BCL-2i为基础的联合方案的有限期治疗成为可能。

“慢淋治疗药物是一层层智能升级,构成当今丰富多样的治疗‘武器库’。”杨申淼说,国内外研究者们已经开展通过研究设计探索CLL的靶向治疗与免疫治疗/细胞疗法联合等方案,最终期望实现全部患者的长期高质量生存乃至治愈。

期望优化“排兵布阵” 让慢淋成为可治愈性疾病

目前,中国已成为全球BTKi品类最全的国家之一,拥有多款共价和非共价结合的BTKi,以及正在研发中的靶向蛋白降解剂。

“这使得中国医生和患者有了前所未有的选择空间。一线使用BTKi的慢淋患者的总体生存期已可与同龄健康人群持平。”杨申淼甚至觉得快摸到了“天花板”。

但不同慢淋患者之间的疗效仍存在较大差异性,如何选择最适合患者的个体化、精准化的治疗方案成为临床医生面对的难题。

杨申淼指出,目前临床上在治疗慢淋患者方面还面临着四方面挑战。第一,长期服药的依从性与经济负担。患者需要长期服用BTKi,虽然国内医保已经大大降低药物价格,提升了药物的可及性,但是部分患者依然面临经济压力,此外还有部分患者存在对药物副作用的担忧以及“不想终身吃药”的心理诉求。第二,耐药问题。尽管BTKi疗效显著,但长期暴露可能筛选出耐药克隆,导致疾病进展,且BTKi之间存在交叉耐药。第三,高危患者的疗效瓶颈。对于伴TP53异常、复杂核型等慢淋患者,即便使用新型药物,其无进展生存期仍低于不伴这些异常的患者,是

临床治疗的难点之一。第四,规范化诊疗的普及。国内不同层级的医疗机构,对慢淋治疗指征的把握、用药管理和患者教育水平存在差异,部分患者因前期不规范治疗而错失了最佳获益机会,甚至过早进入难治阶段。

面对慢淋长期治疗的挑战,国内外医学界已将目光投向“有限疗程策略”,即通过强效联合方案在固定周期内实现疾病深度缓解,然后停药观察,追求长期的疾病无治疗间歇。

“维奈克拉联合利妥昔单抗的MURANO研究方案是最早探索有限疗程治疗并坚定走下去的路。”杨申淼表示,当前BTKi的长期治疗方案以及基于BCL2i与CD20单抗或BTKi联合的有限治疗(为期12个月),共同构成了CLL一线治疗的三大核心策略。

此外,双抗药物和CAR-T细胞疗法等新型免疫疗法也展现出巨大的临床潜力。在杨申淼看来,上述疗法试图通过激活患者自身的免疫系统攻击肿瘤细胞,有望实现肿瘤的彻底清除。

为此,在未来慢淋的研究中,杨申淼认为,还需要继续探索不同联合方案,以针对不同患者确定最佳疗程、停药时机以及在高危患者中的适用范围。同时加强对可检测出的微小残留病灶(MRD)的指导治疗价值的评估,“不同治疗方案间的MRD意义不同,其临床应用仍需进一步研究”。

此外,针对非共价BTKi、BTK降解剂、双特异性抗体(如CD3/CD20双抗)、CAR-T细胞疗法等新型免疫疗法,国内外研究者正在积极研发中,旨在为耐药/难治患者提供新出路。

“未来通过不同作用机制的药物‘排兵布阵’,甚至序贯使用,慢淋有潜力从‘慢病’变为‘可治愈的疾病’。”杨申淼特别强调,慢淋患者不要因为诊断而让自己彻底变成一个“病人”,丧失正常的生活节奏。一定要在专业医生指导下,把握治疗时机,启动治疗后足量足疗程、规范用药,切勿自行调整或停药,以免影响疗效甚至诱导耐药。同时,患者应积极主动地接种流感、肺炎等疫苗,真正实现科学战“淋”,不给生命设“限”。