



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2024.01.01

文章编号: 2095-1264(2024)01-0001-08

## 复发/难治性套细胞淋巴瘤治疗进展

王晓晖, 费越, 王先火, 张会来\*

(天津医科大学肿瘤医院/国家肿瘤临床医学研究中心/天津市肿瘤防治重点实验室/天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津, 300060)

**摘要:** 套细胞淋巴瘤(MCL)是一种罕见的B细胞恶性肿瘤, 占有非霍奇金淋巴瘤(NHL)的3%~10%, 常见于男性, 中位发病年龄67岁, 具有不可治愈、易复发和耐药等特点, 复发后患者预后常较差, 治疗选择有限。近年来, 随着布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)、B细胞淋巴瘤因子2抑制剂(BCL-2i)等为代表的靶向药物的应用, 以及嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)及异基因干细胞移植(allo-SCT)等疗法的进展, 复发难治性(R/R)MCL患者的生存期明显延长。本文拟对目前R/R MCL的治疗进展进行综述。

**关键词:** 套细胞淋巴瘤; 靶向药物; 细胞治疗; 造血干细胞移植; 抗肿瘤联合化疗方案

**中图分类号:** R733 **文献标识码:** A

### Advances in the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma

WANG Xiaohui, FEI Yue, WANG Xianhuo, ZHANG Huilai\*

(Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital / National Clinical Research Center for Cancer / Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Treatment / Tianjin Clinical Research Center for Malignant Tumor, Tianjin, 300060, China)

**Abstract:** Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare B-cell malignant tumor, accounting for about 3%~10% of all non-Hodgkin lymphoma (NHL). It is common in males, and the median age of onset is 67. It is incurable, easy to relapse and resistant to drugs. Patients with relapse often have poor prognosis and limited treatment options. In recent years, with the development of targeted drugs represented by Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi), B-cell lymphoma factor-2 inhibitor (BCL-2i) and so on, and the progress in chimeric antigen receptor T Cell (CAR-T) and allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT), the survival time of relapse/refractory (R/R) MCL patients was significantly prolonged. This article reviewed the current treatment of R/R MCL.

**Keywords:** Mantle cell lymphoma; Targeted drug; Cytotherapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Antitumor combined chemotherapy regimen

### 0 前言

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的一种独特组织学亚型, 患者中位总生存期(overall survival, OS)仅4~6年<sup>[1]</sup>。中位初诊年龄约67岁, 60%~70%的患者确诊时即为晚期, 淋巴结是最常受

累部位, 结外受累也较常见。根据其临床病理特征可分为经典型MCL、白血病样非淋巴结型MCL(惰性MCL)和原位套细胞肿瘤(in situ mantle cell neoplasia, ISMCN)<sup>[2]</sup>。MCL一线治疗后复发率较高, 且治疗线数的增加与预后不良密切相关, 而有效的二线治疗可以极大程度地延缓复发难治性(relapse/refractory, R/R)MCL再次进展并改善患者预后。本文

作者简介: 王晓晖, 男, 硕士研究生, 研究方向: 恶性淋巴瘤的分子诊断和个体化治疗。

\*通信作者: 张会来, 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 恶性淋巴瘤的分子诊断和个体化治疗。

阐述了 R/R MCL 的主要治疗方法,包括布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton tyrosine kinase inhibitor, BTKi)、B 细胞淋巴瘤因子 2 抑制剂(B-cell lymphoma factor-2 inhibitor, BCL-2i)、免疫调节剂来那度胺等药物及其联合方案、BTKi 治疗后复发用药、新型药物的探索,以及嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T)疗法、异基因干细胞移植(allogenic stem cell transplantation, allo-SCT)等细胞疗法。

## 1 BTKi 及其联合方案

B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号通路对于包括 MCL 在内的恶性 B 细胞肿瘤的增殖和存活至关重要,而 BTK 是 BCR 信号通路的重要组成部分。BTKi 是 MCL 治疗的重大突破,其有效性、便捷性和安全性均优于传统化疗。目前已上市的 BTKi 包括伊布替尼、阿卡替尼、泽布替尼和奥布替尼,单药及联合用药均在 R/R MCL 中显示出可观的疗效。

### 1.1 BTKi

第一代 BTKi 伊布替尼获批前,硼替佐米、来那度胺单药常作为 R/R MCL 的二线治疗方案,但反应率均较低(25%~30%)<sup>[3-4]</sup>。伊布替尼凭借其较好的反应率(68%)快速获得了美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准,用于治疗 R/R MCL,将 MCL 的治疗带入一个新时代<sup>[5]</sup>。Rule 等<sup>[6]</sup>的一项汇总分析证实了伊布替尼的有效性及安全性,随访 3.5 年的总反应率(overall response rate, ORR)达 69.7%,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和 OS 分别为 12.5 个月和 26.7 个月。同时,该分析发现二线应用伊布替尼治疗的患者预后优于三线治疗的患者(中位 PFS: 25.4 个月 vs. 12.1 个月),提示伊布替尼应尽早应用。此外,多项研究显示,伊布替尼治疗中最常见的不良事件(adverse event, AE)包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、肺炎、贫血、心房颤动或扑动、高血压等,且≥3 级 AEs 发生率较高<sup>[5, 7-8]</sup>。

虽然伊布替尼治疗 MCL 的疗效良好,常作为 R/R MCL 的首选治疗方案,但其并非 BTK 特异性抑制剂,可能会带来一些潜在不良反应及耐药风险。而阿卡替尼、泽布替尼和奥布替尼作为新型共价 BTKi,治疗 R/R MCL 的 ORR 均可达到 80% 以上,且靶向 BTK 的特异性更高,在提高有效性的同时降低了脱靶效应,较伊布替尼安全性更佳。

ACE-LY-004 研究<sup>[9]</sup>显示,阿卡替尼治疗 R/R MCL 患者的 ORR 为 81%,完全缓解(complete remission, CR)率为 43%,中位缓解持续时间(duration of response, DOR)、PFS 和 OS 分别为 26 个月、20 个月和未达到,2 年 OS 率为 72.4%。国产新型 BTKi 泽布替尼和奥布替尼在 R/R MCL 中同样展现出良好的疗效,与伊布替尼和阿卡替尼相比具有更强的靶向选择性。一项国内多中心 II 期临床试验探索了泽布替尼单药治疗 R/R MCL 患者的疗效及安全性,最新结果显示 ORR 为 83.7%,CR 率为 77.9%,随访 12 个月时仍有 78% 的患者处于持续缓解中,PFS 率为 76%,中位 DOR 和 PFS 分别为 19.5 个月和 22.1 个月,毒性可控且无远期不良反应<sup>[10-11]</sup>。Tam 团队<sup>[12]</sup>开展的另一项泽布替尼单药治疗 R/R MCL 的 I/II 期研究共入组 37 例患者,ORR 为 84%,CR 率较低(25%),中位 DOR 为 18.5 个月,中位 PFS 达 21.1 个月。国内外两项泽布替尼相关研究的 CR 率差别较大(77.9% vs. 25%),分析原因,可能是国外研究纳入患者数量较少(32 例 vs. 86 例)且中位年龄较大(70.5 岁 vs. 60.5 岁)。奥布替尼单药在 R/R MCL 中同样显示出良好的疗效,ORR 为 82.5%,CR 率为 24.7%<sup>[13-14]</sup>,长期随访期间疗效可维持,中位随访 15 个月的 ORR 为 87.9%,中位 DOR、PFS 和 OS 均未达到,1 年 PFS 率和 OS 率分别为 70.8% 和 88.7%<sup>[14]</sup>,该结果证实了奥布替尼治疗 R/R MCL 的有效性;安全性方面,新型 BTKi 治疗后,患者房颤、严重出血等 AEs 的发生率以及 AEs 导致的停药率较伊布替尼更低。以上研究提示,新型共价 BTKi 在保持良好疗效的同时可能具有更高的安全性。

目前,BTKi 已成为 R/R MCL 治疗中不可或缺的部分。有研究显示,伊布替尼有助于 CAR-T 细胞在体内扩增并提高其细胞活性,二者具有协同作用,可作为接受第二次 CAR-T 治疗前的桥接治疗<sup>[15-17]</sup>。虽然新型 BTKi 的脱靶效应发生率较伊布替尼显著降低,但在 CAR-T 治疗中的作用却不及伊布替尼明确。目前,仍缺乏不同 BTKi 疗效及安全性对比的头对头研究,未来还需要开展新的临床试验进一步探索。

### 1.2 BTKi 联合方案

为进一步改善 R/R MCL 患者预后,多项临床试验正在探索 BTKi 联合其他靶向药物的疗效及安全性。

与伊布替尼单药相比,伊布替尼联合利妥昔单

抗(IR)方案在 R/R MCL 中显示出了更好的疗效。一项单中心 II 期临床研究探索了 IR 方案治疗 R/R MCL 的疗效, ORR 为 88%, CR 率为 44%<sup>[18]</sup>, 中位随访 47 个月时, CR 率提高至 58%; 安全性方面, 最常见的 AEs 均为 1~2 级, 未发生 3/4 级出血或房颤, 也无长期毒性反应或治疗相关死亡事件<sup>[19]</sup>。此外, 伊布替尼联合维奈克拉(IV)方案也获得了良好的疗效。SYMPATICO 研究探索了 IV 方案治疗 R/R MCL 患者的疗效及安全性, 治疗 20.1 个月后, ORR 为 81%, CR 率为 62%, 微小残留病灶(minimal residual disease, MRD)阴性率可达 100%, 中位缓解持续时间为 32.3 个月, 中位 PFS 和 OS 均为 35.0 个月, 且大多数 AEs 为低级(1/2 级)<sup>[20]</sup>。该研究证实 BTKi 和 BCL-2i 具有协同作用, 且毒性可控。

两药联合较伊布替尼单药治疗显示出更佳疗效, 三药联合是否可以在毒性可控的前提下进一步提高缓解率、缓解深度以及缓解持续时间呢? 北欧 PHILEMON 研究<sup>[21]</sup>评估了伊布替尼、来那度胺和利妥昔单抗三药联合在 50 例 R/R MCL 患者中的诱导和维持作用, ORR 为 76%, CR 率为 56%; 12 个月的 PFS 率和 OS 率分别为 56.9% 和 77.6%, 中位 PFS 和 OS 分别为 16 个月和 22 个月, 疗效改善并不显著; 安全性方面, 最常见的非血液学毒性包括胃肠道毒性、感染和皮肤毒性, 3~4 级血液学 AEs 包括中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血, 治疗相关死亡率为 15%。而在另一项伊布替尼-奥妥珠单抗-维奈克拉三药联合治疗 MCL 的 I/II 期研究中, 9 例复发性 MCL 给予伊布替尼-奥妥珠单抗治疗(A 臂), 24 例复发性 MCL 给予伊布替尼-奥妥珠单抗-维奈克拉治疗(B 臂), 结果显示, A 臂 CR 率为 78%, 1 年、2 年 PFS 率和 OS 率均为 89%, 中位 DOR 未达到; B 臂 CR 率为 67%, 1 年 PFS 率和 OS 率分别为 74.5% 和 87.5%, 中位 DOR 未达到; 各研究组均无剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity, DLT)发生, A 臂 3 级以上 AEs 发生率为 89%, B 臂为 75%, 两组最常见的 3/4 级 AEs 均包括血小板减少症和中性粒细胞减少症<sup>[22]</sup>。该研究结果仍需要更长时间的随访和扩大入组患者数量进一步证实。

此外, 其他研究也对伊布替尼联合 CDK4/6 抑制剂<sup>[23]</sup>、伊布替尼联合硼替佐米和磷脂酰肌醇-3-激酶抑制剂(phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, PI3Ki) umbralisib<sup>[24]</sup>在 R/R MCL 患者中的疗效进行了探索, 结果显示, ORR 均为 67%, CR 率分别为 37%

和 19%, 且毒性均可控<sup>[23-24]</sup>。该研究为伊布替尼的联用提供了新的思路, 但尚缺乏长期随访结果。

总的来说, 与单药治疗相比, 伊布替尼联合用药治疗 R/R MCL 显示出良好的短期疗效和安全性, 但尚未观察到长期生存获益, 未来仍需进一步研究来证实。

## 2 其他靶向药物

随着对 MCL 发病机制的认识不断加深及新药的开发, 近年来, R/R MCL 的治疗进展更多体现在靶向药物的开发与应用方面。在 MCL 中进行研究并成功应用的新型靶向药物包括免疫调节药物来那度胺、BCL-2i 维奈克拉、蛋白酶体抑制剂硼替佐米、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)抑制剂替西罗莫司等。

### 2.1 免疫调节药物

免疫调节药物可通过多种作用机制治疗淋巴瘤。来那度胺是第二代免疫调节药物, 相比于第一代的沙利度胺, 其血管生成抑制作用和免疫调节作用更强, AEs 更少, 几乎无致畸和神经毒性。多项研究证实, 来那度胺单药/联合用药均对 R/R MCL 有一定疗效, 反应率为 35%~50%, 常见 AEs 包括贫血、血小板减少症、中性粒细胞减少症、疲劳及胃肠道毒性等<sup>[4, 21, 25-28]</sup>。一项 II 期随机临床试验结果显示, 来那度胺单药治疗 R/R MCL 的疗效优于单用化疗(反应率: 46% vs. 23%)<sup>[4]</sup>, 但作用有限。因此, 目前多项临床试验(NCT01838434、NCT02460276、NCT03505944)正在探索来那度胺治疗 R/R MCL 的联合用药方案。

### 2.2 BCL-2i

维奈克拉(venetoclax, ABT-199)是 BCL-2 抗凋亡蛋白选择性抑制剂。在一项 I 期临床试验中, 维奈克拉作为单一用药在 R/R MCL 患者中显示出较好的疗效, ORR 达 75%, CR 率为 21%, 中位 PFS 为 14 个月<sup>[29]</sup>。进一步的 II 期研究结果显示, 维奈克拉联合伊布替尼治疗 R/R MCL 患者疗效良好, 且 AEs 少, 最常见的血液学毒性包括贫血、中性粒细胞减少症、血小板减少症, CR 率为 71%, 12 个月和 18 个月的预估 PFS 率分别为 75% 和 57%, MRD 阴性率较高<sup>[29]</sup>, 提示 BTKi 伊布替尼联合 BCL-2i 是当前极具前景的联合治疗方案, 而且能够改善 TP53 突变或缺失患者的不良预后<sup>[30]</sup>。

### 2.3 蛋白酶体抑制剂



硼替佐米是第一代蛋白酶体抑制剂,可通过抑制 cyclin D1 的表达促进 MCL 细胞凋亡,其治疗 R/R MCL 的反应率为 30%~40%,中位 PFS 约 6 个月,是 FDA 批准的首个用于 R/R MCL 的靶向药物<sup>[3]</sup>。硼替佐米联合化疗方案(硼替佐米+利妥昔单抗+地塞米松<sup>[31]</sup>、硼替佐米+氟达拉滨+环磷酰胺<sup>[32]</sup>) 在 R/R MCL 患者中显示出较好的疗效,但目前尚无与 BTKi 联合治疗的临床试验数据。本团队既往临床前研究显示,低剂量硼替佐米可以增强伊布替尼的抗肿瘤活性,该结论为硼替佐米联合伊布替尼治疗 MCL 提供了理论基础<sup>[33]</sup>。

#### 2.4 mTOR 抑制剂

mTOR 抑制剂通过阻断细胞周期调控蛋白的翻译发挥抗肿瘤作用,其代表药物替西罗莫司已被批准用于 R/R MCL。一项大型随机试验显示,替西罗莫司治疗难治性 MCL 患者的 ORR 较低(22%),且 AEs 较严重,故其在 MCL 患者中使用受限<sup>[34]</sup>。

#### 2.5 PI3K 抑制剂

磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-AKT-mTOR 信号通路是细胞内最重要的信号通路之一,该通路的激活会促进肿瘤的发生并导致耐药,因此,PI3K 抑制剂在 R/R MCL 的治疗中具有很大潜力。一项国际多中心 II 期临床研究评估了泛 PI3K 抑制剂 buparlisib (BKM120) 在 R/R MCL 中的疗效,结果显示 ORR 为 22.7%,中位 PFS 为 11.3 个月;安全性方面,最常见的 3/4 级 AEs 包括高血糖和中性粒细胞减少症<sup>[35]</sup>。PI3K 有 4 个不同的异构体,同一类型的肿瘤在不同时期可能利用不同的异构体,因此导致单独针对某一亚型的 PI3K 抑制剂易出现耐药。BKM120 属于泛 PI3K 抑制剂,目前国内尚无 PI3K 抑制剂获批,仍处于临床试验阶段。

#### 2.6 PRMT5 抑制剂

蛋白质精氨酸甲基转移酶 5 (protein arginine methyltransferases 5, PRMT5) 是精氨酸甲基转移酶家族的一员,能够特异性催化组蛋白及非组蛋白等众多底物的对称甲基化,从而影响多个靶基因及多条信号通路,发挥多种生物学功能。PRMT5 在多种人类恶性肿瘤中表达上调<sup>[36-38]</sup>,是目前具有临床潜力的一个表观遗传靶点,相关研究成果引起了广泛关注。多项基础和临床研究结果均显示,PRMT5 抑制剂在 MCL 中具有较好的疗效,且毒性可控,但还需要进一步探索和证实<sup>[39-40]</sup>。

### 3 BTKi 治疗后再复发用药

目前,BTKi 是多项指南推荐的二线治疗方案。然而,接受伊布替尼二线治疗后再次进展的 MCL 患者预后常较差,再次接受治疗的有效率仅为 26%~32%,中位 OS 为 6~8 个月<sup>[41-42]</sup>,平均 OS 短(1.7 个月)<sup>[43]</sup>,并且 57% 的患者不适合任何后续治疗<sup>[44]</sup>。以上研究提示,伊布替尼治疗后再次进展的 MCL 往往具有高度侵袭性,患者接受进一步治疗后疗效较差。Jain 等<sup>[45]</sup>将 BTKi 治疗后进展的患者定义为高危 MCL。截至目前,该类患者的治疗仍是一大难题。

#### 3.1 维奈克拉

如前所述,维奈克拉单药和联合方案均在 R/R MCL 中显示出可观的疗效,不仅如此,其对伊布替尼治疗失败的 R/R MCL 也有一定作用。有研究对伊布替尼治疗后进展的 R/R MCL 患者采用维奈克拉单药治疗,结果显示,ORR 达 53%,CR 率为 18%,中位 PFS 为 3.2 个月,中位 OS 为 9.4 个月,中位 DOR 为 8.1 个月,治疗过程中未发生临床肿瘤溶解综合征(tumour lysis syndrome, TLS),常见 AEs 多为 1~2 级<sup>[46]</sup>。维奈克拉为伊布替尼耐药 R/R MCL 患者带来了新的希望,但其联合治疗方案是否获益更大有待进一步探索。

#### 3.2 R-BAC 联合方案

利妥昔单抗、苯达莫司汀联合阿糖胞苷(R-BAC)方案在老年初治 MCL 中表现出良好的疗效<sup>[47]</sup>。MANTLE-FIRST 研究<sup>[48]</sup>比较了伊布替尼单药(19%)、利妥昔单抗-苯达莫司汀(R-B, 21%)、R-BAC(29%)和其他二线治疗方案(31%)的疗效,其中 R-BAC 的 ORR 最高(73%)。同时,R-BAC 联合方案对 BTKi 治疗失败的 R/R MCL 患者也显示出较好的疗效:ORR 达 83%,CR 率达 60%;中位 PFS 为 10.1 个月,中位 OS 为 12.5 个月。此外,有 31% 的患者桥接 allo-SCT,提示 R-BAC 可为 BTKi 治疗失败的 R/R MCL 患者带来缓解,可作为 BTKi 治疗后复发的补救选择,同时也是适合移植患者的有效桥接手段<sup>[49]</sup>。

#### 3.3 非共价 BTKi

Pirtobrutinib (LOXO-305) 是一种高选择性非共价 BTKi,可在 BTK C481 突变下保持活性,并避免脱靶激酶抑制。BRUIN 研究<sup>[50-51]</sup>采用 pirtobrutinib 治疗既往接受 BTKi 治疗的 MCL 患者,结果显示,ORR

为 52%，CR 率为 25%，最常见的 AEs 包括乏力、腹泻、中性粒细胞减少症等，未观察到 DLT，也未达到最大耐受剂量。2022 年欧洲血液学协会年会报道了 BRUIN 研究的最新随访结果，pirtobrutinib 在既往经多线治疗、预后较差的 MCL 患者中表现出良好疗效，在既往接受和未接受 BTKi 治疗的患者中，ORR 分别为 51% 和 82%，且安全性和耐受性良好。目前，国内一项 II 期临床研究(CTR20202574)正在探索 pirtobrutinib 治疗 B 细胞淋巴瘤(包括既往接受过 BTKi 治疗的 MCL)的疗效和安全性。pirtobrutinib 为 MCL 患者提供了另一种治疗选择。此外，ARQ-351、fenibrutinib 和 vecabrutinib 等非共价 BTKi 在 MCL 中的疗效也正在探索中。

### 3.4 CAR-T 疗法

CAR-T 疗法是将自体 T 细胞通过基因工程表达 CAR，以特异性杀死肿瘤细胞。ZUMA-2 研究<sup>[52]</sup>共纳入 74 例 R/R MCL 患者并给予 CD19 CAR-T (brexucabtagene autoleucel) 治疗，初步结果显示 ORR 达 85%，CR 率达 59%；同时，达到 CR 的患者中，中位随访 12.3 个月时仍有 78% 达持续缓解，提示 brexucabtagene autoleucel 治疗 R/R MCL 的疗效较为持久；重要的是，brexucabtagene autoleucel 可以克服包括 Ki67 $\geq$ 50%、母细胞型/多形性以及 TP53 突变在内的高危因素；常见的治疗相关 $\geq$ 3 级 AEs 包括红细胞减少和感染， $\geq$ 3 级细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和神经系统事件的发生率分别为 15% 和 31%<sup>[45]</sup>。

此外，TRANSCEND NHL 001 研究(NCT02631044)<sup>[53]</sup>正在评估另一 CD19 CAR-T (liso-cabtagene maraleucel) 在 R/R MCL 患者中的疗效及安全性。其他潜在抗原靶点 CD5、CD79a、CD22、SOX11 和 CCND1 等亦在探索中。

### 3.5 allo-SCT

allo-SCT 是治愈 MCL 的潜在方式<sup>[54-55]</sup>，然而，其 1 年治疗相关死亡率高达 10%~20%，且存在慢性移植抗宿主病的风险，因此常用于 R/R MCL 患者<sup>[1, 56]</sup>。但是，CAR-T 疗法的兴起极大地挑战了 allo-SCT 的地位。目前，共价 BTKi 治疗失败后首先进行 allo-SCT 还是 CAR-T 疗法，仍然是一个极具争议的话题。美国移植与细胞治疗学会(American Society for Transplantation and Cellular Therapy, AST-CT)、国际血液和骨髓移植研究中心(Center for International Blood and Marrow Transplant Research,

CIBMTR)及欧洲血液与骨髓移植学会(European Group for Blood and Marrow Transplantation, EBMT)的专家共识<sup>[57]</sup>推荐 R/R MCL 患者优先选择 CAR-T 疗法，特别是在至少一种 BTKi 治疗失败或不耐受的情况下，若 CAR-T 疗法失败或不可行，则建议使用 allo-SCT 疗法。但目前尚无 allo-SCT 在 CAR-T 治疗失败 R/R MCL 患者中的疗效及安全性数据。

## 4 开发中的新型药物

### 4.1 BTK-PROTAC

蛋白水解靶向嵌合体(proteolysis-targeting chimeras, PROTAC)通过降解靶蛋白实现对蛋白水平的调节，可降低由于靶蛋白过表达或突变引起耐药的可能性。BTK-PROTAC 可作为 BTKi 耐药后的一种治疗选择。2021 年 4 月，BTK-PROTAC 新药 HSK29116 获批用于临床治疗 R/R B 细胞淋巴瘤，也是全球首个获批用于临床的 BTK-PROTAC，但暂无可靠的疗效及安全性数据。目前，多个 BTK-PROTACs 正在研发中。

### 4.2 抗 ROR1 的抗体偶联药物

受体酪氨酸激酶样孤儿受体 1 (receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1, ROR1) 是一种在胚胎中生理性表达但在正常成人组织中缺失的蛋白，但其在多种实体瘤和淋巴瘤组织中可重新表达。zilovertamab vedotin 是一种抗体药物偶联物(antibody-drug conjugate, ADC)，能够特异性识别并结合肿瘤表面的 ROR1 抗原，被肿瘤细胞吞噬后可释放偶联的细胞毒素，达到杀伤肿瘤细胞的作用。有研究者对接受过共价 BTKi 治疗的 R/R MCL 患者采用 zilovertamab vedotin 治疗，结果显示 ORR 为 47%，CR 率为 13%<sup>[58]</sup>，为探索 R/R MCL 治疗新靶点提供了方向。2022 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会上，Lee 等报告了 CIRM-0001 研究的结果，zilovertamab vedotin 联合伊布替尼治疗经多线治疗复发及 P53 突变的 MCL 患者，可获得较高的 ORR 和较长的 DOR，且 PFS 显著延长，耐受性可，安全性与伊布替尼单药类似(ASCO 2022 poster 7520)。同时，zilovertamab vedotin 联合伊布替尼治疗 R/R MCL 的 III 期临床研究(ZILO-301)也正在进行中。

### 4.3 双特异性抗体

双特异性抗体(bispecific antibody, BsAb)又称双功能抗体，可同时识别和结合两种不同的抗原或

表位,并阻断两种不同的信号通路。抗 CD20/CD3 BsAb 主要用于 R/R B 细胞淋巴瘤的治疗,其发展初期主要用于治疗 R/R 弥漫大 B 细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴瘤,相比之下,治疗 R/R MCL 的研究较少(glofitamab, 6 例,均为完全代谢缓解<sup>[59]</sup>;odronextamab, 6 例,ORR 67%,CR 率 33%<sup>[60]</sup>;mosunetuzumab, 3 例,ORR 暂无报道<sup>[61]</sup>;epcoritamab, 4 例,ORR 50%,CR 率 25%<sup>[62]</sup>),但早期疗效较好。2021 年 ASH 报道,在 R/R MCL 患者(大多数为 BTKi 治疗失败)中,奥妥珠单抗预处理后再给予 glofitamab 可显示出较高的反应率(ORR 为 81.0%,CR 率为 66.7%)<sup>[63]</sup>。此外,与 CAR-T 疗法相比,BsAb 的 CRS 和神经毒性等免疫相关毒性较低。BsAb 在 R/R MCL 患者中的长期疗效和安全性令人期待。

## 5 总结与展望

R/R MCL 的治疗是临床一直重点关注的问题。近年来,新药不断涌现,极大地丰富了 R/R MCL 患者治疗方案的选择。靶向药物如 BTKi、BCL-2i 以及细胞治疗已逐渐成为主流;ROR1、PRMT5 等新靶点以及 PROTACs、BsAb 的探索为 R/R MCL 的治疗带来了更多可能;无化疗的靶向联合治疗可能成为未来的治疗方向;CAR-T 疗法的应用极大改善了 R/R MCL 患者的预后。CAR-T 疗法如何与其他化疗药物联合,以及是否还有其他值得发掘的靶点,均是 MCL 未来的研究方向。

## 参考文献

[1] DREYLING M, GEISLER C, HERMINE O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(Suppl 3): iii83-iii92. DOI: 10.1093/annonc/mdu264.

[2] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.

[3] GOY A, BERNSTEIN S H, KAHL B S, et al. Bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: updated time-to-event analyses of the multicenter phase 2 PINNACLE study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(3): 520-525. DOI: 10.1093/annonc/mdn656.

[4] TRNĚNÝ M, LAMY T, WALEWSKI J, et al. Lenalidomide versus investigator's choice in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (MCL-002; SPRINT): a phase 2, randomised, multicentre trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 319-331. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00559-8.

[5] WANG M L, RULE S, MARTIN P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma [J].

*N Engl J Med*, 2013, 369(6): 507-516. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220.

[6] RULE S, DREYLING M, GOY A, et al. Outcomes in 370 patients with mantle cell lymphoma treated with ibrutinib: a pooled analysis from three open-label studies [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(3): 430-438. DOI: 10.1111/bjh.14870.

[7] EYRE T A, CHEAH C Y, WANG M L. Therapeutic options for relapsed/refractory mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2022, 139(5): 666-677. DOI: 10.1182/blood.2021013326.

[8] ADVANI R H, BUGGY J J, SHARMAN J P, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 88-94. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906.

[9] WANG M, RULE S, ZINZANI P L, et al. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10121): 659-667. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33108-2.

[10] SONG Y Q, ZHOU K S, ZOU D H, et al. Treatment of patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma with zanubrutinib, a selective inhibitor of bruton's tyrosine kinase [J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(16): 4216-4224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3703.

[11] SONG Y Q, ZHOU K S, ZOU D H, et al. Zanubrutinib in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: long-term efficacy and safety results from a phase 2 study [J]. *Blood*, 2022, 139(21): 3148-3158. DOI: 10.1182/blood.2021014162.

[12] TAM C S, OPAT S, SIMPSON D, et al. Zanubrutinib for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2021, 5(12): 2577-2585. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004074.

[13] SONG Y Q, SONG Y P, LIU L H, et al. Safety and Efficacy of orelabrutinib monotherapy in chinese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a multicenter, open-label, phase II Study [J]. *Blood*, 2019, 134(Supplement\_1): p. 755-755. DOI: 10.1182/blood-2019-126305.

[14] SONG Y, SONG Y, LIU L, et al. Long-term safety and efficacy of orelabrutinib monotherapy in chinese patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a multicenter, open-label, phase II study [J]. *Blood*, 2020, 136(Suppl 1): 1-1. DOI: 10.1182/blood-2020-141781.

[15] LIU M J, WANG X L, LI Z, et al. Synergistic effect of ibrutinib and CD19 CAR-T cells on Raji cells *in vivo* and *in vitro* [J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(11): 4051-4060. DOI: 10.1111/cas.14638.

[16] LIU M J, DENG H B, MU J, et al. Ibrutinib improves the efficacy of anti-CD19-CAR T-cell therapy in patients with refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(7): 2642-2651. DOI: 10.1111/cas.14915.

[17] FRAIETTA J A, BECKWITH K A, PATEL P R, et al. Ibrutinib enhances chimeric antigen receptor T-cell engraftment and efficacy in leukemia [J]. *Blood*, 2016, 127(9): 1117-1127. DOI: 10.1182/blood-2015-11-679134.

[18] WANG M L, LEE H, CHUANG H, et al. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(1): 48-56. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00438-6.

[19] JAIN P, ROMAGUERA J, SROUR S A, et al. Four-year fol-



- low-up of a single arm, phase II clinical trial of ibrutinib with rituximab (IR) in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma (MCL) [J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(3): 404–411. DOI: 10.1111/bjh.15411.
- [20] WANG M, RAMCHANDREN R, CHEN R, et al. Concurrent ibrutinib plus venetoclax in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: the safety Run-in of the phase 3 SYMPATICO study [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 179. DOI: 10.1186/s13045-021-01188-x.
- [21] JERKEMAN M, ESKEKUND C W, HUTCHINGS M, et al. Ibrutinib, lenalidomide, and rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (PHILEMON): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(3): e109–e116. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30018-8.
- [22] LE GOUILL S, MORSCHHAUSER F, CHIRON D, et al. Ibrutinib, obinutuzumab, and venetoclax in relapsed and untreated patients with mantle cell lymphoma: a phase 1/2 trial [J]. *Blood*, 2021, 137(7): 877–887. DOI: 10.1182/blood.2020008727.
- [23] MARTIN P, BARTLETT N L, BLUM K A, et al. A phase 1 trial of ibrutinib plus palbociclib in previously treated mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133(11): 1201–1204. DOI: 10.1182/blood-2018-11-886457.
- [24] DAVIDS M S, KIM H T, NICOTRA A, et al. Umbralisib in combination with ibrutinib in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia or mantle cell lymphoma: a multicentre phase 1–1b study [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e38–e47. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30196-0.
- [25] WANG M, FAYAD L, WAGNER-BARTAK N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 716–723. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.
- [26] GOY A, SINHA R, WILLIAMS M E, et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(29): 3688–3695. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2835.
- [27] ZINZANI P L, VOSE J M, CZUCZMAN M S, et al. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11): 2892–2897. DOI: 10.1093/annonc/mdt366.
- [28] RUAN J, MARTIN P, CHRISTOS P, et al. Five-year follow-up of lenalidomide plus rituximab as initial treatment of mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(19): 2016–2025. DOI: 10.1182/blood-2018-07-859769.
- [29] DAVIDS M S, ROBERTS A W, SEYMOUR J F, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(8): 826–833. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.4320.
- [30] TAM C S, ANDERSON M A, POTT C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1211–1223. DOI: 10.1056/NEJMoa1715519.
- [31] LAMM W, KAUFMANN H, RADERER M, et al. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2011, 96(7): 1008–1014. DOI: 10.3324/haematol.2011.041392.
- [32] WANG X X, GAO Y, JIN J, et al. Bortezomib in combination with fludarabine plus cyclophosphamide for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: results of the LYM-4003 study [J]. *Ann Hematol*, 2021, 100(12): 2961–2968. DOI: 10.1007/s00277-021-04619-4.
- [33] WANG X H, FEI Y, LIU X, et al. Bortezomib enhances the anti-cancer effect of the novel Bruton’s tyrosine kinase inhibitor (BGB-3111) in mantle cell lymphoma expressing BTK [J]. *Ageing*, 2021, 13(17): 21102–21121. DOI: 10.18632/aging.203314.
- [34] HESS G, HERBRECHT R, ROMAGUERA J, et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator’s choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(23): 3822–3829. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.7977.
- [35] YOUNES A, SALLES G, MARTINELLI G, et al. Pan-phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with buparlisib in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Haematologica*, 2017, 102(12): 2104–2112. DOI: 10.3324/haematol.2017.169656.
- [36] LIU M, YAO B, GUI T, et al. PRMT5-dependent transcriptional repression of c-Myc target genes promotes gastric cancer progression [J]. *Theranostics*, 2020, 10(10): 4437–4452. DOI: 10.7150/thno.42047.
- [37] KALEV P, HYER M L, GROSS S, et al. MAT2A inhibition blocks the growth of *MTAP*-deleted cancer cells by reducing PRMT5-dependent mRNA splicing and inducing DNA damage [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(2): 209–224.e11. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.12.010.
- [38] KIM H, KIM H, FENG Y M, et al. PRMT5 control of cGAS/STING and NLRC5 pathways defines melanoma response to antitumor immunity [J]. *Sci Transl Med*, 2020, 12(551): eaaz5683. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaz5683.
- [39] MAO R F, SHAO J W, ZHU K K, et al. Potent, selective, and cell active protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) inhibitor developed by structure-based virtual screening and hit optimization [J]. *J Med Chem*, 2017, 60(14): 6289–6304. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00587.
- [40] SLOAN S, BROWN F, LONG M, et al. PRMT5 inhibition modulates E2F1 and P53 to restore cell cycle regulation and drive DNA damage response in ibrutinib-resistant mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 138: 787. DOI: 10.1182/blood-2021-153992.
- [41] MARTIN P, MADDOCKS K, LEONARD J P, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127(12): 1559–1563. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673145.
- [42] CHEAH C Y, CHIHARA D, ROMAGUERA J E, et al. Patients with mantle cell lymphoma failing ibrutinib are unlikely to respond to salvage chemotherapy and have poor outcomes [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(6): 1175–1179. DOI: 10.1093/annonc/mdv111.
- [43] MCCULLOCH R, LEWIS D, CROSBIE N, et al. Ibrutinib for mantle cell lymphoma at first relapse: a United Kingdom real-world analysis of outcomes in 211 patients [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(2): 290–298. DOI: 10.1111/bjh.17363.
- [44] EPPERLA N, HAMADANI M, CASHEN A F, et al. Predictive factors and outcomes for ibrutinib therapy in relapsed/refractory mantle cell lymphoma—a real world study [J]. *Hematol On-*

- col, 2017, 35(4): 528–535. DOI: 10.1002/hon.2380.
- [45] JAIN P, DREYLING M, SEYMOUR J F, et al. High-risk mantle cell lymphoma: definition, current challenges, and management [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(36): 4302–4316. DOI: 10.1200/JCO.20.02287.
- [46] EYRE T A, WALTER H S, 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. DOI: 10.3324/haematol.2018.198812.
- [47] VISCO C, CHIAPPELLA A, NASSI L, et al. Rituximab, bendamustine, and low-dose cytarabine as induction therapy in elderly patients with mantle cell lymphoma: a multicentre, phase 2 trial from Fondazione Italiana Linfomi [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(1): e15–e23. DOI: 10.1016/S2352–3026(16)30185–5.
- [48] VISCO C, DI ROCCO A, EVANGELISTA A, et al. Outcomes in first relapsed–refractory younger patients with mantle cell lymphoma: results from the MANTLE–FIRST study [J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 787–795. DOI: 10.1038/s41375–020–01013–3.
- [49] MCCULLOCH R, VISCO C, EYRE T A, et al. Efficacy of R-BAC in relapsed, refractory mantle cell lymphoma post BTK inhibitor therapy [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(4): 684–688. DOI: 10.1111/bjh.16416.
- [50] WANG M L, SHAH N, ALENCAR A, et al. Pirtobrutinib, a next generation, highly selective, non-covalent BTK inhibitor in previously treated mantle cell lymphoma: updated results from the phase 1/2 BRUIN study [J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl 1): 381.
- [51] MATO A R, SHAH N N, JURCZAK W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study [J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 892–901. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)00224–5.
- [52] IACOBONI G, REJESKI K, CAMACHO L, et al. Real-world evidence of brexucabtagene autoleucel for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2021, 138: 2827. DOI: 10.1182/blood–2021–153087.
- [53] WANG M, SIDDIQI T, GORDON LI, et al. Lisocabtagene maraleucel in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: primary analysis of the mantle cell lymphoma cohort from TRANSCEND NHL 001, a phase I multicenter seamless design study [J]. *J Clin Oncol*, 2023. DOI: 10.1200/JCO.23.02214.
- [54] FENSKE T S, ZHANG M J, CARRERAS J, et al. Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(4): 273–281. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2454.
- [55] HAMADANI M, SABER W, AHN K W, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for chemotherapy-unresponsive mantle cell lymphoma: a cohort analysis from the center for international blood and marrow transplant research [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(4): 625–631. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.009.
- [56] KRÜGER W H, HIRT C, BASARA N, et al. Allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma—final report from the prospective trials of the East German Study Group Haematology/Oncology (OSHO) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(9): 1587–1597. DOI: 10.1007/s00277–014–2087–z.
- [57] MUNSHI P N, HAMADANI M, KUMAR A, et al. ASTCT, CIBMTR, and EBMT clinical practice recommendations for transplant and cellular therapies in mantle cell lymphoma [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2021, 56(12): 2911–2921. DOI: 10.1038/s41409–021–01288–9.
- [58] WANG M, BARRIENTOS J C, FURMAN R R, et al. VLS–101, a ROR1-targeting antibody–drug conjugate, demonstrates a predictable safety profile and clinical efficacy in patients with heavily pretreated mantle cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2020, 136: 13–14. DOI: 10.1182/blood–2020–136373.
- [59] HUTCHINGS M, MORSCHHAUSER F, IACOBONI G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18): 1959–1970. DOI: 10.1200/JCO.20.03175.
- [60] BANNERJI R, ALLAN J N, ARNASON J E, et al. Odronex-tamab (REGN1979), a human CD20 × CD3 bispecific antibody, induces durable, complete responses in patients with highly refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma, including patients refractory to CAR T therapy [J]. *Blood*, 2020, 136: 42–43. DOI: 10.1182/blood–2020–136659.
- [61] BUDDER L E, SEHN L H, ASSOULINE S, et al. Mosunetuzumab, a full-length bispecific CD20/CD3 antibody, displays clinical activity in relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL): interim safety and efficacy results from a phase 1 study [J]. *Blood*, 2018, 132: 399. DOI: 10.1182/blood–2018–99–118344.
- [62] HUTCHINGS M, MOUS R, CLAUSEN M R, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study [J]. *Lancet*, 2021, 398(10306): 1157–1169. DOI: 10.1016/S0140–6736(21)00889–8.
- [63] PHILLIPS T, DICKINSON M, MORSCHHAUSER F, et al. Glofitamab step-up dosing induces high response rates in patients (pts) with relapsed or refractory (R/R) mantle cell lymphoma (MCL), most of whom had failed prior bruton’s tyrosine kinase inhibitor (BTKi) therapy [J]. *Blood*, 2021, 138(Suppl 1): 130.

校稿: 于静 李征

本文引用格式: 王晓晖, 费越, 王先火, 等. 复发/难治性套细胞淋巴瘤治疗进展[J]. *肿瘤药学*, 2024, 14(1): 1–8. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.01.01.

Cite this article as: WANG Xiaohui, FEI Yue, WANG Xianhuo, et al. Advances in the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2024, 14(1): 1–8. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2024.01.01.