

• 淋巴瘤专栏 •



宋玉琴, 副教授, 医学博士, 现任北京大学肿瘤医院淋巴瘤科副主任, 兼任中国老年肿瘤学会淋巴血液肿瘤专业委员会副主任委员, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会委员及青年委员会副主任委员, CSCO 抗淋巴瘤联盟委员。曾在北京大学医学部进行博士后基础研究培训, 美国内布拉斯加医学中心进修淋巴瘤临床诊治。研究方向为淋巴瘤临床诊断、内科综合治疗。先后承担国家自然科学基金 2 项、省级优秀中青年科学家基金项目 1 项, 作为主要成员参与国家自然科学基金重点项目和软课题各 1 项、参与“973”、教育部及北京市课题多项, 2003 年获北京市科技进步三等奖 1 项, 作为第一作者或通讯作者发表 SCI 论文 11 篇, 主译学术专著 3 部, 参编和参译学术专著 5 部, 参编卫生部教程 1 部。

布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂在 B 细胞淋巴瘤中的研究进展*

李佼 丁宁 朱军 宋玉琴

摘要 B 细胞受体(B-cell receptor, BCR)信号通路在 B 细胞肿瘤的发生、发展中起关键作用, 其慢性持续的激活状态使正常细胞具备转化为恶性肿瘤细胞的能力。布鲁顿酪氨酸激酶(bruton tyrosine kinase, BTK)是非受体型酪氨酸激酶 TEC 家族的一员, 在 BCR 信号通路的活化过程中起着关键的作用。通过 BTK 小分子抑制剂调控 BCR 信号转导, 已经成为治疗某些 B 细胞淋巴瘤的新靶点, 并为 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin's lymphoma, B-NHL)的治疗带来新突破。本文将对现有 BTK 小分子抑制剂在临床上的应用现状作一综述。

关键字 BTK 抑制剂 B 细胞淋巴瘤 BCR 信号通路

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2016.14.476

Progression of Bruton tyrosine kinase (BTK) inhibitor in B-cell lymphoma

Jiao LI, Ning DING, Jun ZHU, Yuqin SONG

Correspondence to: Yuqin SONG; E-mail: songyuqin622@163.com

Department of Lymphoma, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital and Institute, Beijing 100142, China

This work was financially supported by NSFC (No. 81470368) and Beijing Natural Science Foundation (No.7152030)

Abstract Chronic activation of the B-cell antigen receptor (BCR) signaling pathway performs a critical function in the pathogenesis of numerous subtypes of B-cell malignancies and transforms normal cells into malignant cells. Bruton tyrosine kinase (BTK) is a member of the TEC family of tyrosine kinases and is a key regulator of the BCR signaling pathway. BTK inhibition has emerged as a new target for therapeutic intervention in B-cell malignancies. This review summarizes recent developments of BTK inhibitors in B-cell malignancies.

Keywords: BTK inhibitor, B-cell lymphoma, BCR signaling

随着 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗的问世, 利妥昔单抗联合化疗大幅度提高了 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL)患者的治愈率, 但是仍有一部分 B-NHL 患者在接受标准免疫化疗后复发、进展或不能耐受免疫化学疗法的不良反应^[1], 因此, 必须寻求更加有效的治疗方案。随着

对 B-NHL 发病机制研究的不断深入, 与 B 细胞淋巴瘤增殖、生长及耐药有关的关键信号通路逐渐得到认识, 其中 BCR 信号通路的持续异常活化被认为与 B 细胞淋巴瘤的存活及恶性增殖密切相关^[2]。慢性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤等 B 细胞肿瘤中 BCR 信号处于异常激活状态^[3-4], 对 BCR 信号通路中

作者单位: 北京大学肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科, 恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室(北京市 100142)

*本文课题受国家自然科学基金项目(编号:81470368)和北京市自然科学基金项目(编号:7152030)资助

通信作者: 宋玉琴 songyuqin622@163.com

相关激酶的有效调控和抑制可能成为B-NHL治疗的新方向。布鲁顿酪氨酸蛋白激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)为BCR信号通路的关键激酶。目前国内内外针对BTK的多种小分子抑制剂亦在相继研发,并且在体内及体外试验中均表现出良好的抗肿瘤作用,成为治疗B-NHL的重要靶点,现就BTK的各种小分子靶向抑制剂应用现状作一综述。

1 ibrutinib

Pan等^[5]在2007年成功研究出一系列活性很高的小分子抑制剂,通过不可逆地与BTK的ATP结合区域Cys481共价结合,从而抑制BTK被激活。其中化合物ibrutinib(又称为PCI-32765)因其半衰期很短、对BTK具有较高的选择性和有效性、在淋巴瘤疾病模型中具有显著的安全性和有效性而受到广泛关注。临床前体外研究发现,低浓度的ibrutinib对ABC型弥漫性大B细胞淋巴瘤(activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma, ABC-DLBCL)细胞系有明显的毒性作用,并且能抑制淋巴瘤细胞中DNA的合成和减弱肿瘤细胞的存活^[6]。ibrutinib抑制BTK的同时能抑制淋巴结微环境中的趋化因子与趋化因子受体结合,从而阻断淋巴瘤细胞的归巢作用^[7]。

1.1 ibrutinib单药临床研究

Advani等^[8]报道了ibrutinib治疗某些复发或难治性B细胞淋巴瘤的效果,该研究纳入56例B-NHL患者,分为7组,均给予口服ibrutinib治疗,其中5组分别每天口服1.25、2.50、5.00、8.30、12.50 mg/kg,连续28 d,35 d为1疗程。另外2组连续给药8.3 mg/kg和每天560 mg直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应。该研究表明,50例可评价患者的总有效率(overall response rate, ORR)为60%,完全缓解率(complete response rate, CRR)为16%,中位无进展生存期13.6个月。常见不良反应多为1~2级。

一项多中心I b/II期临床试验观察了ibrutinib治疗慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)的安全性及有效性。该研究入组85例患者,口服给药ibrutinib(420 mg和840 mg两组),观察至疾病进展(progressive disease, PD)。患者ORR为71%,CRR为2.4%,17%患者得到部分缓解(partial response, PR)时出现淋巴细胞增多症。预计26个月无进展生存率为75%,总生存率为83%。常见不良反应多为1~2度,主要表现为腹泻、疲乏以及上呼吸道感染等^[9]。近期在新英格兰杂志上发表的III期临床研究中,对比ibrutinib和苯丁酸氮芥治疗老年初治的CLL/SLL患者的疗效。该研究纳入269例患者,随机分为两组,中位年龄73岁,中位随访18.4个月,ibruti-

nib组患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)尚未达到,但显著高于苯丁酸氮芥组患者的18.9个月,且ibrutinib组患者疾病进展或死亡风险为84%,低于苯丁酸氮芥组。ibrutinib显著延长了患者的总生存期(overall survival, OS),24个月的预计生存率ibrutinib组为98%,苯丁酸氮芥组为85%,此外,ibrutinib组患者的ORR为86%,显著高于苯丁酸氮芥组的35%。不良反应方面,ibrutinib组至少有20%患者发生各个等级的不良事件(adverse event, AE),包括腹泻、乏力、咳嗽和恶心;而苯丁酸氮芥组也至少有20%患者发生AE,包括恶心、乏力、白细胞减少、贫血和恶心。该数据显示ibrutinib与传统的化疗药物相比,对初治CLL患者有明显改善作用,显著延长患者的生存期,或可作为当前化疗药物的一种替代方案^[10]。

在治疗复发或难治性套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)中,2013年Wang等^[11]发表1项多中心临床试验研究,入组111名复发难治MCL患者,中位年龄68岁,其中86%的患者具有中高MCL国际预后指数评分,给予ibrutinib 560 m/d的口服治疗,中位随访15.3个月,ORR为68%,其中CRR为21%,部分缓解率(partial response rate, PRR)为47%,预计DFS为13.9个月,18个月预计OS为58%。因ibrutinib单药在治疗B-NHL中疗效突出,被FDA批准用于治疗复发或难治性MCL和CLL患者。

华氏巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)是一种慢性淋巴细胞增殖性疾病,属于B细胞淋巴瘤范畴,表现为骨髓中浆细胞样淋巴细胞浸润并伴有外周血单克隆性IgM异常增高。MYD88^{L265P}和CXCR4^{WHIM}突变在WM中非常普遍,MYD88^{L265P}突变导致肿瘤细胞通过BTK激酶增殖,而体外实验发现CXCR4^{WHIM}引起ibrutinib耐药。2015年4月,由M.D.Anderson癌症中心发表1项ibrutinib治疗WM的前瞻性研究,共纳入63例接受过至少1次治疗的巨球蛋白血症患者并评估了MYD88和CXCR4突变对预后的影响。所有患者均给予ibrutinib口服420 mg/d直至疾病进展或发生不可接受的不良反应。患者接受ibrutinib治疗后,中位血清IgM水平从3 520 mg/L下降至880 mg/L,中位血红蛋白水平从10.5 mg/L增加至13.8 mg/L,骨髓损伤从60%降低至25%(均 $P<0.01$)。患者达到至少最小缓解的中位时间为4周,ORR为90%,主要缓解率为73%。这些比率在MYD88^{L265P}、PCXCR4^{WT}(WT代表野生型)患者中最高,ORR为100%,主要缓解率91.2%;而在MYD88^{L265P}、PCXCR4^{WHIM}患者中,ORR和主要缓解率分别是85.7%和61.9%,MYD88^{WT}、CXCR4^{WT}患者分别是

71.4%和28.6%。所有患者预计2年的DFS和OS分别为69.1%和95.2%。 ≥ 2 级的不良反应包括嗜中性粒细胞减少症(22%)和血小板减少症(14%),这些反应在以前接受过大剂量治疗的患者中较常见^[12]。该研究表明,ibrutinib对于以前接受过治疗的WM患者疗效较高,能达到持久缓解且安全性好,而MYD88和CXCR4的突变状态会影响患者对ibrutinib的反应。

1.2 ibrutinib联合用药临床研究

虽然ibrutinib对成熟B-NHL具有特殊的疗效,但仍有部分患者对ibrutinib的治疗效果不佳。因此,为提高患者的疗效以及降低药物的不良反应,关于ibrutinib联合用药治疗B-NHL的临床研究陆续在开展。

2014年,Burger等^[13]报道了ibrutinib联合利妥昔单抗治疗CLL的Ⅱ期临床结果,纳入40例CLL患者,给予口服ibrutinib 420 mg/d,联合利妥昔单抗(375 mg/m²,第1疗程每周1次,之后每月1次),4周1疗程,持续6疗程。研究得出患者的ORR为95%,CRR为8%,18个月DFS为78%,OS为83.3%。在携带抑癌基因TP53突变或染色体17p缺失这两项预后不良因素的20例患者中,联合治疗可获得90%的反应率,其中16例获PR,2例获完全缓解(complete response, CR)。治疗期间常见不良反应为1~2级。

2015年9月,由Maddocks等^[14]发表一项I/Ib临床研究,探讨ibrutinib联合苯达莫斯汀和利妥昔单抗治疗初治或复发难治NHL的治疗效果。该研究纳入48例患者,包括12例滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、16例弥漫大B细胞性淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和17例MCL患者。所有患者均给予口服ibrutinib(280 mg/d和560 mg/d两组),联合利妥昔单抗(375 mg/m²,每疗程第1天)和苯达莫斯汀(90 mg/m²,每疗程第1天和第2天),4周为1疗程,持续6疗程,之后ibrutinib单药维持至疾病进展。患者ORR为72%,其中CRR为52%。按疾病类型,MCL患者总有效率94%(76%CR),DLBCL患者总有效率37%(31%CR),FL总有效率90%(50%CR)。不良反应主要为皮疹、骨髓抑制等。

2015年5月公布的一项关于ibrutinib联合FCR(氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗)或BR(苯达莫斯汀+利妥昔单抗)方案治疗33例复发或难治性CLL患者的临床研究显示,30例接受ibrutinib-BR的患者ORR为93.3%,其中CRR为16.7%,延长观察时间,CR可增加至40.0%,预计12个月及36个月DFS分别为86.3%和70.3%。3例接受ibrutinib-FCR的患者均获得CR。该研究证实ibrutinib联合免疫化疗在复发或难治性CLL的疗效优于免疫化疗,且患者的不良事

件并未明显增加^[15]。

2015年在美国血液病学会年会(ASH2015)上,Ujjani等^[16]发布了一项利妥昔单抗联合来那度胺和ibrutinib治疗初治的FLⅠ期临床研究的初步结果,该研究主要观察终点为来那度胺和ibrutinib联合利妥昔单抗所推荐的Ⅱ期临床研究的剂量,次要观察终点为联合用药的不良反应、药代动力学及初步疗效。共纳入22例患者,所有患者均给予利妥昔单抗(每次375 mg/m²治疗,开始每周1次,连续4周,之后每8周1次,连续4次,共8次治疗),联合来那度胺(15~20 mg,每疗程1~21 d给药,每28天为1疗程)和ibrutinib(每日420~560 mg)治疗18个月,之后口服ibrutinib至疾病进展或出现不能耐受的毒性反应。研究结果显示,患者ORR为91%,其中CRR为63%,中位随访12个月,DFS为84%,并且结果得出的推荐Ⅱ期临床研究联合用药剂量为来那度胺20 mg和ibrutinib 560 mg联合利妥昔单抗375 mg/m²。不良反应主要为皮疹,发生率达73%,其他不良反应大多为1~2级。

在治疗复发或难治性MCL中,近期由M.D.Anderson癌症中心发表了一项单中心非盲性Ⅱ期临床研究,探讨ibrutinib与利妥昔单抗联合能否增强抗肿瘤活性。该研究纳入50例确诊为MCL的患者,均给予连续每日口服ibrutinib 560 mg治疗,直至发生疾病进展或出现不能耐受的毒副作用。第1疗程,每周1次静脉注射利妥昔单抗375 mg/m²,持续4周,之后第3~8疗程,第1天给药1次,随后每疗程给药1次,持续2年。主要观察终点为患者的ORR以及联合疗法的安全性。入组患者的中位年龄为67岁,曾接受的治疗方案中位数为3,中位随访16.5个月,44例(88%)患者获得客观缓解,其中22例(44%)患者达CR,22例(44%)患者达PR。 $\geq 10\%$ 的患者发生3级不良反应是心房颤动,1例患者发生4级的腹泻和中性粒细胞减少症,不良反应所致的治疗终止率为10%,2例患者死于心脏骤停和感染性休克^[17]。

2016年2月,美国梅奥诊所Chanan-Khan等^[18]报道了ibrutinib或安慰剂联合苯达莫司汀和利妥昔单抗对于复发或难治性CLL/SLL患者的疗效及安全性的研究,该研究是一项随机、双盲、国际Ⅲ期试验,17p缺失患者、曾使用过ibrutinib或其他BTK抑制剂治疗的患者、难治性患者或用含苯达莫司汀方案治疗后24个月复发或造血干细胞移植的患者不纳入研究。研究结果显示,2012年9月19日至2014年1月21日,共578例患者被随机分配至联合ibrutinib组或联合安慰剂组,每组患者289例,所有患者均给予口服ibrutinib(420 mg/d)或安慰剂,联合苯达莫司汀(70

mg/m²,第1个疗程2~3 d给药,第2~6个疗程1~2 d给药)和利妥昔单抗(第1个疗程第1天按375 mg/m²给药,第2~6个疗程第1天按500 mg/m²给药),4周为1个疗程,持续6个疗程,之后ibrutinib或安慰剂维持至疾病进展。中位随访17个月,联合ibrutinib组患者的无进展生存期尚未达到,但显著高于联合安慰剂组患者的13.3个月,独立审查委员会(independent review committee, IRC)评估ibrutinib联合组患者18个月无进展生存率为79%,联合安慰剂组的为24%($P < 0.001$)。常见的不良反应主要为中性粒细胞减少和恶心,其安全性数据与既往报道结果一致。因此,对于既往接受过治疗的CLL/SLL患者,尤其是二线治疗对于苯达莫司汀联合利妥昔单抗反应好的患者,联合ibrutinib治疗能显著提高疗效,但不增加不良反应。

2 ONO-4059

ONO-4059是日本Ono Pharma研发的一种高选择性口服BTK抑制剂。ONO-4059能与BTK共价结合,阻断BCR信号通路转导,抑制B细胞的增殖和活化。研究发现,ONO-4059对胶原诱导性关节炎和风湿性关节炎具有治疗作用^[19]。2015年,Walter等^[20]发表ONO-4059治疗复发难治性成熟B细胞淋巴瘤的I期临床试验结果。该研究于2012年1月启动,共纳入90名患者,来自英国与法国不同中心,评估了每日1次ONO-4059(20~600 mg)或2次/d(240 mg和300 mg)的安全性和耐受性。研究显示,CLL患者的治疗效果最佳,ORR为96%,而MCL和DLBCL患者的有效率分别为92%和35%。常见不良反应多为1~2级。

3 ACP-196

ACP-196是第2代Bruton酪氨酸激酶抑制剂。2016年美国俄亥俄州立大学等报道1项I/II多中心临床研究结果,该项研究评估61例复发CLL患者口服ACP-196的安全性、有效性、药代动力学特征和药效学特征。I期招募的患者接受增加剂量的ACP-196治疗(每日剂量为100~400 mg);II期临床试验中患者100 mg ACP-196,2次/d口服。其中,31%的患者带有染色体17p13.1缺失,75%的患者免疫球蛋白重链可变基因无突变。在剂量递增I期研究中,未观察到剂量限制性不良反应。最常见不良反应为头痛、腹泻、体质量增加,大多为1~2级。中位随访14.3个月,ORR为95%,部分缓解率85%,10%部分缓解患者伴淋巴细胞增多。在17p13.1缺失患者中,总有效率达100%。无病例发生Richter转变,仅1例CLL患者出现疾病进展^[21]。因此,ACP-196治疗17p13.1缺失的复发难治性CLL患者安全性高、疗效好。

4 BGB-3111

BGB-3111是国内研发具有自主知识产权的一种强效、具有高选择性的小分子BTK抑制剂。临床前期的生化和细胞实验结果表明,BGB-3111与ibrutinib相比,对BTK与EGFR、FGFR、FRK、HER2、HER4、ITK、JAK3、LCK、BLK和TEC激酶的抑制更具有选择性。动物研究中,BGB-3111表现出优异的口服生物利用度,并且在组织中具有较ibrutinib更高的暴露量和更完整的靶标抑制作用。2015年ASH上首次公布正在进行BGB-3111单药治疗多种晚期B细胞恶性肿瘤的I期研究的初步结果,该研究在剂量递增阶段共纳入25例复发或难治性B-NHL,分别给予每日1次40 mg(4例)、80 mg(5例)、160 mg(6例)、320 mg(6例)和每日2次160 mg(4例)的BGB-3111治疗,主要考察单药BGB-3111治疗的安全性、耐受性和药代动力学特征。临床药代动力学数据显示,BGB-3111每日给药80 mg/次相当于ibrutinib每日给药560 mg/次,40 mg的BGB-3111的游离药物浓度相当于560 mg的ibrutinib游离药物浓度。并且,在剂量递增研究过程中,BGB-3111表现出对外周血单个核细胞的BTK更为全面和可持续性的抑制作用。基于BGB-3111的药代动力学特征,推荐II期临床试验的剂量为320 mg/d。在25例患者中,16例客观反应,包括1例MCL患者达CR。目前仍有22例患者继续接受研究治疗,中位观察204 d,仍未发生病情恶化,另外3例患者因疾病进展退出研究。研究中未发现剂量限制性不良反应和最大耐受剂量,治疗期间未发生与药物相关的严重AE,不良反应多为1~2级^[22]。2016年3月8日,BGB-3111已获中国国家食品药品监督管理总局(CFDA)的临床试验批件,可以开始进行BGB-3111在中国的临床研究。

5 PLS-123

北京大学肿瘤医院联合北京大学深圳研究生院共同开发研制的新一代BTK抑制剂PLS-123,其在化学骨架结构上完全不同于ibrutinib,且具有与靶标BTK更好的亲和性以及选择性^[23]。研究发现,PLS-123是BTK的双靶点抑制剂,能同时抑制BTK551和BTK223的磷酸化,在多种B-NHL细胞系及SCID荷瘤小鼠模型中均展现出较ibrutinib更强的抗B-NHL增殖效果。基因表达谱研究进一步发现,PLS-123与ibrutinib相比能明显下调癌基因PTPN11,被认为可能是PLS-123抗肿瘤作用较ibrutinib更强的原因之一。此外,PLS-123能明显减弱BCR以及趋化因子介导的淋巴瘤肿瘤细胞的黏附和迁移^[24]。

6 结语

综上所述,BTK抑制剂在治疗B细胞淋巴瘤中展

现出较好疗效和良好耐受性。相关的联合用药方案使得 B-NHL 的治疗方式更加立体和丰富,为进一步提高患者疗效及生存提供新方向。

参考文献

- [1] Sehn LH, Donaldson J, Chhanabhai M, et al. Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22):5027-5033.
- [2] Davis RE, Ngo VN, Lenz G, et al. Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Nature*, 2010, 463(7277):88-92.
- [3] Gururajan M, Jennings CD, Bondada S. Cutting edge: constitutive B cell receptor signaling is critical for basal growth of B lymphoma[J]. *J Immunol*, 2006, 176(10):5715-5719.
- [4] Stevenson FK, Krysov S, Davies AJ, et al. B-cell receptor signaling in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2011, 118(16):4313-4320.
- [5] Pan Z, Scheerens H, Li SJ, et al. Discovery of selective irreversible inhibitors for Bruton's tyrosine kinase[J]. *Chem Med Chem*, 2007, 2(1):58-61.
- [6] Honigberg LA, Smith AM, Sirisawad M, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor PCI-32765 blocks B-cell activation and is efficacious in models of autoimmune disease and B-cell malignancy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(29):13075-13080.
- [7] de Rooij MF, Kuil A, Geest CR, et al. The clinically active BTK inhibitor PCI-32765 targets B-cell receptor- and chemokine-controlled adhesion and migration in chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2012, 119(11):2590-2594.
- [8] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, 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.
- [9] 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.
- [10] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(25):2425-2437.
- [11] Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1):507-516.
- [12] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenstrom's Macroglobulinemia[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15):1430-1440.
- [13] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1090-1099.
- [14] Maddocks K, Christian B, Jaglowski S, et al. A phase 1/1b study of rituximab, bendamustine, and ibrutinib in patients with untreated and relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2015, 125(2):242-248.
- [15] Brown JR, Barrientos JC, Barr PM, et al. The Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib with chemoimmunotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. *Blood*, 2015, 125(19):2915-2922.
- [16] Ujjani CS, Jung S-H, Pitcher B, et al. Phase I study of rituximab, lenalidomide, and ibrutinib in previously untreated follicular lymphoma (Alliance 051103) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 126:471-471.
- [17] Wang ML, 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.
- [18] Chanan-Khan A, Cramer P, Demirkan F, et al. Ibrutinib combined with bendamustine and rituximab compared with placebo, bendamustine, and rituximab for previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma (HELIOS): a randomised, double-blind, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(2):200-211.
- [19] Yoshizawa T, Ariza Y, Ueda Y, et al. Development of a bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor, ONO-4059: efficacy in a collagen induced arthritis (CIA) model indicates potential treatment for rheumatoid arthritis (RA) [J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2012, 64:S709-S709.
- [20] Walter HS, Rule SA, Dyer MJ, et al. A Phase I clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies[J]. *Blood*, 2015, 127(4):411-419.
- [21] Byrd JC, Harrington B, O'Brien S, et al. Acalabrutinib (ACP-196) in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(4):323-332.
- [22] Tam C, Grigg AP, Opat S, et al. The BTK Inhibitor, bgb-3111, is safe, tolerable, and highly active in patients with relapsed/ refractory B-cell malignancies: initial report of a phase 1 first-in-human trial [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 126:832-832.
- [23] Li X, Zuo Y, Tang G, et al. Discovery of a series of 2, 5-diaminopyrimidine covalent irreversible inhibitors of bruton's tyrosine kinase with in vivo antitumor activity[J]. *J Med Chem*, 2014, 57(12):5112-5128.
- [24] Ding N, Li X, Shi Y, et al. Irreversible dual inhibitory mode: the novel BTK inhibitor PLS-123 demonstrates promising anti-tumor activity in human B-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(17):15122-15136.

(2016-04-25 收稿)

(2016-05-20 修回)

(编辑:郑莉 校对:武斌)



作者简介

李佼 专业方向为淋巴瘤内科治疗。

E-mail: ljiao_90521@163.com