

利妥昔单抗治疗血液系统恶性肿瘤相关进展

陈琳 应明真 王雅杰

利妥昔是一种针对 CD20 抗原的人鼠嵌合单克隆抗体,已被批准用于临床治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤。首次使用是在美国用于治疗低分化、滤泡型或易复发、侵袭性 CD20 表达阳性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤^[1]。之后,便在欧洲用于临床治疗Ⅲ/Ⅳ期的滤泡型非霍奇金淋巴瘤,入选的病人或已对化疗产生耐药,或已处于接受化疗后的复发阶段。基于两项多中心临床试验结果,在欧洲利妥昔单抗被批准与环磷酰胺、阿霉素、长春新碱和泼尼松(CHOP)方案联用治疗侵袭性 CD20 表达阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤;在日本经临床Ⅱ期试验验证,利妥昔单抗被批准用于治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋巴瘤^[2]。现今,利妥昔单抗已在全球 50 多个国家被批准用于临床,而一项深入广泛的临床评估项目也正在展开,该项目研究包括惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤、侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和 B 细胞慢性淋巴细胞白血病在内的多种 B 细胞来源淋巴系恶性肿瘤。

大约 90% 的淋巴瘤和 75% 的淋巴系白血病都是 B 细胞来源,非霍奇金淋巴瘤是一种起源于淋巴组织的恶性肿瘤,易于播散至全身各器官组织。根据世界卫生组织修订的欧美淋巴瘤分类法,将非霍奇金淋巴瘤按细胞系和形态学,分类为 20 种临床病理类型。然而,临床治愈率的改变并不仅仅是依赖于病理分型,还有疾病的临床分期和其他影响因素。例如,一组风险因子(年龄 > 60 岁,血清乳酸脱氢酶的水平,不良体力状态,处于疾病进展期)得到证实,对降低侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者 5 年无病生存率和治愈率有重要影响。

惰性非霍奇金淋巴瘤预后相对良好,中位生存期为 10 年。然而,当该病处于急性进展期时,通常不能

被治愈,且大多数病人在初诊时已处于该期。依据细胞形态学分类,滤泡型淋巴瘤是此类中最为常见的类型。侵袭性非霍奇金淋巴瘤相较于惰性非霍奇金淋巴瘤其病程更短,中位生存期为 5 年,弥漫大 B 细胞淋巴瘤是此类中最为常见的类型,约有一半的侵袭病例患病年龄在 60 岁以上。B 细胞慢性淋巴细胞白血病起源于免疫机能缺陷的淋巴细胞,通常在中老年群体中发病,较之非霍奇金淋巴瘤更为少见。

一、利妥昔单抗克隆抗体(rituximab)

利妥昔单抗是特异性针对 B 淋巴细胞的人鼠嵌合单克隆抗体,在 1997 年获美国食品和药品管理局批准用于治疗人类恶性、顽固性滤泡低分化非霍奇金淋巴瘤,为治疗 NHL 开创全新治疗模式。

1. 药效学性质:利妥昔是一种基因工程人鼠嵌合 IgG1- κ 的单克隆抗体,其结构中包含有鼠源的轻重链可变区和人源的恒定区序列。利妥昔单抗靶向表达于恶性和正常 B 淋巴细胞表面的 CD20 抗原,该抗原在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤上的表达量超过 90%^[3]。尽管利妥昔单抗对恶性和表达 CD20 抗原的正常 B 淋巴细胞都有杀伤作用,但在治疗过后正常 B 细胞能够重新自我补充,是因为造血干细胞上并没有表达 CD20 抗原^[3]。因此,利妥昔单抗是通过诱导在外周血中快速靶向清除 B 细胞,从而获得良好的临床疗效。接受利妥昔单抗维持治疗的患者,外周血循环中 B 淋巴细胞的数量在疗程结束后 1 年内仍保持较低水平,而免疫球蛋白的水平基本稳定且机会感染率低。

利妥昔单抗的作用机制至今未被完全阐明,其针对 CD20 抗原表达阳性的恶性 B 淋巴细胞的杀伤效应,包括有补体依赖的细胞毒作用(CDC),抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC)和凋亡诱导作用^[4]。尽管目前以上 3 种主要机制的相对重要性仍有争议,但从某种程度而言,其有可能取决于肿瘤的定位。例如,抗体和补体介导的细胞毒作用,在利妥昔单抗杀伤外周血循环中的恶性肿瘤细胞时起主导作用,是因为在外周血中存在较高浓度的补体蛋白和效应器细

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072175;81102010);上海市科委基金资助项目(06DZ19505;114119a7500);上海市卫生局科研项目资助(2009113;2011198);上海市重点学科建设项目(B905)

作者单位:200433 上海,第二军医大学附属长海医院肿瘤科

通讯作者:王雅杰,博士生导师,教授,电子信箱:yajiewa0459@163.com

胞^[5]。但对于淋巴结累及或外生肿瘤团块,这些免疫效应机制就可能没那么重要。近日,来自 B 淋巴细胞增殖性障碍、正常 B 细胞和不同滤泡型淋巴瘤细胞的病例标本体外实验揭示,CD55、CD59、CD20 和补体在利妥昔单抗诱导的细胞毒效应中起重要作用,它是通过伴随有活性氧产生、不依赖半胱天冬酶的代谢过程所介导的。而另一个争议的焦点则集中在利妥昔单抗诱导的凋亡效应机制,一些研究显示半胱天冬酶-7 和半胱天冬酶-8 可能是参与凋亡效应的主要执行酶,而另一些研究则认为半胱天冬酶-9 和半胱天冬酶-3 的激活,提示在利妥昔单抗治疗 B 细胞慢性淋巴细胞白血病的病例标本中有诱导凋亡效应的证据^[6]。加入二抗交联后,在利妥昔单抗诱导伯基特淋巴瘤细胞凋亡的体外实验中,尽管发现有半胱天冬酶-9 和半胱天冬酶-3 的激活,但整个效应过程并未被广谱的半胱天冬酶抑制剂所阻断。因大多数化疗药物诱导的细胞毒作用,都需要半胱天冬酶的激活,而以上的体外实验结果为利妥昔单抗在化疗耐药病例中的治疗应用提供支持依据。另一些研究机构提出,在利妥昔单抗诱导 B 细胞慢性淋巴细胞白血病凋亡的体外实验中,补体的激活和抗体依赖细胞介导的细胞毒作用可以忽略。

除此之外,另一些体外实验结果揭示利妥昔单抗可使肿瘤细胞对经典或更新的化疗药物增加敏感性,对利妥昔单抗与细胞毒药物联用提供新的支持依据。另一些研究机构揭示,用白介素-4、巨噬细胞集落刺激因子或肿瘤坏死因子- α ,刺激慢性淋巴细胞白血病的肿瘤细胞,发现表达在该细胞表面的 CD20 抗原量明显上调,目前利妥昔单抗与以上药物联用的临床试验正在陆续开展^[7]。

2. 药代动力学性质:利妥昔单抗的药代动力学性质包括以下 3 方面:血清药物浓度(治疗剂量)、药物蓄积作用(清除半衰期)、个体差异。

为使利妥昔单抗的血药浓度达到稳态,非霍奇金淋巴瘤患者的单次给药剂量为 10~500mg/m²,每周给药剂量为 125、250mg/m² 或 375mg/m²,持续 4 周^[8]。在一项有关治疗易复发、侵袭性的低分化、滤泡型 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的多中心临床试验中,利妥昔给药量为每周 375mg/m² 持续 4 周,血药浓度高峰中位值是首次(239.1mg/L)和末次(460.7mg/L)给药量的双倍,且在治疗后 3 个月和疗程结束后半年仍可在患者血清中检测到药物浓度^[9]。目前,利妥昔单抗的药代动力学性质在侵袭性 B 细胞非霍

奇金淋巴瘤的患者中还未被完全阐明。一般而言,其血药浓度与用同样治疗方案的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者相似。有报道证明,利妥昔单抗单用与其和 CHOP 方案联用时的药代动力学性质相似。有关利妥昔单抗在体内分布的药代动力学数据十分有限,且没有对其药物分配容积进行评估。有一项研究指出,在接受利妥昔单抗治疗的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者脑脊液中,检测出其药物浓度约占相应血药浓度的 1.0%~1.7%。

在一项针对利妥昔单抗药代动力学进行细化分析的大型人群研究中,从首次剂量到末次给药,该药物血清浓度增加 2.7 倍,而相应的血浆清除率下降 4 倍,利妥昔单抗相对较长的血浆半衰期 $t_{1/2}$ 与其他人鼠嵌合单克隆抗体相似。尽管目前对利妥昔单抗的代谢转归仍不十分清楚,但伴随其连续静脉给药而增加的血药浓度和血浆半衰期,则被认为是与外周血循环中 CD20 表达阳性 B 淋巴细胞的快速靶向清除和 CD20 抗原结合位点的饱和或下降相关。利妥昔单抗清除的一部分正常 B 淋巴细胞亚群,由造血干细胞进行重新自我补充更新,而其药物蓄积作用和增加的血浆半衰期也会改变 CD20 表达阳性的恶性 B 淋巴细胞性状,如此便在肿瘤细胞的清除和正常细胞的再生之间达到稳态平衡^[10]。

个体间血浆半衰期 $t_{1/2}$ 的差异,可能与外周血的肿瘤细胞数、全肿瘤负荷及未饱和的 CD20 结合位点有关。多项临床研究揭示,利妥昔单抗的血清药物浓度与接受其治疗患者的临床反应相关。在一项有关治疗易复发、侵袭性的低分化、滤泡型 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的大型细化分析中,利妥昔给药量为每周 375mg/m² 持续 4 周^[11]。对治疗有反应的患者,其在所有给药时间点的血药浓度都高于无反应者,且在最低血药浓度时仍有统计学意义。对治疗有反应的患者,其血清药物浓度在 1 周、1 个月及 3 个月后都高于无反应者^[12]。

二、临床治疗现状

1. 概述:本综述将焦点放在静脉给予利妥昔单抗用于治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(滤泡型淋巴瘤)、侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(弥漫大 B 细胞淋巴瘤)和 B 细胞来源的慢性淋巴细胞白血病。在美国,利妥昔单抗被用于治疗低分化、滤泡型或易复发、侵袭性的 CD20 表达阳性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤;在欧洲,除与美国用于相似疾病的治疗,利妥昔单抗也被批准与 CHOP 方案联用治疗最为常见的侵袭

性非霍奇金淋巴瘤(CD20 表达阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤);在日本,利妥昔单抗被用于治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤和套细胞淋巴瘤。

2. 惰性非霍奇金淋巴瘤:当大量临床试验投入到利妥昔单抗治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,多种治疗方案被用于其他一些全异的患病群体中。例如,一项针对易复发、侵袭性的低分化或滤泡型 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的多中心临床试验,入选的门诊病人均为对先前的化疗方案不敏感或已复发,并经静脉途径给予 4 周的利妥昔单抗治疗。一些方案采用利妥昔单抗进行单药治疗,而其他则采用单抗与化疗方案、干扰素(INF α 2a)或巨噬细胞集落刺激因子(G-CSF)联用的治疗策略。此外,不同的多中心试验结果初步揭示,利妥昔单抗可作为 Yttrium-90 标记的替伊莫单抗治疗的必要补充^[13]。在一些单药和联用方案的治疗试验中,利妥昔单抗的疗程较多中心试验更长,且抗组胺类药和扑热息痛被准予在术前应用。

在治疗惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者的临床试验中,利妥昔单抗是用于先前未接受任何治疗患者的一线方案。多数临床试验用临床反应参数作为评估疗效的依据,如无病生存率或无病进展生存率及耐受性。而研究的终点不尽相同,多数临床试验将完全缓解(CR)作为所有淋巴瘤患者症状和体征的分辨标准,包括有超过 28 天的骨髓清除效应。部分缓解率(PR)通常被定义为无病进展期超过 28 天,而客观反应率(OR)是由 CR 和 PR 组成,反应率通常由 ITT 分析进行评估。继 2010 年 10 月欧洲委员会批准 Mab-Thera 之后,FDA 批准 rituximab 用于维持治疗初期对其联合化疗有响应的滤泡性淋巴瘤患者。此项批准是基于一项代号为 PRIMA 的国际、多中心、随机 III 期临床研究。

3. 侵袭性非霍奇金淋巴瘤:临床试验中利妥昔单抗用于治疗侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤,其给药方案多数为联合用药。基于侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤潜在的可治愈性及 CHOP 作为传统的标准治疗方案,一些研究机构将利妥昔单抗单独用于治疗易复发的淋巴系恶性肿瘤。临床 II 期单药治疗收获的良好疗效提示可将利妥昔单抗与化疗制剂如 CHOP、ICE 联用治疗易复发、侵袭性的 B 细胞非霍奇金淋巴瘤^[14]。弥漫大 B 细胞淋巴瘤是侵袭性非霍奇金淋巴瘤的最常见类型,因此一些研究将入选病人选定为此类,且大多数试验采用 1999 年修订的非霍奇金淋巴瘤国际研讨会临床反应标准。

Forrer 等^[15] RTX 诱导和维持联合 CHO 化疗方案治疗弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤病人,中位随访期 3.5 年。RTX 联合 CHOP 患者 3 年无复发生存率为 53%,而 CHOP 常规治疗患者为 46% ($P < 0.05$)。法国 GOELAMS 研究组应用 rituximab 联合 CEEP 方案诱导治疗年轻人群中的 DLBCL 患者,完全缓解率 CR 达 67%,5 年总生存获益达 74%^[16]。Sperr 等^[17] 研究亦表明利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗初治年轻低危弥漫大 B 细胞淋巴瘤有生存益处。

4. 慢性淋巴细胞白血病:利妥昔单抗单独用于治疗对化疗耐药的 B 细胞慢性淋巴细胞白血病,广谱的用量选择更增加其在临床中应用。作为联合用药的重要一部分,利妥昔单抗被用与氟达拉滨、FCM 联用治疗处于进展期的 B 细胞慢性淋巴细胞白血病患者。利妥昔单抗单药治疗达到 OR 率为 23%~45%,中位反应期约为 3~10 个月。在一项包括 104 名先前未接受任何治疗措施的 B 细胞慢性淋巴细胞白血病患者的大型随机临床试验中,在接受 6 个循环的氟达拉滨和利妥昔单抗 375mg/m² 为期两个月的治疗后,患者 OR 率达到 90%。多项研究显示,利妥昔单抗与氟达拉滨联用显示出良好的临床疗效,不仅是在先前未接受任何治疗措施的慢性淋巴细胞白血病人中,也包括易复发及侵袭性的进展期病例^[18]。

5. 自身免疫性疾病:CD20 阳性的 B 淋巴细胞通过免疫球蛋白发挥作用,其经自身抗原的递呈,对其他免疫细胞进行调节。B 淋巴细胞影响树突状细胞等其他抗原递呈细胞,B 淋巴细胞可分泌白介素等细胞因子作用于其他免疫细胞。利妥昔单抗是针对 B 淋巴细胞表面 CD20 分子的单克隆抗体,能与细胞表面 CD20 分子高亲和力结合,从而导致被结合的 B 淋巴细胞的清除,使体内 B 淋巴细胞数量大幅度减少。目前,利妥昔单抗主要用于特发性血小板减少性紫癜(ITP)的治疗。其他一些报道是关于其在治疗血栓性血小板减少性紫癜,获得性 VIII 因子抗体增多所致的凝血障碍等方面的疗效^[19]。

三、展 望

单克隆抗体凭借其自身不断改良的基因工程技术和日益广泛的临床应用,已然成为临床既定的一线治疗药物。这其中由利妥昔单抗克隆抗体领衔的 CD20 抗肿瘤药物及其后开发的第 2、3 代单抗(如 GA101、ofatumumab、ocrelizumab、TRU-015、hA20)皆如雨后春笋般涌现。这些经由转基因小鼠表达的全人源化单克隆抗体药物,在不同程度上提高了其介导 CDC、

ADCC 和 PCD 的能力。在未来 5 ~ 10 年间还将成功开发出亲和力更高治疗不同 B 细胞恶性肿瘤的药物,这些单抗间的良性竞争也为降低健康医疗成本提供有益的帮助。

用于治疗慢性淋巴细胞白血病和淋巴瘤的全人源化抗 CD20 单抗 ofatumumab 已正式投入临床使用,且被批准用于类风湿性关节炎的治疗。全人源化的改造不仅大大降低其免疫原性(HACA),且此特性有助于自身免疫性疾病的治疗。其另一个潜在的优势就在于,不依赖激活补体而产生诱导肿瘤细胞的凋亡效应。另一个给临床治疗带来惊喜的是抗 CD20 单抗 GA101,因其按分类是 II 型抗体,使得其诱导肿瘤细胞凋亡效应大为提升,且重塑的 Fc 段也 10 ~ 100 倍地增加了 ADCC 效应。

尽管相较于其他药物,单克隆抗体拥有更大的分子质量和不菲的生产成本,但凭借靶向特异性、效应器功能和结构的灵活性,为抗肿瘤免疫治疗提供一系列有临床治疗应用前景的新药,而抗 CD20 的利妥昔单抗(rituximab)是这其中杰出的代表。基于之前临床试验的诸多经验教训,我们可以期待在未来将有更多、更高水平的治疗单抗产生,为肿瘤患者的抗癌治疗带来福音。

参考文献

- 1 Torte GE, Ferro FG, Arteaga de MC, *et al.* Biokinetics and dosimetry 188 Re anti - CD20 in patients with non - Hodgkin's lymphoma: preliminary experience[J]. Arch Med Res, 2008, 39(1):100 - 109
- 2 Ester F, Anna M, Di G, *et al.* Optimized complement - activating antibody - based cancer immunotherapy: a feasible strategy? [J]. Journal of Translational Medicine, 2004, 2(1):21
- 3 Thomas DA. Rituximab as therapy for acute lymphoblastic leukemia [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(3):168 - 171
- 4 Carole H, Marina D, Pierre - Simon R. Identification of an alternative CD20 transcript variant in B cell malignancies coding for a novel protein associated to rituximab resistance[J]. Blood, 2010, 115(12):2420 - 2429
- 5 Myron S, Czuczman S, Olejniczak AG. Acquisition of rituximab resistance in lymphoma cell lines is associated with both global CD20 gene and protein down - regulation regulated at the pretranscriptional and posttranscriptional levels[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(5):1561 - 1570
- 6 John CB, Kanti RB, Peterson L. Addition of rituximab to fludarabine may prolong progression - free survival and overall survival in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukemia: an updated

retrospective comparative analysis of CALGB 9712 and CALGB 9011 [J]. Blood, 2005;105

- 7 Stephan M, Anke R, Kurt BB, *et al.* Anti - CD20 - and B - cell receptor - mediated apoptosis: evidence for shared intracellular signaling pathways[J]. Cancer Research, 2000, 60(24):7170 - 7176
- 8 Lim SH, Beers SA, French RR, *et al.* Anti - CD20 monoclonal antibodies historical and future perspectives[J]. Haematol, 2010, 95(1):135 - 143
- 9 Alan E, Raymond PP. New targets and challenges in the molecular therapeutics of cancer[J]. Br J Clin Pharmacol, 2006, 62(1):5 - 14
- 10 Jespers LS, Messens JH, Keyser AD. Surface expression and ligand - based selection of cDNAs fused to filamentous phage gene VI[J]. Bio Technology, 1995, 13:378 - 382
- 11 Shimizu JK. Inhibitors augment cytotoxic activity of rituximab by up-regulating CD20 expression on lymphoma cells[J]. Leukemia, 2010, 24(10):1760 - 1768
- 12 Claire A, Walshel, Stephen A. Beers induction of cytosolic calcium flux by CD20 is dependent upon B cell antigen receptor signaling[J]. The Journal Of Biological Chemistry, 2008;16971 - 16984
- 13 Stein R. Characterization of a new humanized Anti - CD20 monoclonal antibody, IMMU - 106, and its use in combination with the humanized anti - CD22 antibody epratuzumab for the therapy of non - Hodgkin S lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(8):2868 - 2878
- 14 Hainsworth JD, Spigel DR, Markus TM. Rituximab plus short - duration chemotherapy followed by Yttrium - 90 Ibritumomab tiuxetan as first - line treatment for patients with follicular non - Hodgkin lymphoma: a phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium[J]. Clin Lymphoma Myeloma, 2009, 9(3):223 - 228
- 15 Forrer F, Chen J, Fani M. In vitro characterization of chimeric anti - CD20 monoclonal antibody and a preliminary dosimetry study[J]. Eur J Nucl Med and Mol Imaging, 2009, 36(9):1443 - 1452
- 16 Habermann TM, Weller EA, Morris VA, *et al.* Rituximab CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in B - cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(19):3121 - 3127
- 17 Sperr WR, Lechner K, Pabinger I. Rituximab for the treatment of acquired antibodies to factor VIII[J]. Haematologica, 2007, 92(1):66 - 71
- 18 Dillhuydy MS, Lamy T, Foussard C. Front - line high - dose chemotherapy with rituximab showed excellent long - term survival in adults with aggressive large B - cell lymphoma. final results of a phase II GOELAMS study[J]. Bio Blood Marrow Transplant, 2010, 16(5):672 - 677
- 19 Schaffer L, Brissette RE, Spetzler JC. Assembly of high - affinity insulin receptor agonists and antagonists from peptide building blocks [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2003, 100(8):4435 - 4439

(收稿日期:2012 - 05 - 24)

(修回日期:2012 - 06 - 13)