

Ibrutinib 在 B 细胞非霍奇金淋巴瘤中的临床研究及应用

王珊 尹青松 宋永平

Clinical study and application of Ibrutinib in B-cell non-Hodgkin's lymphomas Wang Shan, Yin Qingsong, Song Yongping

Corresponding author: Yin Qingsong, Department of Hematology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China. Email: jinyinqingsong@163.com

在过去的 10 年中,根据肿瘤细胞的生物学特性而产生的生物靶向治疗使多数复发难治患者的治疗取得了长足的进步。近年来发现 B 细胞受体(BCR)信号通路的慢性活化及其下游 Bruton 酪氨酸激酶(BTK)的过度表达和活化是多种 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的发病基础。Ibrutinib 是第一个针对 BTK 的共价激酶抑制剂,Ibrutinib 靶向抑制 BTK 及下游信号通路在多种 B-NHL 的治疗中显示出明显的临床活性。

一、BCR 信号通路及 BTK 抑制剂 Ibrutinib

BCR 由膜表面免疫球蛋白(SmIg)和 CD79a/CD79b 异源二聚体组成,SmIg 能够识别、结合抗原,CD79a/CD79b 则参与信号的转导^[1]。当抗原与 SmIg 结合后,通过抗原多价性诱导受体的聚集并激活磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K),使其催化 PIP2 产生 PIP3 来促使 BTK 向细胞膜募集。同时,被激活的 Lyn 和 Syk 使 CD79a/CD79b 发生磷酸化,后者活化 SYK 并磷酸化 BTK,活化的 BTK 磷酸化下游的 PLC- γ 2,进而引发级联反应,最终导致 Ca²⁺内流,从而激活下游 MAPK、NF- κ B 等信号通路^[2-4]。因此,BCR 信号通路的激活不仅促进了正常 B 细胞的细胞发育、增殖、分化和抗体产生^[5],其异常的激活也可促进 B 细胞恶性肿瘤的发生、发展和转移^[2]。此外,BTK 还参与其他多种受体信号通路,如趋化因子受体(CXCR4 和 CXCR5)、肿瘤坏死因子家族的 B 细胞活化因子受体、NF- κ B 受体活化因子和 Toll 样受体介导的信号通路,从而促进 B 细胞迁移、归巢和分泌细胞因子^[6-7]。因此,BCR 信号通路在越来越多的 B 细胞恶性肿瘤中被视为肿瘤发生的关键环节^[8]。针对 BCR 信号通路的靶向治疗正在成为治疗 B 细胞恶性肿瘤的新选择^[2,9]。

BTK 属于非受体型酪氨酸激酶 Tec 家族,其表达于造血细胞中,尤其是 B 细胞,在 T 细胞或正常浆细胞中不表达。BTK 在调控 B 细胞的发育成熟与免疫功能方面起着重要作用^[10-11]。BCR 的持续激活状态、表达增高及异常激活是多种

B 细胞恶性肿瘤发生、发展的关键因素,如慢性淋巴细胞白血病(CLL)、活化 B 细胞亚型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和套细胞淋巴瘤(MCL)等^[12]。

Ibrutinib 是第一个针对 BTK 的共价激酶抑制剂,通过与靶蛋白 BTK 活性位点半胱氨酸残基(Cys-481)选择性地结合形成共价键,高效、高选择性、不可逆地抑制 BTK 激酶及其下游的信号通路^[13]。具体的作用机制包括^[14-17]:①抑制 NF- κ B,诱导白血病细胞凋亡;②抑制整合素,抑制细胞的黏附功能;③抑制细胞因子和趋化因子的分泌,如 CXCR4、CXCR5,阻断与组织微环境的细胞因子网络,阻止细胞迁移或归巢,同时还能促使淋巴结中的肿瘤细胞向外周血转移,从而失去肿瘤细胞赖以生存的微环境。

二、Ibrutinib 在 B-NHL 中的临床研究及应用

1. CLL: Byrd 等^[18]报道一项 Ibrutinib 治疗 CLL 的 I b/II 期开放多中心临床试验结果,116 例患者(>65 岁)中初治者 31 例、复发/难治者 61 例、伴高危因素(化学免疫治疗后 2 年内复发,11q-或 17p-)者 24 例。初治组、复发/难治组以及复发/难治+高危组患者中位随访时间分别为 16.6、17.3 和 10.3 个月,总反应率(ORR)分别为 71%[完全缓解(CR)率 10%、部分缓解(PR)率 61%]、67%(CR 率 3%、PR 率 64%)和 50%(均为 PR)。初治和复发/难治患者 22 个月的无进展生存(PFS)率分别为 96%和 76%,总体生存(OS)率分别为 96%和 85%。主要不良反应包括乏力、腹泻、恶心、便秘、头痛、丘疹、呕吐、咳嗽等。

RESONATE-2 为一项 Ibrutinib 治疗老年初治 CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)患者的全球多中心、随机化的 III 期临床试验,比较了 Ibrutinib 与苯丁酸氮芥的疗效,中位随访 18.4 个月,两组的 ORR 分别为 86.0%[CR/骨髓缓解(Cri)率 4.4%]和 35.3%(CR/Cri 率 1.5%),18 个月 PFS 率分别为 93.9%和 44.8%,24 个月 OS 率分别为 97.8%和 85.3%。结果显示与苯丁酸氮芥治疗组比较,Ibrutinib 治疗组不仅 PFS 及 OS 率高,且淋巴结缩小 \geq 50%及脾脏缩小者比例也明显增高(分别为 91.2%对 36.8%、75.7%对 39.1%),因不良反应导致的治疗终止者所占比例明显降低(9%对 23%)。该研究结果提示 Ibrutinib 对合并有不良预后因素的老年初治 CLL/SLL 患者安全有效,有望成为该类患者的一线治疗方案^[19]。Ibrutinib 治疗后会出现一过性的外周血淋巴细胞绝对值(ALC)升高,同时伴随淋巴结和脾脏的缩小和骨髓浸润的减少,这是由于 Ibrutinib 动员恶性 B 细胞从骨髓、淋巴结及脾脏进入血液循环^[19-20]。

随后,Burger 等^[21]报道了 Ibrutinib 联合利妥昔单抗治疗伴高危因素 CLL 患者的 II 期临床试验结果,39 例可评估疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.018

作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院

通信作者:尹青松,Email:jinyinqingsong@163.com

效的患者联合治疗方案的ORR为95%(CR率8%、PR率87%)。20例伴有17p-或TP53突变患者的ORR为90%(CR率10%、PR率80%),18个月的PFS和OS率分别为78%和84%,感染是主要的不良反应。结果显示联合治疗方案较Ibrutinib单药治疗明显提高了早期反应率,同时证实Ibrutinib联合利妥昔单抗治疗伴高危因素CLL患者安全有效。在另一项Ibrutinib联合奥法木单抗的针对复发/难治+高危组CLL患者的Ib/II期临床研究中^[22],根据Ibrutinib和奥法木单抗的应用时间顺序分为Ibrutinib为主导联合奥法木单抗组、两药同时应用组及奥法木单抗为主导联合Ibrutinib组,ORR分别为100%、79%和71%,12个月的PFS率分别为89%、85%和75%,Ibrutinib为主导联合奥法木单抗组显示出明显的治疗获益。因此,越来越多的研究将焦点放在Ibrutinib对CLL患者的早期用药和联合用药上,以获得更好的反应率和更长的生存期。

Mato等^[23]最近报道了一项有关BCR激酶抑制剂(kinase inhibitor, KI)治疗CLL的多中心回顾性调查,178例因各种原因(如药物毒性、疾病进展等)终止KI治疗的患者中143例应用Ibrutinib,35例应用Idelalisib,总的中位PFS以及OS期分别为10.5和29个月,且最初的KI选择对于PFS或OS无影响。Ibrutinib组:ORR 58%(CR率15%),稳定(SD)率22%,进展(PD)率20%;Idelalisib组:ORR 76%(CR率11%),SD率12%,PD率12%。对于出现过KI更换情况(如Ibrutinib更换为Idelalisib,或Idelalisib更换为Ibrutinib)的患者也进行了专门的统计,其ORR 50%,SD率30%;其中,应用Ibrutinib治疗失败后更换为Idelalisib患者的ORR为28%,治疗中位时间为4个月,SD率45%;反之,ORR为64%,治疗中位时间为7.5个月,SD率23%;但KI的更换并不影响PFS或OS率。在用药方面,两种方案从确诊到开始用药以及用药的中位时间均相近,但是Idelalisib比Ibrutinib出现了更多的剂量调整以及中断用药情况。此外,85%应用Ibrutinib治疗的患者为单药治疗,而80%应用Idelalisib治疗的患者为联合用药。研究发现,在初始KI治疗停止后,最常进行的治疗为更换KI,且KI的更换治疗是有效的,特别是当停止初始KI是由于不能耐受的情况;结果还显示,更换KI治疗中Ibrutinib与Idelalisib的先后顺序对疗效的影响无明显差异。

2. MCL: MCL是一种伴有Cyclin D1过度表达的少见类型NHL,一般具有侵袭性临床表现,预后差。Advani等^[24]进行了一项评估Ibrutinib单药治疗复发/难治B-NHL的安全性及有效性的临床研究。入组56例患者,其中FL 16例、CLL/SLL 16例、MCL 9例、DLBCL 7例、边缘区淋巴瘤(MZL)4例、华氏巨球蛋白血症(WM)4例。ORR为60%,中位PFS时间13.6个月。各组ORR: MCL 78%(3例CR, 4例PR), WM 75%(3例PR), CLL/SLL 68.7%(2例CR, 9例PR), FL(11例可评估疗效)54.5%(3例CR, 3例PR), DLBCL 28.6%(2例PR), MZL 25%(1例PR)。MCL的ORR和CR率均为最高。

一项Ibrutinib单药(560 mg/d)治疗111例复发/难治MCL患者的国际多中心单臂II期临床试验结果显示,中位

随访15.3个月,ORR为68%(CR率21%、PR率47%),PFS时间为13.9个月,随着治疗时间的延长,ORR由69%提高至74.5%。疗效与是否接受过硼替佐米治疗和高危因素无关,疾病进展多与Ibrutinib的治疗中断有关,主要不良反应为腹泻、疲乏、恶心等。在临床观察中也发现,MCL患者在接受Ibrutinib治疗7 d后,外周血中CD19⁺CD5⁺细胞的CXCR4、CD38与Ki-67表达水平均显著降低,且血浆中趋化因子,如CCL22、CCL4和CXCL13较治疗前降低40%~60%。主要是由于Ibrutinib呈剂量依赖性抑制BCR通路,并抑制由趋化因子介导的MCL细胞黏附^[25-26]。

另一项Ibrutinib(560 mg/d)联合利妥昔单抗(第1周期每周375 mg/m²,共给药4次;第3~8周期均为第1天给药;之后每隔1周期给药1次)治疗复发/难治MCL的单中心II期开放临床研究也取得了令人鼓舞的研究结果,入组50例患者,中位随访16.5个月,ORR达88%(CR率44%、PR率44%),10%的患者由于不良反应导致治疗中断,目前该临床试验仍在进行中(NCT01880567)^[27]。

Dreyling等^[28]报道了一项对于复发/难治MCL的III期临床试验结果,该试验对比了Ibrutinib和Temsirrolimus(替西罗莫司)的疗效与安全性。280例曾接受过1次或多次包含利妥昔单抗治疗的复发/难治MCL患者被随机分为Ibrutinib组(139例,560 mg/d)和Temsirrolimus组(141例,第1周期第1、8、15天给药175 mg;之后的周期第1、8、15天给药75 mg)。疗效分析显示,Ibrutinib和Temsirrolimus组的中位PFS时间分别为14.6和6.2个月;Ibrutinib的耐受性优于Temsirrolimus,3级或以上由治疗诱发的不良反应发生率分别为68%(94例)、87%(121例);且Ibrutinib因不良反应而导致的治疗中断发生率也要低于Temsirrolimus(6%对26%)。该结果为Ibrutinib治疗复发/难治MCL的效益-风险评估提供了进一步的支持。

Martin等^[29]报道了有关Ibrutinib治疗MCL的回顾性分析结果,该研究包括全球15个机构在内的114例接受Ibrutinib治疗但出现疾病进展的MCL患者。按照MCL国际预后指数(MIPI)对患者进行分组:低危组26例(23%)、中危组35例(31%)、高危组52例(46%);中位年龄为68(46~85)岁,中位用药时间为4.7(0.7~43.6)个月,总ORR为55%(CR率12%、PR率43%)。至数据分析时,仅25%的患者存活,79例患者死于原发病。结果提示,Ibrutinib治疗失败的MCL患者预后较差且治疗选择较少,因此对于复发/难治MCL,应用Ibrutinib疗效较好的患者应考虑行异基因造血干细胞移植,同时也促进对于Ibrutinib耐药性机制研究工作的开展和Ibrutinib治疗失败后新治疗方案的寻找。

3. DLBCL: 与MCL患者的疗效相比,早期Ibrutinib针对DLBCL患者的临床试验结果令人失望,7例DLBCL患者仅有2例获得PR^[24]。这一结果主要是由于在DLBCL患者早期的临床试验中没有区分生发中心B细胞样(GCB)和ABC亚型。ABC-DLBCL较GCB亚型的预后差,常规化疗后缓解率低,易复发。预后差的原因主要是由于ABC-DLBCL患者

中存在CD79a/CD79b突变,此突变位于BCR通路中的BTK上游,可导致NF- κ B的持续活化,使BCR信号通路处于长期激活状态^[30-31]。体外实验结果显示Ibrutinib敏感细胞株的活化是由长期激活的BCR信号通路介导的,而不敏感细胞株的NF- κ B活化是由BTK下游分子CARD11突变引起的^[31],因此,Ibrutinib可明显抑制ABC-DLBCL活性^[32]。另一项Ibrutinib单药(560 mg/d)治疗70例复发/难治DLBCL患者的II期临床试验结果显示,ABC-DLBCL患者的ORR为40%(CR率8%、PR率32%),明显高于GCB亚型的5%^[33]。这种抗肿瘤活性与ABC-DLBCL的CD79伴或不伴MYD88的突变有关,与仅有MYD88 L265P突变无关^[33]。此外,Ibrutinib联合R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、蒽环类药物及泼尼松)方案针对B-NHL的I b期临床试验中DLBCL患者初步显示出较好的疗效^[34]。目前,一项Ibrutinib联合R-CHOP方案针对ABC-DLBCL的III期临床试验(NCT01855750)正在进行中。

4. FL:在采用Ibrutinib治疗复发/难治B-NHL的I期临床试验中,复发/难治FL患者的有效率为54.5%,中位PFS时间为13.4个月^[22]。第57届ASH会议公布了一项多中心参与的Ibrutinib联合利妥昔单抗治疗初诊FL患者的II期临床试验^[35]:入组患者60例,中位随访10.2个月。患者口服Ibrutinib(560 mg/d)直至PD或不能耐受,同时在前4周联合利妥昔单抗375 mg/m²每周1次。ORR为82%(CR率27%、PR率55%)。不良反应包括乏力、腹泻、恶心、便秘、头痛等。有25例患者出现3级以上不良反应。提示Ibrutinib联合利妥昔单抗治疗初诊FL患者有显著的临床疗效和高ORR,且患者耐受良好。更多的Ibrutinib联合治疗方案的临床试验目前正在进行中,如Ibrutinib联合BR(苯达莫斯汀、利妥昔单抗)或R-CHOP方案。

5. WM:超过90%的WM患者存在MYD88 L265P,并通过BTK信号通路促进恶性生长。在体外试验中,Ibrutinib通过抑制BTK从而诱导存在MYD88 L265P的WM细胞凋亡^[36]。在采用Ibrutinib治疗复发/难治B-NHL的I期临床试验中,WM治疗有效率为75%,不良反应可耐受^[22]。在一项近期的II期临床试验中,63例WM患者接受Ibrutinib(420 mg/d)治疗2年,从治疗到出现反应的中位时间为4周,多数患者的血清IgM水平快速减少、血常规得到改善,中位随访6(2~15)个疗程,ORR为81%,57%的患者获得大于PR的疗效。肿瘤基因组测序发现,CXCR4的突变状态而不是MYD88 L265P的突变影响患者的ORR,CXCR4野生型与突变型患者的ORR分别为77%和30%^[37]。目前,一项有关Ibrutinib联合利妥昔单抗治疗成人WM的III期临床试验(NCT02165397)正在进行中。

三、Ibrutinib的耐药

Ibrutinib治疗的有效性主要是不可逆地抑制BTK的活性,当Ibrutinib使大多数CLL患者产生持续缓解的同时,随着随访时间的延长,Ibrutinib的耐药也很常见,尤其是在复发/难治患者中,耐药的发生率可高达20%~30%^[38]。经过全

外显子测序发现耐药的发生主要与BTK或者BTK下游信号通路有关,其中BTK的C481S和PLC- γ 2位点的点突变是发生Ibrutinib耐药的主要原因,该突变中断了Ibrutinib与BTK的共价结合,降低其与BTK结合的亲和性,从而削弱了Ibrutinib抑制BTK激酶活性的能力^[38-39]。Wang等^[26]报道的关于MCL患者采用Ibrutinib治疗的临床试验中,通过活标本全外显子测序和全转录谱测序,MCL患者对Ibrutinib治疗的耐药与CLL患者的耐药情况一致,主要与BTK的C481S位点的突变有关。这种突变主要发生在经Ibrutinib治疗而出现获得性耐药的患者,而非直接耐药的患者^[40]。另外,最近的全转录谱测序数据显示,与Ibrutinib敏感的MCL细胞系的BCR驱动NF- κ B信号通路的慢性活化相比,对Ibrutinib治疗不敏感也与NF- κ B信号通路的活性和TNF受体相关因子2的突变有关^[41]。对Ibrutinib耐药患者的预后较差,其治疗选择包括:①另一种BTK抑制剂(不依赖C481S结合位点)^[39];②Bcl-2抑制剂(venetoclax)^[42];③其他的小分子抑制剂:PI3K抑制剂(Idelalisib,IPI-145)、SYK抑制剂(GS-9973);④CAR-T细胞治疗^[43];⑤造血干细胞移植等^[44]。

四、总结与展望

抑制BTK从而抑制BCR信号转导,已经成为治疗多种B细胞恶性肿瘤的新靶点,Ibrutinib不可逆地抑制BTK,从而抑制肿瘤细胞的生长并促进其凋亡,已成为B细胞恶性肿瘤治疗的新选择。该药耐受性好,不良反应发生率低,是血液肿瘤治疗方法的重大进步。但其疗效持续时间、有效的联合治疗方案、耐药性、长期用药安全性等均需要继续研究和探索。期望积累更多的临床数据来优化Ibrutinib治疗组合,从而为B细胞恶性肿瘤提供更好的治疗方案。

参考文献

- [1] Brezski RJ, Monroe JG. B-cell receptor[J]. Adv Exp Med Biol, 2008, 640: 12-21. DOI: 10.1007/978-0-387-09789-3_2.
- [2] Wiestner A. Targeting B-Cell receptor signaling for anticancer therapy: the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib induces impressive responses in B-cell malignancies[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1): 128-130. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.4281.
- [3] Buggy JJ, Elias L. Bruton tyrosine kinase (BTK) and its role in B-cell malignancy[J]. Int Rev Immunol, 2012, 31(2): 119-132. DOI: 10.3109/08830185.2012.664797.
- [4] Sharma S, Orlowski G, Song W. Btk regulates B cell receptor-mediated antigen processing and presentation by controlling actin cytoskeleton dynamics in B cells[J]. J Immunol, 2009, 182(1): 329-339.
- [5] Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis[J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 251-262. DOI: 10.1038/nrc1589.
- [6] de Gorter DJ, Beuling EA, Kersseboom R, et al. Bruton's tyrosine kinase and phospholipase Cgamma2 mediate chemokine-controlled B cell migration and homing[J]. Immunity, 2007, 26(1): 93-104. DOI: 10.1016/j.immuni.2006.

- 11.012.
- [7] Shinohara M, Koga T, Okamoto K, et al. Tyrosine kinases Btk and Tec regulate osteoclast differentiation by linking RANK and ITAM signals[J]. *Cell*, 2008, 132(5): 794-806. DOI: 10.1016/j.cell.2007.12.037.
- [8] Burger JA, Ghia P, Rosenwald A, et al. The microenvironment in mature B- cell malignancies: a target for new treatment strategies[J]. *Blood*, 2009, 114(16): 3367-3375. DOI: 10.1182/blood-2009-06-225326.
- [9] Niemann CU, Wiestner A. B-cell receptor signaling as a driver of lymphoma development and evolution [J]. *Semin Cancer Biol*, 2013, 23 (6): 410- 421. DOI: 10.1016/j.semcancer.2013.09.001.
- [10] Maas A, Hendriks RW. Role of Bruton's tyrosine kinase in B cell development [J]. *Dev Immunol*, 2001, 8 (3-4): 171- 181. DOI: 10.1155/2001/28962.
- [11] Bruton OC. Agammaglobulinemia (congenital absence of gamma globulin); report of a case [J]. *Med Ann Dist Columbia*, 1953, 22(12): 648-650; passim.
- [12] 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. DOI: 10.1073/pnas.1004594107.
- [13] 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. DOI: 10.1002/cmde.200600221.
- [14] Herman SE, Sun X, McAuley EM, et al. Modeling tumor-host interactions of chronic lymphocytic leukemia in xenografted mice to study tumor biology and evaluate targeted therapy [J]. *Leukemia*, 2013, 27 (12): 2311- 2321. DOI: 10.1038/leu.2013.131.
- [15] Herman SE, Gordon AL, Hertlein E, et al. Bruton tyrosine kinase represents a promising therapeutic target for treatment of chronic lymphocytic leukemia and is effectively targeted by PCI-32765 [J]. *Blood*, 2011, 117(23): 6287- 6296. DOI: 10.1182/blood-2011-01-328484.
- [16] 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. DOI: 10.1182/blood-2011-11-390989.
- [17] Niiro H, Clark EA. Regulation of B-cell fate by antigen-receptor signals [J]. *Nat Rev Immunol*, 2002, 2 (12): 945- 956. DOI: 10.1038/nri955.
- [18] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. The Bruton's tyrosine kinase (BTK) inhibitor Ibrutinib (PCI- 32765) promotes high response rate, durable remissions, and is tolerable in treatment naive (TN) and relapsed or refractory (RR) chronic lymphocytic leukemia (CLL) or small lymphocytic lymphoma (SLL) patients including patients with high-risk (HR) disease: new and updated results of 116 patients in a phase I b/II study [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* , 2012, 120(21): 189.
- [19] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [20] Farooqui M, Aue G, Valdez J, et al. Rapid decrease in overall tumor burden on ibrutinib (PCI-32765) in CLL despite transient increase in ALC indicates a significant degree of treatment induced cell death [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012, 120(21): 2899.
- [21] 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. DOI: 10.1016/S1470- 2045 (14)70335-3.
- [22] Jaglowski SM, Jones JA, Nagar V, et al. Safety and activity of BTK inhibitor ibrutinib combined with ofatumumab in chronic lymphocytic leukemia: a phase 1b/2 study [J]. *Blood*, 2015, 126 (7): 842-850. DOI: 10.1182/blood-2014-12-617522.
- [23] Mato AR, Nabhan C, Barr PM, et al. Outcomes of CLL patients treated with sequential kinase inhibitor therapy: a real world experience [J]. *Blood*, 2016, 128 (18): 2199- 2205. DOI: 10.1182/blood-2016-05-716977.
- [24] 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. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7906.
- [25] 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(6): 507-516. DOI: 10.1056/NEJMoa1306220.
- [26] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results [J]. *Blood*, 2015, 126 (6): 739- 745. DOI: 10.1182/blood-2015-03-635326.
- [27] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00438-6.
- [28] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle- cell lymphoma: an international, randomised, open- label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387 (10020): 770- 778. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00667-4.
- [29] Martin P, Maddocks K, Leonard JP, et al. Postibrutinib outcomes in patients with mantle cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127 (12): 1559-1563. DOI: 10.1182/blood-2015-10-673145.
- [30] 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. DOI: 10.1038/nature08638.
- [31] Yang Y, Shaffer AL, Emre NC, et al. Exploiting synthetic lethality for the therapy of ABC diffuse large B cell lymphoma

- [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21 (6): 723- 737. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.024.
- [32] Balasubramanian S, Crowley R, Sirisawad M, et al. The Bruton's Tyrosine Kinase (BTK) Inhibitor PCI-32765 Inhibits Growth of ABC DLBCL Tumors In Vivo and in Vitro by Preventing Activation of Pro-Survival NF- κ B pathways [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2011, 117: 4969.
- [33] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 922-926. DOI: 10.1038/nm.3884.
- [34] Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, et al. Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naive patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: a non-randomised, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (9): 1019-1026. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70311-0.
- [35] Nathan F, Loretta N, Sven de V, et al. Ibrutinib Plus Rituximab in Treatment-Naive Patients with Follicular Lymphoma: Results from a Multicenter, Phase 2 Study [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2015, 126 (23): 470.
- [36] Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2013, 122 (7): 1222- 1232. DOI: 10.1182/blood-2012-12-475111.
- [37] Treon SP, Tripsas CK, Yang G, et al. A prospective multicenter study of the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib in patients with relapsed or refractory Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2013, 122(21):251.
- [38] Woyach JA, Furman RR, Liu TM, et al. Resistance mechanisms for the Bruton's tyrosine kinase inhibitor ibrutinib [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (24): 2286- 2294. DOI: 10.1056/NEJMoa1400029.
- [39] Cheng S, Guo A, Lu P, et al. Functional characterization of BTK (C481S) mutation that confers ibrutinib resistance: exploration of alternative kinase inhibitors [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 895-900. DOI: 10.1038/leu.2014.263.
- [40] Chiron D, Di LM, Martin P, et al. Cell-cycle reprogramming for PI3K inhibition overrides a relapse-specific C481S BTK mutation revealed by longitudinal functional genomics in mantle cell lymphoma [J]. *Cancer Discov*, 2014, 4 (9): 1022- 1035. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-0098.
- [41] Rahal R, Frick M, Romero R, et al. Pharmacological and genomic profiling identifies NF- κ B-targeted treatment strategies for mantle cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2014, 20(1): 87-92. DOI: 10.1038/nm.3435.
- [42] Bojarczuk K, Sasi BK, Gobessi S, et al. BCR signaling inhibitors differ in their ability to overcome Mcl-1-mediated resistance of CLL B cells to ABT-199 [J]. *Blood*, 2016, 127 (25): 3192-3201. DOI: 10.1182/blood-2015-10-675009.
- [43] Fraietta JA, Beckwith KA, Patel PR, 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.
- [44] Woyach JA. Patterns of resistance to B cell-receptor pathway antagonists in chronic lymphocytic leukemia and strategies for management [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2015, 2015: 355-360. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.355.

(收稿日期:2016-07-19)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部