

被套細胞淋巴瘤的生力軍-BTK 抑制劑

嘉義基督教醫院藥劑科藥師 許育璋、蔡佩芬

摘要

被套細胞淋巴瘤是一種侵襲性很高的非何杰金氏淋巴瘤。多數的病人接受第一線治療後的數年即會復發，而且對於救援性化療的效果都不佳。B細胞表面抗原受器路徑的活化在被套細胞淋巴瘤的生成上扮演了重要的角色。近年來作用在B細胞表面抗原受器路徑中的 Bruton's tyrosine kinase (BTK) 抑制劑，臨床上有不錯的效果與耐受性，在復發或頑固型的被套細胞淋巴瘤上提供了治療的新選擇。

關鍵字：被套細胞淋巴瘤、Bruton's tyrosine kinase、BTK、Ibrutinib、Acalabrutinib

壹、前言

被套細胞淋巴瘤是一種侵襲性很高的非何杰金氏淋巴瘤，傳統治療很難達到治癒的效果。多數的病人接受第一線治療後的數年即會復發，而且對於救援性化療的效果都不佳。B細胞表面抗原受器路徑的活化在被套細胞淋巴瘤的生成上扮演了重要的角色，而各種B細胞表面抗原受器下游的訊息因子都是目前淋巴瘤治療積極突破的作用點。而近年來作用在B細胞表面抗原受器路徑中的 Bruton's tyrosine kinase (BTK) 抑制劑，臨床上有不錯的效果與耐受性，在復發或頑固型的被套細胞淋巴瘤上提供了治療的新選擇。

貳、MCL 的流行病學與臨床表現

一、MCL 的流行病學與臨床表現

被套細胞淋巴瘤 (Mantle cell lymphoma,

MCL) 是B細胞非何杰金氏淋巴瘤 (Non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的一種¹。MCL 依其侵犯的能力又可分為惰性及侵襲性2種亞型，侵襲性的 MCL 約佔所有非 NHL 的 3-6%，在西方國家每10萬人約有0.5人會發生。MCL 確診時的年齡通常在60多歲 (中位數為68歲)，男性發生的比例約是女性的3倍^{2,3}。

多數 MCL (70%) 在確診時已經較為後期，約有75%的患者在一開始會出現淋巴結腫 (lymphadenopathy)，其餘25%的患者會出現淋巴腺外膜的疾病 (extranodal disease)^{3,4}。MCL 常見侵犯的區域包含淋巴結、脾臟、魏氏環 (Waldeyer ring)、骨髓、血液，以及像是腸胃道、胸部、肋膜及眼眶等淋巴腺外膜區域。約有1/3的患者會出現乳酸脫氫酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 升高、發燒、盜汗，以及體重下降等B症狀 (B symptoms)；

通訊作者：許育璋／通訊地址：嘉義市忠孝路539號

服務單位：嘉義基督教醫院藥劑科藥師／聯絡電話：(0) 05-2765041 ext 5107

小於5%的患者會有中樞神經的侵犯⁴。

二、MCL 的病理生理學

B細胞表面抗原受器 (B cell antigen receptor, BCR) 是B細胞表面的受體複合物 (receptor complex)，會透過 spleen tyrosine kinase (SYK)、bruton's tyrosine kinase (BTK)、phosphoinositide-3-kinase (PI3K) 及 protein kinase C-beta (PKC β) 傳遞訊息；這些訊息最後會造成 nuclear factor-kB (NF-kB) 及 AKT 的活化，促進正常及惡性B細胞的增殖與存活。另外在慢性淋巴細胞白血病及健康的B細胞中，都沒有觀察到像是 MCL 細胞有強烈 BCR 訊息的現象，更進一步強化了 BCR 在 MCL 中的角色⁵。換言之，BCR 路徑的持續活化目前被認為是 MCL 生成的主因。

除了細胞內的訊息傳遞路徑外，MCL 也與染色體 (11;14) 的易位及 cyclin D1 基因的過度表現有關，約有95%的患者都可以觀察到此情況；cyclin D1 在細胞的作用包括引起染色體的不穩定、轉錄調控 (transcriptional regulation) 及表觀遺傳修飾 (epigenetic modulation) 等作用。即便在 cyclin D1 沒有過度表現的 MCL 患者上，也發現有 cyclin D2、D3 過度表現的情形^{3,6}。

參、MCL 的預後評估

MCL 的進程通常是具中度侵略性且變異性大，若沒有治療，多數 MCL 病人在數年內即會死亡，但有少數病人則仍可以維持穩定數年的時間。這類病人通常為較前期、低風險而屬於較惰性的疾病⁴。Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) 是目前常見用來評估 MCL 預後的風險指標，它共有4項因子，每個因子都有0-3

分，將每項因子加總後的上限為12分；若總分0-3分為低風險，4-5分為中風險，6-12分則為高風險 (表一)^{6,7}。

MIPI 每個風險等級在整體存活率 (overall survival, OS) 中位數及5年存活率上有明顯差異。MIPI 的分數通常會影響臨床的決策，一般而言，年輕的患者通常會有較低的 MIPI 分數，而老年患者的 MIPI 通常會較高。另外有芽球變異 (blastoid) 的 MCL 似乎侵襲性也較高；若患者沒貧血或脾臟腫大，血清游離輕鏈比值 (serum free light chain ratio) 也正常，或是腫瘤細胞沒有 cyclin D1 過度表現的患者，似乎有比較長的存活率⁴。此外，若患者有 Ki-67、SOX11 或 TP53 的表現，則可能比較容易惡化，在 MCL 預後的預測上也有一定的價值⁸。

表一 MIPI 預後指標⁴

a. 預測因子與分數				
分數	年齡 (歲)	ECOG 體能狀態	LDH/ULN	WBC ($10^9/L$)
0	< 50	0-1	< 0.67	< 6.7
1	50~59	--	0.67~0.99	6.7~9.9
2	60~69	2-4	1.00~1.49	10.0~14.9
3	≥ 70	--	≥ 1.50	≥ 15.00
b. 危險分級與預後				
分數	危險分類	中位存活期	5年整體存活率	
0~3分	低風險	Not reached	60%	
4~5分	中風險	58個月	35%	
6~12分	高風險	37個月	20%	

肆、MCL 的治療

雖然 MCL 極具侵襲性，但若是沒有淋巴結症狀、有高度 IGH 基因突變、SOX11 陰性及非複雜型染色體核型 (noncomplex karyotype) 的患者，並不需要立即的治療，而延遲治療並不會影響患者的存活率。美國臨床腫瘤醫學會 (ASCO) 建議，若患者符合 Ki-67 < 30%、腫瘤最大直徑小於3公分、

LDH 與 b2-microglobulin 正常，且沒有B症狀與芽球/多形型性組織學態樣 (nonblastoid/pleomorphic histology)，可以先行觀察而不需治療；這段期間除了沒有疾病症狀外，也不用擔心有治療相關的毒性產生³。

MCL 對各種治療一開始的反應都不錯，但對於傳統化療相對只能達到短期的緩解。在多數研究中，以傳統化療治療達到緩解 (remission) 的中位時間為1.5-3年，中位 OS 為3-6年，會因為疾病的侵襲性不同而有所差異⁷。

一、初始治療

對於年輕、合適的 MCL 患者，治療的策略是使用高強度 (aggressive) 的誘導化療，接續再使用自體幹細胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT)；雖然 ASCT 的角色在年輕患者上非常明確，但何謂最適合的誘導化療藥物目前仍未有定論。藥物選擇時需考量病人的特性 (年齡、共病)、體能狀態及副作用耐受性等因素，原則是使患者有最高的完全反應 (complete response, CR) 及最少的毒性，讓患者可以順利接受後續的 ASCT⁶。

若為年輕 (< 60歲) 且體能佳 (ECOG < 2) 的患者，可以單獨使用 Hyper-CVAD 或 R-CHOP/R-DHAP、VR-CAP 及 R-CHOP、BR 等組合進行誘導治療，之後再進行 ASCT 作為鞏固治療，並以 rituximab 作為維持治療。誘導治療的藥物組合中的 BR 因為毒性低、反應率好，常成為治療的優先選擇，至於 Hyper-CVAD 雖然效果也不錯，但毒性也相對較高⁸。

若是年紀較大但體能好的患者，建議可以優先選擇毒性低、反應率佳的組合。相較於 R-CHOP，BR 或是 VR-CAP 因為有不

錯的無惡化存活期 (progression free survival, PFS) 及較低的血液毒性及感染等副作用，在臨床上常成為優先的治療選擇；至於 Hyper-CVAD 則因為毒性大，不建議用在此族群的患者⁸。另由於老年患者通常不適合進行 ASCT，因此維持治療在這類患者上有一定的角色；在 R-CHOP 後以 rituximab 進行維持治療，可以有不錯的 PFS 及 OS；但在 BR 或 VR-CAP 則沒有明確的定論⁶。

二、復發的治療

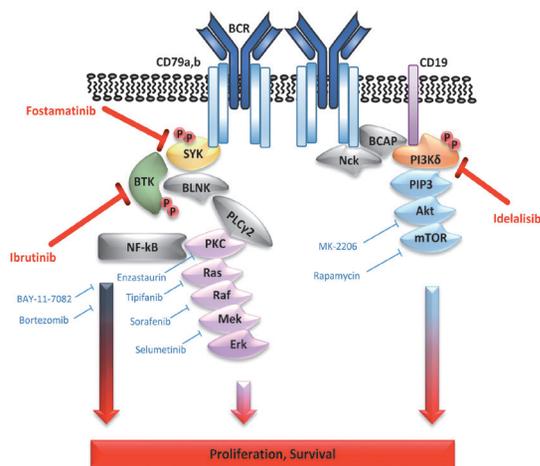
對於沒有症狀的復發或頑固型的情性 MCL，一樣可以先考慮觀察而不治療的策略。當症狀出現時，有包括 R-DHAP、R-ESHAP、Rhyper-CVAD/MA、BR、R-BAC、rituximab..等治療組合可選擇。這些療法的整體反應率 (overall response rate, ORR) 雖然不錯，但是疾病的控制效果並不佳，因此參與臨床試驗是另一個可考慮的選擇。若患者適合幹細胞移植，則可以考慮自體移植或低劑量異體造血幹細胞移植。至於不適合移植的患者，新一代的 BTK 抑制劑是最有效的單一治療藥物；另外亦可以依據患者的特型及毒性，選擇像是 bortezomib、temsirolimus、lenalidomide，以及 idelalisib 等非傳統化療藥物^{3,6,7}。

伍、BTK 抑制劑的機轉與療效

一、BTK 在 MCL 的角色與功能

Bruton tyrosine kinase (BTK) 是 B cell antigen receptor (BCR) 下游的訊息傳遞因子，會活化 PLC γ 、MAPK、NF- κ B 及 AKT (或 PKB) 等與訊息傳遞有關的非受體型蛋白質酪胺酸激酶 (圖一)⁹。BTK 在B細胞的發展中佔了很重要的角色，包含細胞的增殖、成熟，以及分化、凋亡與移動。另外 BTK 也

與B細胞淋巴增生異常的發生、存活與惡化有關¹⁰。此外，在 MCL 細胞上也有 BTK 過度表現的情況，因此 BTK 即成為藥物作用的目標之一⁵。



圖一 B細胞訊息傳遞路徑⁵

二、Ibrutinib

Ibrutinib 是第一代的 BTK 抑制劑，會不可逆結合至 BTK 磷酸化 C481位置¹¹，使 BTK 的活化產生不可逆的停止¹⁰。Ibrutinib 一開始被核准用於治療無效或復發的 MCL 成年病人，陸續又核准於慢性淋巴球性白血病/小淋巴球性淋巴瘤以及 Waldenström 氏巨球蛋白血症…等適應症。這類作用在淋巴球分子標地的新一代藥物，在淋巴瘤的治療掀起了新一波的革命。

在復發或頑固型的 MCL 患者上，ibrutinib 的反應率 (RR) 為68%，部分反應 (partial response, PR) 的比例為47%，21%為完全反應 (CR)，估計的無惡化存活期 (PFS) 中位數為13.9個月^{3,11}。持續追蹤2年後，整體反應率 (ORR) 為67%，CR 為23%，而初始反應的中位時間 (time to response) 為1.9 個月，達到 CR 的中位時間為5.5個月，反

應持續時間 (duration of response, DOR) 的中位時間為17.5個月。最常發生的副作用為腹瀉 (54%)、疲倦 (50%)、噁心 (33%) 及呼吸困難 (32%)；有2%的患者出現血尿及硬膜下血腫等第3級以上的出血事件；另外常見的第3級以上感染則有肺炎 (8%)、泌尿道感染 (4%) 及蜂窩性組織炎 (3%)¹²。另外由於 ibrutinib 也會作用在 EGFR、ITK 及 TEC 家族等 BTK 以外的激酶 (off-target effects)，因此也容易出現像是出血、紅疹、腹瀉及心房纖維顫動等非預期性的副作用^{10,13}。

然而，約有1/3的 MCL 患者對 ibrutinib 沒有反應，甚至有些還有抗藥性的產生。抗藥性的機轉目前仍不清楚，可能與 ibrutinib 的 C481結合位突變，造成結合能力降低；或是 PLCγ2發生突變，導致與 BTK 抑制無關的路徑持續活化有關¹。

由於抗藥性與非目標 (off-target) 激酶的抑制作用，ibrutinib 在臨床的使用上受到些許限制；另外 ibrutinib 也可能會在 NK 細胞中抑制 ITK，結抗 rituximab 所引起的抗體依賴細胞毒殺作用 (antibody mediated cytotoxicity, ADCC)，使得在合併治療的藥物選擇上有所侷限，進而加速了第2代 BTK 抑制劑之發展^{9,13}。

三、Acalabrutinib

Acalabrutinib 是選擇性更高的第二代 BTK 抑制劑，與 ibrutinib 不同的是，acalabrutinib 除了有更為強效的作用與更專一的選擇性外，它並不會抑制 EGFR、ITK 或 TXK¹⁴，因此理論上有更好的效果與安全性。

在復發或頑固型的 MCL 患者上，acalabrutinib 的總緩解率為81%，有40%的患者達到 CR，呈現 PR 的則有41%；治療12 個月後，有72%仍持續有反應、達到 PFS 的

比例為67%，而整體存活率 (OS) 為87%¹⁵。Acalabrutinib 的效果都較其他如 ibrutinib、lenalidomide、bortezomib 及 temsirolimus 的單一治療 (OR:22-68%；CR:2-21%) 來的好，因此美國食品藥物管理局在2017年10月以快速核准的方式，核准其用於接受過至少一次治療的成人 MCL 患者¹³。

Acalabrutinib 的單一治療有不錯的耐受性，多數副作用並不嚴重 (第1-2級)；常見 (≥20%) 的副作用為頭痛 (38%)、腹瀉 (31%)、疲倦 (27%) 及肌痛 (21%)，而第3級以上常見 (≥5%) 的副作用則為嗜中性白血球低下 (10%)、貧血 (9%) 及肺炎 (5%)。沒有患者出現心房顫動，有1位患者出現第3級的低血壓。所有出血的事件都為1-2級，其中挫傷及紫斑是最常見的出血情況，只有一位曾有胃潰瘍病史的患者出現第3級的腸胃道出血。有3位患者發生第3級以上的 TLS，且都是在因為疾病惡化而中止治療後發生。整體而言，6%的患者因為副作用而需要停止 acalabrutinib 的治療^{14,15}。

雖然 acalabrutinib 在療效上的反應似乎

有持續性，但事實上追蹤的時間並不長，同樣的，也仍無法了解完整的毒性資料。另外雖然 acalabrutinib 的毒性與第一代的 ibrutinib 很相似，但在發生率上仍有不一樣的地方 (如：頭痛、心房顫動)；而即便 acalabrutinib 降低了非目標 (off-target) 激酶的抑制作用，但因副作用而需中止治療的比例仍與 ibrutinib 相近，似乎並沒有將此效益完全反應至耐受性上；此外，acalabrutinib 每天需服用2次的頻率，也可能會影響患者的順從性¹³。

陸、結論

BCR 路徑的活化在 MCL 的生成上扮演了重要的角色，近年來作用在 BCR 路徑中的 BTK 抑制劑，在復發或頑固型的 MCL 上提供了治療的新選擇。然而，所有 BCR 下游的訊息因子都可能是淋巴瘤治療的突破點，因此各種針對如 PI3K、PKC 及 AKT... 等 BCR 下游訊息因子的研究也正積極進行中，期待未來能有更進一步的突破，嘉惠更多淋巴瘤的患者。

A New Therapeutic Option for MCL: BTK Inhibitor

Yu-Wei Hsu, Pei-Fen Tsai

Department of Pharmacy, Ditmanson Medical Foundation Chia-Yi Christian Hospital

Abstract

Mantle cell lymphoma(MCL) is one of the aggressive Non-Hodgkin's lymphoma, most patients will relapse within few years after treated with first line therapy and is generally do

not respond to salvage chemotherapy. B cell antigen receptor(BCR) pathway play a role in the pathogenesis of MCL. Drugs which inhibit Bruton's tyrosine kinase in BCR pathway has shown clinical activity, offer a new therapeutic option for relapsed/refractory MCL therapy.

參考資料：

1. Tucker D, Rule S: Novel agents in mantle cell lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017; 17:491-506.
2. Atilla E, Atilla PA, Demirel T: Current treatment strategies in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: where are we now? *Int J Hematol* 2017; 105:257-264.
3. Cheah CY, Seymour JF, Wang ML: Mantle Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2016; 34:1256-1269.
4. Freedman AS, Aster JC. Clinical manifestations, pathologic features, and diagnosis of mantle cell lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on August 01, 2018.)
5. Fichtner M, Dreyling M, Binder M, et al: The role of B cell antigen receptors in mantle cell lymphoma. *J Hematol Oncol* 2017; 10:164.
6. Chen R, Sanchez J, Rosen ST: Clinical Management Updates in Mantle Cell Lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2016; 30:353-360.
7. Vose JM: Mantle cell lymphoma: 2017 update on diagnosis, risk-stratification, and clinical management. *Am J Hematol* 2017; 92:806-813.
8. Freedman AS, Friedberg JW. Initial treatment of mantle cell lymphoma. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on August 01, 2018.)
9. Pal Singh S, Dammeijer F, Hendriks RW: Role of Bruton's tyrosine kinase in B cells and malignancies. *Mol Cancer* 2018; 17:57.
10. Wu J, Liu C, Tsui ST, et al: Second-generation inhibitors of Bruton tyrosine kinase. *J Hematol Oncol* 2016; 9:80.
11. Wang ML, Rule S, Martin P, et al: Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369:507-516.
12. 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. *Blood* 2015; 126:739-745.
13. Kapoor P, Ansell SM: Acabrutinib in mantle cell lymphoma. *Lancet* 2018; 391:633-634.
14. Markham A, Dhillon S: Acabrutinib: First Global Approval. *Drugs* 2018; 78:139-145.
15. Wang M, Rule S, Zinzani PL, et al: Acabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 391:659-667.

