

## 雷利度胺治疗恶性血液病的新进展

晋鑫 张翼鸢\*

天津医科大学附属肿瘤医院血液科 天津市肿瘤防治重点实验室 天津 300060

**摘要** 雷利度胺是沙利度胺的第二代类似物,属第二代免疫调节药。该药在恶性血液病治疗中的作用机制较复杂,包括直接细胞毒性、对肿瘤免疫的间接作用等,目前已用于多发性骨髓瘤及骨髓增生异常综合症的治疗,且疗效肯定。近几年来研究结果提示,雷利度胺单药口服可使非霍奇金淋巴瘤、复发难治的霍奇金淋巴瘤、老年急性髓系白血病及初治的慢性淋巴细胞白血病患者获得持久缓解,且不良反应轻微、可控,为血液淋巴系统疾病的治疗带来了新的希望。本文就近5年来雷利度胺在治疗恶性血液病方面的新进展作一综述,以期对本药的应用及恶性血液病的临床治疗提供一定的参考与帮助。

**关键词** 雷利度胺; 恶性血液病; 多发性骨髓瘤; 骨髓增生异常综合征

**中图分类号** R733; R979.1

**文献标识码** A

### Lenalidomide in Hematological Malignancies——Review

JIN Xin, ZHANG Yi-Zhuo\*

Department of Hematology, Tianjin Key Laboratory of Tumor Prevention and Therapy, Tianjin Medical University Tumor Hospital, Tianjin 300060, China

\* Corresponding Author: ZHANG Yi-Zhuo, Associate Senior Physician. Tel: (022) 23340123–2500. E-mail: aprilzyz@yahoo.com

**Abstract** Lenalidomide is an immunomodulatory, antiangiogenic drug that is a structural analog of thalidomide. Studies showed that lenalidomide may work through various mechanisms in hematologic malignancies. These mechanisms involved direct cytotoxicity as well as through indirect effects on tumor immunity etc. It is approved by the Food and Drug Administration for treatment of multiple myeloma and myelodysplastic syndromes, and proved to have a good efficacy. Recent studies demonstrate that oral lenalidomide alone produces durable responses with manageable adverse events in patients with non-Hodgkin's lymphoma, relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma, chronic lymphocytic leukemia and older patients with acute myeloid leukemia etc, warranting further investigation of treatment for these patients. This review focuses the related studies and the latest progression about lenalidomide in hematological malignancies in order to provide some references and help to the use of lenalidomide for the treatment of hematological malignancies.

**Key words** lenalidomide; malignant hematological disease; multiple myeloma; myelodysplastic syndrome

*J Exp Hematol* 2012; 20(1): 205–209

雷利度胺是沙利度胺的第二代类似物,属第二代免疫调节药。该药在恶性血液病治疗中的作用机制较复杂,包括直接细胞毒性、对肿瘤免疫的间接作用等。目前已用于多发性骨髓瘤及骨髓增生异常综合症的治疗,且疗效肯定。近几年研究结果提示,雷利度胺单药口服可使非霍奇金淋巴瘤、复发难治的霍奇金淋巴瘤、老年急性髓系白血病及初治的慢性淋巴细胞白血病患者获得持久缓解,且不良反应轻微、可控,为血液淋巴系统疾病的治疗带来了新的希望。本文就近5年来雷利度胺在治疗恶性血液病方面的新进展作一综述,以期对本药的应用及恶性血液病的临床治疗提供一定的参考与帮助。

### 在恶性血液病治疗中的作用机制

雷利度胺是沙利度胺的4-氨基-戊二酰基衍生物,具

有更强的抗血管生成和免疫调节作用,而且几乎无神经毒性和致畸性,其治疗恶性血液病的主要机制有如下几个方面:①抑制血管新生必需的血管内皮生长因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生成因子(bFGF)的产生,从而抑制肿瘤细胞的血管生成;②调节T细胞活性及NK细胞的细胞毒性,达到调节免疫的作用<sup>[1]</sup>;③抑制炎症细胞因子如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素1(IL-1)的产生,而促进抗炎因子如白介素6(IL-6)、白介素10(IL-10)的产生,通过改变多种细胞递质的生成来影响免疫系统,达到提高免疫活性、抑制炎症递质的效果,对TNF- $\alpha$ 的抑制效果是沙利度胺的50 000倍<sup>[2]</sup>;④可直接抑

\* 通讯作者: 张翼鸢,副主任医师。电话: (022) 23340123–2500。

E-mail: aprilzyz@yahoo.com

2011–07–14 收稿; 2011–07–22 接受

制肿瘤细胞的增生及诱导异常细胞的分解<sup>[3]</sup>; ⑤可调节骨髓微环境中的多种组分, 从而杀伤肿瘤细胞<sup>[4]</sup>; ⑥最新研究发现, 在治疗多发性骨髓瘤方面, 雷利度胺能够降低横向群体细胞( side population cell, SP 细胞) 的比例, 并能诱导 SP 细胞中 Akt, GSK-3 $\alpha/\beta$ , MEK1, c-Jun, p53, 和 p70S6K 的磷酸化。骨髓基质细胞的黏附作用能够增加 SP 细胞的比例、存活力及增殖能力, 而雷利度胺则能够消除这种刺激作用<sup>[5]</sup>。在多发性骨髓瘤患者中, 干扰素调节因子-4( IRF4) 的过表达是很普遍的, 它通常与较差的预后有关。雷利度胺在用药 8 小时后即可下调骨髓瘤细胞系及骨髓标本中 IRF4 的水平<sup>[6]</sup>。

## 对霍奇金淋巴瘤复发难治患者的一线曙光

霍奇金淋巴瘤是治疗效果相对较好的一组疾病, 接近 80% 霍奇金淋巴瘤患者在接受初次化疗或放疗后能获得长期缓解。尽管如此, 进一步提高治疗效果仍很必要。霍奇金淋巴瘤的治疗方案通常伴有严重的急性和长期毒性, 如心血管损伤等。另外, 即便在接受大剂量化疗及异基因造血干细胞移植的情况下, 仍有 10% 的霍奇金淋巴瘤患者病情难以控制或复发<sup>[7]</sup>。因此, 与目前的标准治疗方案相比, 在如何不降低有效性的前提下制定新的毒性更低的治疗方案就成为临床研究的一个重点, 另一重点则是解决难治及多次复发的问題<sup>[8]</sup>。

对霍奇金淋巴瘤而言, 雷利度胺可以调节微环境中的某些细胞因子水平, 如促进抗炎细胞因子 IL-10 的产生等, 并有可能调节某些免疫细胞<sup>[9]</sup>。两个有关雷利度胺治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤的 II 期临床试验给了我们相当乐观的结果: Fehniger 等<sup>[10]</sup>通过对 12 名复发难治霍奇金淋巴瘤患者进行临床试验发现, 客观缓解率( ORR) 为 33% ( 1 例完全缓解 2 例部分缓解), 总反应率可达 58%; Kuruvilla 等<sup>[11]</sup>通过对 14 名复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤患者的研究则得到了 ORR 为 13% 的结果, 雷利度胺剂量 25 mg 第 1-21 天, 28 天/周期。在接受雷利度胺治疗过程中, 患者耐受性良好, 主要的不良反应为血液学毒性如骨髓抑制等。在各临床试验中, 雷利度胺的收益都是可喜的。Zagreb 等<sup>[12]</sup>曾报道 1 例经多周期标准剂量化疗联合放疗及自体及异基因造血干细胞移植后多次复发的经典型霍奇金淋巴瘤患者, 临床分期为 II 期 B, 经雷利度胺单药治疗, 25 mg, 第 1-21 天, 28 天/周期, 4 个月后, 患者肿

瘤负荷明显降低、B 症状消失、机体状况得到显著改善, 未见明显的血液学及非血液学毒性反应。患者对治疗耐受性好, 能够继续后续治疗。因此, Zagreb 等<sup>[12]</sup>认为, 对于复发的霍奇金淋巴瘤而言, 长期的雷利度胺治疗能够得到较好的临床结果且患者耐受性良好。

## 对惰性非霍奇金淋巴瘤单药治疗疗效肯定

在美国, 接近 1/3 的非霍奇金淋巴瘤为惰性淋巴瘤。尽管惰性非霍奇金淋巴瘤通常对初始化疗敏感且效果较好, 但多数患者最终会复发且在以后的病程中需要多药联合化疗。有研究发现, 联合利妥昔单抗抗体的化疗方案应用于初发及复发的惰性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者能够增加有效率及延长缓解期, 另外, 放疗及碘-131 能使 83% 复发的惰性非霍奇金淋巴瘤患者获得长期缓解<sup>[13]</sup>。然而, 总生存期( OS) 并未得到明显改善。Witzig 等<sup>[14]</sup>进行了有关雷利度胺单药治疗复发难治惰性非霍奇金淋巴瘤的临床试验。43 例复发难治的惰性非霍奇金淋巴瘤患者入组, 给予雷利度胺单药口服 25 mg, 第 1-21 天, 28 天/周期, 为期 52 周或直到疾病进展停药。ORR 为 23% ( 10/43), 其中 7% 获得完全缓解( CR)。27% 的 I、II 级滤泡性淋巴瘤患者和 22% 的小 B 淋巴细胞淋巴瘤患者有效。中位无进展生存期为 4.4 个月( 2.5-10.4 个月)。最常见的 3 或 4 级不良反应为中性粒细胞减少( 分别为 30% 和 16%) 和血小板减少( 分别为 14% 和 5%)。由此看来, 雷利度胺单药治疗复发难治的惰性非霍奇金淋巴瘤效果较好且不良反应轻微可控。

## 对侵袭性非霍奇金淋巴瘤难治复发患者的有效选择

侵袭性非霍奇金淋巴瘤死亡的主要原因是复发或初始治疗无效。有研究发现, 口服雷利度胺单药对复发难治的侵袭性非霍奇金淋巴瘤有效。49 名复发难治的侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者入组, 中位年龄 65 岁, 最常见的组织学类型为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤( 53%), 其次为 III 级滤泡性淋巴瘤、套细胞淋巴瘤及转化型淋巴瘤。所有患者采用口服方式给药, 25 mg, 第 1-21 天, 28 天/周期, 为期 52 周或直到疾病进展而停药, ORR 为 35%, 其中 12% 达到 CR, 中位缓解期为 6.2 个月, 中位无进展生存期为 4 个

月。最常见的4级不良反应为中性粒细胞减少(8.2%)和血小板减少(8.2%),最常见的3级不良反应为中性粒细胞减少(24.5%)、白细胞减少(14.3%)和血小板减少(12.2%)<sup>[15]</sup>。一项最新的Ⅱ期临床试验也得到了类似的结果,217名患者参与了试验,用药方式及剂量同前,ORR为35%(77/217),其中13%(29/217)的患者达到CR,22%(48/217)的患者达到部分缓解(PR),另有21%(45/217)的患者病情稳定。弥漫大B细胞淋巴瘤的患者ORR为28%(30/108),套细胞淋巴瘤的患者为42%(24/57),Ⅲ级滤泡性淋巴瘤的患者为42%(8/19),转化型淋巴瘤的患者则为45%(15/33)。对所有患者而言,中位无进展生存期为3.7个月,缓解患者的中位缓解期为10.6个月。最常见的不良反应为4级骨髓抑制如中性粒细胞减少(17%)和血小板减少(6%)<sup>[16]</sup>。因此研究者认为,雷利度胺单药治疗复发难治的侵袭性非霍奇金淋巴瘤效果显著,且不良反应在可以控制的范围内。另有研究发现,同样是雷利度胺单药治疗,生发中心来源(GCB)型弥漫性大B细胞淋巴瘤相对于非生发中心来源(non-GCB)型有更高的有效率<sup>[17]</sup>。由此看来,雷利度胺为复发难治的侵袭性非霍奇金淋巴瘤的治疗带来了一些光明。

## 为老年急性髓系白血病开辟了另一条治疗途径

老年急性髓系白血病患者在治疗方面选择较局限且预后较差。因此,对老年急性髓系白血病患者而言,对新的治疗方法的需要更加迫切。为此,Fehniger等<sup>[18]</sup>进行了一项有关大剂量雷利度胺单药作为初始方案治疗老年急性髓系白血病的Ⅱ期临床试验。33名患者参与试验,中位年龄71岁。所有病例均为新发病例,预后不良,不伴5q-,均接受2周期的大剂量雷利度胺单药化疗,50 mg,第1-28天,28天/周期。2周期后,若患者达到CR或疾病未进展则继续给予低剂量方案,10 mg,第1-28天,28天/周期,维持治疗直到疾病进展,或出现无法忍受的毒性反应,或完成12周期化疗后停药。CR率为30%,53%的患者完成了大剂量化疗。达到CR的中位时间为30天,中位完全缓解期为10个月。最常见的3级以上毒性反应为血小板减少、贫血、感染及中性粒细胞减少,但均可通过一定的治疗得到控制并恢复。因此,Fehniger等<sup>[10]</sup>认为,大剂量雷利度胺单药作为初始方案治疗不伴5q-的老年急性髓系白血病临床效果显著。而同时伴有5q-的老年

急性髓系白血病患者预后及对传统化疗反应性更差,CR率降低20%-30%。为探讨雷利度胺对伴5q-老年急性髓系白血病患者疗效及安全性,37名老年急性髓系白血病患者纳入了一项Ⅱ期临床试验,平均年龄74岁。所有患者未经治疗且拒绝标准治疗。雷利度胺通过口服方式给药,诱导治疗方案采用50 mg,第1-28天,28天/周期,维持治疗则剂量相对较低,10 mg,第1-21天,28天/周期,直到疾病进展或出现无法耐受的毒性反应停药。14名(38%)患者完成了诱导治疗,7名患者诱导治疗期间死亡,8名疾病进展,7名未见明显不良反应。此后8名患者接受了维持治疗,5名患者获得PR或CR,无复发生存期为5个月。对全体患者而言,中位总生存期为2个月<sup>[19]</sup>。由此看来,雷利度胺单药治疗伴5q-老年急性髓系白血病有效,但效果不如非5q-患者效果显著。另有研究发现,雷利度胺单药治疗能使13例急性髓系白血病患者获得CR<sup>[20]</sup>。

## 对慢性淋巴细胞白血病可用作一线治疗

雷利度胺单药治疗复发慢性淋巴细胞白血病疗效显著,ORR可达35%-50%,这一点已得到共识<sup>[2,21]</sup>。鉴于雷利度胺在治疗复发的慢性淋巴细胞白血病中的显著作用,Chen等<sup>[22]</sup>进行了一项雷利度胺单药治疗初治慢性淋巴细胞白血病的临床研究。25名患者参与研究,雷利度胺初始剂量2.5 mg,第1-21天,28天/周期,后每月增加剂量2.5 mg,直至目标剂量10 mg,第1-21天,28天/周期。ORR为56%(无完全缓解),72%以上患者发生3级以上中性粒细胞减少,88%的患者出现淋巴结疼痛或肿大,多发生在第1疗程的第1周,症状通常较轻微,一般伴有过敏性症状如鼻黏膜充血、鼻炎、头皮瘙痒等,多数症状可自行缓解,但仍有32%的患者需要激素干预。未见其他明显不良反应。Chen等<sup>[22]</sup>认为,雷利度胺可以作为一线用药治疗慢性淋巴细胞白血病,且患者耐受性良好。

## 多发性骨髓瘤经异基因移植后复发患者的新希望

Spina等<sup>[23]</sup>最新研究发现,雷利度胺对复发,尤其是经异基因移植后复发的多发性骨髓瘤患者疗效显著,能达到长期缓解。经过2次(中位3次)以上治疗后复发的104名患者接受了雷利度胺联合地塞米

松治疗。此项多中心临床试验中,长期缓解被定义为部分缓解时间持续 12 个月以上。雷利度胺起始剂量 25 mg,第 1-21 天 28 天/周期,17 名患者因毒性反应而减量,其中 12 名患者减至 15 mg 5 名患者减至 5 mg。根据患者状况地塞米松剂量为 160 mg/周期或≤160 mg/周期给予,中位治疗周期为 6 个周期(2-72 个周期)。所有患者中,ORR 为 73% (其中 80.3% 的患者在 5 个月之内即达到缓解),中位缓解期为 14.3 个月。47% 的患者获得了长期缓解,早先经过异基因移植的患者在接受治疗后通常能获得长期缓解。因此,可以认为,复发的多发性骨髓瘤患者,尤其是经异基因移植后复发的多发性骨髓瘤患者,接受雷利度胺治疗后疗效确定,能够获得长期缓解。另有报道认为,雷利度胺还可用于伴有周围神经炎的多发性骨髓瘤患者的维持治疗<sup>[24]</sup>。

## 其他恶性血液病的治疗

雷利度胺在骨髓增生异常综合征(MDS)治疗中的应用已得到共识和肯定。我国杨岩等<sup>[25]</sup>通过对 22 例非 5q-综合征的低危及中危-I 组患者应用雷利度胺,10 mg/d,第 1-21 天 28 天/周期,所有患者均用足 3 疗程以上,用药后患者血象改善,骨髓均为疾病稳定状态,5 名染色体异常患者治疗后复查均无细胞遗传学反应。因此杨岩等<sup>[25]</sup>认为,雷利度胺对于低危及中危-I 组非 5q-MDS 患者具有疗效,是这些患者治疗的一种比较安全的选择。雷利度胺治疗淀粉样变性、华氏巨球蛋白血症及纠正骨髓病性贫血也有报道。另有报道称,雷利度胺在急性骨髓纤维化患者治疗中获得了可喜效果<sup>[26]</sup>。

## 展 望

关于雷利度胺治疗恶性血液病的研究,目前得到的初步结果令人鼓舞,相信在未来雷利度胺联合其他合适药物,可形成抗癌谱扩大、治疗效果提高、不良反应减少,且相对经济的新型化疗方案。

## 参 考 文 献

- Kotla V, Goel S, Nischal S, *et al.* Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*, 2009; 2(36): 1-10
- Ferrajoli A, Lee BN, Schlette EJ, *et al.* Lenalidomide induces complete and partial remissions in patients with relapsed and refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood*, 2008; 111(11): 5291-5297
- Verhelle D, Corral LG, Wong K, *et al.* Lenalidomide and CC-4047 inhibit the proliferation of malignant B cells while expanding normal CD34<sup>+</sup> progenitor cells. *Cancer Res*, 2007; 67(2): 746-755
- Vallet S, Palumbo A, Raje N, *et al.* Thalidomide and lenalidomide: Mechanism-based potential drug combinations. *Leuk Lymphoma*, 2008; 49(7): 1238-1245
- Jakubikova J, Adamia S, Kost-Alimova M, *et al.* Lenalidomide targets clonogenic side population in multiple myeloma: pathophysiologic and clinical implications. *Blood*, 2011; 117(17): 4409-4419
- Lopez-Girona A, Heintel D, Zhang LH, *et al.* Lenalidomide downregulates the cell survival factor, interferon regulatory factor-4, providing a potential mechanistic link for predicting response. *Br J Haematol*, 2011; 154(3): 325-336
- Böll B, Borchmann P, Topp MS, *et al.* Lenalidomide in patients with refractory or multiple relapsed Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*, 2009; 148(3): 480-490
- Eichenauer DA, Fuchs M, Borchmann P, *et al.* Hodgkin's lymphoma: current treatment strategies and novel approaches. *Expert Rev Hematol*, 2008; 1(1): 63-73
- Chanan-Khan AA, Cheson BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol*, 2008; 26(9): 1544-1552
- Fehniger T, Larson S, Trinkaus K, *et al.* A phase II multicenter study of lenalidomide in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL): preliminary results. *ASH Annu Meet Abstr*, 2008; 112: 2595
- Kuruvilla J, Taylor D, Wang L, *et al.* Phase II trial of lenalidomide in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *ASH Annu Meet Abstr*, 2008; 112: 3052
- Mandac I, Kolonic SO. Lenalidomide induced good clinical response in a patient with multiple relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *J Hematol Oncol*, 2010; 3(20): 1-3
- Leonard JP, Gregory SA, Maloney DG, *et al.* Optimizing the treatment of patients with rituximab pretreated recurrent indolent non-Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2008; 6(6): 437-445
- Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, *et al.* Lenalidomide oral monotherapy produces durable Responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2009; 27(32): 5404-5409
- Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, *et al.* Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2008; 26(30): 4952-4957
- Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, *et al.* An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2011; 22(7): 1622-1627
- Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, *et al.* Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer*, 2011 Apr 14, doi: 10.1002/encr.26135

- 18 Fehniger TA , Uy GL , Trinkaus K , *et al.* A phase 2 study of high-dose lenalidomide as initial therapy for older patients with acute myeloid leukemia. *Blood* ,2011; 117( 6) : 1828 – 1833
- 19 Sekeres MA , Gundacker H , Lancet J , *et al.* A phase 2 study of lenalidomide monotherapy in patients with deletion 5q acute myeloid leukemia: SWOG Study S0605. *Blood* ,2011; 118( 3) : 523 – 528
- 20 Fehniger TA , Byrd JC , Marcucci G , *et al.* Single-agent lenalidomide induces complete remission of acute myeloid leukemia in patients with isolated trisomy 13. *Blood* ,2009; 113( 5) : 1002 – 1005
- 21 Chanan-Khan A , Miller KC , Musial L , *et al.* Clinical efficacy of lenalidomide in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II study. *J Clin Oncol* , 2006; 24( 34) : 5343 – 5349
- 22 Chen CI , Bergsagel PL , Paul H , *et al.* Single-agent lenalidomide in the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* ,2011; 29( 9) : 1175 – 1181
- 23 Spina F , Montefusco V , Crippa C , *et al.* Lenalidomide can induce long-term responses in patients with multiple myeloma relapsing after multiple chemotherapy lines , in particular after allogeneic transplant. *Leuk Lymphoma* ,2011; 52( 7) : 1262 – 1270
- 24 申曼 ,王晶 杨光忠 等. 雷利度胺为主方案治疗多发性骨髓瘤 25 例疗效分析. *白血病·淋巴瘤* 2010; 19( 7) : 401 – 403
- 25 杨岩 林海 孙京南 等. 雷那度胺治疗老年骨髓增生异常综合征低危及中危-I 组患者 22 例. *中国老年学杂志* ,2010; 30( 17) : 2526 – 2527
- 26 Vassilopoulos G , Palassopoulou M , Zisaki K , *et al.* Successful control of acute myelofibrosis with lenalidomide. *Case Report Med* ,2011; doi 10. 1155/2010/421239