

伊布替尼治疗 B 细胞恶性肿瘤中国专家共识 (2019 年版)



扫码阅读电子版



扫一扫下载指南原文

中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗白血病联盟 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 抗淋巴瘤联盟
通信作者: 马军, 哈尔滨血液病肿瘤研究所 150010, Email: majun0322@126.com;
朱军, 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 100142, Email: zhu-jun@bjcancer.org

【摘要】 布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 是治疗 B 细胞恶性肿瘤 (BCM) 的一个有效靶点, 伊布替尼作为首个口服的新型高效 BTK 抑制剂, 已被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准用于多种 BCM 的治疗。然而伊布替尼在我国获批上市时间较短, 临床使用经验尚少。为了进一步规范伊布替尼在 BCM 治疗中的临床应用, 共识专家组成员根据目前国内伊布替尼应用现状, 并结合国内外最新的权威指南及循证医学证据, 制定了伊布替尼治疗 BCM 中国专家共识。

【关键词】 B 细胞恶性肿瘤; 伊布替尼; 治疗; 中国; 共识

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.08.001

Chinese expert consensus on the ibrutinib treatment in B-cell malignancies (2019 version)

Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Anti-Leukemia Alliance, Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Anti-Lymphoma Alliance

Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, China, Email: majun0322@126.com; Zhu Jun, Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China, Email: zhu-jun@bjcancer.org

【Abstract】 Bruton's tyrosine kinase (BTK) is an effective target for the treatment of B-cell malignancies (BCM), and ibrutinib is the first orally available, novel and high potent inhibitor of BTK approved by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of patients with BCM. However, due to ibrutinib launched in China for a short time and many physicians have little clinical experience with it. Therefore, in order to optimization and standardization of clinical applications of ibrutinib in BCM, the Chinese hematology and oncology experts basing on the current status of clinical application of ibrutinib in China and combined with the latest domestic and foreign authoritative guidelines and literature developed the Chinese expert consensus on the ibrutinib treatment in BCM.

【Key words】 B-cell malignancies; Ibrutinib; Treatment; China; Consensus

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2019.08.001

布鲁顿酪氨酸激酶 (BTK) 是 B 细胞相关肿瘤的治疗靶点, 伊布替尼作为全球首创的 BTK 抑制剂给 B 细胞恶性肿瘤 (BCM) 带来了疗效上的突破性进展。2017 年 8 月伊布替尼被我国食品药品监督管理局 [cFDA, 现更名为国家药品监督管理局 (NMPA)] 批准用于治疗复发难治慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL / SLL) 和套细胞淋巴瘤 (MCL), 随后又于 2018 年增加了 CLL / SLL 一线治疗和华氏巨球蛋白血症 (WM) 两个新适应证。目前在我国已

经有数千名患者接受了伊布替尼的治疗, 临床上有着广泛的用药需求。但是由于伊布替尼在我国获批上市时间短, 临床实践应用经验尚少, 对其临床规范应用和患者管理尚无相关共识。为进一步提高我国临床医生在临床实践中对伊布替尼的规范使用与不良事件管理的水平, 共识专家组成员根据目前国内伊布替尼应用现状并结合国内外最新的权威指南及循证医学证据, 讨论制定中国专家共识。本共识将随国内外伊布替尼的临床研究进展而定期更新。

1 伊布替尼概述

1.1 伊布替尼的作用机制

伊布替尼是一种高效、高选择性的口服小分子 BTK 抑制剂,能够通过 BTK 活性位点上的半胱氨酸-481 (Cys-481) 高度特异性共价结合,不可逆地抑制 BTK 的活性。伊布替尼通过抑制 BTK 阻断了 BCR 信号通路的激活,改变肿瘤微环境,抑制肿瘤 B 细胞的恶性增殖并诱导细胞凋亡,同时伊布替尼还可通过减少分泌趋化因子及促炎细胞因子,下调抗凋亡蛋白 bcl-2 家族的表达水平,抑制肿瘤细胞的生长、黏附、侵袭和迁移,并促进其凋亡,从而起到良好的抗肿瘤作用。

1.2 伊布替尼的药代动力学研究

在 BCM 患者中,伊布替尼在 840 mg 剂量范围内(最高批准剂量的 1.5 倍),暴露量随剂量增加而增加。接受 560 mg 剂量的 MCL 患者实测的稳态曲线下面积(AUC)均值为 865 ng·h/ml(变异系数 69%),接受 420 mg 剂量的 CLL/SLL 患者为 708 ng·h/ml(变异系数 71%),接受 420 mg 剂量的 WM 患者为 707 ng·h/ml(变异系数 72%)。伊布替尼口服给药吸收的中位达峰时间(T_{max})为 1~2 h。

伊布替尼的药物半衰期为 4~6 h,主要通过细胞色素 P450 3A4 酶(CYP3A4)代谢成多种代谢产物,与强效或中效 CYP3A 抑制剂联合给药可能增加伊布替尼的血浆浓度,联合用药时需调整伊布替尼用药剂量。而伊布替尼与强效 CYP3A 诱导剂联合给药则可能降低伊布替尼浓度,因此应避免与强效 CYP3A 诱导剂联用。

2 伊布替尼治疗 BCM 的临床研究

在临床研究中,伊布替尼已在多种类型的 BCM 中表现出了卓越的抗肿瘤活性并具有良好的耐受性,显著提高了患者的总体缓解率(ORR),延长了生存期,降低了疾病进展和死亡风险。

2.1 MCL

2.1.1 关键性临床 II 期研究

PCYC-1104 研究显示,伊布替尼单药治疗复发难治 MCL 的 ORR 达 68%,完全缓解(CR)率为 21%,中位缓解持续时间(DOR)为 17.5 个月^[1]。长期随访结果显示中位无进展生存(PFS)时间为 13 个月,中位总生存(OS)时间为 22.5 个月,2 年 PFS 和 OS 率分别为 31%和 47%^[2]。SPARK 研究则显示,伊布替尼对于硼替佐米治疗后进展的 MCL 患者,ORR 仍达 62.7%,CR 率为 21%,18 个月 OS 率为 61%^[3]。

2.1.2 关键性临床 III 期研究

RAY 研究中,首次头对头比较了伊布替尼和西罗莫司在复发难治 MCL 患者中的疗效,结果显示,伊布替尼组 ORR(77%比 46%)和 2 年 PFS 率(41%比 7%)均高于西罗莫司组,进展或死亡风险较西罗莫司组降低 57%^[4]。RAY 研究的 3 年随访结果显示,伊布替尼组的 ORR(77%比 47%)和 CR 率(23%比 3%)与中期随访结果相似,中位 PFS 时间也长于西罗莫司组(15.6 个月比 6.2 个月),且经治 MCL 患者越早使用伊布替尼获益越多^[5]。

2.2 CLL/SLL

2.2.1 关键性临床 II 期研究

PCYC-1102/03 研究及其延伸研究结果显示,伊布替尼单药治疗初治 CLL 患者的 5 年 PFS 及 OS 率均高达 92%,治疗复发难治 CLL 患者的 5 年 ORR 高达 89%,中位 PFS 时间为 51 个月,5 年 OS 率高达 60%^[6]。更新的 7 年随访结果显示,7 年预计 PFS 率为 80%,且先前接受过 1~2 种方案治疗的患者呈现出更多 PFS 获益趋势,提示患者越早用药生存获益越多^[7]。

2.2.2 关键性临床 III 期研究

RESONATE 研究对比了伊布替尼和奥法木单抗治疗复发难治 CLL 患者的疗效和安全性^[8]。4 年随访结果显示,伊布替尼单药治疗复发难治 CLL 的 ORR 高达 91%,中位 PFS 时间(未达到比 8.1 个月)和 3 年 PFS 率(59%比 3%)均优于奥法木单抗组,且伴 11q- 及 17p- 患者的生存同样获得改善^[9]。CLL3002 研究中,中国患者占 85%,中位随访 17.8 个月,结果显示,伊布替尼治疗复发难治 CLL 患者的 ORR(74%比 11.4%)及生存获益(18 个月 PFS 率:74%比 11.9%;2 年预计 OS 率:79.8%比 57.6%)均优于利妥昔单抗组^[10]。RESONATE-2 研究对比了伊布替尼和苯丁酸氮芥治疗初治 CLL 患者的效果,伊布替尼组 4 年 ORR 高达 92%,且中位 PFS 时间(未达到比 15 个月)及 2 年 PFS 率(89%比 34%)均优于苯丁酸氮芥组,疾病进展和死亡风险明显下降^[11]。此外,对于存在 17p-、TP53 突变、IGHV 未突变和 11q- 等高危因素的 CLL/SLL 患者,伊布替尼同样可以改善其生存预后^[11]。

2018 年美国血液学会(ASH)年会上公布了三项伊布替尼联合抗 CD20 单抗治疗初治 CLL 患者的 III 期研究结果。(1)Alliance 研究:伊布替尼单药或 IR 方案的 2 年 PFS 率高于苯达莫司汀联合利妥昔单抗组(88%或 87%比 74%)^[12]。(2)E1912 研究:IR 方案的 PFS 及 OS 均优于 FCR 方案,风险比(HR)分

别为 0.352 和 0.162,且 3~4 级不良事件发生率低于 FCR 方案 (58% 比 72%, $P=0.0042$)^[13]。(3) iLLUMINATE 研究:伊布替尼联合奥滨尤妥珠单抗的疗效优于苯丁酸氮芥联合奥滨尤妥珠单抗,30 个月 PFS 率分别为 79% 和 31%^[14]。结果均提示伊布替尼单药或联合抗 CD20 单抗治疗能够为初治 CLL 患者带来良好的生存获益,或可成为 CLL 患者的一线标准方案。

2.3 WM

2.3.1 关键性临床 II 期研究

一项伊布替尼单药治疗 63 例既往经治的有症状 WM 患者的研究结果显示,ORR [\geq 微小反应 (MR)] 为 90.5%,主要缓解率 [\geq 部分缓解 (PR)] 为 73%,2 年 PFS 率为 69.1%,OS 率为 95.2%。其中以伴 MYD88^{L265P} CXCR4^{WT} 基因突变的 WM 患者疗效最佳,ORR 可达到 100%,主要缓解率为 91.2%^[15]。

2.3.2 关键性临床 III 期研究

iNOVATE 研究显示,IR 方案治疗组患者 ORR (95% 比 48%, $P<0.01$) 和主要缓解率 (77% 比 33%, $P<0.01$) 均高于安慰剂联合利妥昔单抗组。IR 组 30 个月的 PFS 率也高于对照组 (79% 比 40.9%, $P<0.01$),且不同基因型之间的 30 个月 PFS 率差异无统计学意义 ($P>0.05$)^[16-17]。此外,iNOVATE 研究的亚组分析中纳入了 31 例利妥昔单抗方案治疗后 12 个月内复发或从未达到过至少 MR 的 WM 患者,ORR 达 90%,主要缓解率为 77%,36 个月的 OS 和 PFS 率分别为 84% 和 60.8%^[16-17]。

2.4 其他

2.4.1 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

Phoenix 研究结果显示,在 60 岁以下初治非生发中心型 (non-GCB) DLBCL 患者中,伊布替尼联合 R-CHOP 方案的无事件生存 (EFS)、PFS 及 OS 均优于 R-CHOP 方案,HR 分别为 0.579、0.556 和 0.330,差异有统计学意义^[18]。

2.4.2 边缘区淋巴瘤 (MZL) 和滤泡性淋巴瘤 (FL)

PCYC-1121 研究结果显示,伊布替尼单药治疗复发难治 MZL 的 ORR 为 46%,黏膜相关淋巴组织淋巴瘤 (MALT)、淋巴结 MZL (NMZL) 和脾 MZL (SMZ) 的 ORR 分别为 46.9%、41.2% 和 50.0%^[19]。此外,一项伊布替尼联合来那度胺和利妥昔单抗治疗初治 FL 和 MZL 的 II 期临床研究结果显示,2 年 PFS 率达 78%,且 FL (ORR 97%,CR 率 78%) 和 MZL (ORR 80%,CR 率 60%) 均能获得较高的缓解率^[20]。

3 伊布替尼治疗 BCM 的临床应用推荐

3.1 MCL

2017 年欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 指南^[21]指出,在早期复发或难治病例中,优先考虑应用新型靶向药物,在已被批准的药物中,伊布替尼缓解率最高,部分病例甚至获得长期缓解。2019 年第 1 版美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南^[22]中,一线治疗仅达 PR 及化学免疫治疗缓解持续时间短的二线治疗患者 ($<$ 预期中位 PFS),优先推荐伊布替尼 ± 利妥昔单抗治疗。而对于缓解持续时间长者 ($>$ 预期中位 PFS),伊布替尼等小分子抑制剂也为推荐方案之一。

MCL 中国专家共识^[23]中指出,对于复发患者尚无统一的治疗推荐,需综合考虑选择与之前治疗方案非交叉耐药的方案,条件允许的情况下可考虑新药联合化疗。复发难治 MCL 的新药选择包括伊布替尼、硼替佐米、来那度胺和西罗莫司,其中伊布替尼的 ORR 和 CR 率最高,中位 DOR、PFS 和 OS 时间最长。

治疗推荐:(1) 对于初治患者,推荐一线用于常规化疗无法耐受者,一线治疗仅达 PR 者也可考虑采用以提高疗效^[21-22]。(2) 对于复发难治患者,越早用药生存获益越多,首次复发的 MCL 患者推荐尽早换用伊布替尼,以达到更快的缓解和更久的生存。

3.2 CLL / SLL

2019 年第 4 版 NCCN 指南^[24]中,伊布替尼已成为初治 CLL / SLL 患者的唯一优选方案,同时对于复发难治 CLL / SLL 患者,伊布替尼亦是优先推荐的治疗方案之一,且多为 1 类推荐。2018 版中国指南^[25]建议,对于无 17p-、TP53 突变的患者,如身体状态欠佳,一线治疗优先推荐伊布替尼,如身体状态良好,IGHV 未突变的患者也可考虑伊布替尼;伴 17p-、TP53 突变及复发难治患者的治疗均优先推荐伊布替尼。

治疗推荐:(1) 对于初治患者,出现治疗指征时首选伊布替尼治疗^[24-25]。(2) 对于复发难治患者,首次复发时推荐尽早使用伊布替尼,以期获得更佳 PFS 和 OS。

3.3 WM

2019 年第 2 版 NCCN 指南^[26]中增加了伊布替尼联合或不联合利妥昔单抗用于 WM 的一线治疗 (2A 类推荐),同时将该方案更新为优先推荐方案用于经治 WM 患者的治疗 (2A 类推荐)。2016 年版 LPL / WM 诊疗中国专家共识^[27]中也指出,伊布替尼单药在复发难治 WM 患者中可获得良好疗效。

治疗推荐:(1) 对于初治患者,推荐一线用于出

现治疗指征者, 尤其是不适合接受化学免疫治疗者; (2) 对于复发难治患者, 首次复发者优先推荐使用伊布替尼, 尤其是既往利妥昔单抗方案治疗后 1 年内复发或治疗无效者。

3.4 其他

3.4.1 DLBCL

基于 Phoenix 研究结果, 初治 60 岁以下的 non-GCB 型 DLBCL 患者可尝试临床试验条件下采用伊布替尼联合 R-CHOP 方案治疗^[18]。

3.4.2 MZL 和 FL

基于先前的相关研究结果, MZL 和 FL 患者可尝试在临床试验条件下采用伊布替尼单药或联合方案治疗^[19-20](表 1)。

4 伊布替尼临床长期使用患者的管理

4.1 伊布替尼的早期用药及注意事项

在开始伊布替尼治疗前需考虑的因素包括, (1) 患者合并疾病: 包括出血倾向和对抗凝药的需求, 手术需求, 心房颤动、高血压等心血管疾病, 肝、肾损伤, 乙型肝炎病毒 (HBV) 感染等; (2) 药物与食物相互作用: 包括 CYP3A4 抑制剂和诱导剂、葡萄柚和塞利亚橙等; (3) 感染和疫苗的接种: 伊布替尼治疗前或治疗过程中可考虑接种疫苗; (4) 自身免疫性疾病。需先谨慎评估是否存在伊布替尼治疗的禁忌证, 再开始治疗^[28]。

当与 CYP3A4 抑制剂同时给药或患者伴有肝损伤时, 需依照说明书进行剂量调整, 并应尽量避免与强效 CYP3A4 抑制剂同时给药。

4.2 基因检查

目前, 对 BCM 的治疗方案选择呈高度个体化, 建议在治疗前或疗效不佳的情况下对患者进行相应的基因检查, (1) MCL: 检测 TP53 突变情况^[22]; (2) CLL/SLL: 检测 del(11q)、del(17p)/TP53 缺失或突变及 IGHV 突变状态等^[26]; (3) WM: 检测 MYD88^{L265P} 和 CXCR4 移框突变^[26]; (4) DLBCL: 检测 MYD88^{L265P}、CD79b、bcl-6、bcl-2、Notch1/2 及 myc 等基因突变情况^[29]。

4.3 伊布替尼临床疗效的评估

伊布替尼治疗过程中应定期根据相关疾病指南进行疗效评估^[21-27]。通常治疗后 3~6 个月可见相关指标的改善, 且患者生命质量得到显著提高。

此外, 伊布替尼治疗后可能会出现短暂的淋巴细胞增高, 淋巴结、脾脏缩小, 淋巴细胞增高一般在最初几周出现, 部分患者会持续数月, 随后多数可消退, 此时单纯的淋巴细胞增高不作为疾病进展表现, 需结合相关指南对淋巴细胞增高的患者进行疗效评估^[24-25]。

4.4 伊布替尼长期治疗的安全性及不良事件管理

伊布替尼治疗中发生的不良事件多为 1~2 级, ≥3 级不良事件发生率低, 且随治疗时间延长而减少, 因不良事件停药率低。伊布替尼治疗过程中常见的不良事件有出血、感染、心房颤动、腹泻等, 可按说明书和相关指南进行管理。

4.4.1 出血

出血是伊布替尼治疗中较为常见的不良事件, 主要为激酶抑制所致^[30]。临床试验中 > 90% 的出血为

表 1 伊布替尼单药或联合方案在 B 细胞恶性肿瘤中的用药推荐

疾病类型	治疗方案	
	伊布替尼单药	伊布替尼联合方案
MCL	560 mg, 1 次 / d	IR 方案: 伊布替尼 560 mg, 1 次 / d, 利妥昔单抗用法用量参照说明书及文献 [12-13, 16-17]
CLL/SLL	420 mg, 1 次 / d	IR 方案: 伊布替尼 420 mg, 1 次 / d, 利妥昔单抗用法用量参照说明书及文献 [12-13, 16-17]
WM	420 mg, 1 次 / d	IR 方案: 伊布替尼 420 mg, 1 次 / d, 利妥昔单抗用法用量参照说明书及文献 [12-13, 16-17]
DLBCL	-	伊布替尼 + R-CHOP 方案: 伊布替尼 560 mg, 1 次 / d; R-CHOP 方案 6~8 个疗程 ^[18]
MZL	560 mg, 1 次 / d	伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗方案: 伊布替尼 560 mg, 1 次 / d; 来那度胺和利妥昔单抗用法用量参照说明书及文献 [20]
FL	560 mg, 1 次 / d	伊布替尼 + 来那度胺 + 利妥昔单抗方案: 伊布替尼 560 mg, 1 次 / d; 来那度胺和利妥昔单抗用法用量参照说明书及文献 [20]

注: MCL 为套细胞淋巴瘤; CLL/SLL 为慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤; WM 为华氏巨球蛋白血症; DLBCL 为弥漫大 B 细胞淋巴瘤; MZL 为边缘区淋巴瘤; FL 为滤泡型淋巴瘤; 伊布替尼在中国尚未获批 DLBCL、MZL 及 FL 适应证; 伊布替尼联合方案在中国尚未获批用于治疗 MCL、CLL/SLL; 采用单药或联合方案时, 伊布替尼均连续给药直至疾病进展或出现不可耐受的不良事件; 采用联合方案时, 如在同一天给药, 建议在利妥昔单抗给药前给予伊布替尼治疗; “-” 表示无此项

1~2 级,大多发生在治疗的前 3~6 个月,之后随治疗时间延长而减少。伊布替尼可能增加接受抗血小板或抗凝血治疗患者的出血风险,应监测患者的出血体征。华法林或其他维生素 K 拮抗剂不应与伊布替尼联合使用。尽量避免服用非甾体类抗炎药、鱼油及维生素 E 制剂^[28,30-32]。

发生 1~2 级出血事件对一般无需调整伊布替尼剂量,发生 3~4 级出血事件对需检查出血原因,在此期间需考虑减量或暂停伊布替尼,血小板明显降低且有临床指征时可选择输注血小板及其他药物治疗。当出血事件得到有效控制后,可考虑恢复伊布替尼的治疗^[28-31]。

对于需要进行手术的患者,根据手术类型和出血风险,伊布替尼应在小型手术前后 3 d 和大型手术前后 7 d 内停用,而后可考虑重新开始服用伊布替尼^[28,30-32]。

4.4.2 感染

伊布替尼治疗中发生的感染多为 1~2 级,一般无需调整伊布替尼剂量。对于发生 ≥ 3 级感染的患者,机会性感染风险增加,如治疗期间出现发热或其他感染迹象,应行彻底检查以确定病因和病原微生物,并按照指南进行适当的抗感染治疗;如患者出现急性发热并住院,应停用伊布替尼直至确诊且患者症状明显改善^[27-28,31]。此外,老年及先前接受过多线化疗的患者往往免疫力降低,易发生感染,必要时可予静脉注射丙种球蛋白支持治疗。

4.4.2.1 侵袭性真菌感染 (IFI)

有研究显示,伊布替尼用药后曲霉菌的感染率高于预期,提示其可能与 IFI 具有一定的相关性,其发生机制可能与用药后巨噬细胞的激活受抑相关^[30,33]。大部分患者的 IFI 发生于治疗后 3 个月内,之后发生率下降。在治疗方面,由于伊布替尼与抗真菌药物伏立康唑和泊沙康唑等中、强效 CYP3A4 抑制剂均有显著的相互作用,应避免联用,因此并不推荐预防性抗真菌治疗,如必须使用 CYP3A4 抑制剂治疗感染时,应注意按照说明书调整伊布替尼剂量^[28,30]。当感染得到有效控制后,患者可继续服用伊布替尼,以期获得最佳临床疗效^[28,34]。

4.4.2.2 HBV 再激活

伊布替尼相关临床研究中偶有 HBV 再激活的报道,其发生机制目前尚不明确^[35]。近来有研究报道,3 例 HBV 表面抗原 (HBsAg) 阳性的 CLL 患者在使用替诺福韦和 (或) 恩替卡韦控制 HBV 感染后接受伊布替尼治疗安全性良好^[36]。由于我国为乙型肝炎

高流行区,建议在开始伊布替尼治疗前确定患者 HBV 感染状态。对于 HBV 阳性 (如 HBsAg 阳性) 的患者,应先咨询肝病专家控制 HBV 感染,而后再行伊布替尼治疗^[36]。

4.4.3 心房颤动

心房颤动的发生机制目前尚不明确,可能与伊布替尼对心脏磷酸肌醇 3 激酶的抑制有关^[30]。建议定期监测所有患者是否发生心律失常。对于出现室性心动过速的症状和 (或) 体征的患者应暂停伊布替尼,并在可能重新开始治疗前进行全面的临床获益及风险评估^[27,31]。可以采用 CHADS2 评分系统对患者的血栓栓塞疾病风险进行充分评估,评分 ≥ 2 分的患者发生心房颤动时应停用伊布替尼,在抗凝治疗的同时对 CLL 进行替代治疗;评分 < 2 分的患者发生心房颤动时可以继续使用伊布替尼,暂时不需要给予抗凝治疗^[30,37]。对于评估为高风险且不适合使用伊布替尼之外其他治疗的患者,应考虑在严格监测下给予抗凝药物治疗^[38]。必要时可考虑心内科会诊并参考相关指南进行心率或节律控制,宜考虑非华法林类抗凝药物^[28,38-39]。临床试验中大部分患者可维持伊布替尼剂量,对于继续使用伊布替尼和抗凝药者,推荐低剂量阿哌沙班 2.5 mg, 2 次/d^[28]。当心房颤动得到有效控制后,可继续服用伊布替尼以使患者获得最佳临床预后。

4.4.4 腹泻

腹泻是伊布替尼治疗时最常见的不良事件,其发生机制是由于伊布替尼对表皮生长因子受体 (EGFR) 的靶向抑制所致^[31]。根据临床经验,我国人群使用伊布替尼后腹泻的发生率低于国外研究报道,且大多数腹泻为轻度,少数患者 ($\leq 5\%$) 为 ≥ 3 级腹泻。有研究显示,腹泻事件在伊布替尼用药前 6 个月发生率最高,此后下降。患者腹泻一般具有自限性,极少因为腹泻减量或停用伊布替尼。晚上服用伊布替尼可预防胃肠道不良反应^[28],对于发生持续性腹泻的患者,可使用洛哌丁胺等抗动力药治疗,待腹泻症状控制后可恢复伊布替尼治疗^[31]。

4.5 伊布替尼治疗后疾病进展的处理

首先应通过反复评估确定疾病是否发生进展,以免放弃有效的治疗。如确认疾病进展,仍建议继续给予伊布替尼治疗并联合其他化疗 (如果立即停止伊布替尼治疗可能会加快复发速度),待治疗起效后再考虑减量或停用伊布替尼。此外,也可尝试在临床试验条件下在伊布替尼治疗基础上联合其他新药方案治疗^[28,40-42]。

5 结语

伊布替尼作为第一个获批上市的 BTK 抑制剂,为 BCM 患者的治疗带来了新选择。伊布替尼高效抑制 BTK,影响 BCR 信号通路,可有效抑制肿瘤细胞增殖及进展。在 CLL/SLL、MCL 及 WM 的治疗中已显示出良好的临床疗效,且耐受性优于传统化疗及化学免疫治疗方案,尤其是对于老年或无法耐受常规化疗的患者。此外,已有研究显示伊布替尼与 bcl-2 抑制剂、嵌合抗原受体 T 细胞 (CAR-T) 等新药、新疗法及传统化疗药物间可能具有协同作用,大量联合方案的探索研究也在进行中。随着临床研究的深入和规范化临床应用的开展,伊布替尼将更好地用于 BCM 的治疗,使更多患者从中获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

主要执笔者 马军、朱军、金洁、黄慧强、邱录贵、徐卫、赵维莅、杨申森、张会来

主审专家 沈志祥、黄晓军、王建祥、李建勇、吴德沛、林桐榆、胡豫

专家组成员 (按姓氏拼音排列) 白鸥 (吉林大学第一医院)、曹军宁 (复旦大学附属肿瘤医院)、陈协群 (空军军医大学西京医院)、冯继峰 (江苏省肿瘤医院)、冯茹 (南方医科大学南方医院)、高玉环 (河北医科大学第四医院)、郭晔 (上海市东方医院)、侯健 (上海交通大学医学院附属仁济医院)、侯明 (山东大学齐鲁医院)、胡建达 (福建医科大学附属协和医院)、胡豫 (华中科技大学同济医学院附属协和医院)、黄晓军 (北京大学人民医院)、黄慧强 (中山大学附属肿瘤医院)、纪春岩 (山东大学齐鲁医院)、金洁 (浙江大学医学院附属第一医院)、克晓燕 (北京大学第三医院)、李建勇 (南京医科大学第一附属医院)、李军民 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、李增军 (中国医学科学院北京协和医学院血液病医院)、梁洋 (中山大学附属肿瘤医院)、林桐榆 (中山大学附属肿瘤医院)、刘澎 (复旦大学附属中山医院)、刘霆 (四川大学华西医院)、刘卓刚 (中国医科大学附属盛京医院)、马军 (哈尔滨血液病肿瘤研究所)、牛挺 (四川大学华西医院)、邱录贵 (中国医学科学院北京协和医学院血液病医院)、任汉云 (北京大学第一医院)、沈志祥 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、宋永平 (河南省肿瘤医院)、宋玉琴 (北京大学肿瘤医院)、苏丽萍 (山西省肿瘤医院)、王椿 (上海市第一人民医院)、王欣 (山东省立医院);王建祥 (中国医学科学院北京协和医学院血液病医院)、吴德沛 (苏州大学附属第一医院)、夏忠军 (中山大学附属肿瘤医院)、徐兵 (厦门大学附属第一医院)、徐卫 (南京医科大学第一附属医院)、杨林花 (山西医科大学第二医院)、杨申森 (北京大学人民医院)、曾庆曙 (安徽医科大学第一附属医院);张明智 (郑州大学第一附属医院)、张薇 (中国医学科学院北京协和医院)、张会来 (天津医科大学肿瘤医院)、赵东陆 (哈尔滨血液病肿瘤研究所)、赵维莅 (上海交通大学医学院附属瑞金医院)、周道斌 (中国医学科学院北京协和医学院)、周剑峰 (华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱军 (北京大学肿瘤医院)

参考文献

[1] 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.

- [2] 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.
- [3] Wang M, Goy A, Peter Martin P, et al. Efficacy and safety of single-agent ibrutinib in patients with mantle cell lymphoma who progressed after bortezomib therapy [J]. *Blood*, 2014, 124: 4471.
- [4] 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.
- [5] Rule S, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus: 3-year follow-up of patients with previously treated mantle cell lymphoma from the phase 3, international, randomized, open-label RAY study [J]. *Leukemia*, 2018, 32 (8): 1799-1803. DOI:10.1038/s41375-018-0023-2.
- [6] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience [J]. *Blood*, 2018, 131 (17): 1910-1919. DOI:10.1182/blood-2017-10-810044.
- [7] Byrd JC, Furman RR, Coutre S, et al. Up to 7 years of follow-up of single-agent ibrutinib in the phase 1b/2 PCYC-1102 trial of first line and relapsed/refractory patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132: 3133.
- [8] Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (3): 213-223. DOI:10.1056/NEJMoa1400376.
- [9] Montillo M, Byrd J, Hillmen P, et al. Long-term efficacy and safety in the RESONATE study: ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL) with up to four years follow-up [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (S2): 235-236.
- [10] Huang X, Qiu L, Jin J, et al. Ibrutinib versus rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma: a randomized, open-label phase 3 study [J]. *Cancer Med*, 2018, 7 (4): 1043-1055. DOI:10.1002/cam4.1337.
- [11] Barr PM, Robak T, Owen C, et al. Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2 [J]. *Haematologica*, 2018, 103 (9): 1502-1510. DOI:10.3324/haematol.2018.192328.
- [12] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib alone or in combination with rituximab produces superior progression free survival (PFS) compared with bendamustine plus rituximab in untreated older patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): Results of Alliance North American Intergroup Study A041202 [J]. *Blood*, 2018, 132: 6.
- [13] Shanafelt TD, Wang V, Kay NE, et al. I_A randomized phase III study of ibrutinib (PCI-32765)-based therapy vs. standard fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab (FCR) chemioimmunotherapy in untreated younger patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL): a trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E1912) [J]. *Blood*, 2018, 132: LBA-4.

- [14] Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (iLLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20 (1): 43-56. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30788-5.
- [15] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (15): 1430-1440. DOI:10.1056/NEJMoa1501548.
- [16] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18 (2): 241-250. DOI:10.1016/S1470-2045(16)30632-5.
- [17] Castillo JJ, Itchaki G, Paludo J, et al. Ibrutinib for the treatment of Bing-Neel syndrome: a multicenter study [J]. *Blood*, 2019, 133 (4): 299-305. DOI:10.1182/blood-2018-10-879593.
- [18] Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-cell diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (15): 1285-1295. DOI:10.1200/JCO.18.02403.
- [19] Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129 (16): 2224-2232. DOI:10.1182/blood-2016-10-747345.
- [20] Nastoupil LJ, Lee HJ, Hagemester FB, et al. Safety and efficacy of ibrutinib in combination with rituximab and lenalidomide in previously untreated subjects with follicular and marginal zone lymphoma: an open label, phase II study [J]. *Blood*, 2018, 132: 447.
- [21] Dreyling M, Campo E, Hermine O, et al. Newly diagnosed and relapsed mantle cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28 Suppl 4: iv62-iv71. DOI:10.1093/annonc/mdx223.
- [22] NCCN. The NCCN guidelines for B-cell lymphomas (version 1.2019) [EB/OL]. [2019-07-23]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf.
- [23] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 套细胞淋巴瘤诊断与治疗中国专家共识 (2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (9): 735-741. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.002. Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Leukemia & Lymphoma Group Society of Hematology at Chinese Medical Association, Union for China Lymphoma Investigators. The consensus of the diagnosis and treatment of mantle cell lymphoma in China (2016 version) [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37 (9): 735-741. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.002.
- [24] NCCN. The NCCN guidelines for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (version 4.2019) [EB/OL]. [2019-07-23]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cll.pdf.
- [25] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中国慢性淋巴细胞白血病工作组. 中国慢性淋巴细胞白血病 / 小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南 (2018 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (5): 353-358. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001. Hematology Committee of Chinese Medical Association, Hematological Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Chinese Working Group for Chronic Lymphocytic Leukemia. The guidelines for diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in China (2018 edition) [J]. *Chin J Hematol*, 2018, 39 (5): 353-358. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
- [26] NCCN. The NCCN guidelines for Waldenström's macroglobulinemia / lymphoplasmacytic lymphoma (version 2.2019) [EB/OL]. [2019-07-23]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/waldenstroms.pdf.
- [27] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴浆细胞淋巴瘤 / 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识 (2016 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37 (9): 729-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001. Hematology Oncology Committee of China Anti-Cancer Association, Leukemia & Lymphoma Group Society of Hematology at Chinese Medical Association, Union for China Lymphoma Investigators. The consensus of the diagnosis and treatment of lymphoplasmacytic lymphoma/Waldenström macroglobulinemia in China (2016 version) [J]. *Chin J Hematol*, 2016, 37 (9): 729-734. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [28] Brown JR. How I treat CLL patients with ibrutinib [J]. *Blood*, 2018, 131 (4): 379-386. DOI:10.1182/blood-2017-08-764712.
- [29] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (15): 1396-1407. DOI:10.1056/NEJMoa1801445.
- [30] Stephens DM, Byrd JC. How I manage ibrutinib intolerance and complications in patients with chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2019, 133 (12): 1298-1307. DOI:10.1182/blood-2018-11-846808.
- [31] Gribben JG, Bosch F, Cymbalista F, et al. Optimising outcomes for patients with chronic lymphocytic leukaemia on ibrutinib therapy: European recommendations for clinical practice [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180 (5): 666-679. DOI:10.1111/bjh.15080.
- [32] Shatzel JJ, Olson SR, Tao DL, et al. Ibrutinib-associated bleeding: pathogenesis, management and risk reduction strategies [J]. *J Thromb Haemost*, 2017, 15 (5): 835-847. DOI:10.1111/jth.13651.
- [33] Ghez D, Calleja A, Protin C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib [J]. *Blood*, 2018, 131 (17): 1955-1959. DOI:10.1182/blood-2017-11-818286.
- [34] Rogers KA, Luay M, Zhao QH, et al. Incidence and type of opportunistic infections during ibrutinib treatment at a single academic center [J]. *Blood*, 2017, 130: 830.
- [35] Innocenti I, Morelli F, Autore F, et al. HBV reactivation in CLL patients with occult HBV infection treated with ibrutinib without viral prophylaxis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60 (5): 1340-1342. DOI:10.1080/10428194.2018.1523401.

- [36] Molica S, Levato L, Mirabelli R, et al. Feasibility and safety of therapy with ibrutinib after antiviral control of hepatitis B virus (HBV) reactivation in chronic lymphocytic leukemia patients [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59 (11): 2734-2736. DOI:10.1080/10428194.2018.1436175.
- [37] Wiczer TE, Levine LB, Brumbaugh J, et al. Cumulative incidence, risk factors, and management of atrial fibrillation in patients receiving ibrutinib [J]. *Blood Adv*, 2017, 1 (20): 1739-1748. DOI:10.1182/bloodadvances.2017009720.
- [38] Chai KL, Rowan G, Seymour JF, et al. Practical recommendations for the choice of anticoagulants in the management of patients with atrial fibrillation on ibrutinib [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (12): 2811-2814. DOI:10.1080/10428194.2017.1315115.
- [39] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37 (38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [40] Woyach JA. How I manage ibrutinib-refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (10): 1270-1274. DOI:10.1182/blood-2016-09-693598.
- [41] Jones JA, Mato AR, Wierda WG, et al. Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (1): 65-75. DOI:10.1016/S1470-2045 (17) 30909-9.
- [42] Wang M, Schuster SJ, Phillips T, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004) [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 171. DOI: 10.1186/s13045-017-0537-5.

(收稿日期:2019-07-23)

(本文编辑:李旭清 校对:郎华)

·读者·作者·编者·

本刊关于论文作者署名的规范

为尊重作者的署名权,弘扬科学道德和学术诚信精神,本刊论文作者署名应遵守以下规范。

一、作者署名

本刊论文作者姓名在题名下按序排列,排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定,投稿后不应再作改动,确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件:(1)参与论文选题和设计,或参与资料分析与解释;(2)起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容;(3)能按编辑部的修改意见进行核修,对学术问题进行解答,并最终同意论文发表;(4)除了负责本人的研究贡献外,同意对研究工作各方面的诚信问题负责。仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者,仅对科研小组进行一般管理也不宜列为作者。

二、通信作者

每篇论文均需确定一位能对该论文全面负责的通信作者。通信作者应在投稿时确定,如在来稿中未特殊标明,则视第一作者为通信作者。集体署名的论文应将对该文负责的关键人物列为通信作者。规范的多中心或多学科临床随机对照研究,如主要责任者确实超过一位的,可酌情增加通信作者。无论包含几位作者,均需标注通信作者,并注明其 Email 地址。

三、同等贡献作者

不建议著录同等贡献作者,需确定论文的主要责任者。

同一单位同一科室作者不宜著录同等贡献。作者申请著录同等贡献时需提供全部作者的贡献声明,期刊编辑委员会进行核查,必要时可将作者贡献声明刊登在论文结尾处。

四、志谢

对给予实质性帮助但不符合作者条件的单位或个人可在文后给予志谢,但必须征得志谢人的书面同意。被志谢者包括:(1)对研究提供资助的单位和个人、合作单位;(2)协助完成研究工作和提供便利条件的组织和个人;(3)协助诊断和提出重要建议的人;(4)给予转载和引用权的资料、图片、文献、研究思想和设想的所有者;(5)做出贡献又不能成为作者的人,如提供技术帮助和给予财力、物力支持的人,此时应阐明其支援的性质;(6)其他。不宜将应被志谢人放在作者的位置上,混淆作者和被志谢者的权利和义务。