

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.02.015

· 转化医学 ·

新型免疫调节剂泊马度胺抗肿瘤治疗临床转化的现状

邹彬镡^{1,2}, 石庆之¹(1. 南昌大学第二附属医院血液科, 江西 南昌 330006; 2. 南昌大学研究生院医学部, 江西 南昌 330006)

[摘要] 泊马度胺(pomalidomide)为高效的第三代免疫调节剂(immunomodulatory drug, IMiD),其药理机制类似第一代IMiD沙利度胺,但较后者具有更强的体内外抗血管新生、抗肿瘤、抗炎症及抗骨髓瘤作用,且不良反应相对较少,患者口服耐受性良好。2013年2月,泊马度胺已获美国FDA批准用于复发/难治多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)患者。本文重点就泊马度胺治疗复发/难治MM、骨髓纤维化、免疫球蛋白轻链型淀粉样变性(immunoglobulin light-chain amyloidosis, AL)、小细胞肺癌及其他晚期实体肿瘤的临床转化现状作一讨论。

[关键词] 泊马度胺;免疫调节剂;多发性骨髓瘤;抗肿瘤;临床转化

[中图分类号] R979.5; R730.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2014)02-0203-04

Current status of bench-to-bedside translation of the new immunomodulatory drug pomalidomide in treating malignancies

Zou Binbin^{1,2}, Shi Qingzhi¹(1. Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China; 2. Department of Medicine, Graduate School of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China)

[Abstract] Pomalidomide is a highly potent third-generation immunomodulatory drug (IMiD), with pharmacologic properties similar to those of the first-generation drug thalidomide. However, compared with thalidomide, pomalidomide has stronger antiangiogenic, antineoplastic, and anti-inflammatory, and anti-myeloma activities in vitro and in vivo, with less side effects and better oral tolerance. In February, 2013, pomalidomide has been approved by the U. S. Food and Drug Administration for use in the treatment of relapsed and refractory multiple myeloma (MM). This review will focus on the recent advances on the translation of pomalidomide from bench to bedside as a therapeutic agent for relapsed and refractory multiple myeloma, myelofibrosis, immunoglobulin light-chain amyloidosis (AL), small cell lung cancer (SCLC), and other advanced solid tumors.

[Key words] pomalidomide; immunomodulatory drug (IMiD); multiple myeloma (MM); antitumor; clinical transformation

[Chin J Cancer Biother, 2014, 21(2): 203-206]

目前,上市已久的第一代免疫调节剂(immunomodulatory drug, IMiD)沙利度胺、第二代IMiD来那度胺与蛋白酶体抑制剂硼替佐米是治疗多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)的一线药物,它们的使用显著改善了MM患者的临床结局,但随着治疗时间延长,最终大多患者复发或耐药难治^[1]。泊马度胺(pomalidomide)为第三代IMiD,是在沙利度胺的化学结构基础上加以修饰合成,相对药理作用更强、毒性较小、耐受性良好^[2]。与一、二代IMiD相比,泊马度胺具有更强的抗血管新生、抗肿瘤、抗炎症反应和抗骨髓瘤作用^[3]。2013年2月,泊马度胺获美国

FDA批准用于既往接受过至少2种药物(包括来那度胺和硼替佐米)且最近治疗进行中或治疗完成60d内疾病进展的MM患者。目前,该药亦在骨髓纤维化(myelofibrosis, MF)、免疫球蛋白轻链型淀粉样变性(immunoglobulin light-chain amyloidosis, AL)、小细胞肺癌(small cell lung cancer, SCLC)及其他晚期

[作者简介] 邹彬镡(1987-),女,湖南省桃源县人,硕士生,主要从事血液肿瘤的临床研究。E-mail: zoubinbin8787@163.com

[通信作者] 石庆之(Shi Qingzhi, corresponding author), E-mail: qingzhis@sohu.com

实体肿瘤(advanced solid tumors)进行 I-Ⅱ 期临床试验^[4]。本文重点介绍泊马度胺单用或联合其他药物治疗上述疾病的临床转化现状,为该药的临床应用推广提供参考依据。

1 泊马度胺的药学特征

1.1 药理学作用

泊马度胺曾用名 CC4047, 化学名 3-氨基-N-(2,6-二氧代-3-哌啶基)邻苯二甲酰亚胺, 分子式为 $C_{13}H_{11}N_3O_4$, 相对分子质量 273.2441, 化学结构式见图 1。与其他 IMiD 作用机制类似, 泊马度胺具有多重活性, 包括免疫调节、抗血管新生和抗骨髓瘤作用。IMiD 通过直接下调 MM 细胞的关键功能发挥抗骨髓瘤效应, 并阻碍由 MM 细胞与基质细胞黏附介导的微环境相互作用, 减少主要促存活细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 VEGF)的生成^[5]。研究^[6]发现, MM 患者存在免疫监视和免疫反应缺陷, 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undermined significance, MGUS)进展至 MM 是由于转化浆细胞逃避 CD8⁺ T 细胞的识别, 从而使抗原递呈进程受损。在有症状的 MM 患者骨髓中, CD8⁺ T 细胞呈现聚集不良^[7]。体外实验^[8]显示, 泊马度胺直接刺激 T 细胞, 增加 Th1 型细胞因子(IFN- γ 和 IL-2)的分泌, 产生具有保护性、持久性和肿瘤特异性的 Th1 型反应。泊马度胺在血管新生方面有重要作用, 在人脐动脉移植的内皮细胞芽形成抑制实验^[9]中, 泊马度胺呈现了较来那度胺更好的结果, 且在缺氧条件下仅抑制内皮细胞缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的表达, 不影响 HIF-2 α 。泊马度胺亦有直接抗骨髓瘤作用, 通过增加抑癌基因 *p21* (*WAF-1*)的表达诱导 MM 细胞进入细胞周期静止期^[10]。此外, 研究^[11]发现 CRBN 基因(*Cereblon*)调节泊马度胺抗骨髓瘤细胞增殖的活性, 介导 T 细胞生成细胞因子, CRBN 低表达与 MM 细胞系及 MM 原代细胞对 IMiD 耐药相关。

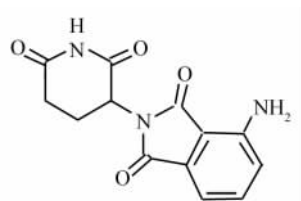


图 1 泊马度胺的化学结构式

Fig 1 Chemical structural formula of pomalidomide

1.2 药代动力学

8 名健康男性人群单剂口服泊马度胺(2 mg/d)的临床药代动力学研究^[12]显示:有 73% 和 15% 分别经尿和粪便排泄;血浆中平均 C_{max} 、AUC(0- ∞) 和 t_{max} 值分别为 13 ng/ml、189 (ng·h)/ml 和 3.0 h;在循环中快速清除, 终末半衰期分别为 8.9 和 11.2 h;循环中母体化合物占 70%;排泄前大量代谢, 主要途径包括细胞色素 P450 介导的羟化和糖脂化(43%)及戊二酰亚胺循环水解(25%);5-羟基泊马度胺(氧化代谢产物)形成主要通过 CYP1A2 和 CYP3A4, 体外羟基代谢产物和水解产物的生物利用度至少比母体药物降低 26 倍。这些结果提示, 泊马度胺口服吸收良好, 母体化合物是主要循环物, 代谢产物主要通过尿液排出。

2 泊马度胺的临床转化

2.1 治疗复发/难治 MM

口服泊马度胺(1、3、5 和 4 mg/d, d 1 ~ d 21, 28 d/周期, 4 个周期后疾病仍进展或轻微缓解则联合地塞米松(40 mg/周)治疗 38 例复发/难治 MM 患者(之前接受治疗的药物中位数为 6, 包含硼替佐米、雷利度胺在内)的 I 期临床研究^[13]显示:58% 的患者需联合地塞米松治疗, 42% 轻微缓解(minor response, MR)或更好, 21% 部分缓解(partial response, PR)或更好, 3% 完全缓解(complete response, CR);中位持续缓解时间、无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为 4.6、4.6 和 18.3 个月。口服泊马度胺(2 mg/d, 28 d/周期)联合地塞米松(40 mg/周)治疗 34 例来那度胺难治 MM 患者的 2 期临床试验^[14]显示:9% 达非常好的部分缓解(very good partial response, VGPR), 23% PR, 15% MR, 35% 疾病稳定(stable disease, SD), 18% 疾病进展, 总缓解率(overall response rate, ORR)为 47%。14 例高危患者中 4 例 PR, 4 例 MR, 中位治疗应答时间 2 个月, 持续缓解时间 9.1 个月, OS 13.9 个月。口服泊马度胺(2 mg/d, 28 d/周期)联合低剂量地塞米松(20 mg/周)治疗 174 例复发/难治 MM 患者的 2 期临床试验^[15]显示:15.5% CR, 15.5% PR, ORR 为 31%, 中位 OS 16 个月。口服泊马度胺(A 组 2 mg/d 或 B 组 4 mg/d)联合地塞米松(40 mg/周)治疗 70 例来那度胺、硼替佐米难治 MM 患者的 2 期临床研究^[16]显示:A 组 14% VGPR, 11% PR, 23% MR, ORR 为 49%, 6 个月 OS 为 78%。B 组 3% CR, 9% VGPR, 17% PR, 14% MR, ORR 为 43%, 6 个月 OS 为

67%。口服泊马度胺(4 mg d1 ~ d21 或 d1 ~ d28, 28 d/周期)联合地塞米松(40 mg/周)治疗 84 例复发/难治 MM 患者的 2 期临床试验^[17]显示:ORR 分别为 35% (21/28) 和 34% (28/28), 与之前治疗药物的数量和难治水平无关。组间中位持续缓解时间、疾病进展时间和 PFS 相似, 分别为 7.3、5.4 和 4.6 个月。18 个月 OS 率为 44%, 中位 OS 为 4.9 个月。

对于多种治疗仍疾病进展的 MM 患者, 目前治疗方案的选择是有限的。上述临床研究结果提示, 泊马度胺联合地塞米松作为复发/难治 MM 患者(既往用过一、二代 IMiD 和硼替佐米)的补救治疗仍有效, 能使部分患者再次获得疾病缓解, 延长生存期, 这也是泊马度胺获美国 FDA 批准应用于临床的重要原因。因此, 泊马度胺有望成为 MM 治疗的一线药物。

2.2 治疗 MF

口服低剂量泊马度胺(0.5 mg/d)单药治疗 58 例 MF 患者(依赖输血或血红蛋白 < 100 g/L, 中位年龄 68 岁)的 II 期临床研究^[18]显示: 42 例 JAK2V617F 阳性患者 24% 贫血改善(90% 不依赖输血), 58% (血小板 $\leq 100 \times 10^9/L$) 血小板数目增加 > 50%, 但脾脏无明显缩小。JAK2V617F 阴性患者贫血无改善。治疗反应可通过第 1 个月泊马度胺诱导的嗜碱性细胞增多预测。口服泊马度胺(0.5 ~ 3.5 mg/d)联合强的松持续治疗 94 例 MF 患者 1 年的随访结果^[19]显示: 总贫血改善率为 27%, 其中 JAK2V617F 阳性、脾大 < 10 cm 和血原始细胞 < 5% 的患者为 53%, 而突变阴性或脾大 ≥ 10 cm 或血原始细胞 $\geq 5\%$ 的患者为 0% ($P = 0.0001$)。中位贫血持续缓解时间 16 个月, 但脾大无改善。

MF 病程一般每况愈下, 生存期 1 ~ 5 年, 以对症支持治疗为主, 有条件建议行骨髓移植。上述临床研究结果提示泊马度胺低剂量单药或联合强的松治疗 MF 可很大程度改善患者的贫血症状, 摆脱输血依赖, 但不缩小脾脏。

2.3 治疗 AL

口服泊马度胺联合强的松治疗 33 例 AL 患者(中位年龄 66 岁, 中位疾病诊断时间 37 个月, 82% 存在心脏病变)的临床研究^[20]显示: 血液学缓解率 48%, 中位治疗应答时间 1.9 个月, 器官改善率 15%, 中位 OS 和 PFS 分别为 28、14 个月, 1 年 OS 和 PFS 分别为 76%、59%。

AL 是罕见的、不可治愈的浆细胞疾病, 其治疗方法源自治疗 MM 有效的药物进展。上述临床研究结果提示泊马度胺联合强的松治疗可有效改善 AL

患者的脏器功能, 一定程度延长生存期。

2.4 治疗其他恶性肿瘤

口服泊马度胺(A 组 5 mg/d d1 ~ d21 或 B 组 4 mg/d 连续 28 d, 28 d/周期)治疗 69 例晚期实体肿瘤患者的 I/II 期临床试验^[21]显示: 所有患者均获 SD。泊马度胺(1、3、5 和 4 mg/d, d1 ~ d14)联合顺铂(25 mg/m², d 1 ~ 3)、依托泊苷(100 mg/m², d1 ~ d3)治疗 22 例 SCLC 患者(中位年龄 64.5 岁)的 I/II 期临床试验^[22]显示: 31.8% PR, SD 和疾病进展均为 18.2%, 中位持续缓解时间和 OS 分别为 12.4 周、49.6 周。

当前对晚期实体肿瘤和 SCLC 患者治疗手段有限, 疗效不理想。上述临床研究结果提示, 泊马度胺联合其他药物治疗这部分难治性恶性肿瘤患者可在一定程度上延缓疾病进展, 延长生存期。

2.5 泊马度胺的安全性和不良反应

泊马度胺的毒性限制剂量为 5 mg/d, 包括 4 级短暂性脑缺血发作、5 级败血症和中性粒细胞减少感染。总体耐受性良好, 最大耐受剂量为 4 mg/d^[13, 22]。主要血液学不良反应为骨髓抑制, 表现 3 ~ 4 级贫血、血小板减少和中性粒细胞减少^[14, 16-22], 一般对症支持易管理。常见非血液学不良反应包括乏力和恶心^[20-22], 外周神经病变和静脉血栓栓塞发生率低($\leq 5\%$)^[13, 19], 极少数出现呼吸困难^[21]。

3 结语

第三代免疫调节剂泊马度胺是一种高效、不良反应较小、耐受性良好的新型口服药物, 其抗肿瘤治疗临床转化的现状表明, 该药无论单用或联合糖皮质激素治疗都对硼替佐米、来那度胺等药物治疗失败的复发/难治 MM 有明显抗骨髓瘤效果, 目前已获得美国 FDA 批准进入临床使用。此外, 对 JAK2V617F 阳性 MF 贫血该药有较好改善作用, 在罕见 AL 淀粉样变治疗中亦可有效改善患者脏器功能。泊马度胺口服吸收好, 目前推荐剂量为 2 ~ 4 mg/d, d 1 ~ d 21, 28 d/周期。泊马度胺常见的不良反应主要是骨髓抑制, 其次还包括乏力、恶心, 少见外周神经病变、静脉血栓栓塞和呼吸困难, 一般可通过对症处理改善。泊马度胺治疗实体肿瘤、肺癌等非血液系统恶性疾病的临床疗效似乎偏弱, 有待进一步开展试验研究评估。

期待泊马度胺在 MM、MF 及 AL 等血液恶性疾病患者中进行大规模 III 期临床试验, 充分评估疗效、安全性和临床受益率, 指导内科医师规范

治疗与用药。

[参 考 文 献]

[1] Ludwig H, Sonneveld P. Disease control in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: What is the optimal duration of therapy? [J]. Leuk Res, 2012, 36(1): S27-S34.

[2] McCurdy AR, Lacy MQ. Pomalidomide and its clinical potential for relapsed or refractory multiple myeloma: An update for the hematologist [J]. Ther Adv Hematol, 2013, 4(3): 211-216.

[3] Terpos E, Kanellias N, Christoulas D, et al. Pomalidomide: A novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 531-538.

[4] Elkinson S, McCormack PL. Pomalidomide: First global approval [J]. Drugs, 2013, 3(6): 595-604.

[5] Zhu YX, Kortuem KM, Stewart AK. Molecular mechanism of action of immune-modulatory drugs thalidomide, lenalidomide and pomalidomide in multiple myeloma [J]. Leuk Lymphoma. 2013, 54(4): 683-687.

[6] Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma [J]. Br J Haematol, 2007, 138(5): 563-579.

[7] Goodyear OC, Pratt G, McLarnon A, et al. Differential pattern of CD4⁺ and CD8⁺ T-cell immunity to MAGE-A1/A2/A3 in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and multiple myeloma [J]. Blood. 2008, 112(8): 3362-3372.

[8] Dredge K, Marriott JB, Todryk SM, et al. Protective antitumor immunity induced by a costimulatory thalidomide analog in conjunction with whole tumor cell vaccination is mediated by increased Th1-type immunity [J]. J Immunol, 2002, 168(10): 4914-4919.

[9] Lu L, Payvandi F, Wu L, et al. The anti-cancer drug lenalidomide inhibits angiogenesis and metastasis via multiple inhibitory effects on endothelial cell function in normoxic and hypoxic conditions [J]. Microvasc Res, 2009, 77(2): 78-86.

[10] Escoubet-Lozach L, Lin IL, Jensen-Pergakes K, et al. Pomalidomide and lenalidomide induce p21 WAF-1 expression in both lymphoma and multiple myeloma through a LSD1-mediated epigenetic mechanism [J]. Cancer Res, 2009, 69(18): 7347-7356.

[11] Lopez-Girona A, Mendy D, Ito T, et al. Cereblon is a direct protein target for immunomodulatory and antiproliferative activities of lenalidomide and pomalidomide [J]. Leukemia, 2012, 26(11): 2326-2335.

[12] Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, et al. Absorption, metabolism and excretion of ¹⁴C- pomalidomide in humans following oral administration [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2013, 71(2): 489-501.

[13] Richardson PG, Siegel D, Baz R, et al. Phase I study of pomalidomide MTD, safety, and efficacy in patients with refractory multiple myeloma who have received lenalidomide and bortezomib [J]. Blood, 2013, 121(11): 1961-1967.

[14] Lacy MQ, Hayman SR, Gertz MA, et al. Pomalidomide (CC4047) plus low dose dexamethasone (Pom/dex) is active and well tolerated in lenalidomide refractory multiple myeloma (MM) [J]. Leukemia, 2010, 24(11): 1934-1939.

[15] Short KD, Rajkumar SV, Larson D, et al. Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma [J]. Leukemia, 2011, 25(6): 906-908.

[16] Lacy MQ, Allred JB, Gertz MA, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone in myeloma refractory to both bortezomib and lenalidomide: Comparison of 2 dosing strategies in dual-refractory disease [J]. Blood, 2011, 118(11): 2970-2975.

[17] Leleu X, Attal M, Arnulf B, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Intergroupe Francophone du Myelome 2009-02 [J]. Blood, 2013, 121(11): 1968-1975.

[18] Begna KH, Mesa RA, Pardanani A, et al. A phase-2 trial of low-dose pomalidomide in myelofibrosis [J]. Leukemia, 2011, 25(2): 301-304.

[19] Begna KH, Pardanani A, Mesa R, et al. Long-term outcome of pomalidomide therapy in myelofibrosis [J]. Am J Hematol, 2012, 87(1): 66-68.

[20] Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis [J]. Blood, 2012, 119(23): 5397-5404.

[21] Cooney MM, Nock C, Bokar J, et al. Phase I trial of pomalidomide given for patients with advanced solid tumors [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2012, 70(5): 755-761.

[22] Ellis PM, Jungnelius U, Zhang J, et al. A phase I study of pomalidomide (CC-4047) in combination with cisplatin and etoposide in patients with extensive-stage small-cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2013, 8(4): 423-428.

[收稿日期] 2013 - 10 - 30 [修回日期] 2014 - 02 - 25
[本文编辑] 黄静怡

