

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤常见致病信号通路及其靶向药物的研究进展

石春霞¹, 杨远², 黄韵红^{1,3*}

1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004

2. 贵州医科大学附属医院 临床医学研究中心, 贵州 贵阳 550004

3. 贵州医科大学附属医院 贵州省肿瘤医院 淋巴瘤科, 贵州 贵阳 550000

摘要: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是亚洲人最常见的淋巴肿瘤亚型, 经过 R-CHOP 方案治疗后仍有相当一部分患者表现为难治或复发。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的常见致病信号通路有 B 细胞受体、Toll 样受体 4/髓样分子因子 88/核因子- κ B、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路, 靶向药物包括 Bruton 酪氨酸激酶抑制剂、来那度胺、硼替佐米、凋亡蛋白抑制剂抑制剂、磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂、蛋白激酶 B 抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂。阐述了弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中常见致病信号通路及其遗传学改变, 并总结了相关通路常见的靶向药物的研究进展。

关键词: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 信号通路; 遗传学改变; 靶向药物; 来那度胺; 硼替佐米

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)07-1666-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.07.042

Progress on common pathogenic signaling pathways and targeted drugs in diffuse large B-cell lymphoma

SHI Chun-xia¹, YANG Yuan², HUANG Yun-hong^{1,3}

1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

2. Clinical Medical Research Center, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

3. Department of Lymphoma, the Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China

Abstract: Diffuse large B cell lymphoma is the most common subtype of lymphoma in Asians. A significant proportion of patients remain refractory or relapsed after R-CHOP regimen. The common pathogenic signaling pathways of diffuse large B-cell lymphoma include B cell receptor (BCR), TLR-MYD88-NF- κ B, and PI3K/Akt signaling pathway. Targeted drugs include BTK inhibitors, lenalidomide, bortezomib, IAP inhibitors, PI3K inhibitors, Akt inhibitors, and mTOR inhibitor. This article describes the common pathogenic signaling pathways and their genetic changes in diffuse large B-cell lymphoma, and summarizes the research progress on drugs targeted related pathways.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma; signaling pathway; genetic change; targeted drug; lenalidomide; bortezomib

淋巴瘤是淋巴组织来源的恶性肿瘤, 主要发生在二级淋巴器官或结外组织中。大多数淋巴瘤起源于 B 淋巴细胞, 包括霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤, 其中非霍奇金淋巴瘤占 B 细胞淋巴瘤的 90% 以上。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤为发病率最高的一种侵袭性 B 细胞淋巴瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤病例的 32%, 同时也是亚洲人最常见的淋巴肿瘤亚型 (29%)^[1], 其免疫表型、遗传学特征具有高度异质

性^[2], 以致于其临床表现、治疗反应和预后差异较大。根据其基因表达谱, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤主要分为生发中心 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (germinal central B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma, GCB DLBCL)、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (activated B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma, ABC DLBCL) 和未分类型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤^[3]。R-CHOP 方案在一线初治时

收稿日期: 2022-02-17

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑[2019]2788 号)

作者简介: 石春霞 (1995—), 女, 贵州瓮安人, 住院医师, 放射肿瘤学专业学硕士, 研究方向为淋巴造血系统肿瘤。E-mail: 1002184064@qq.com

*通信作者: 黄韵红 (1966—), 女, 主任医师, 从事淋巴造血系统肿瘤研究。

对大多数弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者有效^[4]。但最终仍有 10% 的患者难治, 有 40% 初治有效者在治疗结束后 2~5 年复发^[5]。因此深入探索弥漫性大 B 细胞淋巴瘤发生机制, 寻找新的、特异性靶点具有非常重要的临床意义。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的常见致病信号通路有 B 细胞受体 (BCR) 信号通路、Toll 样受体 4/髓样分子因子 88/核因子- κ B (TLR-MYD88-NF- κ B) 信号通路、磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路, 靶向治疗药物包括 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂、来那度胺、硼替佐米、凋亡蛋白抑制剂 (IAP) 抑制剂、PI3K 抑制剂、Akt 抑制剂、mTOR 抑制剂。本文阐述了弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中常见致病信号通路及其遗传学改变, 并总结了相关通路常见的靶向药物的研究进展。

1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的常见致病信号通路

1.1 BCR 信号通路及其遗传学改变

通过 BCR 传递信号对 B 细胞的发育和维持至关重要。人类 B 细胞淋巴瘤选择性地保留 BCR 的表达, 这表明来自 BCR 的信号通路可能维持恶性 B 细胞的生存^[6]。现已对几种不同的淋巴瘤亚型描述了抗原依赖性和抗原非依赖性或强直性 BCR 信号传导的作用^[7]。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的两种主要亚型 ABC、GCB 是通过不同的机制产生的, ABC DLBCL 选择性地获得针对 B 细胞受体及其下游信号通路的突变, 从而产生慢性活动性 BCR 信号^[8], 而 GCB DLBCL 依赖于强直性 BCR 信号^[9-10]。

1.1.1 抗原非依赖性或强直性 BCR 信号通路 研究发现, GCB DLBCL 仅依赖于“强直”型、抗原非依赖型 BCR 信号通路^[10], 该信号通路通过脾酪氨酸激酶 6 (SYK6) 传递信号, 主要用于激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (PI3K/Akt/mTOR) 途径^[11]。GCB DLBCL 中强直性 BCR 信号对 Akt 激活的主要受到 BCR 表面密度和 PTEN 蛋白表达的影响^[10]。这些发现对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的靶向治疗具有指导意义。

1.1.2 BCR-NF- κ B 信号通路 BCR 结合细胞外环境中的各种抗原后, 与其非共价偶联的 CD79A 和 CD79B (Ig α 和 Ig β) 的免疫受体酪氨酸激活基序 (ITAMs) 中的酪氨酸被 SRC 家族激酶磷酸化 (包括 LYN、FYN 和 BLK5) ^[12-14]。酪氨酸激酶 SYK 被募集到 ITAMs, 导致其磷酸化及激活。SYK 招募 CIN85 和 B 细胞连接蛋白 (BLNK), 后者依次介导

BTK 和磷脂酶 C- γ 2 (PLC- γ 2) 的磷酸化和活化, 并触发一系列下游事件, 导致细胞内钙的释放和丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的激活 (PKC- β) ^[15-16]。随后 CARD11 被招募到 PKC- β 处, 使其磷酸化后 CARD11 分子内的构象变化, 致 BCL10 和 MALT1 募集至 CARD11, 最终形成了 CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) 复合物^[17]。MALT1 与含有 TRAF6 的泛素连接酶复合物的结合。同时线性泛素链也通过 LUBAC 与 I κ B 激酶 (IKK) 的 NEMO (IKK γ) 亚基结合, 两者的复合物与 CBM 复合物相互作用, 最终招募并激活^[18-20]。在 IKK 复合物磷酸化后, 导致 NF- κ B 二聚体被释放出来, 并从细胞质中转移至细胞核中, 并介导一系列靶基因的转录, 促进细胞的活化、增殖和生存能力^[21]。

过去的研究发现, 绝大多数 ABC DLBCL 原发肿瘤和细胞系中具有 NF- κ B 通路激活的基因表达特征, 表明该通路是维持 ABC DLBCL 生存至关重要的发病机制^[9, 22-24]。化疗不能根除大多数 ABC DLBCL 可能是由于 NF- κ B 通路的异常激活, 这是一个强有力的抗凋亡机制, 可以抑制细胞毒性药物的活性^[25]。

1.1.3 常见遗传学改变

(1) CD79A/B 突变: CD79A/B 异二聚体是 BCR 组装和膜表达的支架, 也启动 NF- κ B、PI3 激酶、ERK MAP 激酶和 NF- κ B 通路的下游信号传导^[9]。基因测序显示突变常常发生在 CD79A、CD79B 的 ITAM 区域, 且 CD79B 突变 (约 21%) 比 CD79A 突变 (约 3%) 更普遍。其突变通过抑制受体内化来提高表面 BCR 的表达^[26], 并减弱了 BCR 信号的反馈抑制剂 LYN 激酶^[9], 并增加 BCR 信号的振幅^[9, 13], 从而促进慢性活动性 BCR 信号。

(2) CBM 复合物: 既往研究发现, CBM 复合物是由无酶功能的支架蛋白 CARD11 和 BCL10 以及含一个半胱天冬酶样结构域的 MALT1 组成^[27-28]。CBM 复合物是 IKK 激活和 NF- κ B 诱导的关键上游介质, 该复合物中任何一个组分的敲除对 ABC DLBCL 细胞系均有毒性^[22]。CARD11 突变在 ABC DLBCL、GCB DLBCL 中均有发生^[29]。这些突变可导致 CBM 信号复合物自发形成和导致 NF- κ B 信号通路激活^[29-30]。有研究显示, BCL10 的潜在致病性突变主要定位于羧基末端结构域, 其中大多由于导致 BCL-10 蛋白的截断^[31], 从而使其失去促凋亡活性, 但保留了激活 NF- κ B 通路能力。MALT1 半胱

天冬酶活性对于 ABC DLBCL 细胞的存活是必不可少的^[32], 在 7% 的 ABC DLBCL 和 1% GCB DLBCL 中检测到涉及 MALT1 的扩增。

(3) cIAP1/2: IAP 家族是半胱天冬酶抑制剂, 是一类重要的凋亡调节因子, 它们能够抑制死亡受体、细胞色素 C (cyto C) 等引起的凋亡^[33-35]。cIAP1 和 cIAP2 (cIAP1/2) 有 3 个杆状病毒抑制重复序列 (BIR) 结构域, 促进了其与半胱氨酸蛋白酶和其他蛋白的结合, 从而达到抗凋亡的作用。此外, cIAP1/2 羧基端的环指结构域介导其 E3 泛素连接酶活性, 将 k63 连接的多聚泛素链连接在其自身和 BCL10 上, 导致 IKK 和线性泛素链连接酶 LUBAC 的募集, 这对下游 IKK 的激活非常关键^[36-37]。cIAP1/2 分别由位于人类 11 号染色体上的基因 BIRC2 和 BIRC3 编码。在来自弥漫性大 B 细胞淋巴瘤肿瘤的基因组杂交数据集中, 发现包含 BIRC2 和 BIRC3 的基因组区域的扩增较为显著, 尤其在 ABC DLBCL (约 16%) 中比 GCB DLBCL (<4%) 更常见^[38]。

1.2 TLR-MYD88-NF- κ B 信号通路及其遗传学改变

1.2.1 TLR-MYD88-NF- κ B 通路 TLR 是 I 型整膜糖蛋白, 其胞外结构域主要由含有不同数量的富含亮氨酸重复序列 (LRR) 基序构成, 其胞质信号结构域被称为 Toll/IL-1R 结构域 (TIR)^[39]。MYD88 蛋白是一种重要的衔接蛋白, 包含 3 种主要结构: N 端的死亡结构域 (DD)、中间连接结构域 (ID) 和 C 端的 Toll/IL-1R 结构域 (TIR)。MYD88 蛋白通过 TIR 在激活时同源二聚, DD 招募 IRAKs 形成信号复合物^[40], 促进下游的 TIR 激活激酶 (IRAKs) 和 NF- κ B 信号通路^[40-42]。

TLR 配体刺激细胞后, MYD88 与 TLR 的胞质部分结合, 然后通过死亡结构域的嗜同种受体反应招募 IL-1 受体相关激酶 4 (IRAK-4) 和 IRAK-1。IRAK-1 与 MYD88 结合后, 被激活的 IRAK-4 磷酸化, 随后与 TNFR 相关因子 6 (TRAF6) 结合, 后者作为泛素蛋白连接酶 (E3)^[43], 与泛素化 E2 酶复合物一起, 催化 TRAF6 自身和 I κ B 激酶 (IKK) 的 NEMO (IKK γ) 亚基, 并形成 K63 连接的多泛素链^[44]。同时 TGF- β 激活激酶 1 (TAK1) 复合物也被招募到 TRAF6^[45], TAK1 随后磷酸化 IKK- β , 从而激活 NF- κ B 信号通路^[46]。

1.2.2 遗传学改变

(1) MYD88 突变: 几乎所有 MYD88 突变都发生在 TIR 结构域中, 其中 L265P 突变是迄今为止观察到

的最常见的变异。MYD88^{L265P} 使得 MYD88 蛋白的疏水核心的其中 1 个 β 折叠中, 位于 265 的亮氨酸变成脯氨酸 (L265P), 这将从根本上破坏 TIR 结构域的二级结构, 增强 MYD88 寡聚化的内在倾向^[47], 并导致 MYD88-IRAK 信号复合物的形成失控^[48], 促进 NF- κ B 超激活^[49]。MYD88^{L265P} 常见于原发性巨球蛋白血症 (87%)、ABC DLBCL (29%)、原发中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (70%)、腿部型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (54%)、睾丸型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (74%) 和 IgM 型意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (52%)。绝大多数原发中枢神经系统型、皮肤型、腿型和睾丸型弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的起源都是 ABC 型^[48, 50-52]。

(2) MYD88 联合突变: 有研究表明, 在 ABC DLBCL 中, MYD88 突变与 CD79B/A 和 CARD11 异常部分重叠。在有 MYD88^{L265P} 突变的病例中, 有 33% 同时伴有 CD79A/B 突变, 有 7% 伴有 CARD11 突变^[48]。Phelan 等^[53]研究发现了一种新的 BCR 信号致癌模式, MYD88、TLR9 和 BCR 可形成多蛋白超复合物 (My-T-BCR), 而且 My-T-BCR 与 mTOR 共同定位于溶酶体, 在那里驱动促存活 NF- κ B 和 mTOR 信号通路。

1.3 PI3K/Akt 信号通路及其遗传学改变

1.3.1 PI3K/Akt 信号通路 PI3K/Akt 信号在介导成熟 B 细胞存活中起着关键作用, BCR 的协同受体 CD19 和 SYK 激酶都能激活 PI3K 信号通路^[7]。被激活的 PI3K 使 PIP2 磷酸化为 PIP3, 从而激活效应激酶 PDK1 和蛋白激酶 B, 进一步导致 mTOR 和 NF- κ B 等促进细胞存活的信号通路的激活^[54]。

叉头转录因子 O 亚群 (FOXO) 是 Akt 的主要底物。Akt 通过磷酸化 FOXO, 促进它们与 14-3-3 分子伴侣的结合, 并导致核输出和转录失活, 这些靶基因包括细胞周期调节因子和凋亡介质^[55-56]。FOXO 家族是一种重要的转录因子, 控制凋亡、细胞周期、DNA 损伤修复等多种细胞过程, 由 FOXO1、FOXO3、FOXO4 和 FOXO6 组成^[57-58]。BCR 诱导的 PI3K/Akt 激酶激活以及随后的 FOXO1 磷酸化和失活降低了 FOXO1 靶基因的表达, 从而抑制了肿瘤的凋亡^[56]。

1.3.2 遗传学改变

(1) PI3K 突变: 现在已有报道显示在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中发现编码 PI3K 亚单位的基因异常, 这些异常的基因突变在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的发

病机制中起了一定作用^[3, 59]。仅在 6% 的 ABC DLBCL 中发现了 PI3K 亚单位 PIK3CA 的扩增或激活突变^[3]。

(2) PTEN 缺失: PTEN 是 PI3K 信号通路的负性调节因子, 通过 PIP3 的去磷酸化拮抗该通路。PTEN 缺乏导致 PIP3 积累, 从而消除了对 PI3K/Akt 通路的抑制, 进而促进细胞生长、增殖、血管生成和其他细胞过程^[60]。PTEN 缺失在 9%~11% 的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (包括 GCB、ABC 亚型) 中检测到, 但在 GCB 亚型中更常见^[3, 61-64]。

2 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的靶向治疗药物

2.1 靶向 NF- κ B 信号通路治疗药物

2.1.1 BTK 抑制剂 BTK 是 B 细胞受体信号传导的关键下游分子, 对 B 细胞恶性肿瘤细胞增殖和生存具有重要调节作用。BTK 抑制剂在临床前模型和临床研究中均显示出良好的抗肿瘤活性。

伊布替尼已作为单一药物或与化学免疫疗法联合应用于一线和挽救方案^[24, 65-68], 并进行了多项临床试验。在 1 项针对复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的早期临床试验中, 接受伊布替尼单药治疗的复发或难治性 ABC DLBCL 患者 (37%) 的应答率明显高于复发或难治性 GCB DLBCL 患者 (5%), 尤其是伴有 MYD88^{L265P} 和 CD79B 双突变 (80%) 的 ABC DLBCL 患者^[24]。伊布替尼被证明能破坏 My-T-BCR (MyD88-TLR9-BCR) 超复合物体与 CARD11-BCL-10-MALT1 复合物和 mTOR 的相互作用, 从而抑制 BCR 依赖的 NF- κ B 激活^[53]。但弥漫性大 B 细胞淋巴瘤对伊布替尼的反应并不依赖于同时发生的 MYD88^{L265P} 和 CD79B 或 CD79A 突变^[53], 野生型或单一突变的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤对伊布替尼也可产生应答。在另 1 项对复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的早期临床研究中, 利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷 (R-ICE) 联合伊布替尼产生更高的应答率 (90%), 其中 55% 的患者达到了完全缓解 (CR)^[66]。由伊布替尼、来那度胺、利妥昔单抗组成的联合方案, 在复发或难治性 ABC DLBCL 患者中也显示了良好的疗效和可控的不良反应, 在所有患者中的总有效率 (ORR) 为 44% (CR, 28%), 非 GCB DLBCL 患者的 ORR 为 65% (CR, 41%)^[67]。有研究显示, 在 R-CHOP 中加入伊布替尼可改善年龄小于 60 岁的非 GCB DLBCL 患者的无事件生存期和总生存期^[68]。对于原发性中枢神经系统弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者,

伊布替尼单药和联合免疫化疗同样显示出较显著的临床疗效^[69-71]。

然而, 伊布替尼在非 BTK 激酶上非靶向活性与不良反应有关, 可能转化为其临床局限性^[72-73], 对伊布替尼的耐药性也有报道^[74]。现在多种第 2 代 BTK 抑制剂都处于开发的早期阶段, 如阿卡替尼、tirabrutinib、泽布替尼、spebrutinib、M7583 这类共价 BTK 抑制剂, 以及 CB1763、pirtobrutinib、GNE-431 等非共价 BTK 抑制剂。第 2 代共价 BTK 抑制剂在早期临床试验中显示出良好的耐受性, 严重的不良反应发生率较第 1 代 BTK 抑制剂低, 在 B 细胞恶性肿瘤 (如套细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、原发性巨球蛋白血症) 中也具有很高的活性^[75], 现多项研究正在进行, 以将其临床应用扩大到其他 B 细胞恶性肿瘤, 包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤等。在 1 项关于 tirabrutinib 的 I 期临床试验中, 在由非 GCB DLBCL 患者 (89%) 和 GCB DLBCL 患者 (6%) 组成的复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤分组中, 35% 的非 GCB 患者的完全缓解/未确认的完全缓解率 (CR/CRu) 约为 9%, 部分缓解 (PR) 为 26%。所有 GCB DLBCL 患者均无反应^[76]。另外 1 项研究泽布替尼在复发或难治性 B 细胞恶性肿瘤的 I 期试验, 包括慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤、原发性巨球蛋白血症、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和边缘区淋巴瘤, 64% 的患者有客观缓解, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者应答率约 31%^[75]。spebrutinib 获得了较高的 BTK 占用率, 但其临床疗效低于其他 BTK 抑制剂^[77]。非共价 BTK 抑制剂仍处于临床前开发阶段, 与共价抑制剂相比, 其不需要与 BTK 中的 Cys-481 位点相互作用, 预计它们对野生型和 c481s 突变型 BTK 均具有抑制活性, 并克服对伊布替尼等共价抑制剂的耐药性^[78]。

2.1.2 来那度胺 来那度胺具有直接的抗肿瘤和免疫调节作用。来那度胺通过靶向 E3 泛素连接酶成分 cereblon 阻断 BCR-NF- κ B 通路, 从而发挥其抗肿瘤作用^[79]。来那度胺无论是单独使用还是与其他方案联合使用, 在复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中表现出相当程度的活性, 通常在 ABC DLBCL 患者有更好的反应^[80-86]。来那度胺被纳入弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的一线化学免疫治疗方案中后, 表现出良好的疗效和可耐受的不良反应^[87-89]。在 1 项 II 期临床研究显示, 在初治的弥漫性大 B 细

胞淋巴瘤的治疗中,将来那度胺加入 R-CHOP (R2-CHOP) 可使患者进展或死亡风险降低 34%,改善其预后^[90]。现有 III 期临床研究目前正在评估 R-CHOP 联合来那度胺与 R-CHOP 对初治的 ABC DLBCL 患者的疗效^[91]。此外,来那度胺维持治疗已被证明对 GCB DLBCL 患者是有效的,并可延长对 R-CHOP 有反应的 60~80 岁老年患者的无进展生存时间。来那度胺维持治疗的疗效可能由免疫调节作用介导^[92]。

2.1.3 硼替佐米 硼替佐米是一种蛋白酶体抑制剂,已被批准用于治疗多种血液恶性肿瘤。它通过抑制 I κ B 降解下调 NF- κ B 活化^[93]。硼替佐米的有效性已在复发或难治性或未经治疗的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中进行了评估,作为单一药物使用时通常效果较差^[94]。当与 EPOCH 方案联合使用时,硼替佐米在复发或难治性 ABC DLBCL 患者的应答率(约 83% 的患者出现 PR 以上疗效)明显高于复发或难治性 GCB DLBCL 患者(约 13% 出现 PR 及以上疗效)^[95]。然而,进一步的研究未能证明硼替佐米联合 R-CHOP 比标准 R-CHOP 更能改善 ABC DLBCL 患者的预后^[96-97]。

2.1.4 IAP 抑制剂 第 2 个线粒体衍生的半胱氨酸蛋白酶激活剂 (Smac) 是一种新型线粒体蛋白质,在各种凋亡信号刺激下可与 cyto C 一同从线粒体释放到细胞质,与多种 IAP 分子特异性结合,解除 IAP 对凋亡的抑制作用^[98],从而促进细胞凋亡发生。cIAP1/2 抑制剂是一组类似 Smac 的小分子。临床研究中的其中 1 种 CIAP1/2 抑制剂是比瑞那帕 (birinapant),它是一种具有两个 CIAP1/2 结合基团的二聚体分子,可通过促进 CIAP1/2 降解并抑制 NF- κ B 的激活,从而促进肿瘤细胞死亡^[99-101]。在 Yang 等^[37]的研究中,Smac 模拟物比瑞那帕可以有效地降低 cIAP1 和 cIAP2 的丰度,可以阻止 BCR 依赖的 ABC DLBCL 异种移植物的生长。目前,部分 CIAP1/2 抑制剂已被开发出来,如 LCL-161、xevinapant (Debio-1143)、AEG-40730、比瑞那帕等^[102],已被开发用于临床,目前正在不同临床条件下进行研究^[103]。CIAP1/2 抑制剂被视为可用于治疗 ABC DLBCL 的一种有潜在的靶向药物。

2.2 靶向 PI3K/Akt/mTOR 信号通路治疗药物

2.2.1 PI3K 抑制剂 PI3K 抑制剂已作为单一疗法或联合疗法在复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中进行了安全性和有效性测试,其中部分药物

显示出较好的临床应用前景^[104-107]。fimepinostat (CUDC-907) 即作为一种小分子,可抑制 PI3K (I 类 α 、 β 和 δ) 和 HDAC (I 类和 II 类) 酶。在 1 项研究中,伴 MYC 基因改变的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者对 fimepinosta 的反应率高于无 MYC 改变的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者^[107]。

2.2.2 Akt 抑制剂 Akt 抑制剂 MK-2206 已被证明在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床前模型中有效^[108];然而,在早期临床试验中,MK-2206 对弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗无效^[109]。最近有研究显示,缺乏 FOXO1 的细胞几乎完全抵抗 SYK 抑制剂和 Akt 抑制剂^[56]。若 SYK 抑制剂和 Akt 抑制剂恢复 FOXO1 驱动的基因表达,转录活跃的 FOXO1 足以阻止强直性 BCR 依赖性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤细胞的 G₁/S 期并诱导细胞凋亡,这些数据强调了 SYK 和 Akt 抑制剂组合使用在强直性 BCR 信号依赖性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗中的潜力,并提出了 FOXO1 在此中的重要作用^[56]。

2.2.3 mTOR 抑制剂 mTOR 抑制剂替西罗莫司 (temsirolimus)、依维莫司 (everolimus) 作为单一疗法或联合疗法的一部分,在复发、难治性或初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中的安全性和有效性也进行了评估。当作为单一药物或与其他药物联合使用时,这两种抑制剂在复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中均表现出一定活性^[110-113]。在 1 项 24 名初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 I 期临床试验中,接受依维莫司联合 R-CHOP 作为诱导治疗,在 24 个月内没有患者出现疾病进展或复发^[114-115]。虽然这一结果令人振奋,但需进一步研究来证明 R-CHOP 联合依维莫司治疗的优越。

3 结语

遗传分析在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗中的应用促进了对淋巴瘤生物学的深层次理解。尽管一些研究已经阐明了许多基因变异的功能作用,但许多基因变异的确切功能仍不太明确。本文总结了弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中常见的致癌信号通路以及其中常见的遗传事件,归纳了常见靶向药物在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的应用进展,现有数据表明 BTK 抑制剂伊布替尼、来那度胺等药物可以改善弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的预后,而一些新型靶向药物如第 2 代 BTK 抑制剂、PI3K 抑制剂、mTOR 抑制剂的早期临床研究都显示出较好的研究前景。弥漫性大 B 细胞淋巴瘤是一种高度异质性疾病,进一步阐

明其遗传学和生物学将有助于开发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的更精准、更个体化的治疗方案，为临床药物治疗带来更多选择和更好的疗效。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Morton L M, Wang S S, Devesa S S, *et al.* Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 [J]. *Blood*, 2006, 107(1): 265-276.
- [2] Brito A B C, Delamain M T, Oliveira C, *et al.* Polymorphisms in key regulator genes of the intrinsic apoptosis pathway in risk and clinical presentation of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 911-913.
- [3] Schmitz R, Wright G W, Huang D W, *et al.* Genetics and pathogenesis of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15): 1396-1407.
- [4] Maurer M J, Ghesquière H, Jais J P, *et al.* Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(10): 1066-1073.
- [5] Maxwell S A, Cherry E M, Bayless K J J L L. Akt, 14-3-3 ζ , and vimentin mediate a drug-resistant invasive phenotype in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(5): 849-864.
- [6] Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(4): 251-262.
- [7] Young R M, Staudt L M. Targeting pathological B cell receptor signalling in lymphoid malignancies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2013, 12(3): 229-243.
- [8] Shaffer A L, 3rd, Young R M, Staudt L M. Pathogenesis of human B cell lymphomas [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 565-610.
- [9] Davis R E, Ngo V N, Lenz G, *et al.* Chronic active B-cell-receptor signalling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Nature*, 2010, 463(7277): 88-92.
- [10] Havranek O, Xu J, Köhrer S, *et al.* Tonic B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(8): 995-1006.
- [11] Srinivasan L, Sasaki Y, Calado D P, *et al.* PI3 kinase signals BCR-dependent mature B cell survival [J]. *Cell*, 2009, 139(3): 573-586.
- [12] Clark M R, Tanaka A, Powers S E, *et al.* Receptors, subcellular compartments and the regulation of peripheral B cell responses: the illuminating state of anergy [J]. *Mol Immunol*, 2011, 48(11): 1281-1286.
- [13] Reth M. Antigen receptor tail clue [J]. *Nature*, 1989, 338(6214): 383-384.
- [14] Saijo K, Schmedt C, Su I H, *et al.* Essential role of Src-family protein tyrosine kinases in NF- κ B activation during B cell development [J]. *Nat Immunol*, 2003, 4(3): 274-279.
- [15] Schulze-Luehrmann J, Ghosh S J I. Antigen-receptor signaling to nuclear factor kappa B [J]. *Immunity*, 2006, 25(5): 701-715.
- [16] Kong K F, Altman A J T I I. In and out of the bull's eye: protein kinase Cs in the immunological synapse [J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(5): 234-242.
- [17] Thome M, Charton J E, Pelzer C, *et al.* Antigen receptor signaling to NF-kappaB via CARMA1, BCL10, and MALT1 [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(9): a003004.
- [18] Oeckinghaus A, Wegener E, Welteke V, *et al.* Malt1 ubiquitination triggers NF- κ B signaling upon T-cell activation [J]. *EMBO J*, 2007, 26(22): 4634-4645.
- [19] Benetatos C A, Mitsuchi Y, Burns J M, *et al.* Birinapant (TL32711), A bivalent SMAC mimetic, targets TRAF2-associated cIAPs, abrogates TNF-induced NF- κ B activation, and is active in patient-derived xenograft models [J]. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13(4): 867.
- [20] Dubois S M, Alexia C, Wu Y, *et al.* A catalytic-independent role for the LUBAC in NF- κ B activation upon antigen receptor engagement and in lymphoma cells [J]. *Blood*, 2014, 123(14): 2199-2203.
- [21] Vallabhapurapu S, Karin M. Regulation and function of NF- κ B transcription factors in the immune system [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27(1): 693-733.
- [22] Young R M, Shaffer A L, 3rd, Phelan J D, *et al.* B-cell receptor signaling in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Semin Hematol*, 2015, 52(2): 77-85.
- [23] Davis R E, Brown K D, Siebenlist U, *et al.* Constitutive nuclear factor kappaB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells [J]. *J Exp Med*, 2001, 194(12): 1861-1874.
- [24] Wilson W H, Young R M, 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.
- [25] Ben-Neriah Y, Karin M J N I. Inflammation meets cancer, with NF-kappa B as the matchmaker [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(8): 715-723.
- [26] Gazumyan A, Reichlin A, Nussenzweig M C. Ig beta tyrosine residues contribute to the control of B cell receptor signaling by regulating receptor internalization [J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1785-1794.
- [27] Rosebeck S, Rehman A O, Lucas P C, *et al.* From MALT

- lymphoma to the CBM signalosome [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(15): 2485-2496.
- [28] Ruefli-Brasse A A, French D M, Dixit V M J S. Regulation of NF- κ B-dependent lymphocyte activation and development by paracaspase [J]. *Science*, 2003, 302(5650): 1581-1584
- [29] Lamason R L, Kupfer A, Pomerantz J L. The dynamic distribution of CARD11 at the immunological synapse is regulated by the inhibitory kinesin GAKIN [J]. *Mol Cell*, 2010, 40(5): 798-809.
- [30] Chan W, Schaffer T B, Pomerantz J L. A quantitative signaling screen identifies CARD11 mutations in the CARD and LATCH domains that induce Bcl10 ubiquitination and human lymphoma cell survival [J]. *Mol Cell Biol*, 2013, 33(2): 429-443.
- [31] Willis T G, Jadayel D M, Du M Q, *et al.* Bcl10 is involved in t(1;14)(p22;q32) of MALT B cell lymphoma and mutated in multiple tumor types [J]. *Cell*, 1999, 96(1): 35-45.
- [32] Nagel D, Spranger S, Vincendeau M, *et al.* Pharmacologic inhibition of MALT1 protease by phenothiazines as a therapeutic approach for the treatment of aggressive ABC-DLBCL [J]. *Cancer Cell*, 2012, 22(6): 825-837.
- [33] Micheau O, Tschopp J. Induction of TNF receptor I-mediated apoptosis via two sequential signaling complexes [J]. *Cell*, 2003, 114(2): 181-190.
- [34] Rothe M, Pan M G, Henzel W J, *et al.* The TNFR2-TRAF signaling complex contains two novel proteins related to baculoviral inhibitor of apoptosis proteins [J]. *Cell*, 1995, 83(7): 1243-1252.
- [35] Chai J, Du C, Wu J W, *et al.* Structural and biochemical basis of apoptotic activation by Smac/DIABLO [J]. *Nature*, 2000, 406(6798): 855-862.
- [36] Dougan S K, Dougan M. Regulation of innate and adaptive antitumor immunity by IAP antagonists [J]. *Immunotherapy*, 2018, 10(9): 787-796.
- [37] Yang Y, Kelly P, Shaffer A L, 3rd, *et al.* Targeting non-proteolytic protein ubiquitination for the treatment of diffuse large B cell lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2016, 29(4): 494-507.
- [38] Scholtysik R, Kreuz M, Hummel M, *et al.* Characterization of genomic imbalances in diffuse large B-cell lymphoma by detailed SNP-chip analysis [J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): 1033-1042.
- [39] Bowie A, O'Neill L a J. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: signal generators for pro-inflammatory interleukins and microbial products [J]. *J Leukoc Biol*, 2000, 67(4): 508-514.
- [40] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(7): 499-511.
- [41] Iwasaki A, Medzhitov R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system [J]. *Science*, 2010, 327(5963): 291-295.
- [42] Ishii K J, Akira S. Innate immune recognition of, and regulation by, DNA [J]. *Trends Immunol*, 2006, 27(11): 525-532.
- [43] Li S, Strelow A, Fontana E J, *et al.* IRAK-4: A novel member of the IRAK family with the properties of an IRAK-kinase [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(8): 5567-5572.
- [44] Deng L, Wang C, Spencer E, *et al.* Activation of the I κ B kinase complex by TRAF6 requires a dimeric ubiquitin-conjugating enzyme complex and a unique polyubiquitin chain [J]. *Cell*, 2000, 103(2): 351-361.
- [45] Wang C, Deng L, Hong M, *et al.* TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK [J]. *Nature*, 2001, 412(6844): 346-351.
- [46] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [47] Vyncke L, Bovijn C, Pauwels E, *et al.* Reconstructing the TIR side of the myddosome: A paradigm for TIR-TIR interactions [J]. *Structure*, 2016, 24(3): 437-447.
- [48] Ngo V N, Young R M, Schmitz R, *et al.* Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 470(7332): 115-119.
- [49] Avbelj M, Wolz O O, Fekonja O, *et al.* Activation of lymphoma-associated MyD88 mutations via allostery-induced TIR-domain oligomerization [J]. *Blood*, 2014, 124(26): 3896-3904.
- [50] Camilleri-Brot S, Crinière E, Brot P, *et al.* A uniform activated B-cell-like immunophenotype might explain the poor prognosis of primary central nervous system lymphomas: Analysis of 83 cases [J]. *Blood*, 2006, 107(1): 190-196.
- [51] Hoefnagel J J, Dijkman R, Basso K, *et al.* Distinct types of primary cutaneous large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling [J]. *Blood*, 2005, 105(9): 3671-3678.
- [52] Cheah C Y, Wirth A, Seymour J F. Primary testicular lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 123(4): 486-493.
- [53] Phelan J D, Young R M, Webster D E, *et al.* A multiprotein supercomplex controlling oncogenic signalling in lymphoma [J]. *Nature*, 2018, 560(7718): 387-391.
- [54] Uddin S, Hussain A R, Siraj A K, *et al.* Role of phosphatidylinositol 3'-kinase/AKT pathway in diffuse

- large B-cell lymphoma survival [J]. *Blood*, 2006, 108(13): 4178-4186.
- [55] Greer E L, Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression [J]. *Oncogene*, 2005, 24(50): 7410-7425.
- [56] Szydlowski M, Kiliszek P, Sewastianik T, *et al.* FOXO1 activation is an effector of SYK and AKT inhibition in tonic BCR signal-dependent diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127(6): 739-748.
- [57] Calnan D R, Brunet A. The FoxO code [J]. *Oncogene*, 2008, 27(16): 2276-2288.
- [58] Szydlowski M, Jabłońska E, Juszczynski P. FOXO1 transcription factor: A critical effector of the PI3K-AKT axis in B-cell development [J]. *Int Rev Immunol*, 2014, 33(2): 146-157.
- [59] Zhang J, Grubor V, Love C L, *et al.* Genetic heterogeneity of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(4): 1398-1403.
- [60] Manning B D, Cantley L C. AKT/PKB signaling: navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [61] Chapuy B, Stewart C, Dunford A J, *et al.* Molecular subtypes of diffuse large B cell lymphoma are associated with distinct pathogenic mechanisms and outcomes [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 679-690.
- [62] Wang X, Cao X, Sun R, *et al.* Clinical significance of PTEN deletion, mutation, and loss of PTEN expression in De Novo diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Neoplasia*, 2018, 20(6): 574-593.
- [63] Lenz G, Wright G W, Emre N C T, *et al.* Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(36): 13520-13525.
- [64] Pfeifer M, Grau M, Lenze D, *et al.* PTEN loss defines a PI3K/AKT pathway-dependent germinal center subtype of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(30): 12420-12425.
- [65] Younes A, Thieblemont C, Morschhauser F, *et al.* Combination of ibrutinib with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (R-CHOP) for treatment-naïve patients with CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A non-randomised, phase 1b study [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(9): 1019-1026.
- [66] Sauter C S, Matasar M J, Schoder H, *et al.* A phase 1 study of ibrutinib in combination with R-ICE in patients with relapsed or primary refractory DLBCL [J]. *Blood*, 2018, 131(16): 1805-1808.
- [67] Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, *et al.* Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory non-germinal center B-cell-like DLBCL [J]. *Blood*, 2019, 134(13): 1024-1036.
- [68] Younes A, Sehn L H, 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.
- [69] Grommes C, Pastore A, Palaskas N, *et al.* Ibrutinib unmasks critical role of Bruton tyrosine kinase in primary CNS lymphoma [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(9): 1018-1029.
- [70] Lionakis M S, Dunleavy K, Roschewski M, *et al.* Inhibition of B cell receptor signaling by ibrutinib in primary CNS lymphoma [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 833-843.e5.
- [71] Grommes C, Tang S S, Wolfe J, *et al.* Phase 1b trial of an ibrutinib-based combination therapy in recurrent/ refractory CNS lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 133(5): 436-445.
- [72] Takesono A, Finkelstein L D, Schwartzberg P L J J O C S. Beyond calcium: new signaling pathways for Tec family kinases [J]. *Cell Sci*, 2002, 115(Pt 15): 3039-3048.
- [73] Berglöff A, Hamasy A, Meinke S, *et al.* Targets for ibrutinib beyond B cell malignancies [J]. *Scand J Immunol*, 2015, 82(3): 208-217.
- [74] Zhang S Q, Smith S M, Zhang S Y, *et al.* Mechanisms of ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukaemia and non-Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4): 445-456.
- [75] Kim H O. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(2): 171-181.
- [76] Walter H S, Rule S A, Dyer M J S, *et al.* A phase 1 clinical trial of the selective BTK inhibitor ONO/GS-4059 in relapsed and refractory mature B-cell malignancies [J]. *Blood*, 2016, 127(4): 411-419.
- [77] Jurczak W, Rule S, Townsend W, *et al.* Phase I, first-in-human trial of Bruton's tyrosine kinase inhibitor M7583 in patients with B-cell malignancies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2021, 62(10): 2392-2399.
- [78] Johnson A R, Kohli P B, Katewa A, *et al.* Battling Btk mutants with noncovalent inhibitors that overcome Cys481 and Thr474 mutations [J]. *ACS Chem Biol*, 2016, 11(10): 2897-2907.
- [79] Zhang L H, Kosek J, Wang M, *et al.* Lenalidomide efficacy in activated B-cell-like subtype diffuse large B-cell lymphoma is dependent upon IRF4 and cereblon expression [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 487-502.

- [80] Hernandez-Ilizaliturri F J, Deeb G, Zinzani P L, *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 [J]. *Cancer*, 2011, 117(22): 5058-5066.
- [81] Witzig T E, Vose J M, Zinzani P L, *et al.* An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1622-1627.
- [82] Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, *et al.* Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial [J]. *Leukemia*, 2013, 27(9): 1902-1909.
- [83] Mart í n A, Redondo A M, Dlouhy I, *et al.* Lenalidomide in combination with R-ESHAP in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: A phase 1b study from GELTAMO group [J]. *Br J Haematol*, 2016, 173(2): 245-252.
- [84] Hitz F, Zucca E, Pabst T, *et al.* Rituximab, bendamustine and lenalidomide in patients with aggressive B-cell lymphoma not eligible for anthracycline-based therapy or intensive salvage chemotherapy – SAKK 38/08 [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174(2): 255-263.
- [85] Ferreri A J M, Sassone M, Zaja F, *et al.* Lenalidomide maintenance in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not eligible for autologous stem cell transplantation: an open label, single-arm, multicentre phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2017, 4(3): e137-e146.
- [86] Czuczman M S, Trněný M, Davies A, *et al.* A Phase 2/3 multicenter, randomized, open-label study to compare the efficacy and safety of lenalidomide versus investigator's choice in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(15): 4127-4137.
- [87] Nowakowski G S, Laplant B, Habermann T M, *et al.* Lenalidomide can be safely combined with R-CHOP (R2CHOP) in the initial chemotherapy for aggressive B-cell lymphomas: Phase I study [J]. *Leukemia*, 2011, 25(12): 1877-1881.
- [88] Chiappella A, Tucci A, Castellino A, *et al.* Lenalidomide plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone and rituximab is safe and effective in untreated, elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A phase I study by the Fondazione Italiana Linfomi [J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1732-1738.
- [89] Vitolo U, Chiappella A, Franceschetti S, *et al.* Lenalidomide plus R-CHOP21 in elderly patients with untreated diffuse large B-cell lymphoma: Results of the REAL07 open-label, multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(7): 730-737.
- [90] Nowakowski G S, Hong F, Scott D W, *et al.* Addition of lenalidomide to R-CHOP improves outcomes in newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma in a randomized phase II US intergroup study ECOG-ACRIN E1412 [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12): 1329-1338.
- [91] Nowakowski G S, Chiappella A, Witzig T E, *et al.* ROBUST: Lenalidomide-R-CHOP versus placebo-R-CHOP in previously untreated ABC-type diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Future Oncol*, 2016, 12(13): 1553-1563.
- [92] Thieblemont C, Tilly H, Gomes Da Silva M, *et al.* Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-Line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(22): 2473-2481.
- [93] Chen D, Frezza M, Schmitt S, *et al.* Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: Current status and future perspectives [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2011, 11(3): 239-253.
- [94] Goy A, Younes A, McLaughlin P, *et al.* Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 667-675.
- [95] Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman M S, *et al.* Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6069-6076.
- [96] Offner F, Samoilova O, Osmanov E, *et al.* Frontline rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone with bortezomib (VR-CAP) or vincristine (R-CHOP) for non-GCB DLBCL [J]. *Blood*, 2015, 126(16): 1893-1901.
- [97] Leonard J P, Kolibaba K S, Reeves J A, *et al.* Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(31): 3538-3546.
- [98] Du C, Fang M, Li Y, *et al.* Smac, A mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition [J]. *Cell*, 2000, 102: 33-42.
- [99] Allensworth J L, Sauer S J, Lysterly H K, *et al.* Smac mimetic birinapant induces apoptosis and enhances TRAIL potency in inflammatory breast cancer cells in an IAP-dependent and TNF- α -independent mechanism [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2013, 137(2): 359-371.

- [100] Condon S M, Mitsuchi Y, Deng Y, *et al.* Birinapant, A Smac-mimetic with improved tolerability for the treatment of solid tumors and hematological malignancies [J]. *J Med Chem*, 2014, 57(9): 3666-3677.
- [101] Krepler C, Chunduru S K, Halloran M B, *et al.* The novel SMAC mimetic birinapant exhibits potent activity against human melanoma cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(7): 1784-1794.
- [102] Molyer B, Kumar A, Angel J B. SMAC Mimetics as therapeutic agents in HIV infection [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 780400.
- [103] Smac Mimetic - List Results - ClinicalTrials.Gov (2022). <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=smac+mimetic&cntry=&state=&city=&dist.>[EB/OL].
- [104] Brown J R, Davids M S, Rodon J, *et al.* Phase I trial of the pan-PI3K inhibitor pilaralisib (SAR245408/XL147) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) or relapsed/refractory lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(14): 3160.
- [105] Younes A, Salles G, Martinelli G, *et al.* Pan-phosphatidylinositol 3-kinase inhibition with buparlisib in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. *Haematologica*, 2017, 102(12): 2104-2112.
- [106] Dreyling M, Morschhauser F, Bouabdallah K, *et al.* Phase II study of copanlisib, A PI3K inhibitor, in relapsed or refractory, indolent or aggressive lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(9): 2169-2178.
- [107] Oki Y, Kelly K R, Flinn I, *et al.* CUDC-907 in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma, including patients with MYC-alterations: Results from an expanded phase I trial [J]. *Haematologica*, 2017, 102(11): 1923-1930.
- [108] Wang J, Xu-Monette Z Y, Jabbar K J, *et al.* AKT Hyperactivation and the potential of AKT-targeted therapy in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(8): 1700-1716.
- [109] Oki Y, Fanale M, Romaguera J, *et al.* Phase II study of an AKT inhibitor MK2206 in patients with relapsed or refractory lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2015, 171(4): 463-470.
- [110] Witzig T E, Reeder C B, Laplant B R, *et al.* A phase II trial of the oral mTOR inhibitor everolimus in relapsed aggressive lymphoma [J]. *Leukemia*, 2011, 25(2): 341-347.
- [111] Smith S M, Van Besien K, Karrison T, *et al.* Temsirolimus has activity in non-mantle cell non-Hodgkin's lymphoma subtypes: The University of Chicago phase II consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31): 4740-4746.
- [112] Barnes J A, Jacobsen E, Feng Y, *et al.* Everolimus in combination with rituximab induces complete responses in heavily pretreated diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Haematologica*, 2013, 98(4): 615-619.
- [113] Fenske T S, Shah N M, Kim K M, *et al.* A phase 2 study of weekly temsirolimus and bortezomib for relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: A Wisconsin Oncology Network study [J]. *Cancer*, 2015, 121(19): 3465-3471.
- [114] Johnston P B, Laplant B, Mcphail E, *et al.* Everolimus combined with R-CHOP-21 for new, untreated, diffuse large B-cell lymphoma (NCCTG 1085 [Alliance]): safety and efficacy results of a phase 1 and feasibility trial [J]. *Lancet Haematol*, 2016, 3(7): e309-e316.
- [115] Witzig T E, Laplant B, Habermann T M, *et al.* High rate of event-free survival at 24 months with everolimus/RCHOP for untreated diffuse large B-cell lymphoma: updated results from NCCTG N1085 (Alliance) [J]. *Blood Cancer J*, 2017, 7 (6): e576-e576.

[责任编辑 解学星]