

利妥昔单抗联合来那度胺治疗高级别 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

汕头大学医学院第一附属医院 白雪 胡嘉成¹ 赵一帆 侯展文 苏永忠 陶红芳*, 汕头 515041

关键词 高级别 B 细胞淋巴瘤; 基因重排; 免疫调节治疗

中图分类号 R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20210123

高级别 B 细胞淋巴瘤 (high grade B-cell lymphomas, HGBL) 是一种形态学和遗传学特征介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse Large B-Cell Lymphomas, DLBCL) 和 Burkitt 淋巴瘤之间的高度侵袭性 B 细胞淋巴瘤。2016 年世界卫生组织将其定义为一种独立的疾病^[1], 包括两种类型: 伴有 myc 和 bcl-2 和/或 bcl-6 重排的双打击或三打击淋巴瘤 (double/triple-hit lymphomas, D/THL); 不伴 myc 和 bcl-2 或 bcl-6 重排的非特指型淋巴瘤 (high grade B-cell lymphoma, not otherwise specified, HGBL, NOS)^[1]。依据细胞起源又将其分为生发中心 B 细胞 (germinal center B-cell-like, GCB) 和活化 B 细胞 (activated B-cell-like, ABC) 两种亚型 (基因表达谱分型)^[2]。D/THL 约占 DLBCL 的 7.9%, 多数为 GCB 亚型^[3,4], 好发年龄 60~70 岁, 也可见于 30 岁左右的年轻人, 男性多于女性。多数患者起病时即表现为广泛的疾病侵犯, 如累及多个结外病变, 骨髓及中枢侵犯。HGBL 目前尚无标准的治疗方案, 患者中位生存时间为 0.2~1.5 年, 预后极差。本文报道利妥昔单抗联合来那度胺 (R2) 方案治疗高级别 B 细胞淋巴瘤 1 例并进行文献复习。

病例资料

患者女, 67 岁, 因“发现右侧颌下肿块 10 d”于 2018 年 11 月 13 日入院。病程中无发热及咽痛, 无咳嗽、盗汗及明显体重减轻。查体发现右下颌、双侧腋窝及腹股沟区多发淋巴结肿大, 最大者位于右下颌, 约 3cm × 2.5cm × 1cm, 质硬, 活动度差, 无压痛, 肝脾未触及肿大。既往有 2 型糖尿病、高血压病史。入院查乳酸脱氢酶 446 U/L, 乙肝表面抗体 27.83 mIU/mL, 余乙肝两对半检查、血常规、肝肾功能无异常, HSV-1/2 型 IgG 及 IgM、EBV-DNA 及

CMV-DNA 均阴性。颈、胸、腹 CT 显示: 双侧颈部 (II~VIII 区为主, 较大者 19mm × 30mm)、纵隔、双侧腋窝 (较大者 25mm × 27mm)、腹膜后 (较大者 107mm × 56mm)、盆腹腔内及肠系膜根部 (较大者 128mm × 29mm)、腹股沟区 (较大者 19mm × 19mm) 多发大小不等结节、团块状软组织密度影, 部分边界欠清, 考虑淋巴瘤浸润, 建议穿刺活检。右侧颈部淋巴结切除送病理检查: 肉眼可见 3cm × 2.5cm × 1cm 灰红组织。镜下见中等偏大淋巴样细胞弥漫增生, 肿瘤细胞呈 CD20 (+)、CD79a (+)、LCA (+)、CD10 (+)、Bcl-6 (部分 +)、Mum-1 (少量 +)、Ki-67 (热点区 80% +)、P53 (热点区 80% +)、C-myc (热点区 70% +)、CyclinD-1 (少量 +)、Bcl-2 (-)、CD30 (-)、CD15 (-)、CD3 (-)、CD7 (-)。骨髓细胞学及活组织检查未发现淋巴瘤细胞。诊断: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (IV 期 A 组, IPI 评分: 3 分, 中高危组)。

治疗 明确诊断后予 4 个疗程 R-CHOP [利妥昔单抗 375 mg/m² d1, 环磷酰胺 750 mg/m² d1, 表柔比星 50 mg/m² d1, 长春地辛 1.4 mg/m² d1, 泼尼松 60 mg/(m² · d) d1~d5] 方案化疗, 行 PET-CT 疗效评估为 PR。继续予 2 个疗程 R-CHOP 化疗, 6 个疗程治疗结束后复查 PET-CT, 显示: 新增右侧腭扁桃腺体区肿胀伴结节状代谢增高 (SUVmax 8.0) 及左肺下叶基底段多处斑片状、结节状及斑块状影伴部分较大者代谢增高, 较大斑片灶 (1.3mm × 1.5mm, SUVmax 9.9), 提示疾病进展。查 1-3-β-D 葡聚糖 (G 试验) 及曲霉属半乳甘露聚糖抗原检测 (GM 试验) 均阴性。行左侧经皮肺结节穿刺活检术, 病理检查回报: 取材不佳。行右侧扁桃体活检并行免疫组织化学染色: 镜下见黏膜下中等偏大的淋巴样细胞弥漫增生, 中等偏大细胞 CD20 (弥漫 +)、CD79a (弥漫 +)、CD10 (+)、Bcl-6 (+)、Ki-67 (60% +)、c-Myc (70% +); CD21 (显示 FDC 网消失); CD3、CD7、CyclinD1、CD5、Bcl-2、MUM-1 均 (-)。荧光原位杂交

¹ 汕头大学医学院

* 通信作者: 陶红芳, E-mail: taohongfangchn@126.com

(FISH)检测:MYC、BCL-2 基因重排均阳性,BCL-6 基因重排检测阴性。修正诊断为:高级别 B 细胞淋巴瘤(双打击,Ⅳ期 A 组,GCB 亚型,IPI 评分:3 分,高危组);肺部占位:淋巴瘤肺部浸润?真菌感染?

2019 年 5 月 6 日开始予抗细菌及真菌治疗,11 d 后复查胸部 CT 示:左肺下叶结节影较前缩小 50%。考虑抗感染治疗有效,肺部病灶系真菌感染可能性大。5 月 18 日开始予 6 个疗程 R2 方案化疗(利妥昔单抗 600 mg/d 静脉滴注 d1,来那度胺 25 mg/d 口服,d1~14,每 28 d 1 次)并预防性鞘内注射(地塞米松 10 mg,阿糖胞苷 50 mg,甲氨蝶呤 10 mg)治疗 3 次。6 个疗程 R2 治疗后,行 PET-CT 疗效评估为 CR。治疗过程中出现乙肝病毒及疱疹病毒激活,予抗乙肝、疱疹病毒及对症支持治疗后好转。6 个疗程 R2 治疗后继续来那度胺(25 mg/d 口服,d1~d14,每 28 d 1 次)维持治疗,随访 9 个月,至今持续 CR 状态。

讨 论

病理组织学和 FISH 检测 myc、bcl-2、bcl-6 是确诊高级别 B 细胞淋巴瘤的重要方法^[4]。值得注意的是,免疫组织化学 myc 和 bcl-2 阳性(阳性率分别为 $\geq 40\%$ 和 $\geq 70\%$)而 FISH 检测阴性时称为“双表达”淋巴瘤^[5](dual expressers lymphomas,DEL),与 DHL 具有本质的区别^[6]。DEL 患者 5 年 OS 为 36%,预后优于 DHL(5 年 OS 为 27%),但较非双表达和非双打击淋巴瘤患者差(5 年 OS 为 71%)^[4]。本病例中患者 2 次病理的免疫组化结果均显示 BCL-2 表达阴性,而 FISH 检测发现 BCL-2 基因重排,可见,免疫组织化学染色无法替代基因检测,临床工作中不能根据 MYC 或 BCL-2 表达情况预测 D/THL。如何早期准确地发现 HGBL 患者,避免漏诊是临床中亟待解决的问题。最近的一项关于骨髓流式细胞学检查用于辅助诊断 D/THL 的研究(67 例)发现,与非 D/THL 相比,CD5(-)/CD10(+)与 D/THL 显著相关($P=0.002$)^[7],其临床意义有待今后大样本的临床实践证实。Frosch 等^[8]提出 D/THL 的筛查流程:对于初诊形态学考虑 DLBCL 或 HGBL 的患者常规进行 MYC 基因重排检测,若有阳性发现,则进一步进行 BCL-2、BCL-6、MYC 伙伴基因以及 TP53 等基因的检测分析。

目前国际上对于 HGBL 的治疗也处在探索阶段。一项 Meta 分析显示 DA-EPOCH-R 方案是 DHL 一线有效的治疗策略,与 R-CHOP(中位 PFS 为 12

个月)和 R-CODOX-M/IVAC(中位 PFS 为 19 个月)相比,DA-EPOCH-R 中位 PFS 显著延长(22 个月),但该方案无法克服 TP53 异常的影响^[9],且该方案存在较大毒性,限制了在老年患者中的使用。另一项回顾性研究显示,强化治疗后自体移植与否不影响患者生存^[10]。但值得注意的是,R-CHOP 后 CR 者接受自体移植生存显著优于未接受移植患者,3 年无复发率分别为 75% 和 51%,3 年 OS 分别为 83% 和 75%^[11]。

第二代免疫调节药物已被广泛用于治疗多种血液系统恶性肿瘤,如滤泡性淋巴瘤、多发性骨髓瘤及伴 5q-的骨髓增生异常综合征。研究发现,免疫调节剂可通过选择性泛素化淋巴转录因子从而降低 MYC 水平,在难治愈复发的 DLBCL 治疗中呈现良好活性。一项多中心、随机对照研究显示来那度胺单药方案在复发难治的 DLBCL 中的疗效优于传统化疗,且在非生发中心来源的亚组中更为显著^[12]。另外一项关于来那度胺(15mgd1~14)联合 R-CHOP(R2-CHOP)用于 MYC 重排阳性的 DLBCL 多中心 II 期研究(HOVON)显示,与既往 R-CHOP 或剂量加强型方案相比,R2-CHOP 方案疗效更优(中位随访时间 25.4 个月,2 年 OS、DFS、EFS 分别为 73%、75%、63%)^[13]。对比 Dunleavy 等^[14]单臂 II 期研究 DA-EPOCH-R 在 MYC 阳性的 DLBCL 疗效(4 年 OS 和 EFS 分别为 77%、71%),HOVON 研究入组者年龄更大,IPI 评分更高,D/THL 占比高,且毒性较小。本例患者为老年女性,在病情初期予 4 个疗程 R-CHOP 方案后,提示疾病部分缓解,继续予 2 个疗程 R-CHOP 后出现疾病进展,提示治疗效果不佳,后经 FISH 证实为 HGBL,考虑患者年龄大,合并基础疾病多,采用二线治疗方案 R2。6 个疗程 R2 治疗后 PET-CT 疗效评估为 CR,至今随访 9 个月,持续 CR 状态。

R2 或 R2-CHOP 方案在高危 DLBCL 治疗中呈现较好疗效,今后也有望成为继 DA-EPOCH-R 等强化方案后治疗 HGBL 新的选择,也为对于强化化疗方案不耐受或不适于造血干细胞移植的老年患者治疗提供新思路。临床中还需注意,对于 HGBL 患者,随着时间的延长,侵犯 CNS 的几率增加^[15],建议所有 DHL 患者行中枢预防治疗,特别是评分高危的人群^[16]。

参 考 文 献

1 Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the

- World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- 2 王黎. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的分子诊断及治疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2011, 17(5):257-259.
 - 3 Scott DW, King RL, Staiger AM, et al. High-grade B-cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements with diffuse large B-cell lymphoma morphology [J]. *Blood*, 2018, 131(18):2060-2064.
 - 4 Cabanillas F, Shah B. Advances in diagnosis and management of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(12):783-796.
 - 5 Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3460-3647.
 - 6 Reagan PM, Davies A. Current treatment of double hit and double expressor lymphoma [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2017, 2017(1):295-297.
 - 7 Kim H, Kim HJ, Kim SH. Diagnostic approach for double-hit and triple-hit lymphoma based on immunophenotypic and cytogenetic characteristics of bone marrow specimens [J]. *Ann Lab Med*, 2020, 40(5):361-369.
 - 8 Frosch ZAK, Landsburg DJ. Molecular risk stratification in aggressive B-cell lymphomas [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18):2014-2017.
 - 9 Howlett C, Snedecor SJ, Landsburg DJ, et al. Front-line dose-escalated immunochemotherapy is associated with a significant progression-free survival advantage in patients with double-hit lymphomas: a systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 170(4):504-514.
 - 10 郭宝平. 关于双打击淋巴瘤的新认识:诊断、预后及治疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(2):92-94.
 - 11 Landsburg DJ, Falkiewicz MK, Maly J, et al. Outcomes of patients with double-hit lymphoma who achieve first complete remission [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(20):2260-2267.
 - 12 Czuczman MS, Trneny 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.
 - 13 Chamuleau MED, Burggraaff CN, Nijland M, et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial [J]. *Haematologica*, 2019, 105(12):2805-2812.
 - 14 Dunleavy K, Fanale MA, Abramson JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement: a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(12):e609-e17.
 - 15 Oki Y, Noorani M, Lin P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166(6):891-901.
 - 16 Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis [J]. *Blood*, 2014, 124(15):2354-2361.

(2020-12-24 收稿 2021-01-10 修回)

(上接第 60 页)

- 6 Arzt L, Kothmaier H, Halbwedl I, et al. Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) acts like an oncogene in malignant pleural mesothelioma [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(1):79-88.
- 7 Bozeman R, Abel E L, Macias E, et al. A novel mechanism of skin tumor promotion involving interferon-gamma (IFN γ)/signal transducer and activator of transcription-1 (Stat1) signaling [J]. *Mol Carcinog*, 2015, 54(8):642-653.
- 8 Zhang J, Wang F, Liu F, et al. Predicting STAT1 as a prognostic marker in patients with solid cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12(1):1-16.
- 9 Arora H, Qureshi R, Rizvi M A, et al. Study of apoptosis-related interactions in colorectal cancer [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(11):14415-14425.
- 10 Lamb J, Ewen ME. Cyclin D1 and molecular chaperones: implications for tumorigenesis [J]. *Cell Cycle*, 2003, 2(6):525-527.
- 11 Assoian RK, Schwartz MA. Coordinate signaling by integrins and receptor tyrosine kinases in the regulation of G1 phase cell-cycle progression [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2001, 11(1):48-53.
- 12 Bates S, Peters G. Cyclin D1 as a cellular proto-oncogene [J]. *Semin Cancer Biol*, 1995, 6(2):73-82.
- 13 Moneo V, Del Valle Guijarro M, Link W, et al. Overexpression of cyclin D1 inhibits TNF-induced growth arrest [J]. *J Cell Biochem*, 2003, 89(3):484-499.
- 14 Vongsakul M, Aksomboon A. Cyclins D1, E, A expression and synergistic cytotoxicity to a cholangiocarcinoma cell line from recombinant TNF-alpha and PHA supernate [J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2002, 20(1):57-60.
- 15 Delbridge AR, Grabow S, Strasser A, et al. Thirty years of BCL-2: translating cell death discoveries into novel cancer therapies [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(2):99-109.
- 16 Edlich F. BCL-2 proteins and apoptosis: Recent insights and unknowns [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(1):26-34.
- 17 Simpson NH, Singh RP, Emery AN, et al. Bcl-2 over-expression reduces growth rate and prolongs G1 phase in continuous chemostat cultures of hybridoma cells [J]. *Biotechnol Bioeng*, 1999, 64(2):174-186.
- 18 Liu HY, Duan GL, Xu RY, et al. DJ-1 overexpression confers the multi-drug resistance phenotype to SGC7901 cells by upregulating P-gp and Bcl-2 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 519(1):73-80.

(2019-01-31 收稿 2020-10-16 修回)