

奥妥珠单抗联合来那度胺有效治疗复发难治滤泡性淋巴瘤患者 1 例并文献复习^{*}

蔡威¹ 周密² 商臻² 肖毅^{2*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院 ¹放射科; ²血液内科,湖北武汉 430030

关键词 滤泡性淋巴瘤; 奥妥珠单抗; 来那度胺; TP53 突变

中图分类号 R551.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230517

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)中常见的类型之一^[1]。对于复发难治 FL 患者的治疗,目前仍缺乏统一标准的治疗方案^[2,3]。我们采用奥妥珠单抗联合来那度胺的方案治疗 TP53 突变/缺失的复发 FL 患者 1 例,效果良好,现报道如下,并进行相关文献复习。

病例资料

患者女,53 岁,已婚。因“左侧腹部实质性包块 5 年,确诊为 FL 2 月余”,于 2021 年 5 月 4 日入住华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科。患者于 2016 年发现左侧腹部包块,约鸡蛋大小,可推动,质韧,与周围组织分界明显,无腹痛、腹胀等症状,未行检查及治疗。2020 年 5 月自觉包块逐渐增大,2021 年 1 月自觉轻微腹胀,仍无明显腹痛,于外院查全腹部及胸部 CT:腹膜后团块状影,10cm × 9cm,考虑淋巴瘤可能性大,右侧膈上淋巴结肿大,肠系膜及腹膜后见多个肿大淋巴结影;肝胆及泌尿系磁共振(MRI):①肠系膜及腹膜后多发异常信号影,考虑淋巴瘤可能性大;②肝右叶小囊肿、脾脏囊肿;③肝右叶异常信号。1 月 26 日在外院胃肠外科行腹腔镜下淋巴结活检术,术后病检:(肠系膜)非霍奇金 FL(1~2 级)。免疫组化:CD21(FDC 网+),CD20(+),CD3(滤泡间区+),Ki-67(约 10%),Bcl-2(+),Bcl-6(-),CD10(滤泡区+,滤泡间区散在+),CD38(滤泡中强阳性细胞消失),MUM1(散在+)。分子病理结果:EBER(-)。2021 年 2 月 3 日外院 PET-CT 检查:腹膜后、肠系膜区见多发肿大淋巴结,大者约为 6.0cm × 4.0cm(腹膜后),显像剂分布异常浓聚,SUV_{max} 17.2;双侧颈

部、双侧锁骨上及膈上多发小淋巴结,显像剂分布轻度浓聚,SUV_{max} 3.5;脾脏增大,显像剂分布弥漫性浓聚,SUV_{max} 4.0;全身骨髓显像剂分布弥漫性浓聚,SUV_{max} 8.2;双侧肩胛下肌肉显像剂分布弥漫性浓聚,SUV_{max} 6.6;甲状腺右叶下极结节,直径约为 0.8 cm,显像剂分布异常浓聚,SUV_{max} 24.6。诊断:①腹膜后、肠系膜区多发肿大淋巴结,代谢异常增高,符合淋巴瘤表现;②双侧颈部、双侧锁骨上及膈上多发小淋巴结,代谢轻度增高,考虑淋巴瘤累及可能;③骨髓及脾脏代谢弥漫性增高,均考虑为淋巴瘤浸润可能,建议行骨髓穿刺;④双侧肩胛下肌肉代谢轻度增高,多考虑为生理性摄取;⑤甲状腺右叶下级结节,代谢异常增高,考虑肿瘤性病变,建议活检明确,甲状腺右叶上级囊肿;⑥肺少许纤维化灶。患者于次日行骨髓穿刺,骨髓细胞学:骨髓增生欠活跃(髓液部分血液稀释)。骨髓流式细胞术检测:CD19 + B 细胞占总核细胞的 2.2%,B 细胞表型及克隆均未见明显异常,未检测出浆细胞。骨髓活组织检查:造血组织增生明显活跃,淋巴细胞易见灶性增生,不排除淋巴瘤骨髓浸润(未做免疫组化染色)。患者外院诊断为 FL IV 期 A 组[滤泡性淋巴瘤国际预后指数(FLIPI)2 = 2 分],由于患者腹膜后淋巴结 PET-CT 中 SUV 值高达 17.2,不排除存在合并部分大 B 细胞转化可能。患者于 2021 年 2 月至 4 月共行 4 次 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/(m · d)d1 ~ d5 方案化疗,4 月 28 日复查 PET/CT:FL 化疗后,与 2021 年 2 月 3 日比较,Deauville 5 分量表法(5-PS)评分如下:①肠系膜及腹膜后淋巴结体积较前明显缩小,代谢活性较前明显减低,其余淋巴瘤病灶本次显像基本消

^{*}基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82070213)

^{*}通信作者:肖毅,E-mail:yixiao@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

失,以上综合考虑淋巴瘤化疗后活性部分受抑(Deauville 5-PS 评分 4 分);②右叶甲状腺下极结节、右锁骨上小淋巴结,代谢异常增高,考虑肿瘤性病变可能,建议活检明确;甲状腺右叶上极囊肿。

患者 2021 年 5 月 4 日来我院就诊,入院查体:T 36.5℃,HR 95 次/min,BP 93/63 mmHg,R 20 次/min。神志清楚,全身皮肤巩膜无黄染,浅表淋巴结无肿大。颈软,气管居中,甲状腺无肿大,胸骨无压痛。双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音。HR 95 次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹平软,左下腹可触及 4cm×3cm 包块,质韧,与周围组织分界尚清,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,Murphy 征(-),肾区无叩击痛,肠鸣音正常,双下肢无水肿,肌力、肌张力及感觉正常。既往史:无特殊。辅助检查结果:血红蛋白 108 g/L,乳酸脱氢酶(LDH)279 U/L,行原单位腹部肿块术后病理切片淋巴组织肿瘤高通量深度测序:TP53(p. Tyr220Asp,突变丰度 22.2%)错义突变,CREBBP 错义突变,CARD11 错义突变,IGLL5 错义突变,HIST1H1E 错义突变、移码缺失,BCL2 5'UTR 突变;切片荧光原位杂交检测:TP53 基因缺失。甲状腺穿刺细胞学:甲状腺乳头状癌可能。

考虑该患者对 R-CHOP 方案效果不佳,患者于 2021 年 5 月 5 日至 6 月 25 日加用奥布替尼 150 mg 口服,1 次/d。患者 2021 年 5 月 17 日于外院行甲状腺全切术,术后病理结果示甲状腺乳头状癌,明确患者甲状腺病灶并非淋巴瘤累及所致。患者自服用奥布替尼后,在当地医院进行影像学评估,疾病控制不佳,病灶无明显缩小。因此,自 2021 年 7 月 25 日起患者开始服用来那度胺 25 mg,1 次/d(28d 一个周期,每周期服用 21 d)。9 月 10 日于外院行 I¹³¹ 治疗。患者于 10 月在外院行腹部 CT 检查示腹部包块 7.4 cm×2.4 cm 大小,提示疾病进展(与 2021 年 4 月 28 日 PET-CT 影像学对比),10 月 25 日行利妥昔单抗+来那度胺治疗,患者病情仍未得到明显控制。随后于 11 月起改用奥妥珠单抗治疗,每两个月一个周期,每次 1 000 mg 静脉滴注,共治疗 6 个周期,联合来那度胺口服至今。患者接受奥妥珠单抗联合来那度胺 2 个周期后,出现白细胞减低,根据患者血常规,将来那度胺剂量调整至 25 mg,隔天 1 次。2022 年 9 月 22 日 PET-CT 检查:FL 化疗靶向治疗后,与 2021 年 4 月 28 日 PET/CT 比较,全身未见明显高代谢淋巴瘤征象,Deauville 5-PS 评分 1 分。定期随访中,至 2022 年 9 月末次随访,患者获得完全缓解,病情稳定。

讨 论

FL 是以 t(14;18) 染色体易位进而导致 BCL2 过表达为特征的肿瘤性疾病^[4,5]。在临床上,FL 患者常表现为无痛性淋巴结肿大。影响 FL 的预后因素很多,包括年龄、Ann Arbor 分期、B 症状、PS 评分、骨髓浸润、肿块大小、血清 LDH 水平、血清 β_2 微球蛋白水平等。危险度分层可采用 FLIPI 评分来分层并用来预测患者的总生存期(overall survival, OS)以及患者发生组织学转化的几率,结合临床表现和遗传学分子特点,新的分层方法还提出 m7-FLIPI 的评分方法,以及新近提出的 POD24-PI、PRIMA-PI、GEP、23-gene 预后分层评分方法等^[6]。其次,PET-CT 的检查对 FL 治疗前的评估十分重要,局部的高代谢提示组织学转化或者合并弥漫大 B 淋巴瘤的可能,也有相关研究采用测量总代谢肿瘤体积(total metabolic tumor volume, TMTV)来预测患者的预后^[6]。此外,病理组织学的分级对预后也有提示,3B 级 FL 的生物学特性更接近于弥漫大 B 淋巴瘤,在治疗上与低级别 FL 有所不同。该患者 FLIPI2 评分为 2 分,但患者 PET-CT 基线 TMTV 为 633.8 cm³,大于 200 cm³,为高 TMTV 值,提示对免疫化疗效果不佳;但基线 TMTV 值无法预测患者在 R2 治疗方案中的预后,对于接受 R2 方案这样的无化疗方案的 FL 患者,仍需探索新的预后模型^[7,8]。

TP53 是一个细胞周期调节蛋白,表现为抑癌分子。TP53 的突变提示预后不佳,出现在包括淋巴瘤在内的各种肿瘤疾病中。在 FL 中,TP53 突变的比例约为 5%~6%,但由于检测深度的限制,实际比例可能更高^[9]。尽管 TP53 的突变比例较低,但此类患者的 OS 更差,更容易早期进展,更容易发生组织学的转化。有研究报道,在出现转化的 FL 中,TP53 的突变率可高达 29%^[10]。因此,对于合并 TP53 突变的 FL 患者,应如何选择治疗方案,值得进一步探索。

关于 FL 的一线治疗,对于 I~II 期 FL 患者,采用局部放疗治疗±抗 CD20 单抗;对于 III~IV 期患者,目前普遍认为尚不可治愈,且大部分患者病变进展缓慢,当具备治疗指征时(不适症状、终末器官受损、淋巴瘤侵及骨髓继发的血细胞减少症、巨块型病变、有合适的临床试验),才建议给予相应治疗,包括化疗、免疫治疗、局部放疗等^[2]。对于有治疗指征的 III~IV 期低肿瘤负荷的患者,可选择抗 CD20 单抗治疗;对于肿瘤负荷较高的患者,则需采用

R-CVP、R-CHOP、BR 方案,以及为期 2 年的抗 CD20 单抗的维持治疗。此外,对于高龄或基础情况较差的患者,因无法耐受细胞毒性药物,可选择抗 CD20 单抗联合来那度胺的“无化疗”方案治疗^[2]。

本例患者为中年女性,合并 TP53 突变及缺失,评估为高危患者,在外院进行 4 个疗程 R-CHOP 治疗后效果不佳,对于复发难治 FL 患者的治疗,目前仍缺乏统一标准的治疗方案,有相应研究推荐使用选择不同于一线治疗的 BR、R-CHOP 或 R-CVP 方案之一,同时免疫调节剂来那度胺、磷脂酰肌醇 3-激酶抑制剂、Zeste 同源体增强子 2 抑制剂他泽司他、嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell therapy, CAR-T)都取得了一定的疗效^[2]。此外,相关研究推荐使用奥妥珠单抗以便克服利妥昔单抗的耐药及不足^[11]。从药物原理来看,利妥昔单抗可能存在药物抵抗机制^[12],而奥妥珠单抗是第三代 II 型人源化的抗 CD20 抗体,在结构上可增强表达低亲和性 Fc 段受体的细胞效应,从而增强直接的细胞凋亡效应、抗体依赖性细胞介导的细胞毒/细胞吞噬作用效应^[13,14]。临床研究已证实奥妥珠单抗在一线治疗 FL 及维持治疗中可较利妥昔单抗显著改善患者无进展生存时间、有效降低转化风险、降低微小残留病灶阳性率^[15,16]。结合以上最新的研究进展,我们采用奥妥珠单抗联合来那度胺治疗该患者,取得较好疗效,治疗 1 年后患者获得完全缓解。

需要注意的是,在使用奥妥珠单抗联合来那度胺的治疗方案时,需更加严密监测患者的血象,避免该方案的血液学毒性。由于该患者使用奥妥珠单抗联合来那度胺治疗 2 个周期后出现白细胞减少,相应的调整了来那度胺的用量,减量至 25 mg,隔天 1 次,目前仍在继续治疗和随访中。此外,在布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton tyrosine kinase, BTK)抑制剂单药用于复发难治 FL 的临床研究中的结果表明,BTK 抑制剂对于存在 TP53 或者 CARD11 突变的患者治疗效果不佳^[17],而该患者同时合并了 TP53 和 CARD11 两者的突变,对奥布替尼的治疗效果不佳,我们对该病例临床的观察与文献报道相符。因此,患者在 BTK 抑制剂联合免疫化疗治疗失败后,我们选择了奥妥珠单抗联合来那度胺这样一个“无化疗”的方案进行治疗。此外,患者已行甲状腺全切术,并已行 I¹³¹ 治疗,对于患者甲状腺癌的评估,通过定期的 PET-CT 复查,进行同步监测。近期随访的

PET-CT 结果未见甲状腺部位病灶,奥妥珠单抗联合来那度胺的方案未对甲状腺病灶产生影响。

参考文献

- 1 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115.
- 2 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会.中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)[J].中华肿瘤杂志,2021,43(7):707-735.
- 3 白雪,胡嘉成,赵一帆,等.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[J].内科急危重症杂志,2021,27(1):80-82.
- 4 Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica,2010,102(3):83-87.
- 5 Leich E, Salaverria I, Bea S, et al. Follicular lymphomas with and without translocation t(14;18) differ in gene expression profiles and genetic alterations[J]. Blood,2009,114(4):826-834.
- 6 Sorigue M, Sancho JM. Current prognostic and predictive factors in follicular lymphoma[J]. Ann Hematol,2018,97(2):209-227.
- 7 Meignan M, Cottreau AS, Versari A, et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in High-Tumor-Burden follicular lymphoma: a pooled analysis of three multicenter studies[J]. J Clin Oncol,2016,34(30):3618-3626.
- 8 Luminari S, Guerra L, Minoia C, et al. Total metabolic tumor volume is confirmed as independent prognostic factor in treatment Naïve follicular lymphoma patients and can be combined with FLIPI2 to improve prognostic accuracy. a FOLL12 substudy by the fondazione italiana linfomi[J]. Blood,2022,140(Suppl 1):1313-1315.
- 9 Pasqualucci L, Khiabani H, Fangazio M, et al. Genetics of follicular lymphoma transformation[J]. Cell Rep,2014,6(1):130-140.
- 10 O'shea D, Oriain C, Taylor C, et al. The presence of TP53 mutation at diagnosis of follicular lymphoma identifies a high-risk group of patients with shortened time to disease progression and poorer overall survival[J]. Blood,2008,112(8):3126-3129.
- 11 林志娟,徐兵.复发难治滤泡淋巴瘤治疗进展[J].白血病·淋巴瘤,2022,31(1):16-19.
- 12 Maeshima AM, Taniguchi H, Fukuhara S, et al. Follow-up data of 10 patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma with a CD20-negative phenotypic change after rituximab-containing therapy[J]. Am J Surg Pathol,2013,37(4):563-570.
- 13 Alduaij W, Ivanov A, Honeychurch J, et al. Novel type II anti-CD20 monoclonal antibody (GA101) evokes homotypic adhesion and actin-dependent, lysosome-mediated cell death in B-cell malignancies[J]. Blood,2011,117(17):4519-4529.
- 14 Tobinai K, Klein C, Oya N, et al. A Review of Obinutuzumab (GA101), a Novel Type II Anti-CD20 Monoclonal Antibody, for the Treatment of Patients with B-Cell Malignancies[J]. Adv Ther,2017,34(2):324-356.
- 15 Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. N Engl J Med,2017,377(14):1331-1344.
- 16 Seymour JF, Marcus R, Davies A, et al. Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression[J]. Haematologica,2019,104(6):1202-1208.
- 17 Balasubramanian S, Hodgkinson B, Schuster SJ, et al. Identification of a genetic signature enriching for response to ibrutinib in relapsed/refractory follicular lymphoma in the DAWN phase 2 trial[J]. Cancer Med,2022,11(1):61-73.

(2023-04-23 收稿 2023-05-28 修回)