

## · 病例报告 ·

## 含伊布替尼方案治疗高龄进展期小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病一例

蒲红斌<sup>1,2</sup>, 王吉<sup>3</sup>, 蔡力力<sup>4</sup>, 王晨欢<sup>5</sup>, 刘萃<sup>6</sup>, 朱宏丽<sup>1,2</sup>, 卢学春<sup>1,2</sup>, 杨波<sup>1,2\*</sup><sup>(1</sup>解放军医学院,北京 100853;中国人民解放军总医院;<sup>2</sup>第二医学中心血液科,<sup>3</sup>第二医学中心保健六科,<sup>4</sup>第二医学中心检验科,<sup>5</sup>第一医学中心消化内科,<sup>6</sup>第二医学中心超声科,北京 100853)

【关键词】 老年人;伊布替尼;小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病;Richter 综合征

【中图分类号】 R453.9

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.05.083

## 1 临床资料

患者男性,82岁,2008年6月以右侧颈部肿大包块入院。超声提示双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大,其内可见丰富的血流信号。血象各系为正常范围,且无发热、消瘦、盗汗等症状,未给予治疗,随访观察。2009年1月复查超声提示双侧颈部、腋窝、腹股沟淋巴结为异常肿大淋巴结。左侧腋窝淋巴结穿刺活检病理为“B小淋巴细胞淋巴瘤/B慢性淋巴细胞性白血病”,免疫组化染色显示肿瘤细胞“白细胞分化抗原(cluster of differentiation, CD)20(++), CD5(++), CD23(++), Ki-67(+<25%), B细胞淋巴瘤/白血病蛋白-2(B cell lymphoma/leukemia protein-2, Bcl-2)(++), CD10(-), Cyclin D1(-)”(图1)。骨髓穿刺示骨髓增生活跃,G:E=2.28:1,粒系占39.2%,红系占17.2%,淋巴细胞占40.8%,多以小淋巴细胞为主,幼稚淋巴细胞占0.4%。综合评估为 Rai 分期 I 期, Binet 分期 B 期,进展相对缓慢,无治疗指征。

2015年1月因右颌下肿物逐渐增大行颈部淋巴结穿刺,病理:右侧颈部镜下见淋巴结正常结构消失,代之以弥漫浸润的小-中等大小异性淋巴细胞,免疫组化结果示:CD20(+), CD3(-), CD21(+), CD23(+), CD5(+), CD43(+), Ki-67(+15%~25%), Bcl-2(+), CD10(-), Cyclin D1(-), 考虑为非霍奇金淋巴瘤(T细胞与B细胞混合型),予干扰素治疗后右颌下肿物明显缩小。同年3月再次行淋巴结活检,病理:经典型霍奇金淋巴瘤,富于淋巴细胞型。免疫组化:CD3(T细胞+), CD20(B细胞+), CD34(+), 配对盒基因5(paried box gene 5, PAX-5)(+), 髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)(散在细胞+), 多发性骨髓瘤基因1(multiple myeloma oncogene 1, MUM-1)(+), CD4(T细胞+), Ki-67(+25%~50%), Bcl-2(+), CD30(大细胞+), CD21(滤泡树突状细胞, follicular dendritic cells, FDC)(+), CyclinD1(-), CD10(-), 原位杂交检测EB病毒编码的小RNA(Epstein-Barr virus-encoded RNA, EBER)(+)。考虑为 Richter 综合征变异型(霍奇金淋巴瘤转化)。2015年4月至5月予 R-ABVD(利妥昔单抗、长春地辛、博来霉素、达卡巴嗪、多柔比星脂质体)方案化疗两个疗程,化疗后骨

髓抑制最高达IV度(白细胞计数 $0.61 \times 10^9/L$ ),评价疗效为疾病稳定(stable disease, SD)。2019年3月超声示腹膜后及腹腔多发异常肿大淋巴结,最大者约为8.5 cm×5.4 cm,双侧腋下、腹股沟区多发肿大淋巴。因疾病持续进展,2019年3月至5月给予三个疗程伊布替尼联合利妥昔单抗方案治疗,伊布替尼420 mg qd(首次为280 mg qd)。2019年5月6日之后开始伊布替尼单药维持治疗。该患者在伊布替尼联合利妥昔单抗(ibrutinib and rituximab, IR)方案治疗第一周期结束后1周内,白细胞及淋巴细胞比例明显下降,浅表和深部淋巴结较前有不同程度缩小。IR 方案治疗三个疗程后白细胞计数降为 $7.30 \times 10^9/L$ ,淋巴细胞比例降为60%。随访示浅表及深部肿大淋巴结持续缩小,2019年12月超声提示腹膜后及腹主动脉周围未见明显肿大淋巴结,评估疗效为部分缓解(partial remission, PR)。治疗期间监测血常规、血生化指标未出现明显血液学毒性及肝肾毒性。其外周血指标变化详见图2。该患者自2019年9月至2020年4月间断发生肺炎,经头孢曲松钠、美罗培南等抗感染治疗后好转。2020年7月发作急性胆囊炎、胆囊多发结石,合并急性非ST段抬高型心肌梗死,经抗血小板、扩冠、调脂、改善心脏供血等治疗后病情好转。

## 2 讨论

小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病是一种以CD5阳性成熟小B淋巴细胞在外周血、骨髓和淋巴结、脾脏过度聚集为特征的一种恶性血液病<sup>[1]</sup>。其在西方国家是最常见的成人白血病,在80岁以上的人群中发病率高达30/10万。常规治疗方案如FCR(利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺)、BR(苯达莫司汀、利妥昔单抗)易导致严重的骨髓抑制等副反应,并不适用于高龄人群。而伊布替尼是不可逆的布鲁顿酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase, BTK)抑制剂,在初治及复发难治的小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病中均有效<sup>[2]</sup>。研究发现通过观察伊布替尼单药或联合利妥昔单抗与传统化疗方案(苯达莫司汀联合利妥昔单抗)在初治65岁及以上老年患者中的疗效,发现含伊布替尼方案的无进展生存期要明显优于达莫司汀联合利妥昔单抗(bendamustine and rituximab, BR)方案<sup>[3]</sup>。

收稿日期:2023-07-02; 接受日期:2023-09-04

基金项目:2019年度军队保健专项课题(19BJZ28);解放军总医院新业务扶持项目(XYW-202107)

通信作者:杨波, E-mail: yangsongru312@163.com

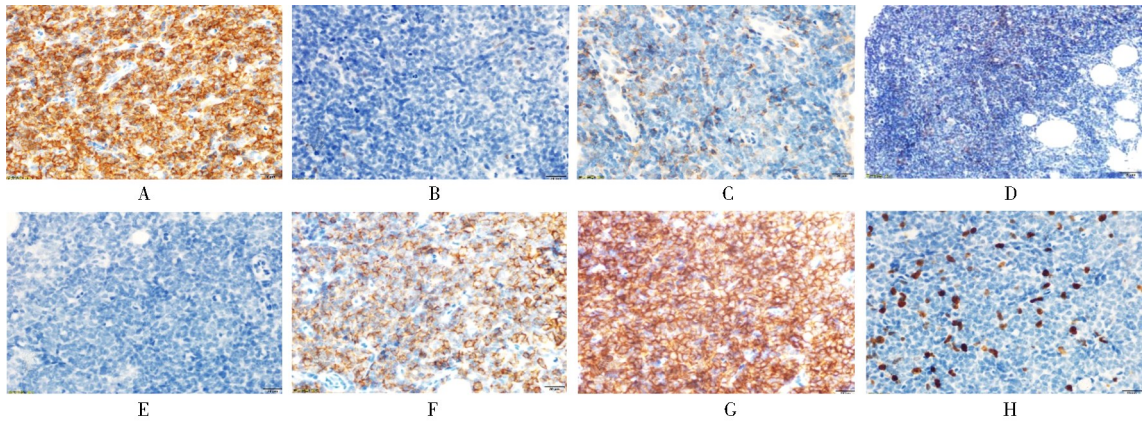


图1 左侧腋窝淋巴结穿刺免疫组化结果

Figure 1 Immunohistochemical results of left axillary lymph node puncture in January 2009 (immunohistochemistry ×400)

A: BCL-2 positive; B: CyclinD1 negative; C: CD3 positive; D: CD5 positive; E: CD10 negative; F: CD20 positive; G: CD23 positive; H: Ki-67(positive, <25%).

BCL-2: B cell lymphoma/leukemia protein-2; CD: cluster of differentiation.

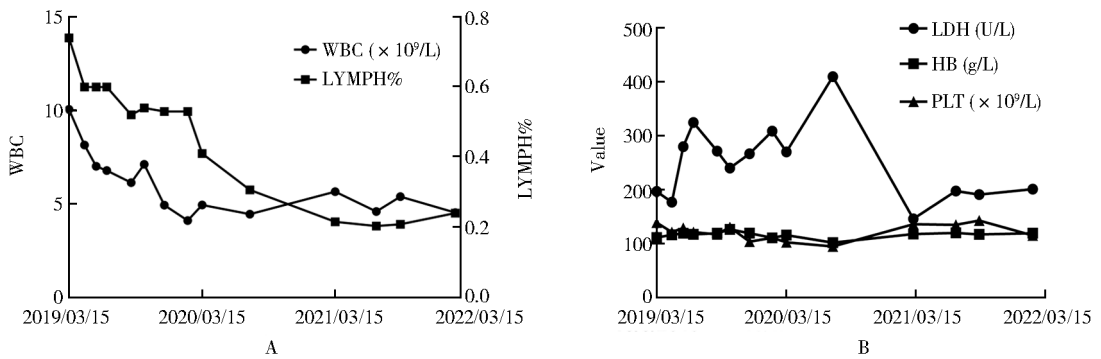


图2 外周血指标变化曲线

Figure 2 Change curve of peripheral blood indicators

A: peripheral blood white blood cell count and lymphocyte percentage; B: lactate dehydrogenase, hemoglobin and platelet count in peripheral blood.

WBC: white blood cell; LYMPH%: percentage of lymphocytes; LDH: lactate dehydrogenase; HB: hemoglobin; PLT: platelet count.

本例患者属于高龄(82岁),病程复杂,在Richter转化后采用R-ABVD方案治疗,化疗过程中出现了IV度骨髓抑制。后因疾病进展,开始采用小剂量IR方案(伊布替尼280mg qd)治疗后未出现明显不良反应,加大伊布替尼用量至标准剂量(420mg qd)及后续伊布替尼单药维持治疗后,肿大淋巴结明显消退,最终疗效达到PR。

该患者在伊布替尼初始治疗期间未发生明显不良事件,但在用药半年后开始间断出现肺炎,且在2020年7月发作急性胆囊炎、胆囊多发结石,合并急性非ST段抬高型心肌梗死,与文献中报道的伊布替尼不良事件相一致<sup>[4,5]</sup>。高龄患者心、肺等基础功能差,抵抗力低下,我们在用药过程中密切随访患者,经过及时处理,患者肺炎等症状得到了很好控制。

目前伊布替尼治疗高龄尤其是年龄>70岁的小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病患者报道较少,本例患者经过长达41个月的伊布替尼用药史,疾病进展得到控制,疗效达到PR,且治疗过程中发生的不良事件能够及时有效地解决,取得了较为满意的治疗效果,这为高龄患者的治疗提供了一个有意义的选择。但由于高龄患者全身器官基础情况较差,需要制定个体化用药方案,且在治疗过程中需密切关注伊布替尼的不良反应,及时调整用药方案,以改善患者预后。

【参考文献】

- [1] Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures[J]. Am J Hematol, 2021, 96(12): 1679-1705. DOI: 10.1002/ajh.26367.
- [2] Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2015, 373(25): 2425-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388.
- [3] Woyach JA, Ruppert AS, Heerema NA, et al. Ibrutinib regimens versus chemoimmunotherapy in older patients with untreated CLL[J]. N Engl J Med, 2018, 379(26): 2517-2528. DOI: 10.1056/NEJMoa1812836.
- [4] Mato AR, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis[J]. Haematologica, 2018, 103(5): 874-879. DOI: 10.3324/haematol.2017.182907.
- [5] 宋敏, 张子雨, 张宏伟, 等. 基于FAERS数据库的伊布替尼不良事件信号挖掘研究[J]. 肿瘤药学, 2021, 11(4): 406-412. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2021.04.04.