

R2联合奥布替尼治疗高龄初诊弥漫大B细胞淋巴瘤1例并文献复习

彭晓敏^{1*}, 李 银², 贾国霞¹, 林明东¹, 周镇锋¹, 徐 萌^{2#}

¹暨南大学第一临床医学院, 广东 广州

²暨南大学附属第一医院肿瘤科, 广东 广州

收稿日期: 2024年11月16日; 录用日期: 2024年12月9日; 发布日期: 2024年12月17日

摘 要

患者, 女, 85岁, 该患者初诊断为非生发中心型(non-GCB型)弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse Large B-Cell Lymphoma, DLBCL) IV期A组, IPI 4分高危, KPS评分: 40分, PS评分: 3~4分, 既往有冠心病史, 免疫组化: CD20 (+), Ki-67 (约80%+), CD79a (+), PAX5 (+), CD19 (+), BCL-2 (约85%中+), BCL-6 (约25%中 - 弱+), MUM-1 (约30%中 - 弱+), C-myc (约20%中 - 弱+), P53 (约85%中 - 强+), CD15 (+), CD30 (+), CyclinD1 (-), CD34 (灶+), 采用R2 (利妥昔单抗 + 来那度胺)联合奥布替尼方案治疗后颈部肿块明显缩小, 疗效较满意。本文阐述高龄弥漫大B细胞淋巴瘤患者诊断经过、治疗方案及文献回顾。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, R2, 奥布替尼

A Case of R2 Combined with Orelabrutinib in the Treatment of Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma in the Elderly and Literature Review

Xiaomin Peng^{1*}, Yin Li², Guoxia Jia¹, Mingdong Lin¹, Zhenfeng Zhou¹, Meng Xu^{2#}

¹The First Clinical Medical College of Jinan University, Guangzhou Guangdong

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou Guangdong

Received: Nov. 16th, 2024; accepted: Dec. 9th, 2024; published: Dec. 17th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 彭晓敏, 李银, 贾国霞, 林明东, 周镇锋, 徐萌. R2 联合奥布替尼治疗高龄初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 614-618. DOI: 10.12677/acm.2024.14123126

Abstract

The patient, an 85-year-old female, was initially diagnosed with non-germinal center (non-GCB) diffuse large B-cell lymphoma stage IV group A, IPI score 4, high-risk, KPS score: 40 points, PS score: 3~4 points, previous history of coronary artery disease, immunohistochemistry: CD20 (+), Ki-67 (about 80%+), CD79a (+), PAX5 (+), CD19 (+), BCL-2 (about 85% medium+), BCL-6 (about 25% medium-weak+), MUM-1 (about 30% medium-weak+), C-myc (about 20% medium-weak+), P53 (about 85% medium-strong+), CD15 (+), CD30 (+), CyclinD1 (-), CD34 (foci+), R2 (rituximab + lenalidomide) combined with orelabrutinib regimen after treatment with neck lump significantly reduced, and the efficacy was satisfactory. This article describes the diagnosis, treatment regimen and literature review of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma.

Keywords

Diffuse Large B-Cell Lymphoma, R2, Orelabrutinib

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是全球最常见的非霍奇金淋巴瘤类型, 约占不同地理区域所有病例的 30%~40%。DLBCL 是一种侵袭型肿瘤, 临床典型表现为患者淋巴结和结外部位出现迅速生长的肿块[1], 多见于颈部或腹部。根据 2010~2017 年 SEER 项目数据中根据年龄划分的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 DLBCL 的流行病学, DLBCL 的发病率高峰在 60 岁, 诊断时的中位年龄为 60~70 岁, 约 35%的病例发生在 75 岁以上的患者[2]。我们将阐述一例高龄弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者诊断经过、治疗方案及文献回顾。

2. 病例资料

患者, 女性, 85 岁, 因“胸闷气促、吞咽困难, 左侧颈部肿物进行性增大 1 月余”入院。患者 2023 年 1 月出现胸闷气促、多活动后加重、休息稍缓解, 夜间阵发性呼吸困难, 坐位可缓解, 伴咳嗽、咳中量黄粘痰, 吞咽困难, 左侧颈部肿物进行性增大, 查体: 左侧颈部可见一巨大肿块, 大小约 7*5 cm, 质韧, 边界不清, 活动度差, 就诊我院心血管内科, 患者既往有高血压病(极高危)、冠状动脉粥样硬化性心脏病 PCI 术后、偶见窦性停搏及短暂的全心停搏病史, 胃炎病史, 实验室检查: 肌酐 94 $\mu\text{mol/L}$, 肾小球滤过率 47.8 ml/min, ALT: 11 U/L, AST: 20 U/L, LDH: 289 U/L, B2-MG: 5.074 mg/L, 脑钠肽 proBNP: 3530 ng/L, 2023-2-13 患者出现血压下降, 血压最低 66/40 mmHg, 予心电监护、监测 CVP、扩容、维持血液循环等处理, 患者一般情况好转后, 为明确颈部肿物性质转入肿瘤科, 行左侧颈部肿物活检: 病理诊断: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非生发中心来源(Hans 分型), 伴有 CD30 表达。免疫组化: CD20(+), CD3(-), CD38(-), CD138(-), P-CK(-), EMA(-), GATA3(-), PAX8(-), TTF-1(-), CDX2(-), CD31(-), Ki-67(约 80%+), CD79a(+), PAX5(+), CD19(+), CD5(-), BCL-2(约 85%中+), CD10(-), BCL-6(约 25%中-弱+), MUM-1(约 30%中-弱+), C-myc(约 20%中-弱+), P53(约 85%中-强+), CD15(+), CD30(+), CyclinD1(-), CD34(灶+), SOX-11(-)。原位杂交: EBERs(-)(图 1)。骨髓穿刺提示: 骨髓组织增生活跃, 粒系、红系、巨核系可见淋巴细胞及浆细胞散在。免疫组化: CD20(散在+), PAX(散

在+)。2023-03-02 正电子发射计算机断层显像(PET-CT)示:鼻咽双侧壁及顶后壁占位,糖代谢增高,累及颅底骨质、局部软组织,沿神经侵犯;左侧咽后间隙、左侧颈部 IB/II/III/IV 区(大者短径 6.2 cm)、双侧颈部 V 区、左侧胸肌间及腋窝、左侧腹膜后(左肾周间隙)多发淋巴结,部分融合伴坏死,糖代谢增高,颈部软组织及骨质受累及;心脏彩超示: LVEF: 58%,室间隔稍厚,主动脉瓣退行性变并反流(轻),二尖瓣返流(轻)、三尖瓣返流(中),左室舒张功能降低。综上所述,诊断为:弥漫大 B 细胞淋巴瘤,IV 期,Has 分型 non-GCB 型, IPI 评分 4 分高危。

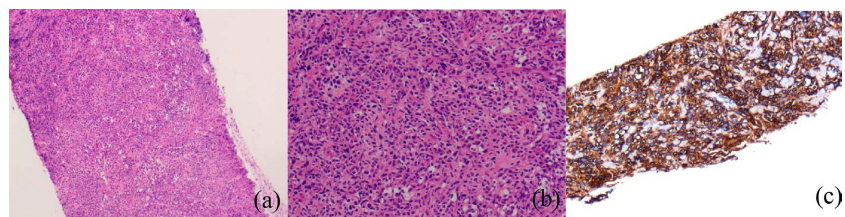


Figure 1. (a)~(c) Immunohistochemistry: CD20 (+), Ki-67 (about 80%+), CD79a (+), PAX5 (+), CD19 (+), BCL-2 (about 85%), BCL-6 (about 25%), MUM-1 (about 30%), C-myc (about 20%), P53 (about 85%), CD15 (+), CD30 (+), CD34 (foci+)

图 1. (a)~(c)免疫组化: CD20(+), Ki-67(约 80%+), CD79a(+), PAX5(+), CD19(+), BCL-2(约 85%), BCL-6(约 25%), MUM-1(约 30%), C-myc(约 20%), P53(约 85%), CD15(+), CD30(+), CD34(灶+)

因患者高龄, KPS 评分: 40 分, PS 评分: 3~4 分, 于 2023 年 3 月开始规律行 R2 (利妥昔单抗 400 mg d0 + 来那度胺 10 mg qd d1~d21 q4w) + 奥布替尼 100 mg qd 的联合治疗方案 4 程, 7-3 行中期影像学评估, 疗效评估 PR, KPS 评分: 70 分, PS 评分: 2~3 分, 左侧颈部淋巴结缩小至 1.2*0.7 cm (图 2), 继续当前方案行 2 程治疗后出院, 出院后 16 天患者出现急性上消化道出血情况入我院 ICU, 经积极抢救后, 患者病情稳定后暂时停止抗肿瘤治疗, 为防止肿瘤复发压迫气管、食管威胁生命, 建议患者加用放疗, 患者及家属拒绝。

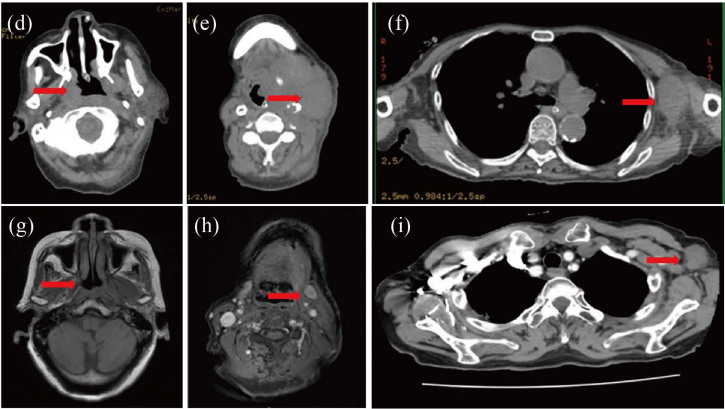


Figure 2. (d)~(f): 2023-03-02 PET/CT images show tumor invasion before treatment; (g)~(h) 2023-07-03 Nasopharyngeal + non-contrast cranial scan + enhanced resonance imaging images after treatment; (i) 2023-07-04 Chest noncontrast + contrast-enhanced CT after treatment (Note: Figures (f) and (i) are both axillary lymph nodes, which are not at the same level due to different positions)

图 2. (d)~(f): 2023-03-02 PET/CT 图像显示患者治疗前肿瘤侵犯情; (g)~(h) 2023-07-03 治疗后鼻咽 + 颅脑平扫 + 增强共振成像图像; (i) 2023-07-04 治疗后胸部平扫 + 增强 CT (注: (f)图及(i)图均为腋窝处淋巴结, 因摆放体位不同导致不在同一层面)

3. 讨论

老年 DLBCL 预后评估建议采用老年预后指数模型, 其中包含简易老年评估体系(sGA)、淋巴瘤国际预后评分(IPI)和 HGB。其中国际预后指数(IPI), 根据年龄、分期、LDH、PS 和结节部位数量, 将患者分为四类不同预后的风险: 低风险、低-中等风险、高-中等风险和高风险; 且年龄 > 60 岁是 IPI 评分中最强大的不良预后特征之一[3]; 同时根据 Hans 分型将 DLBCL 分型为生发中心(GCB)和非生发中心(non-GCB)型, Atif A. Hashmi 等人发现非 GCB 型 DLBCL 的 Ki 67 指数高于 GCB 亚型 DLBCL, non-GCB 亚型较 GCB 型 DLBCL 的预后较差[4], 其他包括伴有合并症、体能状态下降、双表达、二或三打击淋巴瘤等均与预后不良有关。综上所述, 我们该名患者高龄、诊断为 non-GCB 型的 DLBCL, 伴有心脏合并症及结节外器官侵犯, 提示患者治疗后可能有一个不良预后结局。参考 DLBCL 患者的标准治疗是利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP), 使用该方案, 大约 60%~70%的 DLBCL 患者治愈疾病。然而, 仍有 30%~40%的患者存在耐药和复发等问题, 或者在一小部分患者中, 对 R-CHOP 疗法是难治的[5], 因此该治疗方案尚存在争论, 标准治疗失败的患者几乎没有好的治疗选择, 因此对患者来说选择合适的治疗方案是关键。

针对老年 DLBCL 患者的有效治疗, 挑战包括 DLBCL 的不利生物学特征、老年脆弱性、次优治疗选择和细胞毒性化疗的毒性等[2], 选择合适个体化的治疗方案、改善预后、减轻治疗带来的不良反应对老年患者至关重要, 对于适合化疗的老年患者给予标准足剂量 R-CHOP 方案治疗, 对于不适合标准化疗的(unfit)/虚弱(frail)的高龄(>80 岁)患者, NCCN 指南建议采用 R-miniCHOP 作为标准治疗方案, 针对合并心脏合并症的患者可采用非蒽环类药物化疗[6]。高龄 DLBCL 患者的复杂多样的基础疾病、对标准免疫化疗治疗较差的耐受性以及衰老相关的遗传学预后因素, 其中预后因素包括临床特征例如年龄、基因表达亚群、免疫调节、基因突变例如 FAT4 等[7], 因此高龄患者的最佳治疗方案仍在探索[8], 寻找有效且毒副作用小的治疗方案迫在眉睫, 探索靶向联合免疫药物的非化疗方案治疗老年 DLBCL 是目前国内外研究的热点[9]。在一项针对 DLBCL 老年或不健康患者的一线治疗研究中, Yanan 等人表明 SMART (利妥昔单抗 + 来那度胺 + BTKi)方案治疗老年 non-GCB DLBCL 患者, 结果显示 ORR 和 CRR 分别为 87.5% 和 62.5%, 1 年 PFS 率为 81% [10]; Westin 等人在 Smart Start 研究中: 一项针对初治 non-GCB DLBCL 患者的 II 期试验, 先导治疗两个周期的 RLI (利妥昔单抗、来那度胺和伊布替尼)随后采用 RLI 联合标准化疗治疗 6 个周期, 两个周期的 RLI 后, ORR 为 86.2%, CR 率为 36.2%, 治疗结束时, ORR 为 100%, CR 率为 94.5%, 2 年时 PFS 和 OS 分别为 91.3%和 96.6% [11]; 与既往相比 R2 (利妥昔单抗、来那度胺)联合 BTK 抑制剂的无化疗的联合方案治疗对新诊断的 non-GCB DLBCL 患者展现出较高疗效, 可以作为一种有效一线治疗选择。

本例患者高龄并伴有多重不良预后因素, 因此选择高效且毒副作用低的治疗方案尤为关键, 传统的 BTK 抑制剂因脱靶效应抑制 NK 细胞上的 ITK, 进而削弱抗 CD20 单抗的 ADCC 效应, 新型 BTK 抑制剂奥布替尼由于激酶选择性强, 脱靶效应相关的不良反应发生率低, 不影响 ADCC 效应, 联合治疗能提高临床疗效[12], 因此结合既往国内外研究及患者自身情况, 我们选择 R2 (利妥昔单抗 400 mg d0 + 来那度胺 10 mg d1~d21 q4w)联合 BTKi (奥布替尼 100 mg qd)的治疗方案, 同时考虑患者冠状动脉粥样硬化性心脏病 PCI 术后长期口服抗血小板药物和其他基础疾病等情况, 以及来那度胺药物的深静脉血栓、胃肠道反应、皮疹、出血和奥布替尼药物的粒细胞减少、出血、感染等不良反应, 故我们适当降低该两种药物剂量, 在该方案治疗下, 患者治疗期间显示出较好疗效。根据指南建议, 针对晚期 DLBCL 经过免疫化疗后, 对于肿块较大或残存病变可行放射治疗以改善预后、提高生活质量, 本例患者及家属因自身原因拒绝放疗。

综上所述, 针对晚期高龄 non-GCB 型的脆弱 DLBCL 患者, 伴有多重不良预后因素, 结合目前国内外相关研究, 尝试使用 R2 联合 BTKi (奥布替尼) 方案治疗该患者治疗期间显示出较高疗效, 然而患者后期出现消化道出血, 考虑患者自身胃炎基础病情况下, 不排除使用抗肿瘤药物本身或药物联合作用所致, 因此针对多重不良预后因素的高龄 non-GCB DLBCL 患者, 探索一种高效低毒的新型标准治疗方案, 是目前面临的一个巨大挑战。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] Li, S., Young, K.H. and Medeiros, L.J. (2018) Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Pathology*, **50**, 74-87. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2017.09.006>
- [2] Di, M., Huntington, S.F. and Olszewski, A.J. (2020) Challenges and Opportunities in the Management of Diffuse Large B-Cell Lymphoma in Older Patients. *The Oncologist*, **26**, 120-132. <https://doi.org/10.1002/onco.13610>
- [3] Ansell, S.M. (2015) Non-Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings*, **90**, 1152-1163. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.04.025>
- [4] Hashmi, A.A., Iftikhar, S.N., Nargus, G., Ahmed, O., Asghar, I.A., Shirazi, U.A., et al. (2021) Ki67 Proliferation Index in Germinal and Non-Germinal Subtypes of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cureus*, **13**, e1312. <https://doi.org/10.7759/cureus.13120>
- [5] Susanibar-Adaniya, S. and Barta, S.K. (2021) 2021 Update on Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Review of Current Data and Potential Applications on Risk Stratification and Management. *American Journal of Hematology*, **96**, 617-629. <https://doi.org/10.1002/ajh.26151>
- [6] Tilly, H., Gomes da Silva, M., Vitolo, U., Jack, A., Meignan, M., Lopez-Guillermo, A., et al. (2015) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Annals of Oncology*, **26**, v116-v125. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv304>
- [7] Lv, L., Qi, X., Wang, C., Ma, Y., Nie, Y., Abulaiti, R., et al. (2023) Identification of FAT4 as a Positive Prognostic Biomarker in DLBCL by Comprehensive Genomic Analysis. *Clinical and Experimental Medicine*, **23**, 2675-2685. <https://doi.org/10.1007/s10238-023-01018-z>
- [8] Xu, P., Shi, Z., Qian, Y., Cheng, S., Zhu, Y., Jiang, L., et al. (2022) Ibrutinib, Rituximab, and Lenalidomide in Unfit or Frail Patients Aged 75 Years or Older with De Novo Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Phase 2, Single-Arm Study. *The Lancet Healthy Longevity*, **3**, e481-e490. [https://doi.org/10.1016/s2666-7568\(22\)00123-4](https://doi.org/10.1016/s2666-7568(22)00123-4)
- [9] Nowakowski, G.S. and Czuczman, M.S. (2015) ABC, GCB, and Double-Hit Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Does Subtype Make a Difference in Therapy Selection? *American Society of Clinical Oncology Educational Book*, **35**, e449-e457. https://doi.org/10.14694/edbook_am.2015.35.e449
- [10] Zhu, Y., Zhang, X., Wei, J., Yang, C., Tong, H., Mai, W., et al. (2022) Rituximab, Lenalidomide and BTK Inhibitor as Frontline Treatment for Elderly or Unfit Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Real-World Analysis of Single Center. *Experimental Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 57. <https://doi.org/10.1186/s40164-022-00314-w>
- [11] Westin, J., Davis, R.E., Feng, L., Hagemester, F., Steiner, R., Lee, H.J., et al. (2023) Smart Start: Rituximab, Lenalidomide, and Ibrutinib in Patients with Newly Diagnosed Large B-Cell Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, **41**, 745-755. <https://doi.org/10.1200/jco.22.00597>
- [12] Yu, H., Wang, X., Li, J., Ye, Y., Wang, D., Fang, W., et al. (2021) Addition of BTK Inhibitor Orelabrutinib to Rituximab Improved Anti-Tumor Effects in B Cell Lymphoma. *Molecular Therapy—Oncolytics*, **21**, 158-170. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2021.03.015>