

## • 病例报告 •

## 伊布替尼单药治疗难治复发性 B 细胞淋巴瘤 3 例并文献复习\*

王莹<sup>1</sup> 闫志凌<sup>1</sup> 李护君<sup>1</sup> 张焕新<sup>1</sup> 祁岳坤<sup>1</sup> 田宇<sup>1</sup> 李振宇<sup>1</sup> 徐开林<sup>1</sup>

[关键词] 伊布替尼;BTK 抑制剂;B 细胞淋巴瘤

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2020.09.012

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] D

## Single-agent Ibrutinib in the treatment of relapsed and refractory B cell lymphoma: three cases report and literature review

**Summary** Bruton's tyrosine kinase (BTK), an important mediator of the BCR signal pathway, plays an important role in the formation of B-cell lymphoma. Ibrutinib is an oral active BTK inhibitor that effectively inhibits the malignant proliferation and induces apoptosis of B cells. As a single agent, it has shown extremely promising activity in relapsed and refractory B-cell lymphoma patients with well tolerability and acceptable toxicities. In our department, 3 patients with relapsed and refractory B-cell lymphoma received single-agent Ibrutinib achieved remission in short time.

**Key words** Ibrutinib; Bruton tyrosine kinase inhibitor; B cell lymphoma

Bruton 酪氨酸激酶 (Bruton tyrosine kinase, BTK) 是 B 细胞受体 (B cell receptor, BCR) 信号通路的重要中介分子, 在 B 细胞淋巴瘤的形成中发挥重要作用。伊布替尼 (Ibrutinib) 是口服不可逆 BTK 抑制剂, 可有效抑制 B 细胞增殖并诱导其凋亡; 在套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤 (chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)、边缘区淋巴瘤 (marginal zone lymphoma, MZL) 等多种 B 细胞淋巴瘤的治疗中, 单药伊布替尼取得了良好的疗效及安全性。我科于 2018 年 1 月起应用伊布替尼治疗难治复发性 B 细胞淋巴瘤 3 例, 短期取得一定效果, 现结合文献复习报告如下。

## 1 病例资料

例 1, 女, 49 岁, 2012 年 5 月因腹痛、腹胀, 查 CT 示腹主动脉旁占位, 盆腔多发肿大淋巴结影, 彩超示颈部、腋窝、腹股沟多发肿大淋巴结, 行左颈部淋巴结活检病理示滤泡散在, 极向消失, 以中心细胞为主, 中心母细胞  $<15$  个/HPF, 滤泡见异常细胞浸润, 免疫组织化学显示  $CD20^{+}$   $CD3^{-}$   $CD5^{-}$   $CD10^{+}$   $CyclinD1^{-}$   $CD21^{+}$   $FDC^{+}$   $Ki67$  20%~50%  $CD4^{-}$   $CD8^{-}$   $TIA1^{-}$ , 诊断为滤泡淋巴瘤 2 级 (ⅢA 期), 予以 R-CHOP 方案化疗 3 个周期, 复查肿块明显缩小。2013 年 5 月, 患者出现左髌部不适, 予

以 R-CHOPE 化疗, 后行细胞免疫治疗 3 次。2014 年 2 月, 患者再次感腹胀, 中药治疗未见好转, 行 R-ESHAP 化疗 2 个周期, ESHAP 化疗 1 个周期, 症状好转。2014 年 12 月, 患者出现腹股沟淋巴结明显肿大伴腰部疼痛, 来我院, 建议患者再次活检, 患者拒绝。2015 年 1 月 6 日参加苯达莫司汀药物临床试验, 共 6 个周期, 结束后复查淋巴结明显缩小。2017 年 6 月, 患者再次出现腹胀, PET-CT 示: 腹盆腔内多发团块状密度增高影, 大网膜、系膜增厚, 鼻咽右侧壁及口咽左侧壁葡萄糖代谢浓聚灶; 予以 R-EP 方案化疗 1 个周期后, 2017 年 8 月 21 日行自体抗  $CD19^{+}$   $CD20$  CAR-T 治疗, 复查 CT 示腹盆腔内团块缩小, 腹膜后、腹股沟淋巴结增多, 部分增大。2018 年 1 月, 患者腹部及上肢疼痛, CT 示双肾异常密度影, 多发骨质破坏伴软组织肿块形成, 胸腔及腹盆腔积液基本吸收, 腹盆腔病灶及腹股沟淋巴结较前缩小, 2018 年 1 月 26 日予以 R-VP 方案化疗 1 个周期未见明显好转。患者于 2018 年 2 月 14 日开始口服伊布替尼 420 mg/d, 1 周后腹部及上肢疼痛好转, 2018 年 3 月 16 日复查 CT 示腹盆腔病灶较前部分缩小, 2018 年 4 月 30 日再次复查 CT 示腹盆腔病灶较前缩小。服药 1 个月后, 患者出现带状疱疹, 无明显骨髓抑制、骨骼疼痛及胃肠道不良反应。

例 2, 男, 25 岁, 2016 年 8 月出现间断肢体放电样麻木感, 行脑脊液等相关检查考虑结核性脑膜炎, 抗痨治疗 3 个月无好转。2017 年 2 月出现发作性视物重影, 言语欠流利, PET/CT 示: 视交叉区、左侧顶叶皮层及右侧小脑多发代谢增高灶; 右侧额

\* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81700177)

<sup>1</sup> 徐州医科大学附属医院血液科, 徐州医科大学血液病研究所 (江苏徐州, 221002)

通信作者: 徐开林, E-mail: lihmd@163.com

叶局部皮层代谢增高;腰椎穿刺:脑脊液压力 $>330$  mmH<sub>2</sub>O,白细胞总数 $30\times 10^6/L$ ,Pro 0.75 g/L,可见异形肿瘤细胞,胞体较大,CD20(+),Ki-67(+),CD79a(+),CD3(-);流式:可见一群较大淋巴细胞,占8%,CD20(+),未见轻链限制性;基因重排:IgH、Igκ(+);骨髓形态及活检未见异常,诊断为原发中枢神经系统B细胞淋巴瘤。2017年3月起行R-MA化疗6个周期,同时行腰穿+鞘注。2017年10月行自体干细胞移植。2017年11月患者出现颈项僵硬伴疼痛,视力进行性下降至失明,手足麻木,嗅觉、味觉减退,脑脊液流式示异常B淋巴细胞占63.36%,头颅MRI增强未见明显异常,先后给予地塞米松、来那度胺、替莫唑胺应用未见明显好转。2018年1月患者双下肢无力,渐加重至双下肢瘫痪;感觉丧失,从下向上逐渐蔓延,乳头上三指以下平面感觉丧失,伴大小便失禁,来我院行CAR-T治疗。2018年2月7日予以FC方案预处理,2018年2月12日行抗CD20 CAR-T细胞回输,监测CAR-T细胞水平波动,但总体水平不高。2018年3月8日给予替莫唑胺口服,头痛及四肢感觉较前稍有好转,前胸壁感觉截断由乳头上下移至乳头下2指。2018年4月6日给予甲氨蝶呤8 g应用,间断行腰穿+鞘注,但患者双下肢仍无自主活动,胸部以下感觉丧失,视力丧失。2018年4月18日开始伊布替尼420 mg/d口服,服药10 d后,患者感觉截断面逐渐下移,腹部感觉好转,嗅觉及味觉恢复,双上肢感觉正常;服药后1个月,患者感觉截断面下移至脐下2指,腹部感觉明显恢复;出现Ⅲ度骨髓抑制,无其他不良反应。

例3,男,93岁,2016年4月因消瘦至我院行腹部CT:腹主动脉旁占位性病伴多发淋巴结增大,行B超引导下穿刺活检,免疫组织化学示:CD20(弥漫+),PAX-5(弥漫+),CD3(部分+),CD5(部分+),CD21(滤泡树突状细胞+),CD23(弥漫+),Cyclin D1(-),Bcl-2(弥漫+),CD10(+),Bcl-6(+),CD138(-),CD30(灶+),CD123(-),Ki67(+,局部约20%),PET/CT示主动脉旁团片状软组织密度影,大小约125 mm×85 mm,SUV-max约7.1 g/mL,病灶包绕腹主动脉、下腔静脉、肾动静脉,与左侧肾上腺分界不清,周围示增大淋巴结影,诊断为小B细胞性淋巴瘤(ⅡB期),予以RD、R-COP方案化疗后淋巴结无明显缩小,后给予R-COPE方案化疗后肿块较前明显缩小,继予R-COPE方案化疗4个周期,R-VP方案化疗1次。2017年4月复查腹膜后淋巴结明显肿大,先后行R-CHOP、R-MINI-COP、R-EP方案化疗,后复查腹膜后肿块大小约90 mm×57 mm。2018年2月,患者出现左侧颈部、腋窝及腹股沟多发肿大淋巴结,腹膜后淋巴结增大,行R-COP方案化疗,淋巴结缩

小不明显。2018年4月患者出现双下肢水肿明显,彩超示腹膜后肿块增大,左肾积水,遂于4月24日服用伊布替尼420 mg/d,后颈部及腹股沟淋巴结较前缩小,双下肢水肿好转。服药期间患者偶感恶心,不良反应轻微。

## 2 讨论

BTK在B细胞淋巴瘤的发生过程中发挥重要作用,伊布替尼作为强效的BTK抑制剂,可与BTK活性位点上的半胱氨酸残基(Cys-481)选择性地共价结合,也可通过抑制Tyr-223的自身磷酸化抑制BTK的完全活化,进而抑制BCR信号通路的激活<sup>[1]</sup>,有效阻止肿瘤从B细胞迁移至适宜肿瘤生长的淋巴组织,减少B细胞恶性增殖并诱导其凋亡。

伊布替尼先后获美国FAD批准应用于治疗多种B细胞淋巴瘤,如复发或难治性MCL、经治CLL/SLL<sup>[2]</sup>、华氏巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinaemia,WM)以及经治复发/难治性MZL等,并获批用于一线治疗CLL。一项随机、多中心、开放的Ⅲ期临床试验表明,既往接受过至少一次治疗的CLL/SLL患者,单药伊布替尼可显著延长无进展生存(progression-free survival,PFS),75%的患者PFS长达2年,治疗6个月病情未见恶化的患者占比为88%,83%的染色体17p13.1缺失患者病情维持稳定;总有效率为43%,总生存率达90%<sup>[3]</sup>。对初治、难治复发CLL患者予以伊布替尼单药治疗,总有效率达89%,其中完全缓解率在两者中分别达29%、10%;5年PFS率分别为92%、44%;难治复发患者中位PFS为51个月,其中del(11q)、del(17p)和无IGHV,中位PFS分别为51、26和43个月<sup>[4]</sup>。在难治复发MCL中,伊布替尼单药治疗的总有效率达68%,中位PFS为13.9个月;中位起效时间为1.9个月,完全缓解时间为5.5个月,意味着延长服药时间可增加药物反应;在中位2年的随访中,31%无进展生存,47%患者仍然生存<sup>[5]</sup>。另一项的随机、多中心、开放性的Ⅲ期临床试验表明,在20个月的随访期间内,接受伊布替尼单药治疗的复发难治MCL患者中位PFS为14.6个月,总有效率为71.9%,完全缓解率为18.7%,6.5%的患者因药物不良反应而不能继续治疗<sup>[6]</sup>。对31例利妥昔单抗耐药的难治复发WM患者予以伊布替尼,18个月总有效率达90%,中位首次应答时间为1个月,18个月PFS率达86%,总生存率达97%;不良反应在可控范围内,仅2例患者不能耐受<sup>[7]</sup>。在一项伊布替尼治疗复发难治MZL的Ⅱ期临床研究中,进行了中位19.4个月的随访,患者总有效率达48%,完全缓解率为3%,中位PFS为14.2个月<sup>[8]</sup>。

目前仍有多项临床试验正在评估伊布替尼对

其他肿瘤适应证的拓展治疗作用,研究发现伊布替尼在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)<sup>[9]</sup>、滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)、多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)等的临床试验中也显示出了良好的潜力。伊布替尼治疗中位年龄 63 岁的复发/难治性 DLBCL 患者的一项 II 期临床研究结果显示,活化 B 细胞样(active B-cell-like,ABC)亚型总有效率为 40%,完全缓解率为 8%,部分缓解率为 32%,平均 PFS 为 5.5 个月。Wilson 等<sup>[10]</sup>发现伊布替尼单药治疗 DLBCL 的总有效率在 ABC 和生发中心(germinal center B-cell-like,GCB)组分别为 37% 和 5%,ABC 组中存在 BCR 突变的患者总有效率达 55.5%,BCR 突变和 MYD88 突变同时存在的患者总有效率达 80%,在无 BCR 突变的 ABC 组中,总有效率为 31%。对于原发中枢神经系统淋巴瘤(13 例),伊布替尼治疗的总有效率达 77%(10/13),其中 5 例获得完全缓解<sup>[11]</sup>。在复发难治性 FL 中,单药伊布替尼治疗的总有效率达 55%,中位 PFS 为 13.4 个月。Bartlett 等<sup>[12]</sup>的 II 期临床研究中,总有效率为 37.5%,完全缓解率达 12.5%,中位 PFS 为 14 个月,2 年 PFS 率达 20.4%。对复发难治的 MM 患者,予以伊布替尼 840 mg/d 联合地塞米松治疗临床获益率最高,达 28%,中位 PFS 达 4.6 个月<sup>[13]</sup>。此外,伊布替尼在伴 MYD88 L265P 突变的复发难治的 Bing-Neel 综合征患者中疗效显著<sup>[14]</sup>;1 例未检测到 MYD88 L265P 突变的 Bing-Neel 综合征患者,采取伊布替尼一线治疗亦取得明显疗效<sup>[15]</sup>。

目前国内尚无大宗临床数据报道伊布替尼用于 B 细胞淋巴瘤治疗的临床疗效及安全性。我科接受伊布替尼单药治疗的 3 例患者均为难治复发性 B 细胞淋巴瘤,在接受含利妥昔单抗方案的多次化疗、自体干细胞移植甚至 CAR-T 等规范化治疗后,原发病仍未获得有效缓解;而应用伊布替尼,目前短期内疗效显著,临床症状改善,不良反应轻微,具有良好的耐受性。然而,随访时间较短,其长期疗效及安全性尚不明显,仍需大量、长期的临床数据来进一步验证;还有些潜在问题值得深入研究,包括耐药、药物作用的持久性等。

### 参考文献

- [1] 卜凡丹,刘新月. BTK 抑制剂治疗套细胞淋巴瘤的研究进展[J]. 临床血液学杂志,2016,29(3):255-258.
- [2] 王志清,徐祖琼,朱学军. 新药治疗慢性淋巴细胞白血病的进展[J]. 临床血液学杂志,2016,29(7):604-608.
- [3] O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: 48-58.
- [4] O'Brien S, Furman RR, Coutre S, et al. Single agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience [J]. *Blood*, 2018, 131: 1910-1919.
- [5] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results [J]. *Blood*, 2015, 126: 739e45.
- [6] Dreyling M, Jurczak W, Jerkeman M, et al. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomized, open-label, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2016, 387: 770-778.
- [7] Dimopoulos MA, Trotman J, Tedeschi A, et al. Ibrutinib for patients with rituximab-refractory Waldenström's macroglobulinaemia (iNOVATE): an open-label substudy of an international, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18: 241-250.
- [8] Noy A, de Vos S, Thieblemont C, et al. Targeting Bruton tyrosine kinase with ibrutinib in relapsed/refractory marginal zone lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 129: 2224-2232.
- [9] 陈燕梅, 裕丹. 非生发中心弥漫大 B 细胞淋巴瘤研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2016, 29(7): 428-433.
- [10] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with Ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21: 922-926.
- [11] 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: 1018-1029.
- [12] Bartlett NL, Costello BA, LaPlant BR, et al. Single-agent ibrutinib in relapsed or refractory follicular lymphoma: a phase 2 consortium trial [J]. *Blood*, 2018, 131: 182-190.
- [13] Richardson PG, Bensinger WI, Huff CA, et al. Butinib alone or with dexamethasone for relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: phase 2 trial results [J]. *Br J Haematol*, 2018, 180: 821-830.
- [14] Mason C, Savona S, Rini JN, et al. Ibrutinib penetrates the blood brain barrier and shows efficacy in the therapy of Bing Neel syndrome [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179: 339-341.
- [15] Boudin L, Patient M, Roméo E, et al. Efficacy of ibrutinib as first-line treatment of tumoral Bing-Neel syndrome [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59: 2746-2748.

(收稿日期:2018-06-23)