

# 苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗进展期边缘区淋巴瘤的临床因素分析\*

钟启<sup>1△</sup> 刘梦珂<sup>1</sup> 秦维<sup>1</sup> 张慕晨<sup>1</sup> 熊杰<sup>1</sup> 程澍<sup>1</sup> 许彭鹏<sup>1</sup> 王黎<sup>1</sup> 赵维莅<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究影响苯达莫司汀联合利妥昔单抗(BR)治疗边缘区淋巴瘤(MZL)疗效的相关临床因素和分子特征。方法:回顾性分析 2020 年 3 月—2021 年 9 月上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科收治的 48 例 MZL 患者的临床资料,初治患者 29 例,复发/进展患者 19 例,均应用 BR 方案(利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,d0,苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup>,d1~2)进行治疗。48 例患者中有 36 例进行了 DNA 测序,以进一步探究基因突变对 MZL 患者中 BR 方案疗效的影响。结果:48 例患者中位年龄 65.5(22.0~79.0)岁,男女比例 1.5:1.0。29 例初治患者中,20 例达完全代谢学缓解(CMR),8 例达部分代谢学缓解(PMR),CMR 率 69.0%(20/29),总有效率(ORR) 96.6%(28/29)。19 例复发/进展患者中,13 例达 CMR,4 例达 PMR,CMR 率 68.4%(13/19),ORR 89.5%(17/19)。中位随访 12(6~24)个月,初治患者 1 年疾病无进展生存(PFS)率为 96.2%,1 年总生存(OS)率为 100.0%;复发/进展患者 1 年 PFS 率为 100.0%,1 年 OS 率为 100.0%。进一步分析发现,MZL 的起源部位[黏膜相关淋巴组织 MALT 淋巴瘤(胃、肺、其他)、脾边缘区淋巴瘤、结内边缘区淋巴瘤]、既往是否接受过治疗、肿块直径>7.5 cm、多个结外器官受累、骨髓受累、IPI 评分 3~5 分、β<sub>2</sub> 微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)升高、免疫固定电泳阳性、FISH-MALT1 阳性均对患者的 CMR 率无显著影响( $P \geq 0.05$ )。36 例患者的 DNA 测序结果显示,其中 20 例(20/36,55.6%)MZL 患者至少检出一个基因突变。肿瘤基因突变通路对患者的 CMR 率无显著影响( $P \geq 0.05$ )。安全性方面,血液学不良反应以中性粒细胞减少、血小板减少和贫血为主,非血液学不良反应以恶心、呕吐和皮疹为主。结论:不论是初治还是复发/进展的 MZL 患者,BR 方案均有确切的临床疗效,患者耐受性良好。本研究为单中心回顾性研究,还需要前瞻性大样本量的临床研究来验证。

**[关键词]** 边缘区淋巴瘤;苯达莫司汀;利妥昔单抗;基因突变;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.007

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

## Clinical features of bendamustine combined with rituximab in the treatment of advanced marginal zone lymphoma

ZHONG Qi LIU Mengke QIN Wei ZHANG Muchen XIONG Jie CHENG Shu

XU Pengpeng WANG Li ZHAO Weili

(Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: WANG Li, E-mail: wl\_wangdong@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the clinical and genetic characteristics associated with bendamustine combined with rituximab(BR) in treating marginal zone lymphoma(MZL). **Methods:** The clinical data of 48 MZL patients diagnosed from March 2020 to September 2021 were retrospectively evaluated, including 29 newly diagnosed patients and 19 relapsed or progressive patients. All patients were treated with BR regimen(rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d0, bendamustine 90 mg/m<sup>2</sup>, d1-2). Targeted sequencing was applied in 36 patients to further explore the impact of genetic mutations on BR therapy in MZL patients. **Results:** The median age of the 48 patients was 65.5(22.0-79.0 years), and the male-to-female ratio was 1.5:1.0. Among the 29 newly diagnosed patients, 20 patients achieved complete metabolic response(CMR) and 8 patients achieved partial metabolic response(PMR), the CMR rate was 69.0%(20/29) and the overall response rate(ORR) was 96.6%(28/29). Among 19 patients with relapsed or progressive diseases, 13 patients achieved CMR(68.4%, 13/19), 4 patients achieved PMR(21.1%, 4/

\*基金项目:国家自然科学基金(No:82170178,82130004);上海市教委高原高峰计划(No:20152206,20152208)

<sup>1</sup>上海血液学研究所,医学基因组学国家重点实验室,国家转化医学中心(上海),上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海,200025)

<sup>△</sup>现单位广东省第二人民医院血液科(广州,510310)

通信作者:王黎,E-mail:wl\_wangdong@126.com

引用本文:钟启,刘梦珂,秦维,等.苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗进展期边缘区淋巴瘤的临床因素分析[J].临床血液学杂志,2022,35(11):788-794. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.11.007.

19), and the ORR was 89.5%(17/19). With a median follow-up of 12(6-24) months, the 1-year progression-free survival(PFS) rate and 1-year OS rate of newly diagnosed patients were 96.2% and 100.0%, respectively. The 1-year PFS rate and 1-year OS rate of relapsed or progressive patients were 100.0%. Furthermore, the subtype of MZL(MALT lymphoma[gastric, lung, others], SMZL and NMZL), prior treatment, the bulky mass, multiple extranodal involvement, bone marrow involvement, advanced IPI score, positive immunofixation electrophoresis, positive FISH-MALT1 did not exert impacts on CMR rate of patients. DNA sequencing of 36 patients showed that at least one mutation was detected in 20 MZL patients(20/36, 55.6%). There was no significant relationship was observed between the oncogenic pathways enriched by tumor gene mutations and CMR in patients. BR regimen was well tolerated in MZL patients. In terms of safety, hematologic adverse events mainly included neutropenia, thrombocytopenia and anemia, while non-hematologic adverse events mainly including nausea, vomiting and rash.

**Conclusion:** BR regimen is efficacy and tolerable in both newly diagnosed and relapsed or progressive MZL patients. This is a single center retrospective study which needs to be validated by large scale perspective clinical trial.

**Key words** marginal zone lymphoma; bendamustine; rituximab; gene mutation; prognosis

边缘区淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)属于成熟 B 细胞淋巴瘤,约占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 10%,它起源于淋巴滤泡的边缘区,按起源部位不同,分为黏膜相关淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)及淋巴结边缘区淋巴瘤(nodal marginal zone lymphoma, NMZL)。鉴于该疾病的异质性,Ⅲ/Ⅳ期有治疗指征者,指南推荐利妥昔单抗联合化疗的方案<sup>[1-5]</sup>。如 BR(苯达莫司汀+利妥昔单抗),R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)、R-CVP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)。2013 年 StiL-NHL1 研究应用 BR 方案对比 R-CHOP 方案治疗初治惰性淋巴瘤, MZL 亚组共 67 例患者, BR 组的无进展生存(PFS)率优于 R-CHOP 组(57.2 个月 vs 47.2 个月), 2 组差异无统计学意义, BR 组毒性更小,包括血液学毒性及感染<sup>[6]</sup>。MZL 患者整体生存率较好,但易复发,复发/进展的患者,可选择非交叉耐药的免疫化疗方案。有研究报道, BR 方案治疗复发/进展 MALT 淋巴瘤,完全缓解(CR)率 71.0%,总有效率(ORR)达 92.0%,毒性较轻,均可耐受<sup>[7]</sup>。对于初治 MZL, BR 方案取得了优于 R-CHOP/R-CVP 方案的疗效,且毒性更小<sup>[6]</sup>;对于复发/进展的 MZL, BR 方案也可以作为非交叉耐药的优选,安全性良好<sup>[7]</sup>。

PET/CT 对于 MZL 的 PFS 预测优于增强 CT 评估, PET 评估完全代谢学缓解(CMR)的患者复发率显著降低; PET 阳性对于患者复发的预测较 CT 更为敏感<sup>[8]</sup>。基因突变影响 MZL 的肿瘤信号通路传导,对靶向治疗、预后评估及转化风险预测都有重要的作用<sup>[9]</sup>。SMZL 中常见的基因突变有: TP53、KLF2、NOTCH2、TNFAIP3、MLL2、MYD88 和 ARID1A 突变,主要涉及 BCR/NF- $\kappa$ B 通路、细胞周期/p53 通路、B 细胞分化通路等,其中 TNFAIP3 突变提示 MZL 向大 B 细胞淋巴瘤等高

级别淋巴瘤转化风险增加, TP53 突变是影响总生存的独立不良预后因素<sup>[10]</sup>, ATM 基因与 DNA 损伤修复和磷酸化其他蛋白质底物有关<sup>[11]</sup>, 其突变或缺失常见于淋巴瘤及各种实体瘤<sup>[12]</sup>, 与化疗耐药和不良预后相关<sup>[13-14]</sup>。

针对以上 MZL 的临床预后因素,我中心开展了 BR 方案治疗 MZL 的研究,旨在通过分析 MZL 患者的临床资料和基因突变特征与 BR 治疗疗效的相关性,探索 BR 方案敏感的相关 MZL 临床及分子特征,为临床选择有效治疗方案提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

2020 年 3 月—2021 年 9 月我院收治的 48 例 MZL 患者,其中初治患者 29 例,复发/进展患者 19 例。所有患者在临床判断复发/进展的时候,再次进行了肿瘤组织的活检,明确诊断是 MZL 才纳入本研究。2 位独立的病理学家对所有患者的病理学诊断进行核实。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、起源部位、疾病分期、淋巴瘤国际预后评分(IPI 评分)、结外器官受累、血红蛋白(Hb)、乳酸脱氢酶(LDH)、 $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)、骨髓受累、肿块直径 $>7.5$  cm、美国东部肿瘤协作组体力状态评分(ECOG 评分)、B 症状(发热、盗汗、体重减轻)、MALT 荧光原位杂交(FISH)结果。病理诊断均符合世界卫生组织(WHO)2016 年淋巴组织肿瘤分类标准<sup>[15]</sup>。同时,患者的肿瘤组织应用靶向测序方法进行了 47 个基因的检测<sup>[16]</sup>,分别为: ARID1A、CD79A、GNA13、MFHAS1、SPEN、ATM、CD79B、ID3、MYC、STAT6、B2M、CIITA、IRF4、MYD88、TCF3、BCL2、CREBBP、IRF8、NOTCH1、TET2、BIRC3、CXCR4、ITPKB、NOTCH2、TNFAIP3、BRAF、DTX、JAK3、PIM1、TP53、CARD11、EBF1、KMT2C、PTEN、XPO1、CCND1、EP300、KMT2D、PTPN1、CCND3、EZH2、MAP2K1、SF3B1、CD58、FOXO1、MEF2B、SOCS1。

1.2 治疗方案与疗效评估

BR 方案(利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,d0,苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup>,d1~2),每 28 d 为 1 个疗程。患者结束 6 个疗程 BR 方案治疗后,应用 PET/CT 评估。疗效评估标准参照 2014 年 Lugano 国际工作组标准来评定<sup>[17]</sup>。

1.3 随访

采用查阅住院或门诊病历的方式进行随访以及电话随访。末次随访时间为 2022 年 3 月 31 日。PFS 为从开始 BR 方案治疗起至复发/进展或末次随访时间;总生存期(OS)为从开始 BR 方案治疗起至任何原因导致死亡或末次随访时间。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法描绘生存曲线,分类变量间采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 精确检验法进行比较。以双侧  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

48 例患者中初治患者 29 例,复发/进展患者 19 例;男 29 例,女 19 例;中位年龄 65.5(22.0~79.0)岁,年龄 > 60 岁 30 例(62.5%)。按起源部位,MALT 淋巴瘤 27 例(56.3%),其中 MALT 淋巴瘤(肺)17 例(35.4%),MALT 淋巴瘤(胃)5 例(10.4%),MALT 淋巴瘤(肠、皮肤、眼及附属器)5 例(10.4%),SMZL 14 例(29.2%),NMZL 7 例(14.6%)。复发/进展患者中,有 10 例接受 R-CHOP/R-CVP 治疗进展,9 例接受 R2(利妥昔单抗+来那度胺)治疗进展。按照 Ann Arbor 分期,所有患者均为 III/IV 期。见表 1。

2.2 基因突变特征

48 例 MZL 患者中,有 36 例患者的肿瘤组织应用靶向测序方法检测,16 例未检出突变,20 例(20/36,55.6%)检出,筛选基因突变频率 > 5% 的基因,共 11 个。初治患者中,19 例应用靶向测序方法检测,筛选基因突变频率 > 5% 的基因共 11 个;复发/进展患者中,17 例应用靶向测序方法检测,筛选基因突变频率 > 5% 的位点共 7 个,对比初治及复发/进展患者基因突变频率,差异无统计学意义( $P \geq 0.05$ ),见表 2。发生率相对较高基因突变通路包括 BCR/NF- $\kappa$ B 通路:TNFAIP3(5/36,13.9%),MYD88(2/36,5.6%);PI3K-AKT 通路:ATM(4/36,11.1%),ITPKB(3/36,8.3%);细胞周期/p53 通路:ID3(4/36,11.1%),CCND3(3/36,8.3%),TP53(3/36,8.3%);其他突变频率 > 5% 的通路涉及 IFN- $\gamma$  通路:IRF8(2/36,5.6%),组蛋白乙酰化相关基因:CREBBP(2/36,5.6%),DNA 甲基化相关基因:KMT2C(2/36,5.6%),染色质重组相关基因:ARID1A(2/36,5.6%)。基因突变及相关通路见图 1。

表 1 48 例 MZL 患者临床特征

指标	例数(%)	指标	例数(%)
既往是否接受过治疗		LDH	
是	19(39.6)	正常	39(81.2)
否	29(60.4)	升高	9(18.8)
性别		$\beta$ 2-MG	
男	29(60.4)	正常	30(62.5)
女	19(39.6)	升高	18(37.5)
年龄/岁		肿块直径 > 7.5 cm	
> 60	30(62.5)	有	21(43.8)
$\leq$ 60	18(37.5)	无	27(56.2)
起源部位		骨髓受累	
MALT 淋巴瘤(肺)	17(35.4)	有	21(43.8)
MALT 淋巴瘤(胃)	5(10.4)	无	27(56.2)
MALT 淋巴瘤(其他)	5(10.4)	ECOG 评分/分	
SMZL	14(29.2)	0~1	39(81.2)
NMZL	7(14.6)	2~3	9(18.8)
IPI 评分/分		B 症状	
1~2	28(58.3)	有	6(12.5)
3~5	20(41.7)	无	42(87.5)
累及结外器官处/处		免疫固定电泳	
0/1	20(41.7)	阳性	14(29.2)
$\geq$ 2	28(58.3)	阴性	34(70.8)
Hb		FISH-MALT1	
正常	20(41.7)	阳性	5(10.4)
降低	28(58.3)	阴性	43(89.6)

注: Hb 降低: < 120 g/L; LDH 升高: > 192 U/L;  $\beta$ 2-MG 升高: > 2366 ng/mL。

表 2 初治及复发/进展 MZL 患者基因突变频率比较

基因突变	突变频率/%		P
	初治	复发/进展	
ATM	5.3	17.6	0.326
TNFAIP3	10.5	17.6	0.650
TP53	5.3	11.8	0.593
CREBBP	5.3	5.9	1.000
ITPKB	10.5	5.9	1.000
CCND3	10.5	5.9	1.000
ID3	15.8	5.9	0.605
MYD88	10.5	0	0.487
KMT2C	10.5	0	0.487
IRF8	10.5	0	0.487
ARID1A	10.5	0	0.487

2.3 疗效

患者完成 6 个疗程 BR 方案后进行 PET/CT 评估。29 例初治患者中 20 例达 CMR,8 例达部分代谢学缓解(PMR),1 例疾病进展(PD),CMR 率

69.0% (20/29), ORR 96.6% (28/29)。19 例复发/进展患者中 13 例达 CMR, 4 例达 PMR, 2 例疾病稳定 (SD), CMR 率 68.4% (13/19), ORR 89.5% (17/19)。根据临床因素进行分析, 起源部位、既往是否接受过治疗、肿块直径 > 7.5 cm、多个结外器官受累、骨髓受累、IPI 评分 ≥ 3 分、β2-MG > 2366 ng/mL、免疫固定电泳阳性、FISH-MALT1 阳性对患者 CMR 率的影响均差异无统计学意义 ( $P \geq 0.05$ ), 见表 3。根据肿瘤基因突变累及的通路进行分析, 各信号通路对患者的 CMR 率影响差异无统计学意义 ( $P \geq 0.05$ ), 见表 4。本研究中 TNFAIP3 突变患者 5 例, ORR 为 100.0% (5/5), CMR 率 80.0% (4/5); 其中初治患者 2 例, 分别为 MALT 淋巴瘤(肺) 1 例, SMZL 1 例; 复发/进展患者 3 例, 分别为 MALT 淋巴瘤(胃) SMZL 2 例。ATM 突变患者 4 例, ORR 及 CMR 率均为 100.0% (4/4); 其中初治患者 SMZL 1 例; 复发/进展患者 3 例, 分别为 MALT 淋巴瘤(胃) 2 例, SMZL 1 例。TP53 突变患者 3 例, ORR 为 67.0% (2/3), CMR 率 33.3% (1/3); 其中初治患者 1 例 SMZL 达 CMR; 复发/进展患者 2 例, 分别为 SMZL 达 PMR; MALT 淋巴瘤(胃) 为 SD。

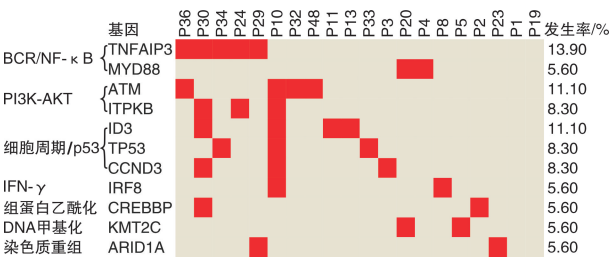


图 1 MZL 患者基因突变瀑布图

### 2.4 生存情况

截至 2022 年 3 月 31 日, 中位随访 12 (6~24) 个月, 初治患者中, 1 例为 MALT 淋巴瘤(肺), 伴 ID3 突变, 6 个疗程后评估疗效为 PD, 肺部进展病灶再次穿刺为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 应用 R-CHOP 方案治疗 4 个疗程, 肿块无改善, 后更改为 R2-ICE (利妥昔单抗 + 来那度胺 + 异环磷酰胺 + 卡铂 + 依托泊苷) 方案治疗, 目前仍在治疗中。8 例患者为 PMR, 随访观察中。初治 MZL 患者 1 年 PFS 率为 96.2%, 1 年 OS 率为 100.0%, 见图 2。复发/进展患者中, 2 例为 SD, 其中 1 例为 MALT 淋巴瘤(胃), 伴 TP53 突变; 另 1 例患者为 MALT 淋巴瘤(肺), 靶向测序未发现基因突变, 2 例均为 BR 方案 6 个疗程后 SD, 换用 R2 方案治疗, 目前尚未到疗效评估时间, 继续随访中。4 例患者为 PMR, 随访观察中。复发/进展 MZL 患者, 1 年 PFS 率为 100.0%, 1 年 OS 率为 100.0%, 见图 3。

表 3 影响 MZL 患者疗效的单因素分析

影响因素	总例数 (n=48)	CMR	P
起源部位			0.271
MALT 淋巴瘤(肺)	17	10 (58.8)	
MALT 淋巴瘤(胃)	5	4 (80.0)	
MALT 淋巴瘤(其他)	5	5 (100.0)	
SMZL	14	8 (57.1)	
NMZL	7	6 (85.7)	
既往是否接受过治疗			0.875
是	19	13 (68.4)	
否	29	20 (69.0)	
肿块直径 > 7.5 cm			0.367
是	21	13 (61.9)	
否	27	20 (74.1)	
结外器官受累/个			0.269
≥ 2	28	20 (71.4)	
< 2	20	13 (65.0)	
骨髓累及			0.724
是	21	15 (71.4)	
否	27	18 (66.7)	
IPI 评分/分			0.269
≥ 3	20	12 (60.0)	
< 3	28	21 (75.0)	
β2-MG 升高			1.000
是	18	12 (66.7)	
否	30	21 (70.0)	
免疫固定电泳阳性			0.797
是	14	10 (71.4)	
否	34	23 (67.6)	
FISH-MALT1 阳性			0.143
是	5	2 (40.0)	
否	43	31 (75.6)	

### 2.5 不良反应

血液学不良反应包括中性粒细胞减少、血小板下降、贫血。非血液学不良反应包括恶心、呕吐、皮疹、输液反应、粒细胞缺乏伴发热、肺部感染, 3~4 级不良反应少见, 见表 5。大多数患者对 BR 的耐受性良好, 可逆的血液学不良反应最为常见, 经应用升白、升板治疗后恢复。非血液学不良反应主要为消化道反应、皮疹及感染, 予以护胃、止吐、抗感染、抗过敏等对症治疗后均改善, 未发生与治疗相关的死亡, 未见继发恶性肿瘤。



表 4 影响 MZL 患者疗效的基因分析 例(%)

信号通路	总例数 (n=36)	CMR	P
BCR/NF-κB			0.681
有突变	7	5(71.4)	
无突变	29	17(58.6)	
PI3K-AKT			0.063
有突变	6	6(100.0)	
无突变	30	16(53.3)	
细胞周期/p53			0.394
有突变	7	3(42.9)	
无突变	29	19(65.6)	
IFN-γ 通路			1.000
有突变	2	1(50.0)	
无突变	34	21(61.8)	
组蛋白乙酰化			0.511
有突变	2	2(100.0)	
无突变	34	20(58.8)	
DNA 甲基化			0.511
有突变	2	2(100.0)	
无突变	34	20(58.8)	
染色体重组			0.511
有突变	2	2(100.0)	
无突变	34	20(58.8)	

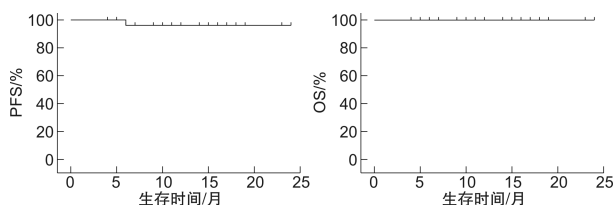


图 2 初治 MZL 患者的生存情况

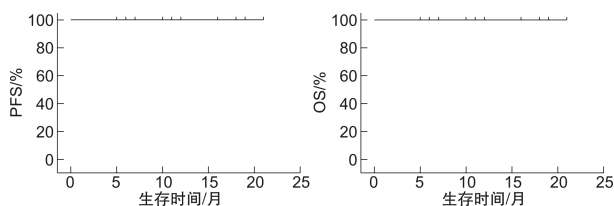


图 3 复发/进展 MZL 患者的生存情况

3 讨论

MZL 是一组具有异质性的惰性 B 细胞 NHL, 进展期患者多见反复复发<sup>[18]</sup>。本研究纳入 48 例应用 BR 方案治疗的初治及复发/进展 MZL 患者, 以探究 BR 方案在 MZL 患者中的临床价值, 结果显示, 29 例初治 MZL 患者中 CMR 率 69.0% (20/29), ORR 为 96.6% (28/29), 1 年 PFS 率 96.2%, 1 年 OS 率 100.0%。Bright 研究应用 BR 方案或传统免疫化疗 (R-CHOP/R-CVP) 方案治疗初治惰

性淋巴瘤, MZL 亚组共 46 例患者, BR 组及 R-CHOP/R-CVP 组的 ORR 分别为 92.0% (20% CR) 和 71.0% (24% CR), 2 组差异无统计学意义。BR 组 5 年的 PFS 率显著优于 R-CHOP/R-CVP 组 (65.5% vs 55.8%,  $P=0.0025$ ), 呕吐和输液反应的发生率在 BR 治疗组更高, 周围神经病变/感觉异常和脱发在 R-CHOP/R-CVP 组更高, 2 组方案总体安全性相当<sup>[19-20]</sup>。复发/进展 MZL 患者中, CMR 率 68.4% (13/19), ORR 89.5%, 1 年 PFS 率 100.0%, 1 年 OS 率 100.0%。本研究中复发/进展的 MZL 患者, CMR 率与初治 MZL 患者相比 (68.4% vs 69.0%), 差异无统计学意义。国外报道 BR 方案治疗复发/难治性 B 细胞淋巴瘤, 包含 MZL 病例较少, 需要更多临床治疗数据进一步验证。BR 治疗复发/难治性低级别 B 细胞淋巴瘤 (LGBCL) 和套细胞淋巴瘤 (MCL), 纳入 42 例患者 (含 6 例 MZL 患者), ORR 为 93%, CR 率为 62%, PFS 为 38 个月, 中位 OS 为 80 个月, 耐受性良好<sup>[21]</sup>。苯达莫司汀单药在复发/难治性淋巴瘤患者中的疗效, 其中 MZL 亚组 9 例患者, CR 率为 88.9%, 2 年 PFS 率及 OS 率均为 71.4%<sup>[22]</sup>。本研究结果显示, 无论初治还是复发/进展 MZL 患者, BR 疗效显著, 结果与国外的临床报道一致, CR 率 20.0%~73.0%, ORR 为 92.0%~100.0%, 1 年 PFS 率 87.0%~95.0%, 1 年 OS 率 96.0%~100.0%<sup>[6,19-20,23]</sup>。

表 5 BR 治疗 MZL 患者的不良反应

不良反应	n=48, 例(%)	
	1~2 级	3~4 级
血液学不良反应		
中性粒细胞减少	12(25.0)	6(12.5)
血小板减少	8(16.7)	2(4.2)
贫血	7(14.6)	1(2.1)
感染		
粒细胞缺乏伴发热	1(2.1)	0
肺部感染	1(2.1)	1(2.1)
其他		
恶心	14(29.2)	0
呕吐	7(14.6)	0
皮疹	8(16.7)	0
输液反应	2(4.2)	0

MALT 淋巴瘤的不良预后临床因素包括疾病广泛播散、≥4 个淋巴结区受累、骨髓浸润、LDH 升高以及年龄 > 70 岁<sup>[24]</sup>。MZL 伴免疫固定电泳阳性在临床上并不常见, 好发于老年人, IgM 型最多见, 易伴发自身免疫现象, 诊断时分期较晚。MZL 伴免疫固定电泳阳性对治疗的选择及预后的

影响尚无定论<sup>[25]</sup>。本研究发现,根据临床因素进行分析,起源部位、既往是否接受过治疗、肿块直径 $>7.5$  cm、多个结外器官受累、骨髓受累、IPI评分 $\geq 3$ 分、免疫固定电泳阳性、FISH-MALT1阳性对患者CMR率的影响均差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。有研究报道,BR方案的疗效对不同起源部位的MZL患者,差异无统计学意义。中位随访82个月,7年无事件生存率为87.7%<sup>[26]</sup>。BR方案治疗初治结外边缘区淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma,EMZL)的大样本量(237例)临床研究显示,BR是EMZL的高效一线治疗,ORR为93.2%,CR率为81%,中位随访3.21年,预估5年PFS率和OS率分别为80.5%和89.6%<sup>[27]</sup>。BRISMA研究中56例SMZL患者接受BR作为一线治疗,ORR和CR率分别为91.0%和73.0%。3年的PFS率和OS率分别为90.0%和96.0%<sup>[23]</sup>。NMZL在MZL中占比最低,初治患者同样也对BR方案有效,ORR为93.0%,CR率为71.0%<sup>[28]</sup>。本研究再次证实BR方案对于不同起源部位的MZL患者均有较高的有效率,CMR率差异无统计学意义。

本研究对36例MZL患者进行DNA测序发现,BCR/NF- $\kappa$ B通路、PI3K-AKT通路及细胞周期/p53通路是常见的基因突变通路,与既往文献报道一致。NF- $\kappa$ B通路的激活是SMZL发病的主要因素,包括突变和(或)缺失导致的NF- $\kappa$ B的主要负调控因子TNFAIP3失活<sup>[29]</sup>。TNFAIP3突变与向高级别淋巴瘤转化相关,提示预后不良<sup>[9]</sup>,本研究中5例患者发现TNFAIP3突变,其中4例达CMR,1例达PMR,提示BR对TNFAIP3突变患者也有较好疗效。有研究报道ATM基因突变/缺失的胃肠MALT淋巴瘤恶性程度高,预后较差<sup>[30]</sup>。本研究中,涉及PI3K-AKT通路中最高频的基因突变是ATM,有4例患者出现ATM突变,疗效评价均为CMR。另外,一项171例SMZL患者的研究显示,经传统化疗或手术治疗后,TP53突变患者的生存期较TP53无突变患者显著缩短<sup>[31]</sup>。本研究共3例患者存在TP53突变,初治患者1例,疗效评估达CMR,复发/进展患者2例,1例达PMR,另1例SD。本研究结果提示BR方案对TNFAIP3、ATM、TP53这些预后不良基因突变,均有较好的治疗反应,但研究病例数较少,仍需要更多病例数的前瞻性临床研究结果来验证。

安全性方面,综合国外几个大中心的报道,血液学方面 $\geq 3$ 级不良反应为中性粒细胞减少(20.0%~42.8%),血小板减少(0~16.1%),贫血(0~8.9%),非血液学方面主要是感染(9%~37%),其他恶心、呕吐、皮疹和输注相关反应是常见的不良反应;BRISMA研究中有25.0%患者发

生严重不良反应,包括致命性感染及继发第2肿瘤<sup>[6,23,32]</sup>。本研究结果显示不良反应发生率略低于国外报道,48例MZL患者对BR的不良反耐可耐受,血液学不良反应以中性粒细胞减少发生率最高,其次为血小板减少和贫血。非血液学不良反应以消化道反应和皮疹为主,感染发生率低,经过对症支持治疗均改善。

我们的数据显示并证实了BR治疗初治及复发/进展的MZL疗效确切,不良反应可耐受,不同起源部位,基因突变等对疗效及生存无显著差异。发生率较高的基因突变涉及BCR/NF- $\kappa$ B通路,PI3K-AKT通路及细胞周期/p53通路,BR方案对具有这些不良预后因素的患者均有较好的疗效。本研究是单中心小规模病例报道,还有待更大规模的临床研究来验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤诊疗指南(2021年版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2021:233-251.
- [2] Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project[J]. Blood,1997,89(11):3909-3918.
- [3] 赵夏,王黎,张晟婷,等. 90例原发胃肠道黏膜相关淋巴瘤组织结外边缘区B细胞淋巴瘤患者临床特征与预后分析[J]. 中华血液学杂志,2015,36(1):24-28.
- [4] 闫姣,何翠颖,王连静,等. 结外边缘区淋巴瘤患者遗传学改变的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志,2021,44(4):356-361.
- [5] 王亚文,徐佳岱,阿孜古丽·麦合麦提,等. 苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗初治边缘区B细胞淋巴瘤的疗效和安全性研究:一项基于倾向性评分匹配的多中心回顾性研究[J]. 临床血液学杂志,2022,35(1):35-40.
- [6] Rummel MJ,Niederle N,Maschmeyer G,et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial[J]. Lancet,2013,381(9873):1203-1210.
- [7] Kiesewetter B,Mayerhoefer ME,Lukas J,et al. Rituximab plus bendamustine is active in pretreated patients with extragastric marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue(MALT lymphoma)[J]. Ann Hematol,2014,93(2):249-253.
- [8] Carrillo-Cruz E,Marin-Oyaga VA,de la Cruz Vicente F,et al. Role of 18F-FDG-PET/CT in the management of marginal zone B cell lymphoma[J]. Hematol Oncol,2015,33(4):151-158.
- [9] Jaramillo Oquendo C,Parker H,Oscier D,et al. Sys-

- tematic review of somatic mutations in Splenic Marginal Zone Lymphoma [J]. *Sci Rep*, 2019, 9 (1): 10444.
- [10] Parry M, Rose-Zerilli MJ, Ljungström V, et al. Genetics and Prognostication in Splenic Marginal Zone Lymphoma: Revelations from Deep Sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(18): 4174-4183.
- [11] Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase [J]. *Science*, 1995, 268(5218): 1749-1753.
- [12] Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications [J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(8): 1781-1791.
- [13] Stankovic T, Skowronska A. The role of ATM mutations and 11q deletions in disease progression in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(6): 1227-1239.
- [14] Hill HA, Qi X, Jain P, et al. Genetic mutations and features of mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13): 2927-2938.
- [15] 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.
- [16] Morin RD, Mendez-Lago M, Mungall AJ, et al. Frequent mutation of histone-modifying genes in non-Hodgkin lymphoma [J]. *Nature*, 2011, 476(7360): 298-303.
- [17] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [18] Sindel A, Al-Juhaishi T, Yazbeck V. Marginal Zone Lymphoma: State-of-the-Art Treatment [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2019, 20(12): 90.
- [19] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2944-2952.
- [20] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl B, et al. First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(12): 984-991.
- [21] Murakami H, Yoshioka T, Moriyama T, et al. Bendamustine Plus Rituximab as Salvage Treatment for Patients with Relapsed or Refractory Low-grade B-cell Lymphoma and Mantle Cell Lymphoma: A Single Center Retrospective Study [J]. *Acta Med Okayama*, 2021, 75(4): 461-469.
- [22] Karadurmus N, Paydas S, Esin E, et al. Effectiveness of bendamustine in relapsed or refractory lymphoma cases: a Turkish Oncology Group study [J]. *Arch Med Sci*, 2019, 17(4): 920-927.
- [23] Iannitto E, Bellei M, Amorim S, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma: results from the phase II BRISMA/IELSG36 study [J]. *Br J Haematol*, 2018, 183(5): 755-765.
- [24] Kiesewetter B, Raderer M. How can we assess and measure prognosis for MALT lymphoma? A review of current findings and strategies [J]. *Expert Rev Hematol*, 2021, 14(4): 391-399.
- [25] 王芳, 韩雪, 白贝贝, 等. 伴单克隆免疫球蛋白边缘带淋巴瘤三例报告及文献复习 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(1): 39-44.
- [26] Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. Long-term results of a phase 2 study of rituximab and bendamustine for mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(15): 1772-1774.
- [27] Alderuccio JP, Arcaini L, Watkins MP, et al. An international analysis evaluating frontline bendamustine with rituximab in extranodal marginal zone lymphoma [J]. *Blood Adv*, 2022, 6(7): 2035-2044.
- [28] Laribi K, Tempescul A, Ghnaya H, et al. The bendamustine plus rituximab regimen is active against primary nodal marginal zone B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35(4): 536-541.
- [29] Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma: from genetics to management [J]. *Blood*, 2016, 127(17): 2072-2081.
- [30] Zhang GP, Cao PF, Feng LJ. Detection and clinical significance of genes in primary gastrointestinal MALT lymphoma [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(4): 3223-3228.
- [31] Salido M, Baró C, Oscier D, et al. Cytogenetic aberrations and their prognostic value in a series of 330 splenic marginal zone B-cell lymphomas: a multicenter study of the Splenic B-Cell Lymphoma Group [J]. *Blood*, 2010, 116(9): 1479-1488.
- [32] Salar A, Domingo-Domenech E, Panizo C, et al. First-line response-adapted treatment with the combination of bendamustine and rituximab in patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma (MALT2008-01): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2014, 1(3): e104-111.

(收稿日期: 2022-07-11)

(本文编辑: 阮方)