

## • 病例报告 •

维奈克拉联合阿扎胞苷治疗复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤  
继发急性髓系白血病 1 例高升<sup>1</sup> 袁成录<sup>1</sup>

**[摘要]** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤是最常见的淋巴瘤类型,其一线治疗有效率在 70% 以上,但仍有 30%~40% 的患者会发生疾病复发,复发后治疗效果不佳,生存期短。治疗相关急性髓系白血病是一类预后不良的特殊类型急性白血病,多认为与细胞毒性药物的应用相关,其接受急性髓系白血病传统诱导方案疗效欠佳。维奈克拉(Venetoclax)是一类 Bcl-2 抑制剂,它可以特异性地结合 Bcl-2 蛋白以修复肿瘤细胞凋亡途径,目前已被证实老年急性髓系白血病中具有较好的疗效及耐受性,同时其在淋巴瘤中的应用仍在探索中。现我中心应用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 1 例复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤合并治疗相关急性髓系白血病患者疗效显著,报告如下并复习相关文献。

**[关键词]** 维奈克拉;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;治疗相关急性髓系白血病

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2022.05.016

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** D

**Venetoclax and azacitidine combination treatment in a patient with relapsed diffuse large B cell lymphoma and therapy-related acute myeloid leukemia: a case report and literature review**

GAO Sheng YUAN Chenglu

(Department of Hematology, Qilu Hospital[Qingdao], Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Qingdao, 266035, China)

Corresponding author: YUAN Chenglu, E-mail: 18660229187@163.com

**Summary** Diffuse large B cell lymphoma is a most common type of lymphoma in which the response rate is above 70%. However, 30 to 40 percent of patients will relapse and face poor treatment effect and short survival. Therapy-related acute myeloid leukemia (t-AML) is a special type of acute leukemia with poor prognosis, which is generally considered to be related to the application of cytotoxic drugs and has low efficacy to traditional chemotherapy of AML. Venetoclax is a Bcl-2 inhibitor, which can specifically bind with Bcl-2 protein to repair tumor cell apoptosis pathway. Currently, it has been proved to have good efficacy and tolerability in treating elderly AML patients, however, its application in lymphoma is still being explored. We recently treated a patient suffered from both diffuse large B cell lymphoma relapse and t-AML with venetoclax combined with azacitidine who finally acquired a significant therapeutic effect. Herein we report this rare case and make a literature review as well.

**Key words** venetoclax; diffuse large B cell lymphoma; therapy-related acute myeloid leukemia

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是最常见的淋巴瘤类型,其一线治疗有效率在 70% 以上,但仍有 30%~40% 的患者会发生疾病复发,复发后疗效不佳,生存期短。治疗相关急性髓系白血病(therapy-related acute myeloid leukemia, t-AML)是一类预后不良的特殊类型急性白血病,多认为与细胞毒性药物的应用相关,其接受 AML 传统诱导方案疗效欠佳。维奈克

拉(Venetoclax)是一类 Bcl-2 抑制剂,它可以特异性地结合 Bcl-2 蛋白以修复肿瘤细胞凋亡途径,目前已被证实老年 AML 中具有较好的疗效及耐受性,同时其在淋巴瘤中的应用仍在探索中。我中心应用维奈克拉联合阿扎胞苷治疗 1 例复发 DLBCL 合并 t-AML 患者,疗效显著,现报告如下并进行相关文献复习。

**1 病例资料**

患者,女,66 岁,既往孤立性胸腺瘤切除病史。2017 年 6 月因“发现右颈部肿胀 4 个月”至我院门诊就诊。体检触及双侧颈部、腋窝、腹股沟多发肿

<sup>1</sup> 山东大学齐鲁医院(青岛)血液科(山东青岛,266035)  
通信作者:袁成录, E-mail: 18660229187@163.com

大淋巴结并右侧胸壁皮肤肿块。行淋巴结活检诊断为DLBCL(GCB型),免疫组织化学示:CD20(+),CD79a(+),Ki67(+,80%),BCL-6(+),BCL-2(+),C-Myc(+).FISH检测示:P53、BCL-6、BCL-2、MYC重排均为阴性。行胸壁皮肤肿物活检亦支持DLBCL(GCB型)。PET-CT检查示:淋巴瘤累及双侧鼻咽、口咽,双侧颈部、右侧咽旁、双侧锁骨上、双侧腹股沟区淋巴结及双侧乳腺腺体、双侧腋窝区软组织、左肘关节(掌侧)、左侧肱三头肌、左侧股部内侧皮下脂肪间隙内软组织。ECOG评分1分。骨髓细胞形态学、流式细胞学、骨髓活检未见淋巴瘤浸润,染色体检查示正常核型。诊断为DLBCL(GCB型,IV期A组,IPI积分4分,高危)。给予6个周期R-CDOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星脂质体、长春地辛、泼尼松)方案及2个周期利妥昔单抗单药治疗,末次治疗时间2018年1月4日。8个周期治疗结束后PET-CT疗效评估为完全缓解(CR)。

2020年5月患者出现发热并左颈部淋巴结肿大,淋巴结活检示:DLBCL(GCB型),免疫组织化学:CD20(+),CD79a(+),BCL-2(+),BCL-6(+),C-Myc(+,50%),P53(强弱不等+,约20%),Ki-67(+,80%)。PET-CT检查示:淋巴瘤复发并累及鼻咽部、双侧腭扁桃体、双侧舌扁桃体及双侧颈部、双侧锁骨上、气管食管沟、左侧锁骨下、左侧颈后间隙淋巴结。取淋巴结组织行淋巴瘤相关基因突变二代测序检测:MYD88 L256P、CD79B、PIM1、BCL-2突变阳性。复查骨髓细胞形态学、流式细胞学、骨髓活检未见淋巴瘤浸润及异常髓系原始细胞。染色体检测示:45,XX,del(9)/(q13q22),-20[2]/46,XX[5],可见克隆性异常del(9q),-20。2020年6月给予R-GDP(利妥昔单抗、吉西他滨、顺铂、地塞米松)方案治疗。治疗后出现IV度骨髓抑制,患者拒绝接受后续高剂量化疗治疗。2020年7月给予R2联合泽布替尼方案(利妥昔单抗、来那度胺、泽布替尼,21d/周期)治疗。治疗后出现IV度骨髓抑制并继发皮肤软组织感染,停用来那度胺。后予以7个周期利妥昔单抗联合泽布替尼方案(21d/周期)治疗,淋巴结迅速缩小,体温降至正常。

2020年12月患者出现右颈部淋巴结增大,淋巴结活检证实仍为DLBCL(GCB型)。予以减低剂量ICE(卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺)方案治疗,治疗后颈部淋巴结体积无明显缩小,再次出现IV度骨髓抑制并肺部真菌感染,后持续氟康唑抗真菌治疗。2021年1月复查血常规:WBC  $3.77 \times 10^9/L$ ,Hb 93 g/L,PLT  $70 \times 10^9/L$ ,外周血涂片见原始幼稚细胞占48%,部分原始幼稚细胞内可见Auer小体。骨髓细胞形态学及骨髓活检考虑AML(M2

型);流式细胞学可见47.43%异常髓系原始细胞;AML相关基因突变筛查检测示:IDH2、TET2、PHF6、CEBPA阳性。诊断:t-AML,复发DLBCL。2021年2月1日起予以维奈克拉(200 mg,d1~28)联合阿扎胞苷(100 mg,d1~7)方案(28d/周期)治疗。1个周期治疗后复查骨髓见1.94%异常髓系原始细胞,AML疗效评估为CR;复查CT检查示颈部淋巴结较前缩小,考虑DLBCL病情控制,继续本方案治疗。2个周期治疗后复查骨髓流式细胞学检查未见异常髓系原始细胞(共检测有核细胞450 000个,异常髓系表型 $<0.01\%$ );复查CT检查未见明显增大淋巴结,提示淋巴瘤控制。现患者已接受第4个周期治疗,其AML及DLBCL仍为持续缓解状态,继续随访观察中。

## 2 讨论

DLBCL是最常见的淋巴瘤类型,目前R-CHOP方案仍为DLBCL的一线治疗方案,其有效率在70%以上,但仍有30%~40%的患者会发生疾病复发,复发后疗效不佳,生存期短<sup>[1]</sup>。现阶段对于复发DLBCL患者常选用与CHOP方案无交叉耐药的高剂量化疗进行二线治疗,自体干细胞移植仍被推荐用于复发难治DLBCL的治疗选择<sup>[2]</sup>。然而这些研究显示,仅有不及50%的复发患者能够在二线治疗中获益,其预后较差,中位生存时间多在6个月左右。对于不能耐受高剂量化疗及自体干细胞移植的患者,其治疗方案的探索仍至关重要。

t-AML为AML的一种特殊类型,主要继发于乳腺癌和淋巴组织增殖性疾病<sup>[3]</sup>。目前t-AML发生率在各研究中统计数据不一,但多个大样本量报道继发于NHL的t-AML发生率多在1%以上<sup>[4]</sup>。目前研究多认为t-AML与细胞毒性药物,特别是烷化剂和DNA拓扑异构酶II抑制剂的应用相关<sup>[5]</sup>,其中拓扑异构酶II抑制剂所致t-AML较烷化剂所致t-AML潜伏期短,常于暴露后的2~3年发生;同时有研究认为应用粒细胞集落刺激因子可能增加t-AML的风险<sup>[6]</sup>。t-AML的预后不良,中位OS为8个月,5年OS率不足10%,常用于AML的诱导化疗方案在t-AML的治疗中往往疗效不佳,骨髓移植是唯一有可能治愈的方案<sup>[6]</sup>。因此,对于不能耐受移植的老年t-AML患者,其有效、安全的治疗方案选择仍待进一步研究。

线粒体凋亡通路是受Bcl-2蛋白调控最经典的细胞凋亡通路,Bcl-2抑制剂维奈克拉可竞争性结合Bcl-2并使促凋亡蛋白大量释放,从而修复肿瘤细胞凋亡途径<sup>[7]</sup>。目前研究证实,维奈克拉联合去甲基化药物在老年AML患者的治疗中显现出不低于常规诱导化疗的疗效且具有较好的耐受性及更低的毒性,中位OS多在12个月以上<sup>[8-10]</sup>。在一

项统计 8 例 t-AML 患者接受维奈克拉联合去甲基化药物治疗的报道中,经中位 3 个周期治疗后,6 例患者可达 CR/CRi,认为 t-AML 患者对于维奈克拉联合去甲基化药物的治疗方案较为敏感并耐受良好,但仍需大样本数据证实<sup>[11]</sup>。Bcl-2 蛋白在 DLBCL 中的表达较为广泛,这为 Bcl-2 抑制剂在 DLBCL 治疗领域中的应用提供了基础与希望。在 DLBCL,特别是双打击 DLBCL(DHL-DLBCL)的治疗中,维奈克拉的有效性及其安全性仍在验证过程中,目前研究发现维奈克拉单药应用于复发难治 DLBCL 的有效率为 18%<sup>[12]</sup>,而维奈克拉与一线化疗联合应用也得到了良好的反应率及 CR 率<sup>[13]</sup>。在一项 12 个月内复发或难治 DLBCL 患者的单臂研究中,维奈克拉联合人源化抗 CD20 单抗奥妥珠单抗治疗后 3 个周期总有效率达 38.1%<sup>[14]</sup>。这些临床试验向我们展现了维奈克拉在 DLBCL 中的良好应用前景,为更多相应临床试验的开展提供了依据。

本例患者为老年女性,曾多周期应用烷化剂及蒽环类药物,治疗后出现克隆性异常 del(9q)-20,但非 t-AML 常见染色体改变,DLBCL 复发后反复应用粒细胞集落刺激因子,后续治疗过程中出现 AML,考虑明确为 t-AML。患者复发 DLBCL 与 t-AML 共同存在,预后差,且不能耐受化疗及干细胞移植治疗。虽然 FISH 检测 BCL-2 及 MYC 重排阴性,但免疫组织化学证实存在 Bcl-2 蛋白表达,二代测序 BCL-2 基因突变阳性,考虑维奈克拉治疗或可对其获益,给予维奈克拉联合阿扎胞苷治疗后,DLBCL 得到控制,t-AML 迅速达 CR,耐受性良好,治疗有效,持续缓解时间尚在随访观察中。在治疗过程中患者对维奈克拉耐受性良好,在 t-AML 及复发 DLBCL 中均取得了良好的疗效。这提示在复发难治 DLBCL 及 t-AML 等选用传统化学治疗预估疗效欠佳的老年患者中,应用分子靶向药物治疗能够在确保安全性的同时,使患者得到不低于传统化疗的获益,有望提高患者的缓解率并延长生存时间,具有良好的应用前景。但这仍基于对疾病发病机制和耐药分子机制的深入研究、精准的靶向测序筛查支持以及大样本量临床试验的验证。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] Van Den Neste E, Schmitz N, Mounier N, et al. Outcomes of diffuse large B-cell lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation: an analysis of patients included in the CORAL study[J].

Bone Marrow Transplant, 2017, 52(2): 216-221.

[2] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study[J]. Blood, 2017, 130(16): 1800-1808.

[3] Claerhout H, Lierman E, Michaux L, et al. A monocentric retrospective study of 138 therapy-related myeloid neoplasms [J]. Ann Hematol, 2018, 97(12): 2319-2324.

[4] 余庭玉, 王利. 淋巴瘤治疗后继发急性白血病研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9): 664-669.

[5] 庞静玲, 吴涛, 白海. 治疗相关性白血病的研究进展[J]. 中国医刊, 2017, 52(12): 36-38.

[6] Leone F, Fianchi L, Pagano L, et al. Incidence and susceptibility to therapy-related myeloid neoplasms[J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(1-2): 39-45.

[7] Garner TP, Lopez A, Reyna DE, et al. Progress in targeting the BCL-2 family of proteins [J]. Curr Opin Chem Biol, 2017, 39: 133-142.

[8] Dinardo CD, Pratz K, Pullarkat V, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naive, elderly patients with acute myeloid leukemia [J]. Blood, 2019, 133(1): 7-17.

[9] 李秋柏, 吴迪. 老年急性髓系白血病诊治进展[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5): 308-313.

[10] 战榕. Bcl-2 抑制剂在急性髓系白血病中的研究进展: 第 62 届美国血液学年会报道[J]. 临床血液学杂志, 2021, 34(5): 298-301.

[11] Otoukesh S, Salhotra A, Marcucci G, et al. The feasibility of venetoclax and decitabine in therapy-related acute myeloid leukemia with concurrent advanced non-hematological malignancies [J]. Leuk Res, 2019, 84: 106196.

[12] Davids MS, Roberts AW, Seymour JF, et al. Phase I first-in-human study of venetoclax in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(8): 826-833.

[13] Rutherford SC, Abramson JS, Bartlett NL, et al. Venetoclax with dose-adjusted EPOCH-R as initial therapy for patients with aggressive B-cell lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 1 study [J]. Lancet Haematol, 2021, 8(11): e818-e827.

[14] Jaeger U, Egle A, Simonitsch-Klupp I, et al. Phase II single-arm "window-of-opportunity" study of a combination of obinutuzumab and venetoclax in early relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)-first results of the AGMT NHL15B study [J]. Blood, 2020, 136 Suppl 1: 26.

(收稿日期: 2021-05-13)