

地塞米松、利妥昔单抗联合环磷酰胺 治疗 18 例华氏巨球蛋白血症临床分析

曹欣欣 吴颜廷 蔡华聪 张路 张炎 陈苗 冯俊 杨辰 周道斌 李剑

Clinical analysis of dexamethasone and rituximab in combination with cyclophosphamide in the treatment of 18 patients with Waldenström macroglobulinemia Cao

Xinxin, Wu Yanyan, Cai Huacong, Zhang Lu, Zhang Yan, Chen Miao, Feng Jun, Yang Chen, Zhou Daobin, Li Jian.

Corresponding author: Li Jian, Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China. Email: lijian@pumch.cn

华氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia, WM) 是一种少见的惰性 B 淋巴细胞肿瘤, 约占非霍奇金淋巴瘤的 2%^[1]。2017 年版 WHO 淋巴瘤分类标准将其定义为病变累及骨髓, 并分泌 IgM 型单克隆免疫球蛋白 (M 蛋白) 的淋巴浆细胞淋巴瘤^[2]。WM 目前尚无标准的治疗方案^[3]。国外有报道显示, DRC (地塞米松、利妥昔单抗联合环磷酰胺) 方案对于初治和复发难治性 WM 患者都有较好的疗效和安全性^[4-5]。国内尚未见相关报道。我们对近年在我院接受 DRC 方案治疗的 18 例 WM 患者的临床特征、治疗安全性、有效性和转归进行回顾性分析, 现报告如下。

病例与方法

1. 病例: 回顾性分析 2012 年 1 月至 2017 年 12 月在北京协和医院确诊并接受过至少 1 个疗程 DRC 方案治疗的 18 例初治或复发难治性 WM 患者资料。所有患者均符合以下诊断标准^[3]: ①外周血存在 IgM 型 M 蛋白; ②骨髓中发现淋巴浆细胞浸润; ③除外其他类型非霍奇金淋巴瘤; ④存在肿瘤侵犯或 M 蛋白引起的相关症状。收集患者完整的临床资料, 包括: 病史、查体、实验室检查和影像学检查等。所有患者均签署知情同意书。特殊合并症包括继发性冷凝集素病 (CAD)、继发性冷球蛋白血症和继发性 IgM 相关性周围神经病 (IgM-PN) 的诊断标准同文献^[6]。采用 WM 国际预后评分系统 (WPSS) 进行危险分层^[7]。

2. MYD88^{L265P} 突变和 CXCR4^{S338X} 突变的检测方法同文献^[6]。

3. 治疗及治疗反应判断: DRC 方案具体包括: 地塞米松

20 mg/d, 第 1 天; 利妥昔单抗 375 mg/m², 第 1 天; 环磷酰胺 100 mg·m⁻²·d⁻¹, 第 1~5 天。每 21 d 为 1 个疗程。

参照第六届国际 WM 工作组的推荐标准^[8]进行疗效评价, 包括: 完全缓解 (CR)、非常好的部分缓解 (VGPR)、部分缓解 (PR)、微小缓解 (MR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展。总体缓解率 (ORR) 定义为疗效达到 MR 或更好。药物不良反应参考美国国立癌症研究所的 CTCAE (第 4 版) 进行分级。

4. 随访: 通过门诊记录、住院病历及电话进行随访。随访截止日期为 2018 年 1 月 31 日。无进展生存 (PFS) 时间定义为患者自接受 DRC 方案治疗至疾病进展 (血液学进展或器官进展) 或死亡的间隔时间。总生存 (OS) 时间定义为自接受 DRC 方案治疗至患者死亡或末次随访的间隔时间。

5. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计学分析。用 Kaplan-Meier 方法描述患者生存状态分布。

结 果

1. 一般资料: 18 例患者中, 男 12 例, 女 6 例, 中位年龄 67 (49~80) 岁。18 例患者中 12 例为初治 WM 患者, 其中 12 例因发病时血清 IgM 水平超过 60 g/L, 为了避免“燃瘤反应”^[9], 先使用 2 个疗程 FC (氟达拉滨、环磷酰胺) 方案治疗, IgM 降至 <40 g/L 后, 再序贯 DRC 方案治疗; 6 例非初治患者中, 接受 DRC 方案治疗前均只接受过一线治疗, 其中以苯丁酸氮芥为主治疗者 4 例, 接受 FC 方案和 BD (硼替佐米联合地塞米松) 方案治疗者各 1 例 (表 1)。自上次治疗停止至开始 DRC 方案治疗的中位时间为 24 (1~60) 个月。

2. 治疗前危险分层: 所有患者均存在 IgM 型 M 蛋白, DRC 方案治疗前的中位血清 M 蛋白水平为 15.8 (0.2~43.2) g/L; 中位 HGB 水平为 83 (55~126) g/L, 15 例 (83.3%) 患有贫血; 中位 PLT 水平为 224 (27~358) ×10⁹/L, 3 例 (16.7%) 伴有 PLT 减少; 中位 β₂ 微球蛋白为 4.5 (1.9~8.2) mg/L; 中位 IgM 水平为 27.3 (2.3~78.2) g/L。13 例患者进行了 MYD88 突变检测, 其中 12 例 (92.3%) 为 MYD88^{L265P} 突变; 12 例患者进行了 CXCR4 突变检测, 其中 3 例 (25.0%) 为 CXCR4^{S338X} 突变。另外, 3 例 (例 8、10、14) 伴有继发性 CAD, 3 例 (例 2、3、12) 继发性 IgM-PN, 1 例 (例 8) 伴有继发性 2 型冷球蛋白血症。

18 例患者均进行了 WPSS 危险分层, 其中低危组 2 例 (11.1%), 中危组 8 例 (44.4%), 高危组 8 例 (44.4%)。

3. 治疗和转归: 18 例患者 DRC 方案治疗的中位疗程数为 4 (2~8) 个。中位随访时间为 20 (2~58) 个月, 18 例患者中 2 例死亡 (例 1 死于疾病进展, 例 13 死于复发第 2 个疗

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.012

作者单位: 100730 中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院血液内科

通信作者: 李剑, Email: lijian@pumch.cn

表1 18例采用DRC方案治疗华氏巨球蛋白血症(WM)患者的临床资料

编号	性别	年龄(岁)	前期治疗	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)	β_2 -MG(mg/L)	M蛋白(g/L)	IgM(g/L)	MYD88 ^{L265P} 突变	CXCR4 ^{S388X} 突变	疗效	转归
1	女	59	无	83	277	2.12	4.2	4.6	突变型	野生型	MR	死亡
2	女	68	无	117	264	1.90	4.3	10.3	NA	NA	PR	存活
3	男	65	无	117	358	2.53	7.0	10.9	突变型	野生型	PR	存活
4	男	49	无	83	272	5.05	22.8	31.1	突变型	野生型	MR	存活
5	男	56	无	71	270	5.50	43.2	78.2	突变型	野生型	MR	存活
6	男	63	无	83	257	4.50	8.9	15.3	野生型	野生型	MR	存活
7	男	80	无	82	163	4.40	5.5	16.0	突变型	野生型	VGPR	存活
8	男	61	无	86	171	8.20	17.7	27.7	突变型	突变型	VGPR	存活
9	男	68	无	73	67	5.60	23.8	34.9	突变型	野生型	SD	存活
10	女	66	无	55	27	6.30	22.2	29.2	突变型	野生型	PR	存活
11	女	69	无	63	234	4.90	17.5	28.9	突变型	野生型	SD	存活
12*	男	58	氟达拉滨、环磷酰胺	126	182	2.70	8.9	12.7	NA	NA	PR	存活
13	男	68	硼替佐米、地塞米松	77	52	4.90	5.0	9.0	突变型	突变型	NA	死亡
14	男	74	苯丁酸氮芥	77	122	2.80	0.2	2.3	NA	NA	MR	存活
15	女	73	苯丁酸氮芥、泼尼松	102	214	3.65	17.8	31.6	NA	NA	VGPR	存活
16	女	68	苯丁酸氮芥	102	302	2.70	16.0	27.4	突变型	野生型	PR	存活
17	男	60	苯丁酸氮芥、泼尼松	97	237	5.10	21.5	33.0	NA	NA	MR	存活
18	男	67	氟达拉滨、环磷酰胺	121	165	5.60	15.5	30.2	突变型	突变型	SD	存活

注:DRC方案:地塞米松、利妥昔单抗联合环磷酰胺; β_2 -MG: β_2 微球蛋白;*初治患者,因发病时血清IgM水平超过60 g/L,先使用2个疗程氟达拉滨联合环磷酰胺方案治疗,IgM降至<40 g/L后,再序贯DRC方案治疗。NA:不可获得;VGPR:非常好的部分缓解;PR:部分缓解;MR:微小缓解;SD:疾病稳定

程治疗后感染性休克)。例7发生了弥漫大B细胞淋巴瘤转化。

17例患者可评价疗效,ORR为82.4%(14/17),包括3例VGPR、5例PR、6例MR。同时,15例贫血患者中9例治疗后血红蛋白恢复到正常水平,6例部分好转并脱离输血。治疗后中位HGB水平为115(67~138)g/L。2例患者治疗后PLT恢复正常。治疗后中位血清M蛋白水平为6.7(0~30.2)g/L。

3例伴继发性CAD患者中2例获得完全好转,1例获得部分好转;3例伴继发性IgM-PN患者中1例获得完全好转,2例SD;伴继发性2型冷球蛋白血症患者获得完全好转。

18例患者的中位PFS时间为48个月,中位OS时间尚未达到(图1)。

4. 不良反应:18例患者共接受了78个疗程DRC方案治疗。例13前期接受BD方案治疗,复发后出现全血细胞减少,在接受2个疗程DRC方案后出现粒细胞缺乏、感染性休克导致死亡。例4出现IgM燃瘤反应:在开始采用DRC方案后5周出现血清IgM水平上升30%,但8周后血清IgM水平恢复至基线水平。例11在接受利妥昔单抗治疗过程中

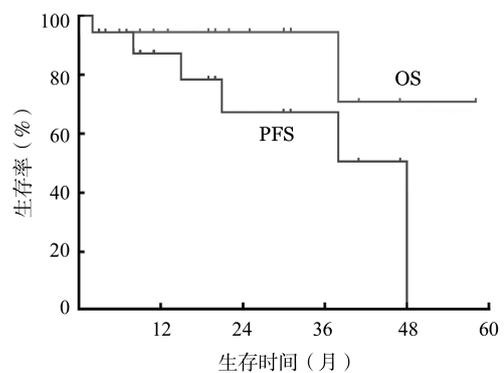


图1 18例患者的无进展生存(PFS)和总生存(OS)曲线

出现2级房颤,经药物治疗后恢复为窦性心率,此后再次使用利妥昔单抗房颤无再发。利妥昔单抗输注过程中有3例患者出现4次2级输液反应,但未影响到后续利妥昔单抗使用。3、4级中性粒细胞减少症分别为7例次(8.9%)和4例次(5.1%)。无患者出现>2级血小板减少。8例次患者出现发热,其中2例次为病毒感染。无患者出现≥2级肝肾毒性。

讨 论

全基因组测序发现90%的WM患者存在MYD88^{L265P}突变,目前仍是一种不可治愈的疾病^[10-11]。与其他惰性淋巴增殖性疾病相似,WM患者的总体预后相对良好,既往国内外报道的中位OS时间为84~87个月^[6-7]。此类惰性淋巴瘤的治疗目的主要为减轻疾病相关症状、延缓脏器损伤发生。因此,在WM的治疗选择上,在注重疗效的同时还要高度重视药物的不良反应。

既往的研究结果显示,在初治和复发难治性WM患者中,单药利妥昔单抗治疗的ORR约为50%^[12]。利妥昔单抗与其他药物的联合应用可进一步提高WM患者的疗效。例如,利妥昔单抗联合苯达莫司汀治疗WM患者的ORR可高达95%,2年PFS率为75%,同时耐受性良好^[13]。目前苯达莫司汀在国内尚未上市。2007年一项Ⅱ期临床试验已经证实DRC方案作为一线方案治疗WM的ORR为83%,2年PFS率约为75%^[4]。近期美国梅奥诊所报道,采用DRC方案对50例初治WM患者和50例难治复发性WM患者进行治疗,结果显示两组患者的ORR分别为96%和87%,中位PFS时间分别为34个月和32个月^[5]。在本研究中,18例患者的ORR为82.4%,且初治和复发患者的ORR大致相当(81.8%对83.3%),中位PFS时间为48个月,与文献报道的数据大致相当。

WM患者由于血中均存在IgM型M蛋白,因此容易伴有一些特殊的合并症,如IgM-PN、CAD和继发性冷球蛋白血症等。既往研究发现利妥昔单抗对于此类伴有特殊合并症的患者效果较好^[12]。在本研究中,3例伴继发性IgM-PN患者,1例获得完全好转,2例SD;3例伴继发性CAD患者,2例获得完全好转,1例获得部分好转;另1例伴继发性2型冷球蛋白血症患者则获得完全好转。这表明DRC方案对于存在特殊IgM相关合并症的WM患者有效。

2015年BTK抑制剂伊布替尼的一项Ⅱ期临床试验结果显示,伊布替尼治疗复发难治性WM患者,ORR为90%,2年PFS率为69%。但疗效受到MYD88和CXCR4突变状态影响,在MYD88^{L265P}突变型而CXCR4野生型患者的ORR达到100%,MYD88^{L265P}和CXCR4^{WHIM}双突变型患者的ORR为86%,MYD88和CXCR4双野生型患者的ORR为60%,且无1例患者达到PR或以上疗效^[14]。而近期美国Dana-Farber中心发现采用伊布替尼治疗的患者停药后,可能造成血清IgM的快速反弹,甚至出现高粘滞血症,而这种现象在CXCR4^{WHIM}突变型患者更易出现^[15]。本研究中1例MYD88野生型患者疗效评估为MR,3例CXCR4突变型患者仅2例可以评价疗效,分别为SD和VGPR。由于样本量小,尚不能得出肯定的结论。

本研究18例患者共接受DRC方案化疗78次,仅1例患者因基线伴有全血细胞减少,治疗后出现感染性休克而死亡,其他的不良反应均可控。仅1例患者出现利妥昔单抗引起的IgM燃瘤反应,发生率为5.6%,远低于文献报道的

26%~73%^[9,16]。DRC方案对于初治或者复发WM患者均是一种安全、有效、性价比较高的治疗方案,可以作为国内WM治疗的优先选择。

参 考 文 献

- [1] Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph) [J]. *Blood*, 2007, 110 (2): 695-708. DOI: 10.1182/blood-2006-11-051672.
- [2] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [3] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中华医学会血液学分会白血淋巴瘤学组,中国抗淋巴瘤联盟. 淋巴瘤细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症诊断与治疗中国专家共识(2016年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(9): 729-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.001.
- [4] Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Kyrtonis MC, et al. Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (22): 3344-3349. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.9926.
- [5] Paludo J, Abeykoon JP, Kumar S, et al. Dexamethasone, rituximab and cyclophosphamide for relapsed and/or refractory and treatment-naïve patients with Waldenström macroglobulinemia [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179 (1): 98-105. DOI: 10.1111/bjh.14826.
- [6] 曹欣欣,孟琦,蔡昊,等. 华氏巨球蛋白血症患者的临床特征、MYD88L265P、CXCR4WHIM突变和预后:单中心93例回顾性分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6): 494-498. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.006.
- [7] Morel P, Duhamel A, Gobbi P, et al. International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2009, 113 (18): 4163-4170. DOI: 10.1182/blood-2008-08-174961.
- [8] Owen RG, Treon SP, Al-Katib A, et al. Clinicopathological definition of Waldenström's macroglobulinemia: consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(2): 110-115. DOI: 10.1053/sonc.2003.50082.
- [9] Treon SP, Branagan AR, Hunter Z, et al. Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (10): 1481-1483. DOI: 10.1093/annonc/mdh403.
- [10] Treon SP, Xu L, Yang G, et al. MYD88 L265P somatic mutation in Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 826-833. DOI: 10.1056/NEJMoal200710.
- [11] Cao XX, Meng Q, Cai H, et al. Detection of MYD88 L265P and WHIM-like CXCR4 mutation in patients with IgM monoclonal gammopathy related disease [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96 (6): 971-976. DOI: 10.1007/s00277-017-2968-z.

[12] Gertz MA, Rue M, Blood E, et al. Multicenter phase 2 trial of rituximab for Waldenström macroglobulinemia (WM): an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E3A98)[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45 (10): 2047- 2055. DOI: 10.1080/10428190410001714043.

[13] 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61763-2.

[14] Treon SP, Tripsas CK, Meid K, et al. Ibrutinib in previously treated Waldenström's macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(15): 1430-1440. DOI: 10.1056/NEJMoa1501548.

[15] Gustine JN, Meid K, Dubeau T, et al. Ibrutinib discontinuation in Waldenström macroglobulinemia: Etiologies, outcomes, and IgM rebound [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (4): 511-517. DOI: 10.1002/ajh.25023.

[16] Ghobrial IM, Fonseca R, Greipp PR, et al. Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenström macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *Cancer*, 2004, 101 (11): 2593-2598. DOI: 10.1002/cncr.20658.

(收稿日期:2018-02-21)

(本文编辑:刘志红)

· 病例报告 ·

淋巴细胞变异型嗜酸性粒细胞增多症一例

徐俊卿 刘日明 冯祥艳 李凯敏 王彦 王莉 张元峰 刘小倩 马俊杰 初晓霞

Lymphocyte-variant hypereosinophilia: one case report
Xu Junqing, Liu Riming, Feng Xiangyan, Li Kaimin, Wang Yan, Wang Li, Zhang Yuanfeng, Liu Xiaolian, Ma Junjie, Chu Xiaoxia

Corresponding author: Chu Xiaoxia, Department of Hematology, Yantai Yuhuangding Hospital, University of Qingdao, Yantai 264000, China. Email: xiaoxiachu66@126.com

患者,女,31岁。因“嗜酸性粒细胞增多6年,皮肤瘙痒4年,加重2年”于2014年10月28日入院。2008年查体发现嗜酸性粒细胞增多,血常规:WBC 22.10×10⁹/L、嗜酸性粒细胞17.40×10⁹/L、HGB 124 g/L、PLT 214×10⁹/L;骨髓象:增生活跃,嗜酸性粒细胞占0.540;无不适症状,未予治疗。2010年出现皮肤瘙痒、乏力,间断性双下肢水肿。2012年瘙痒症状加重,口服泼尼松30 mg/d,治疗40 d后复查血常规恢复正常,逐渐减量至5~10 mg/d,患者感双下肢酸软无力,遂再次加量,近2年持续维持在20~25 mg/d。既往2014年4月稽留流产,青霉素、头孢类抗生素过敏,家族史无特殊。入院查体:皮肤无皮疹、出血点,浅表淋巴结未触及肿大,心肺未闻及异常,腹软,肝脾肋缘下未触及。血常规:WBC 18.51×10⁹/L、嗜酸性粒细胞7.45×10⁹/L、HGB 149 g/L、PLT 350×10⁹/L;骨髓象:增生活跃,嗜酸性粒细胞占0.170;骨髓流式细胞术免疫分型:异常T淋巴细胞占有核细胞的8.79%,表达

CD5、CD2、CD4、CD45RO、CD26,部分表达CD10,不表达CD3、CD7、CD8;染色体核型:46,XX[20];融合基因检测:TCRβ、TCRγ基因重排均阳性,JAK2 V617F、FIL1P1-PDGRα、BCR-ABL、IgH基因重排均为阴性;骨髓流式细胞术检测TCRβ13.2亚家族比例轻度增高,为20.3%。LDH 553 IU/L,IgE < 16.5 IU/ml;肝肾功能、自身抗体、肿瘤相关标志物、体液免疫功能及补体系列、类风湿检查均在正常范围。胸腹部CT未见异常。诊断:特发性高嗜酸性粒细胞综合征、T淋巴细胞增殖性疾病待诊。予以重组人干扰素α-2b注射液300万单位,皮下注射,每周3次,治疗2个月后因出现抑郁症状而停用,泼尼松再次加量至25~40 mg/d。2016年5月试验性应用伊马替尼0.1 g/d,泼尼松可减至15~20 mg/d,2016年10月复查外周血免疫分型:异常T淋巴细胞占有核细胞的25.03%,表达CD4、CD45RO、CD5、CD2,弱表达CD25、CD26,不表达CD3、CD56、CD8、CD7、CD57、CD16、CD30、CD45RA、CD38、CD34、TDT、CD94、CD161;骨髓免疫分型:异常T淋巴细胞占有核细胞的9.57%,表达CD4、CD2、CD5、CD45RO,弱表达CD25、CD26,不表达CD3、CD56、CD8、CD7、CD57、CD16、CD30、CD38、CD94、CD161;骨髓活检病理及组化:增生大致正常,粒、红、巨三系造血细胞增生,未见淋巴瘤;FISH:检测PDGRα基因、PDGRβ基因和FGFR1基因均未见异常(以上标本送至中国医学科学院血液病医院检测)。修正诊断为淋巴细胞变异型嗜酸性粒细胞增多症,继续应用伊马替尼0.1 g/d、甲泼尼龙8~12 mg/d维持至今,皮肤瘙痒消失,偶有脱发及结膜炎症状。2018年1月14日复查血常规:WBC 10.11×10⁹/L、嗜酸性粒细胞1.73×10⁹/L、HGB 143 g/L、PLT 293×10⁹/L。

(收稿日期:2018-01-25)

(本文编辑:王叶青)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.07.013

作者单位:264000 山东烟台,青岛大学附属烟台毓璜顶医院血液科(徐俊卿、冯祥艳、李凯敏、王彦、王莉、张元峰、刘小倩、马俊杰、初晓霞),分子生物室(刘日明)

通信作者:初晓霞,Email:xiaoxiachu66@126.com