

- Haematologica, 2007, 92(1): e11-12.
- [12] Castillo JJ, Winer ES, Stachurski D, et al. Clinical and pathological differences between human immunodeficiency virus-positive and human immunodeficiency virus-negative patients with plasmablastic lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(11): 2047-2053. doi: 10.3109/10428194.2010.516040.
- [13] Chang CC, Zhou X, Taylor JJ, et al. Genomic profiling of plasmablastic lymphoma using array comparative genomic hybridization (aCGH): revealing significant overlapping genomic lesions with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2009, 2: 47. doi: 10.1186/1756-8722-2-47.
- [14] Taddesse-Heath L, Meloni-Ehrig A, Scheerle J, et al. Plasmablastic lymphoma with MYC translocation: evidence for a common pathway in the generation of plasmablastic features [J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(7): 991-999. doi: 10.1038/modpathol.2010.72.
- [15] Schommers P, Wyen C, Hentrich M, et al. Poor outcome of HIV-infected patients with plasmablastic lymphoma: results from the German AIDS-related lymphoma cohort study [J]. *AIDS*, 2013, 27(5): 842-845. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835e069d.
- [16] Zelenetz AD, Gordon LI, Wierda WG, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 2.2014 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(6): 916-946.
- [17] Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16): 2717-2724. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1391.
- [18] Magrath I, Adde M, Shad A, et al. Adults and children with small non-cleaved-cell lymphoma have a similar excellent outcome when treated with the same chemotherapy regimen [J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(3): 925-934.
- [19] Al-Malki MM, Castillo JJ, Sloan JM, et al. Hematopoietic cell transplantation for plasmablastic lymphoma: a review [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 1877-1884. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.06.009.
- [20] Dunleavy K, Wilson WH. How I treat HIV-associated lymphoma [J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3245-3255. doi: 10.1182/blood-2011-08-373738.
- [21] Dunleavy K, Pittaluga S, Czuczman MS, et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2009, 113(24): 6069-6076. doi: 10.1182/blood-2009-01-199679.
- [22] Bose P, Thompson C, Gandhi D, et al. AIDS-related plasmablastic lymphoma with dramatic, early response to bortezomib [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 82(6): 490-492. doi: 10.1111/j.1600-0609.2009.01235.x.
- [23] Carras S, Regny C, Peoc'h M, et al. Dramatic efficacy of low dose lenalidomide as single agent in a patient with refractory gastric non-human immunodeficiency virus-associated plasmablastic lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(10): 2986-2988. doi: 10.3109/10428194.2015.1016931.

(收稿日期:2016-05-14)

(本文编辑:刘志红)

## 硼替佐米、利妥昔单抗联合化疗治疗套细胞淋巴瘤二例报告并文献复习

苏姣 许宏 史雪 隋秀芳 崔中光 赵洪国

**Bortezomib, rituximab combined with chemotherapy for mantle cell lymphoma: two cases report and literature review** Su Jiao, Xu Hong, Shi Xue, Sui Xiufang, Cui Zhongguang, Zhao Hongguo

Corresponding author: Zhao Hongguo, Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China. Email: zhao6201@126.com

套细胞淋巴瘤(MCL)是一种较罕见的非霍奇金淋巴瘤(NHL),占NHL的3%~6%。MCL兼具惰性与侵袭性NHL的特点,目前尚无标准初始治疗方案,传统单药或多药联合化疗的完全缓解率低且很难长期维持。近年来研究显示初诊MCL应用硼替佐米、利妥昔单抗联合化疗可取得较好疗

效,国外已有少量研究报道<sup>[1-3]</sup>,国内尚未见类似研究。我院使用硼替佐米、利妥昔单抗联合化疗治疗2例初诊MCL患者,取得较好的效果,现报告如下并进行文献复习。

### 病例资料

例1,男,69岁,因“查体发现脾大4个月,乏力2个月余”入院。患者于2014年10月查体发现脾大,2个月后发现乏力,伴左上腹坠胀感。查体:左颌下可触及淋巴结肿大(约1 cm×1 cm),脾肋缘下10 cm,超前正中线3 cm。CT示:双侧腋窝、纵隔、腹膜后、膈下、腹腔内多发淋巴结肿大,脾大。骨髓免疫组化示:CD7少(+),CD20部分(+),PAX5部分(+),CD5(-),CD23(-),CyclinD1(-),CD138少浆细胞(+).骨髓活检:可见部分多灶状淋巴细胞及少量浆细胞,结合免疫组化结果考虑为B细胞淋巴瘤累及骨髓。骨髓FISH检查:CCND1/IGH融合基因阳性。诊断为MCL(IV期A)。给予4个疗程VR-CAD(硼替佐米2.5 mg/d,第1、4、8、11天;利妥

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.014

作者单位:266003 青岛大学附属医院血液内科

通信作者:赵洪国,Email:zhao6201@126.com

昔单抗 600 mg, 第1天;环磷酰胺 0.8 g/d, 第2~5天;表柔比星 40 mg, 第2天;地塞米松 40 mg/d, 第2~5天)方案诱导缓解治疗。查体及B超示:颈部双侧、右侧腋窝淋巴结肿大,最大者 1.8 cm×0.7 cm,脾厚 5.1 cm,肋缘下 2 cm。后又给予 VR-CAD 方案化疗 3 个疗程,颈部、腋窝及腹股沟肿大淋巴结消失,脾厚 4.7 cm,肋缘下未及。骨髓形态、活检、免疫分型未见异常。疾病达完全缓解。2015年7月28日起予 VR-CAD 方案巩固治疗 4 个疗程。目前患者仍处于完全缓解状态,生活自理,无指尖麻木等不良反应,无进展生存(progression-free survival, PFS)期达 16 个月。

例 2, 男, 46 岁, 因“双侧腹股沟、颈部多发肿物 1 年”入院。患者于 2015 年 1 月无明显诱因出现右侧腹股沟肿物, 约 2 cm×1 cm, 后肿物逐渐增多, 逐渐出现在颈部双侧、双侧腹股沟区域, 最大者 5 cm×3 cm, 无乏力、发热等症状。CT 示: 纵隔内、双侧腋下、腹腔内、腹膜后及双侧髂血管周围多发淋巴结肿大, 脾大。右侧腹股沟淋巴结活检诊断为 MCL。免疫组化: CD20(+), CD79a(+), BCL-2(+), MUM-1(+), PAX-5(+), CD21(+), Ki-67(++), 约 30%), C-Myc(+), 小于 40%), GCET1(+), FoxP1(+), CD3(-), Bcl-6(-), CD34(-), CD1a(+/-), CD10(-), TDT(-), EBV-EBER(+/-), CyclinD1(+), CD5(+/-), CD23(-)。骨髓形态无异常。诊断为 MCL(Ⅲ期 A)。后给予 2 个疗程 R-Hyper-CVAD(利妥昔单抗 600 mg, 第 0 天;环磷酰胺 0.8 g/d, 第 1~3 天;长春地辛 4 mg, 第 1 天;表柔比星 80 mg, 第 1 天;地塞米松 40 mg/d, 第 1~4 天)方案诱导缓解治疗。查体及 B 超示: 颈部、腋窝、腹股沟淋巴结肿大, 最大者 3.7 cm×1.8 cm, 脾厚 4.3 cm, 肋缘下未及。后改为 VR-CAD+阿糖胞苷(1.0 g, 每 12 h 1 次, 第 8 天)方案 3 个疗程, 复查 B 超: 双侧腹股沟、腋窝、颈部淋巴结肿大, 最大者 2.0 cm×0.9 cm, 脾厚 3.6 cm。VR-CAD+阿糖胞苷第 4 个疗程(总第 6 个疗程)化疗结束后, 左膈窝内侧肿物及腹股沟、腋窝、颈部淋巴结肿大较上次未见显著改变。调整为 VR-GDP(硼替佐米 2.5 mg/d, 第 1、4、8、11 天;利妥昔单抗 600 mg, 第 1 天;吉西他滨 1.6 g/d, 第 2、9 天;地塞米松 10 mg/d, 第 1~7 天;顺铂 20 mg/d, 第 5~7 天)方案治疗 2 个疗程, 颈部、纵隔、腹腔、腹膜后及双侧髂血管周围肿大淋巴结消失, 双侧腋窝、腹股沟淋巴结肿大, 最大者 0.9 cm×0.6 cm, 脾厚 3.2 cm。后巩固治疗 3 个疗程, 复查 B 超示双侧腋窝、腹股沟肿大淋巴结消失。目前患者处于完全缓解状态, 生活自理, 无指尖麻木等不良反应, PFS 期达 17 个月。

### 讨论及文献复习

初诊 MCL 的一线化疗方案仍未确定, 尚无标准的治疗选择, 可选择的方案包括 R-CHOP 和 R-CHOPE 等。Lenz 等<sup>[4]</sup>应用 R-CHOP 方案治疗初诊 MCL 患者, 总有效率为 94%, 完全缓解率为 34%, 中位 PFS 期为 16 个月。我院应用 VR-CAD 和 VR-GDP 方案治疗初诊 MCL 2 例, 分别经 7 个疗程和 11 个疗程治疗达完全缓解状态, PFS 期达 16 个月和 17 个月, 提示硼替佐米、利妥昔单抗与化疗药物联合治疗初诊

MCL 疗效更佳。近年来研究显示, 硼替佐米联合利妥昔单抗治疗 MCL 有抗肿瘤的协同作用<sup>[5]</sup>。Ruan 等<sup>[1]</sup>应用 VR-CHOP 方案治疗 36 例初诊 MCL 患者, 其客观缓解率为 91%, 2 年 PFS 率为 44%, 2 年中位总生存(overall survival, OS)率为 86%, 32 例患者达完全缓解和不能确定的完全缓解。SWOG 0601 研究表明, 65 例初诊 MCL 患者经 VR-CHOP 方案化疗并应用硼替佐米单药维持治疗 2 年后, 2 年 PFS 率为 62%, 2 年 OS 率为 85%, 5 年 PFS 率为 28%, 5 年 OS 率为 66%<sup>[2]</sup>。Robak 等<sup>[3]</sup>研究认为, VR-CAD 与 R-CHOP 相比, 前者 PFS 期可达 24.7 个月, 与后者的 14.4 个月相比, 差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。目前尚无研究表明硼替佐米、利妥昔单抗联合何种化疗疗效更佳, 例 2 经 4 个疗程 VR-CAD 方案化疗后调整方案为 VR-GDP, 2 个疗程后达部分缓解, 5 个疗程后达完全缓解, 提示 VR-GDP 方案可能比 VR-CAD 方案有更高的完全缓解率。此外, 我们应用 VR-CAD 方案, 而不选择含有长春新碱的 VR-CHOP 方案, 是考虑到硼替佐米和长春新碱都有末梢神经不良反应, 两药联合应用会增加末梢神经炎的发生率, 经过改良, 以上 2 例均未出现末梢神经不良反应。本组 2 例初诊 MCL 患者, 经硼替佐米和利妥昔单抗联合化疗治疗后, 均达完全缓解, 至今无病存活, 但因病例数少、观察时间短, 需扩大病例数以进一步明确疗效, 以期更好地指导临床治疗。

### 参考文献

- [1] Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(6):690-697. doi: 10.1200/JCO.2010.31.1142.
- [2] Till BG, Li H, Bernstein SH, et al. Phase II trial of R-CHOP plus bortezomib induction therapy followed by bortezomib maintenance for newly diagnosed mantle cell lymphoma: SWOG S0601[J]. Br J Haematol, 2016, 172(2):208-218. doi: 10.1111/bjh.13818.
- [3] Robak T, Huang H, Jin J, et al. Bortezomib-based therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2015, 372(10):944-953. doi: 10.1056/NEJMoa1412096.
- [4] Lenz G, Dreyling M, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9):1984-1992. doi: 10.1200/JCO.2005.08.133.
- [5] Alinari L, White VL, Earl CT, et al. Combination bortezomib and rituximab treatment affects multiple survival and death pathways to promote apoptosis in mantle cell lymphoma[J]. MAbs, 2009, 1(1):31-40.

(收稿日期: 2016-05-29)

(本文编辑: 刘爽)