

改良预处理方案自体造血干细胞移植治疗 “三击”淋巴瘤一例报告并文献复习

于泳 夏冰 王超雨 许雯 田晨 张翼鹭

Triple-hit lymphomas treated with improved regimen followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation: one case report and literatures review
Yu Yong, Xia Bing, Wang Chaoyu, Xu Wen, Tian Chen, Zhang Yizhuo

Corresponding author: Zhang Yizhuo, Department of Hematology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer 300060, China. Email: yizhuozhang111@163.com

双击淋巴瘤(DHL)和三击淋巴瘤(THL)是同时具有MYC和BCL2、BCL6、BCL3、CCND1中1种或两种基因重排的B细胞淋巴瘤^[1-2]。2016版WHO分类^[3]将其列为“伴MYC和BCL2和(或)BCL6重排的高侵袭性B细胞淋巴瘤”这一独立分类。DHL/THL因其临床高度侵袭性及预后极差的特点成为近年研究的热点。尚无标准治疗方案^[4],自体造血干细胞移植(auto-HSCT)被推荐为治疗选择之一^[5]。我们收治1例具有MYC、BCL2和BCL6重排的THL患者,通过强烈免疫化疗获得完全缓解后以西达本胺、利妥昔单抗联合类白血病样预处理auto-HSCT作为巩固治疗。

病例资料

患者,女,57岁,因“上腹部饱胀不适2个月余”于2015年9月就诊于当地医院,胃镜检查示“胃炎”,予以抑酸药物治疗,未缓解并出现皮肤及巩膜黄染、大便偏白,CT示“胰腺占位病变”,就诊于北京某三甲医院。入院查体:皮肤黏膜及巩膜轻度黄染,浅表淋巴结未触及明显肿大,肝、脾肋缘下未触及,腹部轻度膨隆,上腹部可触及约5 cm×3 cm肿物(质硬,活动度差,无触痛)。实验室检查:LDH 4 500 U/L(正常参考值140~270 U/L),铁蛋白550 μg/L(正常参考值12~150 μg/L),增强CT示“壶腹部及胰头部不规则低密度影,

5.7 cm×3.7 cm×6.2 cm,增强呈不均一强化”(图1)。于2015年9月21日在全身麻醉下行胰十二指肠切除术。术后病理:(胰十二指肠切除标本)十二指肠弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)-非特指型,伴大量坏死,肿瘤大小5.5 cm×4.0 cm×3.7 cm,肿瘤侵及十二指肠壁全层,并累及周围胰腺及胰腺周围淋巴结;免疫组化:CD20(+),CD3(-),Ki-67(80%+),MUM-1(-),PAX-5(+),CD5(-),cyclinD1(-),CD56(-),CD10(+),FOXP-1(+),GCET-1(+),TdT(-),Bcl-6(+),c-myc(70%+),BCL-2(80%+);原位杂交示EBV-EBER(-)。FISH检测示BCL-6(+),c-myc(+),BCL-2(+)。2015年11月复查PET-CT(图2):①胰十二指肠切除术后改变,腹膜后多发高代谢结节,考虑淋巴瘤累及可能性大;②残留胰腺、胃壁代谢活跃灶;③腹膜后可见多发高代谢淋巴结影。骨髓细胞形态、骨髓活检病理、骨髓流式细胞术分析及染色体核型未见异常。患者行2个周期R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春地辛+表柔比星+泼尼松)化疗后于2015年12月就诊于我院肿瘤内科,病理诊断:①(胰、十二指肠)DLBCL,免疫表型显示为生发中心来源,c-myc和BCL-2双表达;②原单位FISH检测显示为THL。胸腹盆强化CT示:胰十二指肠切除术后改变,术区脂肪间隙浑浊,软组织稍增厚;腹膜后软组织稍增厚伴小结节影。与前次PET-CT比较,疗效评价为部分缓解。于2015年12月30日至2016年2月19日再次行3个周期R-CHOP方案化疗。2016年3月11日复查PET-CT示:胃壁不规则增厚,PET-CT示部分放射性浓聚(SUV值4.1)(图3)。

2016年3月20日转入我科。转科时患者发热(体温38.5~39.0℃)伴明显盗汗、体重明显减轻等B症状。胃镜检查:远端胃术后,毕二式吻合;残胃炎;吻合口炎。骨髓象和骨髓活检病理检查示未见异常。明确诊断:非霍奇金淋巴瘤



图1 初诊腹部增强CT(壶腹部及胰头部不规则低密度影,胰胆管扩张)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.015

基金项目:国家自然科学基金(81600163、81570201)

作者单位:300060 天津医科大学肿瘤医院,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心

通信作者:张翼鹭,Email:yizhuozhang111@163.com

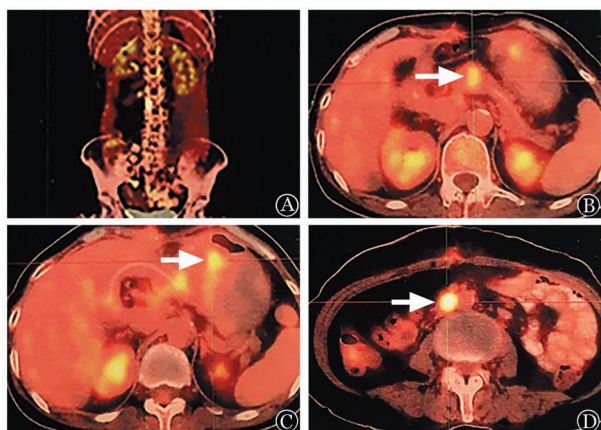


图2 术后复查PET-CT
A:腹部多发高代谢影;B:残余胰体部结节状放射性浓聚;C:胃体小弯侧局限性放射性浓聚;D:腹膜后多发淋巴结影

图2 术后复查PET-CT

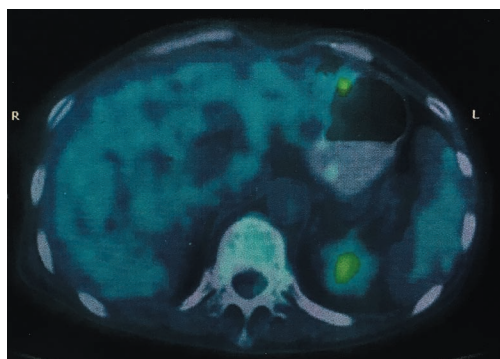


图3 5个周期R-CHOP方案化疗后PET-CT检查结果(胃壁不规则增厚,部分放射性浓聚)

(原发十二指肠、胰腺,胰十二指肠切除术后)。病理诊断:DLBCL(生发中心B细胞亚型,THL),Mussloff分期II E2,aaIPI评分2分(中/高危),疗效评价部分缓解。于2016年4月5日以R-DAEPOCH方案(利妥昔单抗+依托泊苷+表柔比星+长春新碱+环磷酰胺+泼尼松)行外周造血干细胞动员,采集造血干细胞后再次给予1个周期R-DAEPOCH方案巩固化疗,治疗过程中共行8次腰穿鞘注(甲氨蝶呤+阿糖胞苷+地塞米松)预防中枢神经系统(CNS)病变。化疗后行PET-CT检查,疗效评价为完全缓解。于2016年7月5日行auto-HSCT,预处理方案:西达本胺 10 mg/d, -14 ~-2 d;利妥昔单抗 500 mg/m², -1,+8 d;依托泊苷 200 mg/d, -10,-9 d;白消安 3.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -7 ~-5 d;去甲氧柔红霉素 10 mg/d, -13~-11 d;阿糖胞苷 2 g/d, -13 ~-11 d;环磷酰胺 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹, -4,-3 d。回输单个核细胞 6.94×10⁸/kg, CD34⁺细胞 2.56×10⁶/kg,移植过程顺利。移植后9个月复查全身PET-CT、骨髓象、LDH和铁蛋白等提示处于完全缓解状态,以利妥昔单抗维持治疗(375 mg/m²,每3个月1次)。

讨论及文献复习

THL指具有MYC基因重排并伴随BCL2、BCL6、BCL3或CCND1中的任何两种基因重排的B细胞淋巴瘤。但最

常见的是同时具有MYC和BCL2、BCL6基因重排的淋巴瘤^[6]。DHL在原发DLBCL患者中所占比例为7.7%,THL占比更低^[7]。2015年美国MD Anderson癌症中心报道11例THL患者,均为男性,中位年龄64(45~80)岁,临床特征包括Ann Arbor III/IV期、累及骨髓、LDH升高、CNS累及和较高的IPI等^[8]。FISH检测仍是目前确诊THL的金标准^[9]。另外,MYC和IgG重排较non-IgG重排预后差^[10]。DHL/THL患者的预后极差, Tomita等^[11]报道DHL患者中位生存期仅4个月,THL患者更短。本例患者为中年女性,具有LDH升高、多发结外病变、初诊和复查病理及免疫组化提示Ki-67(80%+)高表达等典型THL特征。

由于DHL/THL是新发现的分子分型且发病率较低,目前尚无标准的治疗方案。常规R-CHOP方案治疗效果不好,中位总生存(OS)期只有1.4年,2年无进展生存(PFS)率、OS率分别为25%、41%^[12]。R-DAEPOCH等强烈的化疗方案疗效优于R-CHOP方案^[13-14]。Sun等^[15]报道CODOX-M(环磷酰胺+长春新碱+阿霉素+阿糖胞苷+甲氨蝶呤)/IVAC+R(依托泊苷+阿糖胞苷+异环磷酰胺+利妥昔单抗)方案序贯auto-HSCT治疗32例DHL/THL患者,中位年龄53(35~70)岁,16例接收auto-HSCT治疗的患者2年PFS率为60%,2年OS率为82%。Farooq等^[16]和王莉等^[17]报道auto-HSCT用于DHL/THL患者的巩固治疗可以降低疾病复发率。

Nieto等^[18]报道组蛋白去乙酰化酶(HDAC)抑制剂伏立诺他(SAHA)联合大剂量吉西他滨/白消安/马法兰用于78例复发淋巴瘤自体移植前的预处理,中位随访25个月,结果显示复发DLBCL患者的无事件生存率、OS率分别为61%、73%。2016年MD Anderson癌症中心的Nieto等^[19]报告了以阿扎胞苷+伏立诺他联合吉西他滨/白消安/马法兰方案治疗60例复发/难治的淋巴瘤患者的结果,中位随访15(8~27)个月,26例DLBCL患者(含10例DHL)的无事件生存率、OS率分别为76%、95%,再次说明表观遗传学药物联合化疗药物对难治高危淋巴瘤(包括DLBCL)有效。体外实验也证实表观遗传学药物与传统化疗药物可协同抑制肿瘤细胞生长、促进其凋亡^[20]。Culjkovic-Kraljacic等^[21]报道DHL/THL患者HDAC1基因高表达,提示HDAC抑制剂可能对该类疾病有效。本例患者经过手术联合多周期R-CHOP方案治疗后仍为部分缓解,转入我科后以2个周期R-DAEPOCH方案化疗获得完全缓解后以auto-HSCT作为巩固治疗,并探索性应用HDAC抑制剂西达本胺联合利妥昔单抗及白血病样预处理方案,移植过程顺利。随访至移植后5个月,患者一般状态良好,疾病仍处于完全缓解,远期疗效有待进一步观察。

参考文献

- [1] Tomita N. BCL2 and MYC dual-hit lymphoma/leukemia[J]. J Clin Exp Hematol, 2011,51(1):7-12. DOI:10.3960/jslrt.51.7.
- [2] Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival[J]. Blood, 2009, 114(11):2273-2279. DOI: 10.1182/blood-2009-03-212191.

- [3] 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.
- [4] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28):3452- 3459. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
- [5] Petrich AM, Gandhi M, Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis [J]. *Blood*, 2014, 124 (15):2354- 2361. DOI: 10.1182/blood- 2014- 05- 578963.
- [6] Valera A, López-Guillermo A, Cardesa-Salzmann T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy [J]. *Haematologica*, 2013, 98 (10): 1554-1562. DOI: 10.3324/haematol.2013.086173.
- [7] Ye Q, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. Prognostic impact of concurrent MYC and BCL6 rearrangements and expression in de novo diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (3):2401-2416. DOI: 10.18632/oncotarget.6262.
- [8] Wang W, Hu S, Lu X, et al. Triple-hit B-cell lymphoma with MYC, BCL2, and BCL6 translocations/rearrangements: clinicopathologic features of 11 cases [J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39 (8):1132-1139. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000434.
- [9] Petrich AM, Nabhan C, Smith SM. MYC-associated and double-hit lymphomas: a review of pathobiology, prognosis, and therapeutic approaches [J]. *Cancer*, 2014, 120 (24):3884- 3895. DOI: 10.1002/cncr.28899.
- [10] Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival [J]. *Blood*, 2009, 114 (11):2273- 2279. DOI: 10.1182/blood-2009-03-212191.
- [11] Tomita N, Tokunaka M, Nakamura N, et al. Clinicopathological features of lymphoma/leukemia patients carrying both BCL2 and MYC translocations [J]. *Haematologica*, 2009, 94 (7):935- 943. DOI: 10.3324/haematol.2008.005355.
- [12] Green TM, Young KH, Visco C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28):3460- 3467. DOI: 10.1200/JCO. 2011.41.4342.
- [13] Dunleavy K, Fanale M, LaCasce A, et al. Preliminary report of a multicenter prospective phase II study of DA-EPOCH-R in MYC-rearranged aggressive B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2014, 124:395.
- [14] Aukema SM, Siebert R, Schuurin E, et al. Double-hit B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2011, 117:2319- 2331. DOI: 10.1182/ blood-2010-09-297879.
- [15] Sun H, Savage KJ, Karsan A, et al. Outcome of patients with non-Hodgkin lymphomas with concurrent MYC and BCL2 rearrangements treated with CODOX-M/IVAC with rituximab followed by hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15 (6):341- 348. DOI: 10.1016/j.clml.2014.12.015.
- [16] Farooq U, Laport GG. Recent progress: hematopoietic cell transplant for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (7):1930- 1937. DOI: 10.3109/10428194. 2014.975803.
- [17] 王莉, 范磊, 缪扣荣, 等. 自体造血干细胞移植治疗 81 例恶性淋巴瘤患者临床分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35 (4):328- 331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.017.
- [18] Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Vorinostat combined with high-dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with autologous stem cell transplantation in patients with refractory lymphomas [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (11):1914- 1920. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.06.003.
- [19] Nieto Y, Valdez BC, Thall PF, et al. Double epigenetic modulation of high-dose chemotherapy with azacitidine and vorinostat for patients with refractory or poor-risk relapsed lymphoma [J]. *Cancer*, 2016, 122 (17):2680- 2688. DOI: 10.1002/ cncr.30100.
- [20] Valdez BC, Nieto Y, Murray D, et al. Epigenetic modifiers enhance the synergistic cytotoxicity of combined nucleoside analog-DNA alkylating agents in lymphoma cell lines [J]. *Exp Hematol*, 2012, 40 (10):800- 810. DOI: 10.1016/j.exphem. 2012.06.001.
- [21] Culjkovic-Kraljacic B, Fernando TM, Marullo R, et al. Combinatorial targeting of nuclear export and translation of RNA inhibits aggressive B-cell lymphomas [J]. *Blood*, 2016, 127 (7):858- 868. DOI: 10.1182/blood-2015-05-645069.

(收稿日期:2016-10-29)

(本文编辑:徐茂强)