

## 伊布替尼治疗过程中华氏巨球蛋白血症向弥漫大B细胞淋巴瘤克隆源性转化一例报告并文献复习

夏奕<sup>1</sup> 朱华渊<sup>1</sup> 王莉<sup>1</sup> 陈睿泽<sup>1</sup> 陈文<sup>2</sup> 丁重阳<sup>3</sup> 徐卫<sup>1</sup> 李建勇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院血液科,南京医科大学血液研究重点实验室,江苏省肿瘤个体化医学协同创新中心 210029;<sup>2</sup>南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院病理科 210029;<sup>3</sup>南京医科大学第一附属医院,江苏省人民医院核医学科 210029

通信作者:李建勇,Email:lijianyonglm@126.com

基金项目:国家自然科学基金(81470328、81720108、81600162、81600130、81700193);国家科技重大专项(2018ZX09734007)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.012

### Clonal-related transformation from Waldenström macroglobulinemia to diffuse large B cell lymphoma during the treatment of ibrutinib: a case report and literature review

Xia Yi<sup>1</sup>, Zhu Huayuan<sup>1</sup>, Wang Li<sup>1</sup>, Chen Ruize<sup>1</sup>, Chen Wen<sup>2</sup>, Ding Chongyang<sup>3</sup>, Xu Wei<sup>1</sup>, Li Jianyong<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Key Laboratory of Hematology of Nanjing Medical University, Collaborative Innovation Center for Cancer Personalized Medicine, Nanjing 210029, China; <sup>2</sup>Department of Pathology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; <sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Li Jianyong, Email: lijianyonglm@126.com

华氏巨球蛋白血症(WM)是一种少见的惰性B淋巴细胞增殖性疾病,年发病率为5/100万,占血液系统恶性肿瘤的1%~2%<sup>[1]</sup>。根据不同的报道,1.4%~13%的WM可向弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)发生组织学转化<sup>[2-3]</sup>。发生组织学转化的WM呈侵袭性病程,预后差。伊布替尼被美国食品药品监督管理局批准用于WM的治疗,尽管伊布替尼治疗WM的反应率高、耐受性好,仍有约20%的患者发生疾病进展<sup>[4]</sup>。组织学转化是慢性淋巴细胞白血病(CLL)中伊布替尼耐药的常见原因之一<sup>[5]</sup>,但WM中继发于组织学转化的伊布替尼耐药报道甚少。现对我院1例伊布替尼治疗过程中发生DLBCL转化并耐药的WM患者的临床资料进行报道,并进行文献复习。

#### 病例资料

患者,男,63岁。2014年3月因“乏力3个月余”就诊。WBC  $3.14 \times 10^9/L$ , HGB 65 g/L, PLT  $50 \times 10^9/L$ , 血清 IgM 37.3 g/L, 免疫固定电泳 IgM- $\kappa$ 型。骨髓常规示淋巴细胞比例增高,可见浆样淋巴细胞,成熟红细胞缗钱样排列,提示淋巴细胞增殖性疾病;骨髓活检见浆样淋巴细胞弥漫性小梁间隙侵犯;骨髓流式细胞术肿瘤细胞表型 CD19<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, FCM7<sup>-</sup>,

CD23<sup>-</sup>, CD5<sup>dim</sup>, CD22<sup>-</sup>, CD10<sup>-</sup>, 提示慢性B淋巴细胞增殖性疾病(CD5<sup>dim</sup>); Sanger 测序检测到 MYD88 基因突变(p.L265P)和 CXCR4 基因突变(p.S338X)。颈、胸、全腹增强CT见横膈两侧多发小淋巴结,最大直径1.7 cm×1.2 cm,诊断为WM。因患者贫血、血小板减少具有治疗指征,予RCD方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+地塞米松)4个周期。患者疾病评估为疾病稳定(SD),之后患者在外院长期服用泼尼松15 mg 每日1次,沙利度胺100 mg 每晚1次。

2017年6月该患者再次因“头晕、心悸1个月”入院, WBC  $1.85 \times 10^9/L$ , HGB 56 g/L, PLT  $27 \times 10^9/L$ , 血清 IgM 30.7 g/L, 免疫固定电泳 IgM- $\kappa$ 型。骨髓常规、活检、流式细胞术及颈、胸、全腹增强CT仍支持WM诊断。Sanger 测序检测到 MYD88 和 CXCR4 基因突变, TP53 基因突变阴性,考虑患者疾病进展,贫血、血小板减少加重,予伊布替尼420 mg 口服每日1次治疗。治疗后患者HGB、PLT恢复, IgM 下降至4.3 g/L, 评估疾病达到部分缓解。

2018年11月患者再次因“反复低热伴腹胀1个月”入院, 外院增强CT提示腹膜后淋巴结肿大并融合,大者达7.5 cm×5.5 cm。CT引导下腹腔穿刺活检,免疫组化示 CD5(-), CD43(弱+), CD20(+++), CD79a(+++), Pax-5(+++), Bcl-2

(+), Bcl-6(散在+), CD10(-), MUM1(++), c-Myc(40%+), CD21(-), Ki-67(90%+),  $\kappa$ (++),  $\lambda$ (+), PD-1(-); EBER(-), 符合 DLBCL, 非生发中心来源(图1)。进一步行 MYC、BCL-2、BCL-6重排 FISH 检测, 呈阴性。PET-CT 提示脾脏体积不大, FDG 代谢弥漫性升高; 左侧下颈部、左侧锁骨区、右侧腋窝、纵隔内隆突下、左肺门、脊柱旁、腹主动脉旁及双侧髂血管旁多发肿大淋巴结, 部分融合, 较大者 7.6 cm×5.5 cm, SUVmax 11.4。骨髓未见 DLBCL 浸润。因此诊断为 DLBCL, 非生发中心来源, III B 期, ECOG 评分 2 分, IPI 评分 4 分。

为明确 WM 和 DLBCL 的克隆同源性, 我们对该患者 2014 年的 WM 骨髓样本和 2018 年的 DLBCL 淋巴结活检样本分别行免疫球蛋白重链可变区(IGHV)基因测序, 结果显示两者具有完全一致的 V-D-J 使用片段(IGHV4-59\*01, IGHD6-19\*01 和 IGHJ4\*02)、IGHV 符合率(均为 92.5%)和重链互补决定区 3(HCDR3)氨基酸序列(均为 AGDMFSS-GWVKY), 提示该患者为克隆同源性 WM 向 DLBCL 转化。随后, 我们对 DLBCL 淋巴结活检标本进行了靶向基因测序, 发现变异等位基因频率(VAF)达 88.26% 的 BTK 基因突变, 伴随 TP53、MYD88、CXCR4、EP300、BCORL1、TNFAIP3、KMT2C 等基因突变和 TET2 基因拷贝数改变(表1)。考虑到该患者体能状态差, 不能耐受高强度化疗, 予 R<sup>2</sup> 方案(利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天; 来那度胺 25 mg 每日 1 次, 第 1~7 天, 14 d 为 1 个周期)。4 个周期 R<sup>2</sup> 方案后, 患者仍为 SD, 但因严重感染停止治疗。该患者于确诊 DLBCL 转化 6 个月后死亡。

#### 讨论及文献复习

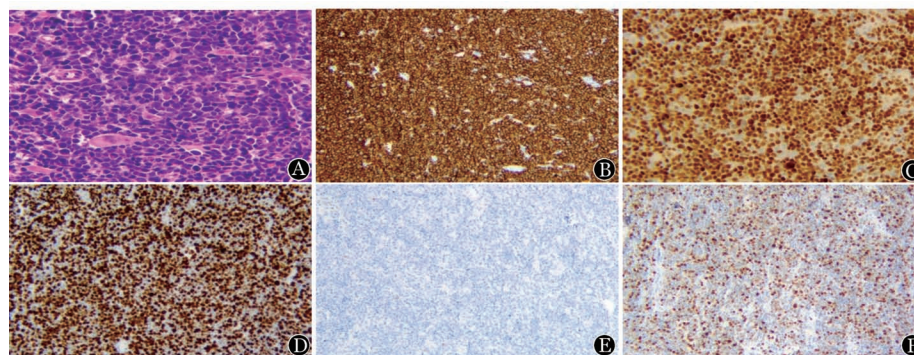
WM 患者在伊布替尼治疗过程中发生组织学转化的比例较低。在一项探讨伊布替尼用于 WM 二线治疗的 II 期临床试验中, 伊布替尼单药总体缓解率(ORR)达 90.5%, 主要缓解(完全缓解非常好的部分缓解+部分缓解)率达 73.0%, 中位治疗 19.1 个月时, 63 例患者中仅 2 例(3.2%)发生组织学转化<sup>[6]</sup>。在随后的一项 III 期临床试验中, 伊布替尼联合利妥昔单抗治疗组 WM 向 DLBCL 转化率也很低, 仅为 2.7%

表1 患者 2018 年淋巴结活检标本靶向测序结果

基因	突变	变异等位基因频率(%)
TP53	c.743G>A(p.R248Q)	76.65
BTK	c.1441T>C(p.C481R)	88.26
BCORL1	c.2442T>A(p.Y814*)	86.29
MYD88	c.794T>C(p.L265P)	78.68
TNFAIP3	c.1507C>T(p.Q503*)	77.05
EP300	c.2404C>T(p.P802S)	48.41
CXCR4	c.1013C>A(p.S338*)	44.86
KMT2C	c.962G>A(p.S321N)	19.87
TET2	拷贝数扩增	拷贝数 = 3.96

(2/75)<sup>[4]</sup>。真实世界数据也提示, 中位随访 19 个月, 80 例使用伊布替尼治疗的 WM 患者仅 1 例发生 DLBCL 转化<sup>[7]</sup>。CLL 伊布替尼治疗过程中组织学转化的累积发生率在 2 年、3 年、4 年时分别为 7.3%、9.1%、9.6%, 即组织学转化更倾向于早期、伊布替尼用药 2 年内发生<sup>[5]</sup>。而在伊布替尼前时代, 从 WM 诊断到 DLBCL 转化的中位时间通常为 4~5 年<sup>[2,8-9]</sup>。既往使用嘌呤类似物治疗和 EBV 感染被认为可促进 WM 向 DLBCL 转化<sup>[2,3,10-11]</sup>。在分子遗传学层面上, Gustine 等<sup>[12]</sup>发现 TP53 基因突变通常伴随 MYD88、CXCR4 基因共突变, 3 种基因突变同时出现预后差。曾有研究提示, 存在 CXCR4 基因突变的 WM 更易获得 BTK p.C481S 突变<sup>[13]</sup>, 另一方面, TNFAIP3 基因失活性突变也曾被报道可加强 MYD88 p.L265P 突变导致的 NF- $\kappa$ B 信号通路激活, 进而导致伊布替尼耐药<sup>[14]</sup>。

本例 WM 患者在伊布替尼治疗 17 个月时发生组织学转化, 且病程呈侵袭性, 预后极差。诊断时, 该患者表现为大包块(>5 cm)、高 IPI 评分(>2)、高 Ki-67 指数(中位数 80%~90%)和高 SUVmax 等典型的组织学转化特征<sup>[2,15]</sup>。通过 IGHV 测序, 我们明确了该患者 WM 向 DLBCL 的转化为克隆同源。与克隆非同源的转化相比, 克隆同源的转化通常预后差, 且携带更多不良预后因子。在该患者 DLBCL 的靶向测序中, 我们既发现了 WM 相关的基因异常(MYD88 p.L265P 和 CXCR4 p.S338X 突变), 也发现了与伊布替尼耐药相关的 BTK p.C481S 和 TNFAIP3 p.Q503X 突变,



A: HE 染色示淋巴组织弥漫浸润性生长, 瘤细胞体积极多为中等大, 表现为中心母细胞样或核型不规则母细胞样形态, 染色质较细, 部分核偏位, 胞质嗜酸性伴浆样分化(×200); B: CD20 染色(×100); C: PAX-5 染色(×200); D: Ki-67 染色(×100); E: CD10 染色(×100); F: MUM1 染色(×100)

图1 2018年11月患者淋巴结活检病理及免疫组化染色

此外还有患者首次复发时 Sanger 测序未检测到的 TP53 p.R248Q 突变 (VAF: 76.65%)。上述结果提示, 治疗驱动的克隆演变可能是导致该患者组织学转化和伊布替尼耐药的重要原因。

发生伊布替尼耐药的组织学转化患者预后极差, 中位生存通常不足 6 个月。目前尚无针对此类患者的标准治疗。在伊布替尼前时代, 发生组织学转化的 WM 采用 CHOP 样化疗 ± 利妥昔单抗的 ORR 为 61%、完全缓解率 48%, 但中位无进展生存时间和总生存 (OS) 时间分别为 9 个月和 16 个月<sup>[8]</sup>。部分研究提示造血干细胞移植巩固治疗可能有效<sup>[8,16]</sup>, 但缓解率、患者年龄和合并症等可能导致此类患者无法进行造血干细胞移植。包括免疫检查点抑制剂、免疫调节药物和嵌合抗原受体 T 细胞在内的新疗法可能更具发展潜力。在一项 II 期临床试验中, 单药派姆单抗 (pembrolizumab) 对 6 例伊布替尼耐药的 Richter 综合征患者均有效, 中位随访 11 个月时中位 OS 时间未达到<sup>[17]</sup>。此外, 维奈托克、利妥昔单抗联合 EPOCH 方案 (依托泊苷 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松 + 环磷酰胺) 组成的 VR-EPOCH 方案也在 Richter 综合征患者中取得了 80% 的 ORR 和 65% 的完全缓解率<sup>[18]</sup>。尽管如此, 对于组织学转化且合并伊布替尼耐药的 WM 的治疗依据仍非常少, 仍需对更多该类患者克隆演变中涉及的基因异常进行深度挖掘及功能学解析, 据此提出合适的治疗方案, 以期改善预后。

### 参考文献

- [1] Kapoor P, Ansell SM, Fonseca R, et al. Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines 2016 [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3 (9):1257-1265. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5763.
- [2] Castillo JJ, Gustine J, Meid K, et al. Histological transformation to diffuse large B-cell lymphoma in patients with Waldenström macroglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2016, 91 (10):1032-1035. DOI: 10.1002/ajh.24477.
- [3] Leblond V, Johnson S, Chevret S, et al. Results of a randomized trial of chlorambucil versus fludarabine for patients with untreated Waldenström macroglobulinemia, marginal zone lymphoma, or lymphoplasmacytic lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (3): 301-307. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.7920.
- [4] Dimopoulos MA, Tedeschi A, Trotman J, et al. Phase 3 Trial of Ibrutinib plus Rituximab in Waldenström's Macroglobulinemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (25):2399-2410. DOI: 10.1056/NEJMoa1802917.
- [5] Woyach JA, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-Mediated Resistance to Ibrutinib in Chronic Lymphocytic Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (13): 1437-1443. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.2282.
- [6] 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.
- [7] Abeykoon JP, Zanwar S, Ansell SM, et al. Ibrutinib monotherapy outside of clinical trial setting in Waldenström macroglobulinemia: practice patterns, toxicities and outcomes [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188 (3):394-403. DOI: 10.1111/bjh.16168.
- [8] Durot E, Tomowiak C, Michallet AS, et al. Transformed Waldenström macroglobulinemia: clinical presentation and outcome. A multi-institutional retrospective study of 77 cases from the French Innovative Leukemia Organization (FILO) [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179 (3): 439-448. DOI: 10.1111/bjh.14881.
- [9] Talaulikar D, Biscoe A, Lim JH, et al. Genetic analysis of Diffuse Large B-cell Lymphoma occurring in cases with antecedent Waldenström Macroglobulinemia reveals different patterns of clonal evolution [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185 (4): 767-770. DOI: 10.1111/bjh.15610.
- [10] Varghese AM, Sayala H, Evans PA, et al. Development of EBV-associated diffuse large B-cell lymphoma in Waldenström macroglobulinemia and mantle cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49 (8): 1618-1619. DOI: 10.1080/10428190802123481.
- [11] Leleu X, Soumerai J, Roccaro A, et al. Increased incidence of transformation and myelodysplasia/acute leukemia in patients with Waldenström macroglobulinemia treated with nucleoside analogs [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27 (2):250-255. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.1530.
- [12] Gustine JN, Tsakmaklis N, Demos MG, et al. TP53 mutations are associated with mutated MYD88 and CXCR4, and confer an adverse outcome in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Br J Haematol*, 2019, 184 (2):242-245. DOI: 10.1111/bjh.15560.
- [13] Xu L, Tsakmaklis N, Yang G, et al. Acquired mutations associated with ibrutinib resistance in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (18):2519-2525. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761726.
- [14] Wilson WH, Young RM, Schmitz R, et al. Targeting B cell receptor signaling with ibrutinib in diffuse large B cell lymphoma [J]. *Nat Med*, 2015, 21 (8):922-926. DOI: 10.1038/nm.3884.
- [15] Banwait R, O'Regan K, Campigotto F, et al. The role of 18F-FDG PET/CT imaging in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Am J Hematol*, 2011, 86 (7):567-572. DOI: 10.1002/ajh.22044.
- [16] Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): A retrospective analysis from the chronic lymphocytic leukemia subcommittee of the chronic leukemia working party and lymphoma working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (18):2211-2217. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4108.
- [17] Ding W, LaPlant BR, Call TG, et al. Pembrolizumab in patients with CLL and Richter transformation or with relapsed CLL [J]. *Blood*, 2017, 129 (26):3419-3427. DOI: 10.1182/blood-2017-02-765685.
- [18] Venetoclax Boosts Benefits of R-EPOCH in Aggressive B-Cell Lymphomas [J]. *Oncologist*, 2020, 25 (Suppl 1):S14-S15. DOI: 10.1634/theoncologist.2020-0569.

(收稿日期: 2020-04-26)

(本文编辑: 律琦)