

# 利妥昔单抗联合短周期、高强度方案治疗 Burkitt 白血病疗效及安全性分析

李艳 弓晓媛 赵邢力 魏辉 王迎 林冬 周春林 刘兵城 王慧君 李承文  
李庆华 宫本法 刘云涛 魏述宁 张广吉 秘营昌 王建祥 刘凯奇

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:刘凯奇,Email:liukaiqi@ihcams.ac.cn

**【摘要】** 目的 探讨利妥昔单抗联合短疗程、高强度方案治疗成人 Burkitt 白血病患者的疗效和安全性。方法 收集2006年1月30日至2018年9月12日中国医学科学院血液病医院收治的11例 Burkitt 白血病患者病例资料,分析统计患者的临床特征、完全缓解(CR)率、总生存率、无复发生存率及不良事件。结果 11例患者中位年龄34(15~54)岁,其中男6例,女5例。发病时中位 WBC  $12.28(2.21 \sim 48.46) \times 10^9/L$ , HGB  $113(74 \sim 147)g/L$ , PLT  $35(13 \sim 172) \times 10^9/L$ , 乳酸脱氢酶  $2721(803 \sim 17370)U/L$ , 外周血中位原始细胞比例  $0.40(0.03 \sim 0.76)$ , 骨髓中位原始细胞比例  $0.840(0.295 \sim 0.945)$ 。10例患者接受利妥昔单抗联合短疗程、高强度化疗,其中2例患者巩固化疗后行自体造血干细胞移植。所有治疗患者1个疗程CR率为100%,4年总生存率为90%,4年无复发生存率为90%。所有治疗患者中,只有1例患者在诱导化疗中出现肿瘤溶解综合征,经血液透析等治疗后肾功能恢复。无治疗相关性死亡病例。结论 利妥昔单抗联合短疗程、高强度方案治疗成人 Burkitt 白血病疗效及安全性均较为理想。

**【关键词】** Burkitt 白血病; 利妥昔单抗; 抗肿瘤联合化疗方案; 治疗结果

**基金项目:** 国家科技重大专项(2017ZX09304024); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(临床队列)(2019-I2M-2-009); 国家自然科学基金(81670159)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.012

## Rituximab combined with short-course and intensive regimen for Burkitt leukemia: efficacy and safety analysis

Li Yan, Gong Xiaoyuan, Zhao Xingli, Wei Hui, Wang Ying, Lin Dong, Zhou Chunlin, Liu Bingcheng, Wang Huijun, Li Chengwen, Li Qinghua, Gong Benfa, Liu Yuntao, Wei Shuning, Zhang Guangji, Mi Yingchang, Wang Jianxiang, Liu Kaiqi

Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College; State Key Laboratory of Experimental Hematology; National Clinical Research Center for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Liu Kaiqi, Email: liukaiqi@ihcams.ac.cn

**【Abstract】 Objective** This study aimed to explore the efficacy and safety of rituximab combined with short-course and intensive regimens in the treatment of adult patients with Burkitt leukemia. **Methods** The clinical data of 11 Burkitt leukemia patients in our hospital from January 30, 2006, to September 12, 2018, were collected. The clinical details, complete remission(CR)rate, overall survival (OS), relapse-free survival (RFS), and adverse events were evaluated. **Results** The median age of 11 patients was 34(15 - 54) years, of which six were males and five were females (M:F, 1.2:1). The median white blood cell (WBC) count was  $12.28(2.21 - 48.46) \times 10^9/L$ , and the median blast percent of peripheral blood and bone marrow were  $40\%(3\% - 76\%)$  and  $84.0\%(29.5\% - 94.5\%)$ , respectively. Ten patients were administered with rituximab combined with a short-course and intensive regimens, and two patients underwent autologous hematopoietic stem cell transplantation following consolidation chemotherapy. The CR rate after one cycle of induction therapy was 100%, the four-year OS was 90%, and RFS was 90%. Out of the ten treated patients, only one patient suffered from tumor lysis syndrome during the induction chemotherapy. Consequently, renal function recovered after hemodialysis and other treatments. The

regimen is safe with no treatment-related deaths. **Conclusions** Rituximab combined with short-course and intensive chemotherapy regimens is effective and well-tolerated in adult Burkitt leukemia.

**【Key words】** Burkitt leukemia; Rituximab; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome

**Fund program:** National Science and Technology Major Project (2017ZX09304024); CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (2019-I2M-2-009); National Natural Science Foundation of China (81670159)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.012

Burkitt淋巴瘤/白血病是一种高度侵袭性的成熟B细胞肿瘤,可以分为地方性、散发性、免疫缺陷相关的Burkitt淋巴瘤/白血病三种亚型。多见于儿童及青少年,成人少见,约占成人非霍奇金淋巴瘤(NHL)的1%<sup>[1-2]</sup>。其肿瘤细胞倍增时间短,临床进展迅速,常以结外表现为主,易侵犯骨髓和中枢神经系统。根据WHO造血与淋巴组织肿瘤分类的标准,骨髓原始细胞比例>0.25诊断Burkitt白血病。由于该疾病往往高表达CD20抗原,目前国际上多采用利妥昔单抗联合短周期、高强度化疗,同时兼顾中枢神经系统白血病(CNSL)的预防和治疗,取得较好的效果。Burkitt淋巴瘤/白血病发病率低,国内报道较少。本研究中我们对我院2006年1月至2018年9月收治的11例成人Burkitt白血病患者进行回顾性分析。

## 病例与方法

1. 病例资料:2006年1月30日至2018年9月12日中国医学科学院血液病医院白血病诊疗中心收治的11例成人初治Burkitt白血病患者。

2. 诊断标准:参照2008版WHO血液及淋巴系统肿瘤诊断标准<sup>[3]</sup>,所有患者经骨髓细胞形态学、骨髓活检和免疫组化、流式免疫表型、细胞遗传学(常规染色体核型分型和FISH)和(或)分子生物学检测以明确诊断。

3. 疗效评估:完全缓解(CR)定义为:①骨髓原始幼稚淋巴细胞<0.050,外周血无原始细胞;②外周血中性粒细胞绝对计数> $1 \times 10^9/L$ , $PLT > 100 \times 10^9/L$ ;③无髓外浸润证据。复发定义为达CR的患者骨髓原始、幼稚淋巴细胞>0.050,或出现髓外病灶。

4. 治疗方案:我中心采用的Burkitt白血病系列化疗方案详见表1。该方案参考GMALL-B-ALL/NHL2002 Burkitt淋巴瘤方案<sup>[4]</sup>,并以此为骨架,结合我国患者的特点进行相应调整<sup>[4]</sup>,即利妥昔单抗联合短周期、高强度方案,原则上前后两个疗程之间的间隔不超过3周。患者入院后骨髓细胞形

态学结合免疫分型高度怀疑Burkitt白血病时,先予以CP方案(泼尼松片60 mg/d, -5~-1 d;环磷酰胺 $200 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ , -5~-1 d)预处理,同时充分碱化利尿,监测肝肾功能、电解质变化,预防肿瘤溶解综合征的发生。

所有患者均采取鞘内注射化疗药物(甲氨蝶呤10 mg+阿糖胞苷50 mg+地塞米松10 mg)单独或联合放疗进行CNSL的预防及治疗。鞘内注射化疗根据患者血常规及一般状况诊断后尽早进行;缓解后的巩固治疗:根据患者情况每个疗程行1~2次腰椎穿刺+鞘内注射,放疗后的患者不再行鞘内注射。

造血干细胞移植根据患者自身意愿选择进行。

5. 随访:采用电话或查阅病历的方式进行随访,随访截止日期为2020年2月29日。总生存(OS)时间定义为自诊断日到任何原因所致死亡或未次随访日的时间。无复发生存(RFS)时间定义为从初次获得CR到第1次复发或死亡或未次随访的时间。失访病例以末次就诊或随访日期为审视截点。

6. 统计学处理:采用SPSS 16.0统计软件进行统计分析。Kaplan-Meier法计算OS、RFS并绘制生存曲线。

## 结 果

1. 基本临床资料:11例患者中位年龄34(15~54)岁,男6例,女5例。初诊时WBC中位数 $12.28 (2.21 \sim 48.46) \times 10^9/L$ ,HGB 113(74~147)g/L,PLT  $35 (13 \sim 172) \times 10^9/L$ ,乳酸脱氢酶(LDH)  $2\ 721 (803 \sim 17\ 370)U/L$ 。所有患者初诊时HIV均阴性,均没有中神经系统侵犯的表现,多数患者存在淋巴结和脾脏肿大,全部患者均累及骨髓,外周血中位原始细胞比例0.40(0.03~0.76),骨髓中位原始细胞比例0.840(0.295~0.945);11例患者流式细胞术免疫分型均为成熟B细胞表型,CD20表达阳性;11例患者骨髓染色体FISH检测MYC基因重排均阳性。除1例患者放弃治疗外,余10例患者接受诱导

化疗,期间发生肿瘤溶解综合征1例(表2)。

2. 疗效分析:10例接受治疗的患者均1个疗程达CR。在后续巩固化疗中,其中2例患者行自体造血干细胞移植,移植时间分别为化疗第4疗程和第5疗程后,移植时均处于第1次CR期,骨髓流式细胞术微小残留病检测持续阴性;其余8例患者均按

计划完成全部疗程。10例患者全部按方案要求接受鞘内注射化疗药物进行CNSL的诊断及预防,其中7例患者后续又接受了颅脑放疗预防CNSL。

中位随访时间48(16~168)个月。10例患者中,9例处于持续CR状态,1例患者在达CR后7个月出现中枢神经系统复发,4个月后死亡。所有治疗患者,4年OS率为90%(9/10),4年RFS率为90%(9/10)。

3. 安全性分析:所有治疗患者中,1例患者在诱导化疗阶段出现肿瘤溶解综合征,导致急性肾功能衰竭,经3次血液透析治疗后好转,肾功能恢复,顺利完成后续化疗。1例患者因CNSL复发而死亡。未发生治疗相关死亡,说明该方案安全性良好。

### 讨 论

Burkitt淋巴瘤/白血病是一种高度侵袭性血液系统恶性肿瘤,FAB分型分为急性淋巴细胞白血病-L<sub>3</sub>。WHO造血和淋巴组织肿瘤分类2001、2008、2016版均将其归为成熟B细胞肿瘤(同时明确了Burkitt白血病及淋巴瘤骨髓侵犯的诊断标准)。根据临床表现、形态学和生物学的不同,可分为地方性、散发性、免疫缺陷相关性三类。Burkitt白血病染色体发生涉及MYC基因的平衡易位,常见遗传学异常为t(8;14)、t(2;8)、t(8;22)。免疫表型为成熟B细胞表型,多表达CD20。临床进展迅速,多以结外浸润为主要表现,易侵犯骨髓和中枢神经系统<sup>[5]</sup>。随着化疗方案的改进及利妥昔单抗(CD20单克隆抗体)的应用,其疗效得到明显改善<sup>[5]</sup>。

散发性Burkitt淋巴瘤/白血病主要发生于儿童及年轻人,成人发病率较低,欧美国家报道中约占NHL 1%<sup>[6]</sup>。我国Burkitt淋巴瘤/白血病主要为散发性,但目前尚缺乏其发病率、临床特点的大样本报道。本研究11例患者均以Burkitt白血病形式发病,中位发病年龄34(15~54)岁,男女比例为1.2:1,LDH均明显升高,所有患者HIV阴性,未见中枢神经系统侵犯临床表现(2例患者初诊时行诊断性腰椎穿刺检查未见异常),多数患者存在淋巴结和脾脏肿大;全部患者均累及骨髓,且骨髓原始细胞比例较高,符合急性淋巴细胞白血病的骨髓象特点;所有患者免疫表型均为成熟B细胞且CD20阳性;FISH检测MYC重排均阳性,符合Burkitt白血病的临床特征及诊断标准。染色体检查t(8;14)4例,t(8;22)1例;其他6例患者的染色体核型未检测出8q24的累及,部分为正常核型,部分伴其他核

表1 本中心采用的Burkitt白血病治疗方案

药品	用法
A方案(第1、3、5、7疗程)	
利妥昔单抗	375 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第0天
长春新碱	2 mg,第1天
甲氨蝶呤	1 500 mg/m <sup>2</sup> ,第1天
异环磷酰胺	800 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第1~5天
替尼泊苷	100 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第4~5天
阿糖胞苷	150 mg·m <sup>-2</sup> ·12 h <sup>-1</sup> ,第4~5天
地塞米松	10 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第1~5天
B方案(第2、4、6、8疗程)	
利妥昔单抗	375 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第0天
长春新碱	2 mg,第1天
甲氨蝶呤	1 500 mg/m <sup>2</sup> ,第1天
环磷酰胺	200 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第1~5天
阿霉素	25 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第4~5天
地塞米松	10 mg·m <sup>-2</sup> ·d <sup>-1</sup> ,第1~5天

表2 11例初诊Burkitt白血病患者的基本临床资料

临床指标	数值
性别(例,男/女)	6/5
年龄[岁,M(范围)]	34(15~54)
WBC[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	12.28(2.21~48.46)
HGB[g/L,M(范围)]	113(74~147)
PLT[×10 <sup>9</sup> /L,M(范围)]	35(13~172)
幼稚细胞比例[M(范围)]	
外周血	0.40(0.03~0.76)
骨髓	0.840(0.295~0.945)
淋巴结肿大[例(%)]	9(81.8)
脾肿大[例(%)]	8(72.7)
LDH[U/L,M(范围)]	2 721(803~17 370)
CD20表达[例(%)]	11(100)
HIV阳性[例(%)]	0(0)
成熟B免疫表型[例(%)]	11(100)
MYC重排阳性[例(%)]	11(100)
染色体核型[例(%)]	
t(8;14)	4(36.4)
t(8;22)	1(9.0)
其他染色体异常(不累及8q24)	6(54.5)
治疗情况(例) <sup>a</sup>	
化疗	8
化疗+自体造血干细胞移植	2
颅脑放疗	7

注:<sup>a</sup>10例患者接受治疗

型异常,可能与每例患者检测的细胞分裂象数目及部分分裂象非肿瘤细胞有关,但并不影响患者的诊断。结合Burkitt淋巴瘤/白血病预后指标(有大肿块、LDH增高、骨髓和中枢神经系统受侵),本研究中所有患者均属于高危组<sup>[4,6]</sup>。

Burkitt淋巴瘤/白血病是一种高度侵袭性恶性肿瘤,常规淋巴瘤方案(如CHOP、R-CHOP)疗效欠佳,长期存活率<30%<sup>[7]</sup>。近些年来,随着化疗方案的改进、单克隆抗体的临床应用、CNSL的预防及治疗,Burkitt淋巴瘤/白血病的疗效得到明显改善。目前国际上多采用利妥昔单抗联合多药化疗的高强度、短疗程方案(如R-LMB、EPOCH-R、DA-EPOCH-R、R-hyper-CVAD、R-CODOX-M/IVAC、R-GMALLB-ALL/NHL2002等)治疗,Burkitt淋巴瘤/白血病长期存活率明显改善,低危组长期生存率90%以上;高危组患者长期存活率60%~70%以上<sup>[8-14]</sup>。基于既往我院Burkitt白血病治疗方案的常见并发症及化疗耐受情况,以R-GMALL-B-ALL/NHL2002方案为骨架,制定了本文中的Burkitt白血病(A+B)治疗方案,以便更加适合我中心患者的具体情况。根据Burkitt淋巴瘤/白血病的临床特点及国外相关文献报道,本方案后续无需维持治疗<sup>[4,7-8,11]</sup>。

本研究10例患者采用利妥昔单抗联合短周期、高强度方案治疗,其中2例患者因个人意愿行自体造血干细胞移植。患者在本方案治疗过程中强调利妥昔单抗的应用、严格按方案规定时间执行治疗(时间依从性)、早期积极的CNSL预防。中位随访48个月,除1例患者CNS复发后死亡,其余患者均持续缓解生存;4年OS率为90%,4年RFS率为90%。但由于发病率等原因,本组患者病例数较少,需进一步扩大患者数量进行评价。本组所有患者治疗过程中未发生治疗相关性死亡,说明该方案安全性较好。

综上所述,Burkitt淋巴瘤/白血病作为成熟B细胞肿瘤,尽管临床侵袭性强、细胞增殖速度快,但由于多表达CD20抗原,采用抗CD20单克隆抗体联合短周期、高强度方案化疗仍可以取得较好疗效。

#### 参考文献

[1] Mbulaiteye SM, Anderson WF, Ferlay J, et al. Pediatric, elderly, and emerging adult-onset peaks in Burkitt's lymphoma incidence diagnosed in four continents, excluding Africa [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(6):573-578. DOI: 10.1002/ajh.23187.

[2] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 [J].

*Blood*, 2006, 107(1):265-276. DOI: 10.1182/blood-2005-06-2508.

[3] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008:262-266.

[4] Hoelzer D, Walewski J, Döhner H, et al. Improved outcome of adult Burkitt lymphoma/leukemia with rituximab and chemotherapy: report of a large prospective multicenter trial [J]. *Blood*, 2014, 124(26): 3870-3879. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563627.

[5] Gastwirt JP, Roschewski M. Management of adults with Burkitt lymphoma [J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2018, 16(12):812-822.

[6] Teras LR, DeSantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(6): 443-459. DOI: 10.3322/caac.21357.

[7] Dave SS, Fu K, Wright GW, et al. Molecular diagnosis of Burkitt's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(23):2431-2442. DOI: 10.1056/NEJMoa055759.

[8] Evens AM, Carson KR, Kolesar J, et al. A multicenter phase II study incorporating high-dose rituximab and liposomal doxorubicin into the CODOX-M/IVAC regimen for untreated Burkitt's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12):3076-3081. DOI: 10.1093/annonc/mdt414.

[9] Noy A, Lee JY, Cesarman E, et al. AMC 048: modified CODOX-M/IVAC-rituximab is safe and effective for HIV-associated Burkitt lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 126(2):160-166. DOI: 10.1182/blood-2015-01-623900.

[10] Dunleavy K, Pittaluga S, Shovlin M, et al. Low-intensity therapy in adults with Burkitt's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(20):1915-1925. DOI: 10.1056/NEJMoa1308392.

[11] 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.

[12] Maramattom LV, Hari PN, Burns LJ, et al. Autologous and allogeneic transplantation for burkitt lymphoma outcomes and changes in utilization: a report from the center for international blood and marrow transplant research [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2013, 19(2):173-179. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.11.016.

[13] Sakarou M, Eisele L, Dührsen U, et al. Efficacy of the GMALL-B-ALL/NHL2002 protocol in Burkitt leukemia/lymphoma and aggressive non-Hodgkin-lymphomas with or without CNS involvement [J]. *Eur J Haematol*, 2019, 102(3):241-250. DOI: 10.1111/ejh.13199.

[14] Diviné M, Casassus P, Koscielny S, et al. Burkitt lymphoma in adults: a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(12):1928-1935. DOI: 10.1093/annonc/mdi403.

(收稿日期:2020-03-23)

(本文编辑:王叶青)