

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.24.012

1 例伊布替尼治疗 B 幼淋巴细胞白血病 病例分析并文献复习*

王林月, 白凤霞, 张宇尘, 罗云[△], 娄世锋

(重庆医科大学附属第二医院血液科, 重庆 400010)

摘要:目的 探讨伊布替尼在复发难治 B 幼淋巴细胞白血病(B-PLL)治疗中的作用。方法 回顾性分析 1 例 B-PLL 患者的临床表现、骨髓细胞形态学及免疫分型、染色体检查的临床资料,并结合治疗过程,对文献进行分析。结果 该例患者的诊断结果符合 B-PLL 诊断标准,经 FC 方案(氟达拉滨+环磷酰胺)化学治疗(简称化疗)后曾获完全缓解,但后期复发耐药,经伊布替尼治疗再获缓解。结论 B-PLL 发病率低,针对复发难治病例,伊布替尼或是较好的治疗选择。

关键词:幼淋巴细胞白血病;氟达拉滨;伊布替尼;临床疗效

中图分类号:R969.3;R973

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)24-0039-03

Ibutilinib in the Treatment of B-Cell Lymphoblastic Leukemia: Analysis of a Case and Literature Review

WANG Linyue, BAI Fengxia, ZHANG Yuchen, LUO Yun, LOU Shifeng

(Department of Hematology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China 400010)

Abstract: Objective To investigate the role of ibrutinib in the treatment of relapsed or refractory B-cell prolymphocytic leukemia(B-PLL).

Methods The clinical manifestations, bone marrow cell morphology, immunotyping and chromosome examination of a patient with B-PLL were retrospectively analyzed, and combined with the treatment process, the literature was analyzed. **Results** The patient was diagnosed as B-PLL. After chemotherapy with FC regimen(fludarabine + cyclophosphamide), he had complete remission, but then relapsed and drug resistance occurred in the later stage. He was relieved again after treatment with ibrutinib. **Conclusion** The incidence of B-PLL is low and ibrutinib may be a better choice for relapsed or refractory cases.

Key words: B-cell prolymphocytic leukemia; fludarabine; ibrutinib; clinical efficacy

幼淋巴细胞白血病(PLL)是一类罕见且预后不良的淋巴组织肿瘤疾病,在淋巴细胞白血病中占比低于1%^[1],根据细胞类型可分为 T 细胞幼淋巴细胞白血病(T-PLL)和 B 细胞幼淋巴细胞白血病(B-PLL)。伊布

替尼是首个口服不可逆布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂,能有效抑制 B 细胞的恶性增殖,并诱导细胞凋亡,被批准用于治疗慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤^[2-3]。国外有个案报道伊布替尼治疗 B-PLL 疗效较好。近年

*基金项目:重庆市社会事业与民生保障科技创新专项[cstc2017shmsA130084]。

第一作者:王林月,女,在读硕士研究生,研究方向为血液系统疾病,(电子信箱)wangly9623@163.com。

[△]通信作者:罗云,男,博士研究生,副教授,硕士研究生导师,研究方向为血液肿瘤及造血干细胞移植,(电子信箱)300333@cqmu.edu.cn。

[19] LI Z, WU M, YAO J, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of 2019-nCoV Patients medRxiv preprint[J/OL]. medRxiv. (2020-02-12) [2020-03-26]. <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>.

[20] KIM S, ÖSTÖR AJ, NISAR MK. Interleukin-6 and cytochrome-P450, reason for concern[J]. Rheumatol Int, 2012, 32(9): 2601-2604.

[21] 张建红,朱立勤,刘子艳,等. 托珠单抗在新型冠状病毒治疗中的临床药学指引[J/OL]. 中国医院药学杂志. (2020-03-16) [2020-03-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200316.1247.002.html>.

[22] CRUZ-TOPETE D, CIDLOWSKI JA. One hormone, two actions: anti- and pro-inflammatory effects of glucocorticoids[J]. Neuroimmunomodulation, 2015, 22(1-2):20.

[23] VANDEWALLE J, LUYPAERT A, DE BOSSCHER K, et al.

Therapeutic mechanisms of glucocorticoids[J]. Trends Endocrinol Metab, 2018, 29(1):42-54.

[24] RUSSELL CD, MILLAR JE, BAILLIE JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. Lancet, 2020, 395(10223):473-475.

[25] 陈实,吴娟娟,李志明. 新型冠状病毒肺炎 109 例临床分型[J/OL]. 中华传染病杂志, (2020-02-27) [2020-03-26]. <http://10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2020.0015>.

[26] ZHOU W, LIU Y, TIAN DD, et al. Potential benefits of precise corticosteroids therapy for severe 2019-nCoV pneumonia[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5:18.

[27] 赵建平,胡轶,杜荣辉,等. 新型冠状病毒肺炎糖皮质激素使用的建议[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(3): 183-184.

(收稿日期:2020-04-03;修回日期:2020-08-13)

表1 伊布替尼治疗 B-PLL 病例

文献	病例	年龄(岁)/性别	B 症状	FISH 检测	前期治疗	伊布替尼剂量(mg)	伊布替尼不良反应	随访时间
GORDON 等 ^[4]	Pt1	73/女	有	Del(17p), Del(13q)	利妥昔单抗	420	轻度疲乏/瘀斑	21 个月
	Pt2	77/男	有	Del(17p), Del(13q)	利妥昔单抗 + 苯达莫司汀	420	心房纤颤	18 个月
COELHO 等 ^[5]		48/男	有	Del(17p)	利妥昔单抗 + 艾达拉里斯	420	无	2 个月后 RIC 异基因移植
DAMLAJ 等 ^[6]		67/男	有	t(8;22)(q24;q11.2)	无	420	皮肤瘀斑	14 个月

来陆续有应用伊布替尼单药治疗 B-PLL 的报道,疗效不错(病例见表 1)。在此报道 1 例对氟达拉滨耐药的 B-PLL 患者单用伊布替尼治疗取得完全缓解病例,同时复习相关文献,以为该类疾病的治疗提供参考。

1 病例资料

患者,男,78 岁,4 年前(2016 年)无明显诱因出现左侧腋下区及背部轻度间歇性隐痛,无畏寒发热,无心悸、气促,无上臂及指端放射痛,无咳嗽、咯血、恶心、呕吐,未治疗。随后几个月自觉疼痛持续性逐渐加重,俯卧位稍可缓解。患者既往无胸背部外伤史,就诊于当地县人民医院,发现白细胞(WBC) $31.59 \times 10^9/L$,给予对症治疗(具体不详)后症状无明显缓解而出院,为求进一步治疗来我院。入院体格检查示,生命体征正常,浅表淋巴结未扪及,心肺未见异常,肝肋下未扪及,脾肿大,肋下 5 cm 可扪及。

入院后血常规检测示,红细胞(RBC) $5.1 \times 10^{12}/L$,血红蛋白(Hb) 157 g/L, WBC $34.06 \times 10^9/L$,中性粒细胞(N) 24%,淋巴细胞(L) 7%,幼淋巴细胞 66%,血小板(PLT) $136 \times 10^9/L$;骨髓涂片检查示幼淋巴细胞显著增多 29%,细胞形态胞体较大,胞浆丰富,核仁明显(见图 1);骨髓流式细胞仪分析示,单克隆 B 淋巴细胞占比 59.5%, CD19, CD20, CD79a, FMC7, Kappa, IgD 表达, CD3, CD5, CD34, CD10, CD7, TdT, Lambda 不表达;骨髓细胞荧光原位杂交技术(FISH)检测示,70% 细胞 BCL6 信号异常(+3 或 3q27 三体),60% 细胞 TP53 信号异常(del17p), D13S319, MYC, IGH/BCL2, CCND1, IGH 信号正常。诊断 B-PLL 明确,因患者 TP53 异常,高危组,予 FND 方案(氟达拉滨 $25 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 3 \text{ d}$ + 米托蒽醌 $8 \text{ mg}/\text{m}^2 \times 1 \text{ d}$ + 地塞米松 $20 \text{ mg} \times 5 \text{ d}$) 1 个疗程,1 个月后复查骨髓幼淋巴细胞 35%,改为 FC 方案(氟达拉滨 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ +

环磷酰胺 $250 \text{ mg}/\text{m}^2$, d1 ~ d3) 化疗,治疗后幼淋巴细胞比例下降,脾脏缩小(肋下未扪及);拟予 FC 方案加利妥昔单抗巩固治疗,但患者对利妥昔单抗过敏,继续予 FC 方案巩固 1 个疗程,血常规检查示淋巴细胞比例正常,未见幼淋巴细胞,复查患者骨髓完全缓解。因患者年老不愿进一步巩固治疗,进入门诊随访,未述特殊不适。

2 年前(2018 年),患者在当地医院查血常规发现 WBC 再次升高,回到我院,血常规检测示, RBC $4.49 \times 10^{12}/L$, Hb 139 g/L, WBC $31.87 \times 10^9/L$, N 11%, L 42%, 幼淋巴细胞 47%, PLT $120 \times 10^9/L$;骨髓流式细胞仪分析示,单克隆 B 淋巴细胞 62%,表型同初诊。考虑复发,再次予 FC 方案化学治疗 2 个疗程,然后复查骨髓涂片示,幼淋巴细胞 55%;流式细胞仪检测示,残留细胞占比 47.28%。考虑氟达拉滨耐药,因患者年老,建议予利妥昔单抗联合苯丁酸氮芥口服。因患者既往有利妥昔单抗过敏史,故减慢输注滴速和输注前加强抗过敏措施,但患者仍因明显畏寒、寒战、发热而停药。随后院外口服苯丁酸氮芥控制 WBC,维持在 $10 \times 10^9 \sim 20 \times 10^9/L$ 。

1 年前(2019 年),患者出现乏力、体质量减轻,到我院复查,血常规检查示, RBC $2.58 \times 10^{12}/L$, Hb 79 g/L, WBC $2.92 \times 10^9/L$, N 6.8%, L 77.1%, 单核细胞(M) 15.8%, PLT $61 \times 10^9/L$;骨髓涂片检查示,有核细胞增生活跃,幼淋巴细胞占比 26%;流式细胞仪分析示,异常 B 淋巴细胞占比为 55.16%。建议口服伊布替尼 420 mg (每日 1 次),服药后患者外周血淋巴细胞比例逐渐降低, Hb 及 PLT 逐渐升高(见图 2 和图 3),乏力及精神状态明显好转,患者未述恶心、皮疹、心悸等不良反应。6 个月前复查血常规正常,骨髓及流式细胞仪分析示完全缓解,目前继续口服伊布替尼治疗,无不适。

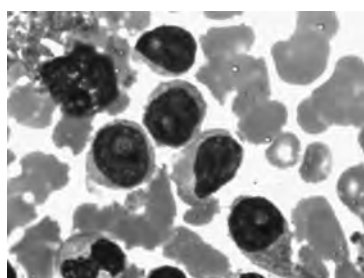


图1 病例骨髓象电镜图($\times 100$)

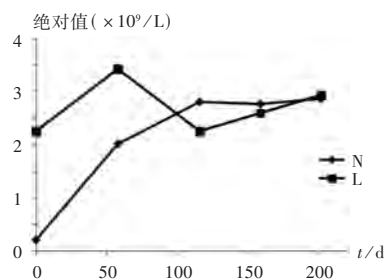


图2 伊布替尼治疗后淋巴细胞和中性粒细胞趋势图

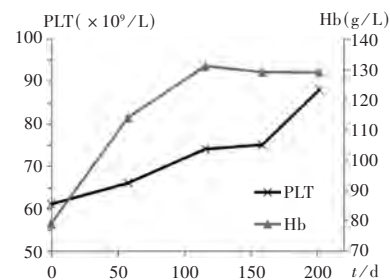


图3 伊布替尼治疗后血红蛋白及血小板趋势图

2 讨论

PLL 多见于老年人,典型的临床表现是脾脏肿大和淋巴细胞显著增多,多数患者病史较短,同时伴有 B 症状^[7]。T-PLL 发病中位年龄为 61 岁,B-PLL 发病中位年龄为 69 岁。B-PLL 诊断标准为外周血幼淋巴细胞大于 55%,幼淋巴细胞免疫表达为 CD19,CD20,CD22,CD79a 或 CD79b,FMC7,细胞表面多为 IgM 表达,极个别为 IgD 表达,20%~30% 病例以 CD5 表达,10%~20% 病例以 CD23 表达^[8-9]。本例病例淋巴细胞比例虽不太高,但幼淋巴细胞形态、比例及流式标志物均符合诊断标准。T-PLL 常见的遗传学改变为 TCL-1,MTCP-1,ATM 基因异常,B-PLL 中 50%~75% 的患者遗传学变异均是 TP53 基因表达异常^[10-11],B-PLL 其他常见遗传学变异为 MYC 基因异常^[12]。本例患者经 FISH 检测 TP53 也有缺失。目前 T-PLL 的一线治疗为静脉注射阿仑单抗,B-PLL 的一线治疗为以嘌呤类似物为基础的化学免疫治疗^[13]。

PLL 的复发几乎不可避免,且缓解持续时间常较短。此外,B-PLL 患者常伴高危的 TP53 遗传学异常,中位生存时间多为 3 年。因此,对于符合条件的患者,应在第 1 次缓解期考虑接受治愈性疗法,即异基因造血干细胞移植。尽管近年来降低强度的预处理方案拓宽了移植的适应证,且非清髓异基因干细胞移植已有成功的个案报道^[14],但患者的年龄和耐受性仍对移植造成障碍。本例患者前期经氟达拉滨等联合化疗获得缓解,但因年老失去移植机会,后期复发再用氟达拉滨无效,提示已出现耐药。

BTK 可通过 B 细胞表面受体激活使后者的运输、趋化与黏附通路的信号发挥作用。伊布替尼可抑制 B 细胞受体下游的磷脂酶 C- $\gamma 2$ 和细胞外相关激酶的磷酸化,下调 NF- κB 信号通路^[15]。B 细胞受体(BCR)抑制剂(伊布替尼和艾代拉里斯)对存在 17p- 的 CLL 患者有效,在针对 B-PLL 无任何前瞻性临床研究数据的情况下,BCR 抑制剂的应用可能是一种有效的治疗方法,尤其对于存在 17p- 的患者。

BTK 抑制剂联合利妥昔单抗也有可能成为治疗 B-PLL 更佳的选择,但该方案带来病毒感染方面及肝功能受损的副作用需引起重视^[16]。伊布替尼治疗慢性淋巴增殖性疾病常见副作用有并发机会性感染、心律失常、出血等^[17]。本例患者在口服伊布替尼后 Hb 逐渐升高,而淋巴细胞比例逐渐降低,口服该药物近半年获得完全缓解,未见特殊的药品不良反应。目前,国内外均无口服伊布替尼治疗的长期数据,我们也在进一步观察药物的治疗反应及增加患者数量考查。

参考文献:

[1] DEARDEN CE. How I treat prolymphocytic leukemia[J]. Blood,

2012,120(3):538-551.

- [2] LIU D, ZHAO J. Frontline Therapies for Untreated Chronic Lymphoid Leukemia[J]. Exp Hematol Oncol, 2019, 17(8):15.
- [3] TAM CS, ANDERSON MA, POTT C, et al. Ibrutinib plus venetoclax for the treatment of mantle-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13):1211-1223.
- [4] GORDON MJ, RAESS PW, YOUNG K, et al. Ibrutinib is an effective treatment for B-cell prolymphocytic leukaemia[J]. Br J Haematol, 2017, 179(3):501-503.
- [5] COELHO H, BADIOR M, MELO T. Sequential Kinase Inhibition (Idelalisib/Ibrutinib) Induces Clinical Remission in B-Cell Prolymphocytic Leukemia Harboring a 17p Deletion[J]. Case Rep Hematol, 2017, 2017:8563218.
- [6] DAMLAJ M, AL BALWI M, AL MUGAIRI AM. Ibrutinib therapy is effective in B-cell prolymphocytic leukemia exhibiting MYC aberrations[J]. Leuk Lymphoma, 2018, 59(3):739-742.
- [7] 田 园, 刘 辉. 幼淋巴细胞白血病的诊疗进展—2015 年第 57 届美国血液学会年会(ASH)[J]. 临床药物治疗杂志, 2016, 14(5):12-18.
- [8] KAY NE, HANSON CA. B-cell prolymphocytic leukemia has 3 subsets[J]. Blood, 2019, 134(21):1777-1778.
- [9] CROSS M, DEARDEN C. B and T cell prolymphocytic leukaemia[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2019, 32(3):217-228.
- [10] HEW J, PHAM D, HEW TM, et al. A Novel Treatment With Obinutuzumab-Chlorambucil in a Patient With B-Cell Prolymphocytic Leukemia: A Case Report and Review of the Literature[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2018, 6: 2324709618788674.
- [11] COLLIGNON A, WANQUET A, MAITRE E, et al. Prolymphocytic Leukemia: New Insights in Diagnosis and in Treatment[J]. Curr Oncol Rep, 2017, 19(4):29.
- [12] FLATLEY E, CHEN AI, ZHAO X, et al. Aberrations of MYC are a common event in B-cell prolymphocytic leukemia[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(3):347-354.
- [13] CLAIR D. Management of Prolymphocytic leukemia[J]. Hematology, 2015, 2015:361-367.
- [14] ARIMA H, ONO Y, TABATA S, et al. Successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for B-cell 5prolymphocytic leukemia in partial remission[J]. Int J Hematol, 2014, 99(4):519-522.
- [15] KIM HO. Development of BTK inhibitors for the treatment of B-cell malignancies[J]. Arch Pharm Res, 2019, 42(2):171-181.
- [16] EYRE TA, FOX CP, BODEN A, et al. Idelalisib-rituximab induces durable remissions in TP53 disrupted B-PLL but results in significant toxicity: updated results of the UK-wide compassionate use programme[J]. Br J Haematol, 2019, 184(4): 667-671.
- [17] GHEZ D, CALLEJA A, PROTIN C, et al. Early-onset invasive aspergillosis and other fungal infections in patients treated with ibrutinib[J]. Blood, 2018, 131(17):1955-1959.

(收稿日期:2020-03-25;修回日期:2020-07-15)