

维奈托克联合利妥昔单抗治疗伊布替尼耐药慢性淋巴细胞白血病一例报告并文献复习

叶晨静 徐文彬 俞晴 吴超 黄磊 李军民 阎骅

上海交通大学医学院附属瑞金医院特需医疗中心 200025

通信作者:阎骅, Email: yanhua_candy@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.018

Venetoclax combined with rituximab in the treatment of ibrutinib-resistant patient with chronic lymphocytic leukemia: a case report and literature reviews

Ye Chenjing, Xu Wenbin, Yu Qin, Wu Chao, Huang Lei, Li Junmin, Yan Hua

Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Yan Hua, Email: yanhua_candy@163.com

慢性淋巴细胞白血病(CLL)是主要发生在中老年人群中的一种具有特定免疫表型特征的成熟B淋巴细胞克隆增殖性肿瘤,以淋巴细胞在外周血、骨髓、脾脏和淋巴结聚集为特征。CLL患者的中位生存期约为10年,但不同患者的预后呈高度异质性。因此治疗上根据TP53缺失和(或)突变、年龄及身体状态进行分层治疗。患者的体能状态和实际年龄均为重要的参考因素。本文我们报道1例TP53突变的CLL患者经过伊布替尼治疗产生耐药后予Bcl-2抑制剂维奈托克联合利妥昔单抗治疗后再次获得缓解,并行相关的文献复习。

病例资料

患者,女,65岁,“因体检发现白细胞增高1年”就诊。2015年6月17日我院外周血流式细胞术检查考虑为CLL。后定期复查血常规,白细胞逐渐升高。2016年3月至6月淋巴细胞计数从 $33.9 \times 10^9/L$ 增长至 $85.9 \times 10^9/L$ 。2016年6月起开始口服苯丁酸氮芥,但患者淋巴细胞进一步上升。为进一步诊治于2016年8月入院。血常规:WBC $90.67 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例90.9%。HGB、PLT正常。B超示脾肿大(142 mm × 59 mm),颈部、腋下、腹股沟、后腹膜多发淋巴结肿大(最大直径37 mm)。骨髓象:考虑淋巴细胞增殖性疾病骨髓象(CLL/SLL可能)。流式细胞术检查示:CD5⁺、CD10⁻、CD20^{dim}、CD22^{dim}、CD23⁺、CD200⁺、κ轻链限制性表达。IGHV重排未突变。FISH: ATM/CEP11 阴性, CEP12 阴性, RB1 (13q14) 阴性, TP53/CEP17 阳性。诊断: CLL, 伴有 TP53 突变, Binet B 期, Rai II 期, CLL-IPI 5 分。根据2016年NCCN指南,具有TP53突变的高危患者可予以伊布替尼作为一线治疗。结合患者本人意愿,2016年9月开始口服伊布替尼420 mg/d。2017年9月29日血常规示淋巴细胞 $3.7 \times 10^9/L$,恢复至正常;B超示脾脏大小正常,腹膜后、颈部双侧、双侧腋窝、双侧腹股沟未见明显异常肿大淋巴结。临床疗效评价达

到部分缓解(PR)。

患者2017年12月因支气管炎、尿路感染口服左氧氟沙星、头孢菌素等抗生素近1个月。伊布替尼单药治疗满17个月复查血常规发现外周血淋巴细胞升高,同时颈部左侧淋巴结肿大。2018年4月4日血常规示WBC $19.58 \times 10^9/L$,淋巴细胞比例80%,HGB 125 g/L,PLT $132 \times 10^9/L$,B超示腹膜后、左颈、左锁骨上淋巴结(最大直径35 mm)、左侧腹股沟淋巴结肿大。2018年4月13日复查骨髓象:淋系增生活跃占91%,以成熟阶段为主,原始+幼稚淋巴细胞占14%;外周血片淋巴细胞比例增高,占88%;考虑CLL/SLL转化为淋巴瘤性白血病可能。同时FISH检测发现TP53/CEP17阳性(突变频率86.6%),二代测序(NGS)检测到BTK C481S的突变,PLCG2(-)。2018年4月19日行“右颈淋巴结穿刺活检”,病理示CD20(+),CD79α(+),CD5(+),CD23(+),CD21(+),Bcl-6(+),Bcl-2(+),Ki-67(约50%+),MUM-1(少量+),c-myc(5%+),CD3(-),CD10(-),Cyclin D1(-),提示CLL/SLL,但转化肿瘤细胞比例较高;EBV原位杂交:EBER(-)。2018年5月10日起患者因呼吸道感染再次入院,血常规示WBC $38.05 \times 10^9/L$,HGB 93 g/L,PLT $77 \times 10^9/L$;血钙3.31 mmol/L。予利尿、降血钙后好转。5月12日起患者准备入组Bcl-2抑制剂临床试验,进行药物洗脱停用BTK抑制剂。停药后患者出现谵妄状态,血钙进一步上升,予以积极降血钙治疗。WBC $70.84 \times 10^9/L$ 。5月17日起予R-CHOP方案化疗:环磷酰胺400 mg/d第1~3天+长春地辛2 mg/d第1~2天+脂质体阿霉素20 mg/d第1~3天+地塞米松5 mg每日2次×5 d,待WBC下降后于第6天予利妥昔单抗700 mg治疗。化疗后患者逐步恢复意识。5月24日头颅MRI增强未见明确颅内和颅骨浸润灶。5月29日腰椎穿刺未见异常细胞。予地塞米松5 mg+阿糖胞苷50 mg+甲氨蝶呤10 mg鞘注。经对症支持治疗后好转出院。6月27日起予VR方案:Bcl-2抑制剂维奈托克,20 mg/d爬坡至400 mg/d口服,

400 mg/d维持治疗;第1个疗程的第1天利妥昔单抗375 mg/m²治疗,第2~6个疗程第1天利妥昔单抗500 mg/m²治疗。7月25日维奈托克升至400 mg/d一直口服至今。4个疗程治疗后复查血常规:WBC 2.52×10⁹/L,淋巴细胞计数0.75×10⁹/L, HGB 100 g/L, PLT 161×10⁹/L。脾脏正常大小,全身浅表淋巴结未见明显肿大。达完全缓解(CR),MRD 0.13%。NGS示BTK C481S、C481R及TP53共三个历史阳性位点均未检测到突变。12月4日流式细胞术示外周血MRD<0.01%,根据《中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018年版)》^[1]评价为伴血细胞未恢复的CR。

讨论及文献复习

本例患者为老年女性,伴有TP53突变的CLL/SLL。起始治疗予以苯丁酸氮芥治疗后效果欠佳。予以综合评估并结合患者意愿后,予以伊布替尼420 mg/d单药治疗。治疗1年后临床疗效评价为PR。但患者很快再次出现淋巴细胞升高,淋巴结增大,骨髓象提示为CLL/SLL转化为淋巴瘤性白血病可能。NGS检测到BTK C481S突变。提示对伊布替尼产生耐药。淋巴结活检提示CLL/SLL,但转化肿瘤细胞比例较高。在随后患者病情出现快速进展,同时患者因疾病进展出现电解质紊乱进而出现烦躁不安、谵妄,予以纠正电解质紊乱、R-CHOP方案治疗原发病后神志逐渐恢复正常。患者病情稳定后,调整为VR方案治疗后达CR,因R-CHOP降低了肿瘤负荷,在维奈托克治疗过程中未观察到明显的肿瘤溶解综合征。

近年,CLL/SLL的基础与临床研究,特别是新药治疗方面取得了巨大进展。根据TP53缺失和(或)突变、IGHV基因突变状态、年龄及身体状况进行分层治疗,治疗前评估患者的CIRS评分和身体适应性对于选择合适的治疗方案极为重要。无论是NCCN还是中国CLL/SLL指南都已经将伊布替尼作为伴TP53突变的CLL的一线治疗。2013年Byrd等^[2]首次将伊布替尼应用于复发难治的CLL患者,包括17p-、11q-患者,研究发现包括对一些高危风险因素如TP53突变患者,伊布替尼的无进展生存(PFS)、总生存(OS)时间更长,疗效更好。他们还发现相对于伊布替尼单药治疗,伊布替尼联合利妥昔单抗不能改善PFS,但获得CR更快、MRD水平更低;单药伊布替尼仍是CLL的标准治疗,但对那些希望快速缓解者可以联合利妥昔单抗^[3]。RESONATE-2临床试验表明与标准化学免疫治疗相比,伊布替尼单药治疗PFS时间长,安全性好,对老龄、体力状态差不能耐受免疫化学治疗的患者意义重大^[4]。本例患者为老年女性,综合评估后我们为选择了伊布替尼单药治疗,1年后达PR。但患者出现了伊布替尼耐药,疾病进展。

CLARITY研究发现经FCR或BR治疗后3年复发或者17p缺失并且至少一次治疗失败的CLL患者,伊布替尼联合维奈托克治疗后(38例患者观察至少8个月),总有效率(ORR)达到100%,CR率为39%^[5]。而MURANO试验研究维奈托克联合利妥昔单抗(VR方案)对比苯达莫司汀联合利

妥昔单抗(BR)治疗复发难治的CLL,发现VR方案对比BR方案在复发难治CLL患者中明显延长了PFS时间,在各个亚组中[包括伴del(17p)的患者]均显示出显著优势,取得了较高的ORR(VR 93.3%,BR 67.7%)和外周血MRD阴性率(VR 60%,BR 5%),同时具有较好的安全性。无化疗方案对比免疫化疗方案的研究结果,也为复发难治CLL标准治疗提供了重要的循证医学依据^[6]。考虑到患者本身存在BTK C481S突变以及转化肿瘤细胞比例较高,予以一次R-CHOP方案治疗后我们为选择了维奈托克联合利妥昔单抗治疗。患者在经过4次VR方案治疗后取得了深度缓解。

随着伊布替尼的广泛应用,临床上也出现了伊布替尼应用过程中疾病进展的问题。有文献报道大约20%的患者因继发性耐药从而出现疾病进展。其中绝大部分患者大约在15个月内先于临床表现出现了BTK及PLCG2突变。伊布替尼治疗的有效性使临床上绝大多数患者能够获益。然而这个治疗也表现出强烈的选择压力,从而使潜在的耐药基因扩增。研究发现TP53突变导致获得额外耐药突变的概率增大。这与我们临床上观察到的TP53突变患者伊布替尼治疗后更容易复发是一致的^[7-8]。出现Richter转化的CLL患者则经历了克隆演变导致伊布替尼耐药^[9]。此外Burger等^[10]还发现CLL患者中8p与肿瘤坏死因子相关诱导凋亡配体(TRAIL)诱导的细胞凋亡密切相关,而8p缺失导致TRAIL诱导的肿瘤细胞凋亡减少可能是复发的CLL患者的布替尼耐药机制之一。

有趣的是,在接受伊布替尼治疗后复发的CLL患者外周血中可检测到BTK C481S突变,在淋巴结中往往检测到的是PLCG2 D993H突变而非BTK C481S突变。这也提示不管是BTK还是PLCG2的突变都与伊布替尼耐药相关。而这种空间异质性也发生在CLL的其他一些基因上,比如ATM、BCOR、BIRC3、EGR2、NOTCH1、NFKBIE、MYD88、SF3B1、TP53等。BTK C481S及PLCG2空间的异质性分布提示我们亚克隆演变以及耐药基因突变对维奈托克的敏感度与疾病缓解及预后可能密切相关。

而PLCG2和BTK这两种亚克隆表现出了对后续Bcl-2抑制剂维奈托克不同的敏感度,特别是在由Richter转化的淋巴结里。当观测到外周血BTKC481S突变的减少同时伴随着淋巴结PLCG2 D993H克隆的扩增,往往代表着疾病进展,最终导致患者的死亡^[11]。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组,中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,中国慢性淋巴细胞白血病工作组.中国慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤的诊断与治疗指南(2018年版)[J].中华血液学杂志,2018,39(5):353-358. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.05.001.
- [2] Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2013, 369(1):32-42. DOI: 10.1056/NEJMoa1215637.

[3] Burger JA, Keating MJ, Wierda WG, et al. Safety and activity of ibrutinib plus rituximab for patients with high-risk chronic lymphocytic leukaemia: a single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15 (10):1090-1099. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70335-3.

[4] Robak T, Burger JA, Tedeschi A, et al. Single-agent ibrutinib versus chemoimmunotherapy regimens for treatment-naïve patients with chronic lymphocytic leukemia: A cross-trial comparison of phase 3 studies[J]. *Am J Hematol*, 2018, 93(11):1402-1410. DOI: 10.1002/ajh.25259.

[5] Hillmen P, Munir T, Rawstron A, et al. Initial results of ibrutinib plus venetoclax in relapsed, refractory CLL (Bloodwise TAP CLARITY Study): high rates of overall response, complete remission and MRD eradication after 6 months of combination therapy[J]. *Blood*(ASH Annual Meeting), 2017:abstract 428.

[6] Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (12):1107-1120. DOI: 10.1056/NEJMoa1713976.

[7] Ahn IE, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Blood*, 2017, 129 (11):1469-1479. DOI: 10.1182/blood-2016-06-719294.

[8] Landau DA, Sun C, Rosebrock D, et al. The evolutionary landscape of chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib targeted therapy [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):2185. DOI: 10.1038/s41467-017-02329-y.

[9] Kadri S, Lee J, Fitzpatrick C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL [J]. *Blood Adv*, 2017, 1(12):715-727. DOI: 10.1182/bloodadvances.2016003632.

[10] Burger JA, Landau DA, Taylor-Weiner A, et al. Clonal evolution in patients with chronic lymphocytic leukaemia developing resistance to BTK inhibition [J]. *Nat Commun*, 2016, 7:11589. DOI: 10.1038/ncomms11589.

[11] Kiss R, Alpár D, Gángó A, et al. Spatial clonal evolution leading to ibrutinib resistance and disease progression in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (1):e38-38e41. DOI: 10.3324/haematol.2018.202085.

(收稿日期:2018-12-20)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

2019年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转氨酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植植物抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D葡聚糖检测 G试验	

本刊编辑部