

# 伊布替尼联合复方黄黛片治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤1例并文献复习

丰雨<sup>1</sup>, 刘珊珊<sup>1</sup>, 聂淑敏<sup>2</sup>, 李田兰<sup>1</sup>, 周静静<sup>1</sup>, 毛春霞<sup>1</sup>, 黄俊霞<sup>1</sup>, 高燕<sup>1</sup>, 李硕<sup>1</sup>, 冯献启<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>青岛大学附属医院血液内科, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年12月17日; 录用日期: 2024年1月11日; 发布日期: 2024年1月18日

## 摘要

目的: 探讨伊布替尼联合复方黄黛片治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤患者的疗效及预后。方法: 回顾性分析1例伊布替尼联合复方黄黛片治疗自体干细胞移植后复发难治性霍奇金淋巴瘤患者的疗效, 并结合相关文献报道, 分析其相关机制及潜在应用价值。结果: 该例患者接受治疗后病情稳定达15个月, 生存期显著延长。结论: 伊布替尼和复方黄黛片两药可能有协同抑制淋巴瘤细胞增殖、促进细胞凋亡和阻滞细胞周期的作用, 为复发难治霍奇金淋巴瘤提供了新的治疗思路。

## 关键词

伊布替尼, 复方黄黛片, 自体干细胞移植, 霍奇金淋巴瘤

# Ibrutinib Combined with Compound Realgar Natural Indigo Tablets for the Treatment of Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: A Case Report and Literature Review

Yu Feng<sup>1</sup>, Shanshan Liu<sup>1</sup>, Shumin Nie<sup>2</sup>, Tianlan Li<sup>1</sup>, Jingjing Zhou<sup>1</sup>, Chunxia Mao<sup>1</sup>, Junxia Huang<sup>1</sup>, Yan Gao<sup>1</sup>, Shuo Li<sup>1</sup>, Xianqi Feng<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Dec. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jan. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Jan. 18<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 丰雨, 刘珊珊, 聂淑敏, 李田兰, 周静静, 毛春霞, 黄俊霞, 高燕, 李硕, 冯献启. 伊布替尼联合复方黄黛片治疗复发难治性霍奇金淋巴瘤1例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 834-838.

DOI: 10.12677/acm.2024.141117

## Abstract

**Objective:** To investigate the efficacy and prognosis of ibrutinib combined with Compound Realgar Natural Indigo Tablets (CRNIT) for the patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **Methods:** The efficacy of ibrutinib combined with CRNIT for a patient with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation was retrospectively analyzed. The related mechanism and potential application value of ibrutinib combined with CRNIT were analyzed according to relevant literature reports. **Results:** The patient remained stable for 15 months by this treatment regimen, and the survival time was significantly prolonged. **Conclusion:** Ibrutinib and CRNIT may synergistically inhibit the proliferation of lymphoma cells, promote cell apoptosis and cell cycle arrest, which provides a new therapeutic idea for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma.

## Keywords

Ibrutinib, Compound Realgar Natural Indigo Tablets, Autologous Stem Cell Transplantation, Hodgkin Lymphoma

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是起源于淋巴系统的恶性增殖性肿瘤,病灶多呈离心性分布,原发于颈部淋巴结者较多见,后逐渐蔓延至邻近淋巴结,侵犯肝、脾、骨髓等组织。霍奇金淋巴瘤对化疗及放疗高度敏感,标准一线化疗、放疗及放化疗联合治疗可以使超过80%的霍奇金淋巴瘤患者达到缓解并获得长期的疾病控制[1],但仍然有10%~30%的患者在一线治疗达到完全缓解后出现进展或复发[2]。对于复发难治性霍奇金淋巴瘤患者,挽救性化疗后进行自体干细胞移植(ASCT)是标准治疗,但一半的患者随后会出现疾病进展。ASCT后复发与极差的预后相关,中位生存期仅为26个月[3]。本文回顾性报道1例经规范治疗复发后行自体干细胞移植后,再次复发的HL患者接受布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(Bruton's tyrosine kinase inhibitor, BTKi)联合砷剂方案治疗后,生存期获得显著延长,并结合相关文献分析其可能的作用机制,以期为复发难治性霍奇金淋巴瘤患者的治疗提供新的思路。现报道如下。

## 2. 病例报告

### 2.1. 临床资料

患者,女,44岁,既往甲状腺结节及病毒性肝炎史。2014.4.26因“发现颈部肿物1年余”首次就诊。查体:左侧颈部可扪及数枚肿大淋巴结,最大者2\*3 cm。PET/CT:颈部及胸腔内多发肿大淋巴结,代谢增高;胸骨、骨盆、椎体、股骨头等多处骨髓腔呈结节样、团块样代谢异常增高。骨髓活检:霍奇金淋巴瘤侵犯骨髓;继发性骨髓纤维化。颈部淋巴结活检及免疫组化示:CD3(-)、CD20(-)、CD30(+)、CD15(+),PAX-5弱(+),Ki-67:100%,ALK(-)。临床诊断:结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤(IV期B组)。给予ABVD方案8疗程。化疗结束后PET-CT评估:左侧锁骨外血管走行区及左侧腹股沟多个肿大淋巴结,代谢增高,

为本次新发；右侧第9侧肋病灶代谢率较前增加，考虑疾病进展。1月后患者出现发热，复查骨穿：明显增生骨髓象，幼淋3%；免疫分型未见异常；骨髓活检：未见淋巴瘤证据。于2015.1.19起给予CHOP方案4疗程，评估上下腹+盆腔CT平扫：双侧髂血管旁、左侧腹股沟区起始部增大淋巴结可能性大，部分较前略缩小，部分增大，左侧耻骨联合、双侧髂骨翼多发低密度影，右侧附件区低密度灶(疗效欠佳)。于2015.4.29起调整为CHOP-L方案化疗9疗程。再次CT评估：前上纵膈、腹膜后、左侧腹股沟区多发肿大淋巴结，较前增大；左侧耻骨联合、双侧髂骨翼多发低密度影，较前变化不著。考虑疗效不佳，后给予Hyper-CVAD(A+B)方案、CHOP方案、CHOP-E方案共6疗程化疗。2016.6.28复查PET/CT示：①左肺上叶前段纵膈左旁不规则软组织密度灶，与纵膈胸膜粘连，代谢增高，SUVmax约5.9，较本院前次PET/CT检查(2014-12-9)明显增大；②右侧肩胛骨局灶性代谢增高，相应部位未见骨质破坏，较本院前次PET/CT检查(2014/12/9)为新发病变；以上考虑淋巴瘤侵及左肺上叶，右侧肩胛骨。遂更换为GDPT方案(吉西他滨+地塞米松+顺铂+沙利度胺)化疗5疗程。复查颅脑MR：双侧额顶叶、左侧颞叶皮层下少许斑片状异常信号影；胸部CT：纵膈淋巴瘤复查，较前2016.11.12CT减小，T11椎体改变考虑转移瘤可能大，较前片未见明显变化；腹部CT：脾大；盆腔CT：左侧耻骨联合、双侧髂骨翼多发低密度影，较前2016.10.10片变化不著。患者属于晚期高危难治性HL，对传统化疗不敏感，遂选择挽救性自体干细胞移植。

## 2.2. 自体造血干细胞采集及移植经过

2017-02-10给予CE方案(环磷酰胺1g d1-3,依托泊苷0.1g d1-4)联合粒细胞集落刺激因子10ug/kg·d动员干细胞，2017.2.23-25采集外周血自体造血干细胞。2017.3.13给予BEAC方案(司莫司汀+足叶乙甙+阿糖胞苷+环磷酰胺)预处理。2017.3.22行自体干细胞回输。移植后复查消化系统超声和腋窝淋巴结彩色多普勒超声检查：腹膜后未见明显有意义肿大淋巴结，左侧颈部IV区探及2枚肿大淋巴结，较大者1.4×0.7cm，门髓不清。右侧颈部、双侧腋窝及双侧腹股沟区未见明显有意义肿大淋巴结。移植后评估原发病示PR。

## 2.3. 移植后复发的治疗

患者自体造血干细胞移植8月后，于2017.11再次出现反复发热，伴有腹痛。PET/CT示纵膈内、咽部，右肺、椎体内、腹腔内均有新发病灶。骨髓细胞学：增生欠活跃，幼淋1%，流式免疫分型未见特殊表型。考虑患者原发病再次复发，此时PD-1及单抗类药物尚未于国内上市。查阅相关文献后，有报道称[4][5]使用伊布替尼及复方黄黛片可治疗复发难治霍奇金淋巴瘤患者，且取得了较好的疗效，遂于2017.12.10给予患者伊布替尼560mg/d+复方黄黛片5片tid口服治疗，患者体温、腹痛症状逐渐好转，1周后腹痛症状缓解，2周后体温恢复正常。后患者持续口服伊布替尼+复方黄黛片治疗，期间多次复查CT，未见淋巴结明显增大。期间反复肺部感染，经抗感染治疗后可控制，至2019.4，患者再次出现反复高热，完善PET/CT：全身多处病灶较强增多。考虑患者疾病再次进展，于2019.5.5给予信迪利单抗治疗原发病。患者反复发热，复查胸部CT(2019.5.13)：双肺多发病变，较前进展；纵膈内多发淋巴结增大，较前减小；双侧胸腔积液较前增多；双侧肋骨、多发椎体高密度影；上腹部CT：腹腔内、腹膜后多发肿大淋巴结，较前减少，胸腰椎内见高密度影，较前相仿；下腹部CT：腹膜后多发肿大淋巴结，较前减少、减小，多发腰椎椎体高密度影，较前相仿；盆腔CT：双侧髂血管走行区多发稍大淋巴结，较前减少。期间患者持续发热，抗感染治疗效果不佳，出现呼吸衰竭，自动出院后患者死亡。

## 3. 讨论

HL是一种独特的B细胞淋巴瘤，以肿瘤微环境中少量恶性细胞及大量免疫效应细胞为特征，其中

经典型霍奇金淋巴瘤(CHL)占 95% [6], 特征是可见 Hodgkin Reed-Sternberg (HRS)细胞, 且该类细胞与非肿瘤炎性细胞混合存在。目前对于初治的 CHL 患者, 采用综合治疗及个体化治疗的原则, 依据分期及有无不良预后因素进行分层治疗, 治疗目标为治愈。既往指南推荐的一线治疗方案为 ABVD 方案(阿霉素、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪), 预后不良患者还可联合 BEACOPP 方案(博来霉素 + 依托泊苷 + 阿霉素 + 环磷酰胺 + 长春新碱 + 丙卡巴嗪 + 泼尼松)。该方案可使大部分患者获得 CR, 获得长期生存, 但仍有小部分患者会发生疾病复发或进展, 此类病人常规化疗效果欠佳[7]。对于复发或难治性经典型霍奇金淋巴瘤, 首选二线挽救方案后进行大剂量化疗联合 ASCT, 对于高复发风险的患者给予维布妥昔单抗或 PD-1 单抗巩固。移植后再复发的患者若对化疗敏感可考虑异基因造血干细胞移植, 也可选择维布妥昔单抗、PD-1 单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗、帕博利珠单抗、赛帕博利珠单抗等, 挽救性放疗在其他治疗方案受限的情况下也可考虑[8]。

BTK 是一种含有 659 个氨基酸的酶, 由 5 个结构域组成[9], 参与多种信号通路的激活, 其中最重要的包括激活 B 细胞抗原受体(B-cell antigen receptor, BCR)信号通路。BCR 信号通路通过激活下游的 NF- $\kappa$ B、AKT/PKB 等通路, 在恶性 B 细胞的活化、增殖、迁移过程中发挥重要作用。BTK 不仅对 B 细胞系的发育和功能不可或缺, 而且能抑制 Fas/CD95 诱导的淋巴 B 细胞凋亡。这些结果激发了 BTKi 治疗 B 细胞恶性肿瘤的发展[9] [10]。HRS 细胞具有 CD30 高表达, 且下游 NF- $\kappa$ B 通路持续性激活, NF- $\kappa$ B 是调节 B 细胞生长和存活的转录因子家族, 具有高度靶向性[11]。伊布替尼是第一代 BTKi, 能与 BTK 激酶域 481 位点的半胱氨酸残基共价结合, 产生抑酶作用, 同时可抑制 NF- $\kappa$ B 通路持续性激活[12]。伊布替尼常应用于慢性淋巴细胞白血病、套细胞淋巴瘤以及华氏巨球蛋白血症患者的治疗。因 BTK 仅表达于 20% 的霍奇金淋巴瘤[13], 故伊布替尼用于治疗霍奇金淋巴瘤的报道不多。但 Hamadani [4]等利用伊布替尼治疗 2 例复发难治霍奇金淋巴瘤患者取得了良好的疗效。其中 1 例患者的 R-S 细胞 BTK 呈现均一的、中等强度表达, 另一患者的 RS 细胞不表达 BTK, 提示伊布替尼除抑制 BTK 以外, 还可能存在其他作用机制。研究表明伊布替尼可通过减少白介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子释放, 减少 CCL3、CCL4 和 CXCL13 等趋化因子分泌, 下调抗凋亡蛋白 BCL-2 家族表达, 上调 Caspase-3 等凋亡蛋白表达, 抑制肿瘤细胞增殖并诱导细胞凋亡, 从而发挥其抗肿瘤效应[14] [15]。另一项研究[16]纳入 7 例经多次治疗后仍复发进展的 cHL 患者, 研究结果显示, 4 名患者对伊布替尼治疗有效, 其中 3 名患者获得了 CR。一项 2 期研究 (NCT02824029)正在评估伊布替尼单药对复发难治 HL 的疗效。目前, 伊布替尼的应用范围在不断的探索中, 在复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、原发中枢系统淋巴瘤, 甚至慢性移植物抗宿主病、自身免疫性溶血性贫血、实体瘤领域均有应用[17]。

三氧化二砷(arsenic trioxide, ATO), 俗称砒霜, 我国临床应用历史悠久。研究表明砷剂可通过特异性降解早幼粒细胞白血病 - 维甲酸  $\alpha$  (promyelocytic leukemia retinoic acid receptor  $\alpha$ , PML-RAR $\alpha$ ), 从而发挥靶向治疗急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia, APL)的作用[18]。复方黄黛片是由我国黄世林教授研制的口服砷剂, 其与静脉注射砷剂疗效相当, 不良反应总体可控[19]。Jing Du [5]等研究发现了 ATO 可上调肿瘤细胞 CD19 和 CD20 的转录表达, 并且增强了 B 细胞特异性转录因子 PAX5 和 Oct2 的转录水平, 从而抑制霍奇金淋巴瘤细胞恶性免疫表型的表达。同时, Jing Du 等也发现经过 ATO 预处理的细胞对伊布替尼诱导的细胞凋亡表现出显著的敏感性, 比伊布替尼单药处理的细胞凋亡高出 2 个数量级。该结果提示两药联合可促进细胞凋亡和细胞周期阻滞, 从而抑制肿瘤细胞增殖。

本病例中, 患者初诊时 Ki-67 高达 100%, 肿瘤细胞增殖极度活跃, 具有极高的侵袭性, 提示治疗较为困难, 而后续的临床治疗亦予以证实。该患者经 ABVD、CHOP、CHOPL、hyper-CVAD-MA、CHOP 等多种方案、多疗程化疗效果均不佳, 未达到完全缓解。患者在自体造血干细胞移植后, 当时国内暂无单抗类药物, 无法进行有效巩固。患者移植后出现早期复发进展, 采用口服伊布替尼联合复方黄黛片治



疗, 病情稳定达 15 个月, 生存期显著延长。通过本病例, 我们认为伊布替尼可能通过抑制 BTK 分子, 抑制 BCR 信号通路, 进而抑制下游 NF- $\kappa$ B 通路持续性激活, 从而产生抑制淋巴瘤细胞增殖、促进细胞凋亡和阻滞细胞周期的作用, 而复方黄黛片可以重建被沉默的 B 细胞转录并降低 cHL 细胞的活性, 与伊布替尼联合应用可能对伊布替尼存在增敏作用, 使肿瘤细胞对伊布替尼作用更加敏感。目前虽有 PD-1 单抗可选择应用, 仍有部分患者治疗效果不佳。对于这部分以及同时也无合适供者进行异基因造血干细胞移植后早期复发 HL, 可以有效延长患者生存期。但其确切机制及疗效和安全性尚需进一步探索研究。

## 参考文献

- [1] 金栋材, 赵丽. 复发/难治性霍奇金淋巴瘤治疗策略的研究进展[J]. 中国实验血液学杂志, 2020, 28(1): 343-349.
- [2] Ansell, S.M. (2018) Hodgkin Lymphoma: 2018 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *American Journal of Hematology*, **93**, 704-715. <https://doi.org/10.1002/ajh.25071>
- [3] Timothy, J.V. and Beaven, A.W. (2020) Therapeutic Updates for Relapsed and Refractory Classical Hodgkin Lymphoma. *Cancers*, **12**, 2887. <https://doi.org/10.3390/cancers12102887>
- [4] Hamadani, M., Balasubramanian, S. and Hari, P.N. (2015) Ibrutinib Refractory Classic Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1381-1382. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1505857>
- [5] Du, J., Neuenschwander, M., Yu, Y., et al. (2017) Pharmacological Restoration and Therapeutic Targeting of the B-Cell Phenotype in Classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*, **129**, 71-81. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-02-700773>
- [6] 王金妮, 刘爱春. 晚期经典型霍奇金淋巴瘤的治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(4): 688-692.
- [7] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会和中国霍奇金淋巴瘤工作组. 中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2022, 43(9): 705-715.
- [8] Ullah, F., Dima, D., Omar, N., et al. (2023) Advances in the Treatment of Hodgkin Lymphoma: Current and Future Approaches. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article ID: 1067289. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1067289>
- [9] Dong, R., Yan, Y., Zeng, X., et al. (2022) Ibrutinib-Associated Cardiotoxicity: From the Pharmaceutical to the Clinical. *Drug Design, Development and Therapy*, **16**, 3225-3239. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S377697>
- [10] Alu, A., Lei, H., Han, X., et al. (2022) BTK Inhibitors in the Treatment of Hematological Malignancies and Inflammatory Diseases: Mechanisms and Clinical Studies. *Journal of Hematology & Oncology*, **15**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01353-w>
- [11] Balaji, S., Ahmed, M., Lorence, E., et al. (2018) NF- $\kappa$ B Signaling and Its Relevance to the Treatment of Mantle Cell Lymphoma. *Journal of Hematology & Oncology*, **11**, Article No. 83. <https://doi.org/10.1186/s13045-018-0621-5>
- [12] Pan, Z., Scheerens, H., Li, S.-J., et al. (2007) Discovery of Selective Irreversible Inhibitors for Bruton's Tyrosine Kinase. *ChemMedChem*, **2**, 58-61. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200600221>
- [13] Fernández-Vega, I., Quirós, L.M., Santos-Juanes, J., Pane-Foix, M. and Marafioti, T. (2015) Bruton's Tyrosine Kinase (Btk) Is a Useful Marker for Hodgkin and B Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, **466**, 229-235. <https://doi.org/10.1007/s00428-014-1698-z>
- [14] Brown, J.R. (2013) Ibrutinib (PCI-32765), the First BTK (Bruton's Tyrosine Kinase) Inhibitor in Clinical Trials. *Current Hematologic Malignancy Reports*, **8**, 1-6. <https://doi.org/10.1007/s11899-012-0147-9>
- [15] Ran, F., Liu, Y., Wang, C., et al. (2022) Review of the Development of BTK Inhibitors in Overcoming the Clinical Limitations of Ibrutinib. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **229**, Article ID: 114009. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2021.114009>
- [16] Badar, T., Astle, J., Kakar, I.K., et al. (2020) Clinical Activity of Ibrutinib in Classical Hodgkin Lymphoma Relapsing after Allogeneic Stem Cell Transplantation Is Independent of Tumor BTK Expression. *British Journal of Haematology*, **190**, e98-e101. <https://doi.org/10.1111/bjh.16738>
- [17] Szklener, K., Michalski, A., Žak, K., et al. (2022) Ibrutinib in the Treatment of Solid Tumors: Current State of Knowledge and Future Directions. *Cells*, **11**, 1338. <https://doi.org/10.3390/cells11081338>
- [18] 张燕芳, 朱晨影, 康媛源, 等. 抑制剂联合方案抗血液肿瘤的临床应用与研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 49(9): 1260-1269.
- [19] Huang, Q., Wang, T., Xiong, Y., et al. (2022) Safety and Efficacy of Compound Huangdai Tablets Combined with All-Trans Retinoic Acid for Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia: Clinical Evidence and Potential Mechanisms. *Chinese Herbal Medicines*, **14**, 154-165. <https://doi.org/10.1016/j.chmed.2021.09.004>