

我如何治疗新诊断的 年轻高危弥漫大B细胞淋巴瘤

邱录贵

How I treat newly diagnosed young patients with high risk diffuse large B cell lymphoma Qiu Lugui
Corresponding author: Qiu Lugui, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China. Email: qiuulg@ihcams.ac.cn

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种高度异质性的恶性肿瘤。目前利妥昔单抗联合CHOP样方案的免疫化疗可使70%~85%的国际预后指数(IPI)评分低危患者获得长期生存及临床治愈;而对于IPI \geq 3分或一些特殊类型的高危DLBCL患者,R-CHOP方案治疗后患者的5年总体生存(OS)率远低于50%^[1]。因而对于初治的DLBCL患者,应采用预后分层治疗策略。对于年轻的中高危/极高危患者,给予剂量和(或)密度增强的免疫化疗方案可改善疗效;一线自体造血干细胞移植(ASCT)可能进一步提高高危患者的无病生存率。

本文将通过解析1例年轻高危的DLBCL患者的诊疗过程,阐述笔者对初治年轻高危DLBCL患者的治疗理念及经验,供血液学和肿瘤学临床医师借鉴。

患者,女,26岁,因“齿龈出血3个月,间断发热2个月”于2012年11月入住我院。入院前3个月(妊娠9个月)因反复齿龈渗血查血常规示PLT $31 \times 10^9/L$,予输注血小板后行剖宫产术。术后1个月出现反复发热,最高体温39℃,伴明显盗汗,抗生素治疗无效,复查血常规出现全血细胞减少。入院查体:体能状态ECOG评分为2分,右乳多发包块,质

硬,无触痛。行骨髓穿刺及活检,病理学检查示DLBCL侵犯骨髓。右乳包块穿刺病理学检查示DLBCL,非生发中心(non-GCB)来源;免疫组化:MYC 40%(+)、BCL-2(-)、P53部分(+)、Ki-67 $> 80\%$ 。PET-CT示:全身多发肿大淋巴结伴放射性摄取增高,多处结外(乳腺、心包、肝、胆、肾上腺、腹膜、子宫、阴道、会阴和多处骨骼)侵犯。LDH 842 U/L, β_2 微球蛋白 2.32 mg/L。明确诊断为DLBCL(non-GCB来源)IV期B,年龄调整的IPI(aaIPI)评分为3分。

诊断后给予R-EPOCH(利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺)方案化疗,1个疗程后行腰椎穿刺,脑脊液行流式细胞术检查见淋巴细胞7 105个/ml,占有核细胞96%,表型未见异常,行颅脑MRI未见异常,考虑患者中枢神经系统(CNS)侵犯不排除。3个疗程后复查PET-CT示:子宫颈见放射性浓聚,标准化摄取值(SUV)为5.3(Deauville评分4分),但CT影像无肿物及局部组织增厚;骨髓病理形态学及免疫组化、流式细胞术检查均未见淋巴瘤细胞,评价疗效为非常好的部分缓解(VGPR)。给予第4个疗程R-EPOCH方案化疗后,第5个疗程予以R-MA(甲氨蝶呤1 500 mg/m²+阿糖胞苷2 000 mg/m²,每12 h \times 4)方案化疗联合rhG-CSF动员采集自体外周血干细胞。移植前PET-CT评估疗效为完全缓解(CR)。于2013年4月行TBI+CTX+Ara-C+R(全身放疗+环磷酰胺+阿糖胞苷+利妥昔单抗)预处理的外周血ASCT。整个治疗周期共应用利妥昔单抗8次,行腰椎穿刺鞘注8次,后续脑脊液检查未见异常。移植后2个月行PET-CT及骨髓微小残留病检查,疗效评价为CR。之后未行维持治疗,至2016年6月疾病持续缓解43个月。

笔者就在本例患者的诊疗过程中我们的思考与选择解析如下:

一、患者的预后评估

1. IPI系统:有关DLBCL的预后评估体系,目前临床上最通用仍然是经典的IPI或aaIPI。本例患者

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.09.004

基金项目:国家科技支撑计划(2014BAI09B12)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:邱录贵,Email:qiuulg@ihcams.ac.cn

为<60岁的年轻患者,适用于aaIPI预后评估体系。患者的aaIPI评分为3分(分期Ⅳ期,LDH升高,ECOG评分2分),为高危组。按照适用于利妥昔单抗治疗的改良IPI(R-IPI)积分系统^[1]评估,该患者存在R-IPI积分系统的4个不良预后因素,评分为4分,仍为高危患者。以aaIPI评分或R-IPI评分作为DLBCL分层治疗依据选择治疗方案,临床研究结果仍存在差异。为了更好地对患者进行分层,NCCN基于7所癌症中心1650例初治DLBCL患者回顾性数据分析,制订了NCCN-IPI评分系统^[2]。该评分系统通过进一步细化年龄、LDH分组和限定结外受累部位,更好地区分了利妥昔单抗时代的不同预后危险组,相对于传统IPI评分,NCCN-IPI高危组患者5年OS率仅为33%,显著低于IPI高危组的54%,这一预后评分标准或许能够更好地指导后续临床研究中患者的分层。按照NCCN-IPI评分,这例患者的评分为5分,属于预后差的高危组患者。因此,这例患者无论用那一个预后评分体系评估均为预后差的高危患者。

2. 影响DLBCL患者预后的生物学标志:随着对疾病病理机制研究的深入,细胞起源以及遗传学异常等生物学标志对DLBCL预后的影响越来越引起人们的关注。在CHOP方案治疗时代,生发中心B细胞(GCB)来源的DLBCL患者预后显著优于活化B细胞及介于两者之间的中间型,而后两者预后差异不明显,统称为non-GCB型。利妥昔单抗联合化疗显著改善了B细胞淋巴瘤的疗效,但在R-CHOP方案治疗时代,non-GCB型DLBCL的预后仍明显差于GCB型。近年的研究发现,高增殖活性(Ki-67 \geq 80%)、Bcl-2与c-Myc高表达、p53缺失或突变、CD5+、EBV+等均对DLBCL患者预后有一定程度的影响。其中在MYC重排的基础上同时存在BCL2/IgH重排和(或)BCL6/IgH重排的双打击和三打击淋巴瘤(DHL和THL)被认为是预后最差的一种类型,采用R-CHOP方案治疗,患者的中位OS期不足1年^[3]。在2016年更新的WHO分类中^[4],DHL和THL被正式命名为伴有MYC及BCL2和(或)BCL6重排的高级别B细胞淋巴瘤,成为一个独立亚型。通过FISH检测,本例患者除外了DHL,但存在Ki-67 \geq 80%、c-Myc表达(FISH检测显示为myc基因扩增)及p53突变等预后不良相关生物学标志。

3. 影响DLBCL患者预后的其他因素:其他影响因素主要为特殊的组织类型和特殊的发病/受侵部位。既往的研究提示肿瘤细胞母细胞样或间变

样改变、血管内DLBCL、浆母细胞型DLBCL、原发性渗出性DLBCL及转化型DLBCL等特殊病理类型DLBCL预后较差。无论是在传统CHOP样化疗时代,还是现代免疫化疗时代,一些特殊部位如CNS、性腺生殖器、乳腺、肾上腺及骨髓等原发或受侵犯者较淋巴结或胃肠道DLBCL预后较差,其中尤以CNS原发或受侵犯对预后影响最为明显。影像学检查提示本例患者乳腺、肾上腺及生殖器广泛受累,骨髓检测证明患者骨髓明显受累达白血病期(瘤细胞比例>25%),而且在治疗过程中拟诊断CNS受侵。

通过上述分析,本例为临床各种IPI评分高危、存在不良预后生物学标志以及特殊组织器官受累的真正高危DLBCL患者。

二、患者治疗方案的选择

针对年仅26岁、刚刚生育孩子的本例高危DLBCL患者,如何为她选择一个最合适的治疗方案?

我们在每天的临床工作中,为患者制定合适的治疗方案需要综合考虑四方面的因素:①疾病本身的因素,如淋巴瘤的病理组织类型、临床分期与肿瘤负荷、各种预后因素等;②患者本身的因素,如年龄、体能及精神状态、合并症/伴随疾病、依从性等;③患者的经济和社会因素,如家庭状况、经济条件、对疾病的认识及与医护的理解、配合等;④医生本身及医院的因素,如对疾病的认知深度、诊治经验、药物可及性及医院的条件等。

针对本例患者,我们的思考和选择解析如下:

1. 治疗目标及总体治疗策略:DLBCL是一个潜在可治愈性肿瘤,临床上只要患者条件允许应尽可能以治愈为目标,尤其是年轻患者更应如此。经过与患者及其亲属交流沟通,我们分析这例患者虽然肿瘤本身存在各种高危不良预后因素,但也存在有不少有利因素:如患者相当年轻、没有明显合并症及伴随疾病、依从性好;患者家庭经济情况良好,能够很好理解和配合医护的诊疗;我们中心在高危DLBCL等淋巴瘤的诊治方面积累了丰富的经验,经过我们中心规范治疗的年轻高危DLBCL患者的5年无进展生存(PFS)率达到65%以上。因此,我们为这例患者确定的治疗目标是60%以上机会治愈。治疗的总体策略:剂量强度增加的免疫化疗诱导缓解后行一线ASCT强化巩固治疗,同时进行CNS侵犯的预防/治疗。

2. 诱导方案的选择:虽然R-CHOP方案可以使70%以上预后良好的DLBCL获得治愈,但真正高危

患者的长期生存率低于40%。按照基于现有循证医学依据制订的DLBCL治疗指南,给患者选择R-CHOP方案虽然无误,但肯定不是最佳方案。

虽然尚缺乏大系列的增强剂量免疫化疗与标准剂量R-CHOP21方案的前瞻性随机对照研究结果,但已有多个研究尝试应用剂量和(或)密度增强的免疫化疗,明显提高了年轻中高危DLBCL患者的长期生存。Gang等^[5]对159例DLBCL患者的研究结果显示,RCHOEP14相比RCHOP14方案能显著延长年轻、aaIPI评分>1分DLBCL患者的4年PFS率(70%对58%, $P=0.020$)和OS率(75%对62%, $P=0.040$)。其他学者的一些II期临床试验结果也证实,采用剂量增强的化疗方案如R-DA-EPOCH、R-ACVBP、R-HyperCVAD/MA能够改善年轻、aaIPI评分2~3分患者的预后^[6-9]。因此,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)指南中推荐^[10],对于年轻、aaIPI>1分的DLBCL患者,一线治疗应首先选择临床试验,而中国DLBCL诊断治疗指南则推荐采用利妥昔单抗联合强化疗^[11]。我们在前期一个小样本研究中发现,应用R-DA-EPOCH或R-HyperCVAD/MA方案诱导治疗(部分患者一线ASCT巩固治疗)30例年轻高危DLBCL患者的5年OS率达70%^[12]。因此,我们为这例患者选择了R-DA-EPOCH方案进行诱导缓解,3个疗程后进行中期PET-CT评估,虽然总体疗效评估为VGPR,但实际上该患者仅子宫局部存在轻度高代谢(SUV为5.3),而CT影像未见肿物和局部组织增厚,按照非PET-CT方法疗效评估为CR或未证实的CR(CRu),显示治疗反应良好。因此,我们决定继续予以1个疗程EPOCH方案治疗后进行外周血干细胞动员采集。

3. ASCT的考虑与选择:早在1990年代中期,ASCT在复发/难治侵袭性淋巴瘤解救治疗中的地位 and 作用就得到确定。在利妥昔单抗前时代,GOELAMS072研究证实,一线ASCT能够改善中高危及高危组侵袭性NHL患者的EFS和OS^[13]。进入利妥昔单抗的免疫化疗时代,一线ASCT在DLBCL治疗中的地位一直存在争议。目前,已有4项研究对比了免疫化疗或免疫化疗后联合一线ASCT治疗DLBCL的结果:有2项研究结果显示一线ASCT能够改善中高危及高危组DLBCL患者的PFS,SWOG9704研究证实标准的CHOP方案联合或不联合利妥昔单抗诱导治疗后一线ASCT能够使IPI高危组患者OS获益^[14-15];另外2项研究则未显示一线ASCT相比剂量/密度增强的免疫化疗获得生存

优势^[16-17]。因而在目前的免疫化疗时代,一线ASCT治疗DLBCL的地位尚存在争议,特别是接受增强的免疫化疗诱导治疗的患者。基于这些研究结果,ESMO和NCCN指南中均推荐,一线ASCT可选择性地应用于高危组患者。

本例属于真正预后很差的高危患者。我们认为该例患者需要进行ASCT强化巩固治疗以降低复发率,提高长期生存治愈的概率。在预处理方案选择上,虽然BEAM方案是淋巴瘤ASCT的经典预处理方案,既往的研究也未显示含TBI的预处理方案优于BEAM,但考虑目前国内没有合法渠道购买马法兰,而且该例患者有CNS侵犯,结合我们以往ASCT治疗成人急性淋巴细胞白血病的经验,我们为这例患者选择了标准TBI+CTX联合大剂量Ara-C的高强度预处理方案。最近,我中心回顾性分析了2011年1月至2015年9月采用增强剂量免疫化疗联合一线ASCT治疗具有高危不良预后因素(至少存在以下不良因素之一:aaIPI评分 ≥ 2 分,双表达或DHL,3~4个疗程后疗效评价未达CR)的32例DLBCL患者,中位随访23个月,2年PFS率为93%,2年OS率为88%(资料待发表)。这些结果证明我们治疗策略的正确和成功。

4. CNS侵犯的预防与治疗。DLBCL发生CNS侵犯的总体概率为5%左右,但存在以下这些因素可以使CNS侵犯的发生率明显增加,包括:发生部位在副鼻窦、性腺、乳腺、椎旁及肾上腺,IPI评分 ≥ 3 或存在 ≥ 2 处结外受累、LDH增高、骨髓侵犯以及DHL,而且高危因素越多发生率越高, ≥ 3 项高危因素的患者CNS受累发生率高达15%~30%^[18]。因此,近年的NCCN及ESMO指南均建议对具有发生CNS侵犯高危因素的患者进行预防性鞘内注射治疗。本例患者存在多个发生CNS侵犯的高危因素,包括IPI评分为4分及 ≥ 2 处结外受累、LDH增高、骨髓侵犯、乳腺及肾上腺受累等,诱导治疗后第1次脑脊液检查提示可疑CNS侵犯。因而在整个治疗过程中我们给予了患者8次腰椎穿刺鞘内注射治疗,并于干细胞动员前予以包含大剂量甲氨蝶呤联合阿糖胞苷的化疗,在ASCT预处理中我们选择了含TBI及大剂量Ara-C的方案,以兼顾CNS的预防和治疗。

综上,DLBCL是一种异质性很高的肿瘤。因此,面对一个初诊的DLBCL患者,首先强调现代血液病病理的精确诊断,进行准确的预后评估,在精准预后评估的基础上,综合患者本身的因素、经济

和社会状况以及医师的诊治经验和医院条件,结合循证医学依据为患者确定治疗目标和治疗策略,选择适合的方案进行治疗。对于年轻中高危/高危的患者,剂量和(或)密度增强的免疫化疗可以提高患者的近、远期疗效,一线ASCT可能进一步提高高危患者的生存。在治疗中应及时进行疗效的评估,必要时需要根据患者的治疗反应调整治疗策略。对于具有发生CNS侵犯高危因素的患者,应注意CNS侵犯的预防和治疗。通过这样的预后分层整体治疗将可显著提高DLBCL的治愈率。

参考文献

- [1] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. *Blood*, 2007, 109 (5): 1857-1861. doi: 10.1182/blood-2006-08-038257.
- [2] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837-842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [3] Johnson NA, Savage KJ, Ludkovski O, et al. Lymphomas with concurrent BCL2 and MYC translocations: the critical factors associated with survival [J]. *Blood*, 2009, 114(11): 2273-2279. doi: 10.1182/blood-2009-03-212191.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20): 2375-2390. doi: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [5] Gang AO, Strøm C, Pedersen M, et al. R-CHOEP-14 improves overall survival in young high-risk patients with diffuse large B-cell lymphoma compared with R-CHOP-14. A population-based investigation from the Danish Lymphoma Group [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 147-153. doi: 10.1093/annonc/mdr058.
- [6] García-Suárez J, Bañas H, Arribas I, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective observational study [J]. *Br J Haematol*, 2007, 136(2): 276-285. doi: 10.1111/j.1365-2141.2006.06438.x.
- [7] 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.
- [8] Niitsu N, Kohri M, Hagiwara Y, et al. Multicentre phase II study of CycloBEAP plus rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol*, 2010, 28(2): 68-74. doi: 10.1002/hon.940.
- [9] Mato A, Feldman T, Zielonka T, et al. Rituximab, cyclophosphamide-fractionated, vincristine, doxorubicin and dexamethasone alternating with rituximab, methotrexate and cytarabine overcomes risk features associated with inferior outcomes in treatment of newly diagnosed, high-risk diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (12): 2606-2612. doi: 10.3109/10428194.2013.783909.
- [10] Tilly H, Gomes dSM, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 Suppl 5:v116-125. doi: 10.1093/annonc/mdv304.
- [11] 中华医学会血液学分会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 [J]. *中华血液学杂志*, 2011, 32(10): 724-726. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.024.
- [12] 易树华, 刘薇, 吕瑞, 等. 增强剂量免疫化疗联合或不联合自体造血干细胞移植治疗29例初治年轻中高危/高危弥漫大B细胞淋巴瘤 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(6): 546-550. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.06.016.
- [13] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1287-1295. doi: 10.1056/NEJMoa031770.
- [14] Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (18): 1681-1690. doi: 10.1056/NEJMoa1301077.
- [15] Vitolo U, Chiappella A, Brusamolino E, et al. Rituximab dose-dense chemotherapy followed by intensified high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation (HDC+ASCT) significantly reduces the risk of progression compared to standard rituximab dose-dense chemotherapy as first line treatment in young patients with high-risk (aa-IPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): final results of phase III randomized trial DLCL04 of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL) [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2012, 120(21): 688-688.
- [16] Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemotherapy (CHOEP-14) with rituximab or high-dose chemotherapy (MegaCHOEP) with rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: an open-label, randomised, phase 3 trial (DSHNHL 2002-1) [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12): 1250-1259. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70481-3.
- [17] Le Gouill S, Milpied N, Lamy T, et al. First-line rituximab (R) high-dose therapy (R-HDT) versus R-CHOP14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma: Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicenter randomized trial [J]. *J Clin Oncol (ASCO Annual Meeting Abstract Part 1)*, 2011, 29: 8003.
- [18] Schmitz N, Zeynalova S, Nickelsen M, et al. CNS International Prognostic Index: A Risk Model for CNS Relapse in Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated With R-CHOP [J]. *J Clin Oncol*, 2016, pii: JCO656520. [Epub ahead of print] (收稿日期:2016-08-10)
(本文编辑:刘志红)