

# 我如何诊断和治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤

赵维莅 张慕晨 付迪

上海血液学研究所, 医学基因组学国家重点实验室, 国家转化医学中心(上海), 上海交通大学医学院附属瑞金医院 200025

通信作者: 赵维莅, Email: zhao.weili@yahoo.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.003

## How I diagnose and treat diffuse large B cell lymphoma

Zhao Weili, Zhang Muchen, Fu Di

Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhao Weili, Email: zhao.weili@yahoo.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)中最常见的病理亚型, 占有 NHL 的 30% ~ 40%<sup>[1]</sup>。DLBCL 具有高度异质性, 不同亚型具有不同的临床特征、遗传学改变及治疗反应。R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱/长春地辛+泼尼松)是目前治疗 DLBCL 的标准方案, 然而仍有 30% ~ 40% 的患者存在耐药和复发等问题<sup>[2]</sup>。DLBCL 是一种潜在可治愈性肿瘤, 临床上只要条件允许应尽可能以治愈为目标, 在此, 我们将结合几例典型病例, 对 DLBCL 异质性分层下的当代治疗策略进行探讨, 供临床医师借鉴。

### 一、典型病例

例 1, 女, 51 岁。因“发现右侧腹股沟肿物 2 个月”就诊, 淋巴结切除活检病理提示 DLBCL。免疫组化示 CD20、CD19、BCL6 阳性, C-MYC 约 40% 阳性, CD10、BCL2、MUM1 均阴性, Ki-67 90%, 原位杂交 EBER(-)。FISH 检测 C-MYC、BCL2、BCL6 重排均阴性。治疗前 PET-CT 可见左侧腹股沟淋巴结代谢增高, SUV<sub>max</sub> = 15.5, 未见其他部位高代谢, 骨髓检查未提示淋巴瘤累及。美国东部肿瘤协作组(EOG)体能状态评分 0 分, 乳酸脱氢酶(LDH) 165 U/L, 国际预后评分(IPI) 0 分。R-CHOP 方案治疗 4 个疗程后中期 PET-CT 提示完全缓解(CR)(Deauville 1 分), 后继续利妥昔单抗单药治疗 4 个疗程, 末期 PET-CT 亦提示 CR(Deauville 1 分), 治疗结束随访至今持续缓解。

例 2, 男, 29 岁。因“发现右侧胸骨旁肿物 1 个月”就诊, 淋巴结穿刺活检病理提示 DLBCL。免疫组化示 CD20、BCL6 阳性, MUM1 20%, C-MYC 10%, BCL2 60%, CD10 阴性, Ki-67 70%, 原位杂交 EBER(-)。FISH 检测 BCL6 重排阳性, C-MYC、BCL2 重排均阴性。治疗前 PET-CT 见全身多处骨质破坏, 颈部双侧、双侧肺门、纵隔、双侧腋窝、胰腺、后腹膜、双侧腹股沟多发淋巴结肿大, 胰腺多发局部高代谢, 均考虑肿瘤浸润, SUV<sub>max</sub> = 19.3。骨髓检查提示 2.19% 淋巴瘤累及, ECOG 1 分, LDH 326 U/L, IPI 3 分, 年龄调整的 IPI (aaIPI) 2 分。R-CEOP90 方案(90 mg/m<sup>2</sup>表柔比星)化疗 6 个疗程, 中期及末期 PET-CT 均提示 CR(Deauville 1 分), 骨髓微小残留病(MRD)阴性。BEAM 方案预处理后行自体造血干细胞移植(auto-HSCT), 治疗结束随访至今持续缓解。

例 3, 男, 68 岁。因“发现右上臂肿物 1 个月”就诊, 切除活检病理提示 DLBCL。免疫组化示 CD20、CD19、CD22、CD5、MUM1、BCL6 阳性, BCL2 > 90%, C-MYC 约 70%, CD10 阴性, Ki-67 90%, 原位杂交 EBER(-)。FISH 检测 C-MYC、BCL2、BCL6 重排均阴性。二代测序示 MYD88、CD79B、PIM1、BTG1、IGLL5、ZNF608、TBL1XR1、FAS 基因突变。治疗前 PET-CT 见右侧颌下腺内、右侧上臂皮下、纵隔、心包旁、心膈角区、右侧内乳淋巴、肝门区、后腹膜、髂血管旁、右侧腹股沟区多发淋巴结肿大, 肝脏

多发高代谢灶,左侧股骨骨髓腔内占位,均考虑肿瘤浸润,  $SUV_{max} = 17.4$ ,骨髓检查提示 0.22% 淋巴瘤累及, ECOG 1 分, LDH 1814 U/L, IPI 4 分。R-CHOP 方案化疗 1 个疗程,二代测序结果回报后第 2~6 个疗程加用伊布替尼,第 2~5 个疗程后行腰椎穿刺+鞘内注射,中期及末期评估均提示 CR (Deauville 1 分),骨髓 MRD 阴性,治疗结束随访至今持续缓解。

## 二、DLBCL 的临床异质性

目前临床上最常用 DLBCL 的预后评估体系仍然是经典的 IPI。利妥昔单抗时代的改良 IPI (R-IPI) 将 IPI 原有 4 个危险分层简化为 3 个<sup>[3]</sup>。美国国立综合癌症网络 IPI (NCCN-IPI) 进一步细化年龄、LDH 水平和限定结外受累部位<sup>[4]</sup>。在利妥昔单抗时代,上述三种预后模型均具备良好的预后指导意义,低危患者有较高的治愈机会,高危患者需采用更积极的治疗方法,而中危患者有待根据分子异质性进一步区分。

## 三、基于 MICM 分型的 DLBCL 诊断

DLBCL 组织学分类的复杂性给诊断带来挑战,血液病理学家的丰富经验及密切结合患者的临床信息对于 DLBCL 的准确诊断和亚型分类非常关键。PET-CT 和 CT 高度怀疑病变部位的粗针穿刺病理活检也使部分症状体征不典型 DLBCL 患者的诊断成为可能。对 DLBCL 亚型的诊断应遵循 2016 版 WHO 分类<sup>[1]</sup>。随着系统生物学技术的不断发展,淋巴瘤的诊断并不仅限于病理形态学 (morphology) 和免疫表型 (immunophenotype), 细胞

遗传学 (cytogenetics)、分子生物学 (molecular) 检测在诊断和分型中正发挥着越来越重要的作用,形成了淋巴瘤的 MICM 分型 (表 1)。MICM 分型不仅有助于更好地区分 DLBCL 各亚型,也为基于分子学异常的个体化靶向治疗奠定了理论基础。

WHO 根据基因表达谱不同,将 DLBCL 的“细胞起源 (COO)”分为 3 类:生发中心 B 细胞样 (GCB)、活化 B 细胞样 (ABC) 和第三型 DLBCL (Type 3 DLBCL)<sup>[1]</sup>。GCB 与 ABC 型 DLBCL 具有不同的潜在致病机制,GCB 型的分子遗传学异常表现包括 PI3K/AKT/mTOR、JAK/STAT 通路异常, EZH2、CREBBP、KMT2D 等表观遗传学基因突变, BCL2 基因重排几乎只在 GCB 型中出现;ABC 型则以 NF- $\kappa$ B 和 B 细胞受体 (BCR) 通路激活、MYD88 和 CD79B 突变为主要特征<sup>[5]</sup>。COO 是影响 DLBCL 预后的重要因素,即使在利妥昔单抗时代,nonGCB 型患者的预后仍显著劣于 GCB 型<sup>[6-8]</sup>,不同 COO 亚型对联合免疫化疗的疗效差异可能与免疫基因表达特征有关。本中心对 211 例 DLBCL 患者利用 Nanostring 判断 COO 亚型,并分析其免疫基因表达特征。与 GCB 型相比,ABC 型患者促炎基因表达显著上调 (效应 T 细胞、干扰素  $\gamma$  和抗原提呈细胞), 抗炎基因表达显著下调 (调节 T 细胞、辅助 T 细胞 2、髓样细胞、T 细胞受体通路)<sup>[9]</sup>。

多个结外器官累及是影响 DLBCL 患者预后的重要临床指标。本中心对 1960 例 DLBCL 患者进行回顾性分析发现,MYD88 突变是多个结外器官累及患者的特征性表现,与生殖系统、乳腺、皮肤、肾/

表 1 弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 的 MICM 诊断

分类	具体内容
M (病理形态学)	参照 WHO 2016 版分类
I (免疫表型)	CD20、CD3、CD5、CD10、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1、MYC、CyclinD1、CD30、CD23、PAX5、CD138、ALK、HHV8、SOX11、P53 等; EBV 原位杂交 COO 分型: GCB、ABC、Type 3 DLBCL (Hans 分型: GCB、nonGCB)
C (细胞遗传学)	利用 FISH 技术检测 MYC、BCL2、BCL6 重排; 利用核型分析技术检测染色体异常
M (分子生物学)	MCD 亚型: MYD88L265P 及 CD79B 突变为特征, MYD88 依赖的 NF- $\kappa$ B 通路异常; BN2 亚型: NOTCH2 突变及 BCL6 融合为特征, BCR 依赖的 NF- $\kappa$ B 通路异常; EZB 亚型: EZH2 突变及 BCL2 易位为特征, 可根据 MYC 重排划分为 MYC <sup>+</sup> /MYC <sup>-</sup> 两类, 表观遗传学基因异常; ST2 亚型: SGK1 突变及 TET2 突变为特征, PI3K、JAK-STAT 通路异常; A53 亚型: TP53 突变及缺失为特征, 潜在免疫逃逸; N1 亚型: NOTCH1 突变为特征, B 细胞分化通路异常

注: COO: 细胞起源; GCB: 生发中心 B 细胞; nonGCB: 非生发中心 B 细胞; ABC: 活化 B 细胞; Type 3: 第三型

肾上腺、骨骼受累相关<sup>[10]</sup>。RNAseq 分析显示,多个结外器官累及与肿瘤浸润性调节 T 细胞上调和免疫微环境抑制有关。

20%~40% 的 DLBCL 患者存在 3 号染色体 BCL6 基因重排,约 30% 的患者存在 BCL2 易位[即 t(14;18)]。5%~15% 的患者存在 8 号染色体 MYC 基因重排,可与 BCL2 和(或)BCL6 重排同时发生,称为“双打击”或“三打击”淋巴瘤。2016 版 WHO 分类中,双打击淋巴瘤被归为伴 MYC、BCL2 和(或)BCL6 基因重排的高级别 B 细胞淋巴瘤<sup>[11]</sup>。R-CHOP 方案治疗双打击淋巴瘤 5 年无进展生存(PFS)率仅为 18%,5 年 OS 率仅为 27%。30%~35% 的 DLBCL 患者表达 MYC 蛋白,20%~35% 同时表达 BCL2 蛋白,但多数不携带 MYC/BCL2 异常,称作“双表达淋巴瘤”,MYC 和 BCL2 过表达可通过免疫组化识别。标准 R-CHOP 方案治疗双表达淋巴瘤仍有不良预后,5 年 PFS 率和 OS 率分别为 32% 和 36%<sup>[11]</sup>。目前对于双打击和双表达淋巴瘤尚无有效的治疗措施。此外,有研究对 363 例 DLBCL 患者分析发现,87% 有克隆性核型异常,最常受累的部位包括 14q32、18q21、1q21、3q27、1q36、8q24、3p21、6q21、1p22 和 22q11<sup>[12-13]</sup>。

随着高通量技术不断发展,基于 DLBCL 遗传学特征的新的基因分型研究逐渐深入和成熟。2018 年, Schmitz 等<sup>[14]</sup>提出 DLBCL 基因分型:MCD 亚型、BN2 亚型、N1 亚型、EZB 亚型。其中 MCD 和 N1 主要起源于 ABC,EZB 主要起源于 GCB,BN2 在 ABC、GCB、Type 3 DLBCL 中均占有一定比例。该研究显示,46.6% 的 DLBCL 患者可根据 MCD、BN2、N1 和 EZB 亚型分类。4 种亚型在 PFS 和 OS 方面差异有统计学意义,BN2 和 EZB 亚型的预后优于 MCD 和 N1 亚型,MCD 或 N1 亚型的 PFS 率和 OS 率明显低于其他 ABC 亚型,EZB 亚型的 OS 率明显低于其他 GCB 亚型。2020 年,研究者结合 3 个不同来源 DLBCL 测序数据库更新了基因分型方法,将分子亚型增至七种:MCD 亚型、BN2 亚型、N1 亚型、MYC 重排阳性 EZB 亚型、MYC 重排阴性 EZB 亚型、ST2 亚型(主要为 SGK1 突变和 TET2 突变)和 A53 亚型(主要为 TP53 突变或缺失),其中 ST2 亚型具有较好的预后,A53 亚型患者预后较差<sup>[15]</sup>。

本中心对 349 例 DLBCL 患者进行上述基因分型发现,仅 39% 的患者可根据 MCD、BN2、N1、EZB、A53 及 ST2 亚型分类。可分型的患者中,EZB

及 A53 亚型占比较低,BN2 亚型占比较高。因此,对于中国 DLBCL 患者同样需要一种较为简单且具有临床操作可行性的分子分型方法。我们将样本量扩大至 754 例,211 例患者同时进行全基因组测序和 PNA 测序,在其中的 185 例中观察到 55 个基因突变,基于 Gene Ontology 数据库将突变的基因分为染色质重构、免疫应答、细胞周期/p53 以及肿瘤相关信号通路 BCR/NF- $\kappa$ B、JAK-STAT、PI3K-AKT 和 Wnt。根据 COO 分型,GCB 亚型中 GNA13、SGK1、SOCS1 和 TET2 基因突变比例显著增加,染色质重塑相关基因的突变更为常见;而 ABC 亚型中 MYD88、PIM1、DTX1 和 CD79B 基因突变的比例显著增加,与 BCR/NF- $\kappa$ B 通路相关的基因突变在 ABC 亚型中更为常见。此外,MYC/BCL2 双表达淋巴瘤中 PIM1、BTG1 和 CCND3 基因以及与 BCR/NF- $\kappa$ B 通路相关的基因突变比例显著增加。

#### 四、基于异质性分层的 DLBCL 个体化治疗

在 R-CHOP 方案的基础上增加利妥昔单抗的治疗次数是提高疗效的备选方案之一。本中心对 2002 年至 2012 年间 901 例初治 DLBCL 患者进行分析,737 例拟接受 6 个疗程 R-CHOP 方案化疗,其中 534 例完成 6 个疗程化疗并获得 CR,根据患者意愿,264 例继续接受 2 个疗程利妥昔单抗追加治疗。研究发现,IPI 低危男性、R-IPI 低危、NCCN-IPI 低危、非 MYC/BCL2 双表达、BCR 信号通路相关基因突变阳性患者可从利妥昔单抗的追加治疗中获益<sup>[16]</sup>。另一方面,国际多中心 III 期 GOYA 研究数据显示,与 6 个疗程 R-CHOP+2 个疗程利妥昔单抗组相比,8 个疗程 R-CHOP 方案组未观察到 PFS 和 OS 获益,调整基线差异(包括 COO 和 IPI)后仍得到同样结果;接受 8 个疗程 CHOP 方案的患者发生 3~5 级不良事件和任何等级感染的风险更高<sup>[17]</sup>。中国血液/肿瘤临床多中心研究协作组(M-HOPES)发起的多中心 III 期 NHL001 研究显示,R-CEOP70(70 mg/m<sup>2</sup> 表柔比星)方案与 R-CHOP50(50 mg/m<sup>2</sup> 多柔比星)方案疗效相当,并且减少心脏毒性的发生,年轻、中危组患者采用蒽环类加量的化疗方案 R-CEOP90 方案可获益<sup>[18]</sup>。因此,我们提出对于 DLBCL,应以 6 个疗程 R-CHOP+2 个疗程利妥昔单抗为经典框架,根据年龄、预后评分、剂量增加方案的可行性以及分子遗传学特征进行分层治疗。

1. 低危患者的治疗:根据 FLYER 研究结果,在经过严格选择的年轻低危[aaIPI=0,不伴大包块

(肿瘤最大直径  $< 7.5$  cm)]初治 DLBCL 患者中,4 个疗程 R-CHOP+2 个疗程利妥昔单抗方案组与 6 个疗程 R-CHOP 方案组相比,PFS、OS、无事件生存(EFS)期、复发率的差异均无统计学意义<sup>[19]</sup>。对于低危非大包块 DLBCL 患者(14~75 岁,IPI 0~1 分),本中心正在开展 III 期、随机对照 NHL006 临床研究(NCT02752815),4 个疗程 R-CHOP 方案化疗并获得 CR 后,随机完成 2 个疗程 R-CHOP 方案+2 个疗程利妥昔单抗或 4 个疗程利妥昔单抗。例 1 是年轻低危的初治 DLBCL 患者,使用 4 个疗程 R-CHOP 方案+4 个疗程利妥昔单抗方案获得 CR,预后良好,长期随访无复发。

2. 高危或中高危患者的治疗:对于年轻高危或中高危患者目前尚无标准一线治疗方案,欧洲肿瘤内科学会(ESMO)和中国临床肿瘤学会(CSCO)指南均推荐首选临床试验<sup>[20-21]</sup>。与 R-CHOP 方案相比,R-DA-EPOCH(利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺)方案可能改善 IPI 评分 3~5 分患者的生存<sup>[22]</sup>,尚缺乏 R-DA-EPOCH 与 R-CEOP90 方案的前瞻性随机对照研究结果。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 auto-HSCT 治疗 DLBCL 的结果:有 2 项研究结果显示一线 auto-HSCT 能够改善中高危及高危组 DLBCL 患者的 PFS<sup>[23-24]</sup>;另外 2 项研究则未显示一线 auto-HSCT 较剂量/密度增强的免疫化疗获得生存优势<sup>[25-26]</sup>。在免疫化疗时代,一线 auto-HSCT 治疗 DLBCL 的地位尚存在争议,特别是对于接受增强免疫化疗诱导治疗的患者,2018 年《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识》建议 auto-HSCT 用于年轻高危 DLBCL 的一线巩固治疗<sup>[27]</sup>。目前 M-HOPES 正在开展对比 R-DA-EPOCH 与 R-CEOP90 方案联合 auto-HSCT 治疗年轻高危 DLBCL 患者的 NHL005 研究(NCT03213977)。上述例 2 为年轻中高危及患者,经 R-CEOP90 诱导化疗后行 auto-HSCT,治疗反应良好,长期随访无复发。

3. 靶向药物的应用前景:近年来,新的靶向治疗药物不断涌现,如免疫调节剂(来那度胺)、布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)抑制剂(伊布替尼、泽布替尼、奥布替尼)、BCL2 抑制剂(维奈克拉)、表观遗传药物(西达本胺、地西他滨、阿扎胞苷)、PD-1 单抗等。如何有效地通过 MICM 分型指导靶向药物的选择,联合化疗提高患者的反应率,延长不适宜移植患者的生存是当代研究的热点话题。

比较来那度胺联合 R-CHOP 方案与 R-CHOP 方案治疗初治 ABC 型 DLBCL 患者的随机对照 III 期 ROBUST 研究显示,两组 PFS 的差异无统计学意义<sup>[28]</sup>。另一项对比伊布替尼联合 R-CHOP 方案与 R-CHOP 方案治疗初治 nonGCB 型 DLBCL 的随机对照 III 期 PHOENIX 研究显示,尽管  $< 60$  岁的年轻患者可有生存获益,伊布替尼未能改善 nonGCB 或 ABC 亚型患者的 EFS<sup>[29]</sup>。由此我们推测,COO 分型不能准确地指导来那度胺、伊布替尼等靶向药物的应用,需更深入理解 DLBCL 的基因分型和分子生物学特性。如 MCD 亚型患者对 BTK 抑制剂敏感性较高,针对该亚型患者可应用 BTK 抑制剂联合 R-CHOP 方案治疗。例 3 为老年高危 nonGCB 型患者,评估其不宜接受大剂量化疗和 auto-HSCT,结合其存在 MYD88、CD79B、PIM1 等基因突变,NCI/NIH 分型为 MCD 型,因此我们予伊布替尼联合 R-CHOP 方案化疗,特别需要注意的是,老年患者应用 BTK 抑制剂过程中需加强对不良反应的管理,有效预防感染发生。

MYC 异常是 DLBCL 的不良预后因素。一项 II 期研究显示,来那度胺联合 R-CHOP(R2-CHOP)方案可提高 MYC 重排阳性 DLBCL 患者的生存,双打击/三打击淋巴瘤患者也有 66% 获得 CR<sup>[30]</sup>。对于这部分患者,R2-CHOP 方案可使更多患者有机会获得缓解并进入后续的移植流程,期待未来 III 期对照研究证实其有效性。MYC/BCL2 双表达淋巴瘤目前亦缺乏前瞻性随机对照研究,但已有 R-CHOP+X 的临床研究针对双表达淋巴瘤进行了亚组分析。如伊布替尼联合 R-CHOP 可能对 MYC/BCL2 高表达 DLBCL 患者有效<sup>[31]</sup>。BCL2 抑制剂维奈克拉联合 R-CHOP 治疗双表达淋巴瘤,CR 率可达 87.5%<sup>[32]</sup>。西达本胺是我国自主研发的新一代酰胺类组蛋白去乙酰化酶抑制剂,本中心前期的一项西达本胺联合 R-CHOP 方案治疗老年高危 DLBCL 患者的 II 期研究显示,双表达淋巴瘤患者的 CR 率为 100%,2 年 PFS 率和 OS 率分别为 83% 和 91%,与 R-CHOP 方案历史数据比较,显著提高了 CR 率、PFS 率及 OS 率<sup>[33]</sup>。基于上述结果,我们设计了西达本胺联合 R-CHOP 方案治疗双表达淋巴瘤的 III 期研究 NHL009,目前该项临床研究正在进行中(NCT04231448)。

TP53 突变在 DLBCL 患者中的发生率为 20%~25%,GCB 与 ABC 亚型中均可检测到 TP53 突变,且

突变率相仿。TP53 突变是独立于 COO、MYC/BCL-2/BCL-6 蛋白过表达或基因重排的不良预后因素。增加化疗周期也不能改善 TP53 突变患者的生存<sup>[34]</sup>。本中心前期地西他滨联合 R-CHOP 方案治疗高危 DLBCL 患者的小样本研究显示,5 例 TP53 突变型患者均获得 CR, 目前中位随访 3 年,5 例患者均为持续 CR 状态<sup>[35]</sup>。

帕博利珠单抗联合 R-CHOP 方案治疗初治 DLBCL 和滤泡性淋巴瘤 3B 级的 I 期研究疗效良好,CR 率和 ORR 分别为 77% 和 90%, 且安全可耐受<sup>[36]</sup>。对于 PD-L1 高表达的患者,联合 PD-1 的方案可能会取得较好的疗效。

### 五、复发难治 DLBCL 患者的挽救治疗

1. auto-HSCT: 在利妥昔单抗前时代,PARMA 研究确立了 auto-HSCT 作为化疗敏感性复发 NHL 的挽救后巩固治疗的标准治疗地位<sup>[37]</sup>。在利妥昔单抗时代,CORAL 研究显示,R-ICE 方案与 R-DHAP 方案作为 DLBCL 挽救治疗方案疗效相似,总体上接受移植的患者 3 年 PFS 率为 53%<sup>[38]</sup>。根据 2018 年《造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识》,建议 auto-HSCT 用于挽救治疗敏感的复发/难治 DLBCL (R/R DLBCL) 的巩固治疗<sup>[27]</sup>。在临床实践中,难治性 DLBCL 的定义尚不明确。本中心对国内 8 个中心 2342 例患者进行队列分析,探索难治性 DLBCL 的定义,发现免疫化疗无缓解或在 auto-HSCT 后 1 年内复发能够筛选出预后不良的患者,适合用于定义难治性 DLBCL<sup>[39]</sup>。在此定义下,难治 DLBCL 的 5 年累积发病率为 20%, 后续挽救化疗的 ORR 仅 30%, CR 率仅 9%。由于挽救化疗的疗效不佳,患者总体生存情况差,中位生存时间仅 5.9 个月,2 年 OS 率仅 16%。

2. CAR-T 细胞治疗: 在已发表的各项研究中,CAR-T 细胞疗法均显示出良好的疗效,有效率达 70% ~ 80%, CR 率均为 50% 左右<sup>[40-42]</sup>。CAR-T 细胞疗法的最大优势在于无论患者对化疗是否敏感,均可获得疗效。目前,抗 CD19 CAR-T 细胞疗法阿基伦赛注射液和瑞基奥仑赛注射液已被我国 NMPA 批准用于二线治疗失败的 R/R DLBCL。本中心前期研究报道了 CD19 CAR-T 细胞治疗产品 JWCAR029 治疗复发 B-NHL 的疗效,ORR 为 100%, 其中 CR 率为 66.7%<sup>[43]</sup>。研究发现,CAR-T 细胞治疗的疗效与淋巴瘤微环境的免疫抑制状态有关,免疫抑制状态越强,肿瘤相关巨噬细胞激活

越明显,患者越难在 CAR-T 细胞治疗后达到 CR。同时研究发现部分免疫检查点与患者的疗效存在关联,对于 CAR-T 细胞治疗可能无效的患者,使用 CAR-T 细胞治疗联合免疫检查点抑制剂可能提升患者的疗效。

3. 异基因造血干细胞移植 (allo-HSCT): allo-HSCT 也可治愈 R/R DLBCL 患者,但较高的移植相关死亡率通常会抵消其移植物抗肿瘤效应的优势,因此只适用于少部分经过严格筛选的患者。根据 2021 年 NCCN 指南,对于既往接受二线及二线以上治疗的复发患者,在治疗后获得高质量 CR/PR 后可能获益于 allo-HSCT, 因此,对于这部分患者应考虑行 allo-HSCT。此外,对于其他患者,如果没有条件开展 CAR-T 细胞治疗,对符合条件的患者也可行 allo-HSCT。

综上所述,DLBCL 是一类临床表现和生物学行为呈高度异质性的肿瘤,应采用基于临床、分子异质性分层的个体化治疗,对于低危患者,在 8 个疗程利妥昔单抗的基础上,可以在保证疗效的情况下进行化疗简化。对于中危患者,增加蒽环类药物可以带来获益,需要其他临床研究确定是否所有中危患者在疾病缓解后均需进行 auto-HSCT。对于高危、适合移植的患者,大剂量化疗序贯 auto-HSCT 是首选治疗,对于不适宜移植的患者,我们期待进一步通过分子机制的转化研究,即基于 MICM 分型判断患者预后和选择治疗药物,最终实现 DLBCL 从经验性治疗到智慧化治疗的策略转变,使每例患者拥有治愈的可能。

### 参考文献

- [1] 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.
- [2] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116 (12):2040-2045. DOI: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [3] 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.
- [4] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced Interna-

- tional 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.
- [5] Abramson JS. Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment? [J]. *Cancer*, 2019, 125 (18):3111-3120. DOI: 10.1002/cncr.32145.
- [6] Lenz G, Wright GW, Emre NC, et al. Molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma arise by distinct genetic pathways [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105 (36):13520-13525. DOI: 10.1073/pnas.0804295105.
- [7] Scott DW, Wright GW, Williams PM, et al. Determining cell-of-origin subtypes of diffuse large B-cell lymphoma using gene expression in formalin-fixed paraffin-embedded tissue [J]. *Blood*, 2014, 123 (8):1214-1217. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536433.
- [8] Wright G, Tan B, Rosenwald A, et al. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(17):9991-9996. DOI: 10.1073/pnas.1732008100.
- [9] Xu PP, Sun C, Cao X, et al. Immune Characteristics of Chinese Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients: Implications for Cancer Immunotherapies [J]. *EBioMedicine*, 2018, 33:94-104. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.06.010.
- [10] Shen R, Xu PP, Wang N, et al. Influence of oncogenic mutations and tumor microenvironment alterations on extranodal invasion in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10 (7):e221. DOI: 10.1002/ctm.2.221.
- [11] Johnson NA, Slack GW, Savage KJ, et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28):3452-3459. DOI: 10.1200/JCO.2011.41.0985.
- [12] Rao PH, Houldsworth J, Dyomina K, et al. Chromosomal and gene amplification in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 1998, 92(1):234-240.
- [13] Cigudosa JC, Parsa NZ, Louie DC, et al. Cytogenetic analysis of 363 consecutively ascertained diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 1999, 25(2):123-133.
- [14] Schmitz R, Wright GW, Huang DW, et al. Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(15):1396-1407. DOI: 10.1056/NEJMoa1801445.
- [15] Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications [J]. *Cancer Cell*, 2020, 37 (4):551-568.e14. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.03.015.
- [16] Xu PP, Zhong HJ, Huang YH, et al. B-cell Function Gene Mutations in Diffuse Large B-cell Lymphoma: A Retrospective Cohort Study [J]. *EBioMedicine*, 2017, 16:106-114. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.01.027.
- [17] Sehn LH, Martelli M, Trněný M, et al. A randomized, open-label, Phase III study of obinutuzumab or rituximab plus CHOP in patients with previously untreated diffuse large B-Cell lymphoma: final analysis of GOYA [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1):71. DOI: 10.1186/s13045-020-00900-7.
- [18] Xu PP, Fu D, Li JY, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, phase 3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(6):e328-e337. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30051-1.
- [19] Poeschel V, Held G, Ziepert M, et al. Four versus six cycles of CHOP chemotherapy in combination with six applications of rituximab in patients with aggressive B-cell lymphoma with favourable prognosis (FLYER): a randomised, phase 3, non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2019, 394(10216):2271-2281. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33008-9.
- [20] Tilly H, Gomes da Silva M, 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.
- [21] 高天晓, 李志铭. 外周T细胞淋巴瘤和NK/T细胞淋巴瘤指南的更新解读 [J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20):1039-1043. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.117.
- [22] Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EP-OCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303 [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(21):1790-1799. DOI: 10.1200/JCO.18.01994.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Gouill SL, Milpied NJ, 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(15\_suppl):8003-8003.

- [27] 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白血病淋巴瘤学组, 中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟. 造血干细胞移植治疗淋巴瘤中国专家共识(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(12):927-934. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766. 2018.12.011.
- [28] Nowakowski GS, Chiappella A, Gascoyne RD, et al. ROBUST: A Phase III Study of Lenalidomide Plus R-CHOP Versus Placebo Plus R-CHOP in Previously Untreated Patients With ABC-Type Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(12):1317-1328. DOI:10.1200/JCO.20.01366.
- [29] Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized Phase III Trial of Ibrutinib and Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone in Non-Germinal Center B-Cell Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(15):1285-1295. DOI: 10.1200/JCO.18.02403.
- [30] Chamuleau M, Burggraaff CN, Nijland M, et al. Treatment of patients with MYC rearrangement positive large B-cell lymphoma with R-CHOP plus lenalidomide: results of a multicenter HOVON phase II trial [J]. *Haematologica*, 2020, 105(12):2805-2812. DOI: 10.3324/haematol.2019.238162.
- [31] Johnson P, Balasubramanian S, Hodgkinson B, et al. Clinical Impact of Ibrutinib with R-CHOP in Untreated Non-GCB DLBCL Co-Expressing BCL2 and MYC Genes in the Phase 3 Phoenix Trial [J]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2019, 134(Suppl 1): 354. DOI: 10.1182/blood-2019-124443.
- [32] Zelenetz AD, Salles G, Mason KD, et al. Venetoclax plus R- or G-CHOP in non-Hodgkin lymphoma: results from the CAVALI phase 1b trial [J]. *Blood*, 2019, 133(18):1964-1976. DOI: 10.1182/blood-2018-11-880526.
- [33] Zhang MC, Fang Y, Wang L, et al. Clinical efficacy and molecular biomarkers in a phase II study of tucidinostat plus R-CHOP in elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Epigenetics*, 2020, 12(1):160. DOI: 10.1186/s13148-020-00948-9.
- [34] Zenz T, Kreuz M, Fuge M, et al. TP53 mutation and survival in aggressive B cell lymphoma [J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(7): 1381-1388. DOI: 10.1002/ijc.30838.
- [35] Zhang MC, Fang Y, Xu PP, et al. Clinical Efficacy and Tumor Microenvironment Influence of Decitabine Plus R-CHOP in Patients with Newly Diagnosed Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Phase 1/2 and Biomarker Study [J]. *Clin Transl Med*, 2021. DOI: 10.1002/ctm2.584.
- [36] Smith SD, Till BG, Shadman MS, et al. Pembrolizumab with R-CHOP in previously untreated diffuse large B-cell lymphoma: potential for biomarker driven therapy [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(6):1119-1126. DOI: 10.1111/bjh.16494.
- [37] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23):1540-1545. DOI: 10.1056/NEJM199512073332305.
- [38] Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27):4184-4190. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.1618.
- [39] Wang S, Wang L, Hu J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multicenter real-world study in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3):229-239. DOI: 10.1002/cac2.12126.
- [40] Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30864-7.
- [41] Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1):45-56. DOI: 10.1056/NEJMoa1804980.
- [42] Abramson JS, Palomba ML, Gordon LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study [J]. *Lancet*, 2020, 396(10254):839-852. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0.
- [43] Yan ZX, Li L, Wang W, et al. Clinical Efficacy and Tumor Microenvironment Influence in a Dose-Escalation Study of Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6995-7003. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0101.

(收稿日期:2021-08-24)

(本文编辑:律琦)