

· 标准与讨论 ·

中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南

中华医学会血液学分会

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是成人淋巴瘤中最常见的一种类型,并且是一组在临床表现和预后等多方面具有很大异质性的恶性肿瘤。其发病率占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 31%~34%,在亚洲国家一般 >40%^[1-2]。

既往,DLBCL 的治疗以化疗为主,患者在接受包含蒽环类药物的联合化疗后,约 1/3 患者可获得 5 年生存率^[3-4]。利妥昔单抗联合化疗的治疗方案使 DLBCL 患者的长期生存率明显提高^[5-8]。而 PET-CT 引入疾病评估体系后,能更精确地指导临床治疗和预后判断。

参照《弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断、治疗和随访 ESMO 临床实践指南》^[9],并结合中国的实际情况,我们制订下列指南。

一、定义

DLBCL 是肿瘤性大 B 淋巴细胞呈弥漫性生长,肿瘤细胞的核与正常组织细胞的核相近或大于组织细胞的核,细胞体积不小于正常淋巴细胞的 2 倍。

在 WHO 分类中,根据组织形态学改变将 DLBCL 分为中心母细胞型、免疫母细胞型以及间变型,特殊的少见亚型如纵隔大 B 细胞淋巴瘤、血管内 DLBCL 和富于 T 细胞/组织细胞型等。

二、诊断、分期及预后

1. 诊断: DLBCL 依靠活检组织病理学诊断。对组织病理切片进行细胞免疫组化分析可以明确 DLBCL 的诊断。需要针对 CD20、CD3、CD5、CD10、CD45、BCL2、BCL6、Ki-67、IRF4/MUM1 进行检测。对于鉴别诊断,可选做 cyclin D1、 κ/λ 、CD138、EBV、ALK、HTLV 等。

原发浅表淋巴结应尽量完整切除行病理检查,淋巴结穿刺不能代替活检。如果所取的组织其检查结果无法帮助临床医师对疾病做出诊断,应该再次进行活检。细针或粗针穿刺活检一般不适用于初发淋巴瘤患者的诊断。在特定情况下,无法对可疑淋巴结进行切除活检时,细针或粗针穿刺活检联合其他辅助技术[免疫组化、流式细胞术、PCR 技术扩增克隆性免疫球蛋白重链基因 (IgH) 和 TCR 基因重排、针对 t(14;18);t(8;14);t(3;x) FISH 检测等]可以对淋巴瘤作出诊断(参照 NCCN2011 版的指南建议)。

DLBCL 是一种多基因作用所致的肿瘤,显示基因学的异质性。随着 DNA microarray 技术的出现,依据基因表达模式

的不同,将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞淋巴瘤 (germinal center B-cell lymphoma)、活化 B 细胞淋巴瘤 (activated B-cell lymphoma)^[10-12] 和第三型 DLBCL (Type 3 DLBCL)^[13]。

通过检测生发中心 B 细胞标志 (CD10、BCL-6) 和生发中心后的 B 细胞标志 (MUM1) 可将 DLBCL 分为 GCB 亚型和 non-GCB 亚型,但这种应用免疫组化进行病理分型对临床预后的指导意义仍有争议。

2. 分期及预后: 目前分期采用 Ann Arbor/Cotswolds 分期系统对 DLBCL 患者进行分期。通过全面的分期检查,可以准确地了解肿瘤的病变侵犯范围及患者的机体状况,从而制订合理的最佳治疗方案。

国际预后指数 (IPI) 是目前公认的 DLBCL 预后判断指标,包括年龄 >60 岁、病变为 III/IV 期、LDH > 正常值上限、行为状态 ECOG 评分 ≥ 2 及结外侵犯部位 ≥ 2 处。年龄调整的 IPI (aa IPI) 以病变为 III/IV 期、LDH > 正常值上限、行为状态 ECOG 评分 ≥ 2 作为评分标准,适用于年龄 <60 岁的患者。低危组 (0~1 分)、低中危组 (2 分)、高中危组 (3 分)、高危组 (4~5 分),患者 5 年总体生存率分别为 80%、70%、50%、40%。

淋巴瘤细胞起源的不同也造成了疾病本身预后的差异。研究结果显示,生发中心 B 细胞淋巴瘤预后相对较好,活化 B 细胞淋巴瘤相对较差。但有学者认为免疫组化方法对于 DLBCL 分子分型的精确程度较低,且与基因芯片分型存在一定的差异;也有研究结果显示采用免疫组化方法所分 GCB 和 non-GCB 两组患者对化疗疗效的差异并不显著^[14-15]。总之,DLBCL 是一组在临床表现、组织形态和预后等方面具有很大异质性的恶性肿瘤。

三、治疗

1. 治疗前评估: 治疗前必须进行以下项目检查 (1) 病史包括 B 症状。(2) 体格检查: 体格检查包括一般状况、行为状态评分、全身皮肤浅表淋巴结 (特别是颈部锁骨上和韦氏环)、心、肺、肝、脾和腹部肿块。(3) 体能状态。(4) 实验室检查: 三大常规,肝、肾功能, EKG, LDH, β_2 -微球蛋白。(5) 除常规检查外,DLBCL 患者治疗前都应该接受骨髓活检或穿刺,以明确是否存在骨髓受侵犯。(6) 检测乙型肝炎病毒表面抗原/抗体和核心抗原/抗体、乙型肝炎病毒 DNA 拷贝数以及 HIV,对丙型肝炎指标的检测只要求在高危个体中进行。(7) 影像学检查: ①胸部、腹部、盆腔 CT 检查,必要时联合头、颈部 CT 检查;②胃肠道受侵时行胃肠内镜检查;③中枢神经系统受侵时行腰椎穿刺以及磁共振成像 (MRI) 检查;④正电子发射断层扫描 (PET-CT) 已经广泛应用于淋巴瘤患

者的精确诊断和疗效评价。有条件者建议选择。

二、一线治疗治疗选择

在利妥昔单抗问世之前,传统的以蒽环类为基础的 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案是 DLBCL 的一线治疗,随着利妥昔单抗的应用,DLBCL 患者的长期存活率得到明显改善,这使得 DLBCL 成为有可能被治愈的一种恶性肿瘤。

目前推荐的一线治疗选择:

分期为 I ~ II 期患者:①无巨大肿块($<10\text{ cm}$);3 个周期 R-CHOP + 受累野放疗(RT)或 6 个周期 R-CHOP;②伴巨大肿块($\geq 10\text{ cm}$);6 个周期 R-CHOP \pm RT。

分期为 III ~ IV 期患者:①年轻(年龄 ≤ 60 岁)低危(aaPI 0 ~ 1 分);6 ~ 8 个周期 R-CHOP;②年轻高危(aaPI ≥ 2 分):目前尚无标准方案,推荐利妥昔单抗联合强化化疗方案治疗;③老年患者(年龄 > 60 岁);8 个周期利妥昔单抗 + 6 个周期 CHOP14,或 8 个周期利妥昔单抗 + 6 个周期 CHOP14。如为睾丸淋巴瘤,在接受化疗之后建议行局部病灶放疗。

三、CNS 预防治疗

中高危和高危患者,特别是 1 个以上部位结外累及或 LDH 升高的患者,有 CNS 复发的风险。CNS 预防治疗对于这些患者是必须的。睾丸和乳腺淋巴瘤患者也必须接受 CNS 预防治疗。

四、复发/难治患者的治疗选择

可选择高剂量治疗(新交叉耐药药物即二线方案化疗 \pm 利妥昔单抗)或个体化方案,如达完全或部分缓解则继续化疗后行干细胞移植 \pm 局部 RT(30 ~ 40 Gy),再进入临床试验;如为稳定或进展则进入临床试验或行最佳支持治疗。

五、并发症治疗

1. 中枢浸润淋巴瘤:患者如出现淋巴瘤中枢神经系统浸润证据,则需定期复查脑脊液或 MRI,并给予化疗、放疗以及鞘内注射 MTX 或 Ara-C + 地塞米松。

2. 化疗局部反应的治疗:化疗的局部反应表现为化疗药外渗和静脉炎。对病变血管可给予多磺酸粘多糖乳膏外用、局部热敷以及硫酸镁湿敷。对于蒽环类药物的渗出除上述处理外,可局部应用右丙亚胺。

3. 化疗全身反应防治:骨髓抑制是化疗常见的不良反应。骨髓抑制发生后按常规经验应用抗生素和抗病毒药物,可应用 G-CSF、GM-CSF、TPO、EPO 等刺激造血,根据血常规变化给予输血对症治疗。

4. 消化道反应的处理:淋巴瘤化疗药物常可引起中到重度的恶心、呕吐,可预防性和联合应用止吐药。止吐药可引起便秘,在老年患者尤其明显,可应用润肠药、泻药或灌肠帮助排便。

5. 心脏不良反应的防治:主要是控制蒽环类药物累积总量,对于老年患者尤为重要。DNR 单用总量在 500 ~ 600 mg/m^2 ,ADM 在 450 ~ 550 mg/m^2 ,EPI 低于 900 mg/m^2 ,THP 低于 900 mg/m^2 ,米托蒽醌低于 140 mg/m^2 。建议应用蒽环类药物时加用保护心脏的药物(如右丙亚胺)。

6. 肝、肾不良反应的防治:出现肝脏不良反应可停用化疗药物,并使用护肝药物。肾脏不良反应包括高尿酸性肾病、肿瘤溶解综合症、出血性膀胱炎等。化疗前应充分评估肾脏不良反应的风险,一旦出现,可予水化、碱化尿液,口服别嘌醇、美司钠解毒,必要时可血液透析。

7. 感染的处理:经验性应用广谱抗生素(以第三代头孢菌素加氨基糖苷类抗生素为主),病原菌确定后根据药敏试验调整抗生素。对于真菌感染,可给予经验性治疗,如氟康唑、伊曲康唑、两性霉素 B、伏立康唑、卡泊芬净等。深部真菌感染可给予两性霉素 B 或伏立康唑、卡泊芬净等治疗,抗真菌治疗应持续较长时间。对于病毒感染,可使用阿昔洛韦。肺孢子菌病用复方磺胺甲恶唑联合卡泊芬净治疗。

8. 病毒性肝炎:DLBCL 淋巴瘤患者的乙肝病毒携带比例较高,化疗药物和利妥昔单抗均可能激活肝炎病毒。如果乙型肝炎病毒 DNA 拷贝数高 $>10^4$,必须进行抗病毒治疗,至乙肝病毒拷贝数下降至 $<10^3$ 后才能接受上述治疗。在利妥昔单抗治疗期间和随访期间,应密切观察患者乙肝各项指标的变化。

六、随访

1. 时间:第 1 年每 3 个月 1 次;第 2 年每 6 个月 1 次;3 年以上每年 1 次。

2. 内容:血常规、肝肾功能、LDH、 β_2 -MG、EKG、腹部(肝脏、胰脏、腹膜后)B 超、胸片(正侧位)或 CT,以及其他必要检查。

七、疗效标准

见表 1、2。

附录:治疗方案汇总

1. 一线治疗方案

CHOP(环磷酰胺 + 阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松) + 利妥昔单抗(1);化疗密集 CHOP14 + 利妥昔单抗(2B);剂量调整 EPOCH(依托泊甙 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 阿霉素) + 利妥昔单抗(2B)

2. 对左心功能不全患者的一线治疗方案

CEPP(环磷酰胺 + 依托泊甙 + 泼尼松 + 甲基苄肼) + 利妥昔单抗;CDOP(环磷酰胺 + 脂质体阿霉素 + 长春新碱 + 泼尼松) + 利妥昔单抗;CNOP(环磷酰胺 + 米托蒽醌 + 长春新碱 + 泼尼松) + 利妥昔单抗;EPOCH(依托泊甙 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 阿霉素) + 利妥昔单抗

3. 一线巩固治疗

高危患者进行大剂量化疗 + 自体干细胞移植

4. 二线治疗方案(备选大剂量化疗 + 自体干细胞移植)

DHAP(地塞米松 + 顺铂 + 阿糖胞苷) \pm 利妥昔单抗;ESHAP(依托泊甙、甲泼尼龙、顺铂、阿糖胞苷) \pm 利妥昔单抗;GDP(吉西他滨 + 地塞米松 + 顺铂) \pm 利妥昔单抗;GemOX(吉西他滨 + 奥沙利铂) \pm 利妥昔单抗;ICE(异环磷酰胺 + 顺铂 + 依托泊甙) \pm 利妥昔单抗;MINE(美司钠/异环磷酰胺、米托蒽醌和依托泊甙) \pm 利妥昔单抗

表 1 疗效标准(非 PET-CT)

治疗反应	体检	淋巴结	淋巴结肿块	骨髓
CR	正常	正常	正常	正常
CRu	正常	正常	正常	不确定
	正常	正常	缩小 75% 以上	正常或不确定
PR	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
	肝脾缩小	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
复发/进展	肝脏/脾脏增大, 新病灶	新发或增大	新发或增大	复发

注: CR: 完全缓解; CRu: 不确定的完全缓解; PR: 部分缓解; CT 为评价淋巴结病变的主要手段, 不论治疗前病变范围如何, 治疗后均需进行胸、腹及盆腔 CT 检查; 在治疗前骨髓侵犯阳性患者需评价 CR 疗效或治疗随访中有异常血常规等临床指征时需要骨髓穿刺及活检

表 2 DLBCL 修正疗效标准(含 PET-CT)

疗效	定义	结内肿块	脾脏、肝脏	骨髓
CR	所有的病灶证据均消失	①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性, PET 阴性的任何大小淋巴结; ②FDG 亲和性不定或 PET 阴性, CT 显示病灶缩小至正常大小	不能触及, 结节消失	重复活检结果阴性; 如果形态学不能确诊, 需要免疫组化结果阴性
PR	可测量病灶缩小, 没有新病灶	6 个最大病灶 SPD 缩小 $\geq 50\%$, 其他结节大小未增加; ①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性, 原受累部位有 1 个或多个 PET 阳性病灶; ②FDG 亲和性不定或 PET 阴性, CT 显示病灶缩小	结节 SPD(或单个结节最大横径)缩小 $\geq 50\%$; 肝、脾无增大	如果治疗前阳性, 则不作为疗效判断标准; 细胞类型应该明确
SD	未达 CR/PR 或 PD	①治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性, 治疗后原病灶仍为 PET 阳性, CT 或 PET 显示没有新病灶; ②FDG 亲和性不定或 PET 阴性, CT 显示原病灶大小没有改变		
复发或 PD	任何新增加的病灶或原病灶, 直径增大 $\geq 50\%$	出现任何径线 > 1.5 cm 的新病灶; 多个病灶 SPD 增大 $\geq 50\%$ 或治疗前 > 1 cm 的单病灶的最大径增大 $\geq 50\%$, 治疗前 FDG 高亲和性或 PET 阳性病灶在治疗后 PET 阳性	任何病灶 SPD 增大 $> 50\%$	新发或复发

注: FDG: [^{18}F] 脱氧葡萄糖; PET: 正电子发射断层扫描; CT: 计算机断层摄影术; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SPD: 最大垂直径乘积之和; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展

5. 二线治疗方案(不进行备选大剂量化疗 + 自体干细胞移植)

临床试验: 来那度胺; CEPP + 利妥昔单抗; EPOCH(依托泊甙 + 泼尼松 + 长春新碱 + 环磷酰胺 + 阿霉素) + 利妥昔单抗

参加指南讨论的专家: 上海交通大学附属瑞金医院(沈志祥、李军民); 北京大学人民医院血液病研究所(黄晓军、江倩); 中国医学科学院血液学研究所血液病医院(王建祥、邱录贵); 南京医科大学附属第一医院(李建勇); 哈尔滨血液肿瘤研究所(马军); 中国医学科

学院北京协和医院(沈悌、赵永强); 苏州大学附属第一医院(吴德沛); 浙江大学附属第一医院(金洁); 第二军医大学长海医院(王健民); 四川大学华西医院(刘霆); 福建医科大学附属协和医院(胡建达); 解放军总医院(于力); 中山大学附属第一医院(李娟); 中山大学附属肿瘤医院(管忠震、姜文奇、黄慧强); 中国医学科学院肿瘤医院(石远凯); 北京肿瘤医院(朱军); 上海复旦大学附属肿瘤医院(洪小南)

主审专家: 沈志祥

(收稿日期: 2011-08-30)