

曹军宁 Jun-ning CAO

# 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床研究进展

## Clinical Progress in Diffuse Large B Cell Lymphoma

曹军宁

Jun-ning CAO

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 200032, 上海

Department of Medical Oncology, Fudan University Cancer Hospital,  
Shanghai, 200032, China

通讯作者: 曹军宁

Corresponding: Jun-ning CAO

Email: cao\_junning@hotmail.com

中国肿瘤影像学 2009 年第 2 卷 第 3 期: 87-89  
Chinese Journal of Oncoradiology 2009, Vol.2 No.3: 87-89

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, 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、组织形态和预后等多方面具有很大异质性的恶性肿瘤。在欧美国家, DLBCL 的发病率约占非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的 31%, 在亚洲国家占 NHL 大于 40%, 而我国的发病率缺乏确切的统计资料。DLBCL 可发生于任何年龄, 但以老年人多见, 中位发病年龄为 60~64 岁, 男性稍多于女性。临床上以迅速增大的无痛性肿块为典型表现, 约三分之一患者伴有 B 症状 (发热、盗汗、体重减轻), 骨髓累及的发生率为 16%。肿瘤主要发生在淋巴结内, 约超过 30% 的患者表现为局限的淋巴结外首发病灶。结外病灶常见于胃肠道、骨和中枢神经系统。DLBCL 的治疗以化疗为主。接受包含蒽环类药物的联合化疗后, 约半数病人可获得 5 年生存率。免疫化疗使得 DLBCL 患者的长期生存率进一步提高, 较传统化疗延长了超过 10% 的长期生存率。本文将介绍近年来 DLBCL 的临床研究进展。

### 1 2008 年 WHO DLBCL 病理分类的修订

2008 年 WHO 对恶性淋巴瘤的病理分类进行了新的修订<sup>[1]</sup>。新的分类中, 将不能归入已知任何类型的大 B 细胞淋巴瘤归类为弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 非特指性 (DLBCL, NOS)。这是 DLBCL 中最为常见的一种类型, 包括富 T 细胞 / 组织细胞大 B 细胞淋巴瘤、原发性中枢神经系统 (CNS) DLBCL、原发性皮肤 DLBCL,

“腿型”、老年人 EBV 阳性 DLBCL。

原发性皮肤 DLBCL, “腿型”, 是一种独立的皮肤恶性淋巴瘤, 其生物学行为表现为侵袭性的特点, 约占所有皮肤 B 细胞淋巴瘤的 5%~10%。该疾病好发于老年女性, 中位发病年龄 70 岁。肿瘤大多位于小腿, 单个或多个皮肤结节, 可伴有溃疡, 生长迅速。皮肤结节也可见于大腿, 偶见于其他部位。免疫组化显示肿瘤细胞起源于活化 B 细胞, CD20<sup>+</sup>、bc12<sup>+</sup>、CD10<sup>-</sup>、bc16<sup>+</sup> 和 MUM-1<sup>+</sup>。原发性皮肤 DLBCL, “腿型”的预后较其他原发于皮肤的 B 细胞恶性淋巴瘤差。EBV 阳性的 DLBCL, 好发于老年男性, EBV 阳性 (LMP-1 和 EBER 阳性), 预后差。WHO 病理分类中将这亚型独立区分的目的是为了更好地了解其疾病特点, 并寻求更佳的治疗方法。

### 2 DLBCL 的免疫组化亚型

DLBCL 是一种具有临床异质性的肿瘤, 同样接受含蒽环类药物化疗后患者的预后不尽相同。Alizadeh 等<sup>[2]</sup>首先将 cDNA 微阵列技术应用用于 DLBCL 基因表达谱的研究。根据基因表达将 DLBCL 分为生发中心 B 细胞样 (germinal centre B-cell-like, GCB) 和活化 B 细胞样 (activated B-cell-like, ABC) 两种亚型。前者表达正常生发中心 B 细胞基因特征, 具有比低表达者明显长的生存期。Rosenwald 等<sup>[3]</sup>根据基因表达的研究结果将 DLBCL 分为 GCB、ABC 和第 3 型 (后两者统称为 Non-GCB 型), 其中 GCB 型预后明显好于其它两型。在含蒽环类化疗基础上, GCB 型和 Non-GCB 型的 5 年生存率分别为 76% 和 34%。

根据基因表达谱研究得到的两个亚型, 可以反应 DLBCL 的不同肿瘤分子生物学行为。但基因表达谱研究尚未普遍应用于临床。有作者<sup>[4]</sup>应用免疫组化的方法检测 3 项基因 (CD10, bc1-6, MUM-1) 表达, 确定 DLBCL 的 GCB 和 Non-GCB 亚型。与基因表达谱结果相比, 免疫组化分型的符合率超过 80%。在 2008 年 WHO 恶性淋巴瘤病理分型修订中, 建议可用免疫组化方法对 DLBCL 进行分子分型。

临床研究发现, GCB 型和 Non-GCB 型患者对免疫化疗具有不同的反应。特别是对于预后差的 Non-GCB 型, 免疫化疗可显著改善患者的生存。Farinha 等<sup>[5]</sup>分析了 R-CHOP 和 CHOP 对 GCB 型和 Non-GCB 型患者疗效的差别。联合利妥昔单抗可增加 Non-

GCB型患者的OS ( $p=0.02$ ),但对于GCB型患者无显著影响( $p=0.3$ )。Nyman等<sup>[6]</sup>进行了一项历史对照的回顾性研究。研究入选了90例R-CHOP样方案治疗患者和104例既往接受化疗的患者作为对照。随访27个月,R-CHOP治疗患者OS为76%,GCB型为77%而Non-GCB型为76% ( $p=0.9$ )。历史对照化疗患者OS为57%,GCB型为70%而Non-GCB型为47% ( $p=0.012$ )。2007年ASCO发表的另一项历史对照研究<sup>[7]</sup>表明,无论GCB型或Non-GCB型,R-CHOP比CHOP均能提高OS。由此可见,Non-GCB型患者能够更多地从免疫化疗中获益。另外,免疫化疗可能消除了GCB/Non-GCB分型对预后的预测价值。

### 3 免疫化疗

抗CD20的单克隆抗体利妥昔单抗联合CHOP治疗DLBCL的临床研究显示了比单纯CHOP治疗在生存期方面的优势。GELA 98.5试验<sup>[8]</sup>入选了老年初治DLBCL患者,随机接受8周期CHOP或8周期CHOP加利妥昔单抗。CHOP加利妥昔单抗组比CHOP组CR率提高(76%比63%, $P=0.005$ ),生存期延长。5年随访结果显示<sup>[9]</sup>,CHOP加利妥昔单抗组5年生存率58%,而CHOP组为45%。2007年ASCO会议报告了随访7年的结果<sup>[10]</sup>,R-CHOP比CHOP组继续显示了生存优势,生存率分别为53%和36%, $p=0.0004$ 。年龄调整IPI2~3分的患者,生存率分别为42%和28%, $p=0.02$ 。

MinT试验<sup>[11]</sup>入选的是18~60岁,IPI评分0~1的DLBCL患者,随机接受6周期CHOP样方案化疗加利妥昔单抗或6周期CHOP样方案化疗。化疗联合利妥昔单抗的CR率比单用化疗明显提高(86%比68%, $P<0.0001$ )。中位随访23个月,化疗联合利妥昔单抗组显示了生存优势(95%比86%, $P<0.001$ )。MinT试验肯定了GELA试验的结果,两项研究中联合利妥昔单抗并未增加毒性。CHOP加利妥昔单抗已成为播散性DLBCL的标准治疗。

根据GELA 98.5和NHL-B2的结果,德国高度恶性淋巴瘤研究组进一步进行了Ricovery 60研究<sup>[12]</sup>。该研究入选了61~80岁I~IV期DLBCL患者,随机接受4种方案中的一种:6或8周期CHOP-14,加或不加利妥昔单抗。无论化疗6或8周期,利妥昔单抗均注射8次。有巨大肿块或结外病灶者接受放疗。至中期分析时,828例患者可评价疗效。中位年龄68岁,38%患者有大肿块,55%有结外病灶,45%为III/IV期。随访26个月的结果显示,和6周期CHOP-14或R-CHOP-14相比,8周期化疗均未提高患者的无治疗失败生存率。但R-CHOP-14比CHOP-14明显提高无治疗失败生存率,分别为70%和57%, $p<0.001$ 。然而,总生存率方面R-CHOP-14比CHOP-14仅显示了优势的趋向( $p=0.13$ )。

目前,被广泛接受的播散性DLBCL的一线标准治疗方案仍为R-CHOP-21。另一项由GELA组织的直接比较R-CHOP-21和R-CHOP-14的研究正在进行中,其结果将解答是否R-CHOP-14优于R-CHOP-21的疑问。

### 4 利妥昔单抗维持治疗

利妥昔单抗维持治疗可使滤泡性淋巴瘤患者获得生存期的延长,毒性可以耐受,已得到了多项III期临床试验的肯定。然而,利妥昔单抗维持治疗对于DLBCL患者尚无明确延长生存期的临床研究证据。

ECOG 4494/CALGB9793研究<sup>[13]</sup>入选的是年龄大于60岁的老

年初治DLBCL患者,随机接受标准剂量CHOP或R-CHOP诱导化疗。利妥昔单抗在第1周期化疗前3天,第3、5、7周期前2天给予。CR/PR的患者接受第2次随机,利妥昔单抗维持(MR)治疗或观察。利妥昔单抗维持治疗方案为375mg/m<sup>2</sup>,每周1次,连续4周为1疗程;每6个月重复连续4疗程。546例患者随机接受了诱导化疗,352例患者第2次随机接受了维持治疗或观察。CHOP和R-CHOP诱导化疗的血液学及非血液学毒性无明显差别。中位随访3.5年,3年FFS分别为R-CHOP组53%和CHOP组46%, $p=0.04$ 。但生存率两组无显著差别。MR显著提高了患者的FFS(R-CHOP为76%,CHOP为61%, $p=0.009$ ),但生存期末延长。根据诱导化疗和是否维持治疗进行亚组分析显示,CHOP诱导化疗后给予MR可提高FFS,而R-CHOP诱导后再给予MR不能进一步提高FFS。将未接受MR的R-CHOP和CHOP组进行比较,R-CHOP组3年OS提高,分别为67%和58%。2007年ASCO会议报告了随访5.5年的结果<sup>[14]</sup>。中位TTF分别为:R-CHOP 5.4年,R-CHOP+MR 5.6年,CHOP+MR 5.2年,CHOP 1.6年。CHOP+MR比CHOP显著延长TTF( $p=0.0004$ ),但R-CHOP+MR比R-CHOP TTF无差别。可能由于挽救治疗中使用了利妥昔单抗,各组的OS无显著差别。

虽然CHOP诱导化疗后给予MR可提高FFS,但MR只应用于获CR/PR的患者。因此对于老年DLBCL患者,应推荐给予R-CHOP治疗。

### 5 DLBCL伴乙型肝炎患者的免疫化疗

在世界范围内乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)感染的人群超过3亿。而在某些地中海和中东国家,乙肝表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)携带者约占人口的0.5%~10%。我国的乙肝病毒感染率约60%~70%;乙肝表面抗原携带率约占总人口的10%。因此,恶性肿瘤患者伴有乙肝病毒感染或携带者并不少见。中山大学肿瘤医院回顾性研究<sup>[15]</sup>表明,B细胞性恶性淋巴瘤患者中,HBsAg阳性者占30%。

乙肝病毒携带者接受免疫抑制治疗或化疗后,乙肝病毒再激活导致急性肝炎甚至爆发性肝炎的发生率14%~50%。乙肝病毒再激活后的表现包括无症状的肝功能损害、大片肝坏死、肝功能衰竭甚至死亡,死亡率高达5%~12%。HBsAg阳性的非霍奇金淋巴瘤患者化疗后,乙肝病毒激活的发生率约20%~50%。

利妥昔单抗治疗后,外周血CD20阳性的B细胞减少。但成熟的浆细胞不表达CD20,利妥昔单抗对其不具有杀伤作用,因此对血浆免疫球蛋白水平无明显影响。应用利妥昔单抗后未明显增加化疗的血液学毒性,增加感染危险的报道亦极少。但一些作者报道了恶性淋巴瘤患者接受利妥昔单抗加化疗后发生乙肝病毒再激活,甚至发生肝功能衰竭致死。除HBsAg阳性的乙肝病毒携带者存在乙肝病毒再激活的危险外,HBsAg阴性、HBV DNA阴性而抗HBs阳性的患者化疗加利妥昔单抗治疗后亦可能发生乙肝病毒再激活。应用利妥昔单抗后抗HBs抗体滴度下降,下降程度和利妥昔单抗疗程数有关,部分患者抗体滴度在末次应用利妥昔单抗6个月后恢复。患者接受免疫化疗时,其免疫功能受到抑制。如果乙肝病毒复制增加,特别当机体免疫功能恢复时,免疫介导的肝细胞损伤将导致急性肝炎。因此,部分患者的急性肝炎出现在化疗结束后。

对于化疗后导致的乙肝病毒再激活,拉米夫定治疗显示了疗

效<sup>[16]</sup>。临床研究表明,乙肝病毒携带的恶性淋巴瘤患者,在开始化疗前预防性给予拉米夫定治疗,并持续给药至化疗全程结束后,能够明显减少乙肝病毒再激活<sup>[17-18]</sup>。已有报道显示,在利妥昔单抗加化疗的同时,预防性应用拉米夫定可以减少乙肝病毒再激活。

2009版的NCCN恶性淋巴瘤治疗指南中,增加了“利妥昔单抗和病毒激活”章节。NCCN指南建议,HBsAg、HBeAg、anti-HBc和HBV DNA负荷阳性的患者,接受利妥昔单抗和化疗时,

应预防性应用拉米夫定;或化疗期间密切监测乙肝病毒负荷的变化,一旦病毒负荷升高立即治疗性给予拉米夫定。Lau等<sup>[18]</sup>发表的小样本的临床试验中,随机比较了化疗同时预防性给予拉米夫定或乙肝病毒负荷增加后治疗性给予拉米夫定两组患者,两者HBV再激活比例分别为0和53%,急性肝炎发生率发表为0和47%,显示了预防性治疗的优势。值得注意的是,应用拉米夫定治疗乙肝一年后32%患者产生耐药性病毒突变。预防性治疗还可考虑新一代的抗病毒药物阿德福韦或恩替卡韦。

### 参考文献 Reference

- 1.Swerdlow SH,Campo E,Harris NL,et al.WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. IARC,Lyon 2008.
- 2.Alizadeh AA,Eisen MB,Davis RE,et al.Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 2000, 403(6769): 503-511.
- 3.Rosenwald A,Wright G,Chan WC,et al.The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*,2002,346(25):1937-1947.
- 4.Hans CP,Weisenburger DD,Greiner TC,et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood*,2004,103(1):275-282.
- 5.Farinha P,Sehn L,Skinnider B,et al.Addition of Rituximab (R) to CHOP Improves Survival in the Non-GCB Subtype of Diffuse Large B Cell Lymphoma (DLBCL). *Blood*,2006,108:816a.
- 6.Nyman H,Adde M,Karjalainen-Lindsberg ML, et al. Prognostic Impact of Immunohistochemically-Defined Germinal Centre Phenotype in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with Immunochemotherapy. *Blood*,2007, 109:4930-4935
- 7.Fu K,Perry K,Smith L,et al.Effect of addition of rituximab to CHOP on survival of patients in both the GCB and non-GCB subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*,2007, 25(18S)(June 20 Supplement):8040.
- 8.Coiffier B,Lepage E,Briere J,et al.CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*,2002,346(4): 235-242.
- 9.Feugier P, Van Hoof A,Sebban C,et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol*,2005, 23(18):4117-4126.
- 10.Coiffier B,Feugier P,Mounier N,et al. Long-term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show good survival in poor-risk patients. *J Clin Oncol*, 2007. 25(18S)(June 20 Supplement):8009
- 11.Pfreundschuh M,Truempel L,Gill D,et al. First Analysis of the Completed Mabthera International (Mint) Trial in Young Patients with Low-Risk Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Addition of Rituximab to a CHOP-Like Regimen Significantly Improves Outcome of All Patients with the Identification of a Very Favorable Subgroup with IPI=0 and No Bulky Disease. *Blood*,2004, 104:40a(abstract 157).
- 12.Pfreundschuh M,Kloess M,Schmits R,et al. Six, not eight cycles of bi-weekly CHOP with rituximab(R-CHOP-14) is the preferred treatment for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL): results of the RICOVER-60 trials of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group(DSHNHL). *Blood*,2005, 106:9a(abstract 13).
- 13.Habermann T,Weller E,Morrison V,et al. Rituximab-CHOP Versus CHOP Alone or With Maintenance Rituximab in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006,24:3121-3127.
- 14.Morrison V,Weller E,Habermann T,et al. Maintenance rituximab(MR) compared to observation(OBS) after R-CHOP or CHOP in older patients(pts) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): An Intergroup E4494/C9793 update. *J Clin Oncol*, 2007, 25(18S)(June 20 Supplement):8011
- 15.Wang F,Xu RH,Han B,et al. High Incidence of Hepatitis B Virus Infection in B-cell Subtype Non-Hodgkin Lymphoma Compared With Other Cancers. *Cancer*,2007,109:1360-1364.
- 16.Simpson ND,Simpson PW,Ahmed AM,et al. Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with lamivudine. *J Clin Gastroenterol*,2003,37(1): 68-71.
- 17.Li YH,He YF,Jiang WQ,et al. Lamivudine prophylaxis reduces the incidence and severity of hepatitis in hepatitis B virus carriers who receive chemotherapy for lymphoma. *Cancer*, 2006, 106(6):1320-1325.
- 18.Lau GK,Yiu HH,Fong DY,et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology*,2003, 125:1742-1749.