

• 专家述评 •

# 高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤的诊断和治疗进展

林桐榆

(中山大学肿瘤防治中心, 广州 510061)

[中图分类号] R733.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1674-0904(2008)01-0001-07

非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL) 是目前增长速度最快的恶性肿瘤, 严重威胁着人类的生命和健康。NHL 分为 B 细胞性、T 细胞性和 NK 细胞性三大类。弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 为其中最常见淋巴瘤类型, 在美国每年约有 25000 例新发病例, 约占全部非霍奇金淋巴瘤的 30% ~ 40%; 在中国也属最常见的病理亚型, 约占 40% 左右。联合化疗方案已使 DLBCL 由不可治愈性疾病变为潜在可治愈疾病。但如何在治疗前诊断出常规治疗疗效差的病例, 给予合适的治疗, 主要围绕这方面进行阐述。

## 1 DLBCL 的亚型和相关研究进展

淋巴瘤分型把 DLBCL 归为属于中度危险的一类淋巴瘤, 在修订的欧美淋巴瘤分类标准 (Revised European-American Lymphoma, REAL) 和 WHO 2001 淋巴瘤分类标准中, DLBCL 被认定为一种独立的疾病类型。根据 WHO 2001 淋巴瘤分类标准中, DLBCL 可进一步分为中心母细胞性、免疫母细胞性、富于 T 细胞/组织细胞性 (TCRBCL) 和间变性, 其它少见类型包括浆母细胞性和 ALK+ DLBCL。反映出该病是一组异质性疾病, 包含不同的基因异常, 临床特征、治疗反应和预后, 也说明了 DLBCL 患者的预后差别很大的原因。含有蒽环类药物的化疗方案使 DLBCL 变成潜在可治愈性的疾病, 虽然多数患者对初始化疗方案有反应, 但是只有约半数的患者可被治愈。如何在治疗前甄别出对常规治疗疗效差的 DLBCL 患者, 根据情况合理调整治疗方案, 是改善

高危患者预后的关键。包括病理亚型、分期、国际预后指征和病变特殊部位等方面均为 DLBCL 治疗前必须考虑的因素。

采用 DNA 阵列技术的广谱基因分析研究证实 DLBCL 有不同的亚型, 简称生发中心来源 (Germinal center like B-cell lymphoma, GCB) 和非生发中心 (Non-Germinal center like B-cell lymphoma, Non-GCB) 的 DLBCL。研究发现, 用 CHOP 方案治疗 DLBCL, GCB 亚型和 Non-GCB 亚型的 5 年生存率分别为 60% 和 35%, 说明他们应该为不同类型的淋巴瘤。GCB 亚型阻碍了淋巴瘤细胞表达正常生发中心基因, 而 Non-GCB 淋巴瘤则包括活化 B 细胞类型的淋巴瘤 (activated B-cell, ABC) 和第三类淋巴瘤亚型 (Type 3)。ABC 亚型表达活化的外周 B 细胞的基因特征, 这些基因通常在浆细胞表达, 提示 ABC 亚型的淋巴瘤起源于后生发中心细胞。而 Type 3 亚型淋巴瘤既不表达 GCB, 也不表达 Non-GCB 亚型的淋巴瘤特征。值得注意的是 GCB 亚型淋巴瘤显示了免疫球蛋白基因的异质性, 而 Non-GCB 亚型则没有这种异质性。基因亚型确定的 DLBCL 亚型不仅反应了淋巴瘤分化的不同阶段的特征, 也提示了独特的细胞恶性转化和生物学特性。染色体 t(14; 18)(q32; q21) 易位的 Bcl-2 基因以及 2p 位置的 c-rel 基因扩增只见于 GCB 亚型, 而核转录因子 (nuclear factor KB, NF-κB) 则通常见于 ABC 亚型的 DLBCL, GCB 亚型没有这一特征。NF-κB 通常处于无活性阶段, 连接于 IB 蛋白家族, 在细胞分化过程中受信号转导影响, IB 蛋白被激酶复合物 (IKK complex)

[收稿日期] 2008-01-08

[作者简介] 林桐榆, 肿瘤学博士, 博士生导师, 教授, 主任医师。1964 年出生, 1987 年中山医科大学医疗系毕业后留校于附属肿瘤医院从事肿瘤内科临床工作, 2000 年 ~ 2002 年在美国 MD Anderson 肿瘤中心工作学习。现任中山大学肿瘤防治中心副主任、中山大学肿瘤医院副院长、国家肿瘤药物临床试验 (GCP) 中心常务副主任、淋巴瘤首席科学家、教授、博士生导师; 兼任广东省肿瘤化疗专业委员会主任委员、广东省淋巴瘤专业委员会主任委员、中国临床肿瘤学协作委员会 (CSCO) 常委、中国老年协会肿瘤专业委员会 (CSGO) 副主任委员等。林教授除淋巴瘤方面的研究外, 对乳腺癌和大肠癌等肿瘤特别是靶向治疗方面有较深的造诣, 主持或参与了多种肿瘤指南的制订。共发表论文 80 多篇, 其中十多篇为 SCI 收录的国外著名专业杂志, 主持包括国家自然科学基金等十几项课题。

complex KK) 所磷酸化, 随后被泛素蛋白激酶 (ubiquitin-proteasome) 通路降解, 从而释放 NF- $\kappa$ B, 并导致该基因活化转录, 调节 ABC 亚型淋巴瘤细胞的增生、凋亡和细胞存活。只有 ABC 亚型细胞显示了 KK 的成组性活化, 而 GCB 亚型没有这一特征。有多种技术手段可用来分析基因阵列数据, 即指导型和非指导型。在非指导型技术, 基因特征的分析不与外在信息即临床因素或生存结果相联系。而指导型分析则研究基因的表达与其他外在因素的关系。采用这两种分析技术均证实 DLBCL 的基因表达与临床预后因素相关。但是, 采用以上方法既昂贵又不方便, 不可能临床常规使用。我们和其他学者均证实, 采用免疫组化技术检测 CD10, BCL-6 和 MUM1, 可将 DLBCL 简单分为 GCB 型和非 GCB 型, 结果基本与 DNA 阵列技术的广谱基因分析相同。

## 2 PET-CT 的应用价值

大多数研究 PET-CT 对淋巴瘤的诊断分期价值的文章为回顾性研究。而通常对于 PET 扫描的结果分析不是盲目的, 核医学专家必须参考其他影像学结果来判定 PET 结果, 可以减少结果偏差。PET 扫描对于淋巴瘤特别是 DLBCL 的诊断价值有显著意义。到目前为止各个发表的研究均提示 PET-CT 扫描对淋巴瘤分期有较大优势。但是 PET 扫描对于有较高放射性同位素摄取的颈部肌肉组织有误导作用, 表现为单侧和局灶性病变 (例如胸锁乳突肌头部), 或者将锁骨上淋巴结和胸淋巴结误认为是淋巴瘤病灶。另外, 脑、心肌和肾集合管组织生理性摄取 FDG 也将妨碍显示该部位的病灶。

大量的研究已经证实 PET 或 PET/CT 在弥漫大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤一线、挽救或大剂量化疗结束时疗效评价的价值。Zijlstra 等的 Meta 分析显示 FDG-PET 在一线治疗结束后检测 DLBCL 残留病灶的敏感性和特异性分别是 72% (95% CI 61% ~ 82%) 和 100% (95% CI 97% ~ 100%)。在这种情况下, PET 的价值在于在病人治疗后没有任何其它临床或生化的疾病证据的情况下, 鉴别活性肿瘤和残留灶坏死或纤维化的能力。传统解剖成像模式通常无法对其进行鉴别, 因为这些组织的形态学特征通常不能区分。然而, 残留灶 PET 假阳性的发现也可见到。同时, 人类淋巴瘤的动物模型研究已经证明, 治疗后的炎症改变最迟可在化疗结束后两星期观察到。这些改变也可在淋巴瘤放疗或化放疗后至少 2 个月 ~ 3 个月时 PET 检查发现。为将这些可潜

在混淆 PET 扫描解释的各种改变的发生率降到最低, 在化疗后 3 周内以及放疗结束后 8 周 ~ 12 周内不应该行 PET 检查。

结束治疗时确定 PET 检查阳性或阴性, 单用可视化评价看来已足够了, 定量或者半定量方法 (如标准摄取值 SUV) 并不是必要的。PET 检查阳性的定义通常为肉眼看到与正常解剖/生理不一致的位置出现局灶或弥漫的 FDG 摄取。但是, 以下特例需注意: (1) 在中等大小或大的残留病灶 (如直径  $\geq 2$  cm), 轻度弥漫增强的 FDG 摄取, 不论它们的具体部位, 在强度低于或等于纵隔血管结构应认为是阴性, 没有残留病灶。然而, 超过纵隔血池摄取的弥漫或局灶性摄取浓聚被认为是淋巴瘤征象。轻度的摄取增高可能在完成化疗后的数周都存在, 经常是与治疗后巨噬细胞浸润相关的炎症改变, 而非淋巴瘤残留。而且, 许多 (或大多数) 治疗后的残留肿块的 FDG 摄取并不比周围组织高。相反, 淋巴瘤残留的病人经常有超过纵隔血池的中到高度的摄取浓聚。由于部分容积效应的影响, 在淋巴结, 包括 CT 显示正常大小的淋巴结; 或直径小于 2 cm 的结节中的任何比周围组织增高的摄取都被认为是恶性征象。显然, 用纵隔血池活性作为对照仅仅适用于衰减相关显像, 如应用最为广泛的 PET 显像, PET/CT。(2) CT 上  $\geq 1.5$  cm 的新发肺部结节, 对治疗前没有肺部淋巴瘤证据的病人, 如果他们的摄取高于纵隔血池, 仅仅认为是提示淋巴瘤的可能。然而, 由于部分容积效应的影响, 对于小于 1.5 cm 的无摄取的小结节也不能排除淋巴瘤残留。对于治疗前没有诊断淋巴瘤的肺部结节病人, 无论其结节大小或摄取强度, 如果之前的所有病灶均取得 CR, 即被认为是阴性, 因为这些结节经常是感染或炎症病灶的征象。(3) CT 上大于 1.5 cm 的残留肝或脾病灶, 如果它们的摄取高于或等于周围的肝脾组织, 即可认为是淋巴瘤阳性。摄取低于肝脾组织, 考虑是淋巴瘤病灶阴性。但是持续性肝脾病灶的直径小于 1.5 cm, 只有在摄取值超过了肝脾时, 被认为是阳性病灶, 低于或等于肝脾摄取值时才是阴性。脾广泛性的摄取增加, 并超过了正常肝组织的摄取量, 应该考虑为淋巴瘤, 除非病人最近使用过细胞因子, 在这种情况下, 脾摄取量增加将持续到停药后最少 10 天左右, 并依赖于细胞因子的种类。

## 3 淋巴瘤疗效评价新标准

标准的疗效评价标准使临床试验有了统一的试

验终点,使各临床试验的结果易于比较,有助于发现有效的治疗方法和帮助新药通过审批。1999年以前,各个临床试验和肿瘤中心所采用的淋巴瘤评价标准不同,在正常淋巴结大小,评价的频率和时间,评价的方法,回顾性还是前瞻性,疾病进展病灶增大的比例,以及其他因素方面均有不同的定义。即使是正常淋巴结大小的定义也有一些差异,这对有效率的评估有显著的影响。1999年,由专门从事非霍奇金淋巴瘤研究的临床医生、放射影像专家和病理专家组成的一个国际工作组(WG),制定了淋巴瘤疗效评价和预后评估的指南。该指南很快得到了临床医生和新药认证机构的广泛认可,并在大量新药的审批中得到应用。但是,研究结果的判定易被观察者和所用的技术的不同而影响。如曾被认为常规的检查之一的镓扫描目前已经不再应用。同时,一些情况下也容易存在误断,特别是在CR<sub>u</sub>的应用方面。而指南也没有包括结外病灶的评价标准。现在,由于PET扫描和免疫组化技术的广泛应用,可以有根据地对前指南进行重新评估。出于以上的考虑,德国淋巴瘤协作组织发起淋巴瘤国际性的统一项目(HP)以产生一致认可的共识,达成了修订的淋巴瘤疗效评价新标准,并正式发表于2007年2月10日出版的《临床肿瘤学杂志》(Journal of Clinical Oncology)上。美国NCCN淋巴瘤指南2007年已将其纳入采用。

新标准对WG原则最大的修改是在疗效评价中引入了PET扫描检查。PET利用<sup>18</sup>F脱氧葡萄糖(FDG)进行功能显像,已经成为一种用于淋巴瘤分期、再分期和疗效评价的强有力工具。PET相对于常规的显像技术如CT、MRI的优势在于可以区分治疗后的残余病灶是肿瘤、坏死还是纤维化。科学技术的发展,已经能够将PET与CT或MRI的图象融合起来,形成PET-CT或PET-MRI。Auebach等比较PET-CT与PET在淋巴瘤(包括HL和NHL)分期中的作用。结果证实,在淋巴瘤分期中,PET-CT明显比PET更精确。DLBCL治疗后常常有残留病灶,多预后较差。但是,在足量(治愈)治疗后,因纤维化和坏死碎片的影响,淋巴瘤肿块未能完全消失。故部分在传统解剖学上仍有病变的患者可能已被治愈。WG指南认识到这个问题,特别在淋巴瘤中设立了“完全缓解未证实(CR<sub>u</sub>)”的概念。已经证实加PET-CT检查能分辨出那些患者已取得功能上的完全缓解。新的淋巴瘤疗效评价标准取消了CR<sub>u</sub>,DLBCL治疗后不管淋巴结大小,PET阴性均为CR

的新标准。而化疗和放疗诱导的凋亡均可产生炎症反应。为了使这些干扰因素降到最低,PET检查应在治疗结束后至少3周,最好在6周~8周进行检查。假如残留病灶PET阳性,建议挽救治疗前再次活检证实。

新指南在定义淋巴瘤的疗效方面结合了PET,免疫组化和流式细胞学等技术。如在骨髓评价方面,局灶骨(或骨髓)病灶有明显增加的摄取,应认为淋巴瘤侵犯。广泛性骨髓摄取增加,即使较肝组织摄取量更高,也通常认为是由于治疗后骨髓过度增殖所致,而不应被错误的认为是骨髓的淋巴瘤弥漫性侵犯。而且,PET骨髓扫描阴性结果并不能排除轻度和中度骨髓侵犯。骨髓活检仍然是评价骨髓的标准方法。灵敏而尖端的诊断方法,如流式细胞学检测和/或分子遗传学分析需要被纳入临床试验。而且,在日常工作中我们并不推荐在没有形态学和免疫组化证据的情况下,单靠流式细胞学和/或分子遗传分析证实残余小B细胞克隆的存在,来制定临床决策。新的淋巴瘤疗效评价原则修订了WG标准中的各项指标包括CR,PR,SD,复发和PD。新标准对疗效评价指标进行了严格定义,并将PET-CT、免疫组织化学和流式细胞术等新技术研究成果引入上述指标。新指南也推荐了原发中枢和原发胃淋巴瘤的评价标准,但其他的结外原发淋巴瘤如皮肤淋巴瘤的疗效标准尚未纳入。同时,也提供了各种研究终点(包括总生存期、无进展生存期、无事件生存期、疾病进展时间、无病生存期、反应持续时间、淋巴瘤特异性生存期、下次治疗时间和临床获益)的定义。坚信随着淋巴瘤疗效评价新标准的提出,会促进血液科医生/肿瘤科医生、影像科医生、病理科医生、细胞遗传学和分子遗传学家的继续通力合作,在淋巴瘤的研究中取得巨大的成功。

#### 4 临床和分子遗传学高危预后指征

联合化疗方案使高度恶性淋巴瘤变成可治愈性疾病。但是仍有许多患者死于肿瘤进展,因此有必要探索更准确的前瞻性的方法来识别不同预后的患者。高危和低危的区别有重要的治疗意义。高危患者对常规化疗方案不敏感,而低危患者对常规方案较为敏感,使用研究性方案则会增加治疗相关毒性。识别不同的危险组也有助于解释和设计临床试验的结果。

1993年,国际几个大研究机构联合研究两千多例用含阿霉素方案治疗的侵袭性大细胞性NHL病

例,用已报道的各种可能与 NHL 预后相关的临床因素进行多因素分析,制订出侵袭性 NHL 的国际非霍奇金淋巴瘤预后指征 (International prognosis index IPI),其中包括年龄 ( $> 60$  岁)、临床分期 (III ~ IV)、血清 LDH 水平 ( $\geq 1$  倍)、活动能力评分 (PS 评分  $\geq 2$ )、多处结外器官侵犯 ( $> 1$ ) 等 5 个因素。进一步可分为低危组 (0 ~ 1 个因素)、低中危组 (2 个因素)、高中危组 (3 个因素) 和高危组 (4 个 ~ 5 个因素) 等 4 个预后组,5 年生存率分别是 73%, 51%, 46%, 和 26%。在 1274 例 60 岁以下的患者中,根据年龄调整的预后模型包含分期, LDH 水平和体力状态评分,把患者区分为四组,5 年生存率分别是 83%, 69%, 46% 和 32%。两个预后模型中,均因为完全缓解率的降低或复发率增加而导致死亡率的上升。这两个指标,即国际预后指征和年龄调整的预后指征,均较 Ann Arbor 分期更为准确地预测长期生存<sup>[6]</sup>。

为了研究 IPI 对中国高度恶性非霍奇金淋巴瘤患者的预测作用,我们进行了一项包含 121 例经过病理和免疫组化证实 DLBCL 的患者,根据 IPI 把这些患者分为低危、中低危、中高危及高危四个亚组,各组的完全缓解率是 90.6%、80.6%、72.7% 和 41.9%, 3 年无病生存率是 59.1%、47.2%、31.8% 和 9.7%。因此 IPI 也适用于中国高危淋巴瘤患者的预后预测。

IPI 是根据五个临床因素制定的预后模型,对 DLBCL 有较好的预测作用。但是同一 IPI 亚组的 DLBCL 患者的预后仍有较大差异。DLBCL 患者预后与分子生物学的关系通过 DNA 阵列得以研究。定量 RT-PCR 测定了 66 例 DLBCL 患者的 36 个基因,建立了预后模型,包含与生存有正预测和负预测作用的基因。其中包含 GCB 基因的特征如 *IMD2* 和 *BCL6* ABC 的基因特征如 *BCL2*, *CCND2*, *SCYA3* 以及淋巴结基因 *FN1*, 通过基因测定的方式 (如定量 RT-PCR, cDNA 基因阵列或寡核苷酸基因阵列) 检测其对预后的预测价值。目标是找到技术简单和临床实践易用的预后模型。即使在 IPI 低危患者中,六基因模型也识别出一些高危患者,其 5 年生存率仅有 57%。中危和高中危 IPI 患者中,六基因模型的高危患者的 5 年生存率仅有 27%。这一部分患者占 DLBCL 的三分之一,应采用不同于常规的治疗方案。六基因模型和定量 RT-PCR 可用于识别可能得益于新治疗方法的患者。

## 5 治疗

CHOP 方案是第一代联合化疗方案,包括 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine 和 prednisone。CHOP 方案可治愈 30% 的 DLBCL。单中心研究提示,三代方案如 m-BACOD, ProMACE-CytaBOM 以及 MACOP-B 治愈 DLBCL 可达 55% ~ 65%。但随机临床研究比较 CHOP 方案与第三代方案治疗 DLBCL 的疗效 (每一方案包括 218 例患者,各组的预后因素是均衡的) 结果发现各组的完全缓解率和部分缓解率无明显差异。随访 3 年时,44% 的患者仍无病生存,各组无显著差异 (CHOP 组 41%, MACOP-B 组和 ProMACE-CytaBOM 组 46%,  $P = 0.35$ )。总生存率为 52% (ProMACE-CytaBOM 组 50%, m-BACOD 组 52%, CHOP 组 54%,  $P = 0.90$ )。各个亚组的生存率没有因使用第三代方案而提高。致命性毒性反应发生率 CHOP 组为 1%, ProMACE-CytaBOM 组 3%, m-BACOD 组, MACOP-B 组 6% group ( $P = 0.09$ )。故在上世纪 90 年代,仍认为 CHOP 方案仍是晚期中危或高危非霍奇金淋巴瘤的最佳方案。但是,近来随着多学科合作和分子靶向药物的发展,DLBCL 的疗效也不断提高。

### 5.1 放射治疗在 DLBCL 治疗中的作用

在一项前瞻性多中心随机研究中,200 例局限期高度恶性非霍奇金淋巴瘤分组接受 CHOP 化疗加放疗,201 例患者接受 CHOP 化疗。结果显示接受 3 程 CHOP 加放疗的无进展生存率和总生存率均优于单用 CHOP 化疗,  $P$  值分别为 0.03 和 0.02, 两组的 5 年预期无进展生存率分别是 77% 和 64%, 5 年总生存率分别是 82% 和 72%。不良反应包括各组均有 1 例死亡,致命性毒性反应在 200 例联合治疗组中有 61 例,在单用 CHOP 组的 201 例中有 80 例,  $P = 0.06$ , 在单用 CHOP 组有 7 例患者出现左心室射血分数下降,而放化疗联合组没有出现心脏不良事件,  $P = 0.02$ 。结论是 3 程 CHOP 化疗联合侵犯野放疗治疗局限期中危和高危非霍奇金淋巴瘤的疗效优于 8 程 CHOP 化疗。

在 ECOG 临床试验中,172 例 I 期和 II 期接受 CHOP 方案化疗 8 程获得完全缓解的高度恶性淋巴瘤患者接受侵犯野放疗或者观察,而部分缓解的患者接受 40Gy 放疗。6 年无病生存率在低剂量放疗组是 73%, 观察组 56%,  $P = 0.05$ 。放疗组的无复发生存率和疾病进展事件均优于观察组,  $P = 0.06$ 。意向性分析的结果同上,没有观察到生存率的差异。

放疗组有3例,观察组有15例有原发病灶的复发。6年的无复发生存率在部分缓解组是63%,转化为完全缓解没有显著影响临床预后。因此,采用CHOP后获得完全缓解的患者,低剂量放疗延长了无病生存率和加强了局部控制率,但没有延长总生存。多数获得部分缓解的患者在随访6年时仍无复发,尽管存在残余的放疗后反应。应进一步研究改善影像学 and 有效的系统性治疗。

欧洲的 GELA 发展了新由 doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, bleomycin 和 prednisone 组成的 ACVBP 的诱导化疗方案,以及随后的巩固方案。一项随机试验比较了 ACVBP 方案和放化疗联合方案治疗 61 岁以下的局限期无年龄调整不良因素的高度恶性淋巴瘤患者。中位随访 7.7 年时,ACVBP 方案的无复发生存率和总生存率均高于 CHOP 和放疗组,  $P$  值分别小于和等于 0.001。两组的 5 年预期无复发生存率分别是 82% (95% 置信区间 78% ~ 87%) 和 74% (95% 置信区间 69% ~ 78%)。两组的总生存率分别是 90% (95% 置信区间 87% ~ 93%) 和 81% (95% 置信区间 77% ~ 86%)。多因素分析发现无复发生存率和总生存率主要由治疗组影响,而不受分期和有无大包块病灶的影响。

## 5.2 剂量强度方案与剂量密度方案

回顾性分析显示,通过提高药物剂量或改变用药时间的方法对于目前的标准化疗方案进行强化,也可能进一步提高患者的治疗效果。一项 II 期临床研究显示在 G-CSF 的支持下,类似 CHOP 的方案可以改为两周一次,或者仍为三周一次,但将方案中的药物剂量提高,总共只给予四个疗程。另外一项关于化疗剂量强度的 I 期临床研究显示,通过将化疗周期从三周改为两周,并且进一步提高化疗药物的剂量,可以使得化疗方案的强度提高到原来的两倍以上,并且使患者的 2 年无进展生存时间提高到 60%,这个令人兴奋的结果也提示关于淋巴瘤化疗剂量强度的问题还值得进一步研究。为了进一步证明对于初治的 DLBCL 是双周 CHOP 方案治疗效果还是标准的三周 CHOP 方案好,中山大学肿瘤防治中心林桐榆等设计了一个随机对照研究,共入组 93 例病人,分为标准 CHOP 治疗组和研究性的双周 CHOP 治疗组。双周治疗组的药物剂量与标准 CHOP 治疗组的药物剂量一致,但治疗周期从三周缩短为两周并且加入了预防性的 G-CSF 支持治疗。总共有 46 例病人进入双周治疗组,47 例病人进入三周治疗组。双周组和三周组全组病人的完全缓解

率分别为 80.4% 和 66%, IPI 高危和中高危患者的完全缓解率分别为 76.9% 和 37.5%, IPI 低危和中低危组病人的完全缓解率分别为 81.8% 和 80.6%, 全组病人两年无病生存率分别为 52.17% 和 40.43%, IPI 高危和中高危患者的两年无病生存率分别为 46.15% 和 25%, IPI 低危和中低危组病人的两年无病生存率分别为 57.88% 和 54.84% (无统计学差异)。两个治疗组病人都能耐受治疗且毒性反应大致相当。对于 IPI 高危和中高危组的病人,双周方案较三周方案能进一步提高完全缓解率及两年的无进展生存,而对于 IPI 低危和中低危组病人,两个治疗组的完全缓解率及两年的无进展生存无显著差异。

为了明确双周 CHOP, CHOP + VP-16 及双周 CHOP + VP-16 方案对于年轻且 LDH 正常患者的治疗效果,一项  $2 \times 2$  的交叉设计研究入组了 710 位患者,随机进入四个治疗组, CHOP-21, CHOP-14, CHOEP-21 和 CHOEP-14 组,双周方案治疗的患者均予预防性的 G-CSF 支持,治疗前有巨大肿块或结外侵犯的患者在化疗后均接受 36Gy 的局部照射。结果显示,CHOEP 方案较 CHOP 方案有更高的完全缓解率 (87.6% vs 79.4%) 及更高的 5 年无事件生存 (69.2% vs 57.6%)。多因素分析显示,缩短化疗间隔时间可以提高患者的总生存时间。虽然 CHOEP 方案有更高的血液学毒性,但研究中的四个方案均可较好地耐受。CHOEP 方案应该成为年轻而且预后较好患者的推荐治疗方案。

德国的一个高度恶性淋巴瘤研究组也曾设计了一个临床试验,研究在初始治疗 (CHOEP 加侵犯野放疗) 中加入高剂量化疗的作用。自 1990 年至 1997 年,总共有 312 位年龄 60 岁以上,乳酸脱氢酶升高的侵袭性淋巴瘤患者入组。患者首先接受两疗程 CHOEP 方案化疗,化疗有效的患者则进一步随机分为两组: A 组患者再接受 3 个疗程的化疗并给予侵犯野放疗, B 组患者则在化疗一程后即给予自体干细胞移植。在进入 B 组的 158 位患者中, 65% 接受了自体干细胞移植。治疗结束后 A 组和 B 组患者的完全缓解率分别为 62.9% 和 69.9%。中位随访 45.5 个月后,全部患者的 3 年总生存率为 63%, A、B 两组间无显著差异。无事件生存率分别为 49% 和 59% ( $P = 0.22$ )。B 组的复发患者其预后较 A 组复发患者要差, B 组患者发生复发的时间亦较 A 组要早。该研究结果表明,对于初治患者,尚无有力证据证明在常规化疗的基础上加用自体干

细胞移植可以提高治疗效果。

GOELAMS 072研究则比较了自体干细胞移植支持下的超大剂量化疗与常规 CHOP 方案的效果。该研究选择的是 15岁~60岁初治的侵袭性淋巴瘤病人,年龄调整的 IPI评分最高为 2。在 207名入组的病人当中,197人进行了随机分组,99人接受 CHOP方案,98人接受了自体干细胞移植支持下的超大剂量化疗,总共 78%的病人完成了计划中的治疗,中位随访时间为 4年。结果显示,接受大剂量化疗组患者的 5年生存概率显著高于常规化疗组 (53% vs 37%),对于年龄调整 IPI高危组患者,大剂量化疗亦显示出明显的生存获益。该研究结果显示,对于成人侵袭性 T细胞淋巴瘤,自体干细胞移植支持下的超大剂量化疗优于常规 CHOP方案。

### 5.3 美罗华的作用

LNH 98-5研究是一项针对 60岁~80岁初治弥漫大 B细胞淋巴瘤患者的随机对照研究,该研究共入组了 399名患者,目的是比较 CHOP 与 R-CHOP 方案的远期治疗效果。经过 5年的中位随访时间,无事件生存率,无进展生存率,无病生存率及总生存率的结果均显示 R-CHOP方案效果更佳。无论是低危还是高危患者,均显示接受 R-CHOP方案治疗者生存时间更长。尚未观察到与 R-CHOP方案治疗相关的长期毒副作用。因此,对于这类病人,R-CHOP方案应该成为治疗的首选。研究同时发现,在病理上 BCL-2蛋白阳性或阴性表达的患者中,RCHOP组的无进展生存率 (PFS)均优于 CHOP的;而总生存率方面,BCL-2蛋白阳性的患者,RCHOP组优于 CHOP的,而 BCL-2蛋白阴性的患者两组无明显差别 ( $P = 0.27$ )。但在 RCHOP组中,有骨髓侵犯或大肿块者的疗效仍然较差。为了探索老年 DLBCL患者使用 Rituxinab 维持治疗的价值,E4494/C9793进一步研究了 415例老年患者的治疗情况。该研究采用了  $2 \times 2$ 交叉设计,随机接受 CHOP或 RCHOP方案治疗,有效后分别予 Rituxinab 维持治疗 (MR)或观察 (OBS)。中数随访 6年,各组患者的 FFS分别是 CHOP+MR 44%,CHOP+OBS 35%,RCHOP+MR 47%和 RCHOP+OBS 40%;两组 (CHOP和 RCHOP)中,维持治疗和观察组的总生存率均无差异;CHOP组患者接受维持治疗后的 TTF比观察组延长 (5.2年和 1.6年, $P = 0.0004$ ),RCHOP组 TTF两者无差异。结果认为 CHOP治疗的患者接受维持治疗可以延长 TTF但不能改善 OS。

与 LNH 98-5研究相似,MNT研究则分析了美

罗华在年轻且预后较好弥漫大 B细胞淋巴瘤患者中的效果。该研究同时在 18个国家间进行,共入组 824例患者,入组条件包括:年龄在 18岁~60岁之间,年龄调整 IPI评分 0~1,IB~IV期。患者随机分入类似 CHOP的方案组或 R加类似 CHOEP的方案组,治疗结束后对巨大肿块部位或结外侵犯部位进行放射治疗。经过 34个月的中位随访,实验组和对照组的三年无事件生存率分别为 79%和 59%,三年总生存率分别为 93%和 84%,均有统计学差异。无事件生存情况除了与治疗的不同有关之外,还与年龄调整 IPI及巨大肿瘤等情况有关,结果显示,没有巨大肿块,aIPI为 0的患者接受 R-CHOP方案治疗效果最好。两组病人治疗后发生不良反应的频率大致相当。然而有趣的是,CHOP-21组患者和 R-CHOP-21组患者的 3年无事件生存率分别为 54%和 81% ( $P < 0.05$ ),CHOEP-21组和 R-CHOEP-21组患者的 3年无事件生存率分别为 62%和 79% ( $P < 0.05$ )。VP-16在 CHOP-21的基础上进一步提高了患者的三年无事件生存率,然而 VP-16却并不能在 R-CHOP-21的基础上进一步提高患者的无事件生存率。因此,对于预后较好的年轻弥漫大 B细胞淋巴瘤患者,六疗程的美罗华加 CHOP方案十分有效。随着美罗华的临床应用,CHOP样方案之间的疗效差别就逐渐变得不那么明显了。

DLBCL包括 GCB和 ABC两种预后不同的亚型。两个亚组患者接受 CHOP治疗后,在治疗反应率和生存率方面都存在显著差异,然而在标准化疗方案中加入 Rituxinab对于两种亚型预后的影响尚不明确。中山大学肿瘤防治中心林桐榆等的研究发现,接受 RCHOP治疗的患者,两个亚组患者的 CR率和总生存均无差异,但 GCB组用 Rituxinab对生存期的改善程度明显低于 Non-GCB,这一结果在去年的 ASCO会议上报道;今年欧洲的 Heidi Nymann等发表在 Blood的研究也证实了该研究结果,采用 RCHOP化疗后,两组患者的总生存无差异;但在 2007的 ASCO会议上,K. Fu等人研究 214例 DLBCL患者,其中各有 107例接受 CHOP或 RCHOP化疗,结果认为 RCHOP明显改善了 GCB和 ABC (即 non-GCB亚组)的预后。该结果需要进一步的多中心前瞻性随机研究证实。

RCHOP方案改善了 DLBCL患者的预后,但是尚无充分数据研究 RCHOP对淋巴瘤患者 CNS侵犯的影响。D. Villa等人分析了 435例 DLBCL患者的 CNS复发和预后因素情况。患者均为 16岁以上的

晚期患者,或早期但伴睾丸侵犯,治疗前排除 CNS 侵犯。其中 125 例接受 CHOP 化疗,310 例接受 RCHOP 化疗。共有 28 例患者出现 CNS 复发,CHOP 组 11 例,RCHOP 组 17 例,两组没有明显差别。两组患者中出现 CNS 复发以后的中位生存期相似。多因素分析发现睾丸或肾侵犯,Ⅳ期是出现 CNS 复发的独立危险因素。结论是加用 Rituxinab 未能降低 DLBCL 患者发生 CNS 复发的危险。

Bortezomib(万珂)是一种对多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤有效的蛋白酶抑制剂,可增敏标准的化疗方案并提高疗效,这些作用与 NF- $\kappa$ B 信号通路有关。J P. Leonard 等报告一项剂量递增 Bortezomib+ 标准 CHOP-Rituxinab 治疗 40 例 DLBCL 患者的研究。初治 DLBCL,接受 CHOP-21+ Rituxinab ( $375\text{mg}/\text{m}^2$  每疗程)加 Bortezomib,分别为  $0.7\text{mg}/\text{m}^2$ ,  $1.0\text{mg}/\text{m}^2$  或  $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ ,每疗程 d1、4 使用;患者的中位年龄为 58 岁,88% 分期为 III/IV,73% LDH 水平升高,88% IPI 评分  $\geq 2$  分;中位随访 21 个月,ITT 人群的 ORR 率为 90%,CR/CRu 率为 68%;可评价患者的 ORR 为 100%,CR/CRu 率为 75%;40 例患者的 2 年 PFS 为 72%;主要毒性反应中,5% 为 III 度外周神经毒性,血液学毒性包括 15% IV 度血小板减少和 15% IV 度白细胞减少症,4 例患者(3 例超过 75 岁,均为 IPI 高危患者)在第一次评价之前死亡。结果认为 Bortezomib 和 CHOP-R 联合治疗高危的 DLBCL 疗效令人鼓舞,但应注意毒性反

应。

#### 5.4 特殊部位的 DLBCL

胃原发 DLBCL 一般考虑化疗后加放疗,但化疗中容易出现胃出血、穿孔,应密切观察,必要时予手术切除治疗。因肠道属活动的器官,放射野不容易确定,故原发肠道的 DLBCL 一般建议先予手术治疗后予根治性化疗。乳腺原发的淋巴瘤多数为 B 细胞肿瘤,其中以 DLBCL 最常见;DLBCL 化疗后加乳腺放疗为治疗常规;需予对侧乳腺预防性放疗;是否予中枢预防性治疗有一定争议。睾丸原发淋巴瘤绝大多数为 DLBCL,患侧高位睾丸切除有助于预后;睾丸切除后用 CHOP  $\pm$ R 方案为主的方案,需用大剂量 MTX 和鞘注中枢预防治疗;对侧睾丸低剂量预防性放疗。卵巢原发淋巴瘤也多为 DLBCL,CA-125 升高可作为观察指标;外科手术切除有助于生存期;手术后以 CHOP  $\pm$ R 方案化疗为主;是否予对侧放疗有争议。原发皮肤淋巴瘤中 OS 的唯一预后不良的因素为病理亚型属 DLBCL,单一病变为 DFS 的良好指标,化疗加放疗为常规的治疗。原发中枢的淋巴瘤以 DLBCL 为主,应注意免疫功能状态;手术目的为明确病理诊断;化疗 CHOP 方案无效,以大剂量 MTX + Ara-C + Dexa 为主,加鞘内注射。美罗华为大分子,不能进入中枢,有人尝试脑室内或鞘内注入;多主张加全中枢放疗后局部加量;加超大剂量化疗有可能改善预后;最近进展包括 Tindar 和脂质体 Ara-C 的应用。

## 关于本刊要求作者提供 Email 地址及电子稿的通知

随着信息时代的到来和互联网的应用,Email 通信已经成为快捷便利的通讯方式之一,本刊的读者作者群中拥有 Email 地址的数量也日益增加。为了方便与各位作者及时联络,提高我刊刊出文章的时效性,缩短文章的刊出时滞,同时避免稿件在邮寄过程中的丢失,请各位作者在投稿时,除提供便于联系的电话号码外,务必提供常用有效的 Email 地址及电子稿。我们将根据稿件处理的不同情况选择性采用 Email 形式与作者联系。另外,在投稿时,如果列出了通讯作者,请在通讯作者姓名后注明其 Email 地址。

本刊编辑部