

2014年北京国际淋巴瘤会议

对惰性淋巴瘤的再认识与初步思考

淋巴瘤科
北京大学肿瘤医院

朱军 2014-4-11 北京



常见的临床问题

- 何为惰性淋巴瘤？
- 小B细胞淋巴瘤就是惰性淋巴瘤吗？
 - 小B=惰性？ MCL？
- 为何关注发病形式和原发部位？
 - SLL与CLL？
 - SMZL？
 - 胃MALT淋巴瘤与非胃MALT淋巴瘤？
- 为何关注病因？
 - HP？ HBC？ HCV？

治疗选择的问题？

- 治疗的目的是？
- 早期或中晚期患者治疗选择的差异？
- 为何观察等待？哪些情况应该观察等待？
- 如何观察等待？
- 如何选择一线治疗？
- 如何选择造血干细胞移植的时机与方式？
- 局部治疗的选择与意义？
- 维持治疗的得与失？
- 如何看待临床试验？

ILSG建议的惰性淋巴瘤类型

滤泡淋巴瘤（FL）

B-慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)

边缘带淋巴瘤

淋巴浆细胞淋巴瘤（LPL）

毛细胞白血病（HCL）

浆细胞骨髓瘤/浆细胞瘤（PCM/PCL）

颗粒淋巴细胞白血病（T-LGL）

成人T细胞淋巴瘤/白血病（ATCL/L）

菌样霉菌病/Sezary综合征(MF/SS)

基本治疗原则

- 常规治疗不能治愈
- 美罗华时代的疗效和OS明显提高
- 多数为老年患者
- 常合并影响治疗选择的疾病
- 掌握治疗指征
- 避免过于积极或过度治疗！
- 对于无治疗指征的患者适合“观察等待”
- 每次治疗后的有效（缓解）期逐渐缩短
- 有转化为侵袭性淋巴瘤的风险
- 如果符合条件推荐入组临床试验

滤泡淋巴瘤

- “观察和等待”在利妥昔单抗时代是否仍有地位？
- 如何确定造血干细胞移植的时机与方式
- FL中位生存12余年
- 常规治疗通常无法治愈
- 每年可有3%转为侵袭性淋巴瘤
- 根据肿瘤负荷及有无症状确定治疗选择
 - 高肿瘤负荷有症状者予以R-Chemo±MR
 - 低肿瘤负荷无症状者
 - 观察和等待（W&W）或
 - 单药利妥昔单抗或R-Chemo
 - 或放射免疫治疗与临床试验

FL患者瘤负荷的判断

GELF

LDH正常

最大淋巴结或结外病灶 $<7\text{cm}$

$>3\text{cm}$ 淋巴结 <3 个

循环肿瘤细胞 $<5 \times 10^9/\text{L}$

HGB $>10\text{g/dL}$

NEUT $>1.5 \times 10^9/\text{L}$

PLT $>100 \times 10^9/\text{L}$

无明显浆膜腔积液

无器官受压或受损的风险

CT扫描脾 $\leq 16\text{cm}$

FLIPI

淋巴结区域 >5

LDH升高

年龄 >60 岁

III或IV期

HGB $<12\text{g/dL}$

FLIPI2

淋巴结最长直 $>6\text{cm}$

β -2微球蛋白升高

>60 岁

骨髓受侵

HGB $<12\text{g/dL}$

鉴定需要立即治疗的患者

提示OS/PFS的差异

观察和等待 (W&W)

- 利妥昔单抗前时代由斯坦福大学首次提出后获NCCN指南推荐
 - 2项回顾性研究证实对患者无害
 - 3项RCT: W&W vs ProMACE-MOPP +STN; vs 氮芥; vs 瘤可宁
 - 早治疗未改善OS
 - W&W患者至首次治疗的中位时间2.5-3年
- 利妥昔单抗联合化疗时代
 - 高肿瘤负荷患者中的4项RCT提示R-Chemo可延长PFS和OS
 - 低肿瘤负荷患者中无比较R-Chemo和W&W的RCT
 - S0016研究>500例比较HTB和LTB的 FL患者
 - R-CHOP VS CHOP 之后行¹³¹I-tositumomab治疗
 - 5年时>60%处于CR1
 - 推测对低肿瘤负荷患者早期行R-Chemo可能治愈部分患者?

W&W与利妥昔单抗单药

英国协作组研究（2004-2009）

Ardeshtna KM, et al. Blood 2010; 116:Abstract 6.



ECOG 4402研究 (RESORT)

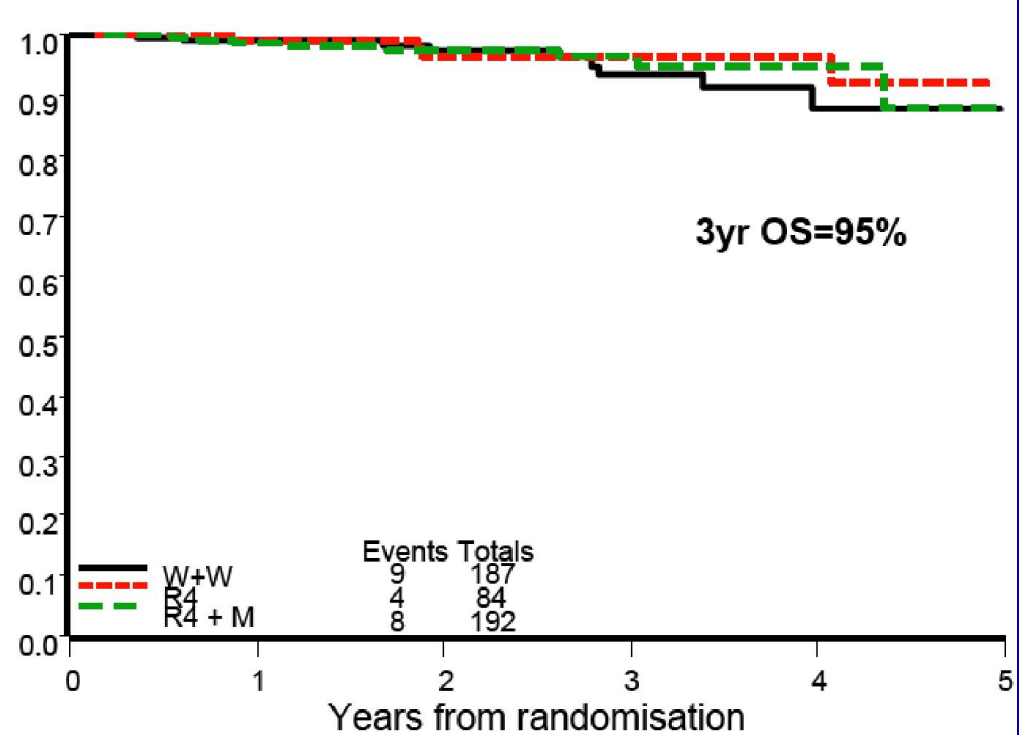


- 至治疗失败的时间无差异
- R维持组在至首次化疗时间有轻微优势但R的次数是再次R治疗组的3.5倍
- 推荐疾病进展时再利妥昔单抗治疗

Kahl BS, et al. Blood. 2011;118:LBA-6

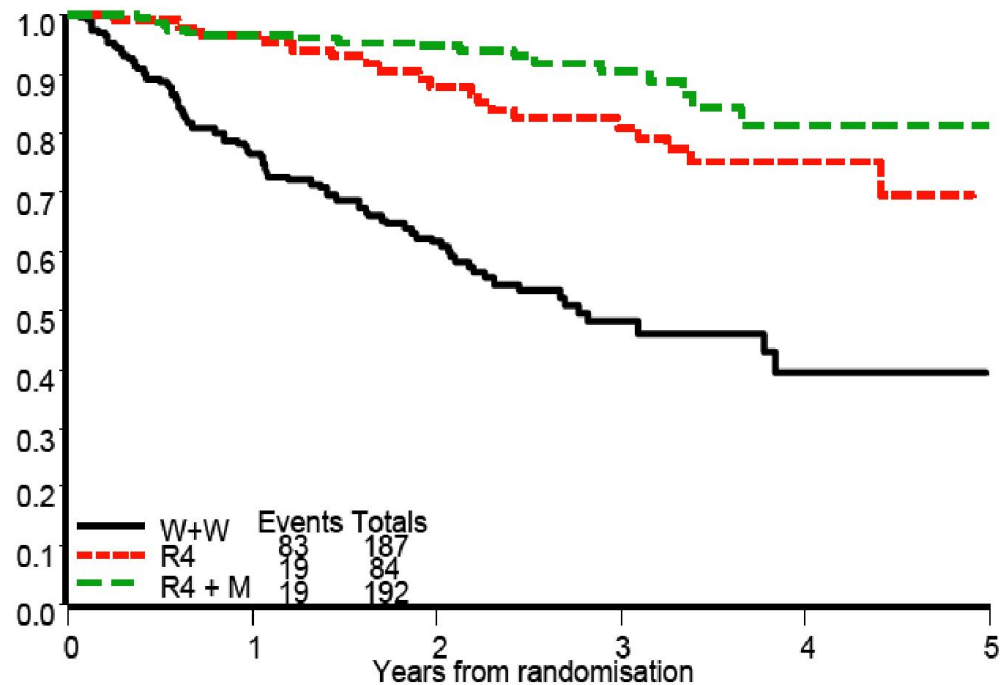
观察等待 vs 立即美罗华治疗

% of patients alive



立即开始美罗华治疗，显著延长患者的至新治疗时间

Proportion of patients with no new treatment initiated



W&W与QOL

- 1-2级局限期(I-II)可尽早开始局部治疗（放疗或手术）
- R-Chemo，利妥昔单抗，W&W的三组患者均适应良好
- 利妥昔单抗治疗对QOL无不良影响
- 利妥昔单抗治疗的患者较W&W患者更少感到焦虑
- 但多数患者无焦虑或抑郁（13%和3%）
- W&W仍是一种有效的治疗选择
- 利妥昔单抗
 - 延迟了至化疗的时间
 - 少数患者可有QOL的获益
 - 进展时再次利妥昔单抗治疗是推荐方案

2014年NCCN推荐的FL一线治疗方案

➤RCHOP

➤RCVP

➤利妥昔单抗（375mg/m² 1/w X4）

➤苯达莫司汀+利妥昔单抗

年老或体弱的一线治疗

➤放射免疫治疗

➤利妥昔单抗

➤单药烷化剂（瘤可宁或CTX）±利妥昔单抗

SLL/CLL

- 西方最常见的血液肿瘤
- 东方发病率较低
- 中位年龄65岁，男：女=2：1
- CLL:外周血单克隆 B 细胞 $\geq 5 \times 10^9$ /持续 3 个月以上
- SLL:淋巴结或脾脏肿大，外周血单克隆 B 细胞 $< 5 \times 10^9/L$ ，无骨髓侵犯所致的血细胞减少
- SLL/CLL均表达CD5及CD23阳性
- SLL/CLL可转化为淋巴细胞白血病或 DLBCL等
- SLL按照Ann-Arbor分期
- CLL按照Rai分期

边缘带淋巴瘤

- MZL起源于次级淋巴滤泡边缘区的记忆B细胞
- MZL占有所有B细胞淋巴瘤的5-17%
- 现分三种亚型： MALT SMZ NMZ
- MALT的发病机制和遗传学异常

慢性抗原刺激	部位	微生物与疾病
微生物感染	胃	幽门螺杆菌
	肠	空肠弯曲菌
	眼附属器	鹦鹉热衣原体
	皮肤	伯氏疏螺旋体
自身免疫病	甲状腺	桥本甲状腺炎
	涎腺	干燥综合征

MALT的临床特征和治疗

- 见于胃，肠道，眼附属器、皮肤、肺、唾液腺和甲状腺等
- 5年OS>85%
- 约10%发生大细胞转化
- 85~90%胃MALT淋巴瘤与幽门螺旋杆菌感染有关
- HP感染可抗HP治疗
 - 局限期胃HP阳性者的抗Hp治疗为标准治疗（Hp阴性？）
 - 眼附属器MALT予以强力霉素治疗（鹦鹉热衣原体？）
- 免疫化疗
- 受累野放疗（25-35Gy）的疗效可但副作用大
- 手术适应症与时机

SMZL

- 19%存在HCV感染
- 部分患者伴AIHA和AITP或血M蛋白
- 中位OS 5-10年
- 约10-20%发生大细胞转化
- 无症状者可观察等待
- 脾大有症状者可切脾
- 切脾后至再次治疗的中位时间为8年
- 脾切除禁忌者可脾放疗（50%失败率）或化疗
- 术后进展者可化疗

NMZL

- 原发于淋巴结而无除骨髓外的结外部位受累
- 无典型的细胞遗传学异常
- 临床多存在播散性的浅表及腹腔淋巴结受累
- 5年OS 60%-70%
- 暂无治疗共识和指南
- 现遵循FL的治疗指南
 - 伴HCV相关肝炎且不需立即化疗者选择干扰素+病毒唑
 - 局限期可选择手术或放疗
 - 晚期选择免疫化疗
 - 新药：硼替佐米、Veltuzumab（人源化的抗CD20单抗）

Auto-HSCT的相关问题

- Auto-HSCT治疗CR1后的4项RCT提示PFS延长但OS无差异
- 不常规推荐作为CR1后的巩固治疗
- 预处理方案BEAM, BEAC, CBV等常用
 - TBI方案可能增加第二肿瘤
 - 放射免疫药物并未改善疗效
- 推荐利妥昔单抗体内净化
- Auto-HSCT治疗复发患者可延长PFS及OS
 - 3项回顾性研究的10年OS 52-75%; 复发率50%
- Auto-HSCT后利妥昔单抗维持治疗可延长PFS但OS?

Rohatiner AZ et al. J Clin Oncol. 2007;25:2554

Schouten HC et al. J Clin Oncol. 2003;21:3918

Allo-HSCT的选择

- 清髓预处理方案
 - 3项单中心回顾性显示FL行清髓allo-HSCT的5年EFS 45-75%
 - CIBMTR和EBMT研究提示复发FL行清髓allo-HSCT和auto-HSCT相比
 - 复发率低（21% vs 55%）；治疗相关死亡率高（30%-38%）OS相似（50%-62%）
- 减量的预处理方案（RIC）
 - 5项FL行RIC allo-HSCT的前瞻性临床试验
 - 中位随访3-10年，OS 52-87%，TRM8-42%；RFC方案有前景
- Auto-HSCT后行RIC的Allo-HSCT
 - 加拿大前瞻性研究27例高危FL3年PFS和OS均为96%
 - 意大利回顾性分析34例高危NHL（其中14例为FL）
 - 5年PFS 68%；5年OS 77%；2年TRM 6%

Khouri IF, et al. Blood. 2012;119:6373

Bethge WA, et al. Blood. 2010;116:1795

Abou-Nassar KE, et al. BMT. 2011;46:1503

Cohen S, et al. Biol BMT. 2012;18:951

我科参与的部分惰性淋巴瘤临床试验

项目	适应症	入组例数
Ibrutinib/瘤可然	初治65岁以上CLL	1
GA101/R+CHOP	初治FL 1-3a级	15
进口苯达莫司汀单药	美罗华后复发惰性B（FL，SLL，MZL）	5
Ofatumumab/R	美罗华后复发FL 1-3a	5
抗CD-52单抗	复发难治CLL	7
国产苯达莫司汀单药	美罗华后复发惰性B（FL，SLL，MZL）	8
GA101单药	复发难治CLL，FL，DLBCL	13

小结

- 滤泡淋巴瘤
 - 利妥昔单抗时代仍可选择“观察和等待”
 - 个体化选择造血干细胞移植的时机与方式
- 有症状的MZL给予治疗
 - 强烈治疗无明显获益
 - 关注HCV治疗与特殊部位的处理
- 恩环类药物仍是目前化疗的基础药物





北京大学 肿瘤医院
BEIJING CANCER HOSPITAL

