

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2011.10.024
基金项目: 国家科技重大专项基金 (2008ZX09312-026)
通信作者: 李军民; Email: lijunmin@medmail.com.cn

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 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 (≥ 10 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(新非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/m²,ADM 在 450 ~ 550 mg/m²,EPI 低于 900 mg/m²,THP 低于 900 mg/m²,米托蒽醌低于 140 mg/m²。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 > 10⁴,必须进行抗病毒治疗,至乙型肝炎病毒拷贝数下降至 < 10³ 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 + 甲基苄胍) + 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
PR	正常	正常	缩小 75% 以上	正常或不确定
	正常	正常	正常	阳性
	正常	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
复发/进展	肝脾缩小	缩小 50% 以上	缩小 50% 以上	无关
	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进行骨髓穿刺及活检

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: [¹⁸F]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)

中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南

作者: [中华医学会血液学分会](#)
作者单位:
刊名: [中华血液学杂志](#) ISTIC PKU
英文刊名: [Chinese Journal of Hematology](#)
年, 卷(期): 2011, 32(10)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhxyx201110024.aspx