

# 聚焦淋巴瘤最新诊治研究

天津市肿瘤医院血液肿瘤科 天津市肿瘤防治重点实验室 张翼鸢

美国当地时间12月6日,第56届美国血液病学会(ASH)年会在旧金山隆重开幕。作为国际血液学领域规模最大最具影响力的会议,参加本次ASH的世界各地血液学工作者超过2.6万人,再创新高。从血液系统非肿瘤性到肿瘤性疾病,从基础医学到转化医学再到临床应用,本次会议精彩纷呈,与会者受益匪浅。作为来自中国的300余位血液科医生之一,笔者有幸参会,并就淋巴瘤领域的治疗进展略做如下总结。



张翼鸢教授

## CLL的临床最新数据

BR方案对比FCR方案

德国慢性淋巴细胞白血病(CLL)工作组的CLL-10是一项对头的临床研究,比较利妥昔单抗+苯达莫司汀(BR方案)与氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗(FCR方案)治疗初治的、“适合(fit)”的晚期CLL患者的疗效。此前的研究曾表明BR方案在老年患者中更具优势。在这项国际多中心临床研究中,2008年10月~2011年6月共招募688例患者,其中FCR组中位疗程5.27,BR组中位疗程5.41,中位观察35.9个月,总反应率97.8%。FCR组完全缓解(CR)率40.7%,BR组CR率31.5%(P=0.026)。四色流式细胞仪检测微小残留病(MRD),外周血标本为FCR组185例、BR组170例,MRD阴性者在FCR组占74.1%,在BR组占62.9%,差异显著(P=0.024);骨髓标本为FCR组129例、BR组98例,MRD阴性者在FCR组占58.1%,在BR组占31.6%(P<0.001)。中位生存期在FCR组为53.7个月,在BR组为43.2个月,差异显著(P=0.001)。“Fit”患者[疾病累计评分量表(CIRS)评分最高3分,年龄<65岁]多数均能从FCR治疗中获益;但在年龄≥65岁、CIRS 4~6分者,FCR组和BR组无进展生存(PFS)无显著差异。多因素分析显示,不同的治疗方案、年龄≥65岁、男性、高血清酪氨酸激酶(TK)水平、11号染色体长臂缺失(11q-),13q-和免疫球蛋白重链可变区(IGHV)状态是影响PFS的独立预后因素。总生存(OS)在FCR组(90.6%)和BR组(92.3%)无显著差异,男性、年龄≥60岁、TK高水平 and IGHV状态是影响OS的独立预后因素。CLL-10研究的最终结论为,FCR方案依然是“fit”患者的标准治疗方案,与BR方案相比,FCR方案CR率高、MRD阴性率高、PFS期延长。但是在年龄偏大的“fit”患者,因为FCR偏高的毒性反应和感染的发生率,导致化疗剂量的减少,最终使两组间的疗效无显著差异。因此,对于年龄偏大的“fit”患者、特别是先前发生过感染者,BR方案将会使这部分患者获益。

Ibrutinib 与 idelalisib

CLL/小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)中最棘手的一组患者为具有17号染色体短臂缺失(17p-)的患者。RESONATE-17是一项关于ibrutinib治疗伴有17p-的难治复发的CLL/SLL的II期临床研究,144例患者接受ibrutinib每日420 mg口服。在这项迄今为止本领域最大的前瞻性研究中,ibrutinib带来了令人兴奋的结果——显著改善的客观有效率(ORR)、缓解持续时间(DOR)、PFS以及更佳的风险-效益比,有力地支持ibrutinib作为17p- CLL/SLL患者的治疗选择。另外还有研究表明,idelalisib(IDELA)加利妥昔单抗(R)在此类患者中也取得了很好的疗效,220例中位年龄71岁的本类患者,接受IDELA+R的治疗,以安慰剂+R作为对照,这项III期临床研究结果显示, IDELA+R显著改善PFS和ORR,从而肯定了IDELA+R的在各个危险组、特别是高危组(如17p-、TP53突变和11q-)中的疗效。

ABT-199: BCL-2抑制剂

关于本次ASH年会中CLL的进展,特别要提到关于ABT-199联合R的国际多中心II期临床研究,49例难治复发的CLL患者入组,结果显示ABT-199联合R耐受性好,ORR 86%,CR率31%。所有剂量组均有效,II期推荐剂量(RPTD)为每日400 mg,关于ABT-199联合R治疗CLL的III期临床实验正在进行中。

## HL的治疗进展或为本次ASH年会的一大亮点

BEACOPP方案对比ABVD方案

来自意大利HD2000研究的最新数据,比较博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松(BEACOPP方案)和多柔比星+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪(ABVD方案)治疗初治晚期霍奇金淋巴瘤(HL)患者。在早期分析中,BEACOPP方案并未显示出优势,那么随访延长之后的结果如何呢?随访至今,晚期HL患者ABVD方案和BEACOPP方案生存情况相近,随着随访时间的延长,原来观察到的BEACOPP在PFS方面的优势已不存在,主要缘于BEACOPP治疗后更高的第二肿瘤发生率。

Brentuximab vedotin

本次会议还报道了关于CD30单抗brentuximab vedotin联合苯达莫司汀治疗复发难治HL的结果,brentuximab vedotin 1.8 mg/kg,d1,苯达莫司汀90 mg/kg,d2~d3,3周1疗程,55例患者入组,CR率达82%,总反应率94%。迄今为止的持续缓解和干细胞动员、采集方面的成功,提示此方案适用于拟行自体干细胞移植的难治复发HL患者,可使其在移植前达到最大程度的缓解。

一项随机III期的国际多中心临床研究(Aethera Trail)旨在评价HL患者自体干细胞移植(ASCT)后,早期给予brentuximab vedotin维持治疗是否可以防止疾病进展。329例患者入组,患者ASCT后接受brentuximab vedotin 1.8 mg/kg、每3周1疗程和最好的支持治疗,对照组接受安慰剂+最好的支持治疗,共16周期。结果显示,两年的PFS率和OS率分别为54%和88%,治疗终止主要原因为疾病进展。

PD-1抑制剂

本次会议的一大亮点是关于程序性死亡蛋白1(PD-1)抑制剂治疗HL的报道,29例患者先前接受过brentuximab vedotin、干细胞移植等治疗后进展,使用pembrolizumab每两周一次,治疗两年后,6位患者(21%)获得CR,13位患者(45%)获得部分缓解(PR)。该药已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗黑色素瘤,其治疗血液肿瘤特别是HL的前景非常值得期待。

## 来那度胺或 R-Squared 方案治疗B细胞淋巴瘤

利妥昔单抗+来那度胺方案(R-Squared)现在受到广泛关注,国际RELEVANCE研究比较R-Squared和R+化疗治疗初治滤泡细胞淋巴瘤,已经完成,但这次ASH会议尚未公布结果。来自康奈尔(Cornell)的II期临床研究,以该方案一线治疗套细胞淋巴瘤(MCL)的结果令人印象深刻,R-Squared方案一线治疗MCL患者38例,首次证实患者无需化疗药物,联合应用生物药物也可用于初治患者,取得缓解并保证良好生活质量。

来自欧洲的一项II期多中心临床研究[MCL-002(SPRINT)],比较了来那度胺单药和参与者选择的单药(包括R、阿糖胞苷等)治疗难治复发

MCL,结果显示,来那度胺单药较观察者选择治疗相比,PFS得到显著的改善,尽管来那度胺治疗组不良预后更多。另外,ORR、CR、至复发时间(TTR)、DOR和OS在来那度胺组都显示出优势。

另一项国际多中心临床研究比较了来那度胺和观察者选择的单药方案在难治复发弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)中的效果和安全性,102例患者以免疫组化(IHC)法分为GCB和非GCB型,以基因表达谱(GEP)分为GCB和ABC型。结果显示,与对照组相比,来那度胺单药组在非GCB型改善了ORR、PFS和OS,而这种改善在依GEP划分的ABC亚型中更为显著。

## PET扫描在DLBCL的作用仍存争议

如果中期正电子发射断层摄影(PET)阴性,多数患者(并非所有)的预后较好,那么如果是阳性,医生是否应根据这一信息更换方案呢?

来自加拿大的多中心II期临床研究对晚期DLBCL患者进行了依照中期PET结果的治疗,155例患者入组,接受4个周期R-环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/泼尼松(CHOP)方案后进行PET扫描,PET阴性者再进行两周期R-CHOP,而PET阳性者改为4个周期R-异环磷酰胺/足叶乙甙/卡铂(ICE)方案治疗,并在结束后再次接受PET检查。结果显示,依中期PET调整的治疗在晚期DLBCL患者中

是可行的,但大约20%的患者不能耐受此后4个周期的R-ICE方案,主要原因是骨髓抑制。中期PET阴性的患者预后好,无需进行巩固放疗;PET阳性者预后偏差,但好于既往的报道。少数PET阳性患者在更换方案后再行PET扫描可转为阴性,说明简单地改换成无交叉耐药方案在这类预后不佳的患者中不足以克服原发的耐药。另一项来自德国的多中心大型临床研究(PETAL Trail),入组了926例侵袭性淋巴瘤患者(多为DLBCL),也旨在探讨依照中期PET指导治疗的意义,结果显示依PET结果调整为更强的化疗方案并不能改善预后。