



编者按: 目前, 国际上淋巴瘤治疗领域的进展十分迅速。在第 18 届全国临床肿瘤学大会暨 2015 年中国临床肿瘤学会学术年会上, 特举办国际淋巴瘤专场。来自欧美顶尖淋巴瘤专家悉数到场, 带来了世界上淋巴瘤领域的最新进展。国内由哈尔滨血液病肿瘤研究所马军教授领衔, 国内外专家展开热烈讨论, 积极交流, 会场人头攒动, 座无虚席。

国际视野: 淋巴瘤治疗进入快车道

▲ 哈尔滨血液病肿瘤研究所 赵东陆



Richard Hoppe 教授

霍奇金淋巴瘤研究新进展

霍奇金淋巴瘤 (HL) 是淋巴瘤的一种独特类型, 为青年人中最常见的恶性肿瘤之一。此次大会

上来自斯坦福大学癌症研究所 Richard Hoppe 教授报告了霍奇金淋巴瘤的最新进展。

与 Ann Arbor-Costwald 分期系统类似, 新近引入的 Lugano 分期系统也分为 I ~ IV 期及发热、盗汗、体重减轻三个 B 症状, 但它首次提出基于 PET/CT 的全面分期系统, 且骨髓侵犯也用 PET/CT 评判使得患者免受骨髓活检。该分期系统同时建议, 治疗结束时用 PET 评价疗效, Deauville 5 分法是评价疗效最有效的方法。将 PET 评分为 3 分的患者判定为阳性, 往往该类患者预后较差, 需更积极地治疗。

HL 新放疗进展包括: PET/CT 模拟定位; 缩小放疗野; 自适应放疗、调

强适形放疗或容积调强旋转放疗等技术的采用; 用门控或屏气技术控制呼吸运动; 引入质子放疗。新放疗技术可以增加对肿瘤治疗的剂量, 且对周边正常的组织损伤小, 降低了不良反应。

许多临床试验对早期、低危 HL 患者进行了探索, 根据治疗中期 PET 结果, 决定在多数患者中取消放疗的可行性。EORTC/GELA/IIT HD10 的前瞻随机对照研究发现, 在接受单独化疗的患者中复发率高, 提示联合放疗仍是该类患者的标准治疗。然而, 英国 RAPID 试验结果显示, 放化疗联合治疗可有效降低放疗剂量并维持无进展生存期 (PFS) 及总生存期, 但在意向治疗的患者中并不显著。

目前, 欧洲正尝试对晚期患者使用剂量递增的 BEACOPP 方案。该随机对照试验显示, BEACOPP 方案可改善 PFS。值得注意的是, BEACOPP 方案的不良事件发生率更高。也有试验研究在中期 PET 阳性的患者中用 BEACOPP 代替 ABVD, 初步结果令人鼓舞, 可成为治疗新策略。



Susan Bates 教授

淋巴瘤表观遗传学治疗不断突破

分子靶向治疗一直是各种肿瘤研究的热点, 淋巴瘤表观遗传学的研究也取得了极大进展。来自美国哥伦比亚大学 Susan Bates 教授

介绍了表观遗传学在淋巴瘤诊治中的重要作用。

表观遗传学是指在没有相应 DNA 序列改变的情况下, 遗传修饰导致的基因表达的变化。乙酰化是通过组蛋白去乙酰化酶和组蛋白乙酰转移酶完成的, 而甲基化则是由甲基转移酶和去甲基化酶的调节完成。在肿瘤中, 编码这些酶的基因已被证实存在突变、表达异常或重排, 尤其是在淋巴瘤中。

约 1/3 的 T 细胞淋巴瘤患者使用四种组蛋白去乙酰化酶 (HDAC) 抑制剂有很好的疗效, 可诱发肿瘤细胞死亡, 使患者获得长期缓解。

HDAC 抑制剂能够加强基因的转录, 尤其作用于影响细胞周期阻滞或凋亡的基因, 但这是否是导致细胞死亡的机制并没有得到充分的证实。

T 细胞淋巴瘤中发生 DNA 甲基化的基因突变使其成为淋巴瘤形成的病原学, 尽管其是否对 HDAC 抑制剂敏感仍无定论。反复出现的失活突变发生在 TET2、DNMT3A 和 IDH2; 均能促进异常甲基化, 并常同时激活 RhoA 激酶突变。与外周 T 细胞淋巴瘤相反。Bates 教授团队发现, CTCL 突变较少, 近期 DNMT3A 和染色质修饰酶 ARID1A 因 DNA 拷贝数丢失而闻名。

在 B 细胞淋巴瘤中, 激活突变见于 EZH2, 而失活突变见于 MLL2、H3K4 甲基转移酶。组蛋白甲基化的调节和其他潜在的表观遗传学靶点正处于积极的临床研究中。这些靶点的发现佐证了表观遗传学在淋巴瘤发生中的重要作用, 并且特定表观遗传靶点的发现可用来指导发现生物标志物, 及选择对表观遗传学治疗敏感的患者。



Owen O' Connor 教授

双重打击淋巴瘤新药受瞩目

目前国际上非常关注双重打击淋巴瘤的研究。美国哥伦比亚大学医学中心 Owen A. O' Connor 教授就双重打击弥漫大 B 细胞淋巴瘤热点问题进行了讲座。双重打击淋巴瘤是一类高度侵袭的 B 细胞淋巴瘤, 其细胞遗传学特征为 MYC 易位和 BCL-2 易位, 或在一些罕见病例中有 MYC 易位和 BCL-6 易位。

对于双重打击淋巴瘤 (DHL) 的认识还在不断深化中。通常其表现为高度侵袭性, 进展迅速, 需要早期治疗。FISH 检测通过识别染色体上特定的 DNA 序列从而确诊 MYC 基因重排。MYC 和 Bcl-2 对判断预后具

有重要意义。ABC 亚型中 MYC 和 Bcl-2 共表达比例增高, 而 MYC 或 Bcl-2 单独表达则无预后价值。

目前, DHL 尚无治疗标准, 也没有任何随机对照研究。临床上通常采用高剂量、高频率化疗和干细胞移植来进行诊治。与接受标准剂量 R-CHOP 患者相比, 接受 R-Hyper-CVAD 或 R-CODOX-M/IVAC 的剂量升级方案, 可使患者生存改善。R-(X) CHOP 方案可能为治疗带来新的希望, 如 R-EPOCH 方案也可能提高疗效, "X" 也可以是硼替佐米或依鲁替尼或来那度胺等。许多针对双重打击淋巴瘤的新药正在研发, 并需要大规模的随机对照研究来评价这些药物的疗效。目前造血干细胞移植的作用尚不明确, 还需进一步观察。



王鲁华 教授

B 细胞淋巴瘤综合治疗是趋势

目前, B 细胞淋巴瘤治愈率预计为 30%。大多数患者复发, 且经过多次化疗后,

这些患者逐渐出现对传统化疗药物, 甚至单克隆抗体药物或其他药物不同程度地耐药, 并且耐药性使这些患者预后极差, 生存期短。美国德克萨斯大学 MD 安德森癌症中心王鲁华教授强调, 临床上需要新的方法来治疗这些患者, 以降低死亡率, 提高生活质量。

通过融合临床医学、转化医学和基础医学中可行的方法, 如靶向治疗、细胞和免疫治疗以及研发出新的检测技术或新的评价指标来克服耐药, 力争在未来 5~10 年, 将 B

细胞淋巴瘤的生存率提高一倍, 并最终达到治愈 B 细胞淋巴瘤的目的。

未来 10~15 年将是细胞及免疫治疗的年代。随着技术的不断进步, 细胞及免疫治疗的毒性越来越小。未来惰性淋巴瘤的治疗目标是非化疗治疗, 美罗华 + 来那度胺治疗惰性淋巴瘤, 总效率为 92%, PFS 为 53.8 个月。B 细胞受体抑制剂, 依鲁替尼单药治疗复发 / 难治的滤泡性淋巴瘤 (FL) 72% 患者的肿瘤得到缩小。

另外一个 B 细胞受体抑制剂 idelalisib 治疗复发 / 难治的 FL, 总效率为 53%。对于侵袭性淋巴瘤, 采用化疗, 靶向治疗, 细胞治疗和 mini 移植是未来的治疗策略, 预计可将长期生存率提高到 90% 左右。现在新药联合治疗侵袭性淋巴瘤的临床研究非常多, 结果值得期待。