

# CSCO2017 国内淋巴瘤专场： 全方位破解淋巴瘤“密码”

▲ 哈尔滨血液病肿瘤研究所 赵东陆

## EP300 突变与预后相关 靶向治疗值得期待

北京同仁医院王景文教授介绍，研究发现 EP300 基因突变与 ENKL 患者预后相关，有 EP300 突变的患者预后更差。化疗 + 放疗 + 自体造血干细胞移植 1

年总生存率（OS）78.4%，5 年 OS 为 60.9%。与非恩环类方案相比，含恩环类和门冬酰胺酶化疗方案 1 年 OS 更高，但 2 年和 3 年 OS 低于前者。而在 III / IV

期患者中则没有这种趋势。自体干细胞移植后 I / II 期患者无进展生存（PFS）和 OS 优于 III / IV 期患者。王教授最后指出 PD-L1 及靶向治疗 ENKL 值得期待。

## CLL 分子异常与进展和疗效息息相关

江苏省人民医院徐卫教授介绍，分子异常对慢性淋巴细胞白血病（CLL）预后的影响主要体现在两个方面，一是影响疾病进展，评价指标为至首次治疗时间（TTT）；二是影响疗效，评价指标为治疗有效率、无进展生存期（PFS）和 OS 等。目前，TP53 异常是影响 CLL 预后最重要的因素。研究显示，与 TP53 基因正常者相比，TP53 基因缺失和 / 或突变者，至 TTT 显著缩短。TP53 是介导细胞毒性药物发挥促凋亡与抗增殖作用的重要基因，其功能失活导致化疗失败、疾病复发。

接受阿伦单抗治疗的氟达拉滨耐药 CLL 患者，

TP53 突变对患者的治疗有效率，PFS 及 OS 均无显著影响。接受异基因造血干细胞移植的高危 CLL 患者，TP53 突变对患者的 OS 及无事件生存（EFS）无显著影响。

尽管新药伊布替尼显著改善了 TP53 异常患者的预后，但是 TP53 异常仍是接受伊布替尼治疗时疾病进展的高危因素。在接受 BCL2 抑制剂 ABT-199 治疗的难治复发的 CLL 患者中，目前数据表明 TP53 缺失和 / 或突变与用药后的疾病进展无显著关联。

SF3B1 突变的患者 PFS 与 OS 均显著低于 SF3B1 野生型患者。接受免疫化疗或化疗的 CLL 患者中，SF3B1

突变是预后不良的标志，而在接受其他治疗的 CLL 患者中，其预后意义可能不同。NOTCH1 编码区突变的患者，其 TTT 与 OS 显著偏低，在接受伊布替尼治疗的患者中，NOTCH1 突变与无突变患者的缓解率及 PFS 无显著差异。

ATM 基因缺失的患者 TTT 短，相对于 FC 方案，FCR 显著提高 ATM 缺失 CLL 患者的预后，伊布替尼也可改善由 ATM 基因缺失所致的不良预后。MYD88 突变的预后意义至今仍不明确。BIRC3 突变在氟达拉滨耐药患者中出现频率显著增高，且 OS 显著较差，其预后与 TP53 异常患者接近。



王景文 教授



徐卫 教授



孙晓非 教授

## 淋巴母细胞淋巴瘤最新进展 ALL 长疗程生存率明显改善

中山大学肿瘤防治中心孙晓非教授介绍，儿童青少年淋巴母细胞淋巴瘤（LBL）治疗需根据肿瘤侵犯范围进行临床分期，结合早期诱导化疗疗效进行危险分层，不同分层采用不同强度治疗。采用 NHL 短疗程方案疗效差，生存率低；ALL 长疗程方案生存率获得明显改善。采用 BFM 和 COG 急淋治疗方案则强调治疗密度。

现代标准治疗，儿童青少年 LBL 生存率可达 80%~90%。成人 LBL 以往采用 NHL 化疗方案联合纵膈局部放疗或中枢放疗，如：CHOP 为基础联合多种药物强烈短程化疗，完全缓解率可达 70%，但 5 年 EFS 仅 22%，总生存率仅 32%，长期生存率差。采用急淋白血病治疗方案生存率获得改善，5 年 EFS 可达 60%。近年来不少研究者采用儿童 ALL 治疗方案治疗成人 LBL，CR 率和生

存率获进一步改善。但是，采用儿童 ALL 治疗方案治疗成人 T-LBL 的年龄上限需要考虑，年老患者不能耐受儿童 ALL 方案。因此，部分研究建议年龄 45 岁以上成人 T-LBL 采用成人 ALL 方案；18-45 岁 T-LBL 采用儿童 ALL 方案。

鉴于复发后 LBL 疗效极差，且尚未有更好的靶向药物，目前不少研究积极寻找高危复发因素，及早筛选出高危患者积极治疗。目前对 LBL 治疗前微小播散病灶（MDD）和治疗后微小残留病灶（MRD）与预后关系能否加入危险分层正在探讨研究。

结合影像学检查有助于筛选高危患者；近来发现 Notch-1 基因、PTEN 基因、LOH6q 等分子生物学异常与 T 淋巴母细胞淋巴瘤预后明显相关。以上分子生物学指标纳入淋巴瘤母细胞淋巴瘤危险分层治疗正在临床研究中。

# 免疫靶向治疗胃癌长足发展

▲ 中山大学肿瘤防治中心 徐瑞华



胃癌恶性度高、预后差。早期胃癌通过 D2 切除术可获治愈机会，其中 II、III 期胃癌通过辅助化疗，5 年内复发风险仍约 1/3。晚期胃癌以姑息治疗为目的，治疗方案有限，中位总生存仅约 1 年。化疗药物探索已达平台期，传统分子靶向药物研发也未有较大进展。

目前，数种抗 PD-L1 治疗药物在多种恶性肿瘤的治疗中取得一定的适应证。近 3 年，免疫靶向治疗在胃癌中也取得了重要的进展。

PD-L1 表达状态并不能较理想地将有效和无效患者区别开，即使是 PD-L1 阳性患者，有效率也并不高，而 PD-L1 阴性患者中仍有部分人群有效。目前 PD-L1 检测主要采用免疫组化法，因一些主客观因素，如，PD-L1 的异质性、动态变化性、检测

抗体的不统一、阳性评判标准不统一（染色定位、cut-off 值设定）等，限制临床应用，需进一步探索、规范。

较 PD-L1 表达状态，MSI 状态更能富集有效人群。KEYNOTE-059 研究队列 1 中，MSI-H 和非 MSI-H 人群的客观缓解率分别为 57.1% 和 9.0%，疾病控制率分别 71.4% 和 22.2%，MSI-H 人群有效率较 PD-L1 阳性人群明显更高，有效人群得到较好富集。

已有大量研究发现多种潜在可能的联用策略。如放化疗、其他分子靶向治疗、肿瘤疫苗、其他免疫调节治疗等，其中大部分潜在联合策略均处于临床前研究阶段。

除 PD-1 和 CTLA-4，还存在其他负性免疫调控作用分子，如 IDO、KIR、LAG-3、TIM-3 等。针对这些分子也在积极研发抑制性靶向药物。此外，免疫系统中也存在一些激活免疫系统的分子，如

CD27、OX40 等，针对这些分子研发的激动剂，在恶性肿瘤治疗中也有潜在价值。

目前，正在研发的多个靶点，有望在单药或联合治疗中体现抗肿瘤价值。部分药物已进入临床试验，如 LAG-3 抑制剂 BMS-986016，一项 I / II 期临床研究将探索 Nivolumab 或与其他免疫调节药物联合，用于病毒性阳性型肿瘤（包括 EBV 阳性型胃癌）的安全性及初步疗效。



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街 1 号西环广场 A 座 17~18 层 邮编：100044 广告经营许可证号：2200004000115

编委会主任委员：张雁灵  
编委会名誉主任委员：殷大奎  
编委会副主任委员：  
杨民 庄辉 蔡忠军  
梁万年 胡大一 郎景和  
王辰 马军 赵玉沛  
张澍田 齐学进



卓信医学传媒  
ZHUOXIN MEDICAL MEDIA  
《医师报》社出品  
社长 王雁鹏  
常务副社长 张艳萍  
副社长 黄向东



医师报  
The newspaper for China's physicians  
中国医师协会第一媒体

总编辑 张雁灵  
执行总编辑 张艳萍  
副总编辑 杨进刚 王德惠 许奉彦 陈惠

新闻人文中心主任（兼） 陈惠 转 6844  
新闻频道副主任 张广有 转 6869  
新闻人文频道助理 宗俊琳 转 6884  
学术中心主任（兼） 许奉彦 转 6866  
综合频道主任 裴佳 转 6858

市场部总监 张新福 转 6692  
市场部常务副总监 李顺华 转 6614  
发行部总监 于永 转 6674  
总编办主任 王蕾 转 6831  
美编部总监 蔡云龙 转 6661  
法律顾问 邓利强  
医学顾问 何权瀛 张力建

东北亚出版传媒主管、主办 网址：www.mdweekly.com.cn 邮箱：ysb@mdweekly.com 微信号：DAYI2006

每周四出版 每期 24 版 每份 4 元 各地邮局均可订阅 北京中科印刷有限公司 总机：010-58302828 发行部：010-58302970 举报电话：010-58302828-6831