



2019ASCO 淋巴瘤领域研究热点全解析

突破重重难点 只为走得更远

▲北京大学肿瘤医院淋巴瘤科 朱军 吴梦 谢彦 刘卫平 林宁晶 张晨

免疫治疗

免疫治疗复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤最大样本量研究

复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤为一组侵袭性高、进展迅速淋巴瘤。该类疾病化疗有效率较低，国内外学者已关注到这类患者往往具有 EBV 高水平以及 PD-L1 高表达，提示 PD-1 抑制剂可能对其具有较好的治疗作用。此前国内外已有关于 PD-1 单抗治疗该疾病的临床数据报道，但样本量较小（1~7 例）。本研究为现有样本量最大的临床研究。

该研究为中国的多中心单臂 2 期临床研究，共入组 28 例含门冬酰胺酶治疗失败的复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤患者，给予 Sintilimab 单药 200 mg 每 3 周 1 次治疗，直至疾病进展或不良反应（AE）不能耐受。中位随访 14 个月，19 例患者在持续用药中。全组患者客观有效

率 68%（19/28）、疾病控制率 85.7%。其中 5 例患者出现假性进展后进一步缓解（4 例缓解至 CR/PR，1 例缓解至 SD）。1 年 OS 82.1%，中位 OS 未达到。67.9% 患者出现 1~2 级治疗相关 AE，主要 AE 为淋巴细胞绝对值下降，无患者因 AE 中断用药及死亡。（摘要号 7504）

点评

治疗过程约 1/3 患者出现疾病进展，但其中仍有 1/2 患者在持续用药下可达到疾病稳定（SD）或更好的缓解，这是免疫治疗特有的疾病缓解模式。考虑到复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤患者一般情况较差，临床中应考虑到疾病进展及疾病假性进展可能，权衡利弊开展后续治疗。

免疫治疗成为 DLBCL 治疗新武器

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）是成人非霍奇金淋巴瘤（NHL）中最常见的病理类型（30%~40%）。R-CHOP 方案是初治 DLBCL 患者的标准治疗方案，50%~60% 的患者可获得较好的疗效，但仍有部分患者预后较差，根据基因表达的细胞起源不同，ABC 亚型患者的预后较 GCB 亚型患者更差。自体造血干细胞移植作为初治高危 / 高中危患者的推荐巩固治疗方案尚存争议。

该研究是一项针对（ABC 组）接受 durva 联合 ECOG 为 0-2 分的初治高危 / 高中危 DLBCL 患者（IPI ≥ 3 分或 NCCN-IPI ≥ 3 分）II 期开放性研究。使用 Durvalumab（durva）联合 R-CHOP 或 R2-CHOP 方案治疗初治高危 DLBCL 患者。根据基因表达的细胞起源不同将 46 例患者分为 A 组（GCB 组）接受 durva 联合 R-CHOP 方案，B 组

（ABC 组）接受 durva 联合 R2-CHOP 方案化疗 6-8 周期，后续接受 durva 单药巩固治疗直至满 1 年。两组诱导治疗结束后完全缓解率（CRR）（95% 可信区间）分别为 54%、67%；两组分别有 68%、67% 的患者继续结束巩固治疗并在 12 个月时未发现病情进展。安全性方面都在预计中，无新发 AE 出现。（摘要号 7520）

点评

PD-L1 不但可表达于 DLBCL 的肿瘤细胞，也可表达于肿瘤微环境中；在 non-GCB 亚型患者中 PD-L1 表达比例更高。有研究发现肿瘤细胞表达 PD-L1 的患者预后更差，而肿瘤微环境表达 PD-L1 则与一线化疗耐药有关。将 PD-L1 加入高危 / 高中危 DLBCL 患者的一线化疗方案中，有可能提高这部分患者的疗效，本研究验证了上述设想，还需随访进一步验证其长期疗效及安全性问题。

靶向治疗

分子靶向治疗成人滤泡性淋巴瘤不良反应大？

Copanlisib 是一种泛 I 型磷脂酰肌醇-3 激酶（PI3K）抑制剂。2017 年美国食品药品监督管理局批准 Copanlisib 用于治疗三线复发的成人滤泡性淋巴瘤。虽然该药用于惰性淋巴瘤获得了很好的缓解率，但是治疗期间出现的高血糖和高血压等不良事件仍然是临床医生比较疑虑的问题，而且新药上市后的长期随访结果也是非常值得重视的。

该项研究用 Copanlisib 治疗惰性滤泡性淋巴瘤（病理分级为 1~3a 级），且经过两线或以上治疗的 104 例滤泡性淋巴瘤患者。结果客观缓解率（ORR）为 59%，21 例（20%）获得完全缓解（CR）。中位缓解时间（mDoR）为 12.2 个月。33% 的患者为 SD，中位持续时间为 7.8 个月。中位无

进展生存期（mPFS）为 11.2 个月，2 年时 33% 的患者仍然保持无进展生存。中位总生存期（mOS）为 3.2 年，2 年时 67% 仍然存活。长期随访结果显示，Copanlisib 可以有效治疗复发难治滤泡性淋巴瘤患者，CRR 超过 20%，可适用于高级别滤泡性淋巴瘤。（摘要号 7553）

点评

本研究是对 CHRONSO-1 入组患者长达 2 年的随访，结果发现有效率依然如故，难能可贵的是随着用药时间的延长，更多的患者获得了 CR，而且在滤泡性淋巴瘤 3a 级亚组中也获得了较高的 ORR 和 CR，生存获益也与低级别滤泡性淋巴瘤亚组相似。此外，长期随访发现，尽管 1/4 以上的患者发生了 AE，但是都是可控的，尤其是高血糖和高血压都是一过性的，也没有发生远期严重毒性，均充分说明了 Copanlisib 在长期用药过程中是可以耐受的。

“自体”还是“异基因”？
有新研究站台

外周 T 细胞淋巴瘤（PTCL）是一组异质性较大的疾病，总体治疗的疗效不够满意。目前指南推荐的一线化疗仍然是 CHOP 样的化疗，但由于单纯化疗的患者即使达到缓解复发机会仍然非常高，指南同时推荐自体造血干细胞移植（autoSCT）进行巩固治疗。有专家认为 autoSCT 后复发率仍较高，是否异基因造血干细胞移植（alloSCT）可以减少复发从而提高总体生存呢？既往的报告多为回顾性研究，病例数不多。

AATT 研究主要比较初治的 103 例外周 T 细胞淋巴瘤患者中，接受 4 周期 CHOEP 和 1 周期 DHAP 治疗后达到 CR、部分缓解（PR）和 SD 的患者随机接受 autoSCT 或 alloSCT 的结果。autoSCT 的患者预处理方案为 BRAM，alloSCT 的患者预处理方案为清髓性方案。结果显示，两组无病生存率（EFS）、OS、PFS

均无统计学差异，接受 alloSCT 的患者无一例复发但有 8 例（31%）出现了治疗相关死亡（TRM），接受 autoSCT 的患者没有一例出现 TRM 但有 13 例（36%）出现复发。对于年轻的 PTCL 患者，autoSCT 仍然是首选推荐的巩固治疗，因为 autoSCT 后复发的患者仍然有可能被 alloSCT 所挽救。（摘要号 7503）

点评

AATT 研究结果跟以往的回溯性研究基本相似，接受 alloSCT 患者的复发确实少了，但由于 TRM 明显高于 autoSCT，所以总体来看，两组之间的 EFS 和 OS 均无统计学差异。因此，目前对于初治化疗有效的 PTCL 患者，autoSCT 仍然是首选推荐的巩固治疗。但如果选择非清髓性的预处理方案或能减少 alloSCT 的 TRM，两者之间是否能显示出差异呢？SD 患者接受 autoSCT 是否合适也是值得商榷的问题。此外，在研究中真正能接受移植的患者仅占 65%，多数患者是因为疾病的早期进展而无法获得移植的机会，如何让更多的患者能接受移植也是研究的方向之一。

抗体偶联药物

如何安全提高进展期霍奇金淋巴瘤疗效

进展期霍奇金淋巴瘤远期生存不尽如人意，5 年 OS 为 73%~80%。如何进一步提高进展期患者的疗效是目前研究的热点之一，其策略包括更强的化疗方案，或新药联合。加强型 BEACOPP 虽然改善了疗效，但是不良反应尤其是骨髓抑制严重，4 度白细胞减少和血小板降低分别为 90% 和 47%，耐受性不佳，且存在不孕不育及第二肿瘤的远期风险，这些均限制了其广泛运用。

ECHELON-1 研究纳入 1334 例 III / IV 期经典型霍奇金淋巴瘤（cHL）患者，随机分配至维布妥昔单抗（BV）联合化疗 AVD（A+AVD）组和 ABVD 组。3 年随访结果显示，与 ABVD 比较，A+AVD 一线治疗 III / IV 期 cHL 患者 PFS

增加（83.1% 和 76%，P=0.005），且不依赖于 PET2 状态。虽然缺乏直接对比，但是与 PET 调整治疗策略相比，A+AVD 因不需中期 PET-CT 评价、治疗强度增加及博来霉素而更具优势。（摘要号 7532）

点评

BV 在复治患者及高危患者自体移植后维持治疗中疗效明显，耐受性良好。BV 在初治患者中能否进一步改善疗效成为后续研究的热点。当然远期生存是否获益及 PFS 获益能否转化为 OS 获益，还需要更长时间的随访证实。但是本研究结果依然为预后不良的进展期 cHL，尤其是高危患者及 BLM 禁忌症的患者提供了新的治疗选择。