

滤泡淋巴瘤的预后与治疗的研究进展

赵婷婷, 张清媛

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:滤泡性淋巴瘤(FL)是一种起源于滤泡生发中心的情性非霍奇金淋巴瘤,患者具有高复发率、短暂持续缓解时间和高转化率的特点。在疾病早期预测滤泡淋巴瘤患者的疾病风险,对于疾病的预后及治疗至关重要。全文探讨滤泡淋巴瘤的各种临床预后标志物及该病治疗的最新进展。

关键词:滤泡淋巴瘤;临床预后标志物;治疗

中图分类号:R733 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2020)08-0727-05

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B013

Research Progress on the Prognosis and Treatment of Follicular Lymphoma

ZHAO Ting-ting, ZHANG Qing-yuan

(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract: Follicular lymphoma(FL) is an indolent non-Hodgkin's lymphoma that originates from the follicular germinal center. Patients have high recurrence rates, short duration of remission and high conversion rates. Predicting disease risk in patients with follicular lymphoma at early stage is critical to the prognosis and treatment of the disease. In this review, recent advances in various clinical prognostic markers and treatments for follicular lymphoma are discussed.

Subject words: follicular lymphoma; clinical prognostic markers; treatment

滤泡性淋巴瘤是第二常见的非霍奇金淋巴瘤,表现为进程缓慢无症状淋巴结肿大(主要是颈部、腋窝和腹股沟处)的低度恶性淋巴细胞增生性疾病,虽然通常被认为是惰性淋巴瘤,但滤泡性淋巴瘤的特征在于临床表现、疾病生物学和总体预后的显著异质性^[1,2]。除了临床和生物学特征的异质性外,治疗方法存在显著差异。尽管大多数FL患者预后良好^[3]并且对标准方案的耐受性良好,但仍存在许多问题,其中两个重要的问题是如何在开始治疗前筛选出对免疫化学疗法反应不佳的少数患者以及如何改善其预后^[4]。

1 临床预后标志物

在FL中使用临床参数进行风险预测和预后评

通信作者:张清媛,教授,主任医师,博士生导师,博士;哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内三科,黑龙江省哈尔滨市南岗区哈平路150号(150081);E-mail:zqysci@163.com

收稿日期:2019-07-29; **修回日期:**2019-09-02

估已得到证实^[1]。使用基线疾病特征可提供患者个体风险的一般估计,但尚未作为开始治疗或选择特定治疗药物的指南^[2]。在FL中越来越多地使用PET/CT,提高了基线时疾病分期和肿瘤负荷评估的准确性^[5],并促使研究评估使用基于PET/CT的测量来预测FL的预后。

1.1 基线参数的临床风险指数

在针对侵袭性淋巴瘤建立国际预后指数(international prognostic index, IPI)后,回顾性研究表明该指数可应用于惰性淋巴瘤^[6],但临床研究者认识到其不是最佳鉴别工具,大型多中心分析显示滤泡性淋巴瘤国际预后指数(follicular lymphoma IPI, FLIPI)作为一种新的预后模型出现,包括:年龄(≥ 60 岁 vs < 60 岁),Ann Arbor期(III~IV vs I~II),血红蛋白水平(< 120 g/L vs ≥ 120 g/L),涉及的淋巴结区域数(> 4 vs ≤ 4)和血清乳酸脱氢酶水平(高于正常与正常或低于正常水平)。FLIPI评分确定了3个风险组:低风险组(0~1风险因子)、中风险组(2个风险因素)和

高风险组 (≥ 3 个风险因素), 5 年 OS 率分别为 91%、78% 和 52%, 该模型比 IPI 更准确地区分患者风险^[7]。FLIPI-2 作为预测利妥昔单抗时代 PFS 的新预后指标而出现。FLIPI-2 包括年龄大于 60 岁、血红蛋白低于 120g/L、微球蛋白高于正常上限、淋巴结直径大于 6cm 以及骨髓受累^[8]。基于这些发现, FLIPI 是 FL 中最广泛使用的预后工具, 并且已经在利妥昔单抗时代得到广泛验证^[9]。

Bachy 等^[10]基于 PRIMA 研究队列开发了一种新的、简单的预后工具。PRIMA-PI 是仅使用 $\beta 2$ -MG 和骨髓受累的 2 个变量模型评分, 它由 3 个风险类别组成; 高风险: $\beta 2$ -MG ≥ 3 mg/L, 低风险: $\beta 2$ -MG ≤ 3 mg/L 且无骨髓受累; 中度风险: $\beta 2$ -MG ≤ 3 mg/L 且有骨髓受累。尽管 PRIMA-PI 简单易行, 但仍需在实践中进一步验证。

1.2 基于反应的预后

尽管不是“基线”预后因素, 但对初始治疗的反应, 特别是治疗后早期疾病相关事件的发展已被确定为重要的预后因素。在 NLCS 研究中, 分析评估了 588 例接受利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松(R-CHOP)作为初始治疗的 FL 患者的结果。20% 的患者在开始治疗的 24 个月内 (disease progression within 24 months, POD24) 疾病进展。发生 POD24 的患者 5 年 OS 与未进展患者相比差异有统计学意义 (50% 和 90%)。这一发现也在爱荷华州/分子流行病学资源的分析中得到了验证^[11]。最近, 来自 CALGB 试验报道 POD24 可预测一系列 II 期试验中接受利妥昔单抗与靶向药物组合治疗患者的生存率, 早期进展者与未进展者的 5 年 OS 分别为 74% 和 90%^[12]。

这些研究结果表明, 对初始治疗实现完全反应以及对治疗的反应持续时间是一个强有力的预后标志物, 可以显著预测结果。POD24 现在也被认为是 FL 中生存率较低的预测因子。这些基于反应的预后也存在局限性, 它本质上代表了患者风险的治疗后测量指标, 无法为初始治疗决策提供信息。

1.3 基线功能成像预后预测

建议使用 PET/CT 扫描进行 FL 的初始分期, 其对淋巴结和结外疾病的诊断具有更高的敏感性和特异性^[13]。总代谢肿瘤体积 (total metabolic tumor volume, TMTV) 是肿瘤负荷的定量测量, 其在霍奇金淋

巴瘤^[14]以及几种非霍奇金淋巴瘤亚型中具有预后价值^[15]。在汇总分析中, Meignan 等^[16]回顾了三项前瞻性 FL 试验的成像和临床资料, 这些试验在入组时需要行 PET/CT。这些试验中包括的患者符合高肿瘤负荷或晚期疾病的标准并接受化学免疫疗法。发现中位数为 297cm³ 和 510cm³ 的 TMTV 是预测 OS 和无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 的最佳截止值。TMTV 大于 510cm³ 的患者 5 年 PFS 和 OS 分别为 33% 和 85%, 而 TMTV 小于 510cm³ 的患者分别为 65% 和 95%。升高的 TMTV 与晚期疾病、更高的淋巴结转移、结外和骨髓受累, 更高的 FLIPI 和 FLIPI2 评分以及更高的 $\beta 2$ 微球蛋白和乳酸脱氢酶相关。另有研究表明, 高 TMTV 与循环肿瘤细胞和无细胞 DNA 升高有关, 这两者都与较差的预后相关^[13]。尽管 TMTV 似乎是一种非常有前景的预测工具, 但 TMTV 计算并非常规可用和使用。随着软件的进步, 这些计算可以纳入 FDG-PET 报告中, 这将进一步增加预后参数, 以进一步帮助个体化治疗。

1.4 临床遗传性的风险模型

为了将遗传因素研究整合到经过验证的预后评分中, 国际合作对 FL 中已知复发突变的 74 个基因进行了深度测序^[17]。m7-FLIPI 是一种较新的预后评分, 除了基因突变外, 还包括临床因素, 以创建无失败生存的临床风险模型。它结合了 FLIPI, ECOG 表现状态, 以及 7 种基因 (*EZH2*, *ARID1A*, *MEF2B*, *EP300*, *FOXO1*, *CREBBP* 和 *CARD11*) 的突变状态。m7-FLIPI 将 R-CHOP 或 R-CVP 治疗的患者细分为高风险和低风险类别, 基于预测值之和, 5 年无失败生存率高风险组为 38.29%, 低风险组为 77.21%。基于新的风险类别, 研究队列中 44% 的患者, 以及最初被 FLIPI 归类为高风险的验证队列中 55% 的患者被 m7-FLIPI 重新分类为低风险组。M7-FLIPI 是一种很有前途的工具, 在 FL 研究中得到了更广泛的应用, 但仍有待前瞻性研究验证。

2 治疗

2.1 一线治疗

FL 的一线治疗包括放疗、单药利妥昔单抗、全身化疗或观察。对于局部 FL, NCCN 指南推荐单独使用放疗 (radiotherapy, RT) 治疗, 有 40%~50% 的患

者可以治愈^[18],对非邻近淋巴结区的Ⅱ期疾病患者或存在大体积疾病的患者,可采用RT联合低毒性免疫化学治疗方案^[19];对于肿瘤负荷低的患者,基于GELF标准,观察或单药利妥昔单抗是合适的选择^[20];对于肿瘤负荷高的患者,大量研究试验表明基于利妥昔单抗或者Obinutuzumab为基础的免疫化学治疗明显提高了FL一线治疗的反应率、PFS和OS^[21-22],另外,新出现的数据表明,利妥昔单抗加来那度胺是一种合理的治疗选择或一线FL治疗。

2.2 Obinutuzumab-苯达莫司汀

在FL中,Obinutuzumab和苯达莫司汀的组合在利妥昔单抗难治性患者中效果较好^[23]。正如前文所述,Obinutuzumab与苯达莫司汀联合治疗显著改善了FL预后。GADOLIN研究是一项开放标签、随机、3期研究,共396例患者,比较Obinutuzumab加苯达莫司汀与单独使用苯达莫司汀治疗复发/难治性FL的患者。随后接受长达2年Obinutuzumab维持治疗。Obinutuzumab加苯达莫司汀组的PFS明显长于苯达莫司汀单药治疗组(分别为中位数未达到vs 14.9个月)。Obinutuzumab加苯达莫司汀比苯达莫司汀单药治疗组的3~5级不良事件略高(68% vs 62%)^[24]。在最近一份中位随访时间为31.8个月的报告中,Obinutuzumab加苯达莫司汀组的中位PFS为25.8个月,而苯达莫司汀单药组为14.1个月。联合治疗组与单药治疗组分别有25.5%和34.9%的患者死亡^[23]。

2.3 干细胞移植

随着对患有早期治疗失败(early treatment failure,ETF)和多次复发的患者的潜在治疗选择的日益关注,人们重新关注干细胞移植(stem cell transplant,SCT),包括自体 and 同种异体。Casulo等^[25]比较了≤70岁未接受SCT的ETF患者(来自NLCS)和接受自体SCT患者(来自CIBMTR)的结果,发现两组ETF患者5年OS无差异(67% vs 60%);但也有相关报告指出患者在进展后早期接受自体SCT(即≤1年)有较高的OS(73% vs 60%)。Sureda等^[26]分析了从EBMT和CIBMTR接受匹配供体同种异体SCT的所有FL患者的结果,5年OS为61%,可以预见的是,化学疗法和更多的一线治疗与较低的OS相关。对于在急救治疗后至少部分缓解的ETF患者,通常建议自体SCT。对于对二线治疗无反应的

患者,建议同种异体SCT,减少强度调节。这与最近的专家评论^[27]以及2015年欧洲血液和骨髓移植学会报告基本一致,后者认为自体SCT是二线后化学敏感性疾病的实践标准,同种异体SCT作为自体SCT后复发的标准^[28]。

2.4 PI3K抑制剂

难治FL患者可能对之前的治疗方法反应不佳,对于这部分患者,靶向药物提供了替代治疗策略。PI3K抑制剂是一类新药,在惰性NHL中表现出显著优越性。过去3年美国食品和药物管理局(FDA)批准了3种PI3K抑制剂(idelalisib,copanlisib和duvelisib)用于治疗至少接受过2次治疗的FL患者^[29]。但这些新药反应也不持久,其中一些药物耐受性差、副作用大,copanlisib最常见的副作用是高血糖、高血压、肺部感染和中性粒细胞减少^[30];而duvelisib最常见不良事件是腹泻、中性粒细胞减少和皮疹^[31]。还需要更多的随机试验来评估这些药物,重点是固定的治疗持续时间和治疗顺序,以尽量减少毒副反应。

2.5 CAR-T细胞

嵌合抗原受体T细胞(chimeric antigen receptor T-cells,CAR-T细胞)是经过改造以表达与肿瘤细胞相关的抗原以引导患者免疫系统抵抗它的T细胞。这种相对较新型的细胞疗法已成功用于复发性淋巴瘤白血病(FDA和EMA)和DLBCL(FDA)^[32-34]。鉴于这些成果,对于需要替代治疗策略的FL患者,CAR-T治疗是较好的选择。Schuster等^[35]报道了用CLT019治疗的14例FL患者的延长随访,中位随访时间28个月,70%的患者(之前接受过中位数为5次的治疗)仍无进展,最初反应的患者中有89%持续缓解。毒性主要有细胞因子释放综合征以及神经毒性,但通常是轻微和可逆的。CAR-T细胞治疗FL的经验仍然有待进一步完善,几项正在进行的使用不同CAR-T细胞构建体的试验(如NCT03105336,NCT03568461,NCT02721407,NCT03277729,NCT03676504)将有助于更好地了解FL中CAR-T细胞治疗的预期,特别是是否存在能够可靠地预测持续性的生物标志物临床反应和CAR-T细胞持久性。CAR-T细胞仍未被批准用于FL,但对于可在临床试验中接受的多重复发患者而言,似乎是一个很好的选择。

3 小 结

FL 是一个高度可变的实体,具有显著的生物多样性。虽然临床研究已经确定了临床预后标志物,但很少有工具能够识别出一线治疗失败风险最高的患者^[36]。M7-FLIPI 作为疾病进展的预测因子,能够确定风险最高且需求最大的 FL 患者亚组^[17]。需要进一步的研究来建立可以克服基线时这种高风险的治疗策略。

易于复发的生物学特征已经指导了 FL 的药物开发,其中一些新的信号传导抑制剂正在临床试验中并获得监管部门的批准。随着这些抑制剂和免疫疗法的进入,开发经过验证的特定生物标志物和预测试验选择最有效的治疗 FL 的靶向药物将是未来淋巴瘤研究的主要目标之一。

参考文献:

- [1] Kahl BS. Follicular lymphoma:are we ready for a risk-adapted approach? [J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program,2017,(1):358-364.
- [2] Casulo C. Risk stratification in follicular lymphoma [J]. Best Pract Res Clin Haematol,2018,31(1):15-22.
- [3] Shadman M,Li H,Rimsza L,et al. Continued excellent outcomes in previously untreated patients with follicular lymphoma after treatment with CHOP plus rituximab or CHOP plus 131I-Tositumomab:long-term follow-up of phase III randomized study SWOG-S0016[J]. Clin Oncol,2018,36(7):697-703.
- [4] Sorigie M,Mercadal S,Alonso S,et al. Refractoriness to immunochemotherapy in follicular lymphoma:predictive factors and outcome[J]. Hematol Oncol,2017,35(4):520-527.
- [5] Luminari S,Biasoli I,Arca L,et al. The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma;a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi [J]. Ann Oncol,2013,24(8):2108-2112.
- [6] Hermans J,Krol AD,van Groningen K,et al. International prognostic index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades [J]. Blood,1995,86(4):1460-1463.
- [7] Solal-Celigny P,Roy P,Colombat P,et al. Follicular lymphoma international prognostic index[J]. Blood,2004,104(5):1258-1265.
- [8] Federico M,Bellei M,Marcheselli L,et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2:a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project[J]. Clin Oncol,2009,27(27):4555-4562.
- [9] Nooka A,Nabhan C,Zhou X,et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the National LymphoCare study (NLCS):a prospective US patient cohort treated predominantly in community practices[J]. Ann Oncol,2013,24(2):441-448.
- [10] Bachy E,Maurer MJ,Habermann TM,et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated initially with immunochemotherapy [J]. Blood,2018,132(1):49-58.
- [11] Casulo C,Byrtek M,Dawson KL,et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide,doxorubicin,vincristine,and prednisone defines patients at high risk for death:an analysis from the National LymphoCare Study [J]. Clin Oncol,2015,33(23):2516-2522.
- [12] Lansigan F,Barak I,Pitcher B,et al. The prognostic significance of PFS24 in follicular lymphoma following first line immunotherapy;a combined analysis of 3 CALGB trials[J]. Cancer Med,2019,8(1):165-173.
- [13] Delfau-Larue MH,van der Gucht A,Dupuis J,et al. Total metabolic tumor volume,circulating tumor cells,cell-free DNA:distinct prognostic value in follicular lymphoma[J]. Blood Adv,2018,2(7):807-816.
- [14] Kanoun S,Rossi C,Berriolo-Riedinger A,et al. Baseline metabolic tumour volume is an independent prognostic factor in Hodgkin lymphoma [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging,2014,41(9):1735-1743.
- [15] Cottreau AS,Becker S,Broussais F,et al. Prognostic value of baseline total metabolic tumor volume (TMTVO) measured on FDG-PET/CT in patients with peripheral T-cell lymphoma(PTCL) [J]. Ann Oncol,2016,27(4):719-724.
- [16] Meignan M,Cottreau AS,Versari A,et al. Baseline metabolic tumor volume predicts outcome in high-tumor-burden follicular lymphoma:a pooled analysis of three multicenter studies[J]. Clin Oncol,2016,34(30):3618-3626.
- [17] Pastore A,Jurinovic V,Kridel R,et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma:a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry[J]. Lancet Oncol,2015,16(9):1111-1122.
- [18] Sorigie M,Tuset V,Sancho JM. Treatment of localized-

- stage follicular lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2018, 101: 245–256.
- [19] MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03 [J]. *Clin Oncol*, 2018, 36(29): 2918–2925.
- [20] Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 424–435.
- [21] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2005, 106(12): 3725–3732.
- [22] Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1331–1344.
- [23] Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received Obinutuzumab plus Bendamustine induction and Obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study [J]. *Clin Oncol*, 2018, 36(22): 2259–2266.
- [24] Sehn LH, Chua N, Mayer J, et al. Obinutuzumab plus bendamustine versus bendamustine monotherapy in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (GADOLIN): a randomised, controlled, open-label, multicentre, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(8): 1081–1093.
- [25] Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national LymphoCare study and Center for International Blood and Marrow Transplant Research Analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(6): 1163–1171.
- [26] Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the lymphoma working party of the EBMT and the lymphoma committee of the CIBMTR [J]. *Cancer*, 2018, 124(8): 1733–1742.
- [27] Norman JE, Schouten HC, Dreger P, et al. The role of stem cell transplantation in the management of relapsed follicular lymphoma in the era of targeted therapies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(6): 787–797.
- [28] Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for Allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015 [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(8): 1037–1056.
- [29] Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kd inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(11): 1008–1018.
- [30] Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase inhibition by copanlisib in relapsed or refractory indolent lymphoma [J]. *Clin Oncol*, 2017, 35(35): 3898–3905.
- [31] Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study [J]. *Blood*, 2014, 123(19): 2944–2952.
- [32] Park JH, Riviere I, Gonen M, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 449–459.
- [33] Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(5): 439–448.
- [34] Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531–2544.
- [35] Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2545–2554.
- [36] Luminari S. Personalised approach in follicular lymphoma [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(11): 1431–1432.