

现状篇



中国淋巴瘤新发病和死亡例数居全球之首

王宁 | 北京市肿瘤防治研究办公室副主任

据世界卫生组织 GLOBOCAN 数据,2020 年全球淋巴瘤新发病例为 803843 例、发病率为 10.3/10 万,死亡病例为 400246 例、死亡率为 5.1/10 万。

2020 年,中国淋巴瘤发病率为 8.3/10 万、死亡率为

5.1/10 万,是全球淋巴瘤新发病和死亡例数最多的国家。其中,男性淋巴瘤世标发病率(6.4/10 万)、世标死亡率(3.8/10 万)和 5 年患病率(24.7/10 万)指标均高于女性(分别为 4.9/10 万、2.7/10 万和 21.5/10 万)。

病因篇



淋巴瘤发生与五大因素相关

张晓娟 | 郑州人民医院血液内科副主任医师

淋巴瘤是起源于淋巴结对淋巴组织中的淋巴细胞,在分化发育和免疫应答过程中恶性克隆性增生所致的一组疾病。根据组织病理学特征,将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类,约 85%的淋巴瘤为 NHL。

淋巴瘤的根本病因尚不明确,目前认为五大因素与淋巴瘤的发生相关。一是持续病毒感染,主要包括 EB 病毒、嗜人 T 淋巴细胞 1 型病毒(HTLV-1)和人疱疹病毒 8 型(HHV-8)。

二是特殊细菌感染。胃黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤的发生与幽门螺杆菌(HP)感染有关。90%以上的胃 MALT 淋巴瘤存在 HP 感染,HP 感染人群的淋巴瘤发生率明显高于正常人群,且清除 HP 后,早期肿瘤能获得缓解。

三是免疫功能失调。首先,免疫缺陷分为先天性和获得性,这些疾病常伴随 T 细胞功能的受损,影响机体对病毒感染和新生恶性细胞的免疫应答。器官移植患者中发生淋巴瘤增殖性疾病者超 20%;

在 HIV 感染者中,NHL 的风险随生存期的延长而上升,发病率较普通人群升高 60~100 倍。

患类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和 Sjögren 综合征等自身免疫性疾病的患者,NHL 的发病率比普通人群升高数倍,在病情严重的患者中,这种相关性更加明显;患干燥综合征、有结节病病史或家族史者,HL 的患病风险增加。

四是遗传性因素。有文献报道,家族性 HL 占有 HL 的 4.5%。一个家族中可以出现多个病例,HL 患者的第一代亲属发生该病的风险比普通人群升高 5 倍;单卵双生同胞之一发生 HL,另一同胞发生该病的风险是异卵双生者的 100 倍。NHL 的家族聚集现象也有报道,近亲中有某种血液/淋巴系统恶性疾病史者,NHL 发病风险可增加 2~4 倍。

五是不良环境因素。研究发现血清多氯联苯(PCB)水平较高与 NHL 风险升高显著相关。在流行病学研究中,许多化学暴露与 NHL 风险升高有一定关系,如溶剂、杀虫剂、除草剂、燃料、油、灰尘等。另外,高脂高蛋白饮食可能使 NHL 的风险升高 2 倍。

诊断篇



病理学检查是诊断淋巴瘤的金标准

刘琳 | 昆明医科大学第二附属医院血液内科主任医师

淋巴瘤最常见最典型的局部症状是颈部、腋窝或腹股沟出现无痛性进行性淋巴结肿大,表面光滑,质地韧而不是硬,大多可以推动。全身症状包括不明原因的发热、盗汗、消瘦、皮肤瘙痒、乏力等。

淋巴瘤可发生在身体的任何部位,所以因病累及的组织器官不同,引起的症状也各不相同。如咽部淋巴瘤可出现吞咽困难;鼻腔淋巴瘤可出现鼻塞、鼻出血;如累及肺门和纵膈表现为咳嗽、胸闷、呼吸困难等症状;胃肠道淋巴瘤可出现腹部包块、腹痛、腹泻、呕血、黑便、肠梗阻等症状;累及胸腰椎表现为骨痛、腰背痛;中枢神经系统淋巴瘤可出现头痛、头晕、癫痫、面瘫、肢体活动不灵等。

淋巴瘤的临床表现千差万别,症状不典型,患者可首诊于临床各个科室。如没有感染,却反复发热,体温在 38~39℃;淋巴结进行性肿大,没有疼痛炎症的症状;夜间出汗多;不明原因的体重减轻;伴有乏力、贫血、出血倾向、皮肤瘙痒等情况,就要提高警惕,到血液科或淋巴瘤专科就诊。

淋巴结肿大不一定是淋巴瘤。患者首先需做详细的病史采集、体格检查,重点关注全身浅表淋巴结、皮肤、肝、脾等。为明确诊断,一般建议患者行淋巴结活检,应选择最有代表性的淋巴结病灶,并尽量完整切除。如果浅表淋巴结无肿大,可行超声或 CT 引导下空心针穿刺活检,也可行胃镜下活检。

需要注意的是,淋巴瘤起病隐匿,表现复杂,有的患者需要经历若干次活检方能确诊。活检获得的组织标本,要尽快送至病理科进行规范的组织处理和切片制作。病理学检查是诊断淋巴瘤的金标准。病理医生通过组织形态学分析、免疫组化检查、流式细胞术分析、遗传学和分子病理检测等技术明确淋巴瘤的病理类型。

确诊淋巴瘤后,治疗前为了明确侵犯的范围、分期和评估预后,还需进行体能状态评分和实验室检查。如果怀疑有中枢神经系统侵犯,还需做脑脊液常规、生化和细胞学检查。

治疗篇



多学科综合治疗是淋巴瘤治疗原则

丁晓庆 | 北京中医药大学东方医院血液病科主任医师

多学科综合治疗是淋巴瘤的治疗原则,包括内科治疗、放疗及必要的手术治疗等。放疗是淋巴瘤综合治疗的重要组成部分,实施中如何选择放射治疗的线束、放射野和剂量,由具体病例的治疗目的和诊疗条件决定。

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的恶性淋巴瘤,治疗模式是以内科治疗为主的多学科综合治疗。治疗策略应根据患者的年龄、一般状态、国际预后指数(IPI)评分、临床分期、是否有大肿块和变异亚型等因素而定,进行分层治疗。对高肿瘤负荷患者,可以在正规化疗开始前给予一个小剂量的诱导治疗,以避免肿瘤溶解综合征的发生。

具体而言,I 和 II 期 DLBCL 的一线治疗,推荐选择 R-CHOP 方案±ISRT; III 和 IV 期患者的一线治疗首先推荐参加临床试验或 R-CHOP 方案。另外,对适合或不适合高剂量化疗联合自体造血干细胞移植(HDT/ASCT)的患者,都有相应的解救治疗方案。解救治疗失败的患者,可选择抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)治疗。

根据肿瘤生长速度,伯基特淋巴瘤的侵袭性最高,治疗一般以化疗为主,但

CHOP 方案疗效不理想,高剂量强化治疗及联合利妥昔单抗可提高疗效。同时应进行中枢神经系统预防性治疗,避免肿瘤溶解综合征的发生。

而非特指型外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL-NOS)本身是一组异质性疾病,其最佳治疗方案和治疗策略仍在探索中。I~IV 期患者首先推荐参加合适的临床试验,或 4~6 个周期化疗±受累淋巴结照射或受累部位照射(ISRT)。复发难治的 PTCL-NOS 患者二线治疗达到完全缓解(CR)后,可以考虑 HDT/ASCT 或异基因造血干细胞移植。

此外,化、放疗期间配合中医药治疗可以减少毒增效,减轻化、放疗的消化道反应、骨髓抑制、周围神经炎等不良反应,增加疗效。对化、放疗结束的患者,中医药可以通过调整身体阴阳平衡状态,改善体质,提高免疫功能,促进患者康复。

预防篇



做好淋巴瘤预防·守护个人健康

郭莉 | 新疆医科大学附属肿瘤医院淋巴瘤内科主任医师

就淋巴瘤预防而言,首先应保持良好的精神状态,劳逸结合。长期过劳会拖垮淋巴系统。及时合理地纾解生活和工作压力,保持轻松的状态,是保护淋巴、预防淋巴瘤的重要方法。

其次,均衡膳食。以易消化吸收为宜,荤素搭配、粗细兼食。不偏食、不过多忌食,更不要暴饮暴食。对果蔬进行去除农药等抗污染处理。

再次,增强免疫力。坚持体育锻炼,建议每周进行 3~5 次、每次不少于 30 分钟的中等强度有氧运动。可适度在阳光下运动,让体内酸性物质随汗液排出体外。但不能过劳,避免引发皮肤癌。

第四,规律生活。养成良好的生活习惯,保持弱碱性体质。保证充足的睡眠,不熬夜、不抽烟,远离二手烟,不过量饮酒。

第五,远离被污染的环境和有毒物质。射线和化学污染物会刺激淋巴系统,远离辐射及有害化学物质。少接触有机溶剂、杀虫剂、除草剂,减少染发,建议每年不超过 2 次。新装修房屋充分通风后再入住。

第六,及时治疗慢性炎症。某些细菌、病毒感染常被认为是淋巴异常的风险因素。慢性感染如牙龈炎、上呼吸道感染,以及结核、肿瘤等都可能破坏淋巴系统,需及时治疗,控制慢性感染。

最后,自查和定期体检。洗澡时是自我检查的最好时机。自查淋巴结建议以食指、中指、无名指 3 根手指的末端指腹,在体表进行触摸和轻度按压,感受淋巴结的大小、质地、界限等。注意不要掐捏,因为有可能把皮下组织误以为是肿大的淋巴结。淋巴结的质地、滑动性等是判断其性质的重要依据。病变的淋巴结,摸起来像是在触摸鼻尖或额头,质地坚韧或偏硬;正常的淋巴结质软如唇,触摸时可自由移动。

对于深层淋巴结肿大,需定期体检才能发现。一般人群可每 2~3 年做 1 次临床体检;高危人群应每年做 1 次临床体检,包括医生对浅表淋巴结和肝脏脾脏进行触诊,浅表淋巴结、肝脏脾脏和腹腔淋巴结 B 超,血常规检查等。

做好淋巴瘤的预防,守护健康,人人有责!

创新篇



为淋巴瘤患者深度缓解提供优解

李建勇 | 江苏省人民医院血液科主任

新药的不断出现使慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)治疗模式不断发展,而布鲁顿酪氨酸激酶抑制剂(BTKi)的出现,使 CLL/SLL 治疗模式从化学免疫治疗为主的有限期治疗进入 BTKi 的无限期治疗。随着抗 CD20 单抗联合 BCL-2 抑制剂的加入,CLL/SLL 治疗模式的一个热点是向以 BTKi 为基础的有限疗程联合治疗模式转变。

目前,CLL/SLL 有限疗程/固定周期治疗广义上有两种模式。第一种模式是确定好治疗周期数的有限疗程,如既往化学免疫治疗的 FCR、BR 方案等。在新药范畴下,该治疗模式被列入临床试验和指南推荐中,包括比较 BCL-2 抑制剂联合 CD20 的 CLL14 研究的一年期有限疗程,或 BTKi 和 BCL-2 抑制剂的 CAPTIVATE 研究与 GLOW 研究整体治疗模式。

第二种模式更进一步,是微小残留病灶(MRD)驱动下的有限疗程,注重患者在治疗过程当中所达到的缓解深度,根据设定的终点确定有限周期治疗的时间长度。如果早期达到深度缓解,该部分患者可能接受治疗的时间长度会更短,达到停药的时间长度会更长。

BTKi 单药治疗模式带来的长期药物暴露可能会存在药物耐受性、经济负担等问题,因此一些年轻患者或老年体能状态较好的患者,对有限周期/固定周期的需求不断提高。未来 CLL 治疗过程当中,整体治疗模式会逐渐变成主要模式之一。

在新药时代下,有限疗程/固定疗程主要分三大类。第一类是 BTKi 联合化学免疫治疗,是一种新型可及的方案。国外新近研究指出,该方案 5 年的长期随访结果和国内近 3

年的随访结果均显示该方案对于没有高危不良因素(TP53 突变和/或缺失、复杂核型等)的患者疗效显著,缓解更深,可实现停药并长期生存;第二类是 BTKi 联合 BCL-2 抑制剂,已开展多个 III 期随机临床以及 II 期单臂探索性研究;第三类是 BCL-2 抑制剂联合 CD20 抗体,主要以 CLL14 研究和 MURANO 研究作为代表性研究。

BTKi 联合化学免疫治疗具有重大的现实价值。首先,患者接受 BTKi 联合 BCL-2 抑制剂,经济负担较重。其次,BTKi 联合 FCR 方案,不论 IGHV 是否突变,如不合并 TP53 异常,临床实际上有等价的疗效。同样,在 BTKi 联合 FCG 方案的早期探索队列中,特别是在体能状态良好的 IGHV 突变患者中,3 个疗程联合化学免疫治疗,就能达到较高的 MRD 阴性,绝大部分患者能够达到一年期的停药状态进入随访。因此,不管是结合中国国情,还是结合疗效数据,有限疗程/固定疗程都有进一步探索的价值。

探索不同药物联合进行有限疗程/固定周期治疗已成趋势,奥布替尼联合 FCG 的有限疗程方案也是备受关注的联合方案之一。奥布替尼是第二代 BTKi,相较第一代,临床研究数据证实其不良反应事件相对少,特别是心脏不良反应事件;此外,在同样的随访时间内,从单药 BTKi 角度,完全缓解(CR)率以及 MRD 阴性获得存在优势。当奥布替尼联合 FCG 治疗后,随着第三代 CD20 抗体(奥妥珠单抗)的加入,从 MRD 阴性和 CR 率看,有更进一步的协同和提升作用。同样奥布替尼可能并不会影响到 CD20 抗体的 ADCC 作用。因此,奥布替尼有限疗程联合治疗方案在整体疗效上有比较突出的效果。

目前该临床研究已入组结束,初步的 CR 率和 MRD 的效果分析显示出令人满意的治疗效果。期待在长期随访之后,真正看到从这个方案当中获益,并达到临床治愈的患者。

整体而言,奥布替尼具有更高的 CR 率、更深的缓解深度,助力更稳停药。奥布替尼联合化学免疫治疗适用于年轻的、体能状态良好、没有明确合并症的预后良好(如没有 TP53 异常、没有复杂核型等)患者。奥布替尼有限疗程/固定周期联合方案可作为有限疗程联合治疗方案的有效组合。