

《原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤诊治中国专家共识 (2024 年版)》解读

徐兵¹ 赵海军¹

[摘要] 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL)是一种原发于纵隔的侵袭性大 B 细胞淋巴瘤,具有独特的临床、病理及分子学特征。近年来,对 PMBL 发病机制的认识、诊断及治疗均有不同程度的进展,特别是新药治疗领域取得了较大突破。为提高我国临床医师对 PMBL 的诊断及治疗水平,中华医学会血液病分会淋巴细胞疾病学组和中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟组织相关专家,制订了《原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤诊治中国专家共识(2024 年版)》。为更好地指导临床实践,文章拟对该共识的诊断及个体化分层治疗部分进行解读。

[关键词] 原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤;专家共识;个体化分层治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.002

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Interpretation of Chinese expert consensus on the diagnosis and management of primary mediastinal large B-cell lymphoma(2024)

XU Bing ZHAO Haijun

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University and Institute of Hematology, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Hematology Medical Quality Control Center, Key Laboratory of Xiamen for Diagnosis and Treatment of Hematological Malignancy, Xiamen, 361003, China)

Corresponding author: XU Bing, E-mail: xubingzhangjian@126.com

Abstract Primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBL) is an aggressive B-cell lymphoma that is thought to arise from thymic(medullary) B cells and has unique clinicopathologic and molecular features. In recent years, the understanding of the pathogenesis and treatment of PMBL has been updated to varying degrees, particularly in the area of new drug therapy. In order to improve the diagnosis and treatment of PMBL in China, the Lymphocyte Disease Group of the Chinese Medical Association(CMA) and the Anti-Lymphoma Alliance of the Chinese Society of Clinical Oncology commissioned a group of experts to formulate the "Chinese expert consensus on the diagnosis and management of primary mediastinal large B-cell lymphoma(2024)". To better guide clinical practice, this paper intends to interpret the diagnostic part and individualized stratified treatment of this consensus.

Key words primary mediastinal large B-cell lymphoma; expert consensus; individualized stratified treatment

原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBL)是一种原发于纵隔的侵袭性大 B 细胞淋巴瘤,具有独特的临床、病理及分子学特征,被归类为大 B 细胞淋巴瘤的一个独立亚型。根据中国淋巴瘤病理研究协作组发布的数据, PMBL 占 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的 3.74%^[1],发病率相对较低。国内一项回顾性研究显示,我国 PMBL 患者 5 年的无进展生存(PFS)率及总生存(OS)率分别为 69%和 75%^[2],仍有较大

的改善空间。然而,目前仍缺乏相关指南或共识对 PMBL 的诊治进行规范化的指导。为此,中华医学会血液病分会淋巴细胞疾病学组和中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟组织相关专家组根据国际上相关指南及循证医学证据,讨论并制定本版共识,旨在规范我国临床医师对 PMBL 患者的诊治,提高 PMBL 患者的疗效和预后。本文将针对共识中重点内容作详细解读。

1 诊断部分

精准的病理诊断是肿瘤患者精准治疗的前提和基础。为保证 PMBL 病理诊断的准确性及前沿性,共识制定过程中邀请了国内病理学知名专家参

¹厦门大学附属第一医院,厦门大学血液病学系,厦门市血液病质控中心,厦门市血液治疗精准诊治重点实验室(福建厦门,361003)

通信作者:徐兵, E-mail: xubingzhangjian@126.com

与了此部分的撰写及审稿。

PMBL 诊断主要依赖典型临床表现结合病理形态学和免疫组织化学等检查。因疾病以纵隔占位为主,给病理取材带来较大挑战。PMBL 具有广泛的纤维化特点,空芯针穿刺活检经常只能获得仅含纤维组织或已破坏的、无诊断价值的肿瘤细胞;而针吸活检的标本不能提供足够数量、保存完好的肿瘤细胞用于确诊。为获取充足的组织,共识关于病理的取材首先推荐病变部位切取活检,最常用的包括经颈纵隔镜活检术、前纵隔切开术或胸腔镜活检术,建议依据病灶的不同位置及患者意愿进行相应的选择。PMBL 的鉴别诊断包括良性疾病和恶性肿瘤,良性疾病有表现为纵隔受累的感染和炎症性疾病,而恶性肿瘤有非特指性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL,NOS)累及纵隔、经典型霍奇金淋巴瘤及纵隔灰区淋巴瘤(MGZL)等。疑似 PMBL 患者,共识建议采用包括 PET/CT、骨髓活检、病理和免疫组织化学等方法进行评估和鉴别诊断。少数疑难病例建议结合分子学检查或病理会诊,以防误诊。

1.1 与 DLBCL,NOS 的鉴别要点

初诊时,PMBL 可能会出现胸腔外部位累及,但仅局限于锁骨上和颈部淋巴结等部位,若有骨髓或远处淋巴结受累的患者可能是 DLBCL,NOS 伴纵隔受累,进一步结合免疫组织化学区分。与 DLBCL,NOS 不同,PMBL 通常缺乏表面和细胞质免疫球蛋白表达,表达 CD30(弱)、TRAF-1 和核 c-Rel、CD200 和 MAL。

1.2 与结节硬化性霍奇金淋巴瘤鉴别要点

PMBL 和结节硬化性霍奇金淋巴瘤具有较多相似的临床、病理和分子学特征,临床均常见于年轻女性,多表现为纵隔大包块,病理特征均有纤维化及 RS 细胞等,且两者基因表达谱也相似,均常出现 PD-L1 和 PD-L2 编码基因扩增等,需借助于免疫组织化学进行鉴别,与结节硬化性霍奇金淋巴瘤不同,PMBL 细胞通常表达全 B 细胞抗原,弱表达 CD30,常表达 MAL-1 和 CD200,极少表达 CD15。

1.3 与 MGZL 鉴别要点

2022 年《世界卫生组织(WHO)造血淋巴肿瘤分类》第 5 版修订仍将 MGZL 作为独立的疾病亚型^[3],其形态学、免疫表型、分子遗传学等特征介于 PMBL 和结节硬化性霍奇金淋巴瘤之间,预后较差。MGZL 诊断要求形态学上肿瘤细胞较多,背景细胞较少,免疫表型至少强表达 2 个以上泛 B 标志^[4]。

2 治疗部分

2.1 初始治疗

PMBL 患者大多预后良好,接受免疫化疗联合

或不联合局部放疗方案 5 年 OS 率超过 80%^[5],甚至有研究报道达 97%^[6]。但如何选择一线治疗目前仍未完全明确,国际指南推荐也存在一定的差异^[7-9]。本共识结合国内具体临床实践情况推荐较为广泛使用的 2 种方案作为一线治疗的选择。需要重点说明的是选择 DA-EPOCH-R 方案时,需要粒细胞集落刺激因子支持、加强感染预防等措施,化疗强度和规范是实现疗效的保证^[6]。近期一项研究提示疾病分子学特征可能有助于治疗方案的选择,如存在 CD58 突变的患者选择 DA-EPOCH-R 方案可能更佳;而 DUSP2 突变的患者选择 R-CHOP 方案就可获得很好的疗效,减少化疗强度^[10]。

PMBL 属于放疗敏感性肿瘤,早期研究证明巩固性纵隔放疗可提高疗效,但长期随访结果发现放疗的远期不良反应较明显,如第二肿瘤和心脏不良反应等,降低了患者的生存。因此,在保证近期疗效的同时,如何降低远期不良反应也是临床医生在制定治疗决策中需要考虑的重要问题。化疗结束后根据¹⁸F-FDG PET/CT(PET_{EOT})结果指导分层巩固性放疗,在不影响治愈的前提下,可降低放疗巩固人群比例^[5],因此,本共识推荐采取了这一策略,在保证疗效的前提下降低治疗相关不良反应。国际结外淋研究组正在进行的一项前瞻对照研究试图回答这一问题(注册号: NCT01599559)。¹⁸F-FDG PET/CT 阴性预测值较高,但阳性预测值有限,治疗后纵隔炎性组织和组织反应,都可能导致假阳性。采用 Deauville 评分法,PET_{EOT} 评分为 4~5 分患者的处理,本共识推荐结合活检病理结果进行分层治疗。需要说明的是,此建议并非来自临床研究结论,而是希望通过规范临床实践流程积累更多数据,为将来建立标准提供依据。

2.2 难治/复发患者的治疗

原发难治或经传统挽救治疗未获得部分缓解以上疗效的 PMBL 患者预后较差,2 年 PFS 率和 OS 率均低于 30%^[11-12],优先考虑进入临床试验。近年难治/复发 PMBL 患者采用单一药物治疗的效果均不尽如人意,如维布妥昔单药总有效率仅 17%^[13],帕博利珠单抗单药治疗 4 年 PFS 率也仅为 33.0%^[14],自体干细胞移植的疗效也不及弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者^[12],细胞治疗远期疗效仍待提高^[15]。目前尚无相关指标能有效预测疗效和指导难治/复发 PMBL 患者治疗方案的选择,因此如何优化近年获批新药(如 PD1 抑制剂、维布妥昔和嵌合抗原受体 T 细胞等)与传统化疗、放疗及自体/异体干细胞移植之间的联合是目前这类患者治疗探索的主要方向。策略之一:PD1 抑制剂联合维布妥昔^[16]或吉西他滨、长春瑞滨和聚乙二醇化脂

质体多柔比星(GVD)^[17]等方案挽救治疗,结合疗效等具体情况桥接细胞治疗、自体干细胞移植等;对于造血干细胞动员失败或骨髓内肿瘤细胞持续存在等情形下的难治/复发 PMBL 患者也可考虑异体干细胞移植治疗,并根据患者具体情况选择 PD1 抑制剂的维持治疗;策略之二:免疫治疗方案,如正在进行的临床研究,探索 PD1 抑制剂联合细胞治疗在难治/复发 PMBL 中的疗效及安全性(注册号:NCT05934448)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例 10002 例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115.
- [2] Liu X, Deng T, Guo X, et al. A retrospective analysis of outcomes for primary mediastinal large B-cell lymphoma treated with RCHOP followed by radiotherapy or front-line autologous stem cell transplantation[J]. Hematology, 2017, 22(5): 258-264.
- [3] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms[J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1720-1748.
- [4] Pittaluga S, Nicolae A, Wright GW, et al. Gene Expression Profiling of Mediastinal Gray Zone Lymphoma and Its Relationship to Primary Mediastinal B-cell Lymphoma and Classical Hodgkin Lymphoma [J]. Blood Cancer Discov, 2020, 1(2): 155-161.
- [5] Hayden AR, Tonseth P, Lee DG, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using RCHOP: impact of a PET-adapted approach[J]. Blood, 2020, 136(24): 2803-2811.
- [6] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2013, 368(15): 1408-1416.
- [7] Vitolo U, Seymour JF, Martelli M, et al. Extranodal diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal B-cell lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2016, 27(suppl 5): 91-102.
- [8] Zelenetz AD, Gordon LI, Chang JE, et al. NCCN Guidelines[®] Insights: B-Cell Lymphomas, Version 6. 2023[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2023, 21(11): 1118-1131.
- [9] Cwynarski K, Marzolini M, Barrington SF, et al. The management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a British Society for Haematology Good Practice Paper[J]. Br J Haematol, 2019, 185(3): 402-409.
- [10] Noerenberg D, Briest F, Hennch C, et al. Genetic Characterization of Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: Pathogenesis and Patient Outcomes[J]. J Clin Oncol, 2024, 42(4): 452-466.
- [11] Camus V, Rossi C, Sesques P, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study[J]. Blood Adv, 2021, 5(19): 3862-3872.
- [12] Kuruvilla J, Pintilie M, Tsang R, et al. Salvage chemotherapy and autologous stem cell transplantation are inferior for relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma compared with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49(7): 1329-1336.
- [13] Zinzani PL, Pellegrini C, Chiappella A, et al. Brentuximab vedotin in relapsed primary mediastinal large B-cell lymphoma: results from a phase 2 clinical trial [J]. Blood, 2017, 129(16): 2328-2330.
- [14] Vassilakopoulos TP, Panitsas F, Mellios Z, et al. Incidence and risk factors for central nervous system relapse in patients with primary mediastinal large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. Hematol Oncol, 2023, 41(1): 97-107.
- [15] 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.
- [16] Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up [J]. Blood Adv, 2023, 7(18): 5272-5280.
- [17] Mei Q, Zhang W, Liu Y, et al. Camrelizumab Plus Gemcitabine, Vinorelbine, and Pegylated Liposomal Doxorubicin in Relapsed/Refractory Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: A Single-Arm, Open-Label, Phase II Trial [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(17): 4521-4530.

(收稿日期:2024-04-15)

(本文编辑:阮方)