

弥漫大B细胞淋巴瘤的预后影响因素研究进展

邵乐天¹, 李 燕^{2*}

¹新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐

²新疆维吾尔自治区人民医院血液科, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年12月4日; 录用日期: 2023年12月28日; 发布日期: 2024年1月5日

摘 要

弥漫大B细胞淋巴瘤(Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)作为非霍奇金淋巴瘤常见的亚型, 具有高度的异质性。目前, 迫切需要建立精确的预后模型对DLBCL分层, 以开发更加个体化的DLBCL治疗方案。当前广泛应用于临床的预后模型, 主要是基于IPI的临床变量。随着病理学、实验室和分子生物学特征对DLBCL患者预后的意义不断加深, 可以提高现有模型的分层和预后能力。探索一个最佳的预后模型是目前研究的热点。本文回顾了常见的三种预后模型, 分析其存在的缺陷, 并对新的临床参数和生物标志物的预后分层价值进行综述。

关键词

弥漫大B细胞淋巴瘤, 预后, 预后模型

Research Progress on Prognostic Factors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Letian Shao¹, Yan Li^{2*}

¹Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

²Department of Hematology, Xinjiang UIGER Municipal People's Hospital, Urumqi Xinjiang

Received: Dec. 4th, 2023; accepted: Dec. 28th, 2023; published: Jan. 5th, 2024

Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (Diffuse large B cell lymphoma, DLBCL), as a common subtype of non-Hodgkin's lymphoma, is highly heterogeneous. At present, it is urgent to establish an accurate prognostic model to stratify DLBCL in order to develop a more individualized treatment plan for

*通讯作者。

文章引用: 邵乐天, 李燕. 弥漫大B细胞淋巴瘤的预后影响因素研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 126-130.
DOI: 10.12677/acm.2024.141018

DLBCL. At present, the prognosis model which is widely used in clinic is mainly based on the clinical variables of IPI. With the increasing significance of pathological, laboratory and molecular biological characteristics in the prognosis of patients with DLBCL, the stratification and prognostic ability of existing models can be improved. To explore an optimal prognostic model is the focus of the current research. This paper reviews three common prognostic models, analyzes their defects, and reviews the prognostic stratification value of new clinical parameters and biomarkers.

Keywords

Diffuse Large B Cell Lymphoma, Prognosis, Prognostic Model

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤是一组临床特征、组织学形态、基因及分子表型等方面呈高度异质性的恶性肿瘤。作为成年人中最常见的淋巴瘤类型, 约占所有淋巴瘤病例的 30% [1]。对 DLBCL 患者进行精准的预后分层, 早期识别高危患者并选择合适的治疗方案尤为重要。1993 年首次建立 DLBCL 预后模型, 之后又提出该预后模型的变体。但这些评分系统均局限在传统 IPI 的 5 个临床指标[2] [3] [4]。随着 DLBCL 越来越多的其他预后因素被发现, 已经尝试将病理学、实验室和分子生物学特征整合到当前的预后模型中。然而这些因素复杂、重叠、相互作用, 目前还没有一个预后模型可以很好地结合这些变量。本文回顾了常见预后模型在临床应用中的局限性, 并对 PET-CT、分子遗传学标志物、肿瘤微环境、循环肿瘤 DNA 的预后评估价值进行综述。

2. 三种常见预后模型

国际预后指数(International prognostic Index, IPI)评分系统至今依然在使用[2]。仍然是侵袭性淋巴瘤患者风险分层的良好模型。但是 IPI 是在利妥昔单抗应用之前开发的。随着利妥昔单抗的广泛应用, 显著延长了 DLBCL 的生存时间并提高了患者治愈率。使传统的 IPI 评分系统, 在 DLBCL 患者预后评估的准确性和风险分层能力上出现下降。2007 年提出修订后的 IPI (Revised International prognostic index, R-IPI) 专为初诊为 DLBCL 的患者开发, 对接受 R-CHOP 治疗的患者更好地进行风险分层[4]。R-IPI 与 IPI 的风险因子和评分系统相同, 但它将 IPI 的 4 个风险分层简化为 3 个[4]。据报道, R-IPI 比 IPI 评分简单, 并且其它在区分患者的长期预后方面比 IPI 表现更好[4]。但其优越性一直存在争议[5], 对高危患者的鉴别能力依然较弱。

为了改进 IPI 和 R-IPI, 2014 年提出美国国家综合癌症网络 IPI (National Comprehensive Cancer Network, NCCN-IPI), 为新诊断的 DLBCL 并接受 R-CHOP 治疗的患者开发了增强的 NCCN-IPI 评分[3]。更细化了年龄和 LDH 水平分层, 确切了结外受累部位, 能更好地区分出高危人群。为了更好地证明 NCCN-IPI 对 DLBCL 患者的预后预测能力。RUPPERT 等人[6]前瞻性的比较 IPI、R-IPI 和 NCCN-IPI 在 DLBCL 预后中的作用, 研究发现 NCCI-IPI 的低危组和高危组差距最大, 可以更好地对 DLBCL 患者进行危险分层。但是该研究缺乏外部验证结果。WARNNISSORN 等人[7]使用外部验证比较 IPI、R-IPI 和 NCCN-IPI 在接受 R-CHOP 治疗的新诊断 DLBCL 患者的 2 年无进展生存期方面的预测作用。发现与先前研究中的 IPI

和 R-IPI 相比, NCCN-IPI 是最好的预后指标。然而, 接受 R-CHOP 治疗的 DLBCL 患者的预后模型需要更新或整合新的生物标志物将辨别力提高。

DLBCL 预后因素可分为病理学、实验室和分子生物学特征, 这些因素复杂、重叠、相互作用。目前还没有一个预后模型可以较好的结合这些变量, 广泛使用的模型以临床变量为主。这些模型普遍存在一些问题: 1) 不能进行动态评估。DLBCL 的预后是个动态的过程, 需要根据治疗情况和疾病发展改变, 所以理想的预后模型也应该是动态的。2) 预后评估的误差。当前模型可能低估或高估某些 DLBCL 的 OS 或 PFS。3) 无法识别生存率非常低的患者亚组。即使研究表明 NCCN-IPI 优于 IPI, 但是二者之间的差异可能不足以对 DLBCL 患者做出更好的治疗决策。需要大量的研究纳入其他预后相关指标, 以期完善当前预后模型的短板。

3. PET-CT 的预后评估价值

PET 和 18 氟脱氧葡萄糖(2-[18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose, [18F]FDG)目前已成为淋巴瘤中最有价值的成像技术。在过去几年中, [18F]FDG-PET/CT 在 DLBCL 患者的评估中发挥了主导作用。由于当前的预后模型缺乏动态评估, 随着治疗方案的变化, 患者的预后可能也会发生改变。因此[18F]FDG-PET/CT 与常见预后模型相结合可以改善这一局限性。HANS 等人[8]对 314 名新诊断的 DLBCL 患者进行多中心回顾性研究, 基于[18F]FDG-PET/CT 检查的中期评估和 IPI 系统开发的预后评估系统。患者被分为四个独立的风险组: 低、中等、高和极高。与 IPI 分层相比, 该组合系统可以辨别出约 30%的低生存率患者。

4. 基因突变的预后评估价值

SCHMITZ 等人[9]通过外显子组和转录组测序, 在 DLBCL 中确定了四种突出的遗传亚型, 分别为 MCD、BN2、N1 和 EZB。然而, 仍有部分的患者无法使用这种方法进行分型。CHAPUY 等人[10]确定了五个具有不同临床特征的 DLBCL 子集(C1~C5)。值得注意的是, C1、C3 和 C5 子集与 SCHMITZ 等人概述的 BN2、EZB 和 MCD 组部分重叠[9]。2020 年, LACY 等人[11]将 DLBCL 患者分为五种分子亚型: MYD88、BCL2、SOCS1/SGK1、TET2/SGK1 和 NOTCH2。这与 SCHMITZ 等人和 CHAPUY 等人的研究部分重叠, MYD88、MCD 和 C5, BCL2、EZB 和 C3, 以及 NOTCH2、BN2 和 C1 重叠。SOCS1/SGK1、TET2/SGK1 和 C4 重叠。几乎同时, WRIGHT 等人[12]对 SCHMITZ 等人提出的分类方案进行改进, 旨在消除以前无法分类的情况, 并创建了 LymphGen 算法, 将 DLBCL 分为七种遗传亚型: MCD、N1、A53、BN2、ST2、EZB-MYC+, EZB-MYC-。其中 A53 与 CHAPUY 等人的 C2 亚组一致, ST2 与之前描述的 TET2/SGK1 亚组一致。这些新颖的基因分型系统可以应用于指导新诊断的 DLBCL 的个性化治疗。

新基因分型对 DLBCL 预后的影响可能会改变现有预后模型的分层, 但是目前基于新基因分型建立的 DLBCL 预后模型鲜有报道。然而一些研究表明将基因纳入或建立一个新的基因-临床预后模型, 可以提高现有模型的精准度和预测能力。MA J 等人[13]使用 NGS 技术发现 CD79B 和 PIM1 突变与早期进展 DLBCL 的不良预后相关。建立一个新的遗传预测模型, 包含乳酸脱氢酶水平、CD79B 突变和 PIM1 突变, 与传统的 IPI 评分和新的分子亚型 MCD、C5 进行比较, 表明该模型在预测早期进展 DLBCL 方面的价值优于传统的 IPI 评分和 MCD 亚型。最近的一项研究, 结合 IPI 的临床特征和基因组特征(KMT2D、PIM1 和 MEF2B), 建立风险模型[14]。该模型确定了比高危 IPI 组更差预后的患者, 但未在大量患者中进行外部验证。

5. DLBCL 肿瘤微环境的预后评估价值

虽然新基因分型的发现, 已经开启了探索基于驱动基因改变的靶向治疗的临床实验。但初步结果仍

然模棱两可。肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)已被认为是 DLBCL 发病机制中的关键组成部分也是检查点抑制剂治疗的生物标志物[15]。淋巴瘤细胞与肿瘤微环境之间的相互作用被破坏有助于淋巴瘤细胞逃避宿主的免疫监视。

最近, CIAVARELLA 等人[16]使用 CIBERSORT 计算方法分析 DLBCL 中的基因组数据, 用 NanoString 来验证这些发现, 他们发现与 NK 细胞和浆细胞激活的病例相比, 肌成纤维细胞、CD4 阳性 T 细胞和树突状细胞增加的病例表现出更好的总生存率。但是, GHORAB 等人发现与 T 细胞介导的免疫与肿瘤进展没有关联[17]。这可能更多地说明 DLBCL 异质性的特质。SOLIMANDO 等人强调[18], 评估肿瘤微环境可能在复发或难治性 DLBCL 患者的治疗算法中发挥重要作用。值得注意的是, TME 与 COO 分型结合可以改善总体生存的预测[16]。

KOTLOV 等人[19]通过研究单细胞的功能基因表达特征, 最终描述了 TME 的四个独立预后群体。越来越多的证据表明 TME 的预后能力可以独立于当前预后标准。然而, TME 特征对预后的影响并没有回答这些微环境特征是否表明浸润细胞与肿瘤细胞之间的潜在相互作用促进了肿瘤生长。因此关于 TME 中不同细胞类型的相互作用和激活状态的生物学问题仍然存在, 需要进一步研究以确定淋巴瘤细胞与 TME 之间相互作用的真实临床效果。

6. 总结

建立精确的 DLBCL 患者的预后预测模型是一个漫长而复杂的研究过程。在精准治疗时代, 利用新技术对 DLBCL 进行分子分型, 进一步加深了我们对 DLBCL 预后因素和生物学行为的认识。关于建立新的预后模型研究层出不穷, 模型的预测价值仍然存在矛盾。一方面, 大多基于单中心建立的预后预测模型, 研究结果仅适用于该中心的研究对象而缺乏外部验证。另一方面, 缺乏可重复的技术以及使用不同的临界值。如何将现有的预后因素与预后模型有机结合探索新的预后模型是当前的热点, 克服当前模型的单一性和技术难题, 使其广泛适用于 DLBCL 患者, 实现更精准的风险分层和个性化治疗。

基金项目

项目名称: 基于二代测序技术检测变异等位基因频率在弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后价值的研究; 项目编号: 20220211。

参考文献

- [1] Lenz, G. and Staudt, L.M. (2010) Aggressive Lymphomas. *The New England Journal of Medicine*, **362**, 1417-1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0807082>
- [2] The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **329**, 987-994. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291402>
- [3] Zhou, Z., Sehn, L.H., Rademaker, A.W., et al. (2014) An Enhanced International Prognostic Index (NCCN-IPI) for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated in the Rituximab Era. *Blood*, **123**, 837-842. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-524108>
- [4] Sehn, L.H., Berry, B., Chhanabhai, M., et al. (2007) The Revised International Prognostic Index (R-IPI) Is a Better Predictor of Outcome than the Standard IPI for Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *Blood*, **109**, 1857-1861. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-038257>
- [5] Tay, K., Tai, D., Tao, M., et al. (2011) Relevance of the International Prognostic Index in the Rituximab Era. *Journal of Clinical Oncology*, **29**, e14-e15. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.31.7677>
- [6] Ruppert, A.S., Dixon, J.G., Salles, G., et al. (2020) International Prognostic Indices in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI. *Blood*, **135**, 2041-2048. <https://doi.org/10.1182/blood.2019002729>
- [7] Warnnissorn, N., Kanitsap, N., Niparuck, P., et al. (2022) External Validation and Comparison of IPI, R-IPI, and

- NCCN-IPI in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Patients Treated with R-CHOP to Predict 2-Year Progression-Free Survival. *Hematology*, **27**, 1237-1245. <https://doi.org/10.1080/16078454.2022.2147916>
- [8] Shi, X., Liu, X., Li, X., *et al.* (2021) Risk Stratification for Diffuse Large B-Cell Lymphoma by Integrating Interim Evaluation and International Prognostic Index: A Multicenter Retrospective Study. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 754964. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.754964>
- [9] Schmitz, R., Wright, G.W., Huang, D.W., *et al.* (2018) Genetics and Pathogenesis of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 1396-1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801445>
- [10] Chapuy, B., Stewart, C., Dunford, A.J., *et al.* (2018) Molecular Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma Are Associated with Distinct Pathogenic Mechanisms and Outcomes. *Nature Medicine*, **24**, 679-690. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0016-8>
- [11] Lacy, S.E., Barrans, S.L., Beer, P.A., *et al.* (2020) Targeted Sequencing in DLBCL, Molecular Subtypes, and Outcomes: A Haematological Malignancy Research Network Report. *Blood*, **135**, 1759-1771. <https://doi.org/10.1182/blood.2019003535>
- [12] Wright, G.W., Huang, D.W., Phelan, J.D., *et al.* (2020) A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell*, **37**, 551-568. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.03.015>
- [13] Ma, J., Yan, Z., Zhang, J., *et al.* (2020) A Genetic Predictive Model for Precision Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma with Early Progression. *Biomarker Research*, **8**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s40364-020-00214-3>
- [14] Song, J.Y., Perry, A.M., Herrera, A.F., *et al.* (2018) New Genomic Model Integrating Clinical Factors and Gene Mutations to Predict Overall Survival in Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma Treated with R-CHOP. *Blood*, **132**, 346. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-117636>
- [15] Kline, J., Godfrey, J. and Ansell, S.M. (2020) The Immune Landscape and Response to Immune Checkpoint Blockade Therapy in Lymphoma. *Blood*, **135**, 523-533. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000847>
- [16] Ciavarella, S., Vegliante, M.C., Fabbri, M., *et al.* (2018) Dissection of DLBCL Microenvironment Provides a Gene Expression-Based Predictor of Survival Applicable to Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue. *Annals of Oncology*, **29**, 2363-2370. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy450>
- [17] Ghorab, D.S., Helaly, A.M., El Mahdi, M.S., *et al.* (2022) Prognostic Role of Tumor Microenvironment in DLBCL and Relation to Patients' Clinical Outcome: A Clinical and Immunohistochemical Study. *Analytical Cellular Pathology*, **2022**, Article ID: 9993496. <https://doi.org/10.1155/2022/9993496>
- [18] Solimando, A.G., Annese, T., Tamma, R., *et al.* (2020) New Insights into Diffuse Large B-Cell Lymphoma Pathobiology. *Cancers*, **12**, 1869. <https://doi.org/10.3390/cancers12071869>
- [19] Kotlov, N., Bagaev, A., Revuelta, M.V., *et al.* (2021) Clinical and Biological Subtypes of B-Cell Lymphoma Revealed by Microenvironmental Signatures. *Cancer Discovery*, **11**, 1468-1489. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-20-0839>