

我国复发难治性淋巴瘤治疗策略分析

李旭清,张俊伟,吕晶丽,郎华,陈磊,冯莉,贾力涛
(《白血病·淋巴瘤》编辑部,山西太原 030013)

摘要:对比分析国内外淋巴瘤权威指南中关于不同类型复发难治性淋巴瘤的诊治信息,并收集国内外复发难治性淋巴瘤诊治的循证医学证据。与国外指南相比,我国的复发难治性淋巴瘤治疗方案包括病种较少;内容相对简单,操作力不强;未注明循证医学研究证据,可参考性有待提高。我国复发难治性淋巴瘤的定义、诊断标准有待规范,临床实践指南内容有待扩充,应开展复发难治性淋巴瘤的高质量临床研究,充分收集循证医学研究证据,提高临床实践指南的可操作性,规范复发难治淋巴瘤诊治。

关键词:复发难治性淋巴瘤;循证医学;指南

中图分类号:R733.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)10-0830-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2016.10.A017

Strategy for the Treatment of Relapsed or Refractory Lymphoma in China

LI Xu-qing, ZHANG Jun-wei, LV Jing-li, et al.

(Editorial Board of Journal of Leukemia & Lymphoma, Taiyuan 030013, China)

Abstract: By the method of evidence-based medicine, the diagnosis information in abroad authoritative guide of different types relapsed and refractory lymphoma at home and abroad were analyzed, and the evidence of evidence-based medicine were collected. Compared with foreign guidelines, our treatment program of relapsed and refractory lymphoma included less diseases, the content was relatively simple, and the operating force was not strong. At the same time, our treatment strategy did not indicate the research evidence of evidence-based medical, its reference function needed to be improved. The definition and diagnostic criteria of relapsed and refractory lymphoma in China should be standardized, and the content of clinical practice guidelines needs to be expanded. High quality clinical research of relapsed and refractory lymphoma should be carried out, the full collection of evidence-based medical research evidence could improve operability of clinical practice guidelines, and standardize diagnosis and treatment of relapsed or refractory lymphoma in China.

Key words: relapsed and refractory lymphoma; evidence-based medicine; guide

淋巴瘤是原发于淋巴结或淋巴组织的恶性肿瘤,近年来其发病率呈上升趋势。随着分子生物学技术在血液系统肿瘤中的应用,对淋巴瘤发病因素和机制、疾病亚型的分子生物学特性以及靶向治疗和表观遗传学治疗方法的认识逐步深入,淋巴瘤的近期和远期疗效有了明显提高,但对于复发和具有高危因素的患者,常规治疗不能取得满意效果,仍有20%~30%患者不能达到完全缓解。在众多影响疗效的临床因素中,治疗方案欠妥当、未能严格完整执行

治疗方案、没有现成治疗方案而采用尝试性治疗等都可能致淋巴瘤复发或难治。

我们收集美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)2012年版、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)2012年版的淋巴瘤诊治指南以及我国发表的淋巴瘤诊治相关指南,对其中涉及复发难治性淋巴瘤诊治的内容进行提取,并比较国内外有关复发难治性淋巴瘤诊治方面的高质量研究证据,比较国内外有关复发难治性淋巴瘤的规范化诊治方面的差距,旨在总结我国复发难治性淋巴瘤诊治的

收稿日期:2015-04-20;修回日期:2016-07-30

基金项目:山西省软科学研究项目(2011041073-01)

通讯作者:贾力涛, E-mail: jlt515@163.com

现状,找出存在的问题,为复发难治性淋巴瘤诊治的规范化治疗提供决策依据。

1 国内外指南中复发难治性淋巴瘤的推荐治疗方案比较

NCCN 淋巴瘤临床实践指南中,难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)共涉及 16 种,其中详细制订了推荐治疗方案者有 5 类,包括:复发难治性慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤、复发难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)、复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤、复发难治性原发性皮肤 B 淋巴瘤、复发难治性毛细胞白血病(附录 1);无推荐治疗方案,但在治疗流程中提出诊治建议者共 7 种,包括复发难治性边缘区淋巴瘤、复发难治性套细胞淋巴瘤、复发难治性伯基特淋巴瘤、复发难治性淋巴母细胞淋巴瘤、与获得性免疫缺陷综合征相关的复发难治性 B 细胞淋巴瘤、复发难治性蕈样肉芽肿/Sezary 综合征、复发难治性结外 NK/T 细胞淋巴瘤(鼻型);无推荐治疗方案,仅有参考临床证据者共 4 种,包括复发难治性滤泡性淋巴瘤(1~2 级)、复发难治性成年人 T 细胞白血病/淋巴瘤、复发难治性移植后淋巴细胞增殖性疾病、复发难治性 T 细胞幼淋巴细胞白血病。对于复发难治性霍奇金淋巴瘤(HL),NCCN 指南给出了可疑复发性经典 HL、复发性淋巴细胞为主型 HL 的推荐治疗方案。

EMSO 的 NHL 临床实践指南中涉及了复发难治性慢性淋巴细胞白血病、复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤、复发难治性滤泡淋巴瘤推荐治疗方案。此外,欧洲 EMSO 的 HL 临床实践指南也总结了复发难治性经典 HL 和结节性淋巴细胞为主型 HL 的推荐治疗方案(附录 2)。

我国仅发布了 3 个 NHL 的临床实践指南,仅涉及了复发难治性慢性淋巴细胞白血病、复发难治性 DLBCL、复发难治性滤泡淋巴瘤这 3 种 NHL 的推荐治疗方案(附录 3)。并未发布 HL 的临床实践指南。

国外的临床实践指南内容较为详细,特别是美国发布的淋巴瘤临床实践指南对复发难治性淋巴瘤给出了详细的推荐治疗方案,如对适宜化疗和不适宜化疗的人群采用不同的治疗方案,有的推荐指导

方案采用详细的治疗流程的方式,可执行性很高;国内淋巴瘤临床实践指南都以 NCCN 和 ESMO 的临床实践指南为依据,结合我国的国情制订的。推荐方案比较简单,推荐方案少,并且很少对患者进行分类治疗,缺乏具体的操作流程,可执行性欠佳。美国的治疗方案对治疗中应注意临床事件进行了详细标注,而我国的并未注释。

2 国内外复发难治性淋巴瘤治疗方案循证医学证据比较

NCCN 和 ESMO 的淋巴瘤临床实践指南在中附有治疗参考文献即循证医学研究证据,说明开展了复发难治性淋巴瘤的临床试验,循证医学证据相对充分;而且参考证据是最新的研究证据,如参考 2010 年和 2011 年的循证医学研究证据。NCCN 指南中对证据和共识的分类是:1 类、2A 类、2B 类和 3 类。其中 1 类是基于高水平证据,2A 类和 2B 类是基于低水平证据,3 类是基于任何水平的证据。16 种疾病的指南中,5 种 NHL 给出了证据,2 种 HL 均给出了证据,且绝大多数为 2A 级以上证据。ESMO 在指南中用 [I~V] 表示证据等级,[A~D] 表示推荐强度。公布的 5 种 NHL 中,3 种有循证医学证据,2 种 NHL 均有循证医学证据,其中不乏 I 类证据。我国淋巴瘤指南未附有循证医学的研究证据,未对治疗方案进行证据等级分类或者明确推荐强度,是否严格按照循证医学制订指南不详。

3 讨论

3.1 我国淋巴瘤循证医学研究现状

循证医学即遵循证据的临床医学,它是一种理念,是一个将最佳证据与医师的临床经验及患者需求和价值观三者结合起来,对患者进行最有利的临床决策的过程^[1],已发展成为整合最佳研究证据、临床经验和患者价值观的一门学科^[2]。最佳证据来自医学基础学科和以患者为中心的临床研究。

淋巴瘤是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤,发病率高,分类众多,不同组织学分类甚至同一分类中的不同亚型对治疗的反应有很大差异,因而淋巴瘤治疗的规范性是目前血液肿瘤研究

领域的难点和热点。随着临床流行病学在我国的深入开展,淋巴瘤领域循证医学研究也在逐渐深入。2003~2004年中山大学肿瘤防治中心等全国9个研究中心进行多中心随机对照研究,探讨利妥昔单抗加标准CHOP方案与标准CHOP方案治疗我国CD20阳性弥漫大B细胞型NHL患者的疗效和安全性^[3]。2006~2009年上海血液学研究所等72家机构为比较CTOP与CHOP方案治疗初治侵袭性NHL患者疗效与不良反应,开展前瞻、开放、随机、多中心临床研究^[4]。中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院等12个癌症研究中心进行高剂量治疗联合自体外周血干细胞移植后加用利妥昔单抗治疗侵袭性B细胞淋巴瘤的可行性和疗效^[5]。2011~2012年国内24个中心通过前瞻性、非干预性的多中心临床研究观察我国真实医疗环境中利妥昔单抗联合化疗作为一线方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的现状,结果显示国内治疗现状与国际指南推荐的类似^[6]。这些研究的开展,为我国淋巴瘤治疗提供了循证医学依据。

尽管如此,我国淋巴瘤治疗性随机对照临床试验研究仍存在研究数量少、研究开展的地区分布不均等问题^[7]。并且总体质量不高,存在RCT文献量少、样本量小、随访和盲法的实施存在不足、纳入和排除标准不统一甚至缺乏、组间基线资料比较不完整、统计方法应用不规范等不足,证据的可信度低,质量与循证医学标准有一定差距^[8]。

3.2 我国复发难治性淋巴瘤循证医学研究现状及发展方向

复发难治性淋巴瘤种类较多,国外已有对部分复发难治性淋巴瘤的诊断标准,而我国已发布的3种NHL临床实践指南基本上是参考了NCCN和ESMO指南,其中对于复发难治性淋巴瘤的诊断方法,没有详细的介绍描述。因此,对于多种类型的复发难治性淋巴瘤,我国应开展相关研究,规范其定义及诊断标准,为其规范化治疗提供基础。

目前,NCCN指南涉及的16种NHL中,已发布了5种复发难治NHL及2种复发难治HL的推荐治疗方案。ESMO指南中已发布了3种复发难治性NHL及2种复发难治性HL的治疗方案。相比之下,目前我国仅发布了3种NHL的临床实践指南,其中涉及了3种复发难治性淋巴瘤的推荐治疗方案,但

这些治疗方案也基本上是参考了NCCN和ESMO的指南。因此,我国应该组织力量开展复发难治性淋巴瘤的循证医学研究,加快发布多种类型复发难治性淋巴瘤的规范治疗方案。

目前,NCCN指南及ESMO指南中都参考了很多复发难治淋巴瘤的高质量临床研究证据,这为规范化诊断复发难治性淋巴瘤提供了重要的证据基础,而国内复发难治性淋巴瘤临床研究的质量偏低,我们的前期研究结果显示,即使全面收集国内的临床研究证据,也很难作为循证医学的基础来源。因此,我国应当加快开展复发难治性淋巴瘤的高质量临床研究,为规范诊治复发难治性淋巴瘤提供重要的循证医学证据基础。

目前,NCCN和ESMO复发难治性淋巴瘤指南内容较为详细,特别是美国NCCN的临床实践指南对每种类型的复发难治性淋巴瘤都给出了详细的推荐治疗方案,有的推荐指导方案采用详细的治疗流程的方式,治疗方案还对治疗中应注意临床事件进行了详细标注,可操作性较强。相比之下,目前我国相关淋巴瘤临床实践指南,推荐方案比较简单,推荐方案少,并且很少对患者进行分类治疗,缺乏具体的操作流程,缺乏临床治疗中的应注意的临床事件的注释,可操作性欠佳。因此,应当规范我国复发难治性淋巴瘤的临床实践指南内容,细化操作内容及注意事项,提高指南的可操作性。

临床实践指南具有一定权威性,应当具有真实性、可靠性和可重复性。因此,指南中推荐的诊断治疗决策应以循证医学证据为基础,集中最新最佳的临床科学研究和专家意见,应明确给出推荐方案的证据等级和推荐强度。在NCCN和ESMO的淋巴瘤临床实践指南中,除针对各种类型复发难治性淋巴瘤给出推荐治疗方案外,还相应提供了各种治疗方案的参考文献即循证医学研究证据,其中大多为高质量的临床试验,且其中包含了很多最新的临床研究证据,为支撑相应治疗方案提供了充分的循证医学证据。相比之下,我国相关淋巴瘤指南未附上循证医学的研究证据的参考文献,这样的指南制作方式过于模糊,不利于临床医生对疾病诊治方案的选择与判断,可供参考与临床实践应用的价值也非常有限。因此,我国应当充分收集复发难治性淋巴瘤的国内外循证医学研究证据,为规范化诊治奠定坚实

的基础。

参考文献:

- [1] Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine [J]. JAMA, 1992, 268(17): 2420-2425.
- [2] Sackett DL, Straus SE, Richardson W S, et al. Evidence-based Medicine: How to Practice and Teach EBM[M]. 2nd ed. London: Churchill Livingstone, 2000.
- [3] Lin TY, Zhang HY, Huang Y, et al. Comparison between R-CHOP regimen and chop regimen in treating naive diffuse large β -cell lymphoma in china—a multi-center randomized trail[J]. Chinese Journal of Cancer, 2005, 24(12): 1421-1426. [林桐榆, 张红雨, 黄岩. cHOP 与 CHOP 方案治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤在中国的多中心随机对照研究[J]. 癌症, 2005, 24(12): 1421-1426.]
- [4] Wang YY, Zhang JL, Wang C, et al. Treatment outcome analysis of CTOP or CHOP regimen in newly diagnosed aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients—results of a prospective, open, randomized, multicenter clinical trial [J]. Chinese Journal of Hematology, 2010, 31(10): 649-653. [王彦艳, 张晋林, 王椿, 等. CTOP 与 CHOP 方案治疗初治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者疗效分析——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(10): 649-653.]
- [5] Shi YK, Yang S, Han XH, et al. A prospective multicenter study of rituximab combined with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for aggressive B-cell lymphoma[J]. Chinese Journal of Oncology, 2009, 31(8): 592-596. [石远凯, 杨晟, 韩晓红, 等. 利妥昔单抗联合高剂量治疗和自体外周血干细胞移植治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤的多中心前瞻性研究[J]. 中华肿瘤杂志, 2009, 31(8): 592-596.]
- [6] Feng JF, Wu JQ, Song YP, et al. Clinical features of rituximab plus chemotherapy as first-line treatment in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Hematology, 2014, 35(4): 309-312. [冯继锋, 吴剑秋, 宋永平, 等. 利妥昔单抗联合化疗一线治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床现状[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 309-312.]
- [7] Li XQ, Zhang JW, Lv JL, et al. Literatures analysis on randomized controlled clinical trials of lymphoma in China[J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2013, 22(12): 742-744. [李旭清, 张俊伟, 吕晶丽, 等. 我国淋巴瘤治疗随机对照试验文献质量分析[J]. 白血病. 淋巴瘤, 2013, 22(12): 742-744.]
- [8] Li XQ, Zhang JW, Lv JL, et al. Literatures analysis on randomized controlled clinical trials of lymphoma in China [J]. China Cancer, 2013, 22(10): 939-942. [李旭清, 张俊伟, 吕晶丽, 等. 我国淋巴瘤随机对照临床研究的现况分析[J]. 中国肿瘤, 2013, 22(10): 939-942.]

附录 1 美国国家综合癌症网络(NCCN)2012 年版复发难治性淋巴瘤诊治推荐方案

肿瘤类型	推荐治疗方案	临床依据 (篇)	推荐方案的证据等级和推荐强度
NHL			
复发难治性 CLL/SLL	分 3 类: 不伴 del(11q)或 del(17p)的 CLL、伴 del(17p)的 CLL 以及伴 del(11q)的 CLL 的治疗方案	11	绝大部分 2A 类, 极少数 2B 类
复发难治性 DLBCL	分 2 类: 拟行大剂量化疗患者和不适宜大剂量化疗患者, 分 4 个阶段(附加治疗、第 2 次疗效评价、巩固性或附加治疗、第 2 次或者更多次复发)治疗方案	20	2A 类
复发难治性原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤	基本借鉴采用滤泡性淋巴瘤的治疗方案	无	2A 类
复发难治性外周 T 细胞淋巴瘤	分 2 类: 对适宜移植和不适宜移植的患者提出进行临床试验、二线治疗方案或者姑息放疗的推荐治疗方案	9	绝大部分 2A 类, 极少数 2B 类
复发难治性毛细胞白血病	分 2 类: 对复发 ≥ 1 年的患者及复发 < 1 年的患者的推荐治疗方案	2	2A 类
HL			
可疑复发性经典 HL	根据复发的形式和先前采用的药物选择二线化疗方案	无	2A
复发性淋巴细胞为主型 HL	所有方案中均应考虑使用利妥昔单抗	10	2A

注: NHL: 非霍奇金淋巴瘤; CLL/SLL: 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 无: 无直接临床证据; HL: 霍奇金淋巴瘤。

附录 2 欧洲肿瘤内科学会 (ESMO) 2012 年版复发难治性淋巴瘤诊治推荐方案

肿瘤类型	推荐治疗方案	临床依据 (篇)	推荐方案证据等级和推荐强度
NHL			
复发难治性慢性淋巴细胞白血病	分为 2 类方案: 早期(单一治疗后至少 12~24 个月或者化学免疫治疗后 24~36 个月出现疾病复发或者进展); 晚期(复发发生在单一治疗后 12~24 个月或者免疫化学治疗后的 24~36 个月, 或者疾病对一线治疗无应答)	2	III, B
复发难治性 DLBCL	分为 2 类: 无主要器官功能障碍, 年龄 <65~70 岁的有应答的患者, 推荐采用利妥昔单抗和化疗相关的挽救治疗, 随后给予大剂量化疗和自体干细胞移植; 不适合高剂量治疗的患者可进行 R-GEMOX 联合受累野照射治疗, 或者参加临床试验治疗	7	部分方案为 II, A
复发难治性滤泡淋巴瘤	推荐治疗方案针对不同情况可选择挽救治疗、放射免疫治疗、利妥昔单抗维持 2 年治疗、高剂量的化疗联合自体干细胞移植、异基因造血干细胞移植	3	不同方案等级不同, 包括 IV, C, I, A, I, B
复发难治性原发性皮肤淋巴瘤	无推荐方案(仅在蕈样肉芽肿的治疗中提出对于晚期和难治性疾病的替代治疗方法, 而早期的蕈样肉芽肿和 Sezary 综合征患者可考虑异基因干细胞移植)	5	-
HL			
经典型 HL	大多数患者的推荐治疗方案为高剂量的化学治疗后进行自体干细胞移植, 另外还补充了其他治疗方案	9	主要为 I, A
结节性淋巴细胞为主型 HL	局部复发采用利妥昔单抗单治疗; 晚期复发患者需要结合利妥昔单抗进行更积极有效的治疗	2	III, B

注: NHL: 非霍奇金淋巴瘤; HL: 霍奇金淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 无: 无直接临床证据; -: 由于无相应推荐治疗方案, 因此也无对应的推荐方案证据等级及推荐强度。

附录 3 我国复发难治性非霍奇金淋巴瘤诊治推荐方案

肿瘤类型	推荐治疗方案	临床依据 (篇)	推荐方案证据等级和推荐强度
复发难治性 DLBCL	可选择其他与 CHOP 无交叉耐药的药物即二线化疗方案 ± 利妥昔单抗活个体化方案。另外还将患者分为具备移植条件且大完全缓解或者部分缓解, 以及不具备移植条件或者治疗后疾病状态仍为稳定或进展, 提供不同推荐方案	无	-
复发难治性 CLL	分为 3 类推荐方案: 无 del(17p) 或 del(11q) CLL 患者、伴 del(17p) CLL 患者、伴 del(11q) CLL 患者	无	-
复发难治性滤泡性淋巴瘤	对于一线治疗后长期缓解且无转化复发患者, 可重新使用原方案或者选用其他一线方案; 对于早期复发 (<12 个月) 的患者, 可选用非交叉耐药的方案治疗	无	-

注: DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; -: 由于无相应推荐治疗方案, 因此也无对应的推荐方案证据等级及推荐强度。