

DOI: 10.12037/YXQY.2024.09-07

双打击和双表达弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗进展

陈欣楠, 高贝贝 (大连医科大学附属第二医院 血液科 辽宁省造血干细胞移植医学中心, 辽宁 大连 116027)

【摘要】 双打击 (double hit lymphoma, DHL) 和双表达 (double expressor lymphoma, DEL) 淋巴瘤是弥漫大 B 细胞淋巴瘤的两种特殊亚型, 与 *MYC*、*BCL2* 及 *BCL6* 的异常表达有关, 具有独特的遗传学特征, 且临床预后差, 目前临床常用的标准化学免疫疗法如 R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松) 无法达到令人满意的疗效, 国际上尚无统一的治疗标准。强化化疗方案如 R-Hyper-CVAD (利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松)、R-EPOCH (利妥昔单抗、依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)、R-ICE (利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡泊、依托泊苷) 等显示了良好的疗效, 改善了这部分患者的预后。对于首次达到完全缓解的 DHL/DEL 推荐进行高剂量化疗联合自体造血干细胞移植巩固治疗, 降低治疗后复发风险。复发/难治型 DHL/DEL 预后差, 异基因造血干细胞移植可能是潜在的治愈方法, 但需大样本临床研究进行验证。CD19 靶向嵌合抗原受体 (chimeric antigen receptor, CAR) T 细胞治疗在 DHL/DEL 中显示了良好的疗效及持续缓解。DHL/DEL 存在明确的基因异常, 近年来针对肿瘤遗传学特征的研究为靶向治疗提供了依据, 为制定更有针对性精准治疗策略至关重要, 目前靶向药物的联合治疗显示了良好的治疗前景, 是未来的研究方向。文章较为全面地对 DHL 和 DEL 的治疗进展进行了综述, 为临床治疗提供参考。

【关键词】 双打击淋巴瘤; 双表达淋巴瘤; 造血干细胞移植; 靶向治疗

Therapeutic advances in double hit and double expressor large B-cell lymphoma

Chen Xinnan, Gao Beibei (Department of Hematology, the Second Hospital of Dalian Medical University, Liaoning Medical Center for Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Dalian 116027, Liaoning, China)

Corresponding author: Gao Beibei, E-mail: gaobb0713@126.com

【Abstract】 Double hit lymphoma (DHL) and double expressor lymphoma (DEL) are two specific subtypes of diffuse large B cell lymphoma (DLBCL), associated with aberrant expression of *MYC*, *BCL-2* and *BCL-6*, featuring distinctive genetic characteristics and a poor clinical prognosis. The standard chemoimmunotherapies currently in clinical use, such as R-CHOP, fails to yield the satisfactory therapeutic effects, and there is no consensus on criteria for treatment. Intensive chemotherapy, such as R-Hyper-CVAD, R-EPOCH and R-ICE, have shown good efficacy and improved the prognosis of DHL and DEL patients. For patients who have achieved complete response (CR) for the first time, it is recommended to perform high-dose chemotherapy following autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) as consolidative therapy to mitigate the risk of post-treatment relapse. Relapsed or refractory DHL/DEL typically has a dismal prognosis. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may be a potential cure but needs to be validated in large clinical studies. CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy has manifested commendable efficacy and continuous remission in DHL/DEL. Definite genetic abnormalities exist in DHL/DEL. In recent years, investigations about the genetic characteristics of tumors have offered a basis for targeted therapy and are of crucial importance for formulating more precise treatment strategies. Presently, the combined use of targeted drugs has demonstrated favorable therapeutic prospects and represents the research direction in the future. In this article, the treatment progress of DHL and DEL is more comprehensively reviewed to provide reference for clinical treatment.

【Keywords】 Double hit lymphoma; Double expressor lymphoma; Hematopoietic stem cell transplantation; Targeted therapy

Fund Program: The cultivating scientific research project of the Second Hospital of Dalian Medical University (XJ2023000101)

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL), 约占西方国家 NHL 的 31%^[1]。有 5%~15% 的 DLBCL 中会出

基金项目: 大连医科大学附属第二医院院内培育项目 (XJ2023000101)

通信作者: 高贝贝 E-mail: gaobb0713@126.com

现 *MYC* 基因重排, 其中部分患者同时伴有 *BCL2* 或 *BCL6* 重排, 即双打击淋巴瘤 (double hit lymphoma, DHL)^[2], DHL 占 DLBCL 的 5%~12%, 在第 5 版 WHO 关于淋巴瘤的分类中, 将伴有 *MYC* 和 *BCL2* 基因重排的 DLBCL 定义为弥漫大 B 细胞淋巴瘤/伴 *MYC* 和 *BCL2* 重排的高级别 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphomas/high-grade B-cell lymphomas with *MYC* and *BCL2* rearrangements, DLBCL/HGBL-*MYC/BCL2*), 同时将伴有 *MYC* 和 *BCL6* 基因重排的 DLBCL 归类为 DLBCL, NOS 或 HGBL, NOS 的亚型; 仅存在 *MYC* 和 *BCL2* 基因过表达而无重排的 DLBCL 被命名为双表达淋巴瘤 (double expressor lymphoma, DEL), 占 DLBCL 的 20%~30%^[3-4]。在中枢神经系统淋巴瘤中, DEL/DHL 极为少见, 相关文献报道也极少, 2023 年的一项研究纳入 117 例原发性中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤^[5], 仅 6 例为 DEL, 1 例为 DHL, 在此之前仅报道了 5 例中枢神经系统淋巴瘤中 DHL 的发生, 在该研究中, DEL 平均总生存期仅 48.2 d。DLBCL 常发生于存在遗传性免疫缺陷疾病及免疫紊乱的人群中, 是一种高度侵袭性肿瘤, 临床上具有异质性。近年研究发现, *MYC*、*BCL2* 及 *BCL6* 基因的重排或过表达与不良预后显著相关, 有研究表明, non-DHL 患者应用一线化疗方案 R-CHOP 后, 3 年总生存 (overall survival, OS) 率可达 75%, DHL 患者仅达 16%, 生存率明显下降^[6]。为改善 HGBL 预后, 多项临床试验进行了强化化疗、造血干细胞移植、细胞免疫治疗、靶向治疗等治疗方法的疗效分析。目前, 国际上对于双表达及双打击淋巴瘤尚无统一的标准治疗方案, 因此本文将对双表达及双打击淋巴瘤治疗进展进行综述。

1 临床特征及诊断

DHL 及 DEL 侵袭性强, 预后差, 临床病理特征不同于与其他类型高级别 B 细胞肿瘤。一项早期研究分析了 20 例 DHL 的临床和病理特征, 对比发现 DHL 患者在初次诊断时 Ann Arbor 分期多数为 III~IV 期, 所有患者均有乳酸脱氢酶升高, 较伯基特淋巴瘤和 DLBCL 更易出现结外累及 (59% 出现骨髓受累, 45% 出现中枢神经系统受

累), 并且其生存期远低于伯基特淋巴瘤和 DLBCL^[7]。2021 年韩国的一项分析发现^[8], 当发生 *MYC* 基因重排时, OS 率及无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率下降, 与仅伴有 *MYC* 基因重排的患者相比, DHL 的 OS 及 PFS 更低, 并且发现 DHL 常出现的临床特征中高国际预后指数 (International Prognostic Index, IPI) 评分、美国东部肿瘤协作组身体状态评分标准 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG) 体能状态差对生存期有影响, 同时该研究指出, 当出现 *MYC* 基因重排时, Ki-67 指数也出现升高。DEL 患者也存在类似的临床特征^[9]。

对 DEL 和 DHL 进行免疫组化 (immunohistochemistry, IHC) 及荧光原位杂交法 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 分析发现, *MYC* 蛋白高表达与 *MYC* 基因重排显著相关^[10-11]。DHL 及 DEL 对多化疗药物耐药, 标准治疗后生存率差, 易进展为复发/难治性疾病。

FISH 是诊断 DHL 的金标准。FISH 是通过标记特定的探针与样本 DNA 杂交, 从而显示特定细胞核中或染色体上的 DNA 序列间相互位置关系。四川大学华西医院分析了 604 例 FISH 检测的 B 细胞淋巴瘤的基因状态, 总体阳性率为 59.8%, 并且发现 *MYC*、*BCL2* 易位更易见于 GCB 型^[12]。FISH 检测可以帮助临床上提前识别 DHL, 对于鉴别诊断, 预后评估、治疗有特异性检测意义。但由于其成本高, 且 DHL 患病率低, 许多研究提出以 IHC 作为主要筛查手段。Kluk 等^[10]对 77 例 DLBCL 标本进行 IHC 检测, 结果提示当设置阈值为 $MYC^+ \geq 50\%$ 时, 所有伴有 *MYC* 基因重排的病例均出现 *MYC* 蛋白表达增加。因此, 在临床诊断中, 可考虑仅对 GCB 型淋巴瘤行 FISH 检测, 但容易出现漏诊。对于双表达淋巴瘤, 目前 WHO 建议 IHC $MYC^+ \geq 40\%$ 和 $BCL2^+ \geq 50\%$ 或 $BCL6^+ \geq 50\%$ 作为诊断阈值。

2 发病机制

MYC 基因是一种原癌基因, 位于染色体 8q24 上, 编码一系列转录因子从而直接或间接的调节数千个基因的表达, 其转录和翻译受到严格的调控。在正常细胞中, *MYC* 蛋白和 *MYC* 相关蛋白

X二聚化后形成二聚体与E-box结合激活转录,激活后会使细胞周期由G0/1期过渡到S期,同时直接或间接激活细胞周期蛋白(cyclin D2, CCND2)、周期蛋白依赖性激酶(cyclin-dependent kinases, CDKs)的表达,下调细胞周期抑制因子的表达,最终引起细胞增殖和生长、DNA复制、蛋白质的合成。除此之外,MYC转录网还调控大量miRNAs,主要通过下调TP53等导致PI3K/AKT通路激活,抑制细胞凋亡^[13]。在恶性肿瘤中,由于染色体易位、基因扩增等原因导致MYC失调,使肿瘤细胞重塑微环境并逃避宿主免疫反应^[14]。

BCL2位于18号染色体上,由抑凋亡的BCL2样蛋白、促凋亡的Bax/BAK蛋白及促凋亡BH3-only蛋白构成,在细胞凋亡调控中起主要作用。BH3-only蛋白通过直接结合Bax/BAK蛋白或者是通过直接/间接结合BCL2样蛋白引起Bax/BAK蛋白激活,使线粒体外膜透化后释放促凋亡因子^[15]。在正常细胞中,抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白处于动态平衡状态,而在肿瘤细胞中,这种平衡被打破,引起细胞凋亡受限^[16]。

BCL6基因位于3号染色体上,是一种转录抑制因子,仅在B细胞生发中心分化阶段表达。在正常细胞中,BCL6可以抑制p53、MYC和BCL-2蛋白家族活性,当其基因异常时生发中心正常的BCL6蛋白不能下调而引起淋巴瘤的发生。

3 一线化疗方案

R-CHOP方案长久以来被认为是DLBCL的一线治疗方案,该方案可使一半以上患者达到缓解,老年DLBCL患者应用R-CHOP后完全缓解(complete response, CR)率可达76%^[17],但该方案对DHL和DEL疗效较差。Green等^[6]研究发现,应用R-CHOP方案治疗的DHL患者的中位生存期(13个月比95个月)、3年OS率(46%比75%, $P=0.002$),PFS率(46%比65%, $P=0.012$)较非DHL患者均明显降低;在DEL中也出现相同的结果,3年OS率为43%比86%($P<0.001$),3年PFS率为39%比75%($P<0.001$)。另外两项研究也证明了同样的结论^[18-19],DEL和DHL患者生存率显著下降。然而存在多项研究表明^[20-22],DEL应用一线治疗和强化化疗的生存率

基本相等,认为R-CHOP方案仍是DEL的一线治疗方案。DLBCL中超过50%患者为老年患者,R-CHOP方案毒性较小,但对于中高危及老年患者,生存率明显较差,同时由于药物剂量小,30%~40%的患者应用该方案后进展为复发/难治型淋巴瘤,因此该方案可能只适用于疾病早期、老年患者或不能耐受强化化疗的患者。

4 强化化疗方案

DHL/DEL淋巴瘤存在MYC基因异常,具有高度增殖性,应用R-CHOP方案疗效不佳,强化治疗方案能延长DHL/DEL患者生存期,降低疾病复发风险。美国MD安德森癌症中心的一项研究^[23]统计了129例DHL患者应用R-CHOP、R-EPOCH、R-Hyper-CVAD/MA方案的2年EFS率和OS率分别为25%和41%,67%和76%,32%和44%;3年EFS率和OS率分别为20%和35%,64%和76%,32%和40%。该研究表明DEL和DHL应用强化化疗方案可能可以达到更好的疗效。目前应用较多的强化化疗方案包括R-EPOCH、R-Hyper-CVAD、R-CODOX-M/IVAC、R-ICE等。一项前瞻性多中心临床单臂试验^[24]纳入了53例伴有MYC基因重排的患者,分析显示,DHL患者应用DA-EPOCH-R方案治疗的2年EFS率和OS率分别为73.4%和82.0%,3例患者均死于感染。加拿大的一项回顾性研究发现^[25],DHL患者应用R-CODOX-M/IVAC方案1年OS率为77%,中位PFS期和中位OS期为31.8个月和54.3个月。另一项研究^[26]纳入了44例DHL患者,20例患者接受一线R-CHOP治疗,24例患者接受强化化疗(包括DA-EPOCH-R、R-CODOX-M/IVAC、Hyper-CVAD),研究结果同样显示,接受强化化疗的患者生存期显著延长,中位OS期分别为25个月比14个月($P=0.009$),中位PFS期分别为9个月比3.5个月($P<0.001$)。强化化疗方案毒性较强,适用于年轻或耐受性较好的DHL/DEL患者。

5 造血干细胞移植

5.1 自体造血干细胞移植

2015年NCCN指南中将自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)作为DHL一线治疗后的巩固

治疗。auto-HSCT是指预先采集患者自身造血干细胞,在应用高剂量清髓性的预处理方案后输注自体造血干细胞以重建造血系统和免疫系统,预处理方案在治疗中发挥主要作用,高剂量清髓性预处理方案具有极高的细胞毒性,可以最大限度地消灭肿瘤细胞,但会导致造血系统及免疫系统功能不可逆的永久性损伤,其重建需输注造血干细胞^[27-28]。auto-HSCT可以避免移植物抗宿主病(graft versus-host disease, GVHD)的发生,但可能会由于患者自身造血干细胞中仍有检测不到的异常细胞的存在而导致复发。

既往研究表明,HSCT可改善预后,并且消除MYC/BCL-2双表达对初治及首次复发DLBCL患者预后的不良影响^[29]。2019年的一项回顾性研究^[30]纳入的所有患者进行4~8个疗程R-CHOP化疗,达到CR/PR后序贯auto-HSCT,DEL和non-DEL患者5年OS率为76.1%比81.8% ($P=0.43$),5年PFS率为77.8%比80.3% ($P=0.61$)。这说明DEL患者应用auto-HSCT作为巩固治疗可显著改善其生存期。北美的一项多中心回顾性研究纳入了311例DHL患者,经R-CHOP、R-Hyper CVAD/MA、DA-EPOCH-R、R-CODOX-M/IVAC诱导化疗首次达到CR后,移植组(28例行auto-HSCT,11例行allo-HSCT)与观察组中位OS差异无统计学意义,在移植前应用有效的诱导治疗可能更为重要^[31]。在另一项单中心回顾性研究中^[32],所有患者接受高强度免疫化疗序贯auto-HSCT后,3年PFS率为95%,3年OS率为100%,该治疗方案有明显血液学毒性,但未出现治疗相关死亡。

一项回顾性多中心研究评估了DHL/DEL状态对于挽救性自体造血干细胞移植治疗复发/难治(relapsed or refractory, R/R)DLBCL预后的影响,该研究共纳入了117例R/R DLBCL患者,其中包括DHL(10%)和DEL(44%),R/R DEL与non-DEL患者4年PFS率为48%比59% ($P=0.049$),4年OS率为56%比67% ($P=0.1$),DHL患者4年PFS率及OS率均较差,分别为28%比57% ($P=0.013$),25%比66% ($P<0.001$),其中同时存在DHL/DEL的患者预后最

差,4年PFS率为0。在多变量模型中,DEL和DHL与较差的PFS独立相关,而DHL和疾病部分缓解与较差的OS相关,DEL和DHL均与R/R DLBCL患者接受auto-HSCT后的不良结局相关^[33]。因此,对于首次达到CR的DHL/DEL患者推荐进行高剂量化疗联合自体造血干细胞移植巩固治疗,降低疾病的复发进展风险,因为DHL/DEL患者一旦进入R/R状态,预后差,需要探索新的治疗策略以提高疗效。

5.2 异基因造血干细胞移植

R/R DHL/DEL患者行挽救性治疗后的预后差,即使是对化疗敏感的R/R患者,auto-HSCT也不能明显改善这部分患者预后。有研究显示,异基因造血干细胞移植(allogeneic stem cell transplantation, allo-HSCT)可使一部分auto-HSCT治疗后的R/R侵袭性B细胞淋巴瘤达到持久缓解^[34],allo-HSCT是R/R DHL/DHE淋巴瘤患者潜在的治愈手段。2018年的一项研究^[35]纳入83例DLBCL患者进行了异基因造血干细胞移植,该研究发现DEL患者2年PFS率(20%比78%, $P<0.001$)及OS率(46%比77%, $P=0.016$)均低于非DEL患者,接受异基因造血干细胞移植患者预后较差,主要是由于患者很快复发。一项多中心回顾性研究纳入了78例R/R侵袭性B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL),包含DEL(47%)和DHL(13%),与non-DEL相比,DEL患者4年PFS率和OS率分别为30%比39% ($P=0.24$),31%比49% ($P=0.17$),DHL患者4年PFS率和OS率分别为34%比40% ($P=0.62$),38%比50% ($P=0.46$)。无统计学差异考虑与样本量小有关,但allo-HSCT可使部分DHL/DEL患者达到持续缓解,证明了allo-HSCT在R/R DHL/DEL患者中的可行性和有效性^[36]。但由于allo-HSCT后GVHD及感染相关并发症发生率高,进而引起移植后死亡率升高,因此并不推荐异基因造血干细胞移植作为巩固治疗的首选。

6 免疫治疗

6.1 靶向嵌合抗原受体T细胞治疗

CD19靶向嵌合抗原受体(chimeric antigen

receptor, CAR) -T 细胞治疗在复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤转化为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、原发性纵隔 B 细胞淋巴瘤和高级别 B 细胞淋巴瘤患者中显示出高反应率和持久缓解^[37-39]。JULIET 试验纳入了 19 例确诊 DHL 的患者,结果显示总缓解率为 50%,与 DLBCL (52%) 相似^[38]。TRANSCEND-NHL-001 试验纳入了 36 例 DHL 患者,其缓解率与 DLBCL 患者相似,分别为 76% 和 68%^[40]。在真实世界结局的一项研究中, CAR-T 治疗 HGBL 患者, 12 个月 PFS 率为 39%, OS 率为 69%, 与 DLBCL 患者无显著差异^[41]。除 CD19 CAR-T 细胞外,相当多的靶向 CAR-T 细胞治疗,如 CD20 CAR-T、CD79b CAR-T、CD37 CAR-T 及多抗原靶向 CAR-T 正在迅速发展。华中科技大学同济医学院附属同济医院应用抗 CD19 和抗 CD22 (CD19/22) CAR-T 细胞混合物治疗复发/难治性 B 细胞肿瘤取得较好结果后,应用 CD19/22 CAR-T 细胞治疗了 14 例 DHL 患者,最终结果表明,单独应用 CD19/22 CAR-T 细胞免疫治疗或序贯 auto-HSCT 均可改善 R/R DHL 长期预后^[42]。此外,有文献报道抗 CD38 CAR-T 细胞可以清除 DHL 细胞,并与抗 CD19 CAR-T 细胞具有协同作用,但目前仍处于实验阶段^[43]。

CAR-T 在治疗 R/R DLBCL 中取得了较好的结果,一项多中心回顾性研究对比了二线治疗复发后的患者应用 CAR-T 治疗和进行 allo-HCT 治疗的疗效,分析发现在两者 PFS 无统计学差异,但 CAR-T 治疗毒性较低并且非复发死亡率较低^[44]。一项关于 auto-HSCT 后进行 CAR-T 治疗的研究^[45],纳入了 17 例 REL/REF 侵袭性 B-NHL,最终 15 例受试者接受 CAR-T 细胞治疗,中位随访 24 个月后,4 例患者存活且疾病未进展,1 年和 2 年 PFS 率分别是 40% 和 30%,证明了 auto-HSCT 后进行 CAR-T 治疗的可行性。

T 细胞定向的免疫治疗在 DHL/DEL 患者中取得了令人鼓舞的疗效,其特征是 MHC 基因和免疫反应途径下调,PD-L1 在恶性 B 淋巴细胞上低表达,微环境中巨噬细胞含量低^[46-49]。其他形式的免疫治疗对 DHL/DEL 的疗效仍有待确定,如

CD19/CD3 双特异性抗体 Blinatumomab^[50], CD20/CD3 双特异性抗体 Mosunetuzumab^[51], anti-CD47 抗体 Hu5F9-G4^[52] 已有相关的报道,但疗效需要大样本的临床研究进行验证。

6.2 抗体药物偶联物

CD79 是 B 细胞受体组成部分中参与信号转导的异源二聚体分子,由 CD79a 和 CD79b (分别为 Ig α 和 Ig β) 两条肽链组成,具有 B 细胞谱系高度特异性^[53]。CD79b 在 >95% 的 DLBCL 中表达,靶向 CD79b 的 ADC 比靶向 CD79a 的 ADC 更有效^[54]。维泊妥珠单抗 (Polatuzumab Vedotin, Pola) 是靶向 CD79b 的抗体药物偶联物,通过与肿瘤细胞结合并释放细胞毒药物单甲基溴瑞他汀 E 到细胞中,导致肿瘤细胞死亡^[53]。一项临床研究 (NCT04479267) 评估了 Pola 联合利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星和泼尼松 (R-CHP) 在初治双重或三重打击淋巴瘤患者中的效果,此项临床研究数据未公布,初步疗效显示与化疗相比, Pola 联合 R-CHP 能更好地治疗 DHL/THL 淋巴瘤患者^[55]。

7 靶向药物治疗

7.1 BCL2 抑制剂

一项单臂多中心的临床研究评估了 BCL-2 抑制剂 Venetoclax 联合剂量调整 EPOCH-R 治疗初治侵袭性 B 细胞淋巴瘤的安全性,该研究方案纳入了 30 例侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者,包含 DHL/THL 患者 15 例,总体有效率为 93.3%,其中 10 例 (67%) 患者在中位随访期 28.1 个月时仍处于完全缓解状态,取得了令人满意的疗效。基于该项临床研究的数据,另一项随机的 II/III 期临床研究 (NCT03984448) 评估了剂量调整 EPOCH-R 或 R-CHOP 联合 Venetoclax 在 DHL/DEL 患者的安全性及有效性,该项临床研究正在招募中,该联合方案值得进一步研究^[56]。

7.2 组蛋白去乙酰化酶抑制剂

在 DHL-BCL2 患者中,在组蛋白乙酰化中发挥明确作用的蛋白 (如 CREBBP 或 EP300) 的编码基因常发生失活突变。CREBBP 的体细胞突变导致 p53 活化受损,也促进 BCL6 的致癌作用^[57]。CREBBP 的失活突变也导致参与 MHC-II 介导的

抗原提呈的基因沉默^[58-59],提示其可能促进肿瘤细胞的免疫逃逸。综上所述,这些发现表明组蛋白乙酰化的调节是DHL的潜在治疗靶点。西达本胺是一种选择性HDAC抑制剂,已被证明在体内外治疗DLBCL时与利妥昔单抗有协同作用^[60]。细胞表面CD20缺失是利妥昔单抗治疗复发难治DLBCL的主要难点,西达本胺显著增强DLBCL细胞表面CD20的表达,从而与利妥昔单抗协同发挥抗肿瘤作用^[60]。一项II期临床研究(NCT03151876)评估了新的预处理方案西达本胺-克拉屈滨-吉西他滨-白消安(ChiCGB)在复发/难治型淋巴瘤自体造血干细胞移植中的有效性,纳入60例DLBCL患者,其中DHL患者4年PFS率80%,4年OS率96.8%,取得了良好的疗效^[61]。研究提示包含西达本胺的预处理方案在复发/难治DHL中有良好的安全性和有效性,该结果需要更大DHL样本量的临床研究进一步验证。

7.3 免疫调节剂

来那度胺可以靶向MYC表达的驱动因子,如NF- κ B和转录因子Aiolos和Ikaros,影响MYC驱动的恶性肿瘤细胞活性^[62]。此外,DHL/DEL患者中枢神经系统疾病复发风险高,已有研究证实来那度胺可以有效预防和治疗中枢神经系统的淋巴瘤浸润。以上研究提示来那度胺可能是DHL/DEL的潜在有效药物^[63]。一项I期临床研究评估来那度胺联合DA-EPOCH-R方案在DHL/DEL患者中的可行性及安全性,共纳入了15例DHL/DEL患者,完全缓解率为87%,2年的OS率及PFS率均为87%,取得了良好的效果^[64]。多中心的II期临床研究正在开展中,以进一步确定来那度胺的治疗剂量。

7.4 DNA去甲基化药物

DNA甲基化是研究最广泛的表观遗传修饰之一^[65]。DNA甲基化是指在DNA甲基转移酶(DNA methyltransferase, DNMT)的催化下,在C-磷酸二酯-G(C-phosphodiester-G, CpG)胞嘧啶核苷酸的5'端添加甲基,形成5-甲基胞嘧啶。甲基化CpG序列的构象改变阻止转录因子结合,从而沉默甲基化基因的表达^[66]。在正常细胞中,CpG岛通常处于非甲基化或低甲基化状态,高甲

基化会抑制基因的表达。有研究提示DNMT3b高表达可能与DLBCL的不良预后相关。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的DNMT抑制剂5-阿扎胞苷(5-azacitidine)和地西他滨(decitabine)能有效地使DNA去甲基化,诱导相关抑癌基因的表达^[65]。一项I期临床研究(NCT02343536)评估了CC-486(口服阿扎胞苷)联合R-CHOP方案治疗既往未接受过治疗的中高危患者DLBCL或3B级/转化的滤泡性淋巴瘤的安全性及初步疗效,总有效率为94.9%,CR率为88.1%,2年PFS率为78.6%^[67],结果提示DNA去甲基化在DHL/DEL中的潜在治疗靶点。

7.5 XPO1抑制剂

XPO1是一种核输出受体,参与携带核输出信号(nuclear export signal, NES)的蛋白质和多种RNA的核-质转运。XPO1在DLBCL细胞系中通常过表达和/或突变,导致包括p53、BRCA1/2和p27在内的几种肿瘤抑制蛋白在细胞核内滞留不良^[68]。此外,临床研究表明,XPO1高表达对DHL患者具有显著的不良预后影响,尤其是在BCL2过表达的患者中。抑制XPO1可以下调多种DHL细胞系中MYC的表达^[69]。Selinexor(KPT-330)是第一种口服、生物有效的选择性XPO1抑制剂,已被美国FDA批准用于治疗既往接受过大量治疗的R/R DLBCL和R/R多发性骨髓瘤^[70]。Selinexor能有效下调MYC蛋白表达,从而重编程MYC下游基因表达。联合使用XPO1和BCL2抑制剂可以在体外协同诱导DHL肿瘤细胞的凋亡,最重要的是在体内阻断肿瘤的进展和扩散^[69]。Selinexor在高危分子DLBCL(包括GCB和non-GCB亚型)、新生DLBCL和转化DLBCL以及双重打击淋巴瘤中的作用已得到证实^[71]。一项I期临床研究(NCT03147885)评估了塞利尼索联合R-CHOP在初治DLBCL中的安全性和有效性,10例可评估的患者CR率90%,中位随访467d均为持续缓解状态,塞利尼索联合R-CHOP在NHL患者中通常耐受性良好,并显示出令人鼓舞的疗效^[72]。

8 总结与展望

DHL/DEL 恶性度高, 病情进展快, 诊断时通常为晚期, 即使接受了强化治疗, 患者整体预后仍不理想。为了避免延误诊断, 建议在所有新发 DLBCL 病例中常规进行 FISH 检测, 筛查 MYC 重排、BCL2 和 BCL6 重排。强化化疗方案能够有效提高 DHL/DEL 患者的 PFS 和 OS。对于首次达到 CR 的 DHL/DEL 患者推荐进行高剂量化疗联合自体造血干细胞移植巩固治疗, 降低疾病的复发进展风险, 因为 DHL/DEL 患者一旦进入 R/R 状态, 预后差, 需要探索新的治疗策略以提高疗效。相对于 ASCT, 异基因造血干细胞移植貌似可以克服 DHL 或 DEL 耐药, 使其获得永久缓解, 但因样本量过小, 仍需大量前瞻性研究加以证实。DHL 为明确的基因异常而引起, 所以靶向治疗尤为适用, 根据治疗靶点的不同进行精准治疗是未来的治疗方向。

参考文献

- [1] MARTELLI M, FERRERI AJM, AGOSTINELLI C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hemat, 2013, 87 (2): 146-171.
- [2] SWERDLOW SH, CAMPO E, PILERI SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2375-2390.
- [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] RIEDELL PA, SMITH SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment [J]. Cancer, 2018, 124 (24): 4622-4632.
- [5] PARKHI M, CHATTERJEE D, RADOTRA BD, et al. Double-hit and double-expressor primary central nervous system lymphoma: Experience from North India of an infrequent but aggressive variant [J]. Surg Neurol Int, 2023, 14: 172.
- [6] GREEN TM, YOUNG KH, VISCO C, et al. Immunohistochemical double-hit score is a strong predictor of outcome in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (28): 3460-3467.
- [7] SNUDERL M, KOLMAN OK, CHEN YB, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-BCL2 and MYC rearrangements are aggressive neoplasms with clinical and pathologic features distinct from Burkitt lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma [J]. Am J Surg Pathol, 2010, 34 (3): 327-340.
- [8] CHO YA, HYEON J, LEE H, et al. MYC single-hit large B-cell lymphoma: clinicopathologic difference from MYC-negative large B-cell lymphoma and MYC double-hit/triple-hit lymphoma [J]. Hum Pathol, 2021, 113: 9-19.
- [9] HU S, XU-MONETTE ZY, TZANKOV A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. Blood, 2013, 121 (20): 4021-4031.
- [10] KLUK MJ, CHAPUY B, SINHA P, et al. Immunohistochemical detection of MYC-driven diffuse large B-cell lymphomas [J]. PLoS One, 2012, 7 (4): e33813.
- [11] WU CH, GAU JP, TENG CJ, et al. Clinical Features and immunophenotypes of double-hit diffuse large B-Cell lymphoma [J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12 (5): 1106.
- [12] 陈敏, 杨洁亮, 赵莎, 等. 间期荧光原位杂交技术在 604 例 B 细胞淋巴瘤中的诊断价值分析 [J]. 中华病理学杂志, 2018, 47 (12): 920-925.
- [13] CAI Q, MEDEIROS LJ, XU X, et al. MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: biology, entity, differential diagnosis and clinical management [J]. Oncotarget, 2015, 6 (36): 38591-38616.
- [14] DHANASEKARAN R, DEUTZMANN A, MAHAUAD-FERNANDEZ WD, et al. The MYC oncogene-the grand orchestrator of cancer growth and immune evasion [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2022, 19 (1): 23-36.
- [15] DELBRIDGE AR, STRASSER A. The BCL-2 protein family, BH3-mimetics and cancer therapy [J]. Cell Death Differ, 2015, 22 (7): 1071-1080.
- [16] ZHUANG Y, CHE J, WU M, et al. Altered pathways and targeted therapy in double hit lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 26.
- [17] COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2002, 346 (4): 235-242.
- [18] HORN H, ZIEPERT M, BECHER C, et al. MYC status in concert with BCL2 and BCL6 expression predicts outcome in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Blood, 2013, 121 (12): 2253-2263.
- [19] HU S, XU-MONETTE ZY, TZANKOV A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program [J]. Blood, 2013, 121 (20): 4021-4031.
- [20] DEVI K, SHAIKH MU, ALI NB, et al. Outcomes of patients with double/triple expressor diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with R-DA-EPOCH/R-CHOP: A single-center experience [J]. Leuk Res Rep, 2021, 16: 100284.
- [21] BOLTEZAR L, RÖZMAN S, GÄSLJEVIĆ G, et al. Do double-expressor high-grade B-cell lymphomas really need intensified treatment? A report from the real-life series of

- high-grade B-cell lymphomas treated with different therapeutic protocols at the institute of oncology ljubljana [J]. *Biomedicines*, 2024, 12 (2): 275.
- [22] OTHMAN T, PENALOZA J, ZHANG S, et al. R-CHOP Vs DA-EPOCH-R for double-expressor lymphoma; A University of California hematologic malignancies consortium retrospective analysis [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22 (10): e947-e957.
- [23] OKI Y, NOORANI M, LIN P, et al. Double hit lymphoma; the MD Anderson Cancer Center clinical experience [J]. *Br J Haematol*, 2014, 166 (6): 891-901.
- [24] DUNLEAVY K, FANALE MA, ABRAMSON JS, et al. Dose-adjusted EPOCH-R (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicin, and rituximab) in untreated aggressive diffuse large B-cell lymphoma with MYC rearrangement; a prospective, multicentre, single-arm phase 2 study [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5 (12): e609-e617.
- [25] KELLY E, FORWARD NA, KEATING MM. Outcomes of high grade B-Cell lymphoma with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements: An Atlantic Canadian Centre Perspective [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 4579.
- [26] CHEN Y, CAI Q, CHANG Y, et al. High-intensity chemotherapy improved the prognosis of patients with high-grade B-cell lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1047115.
- [27] SAAD A, LOREN A, BOLANOS-MEADE J, et al. NC-CN Guidelines? Insights: Hematopoietic Cell Transplantation, Version 3. 2022 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21 (2): 108-115.
- [28] BALASSA K, DANBY R, ROCHA V. Hematopoietic stem cell transplants; principles and indications [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019, 80 (1): 33-39.
- [29] MAURA F, GUIDETTI A, PELLEGRINELLI A, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous transplantation may overcome the poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma patients with MYC/BCL2 co-expression [J]. *Blood Cancer J*, 2016, 6 (11): e491.
- [30] KIM YR, YOON SO, KIM SJ, et al. Upfront autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk patients with double-expressor diffuse large B cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (9): 2149-2157.
- [31] PETRICH AM, GANDHI M, JOVANOVIĆ B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma; a multicenter retrospective analysis [J]. *Blood*, 2014, 124 (15): 2354-2361.
- [32] STRÜßMANN T, GLATZKI F, ENGELHARDT M, et al. Favourable outcomes of double-hit/double-expressor lymphoma and high-grade B-cell lymphoma, not otherwise specified after early dose-intensive treatment and up-front autologous stem cell transplantation: a single-centre retrospective experience [J]. *Br J Haematol*, 2022, 198 (4): 776-779.
- [33] HERRERA AF, MEI M, LOW L, et al. Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (1): 24-31.
- [34] FENSKE TS, AHN KW, GRAFF TM, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2016, 174 (2): 235-248.
- [35] KAWASHIMA I, INAMOTO Y, MAESHIMA AM, et al. Double-expressor lymphoma is associated with poor outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (2): 294-300.
- [36] HERRERA AF, RODIG SJ, SONG JY, et al. Outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with double-hit and double-expressor lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (3): 514-520.
- [37] 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.
- [38] SCHUSTER SJ, BISHOP MR, TAM CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (1): 45-56.
- [39] KOCHENDERFER JN, SOMERVILLE RPT, LU T, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35 (16): 1803-1813.
- [40] ABRAMSON JS, PALOMBA ML, GORDON LI, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study [J]. *Lancet*, 2020, 396 (10254): 839-852.
- [41] NASTOUPIL LJ, JAIN MD, FENG L, et al. Standard-of-care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-cell lymphoma; results from the us lymphoma CAR-T Consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (27): 3119-3128.
- [42] WEI J, MAO Z, WANG N, et al. Long-term outcomes of relapsed/refractory double-hit lymphoma (r/r DHL) treated with CD19/22 CAR T-cell cocktail therapy [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10 (5): e176.
- [43] MIHARA K, YOSHIDA T, TAKEI Y, et al. T cells bearing anti-CD19 and/or anti-CD38 chimeric antigen receptors effectively abrogate primary double-hit lymphoma cells [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1): 116.
- [44] MUSSETTI A, BENTO L, BASTOS-OREIRO M, et al. Role of allogeneic hematopoietic cell transplant for relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas in the CART era [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58 (6): 673-679.
- [45] SAUTER CS, SENECHAL B, RIVIÈRE I, et al. CD19 CAR T cells following autologous transplantation in poor-risk relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134 (7): 626-635.
- [46] SHA C, BARRANS S, CUCCO F, et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma; defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (3): 202-212.
- [47] ENNISHI D, JIANG A, BOYLE M, et al. Double-hit gene expression signature defines a distinct subgroup of germinal center B-cell-like diffuse large b-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37 (3): 190-201.

- [48] BREINHOLT MF, OLIVEIRA D, KLAUSEN TW, et al. High-grade B-cell lymphomas with MYC and BCL2 translocations lack tumor-associated macrophages and PD-L1 expression: A possible noninflamed subgroup [J]. *Hematol Oncol*, 2021, 39 (3): 284-292.
- [49] LANDSBURG DJ, KOIKE A, NASTA SD, et al. Patterns of immune checkpoint protein expression in MYC-overexpressing aggressive B-cell non-Hodgkin lymphomas [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2021, 70 (3): 869-874.
- [50] VIARDOT A, GOEBELER ME, HESS G, et al. Phase 2 study of the bispecific T-cell engager (BiTE) antibody blinatumomab in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 127 (11): 1410-1416.
- [51] BUDDE LE, ASSOULINE S, SEHN LH, et al. Single-agent mosunetuzumab shows durable complete responses in patients with relapsed or refractory B-cell lymphomas; phase I dose-escalation study [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40 (5): 481-491.
- [52] ADVANI R, FLINN I, POPPLEWELL L, et al. CD47 blockade by Hu5F9-G4 and rituximab in non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (18): 1711-1721.
- [53] ASSI R, MASRI N, DALLE IA, et al. Polatuzumab vedotin: current role and future applications in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Clin Hematol Int*, 2021, 3 (1): 21-26.
- [54] POLSON AG, YU SF, ELKINS K, et al. Antibody-drug conjugates targeted to CD79 for the treatment of non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2007, 110 (2): 616-623.
- [55] ZHUANG Y, CHE J, WU M, et al. Altered pathways and targeted therapy in double hit lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15 (1): 26.
- [56] RUTHERFORD SC, ABRAMSON JS, BARTLETT NL, et al. Venetoclax with dose-adjusted EPOCH-R as initial therapy for patients with aggressive B-cell lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 1 study [J]. *Lancet Haematol*, 2021, 8 (11): e818-e827.
- [57] BERESHCHENKO OR, GU W, DALLA-FAVERA R. Acetylation inactivates the transcriptional repressor BCL6 [J]. *Nat Genet*, 2002, 32 (4): 606-613.
- [58] ZHANG J, VLASEVSKA S, WELLS VA, et al. The CREBBP acetyltransferase is a haploinsufficient tumor suppressor in B-cell lymphoma [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (3): 322-337.
- [59] JIANG Y, ORTEGA-MOLINA A, GENG H, et al. CREBBP inactivation promotes the development of HDAC3-dependent lymphomas [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7 (1): 38-53.
- [60] GUAN XW, WANG HQ, BAN WW, et al. Novel HDAC inhibitor Chidamide synergizes with Rituximab to inhibit diffuse large B-cell lymphoma tumour growth by up-regulating CD20 [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11 (1): 20.
- [61] JI J, LIU Z, KUANG P, et al. A new conditioning regimen with chidamide, cladribine, gemcitabine and busulfan significantly improve the outcome of high-risk or relapsed/refractory non-Hodgkin's lymphomas [J]. *Int J Cancer*, 2021, 149 (12): 2075-2082.
- [62] KRITHARIS A, COYLE M, SHARMA J, et al. Lenalidomide in non-Hodgkin lymphoma: biological perspectives and therapeutic opportunities [J]. *Blood*, 2015, 125 (16): 2471-2476.
- [63] VAN BESIEEN K, HA CS, MURPHY S, et al. Risk factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma [J]. *Blood*, 1998, 91 (4): 1178-1184.
- [64] GODFREY JK, NABHAN C, KARRISON T, et al. Phase 1 study of lenalidomide plus dose-adjusted EPOCH-R in patients with aggressive B-cell lymphomas with deregulated MYC and BCL2 [J]. *Cancer*, 2019, 125 (11): 1830-1836.
- [65] SERMER D, PASQUALUCCI L, WENDEL HG, et al. Emerging epigenetic-modulating therapies in lymphoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16 (8): 494-507.
- [66] PFISTER SX, ASHWORTH A. Marked for death: targeting epigenetic changes in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2017, 16 (4): 241-263.
- [67] MARTIN P, BARTLETT NL, CHAVEZ JC, et al. Phase 1 study of oral azacitidine (CC-486) plus R-CHOP in previously untreated intermediate-to high-risk DLBCL [J]. *Blood*, 2022, 139 (8): 1147-1159.
- [68] LUO B, HUANG L, GU Y, et al. Expression of exportin-1 in diffuse large B-cell lymphoma: immunohistochemistry and TCGA analyses [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11 (12): 5547-5560.
- [69] LIU Y, AZIZIAN NG, DOU Y, et al. Simultaneous targeting of XPO1 and BCL2 as an effective treatment strategy for double-hit lymphoma [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12 (1): 119.
- [70] KASAMON YL, PRICE LSL, OKUSANYA OO, et al. FDA approval summary: selinexor for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncologist*, 2021, 26 (10): 879-886.
- [71] BEN-BAROUCHE S, KURUVILLA J. Selinexor (KTP-330) -a selective inhibitor of nuclear export (SINE): anti-tumor activity in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2020, 29 (1): 15-21.
- [72] SEYMOUR EK, KHAN HY, LI Y, et al. Selinexor in combination with R-CHOP for frontline treatment of non-Hodgkin lymphoma: results of a phase I study [J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27 (12): 3307-3316.

收稿日期: 2024-08-07

修回日期: 2024-08-13

本文编辑: 高超 潘麒羽