

# Progress in Diagnosis, Typing, and Treatment of Diffuse Large B-cell Lymphoma

Nier Wu<sup>1</sup> Cuihua Bao<sup>2\*</sup>

1. Graduate School of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010110, China

2. Discipline of Blood in the First Hospital of Hohhot, Hohhot, Inner Mongolia, 010030, China

## Abstract

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common type of malignant lymphoid neoplasm in adults. Despite its aggressive clinical characteristics, many patients can achieve effective therapeutic outcomes with the current first-line standard treatment regimen—the R-CHOP protocol. However, approximately one-third of patients either respond poorly to this regimen or experience disease recurrence (R/R), highlighting the urgent need for effective prediction methods and exploration of treatment strategies for R/R-DLBCL patients. Utilizing gene expression profiling for DLBCL subtyping and analyzing its diagnostic and therapeutic value has become a focal point in research.

## Keywords

Diffuse large B-cell lymphoma; Gene expression profiling; Monoclonal antibodies

# 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的诊断分型治疗进展

妮妮尔<sup>1</sup> 包萃华<sup>2\*</sup>

1. 内蒙古医科大学研究生院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010110

2. 内蒙古自治区呼和浩特市第一医院血液内学科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010030

## 摘要

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是成人最常见的淋巴系统恶性肿瘤, 尽管这种疾病具有侵袭性的临床特征, 尽管这种疾病具有侵袭性的临床特征, 但通过应用当前的一线标准治疗方案——R-CHOP 方案, 许多患者能够获得有效的治疗效果。然而, 大约三分之一的患者对这种治疗方案反应不佳或经历疾病复发 (R/R), 这使得如何有效预测以及探索针对 R/R-DLBCL 患者的诊治方法成为研究领域中的热点。利用基因表达谱进行 DLBCL 分型, 分析其在 DLBCL 中的诊治价值, 本文旨在概述弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的不同基因表达谱分型、诊断、以及目前免疫治疗中单克隆抗体治疗的进展。

## 关键词

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 基因表达谱分型; 单克隆抗体

## 1 引言

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是血液淋巴造血系统恶性肿瘤, 约占不同地理区域所有非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 病例的 30% 至 40%<sup>[1]</sup>。由于其 DLBCL 是一种高度异质性并且具有侵袭行为的淋巴瘤疾病, 患者通常表现为在单个或多个进行性淋巴结肿大和/或淋巴结外病变, 一经诊断需尽早治疗。然而大多数患者就诊时已经为 III 期或 IV 期, 大约 60% 至 70% 的患者采用

R-CHOP 可被治愈<sup>[2]</sup>, 不幸的是, 约 1/3 的患者会出现前期治疗反应不佳或达到缓解后复发的状况, 而 R-CHOP 方案治疗失败的患者, 尤其是一线或挽救方案难治性患者, 他们预后通常较差。由于 DLBCL 各方面均表现出高度异质性, 将基因表达谱 (GEP) 技术应用于 DLBCL 的研究中成为一项重要突破, 这进一步说明了这种异质性, 并为将患者病例分类提供了科学依据。

更新后的世界卫生组织 (WHO) 分类和国际共识分类认识到一组不断扩大的离散实体, 在这些类型中, 未特别指明的 DLBCL (本文简称为 DLBCL) 是最常见的。DLBCL 占有病例的 80% 至 85%, 是本综述的重点。还有一些罕见类型的淋巴瘤由大 B 细胞组成, 总共约有 15% 至 20% 的肿瘤具有足够的独特性, 可以单独识别。根据起源细胞 (COO)、利用 LymphGen 算法可将 DLBCL 病例

【作者简介】妮妮尔 (1996-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古呼和浩特人, 在读硕士, 从事血液病学研究。

【通讯作者】包萃华 (1970-), 女, 蒙古族, 中国内蒙古包头人, 硕士, 主任医师, 从事血液免疫与肿瘤等研究。

进行分类。尽管这些基因分类在临床应用前需要进一步验证,但它们可能会在未来实现更好的预后判断及精准治疗<sup>[3]</sup>。

## 2 DLBCL 诊断

DLBCL 被定义为以扩散模式排列的大 B 细胞肿瘤,大是指淋巴瘤细胞比同一组织切片中的良性组织细胞核大。DLBCL 的理想诊断是通过异常增大、可疑淋巴结进行切除病理活检,对切除的活检标本进行评估。在特定情况下,无法对可疑淋巴结进行切除活检时,亦可行空心针穿刺活检,联合其他辅助检查技术。临床常用 Hans 系统进行免疫表型分析来明确诊断,并区分生发中心 B 细胞来源和非生发中心 B 细胞来源。其中 CD20+、CD3- 是 DLBCL 的典型免疫表型,其他有助于确定淋巴瘤亚型及便于选择靶向治疗的免疫组化检查还有: CD79a、Cyclin D1、SOX11、CD19、CD30、CD138, EB 病毒原位杂交 (EBER-ISH)、ALK、HHV8、P53、PD-1 和 PD-L1 等。进一步通过 FISH 进行 MYC、BCL2、BCL6、IRF4 等断裂重组检查。<sup>[4-5]</sup>

## 3 DLBCL 主要分子分型

根据 COO 的不同将 DLBCL 分为 3 类,即 GCB 亚型、ABC 亚型和第三型 DLBCL。2006 年, R-CHOP 方案成为新诊断 DLBCL 患者的标准一线治疗方案, GCB 亚型预后优于 ABC 亚型和第三型 DLBCL。为提高 DLBCL 的治愈率,根据不同基因表达谱分型,临床尝试在 R-CHOP 标准治疗方案上加入新靶向药 X,以改善非 GCB 或 ABC 亚型 DLBCL 患者的预后,如伊布替尼 (Ibrutinib)、来那度胺 (Lenalidomide)、西达本胺 (Tucidinostat) 等,遗憾的是,截至目前的临床试验尚未发现这些靶向药物能够提供的治疗益处。DLBCL 的生物学特性表现出显著的异质性,这可能是导致患者对 R-CHOP-X 治疗方案反应各异的原因。

近年来,已有众多研究报道了关于 DLBCL 分子分型的成果 (表 1)。2018 年, Schmitz 等根据遗传改变的共现将 DLBCL 分为 MCD、BN2、N1 和 EZB 四类分子亚型。同年, Chapuy 等通过整合复发突变、体细胞拷贝数改变和结构变异将 DLBCL 分为 C0-C5 六类分子亚型组。2020 年, Stuart 等根据单个肿瘤的基因组图谱将 DLBCL 分子分型为 MYD88、BCL2、TET2/SGK1、SOCS1/SGK1、NOTCH2、NEC 六类。而 George 等在同年创建了 LymphGen 算法,可根据患者遗传特征确定其的淋巴瘤属于七种遗传亚型之一的概率,将其归为 BN2、EZB (MYC+)、EZB (MYC-) MCD、N1、ST2、A53 七类中的一类。

## 4 DLBCL 治疗

DLBCL 的治疗依赖于系统治疗。大约 70% 的患者表现为晚期疾病,从既往病例看, 8 个周期的 CHOP 被确定为首选的化疗方案,加入利妥昔单抗后患者的整体存活时间得到了明显的延长。但仍有三分之一的患者对这种治疗方案反

应不佳或经历疾病复发,这就要求在治疗前根据患者特定的分子类型给予针对性治疗方案。换句话说,就是要通过识别 DLBCL 的不同分子亚型,更准确地选择最适合特定患者的治疗方法,从而提高治疗效果并改善患者预后。

### 4.1 抗 CD20 单克隆抗体

利妥昔单抗具有高度的选择性,可以专门与 B 细胞上的 CD20 抗原相结合。利妥昔单抗单药治疗 R/R-DLBCL 有效,总缓解率 (ORR) 为 37% 和一部分 CR 的病例。399 例 60-80 岁 DLBCL 患者在 LNH-98.5 随机试验中明确显示 R-CHOP-21 优于 CHOP 方案。MabThera 国际试验组研究显示,在 CHOP 方案中加入利妥昔单抗后,在 DLBCL 年轻、低风险患者中的优越性。其他随机和真实研究也报道了,在 CHOP-21 或 CHOP-14 基础上加用利妥昔单抗后都取得了明显获益。在利妥昔单抗存在的情况下,大多数强化治疗不再优于 R-CHOP-21。所以临床上已将 R-CHOP-21 确立为 DLBCL 一线治疗的金标准,任何新治疗方案都应与之进行比较。

### 4.2 增强型单克隆抗体

塔法西塔单抗 (Tafasitamab) 是 Fc 改造的靶向 CD19 的 IgG1 抗体。一项研究表明,在 35 例 DLBCL 患者中给予塔法西塔单抗, ORR 和 CR 率分别为 26% 和 6%。尽管 ORR 较低,中位无进展生存期 (PFS) 仅为 2.7 个月,但中位缓解持续时间高达 20.1 个月。一项研究中, tafasitamab 联合来那度胺作为二线治疗 DLBCL 患者也展现出显著的 OS 改善。在接受 tafasitamab 治疗的患者中,国际预后指数 (IPI) 和 COO 保留了其预后价值,同时,在非 GCB DLBCL 患者中也表现出良好的 ORR 和持久的反应。因此,于 2020 年, tafasitamab 与来那度胺联合治疗不适合自体干细胞移植 (ASCT) 的 R/R-DLBCL 患者,被 FDA 批准。

### 4.3 检查点抑制剂

PD-1 通路是一种免疫检查点,可抑制 T 细胞活化和增殖,这是免疫系统的一种正常的自稳机制,从而增强免疫耐受。但是,肿瘤微环境会使 T 细胞高表达 PD-1 分子,同时肿瘤细胞会使 PD-1 的配体 (PD-L1、PD-L2) 高表达,导致 T 细胞功能被异常抑制,最终诱导免疫逃逸。PD-1 的抗体可以阻断这一通路,使得部分 T 细胞恢复功能,进而能够继续杀伤肿瘤细胞。鉴于纳武利尤单抗和帕博利珠单抗良好的给药和毒性特征,这些药物是 R/R-DLBCL 患者潜在的联合治疗策略的优秀候选者,且在多项研究中表明,纳武利尤单抗和帕博利珠单抗均显示出令人印象深刻的 ORR 和持久的缓解。一项纳入 11 例接受纳武利尤单抗治疗的 R/R-DLBCL 患者的试验显示, ORR 仅为 36%,为增强其抗肿瘤疗效,仍迫切需要纳武利尤单抗与多种治疗方法联合。帕博利珠单抗 (Pembrolizumab) 在广泛的 RRcHL 患者中具有可控的安全性和有效的抗肿瘤活性,并可能在接受第二个疗程治疗的患者中赋予额外的抗肿瘤活性。公开发表

的针对 R/R-DLBCL 患者的试验数据显示，帕博利珠单抗总体耐受性和安全性良好，治疗限制性副作用较少。虽然检查点抑制剂对 R/R-DLBCL 的疗效总体上有限，但积累的数据表明，这些药物可以预防相当多的 CAR T 细胞治疗后患者的疾病复发或克服耐药性；因此，在 CAR T 后给予值得考虑。

#### 4.4 放射免疫治疗

放射免疫疗法（RIT）是一种靶向疗法，<sup>90</sup>钇替伊莫单抗（ibritumomab tiuxetan）是一种针对 CD20 的小鼠 IgG1 单克隆抗体。在一项针对 20 名 DLBCL 患者的 II 期研究中被评估为 CHOP 后续巩固治疗，并显示 CR 率为 95%。更重要的是，其中在通过 CHOP 实现 PR 的 5 名患者中，有 4 例在 RIT 巩固治疗后达到 CR，2 年 PFS 估计为 75%。值得一提的是，在只接受 R-CHOP-21 治疗的 16 名未达到完全缓解的患者中，有 8 例（50%）在给予 <sup>90</sup>钇-ibritumomab tiuxetan 后缓解状态得到改善。在高危 DLBCL 患者中，几项研究证实了化学免疫治疗后给予 RIT 巩固治疗带来的益处。多项研究表明，在给予 RIT 时没有与治疗相关的死亡发生，甚至在免疫治疗时比 RIT 发生严重不良事件的风险更高。RIT 联合治疗能够在高危 DLBCL 患者中实现合理的生存结局，因此在靶向治疗的年代，我们认为不应该完全放弃对 RIT 巩固治疗的更深入研究作为 DLBCL 的潜在治疗选择。

#### 4.5 抗体-药物偶联物

抗体-药物偶联物（ADC）是由通过化学接头与细胞毒性药物相连的单克隆抗体组成的免疫偶联物。目前 ADC 被认为是令人兴奋且有前途的基于抗体的疗法，可以改善癌症治疗。如今有四种 ADC 被批准用于治疗淋巴恶性肿瘤，即维布妥昔单抗（brentuximab vedotin）、维泊妥珠单抗（polatuzumab vedotin）、泰朗妥昔单抗（loncastuximab tesirine）、奥加伊妥珠单抗（inotuzumab ozogamicin），而其他几种分子正在临床试验中研究。

其中 Brentuximab Vedotin（BV）和 Polatuzumab vedotin（PolaV）较为为人知。约有 14% 的 DLBCL 患者中会表达 CD30，BV 是一种靶向 CD30 的 ADC。BV 单药治疗对 R/R-DLBCL 疗效中等，ORR 不超过 50%，PFS 也相当短。但在一项 II 期临床试验中，BV 与标准 R-CHOP 联合治疗高危 DLBCL 患者，其中 25 例 CD30+ 和 24 例 CD30- 患者的 18 个月 PFS 分别为 79% 和 58%。总之，BV 在既往接受过大量治疗的 DLBCL 患者中可能是一种相对有吸引力的桥接选择，并且在一线环境中与标准免疫化疗联合使用时似乎可行且有前景。PolaV 则是一种靶向 CD79b 的 ADC。PolaV 在早期研究中显示出相当大的单药活性。在随机 II 期试验中，联合苯达莫司汀和利妥昔单抗（BR）或奥妥珠单抗（BO）治疗不适合 ASCT 的 R/R-DLBCL 患者，加入 PolaV 的组显著改善了 ORR、CR 和 PFS。但在现实世界中，PolaV-BR 的益处不如试验中所证明的，尽管如此，有希望

的反应率和符合临床试验的反应持久性证实，PolaV-BR 可能用作 HSCT 或 CAR T 细胞疗法的桥梁。

#### 4.6 双特异性抗体

双特异性抗体（BsAb）是能够同时识别两种不同抗原或表位的工程蛋白。值得注意的是，BsAbs 可以将免疫效应细胞重新定向到肿瘤细胞上，从而增强免疫系统对癌细胞的识别和杀伤能力。目前正在开发几种 CD3xCD20 BsAb 以治疗 DLBCL。其中格菲妥单抗 glofitamab 是一种新型 IgG 样 CD3xCD20 Crossmab（2:1）BsAb，一项 I 期试验研究了在 DLBCL 患者的一线治疗中，glofitamab 联合标准 R-CHOP 方案给药的可行性。莫妥珠单抗（mosunetuzumab）是一种 CD3xCD20 T 细胞依赖性双特异性抗体，在一项联合 CHOP 或 PolaV-CHP 在新诊断的 DLBCL 患者作用研究中，36 例接受 mosunetuzumab 联合 CHOP 作为一线治疗患者的初步结果显示，ORR 为 96.3%，其中 85.2% 的患者达到 CR，64% 的患者观察到 3 级中性粒细胞减少，而未观察到 3 级 CRS 或神经系统事件，基于以上研究结果，mosunetuzumab 可能是治疗 DLBCL 患者联合常规化疗的一种有效且安全的治疗方式。

### 5 结论

在过去的几年中，DLBCL 的治疗取得了显著进步，随着一系列新药物获得批准的可能以及更多潜在疗法的研发推进，这一领域的前景变得更加光明。这些创新不仅进一步优化 DLBCL 患者的治疗，也让更多患者能够获得更激进的治疗方式。为了应对 DLBCL 的高度异质性问题，科学家们正在努力探索新的分子标记物，以帮助确定哪些患者最有可能从某种特定治疗中受益。总之，过去几年间，DLBCL 治疗领域的快速发展为改善患者预后带来了前所未有的机遇。然而，面对这种高度复杂的疾病实体，我们还需要继续深入了解其背后的分子机制，并致力于开发更有效的诊断工具和治疗手段，实现最终实现真正意义上的个性化治疗。

#### 参考文献

- Li, S., Young, K. H. & Medeiros, L. J. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology (Phila.)* 50, 74-87 (2018).
- Cioioianu, A. I. et al. Tumor Microenvironment in Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Role and Prognosis. *Anal. Cell. Pathol. Amst.* 2019, 8586354 (2019).
- Barracough, A., Hawkes, E., Sehn, L. H. & Smith, S. M. Diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol. Oncol.* 42, e3202 (2024).
- Wang, L., Li, L. & Young, K. H. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma. *J. Hematol. Oncol.* *J. Hematol. Oncol* 13, 175 (2020).
- Wright, G. W. et al. A Probabilistic Classification Tool for Genetic Subtypes of Diffuse Large B Cell Lymphoma with Therapeutic Implications. *Cancer Cell* 37, 551-568.e14 (2020).