



郭晔，副主任医师，硕士生导师，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任，中国抗癌协会肿瘤化疗专业委员会青委会副主任委员，中国抗癌协会临床肿瘤学协会青委会副主任委员，中国抗癌协会临床肿瘤学协会甲状腺癌专委会副主任委员，中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会委员，中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会青委会委员，上海市抗癌协会头颈肿瘤专业委员会副主任委员，上海市抗癌协会淋巴瘤专业委员会秘书长。擅长头颈部肿瘤、淋巴瘤以及软组织肉瘤的内科治疗。迄今已在《中华肿瘤杂志》、*Oral Oncology*、*American Journal of Hematology*以及*Radiation Oncology*等国内外杂志发表多篇中、英文论文，参编书籍数部。

“双打击”B细胞淋巴瘤的研究进展

郭晔

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

【摘要】 “双打击”B细胞淋巴瘤(double-hit lymphoma, DHL)是一种近年来被确认的B细胞淋巴瘤分子分型，主要涉及MYC和Bcl-2基因的重排。荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH)是诊断DHL的金标准，而通过免疫组化检测MYC和Bcl-2蛋白的表达仍存在一定的争议。大量的回顾性分析表明，DHL是一种预后很差的独特类型，主要发生于弥漫大B细胞淋巴瘤或灰区淋巴瘤，且目前缺乏标准的治疗方案。无论是利妥昔单抗的联合抑或干细胞移植似乎均不能显著逆转DHL的不良预后，其治疗的改善应依赖于探索特异性的分子靶向药物。

【关键词】 “双打击”B细胞淋巴瘤；诊断；治疗；预后

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2014.10.005

中图分类号: R733 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2014)10-0745-05

The research progress on double-hit lymphoma GUO Ye (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: GUO Ye E-mail: patrick_guo@msn.com

【Abstract】 Recently, double-hit lymphoma (DHL) was clarified to be a molecular category of B-cell lymphoma, which was mainly related to MYC and Bcl-2 genes translocation. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) is the gold standard of diagnosis and it is controversial to detect the expression of MYC and Bcl-2 protein by immunohistochemistry. DHL, which was found to be aggressive according to many retrospective analyses, mainly develops in patients with diffuse large B-cell lymphoma and grey zone lymphoma. Both rituximab combination and transplant consolidation were not able to significantly overcome the poor prognosis of DHL. Novel and specific molecular targeted agents need to be explored and investigated in order to improve the treatment outcome.

【Key words】 Double-hit lymphoma; Diagnosis; Treatment; Prognosis

约40%的B细胞淋巴瘤存在染色体易位，其中最常见的涉及免疫球蛋白(immunoglobulin, IG)基因。根据2008年的淋巴瘤WHO分类，成

熟B细胞淋巴瘤的主要类型包括弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)和Burkitt淋巴瘤，而以前所谓的灰区淋巴瘤(grey zone lymphoma)被定义为“B细胞淋巴瘤，无法

分类, 特性介于DLBCL和Burkitt淋巴瘤(B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma, BCLU)”^[1]。*MYC*基因重排是Burkitt淋巴瘤特征性的基因改变, 80%涉及*IGH*基因导致易位[t(8;14)(q24;q32)]。同时, 6%~14%的DLBCL也可存在*MYC*基因重排, 而在BCLU中的发生率高达33%~49%^[2]。研究发现, Burkitt淋巴瘤往往具有单独的*MYC*基因重排, 而DLBCL和BCLC还可发生*Bcl-2*、*Bcl-6*、*CCND1*等基因的易位, 称为所谓的“双打击”B细胞淋巴瘤(double-hit lymphoma, DHL)甚至是“三打击”B细胞淋巴瘤(triple-hit lymphoma, THL)。其中*MYC/Bcl-2* DHL是最为常见的类型, 因此本研究主要针对这一类型进行介绍。

1 DHL发生率

近年来的研究表明, DHL的发生率或检出率有所上升。Barrans等^[3]采用FISH的方法检测了303例初治的DLBCL, 发现*MYC*基因重排的发生率为14%, 其中11%为*MYC/Bcl-2* DHL, 还有3%为THL。同样在另一项前瞻性研究中, Foot等^[4]分析了162例非Burkitt淋巴瘤的高级别B细胞非霍奇金淋巴瘤, DHL的检出率为11%, 主要为*MYC/Bcl-2*。Perry等^[5]分析了39例BCLU患者, 发现DHL的发生率高达32% (*MYC/Bcl-2*为23%, *MYC/Bcl-6*为9%), 而单独*MYC*基因重排的发生率为17%, 提示与DLBCL相比, BCLU更容易发生DHL。

2 DHL特征及表现

在临床表现方面, *MYC/Bcl-2* DHL的发病年龄通常较大, 男性多见, 少数患者既往有滤泡性淋巴瘤的病史, 提示*Bcl-2*在疾病转化方面的作用。多数患者表现为病期晚(Ann Arbor III/IV期)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高, 结外累及常见, 特别是骨髓和中枢神经系统^[6]。因此, DHL的国际预后指数(international prognostic index, IPI)通常较高(高中危和高危)。Snuderl等^[7]根据IPI配对进行了1项DHL和DLBCL的病例-对照研究, 结果显示DHL在LDH水平(727 U/L vs 366 U/L)和骨髓侵犯比

例(59% vs 23%)方面显著高于普通的DLBCL。

DHL在肿瘤形态方面缺乏特征, 但往往具有生发中心来源B细胞淋巴瘤的免疫表型。肿瘤细胞可以表达CD19和CD20, 但表达强度往往低于普通的DLBCL。通常情况下, CD10、*Bcl-2*和*Bcl-6*的表达比例较高, MUM1较低。以往的研究认为, DHL具有很高的肿瘤细胞增殖指数(ki-67), 往往>80%, 但近期的研究并没有完全证明这一点。Li等^[8]分析了52例DHL患者, 结果显示, ki-67的表达范围为40%~99%。近期1项来自新加坡的研究证明, 使用ki-67来预测DHL的灵敏度和特异度无法达到双赢, 因此目前DHL的诊断仍然依赖于荧光原位杂交(fluorescence *in situ* hybridization, FISH), 并且没有可靠的预测因素^[9]。

3 治疗和预后

研究表明, DHL的预后极差, 中位生存期介于0.2~1.5年。Green等^[10]分析了193例接受R-CHOP方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)治疗的DLBCL患者, *MYC*和*Bcl-2*基因重排的发生率分别为11%和25%, 其中11例(6%)被确诊为DHL。治疗结果显示, DHL的中位生存期仅为13个月, 显著低于非DHL的DLBCL(95个月)。有趣的是, 虽然具有*MYC*基因重排患者(11%)的3年总生存同样较差(52% vs 75%, $P=0.009$), 但一旦去除了其中52%的DHL患者, *MYC*基因重排对生存就不具有不良影响。在另一项研究中, Snuderl等^[7]比较了DHL、Burkitt淋巴瘤以及经与DHL的IPI配对的DLBCL, 结果显示DHL的预后最差, 中位生存期仅为4.5个月。迄今为止, 对于DHL预后不佳的合理解释尚不明确, 但似乎不仅仅是由于*MYC*基因发生了重排, 因为同样具有这一特征性基因改变的Burkitt淋巴瘤预后相对较好。目前的观点认为可能是*MYC*和*Bcl-2*基因改变的协同机制所致, 使得DHL的侵袭性较强, 对于免疫化疗的敏感性欠佳。一项来自日本的研究发现, DHL的预后显著差于仅有*MYC*或*Bcl-2*基因重排的DLBCL, 从而间接证明了上述观点^[11]。

虽然目前并没有针对DHL的标准治疗方案,但由于这些患者很多是BCLU且多具有高危IPI的临床特征,临床医师往往采用某些治疗Burkitt淋巴瘤的方案如Hyper-CVAD, CO-DOX-M/IVAC以及EPOCH,并且愿意尝试采用自体干细胞移植作为巩固治疗。在1项来自于美国安德森肿瘤中心的回顾性分析中,129例DHL患者接受了多种方案的治疗^[12],结果显示,R-EPOCH方案获得了最高的2年无事件生存率(event-free survival, EFS),而经典的R-CHOP方案的完全缓解率是最低的(40%)。在诱导治疗后获得完全缓解的71例患者中,23例接受了自体或异体的干细胞移植(前者占绝大部分),而其余48例接受常规的定期随访。虽然接受移植巩固患者的2年EFS(68%)在数值上高于仅接受随访的患者(53%),但差异无统计学意义($P=0.155$)。在另一项来自北美多中心的回顾性分析中,311例初治的DHL患者入组,中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)分别为10.9和21.9个月^[13]。在针对不同方案的疗效分析中,接受强烈方案的患者在中位PFS上显著优于接受R-CHOP方案的患者(21.6 vs 7.8个月, $P=0.001$),但2组患者的OS没有差异。同样,该研究并没有发现移植巩固治疗的益处。通过单因素和多因素分析,该研究发现了4个独立的高危因素,分别是白细胞升高、LDH超过正常值上限3倍、III/IV期和中枢神经系统受累。根据这4个因素的评分,低危(0分)、中危(1分)和高危(≥ 2 分)患者的2年OS分别为91%、59%和41%($P<0.0001$)。上述这2项回顾性分析虽然具有一定的偏倚,但充分说明了传统的R-CHOP方案在治疗DHL方面的局限性,无论是强烈方案还是移植巩固均没有获得总生存上的获益。因此,我们仍然需要探索新的治疗药物,特别是分子靶向药物,比如Bcl-2的特异性抑制剂。

近期,一种新的针对MYC蛋白的抗体问世,使得在免疫组化水平研究MYC或Bcl-2基因成为可能^[14]。理论上,MYC和Bcl-2基因的重排并非MYC和Bcl-2蛋白表达的唯一条件,其

他染色体的异常也有可能,这使得DHL的定义变得混淆。目前采用免疫组化方法检测MYC和Bcl-2蛋白表达阳性被称为“MYC/Bcl-2蛋白共表达(MYC/Bcl-2 protein coexpression)”,其发生率远远高于根据分子遗传学定义的DHL,甚至可以发生在非生发中心来源的DLBCL中,这与传统意义上的DHL存在本质的区别。

对于MYC/Bcl-2蛋白共表达的DLBCL,目前的共识是其预后显著差于无共表达的DLBCL。在迄今为止样本量最大的1项研究中,Hu等^[15]分析了466例接受R-CHOP方案治疗的DLBCL,发现MYC/Bcl-2共表达的发生率为34%,并且具有多项预后不良因素,包括高龄、分期晚、PS评分差以及多个结外病变。因此,49%的患者的IPI为中高危或高危(IPI: 3~5)。这一亚组的5年生存率显著低于没有MYC/Bcl-2共表达的DLBCL(30% vs 75%, $P<0.0001$)。有意思的是,虽然总体上单独的MYC或Bcl-2高表达的患者同样预后不佳,但如果分别在Bcl-2或MYC阴性亚组中进行分析,这种不良预后因素则不复存在。此外,另外2项研究均显示,MYC/Bcl-2共表达的DLBCL预后最差,具有MYC或Bcl-2单个蛋白高表达的预后居中,MYC或Bcl-2蛋白均不表达的预后最佳^[16-17]。目前的争议在于,无论对于MYC还是Bcl-2,确定免疫组化表达阳性的界值(cut-off)仍不明确,是定义MYC/Bcl-2共表达这一独特亚型的最大障碍。虽然之前所述的研究均采用相同的MYC抗体(clone Y69, Epitomics, USA),但所采用的MYC阳性表达界值介于10%~50%,由此导致MYC/Bcl-2共表达的阳性率不尽相同。因此,为了今后有效地针对这一预后不良的独特亚型进行研究,需要在大量本、前瞻性的研究中进一步确定MYC/Bcl-2共表达的阳性界值。

MYC/Bcl-2蛋白共表达DLBCL的另一个争议是与细胞起源(cell of origin, CCO)的关系。在Hu等^[15]的研究中,46%的活化B细胞(activated B-cell, ABC)来源亚型具有MYC/Bcl-2共表达,这一比例显著高于生发中心

(germinal center B-cell, GCB)来源亚型(22%, $P < 0.0001$), 而没有MYC/Bcl-2共表达的比例在2组则正好相反。结果发现, 无论对于GCB还是ABC来源, MYC/Bcl-2共表达均是独立的预后不良因素。有趣的是, 如果去除这部分MYC/Bcl-2共表达的患者, GCB和ABC来源的DLBCL预后没有差别。因此作者预测MYC/Bcl-2共表达是影响GCB和ABC来源DLBCL不同预后的重要因素之一。Green等^[10]的研究发现了类似的结果, MYC/Bcl-2共表达的比例在ABC和GCB来源亚型中分别为41%和19%。与此相反, Perry等^[5]的研究却发现MYC/Bcl-2共表达的比例在2种亚型中较为接近(GCB型为46%, ABC型为42%), 而且MYC/Bcl-2共表达只有在GCB亚型中成为独立的不良预后因素。值得注意的是, 上述3项研究均采用Choi标准作为判断细胞起源的方法。毫无疑问, MYC/Bcl-2共表达与细胞起源的关系值得进一步研究, 因为这涉及到未来前瞻性研究预后分层因素的选择。

4 总结与展望

综上所述, DHL是一种预后极差的独特B细胞类型, 其最佳的治疗手段急需前瞻性临床研究的探索。虽然根据细胞遗传学的方法已经赋予了DHL的明确定义, 但鉴于其发生率相对较低($<10\%$), 近年来的研究着重于采用免疫组化方法分析MYC/Bcl-2蛋白共表达的诊断标准、临床表现和预后价值。目前, 对于MYC/Bcl-2共表达的判定及其与细胞起源的关系仍然存在争议, 需要在大样本前瞻性研究中进行验证, 从而为今后针对这一类型的个体化临床研究奠定基础。

[参 考 文 献]

[1] KLUIN P M, HARRIS N L, STEIN H, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and Burkitt lymphoma//. SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L, et al. World health organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. 4th ed. Lyon, France: IARC, 2008: 265-266.

[2] OTT G, ROSENWALD A, CAMPO E. Understanding MYC-driven aggressive B-cell lymphomas: pathogenesis and classification [J]. Blood, 2013, 122: 3884-3891.

[3] BARRANS S, CROUCH S, SMITH A, et al. Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the era of rituximab [J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 3360-3365.

[4] FOOT N J, DUNN R G, GEOGHEGAN H, et al. Fluorescence *in situ* hybridisation analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue sections in the diagnostic work-up of non-Burkitt high grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a single centre's experience [J]. J Clin Pathol, 2011, 64: 802-808.

[5] PERRY A M, CROCKETT D, DAVE B J, et al. B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and burkitt lymphoma: study of 39 cases [J]. Br J Haematol, 2013, 162: 40-49.

[6] AUKEMA S M, SIEBERT R, SCHUURING E, et al. Double-hit B-cell lymphomas [J]. Blood, 2011, 117: 2319-2331.

[7] SNUDERL M, KOLMAN O K, CHEN Y B, et al. B-cell lymphomas with concurrent IGH-Bcl-2 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: 327-340.

[8] LI S, LIN P, FAYAD L E, et al. B-cell lymphomas with MYC/8q24 rearrangements and IGH@Bcl-2/t(14;18)(q32;q21): an aggressive disease with heterogeneous histology, germinal center B-cell immunophenotype and poor outcome [J]. Mod Pathol, 2012, 25: 145-156.

[9] MATIONG-KALAW E, TAN L H, TAY K, et al. Does the proliferation fraction help identify mature B cell lymphomas with double- and triple-hit translocations? [J]. Histopathology, 2012, 61: 1214-1218.

[10] GREEN T M, YOUNG K H, 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: 3460-3467.

[11] NIITSU N, OKAMOTO M, MIURA I, et al. Clinical features and prognosis of de novo diffuse large B-cell lymphoma with t(14;18) and 8q24/c-MYC translocations [J]. Leukemia, 2009, 23: 777-783.

[12] OKI Y, NOORANI M, LIN P, et al. Double hit lymphoma: the MD Anderson Cancer Center clinical experience [J]. Br J Haematol, 2014, 166: 891-901.

[13] PETRICH A M, GANDHI M, JOVANOVIĆ B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in patients with double hit lymphoma: a large multicenter retrospective analysis [J]. Blood, 2014, [Epub ahead of print].

[14] GREEN T M, NIELSEN O, DE STRICKER K, et al. High levels of nuclear MYC protein predict the presence of MYC rearrangement in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Am J Surg Pathol, 2012, 36: 612-619.

[15] HU S, XU-MONETTE Z Y, TZANKOV A, et al. MYC/Bcl-2 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: 4021-4031.

[16] JOHNSON N A, SLACK G W, SAVAGE K J, et al. Concurrent expression of MYC and Bcl-2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J] . J Clin Oncol, 2012, 30: 3452-3459.

[17] VALERA A, LÓPEZ-GUILLERMO A, CARDESA-SALZMANN T, et al. MYC protein expression and genetic alterations have prognostic impact in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy [J] . Haematologica, 2013, 98: 1554-1562.

(收稿日期: 2014-09-01)

.....

《肿瘤影像学》杂志2015年征订启事

《肿瘤影像学》杂志自1992年创刊以来深受医学界赞颂，1998年经国家科委、中央新闻出版总署批准为国内外公开发行正式期刊，刊号：ISSN 1008-617X，CN31-1793/R。杂志由优质铜版纸印制，大16开，80页，暂定为季刊。被中国学术期刊综合评价数据库、中国核心期刊(遴选)数据库、中国期刊全文数据库等收录。主要报道医学影像领域中科研成果、临床应用、综述、病例报告、讲座及与理工结合的有关论文等。

《肿瘤影像学》坚持学术性与科学性，信息量大具有临床实用价值。是医院图书馆、影像科室及高等院校的学术刊物，是临床医学影像医务人员晋升中、高级职称的重要论文发表园地。欢迎各医学院校、医学图书馆、影像科室及个人向当地邮局订阅。

本刊季末出版，邮发代号4-653，暂定价每期10元，每年共40元整。

单位全称：《肿瘤影像学》杂志编辑部
 通讯地址：上海市东安路270号复旦大学附属肿瘤医院
 邮编：200032
 电话：(021)54244927 (021)64043766
 传真：(021)54244927
 E-mail: imaging109@163.com

.....