

# 《老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗专家共识(2024 年版)》解读

徐兵<sup>1</sup> 赵海军<sup>1</sup>



**专家简介:**徐兵,医学博士,主任医师,教授,博士生导师,英国剑桥大学高级访问学者。现任厦门大学血液病学系主任、厦门大学医学院血液病研究所所长、厦门大学附属第一医院血液科主任兼内科规培基地主任、内科教研室主任,是国务院特殊津贴专家、国之名医、福建省突出贡献中青年专家、福建省高层次人才、海纳百川领军人才、厦门市拔尖人才。兼任中国医师协会血液病医师分会常委、中国老年医学会血液病学分会副会长兼白血病工作委员会主任委员、中国医药教育协会淋巴瘤和淋巴疾病两个专委会副主任委员、中国抗癌协会血液肿瘤、淋巴瘤和肿瘤血液学三个专委会常委、中国滤泡淋巴瘤工作组组长、CSCO 抗白血病联盟常委、国家癌症中心淋巴瘤质控专家委员会委员、中华医学会血液学分会淋巴细胞疾病学组委员、中华医学会肿瘤学分会淋巴瘤学组委员等学术任职。*Stem Cell Reviews and Reports* 等 SCI 杂志编委。以第一完成人获省部级科技进步奖 8 项;主持国家自然科学基金重点和面上项目 6 项及省部级科研基金课题 20 余项;以第一或通讯作者在 *Blood*、*JHO*、*Leukemia* 等国内外学术期刊发表学术论文 200 余篇,其中 SCI 论文 100 多篇(总影响因子超过 600 分);以第一完成人获国家发明专利 6 项。

**[摘要]** 随着我国人口老龄化来临,老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)患者的比例上升。老年患者对化疗耐受性差,治疗方案需要个体化制定。为提高我国临床医师对老年 DLBCL 的诊断及治疗水平,中华医学会血液病学分会淋巴细胞疾病学组和中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟组织相关专家制定了《老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗专家共识(2024 年版)》。为更好地指导临床实践,本文对该共识的重点内容进行解读。

**[关键词]** 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;老年患者;老年综合评估;个体化分层治疗

**DOI:**10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.001

**[中图分类号]** R733.4 **[文献标志码]** A

## Interpretation of expert consensus on the diagnosis and management of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(2024)

XU Bing ZHAO Haijun

(Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Xiamen University and Institute of Hematology, School of Medicine, Xiamen University, Xiamen Hematology Medical Quality Control Center, Key Laboratory of Xiamen for Diagnosis and Treatment of Hematological Malignancy, Xiamen, 361003, China)

Corresponding author: XU Bing, E-mail: xubingzhangjian@126.com

**Abstract** With the aging of the general population in China, the number of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL) will continuously increase, which requires special considerations. Individualized treatment is required to maximize therapeutic potential while minimizing the risk of toxicity. In order to improve the

<sup>1</sup>厦门大学附属第一医院,厦门大学血液病学系,厦门市血液病质控中心,厦门市血液治疗精准诊治重点实验室(福建厦门, 361003)

通信作者:徐兵, E-mail: xubingzhangjian@126.com

引用本文:徐兵,赵海军.《老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗专家共识(2024 年版)》解读[J].临床血液学杂志, 2024, 37(5):291-294. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.05.001.

diagnosis and treatment of DLBCL in the elderly in China, the Lymphocyte Disease Group of the Hematology Division of the Chinese Medical Association and the Anti-Lymphoma Alliance of the Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) have organized relevant experts to formulate the "expert consensus on the diagnosis and management of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma(2024)". To better guide clinical practice, this paper intends to interpret assessment of host factors and individualized stratified treatment of this consensus.

**Key words** diffuse large B-cell lymphoma; elderly patients; comprehensive geriatric assessment; individualized stratified treatment

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma,DLBCL)是最常见的恶性淋巴瘤亚型,近 30%的患者诊断时年龄超过 70 岁。随着我国人口老龄化,未来我国老年 DLBCL 患者人数将快速增加,亟需重点关注<sup>[1]</sup>。国内多项研究显示老年 DLBCL 患者生存状况并不乐观,仍有极大改善空间<sup>[2-3]</sup>。因此,中华医学会血液病分会淋巴瘤疾病学组和中国临床肿瘤学会(CSCO)抗淋巴瘤联盟组织相关专家组根据国际上相关指南及循证医学证据,讨论并制定了《老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗专家共识(2024 年版)》共识,旨在提高我国临床医师对老年 DLBCL 患者的诊治水平,改善老年 DLBCL 患者的预后。本文将针对该共识中部分重点内容作详细解读。

本文将从宿主因素综合评估、老年 DLBCL 的疾病特点及预后评估、个体化分层治疗三个方面分别进行阐述。值得指出的是,本次共识建议的证据约 30%来源于国内各大中心研究结论,体现了中国特色。

### 1 宿主因素综合评估

约 60%的 DLBCL 患者通过目前标准的一线免疫化疗可以达到治愈,然而老年患者常合并多种慢性疾病,造成不同程度的功能丧失,导致治疗相关死亡风险增加。因此,如何评估老年患者治疗耐受性显得尤为重要。多项研究证实老年综合评估(comprehensive geriatric assessment,CGA)对于老年 DLBCL 患者治疗决策具有重要的指导意义<sup>[4-5]</sup>。CGA 的目标人群包括有多种慢性疾病、多种老年问题或老年综合征,伴有不同程度的功能损害,且能通过 CGA 和干预而获益的老年患者。

对此,共识详细列举了证据相对充分的 3 个 CGA 体系,包括:①意大利淋巴瘤基金会(Lymphoma Italian Foundatio,FIL)提出的老年综合评估系统(FIL-CGA),该体系以年龄、日常生活活动能力(ADL)、工具性日常生活活动能力(IADL)和改良老年疾病累计评分表(MCIRS-G)为评估参数,将老年患者分为适合化疗组、不适合化疗组和脆弱组,其中适合化疗组的患者必须同时具备下述条件:年龄<80 岁;ADL 6 分;IADL 8 分;MCIRS-G 评分 2 分合并症<5 个,且无 MCIRS-G 评分 3 分或 4 分合并症。该评估体系相对较复杂,不利于临床操作,因此 2021 年 FIL 开展了一项应用原有

CGA 基础上简化的老年评估(simplified geriatric assessment,sGA)模型的研究,根据 sGA 模型(ADL,IADL,MCIRS-G 及年龄是否≥80 岁)进行评估,证实了 sGA 可作为评估 DLBCL 老年患者的客观工具<sup>[6]</sup>。②日本淋巴瘤治疗学会(Society of lymphoma treatment in Japan)提出的 ACA 指数,评价指标包括年龄、Charlson 指数(CCI)和血清白蛋白。③国内学者在 ACA 指数的基础上进行优化,将 IADL 加入评估体系提出 IACA 指数,评价指标包括年龄、IADL、CCI、血清白蛋白,其中 IADL 得分 8、6~7 和≤5 分各记 0、1 和 2 分,而年龄≤75 岁、CCI<3 分和血清白蛋白≥34 g/L 分别记 0 分,反之则各记 1 分;合计 4 项参数得分,总分得 0 分为适合组,1~2 分为不适合组,≥3 分为脆弱组<sup>[7]</sup>。

尽管目前没有证据表明以上体系孰优孰劣,但基于 IACA 指数来源于国内资料,更加适合中国人群,建议各中心优先推广使用,积累更多的数据。共识同时也列出近年提出的部分新的评估体系,纳入不同的参数,以作为开展相关研究参考。

### 2 老年 DLBCL 的疾病特点及预后评估

尽管已有研究提示老年 DLBCL 患者存在独特的疾病特征,不仅肿瘤细胞本身,还包括肿瘤微环境等方面均有别于年轻患者<sup>[8-9]</sup>,但上述结论仍需进一步确证。因此,共识推荐尽可能行二代测序和肿瘤微环境等分子学检查,以明确老年 DLBCL 患者能否作为独立的亚型单独列出。

预后评估方面,共识建议采用专门针对老年患者提出的老年预后指数模型(EPI)<sup>[6]</sup>,指标包括简易老年评估体系(sGA)、淋巴瘤国际预后评分(IPI)和血红蛋白浓度(HGB)。sGA 评估为适合化疗者不积分,而评估为不适合化疗和脆弱者,分别计 3 和 4 分;IPI 评分为 1 者不积分,而 2 和 3~5 者分别计 1 和 3 分;HGB<120 g/L 者计 1 分,最后计算 3 项参数总得分,总分得 0~1 分为低危组,2~5 分为中危组,6~8 分为高危组。并在 sGA 基础上治疗剂量做了相应的调整,预测 3 年生存率分别为 87%、69%和 42%,有较好的区分度,值得临床推荐。

### 3 个体化分层治疗

共识对老年 DLBCL 患者的治疗强调在遵循基本原则基础上采取个体化策略。原则之一:适合

标准化疗患者,治疗以根治为目的,标准 R-CHOP 方案对适合标准化疗老年 DLBCL 患者有治愈的可能;原则之二:生理年龄不应作为判断对治疗耐受性的依据,而是建议应用 CGA 体系客观及动态评估;原则之三:重视支持治疗、生活质量改善等辅助治疗手段。

### 3.1 初始治疗

老年患者依据 CGA 体系分为适合组、不适合组和脆弱组,分别给予不同推荐。①对于适合组,治疗目标是保证疗效的同时降低治疗相关不良反应。依据近年研究结论,共识给予 3 条个体化推荐。其一是降低治疗周期,从既往 8 次 R-CHOP 减为 6 次;其二是根据国内研究结果,分期为 I 期且无大包块的接受 4 次 R-CHOP 后获得完全代谢缓解(CMR)患者,序贯单纯 4 次 R 与其联合 2 次 CHOP 的疗效相当,可以进一步降低化疗次数<sup>[10]</sup>;其三是抗体偶联药物维泊妥单抗联合 CHP 方案在老年患者的疗效及安全性也得到证实,也作为推荐之一。②不适合组是临床治疗个体化差异较大的人群。不适合原因多为共病和超高龄(>80 岁)导致,因此共识分别对其进行阐述。合并共病患者的治疗列举两种方案,一种在 R-CHOP 基础上根据 CGA 体系进行药物及剂量调整,如心脏功能不全患者,将多柔比星调整为依托泊苷或脂质体多柔比星;存在神经系统病变患者,不使用方案中的长春碱药物等。另一种参考国内单中心前瞻 II 期研究为 R-GemOx 方案,总反应率为 75%,3 年无疾病进展和总生存率分别为 49.0% 和 65.0%<sup>[11]</sup>。目前尚无研究比较两种策略的优劣,可根据患者个体情况做出选择。针对仅以超高龄因素评估为不适合患者的治疗,推荐为 R-miniCHOP、R-GemOx 和 BR 方案。当选择 BR 方案治疗时,同样需要注意调整苯达莫司汀剂量。③脆弱组治疗以症状改善为目的,但需除外脆弱因肿瘤因素所致情形。部分患者通过“预处理”或支持治疗,脏器功能可改善,因此强调动态行 CGA,及时调整治疗策略。近年来,无化疗方案成为此部分人群的治疗探索新方向。基于国内一项单中心前瞻 II 期研究结果,伊布替尼+来那度胺+利妥昔单抗(IR2)方案作为推荐之一<sup>[12]</sup>。

### 3.2 难治/复发治疗

对于难治/复发患者的治疗,共识仍推荐治疗前采用 CGA 体系,期望筛选出能从自体干细胞移植中获益的人群,自体干细胞移植是目前年龄在 75 岁以下、适合移植、且对挽救治疗敏感的标准治疗选择。对于不适合或脆弱的患者,一线治疗失败后中位生存时间不足 1 年<sup>[13]</sup>,是目前老年 DLBCL 患者治疗面对的主要困境。对此,当前探索的方向

主要集中于抗体药物偶联物(ADC)、单克隆抗体和双特异性抗体及细胞治疗等,目前均有相应的药物获批。尽管共识列举了包括老年患者在内的部分研究采用上述治疗手段获得较好的疗效,但不局限于此。基于机制互补原则探索上述药物联合免疫调节剂(如来那度胺等)或不同作用机制药物的互相组合的初期研究均显示可进一步提高疗效,比如 Glofitamab 联合 Pola 方案展现了较高的缓解率,总反应率为 73%,完全缓解率为 51.5%<sup>[14]</sup>,值得推荐及关注其远期疗效。嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T 细胞)治疗在难治/复发大 B 细胞淋巴瘤中取得了令人瞩目的临床效果。多项研究结果显示客观反应率达 80% 以上,完全缓解率为 40%~70%;对于获得完全缓解的患者,仍有 40% 左右可以维持 5 年以上的持续完全缓解。ZUMA-1 和 ZUMA-7 研究亚组分析提示 65 岁以上患者的临床结局与总体人群相似,疗效显著优于最佳支持治疗。真实世界中,需要结合肿瘤负荷、既往治疗、老年患者 CGA 状况及经济等做出最恰当的个体化的治疗方案。

然而,如何针对不同难治/复发老年 DLBCL 患者选择最合适的药物及确定不同药物的最佳应用顺序和组合等仍是较大的挑战。总之,难治/复发老年患者的治疗除考虑疗效外,必须考虑治疗获益、经济及治疗不良反应等因素,做出因人而异的个体化治疗决策。最后,老年患者更需关注治疗以外的因素,如心理、社会支持及家庭照顾等。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 罗朝阳.积极应对人口老龄化[M].北京:社会科学文献出版社,2023:153-171.
- [2] Shi Y, Chen H, Qin Y, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of Chinese diffuse large B-cell lymphoma patients in the era of rituximab (2005-2018)[J]. *Cancer Pathog and Ther*, 2023, 1(1): 3-11.
- [3] Liu P, Han Y, Jiang SY, et al. A retrospective analysis of real-world outcomes of elderly Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(15): 1807-1814.
- [4] 张春丽,冯茹,李江涛,等.综合性老年评估体系对中国老年弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后价值[J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(4): 271-276.
- [5] Spina M, Balzarotti M, Uziel L, et al. Modulated chemotherapy according to modified comprehensive geriatric assessment in 100 consecutive elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Oncologist*, 2012, 17(6): 838-846.
- [6] Merli F, Luminari S, Tucci A, et al. Simplified Geriatric Assessment in Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma: The Prospective Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi[J]. *J Clin Oncol*,

- 2021,39(11):1214-1222.
- [7] Liu H, Zhang CL, Feng R, et al. Validation and Refinement of the Age, Comorbidities, and Albumin Index in Elderly Patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma: An Effective Tool for Comprehensive Geriatric Assessment [J]. *Oncologist*, 2018, 23 (6): 722-729.
- [8] Zhu Y, Fu D, Shi Q, et al. Oncogenic Mutations and Tumor Microenvironment Alterations of Older Patients With Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:842439.
- [9] Fane M, Weeraratna AT. How the ageing microenvironment influences tumour progression [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(2):89-106.
- [10] Shi Q, He Y, Yi HM, et al. Positron emission tomography-adapted therapy in low-risk diffuse large B-cell lymphoma: results of a randomized, phase III, non-inferiority trial [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43 (8):896-908.
- [11] Shen QD, Zhu HY, Wang L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (R-GemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(6):e261-e269.
- [12] Xu PP, Shi ZY, Qian Y, et al. Ibrutinib, rituximab, and lenalidomide in unfit or frail patients aged 75 years or older with de novo diffuse large B-cell lymphoma: a phase 2, single-arm study [J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3(7):e481-e490.
- [13] Wang S, Wang L, Hu J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from a multi-center real-world study in China [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2021, 41(3):229-239.
- [14] Martin H, Anna S, María José T, et al. Glofitamab (Glofit) in Combination with Polatuzumab Vedotin (Pola): Phase Ib/II Preliminary Data Support Manageable Safety and Encouraging Efficacy in Relapsed/Refractory (R/R) Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 525-525.

(收稿日期:2024-04-11)

## 本刊文后参考文献著录规范

为了反映论文的科学依据和作者尊重他人研究成果的严肃性以及向读者提供有关信息的出处,论文中应列出参考文献。所列的参考文献应限于作者直接阅读过的、最主要的、且为发表在正式出版物上的文章。参考文献应注重权威性和时效性,要求引用近3~5年发表的文献(以近3年为佳)。参考文献附于正文之后,著录方法采用顺序编码制,即按论文中引用文献编码依次列出。格式如下(主要列出期刊和专著):

[期刊] 作者(3位以内姓名全列,每位之间加“,”;3位以上只写前3位,“,”后加“等”或“et al”)。文题 [J]. 刊名,年份,卷(期):起-止页。

[专著]

作者(3位以内姓名全列,每位之间加“,”;3位以上只写前3位,“,”后加“等”或“et al”)。文题[M]//主编.书名.版次.出版地:出版者,出版年:起-止页。

主编(3位以内姓名全列,每位之间加“,”;3位以上只写前3位,“,”后加“等”或“et al”)。书名[M].版次.出版地:出版者,出版年:起-止页。