

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2012.05.009

非霍奇金淋巴瘤临床预后分析

周 凌 马 彪

(济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011; 济宁市社会医疗保险处, 济宁 272000)

摘 要 **目的** 探讨非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床特征、治疗与预后。**方法** 选取 2005 年 1 月至 2012 年 7 月收治有完整临床资料的 NHL 85 例,所有病例按 WHO 2001 分类标准进行病例分型,并对其临床资料进行分析,总结其与预后的关系。**结果** 85 例患者中男性 51 例,女性 34 例,中位年龄 52(8~80)岁,中位生存期 27.7 个月,3 年总生存率(OS)44%。IPI 分组低危组 17 例、中低危组 15 例、中高危组 20 例、高危组 8 例,其 3 年 OS 率分别为 77%、33%、27%、0,差异有统计学意义($P=0.004$)。14 例使用标准 CHOP 化疗方案,71 例使用强化方案,其 3 年 OS 率分别为 69%、39%,差异无统计学意义($P=0.368$)。单纯化疗组(69 例)、放化疗结合组(6 例)、移植组(10 例)的 3 年 OS 率分别为 40%、0、78%,差异无统计学意义($P=0.370$)。血清 LDH 升高组与正常组的 3 年 OS 率分别为 9%、68%,差异有统计学意义($P=0.014$)。**结论** 非霍奇金淋巴瘤患者的长期生存与多种因素密切相关,合理检测、调控相关因素可延长患者生存期。不同 IPI 风险组、血清 LDH 水平、脾脏浸润可影响患者的预后,强化方案尚未显示明确的治疗优势,尚须探索新的 NHL 治疗方案。

关键词 非霍奇金淋巴瘤;预后;回顾性分析;总生存率

中图分类号: R557 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-9760(2012)10-337-04

Analysis of clinical prognosis in 85 cases of non-Hodgkin's lymphoma

ZHOU Ling, MA Biao

(Department of Hematology, Jining First People's Hospital & The Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272011, China)

Abstract: Objective To analyse the prognosis factors of patients with NHL. **Methods** 85 NHL cases from Jan. 2005 to Jul. 2012 diagnosed according to WHO criteria were enrolled. We analyzed the relationship between their clinical characteristics and prognosis. **Results** 51 out of the 85 were male, 34 female. The media age was 52 years old; media survival time was 27.7 months; overall survival(OS) at 3 years was 44%. According to IPI score 17 cases were low-risk group, 15 in intermediate-low-risk group, 20 in intermediate-high-risk group, and 8 in high-risk group. 3-year OS of them were 77%, 33%, 27%, 0, respectively ($P=0.004$). 3-year OS in 14 cases treated with CHOP regimen was 69%, and 3-year OS in 71 cases treated with enhanced chemotherapy was 39% ($P=0.368$). 3-year OS in 69 with chemotherapy, 6 with chemo-combined radio-therapy, 10 with stem cell transplantation were 40%, 0, 78%, respectively ($P=0.370$). 3-year OS in groups with high level of LDH and normal LDH were 9% and 68%, respectively ($P=0.014$). **Conclusion** OS of NHL patients is related to many factors, and new regimens are needed to be explored.

Key words: Non-Hodgkin's lymphoma; Prognosis; Retrospectively analysis; Overall survival

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一种起源于淋巴结或结外淋巴组织的恶性肿瘤,典型症状是进行性淋巴结肿大,病灶易于向远处播散。目前国内外关于非霍奇金淋巴瘤的临床治疗研究仍十分有限,本文回顾性分析了 85 例非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征、治疗效果及预后,探讨其之间的相关性 & NHL 治疗前景。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取济宁医学院附属济宁市第一人民医院及南方医科大学珠江医院 2005 年 1 月至 2012 年 7 月收治的资料较完整的 NHL 患者 85 例,所有病例均经病理学检查确诊。其中,男 51 例(60.0%),

女 34 例(40.0%),中位年龄 52(8~80)岁,年龄≤60 岁 58 例。

1.2 临床资料

85 例 NHL 患者中,IPI 评分:低危组 17 例(20.0%),中低危组 15 例(17.6%),中高危组 20 例(23.5%),高危组 8 例(9.4%),不能评分者 25 例(29.4%)。Ann Arbor 分期:I 期 8 例(9.45%),II 期 12 例(14.1%),III 期 28 例(32.9%),IV 期 37 例(43.5%);无全身症状(A)49 例(57.6%),有全身症状(B)36 例(42.4%)。诊断时多数患者以淋巴结肿大为主要表现,其中浅表淋巴结肿大 53 例(62.4%),腹膜后淋巴结肿大 31 例(36.5%),纵膈淋巴结肿大 17 例(20%)。18 例(21.2%)伴肝浸润,20 例(23.5%)伴脾浸润,22 例(25.9%)骨髓受侵,11 例(12.9%)中枢神经系统(CNS)侵犯。患者血液学检查结果见表 1。

表 1 85 例 HNL 患者血液学检查结果(n,%)

	WBC	Hb	PLT	LDH	铁蛋白	β_2 -MG	ESR
正常	65(76.5)	49(57.6)	57(67.1)	28(32.9)	36(42.4)	22(25.9)	21(24.7)
升高	11(12.9)	0	19(22.4)	32(37.6)	27(31.8)	35(41.2)	24(28.2)
降低	9(10.6)	36(42.4)	9(10.6)	0	0	0	0
未查	0	0	0	25(29.5)	22(25.9)	28(32.9)	40(47.1)

1.3 病理分型

按 2001WHO 标准分型,85 例 NHL 患者中,NHL 未分型 15 例(17.6%);B 细胞肿瘤共 52 例(61.2%),其中 B 细胞淋巴瘤未分型 16 例(18.8%)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤 26 例(30.6%)、Burkitt 淋巴瘤 2 例(2.4%)、结外边缘区 B 细胞淋巴瘤(MALT)3 例(3.5%)、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤 1 例(1.2%)、滤泡性淋巴瘤 4 例(4.7%);T 细胞肿瘤共 18 例(21.2%),其中 T 细胞淋巴瘤未分型 9 例(10.6%)、T 淋巴母细胞淋巴瘤 1 例(1.2%)、结外 NK-/T-细胞淋巴瘤 2 例(2.4%)、成人 T 细胞淋巴瘤(HTLV)1 例(1.2%)、间变大细胞性淋巴瘤 5 例(5.9%)。

1.4 治疗方法

14 例 NHL 患者单纯使用常规 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)化疗方案,71 例患者使用强化方案,包括 CHOPE(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、依托泊苷)、ProMACE-cytaBOM(环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷、泼尼松、阿糖胞苷、博来霉素、长春新碱、甲氨蝶呤)、HyperCVAD(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、地塞米松、甲氨蝶呤)、ESHAP(阿糖胞苷、依托泊苷、甲泼尼龙、顺铂)、IPE(异环磷酰胺、足叶乙甙、顺铂)、CHOP

联合利妥昔单抗、CHOP 联合 IFN- α 、德国 BFM-NHL-90/95-V-AA/BB(环磷酰胺、长春新碱、异环磷酰胺、阿霉素、足叶乙甙、HD-甲氨蝶呤、长春新碱、地塞米松、阿糖胞苷)等方案,6 例联合使用局部放疗。10 例化疗后进行造血干细胞移植治疗,其中 7 例自体外周血造血干细胞移植(AHSCT),1 例异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT),1 例自体骨髓移植,1 例自体 CIK 细胞输注。

1.5 随访

所有患者随访至 2012 年 7 月,生存期为患者开始治疗至死亡或最后随访时间。

1.6 疗效判断

依照《血液病诊断及疗效标准》判断疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD)。

1.7 统计方法

应用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析。用 Kplan-Meier 法进行生存分析,各组生存率比较用 log-rank 分析,用 COX 模型进行多因素分析。

2 结果

2.1 总的近期疗效和远期生存情况

85 例 NHL 患者中有 31 例(36.5%)CR,20 例(23.5%)PR,无效(SD+PD)34 例(40.0%),治疗总反应率(CR+PR)为 60.0%。至截止随访日期死亡 34 例。1 年、2 年、3 年的总生存率(OS)分别为 65%、56%、44%,中位生存时间为 27.7 个月。由于 I/II 期(Ann Arbor 标准)的患者随访日期内未见死亡病例或其生存时间均为截尾数据,故不能对各分期生存率之间的差异进行统计学分析。

2.2 按 NHL 国际预后指征(IPI)分组的近期疗效和生存情况

根据表 2、图 1 可见,低危/中低危组治疗有效率(CR+PR)较中高危/高危组高,CR、3 年总生存率由 IPI 低危组至高危组明显下降。根据 Kplan-Meier 生存分析法,不同风险组的生存期统计学差异有显著意义($\chi^2=20.558$, $P=0.004$)。

表 2 不同 IPI 分组的近期疗效及远期生存情况

IPI 分期	n	CR (%)	PR (%)	PD+SD (%)	3 年 OS (%)	中位生存期 (月)
低危	17	7.1	7.1	5.9	77	90.1
中低危	15	7.1	4.7	5.9	33	13.8
中高危	20	8.2	3.5	11.7	27	27.1
高危	8	0	0	9.4	0	3.4
未分期	25	14.1	8.2	7.1	—	—
合计	85	36.5	23.5	40.0	—	—

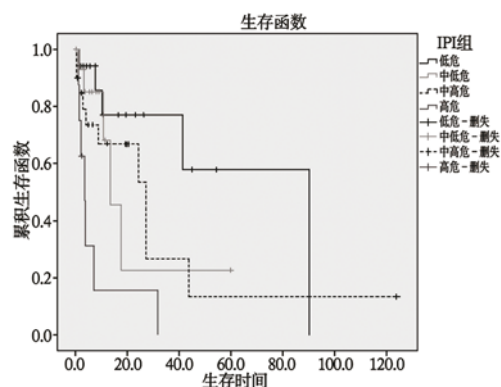


图 1 不同 IPI 风险组之间生存曲线的比较

2.3 按治疗方案分组的近期疗效与生存情况

经典 CHOP 方案治疗组及强化方案治疗组 3 年 OS 率分别为 69%、39%，但生存分析统计学差异无显著性($\chi^2=0.809, P=0.368$)。若分组为单纯化疗组(69 例, 81.1%)、放化疗结合组(6 例, 7.1%)、移植组(10 例, 11.8%)，其 3 年 OS 分别为 40%、0.78%，中位生存期分别为 27.5、8.7、54.0 个月，虽然移植组 3 年 OS 及中位生存期远远高于单纯化疗组及放化疗结合组，但生存统计学分析差异无显著性($\chi^2=1.986, P=0.370$)。

2.4 血清 LDH、 β_2 微球蛋白、铁蛋白、血沉水平与近期疗效及生存情况的相关性

根据表 2、图 2 可见，血清 LDH 水平升高组治疗有效率(CR+PR)、3 年 OS 及中位生存期远远低于正常组，不同组之间生存统计学差异有显著意义($\chi^2=7.685, P=0.014$)。血清 β_2 -MG、铁蛋白及血沉水平升高组与正常组相比，治疗有效率低，但生存统计学差异无显著意义，P 分别等于 0.147 ($\chi^2=2.098$)、0.195 ($\chi^2=1.681$)、0.377 ($\chi^2=0.780$)。

表 2 不同血清 LDH 水平组的近期疗效及远期生存情况

LDH 水平	n	CR (%)	PR (%)	PD+SD (%)	3 年 OS (%)	中位生存期 (月)
升高	32	9.4	5.9	22.3	9	13.2
正常	28	12.9	9.4	10.6	68	43.6
未查	25	14.2	8.2	7.1	69	—
合计	85	36.5	23.5	40.0	—	—

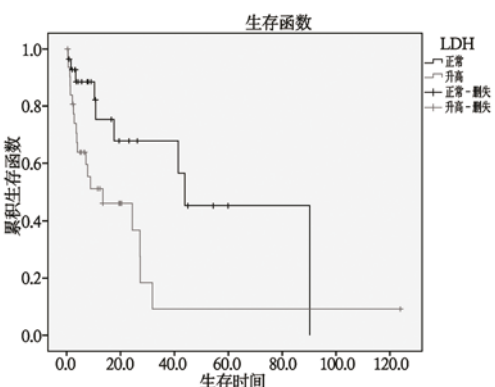


图 2 不同 LDH 水平组之间生存曲线的比较

2.5 多因素生存分析

采用 COX 模型进行多因素生存分析(图 3)，结果显示，治疗效果、脾浸润是影响预后的主要因素(P 值分别为 0.000、0.038；RR 值分别为 8.300、4.368)；而化疗方案的选择、年龄、性别、LDH 水平、铁蛋白水平、IPI 分组、骨髓侵犯及 CNS 侵犯对预后无明显影响。

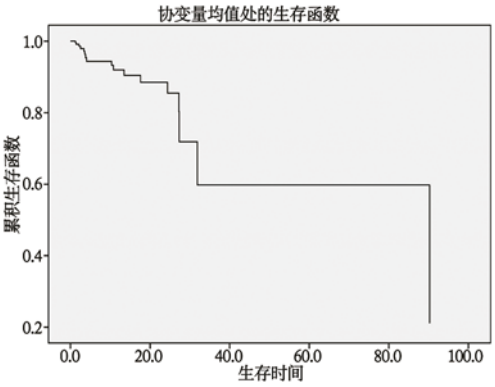


图 3 多因素生存分析结果

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤是一组异质性淋巴组织恶性肿瘤，其预后与疾病的病理类型、细胞或分子遗传学改变、临床分期及治疗等因素相关。2001 年 WHO 根据淋巴瘤临床特点及生物学特性对其进行了新的分类，规范诊断，为治疗的研究提供了基础。

根据 NHL 国际预后指征(IPI)对本组 85 例患者分组并进行生存分析，我们发现低危/中低危组 3 年 OS 及中位生存时间远远大于中高危/高危组 ($P=0.004$)，与国内外大多数报道一致^[1-4]。但中高危组 CR 率较低危、中低危组高，可能与部分患者未能进行 IPI 分组或者由于经济等各方面原因，某些 IPI 评分低的患者未能接受规范治疗等因素

相关。

近年来,如何提高 NHL 化疗的 CR 和远期生存率仍是研究重点。Mckelvey 等^[1]在上世纪 70 年代首次用 CHOP 方案治疗 NHL, CR 率达 58.5%。此后,CHOP 成为 NHL 标准治疗方案。MD Anderson 肿瘤中心^[5]对 95 例 T-NHL 患者进行回顾性分析,结果显示强化方案与传统 CHOP 方案治疗的 3 年 OS 并无明显差异。而侯梅^[6]等使用 ProMACE-CytBOM 方案与 CHOP 方案对 146 例患者进行随机对照研究,结果显示,ProMACE-CytBOM 方案组与 CHOP 方案组缓解率分别为 78.1%、60.3% ($P < 0.05$)。Hasic^[2]等报道 CHOP 方案与 R-CHOP 方案治疗效果差异无显著性,但 CHOP 方案治疗前 Karnofsky 评分差异无显著性,而 R-CHOP 方案治疗前后其评分差异有统计学意义。近年来,有学者提出 CHOP 方案相对剂量的保持与 B-NHL 预后相关^[7-9]。本组 85 例 NHL 患者中,使用 CHOP 标准治疗方案组及强化方案组的 3 年 OS 分别为 69%、39% ($P > 0.05$),强化方案未显示出治疗优势,但是差异无统计学意义。可能与本组病例部分不能明确病理分型、不同化疗方案剂量、强化治疗组的晚期患者比例较高及部分患者不能耐受强化方案等因素有关。

Jacobsen^[10]报道了 52 例进行 Allo-HSCT 的 T-NHL 病例,其 3 年 OS 为 41%。我们比较了造血干细胞移植与化疗治疗的疗效,结果显示移植组 3 年 OS 及中位生存时间分别为 78%、54.0 个月,均高于单纯化疗组,但差异无统计学意义。可能与本组移植病例少、疾病状态较轻等因素相关。此外,移植组有 1 例 B 细胞淋巴瘤患者进行了自体 CIK 细胞输注并获得 CR。Pievani^[11]等报道联合使用利妥昔单抗与 CIK 细胞输注可以更好地治疗 B 细胞淋巴瘤,为淋巴瘤的 CIK 细胞输注治疗方法提供了一定依据。

与之前的报道不同^[3-4,12],本次回顾性研究在预后因素分析中发现年龄、性别、IPI 分期、血清 LDH 水平、骨髓及 CNS 受侵并不影响预后,而脾脏受累可能为影响 NHL 预后的因素之一。可能由于本组病例中部分患者未能检测血清 LDH 水平、及进行 IPI 分期等导致进行预后分析时样本量较少所致。

综上所述,NHL 是一组高度异质性肿瘤,总体预后欠佳,目前标准治疗方案为 CHOP 方案,虽然

强化方案,二线、三线治疗手段众多,但尚未显示出显著的治疗优势,仍须探索新的治疗方案以获得更好的抗肿瘤效果。

参考文献:

- [1] Mckelvey EM, Cottlieb JA, Wilson HE, et al. Adriamycin combination chemotherapy in malignant lymphoma [J]. *Cancer*, 1976, 38(4): 1484-1493.
- [2] Hasic S, Arnautovic A, Jovic S, et al. The role of predictor factors in patients with non Hodgkin lymphoma in relation to the applied therapy [J]. *Med Arh*, 2011, 65(2): 73-77.
- [3] Riihijarvi S, Taskinen M, Jerkeman M, et al. Male gender is an adverse prognostic factor in B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy [J]. *Eur J Haematol*, 2011, 86(2): 124-128.
- [4] Frederiksen BL, Brown Pde N, Dalton SO, et al. Socioeconomic inequalities in prognostic markers of non-Hodgkin lymphoma: Analysis of a national clinical database [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(6): 910-917.
- [5] Escalon MP, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and tretment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Cancer*, 2005, 103: 2091-2098.
- [6] 侯梅, 李璐, 邱萌, 等. ProMACE-CytaBOM 方案与 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的随机对照研究 [J]. *癌症*, 2005, 24(4): 461-464.
- [7] Yamaguchi H, Hirakawa T, Inokuchi K. Importance of relative dose intensity in chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2011, 51(1): 1-5.
- [8] Impact of relative dose intensity (RDI) in CHOP combined with rituximab (R-CHOP) on survival in diffuse large B-cell lymphoma.
- [9] Hirakawa T, Yamaguchi H, Yokose N, et al. Importance of maintaining the relative dose intensity of CHOP-like regimens combined with rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2010, 89(9): 897-904.
- [10] Jacobsen ED, Kim HT, Ho VT, et al. A large single-center experience with allogeneic stem-cell transplantation for peripheral T-cell non-Hodgkin lymphoma and advanced mycosis fungoides/Sézary syndrome [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1608-1613.
- [11] Pievani A, Belussi C, Klein C, et al. Enhanced killing of human B-cell lymphoma targets by combined use of cytokine-induced killer cell (CIK) cultures and anti-CD20 antibodies [J]. *Blood*, 2011, 117(2): 510-518.
- [12] Lin HN, Liu CY, Hong YC, et al. Clinical features and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in Taiwan: a single-institution experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(12): 2208-2214.

(收稿日期 2012-09-03)