

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤不同原发部位对患者生存和预后因素分析

林晓骥 何牧卿 郭文坚 潘夏惠 朱宝玲 姚荣欣

摘要 **目的** 探讨和比较原发结内与原发结外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤临床特征和预后。**方法** 回顾性分析 2001 ~ 2012 年间的 132 例原发结内外 DLBCL 患者的临床特征及治疗疗效,并对生存情况和预后等相关因素进行统计学分析。**结果** 与原发结内患者相比,原发结外患者多表现为 Ann Arbor 分期早以及 LDH 升高、 β_2 -微球蛋白升高、全身症状的比例较低;原发结内、外 DLBCL 患者的总有效率分别为 77% 和 81% ($P > 0.05$);原发结内、外 DLBCL 患者 5 年 PFS 分别为 48.6% 和 63.7% ($P < 0.05$)。原发胃肠道与非原发胃肠道的结外 DLBCL 患者 5 年 OS 和 5 年 PFS 分别为 80.0%、50.0% ($P < 0.05$) 和 76%、48.5% ($P < 0.05$);单因素分析显示年龄、乳酸脱氢酶升高、ECOG 评分、IPI 评分、是否胃肠道侵犯以及 GCB 型是全组 DLBCL 患者的独立预后因素;多因素分析只有显示年龄、IPI 评分、ECOG 评分及 GCB 型与患者预后差有关。**结论** 与原发结内患者相比,原发结外患者具有某些不同临床特征,原发结外尤其原发胃肠道患者可能具有更好的生存情况。

关键词 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 结内 结外

Analysis of Survival and Predictive Factors for Diffuse Large B-cell Lymphoma with Different Primary Site. Lin Xiaoji, He Muqing, Guo Wenjian, Pan Xiahui, Zhu Baoling, Yao Rongxin. Department of haematology, second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325000, China

Abstract **Objective** To assess and compare the clinical characteristics and prognosis of patients between diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) of nodal and extranodal primary origin. **Methods** Totally 132 cases with DLBCL were admitted to hospital between 2001 and 2012. the clinical feature and efficacy of DLBCL were retrospectively studied. The factors that related to survival and prognosis were statistically analysed. **Results** Comparing with nodal DLBCL (N-DLBCL), patients with extranodal DLBCL (EN-DLBCL) presented with lower Ann Arbor stage, less B-symptoms, lower lactate dehydrogenase (LDH) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) level. The total effective rate for N-DLBCL and EN-DLBCL was 77% and 81% ($P > 0.05$), respectively. The 5-year progression-free survival (PFS) of patients for N-DLBCL and EN-DLBCL was 48.6% and 63.7% ($P < 0.05$), respectively. The 5-year overall survival (OS) and the 5-year PFS for primary gastrointestinal DLBCL (GI-DLBCL) and non-GI DLBCL was 80.0%, 50.0% ($P < 0.05$) and 76%, 48.5% ($P < 0.05$). By univariate analysis, age, elevated LDH, ECOG performance score, IPI, gastric involvement and GCB subtypes were prognostic predictors for all DLBCL patients. By multivariate analysis, age, ECOG performance score, IPI and GCB subtypes were prognostic predictors for all patients. **Conclusion** Comparing with N-DLBCL, EN-DLBCL represents distinct clinical features and better prognosis especially for GI-DLBCL.

Key words Diffuse large B-cell lymphoma; Nodal; Extranodal

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤中最常见的类型,约占每年新发非霍奇金淋巴瘤总数的 30% ~ 40%。DLBCL 形态学、免疫表型、遗传学和临床表现都具有明显异质性,而且病死率较高,因此预后相关因素一直是国内外研究的热点。Krol 等^[1]研究发现原发于淋巴结外的 NHL 具有较好的无

病生存率,但对 DLBCL 不同原发部位是否有不同的治疗疗效及预后国内外鲜有报道。本文对一组原发于淋巴结内、外的 DLBCL 患者进行疗效及远期预后分析,以期对预后、指导治疗提供一定的理论依据。

材料与方法

1. 一般临床资料:本组对 2001 年 12 月 ~ 2012 年 1 月在温州医学院附属第二医院确诊,资料完整的 132 例 DLBCL 患者进行分析。所有病例均以组织病理学检查为诊断依据,严格按照 WHO 造血和淋巴组织肿瘤性疾病分类标准^[2]。临床分期按 Ann Arbor 标准。近期疗效评价参照 1999 年淋巴瘤疗效评价标准。

作者单位:325000 温州医学院附属第二医院血液科

通讯作者:姚荣欣,主任医师、硕士生导师,电子信箱: yaorx828@

163.com

2. 原发部位定义:参照 Lopez - Guillermo 等^[3]文献定义标准,当淋巴结、咽淋巴环和脾脏受累而无结外器官受累,定义为原发淋巴结内疾病;1 个或 1 个以上结外器官受累,可伴或不伴区域淋巴结累及,定义为原发淋巴结外疾病;淋巴结和结外器官同时广泛受累者归入原发淋巴结内疾病。

3. 肿瘤细胞的分子病理分型和分子标志物:对 132 例石蜡病理标本进行免疫组化染色,检测 CD10、Bcl - 6 和 MUM - 1 等 3 种标志物的表达情况。CD10、Bcl - 6 作为生发中心细胞的标志物,CD10(+)或 CD10(+)/Bcl - 6(+),为 GCB 类;MUM1 表达于 B 细胞发育后期,作为后生发中心来源的标志物,若 CD10(-)/Bcl - 6(+),则用 MUM1 来分类;MUM1(+)为 non - GCB 类,MUM1(-)为 GCB 类。

4. 治疗方法:接受化学治疗联合或不联合利妥昔单抗治疗(R - CHOP 或 CHOP 方案)。CHOP 方案:CTX750mg/m²,静脉注射,第 1 天;阿霉素 50mg/m²,静脉注射,第 1 天;长春新碱 1.4mg/m²,静脉注射,第 1 天;泼尼松 100mg/m²,口服 1 ~ 5 天;R - CHOP 方案:在 CHOP 方案基础上,在化疗前 1 天给予利妥昔单抗 375mg/m²,静脉滴注。21 天为 1 个疗程,共 6 ~ 8 个疗程。对化疗前存在大肿块或化疗后残存病灶给予局部区域放疗(中位 45Gy,范围 8 ~ 50Gy)。复发/难治性 DLBCL 接受不同二线解救治疗(MINE、ICE、ESHAP 或 GDP),其中 2 例接受自体干细胞移植。

5. 随访:对 132 例进行了长期随访。随访的截止时间为死亡或 2012 年 8 月 11 日,随访事件 4 ~ 112 个月,中位随访时间 47 个月。本研究的主要研究终点是无进展生存期(progression - free survival, PFS)和总体生存期(overall survival, OS)。前者定义为治疗有效开始至淋巴瘤进展、复发、死亡或末次随访时间;后者定义为初次确诊至死亡或末次随访时间。

6. 统计学方法:应用 SPSS 13.0 进行处理,分类资料间比较采用 χ^2 检验,时间依赖性终点计算均采用 Kaplan - Meier 法,描绘生存曲线,并采用 Log - rank 进行差异分析,多因素分析用 Cox 风险回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 原发结内外 DLBCL 患者的临床特征:132 例患者,男性 75 例,女性 57 例,男女性别比例 1.32:1;中位年龄 57.3(16 ~ 75)岁,≤60 岁者 67 例,>60 岁者 65 例;GCB 型 48 例,其中 15 例接受 R - CHOP 治疗,而 84 例非 GCB 型患者中有 24 例接受 R - CHOP。原发淋巴结内 74 例,以颈部淋巴结及扁桃体多见,其次是腹腔、腋窝、颌下和腹股沟淋巴结等;原发淋巴结外者 58 例,其中原发胃肠道 25 例,纵隔 6 例,睾丸/卵巢 5 例,鼻腔 3 例,肝 3 例,甲状腺 3 例,中枢神经系统 2 例,乳腺 2 例,骨髓 2 例,皮肤 2 例,其他共 5 例(包括眼眶、阴道、牙龈、胸膜、肺)。原发结内与原发结外 DLBCL 两组的性别、年龄、IPI 评分、ECOG 评分及 GCB/非 GCB 比例无显著性差异,但

Ann Arbor 分期、LDH、 β_2 - 微球蛋白及是否有 B 症状有统计学差异。其中 GCB 型患者有 15 例接受 R - CHOP 治疗,而非 GCB 型有 24 例 R - CHOP 治疗。

表 1 原发界内外 DLBCL 的主要临床特征比较

临床特征	原发结内 DLBCL	原发结外 DLBCL	χ^2	P
性别			4.21	0.074
男性	43	33		
女性	31	25		
年龄(岁)			1.18	0.259
≤60	45	38		
>60	29	20		
Ann Arbor 分期			5.36	0.022
I / II	39	36		
III / IV	35	22		
IPI 评分(分)			5.90	0.236
0 ~ 2	53	42		
3 ~ 5	21	16		
ECOG 评分(分)			1.45	0.537
<2	68	52		
≥2	6	6		
β_2 - 微球蛋白值			21.05	<0.001
升高	36	18		
正常	38	40		
LDH 值			5.12	0.045
升高	34	19		
正常	40	39		
B 症状			5.89	0.016
有	29	15		
无	45	43		
免疫表型			2.91	0.361
GCB 型	25	23		
非 GCB 型	49	35		

2. 原发结内外 DLBCL 临床疗效评价:132 例患者 CR 者 70 例,PR 者 34 例,总有效率为 78%;原发结内患者 CR38 例,PR19 例,总有效率 77%;原发淋巴结外 CR32 例,PR15 例,总有效率 81%。两组的 CR 率、总有效率差异均无统计学意义($\chi^2 = 0.32, P = 0.658$)。

3. 原发结内外 DLBCL 生存情况分析:132 例患者总体 OS 生存曲线见图 1。原发结内、外的 5 年 OS 分别为 59.4% 和 65.5% ($\chi^2 = 0.45, P = 0.499$);原发结内、外的 5 年 PFS 分别为:48.6% 和 63.7% ($\chi^2 = 4.30, P = 0.038$);原发胃肠道与非原发胃肠道的结外 DLBCL 患者 5 年 OS 分别为 80.0% 和 50.0% ($\chi^2 = 6.91, P = 0.018$),5 年 PFS 为 76.0% 和 48.5% ($\chi^2 = 5.73, P = 0.025$)(图 2,图 3)。

4. DLBCL 患者的预后因素分析:单因素分析结

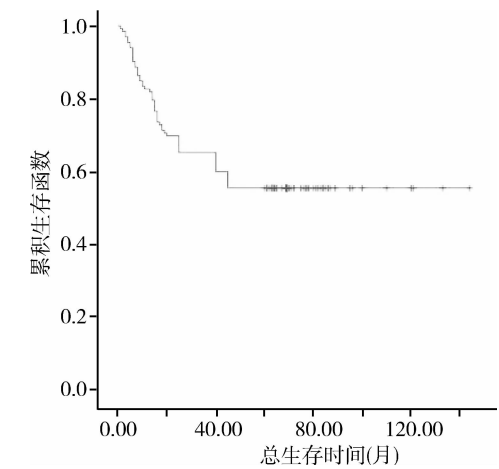


图 1 132 例 DLBCL 患者总体生存曲线

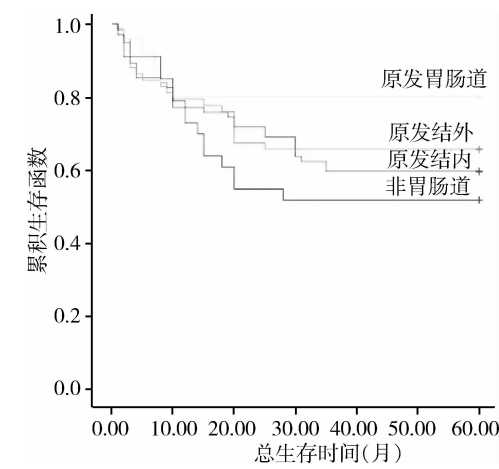


图 2 不同原发部位的 DLBCL 患者总体生存曲线

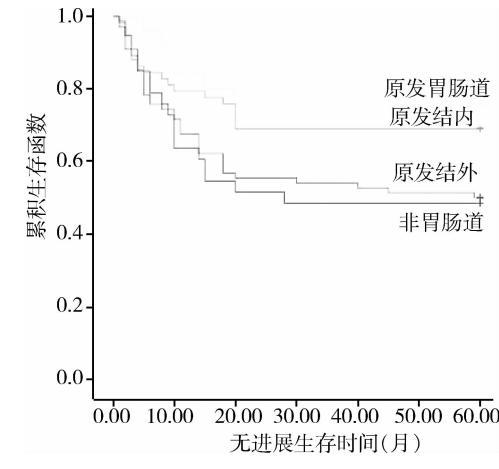


图 3 不同原发部位的 DLBCL 患者无进展生存曲线

果显示年龄、LDH 值、ECOG 评分、IPI 评分、是否胃肠道侵犯及 GCB 型是独立预后因素。多因素分析只有显示年龄、IPI 评分、ECOG 评分及 GCB 型与患者预后有关。

表 2 全组 DLBCL 患者预后因素的单因素分析

预后因素	n	5 年总生存率(%)	χ^2	P
年龄(岁)			11.452	<0.001
≤60	83	72		
>60	49	49		
Ann Arbor 分期			1.845	0.173
I / II	75	66		
III / IV	57	57		
IPI 评分(分)			11.813	<0.001
0 ~ 2	95	67		
3 ~ 5	37	39		
ECOG 评分(分)			10.858	0.002
<2	120	68		
≥2	12	37		
β ₂ -微球蛋白值			3.710	0.054
升高	54	55		
正常	78	72		
LDH 值			11.672	<0.001
升高	53	43		
正常	79	67		
B 症状			2.526	0.112
有	44	59		
无	88	64		
原发部位				0.014
原发结内	74	59		
原发结外	58	64		
原发胃肠道				
是	25			
否	107			
治疗方案			3.49	0.062
CHOP 方案	93	45		
R-CHOP 方案	39	58		
免疫分型			13.78	<0.001
GCB 型	48	74		
非 GCB 型	84	40		

表 3 全组 DLBCL 患者预后因素的多因素分析

预后因素	OR(95% CI)	P
年龄	3.52(2.58 ~ 5.23)	<0.001
ECOG 评分	1.24(0.70 ~ 2.19)	0.034
IPI 评分	2.13(1.43 ~ 3.21)	0.005
高 LDH 值	1.06(0.82 ~ 1.41)	0.074
原发胃肠道	0.92(0.79 ~ 1.13)	0.860
GCB/non-GCB	2.71(1.98 ~ 3.78)	<0.001

讨 论

DLBCL 是一种具有异质性的恶性淋巴瘤,严重影响患者的生存质量和生存期。国际预后指数(IPI)对于 DLBCL 的预后指导有着重要意义,但是临床应用证明相同 IPI 评分患者预后仍有差异,因此国内外学者纷纷致力于 DLBCL 预后相关因素的研究。一些研究结果显示,结外 DLBCL 有着区别于结内 DLBCL 的临床和生物学特征,但不同原发部位 DLBCL 是否

有不同的疗效及远期预后尚未有系统性报道^[4,5]。

本研究回顾性分析了 132 例原发结内外的 DLBCL 患者的临床特征、治疗疗效和生存情况。本资料结果显示 DLBCL 患者多为中老年,中位年龄 57.3 岁,男性居多,43% 患者原发于结外,以胃肠道最为多见,与国内外文献报道基本一致^[6,7]。以往研究结果显示原发结外 DLBCL 患者常发生在老年人群,主要表现为低肿瘤负荷、IPI 评分低、Ann Arbor 分期早以及无全身症状等^[3,8,9]。本研究进一步证实原发结外 DLBCL 患者相比较原发结内患者呈 Ann Arbor 分期早以及低肿瘤负荷,表现为 LDH 升高、 β_2 -微球蛋白升高以及全身症状的比例较低。

多年来,以 CHOP 方案为基础的联合化疗是 DLBCL 的标准化方案,其 CR 率在 45% ~ 55%,有效率 80% ~ 90%^[10]。本资料显示 132 例患者 CR 率为 53%,总有效率为 78%,基本与文献相符。国外文献报道原发结内外 DLBCL 患者的近期治疗疗效方面无明显差异^[3,9]。本组资料中,原发结内和原发结外的 DLBCL 患者在接受规范化治疗后,两组临床疗效亦基本相同。

2003 年 Krol 等^[1]就已发现 NHL 不同的起病方式可能与预后有关,原发结内外 NHL 患者尽管在 OS 方面无明显差异,但原发结外患者具有更好的治疗反应和无病生存情况。Møller 等^[9]和 López - Guillermo 等^[3]亦研究报道原发结内外 DLBCL 患者 2 年、5 年以及 10 年以上 OS 均无显著差异,但原发胃肠道 DLBCL 却具有较好的无病生存率。本组原发结内和结外 5 年 OS 分别为 59.4% 和 65.5%,无统计学意见,但原发结外患者相较原发结内患者有更好的无进展生存率,5 年 PFS 分别为 50.0% 和 68.9%。本研究显示,相比较原发结内和其他原发结外 DLBCL 患者,原发胃肠道患者具有更好的 5 年 OS 和 PFS,分别为 80% 和 76%。本组通过对几项临床指标进行单因素分析发现:除了年龄、乳酸脱氢酶升高、ECOG 评分以及国际预后指数评分外,是否原发胃肠道也是全组 DLBCL 患者的预后的重要影响因素。但多因素分析显示年龄、国际以后指数评分及 ECOG 评分是重要预后因素,而是否原发胃肠道对预后无影响。因此,原发胃肠道的 DLBCL 预后在所有原发部位的 DCBCL

中是否属于预后较好的一类,但还需要更大样本的回顾性或前瞻性研究证实。

总之,淋巴瘤的原发部位以往并没有受到广泛的关注,也很少有临床研究单独分析他们的预后。原发胃肠道 DLBCL 作为临床上并不少见的类型,是否具有其不同的生物学特征及预后,可能还需要更大样本量的分析才能明确。由于本资料属于回顾性分析,病例数相对较少,所得结果有一定局限性,需要积累更多的资料做进一步研究。

参考文献

- 1 Krol AD, le Cessie S, Snijder S, *et al.* Primary extranodal non - Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population - based NHL registry [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(1): 131 - 139
- 2 Sabattini E, Bacci F, Sagromoso C, *et al.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview [J]. *Pathologica*. 2010, 102(3): 83 - 87
- 3 López - Guillermo A, Colomo L, Jiménez M, *et al.* Diffuse large B - cell lymphoma: clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 20; 23(12): 2797 - 2804
- 4 Al - Humood SA, Al - Qallaf AS, Alshemmari SH, *et al.* Genotypic and phenotypic differences between nodal and extranodal diffuse large B - Cell lymphomas [J]. *J Histochem Cytochem*, 2011, 59(10): 918 - 931
- 5 Gutiérrez - García G, Colomo L, Villamor N, *et al.* Clinico - biological characterization and outcome of primary nodal and extranodal diffuse large B - cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(7): 1225 - 1232
- 6 Ke X, Wang J, Gao Z, *et al.* Clinical characteristics and prognostic analysis of Chinese patients with diffuse large B - cell lymphoma [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2010, 44(1): 55 - 61
- 7 Niitsu N. Current treatment strategy of diffuse large B - cell lymphomas [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(2): 231 - 237
- 8 元姝楠, 李晔雄, 刘清峰, 等. 99 例结外弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗结果 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2009, 28(2): 101 - 104
- 9 Møller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B - cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation - a population - based study of 1575 cases [J]. *Br J Haematol*, 2004, 124(2): 151 - 159
- 10 Bonnet C, De Prieck B, Lejeune M. Diffuse large B cell lymphoma: management in 2012 [J]. *Rev Med Suisse*, 2012, 29; 8(351): 1582 - 1590
(收稿日期: 2012 - 11 - 26)
(修回日期: 2012 - 12 - 13)