

## 216例惰性B细胞淋巴瘤患者临床特征及治疗预后分析

王彦艳 张莉 钱樱 许彭鹏 王黎 李军民 赵维莅 沈志祥 沈杨

**Clinical characteristics and outcome of 216 indolent B cell lymphomas** Wang Yanyan, Zhang Li, Qian Ying, Xu Pengpeng, Wang Li, Li Junmin, Zhao Weili, Shen Zhixiang, Shen Yang

Corresponding author: Shen Yang, Department of Hematology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China. Email:shen\_yang@126.com

根据WHO分型,惰性B细胞淋巴瘤主要包括滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)、边缘区细胞淋巴瘤(marginal zone lymphoma, MZL)、慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, CLL/SLL)、淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(lymphoplasmic lymphoma/waldstrom macroglobulinemia, LPL/WM)等。在过去的几年中,对于惰性淋巴瘤的生物学和临床行为的认识和治疗方法均发生较大变化<sup>[1-5]</sup>。尽管惰性B细胞淋巴瘤患者临床进展缓慢以及有较好的临床预后,但是不同亚型之间仍然存在一定差异。同时,在整体上,尚缺乏中国惰性B细胞淋巴瘤患者的分布及治疗转归数据。在本研究中我们对216例惰性B细胞淋巴瘤患者临床资料进行了回顾性分析,并对于不同亚型患者的基线数据、疗效和生存进行了讨论。

### 病例与方法

1. 病例:入选病例为2005年1月至2014年12月入住我院的216例惰性B细胞淋巴瘤患者,所有患者均通过病理学诊断为FL、MZL、CLL/SLL或LPL/WM。收集所有患者年龄、性别、疾病分期、骨髓累及、ECOG评分、LDH水平、 $\beta_2$ 微球蛋白水平、血细胞分析、肝肾功能等基础资料。在初始治疗、疾病治疗中期、疾病治疗结束后,均行PET/CT或全身CT检查。若在疾病治疗任何阶段发生疾病进展,可根据治疗需求更改方案,并增加辅助检查项目。

2. 治疗:所有入选患者均具有治疗指征,治疗方案参照NCCN非霍奇金淋巴瘤治疗指南、2010年中国版NCCN恶性淋巴瘤治疗指南等。

3. 疗效评估:所有患者均进行颈、胸、腹、盆部增强CT或

PET/CT扫描检查,不论发病时这些部位是否受累。疗效评价参考文献[3]标准,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定和疾病进展视为未缓解(NR)。

4. 随访:所有入选患者均接受随访。随访截止时间为2014年12月31日,随访方式包括电话随访、门诊随访、入户随访。总生存(OS)定义为从疾病确诊至发生任何原因死亡的时间。无进展生存(PFS)定义为疾病缓解至疾病复发、疾病进展或任何原因死亡的时间。

5. 统计学处理:采用SPSS 16.0软件进行统计学分析。生存相关指标采用Kaplan-Meier分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结果

1. 一般临床资料:216例患者中,FL 99例(45.8%),CLL/SLL 63例(29.2%),MZL 29例(13.4%),LPL/WM 25例(11.6%)(表1)。

2. 疾病特征:99例FL患者中,按病理学分型,1级45例、2级30例及3a级24例。多数FL为低危患者,按照FL国际预后指数(IPI)分期,低危53例(53.5%),中危27例(27.3%),高危19例(19.2%);按照FLIPI2分期,低危71例(71.7%),中危21例(21.2%),高危7例(7.1%)。

63例CLL/SLL患者中,按照Rai分期,0期(低危)9例(14.3%),1~2期(中危)38例(60.3%),3~4期(高危)16例(25.4%)。按照Binet分期,A期26例(41.3%),B期24例(38.1%),C期13例(20.6%)。

29例MZL患者中,黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤为最常见类型,占89.7%(26/29)。在MALT淋巴瘤中,最常见的病变部位为胃(20/26,76.9%),其余受累部位包括唾液腺、肠道、甲状腺、肺。按照IPI评分,0~1分占65.5%,2分占10.3%,3~4分占24.1%。其他包括3例脾MZL,未发现结内型MZL。

25例LPL/WM患者中,10例(40.0%)可见不同程度的骨髓累及(骨髓累及程度9.0%~80.5%),21例(84.0%) $\beta_2$ 微球蛋白升高。22例出现IgM升高,IgM值为5 940~57 400 mg/L(正常460~3 040 mg/L),3例出现IgG升高。10例(40.0%)有脾肿大,7例(28.0%)有淋巴结肿大,但无肝脏肿大。

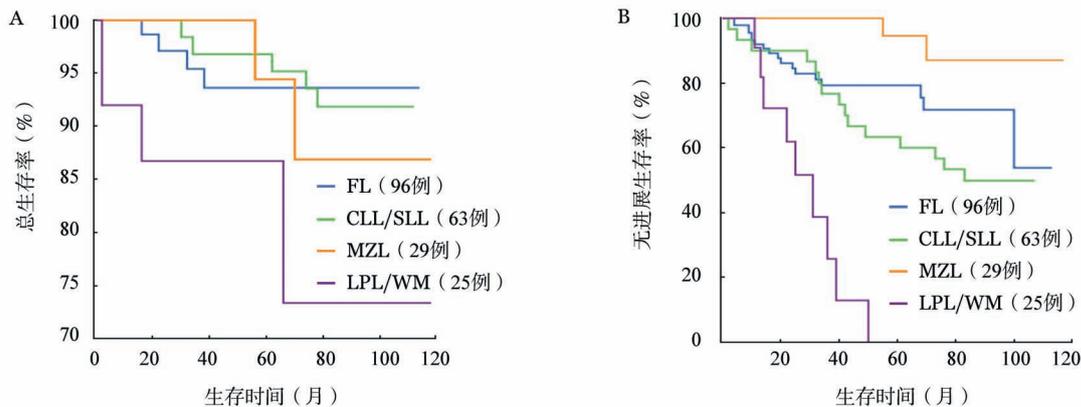
3. 治疗及疗效:所有患者接受的治疗方案和治疗结果见表1。

4. 生存分析:所有入选患者的5年OS和PFS率见表1(其中LPL/WM患者为4年PFS率),其OS和PFS曲线见图1。

表1 216例惰性B细胞淋巴瘤患者临床特征、疗效及生存分析

临床特征	FL(99例)	CLL/SLL(63例)	MZL(29例)	LPL/WM(25例)
性别[例(%)]				
男	57(57.6)	38(60.3)	19(65.5)	18(72.0)
女	42(42.4)	25(39.7)	10(34.5)	7(28.0)
年龄[岁,M(范围)]	50(17~79)	59(37~81)	62(27~86)	65(38~75)
ECOG评分[例(%)]				
0分	80(80.8)	37(58.7)	13(44.8)	15(60.0)
1分	14(14.1)	16(25.4)	7(24.1)	7(28.0)
2分	5(5.1)	10(15.9)	9(31.0)	3(12.0)
HGB<120 g/L[例(%)]	21(21.1)	12(19.0)	10(34.5)	25(100.0)
PLT<100×10 <sup>9</sup> /L[例(%)]	8(8.1)	13(20.6)	2(6.9)	6(24.0)
LDH[例(%)]				
正常	71(71.7)	43(68.3)	23(79.3)	19(76.0)
升高	28(28.3)	20(31.7)	6(20.7)	6(24.0)
血β <sub>2</sub> 微球蛋白[例(%)]				
正常	75(75.8)	3(4.8)	21(72.4)	4(16.0)
升高	24(24.2)	60(95.2)	8(27.6)	21(84.0)
尿β <sub>2</sub> 微球蛋白[例(%)]				
正常	77(77.8)	21(33.3)	24(82.8)	5(20.0)
升高	22(22.2)	42(66.7)	5(17.2)	20(80.0)
HBV(+)[例(%)]	3(3.0)	0	1(3.4)	0
肝脏肿大[例(%)]	21(21.2)	14(22.2)	0	0
脾脏肿大[例(%)]	15(15.2)	12(19.0)	3(10.3)	10(40.0)
淋巴结肿大[例(%)]	99(100.0)	41(65.1)	0	7(28.0)
确诊至治疗开始时间[月,M(范围)]	8(1~60)	33(6~96)	32(12~90)	19(1~60)
治疗方案	R-CHOP	FC/COP/R-FC	R-CHOP/CHOP/VAD	FMD/R-CHOP/CHOP/FC/硼替佐米
疗效[例(%)]				
完全缓解	76(77.6)	23(36.5)	22(75.9)	1(4.0)
部分缓解	15(15.3)	7(11.1)	7(24.1)	13(52.0)
随访时间[月,M(范围)]	39(1~112) <sup>a</sup>	87(28~111)	60(39~116)	29(1~117)
5年总生存率(%)	94±3	95±4	94±3	87±5
5年无进展生存率(%)	79±5	60±5	100	13 <sup>b</sup>

注:FL:滤泡性淋巴瘤;CLL/SLL:慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;MZL:边缘区细胞淋巴瘤;LPL/WM:淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症;R:利妥昔单抗;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;FC:氟达拉滨+环磷酰胺;COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;VAD:长春新碱+阿霉素+地塞米松;FMD:氟达拉滨+米托蒽醌+地塞米松;a:3例患者失访;b:为4年无进展生存率



注:FL:滤泡性淋巴瘤;CLL/SLL:慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤;MZL:边缘区细胞淋巴瘤;LPL/WM:淋巴浆细胞淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症

图1 入选的惰性B细胞淋巴瘤患者的总生存(A)和无进展生存(B)曲线

FL是本研究中入选人数最大的亚组,入选的99例患者均具有治疗指征。评估疗效时1例尚未至评估截点,按照FLIPI1与FLIPI2标准<sup>[6-7]</sup>对98例不同危险程度FL患者进行

疗效分析,结果显示组间疗效比较差异均无统计学意义(P值均>0.05)(表2)。

FL患者按照FLIPI1标准分组的OS和PFS曲线见图2,

**表2** 98例滤泡性淋巴瘤(FL)患者按照FL国际预后指数(FIPI)1与FIPI2标准分层的疗效分析[例(%)]

危险度分组	例数	完全缓解+部分缓解	未缓解	P值
<b>FIPI1标准</b>				
低危组	53	51(96.2)	2(3.8)	与中危组比较 $P=0.540$
中危组	26	25(96.1)	1(3.9)	与高危组比较 $P=0.390$
高危组	19	16(84.2)	3(15.8)	与低危组比较 $P=0.210$
<b>FIPI2标准</b>				
低危组	71	69(83.1)	2(2.8)	与中危组比较 $P=0.120$
中危组	20	17(85.0)	3(15.0)	与高危组比较 $P=0.570$
高危组	7	6(85.7)	1(14.3)	与低危组比较 $P=0.630$

结果显示FIPI1低、中、高危三组患者的OS组间比较差异均无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ ),PFS的中危与高危组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),余组间差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。按照FIPI2标准分组的OS和PFS曲线见图3,由于高危组人数较少,仅为7例,故高危组的OS、PFS显示较中危组更佳,分析最终结果显示低、中、高危三组患者的OS、PFS组间差异无统计学意义( $P$ 值均 $>0.05$ )。

99例FL患者,失访3例。可供随访的96例患者中,12例采用了利妥昔单抗维持2年治疗。截至评估截点,12例患者均处于存活并CR状态。非利妥昔单抗维持治疗组预期5年OS率为 $(93\pm 5)\%$ ,预期5年PFS率为 $(76\pm 3)\%$ ,两组比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

讨 论

FL是具有治疗指征的惰性淋巴瘤患者中最常见的病理类型,在本组病例中,多数为低危(FIPI标准53.5%,FIPI2标准71.7%)。通过标准的R-CHOP方案,总反应率可达92.9%(CR率77.6%,PR率15.3%)。对于具有治疗指征的CLL/SLL患者通过FC/COP/R-FC等方案治疗,其总反应率可达47.6%(CR率36.5%,PR率11.1%)。MZL患者由于对于化学治疗的应答非常明显,所有患者均能获得一定的治疗反应,其CR率为75.9%。LPL/WM患者总体治疗反应率达56.0%,但是由于其单克隆免疫球蛋白较难达到完全消除,故大部分表现为PR(52.0%),CR率仅为4.0%。整体而言,对于惰性淋巴瘤,由于其疾病进展缓慢,治疗上不必完全追求CR,以避免过度治疗<sup>[4,5,8-9]</sup>。

在生存分析方面,FL、CLL/SLL、MZL、LPL/WM患者的预期5年OS率分别为 $(94\pm 3)\%$ 、 $(95\pm 4)\%$ 、 $(94\pm 3)\%$ 、 $(87\pm 5)\%$ ,FL、CLL/SLL、MZL预期5年PFS率分别为 $(79\pm 5)\%$ 、 $(60\pm 5)\%$ 和100%,LPL/WM预期4年PFS率为13%,与国外数据基本一致<sup>[10-20]</sup>。我们采用FIPI标准对本研究中的FL患者进行分层研究,因入选的高危FL患者较少,故无论按FIPI1还是FIPI2标准分层后的组间OS差异均无统计学意义。

尽管目前利妥昔单抗在FL中的作用已经明确,但合理的联合化疗尚存在争议。Rummel等<sup>[21]</sup>在其前瞻性、随机临床研究中,比较了R-CHOP和R-苯达莫司汀两个方案,发现

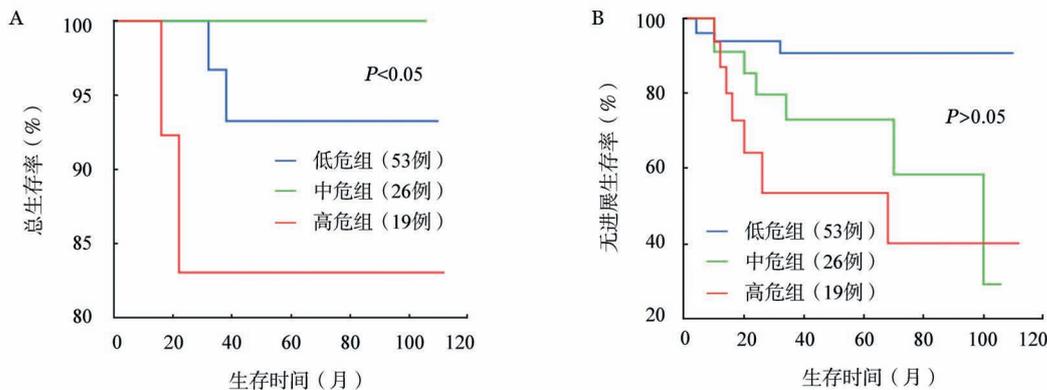


图2 入选的滤泡性淋巴瘤患者按照FIPI1标准分层的总生存(A)和无进展生存(B)曲线

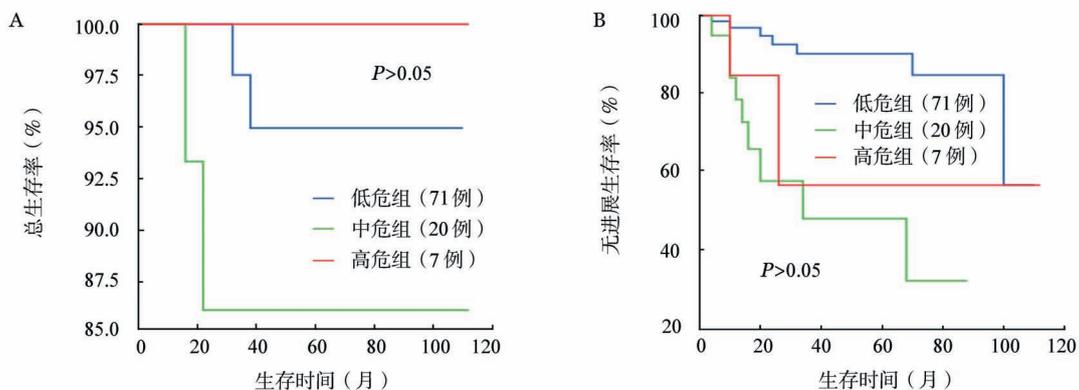


图3 入选的滤泡性淋巴瘤患者按照FIPI2标准分层的总生存(A)和无进展生存(B)曲线

后者具有更高的反应率和更长的PFS,且不良反应发生率更低,但两者OS率没有差异;随后比较了R-CHOP、R-CVP和R-苯达莫司汀方案,发现三者之间在反应率和PFS时间之间差异无统计学意义,而R-苯达莫司汀反而观察到了更多的不良反应。在目前情况下,R-CHOP方案仍是治疗的标准方案。本研究应用R-CHOP方案作为一线治疗,疗效与西方国家的报道相似。目前治疗FL的新药较多,包括BTK抑制剂、Bcl-2抑制剂、来那度胺等,但多数应用于复发难治性患者的治疗,上述药物的整体CR率在30%左右。Tuscano等<sup>[22]</sup>进行的Ⅱ期临床研究探索了来那度胺+利妥昔单抗治疗复发难治性惰性非霍奇金淋巴瘤的疗效及安全性,数据显示FL患者的总反应率达85%,CR率达38%,同时常见的3/4级不良反应为乏力、淋巴细胞减少、中性粒细胞减少。在未来,将新的药物引入一线治疗是临床研究的热点,今后的治疗方案不仅可以使患者的PFS期延长,也可使患者的OS期延长。

### 参考文献

- [1] Arcaini L, Merli M, Volpetti S, et al. Indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection: clinical and virological features and role of antiviral therapy[J]. *Clin Dev Immunol*, 2012, 2012: 638185. doi: 10.1155/2012/638185.
- [2] Isaacson PG, Piris MA, Berger F, et al. Splenic B-cell marginal zone lymphoma, in WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [M]. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press, 2008: 218-219.
- [3] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [4] Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection[J]. *N Engl J Med*, 2002, 347(2): 89-94.
- [5] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index [J]. *Blood*, 2004, 104(5): 1258-1265.
- [6] Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(27): 4555-4562. doi: 10.1200/JCO.2008.21.3991.
- [7] Arcaini L, Merli M, Passamonti F, et al. Validation of follicular lymphoma international prognostic index 2 (FLIPI2) score in an independent series of follicular lymphoma patients [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149(3): 455-457. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.08065.x.
- [8] Kempf W, Kazakov DV, Mitteldorf C. Cutaneous lymphomas: an update. Part 2: B-cell lymphomas and related conditions [J]. *Am J Dermatopathol*, 2014, 36(3): 197-210. doi: 10.1097/DAD.0b013e318289b20e.
- [9] Leblebjian H, Agarwal A, Ghobrial I. Novel treatment options for Waldenström macroglobulinemia [J]. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* September 2013, Suppl 2: S310-316. doi: 10.1016/j.clml.2013.05.023.
- [10] Casulo C, Burack WR, Friedberg JW. Transformed follicular non-Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125(1): 40-47. doi: 10.1182/blood-2014-04-516815.
- [11] Ardeshtna KM, Qian W, Smith P, et al. Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: an open-label randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(4): 424-435. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70027-0.
- [12] Ban-Hoefen M, Vanderplas A, Crosby-Thompson AL, et al. Transformed non-Hodgkin lymphoma in the rituximab era: analysis of the NCCN outcomes database [J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 487-495. doi: 10.1111/bjh.12570.
- [13] Tan D, Horning SJ, Hoppe RT, et al. Improvements in observed and relative survival in follicular grade 1-2 lymphoma during 4 decades: the Stanford University experience [J]. *Blood*, 2013, 122(6): 981-987. doi: 10.1182/blood-2013-03-491514.
- [14] Hamadani M, Benson DM Jr, Lin TS, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for follicular lymphoma undergoing transformation to diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Eur J Haematol*, 2008, 81(6): 425-431. doi: 10.1111/j.1600-0609.2008.01146.x.
- [15] Yuen AR, Kamel OW, Halpern J, et al. Long-term survival after histologic transformation of low-grade follicular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 1995, 13(7): 1726-1733.
- [16] Yang G, Zhou Y, Liu X, et al. A mutation in MYD88 (L265P) supports the survival of lymphoplasmacytic cells by activation of Bruton tyrosine kinase in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2013, 122(7): 1222-1232. doi: 10.1182/blood-2012-12-475111.
- [17] Advani RH, Buggy JJ, Sharman JP, et al. Bruton tyrosine kinase inhibitor ibrutinib (PCI-32765) has significant activity in patients with relapsed/refractory B-cell malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(1): 88-94. doi: 10.1200/JCO.2012.42.7906.
- [18] Roccaro AM, Sacco A, Aujay M, et al. Selective inhibition of chymotrypsin-like activity of the immunoproteasome and constitutive proteasome in Waldenström macroglobulinemia [J]. *Blood*, 2010, 115(20): 4051-4060. doi: 10.1182/blood-2009-09-243402.
- [19] Metser U, Hussey D, Murphy G. Impact of (18)F-FDG PET/CT on the staging and management of follicular lymphoma [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1042): 20140360. doi: 10.1259/bjr.20140360.
- [20] Ennishi D, Maeda Y, Niitsu N, et al. Hepatic toxicity and prognosis in hepatitis C virus-infected patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab-containing chemotherapy regimens: a Japanese multicenter analysis [J]. *Blood*, 2010, 116(24): 5119-5125. doi: 10.1182/blood-2010-06-289231.
- [21] Rummel MJ, Gregory SA. Bendamustine's emerging role in the management of lymphoid malignancies [J]. *Semin Hematol*, 2011, Suppl 1:S24-36. doi: 10.1053/j.seminhematol.2011.03.004.
- [22] Tuscano JM, Dutia M, Chee K, et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(3): 375-381. doi: 10.1111/bjh.12755.

(收稿日期:2015-07-02)

(本文编辑:刘志红)