

不同分层方法对早期弥漫大B细胞淋巴瘤预后价值的比较

刘卫平 王小沛 张晨 谢彦 林宁晶 涂梅峰 平凌燕 应志涛 邓丽娟
黄惠颖 吴梦 孙英丽 杜婷婷 冷馨 丁宁 郑文 宋玉琴 朱军

【摘要】 目的 探讨不同分层方法对早期弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后的价值。**方法** 回顾性分析2007年1月至2012年12月所诊断的97例初治I/II期DLBCL患者资料,所有患者至少接受2个周期R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案免疫化疗。比较国际预后指数(IPI)、修订国际预后指数(R-IPI)、强化国际预后指数(NCCN-IPI)的预后价值。**结果** 97例患者中男50例,女47例,中位年龄58(15~88)岁。中位随访34.7(7.3~77.4)个月,全组患者的预计5年总生存(OS)率为82%。IPI分层中,低危、低中危和高中危组患者的5年OS率分别为95%、38%和60% ($P<0.001$);R-IPI分层中,预后非常好、良好和差组患者的5年OS率分别为93%、75%和60% ($P=0.226$);NCCN-IPI分层中,低危、低中危和高中危组患者5年OS率分别为92%、85%和29% ($P<0.001$)。**结论** NCCN-IPI是早期DLBCL患者的理想预后指标。

【关键词】 预后; 淋巴瘤,大B细胞,弥漫性; 治疗

Comparison of prognostic models for patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma Liu Weiping, Wang Xiaopei, Zhang Chen, Xie Yan, Lin Ningjing, Tu Meifeng, Ping Lingyan, Ying Zhitao, Deng Lijuan, Huang Huiying, Wu Meng, Sun Yingli, Du Tingting, Leng Xin, Ding Ning, Zheng Wen, Song Yuqin, Zhu Jun. Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China
Corresponding author: Zhu Jun, Email: zhu-jun@bjcancer.org

【Abstract】 Objective To compare the prognostic value of different models in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Early-stage DLBCL patients diagnosed from January 2000 to December 2012 were analyzed retrospectively. All patients received with at least 2 cycles of immunochemotherapy R-CHOP regimen (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone) with or without radiotherapy. The prognostic value of international prognostic index (IPI), revised IPI (R-IPI) and enhanced IPI (NCCN-IPI) was compared. **Results** Ninety-seven cases of early-stage DLBCL were included in the study. The median age was 58 years (15–88 years) with a median follow-up of 34.7 months (range 7.3 – 77.4 months). The expected 5-year overall survival (OS) for entire group was 82%. There was no patient in the high risk group according to IPI or NCCN-IPI. According to IPI, the 5-year OS in the low, low intermediate, high intermediate risk groups were 95%, 38% and 60%, respectively. According to R-IPI, the 5-year OS in the very good, good, and poor risk groups were 93%, 75% and 60%, respectively. According to NCCN-IPI, the 5-year OS in the low, low intermediate, high intermediate risk groups were 92%, 85% and 29%, respectively. **Conclusion** NCCN-IPI would be of an ideal prognostic model for early-stage DLBCL patients.

【Key words】 Prognosis; Lymphoma, large B-cell, diffuse; Therapeutics

虽然国际预后指数(International Prognostic

Index, IPI)分层在侵袭性淋巴瘤患者的预后判断中具有较高的准确性^[1],但是在利妥昔单抗为基础的免疫化疗时代倍受挑战,逐渐出现了修订IPI(R-IPI)^[2]、强化IPI(NCCN-IPI)^[3]等新的预后分层方法。为了探讨不同分层方法对早期弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的预后价值,在本研究中我们对

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.04.002

作者单位:100142 北京大学肿瘤医院、北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤内科,恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室

通信作者:朱军, Email: zhu-jun@bjcancer.org

2007年1月至2012年12月诊治的97例早期DLBCL患者资料进行了回顾性分析。

病例与方法

1. 病例:2007年1月至2012年12月在我院诊治的97例DLBCL患者纳入本研究,所有患者均经淋巴结或淋巴结外侵犯器官的病理组织活检并行病理学检查确诊为DLBCL,参照WHO 2008年淋巴瘤系统肿瘤分类标准进行诊断。

2. 治疗方法:所有患者均给予R-CHOP方案免疫化疗至少2个周期,具体为:利妥昔单抗 375 mg/m^2 (第0天),环磷酰胺 750 mg/m^2 (第1天),多柔比星 $40\sim 50\text{ mg/m}^2$ (第1天),长春新碱 1.4 mg/m^2 (最大剂量 2 mg ,第1天),泼尼松 100 mg/d (第1~5天);根据患者年龄、心功能情况可将蒽环类药物调整为表柔比星 $60\sim 70\text{ mg/m}^2$ (第1天)、吡柔比星 $40\sim 50\text{ mg/m}^2$ (第1天)或脂质体多柔比星 $25\sim 30\text{ mg/m}^2$ (第1天)。免疫化疗结束后根据残留病灶情况给予局部放疗。

3. 疗效评价标准:按照恶性淋巴瘤疗效评价标准判断疗效^[4],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

4. 随访:所有患者随访至2014年12月31日。采用查阅门诊、住院病历及通过电话、信函联系的方式进行随访。总生存(OS)期定义为确诊日至患者死亡或未次随访时间。无进展生存(PFS)期定义为确诊日至疾病复发、进展或未次随访时间。

5. 预后指标:采用国际预后指数(IPI)^[1]、修订IPI(R-IPI)^[2]、强化IPI(NCCN-IPI)^[3]分别对预后进行判断。

6. 统计学处理:应用SPSS21.0软件进行统计学分析。计数资料的比较采用卡方检验,计量资料的比较采用 t 检验,生存分析采用Kaplan-Meier曲线法。以 $P<0.05$ (双侧)为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:97例患者中男50例(51.5%),女47例(48.5%),中位年龄58(15~88)岁[>60 岁者41例(42.3%), ≤ 60 岁者56例(57.7%)。所有患者的美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分均为0~1分。Ann Arbor分期I期者26例(26.8%),II期者71例(73.2%)。生发中心型28例(28.9%),非生发中心型69例(71.1%)。以淋巴结外器官起病者68例

(70.1%),且均为单一器官受侵犯。有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者77例(79.4%)。LDH升高者16例(16.5%)。乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg)阳性者5例(5.2%)。

2. 治疗效果:患者接受免疫化疗的中位周期数为6(2~8)个。免疫化疗结束后获CR者73例(75.3%),PR者17例(17.5%),SD者3例(3.1%),PD者4例(4.1%)。

22例患者在免疫化疗结束后接受放疗,放疗中位剂量 $40(30\sim 50)\text{ Gy}$ 。其中11例CR患者接受巩固放疗,维持CR状态;8例PR患者接受根治性放疗,其中5例获CR,3例维持PR;2例SD患者接受根治性放疗,其中1例获CR,1例PD;1例PD患者行姑息性放疗,仍为PD。

放疗结束后CR者达79例(81.4%),PR者12例(12.4%),SD者1例(1.0%),PD者5例(5.2%)。

3. 生存分析:中位随访时间为34.7(7.3~77.4)个月。全组患者预计1、3、5年PFS率分别为91%、82%和82%,预计1、3、5年OS率分别为97%、87%和82%。放疗组和未放疗组患者预计5年PFS率分别为82%和82%($P=0.951$),5年OS率分别为74%和84%($P=0.559$)。

4. 不同分层方法的预后价值分析:采用IPI和NCCN-IPI分层方法对入组患者进行分层,均未出现高危组病例。IPI分层中,低危、低中危和高中危组患者5年OS率分别为95%、38%和60%($P<0.001$);R-IPI分层中,预后非常好、良好和差组患者的5年OS率分别为93%、75%和60%($P=0.226$);NCCN-IPI分层中,低危、低中危和高中危组患者的5年OS率分别为92%、85%和29%($P<0.001$)(表1)。

讨 论

利妥昔单抗的临床应用突破了B细胞淋巴瘤患者治疗的瓶颈,提高了治疗的有效率和CR率,改善了患者的远期生存,使患者的治疗从单纯化疗时代走进了免疫化疗的新时代^[5-9]。Pfreundschuh等^[10]6年的研究结果显示,利妥昔单抗联合化疗治疗DLBCL患者的6年OS率为90.1%。Coiffier等^[11]采用利妥昔单抗联合化疗与单纯化疗方案治疗DLBCL患者,其10年OS率分别为43.5%和27.6%,结果显示利妥昔单抗的加入更能使患者获益。

早期DLBCL具有分期早、病变部位少、对放化

表1 不同分层方法对早期弥漫大B细胞淋巴瘤患者的预后价值

分层方法	低危(预后非常好 ^a)组		低中危(预后良好 ^a)组		高中危(预后差 ^a)组		P值
	例数(%)	5年OS率(%)	例数(%)	5年OS率(%)	例数(%)	5年OS率(%)	
IPI	77(79.4)	95	17(17.5)	38	3(3.1)	60	<0.001
R-IPI	44(45.4)	93	50(51.5)	75	3(3.1)	60	0.226
NCCN-IPI	44(45.4)	92	45(46.4)	85	8(8.2)	29	<0.001

注:IPI:国际预后指数;R-IPI:修订国际预后指数;NCCN-IPI:强化国际预后指数;a:指R-IPI分组;OS:总生存

疗较为敏感、治疗有效率高等特点。Mian等^[12]对1 405例早期DLBCL患者的疗效进行分析,5年OS率为75%,而其中接受利妥昔单抗为基础的免疫化疗患者254例,其5年OS率高达85%。本研究中97例早期DLBCL患者均接受了利妥昔单抗为基础的免疫化疗,5年OS率为82%,与国外报道一致,提示在免疫化疗时代,早期DLBCL的治疗应该把治愈疾病作为重要的目标。

放疗在DLBCL的治疗中具有非常重要的作用。在单纯化疗时代,Miller等^[13]的一项随机对照临床试验证实了放化疗联合治疗淋巴瘤的效果优于单纯化疗。Phan等^[14]分析了469例DLBCL患者的治疗效果,所有患者均接受R-CHOP方案治疗,190例早期DLBCL患者中103例接受了放疗,87例未行放疗,结果显示放疗可明显改善患者的生存(5年OS率分别为92%和73%, $P<0.05$)。本研究中22例患者在免疫化疗结束后接受放疗,由于样本量较小,尚无法在统计学上判断放疗的价值,但是值得注意的是8例PR患者接受根治性放疗后5例获CR。提示即使是在免疫化疗时代,放疗依然具有不可替代的作用。

在单纯化疗时代,IPI分层对侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者的预后具有重要的意义。IPI分层基于对2 031例患者进行分析,并总结出5个预后指标:年龄>60岁、ECOG评分 ≥ 2 分、分期为III~IV期、LDH升高、结外病灶>1处。将患者分为低危组(0~1分)、低中危组(2分)、高中危组(3分)和高危组(4~5分),5年OS分别为73%、51%、43%和26%^[1]。但是随着利妥昔单抗的应用,B细胞淋巴瘤尤其是DLBCL患者的生存得到明显改善,IPI的应用价值有所降低,所以Sehn等^[2]于2007年提出了R-IPI,虽然沿用了IPI的5个预后指标,但却简化为3组:预后非常好组(0分)、预后良好组(1~2分)和预后差组(3~5分),4年OS率分别为94%、79%和55%,在预后价值方面比经典的IPI具有明显的优势。Olszewski等^[15]对NCCN数据库中19 511例DLBCL患者进行分析,发

现IPI和R-IPI均具有较好的预后价值,但是依然存在不足。2014年Zhou等^[3]对NCCN数据库的1 650例DLBCL患者进行分析,并提出了NCCN-IPI分层方法,该方法总体沿用IPI的5个预后指标,但是将年龄、LDH水平等2个指标进行细化,结外侵犯的部位进行了明确,结果显示无论是在实验组还是在验证组,NCCN-IPI分层方法的预后价值均明显优于IPI。本研究中我们采用IPI、R-IPI、NCCN-IPI三种分层方法分别对97例DLBCL患者的预后情况进行分析,IPI分层中,低危组与其他两组患者的5年OS率具有显著的差异,但是由于仅有17例患者分布在低中危组,3例患者分布在高中危组,较小的样本量导致了低中危组患者的5年OS率反而比高中危组还低的情况;R-IPI分层中,预后非常好组与另外两组患者的5年OS率差异显著,但是预后良好组和预后差组间的差异依然不显著;NCCN-IPI模型中,低危组、低中危组和高中危组患者的5年OS率差异均较为明显,提示NCCN-IPI分层方法可以更好地对早期DLBCL患者的预后进行判断。

综上,早期DLBCL患者经过免疫化疗后可以获得很好的治疗效果,而在免疫化疗时代,NCCN-IPI分层方法具有更好的预后价值,但是也应该注意NCCN-IPI分层方法并不完美,越来越多的临床病理指标如贫血^[16]、高Ki-67指数^[17]、基因分型^[18]等对预后价值的判断也有非常重要的意义。

参考文献

- [1] [No authors listed]. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project [J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-994.
- [2] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. Blood, 2007, 109(5): 1857-1861.
- [3] Zhou Z, Sehn LH, Rademaker AW, et al. An enhanced Interna-

- tional Prognostic Index (NCCN-IPI) for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated in the rituximab era [J]. *Blood*, 2014, 123(6): 837-842. doi: 10.1182/blood-2013-09-524108.
- [4] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [5] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20 [J]. *Blood*, 1994, 83(2): 435-445.
- [6] Shan D, Ledbetter JA, Press OW. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies [J]. *Blood*, 1998, 91(5): 1644-1652.
- [7] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18): 4117-4126.
- [8] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 379-391.
- [9] Shah BK, Bista A, Shafiq B. Survival in advanced diffuse large B-cell lymphoma in pre- and post-rituximab Eras in the United States [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(9): 5117-5120.
- [10] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1013-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [11] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [12] Mian M, Marcheselli L, Rossi A, et al. A diachronic-comparative analysis for the identification of the most powerful prognostic index for localized diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(12): 2398-2404. doi: 10.1093/annonc/mdu462.
- [13] Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(1): 21-26.
- [14] Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(27):4170-4176. doi: 10.1200/JCO.2009.27.3441.
- [15] Olszewski AJ, Winer ES, Castillo JJ. Validation of clinical prognostic indices for diffuse large B-cell lymphoma in the National Cancer Data Base [J]. *Cancer Causes Control*, 2015, 26(8): 1163-1172. doi: 10.1007/s10552-015-0610-8.
- [16] Troppan KT, Melchardt T, Deutsch A, et al. The significance of pretreatment anemia in the era of R-IPI and NCCN-IPI prognostic risk assessment tools: a dual-center study in diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Eur J Haematol*, 2015, 95(6): 538-544. doi: 10.1111/ejh.12529.
- [17] Gaudio F, Giordano A, Perrone T, et al. High Ki67 index and bulky disease remain significant adverse prognostic factors in patients with diffuse large B cell lymphoma before and after the introduction of rituximab [J]. *Acta Haematol*, 2011, 126(1): 44-51. doi: 10.1159/000324206.
- [18] Scott DW, Mottok A, Ennishi D, et al. Prognostic Significance of Diffuse Large B-Cell Lymphoma Cell of Origin Determined by Digital Gene Expression in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue Biopsies [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(26):2848-2856. doi: 10.1200/JCO.2014.60.2383.

(收稿日期:2015-11-14)

(本文编辑:刘志红)

· 消息 ·

第五届全国血液肿瘤学术大会暨2016年金陵淋巴瘤论坛通知

由中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会主办,中国医学科学院血液学研究所血液病医院、江苏省抗癌协会和江苏省人民医院共同协办的“第五届全国血液肿瘤学术大会暨2016年金陵淋巴瘤论坛”定于2016年5月20日至22日在江苏省南京市召开。会议由江苏省抗癌协会和江苏省人民医院承办。本次论坛采取特邀报告、大会发言和讨论的形式进行,将就血液肿瘤基础研究和临床诊治的进展、热点问题和发展趋势进行广泛交流。

会议将组织专家对投稿论文进行评审,推选优秀论文进行会议演讲;会议期间将组织专家从演讲者中评选出一等奖1名、二等奖3名、三等奖5名,获奖者将予以奖励。与会者可获得国家级医学继续教育I类学分10分。欢迎莅临参会。

会议注册费:1 500元/人;学生1 000元/人。

联系人及联系方式:徐卫、范磊,电话:025-68302182, Email:zgkaxhxyzl@126.com

中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会