

# RCHOP和RCDOP方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤后间质性肺炎发生率的研究

蒙延娜<sup>1</sup> 王硕<sup>2</sup> 施晴<sup>2</sup> 许彭鹏<sup>2</sup> 程澍<sup>2</sup> 王黎<sup>2</sup> 赵维莅<sup>2</sup>

<sup>1</sup>徐州市中心医院 221009; <sup>2</sup>上海交通大学医学院附属瑞金医院, 医学基因组学国家重点实验室, 上海血液学研究所 200025

通信作者: 王黎, Email: wl\_wangdong@126.com

**【摘要】** 目的 比较RCHOP和RCDOP方案治疗弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)后间质性肺炎的发生情况。方法 回顾性分析2013年1月至2018年8月上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科收治的DLBCL患者836例,其中接受RCDOP方案者114例,根据年龄、性别、IPI评分等因素1:1配对,选出114例接受RCHOP方案的患者作为对照组。收集患者的基础疾病状况、性别、年龄、有无B症状、IPI评分、疾病分期、血LDH、血 $\beta_2$ -微球蛋白等相关临床资料,进一步分析间质性肺炎发生的危险因素。结果 RCHOP方案和RCDOP方案治疗DLBCL后间质性肺炎的发生率分别为2.60%和28.95%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。RCDOP方案中,随着脂质体阿霉素剂量自25~30 mg/m<sup>2</sup>增加至35~40 mg/m<sup>2</sup>,患者的完全缓解率自76.90%增至85.50% ( $P > 0.05$ ),间质性肺炎的发生率也自17.30%增至38.71% ( $P < 0.05$ )。多因素回归分析显示,应用RCDOP方案、治疗前Ann Arbor分期高是患者预后不良的独立危险因素。结论 应用RCDOP方案治疗DLBCL时需加强对间质性肺炎的预防和监测。

**【关键词】** 非霍奇金淋巴瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 间质性肺炎

**基金项目:** 国家自然科学基金(81520108003、81670716、81830007); 上海市科委课题(16JC1405800); 上海市杰出青年医学人才培养计划; 上海市教委高原高峰计划(20152206、20152208); 上海市人才基金

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.008

## Interstitial pneumonia in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving RCHOP and RCDOP regimens

Meng Yanna<sup>1</sup>, Wang Shuo<sup>2</sup>, Shi Qing<sup>2</sup>, Xu Pengpeng<sup>2</sup>, Cheng Shu<sup>2</sup>, Wang Li<sup>2</sup>, Zhao Weili<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Xuzhou Center Hospital, Xuzhou 221009, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Medical Genomics; Shanghai Institute of Hematology, Department of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Wang Li, Email: wl\_wangdong@126.com

**【Abstract】 Objective** To identify the risk factors and clinical features associated with the interstitial pneumonia in diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients treated with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone (RCHOP) or rituximab, cyclophosphamide, liposomal doxorubicin, vincristine and prednisone (RCDOP) regimens. **Methods** A retrospective study was conducted in 836 patients with DLBCL admitted to the Department of Hematology at Ruijin Hospital from 2013 to 2018. Among them, 114 patients were treated with RCDOP regimen. Using the method of propensity score matching according to age, gender, IPI score of patients, 114 patients treated with RCHOP regimen were selected as controls. Clinical data, including comorbidities, gender, age, B symptoms, international prognostic index (IPI) score, disease stage, serum lactic dehydrogenase (LDH) and  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG) level were collected and the risk factors of interstitial pneumonia were further analyzed. **Results** The interstitial pneumonia developed more frequently in RCDOP group than RCHOP group (28.95% vs 2.60%,  $P < 0.01$ ). As the dose of liposomal doxorubicin elevated from 25–30 mg/m<sup>2</sup> to 35–40 mg/m<sup>2</sup>, the incidence of interstitial pneumonia accordingly increased from 17.30% to 38.71% ( $P < 0.05$ ). By multivariate analysis, disease stage was an independent factor of interstitial pneumonitis. **Conclusions** Front line regimens containing liposomal doxorubicin in DLBCL patients link to a higher incidence of dose-dependent interstitial pneumonia. Prevention and surveillance should be emphasized in future studies.

**【Key words】** Non-Hodgkin's lymphoma; Antineoplastic combined chemotherapy protocols;

## Interstitial pneumonia

**Fund programs:**National Natural Science Foundation of China (81520108003, 81670176, 81830007); Shanghai Commission of Science and Technology (16JC1405800); Shanghai Excellent Talent Program; Shanghai Municipal Education Commission Peak Clinical Medicine Grant Support (20152206, 20152208);Shanghai Foundation of Talent

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.008

随着利妥昔单抗的应用,B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效和预后得到了明显的改善<sup>[1-3]</sup>,利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、泼尼松组成的RCHOP方案是弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)的标准治疗方案<sup>[4]</sup>。RCHOP方案中蒽环类和烷化剂药物导致的心脏不良反应、血液学不良反应、感染等是限制药物剂量的主要因素<sup>[3,5-7]</sup>。脂质体阿霉素能够显著降低蒽环类药物的心脏不良反应<sup>[8-11]</sup>。利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱、脂质体阿霉素和泼尼松组成的RCDOP方案在老年DLBCL患者中的安全性已有明确报道,同时可改善心功能不全患者的疗效<sup>[10]</sup>。另外,由于脂质体阿霉素对肿瘤组织的亲和力高<sup>[12]</sup>,RCDOP方案能够改善中高危DLBCL患者,尤其是结外累及多、大包块患者的预后<sup>[13]</sup>。需要注意的是,除了心脏不良反应,间质性肺炎也是淋巴瘤化疗过程中常见的不良反应。目前国内外文献报道,应用利妥昔单抗导致间质性肺炎的发生率为3.7%~16.7%<sup>[4,14]</sup>。王倩等<sup>[15]</sup>报道,应用RCHOP方案组间质性肺炎的发生率为14.8%,远高于CHOP方案组的2.4%。目前为止,涉及RCDOP方案治疗DLBCL发生间质性肺炎的大型病例报道不多,且肺炎的发生是否与脂质体阿霉素的剂量相关尚不明确。因此,本研究通过RCHOP方案和RCDOP方案的对比,探讨RCDOP方案的应用是否增加间质性肺炎的发生率,并进一步研究了发生间质性肺炎的危险因素。

## 病例与方法

1. 研究对象:纳入2013年1月至2018年8月上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科初治DLBCL患者共836例,实验组为接受RCDOP方案治疗的114例患者,应用倾向评分匹配(P propensity Score Matching, PSM)法,以性别、年龄、分期、IPI评分等作为匹配因素选出114例接受RCHOP方案治疗的患者作为对照组。收集患者的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病、IPI评分、疾病分期、有无B症状、化疗前外周血乳酸脱氢酶(LDH)及血 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、治疗后间质性肺炎的发病情况。基础

疾病包括高血压、糖尿病等慢性全身性疾病及慢性支气管炎等呼吸系统疾病。所有患者的诊断均符合2008年WHO淋巴组织肿瘤分类标准<sup>[16]</sup>。

2. 化疗方案:RCHOP方案:利妥昔单抗 $375\text{ mg/m}^2$ ,第0天;环磷酰胺 $750\text{ mg/m}^2$ ,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg/m}^2$ (最大剂量 $2.0\text{ mg/m}^2$ ),第1天;阿霉素 $50\text{ mg/m}^2$ 或表阿霉素 $70\text{ mg/m}^2$ ,第1天;泼尼松 $60\text{ mg/m}^2$ ,第1~5天。RCDOP方案:利妥昔单抗 $375\text{ mg/m}^2$ ,第0天;环磷酰胺 $750\text{ mg/m}^2$ ,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg/m}^2$ (最大剂量 $2.0\text{ mg/m}^2$ ),第1天;脂质体阿霉素 $25\sim 30\text{ mg/m}^2$ 或 $35\sim 40\text{ mg/m}^2$ ,第1天;泼尼松 $60\text{ mg/m}^2$ ,第1~5天。

3. 疗效评估及间质性肺炎的诊断:治疗4个疗程或治疗结束后评估,评估手段包括PET-CT检查或颈部、胸部、腹部、盆腔增强CT,并按照2007年国际工作组标准<sup>[17]</sup>评定疗效。治疗疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展或复发(PD)<sup>[18]</sup>。

所有出现间质性肺炎的患者均通过胸部CT确诊,胸部CT示两肺磨玻璃影和(或)网格状、蜂窝状、斑片状影等,同时结合临床表现(发热、咳嗽、气促)即可诊断间质性肺炎<sup>[19]</sup>。

4. 统计学处理:应用SPSS 22.0统计软件进行统计学分析。计量资料使用 $t$ 检验及方差分析,计数资料使用 $\chi^2$ 检验,多危险因素分析使用Logistic回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 两组临床特征比较:RCHOP方案组与RCDOP方案组患者的临床特征(如性别、年龄、基础疾病、有无B症状、IPI评分、疾病分期等)差异均无统计学意义(表1)。

2. 间质性肺炎发生率比较:RCDOP方案组和RCHOP方案组患者粒细胞缺乏伴感染的发生率分别为13.0%和4.7%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。RCDOP方案组间质性肺炎的发生率(28.95%)显著高于RCHOP组(2.60%),差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

**表1** RCDOP和RCHOP方案治疗的228例弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征[例(%)]

组别	RCDOP (114例)	RCHOP (114例)	$\chi^2$ 值	P值
年龄			0.45	0.18
$\geq 60$ 岁	57(50.0)	47(41.2)		
$< 60$ 岁	57(50.0)	67(58.8)		
性别			0.86	0.43
男	56(49.1)	63(55.3)		
女	58(50.9)	51(44.7)		
基础疾病			0.29	0.30
有	52(45.6)	48(42.1)		
无	62(54.4)	66(57.9)		
疾病分期			1.42	0.30
I~II期	79(69.3)	87(76.3)		
III~IV期	35(30.7)	27(23.7)		
IPI评分			0.57	0.75
0~1分	83(72.8)	83(72.8)		
2~3分	26(22.8)	28(24.6)		
4~5分	5(4.4)	3(2.6)		
B症状			1.17	0.35
有	24(21.0)	31(27.2)		
无	90(79.0)	83(72.8)		
LDH			0.56	0.55
升高	33(28.9)	28(24.6)		
正常	81(71.1)	86(75.4)		
$\beta_2$ -微球蛋白			0.67	0.51
升高	26(22.8)	21(18.4)		
正常	88(77.2)	93(81.6)		

3. 脂质体阿霉素剂量对疗效和间质性肺炎发生率的影响:有研究报道,使用RCDOP方案可提高淋巴瘤患者的缓解率<sup>[20]</sup>。沈维娜等<sup>[21]</sup>报道,当脂质体阿霉素联合环磷酰胺、长春新碱、地塞米松用于化疗时,脂质体阿霉素的耐受剂量是40 mg/m<sup>2</sup>。因此本研究回顾性分析了RCDOP方案中脂质体阿霉素取不同剂量(小剂量组25~30 mg/m<sup>2</sup>,大剂量组35~40 mg/m<sup>2</sup>)时的CR率及间质性肺炎的发生率。脂质体阿霉素小剂量组(52例)和大剂量组(62例)患者的临床特征见表2,结果显示,大剂量组患者中疾病分期为III~IV期、 $\beta_2$ -MG升高者较小剂量组更常见。脂质体阿霉素小剂量组和大剂量组的CR率分别为76.90%和85.50%( $P=0.24$ ),而间质性肺炎的发生率分别为17.30%和38.71%( $P=0.01$ )。

4. 发生间质性肺炎的危险因素分析:36例患者发生了间质性肺炎,男性17例,女性21例,中位年龄为60.5岁。发生间质性肺炎者平均化疗3~4个

疗程。

单因素分析结果显示,年龄 $\geq 60$ 岁、疾病分期III~IV期、LDH升高、IPI评分3~5分、应用RCDOP方案与间质性肺炎发生率高相关(表3)。

由于大剂量脂质体阿霉素组中III~IV期患者数较多,因此在Logistic回归模型中,我们通过计算方差膨胀因子(Variance Inflation Factors, VIF)进行模型的共线性诊断,VIF $> 10$ 视为有共线性。结果显示,各因素之间不存在共线性,且疾病分期高和应用RCDOP方案是发生间质性肺炎的2个独立预后不良因素(表4)。

## 讨 论

淋巴瘤发病率逐年增加,我国常见的是非霍奇金淋巴瘤,利妥昔单抗的应用使疾病缓解率较前明显增加<sup>[1-3]</sup>。而利妥昔单抗联合CHOP方案化疗在增加缓解率的同时也会增加相关不良反应,如间质性肺炎、过敏反应、心脏不良反应等。王倩等<sup>[15]</sup>报道,RCHOP方案较CHOP方案明显增加了间质性肺炎的发生率。因蒽环类化疗药物可导致心脏不良反应,高龄及存在心脏疾病的患者在进行RCHOP方案化疗时风险较大。RCHOP方案和RCDOP方

**表2** 小剂量和大剂量脂质体阿霉素组患者的基本特征[例(%)]

组别	25~30 mg/m <sup>2</sup> 脂质体阿霉素组	35~40 mg/m <sup>2</sup> 脂质体阿霉素组	$\chi^2$ 值	P值
年龄			0.85	0.35
$\geq 60$ 岁	28(53.8)	28(45.2)		
$< 60$ 岁	24(46.2)	34(54.8)		
性别			1.69	0.19
男	29(55.8)	27(43.5)		
女	23(44.2)	35(56.5)		
疾病分期			4.09	0.04
I~II	41(78.8)	38(61.3)		
III~IV	11(21.2)	24(38.7)		
LDH			1.06	0.30
升高	13(25.0)	21(33.9)		
正常	39(75.0)	41(66.1)		
$\beta_2$ -微球蛋白			4.74	0.03
升高	7(13.5)	19(30.6)		
正常	45(86.5)	43(69.4)		
IPI评分			2.07	0.35
0~1分	39(75.0)	44(71.0)		
2~3分	9(17.3)	16(25.8)		
4~5分	4(7.7)	2(3.2)		
B症状			0.41	0.52
无	42(80.8)	47(75.8)		
有	10(19.2)	15(24.2)		

**表3** 影响228例弥漫大B细胞淋巴瘤患者发生间质性肺炎的单因素分析

因素	间质性肺炎发生率(%)	$\chi^2$ 值	P值
化疗方案		29.7	<0.01
RCHOP	2.6		
RCDOP	29.0		
性别		0.42	0.58
男	14.3		
女	17.4		
基础疾病		0.00	1.00
有	16.0		
无	15.6		
年龄		4.60	0.04
$\geq 60$ 岁	21.2		
<60岁	11.3		
疾病分期		20.94	<0.01
Ⅲ~Ⅳ期	33.9		
Ⅰ~Ⅱ期	9.0		
IPI评分		14.35	0.01
3~5分	33.3		
0~2分	12.5		
B症状		0.08	0.83
有	14.5		
无	16.2		
外周血LDH		6.83	0.01
升高	26.2		
正常	12.0		
外周血 $\beta_2$ -微球蛋白		2.58	0.12
升高	23.4		
正常	13.8		

**表4** 影响228例弥漫大B细胞淋巴瘤患者发生间质性肺炎的多因素分析

因素	OR	95% CI	P值	VIF
RCDOP方案	15.49	4.34~55.28	<0.01	1.02
年龄	2.18	0.83~5.75	0.11	1.21
分期	6.69	2.20~20.28	0.01	1.74
性别	0.90	0.38~2.11	0.81	1.04
LDH	2.62	0.90~7.61	0.07	1.35
IPI评分	0.53	0.11~2.60	0.43	2.33

注:OR:比值比;VIF:方差膨胀因子

案的差异之处即脂质体阿霉素替代了阿霉素或表阿霉素,余化疗药物相同。脂质体阿霉素可显著减轻心脏不良反应,因此RCDOP方案在老年淋巴瘤患者中具有明显的优势<sup>[8-11]</sup>。间质性肺炎是RCHOP和RCDOP方案的常见不良反应,与应用利妥昔单抗、细胞毒性药物(阿霉素或表阿霉素、环磷酰胺),粒细胞缺乏伴感染均相关<sup>[15,22]</sup>。一项Ⅱ期多发性骨髓瘤研究采用脂质体阿霉素联合化疗,间质性肺炎的发生率为15%<sup>[23]</sup>,提示脂质体阿霉素的应用是发生肺炎的重要影响因素,需要临床医师进一步关

注。目前接受RCDOP方案化疗的非霍奇金淋巴瘤患者发生间质性肺炎的报道较少,间质性肺炎与脂质体阿霉素的使用剂量及疗效相关性的报道也较为罕见。意大利Zaja等<sup>[8]</sup>报道30例老年患者(平均年龄69岁)使用脂质体阿霉素30 mg/m<sup>2</sup>,CR率为59%,Ⅲ~Ⅳ级粒细胞缺乏发生率86%,感染率为3%。美国Oki等<sup>[24]</sup>报道的研究纳入79例老年患者(平均年龄69岁),当脂质体阿霉素剂量为40 mg/m<sup>2</sup>时,CR率可达78%,但有39%的患者出现Ⅲ~Ⅳ级粒细胞缺乏,感染率为29%,有2例患者因感染而死亡。由于两项临床研究均为单臂研究,入组患者的临床特征和危险度分层不同,因此无法对缓解率和感染率进行比较。国内一项研究在老年患者中应用RCDOP方案,脂质体阿霉素30~40 mg/m<sup>2</sup>,缓解率为63.4%,而Ⅲ~Ⅳ级粒细胞缺乏症发生率较高,达85.4%<sup>[25]</sup>。本研究回顾性分析114例接受RCDOP方案化疗的患者,CR率为76.9%~85.5%,粒细胞缺乏伴感染发生率为13%,与国内外的报道相符。我们发现,RCDOP方案组的患者粒细胞缺乏伴感染和间质性肺炎的发生率均明显高于RCHOP方案组。随着脂质体阿霉素剂量的增加,CR率增加的同时,间质性肺炎发生率增加更为显著。因此,应用RCDOP方案治疗的患者,尤其是高剂量组患者,需加强间质性肺炎的预防、监测和支持治疗。

吸烟可导致慢性的支气管、肺黏膜损伤和炎症,使呼吸系统防卫能力下降,在药物使用后发生严重肺损伤的可能性更大。王倩等<sup>[15]</sup>发现男性吸烟、有B症状者发生间质性肺炎的危险性增加,同时提出间质性肺炎的发生与临床分期、有无基础疾病、LDH和 $\beta_2$ -MG水平均无显著相关性。本研究通过对228例患者的性别、年龄、疾病类型、基础疾病、疾病分期、有无B症状、血LDH、血 $\beta_2$ -MG等因素进行单因素分析,发现年龄、疾病分期、IPI评分、LDH及应用RCDOP方案与间质性肺炎的发生相关。性别及是否有糖尿病、高血压、慢性支气管炎等基础疾病并不是化疗后发生间质性肺炎的高危因素,与既往文献报道符合<sup>[15,26]</sup>。多因素分析显示疾病分期和RCDOP大剂量组方案的应用是发生间质性肺炎的独立危险因素。有文献报道间质性肺炎平均发生时间为化疗第4疗程,本研究发现间质性肺炎的发生大多在化疗第3~4疗程之间,与之相符<sup>[20]</sup>。

因此,对于接受RCDOP方案化疗超过4个疗程、疾病中晚期的患者需高度重视间质性肺炎的发

生。不足之处为本研究是一项回顾性研究,仍需要大规模的前瞻性临床研究进一步明确 RCDOP 方案中脂质体阿霉素的最佳临床使用剂量,以及如何对间质性肺炎进行早期预防和干预。

### 参考文献

- [1] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 235-242. DOI: 10.1056/NEJMoa011795.
- [2] 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
- [3] Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19):3121-3127. DOI: 10.1200/JCO.2005.05.1003.
- [4] Horwitz SM, Zelenetz AD, Gordon LI, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Hodgkin's Lymphomas, Version 3.2016. [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network Jncn*, 2016, 14(9):1067. DOI: 10.6004/jncn.2016.0117
- [5] Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):525-533. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70122-0.
- [6] Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, et al. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity [J]. *Pharmacol Rev*, 2004, 56(2):185-229. DOI: 10.1124/pr.56.2.6.
- [7] Hershman DL, McBride RB, Eisenberger A, et al. Doxorubicin, cardiac risk factors, and cardiac toxicity in elderly patients with diffuse B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(19):3159-3165. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.1242.
- [8] Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10): 2174- 2180. DOI: 10.1080/10428190600799946.
- [9] Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2003, 98(5):993-1001. DOI: 10.1002/cncr.11593.
- [10] Luminari S, Viel E, Ferreri A, et al. Nonpegylated liposomal doxorubicin combination regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma and cardiac comorbidity. Results of the HEART01 phase II trial conducted by the Fondazione Italiana Linfomi [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1):68-75. DOI: 10.1002/hon.2425.
- [11] Shaikh F, Dupuis LL, Alexander S, et al. Cardioprotection and Second Malignant Neoplasms Associated With Dexrazoxane in Children Receiving Anthracycline Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2016, 108(4) DOI: 10.1093/jnci/djv357.
- [12] Michallet AS, Guillermin Y, Deau B, et al. Sequential combination of gemcitabine, vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin and brentuximab as a bridge regimen to transplant in relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Haematologica*, 2015, 100(7):e269-271. DOI: 10.3324/haematol.2015.124784.
- [13] 曹怡文, 施晴, 张慕晨, 等. RCDOP 方案治疗 87 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者疗效分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(6): 485-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.06.010.
- [14] Al-Hamadani M, Habermann TM, Cerhan JR, et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: A longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011 [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(9):790-795. DOI: 10.1002/ajh.24086.
- [15] 王倩, 朱玉芬, 贾荣飞, 等. B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者应用 R-CHOP 方案化疗后发生间质性肺炎的危险因素和临床特征 [J]. *中国癌症杂志*, 2014, 24(12):936-943. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3939.2014.12.010.
- [16] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [17] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.2403.
- [18] 罗必华, 黄建清, 闫子勋, 等. 21 例原发乳腺淋巴瘤患者疗效及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(4):277-281. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.04.003.
- [19] Lim KH, Yoon HI, Kang YA, et al. Severe pulmonary adverse effects in lymphoma patients treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) regimen plus rituximab [J]. *Korean J Intern Med*, 2010, 25(1):86-92. DOI: 10.3904/kjim.2010.25.1.86.
- [20] Iannitto E, Luminari S, Tripodo C, et al. Rituximab with cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposomal doxorubicin and prednisone as first-line treatment for splenic marginal zone lymphoma: a Fondazione Italiana Linfomi phase II study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(12):3281- 3287. DOI: 10.3109/10428194.2015.1029925.
- [21] 沈维娜, 季冬梅, 薛恺, 等. 聚乙二醇脂质体阿霉素在 DHOP 方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤中的 I 期剂量递增试验的安全性探索 [J]. *中华血液学杂志*, 2016, 37(12):1044-1048. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.12.007.
- [22] Zhou T, Shen Q, Peng H, et al. Incidence of interstitial pneumonitis in non-Hodgkin's lymphoma patients receiving immunotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and rituximab [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1):141-147. DOI: 10.1007/s00277-017-3160-1.
- [23] Berenson JR, Yellin O, Kazamel T, et al. A phase 2 study of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib, dexamethasone and lenalidomide for patients with relapsed/refractory multiple myeloma [J]. *Leukemia*, 2012, 26(7):1675-1680. DOI: 10.1038/leu.2012.51.
- [24] Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, et al. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an open label, single arm, phase II trial [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2015, 15(3):152-158. DOI: 10.1016/j.clml.2014.09.001.
- [25] Zhou D, Li L, Bao C, et al. Replacement of conventional doxorubicin

bicin by pegylated liposomal doxorubicin in standard RCHOP chemotherapy for elderly diffuse large B-Cell lymphoma: a retrospective study in China[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(12): 22497-502.

[26] Zinzani PL, Martelli M, Magagnoli M, et al. Treatment and clinical management of primary mediastinal large B-cell lymphoma

with sclerosis: MACOP-B regimen and mediastinal radiotherapy monitored by (67)Gallium scan in 50 patients[J]. Blood, 1999, 94(10):3289-3293.

(收稿日期:2019-04-24)

(本文编辑:律琦)

• 病例报告 •

原发性胰腺 ALK<sup>+</sup>间变大细胞淋巴瘤误诊胰腺癌一例

徐杰<sup>1</sup> 徐高俊<sup>2</sup> 宋永平<sup>1</sup> 房佰俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>郑州大学附属肿瘤医院、河南省肿瘤医院 450008; <sup>2</sup>河南省人民医院 450003

通信作者:房佰俊, Email: zlyyfamily@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.009

Primary pancreatic ALK<sup>+</sup> anaplastic large cell lymphoma misdiagnosed as pancreatic cancer: a case report

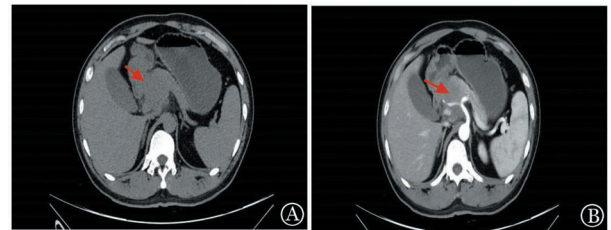
Xu Jie<sup>1</sup>, Xu GaoJun<sup>2</sup>, Song Yongping<sup>1</sup>, Fang Baijun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450008, China; <sup>2</sup>Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Fang Baijun, Email: zlyyfamily@163.com

患者,男,42岁,因上腹部疼痛6 d就诊。患者入院前6 d出现上腹部疼痛,伴盗汗。血常规示:WBC 5.22×10<sup>9</sup>/L, ANC 3.90×10<sup>9</sup>/L;生化检查正常;血清肿瘤标志物糖链抗原19-9阴性,LDH正常。体格检查:浅表淋巴结无肿大,腹部查体可触及上腹部肿块。彩超示:浅表淋巴结无肿大;肝脾无异常,胰腺因大量肠气干扰,显示欠清,胆囊沉积物形成伴壁毛糙;胸腹部CT示:①胰头占位性病变,考虑胰头癌可能(图1);②肝脾无异常。腹部MRI示:①胆管未见明显异常;②胰头区团块影(图2)。我院外科考虑胰腺癌,行剖腹探查术,术中可见胰头部一直径约7 cm的质硬肿瘤,边界不清楚,向上侵犯包绕肝十二指肠韧带,向右压迫十二指肠降部,后方固定,侵犯包绕门静脉、肠系膜上动静脉,肝十二指肠韧带旁多发肿大淋巴结。术中穿刺胰腺肿块送快速冰冻病理提示轻度异型细胞,行胆肠吻合+胃肠吻合术。术后胰腺肿块穿刺活检病理结果示:非霍奇金淋巴瘤。结合免疫组化,符合间变大细胞淋巴瘤,ALK阳性。免疫组化:CDX-2(-/+),CK(AE1/AE3)(-),CK8/18(灶+),Ki-67(约70%阳性),P53(散在+),CA19-9(-),CK19(-),Mucin-1(弱+),CD10(-),CD20(-),CD30(+),CD45RO(+),CD7(+),CD79a(散在+),CD99(-),Desmin(-),EMA(+),LCA(+),MPO(灶+),Mum-1(+),OCT4(-),S-100(-),SAL4(-),SYN(-),TdT(-),TFE-3(-),ALK(+)。我院血液科会诊后行骨髓细胞学检查未见异常,考虑①CT、MRI结果提示淋巴瘤主要位于胰腺或伴胰周淋巴结病变;②彩超结果提示浅表淋巴结无肿大;③胸部CT检查未发现纵隔淋

巴结肿大;④胸腹部CT检查未发现肝脾累及;⑤外周血白细胞计数正常;⑥骨髓象正常,最终明确诊断为:非霍奇金淋巴瘤,间变大细胞淋巴瘤,ALK(+)IV期B,IPI评分3分。排除相关化疗禁忌后已给予CHOP方案(环磷酰胺、吡柔比星、长春瑞滨、地塞米松)化疗4个周期。



A: 静脉期; B: 动脉期(肿块内部不规则强化)

图1 患者腹部CT示胰头占位性病变

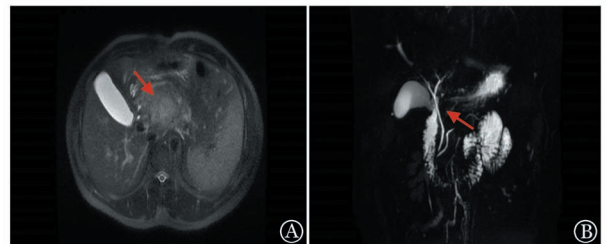


图2 患者磁共振胰胆管成像示胰头区团块影(A),胆管未见明显异常(B)

(收稿日期:2019-06-02)

(本文编辑:董文革)