

实体肿瘤病史对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效和生存的影响

蒙廷娜^{1,2} 施晴¹ 程澍¹ 王黎¹ 赵维莅¹

¹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;²徐州市中心医院血液科 221009

通信作者:王黎,Email:wl_wangdong@126.com

【摘要】目的 观察合并实体肿瘤病史是否会影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的治疗效果以及生存情况。**方法** 回顾性收集 2013–2018 年在上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科治疗的 DLBCL 患者 836 例,其中 34 例有实体肿瘤病史的 DLBCL 患者归为双癌组,从 802 例无实体肿瘤病史的 DLBCL 患者中,应用倾向评分匹配方法,根据性别、年龄、分期、IPI 评分等因素进行 1:2 匹配,筛选出 68 例作为对照组。通过门诊、住院资料及电话随访,比较两组患者的治疗缓解率、3 年总生存(OS)及无进展生存(PFS)期的差异。**结果** 双癌组和对对照组 RCHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+阿霉素 50 mg/m²或表阿霉素或脂质体阿霉素+泼尼松)治疗完全缓解率分别为 79.4%及 67.6%,差异无统计学意义($P=0.210$);3 年 OS 率分别为 (74.7±9.5)%及 (63.5±6.1)% ($\chi^2=2.791, P=0.095$),差异无统计学意义;3 年 PFS 率分别为 (72.1±8.8)%及 (54.3±6.4)% ($\chi^2=1.400, P=0.237$),差异亦无统计学意义。**结论** DLBCL 合并实体瘤病史不影响患者近期生存及 RCHOP 方案疗效。

【关键词】 实体肿瘤; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 治疗反应; 生存

基金项目: 国家自然科学基金(81520108003、81670176、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.0253-2727.2019.08.003

Impact of solid tumor history on treatment response and survival of patients with diffuse large B-cell lymphoma

Meng Yanna^{1,2}, Shi Qing¹, Cheng Shu¹, Wang Li¹, Zhao Weili¹

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

Corresponding author: Wang Li, Email: wl_wangdong@126.com

【Abstract】 Objective To observe whether the history of solid tumors affects the treatment response and survival situation of patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** A retrospective study was conducted in 836 patients with DLBCL who were treated in the Department of Hematology at Ruijin Hospital from 2013 to 2018. Among them, 34 DLBCL patients who had the history of solid tumors were classified into double cancer group. From 802 patients without history of solid tumors, 68 DLBCL patients were selected as control group, using 1:2 matching on propensity scores for age, gender, IPI score and etc. All patients included in the study had follow-up interviews through medical record and telephone for mortality from any cause. Treatment response and 3-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of two groups were analyzed. **Results** The complete remission rates after RCHOP (Rituximab + Cyclophosphamide + Vincristine + Adriamycin 50 mg/m² or Epirubicin or Liposome Adriamycin+Prednisone) regimen were 79.4% and 67.6% in the double cancer group and the control group, respectively ($P=0.210$). Among the 102 patients, 6 patients died in the double cancer group while 24 patients died in the control group and the median survival time of both two groups were not reached. The 3-year OS were (74.7±9.5)% and (63.5±6.1)% ($\chi^2=2.791, P=0.095$), while 3-year PFS were (72.1±8.8)% and (54.3±6.4)% ($\chi^2=1.400, P=0.237$) in the double cancer group and the control group, respectively. **Conclusion** The history of solid tumors didn't affect DLBCL patients' treatment

response and short-term survival.

【Key words】 Solid tumor; Diffuse large B-cell lymphoma; Treatment response; Survival

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.003

随着医学技术的发展,免疫化疗联合放疗明显提高了实体瘤和血液系统肿瘤尤其淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等患者的生存率^[1-2]。但同时文献报道强烈化疗药物和放疗的应用、免疫功能异常导致非霍奇金淋巴瘤第二种肿瘤发生的概率增加^[3-4]。2013年Lois等^[5]指出继发二次肿瘤在美国约占18%,正逐渐超过乳腺癌、肺癌、前列腺癌等原发肿瘤。基于美国人群的一项从1992年至2011年回顾性研究^[6]显示,15 517例滤泡淋巴瘤患者再次肿瘤的发生率为9.9%,高龄、男性、放疗都是发生第二肿瘤的危险因素。另一项研究发现,在弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者中,利妥昔单抗应用后的急性髓系白血病及实体瘤的发生率较利妥昔单抗应用前显著增加^[7]。目前关于合并实体瘤病史是否影响DLBCL患者的近期疗效和生存情况的报道较少,故本研究中我们对合并实体瘤病史是否影响DLBCL患者的近期疗效和生存情况研究分析如下。

病例与方法

1. 病例:2013年1月到2018年5月我院初治的DLBCL患者共836例,其中有实体肿瘤病史的34例,归为双癌组;无实体肿瘤病史的DLBCL作为对照组。收集两组患者的临床资料,包括年龄、性别、基础疾病、IPI评分、ECOG评分、疾病分期、B症状、化疗前外周血乳酸脱氢酶(LDH)水平等。基础疾病包括高血压、糖尿病等慢性全身性疾病或慢性支气管炎等呼吸系统疾病。所有患者的诊断均符合WHO 2008年淋巴组织肿瘤分类标准^[8]。

2. 治疗与随访:患者均接受RCHOP方案化疗,具体为利妥昔单抗375 mg/m²第0天;环磷酰胺750 mg/m²第1天;长春新碱1.40 mg/m²(最大剂量2 mg)第1天;阿霉素50 mg/m²或表阿霉素70 mg/m²第1天或脂质体阿霉素(25~30 mg/m²);泼尼松60 mg·m⁻²·d⁻¹,第1~5天。通过查阅患者住院病历及门诊记录或者电话回访的方式进行随访。随访截止日期为2018年12月31日,中位随访28.5个

月。总生存(OS)期定义为诊断日期至死亡或末次随访时间。无进展生存(PFS)期定义为诊断日期至第1次复发/疾病进展日期、因淋巴瘤导致死亡日期或末次随访日期(无复发患者)。

3. 疗效评估:治疗3~4个疗程及治疗结束后分别进行评估,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^[9]评定疗效。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)^[10]。

4. 统计学处理:使用SPSS 22.0统计学软件进行统计学分析。应用倾向评分匹配(P propensity Score Matching, PSM)方法,根据性别、年龄、分期、IPI评分等因素,对同一时间段我院治疗的34例双癌组患者与无实体肿瘤病史的802例初治DLBCL患者按1:2匹配,卡钳值为0.1;分类资料组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法,生存分析采用Kaplan-Meier法,显著性分析采用Log-rank检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 双癌组患者临床特征:全部34例双癌组患者临床资料见表1,患者合并的实体肿瘤依次为消化系统肿瘤9例、甲状腺癌8例、女性生殖系统肿瘤5例、泌尿系统肿瘤6例、乳腺癌3例、呼吸系统肿瘤2例及腮腺肿瘤1例。30例(88%)患者实体肿瘤病史发生在DLBCL的诊断之前,4例(12%)诊断DLBCL同时发现并诊断了实体肿瘤。从诊断实体肿瘤到诊断DLBCL的中位间隔时间为2.3(0~9.8)年,有16例(47%)患者实体肿瘤和淋巴瘤发生的时间间隔为0~<2年,9例(26%)患者两种肿瘤的发生时间间隔为2~4年。在这34例双癌组患者中,针对实体肿瘤的治疗方案分别为:单纯手术22例,手术+化疗6例,手术+放疗1例,手术+化疗+放疗3例,化疗+放疗1例,单纯放疗1例。

2. PSM前后双癌组与对照组组间比较:自2013年1月到2018年5月,双癌组患者共34例,非双癌

组 802 例,两组年龄、ECOG 评分、疾病分期、LDH、IPI 评分差异有统计学意义。应用 PSM 根据性别、年龄、分期、IPI 评分等因素,按 1:2 进行匹配,选择出 68 例无实体肿瘤病史的患者作为对照组,匹配后对照组与双癌组患者临床基线特征比较差异均无统计学意义,具有可比性(表 2)。

表 1 34 例合并实体瘤病史弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者病例资料

例号	性别	年龄(岁)	肿瘤类型	治疗方式	诊断实体肿瘤至诊断 DLBCL 间隔时间(年)
1	女	54	右侧腮腺恶性肿瘤	手术+放疗	6.8
2	男	71	甲状腺乳头状癌	手术	0.0
3	男	66	肾透明细胞癌	手术	0.0
4	女	70	右侧乳腺癌	手术+化疗	9.8
5	男	52	肝癌	放疗	0.5
6	男	81	前列腺癌	手术	2.3
7	男	63	甲状腺癌	手术	4.2
8	女	59	甲状腺乳头状癌	手术	0.1
9	男	67	透明细胞性肾细胞癌	手术	0.0
10	男	67	左肺癌	化疗	2.6
11	男	75	贲门癌	手术	5.8
12	男	54	肝细胞癌	手术	0.9
13	男	65	胃癌	手术	7.7
14	男	67	左肺小细胞癌	放化疗	0.9
15	男	75	右舌缘乳头状鳞状细胞癌	手术	1.8
16	女	59	宫颈浸润性鳞状细胞癌	手术	3.7
17	男	71	胰腺导管乳头黏液性癌	手术	1.7
18	男	72	胃癌	手术	1.4
19	女	67	卵巢癌	手术+化疗	1.5
20	女	69	左乳癌	手术+放化疗	6.6
21	女	54	宫颈癌	手术+放化疗	5.0
22	男	66	胃癌	手术+化疗	5.8
23	女	41	甲状腺乳头状癌	手术	2.7
24	女	49	右乳浸润性导管癌	手术+放化疗	4.8
25	女	63	卵巢癌	手术	2.7
26	男	64	膀胱癌	手术	2.3
27	女	36	甲状腺乳头状癌	手术	2.8
28	女	56	右卵巢癌	手术+化疗	1.9
29	男	66	直肠癌	手术+化疗	3.1
30	男	58	肾透明细胞癌	手术	0.8
31	男	54	右肾癌	手术	3.8
32	女	68	甲状腺乳头状癌	手术	0.0
33	女	51	甲状腺乳头状癌	手术	1.6
34	女	61	甲状腺乳头状癌	手术	0.3

3. 近期疗效及生存情况比较:化疗结束后进行疗效评价,34 例双癌组患者 CR 27 例(79.4%),68 例对照组患者 CR 46 例(67.6%),差异无统计学意义($P=0.210$)。34 例双癌组患者中死亡 6 例,68 例对

照组患者中死亡 24 例。两组 3 年 OS 率分别为 $(74.7 \pm 9.5)\%$ 及 $(63.5 \pm 6.1)\%$ ($\chi^2=2.791$, $P=0.095$),差异无统计学意义(图 1A);3 年 PFS 率分别为 $(72.1 \pm 8.8)\%$ 及 $(54.3 \pm 6.4)\%$ ($\chi^2=1.400$, $P=0.237$),差异亦无统计学意义(图 1B)。

讨 论

近来随着早期诊断及各种治疗方法的应用,提高了实体肿瘤患者的治愈率及总生存时间^[11],但同时也增加了继发肿瘤的风险。如 Tanaka 等^[12]在 2 786 例乳腺癌患者的回顾性研究中发现 117 例继发二次肿瘤,其中非霍奇金淋巴瘤 7 例,大多数在原发肿瘤后 1~4 年内发生,并发现乳腺癌患者发生淋巴瘤的危险比是无乳腺癌患者的 3.5 倍。并且该项研究显示,患者接受何种治疗方法(如手术、化疗或者放疗)对后续淋巴瘤的发生并无相关性。另外也有个案报道,1 例 53 岁乳腺癌患者在手术切除及放化疗后 13 年后在原部位出现淋巴瘤^[13]。2017 年我国实体肿瘤的流行病学调查显示,在 288 390 例结肠癌患者的长期随访中,33 047 例继发二次肿瘤,大部分发生在原发肿瘤治疗后 1~5 年内,其中淋巴瘤的危险比为 0.92^[14]。另外也有研究报道放疗增加实体瘤患者非霍奇金淋巴瘤的发生率,危险比为 1.13^[15]。同样,在对 2 786 例乳腺癌患者的研究中发现,接受化疗的患者发生非霍奇金淋巴瘤危险比是普通人群的 5 倍^[12]。Al-Qahtani 等^[16]在 2015 年报道 832 例分化型甲状腺癌患者的继发性肿瘤中淋巴瘤发病率为 4.9%,同时发现继发二次肿瘤的甲状腺癌患者的 10 年 OS 期及无病生存期低于单纯性甲状腺癌患者。对于实体瘤的手术、放化疗等病史是否影响 DLBCL 患者的治疗效果和 OS 期、无病生存期, Pubmed 和万方数据库未查阅到相关报道。

本研究我们回顾性收集了 2013~2018 年在我院治疗的初治 DLBCL 患者 836 例,其中 34 例有实体肿瘤病史,其中实体瘤发生在 DLBCL 诊断之前占 88%,实体肿瘤和 DLBCL 同时发生占 12%。大部分实体肿瘤为消化系统肿瘤,其次是甲状腺癌及泌尿系统肿瘤。合并实体肿瘤患者与未合并实体肿瘤患者应用 RCHOP 方案治疗后 CR 率差异无统计学意义,提示实体肿瘤病史以及既往的放、化疗史可能并不影响 RCHOP 的疗效。

Michael 等^[17]比较霍奇金淋巴瘤治疗后出现肺癌和单纯肺癌的 OS 率,发现合并组 OS 率降低,也就是说霍奇金淋巴瘤的治疗将影响后续患者肺癌

表2 倾向性评分(PSM)前后双癌组和对照组弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者临床基线特征比较[例数(%)]

基线特征	PSM前		P值	PSM后		P值
	双癌组(34例)	对照组(802例)		双癌组(34例)	对照组(68例)	
性别			0.84			1.00
男	19(55.9)	434(54.1)		19(55.9)	39(57.4)	
女	15(44.1)	368(45.9)		15(44.1)	29(42.6)	
年龄			0.01			0.67
≥60岁	21(61.8)	324(40.4)		21(61.8)	45(66.2)	
<60岁	13(38.2)	478(59.6)		13(38.2)	23(33.8)	
既往有无慢性病史			0.95			1.00
有	18(52.9)	453(56.5)		18(52.9)	37(54.4)	
无	16(47.1)	348(43.4)		16(47.1)	31(45.6)	
ECOG评分			0.00			0.33
≥2分	2(5.9)	318(39.7)		2(5.9)	9(13.2)	
<2分	32(94.1)	484(60.3)		32(94.1)	59(86.8)	
疾病分期			0.00			0.83
I~II期	20(58.8)	229(28.6)		20(58.8)	42(61.8)	
III~IV期	14(41.2)	573(71.4)		14(41.2)	26(38.2)	
LDH			0.02			0.67
异常	14(41.2)	489(61.0)		14(41.2)	25(36.8)	
正常	20(58.8)	313(39.0)		20(58.8)	43(63.2)	
B症状			0.10			0.78
有	6(17.6)	246(30.7)		6(17.6)	13(19.1)	
无	28(82.4)	556(69.3)		28(82.4)	55(80.9)	
IPI评分			0.04			0.95
0~1分	19(55.9)	335(41.8)		19(55.9)	37(54.4)	
2~3分	8(23.5)	362(45.1)		8(23.5)	18(26.5)	
4~5分	7(20.6)	105(13.1)		7(20.6)	13(19.1)	

注:ECOG评分:体能状况评分;B症状:发热、盗汗、体重减轻

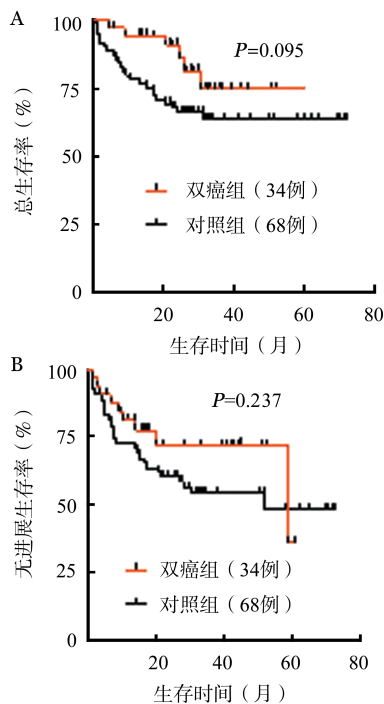


图1 有无合并实体肿瘤病史弥漫大B细胞淋巴瘤患者总生存(A)及无进展生存(B)曲线

的疗效和生存。但目前淋巴瘤领域,对于合并实体肿瘤是否影响淋巴瘤患者的生存,尚未见相关的报道。我们的研究显示,DLBCL合并实体肿瘤病史和不合并实体肿瘤病史的患者相比,3年OS和PFS率差异均无统计学意义。实体肿瘤病史以及既往的放化疗史对DLBCL患者3年的OS和PFS率无显著影响。

2016年韩国1 614 583例男性肿瘤患者随访研究中发现4 799例患者发生二次肿瘤,在基础疾病、吸烟、饮酒、体能状态、身体质量指数(BMI)及是否出现转移等多因素分析中发现BMI与二次肿瘤发生相关,尤其是BMI大于30 kg/m²[18]。Sacchi等[19]通过随访563例非霍奇金淋巴瘤患者16年,发现39例出现二次肿瘤,其中27例为实体瘤,单因素及多因素分析发现诊断时高龄、男性、使用氟达拉滨是高危因素。因此对于中老年或具有肿瘤家族史及使用氟达拉滨的淋巴瘤患者,我们要高度警惕二次肿瘤的发生。

总之,本研究结果显示实体肿瘤病史,以及相

关的手术和放化疗不影响 DLBCL 患者对 RCHOP 方案的疗效和生存情况。但本研究也存在着一些不足:①本研究为回顾性研究;②DLBCL 合并实体肿瘤的病例数有限(随访时间短)。因此结果还需要多中心大规模的前瞻性研究来进一步验证,我们也将继续进行双癌患者的长期随访,观察患者的长期疗效。

参考文献

- [1] Sun M, Trinh QD. A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) database malfunction: perceptions, pitfalls and verities [J]. *BJU Int*, 2016, 117 (4):551-552. DOI: 10.1111/bju.13226.
- [2] Scosyrev E, Messing J, Noyes K, et al. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) program and population-based research in urologic oncology: an overview [J]. *Urol Oncol*, 2012, 30(2):126-132. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.005.
- [3] André M, Mounier N, Leleu X, et al. Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen: a GELA cohort study on 2837 patients [J]. *Blood*, 2004, 103 (4):1222-1228. DOI: 10.1182/blood-2003-04-1124.
- [4] Brennan P, Scélo G, Hemminki K, et al. Second primary cancers among 109 000 cases of non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(1):159-166. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602654.
- [5] Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM, et al. Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(5):289-301. DOI: 10.1038/nrclinonc.2013.41.
- [6] Giri S, Bhatt VR, Verma V, et al. Risk of second primary malignancies in patients with follicular lymphoma: a United States population-based study [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(9):569-574. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.028.
- [7] Tao L, Clarke CA, Rosenberg AS, et al. Subsequent primary malignancies after diffuse large B-cell lymphoma in the modern treatment era [J]. *Br J Haematol*, 2017, 178 (1):72-80. DOI: 10.1111/bjh.14638.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Kalaydina RV, Bajwa K, Qorri B, et al. Recent advances in "smart" delivery systems for extended drug release in cancer therapy [J]. *Int J Nanomedicine*, 2018, 13:4727-4745. DOI: 10.2147/IJN.S168053.
- [12] Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H, et al. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population [J]. *Jpn J Cancer Res*, 2001, 92 (1):1-8. DOI: 10.1111/j.1349-7006.2001.tb01040.x.
- [13] Demoor-Goldschmidt C, Mahé MA, Supiot S. Breast lymphoma occurring after an invasive ductal breast carcinoma developed in the same area: A case report and literature review [J]. *Cancer Radiother*, 2018, 22 (2):167-170. DOI: 10.1016/j.canrad.2017.11.005.
- [14] Yang J, Li S, Lv M, et al. Risk of subsequent primary malignancies among patients with prior colorectal cancer: a population-based cohort study [J]. *Onco Targets Ther*, 2017, 10:1535-1548. DOI: 10.2147/OTT.S129220.
- [15] Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, et al. Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54 (8):1691-1697. DOI: 10.3109/10428194.2012.753543.
- [16] Al-Qahtani KH, Al-Asiri M, Tunio MA, et al. Prevalence and treatment outcomes of second primary malignancies in Saudi patients with differentiated thyroid cancers [J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(4):442-448. DOI: 10.15537/smj.2015.4.10341.
- [17] Milano MT, Li H, Constine LS, et al. Survival after second primary lung cancer: a population-based study of 187 Hodgkin lymphoma patients [J]. *Cancer*, 2011, 117(24):5538-5547. DOI: 10.1002/cncr.26257.
- [18] Park SM, Yun YH, Kim YA, et al. Prediagnosis Body Mass Index and Risk of Secondary Primary Cancer in Male Cancer Survivors: A Large Cohort Study [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (34):4116-4124. DOI: 10.1200/JCO.2016.66.4920.
- [19] Sacchi S, Marcheselli L, Bari A, et al. Secondary malignancies after treatment for indolent non-Hodgkin's lymphoma: a 16-year follow-up study [J]. *Haematologica*, 2008, 93 (3):398-404. DOI: 10.3324/haematol.12120.

(收稿日期:2019-02-17)

(本文编辑:刘爽)