

弥漫大 B 细胞淋巴瘤挽救化疗的疗效及预后分析

林 雯, 李蔚冰, 林英城, 王鸿彪, 林文照, 林穗玲
(汕头大学医学院附属肿瘤医院 内科, 广东 汕头, 515031)

摘 要: 目的 弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL) 患者一线治疗后常出现敏感复发或化疗抗拒, 二线挽救治疗是其主要选择。本研究探讨复发难治性弥漫大 B 细胞性淋巴瘤患者常规挽救化疗的预后相关因素。方法 1996 年 12 月~ 2009 年 9 月广东省汕头大学医学院附属肿瘤医院内科收治、经病理组织学确诊的复发或难治性 DLBCL 患者 40 例, 回顾性分析其近期疗效、远期疗效和预后因素。结果 截止 2010 年 2 月, 中位随访时间 15.5 个月(1.2~ 59.8 个月), 8 例仍生存。复发后中位生存时间(MST) 11.2 个月(0.8~ 59.8 个月)。全组 40 例患者均接受二线挽救化疗, 有效率 60.0% (24/40)。1、2、3 年生存率(OS) 分别为 42.7%、23.8% 和 15.9%。将国际预后指数(IPI) 0~ 1 分和 2 分合并为低中危组, 3 分和 4 分合并为中高危组, 进行生存比较, 低中危组中位 OS 为 12.2 个月, 中高危组中位 OS 为 4.1 个月, 差异统计学有显著意义($P < 0.001$)。多因素分析显示, IPI 评分与复发难治性 DLBCL 患者生存期密切相关。结论 复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者用常规挽救化疗预后差, 生存期短。IPI 评分是复发难治性 DLBCL 的独立预后因素。

关键词: 淋巴瘤; 大细胞; 弥漫型; 化学疗法; 预后

中图分类号: R 733 文献标识码: A 文章编号: 1672-2353(2010) 13-0083-02

弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(DLBCL) 是非霍奇金淋巴瘤最常见的侵袭性亚型, 具有生物学和临床的异质性。一线标准治疗为 CHOP 方案化疗或加上利妥昔单抗, 利妥昔单抗的加入使无进展生存(PFS) 和总生存(OS) 提高了 15% ~ 20%^[1-2]。尽管如此, 仍有相当部分患者在初始治疗后复发或抗拒, 这部分患者预后不良, 首选的治疗方式为大剂量化疗加自体造血干细胞移植(HDT/ASCT)。然而, 相当多的患者不适宜或无条件进行 HDT/ASCT, 二线常规挽救化疗是其主要选择。复发难治性 DLBCL 的预后相关因素报道较少。本文通过分析 40 例复发难治性 DLBCL 患者用常规二线挽救化疗方案治疗后随访结果, 探讨其相关预后因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2003 年 2 月~ 2009 年 9 月广东省汕头大学医学院附属肿瘤医院内科收治的资料较完整的、经常规二线挽救化疗的复发或难治性 DLBCL 患者 40 例, 所有病例均经病理学确诊为弥漫大 B 细胞性淋巴瘤, 其中男性 17 例(42.5%), 女性 23 例(57.5%)。年龄 17~ 80 岁, 平均 49 岁, 临床资料详见表 1。

1.2 治疗方法

40 例患者复发后均采用二线挽救化疗, 其中 13 例接受 ICE 为主方案化疗(其中 4 例加入利妥

表 1 40 例患者的临床资料与预后的关系			
因素		例数	2 年生存率
		(%)	(%)
性别	男	17(42.5%)	31.7%
	女	23(57.5%)	21.0%
年龄	≤60	30(75.0%)	29.1%
	> 60	10(25.0%)	10.0%
B 症状	有	7(17.5%)	21.4%
	无	33(82.5%)	23.4%
功能状态(ECOG)	0~ 1	34(85.0%)	26.1%
	≥2	6(15.0%)	16.7%
LDH 水平	升高	19(47.5%)	17.0%
	正常	18(45.0%)	31.9%
	未测	3(7.5%)	
结外侵犯	0~ 1	34(85.0%)	20.6%
	> 1	6(15.0%)	50.0%
二线 Ann Arbor 分期	I	4(10.0%)	33.3%
	II	10(25.0%)	31.5%
	III	13(32.5%)	
	IV	13(32.5%)	38.5%
IPI 评分	0~ 2	32(80.0%)	26.2%
	3~ 4	5(12.5%)	0
缓解率	CR+ PR	24(60.0%)	15.6%
	SD+ PD	14(35.0%)	24.1%
	NA	2(5.0%)	
淋巴细胞绝对计数(ALC)	≥1.0×10 ⁹ /L	29(72.5%)	19.6%
	< 1.0×10 ⁹ /L	11(27.5%)	40.4%

昔单抗), 中位化疗周期数为 3(1~ 7)。其余 27 例采用包括 IMVp-16、EPOCH 等其它方案化疗, 中位化疗周期数为 2(1~ 6)。全组中位化疗周期数为 2(1~ 7)。

1.3 疗效评价

近期疗效评价按照 NHL 国际疗效判断标

准,疗效分为完全缓解(CR),不确定的完全缓解(CRu),部分缓解(PR),稳定(SD)和疾病进展(PD)。

1.4 随访及生存情况

截止 2010 年 2 月 27 日,全组中位随访时间 15.5 个月(1.2~59.8 个月),8 例仍生存,2 例失访,其余 30 例均死于肿瘤。

1.5 研究终点和统计方法

选择复发后总生存期为研究终点。计算从首次复发到死亡或截止至随访结束的时间。应用 SPSS 17.0 for window 统计软件进行统计分析。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,各组生存率比较用 Log-rank 检验,用 Cox 模型进行多因素分析。总生存期(OS)的起始从确诊复发日期至死亡当天或者末次随访日期。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

全组患者接受二线化疗方案有效率(CR + CRu + PR) 60.0% (24/40),其中 CR + CRu 10% (4/40 例)。疾病稳定或进展者 35.0% (14/40),未进行疗效判定者 5.0% (2/40)。

2.2 远期疗效

截止 2010 年 2 月 27 日,全组中位随访时间 15.5 个月(1.2~59.8 个月),8 例仍生存,2 例失访。中位生存时间(MST)为 11.2 个月(0.8~59.8 个月)。Kaplan-Meier 法生存分析示 1、2、3 年生存率(OS)分别为 42.7%、23.8% 和 15.9%。将国际预后指数(IPI) 0~1 分和 2 分合并为低中危组,3 分和 4 分合并为中高危组,进行生存比较,低中危组中位 OS 为 12.2 个月,中高危组中位 OS 为 4.1 个月,差异统计学有显著意义($P < 0.001$)。

2.3 生存分析

单因素分析结果显示:LDH($P = 0.012$)和 IPI($P < 0.001$)对生存率有显著影响;而性别、年龄、B 症状、化疗前功能状态评分、结外侵犯数目、Ann Arbor 分期、挽救化疗缓解情况、淋巴细胞绝对计数(ALC)对生存率无显著影响。多因素分析显示仅 IPI 为生存的独立预后因素($P < 0.01$)。

3 讨论

虽然以蒽环类为基础的免疫化学治疗(或加

上放射治疗)可能治愈超过一半的初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤,复发的患者用常规挽救化疗能达到持续缓解的机会很少^[3]。一直以来,人们致力于寻找预测疾病预后的相关因素。1993 年提出的用于评价进展型非霍奇金淋巴瘤的国际预后指数(IPI)采用的危险因素包括年龄、疾病分期、血清乳酸脱氢酶水平、一般状态和结外受累数目^[4]。IPI 评分作为预后综合指标已广泛用于临床,对判断预后、指导治疗具有重要意义。国内王晶等^[5]也曾报道 74 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后相关因素分析,认为发病年龄及 IPI 是明显影响预后的因素。国外有报道 IPI 亦可预测复发 DLBCL 的预后^[6]。本文回顾性分析 40 例复发难治性 DLBCL 患者用常规二线挽救化疗方案治疗后的随访结果,复发后中位生存时间为 11.2 个月(0.8~59.8 个月)。单因素分析结果显示对患者生存率有影响的因素有 LDH($P = 0.012$)和国际预后指数 IPI($P < 0.001$),而性别、年龄、是否有 B 症状、化疗前功能状态评分、结外侵犯数目、Ann Arbor 分期、挽救化疗缓解情况、淋巴细胞绝对计数(ALC)对生存率均未提示有影响。多因素分析提示 IPI 评分是复发难治性 DLBCL 的独立预后因素。

有报道淋巴细胞绝对计数(ALC)可作为一个独立的指标用于预测初诊或复发性 DLBCL 患者的预后,ALC 低下提示预后不良^[7-8]。淋巴细胞绝对计数作为一个客观、重复性好、检测方便且廉价的指标,若能成为独立的预后指标,将是对国际预后指数的补充。遗憾的是,本文未能重复该结果,推测可能与病例数较少有关。

根据基因表达谱,DLBCL 分为生发中心 B 细胞样(GCB)、活化 B 细胞样(ABC)等亚型。GCB 患者用传统的蒽环类为基础的化疗治愈的机会高于非 GCB 患者。利妥昔单抗的加入使 GCB 和非 GCB 患者的预后都得到改善,但 GCB 患者的生存期仍优于非 GCB 患者^[9]。随着分子生物学技术的广泛应用,各种分子标记物对 DLBCL 预后的关系得到深入的研究,但许多结果的不可重复性使其在实际应用中受到很大的限制^[10]。基因表达谱与 DLBCL 预后的关系结果存在偏倚,对于常规患者的风险评估缺乏可操作性^[11]。在一线治疗中对预后有影响的指标对二线治疗的患者不一定有预测价值^[12]。在利妥昔单抗时代,

(下转第 86 面)

3 讨论

自从 1989 年 Meduri 等首先报告经面罩无创正压通气治疗急性呼吸衰竭后, 20 世纪 90 年代以来经鼻面罩 NIPVV 成为治疗各种急慢性呼吸衰竭的研究热点。本研究检测了 AECOPD 呼吸衰竭患者 NIPVV 治疗前后血气变化, 与对照组比较, 两组治疗前后 pH、PaCO₂、PaO₂ 血氧饱和度有明显差异。表明 NPVV 治疗比常规治疗更能改善 AECOPD 呼吸衰竭患者的 pH、PaCO₂、PaO₂ 血氧饱和度, 改善患者的临床症状。由于双水平无创正压通气能提供压力支持通气, 吸气压帮助患者克服气道阻力, 改善呼吸机疲劳, 增加肺泡通气量; 同时也能改善气体在肺内分布不均的状况, 改善弥散, 减少无效死腔气量; 呼气压可对抗内源性呼气末正压, 防止细支气管的气道陷闭, 以改善通气, 增加功能残气量, 防止肺泡萎陷, 改善弥散功能, 使肺泡内二氧化碳有效排出, 从而达到提高氧分压降低二氧化碳分压的目的。从而进一步证实了 NIPVV 治疗 AECOPD 呼吸衰竭患

者的有效性。无创正压通气对呼吸病理生理的主要环节均有影响。主要作用机制有两个方面: I-PAP 能增加肺泡通气、改善呼吸机功能和降低呼吸功耗, 从而纠正高碳酸血症; 其次, EPAP 相当于呼气末正压, 使 AECOPD 患者萎陷的肺泡处于扩张状态, 防止肺泡萎陷, 增加气体交换时间, 改善氧合, 并通过克服内源性呼气末正压而降低呼吸功耗, 改善呼吸肌疲劳^[5]。

参考文献

- [1] 慢性阻塞性肺疾病无创机械通气治疗研究协作组. 早期应用无创正压通气治疗急性加重期慢性阻塞性肺疾病的前瞻性随机对照研究[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2005, 28: 680.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2002, 25: 453.
- [3] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 134.
- [4] 陈荣昌, 罗群. 无创正压通气技术的临床应用及其进展[J]. 中国实用内科杂志, 2007, 27: 331.
- [5] Cano NJ, Ppichard C, Roth H, et al. C-reactive pretein and bady mass index predict outcome in end-stage respiratory failure[J]. Chest, 2004, 126: 540.

(上接第 84 面)

目前仍没有确认的分子标记物可用于 DLBCL 的预测, 国际预后指数 IPI 的价值仍不容置疑。

参考文献

- [1] 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 (9): 4117.
- [2] Pfreundschuh MTL, Osterborg A, Pettengell R, 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.
- [3] Costa LJ, Micallef IN, Inwards DJ, et al. Time of relapse after initial therapy significantly adds to the prognostic value of the IPI-R in patients with relapsed DLBCL undergoing autologous stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2008, 41(8): 715.
- [4] 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(9): 987.
- [5] 王晶, 克晓燕, 赵灵芝, 等. 74 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤的预后相关因素分析[J]. 中华血液学杂志, 2007, 28(10): 667.
- [6] Jabbour E, Peslin N, Arnaud P, et al. Prognostic value of the age-adjusted International Prognostic Index in chemoser-

sitive recurrent or refractory non-Hodgkins lymphomas treated with high-dose BEAM therapy and autologous stem cell transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 2005, 46(6): 861.

- [7] Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2009, 84(7): 93.
- [8] Oki Y, Yamamoto K, Kato H, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic marker in patients with diffuse large B-cell lymphoma and suggests patients' survival benefit from rituximab[J]. Eur J Haematol, 2008, 81(6): 448.
- [9] Fu K, Weisenburger DD, Choi WW, et al. Addition of rituximab to standard chemotherapy improves the survival of both the germinal center B-cell like and non-germinalcenter B-cell like subtypes of diffuse large B-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(28): 4587.
- [10] Lossos IS, Morgensstem D. Prognostic Biomarkers in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24: 995.
- [11] Berliner N, Linker C, Schiffer C. Optimal use of prognostic factors in non-Hodgkin lymphoma[M]. In: Hematology, Education Program Book. The American Society of Hematology 48th Annual Meeting, Orlando, December 2006. Washington, DC: The American Society of Hematology Publisher, 2006: 295.
- [12] Moskowitz CH. Pretreatment prognostic factors and outcome in patients with relapsed or primary-refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line chemotherapy and autologous stem cell transplantation[J]. Ann Oncol, 2006, 17 (Suppl4): iv37.