

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2011.06.008

滤泡性淋巴瘤患者预后相关因素分析

施远洋¹ 郑瑞玟² 林荣金¹ 陈瞳瞳¹

(¹漳州卫生职业学院;²漳州市医院,福建漳州 363000)

摘要 **目的** 探讨滤泡性淋巴瘤患者预后的相关因素。**方法** 回顾性分析 59 例滤泡性淋巴瘤患者的临床资料,结合随访资料,对 FL 预后影响因素进行单因素和多因素分析。**结果** 单因素分析结果表明:患者的临床分期、Hb、结外病灶数目、B 组症状有无、PS 评分与预后密切相关,FLIPI 不同评分各组预后差异有显著性;采用 Cox 回归模型进行多因素分析,结果显示:临床分期、PS 得分、结外病变数、CD₂₀ 单克隆抗体治疗是滤泡性淋巴瘤患者预后的影响因素。**结论** 滤泡性淋巴瘤患者的预后与多种因素及治疗方法有关,合理调控相关因素及采用免疫联合化疗的方法治疗可以延长患者的生存。

关键词 淋巴瘤;滤泡型;预后;临床研究

中图分类号:R557 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2011)12-407-03

Analysis of prognostic factors in patients with follicular lymphoma

SI Yuan-yang, ZHENG Rui-ji, LIN Rong-jin, et al

(Zhangzhou Health Vocational College, Zhangzhou 363000, China)

Abstract: Objective The purpose of this study is to investigate the prognostic factors of follicular lymphoma (FL) patients. **Methods** Retrospective analysis was used in 59 case of FL patients with clinical data. Combined with follow-up data, single factor analysis and COX regression analysis methods were applied to study the prognostic factors of FL patients. **Results** The single factor analysis showed that patient's clinic stage, Hb, number of extranodal lesions, B symptoms, and PS score have significant effect on the five year survival rate of FL patients. COX regression analysis showed that patient's clinic stage, PS score, number of extranodal lesions, and CD20 monoclonal antibody therapy were the prognostic factors of FL patients. **Conclusion** The prognosis of FL patients is correlated with a variety of factors and treatment methods. Reasonable regulation of the correlated factors and the use of immune-related treatment methods combined with chemotherapy can prolong survival.

Key words: Lymphoma; Follicular; Prognosis; Clinical research

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是来源于滤泡生发中心的恶性度较低的 B 细胞肿瘤,为非霍奇金淋巴瘤常见类型之一,临床过程常常表现为惰性,对化疗反应敏感,但是易复发。部分患者可转化为侵袭性大 B 细胞淋巴瘤,预后变差。现收集漳州市医院血液科 2005 年 1 月至 2010 年 12 月收治的 59 例滤泡性淋巴瘤病例,回顾性分析各种因素对预后的影响。

1 材料与方法

1.1 一般资料

漳州市医院血液科 2005 年 1 月至 2010 年 12

月收治的 59 例滤泡性淋巴瘤,所有病例均经组织病理学和免疫组织化学检查确诊。男性 30 例,女性 29 例,男女之比 1.03:1,男女人数大致相等。年龄 40~83 岁,中位年龄 56.3 岁,60 岁及以上者 23 例(39%)。全部患者均规则随访。随访时间 7~78 个月,失访 5 例,失访率 8.5%。采用 Ann Arbor 分期法进行临床分期^[1],I 期 8 例(13.5%),II 期 10 例(16.9%),III 期 26 例(44.1%),IV 期 15 例(25.5%);其中 A 组(无全身症状)47 例(79.7%),B 组(有全身症状,包括不明原因发热达 38℃连续 3 天,伴盗汗,半年内体重减轻超过 10%)12 例(20.3%)。初治时血清 LDH

升高(≥ 350 IU/L) 23 例(39%), 血 β_2 -MG 升高(≥ 3.0 mg/L) 21 例(35.6%), Hb 降低(< 120 g/L) 19 例(32.2%)。受累淋巴结区 > 4 个 27 例(45.8%), 结外病变 ≥ 2 个者 7 例(11.9%), 采用美国东部肿瘤协作组(ECOG)标准评分法 PS ≥ 2 分 7 例(11.8%)。FL 国际预后指数(FIPI)评分 0~1 分 21 例(35.6%), 2 分 20 例(33.9%), ≥ 3 分 18 例(30.5%)。治疗接受含美罗华(CD₂₀单克隆抗体)免疫化疗 24 例(40.7%), 为 R-CHOP 方案诱导缓解及美罗华维持治疗, 其余患者接受 CHOP、CHOP-E、MCOP、MCOP-E、FMD 等单纯化疗方案, 所有患者均未采用放射、手术方法治疗。

1.2 研究方法

采用寿命表法, 计算患者 5a 生存率。对性别、年龄、临床分期、受累淋巴结区数目、结外受累情况、B 组症状的有无、初治时血清乳酸脱氢酶(LDH)、血红蛋白(Hb)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、PS 评分及 CD₂₀ 单克隆抗体治疗等 10 种因素对疾病预后影响进行单因素和多因素分析。按 FL 国际预后指数(FIPI)进行危险因素分层分析。

1.3 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析, 采用寿命表法生存分析进行 5a 生存率的计算, Log-rank 检验进行单因素生存分析, Cox 回归模型进行多因素生存分析。

2 结果

2.1 单因素分析结果

全组患者 5a 生存率为 72.73%。单因素分析结果表明, 患者临床分期、血红蛋白(Hb)、结外病灶数目、B 组症状有无、PS 评分对患者预后具有显著影响, 具有统计学意义($P < 0.05$) (见表 1), 而性别、年龄、受累淋巴结区数目、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG) 及 CD₂₀ 单克隆抗体治疗对预后无显著影响($P > 0.05$)。按 FIPI 评分法分组, 低危组 5a 生存率为 100%, 中危组为 67.50%, 高危组为 53.02%, 3 组患者预后情况差异有统计学意义($P = 0.009$) (见表 2)。

2.2 多因素分析结果

Cox 多因素回归模型分析结果显示: 患者临床分期、PS 评分、累及结外病变数、是否 D₂₀ 单克隆抗体治疗等因素对预后影响有统计学意义。而年龄、性别、LDH 升高、 β_2 -MG 升高、血红蛋白量、受累

淋巴结区数目、B 组症状有无对预后无影响(见表 3)。

表 1 FL 患者预后影响因素的单因素分析

临床因素	n	5a 生存率(%)	P	
年龄	<60 岁	36	72.27	0.823
	≥ 60 岁	23	77.49	
性别	男	30	69.97	0.928
	女	29	76.00	
临床分期	I~II 期	18	90.00	0.026
	III~IV 期	41	62.22	
血清 LDH	<350 IU/L	36	84.28	0.575
	≥ 350 IU/L	23	63.31	
血红蛋白	≥ 120 g/L	40	86.32	0.009
	<120 g/L	19	41.75	
血清 β_2 -MG	<3.0 mg/L	38	76.17	0.405
	≥ 3.0 mg/L	21	60.61	
受累淋巴结区数目	<4	32	74.17	0.317
	≥ 4	27	63.61	
结外病灶数目	<2	48	78.02	0.021
	≥ 2	11	41.67	
B 组症状	无	47	79.74	0.007
	有	12	50.00	
PS 评分	<2	49	78.09	0.036
	≥ 2	10	41.29	
D ₂₀ 单克隆抗体治疗	有	20	84.01	0.087
	无	39	63.64	

表 2 FIPI 不同评分组预后的比较

FIPI 评分法分组	n	5a 生存率(%)	P
低危组	19	100%	0.009
中危组	19	67.50%	
高危组	21	53.02%	

表 3 FL 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald 值	P	OR
临床分期	6.85	0.624	10.07	0.031	2.64
结外病灶数	11.01	0.872	1.89	0.021	10.02
PS 评分	3.01	0.412	1.87	0.019	2.97
D ₂₀ 单克隆抗体治疗	5.31	0.378	1.32	0.011	6.52

3 讨论

滤泡型淋巴瘤(FL)是一种惰性的 B 细胞 CD₂₀ 加非霍奇金淋巴瘤, WHO 统计滤泡淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤 22.1%, 但在中国人群中发生率

较低,只占非霍奇金淋巴瘤的 10%左右^[2]。发病年龄高峰为 50~60 岁,就诊时大多数病人Ⅲ~Ⅳ期,这与本组资料相符,本组中 I~Ⅱ期患者 5a 生存率 90%,69.6%的患者就诊时为Ⅲ~Ⅳ期,虽然 FL 恶性度低,但是发现时多已是晚期,影响了疾病的预后及治疗效果。FL 临床上常常表现惰性,对常规化疗反应敏感,但易复发,并且随疾病进展复发间隔越来越短。部分病人可转化为侵袭性的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤或者 Burkitt 淋巴瘤等恶性度较大淋巴瘤类型,常常预后较差^[3]。部分患者早期即可发生进展和转化,约 15%的患者在诊断后 2a 内死亡^[4]。部分患者则无需治疗生存数十年。本组患者 7 个死亡病例均为出现组织类型转化。

滤泡性淋巴瘤国际预后分数(FIPI)已被广泛用来评估滤泡性淋巴瘤的预后。F2 研究证实免疫化疗时代,FIPI 仍然是 FL 有效的预后预测工具。它包含 5 个预后因素:Hb<120g/L、LDH 高于正常上限、Ann Arbor 临床分期Ⅲ~Ⅳ期、受累淋巴结区>4 个以及年龄>60 岁,将 FL 分为低危、中危和高危,各组 5a 生存率分别为 90.6%、77.6%和 35.5%^[3],与本组资料统计结果有所差别,考虑与本组资料高危组较多患者使用 CD₂₀ 单克隆抗体治疗有关。

Schulz 等的荟萃分析^[5]结果显示,CD₂₀ 单克隆抗体的临床应用可使 FL 患者生存期延长。CD₂₀ 单克隆抗体与传统化疗药物联合使用可有效控制滤泡内肿瘤相关性巨噬细胞对 FL 患者生存的不利影响^[6],并且能产生持久的淋巴瘤细胞清除效应^[7]。Van Oers 等的研究^[8]显示免疫化疗诱导缓解后使用 CD₂₀ 单克隆抗体进行维持治疗亦能够明显延长 FL 患者生存期。本组资料单因素分析 CD₂₀ 单克隆抗体组与对照组预后情况差异无显著性,考虑本组中使用 CD₂₀ 单克隆抗体治疗患者较多为晚期病人,Cox 模型多因素分析则证实了 CD₂₀ 单克隆抗体治疗效果。

单因素分析结果表明,患者的临床分期、Hb、结外病灶数目、B 组症状有无、PS 评分对患者预后具有显著影响,具有统计学意义,而年龄、性别、血清 LDH、β₂-MG、受累淋巴结区数目对预后无显著影响(P 均>0.05)。Cox 模型多因素分析结果显示,患者临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、PS≥2 分、累及结外病变数≥2 个等因素是独立的预后影响因素,差异有

统计学意义。而年龄、性别、LDH 升高、β₂-MG 升高、B 组症状有无对预后无统计学意义,这与 Mclaughlin 等的研究结果^[9]相近。Hb<120g/L 对预后影响亦无统计学意义,与 Ghilmini 的研究结果^[10]相反,可能因样本量不足有关。

参考文献:

- [1] Finn WG, Kroft SH New classifications for non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Cancer Treat Res*,1999,99:1-26.
- [2] 沈杨,李军民. 恶性淋巴瘤有关治疗进展[J]. *中国实用内科杂志*,2007,27(24):1891-1893.
- [3] 常乃柏. 滤泡性淋巴瘤的临床特点、预后及治疗[J]. *白血病·淋巴瘤*,2009,18(8):496-498.
- [4] 邹霜梅,应建明,薛丽燕等. MUM1/IRF4 在滤泡性淋巴瘤中的表达及其临床病理意义[J]. *白血病·淋巴瘤*,2011,20(6):353-356.
- [5] Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. Immunotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systemic review and meta-analysis[J]. *J Natl Cancer Inst*,2007,99:706-714.
- [6] Canioni D, Salles G, Mounier N, et al. High numbers of tumor-associated macrophages have an adverse prognostic value that can be circumvented by rituximab in patients with follicular lymphoma enrolled onto the GELA-GOELAMS FL-2000 trial[J]. *J Clin Oncol*,2008,26:440-446.
- [7] Hirt C, Schuler F, Kiefer T, et al. Rapid and sustained clearance of circulating lymphoma cells after chemotherapy plus rituximab: clinical significance of quantitative t(14;18) PCR monitoring in advanced stage follicular lymphoma patients[J]. *Br J Haematol*,2008,141:631-640.
- [8] Van Oers MHJ, Klasa R, Marcus RE, et al. Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin's lymphoma, both in patients with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase III intergroup trial[J]. *Blood*,2006,108:3295-3301.
- [9] Mclaughlin P, Hagemester F B, Grillo-Lopez A J, et al. Rituximab in indolent lymphoma: the single-agent pivotal trial[J]. *Semin Oncol*,1999,26(5 Suppl 14):79-87.
- [10] Ghilmini M, Rufibach K, Salles G, et al. Single agent rituximab in patients with follicular or mantle cell lymphoma: clinical and biological factors that are predictive of response and event-free survival as well as the effect of rituximab on the immune system: a study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research(SAKK)[J]. *Ann Oncol*,2005,16(10):1675-1682.

(收稿日期 2011-10-05)