

56 例霍奇金淋巴瘤的回顾性分析

吴维颖¹ 程志祥² 王伟光² 袁玲² 庄静丽² 李天舒² 李锋² 邹善华²
徐建民² 魏征² 承璐雅² 季丽丽² 柯杨² 王志梅²

【摘要】 目的:总结 56 例霍奇金淋巴瘤(HL)的临床特点、疗效,分析影响缓解及生存的危险因素。**方法:**回顾性分析 56 例 HL 患者资料,选择 ABVD 作为一线方案,进展及复发患者给予二线治疗,根据分期及有无不良预后因素等决定治疗疗程,放疗指征参照 NCCN 指南。治疗结束后做疗效及不良反应评价。采用 SPSS17.0 统计软件分析影响缓解率及生存的危险因素。**结果:**HL 占同期新发淋巴瘤患者总数的 7.6%,≤40 岁患者占总患者数的 53.6%,未见发病年龄双峰特征。56 例患者病理类型 100%为 cHL,结节硬化型和混合细胞型共占到 89.2%,二者的比例为 1:1;首次就诊 71.4%患者处于Ⅲ期及Ⅳ期,60.7%患者有 B 组症状。巨块型病例占 12.5%。纵膈、颈部、腋下淋巴结最易受累。24 例(42.9%)存在结外累及,其中 11 例有骨累及,10 例累及肺部。47 例患者可进行疗效评价,其中完全缓解 68.1%,部分缓解 6.4%,病情稳定 14.9%,病情进展 10.6%。观察到 ABVD 方案期间出现Ⅲ度血液学毒性、肺部并发症各有 4 例患者。在平均随访的 34 个月,共有 5 例达到 CR 患者复发,6 例死亡。2 年及 3 年无病生存、总体生存分别为 76.5%、60.0%;85.3%、75.0%。**结论:**早期识别预后不良年轻患者并给予强化治疗,加强并发症监测,HL 的生存情况将得到进一步提高。

【关键词】 淋巴瘤,霍奇金;化疗;疗效;不良反应

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2012)03-0140-04

Retrospective study of 56 cases with Hodgkin lymphoma

WU Weihao¹ CHENG Zhixiang² WANG Weiguang² YUAN Ling² ZHUAN Jingli²
LI Tianshu² LI Feng² ZOU Shanhua² XU Jianmin² WEI Zheng²
CHENG Luya² JI Lili² KE Yang² WANG Zhimei²

(¹Department of Hematology, the First Hospital of Longyan City, Fujian Medical University, Longyan, Fujian, 364000, China; ² Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University)

Corresponding author: WANG Zhimei, E-mail: wang_zhimei@zs-hospital.sh.cn

Abstract Objective: To summarize the clinical features and therapeutic outcomes, and to analyze risk factors affecting response and survival in 56 patients with Hodgkin lymphoma(HL). **Method:** We reviewed data retrospectively from 56 patients, receiving ABVD as initial regimen. Those resistant to primary therapy or relapsed were treated with second-line regimens. Radiotherapy were performed according to NCCN guideline. Responses and adverse effects were assessed at the completion of treatment. We analysed risk factors affecting outcome by using statistical software SPSS17.0. **Result:** HL accounted for 7.6% of total newly diagnosed lymphomas in the corresponding period, patients younger than 40 years old constituted 53.6% of the total, no bimodal age distribution was observed. Pathological study revealed that 100% were classical Hodgkin lymphoma, nodular sclerosing and mixed cellularity accounted for 89.2% with a ratio of 1:1. Pre-treatment evaluation showed that 71.4% of the patients were in stageⅢ orⅣ, and 60% were with B symptoms. 12.5% had bulky disease. Lymph nodes in mediastinum, neck and axillaries were most likely involved, 24 patients(42.9%) presented with extra nodal tissues involvement, of which 11 patients had osseous involvement, 10 patients had lungs infiltrated. Forty-seven patients were assessable for responses and adverse effects at the completion of treatment, complete remission rate was 68.1%, partial remission 6.4%, stable disease 14.9%, disease progression 10.6%. Grade 3 neutropenia and pulmonary toxicity occurred in 3 cases respectively. At 34 months median follow-up, there were 6 deaths and 5 relapses. Two-year and 3-year disease free survival rates and overall survival rates were 76.5%, 60.0%; 85.3%, 75.0% respectively. **Conclusion:** To identify young patients who are at high risk of poor prognosis more early and to treat them with more intensive chemotherapy, meanwhile monitor toxicity more carefully, survival of HL could be further improved.

Key words lymphoma, Hodgkin; chemotherapy; efficacy; adverse effects

霍奇金淋巴瘤(HL)是起源于 B 淋巴细胞的恶性肿瘤,发病率远低于非霍奇金淋巴瘤(NHL)。2011 年 7 月发表的美国肿瘤发病情况统计数据显

示 HL 新发病数占新发淋巴瘤总数的 11.7%^[1]。2004 年泰国学者分析 1 983 例淋巴瘤病理类型,发现 HL 占淋巴瘤总数的 7.9%^[2]。相比于欧美等国家和地区,我国 HL 发病率低,占恶性淋巴瘤的 10%~15%^[3]。

HL 分为结节性淋巴细胞为主型(NLPHL)及经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)2 类,其中 cHL 比例占

¹福建医科大学附属龙岩市第一医院血液科(福建龙岩, 364000)

²复旦大学附属中山医院血液科

通信作者:王志梅, E-mail: wang_zhimei@zs-hospital.sh.cn

到95%,cHL病理亚型又分为混合细胞型(MC)、结节硬化型(NS)、淋巴细胞丰富型(LR)、淋巴细胞消减型(LD)。在欧美等经济发达国家,大多数患者起病时病灶局限,早期患者10年无病生存率在90%左右,进展期患者5年生存率超过80%^[4-6],这一成就在现代肿瘤治疗史上是非常难得的。但是具有大包块、B组症状、处于Ⅲ~Ⅳ期患者对于包含阿霉素为主的多药化疗治疗失败率高达30%~40%。我国缺乏大宗的生存方面数据分析结果。2005—2010年6年间复旦大学附属中山医院血液科共收治的初治HL患者56例,占同期所有新发的淋巴瘤患者的7.6%,本文将回顾性分析其临床特征、治疗反应,并运用统计方法分析影响缓解及生存的因素。

1 资料与方法

1.1 病例资料

56例中男36例,女20例,男:女为1.8:1.0。年龄15~83岁,中位年龄(41.7±19.4)岁。平均随访时间(31.4±20.3)个月。

1.2 诊断、分期标准

全部病例均通过淋巴结活检进行苏木精-伊红染色病理形态及免疫组织化学检查,酶标抗体包括:LCA、CD3、CD15、CD20、CD21、CD30、CD57、EBER等。参照2001年WHO霍奇金淋巴瘤诊断标准确立诊断并分型^[7]。所有病理检查均在我院病理科进行。所有患者首次治疗前接受全身影像学检查、血液常规、血沉、肝脏肾脏功能等检查,根据结果参照Cotswold修订的Ann Arbor分期标准分期^[8]。

1.3 治疗方案

选择ABVD方案作为初始治疗方案,治疗疗程、局部放疗的选择以及剂量参照NCCN治疗指南进行。完成治疗周期后进行疗效评价,完全缓解(CR)患者进入随访观察期;部分缓解(PR)患者如病灶局限进行局部放疗;病情稳定(SD)、进展及复发(PD)患者予以二线方案治疗,复发的年轻患者常规以自体外周血干细胞移植作为巩固治疗。

1.4 疗效观察

通过PET-CT或全身增强CT检查进行疗效评价,根据Cotswold会议确定的疗效评价标准分为CR、PR、SD、PD^[8]。不良反应评价根据WHO抗肿瘤药物毒性分级标准评定。

1.5 统计学分析

采用SPSS17.0统计分析软件,使用 χ^2 检验进行影响缓解率的单因素分析,Log-rank检验分析影响生存曲线的危险因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的年龄构成特点

所有患者均非免疫缺陷者。由于中山医院为成人医院,患者构成中无儿童患者,青春期患者也很少。我们收治的56例患者中,年龄 ≤ 40 岁患者有30例(53.6%);发病高峰以年轻成年人为主,随年龄增长患者人数递减,未观察到发病年龄的双峰现象(图1)。分析历年患者数量,可见发病数量有逐年增多趋势(数据文中未提供)。

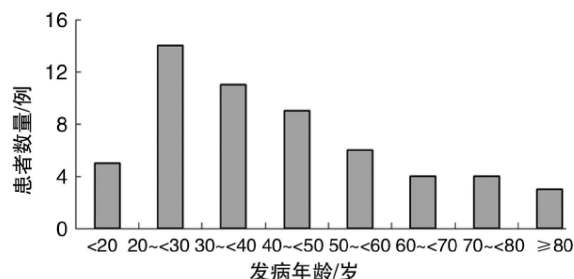


图1 发病时患者年龄分布

2.2 cHL各病理亚型中患者构成及分期分组情况

cHL各病理亚型中患者构成及分期分组情况见表1。从表1可见,56例病理检查结果未见NL-PHL,均为cHL,其中MC、NS为主要类型,各有25例,分别占总病例数的44.6%;LD 2例(3.6%),LR 4例(7.1%),其中1例为HL与MALT淋巴瘤并发。初诊时,40例(71.4%)患者处于Ⅲ期或Ⅳ期;34例(60.7%)有B组症状。比较2种主要病理亚型可以发现NS中年轻患者多,初诊时60.0%患者处于Ⅲ期或Ⅳ期,60.0%有B组症状,在MC患者相应比例分别为80.0%、56.0%。

2.3 cHL各病理亚型间受累部位比较

所有病例均有淋巴结受累表现,浅表淋巴结以颈部39例(69.6%)最易受累,其次为腋下淋巴结;深部淋巴结以纵膈淋巴结累及最为多见,达41例(73.2%),脾脏累及14例(25%)。24例(42.9%)存在结外累及,其中11例(19.6%)有骨累及,以椎骨、骨盆为主,10例(17.9%)累及肺部,其中包括纵膈或肺门肿块侵犯相邻肺组织。结外累及的发生比例在2种主要病理亚型间大致相仿,但易于累及部位有所不同。NS亚型中肺的累及多见;而MC更易于累及骨骼。巨块型病例7例(12.5%),其中6例为NS亚型,详见表2。

2.4 近期疗效评价及影响缓解因素分析

9例未纳入治疗评价,其中按患者意愿未治疗5例,2例患者失随访,另外各有1例患者因为在早期治疗过程中出现肺部感染、肝功损害而拒绝继续治疗。

表 1 cHL 各病理亚型中患者构成及分期分组情况

例

cHL 病理亚型	例数	性别		年龄/岁		分期				分组	
		男	女	<45	≥45	I 期	II 期	III 期	IV 期	A 组	B 组
结节硬化型	25	15	10	22	3	1	9	3	12	10	15
混合细胞型	25	17	8	13	12	0	5	6	14	11	14
淋巴细胞丰富型	4	2	2	1	3	0	0	2	2	0	4
淋巴细胞消退型	2	2	0	0	2	0	1	1	0	1	1
合计	56	36	20	36	20	1	15	12	28	22	34

表 2 cHL 各病理亚型患者淋巴组织及淋巴结外组织受累情况

例

HL 病理亚型	例数	受累淋巴组织部位						结外 累及	结外累及部位			有巨块
		颈部	腋窝	腹股沟	纵膈及肺门	腹膜淋巴结	脾脏		肺	骨	肝	
结节硬化型	25	15	6	2	23	4	3	11	8	3	2	6
混合细胞型	25	19	14	10	14	10	9	12	1	8	3	1
淋巴细胞丰富型	4	3	2	2	3	2	2	1	1	0	0	0
淋巴细胞消退型	2	2	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0
合计	56	39	24	15	41	17	14	24	10	11	5	7

47 例可进行疗效评价,其中 CR 32 例(68.1%),PR 3 例(6.4%),SD 7 例(14.9%),PD 5 例(10.6%)。比较两种主要病理亚型疗效,发现两组在完全缓解、病情进展等方面差异无统计学意义。

采用 SPSS17.0 软件, χ^2 检验对 47 例患者进行影响缓解率的单因素分析。结果证实发病初存在结外累及、巨块病例、进展期及 B 组症状的患者治疗缓解率低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而性别、年龄、累及淋巴结数目、病理类型、血沉、LDH 水平、白蛋白水平、白细胞计数、淋巴细胞计数或比例等对缓解情况影响不大(均 $P>0.05$)。

2.5 不良事件观察

治疗组中 6 例分别在确诊后 5、7、9、15、24、59 个月后死亡,其中 2 例死于病情持续进展,3 例因严重肺部感染、呼吸衰竭死亡,1 例 24 岁男性历经一线治疗 CR 后复发,再次诱导化疗达到 CR2 后行自体干细胞移植巩固,后二次复发死于异基因移植早期并发症。观察到 ABVD 方案期间出现 III 度血液学毒性、肺部并发症各 4 例。

随访至今,共有 5 例达到 CR 患者复发,这 5 例患者就诊时均处于 III 期或 IV 期,且 4 例为 B 组,4 例病理亚型为 NS,1 例为 MC,显示 NS 患者复发率较高。

2.6 生存情况及影响生存因素分析

47 例患者 2 年及 3 年总体生存率分别为 85.3%、75.0%;2 年及 3 年 DFS 分别为 76.5%、60.0%。由于随访时间原因,未作 5 年生存分析。

应用 SPSS17.0 软件,采用 Log-rank 检验分析对可能影响生存期的各种因素进行统计学分析,发现 NCCN 的 IPS 积分、年龄、白蛋白水平、初治反应情况影响生存情况($P<0.05$ 或 $P<0.01$),而

性别、累及淋巴结数目、结外累及部位等对生存影响不大(均 $P>0.05$)。

3 讨论

HL 是少见的淋巴瘤类型,病理类型方面,NL-PHL 仅占 5%,cHL 占 95%左右。在经济发达国家,cHL 发病年龄具有双峰特征,第一个发病高峰在 15~35 岁,第二个高峰在 55 岁以上人群。初诊时 55 岁以下成人中 40%分期处于 III 期或 IV 期,30%~40%患者有 B 组症状,55 岁以上患者相应比例分别为 55%、50%^[9]。国内 HL 没有大规模的流行病学调查数据。我院 6 年来的病例数量有限,但或许可以从一个小的侧面反映本地区患者的流行病学特点。在本组患者中,HL 占同期新发淋巴瘤患者总数的 7.6%,≤40 岁患者占总患者数的 53.6%,未见发病年龄双峰特征,这点与国内文献报道相符^[3]。病理类型方面 56 例患者中未见 NL-PHL,100%为 cHL,NS 和 MC 为主导的病理亚型,占到总数的 89.2%,二者的发生比例为 1:1;其他两种类型少见。首次就诊时有 71.4%的患者处于 III 期或 IV 期,60.7%具有 B 组症状。值得注意的是结外累及的发生率在本组患者高达 42.9%,19.6%患者有骨骼累及,这一现象鲜见报道,可能与以往不对骨骼累及情况做常规评估检查,近年来 PET-CT 的在淋巴瘤的分期中广泛应用提高了检查的敏感性有关。

近 20 多年来我们认识到,HL 的分期及是否有全身症状比组织学类型对预后的影响更加重要^[10],临床特征和实验室参数如患者年龄、病灶体积、结外病变数、血沉也与预后密切相关。近年来 NCCN 提出的进展期 HL 国际预后评分系统的应用价值也得到越来越多的肯定^[11]。ABVD 是治疗 cHL 的经典方案,疗效得到反复验证。Engert

等^[4]报道 ABVD 联合局部放疗治疗早期 cHL,10 年无病生存率接近 90%。ABVD 治疗分期晚或具有不良预后因素患者的临床研究也很多。2005 年 Johnson 等^[5]报道了一项英国的大规模临床研究结果,纳入研究的 394 例 HL 患者均处于Ⅲ期、Ⅳ期或早期但伴有系统症状或巨块。平均随访时间为 52 个月,CR 率为 67%,3 年生存率为 88%。2009 年 Federico 等^[6]报道 6 个疗程 ABVD 方案治疗Ⅱ期 B 组、Ⅲ期及Ⅳ期 HL 的研究结果,CR 率为 84%,5 年无进展生存及 5 年生存率分别为 68% 及 84%。总之,近年来欧美国家有多项前瞻性比较 ABVD 与其他方案治疗Ⅲ期及Ⅳ期 HL 的随机临床实验,CR 率 68%~89%,5 年生存率 84%~90%。我们回顾性分析的 47 例患者 CR 率为 68.1%,3 年无病生存率及总体生存率分别为 60.0%、75.0%,尽管其中进展期患者超过 70%,但也包括了小部分早期患者,疗效低于欧美国家进展期患者的 5 年总体生存率,国内多篇文献报道的生存情况亦劣于欧美国家的结果。究其原因,或许部分地与地域因素有关,2010 年日本学者 Ohshima 等(2010)报道其所在中心以 ABVD 方案治疗自 1996—2005 年 58 例初发 HL,38 例处于早期阶段,20 例为进展期,CR 87%,3 年无进展生存及总体生存率在早期患者为 89%、95%,进展期患者为 70% 和 81%。其 3 年生存结果已经逊于欧美国家 5 年生存数据,但略优于我们的结果。另外,初治反应率、治疗相关死亡也影响了本组患者的总体生存情况。

Hoskin 等(2009)在比较 stanford V 与 ABVD 治疗进展期 HL 的随机临床试验中观察到 10% (23 例)接受 ABVD 方案治疗的患者发生了肺毒性,其中 1 例患者死亡。我们的资料显示,47 例 ABVD 治疗的患者中 4 例(8.5%)出现肺部并发症,最终 3 例患者死于相应并发症,其中 2 例患者在化疗中肿瘤病灶持续进展,1 例为老年患者且已经取得较好治疗反应,上述结果显示一旦出现肺部病变转归不良,治疗中应高度关注肺部症状体征变化、加强影像学检查及肺功能监测。另有 4 例患者出现了Ⅲ级血液学毒性。

总之,HL 的疗效能有进一步提高的空间。我们应该加强医学知识普及以利于早期诊断;具有高危因素的年轻患者应加强治疗强度;对于有肺部累及、肺部有并发症、老年患者注意肺部并发症的预防、合理平衡治疗的风险与收益,出现肺部并发症应尽早积极治疗;同时运用与预后相关的生物学标记物如肿瘤病灶内巨噬细胞 CD68 的表达^[12]、NC-CN 的 HL 国际预后评分系统、治疗反应等多项指标及早发现预后不良患者给予合理治疗,才能进一步提高 HL 患者的疗效、延长生存期。

参考文献

- [1] SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011, 61: 212—236.
- [2] SUKPANICHNANT S. Analysis of 1983 cases of malignant lymphoma in Thailand according to the World Health Organization classification. [J]. *Hum Pathol*, 2004, 35: 224—230.
- [3] 董颖, 陈赛娟. 淋巴瘤的流行病学 [M] // 沈志祥, 朱雄增. 恶性淋巴瘤. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 25—26.
- [4] ENGERT A, FRANKLIN J, EICH H T, et al. Two cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine plus extended-field radiotherapy is superior to radiotherapy alone in early favorable Hodgkin's lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 3495—3502.
- [5] JOHNSON P W, RADFORD J A, CULLEN M H, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 9208—9218.
- [6] FEDERICO M, LUMINARI S, IANNITTO E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27: 805—811.
- [7] PILERI S A, ASCANI S, LEONCINI L, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint [J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55: 162—176.
- [8] LISTER T A, CROWTHER D, SUTCLIFFE S B, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting [J]. *J Clin Oncol*, 1989, 7: 1630—1636.
- [9] PUNNETT A, TSANG R W, HODGSON D C. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects. [J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20: 30—44.
- [10] JOSTING A, WOLF J, DIEHL V. Hodgkin disease: prognostic factors and treatment strategies [J]. *Curr Opin Oncol*, 2000, 12: 403—411.
- [11] HASENCLEVER D, DIEHL V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International prognostic factors project on advanced hodgkin's disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339: 1506—1514.
- [12] STEIDL C, LEE T, SHAH S P, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362: 875—885.

(收稿日期: 2011-08-01 修回日期: 2011-11-14)