

• 论著-临床研究 •

151 例纵隔肿块起病的淋巴瘤临床特征 以及预后分析*

李潇¹ 张慕晨¹ 钱樱¹ 程澍¹ 许彭鹏¹ 赵维莅¹ 沈志祥¹ 王黎¹

[摘要] 目的:探究纵隔肿块起病的淋巴瘤患者临床特征以及预后分析。方法:回顾性收集 2010 年 1 月至 2021 年 4 月收治的 151 例以纵隔肿块起病的淋巴瘤患者临床资料,采用 Kaplan-Meier 方法计算生存期,并采用 COX 模型进行预后因素分析。结果:纳入研究的 151 例患者中,男 76 例,女 75 例,中位年龄 32 岁。按照病理分型分析,44 例(29.1%)霍奇金淋巴瘤,35 例(23.2%)弥漫大 B 细胞淋巴瘤,32 例(21.2%)原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤,32 例(21.2%)淋巴母细胞淋巴瘤,3 例(2.0%)成熟外周 T 细胞淋巴瘤,3 例(2.0%)灰区淋巴瘤,2 例(1.3%)黏膜相关淋巴组织淋巴瘤。肿块侵犯部位以前纵隔居多(140 例,92.7%),其次为前中纵隔(7 例,4.6%),后纵隔(2 例,1.3%)和后中纵隔(2 例,1.3%)。根据病理类型进行生存分析,霍奇金淋巴瘤患者的预后最佳,3 年无进展生存率和 3 年总生存率分别为 93.2%和 100.0%。多因素分析发现,疾病分期晚(Ⅲ~Ⅳ期)是影响患者无进展生存($P=0.0051$)和总生存($P=0.0337$)的独立预后不良因素。结论:纵隔肿块起病的淋巴瘤以霍奇金淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤、原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤这几种病理亚型为主,侵犯部位主要为前纵隔,在这些亚型中,霍奇金淋巴瘤预后最佳。

[关键词] 纵隔肿块;淋巴瘤;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.11.004

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Clinical characteristics and prognostic analysis of 151 cases of lymphoma with mediastinal masses

LI Xiao ZHANG Muchen QIAN Ying CHENG Shu XU Pengpeng
ZHAO Weili SHEN Zhixiang WANG Li

(State Key Laboratory of Medical Genomics, Shanghai Institute of Hematology, Rui Jin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: Wang Li, E-mail: wl_wangdong@126.com

Abstract Objective: To analyze the clinical features and prognostic factors of lymphoma patients with mediastinal masses. **Methods:** The clinical data of 151 lymphoma patients with mediastinal masses treated in Ruijin hospital from January 2010 to April 2021 was collected and analyzed retrospectively. Overall survival(OS) and progressive-free survival(PFS) were analyzed by Kaplan-Meier method. Univariate and multivariable analysis was performed to explore the risk factors for survival with COX proportional hazard model. **Results:** In this study, 151 patients(76 males and 75 females) with a median age of 32(14-76) years old were recruited. According to the pathological classification, 44 cases(29.1%) were Hodgkin's lymphoma(HL), 35 cases(23.2%) were diffuse large B cell lymphoma(DLBCL), 32 cases(21.2%) were primary mediastinal large B cell lymphoma(PMBCL), 32 cases(21.2%) were lymphoblastic lymphoma /acute lymphoblastic leukemia(LBL/ALL), 3 cases(2.0%) were peripheral T cell lymphoma(PTCL), 3 cases(2.0%) were primary mediastinal grey zone lymphoma(MGZL) and 2 cases(1.3%) were mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma. The anterior mediastinum was most affected(140 cases, 92.7%), followed by anterior and middle mediastinum in 7 cases(4.6%). However, 2 cases(1.3%) had posterior mediastinum involved and 2 cases(1.3%) had the posterior and middle mediastinum masses. For outcome, HL patients had the best outcome, with 3-year PFS 93.2% and 3-year OS 100.0%. The multivariate analysis showed that advanced stage(Ⅲ/Ⅳ) was independent unfavorable factor of PFS($P=0.0051$) and OS($P=0.0337$). **Conclusion:** Lymphomas presented with mediastinal masses are mainly HL, DLBCL, PMBCL and LBL subtypes, and the anterior mediastinum are the overwhelmingly affected site. Among patients with

*基金项目:国家自然科学基金(No:81670176,81830007,81770205);上海市教育委员会高峰高原学科计划(No:20152206,20152208);上海交通大学临床研究计划(No:16CR2017A);上海交通大学医学院多中心临床研究项目(No:DLY201601)

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(上海,200025)

通信作者:王黎,E-mail:wl_wangdong@126.com

mediastinal masses, HL has the better outcome than other lymphoma subtypes.

Key words mediastinal mass; lymphoma; prognosis

纵隔肿块在淋巴瘤患者中较为常见,患者的临床症状与肿瘤的位置和大小有关^[1-2],常表现为胸痛、咳嗽、呼吸困难、吞咽困难等纵隔压迫症状,也有部分患者无症状,因体检而发现。纵隔肿块起病的淋巴瘤常见病理亚型有霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)、弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B cell lymphoma, PMBCL)和淋巴母细胞淋巴瘤(lymphoblastic lymphoma, LBL)等。纵隔肿块起病的淋巴瘤由于临床表现趋于一致,故鉴别诊断存在一定的困难。但各个病理亚型的预后又大相径庭,而且不同的病理类型的治疗方案也存在不同。因此本研究通过总结 151 例纵隔肿块起病的淋巴瘤患者的临床资料,结合文献,对其临床特征、病理类型和预后进行分析和总结,以期对临床有一定的指导作用。

1 资料与方法

1.1 资料

2010 年 1 月—2021 年 4 月于上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科就诊的以纵隔肿块起病的淋巴瘤患者 151 例,男 76 例,女 75 例,男女比例 1.01 : 1.00; 中位年龄 32(14~76)岁,小于 60 岁的患者 138 例(91.4%),年轻患者居多;所有患者依据 WHO 2016 分类进行病理分型^[3]: HL 患者 44 例, DLBCL 患者 35 例, PMBCL 32 例, LBL 32 例(其中 T-LBL 31 例, B-LBL 1 例),灰区淋巴瘤 3 例,成熟外周 T 细胞淋巴瘤(PTCL)3 例,黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤 2 例。44 例 HL 患者中大部分为结节硬化型(38 例, 86.4%), 4 例(9.1%)为混合细胞型, 1 例(2.3%)为淋巴细胞减少型, 1 例(2.3%)为富于淋巴细胞型。

1.2 纵隔包块位置以及大包块判断标准

前纵隔是心包与胸骨之间,后纵隔位于心包与脊柱之间,中纵隔位于前纵隔与后纵隔之间。通过 CT/PET-CT 检查,纵隔肿块长径 ≥ 7.5 cm 视为大包块。

1.3 化疗方案

HL 患者的一线化疗方案为 ABVD(阿霉素、博来霉素、长春新碱、氮烯咪胺), DLBCL 患者的一线化疗方案为 R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺、长春地辛、表阿霉素/脂质体阿霉素和泼尼松); PMBCL 患者的一线化疗方案为 R-DA-EDOCH(利妥昔单抗、依托泊苷、长春新碱、阿霉素/表阿霉素、环磷酰胺、地塞米松)。LBL 患者的一线化疗方案,对于骨髓未浸润或浸润小于 20% 的患者采

用 Hyper-CVAD 方案(A 方案:环磷酰胺、长春新碱、脂质体阿霉素/表阿霉素、地塞米松; B 方案:甲氨蝶呤、阿糖胞苷)治疗,完全缓解后进行自体干细胞移植;对于骨髓浸润大于 20% 的 LBL 患者,一线治疗方案采用急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia, ALL)的方案 VDCLP(环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素、左旋门冬酰胺酶、甲泼尼龙)诱导,骨髓缓解后应用 Hyper-CVAD 方案进行巩固,疾病总体缓解后,进行异基因干细胞移植。成熟 PTCL 患者中,有 1 例外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型(peripheral T-cell lymphoma-not otherwise specific, PTCL-NOS)放弃治疗, 1 例血管免疫母 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T cell lymphoma, AITL)和 1 例 ALK 阴性的间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALK⁻; ALCL, ALK⁻)接受 CHOP 方案作为一线治疗方案。MALT 淋巴瘤患者中,有 1 例为局部放疗, 1 例为 R2(利妥昔单抗+来那度胺)方案治疗。灰区淋巴瘤患者中,有 2 例 R-DA-REOCH 方案缓解后进行自体造血干细胞移植, 1 例采用 ABVD 方案和 R-CHOP 方案轮替后进行自体干细胞移植。

二线治疗方案: HL 患者的二线方案有 ICE 方案(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)联合或者不联合 PD-1, 缓解后进行自体干细胞移植。DLBCL 患者的二线方案有 R-DA-EDOCH, R2-ICE(利妥昔单抗、异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷、来那度胺), R-CEOP(环磷酰胺、表阿霉素、长春新碱、泼尼松), R-GDP(利妥昔单抗、吉西他滨、顺铂、地塞米松), ESHAP(顺铂、替尼泊甙、泼尼松、阿糖胞苷)。PMBCL 患者的二线方案为 PD-1 联合 GVD 方案(吉西他滨、长春瑞滨、脂质体阿霉素), R2-ICE 方案。LBL/ALL 患者的二线方案为阿糖胞苷联合培门冬酶为基础的化疗方案、ICE 方案, 缓解后进行异基因干细胞移植。

1.4 疗效判断标准

根据患者的临床表现、体格检查、影像学(胸部 CT/PET-CT)结果,参照修订的淋巴瘤疗效标准^[4],分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)包括 CR 和 PR。

1.5 生存随访

无进展生存时间(progress-free survival, PFS)是指从确诊到肿瘤发生进展或者末次随访时间。总生存时间(overall survival, OS)定义为从确诊到

肿瘤发生进展或者末次随访时间。全部患者通过门诊、住院病历或电话沟通的方式进行随访。末次随访时间 2021 年 4 月 30 日。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据分析。采用 Kaplan-Meier 法描绘生存曲线,采用 Log-rank 检验比较不同生存曲线是否有差异。应用 COX 回归模型进行单因素和多因素分析。各分类变量采用 χ^2 检验。使用 Graphpad Prism 8 进行绘图。以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

患者最常见的起病症状为肺部症状,87 例(57.6%)患者表现为咳嗽、胸闷、呼吸困难或咯血以及部分患者伴有面颈部肿胀,20 例(13.2%)患者表现为颈部、锁骨上、腋下淋巴结肿块,28 例(18.5%)患者为体检发现纵隔肿块,4 例(2.6%)患者表现为发热,4 例(2.6%)患者表现为胃部症状,其余患者表现为皮肤瘙痒、背部疼痛等症状。

淋巴瘤的侵犯部位多见于前纵隔(140 例,92.7%),其次为前中纵隔(7 例,4.6%),后纵隔(2 例,1.3%)和后中纵隔(2 例,1.3%)较为少见(表 1)。在前纵隔累及的病理类型中,HL 占 30.7%,DLBCL 占 22.9%,PMBCL 占 22.1%,LBL/ALL 占 19.3%,PTCL 占 1.4%,灰区淋巴瘤占 2.1%,MALT 淋巴瘤占 1.4%。

表 1 不同病理亚型淋巴瘤对纵隔侵犯的部位

病理亚型	侵犯部位/例			
	前纵隔	前中纵隔	后纵隔	后中纵隔
HL(44 例)	43	1	0	0
DLBCL(35 例)	32	0	1	2
PMBCL(32 例)	31	1	0	0
LBL/ALL(32 例)	27	5	0	0
PTCL(3 例)	2	0	1	0
灰区淋巴瘤(3 例)	3	0	0	0
MALT 淋巴瘤(2 例)	2	0	0	0
合计	140	7	2	2

将病例数较多的病理亚型 HL,DLBCL, PMBCL,LBL/ALL 患者进行临床特征的比较(表 2),结果发现在年龄方面,均以 60 岁以下的年轻人为主。将年龄进一步细分发现,HL 和 LBL/ALL 以小于 30 岁的患者最多见,分别为 50.0% 和 59.4%;PMBCL 以 30 ~ 45 岁的患者为主(65.6%);在年龄构成比上,4 种病理亚型比较差异有统计学意义($P = 0.0057$)。在性别构成比方面,4 种病理亚型比较差异亦有统计学意义($P = 0.0007$),PMBCL 主要以女性为主(24 例,

75.0%),而 LBL/ALL 主要以男性为主(24 例,75.0%),HL 与 DLBCL 中男女比例相接近。在美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分方面,大部分患者的 ECOG 评分较好(0~2 分),4 种病理亚型比较差异无统计学意义($P = 0.3503$)。对于国际预后指数(IPI)评分,HL 和 PMBCL 中 IPI 评分低危者(0~2 分)居多(HL 中 41 例,93.2%;PMBCL 中 29 例,90.6%),DLBCL 中 IPI 评分低危者占比最少(17 例,48.6%),4 种病理亚型比较差异有统计学意义($P < 0.0001$)。在 Ann Arbor 分期方面,4 种病理亚型比较差异有统计学意义($P = 0.0006$)。在乳酸脱氢酶(LDH)水平和 B 症状(发热、盗汗、体重减轻)表现方面,4 种病理亚型比较差异无统计学意义($P = 0.0970$ 和 $P = 0.6974$)。在纵隔肿块的大小方面,PMBCL 和 LBL/ALL 中大包块起病多见,分别占 71.9% 和 56.3%,HL 和 DLBCL 中大包块比例分别为 40.9% 和 42.9%,4 种病理亚型大包块的发生率比较差异有统计学意义($P = 0.0346$)。

2.2 疗效及转归

纵隔肿块起病的 151 例淋巴瘤患者,总体 CR 率为 73.5%(111/151),达 PR 者 20 例(13.2%),SD/PD 者 20 例(13.2%),ORR 86.8%(131/151)。

44 例 HL 患者应用 ABVD 方案治疗,CR 36 例(81.8%),PR 4 例(9.1%),SD/PD 4 例(9.1%),ORR 90.9%(40/44)。其中 38 例结节硬化型 ORR 为 92.1%(35/38);1 例淋巴细胞为主型和 4 例混合细胞型均达缓解(CR/PR),ORR 为 100%;3 种亚型 ORR 比较差异无统计学意义($P = 0.2077$);而 1 例淋巴细胞消减型的患者 ABVD 效果不佳,疾病进展。单因素分析发现,患者年龄、LDH、疾病分期和 IPI 评分等因素均不影响患者的缓解率。

35 例 DLBCL 患者应用 R-CHOP 方案一线治疗,CR 28 例(80.0%),PR 4 例(11.4%),SD/PD 3 例(8.6%),ORR 91.4%(32/35)。单因素分析显示,患者年龄、LDH、疾病分期和 IPI 评分等因素均不影响患者的缓解率。

32 例 PMBCL 患者应用 R-DA-EDOCH 方案治疗,CR 19 例(59.4%),PR 6 例(18.8%),SD/PD 7 例(21.9%),ORR 78.1%(25/32)。单因素分析显示,疾病 III/IV 期($P = 0.0469$)、IPI 评分 3~5 分($P = 0.0487$)与疗效不佳相关。

32 例 LBL/ALL 患者应用一线治疗方案,CR 23 例(71.9%),PR 5 例(15.6%),SD/PD 4 例(12.5%),ORR 87.5%(28/32)。单因素分析结果显示,患者年龄、LDH、疾病分期和 IPI 评分等因素均不影响患者的缓解率。

HL、DLBCL、PMBCL、LBL/ALL 患者的

ORR 比较,差异无统计学意义($P=0.3571$)。

其他患者:3 例灰区淋巴瘤患者应用 R-DA-REOCH 方案或 ABVD 和 RCHOP 交替的方案,2 例 CR,1 例 PR,均进行了自体移植巩固。3 例成熟 PTCL 患者中 1 例 PTCL-NOS 患者放弃治疗,

1 例 ALCL,ALK⁻ 患者使用 CHOP 方案达 CR,1 例 AITL 患者由于无法耐受治疗,出现肺部感染死亡。2 例 MALT 淋巴瘤患者中 1 例放疗,1 例 R2 治疗,均达 CR。

不同亚型淋巴瘤患者的疗效比较,见表 3。

表 2 4 种主要病理亚型患者的基本特征比较

临床特征	病理亚型				P
	HL(44 例)	DLBCL(35 例)	PMBCL(32 例)	LBL/ALL(32 例)	
年龄					0.005 7
≥60 岁	3(6.8)	4(11.4)	2(6.3)	1(3.1)	
45~60 岁	3(6.8)	9(25.7)	1(3.1)	3(9.4)	
30~45 岁	16(36.4)	10(28.6)	21(65.6)	9(28.1)	
<30 岁	22(50.0)	12(34.3)	8(25.0)	19(59.4)	
性别					0.000 7
男	21(47.7)	19(54.3)	8(25.0)	24(75.0)	
女	23(52.3)	16(45.7)	24(75.0)	8(25.0)	
ECOG 评分					0.350 3
0~2 分	44(100.0)	35(100.0)	31(96.9)	31(96.9)	
3~5 分	0(0)	0(0)	1(3.1)	1(3.1)	
IPI 评分					<0.000 1
0~2 分	41(93.2)	17(48.6)	29(90.6)	20(62.5)	
3~5 分	3(6.8)	18(51.4)	3(9.4)	12(37.5)	
Ann Arbor 分期					0.000 6
I~II 期	28(63.6)	15(42.9)	24(75.0)	9(28.1)	
III~IV 期	16(36.4)	20(57.1)	8(25.0)	23(71.9)	
LDH					0.097 0
正常	22(50.0)	10(28.6)	9(28.1)	9(28.1)	
升高(>192 U/L)	22(50.0)	25(71.4)	23(71.9)	23(71.9)	
B 症状					0.697 4
有	15(34.1)	11(31.4)	7(21.9)	9(28.1)	
无	29(65.9)	24(68.6)	25(78.1)	23(71.9)	
大包块(≥7.5 cm)					0.034 6
有	18(40.9)	15(42.9)	23(71.9)	18(56.3)	
无	26(59.1)	20(57.1)	9(28.1)	14(43.7)	

表 3 不同亚型淋巴瘤患者的疗效比较

疗效	HL (44 例)	DLBCL (35 例)	PMBCL (32 例)	LBL/ALL (32 例)	PTCL (3 例)	MALT 淋巴瘤 (2 例)	灰区淋巴瘤 (3 例)	合计 (151 例)
CR/例(%)	36(81.8)	28(80.0)	19(59.4)	23(71.9)	1(33.3)	2(100.0)	2(66.7)	111(73.5)
PR/例(%)	4(9.1)	4(11.4)	6(18.8)	5(15.6)	0	0	1(33.3)	20(13.2)
SD/PD/例(%)	4(9.1)	3(8.6)	7(21.9)	4(12.5)	2(66.7)	0	0	20(13.2)
复发/进展/例	5	9	8	10	2	0	0	34
ORR/例(%)	40(90.9)	32(91.4)	25(78.1)	28(87.5)	1(33.3)	2(100.0)	3(100.0)	131(86.8)

2.3 生存状况

151 例患者的中位随访时间为 42 个月。HL、DLBCL、PMBCL 和 LBL/ALL 四种病理亚型间,3 年 PFS 比较差异无统计学意义($P=0.1742$),3 年 OS 比较差异有统计学意义($P=0.0137$),

见图 1。

HL 患者中 1 例淋巴细胞递减型 ABVD 效果不佳,应用 ICE 二线方案达缓解;在 4 例复发患者中,应用 PD-1 抗体或 ICE 等二线方案后获得缓解,并进行自体干细胞移植巩固,至最后随访日期,

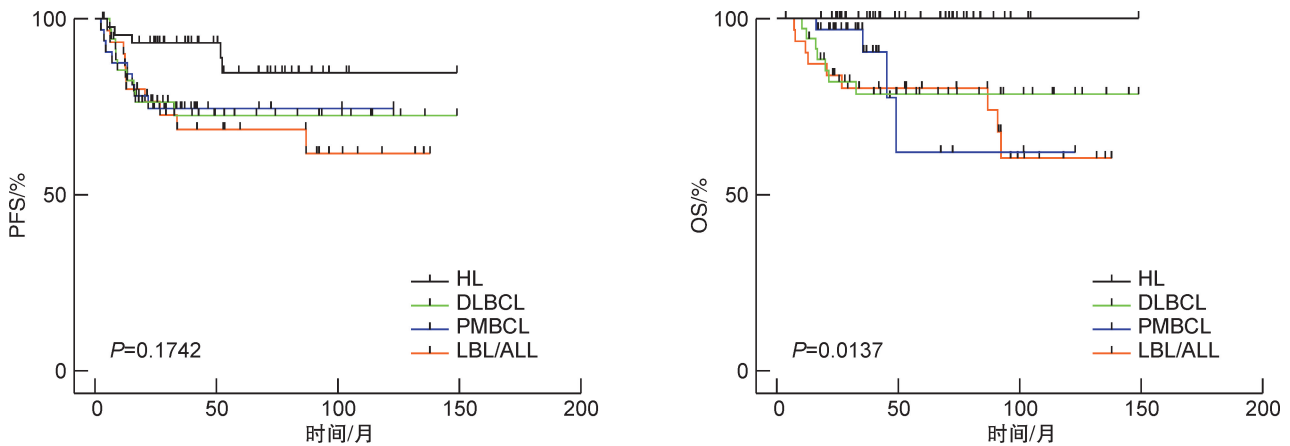


图 1 纵隔肿块起病的淋巴瘤患者(HL、DLBCL、PMBCL、LBL/ALL)的生存时间

均为存活状态。3 年 PFS 率 93.2%，3 年 OS 率 100.0%。

DLBCL 患者中 9 例出现复发进展,其中 7 例患者死亡,2 例患者存活。应用二线方案后 2 例获得缓解,年轻患者接受自体干细胞移植巩固,老年患者接受来那度胺维持治疗,均存活。7 例患者治疗无效,进展,最终死亡。3 年 PFS 率 72.6%,3 年 OS 率 78.5%。

PMBCL 患者中有 8 例出现进展或复发,其中 4 例存活,4 例死亡。有 5 例均采用 PD-1 联合 GVD 进行治疗,其中 3 例得到缓解,目前存活。二线治疗未缓解的患者,均疾病进展死亡。3 年 PFS 率 74.6%,3 年 OS 率 90.4%。

LBL/ALL 患者中有 10 例出现疾病进展和复发,其中 2 例患者经过二线方案治疗后进行造血干细胞移植并存活,其余 8 例患者二线治疗无效而死亡。3 年 PFS 率 71.2%,3 年 OS 率 77.1%。

4 种病理亚型间 PFS 比较发现,HL 患者的 PFS 显著长于 LBL/ALL 患者($P=0.0374$),其他病理亚型间 PFS 差异无统计学意义(HL vs DLBCL, $P=0.0849$;HL vs PMBCL, $P=0.0510$;PMBCL vs DLBCL, $P=0.9664$;PMBCL vs LBL/ALL, $P=0.6456$;DLBCL vs LBL/ALL, $P=0.6302$)。4 种病理亚型间 OS 比较发现,HL 患者的 OS 显著长于 PMBCL($P=0.0011$)、DLBCL($P=0.0016$)、LBL/ALL($P=0.0015$),其他病理类型两两比较差异无统计学意义(PMBCL vs DLBCL, $P=0.6232$;PMBCL vs LBL/ALL, $P=0.5476$;DLBCL vs LBL/ALL, $P=0.4999$)。

2.4 影响患者生存的预后分析

对侵袭性淋巴瘤患者进行预后因素分析(149 例,其中 HL 44 例,DLBCL 35 例,PMBCL 32 例,LBL/ALL 32 例,PTCL 3 例,灰区淋巴瘤 3 例),单变量分析发现,较晚期($P=0.0051$)、IPI 评分 3~5 分($P=0.0008$)、LDH 水平升高($P=$

0.0270)是患者 PFS 的不良影响因素,较晚期($P=0.0337$)、IPI 评分 3~5 分($P=0.0166$)、LDH 升高($P=0.0493$)是患者 OS 的不良影响因素;多因素分析发现,分期 III~IV 是影响患者 PFS($P=0.0051$, $HR=2.79$,95%CI 1.36~5.73)和 OS($P=0.0337$, $HR=2.64$,95%CI 1.08~6.49)的独立预后不良因素。

3 讨论

纵隔是淋巴瘤的常见累及部位,大约有 10% 左右的 DLBCL 患者^[5],50% 的 HL 患者会出现纵隔肿块^[6]。对于纵隔肿块起病的淋巴瘤,其病理类型不同,预后差异大。本研究中以 HL 最为常见,其次为 DLBCL、PMBCL 和 LBL。PTCL、灰区淋巴瘤以及 MALT 淋巴瘤较为少见。并且纵隔肿块最常见的发病部位为前纵隔,肿块位置与淋巴瘤亚型无关。患者常出现呼吸道症状或者与上腔静脉压迫症状相关,如咳嗽、胸闷、面部肿胀而就诊^[1]。在日本的一项研究报告中,累及前纵隔较为常见的为 PMBCL (46%),其次为 HL (32%)、T-LBL (12%),MALT 淋巴瘤 (3%),其他淋巴瘤 (7%)^[7],常见病理亚型与本研究基本一致。

在本研究中,我们发现相比其他病理亚型,LBL 和 DLBCL 累及范围广,LBL 和 DLBCL 以晚期(III~IV 期)患者为主。LBL 和 HL 均在 30 岁以下的患者多见,与文献报道的 HL 以 20~34 岁为高峰发病^[8]、LBL 以年轻人为主,儿童多见^[9-10]相一致。在性别方面,T-LBL 主要以男性为主,而 PMBCL 主要以女性为主。在 IPI 评分方面,HL、PMBCL 主要以低危(IPI 评分 0~2 分)患者为主。综合上述信息,当临床上遇到年轻男性患者,主要以前纵隔侵犯为主,伴有远程的淋巴结侵犯,T-LBL 可能性大^[11];若为 I/II 期的前纵隔肿块起病,HL 可能性大。如果年龄为 35 岁左右的年轻女性,局限于前纵隔的肿块,以 PMBCL 多见^[12]。

在疗效方面,纵隔肿块起病的患者因不同淋巴

瘤病理亚型,预后不同。总体来说 HL 的疗效 (ORR, 90.9%) 和 DLBCL (91.4%) 较高,而后为 PMBCL (78.1%) 和 LBL (87.5%)。在 HL 患者中,结节硬化型疗效较好,而淋巴细胞消减型疗效较差,与文献报道一致^[6]。HL 随着 PD-1 抗体的出现,复发难治患者的疗效获得了很大的提升^[13-14]。在本研究中,HL 患者中 5 例出现复发,4 例接受 PD-1 治疗,均获得了缓解。DLBCL 由于利妥昔单抗的出现,缓解率大大提升^[15]。在本研究中,DLBCL 患者的 ORR 可达 91.4%,有 9 例难治/复发患者应用二线方案,3 例缓解后进行自体移植,其中 1 例患者造血干细胞移植后复发死亡,其余 6 例治疗效果不佳进展死亡。对于 PMBCL 患者采用以 R-DA-EDOCH 方案作为一线化疗方案,ORR 达 78.1%。近年来以 PD-1 为核心的免疫治疗方法在 PMBCL 中取得成功^[16-17],在一项 I B 和 II 期临床试验中,复发/难治的 PMBCL 患者使用 PD-1 抗体 ORR 分别达 48% 和 45%^[16]。本研究 8 例难治/复发的 PMBCL 患者中,5 例采用 PD-1 联合 GVD 进行治疗,其中 3 例得到缓解,提示 PD-1 联合化疗的方案可以作为 PMBCL 的有效挽救方案。

对于生存状况来说,不同病理类型的患者 OS 率和 PFS 率是不同的。首先 HL 患者的 3 年 PFS 显著优于 LBL/ALL,而 DLBCL、PMBCL 和 LBL 这 3 种病理亚型间 PFS 差异无统计学意义。有文献报道纵隔累及的 HL 接受一线治疗的 3 年 PFS 率为 96%^[18],DLBCL 使用 R-CHOP 作为一线治疗 2~3 年 PFS 率为 70%~80%^[19],本研究与文献报道大致相似。在 OS 方面,HL 最佳,3 年 OS 率为 100%,其次为 PMBCL (90.4%),最后为 LBL (77.1%) 和 DLBCL (78.5%)。HL 的 OS 显著长于 PMBCL ($P=0.0011$)、DLBCL ($P=0.0016$)、LBL/ALL ($P=0.0015$),其他病理类型两两比较差异无统计学意义。HL 患者的 OS 在不同年龄段表现不同,0~19 岁的患者 5 年相对生存率为 96.4%,而 20~64 岁的患者为 89.8%^[8],PMBCL 患者的 5 年 OS 率为 70%~75%^[20-21],LBL 患者的 OS 随着年龄的不同而改变,大致的 5 年 OS 率为 60%~90%^[22],而 DLBCL 患者据文献报道 4 年 OS 率为 76.7%^[23],这些与本研究报道相似。

在国际报道中,IPI 评分、LDH 水平、疾病分期、中枢浸润等因素是 HL、DLBCL 和 LBL 等淋巴瘤的重要预后影响因素^[6,20-22]。本研究中单因素结果显示,LDH 水平、IPI 评分、疾病分期是影响患者 OS 与 PFS 的预后因素。而在多因素分析时发现,疾病分期是影响患者 OS 和 PFS 的独立预后不良因素。多因素结果提示,对于纵隔肿块起病的淋巴瘤患者,疾病诊断时处于 I / II 期是获得较佳 OS

和 PFS 的重要因素。

综上所述,纵隔肿块累及的淋巴瘤是一组具有高度异质性的疾病,虽然患者的临床表现方式相似,但治疗方法的选择和预后差异较大。除此之外,临床分期是影响纵隔肿块患者 PFS 和 OS 的独立危险因素,因此能够较早发现疾病是治疗纵隔肿块起病淋巴瘤的关键因素。

参考文献

- [1] Piña-Oviedo S, Moran CA. Primary Mediastinal Classical Hodgkin Lymphoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2016, 23(5): 285-309.
- [2] Piña-Oviedo S, Moran CA. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 1 [J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(6): 346-370.
- [3] 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.
- [4] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [5] Shi Y, Han Y, Yang J, et al. Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China [J]. *Chin J Cancer Res*, 2019, 31(1): 152-161.
- [6] Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults [J]. *Lancet*, 2012, 380(9844): 836-847.
- [7] Maeshima AM, Taniguchi H, Suzuki T, et al. Distribution of malignant lymphomas in the anterior mediastinum: a single-institution study of 76 cases in Japan, 1997-2016 [J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(5): 675-680.
- [8] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(2): 116-132.
- [9] Piña-Oviedo S, Moran CA. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 2 [J]. *Adv Anat Pathol*, 2019, 26(6): 371-389.
- [10] Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2018, 132(8): 782-790.
- [11] Dabaja BS, Specht L, Yahalom J. Lymphoblastic Lymphoma: Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group (ILROG) [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(3): 508-514.
- [12] Lees C, Keane C, Gandhi MK, et al. Biology and therapy of primary mediastinal B-cell lymphoma: current status and future directions [J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(1): 25-41.

- Oncol,2021,39(1):75-86.
- [9] Lee DW, Santomaso BD, Locke FL, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(4):625-638.
- [10] Wang N, Hu X, Cao W, et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies[J]. Blood, 2020, 135(1):17-27.
- [11] Sim AJ, Jain MD, Figura NB, et al. Radiation Therapy as a Bridging Strategy for CAR T Cell Therapy With Axicabtagene Ciloleucel in Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2019, 105(5):1012-1021.
- [12] Srour SA, Li S, Popat UR, et al. A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-hodgkin lymphomas; long term results[J]. Br J Haematol, 2017, 178(4):561-570.
- [13] 徐卫, 梁金花. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9):594-598.
- [14] 梁爱斌, 李萍. CAR-T 细胞治疗淋巴瘤的研究进展[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9):599-603.
- [15] Wrzesinski C, Paulos CM, Gattinoni L, et al. Hematopoietic stem cells promote the expansion and function of adoptively transferred antitumor CD8 T cells[J]. J Clin Invest, 2007, 117(2):492-501.
- [16] Kalos M, Levine BL, Porter DL, et al. T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia[J]. Sci Transl Med, 2011, 3(95):95ra73.
(收稿日期:2021-03-23)

(上接第 770 页)

- [13] Armand P, Shipp MA, Ribrag V, et al. Programmed Death-1 Blockade With Pembrolizumab in Patients With Classical Hodgkin Lymphoma After Brentuximab Vedotin Failure[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(31):3733-3739.
- [14] Herbaux C, Gauthier J, Brice P, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma[J]. Blood, 2017, 129(18):2471-2478.
- [15] Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies; A Review of 20 Years of Clinical Experience [J]. Adv Ther, 2017, 34(10):2232-2273.
- [16] Armand P, Rodig S, Melnichenko V, et al. Pembrolizumab in Relapsed or Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34):3291-3299.
- [17] 瞿敏, 陶千山, 安福润, 等. CAR-T 治疗复发难治 B 细胞淋巴瘤的安全性及临床疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(7):521-526.
- [18] Lu NN, Li YX, Wu RY, et al. Dosimetric and clinical outcomes of involved-field intensity-modulated radiotherapy after chemotherapy for early-stage Hodgkin's lymphoma with mediastinal involvement[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(1):210-216.
- [19] Lue JK, O'Connor OA. A perspective on improving the R-CHOP regimen; from Mega-CHOP to ROBUST R-CHOP, the PHOENIX is yet to rise [J]. Lancet Haematol, 2020, 7(11):e838-e850.
- [20] Martelli M, Ferreri AJ, Agostinelli C, et al. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2013, 87(2):146-171.
- [21] 范丹, 张静宜, 郝森旺, 等. 利妥昔单抗联合剂量调整的 EDOCD 方案治疗原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤疗效分析[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(1):49-52.
- [22] Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, et al. Lymphoblastic lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2017, 113:304-317.
- [23] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2013, 368(15):1408-1416.
(收稿日期:2021-06-22)