

• 论著-临床研究 •

288 例滤泡性淋巴瘤患者临床特点及预后分析

阿孜古丽·麦合麦提¹ 陈菲菲¹ 任雨虹¹ 王亚文¹ 刘澎^{1,2}

[摘要] 目的:探讨滤泡性淋巴瘤(FL)患者的临床特点及预后相关因素。方法:回顾性分析 2009 年 1 月—2020 年 6 月复旦大学附属中山医院血液科住院治疗的 288 例初诊 FL 患者的临床资料,分析其临床特点、生存及预后因素。结果:①中位年龄 55 岁,男 141 例,女 147 例。FL 1~2 级占 58.3%,FL 3A 级占 24.7%,FL 3B 级占 3.5%,复合 FL 占 9.7%,其他(分级不明)占 3.8%。83.7% 住院治疗 FL 患者处于 III~IV 期,41.7% 骨髓受侵。②系统治疗总有效率为 89.7%,完全缓解(CR)率为 70.4%;24.1% 患者 2 年内复发进展。③R-CHOP 样组生存分析显示,3 年总生存(OS)率为 94.4%,3 年无进展生存(PFS)率为 71.5%;FL 1~3A 级患者,终末疗效 CR 组和部分缓解(PR)组 3 年 OS 率分别为 98.7% 和 96.3% ($P=0.935$),3 年 PFS 率分别为 79.4% 和 70.5% ($P=0.284$);FL 1~3A 级患者,维持治疗组和非维持治疗组 3 年 OS 率分别为 100.0% 和 98.1% ($P=0.145$),3 年 PFS 率分别为 88.4% 和 68.5% ($P=0.040$);FL 3B 级及复合 FL 患者,维持治疗组和非维持治疗组 3 年 OS 率分别为 100.0% 和 85.7% ($P=0.308$),3 年 PFS 率分别为 53.6% 和 81.3% ($P=0.338$)。④R-CHOP 样组多因素分析发现,FL 3B 级及复合 FL ($P<0.001$) 和 ECOG 评分 ≥ 1 ($P=0.005$) 是 OS 的独立危险因素;ECOG 评分 ≥ 1 是 PFS 的独立危险因素 ($P=0.022$)。结论:FL 多见于中老年人,接受 R-CHOP 样方案患者总体预后好。FL 1~3A 级患者,终末疗效达 CR 和 PR 生存差异无统计学意义,维持治疗 PFS 获益,OS 无明显获益;而 FL 3B 级和复合 FL 患者维持治疗可能无明显获益。

[关键词] 滤泡性淋巴瘤;临床特点;生存;维持治疗

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.005

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Analysis of clinical characteristics and prognosis of 288 patients with follicular lymphoma

AZIGULI Maihemaiti¹ CHEN Feifei¹ REN Yuhong¹ WANG Yawen¹ LIU Peng^{1,2}

(¹Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; ²Cancer Center, Zhongshan Hospital, Fudan University)

Corresponding author: LIU Peng, E-mail: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics and prognostic factors of patients with follicular lymphoma(FL). **Methods:** We retrospectively analyzed the clinical characteristics, survival and prognostic factors of 288 newly diagnosed FL patients hospitalized at the Department of Hematology in Zhongshan Hospital Affiliated Fudan University between January, 2009 and June, 2020. **Results:** ①Median age was 55 years with 141 males and 147 females. FL grade 1-2 accounted for 58.3%, grade 3A accounted for 24.7%, grade 3B accounted for 3.5%, composite FL accounted for 9.7% and unknown grade accounted for 3.8%. Ann Arbor stage III-IV accounted for 83.7% of hospitalized FL patients and 41.7% patients had bone marrow involvement. ②The overall response rate was 89.7%, complete remission(CR) rate was 70.4%; progression of disease in the first two years accounted for 24.1%. ③In R-CHOP group, the 3-year overall survival(OS) rate was 94.4%, the 3-year progression-free survival(PFS) rate was 71.5%. Among FL grade 1-3A patients, the 3-year OS rates of CR group and partial remission(PR) group at the end of treatment were 98.7% and 96.3% ($P=0.935$), the 3-year PFS rates were 79.4% and 70.5% ($P=0.284$). Among FL grade 1-3A patients, the 3-year OS rates of the maintenance group and non-maintenance group were 100.0% and 98.1% ($P=0.145$), the 3-year PFS rates were 88.4% and 68.5% ($P=0.040$). For FL grade 3B and composite FL patients, the 3-year OS rates of the maintenance group and non-maintenance group were 100.0% and 85.7% ($P=0.308$), the 3-year PFS rates were 53.6% and 81.3% ($P=0.338$). ④Multivariate analysis showed that FL grade 3B and composite FL ($P<0.001$) and ECOG score ≥ 1 ($P=0.005$) were independent risk factors of OS. ECOG score ≥ 1 was an independent risk factor of PFS ($P=0.022$). **Conclusion:** FL is more common among middle-aged and elderly people and overall prognosis is promising. Among FL grade 1-3A patients, there are no significant survival difference between CR and PR patients at the end of frontline immunochemotherapy. Maintenance therapy brings benefits for FL grade 1-3A patients on

¹复旦大学附属中山医院血液科(上海,200032)

²复旦大学附属中山医院肿瘤防治中心

通信作者:刘澎,E-mail:liu.peng@zs-hospital.sh.cn

PFS but not OS. FL grade 3B and composite FL patients probably couldn't benefit from maintenance therapy.

Key words follicular lymphoma; clinical characteristics; survival; maintenance

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma,FL)是美国和西欧国家第二常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma,NHL),发病率仅次于弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma,DLBCL),为最常见的惰性淋巴瘤,占 NHL 的 20%~30%^[1]。在我国 FL 也是常见的惰性淋巴瘤之一,占 NHL 的 8.3%~8.7%^[2-3]。根据世界卫生组织(WHO)淋巴瘤分类标准,FL 可以进一步分为 1 级、2 级、3A 级和 3B 级。FL 1~3A 级通常被认为惰性淋巴瘤,而 FL 3B 级则按侵袭性淋巴瘤处理。

FL 自然病程长,反复复发,需要多线治疗^[4],绝大多数不可治愈。随着诊断技术的不断提高、利妥昔单抗的广泛应用^[5]及支持治疗水平的不断提高,FL 整体预后明显改善,中位生存时间可达 20 年,5 年及 10 年总生存(overall survival,OS)率分别可达 90%和 80%^[6]。虽然总体预后较好,仍有 20% FL 患者启动一线治疗后 2 年内进展或复发(progression of disease within 24 months,POD24)^[7],10%~70% FL 患者病程中向高侵袭性淋巴瘤转化,每年转化率为 3%^[8],此两类患者预后均差^[7,9]。上述证据大部分来自国外研究,国内 FL 相关研究较少。由于 FL 异质性强,种族、地域差异较大^[10],需要更多国内研究结果指导临床实践。本研究通过回顾性分析本中心 FL 患者临床特点及预后相关因素,旨在进一步了解中国 FL 患者的相关特点,总结经验,为临床和科研提供真实数据。

1 资料与方法

1.1 资料

纳入 2009 年 1 月 1 日—2020 年 6 月 30 日于复旦大学附属中山医院血液科住院治疗的 288 例初治的 FL 患者。本研究由中山医院伦理审查委员会批准。

1.2 诊断及分期

所有患者均经中山医院病理科病理组织学和免疫组织化学染色检查确诊,均符合 WHO 淋巴瘤组织肿瘤分类标准(2008 版)^[11]。按改良 Ann Arbor 分期标准进行临床分期。

1.3 治疗方法及疗效评估

详细记录所有 FL 患者初诊治疗方法,242 例(84.0%)一线治疗接受系统治疗,40 例(13.9%)接受观察等待,6 例(2.1%)接受局部放疗。应用 PET-CT 或增强 CT 评估疗效,疗效标准参照 2014 版 Lugano 标准^[12]。疗效标准包括完全缓解(complete remission,CR)、部分缓解(partial response,

PR)、疾病稳定(stable disease,SD)、疾病进展(progressive disease,PD)。总有效率(overall response rate,ORR)为 CR 率及 PR 率之和。

1.4 随访

采用查阅住院和门诊电子病历及电话随访的方式进行随访。随访截止时间为 2021 年 3 月 20 日。完整随访 248 例,失访 40 例(失访率 13.9%),中位随访时间 34.2 个月(范围 1.2~149.2 个月)。完成治疗后处于随访期的患者,前 2 年每 3 个月随访 1 次,第 3 年起每 6 个月随访 1 次。观察等待的患者 3~6 个月随访 1 次。住院或门诊随访内容主要包括患者体能状态、临床症状、全面体检、实验室检查及影像学检查。电话随访主要询问患者体能状态、临床症状、服药情况及外院就诊情况。

1.5 生存评价

无进展生存(progression free survival,PFS)定义为从明确诊断 FL 至疾病进展复发、任何原因死亡或末次随访截止时的间隔时间。OS 定义为从明确诊断 FL 至死亡或末次随访截止时的间隔时间。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析。非正态分布的连续变量以中位数(最小值~最大值)表示,分类变量以例数(构成比)表示。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,各组间生存曲线比较应用 log-rank 检验。单因素及多因素分析应用 Cox 比例风险回归模型。所有检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征

2.1.1 年龄和性别 288 例 FL 患者中位发病年龄 55 岁(21~85 岁),其中 30 岁以下 4 例(1.4%),70 岁以上 26 例(9.0%),大部分集中在 40~70 岁(224 例,74.4%);男 141 例(49.0%),女 147 例(51.0%),男女比例 1.00:1.04。

2.1.2 首发症状,实验室检查及结外受侵 大部分 FL 患者(180 例,62.5%)首次就诊时无明显症状或仅表现为无痛性浅表淋巴结肿大。其他的常见症状包括腹部不适 49 例(17.0%),呼吸道症状 15 例(5.2%),乏力 14 例(4.9%),腰背部不适 10 例(3.5%),下肢水肿 9 例(3.1%),局部疼痛 8 例(2.8%),发热及盗汗各 7 例(2.4%),咽部不适 6 例(2.1%),少见的症状包括便血或黑便、便秘、吞咽困难、恶心呕吐、纳差、消瘦、头晕、颜面部肿胀及手足麻木等。75 例(26.0%)合并 B 症状,48 例(16.7%)ECOG 评分 ≥ 2 。77 例(26.7%)初诊时

血红蛋白 <120 g/L, 57例(19.8%)乳酸脱氢酶(LDH)升高, 154例(53.5%)血 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)升高, 36例(12.5%)乙肝表面抗原(HBs-Ag)阳性。根据骨髓活检病理结果, 120例(41.7%)初诊时FL骨髓侵犯。115例(39.9%)合并结外器官受侵, 最常见的受累部位是胃肠道, 有38例(13.2%), 其次是骨骼35例(12.2%); 其他结外受累部位包括腮腺18例(6.3%), 胸膜15例(5.2%), 肝、肺及腹膜各8例(2.8%), 胰腺7例(2.4%), 肌肉及软组织6例(2.1%), 皮肤及甲状腺各3例(1.0%), 肾脏及肾上腺各2例(0.7%), 乳腺、女性生殖系统、心包、椎管、眼眶及唾液腺各1例(0.3%)。

2.1.3 临床分期及病理分级 225例(78.1%)患者基线行全身PET-CT评估及分期, 其余患者均应

用增强CT进行评估及分期。279例(96.9%)基线行骨髓穿刺并活检术明确骨髓有无受侵。根据改良Ann Arbor分期标准, 47例(16.3%)患者处于I~II期, 241例(83.7%)患者处于III~IV期。病理分级上, FL 1~2级最多见, 有168例(58.3%), 其次是FL 3A级71例(24.7%), FL 3B级10例(3.5%); 5例(1.7%)诊断为FL 3级, 无法归类为3A或3B级; 28例(9.7%)患者初诊时FL合并DLBCL(复合FL), 另外有6例(2.1%)诊断为FL, 因病理组织标本较少无法进一步分级。Ki-67指数中位数30%(范围5%~90%), 有174例(60.4%)Ki-67指数 $\leq 30\%$ 。行PET-CT评估的初诊患者, 基线SUV_{max}中位值为10.1(范围2.4~32.0)。288例FL患者的基线特征, 详见表1。

表1 288例FL患者的基线特征

临床特征	总体(288例)	系统治疗组(242例)	观察等待组(40例)	放疗组(6例)
中位年龄(范围)/岁	55(21~85)	54(21~84)	55(34~85)	65(37~80)
男性	141(49.0)	108(44.6)	28(70.0)	5(83.3)
年龄 ≥ 60 岁	108(37.5)	85(35.1)	19(47.5)	4(66.7)
组织学分级				
1~2级	168(58.3)	126(52.1)	37(92.5)	5(83.3)
3A级	71(24.7)	68(28.1)	3(7.5)	0
3B级	10(3.5)	10(4.1)	0	0
FL合并DLBCL	28(9.7)	27(11.2)	0	1(16.7)
其他	11(3.8)	11(4.5)	0	0
Ann Arbor III~IV期	241(83.7)	204(84.3)	36(90.0)	1(16.7)
ECOG评分 ≥ 2 分	48(16.7)	44(18.2)	3(7.5)	1(16.7)
合并B症状	75(26.0)	73(30.2)	2(5.0)	0
血红蛋白 <120 g/L	77(26.7)	69(28.5)	6(15.0)	2(33.3)
LDH升高	57(19.8)	53(21.9)	4(10.0)	0
血 $\beta 2$ -MG升高	154(53.5)	143(59.1)	10(25.0)	1(16.7)
HBs-Ag阳性	36(12.5)	33(13.6)	3(7.5)	0
骨髓受侵	120(41.7)	109(45.0)	11(27.5)	0
淋巴结区域 >4	193(67.0)	165(68.2)	26(65.0)	2(33.3)
大肿物(直径 >6 cm)	83(28.8)	83(34.3)	0	0
结外器官受侵 ≥ 2	78(27.1)	76(31.4)	2(5.0)	0
FLIPI(273例)				
低-中危(0~2分)	153(56.0)	128(55.4)	21(58.3)	4(66.7)
高危(3~5分)	120(44.0)	103(44.6)	15(41.7)	2(33.3)
FLIPI-2(269例)				
低-中危(0~2分)	166(61.7)	133(57.8)	28(84.8)	5(83.3)
高危(3~5分)	103(38.3)	97(42.2)	5(15.2)	1(16.7)
PRIMA预后指数(268例)				
低-中危(0~1分)	182(67.9)	149(64.8)	29(87.9)	4(80.0)
高危(2分)	86(32.1)	81(35.2)	4(12.1)	1(20.0)

2.2 治疗方案及疗效评价

2.2.1 治疗方案 一线治疗接受化疗和(或)免疫治疗的242例患者中, 92.1%(223例)接受利妥昔单抗靶向治疗, 最常用的治疗方案为R-CHOP样方案(包括R-CHOP、R2-CHOP、R-CDOP、R-CVP、R-DA-EPOCH), 有184例(76.0%); 19例(7.9%)接受单纯化疗。91.7%(222例)患者接受4个周期及以上治疗, 而77.7%(188例)接受6个周期及以上治疗。免疫化疗后37.2%(90例)

患者接受维持治疗, 其中应用利妥昔单抗维持73例, 应用来那度胺维持17例。

2.2.2 疗效评价 一线治疗接受化疗和(或)免疫治疗的242例患者中, 233例(96.3%)患者可评估终末疗效, 总体ORR为89.7%(209/233), 总体CR率为70.4%(164/233)。因大部分患者接受R-CHOP样方案免疫化疗, 接受其他方案治疗的患者较少且基线特征不均衡, 故不同方案疗效间未进行比较(表2)。

2.3 疾病转归及生存分析

2.3.1 疾病转归 本研究随访期间 80 例 (27.8%) 患者出现病情进展或复发。70 例患者化疗和(或)免疫治疗后进展或复发, 其中 25 例 (11.6%) 开始治疗后 1 年内复发, 45 例 (24.1%) 开始治疗后 2 年内复发, 43 例 (17.8%) 多次复发 (复发次数 ≥ 2)。观察等待后复发及放疗后复发患者各 5 例。22 例 (7.6%) 患者发生死亡, 其中 4 例患者化疗间期死亡 (第 1 例因 1 个周期化疗后消化道出血、失血性休克死亡, 第 2 例因 1 个周期化疗后肺栓塞死亡, 第 3 例因 3 个周期化疗后 FL 病情进展死亡, 第 4 例因 5 个周期化疗后院外死亡, 死亡原因不详), 18 例患者治疗结束后在院外死亡。16 例 (6.6%) 化疗后发生组织学转化 (经病理学确诊), 其中 15 例向 DLBCL 转化, 1 例向伯基特淋巴瘤 (Burkitt lymphoma, BL) 转化。

2.3.2 生存评价 因治疗方案较为多样, 本研究选取病例数最多的 R-CHOP 样组 (184 例) 进行生存分析。结果显示 3 年 OS 率为 94.4%, 中位生存时间未达到; 3 年 PFS 率为 71.5%, 中位 PFS 时间为 93.0 个月 (95%CI 70.4~115.5 个月) (图 1)。

根据一线 R-CHOP 样方案治疗后终末疗效评

价分为 CR 组 (130 例) 和 PR 组 (32 例), 2 组 3 年 OS 率分别为 98.0% 和 96.6% ($P=0.494$), 3 年 PFS 率分别为 80.0% 和 70.5% ($P=0.264$), 见图 2。按组织学分级行分层分析, FL 1~3A 级患者中, CR 组 (100 例) 和 PR 组 (29 例) 3 年 OS 率分别为 98.7% 和 96.3% ($P=0.935$), 3 年 PFS 率分别为 79.4% 和 70.5% ($P=0.284$); FL 3B 级及复合 FL 患者中 CR 组 (23 例) 和 PR 组 (1 例), 因 PR 组患者例数少, 未行 2 组间生存比较分析。

R-CHOP 样组患者疾病缓解后分为维持组 (73 例) 和非维持组 (89 例), 2 组 3 年 OS 率分别为 100.0% 和 95.9% ($P=0.059$), 3 年 PFS 率分别为 85.3% 和 72.7% ($P=0.156$)。按组织学分级分层分析, FL 1~3A 级患者, 维持组 (63 例) 和非维持组 (66 例) 3 年 OS 率分别为 100.0% 和 98.1% ($P=0.145$), 3 年 PFS 率分别为 88.4% 和 68.5% ($P=0.040$), 提示 FL 1~3A 级患者维持治疗 PFS 获益, 但 OS 无明显获益; FL 3B 级及复合 FL 患者, 维持组 (7 例) 和非维持组 (17 例) 3 年 OS 率分别为 100.0% 和 85.7% ($P=0.308$), 3 年 PFS 率分别为 53.6% 和 81.3% ($P=0.338$), 2 组 3 年 OS 率及 PFS 率比较差异均无统计学意义 (图 3)。

表 2 242 例患者的一线治疗方案和终末疗效评估

一线治疗方案	可评估的 例数/总例数	ORR	CR	PR	SD+PD
例 (%)					
“无化疗”方案					
利妥昔单抗单药	2/2	2(100.0)	2(100.0)	0	0
利妥昔单抗+来那度胺	21/22	19(90.5)	10(47.6)	9(42.9)	2(9.5)
免疫化疗					
利妥昔单抗+CHOP 样方案	177/184	162(91.5)	130(73.4)	32(18.1)	15(8.5)
利妥昔单抗+苯达莫司汀	5/5	5(100.0)	5(100.0)	0	0
利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺/米托蒽醌+泼尼松	6/6	4(66.7)	4(66.7)	0	2(33.3)
利妥昔单抗+克拉屈滨	4/4	4(100.0)	3(75.0)	1(25.0)	0
单纯化疗					
CHOP 样方案	17/18	12(70.6)	9(52.9)	3(17.7)	5(29.4)
氟达拉滨+环磷酰胺	1/1	1(100.0)	1(100.0)	0	0
合计	233/242	209(89.7)	164(70.4)	45(19.3)	24(10.3)

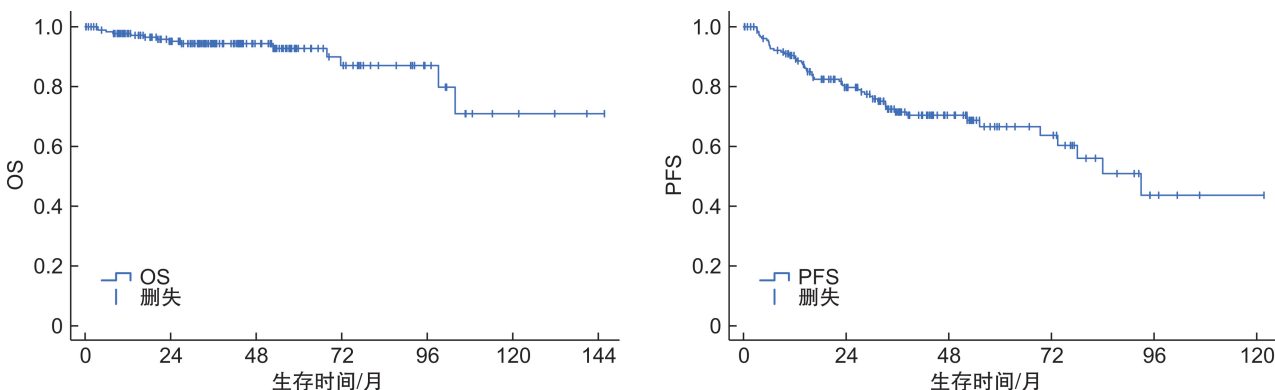


图 1 184 例 R-CHOP 样组患者生存分析

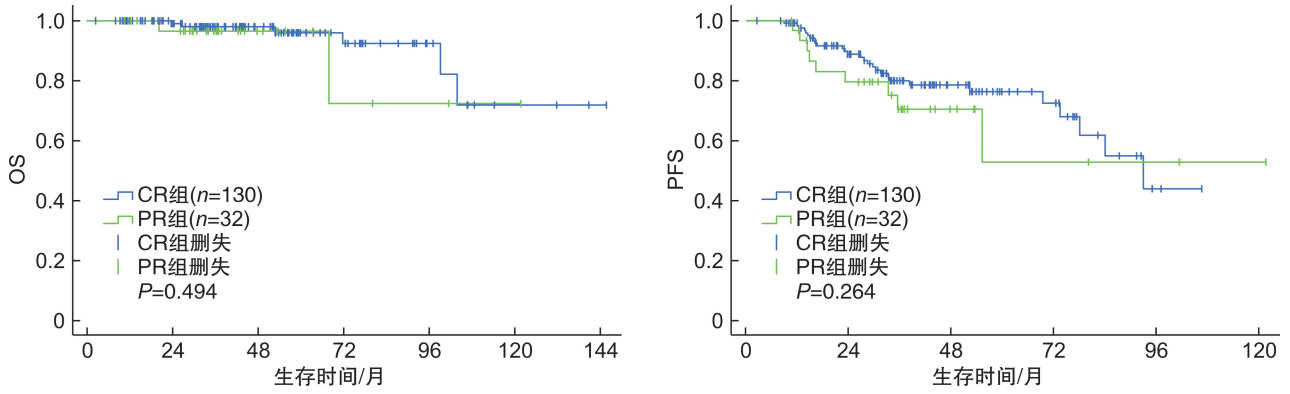
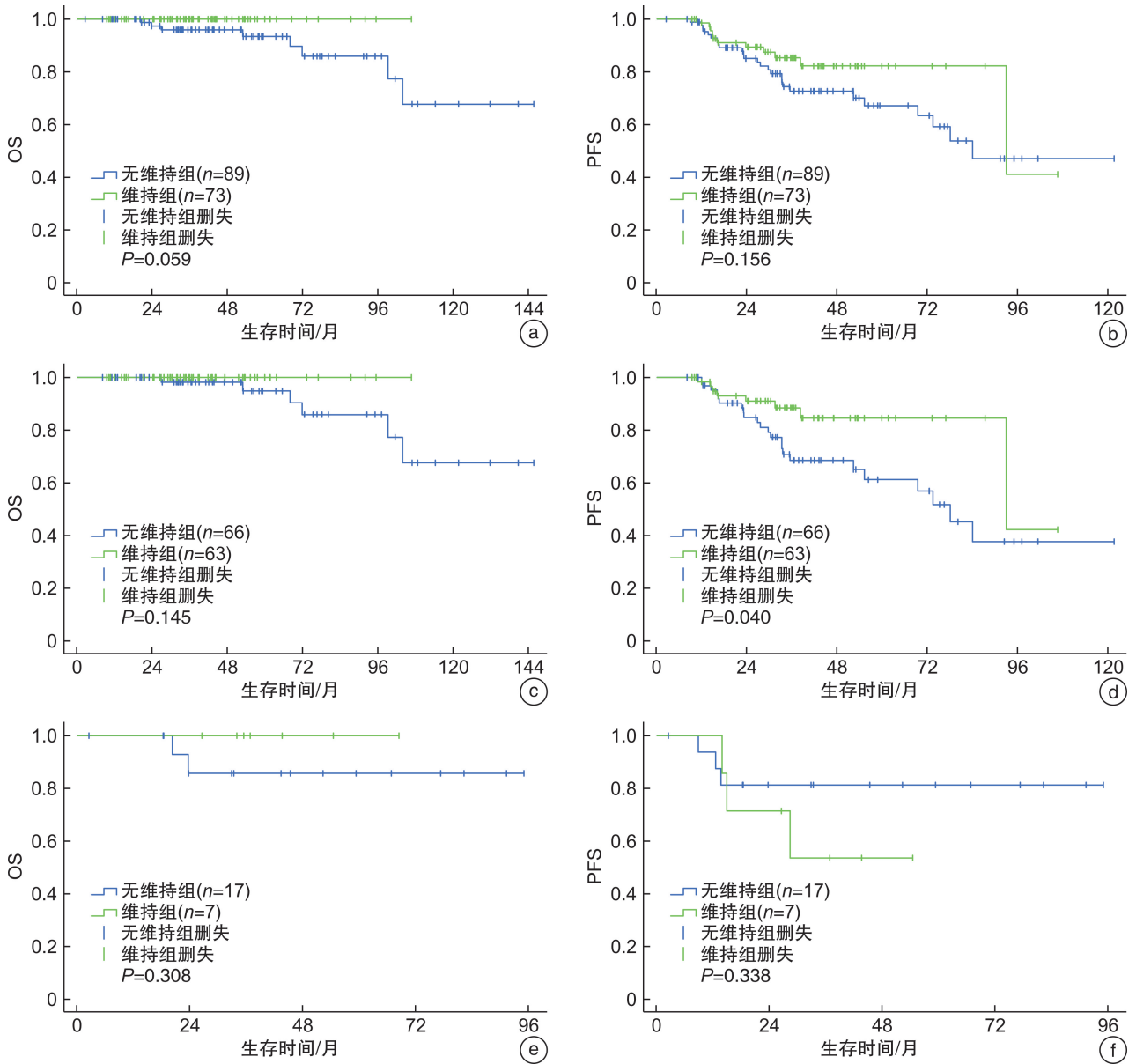


图 2 R-CHOP 样方案治疗后 CR 组与 PR 组生存比较



a: 维持组和非维持组 OS; b: 维持组和非维持组 PFS; c: FL 1~3A 级患者维持组和非维持组 OS; d: FL 1~3A 级患者维持组和非维持组 PFS; e: FL 3B 级及复合 FL 患者维持组和非维持组 OS; f: FL 3B 级及复合 FL 患者维持组和非维持组 PFS。

图 3 R-CHOP 样治疗后维持治疗与生存分析

接受 R-CHOP 样方案的患者中 73 例接受维持治疗,按维持治疗药物的不同分为利妥昔单抗维持组(66 例)和来那度胺维持组(7 例)。利妥昔单抗维持治疗患者中位随访时间 37.7(9.3~106.6)个月,来那度胺维持患者中位随访时间 27.5(9.9~36.8)个月,2 组 3 年 OS 率均为 100.0%,3 年 PFS 率分别为 82.7%和 80.0%($P=0.569$),2 组 3 年 OS 率及 PFS 率比较差异均无统计学意义。

2.4 预后影响因素分析

2.4.1 单因素分析 将年龄、性别、组织分级、分期、ECOG 评分、B 症状、血红蛋白、LDH、 β_2 -MG、骨髓受侵、受累淋巴结区 >4 、大肿块(最大直径 >6 cm)、 ≥ 2 个结外器官受侵、Ki-67 $>30\%$ 等指标纳入单因素分析。FL 3B 级及复合 FL、ECOG 评分 ≥ 1 分、血红蛋白 <120 g/L、LDH 升高、 β_2 -MG 升高为影响 OS 的不良预后因素($P<0.05$)。ECOG 评分 ≥ 1 分、骨髓受侵、4 个以上淋巴结区受侵、2 个及以上结外器官受侵为影响 PFS 的不良预后因素($P<0.05$)(表 3)。

2.4.2 多因素分析 将在单因素分析中对预后影响有统计学意义及临床上认为对预后有影响的指标纳入 Cox 比例风险回归模型中进行多因素分析,结果显示 FL 3B 级及复合 FL($HR 23.40, 95\%CI 5.05\sim 108.31, P<0.001$)和 ECOG 评分 ≥ 1 分($HR 8.34, 95\%CI 1.88\sim 36.96, P=0.005$)是影响 OS 的独立危险因素。而只有 ECOG 评分 ≥ 1 分($HR 2.01, 95\%CI 1.11\sim 3.65, P=0.022$)是影响 PFS 的独立危险因素(表 4)。

表 3 184 例 R-CHOP 样组患者预后的单因素分析

变量	3 年 PFS 率/%	P	3 年 OS 率/%	P
组织分级		0.053		<0.001
1~3A 级	72.4		99.0	
3B 级+复合 FL	61.9		77.1	
ECOG 评分		0.014		0.043
≥ 1 分	63.5		91.6	
0 分	78.1		96.4	
B 症状		0.320		0.088
有	69.1		89.8	
无	72.2		96.2	
血红蛋白		0.091		0.011
<120 g/L	65.2		86.5	
≥ 120 g/L	76.0		97.3	
LDH		0.398		0.002
升高	72.1		84.1	
正常	73.0		97.4	
β_2 -MG		0.244		0.047
升高	72.5		92.0	
正常	72.2		97.9	
骨髓受侵		0.022		0.310
是	63.2		93.4	
否	80.6		95.0	
受累淋巴结区域 >4		0.014		0.485
是	65.4		93.9	
否	78.1		95.6	
结外器官受侵 ≥ 2		0.017		0.135
是	61.4		91.0	
否	76.3		96.2	

表 4 184 例 R-CHOP 样组患者预后的多因素分析

变量	PFS		OS	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
FL 3B 级+复合 FL			23.40(5.05~108.31)	<0.001
ECOG 评分 ≥ 1 分	2.01(1.11~3.65)	0.022	8.34(1.88~36.96)	0.005

3 讨论

FL 多见于中老年人,欧美国家中位发病年龄 65 岁,女性略多于男性^[13]。本研究中 FL 患者中位年龄 55 岁,主要集中在 40~70 岁,男女比例基本相等,发病年龄低于欧美国家,与国内研究报道基本一致^[14]。我国 FL 患者人口学特点与国外不同。

FL 是常见惰性淋巴瘤之一,缺乏特异性症状,病情进展缓慢。本研究发现,62.5%患者初诊时无明显症状或仅表现为无痛性浅表淋巴结肿大。初诊时只有 26.0%患者伴有 B 症状及 26.7%合并贫血。住院 FL 患者中晚期比例较高(III~IV 期占 83.7%)。本研究中 FL 骨髓受侵(41.7%)及结外

器官受侵(39.9%)比例高于国内其他中心报道^[14-15],考虑可能与本中心 FL 患者骨髓穿刺活检(96.9%)及全身 PET-CT(78.1%)比例高有关。PET-CT 在 FL 分期、疗效评估、预后预测方面有重要作用^[12,16-18],尤其在结外器官受累、肿瘤侵袭性及扩散性方面可提供丰富的信息,临床上值得广泛推广。FL 患者临床症状与病变范围及肿瘤负荷不呈正相关,需要全面评估,正确分期及危险分层,指导个体化治疗,改善预后。

相对于其他类型淋巴瘤,FL 总体预后较好,尤其是利妥昔单抗的应用可明显改善 FL 患者的生存^[19]。国外研究报道 FL 中位生存可达 20 年^[6],国内缺乏长期生存资料。本研究选取例数最多的

R-CHOP 样组(184例)进行预后相关分析,3年OS率为94.4%,中位OS时间未达到;3年PFS率为71.5%,中位PFS时间为93.0个月。多因素分析提示,FL 3B级及复合FL和ECOG评分 ≥ 1 分是影响OS的独立危险因素($P < 0.05$);而只有ECOG评分 ≥ 1 分是影响PFS的独立危险因素($P = 0.022$)。既往研究报道^[20-22],Ⅲ~Ⅳ期、骨髓受侵、4个以上淋巴结区受累、大肿块(最大直径 > 6 cm)、高Ki-67($> 30\%$)及基线高SUV_{max}等指标是FL独立不良预后因素,但本研究多因素分析中均未见明显统计学差异。本研究85%患者接受 ≥ 6 个周期免疫化疗,规范化及足疗程治疗可能减弱了上述因素对生存的不良影响。

FL对免疫化疗敏感性好,一线化疗反应率高,但容易复发,早期复发患者预后不容乐观。Casulo等^[7]报道一线R-CHOP方案治疗的1~3A级Ⅱ~Ⅳ期患者POD24发生率为19%,5年生存率为34%~50%。本研究中,21.3%(32例)患者R-CHOP样方案治疗后出现POD24,5年生存率为57.3%,略高于国内外相关报道^[5,7,23],此差异可能与本研究73例患者R-CHOP样方案治疗后接受维持治疗有关,而Casulo等^[7]研究中未进行维持治疗。POD24患者5年OS率明显低于非POD24患者(57.3% vs 94.2%, $P < 0.001$)。因此,POD24为强有力的不良预后预测指标。如何早期识别POD24患者并制定个体化治疗方案,是目前FL的研究热点。除了POD24,组织学转化是影响FL预后的另一重要因素。既往研究认为化疗后组织转化的FL患者预后差,中位生存时间1~2年^[8]。Wagner-Johnston等^[9]报道利妥昔单抗时代FL组织学转化后中位生存时间可达5年。本研究随访期间16例(6.6%)FL患者化疗后发生组织学转化,中位确诊至转化时间37.6(5.4~118.8)个月,3年PFS率为25.0%,3年OS率为87.1%,转化后15个月OS率为65.6%,预后明显比无组织学转化患者差。目前缺乏特异的生物标记物或预测模型能够在初诊时预测组织转化风险,并且对此类患者尚无统一治疗方案,需要更多前瞻性临床研究探索。

FL是惰性淋巴瘤,自然病程长,大部分不可治愈,治疗原则是控制病情、延缓复发进展、减少治疗相关毒性、提高生活质量。CR通常被作为一线治疗首要目标^[24],但相关证据来自利妥昔单抗前时代。在利妥昔单抗时代,一线治疗结束后达CR与PR在总生存上有无差异尚无定论。本研究发现,一线R-CHOP样方案治疗后CR和PR患者3年OS率(98.0% vs 96.6%, $P = 0.494$)及3年PFS率(80.0% vs 70.5%, $P = 0.264$)差异均无统计学意义,但生存曲线可见二者在5年后总生存出现差

异趋势,因此增加样本量及延长随访时间有可能发现2组生存上的差异。

PRIMA研究长期随访结果证实^[25],FL 1~3A级患者一线免疫化疗后利妥昔单抗维持治疗可明显延长PFS,而对OS无明显影响。国内有一项研究^[26]提示一线R-CHOP方案治疗后利妥昔单抗维持治疗均能改善PFS和OS。本研究发现,FL 1~3A级患者R-CHOP方案免疫化疗后维持治疗可使PFS获益,OS获益不显著,与PRIMA研究结论一致。另外,本研究维持治疗方案包括利妥昔单抗和来那度胺两种药物,2组3年PFS率分别为82.7%和80.0%($P = 0.569$),3年OS率均为100.0%,但来那度胺维持组样本量较少(7例),随访时间较短27.5(9.9~36.8)个月,无法证实利妥昔单抗和来那度胺维持有无生存差异。来那度胺作为口服免疫调节剂,维持治疗不需要住院治疗,方便实用,尤其是对于特殊时期(如新型冠状病毒肺炎疫情)无法住院及偏远地区不能频繁住院患者控制病情意义重大。然而,目前FL患者来那度胺维持治疗缺乏大数据支持,维持剂量及维持时间也无定论,需要前瞻性、大规模、随机对照临床试验进一步探究来那度胺在FL维持治疗的意义。

本研究发现,FL早期复发(POD24)及化疗后组织学转化患者预后较差。一线R-CHOP样方案治疗的FL 1~3A级患者,终末疗效CR组和PR组生存差异无统计学意义,并且维持治疗PFS获益,OS获益不显著。对FL 1~3A级患者的一线治疗,相比于缓解的深度,更看重通过维持治疗对疾病持续控制以达到长期缓解的目的,与利妥昔单抗前时代的治疗目标已不相同,也是现在和将来治疗策略发展的方向。另外,来那度胺和利妥昔单抗维持治疗生存获益可能相似,需要大规模随机对照临床试验验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Teras LR, Desantis CE, Cerhan JR, et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(6):443-459.
- [2] 李小秋,李甘地,高子芬,等. 中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例10002例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2012, 11(2):111-115.
- [3] 周立强,李晔雄,孙云田,等. 非霍奇金淋巴瘤1125例临床病理分析[J]. 癌症进展, 2006, 4(5):391-397.
- [4] Batlevi CL, Sha F, Alperovich A, et al. Follicular lymphoma in the modern era: survival, treatment outcomes, and identification of high-risk subgroups[J]. Blood Cancer J, 2020, 10(7):74.
- [5] Engelhard M. Anti-CD20 antibody treatment of non-Hodgkin lymphomas[J]. Clin Immunol, 2016, 172:101-104.

- [6] Provencio M, Sabin P, Gomez-Codina J, et al. Impact of treatment in long-term survival patients with follicular lymphoma: A Spanish Lymphoma Oncology Group registry[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177204.
- [7] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23): 2516-2522.
- [8] Al-Tourah AJ, Gill KK, Chhanabhai M, et al. Population-based analysis of incidence and outcome of transformed non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(32): 5165-5169.
- [9] Wagner-Johnston ND, Link BK, Byrtek M, et al. Outcomes of transformed follicular lymphoma in the modern era: a report from the National LymphoCare Study(NLCS)[J]. *Blood*, 2015, 126(7): 851-857.
- [10] Ambinder AJ, Shenoy PJ, Malik N, et al. Exploring risk factors for follicular lymphoma[J]. *Adv Hematol*, 2012, 2012: 626035.
- [11] Sabattini E, Bacci F, Sagrmoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. *Pathologica*, 2010, 102(3): 83-87.
- [12] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3059-3068.
- [13] Junlen HR, Peterson S, Kimby E, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study[J]. *Leukemia*, 2015, 29(3): 668-676.
- [14] 王楠, 许彭鹏, 王黎, 等. 利妥昔单抗联合化疗治疗 229 例滤泡性淋巴瘤患者的预后研究[J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(1): 46-51.
- [15] 吕柯冰, 李鑫, 左伟莉, 等. 不同年龄组低级别滤泡淋巴瘤的临床特征及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(16): 811-816.
- [16] Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27): 3048-3058.
- [17] Gallamini A, Borra A. FDG-PET Scan: a new Paradigm for Follicular Lymphoma Management[J]. *Mediter J Hematol Infect Dis*, 2017, 9(1): e2017029.
- [18] 孙悦, 许宏, 郭振清, 等. 探索¹⁸F-FDG PET/CT SUVmax, SUVsum 及病理 Ki67 表达等在非霍奇金淋巴瘤中的临床应用价值[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1): 18-23.
- [19] Fisher RI, Leblanc M, Press OW, et al. New treatment options have changed the survival of patients with follicular lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(33): 8447-8452.
- [20] Rajai H, Bodor C, Balogh Z, et al. Impact of the reactive microenvironment on the bone marrow involvement of follicular lymphoma [J]. *Histopathology*, 2012, 60(6B): E66-E75.
- [21] Sorigue M, Sancho JM. Current prognostic and predictive factors in follicular lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(2): 209-227.
- [22] Lopci E, Zannoni L, Chiti A, et al. FDG PET/CT predictive role in follicular lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2012, 39(5): 864-871.
- [23] 卢可, 韩雪, 张会来. 早期复发进展滤泡性淋巴瘤的预后及危险因素分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(7): 344-349.
- [24] Bachy E, Brice P, Delarue R, et al. Long-term follow-up of patients with newly diagnosed follicular lymphoma in the prirituximab era: effect of response quality on survival—A study from the groupe d'etude des lymphomes de l'adulte[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(5): 822-829.
- [25] Bachy E, Seymour JF, Feugier P, et al. Sustained Progression-Free Survival Benefit of Rituximab Maintenance in Patients With Follicular Lymphoma: Long-Term Results of the PRIMA Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2815-2824.
- [26] Zhou Y, Qin Y, He X, et al. Long-term survival and prognostic analysis of advanced stage follicular lymphoma in the rituximab era: A China single-center retrospective study[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2021, 17(3): 289-299.

(收稿日期: 2021-08-08)