

青中年高级别 B 细胞淋巴瘤患者 27 例临床分析

王媛¹ 吕桂阳² 赵鹏³ 王玲²

(1 青岛大学医学部,山东 青岛 266071; 2 青岛市中心医院血液科; 3 青岛市中心医院生物治疗中心)

[摘要] **目的** 分析青中年高级别 B 细胞淋巴瘤(HGBL)患者的临床特征、治疗效果与预后。**方法** 回顾性分析 27 例青中年 HGBL 患者的临床资料。**结果** 在 27 例青中年 HGBL 患者中,相较于 HGBL 非特指型(HGBL-NOS)患者,Ann Arbor 分期晚、aaIPI 评分高、结外受侵器官多、骨髓累及在双重/三重打击淋巴瘤(HGBL-DT)患者中更常见,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在近期疗效对比中,HGBL-NOS 患者的总有效率优于 HGBL-DT 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在远期疗效对比中,HGBL-NOS 患者的疾病无进展生存期与总生存期均优于 HGBL-DT 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在 6 例早期 HGBL-NOS 患者中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案的治疗者 3 例,接受高强度化疗方案的治疗者 3 例,其疗效均达到缓解。在 9 例晚期 HGBL-NOS 患者中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案的治疗者 8 例,其中 5 例疗效达到缓解;接受高强度化疗方案的治疗者 1 例,该患者疗效达到 CR。**结论** 在青中年患者中,HGBL-DT 较 HGBL-NOS 侵袭性更强、预后更差,HGBL-DT 患者可以考虑行高强度化疗方案治疗。

[关键词] 淋巴瘤,B 细胞;化学疗法;肿瘤,局部灌注;无进展生存期;疗效比较研究;预后

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

CLINICAL ANALYSIS OF HIGH-GRADE B-CELL LYMPHOMA IN 27 YOUNG AND MIDDLE-AGED PATIENTS WANG Yuan, LYU Guiyang, ZHAO Peng, WANG Ling (Faculty of Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[ABSTRACT] **Objective** To analyze the clinical features, therapeutic effects, and prognosis of high-grade B-cell lymphoma (HGBL) in young and middle-aged patients. **Methods** The clinical data of 27 young and middle-aged patients with HGBL were analyzed retrospectively. **Results** In 27 young and middle-aged patients with HGBL, advanced Ann Arbor stage, high age-adjusted international prognostic index score, many extranodal organ involvement, and bone marrow involvement were more common in patients with double/triple-hit lymphoma (HGBL-DT) compared with patients with HGBL, not otherwise specified (HGBL-NOS) ($P < 0.05$). In the short-term efficacy comparison, the overall response rate of patients with HGBL-NOS was significantly higher than that of patients with HGBL-DT ($P < 0.05$). In the long-term efficacy comparison, the progression free survival and overall survival of patients with HGBL-NOS were both significantly superior to those of patients with HGBL-DT ($P < 0.05$). In 6 patients with early HGBL-NOS, remission was achieved in both 3 patients treated with the R-CHOP/EPOCH regimen and 3 patients treated with the high-intensity chemotherapy regimen. In 9 patients with advanced HGBL-NOS, 5 of 8 patients treated with the R-CHOP/EPOCH regimen achieved remission, and 1 patient who was treated with the high-intensity chemotherapy regimen achieved remission. **Conclusion** HGBL-DT is more aggressive than HGBL-NOS in young and middle-aged patients, with worse prognosis. The high-intensity chemotherapy regimen may be considered for patients with HGBL-DT.

[KEY WORDS] Lymphoma, B-cell; Chemotherapy, cancer, regional perfusion; Progression-free survival; Comparative effectiveness research; Prognosis

高级别 B 细胞淋巴瘤(HGBL)是 2016 年世界卫生组织(WHO)淋巴瘤分类中被重新定义的一类强侵袭性肿瘤^[1-2]。该类别取消了 2008 年 WHO 淋巴瘤分类当中的“形态学介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)和伯基特淋巴瘤(BL)之间不能分类的 B 细胞淋巴瘤”的暂定分类,将这一类病例重新命名为“HGBL”,该病患者大多数以明显的基因重排为特征——伴有 MYC、BCL2 和(或)BCL6 基因重排,被称为双重/三重打击淋巴瘤(HGBL-DT);还有一个

子集则不具有这些基因重排的高级形态特征,被称为 HGBL 非特指型(HGBL-NOS)^[1,3]。与大多数 B 细胞淋巴瘤相比,HGBL 患者预后较差^[2]。迄今为止,由于这类疾病的罕见性,有关最佳治疗方案的证据仍然有限^[4]。HGBL 好发于成年人,中位发病年龄为 60 岁左右^[2-3]。值得注意的是,HGBL 在年龄小于 60 岁人群中的发病率呈逐年上升趋势^[2-3]。本研究对 2016—2022 年青岛市中心医院与青岛大学附属医院收治的 27 例青中年 HGBL 患者的临床资料进行回顾性分析,探讨青中年 HGBL 患者的发病特点,旨在提高 HGBL 患者的早期发现率、诊断阳性率,并优化 HGBL 治疗策略。现将研究结果报告如下。

[收稿日期] 2023-09-23; **[修订日期]** 2023-11-17

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(202003040-374)

[通讯作者] 王玲,Email:wldoctor@126.com

1 资料与方法

收集青岛市中心医院与青岛大学附属医院于 2016—2022 年收治的 27 例青中年 HGBL 患者的临床资料。患者纳入标准:①根据 2016 版 WHO 淋巴瘤组织肿瘤分型标准,经过 FISH 检测及病理检查明确诊断为 HGBL 患者,而且既往未进行任何治疗;②所有纳入的患者的年龄均小于 60 岁;③原发性 HGBL,排除严重免疫缺陷、合并其他肿瘤的患者;④所有纳入患者初治均接受化疗为主的方案 3 周期及以上;⑤所有的患者均具备完整的临床病理学资料。所有纳入患者均在确诊后接受治疗,初治方案包括了 R-CHOP/EPOCH 方案及高强度化疗方案(包括 DA-EPOCH-R、R-HyperCVAD/MA 方案)。部分在初治未获得完全缓解(CR)或治疗后复发的患者,换用其他二线治疗方案或辅助放疗。2 例经治疗达到 CR 的患者接受自体造血干细胞移植。

收集患者的性别、年龄、临床分期、年龄调整的国际预后指数(aaIPI)评分、治疗前的乳酸脱氢酶(LDH)和血清 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)水平、Ki-67 表达情况、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、有无 B 症状、细胞起源、是否为双表达淋巴瘤(DEL)、结外器官累及数量、有无骨髓累及、有无中枢受累、治疗方案、疗效、疾病无进展生存期(PFS)以及总生存期(OS)等的资料。根据 Lugano 评效标准进行近期疗效评价,分为 CR、部分缓解(PR)、稳定(SD)以及疾病进展(PD)。总有效率(ORR)为 CR+PR。按照 Ann Arbor 分期标准进行临床分期。DEL 定义为通过免疫组织化学检测肿瘤组织中 MYC 蛋白表达率 $\geq 40\%$ 和 Bcl-2 蛋白表达率 $\geq 50\%$ 。细胞起源根据 Hans 免疫分型标准分为生发中心来源的淋巴瘤(GCB)以及非生发中心来源的淋巴瘤(non-GCB)。OS 定义为从确诊时间至因任何原因死亡的时间或截至末次随访时间。PFS 定义为从接受治疗开始,至观察到 PD、复发、发生因任何病因死亡或截至末次随访的时间。两者均以月为单位。所有病例的随访均采用查阅医院电子病历系统和电话随访的形式,随访截至 2022 年 8 月 31 日,中位随访时间为 49(5~75)个月。

采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。采用 Fisher 精确概率法比较不同组别构成比的差异,组间近期疗效比较采用秩和检验。采用 Log-rank 检验比较不同组间累计生存率差异。检验水准设为双侧 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征分析

本研究纳入的 27 例 HGBL 患者中,HGBL-NOS 患者 15 例,HGBL-DT 患者 12 例,中位年龄为 51(33~58)岁。首发症状多为不明原因的发热、无痛性淋巴结肿大、体质量下降、腹痛和腹胀。常见的结外侵犯部位包括消化道、骨骼、肌肉、乳腺、肝脏、骨髓、中枢神经系统等。相较于 HGBL-NOS,Ann Arbor 分期晚、aaIPI 评分高、结外受侵器官多、骨髓累及在 HGBL-DT 患者中更常见,差异具有统计学意义($P < 0.05$);HGBL-NOS 患者的性别、有无 B 症状、细胞起源、Ki-67 表达情况、ECOG 评分、是否为 DEL、治疗前的血清 LDH 与 $\beta 2$ -MG 水平等与 HGBL-DT 患者相比较,差异均无显著统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 近期疗效分析

27 例 HGBL 患者确诊以后均接受了化疗,12 例 HGBL-DT 患者的疗效评价为 CR 3 例,PR 1 例,SD 4 例,PD 4 例,ORR 为 33.3%;15 例 HGBL-NOS 患者疗效评价为 CR 7 例,PR 5 例,SD 2 例,PD 1 例,ORR 为 80.0%。经比较 HGBL-NOS 患者的 ORR 明显优于 HGBL-DT 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

在 12 例 HGBL-DT 患者中,共有 5 例接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗,疗效评价为 SD 3 例,PD 2 例,ORR 为 0;7 例接受高强度化疗方案治疗,疗效评价为 CR 3 例,PR 1 例,SD 1 例,PD 2 例,ORR 为 57.1%。高强度化疗患者的 ORR 与 R-CHOP/EPOCH 患者比较,差异无显著性($P > 0.05$)。

在 6 例早期 HGBL-NOS 患者当中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗者 3 例,接受高强度化疗方案治疗者 3 例,疗效达缓解(CR+PR)。在 9 例晚期 HGBL-NOS 患者中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗者 8 例,5 例疗效达到缓解(CR+PR);接受高强度化疗方案治疗者 1 例,疗效达到 CR 且持续随访中。

2.3 远期疗效分析

HGBL-DT 患者的中位 PFS 为 5(3~47)个月,中位 OS 为 11(7~48)个月。HGBL-NOS 患者的中位 PFS 为 18(5~75)个月,中位 OS 则为 25(11~75)个月。截至随访结束时,存活 6 例,死亡 20 例,失访 1 例。1 例 HGBL-R 患者和 1 例 HGBL-NOS 患者经化疗达到 CR 后联合自体造血干细胞移植,

截至随访结束后 HGBL-NOS 患者未复发且存活, HGBL-DT 患者失访。12 例 HGBL-DT 患者 PFS、OS 较 15 例 HGBL-NOS 患者延长, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.487, 4.900, P < 0.05$)。

在 HGBL-DT 患者中, R-CHOP/EPOCH 治疗患者的中位 PFS、OS 分别为 5、9 个月, 高强度化疗患者的中位 PFS、OS 分别为 10、19 个月, 两组患者 PFS、OS 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 HGBL-NOS 与 HGBL-DT 患者一般资料比较(例)

临床特征	HGBL-NOS 组 (n=15)	HGBL-DT 组 (n=12)	P
性别			
男	5	5	
女	10	7	0.706
B 症状			
有	5	5	
无	10	7	0.706
Ann Arbor 分期			
早期	6	0	
晚期	9	12	0.020
aaIPI 评分			
≤1 分	7	0	
>1 分	8	12	0.008
细胞起源			
non-GCB	3	3	
GCB	12	9	1.000
Ki-67			
<90%	6	4	
≥90%	9	8	1.000
双表达			
是	7	9	
否	8	3	0.239
ECOG 评分			
<2 分	11	5	
≥2 分	4	7	0.130
血清 LDH			
正常	4	3	
升高	11	9	1.000
β2-MG			
正常	9	7	
升高	6	5	1.000
骨髓侵犯			
有	0	4	
无	15	8	0.028
中枢侵犯			
有	0	2	
无	15	10	0.188
结外侵犯			
>1 个	5	10	
≤1 个	10	2	0.021

3 讨 论

侵袭性 B 细胞淋巴瘤是恶性淋巴瘤的常见分

型, 这一类别中的大多数肿瘤是 DLBCL, 但由于发现某些肿瘤的形态学具有 BL 和 DLBCL 的中间特征以及认识到 MYC、BCL2 和 BCL6 基因重排的重要性, WHO 淋巴瘤分类在侵袭性 B 细胞淋巴瘤中引入了一个新的分类, 这个分类被命名为 HGBL, 包括 HGBL-DT 和 HGBL-NOS^[5-6]。

HGBL-DT 为伴有 MYC、BCL2 和(或)BCL6 基因重排的 HGBL, 既往多项对全年龄段人群的研究分析显示, 多数患者 Ann-Abor 分期为晚期、行为状态差 (ECOG ≥ 2 分)、国际预后指数评分 (IPI) 处于中高水平, 大约一半的患者有 2 个或 2 个以上的结外受累部位, 且几乎任何器官都可累及, 其中骨髓、颅脑和胃肠道受累最常见, 预后多不佳^[3]。相较于 HGBL-NOS, HGBL-DT 具有高度侵袭性的临床过程, 化疗无效, 且早期易复发^[7-8]。在本研究中的 27 例青中年 HGBL 患者当中, Ann Arbor 分期晚、aaIPI 评分高、结外受累器官多、骨髓受累在 HGBL-DT 患者中更常见。且其 ORR、PFS 以及 OS 均低于或短于 HGBL-NOS 患者。在本研究当中, 青中年患者 HGBL-DT 所表现出的强侵袭性临床特点与国内外对全年龄段 HGBL-DT 患者的研究结果基本一致。

HGBL-DT 的最佳治疗方案尚在探索当中, 国内外多项研究表明 HGBL-DT 患者接受常规的 R-CHOP/EPOCH 方案治疗在很大程度上不能令人满意, 而高强度化疗方案相比 R-CHOP/EPOCH 方案可显著降低 HGBL-DT 患者的进展风险^[5,7]。一项对 129 例 HGBL-DT 患者的回顾性研究显示, 接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗的患者 ORR 明显低于高强度化疗方案的患者; 与接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗的患者相比, 接受高强度化疗方案治疗的患者 PFS 显著延长^[9]。一项针对 311 例 HGBL-DT 患者的多中心研究发现, 与高强度化疗方案相比, 接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗患者的 ORR 较低, 患者的中位 PFS 也更短^[10]。不过, 由于剂量调整后的高强度化疗方案引起的毒性反应频发, 导致与治疗不良反应有关病死率增高, 因此, 许多年龄大于 60 岁的老年患者不推荐选择高强度化疗方案^[11]。在本研究中, 青中年 HGBL-DT 患者中接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗者与接受高强度化疗方案治疗者均未发生与治疗不良反应有关的死亡。但进一步分析发现两组患者 ORR、PFS、OS 比较均无统计学意义 ($P > 0.05$), 考虑到本研究样本量的局限性, 仍需纳入更多病例进一步探索。

HGBL-NOS 具有介于 BL 和 DLBCL 之间的细胞形态特征,不伴有 MYC、BCL2 和(或)BCL6 基因重排^[12]。对于 HGBL-NOS,国际上亦无统一的标准治疗方案,哪种方案最适合 HGBL-NOS 患者仍有待探讨^[11,13]。值得注意的是,近期有研究表明,早期 HGBL-NOS 患者接受 CHOP 样方案和高强度化疗方案间的生存率没有差异,相较于高强度化疗方案带来的副反应,选择 CHOP 样方案进行治疗更为合适;而晚期 HGBL-NOS 患者,通常表现为强侵袭性、播散性和多个结外器官受累,年龄小于 60 岁的患者选择高强度化疗方案可能更为合适^[11]。本研究的早期 HGBL-NOS 患者中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗者和接受高强度化疗方案治疗者的疗效均达到缓解。在晚期 HGBL-NOS 患者中,接受 R-CHOP/EPOCH 方案治疗的部分患者疗效达到缓解;接受高强度化疗方案治疗者有 1 例,疗效达到 CR 且持续随访中。由于本研究样本量较小未能进行统计学处理,因此,不同分期患者采用不同治疗方案的临床影响仍需扩大样本量进行更细分层的研究。

目前,对于 HGBL 患者是否需要造血干细胞移植尚无一致的国际共识^[14-15]。本研究 27 例青中年患者中 2 例接受自体造血干细胞移植,其中 1 例失访,1 例截止至随访结束仍存活并且未复发,PFS 为 48 个月,OS 为 50 个月。鉴于目前病例数较少,造血干细胞移植是否能改善预后仍需进一步扩大样本量验证。

综上所述,本研究结果显示,青中年 HGBL-DT 患者较 HGBL-NOS 患者肿瘤侵袭性更强、预后更差。高强度化疗方案对于 HGBL-DT 患者可能有更好的疗效,青中年 HGBL-DT 患者应首选高强度化疗方案。至于 HGBL-NOS 患者是否需要根据分期确定治疗方案,由于本研究受限于样本量和回顾性分析的局限性,后续需扩大样本量及开展前瞻性研究来进一步明确。

作者声明:王媛、王玲参与了研究设计;王媛、吕桂阳、赵鹏、王玲参与了论文的写作与修改。所有作者均阅读并同意该论文,且声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] SWERDLOW S H, CAMPO E, PILERI S A, et al. The 2016

revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J]. *Blood*, 2016,127(20):2375-2390.

- [2] GANAPATHI K A, BROWN L E, PRAKASH S, et al. New developments in non-hodgkin lymphoid malignancies[J]. *Pathology*, 2021,53(3):349-366.
- [3] OK C Y, MEDEIROS L J. High-grade B-cell lymphoma: A term re-purposed in the revised WHO classification[J]. *Pathology*, 2020,52(1):68-77.
- [4] 白银银,干惠珠,许新新. 高级别 B 细胞淋巴瘤研究进展[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2020,29(12):765-768.
- [5] DUNLEAVY K. Double-hit lymphoma: Optimizing therapy [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2021(1): 157-163.
- [6] ABRAMSON J S. Hitting back at lymphoma: How do modern diagnostics identify high-risk diffuse large B-cell lymphoma subsets and alter treatment? [J]. *Cancer*, 2019, 125 (18): 3111-3120.
- [7] NOVO M, CASTELLINO A, NICOLOSI M, et al. High-grade B-cell lymphoma: How to diagnose and treat[J]. *Expert Rev Hematol*, 2019,12(7):497-506.
- [8] JONATHAN R, SEHGAL ALISON R, ROTH CHRISTINE G, et al. The effect of therapy on high grade B cell lymphoma, not otherwise specified and outcomes in comparison with double hit lymphoma[J]. *Blood*, 2016,128(22):4224.
- [9] OKI Y, NOORANI M, LIN P, et al. Double hit lymphoma: The MD Anderson Cancer Center clinical experience[J]. *Br J Haematol*, 2014,166(6):891-901.
- [10] PETRICH A M, GANDHI M, JOVANOVIC B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: A multicenter retrospective analysis [J]. *Blood*, 2014,124(15):2354-2361.
- [11] OLSZEWSKI A J, KURT H, EVENS A M. Defining and treating high-grade B-cell lymphoma, NOS[J]. *Blood*, 2022, 140(9):943-954.
- [12] LI S Y, LIN P, MEDEIROS L J. Advances in pathological understanding of high-grade B cell lymphomas[J]. *Expert Rev Hematol*, 2018,11(8):637-648.
- [13] LI J Y, LIU X Y, YAO Z H, et al. High-grade B-cell lymphomas, not otherwise specified: A study of 41 cases[J]. *Cancer Manag Res*, 2020,12:1903-1912.
- [14] HERRERA A F, MEI M, LOW L, et al. Relapsed or refractory double-expressor and double-hit lymphomas have inferior progression-free survival after autologous stem-cell transplantation[J]. *J Clin Oncol*, 2017,35(1):24-31.
- [15] HERRERA A F, RODIG S J, SONG J Y, et al. Outcomes after allogeneic stem cell transplantation in patients with double-hit and double-expressor lymphoma[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018,24(3):514-520.

(本文编辑 耿波 厉建强)