

- 版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 162-166.
- [9] 刘玉成, 罗春丽. 临床检验基础[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 156-157.
- [10] 乔庐东, 陈山, 杨勇, 等. 国内不同类型下尿路感染患者尿路病原菌构成及药敏分析的多中心研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(9): 690-693.
- [11] JEAN S S, COOMBS G, LING T, et al. Epidemiology and antimicrobial susceptibility profiles of pathogens causing urinary tract infections in the Asia-Pacific region: results from the study for monitoring antimicrobial resist-

ance trends (SMART), 2010-2013[J]. Int Ant Agents, 2016, 47(4): 328-334.

- [12] 吕纯莉, 肖代敏, 朱绍玲, 等. URIT-1500 尿干化学分析仪与 AVE-764B 尿有形成分分析仪联合尿液检测复检规则的制定和应用[J]. 检验医学, 2016, 31(1): 45-48.
- [13] 尿路感染诊断与治疗中国专家共识编写组. 尿路感染诊断与治疗中国专家共识(2015 版): 复杂性尿路感染[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(4): 241-244.

(收稿日期: 2021-03-16 修回日期: 2021-11-09)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.023

33 例脾边缘区淋巴瘤患者的临床分析*

刘苍春, 张静宜, 高 静, 陈 怡, 范 丹, 及月茹, 郝森旺, 刘 利[△]
空军军医大学附属唐都医院血液科, 陕西西安 710083

摘 要:目的 分析脾边缘区淋巴瘤(SMZL)的临床特征、治疗效果及预后。方法 收集 2015 年 5 月至 2020 年 5 月在该院血液科接受治疗的 33 例 SMZL 患者的资料, 对其进行回顾性分析。结果 33 例 SMZL 患者均接受了含利妥昔单抗的联合化疗, 其中 15 例患者同时接受了脾脏切除术, 16 例患者达到完全缓解, 17 例达部分缓解, 总反应率为 100.0%; 随访时间在 40(6~79)个月, 死亡 7 例, 11 例疾病进展, 患者 5 年无进展生存(PFS)率为 47.6%, 总生存(OS)率为 71.4%; 中位 PFS 时间及 OS 时间分别为 38 个月和 45 个月。是否行脾脏切除术对患者的 PFS 率有影响, 接受脾脏切除术的患者和单纯化疗患者的 5 年 PFS 率分别为 67.1% 和 38.4%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 利妥昔单抗联合化疗方案治疗 SMZL 安全、有效, 对于一般情况允许手术的患者, 脾脏切除术联合化疗可改善患者的 PFS。

关键词: 淋巴瘤; 脾边缘区淋巴瘤; 利妥昔单抗; 临床分析

中图分类号: R733

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2022)05-0663-04

脾边缘区淋巴瘤(SMZL)是一类发病率较低的惰性非霍奇金淋巴瘤, 起源于次级淋巴滤泡的边缘区记忆 B 淋巴细胞^[1-2]。患者多起病隐匿, 疾病进展缓慢, SMZL 最显著的特征为脾大, 脾门淋巴结常受累, 常不累及浅表淋巴结和结外组织, 大多数 SMZL 患者存在外周血和骨髓受累^[3-4]。SMZL 患者通常有淋巴细胞增多、贫血、血小板减少的表现。SMZL 的治疗方法主要包括观察等待、脾脏切除术、利妥昔单抗单药治疗、免疫联合化疗、抗病毒治疗等。在利妥昔单抗出现之前, 脾脏切除术是治疗 SMZL 的有效方案之一, 但脾脏切除术不适合老年患者或手术风险高的合并症患者^[5]。另一方面, 利妥昔单抗显示出高效、低毒性的特点, 回顾性研究表明, 利妥昔单抗单药治疗 SMZL, 总反应率(ORR)可达 90%, 完全缓解(CR)率高达 50%, 使其成为 SMZL 的首选治疗方法之一^[6]。基于上述原因, 本研究对 33 例 SMZL 患者予以含利

妥昔单抗方案的联合化疗和(或)脾脏切除术, 现对其临床资料进行回顾性分析, 以探讨其临床特征、治疗、转归和影响患者预后的因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将 2015 年 5 月至 2020 年 5 月于本院接受治疗的 SMZL 患者 33 例纳入研究。所有患者的丙型肝炎病毒(HCV)均为阴性, 均接受含利妥昔单抗方案的 R-CHOP 或 R-FC 方案化疗, 部分患者同时行脾脏切除术。所有患者中男性 18 例, 女性 15 例, 发病年龄 56(47~83)岁, 年龄 ≥ 60 岁的 13 例, 乳酸脱氢酶(LDH)升高的 15 例, β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)升高的 16 例, 15 例接受脾脏切除术, 其中 6 例患者 IgM 型单克隆免疫球蛋白阳性, 4 例 IgA 型单克隆免疫球蛋白阳性, 1 例患者合并溶血性贫血, 1 例并发痔疮出血并多次行手术止血失败, 33 例患者均存在三系或两系减少(表 1)。排除标准: (1) 临床资料不完整

* 基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划青年项目基金(2017JQ8028)。

[△] 通信作者, E-mail: liulil@medmal.com.cn。

本文引用格式: 刘苍春, 张静宜, 高静, 等. 33 例脾边缘区淋巴瘤患者的临床分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(5): 663-666.

者;(2)HCV 阳性的患者。本研究遵循的程序符合 2013 年修订的《世界医学协会赫尔基宣言》要求。所有研究对象治疗前均签署知情同意书。

1.2 治疗方案 (1)33 例 SMZL 患者均接受含利妥昔单抗的化疗方案,根据患者的一般状况,选择以下化疗方案中的其中一种。R-CHOP 方案:利妥昔单抗 375 mg/m²,化疗第 1 天静脉输注;环磷酰胺 750 mg/m²,比柔吡星注射液 40 mg/m²,长春新碱 1.4 mg/m²,化疗第 2 天静脉输注;醋酸泼尼松 100 mg 第 1~5 天口服。R-FC 方案:利妥昔单抗 375 mg/m²,化疗第 1 天静脉输注;氟达拉滨 25 mg/m²,环磷酰胺 250 mg/m²,第 2~4 天静脉输注。(2)15 例患者接受腹腔镜下脾脏切除术,术后给予上述方案化疗。(3)化疗同时积极给予输血、抗感染等支持治疗,同时予以手术处理痔疮出血并发症。

表 1 患者的一般情况

基本特征	n(%)	基本特征	n(%)
性别		正常	17(51.5)
男	18(54.5)	脾脏切除术	
女	15(45.5)	是	15(45.5)
年龄		否	18(54.5)
≥60 岁	13(39.4)	骨髓侵犯	26(78.8)
<60 岁	20(60.6)	并发症	
LDH		溶血	1(3.0)
升高	15(45.5)	出血	1(3.0)
正常	18(54.5)	单克隆免疫球蛋白	10(30.3)
β2-MG		两系、三系减少	33(100.0)
升高	16(48.5)		

1.3 疗效及预后判定标准 按照世界卫生组织疗效评价标准进行判定,包括 CR、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。无进展生存(PFS)时间定义为从患者确诊至疾病进展、死亡或随访结束的时间。总生存(OS)时间定义为从患者确诊至患者死亡或随访终点的时间。

1.4 观察指标 本研究所有 SMZL 患者的观察指标包括患者疗效(CR、PR、SD、PD 率)、预后(OS、PFS 率)及预后影响因素(年龄、LDH、β2-MG、是否行脾脏切除术)。

1.5 随访 随访方式包括电话随访和门诊复查等,随访时间在 40(6~79)个月。

1.6 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线进行生存分析,采用 Log-rank 检验对预后影响因素进行单因素分析。本研究统计学检验均采用双侧检验,以 $P <$

0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 临床疗效 33 例患者中,16 例达到 CR,17 例达到 PR,ORR 为 100.0%;随访时间在 40(6~79)个月,死亡 7 例,11 例出现 PD,患者 5 年 PFS 率为 47.6%,OS 率为 71.4%;中位 PFS 时间及 OS 时间分别为 38 个月和 45 个月。

2.2 预后因素 单因素分析显示,患者的年龄、LDH、β2-MB 对 PFS 率和 OS 率无影响($P > 0.05$);而是否行脾脏切除术影响患者的 PFS 率,接受脾脏切除术患者和单纯化疗患者的 5 年 PFS 率分别为 67.1%和 38.4%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2、图 1。

表 2 33 例 SMZL 患者预后影响因素的单因素分析

观察指标	n	PFS 率 (%)	χ^2	P	OS 率 (%)	χ^2	P
年龄(岁)			0.019	0.816		0.049	0.825
≥60	13	41.1			65.1		
<60	20	52.3			70.0		
LDH 水平			0.673	0.492		0.010	0.919
升高	15	43.7			66.1		
正常	18	49.2			70.6		
β2-MG 水平			0.024	0.973		0.158	0.619
升高	16	39.9			64.1		
正常	17	51.2			73.4		
脾脏切除术			13.340	0.004		0.113	0.737
是	15	67.1			65.2		
否	18	38.4			71.9		

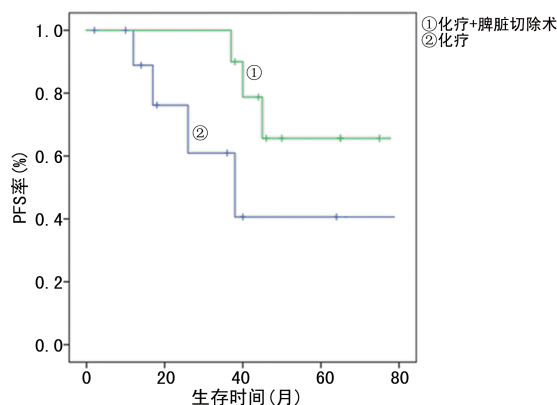


图 1 脾脏切除术对 SMZL 患者 PFS 率的影响

3 讨 论

SMZL 患者发病年龄较大,均伴有脾肿大,属于惰性淋巴瘤,当脾脏过度肿大或合并血细胞减少时,会出现临床症状,因此在治疗前需要全面评估治疗指征。总体而言,如果患者不存在肿瘤相关症状及进行性的血细胞减少,可以暂时观察,定期随访^[7]。SMZL

外周淋巴结一般不受累,但脾门淋巴结通常会受累,约 85% 的 SMZL 患者会出现骨髓受累,30%~50% 的患者出现外周血受累^[8-9]。

SMZL 的诊断需要充分的活检材料、血液病理学检查和免疫表型检测。脾脏病理是诊断的金标准,部分老年患者不能接受脾脏手术,加之由于缺乏其他特异性的诊断指标,因此以往 SMZL 诊断方面较为困难。2008 年 MATUTES 等^[10]提出了 SMZL 最低诊断标准,符合以下 1 项即可诊断 SMZL:(1)脾脏组织活检+慢性淋巴细胞白血病(CLL)免疫表型积分 ≤ 2 分;(2)典型细胞形态学表现+CLL 免疫表型积分 ≤ 2 分+CD20 阳性细胞窦内浸润(如脾组织无法获得)。因此,目前临床怀疑为 SMZL 的患者,在缺乏脾脏病理的情况下,典型血液和骨髓细胞形态学+免疫表型+窦内 CD20 阳性细胞浸润也可以确诊为 SMZL。SMZL 的典型免疫表型是 CD5-、CD10-、CD20+、CD23-/+、CD43-、细胞周期蛋白 D1-、B 细胞白血病/淋巴瘤因子-2(BCL2)-、CD103-,且不同于 CLL 之处为无 CD5 表达、CD20 强表达和 CD23 表达多变,不同于毛细胞白血病(HCL)之处为无 CD103 表达。鉴别诊断可包括淋巴浆细胞性淋巴瘤/华氏巨球蛋白血症(LPL/WM)及 HCL,髓样分化因子和 BRAF 突变状态在某些病例中可能有助于将 SMZL 分别从 LPL/WM 和 HCL 中区分出来^[11-13]。本研究中,18 例患者未接受脾脏切除术,通过骨髓免疫分型及骨髓病理诊断为 SMZL。

部分 SMZL 伴有 HCV 感染,提示 HCV 在部分 SMZL 疾病发生发展中具有重要作用,且通过单纯抗 HCV 治疗大多数患者可以获得病情缓解^[14-15]。因此对于具有明显脾脏肿大的 SMZL 患者建议首先进行 HCV 相关检测。对于 HCV 血清学检查阴性的 SMZL 患者,治疗包括脾脏切除术、单药化疗、联合化疗、利妥昔单抗单药治疗、免疫联合化疗等。脾脏切除术由于临床操作相对简单且具有诊断价值,因此目前仍然是 SMZL 开展最为广泛的一线治疗方法之一。若患者存在巨脾、全血细胞减少、外周血淋巴细胞快速增加等表现,同时排除相关禁忌证,可建议其行脾脏切除术。LENGLET 等^[16]回顾性分析了 1997—2012 年 100 例 HCV 阴性的 SMZL 患者,均采用脾脏切除术作为一线治疗,术后大多数患者淋巴细胞回落至正常范围,治疗后 6 个月只有 3 例患者出现 PD,中位 PFS 时间为 8.25 年,5 年和 10 年 OS 率分别为 84% 和 67%。

SMZL 患者通常发病年龄较大,存在手术禁忌证,加之脾脏切除术本身引起的手术风险,因此需要高效、低毒性的治疗方式。KALPADAKIS 等^[17]采用

利妥昔单抗单药治疗 16 例初诊 SMZL 患者,每周 1 次,疗程为 6 周,ORR 达到 100%,其中 CR 率为 69%,不能确定的完全缓解(CRu)率为 19%,5 年和 10 年的 OS 率分别为 93% 和 85%,5 年和 10 年的 PFS 率分别为 71% 和 64%。在利妥昔单抗单药治疗的基础上加用化疗药物,理论上可以提高疗效,ELSE 等^[18]采用 R-CVP/R-CHOP/R-F 方案治疗 33 例初诊 SMZL 患者,ORR 为 100%,CR 率为 79%。本研究中 33 例 SMZL 患者均接受了含利妥昔单抗的 R-CHOP 或 R-FC 化疗方案,15 例患者一般状况较好,接受脾脏切除手术。16 例患者获得 CR,17 例达 PR,ORR 为 100.0%,与既往研究结果一致。随访时间在 40(6~79)个月,死亡 7 例,11 例出现 PD,患者 5 年 PFS 率为 47.6%,OS 率为 71.4%,本研究 5 年 PFS 率低于上述文献报道结果,可能与患者发病时一般状态及病例数有限有关。

尽管大多数 SMZL 患者病情进展缓慢,但仍有约 30% 的患者中位生存期只有 4 年,目前没有 SMZL 相关预后评分,如国际预后指数及滤泡淋巴瘤国际预后指数均不适用,淋巴瘤常用的 Ann Arbor 分期系统也不适用,因为大部分 SMZL 被发现时已有骨髓侵犯^[19]。因此本研究对患者的 LDH、年龄、 $\beta 2$ -MB、是否接受脾脏切除术进行了单因素分析,结果显示脾脏切除术仅影响患者的 PFS 率($P < 0.05$),年龄、LDH 及 $\beta 2$ -MB 对 PFS、OS 率无影响($P > 0.05$)。接受脾脏切除术的患者 5 年 PFS 率可达 67.1%,可见脾脏切除术联合化疗可改善 SMZL 患者的 PFS 时间。

此研究中,6 例患者 IgM 型单克隆免疫球蛋白阳性,4 例患者 IgA 型单克隆免疫球蛋白阳性,1 例患者合并溶血性贫血,1 例并发痔疮出血,外科止血效果不佳,而给予化疗降低异常免疫球蛋白后,出血得到控制,考虑痔疮出血与高免疫球蛋白导致凝血异常有关,因此,对于 SMZL 并发异常免疫球蛋白增高并导致出血、溶血等并发症的患者,应及时给予化疗或切脾治疗,降低肿瘤负荷,改善并发症。

综上所述,脾脏病理检查是诊断 SMZL 的金标准,对于部分手术困难的患者,典型血液和骨髓细胞形态学结合免疫表型及骨髓病理检查也可作出诊断。对于有治疗指征的患者,利妥昔单抗联合化疗及切脾治疗 SMZL 安全有效。由于本研究样本量有限,且 SMZL 发现时多为晚期,结果具有局限性,随着未来样本量的扩大和新药布鲁顿氏酪氨酸激酶(BTK)抑制剂伊布替尼、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)抑制剂及苯达莫司汀的逐渐应用^[20-22],期待能为 SMZL 的治疗提供更为安全有效的方法。

参考文献

- [1] THIEBLEMONT C. Improved biological insight and influence on management in indolent lymphoma. Talk 3: update on nodal and splenic marginal zone lymphoma[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2017(1): 371-378.
- [2] SINDEL A, AL-JUHAISHI T, YAZBECK V. Marginal zone lymphoma; state-of-the-art treatment[J]. Curr Treat Options Oncol, 2019, 20(12): 90.
- [3] ARCAINI L, ROSSI D, PAULLI M. Splenic marginal zone lymphoma; from genetics to management [J]. Blood, 2016, 127(17): 2072-2081.
- [4] SPINA V, ROSSI D. Molecular pathogenesis of splenic and nodal marginal zone lymphoma[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(1/2): 5-12.
- [5] SANTOS T S D, TAVARES R S, FARIAS D L C. Splenic marginal zone lymphoma; a literature review of diagnostic and therapeutic challenges[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2017, 39(2): 146-154.
- [6] KALPADAKIS C, PANGALIS G A, ANGELOPOULOU M K, et al. Treatment of splenic marginal zone lymphoma [J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(1/2): 139-148.
- [7] CERVETTI G, GHIO F, CECCONI N, et al. How to treat splenic marginal zone lymphoma (SMZL) in patients unfit for surgery or more aggressive therapies: experience in 30 cases[J]. J Chemother, 2017, 29(2): 126-129.
- [8] THIEBLEMONT C, FELMAN P, BERGER F, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma; an analysis of 81 patients[J]. Clin Lymphoma, 2002, 3(1): 41-47.
- [9] PIRIS M A, ONAINDÍA A, MOLLEJO M. Splenic marginal zone lymphoma[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(1/2): 56-64.
- [10] MATUTES E, OSCIER D, MONTALBAN C, et al. Splenic marginal zone lymphoma proposals for a revision of diagnostic, staging and therapeutic criteria [J]. Leukemia, 2008, 22(3): 487-495.
- [11] HAMADEH F, MACNAMARA S P, AGUILERA N S, et al. MYD88 L265P mutation analysis helps define nodal lymphoplasmacytic lymphoma[J]. Mod Pathol, 2015, 28(4): 564-574.
- [12] YU X, LI W, DENG Q, et al. MYD88 L265P mutation in lymphoid malignancies [J]. Cancer Res, 2018, 78(10): 2457-2462.
- [13] FALINI B, TIACCI E. New treatment options in hairy cell leukemia with focus on BRAF inhibitors[J]. Hematol Oncol, 2019, 37 (Suppl 1): 30-37.
- [14] ARCAINI L, VALLISA D, RATTOTTI S, et al. Antiviral treatment in patients with indolent B-cell lymphomas associated with HCV infection; a study of the Fondazione Italiana Linfomi[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1404-1410.
- [15] ALRIC L, BESSON C, LAPIDUS N, et al. Antiviral treatment of HCV-infected patients with B-cell non-hodgkin lymphoma; ANRS HC-13 lympho-C study[J]. PLoS One, 2016, 11(10): e0162965.
- [16] LENGLET J, TRAULLE C, MOUNIER N, et al. Long-term follow-up analysis of 100 patients with splenic marginal zone lymphoma treated with splenectomy as first-line treatment[J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(8): 1854-1860.
- [17] KALPADAKIS C, PANGALIS G A, DIMOPOULOU M N, et al. Rituximab monotherapy is highly effective in splenic marginal zone lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2007, 25(3): 127-131.
- [18] ELSE M, MARÍN-NIEBLA A, DE LA CRUZ F, et al. Rituximab, used alone or in combination, is superior to other treatment modalities in splenic marginal zone lymphoma[J]. Br J Haematol, 2012, 159(3): 322-328.
- [19] SANTOS T S D, TAVARES R S, FARIAS D L C. Splenic marginal zone lymphoma; a literature review of diagnostic and therapeutic challenges[J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2017, 39(2): 146-154.
- [20] IANNITTO E, BELLEI M, AMORIM S, et al. Efficacy of bendamustine and rituximab in splenic marginal zone lymphoma; results from the phase II BRISMA/IELSG36 study[J]. Br J Haematol, 2018, 183(5): 755-765.
- [21] NOY A, DE VOS S, COLEMAN M, et al. Durable ibrutinib responses in relapsed/refractory marginal zone lymphoma; long-term follow-up and biomarker analysis[J]. Blood Adv, 2020, 4(22): 5773-5784.
- [22] PANAYIOTIDIS P, FOLLOWS G A, MOLLICA L, et al. Efficacy and safety of copanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma[J]. Blood Adv, 2021, 5(3): 823-828.

(收稿日期: 2021-04-10 修回日期: 2021-10-19)