

· 述 评 ·

老年非霍奇金淋巴瘤治疗现状

朱宏丽

(解放军总医院老年血液科, 北京 100853)

【摘要】非霍奇金淋巴瘤(NHL)是老年人较为常见的血液淋巴系统恶性肿瘤。老年NHL在临床表现上存在异于普通成人患者的特点。在治疗上,老年人一般状态差,基础疾病多,治疗难度大,预后较差。因此,针对老年人自身特点的个体化治疗是较为适合的选择;同时支持治疗也非常重要。

【关键词】非霍奇金淋巴瘤;老年人;治疗

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.183

Therapy for elderly non-Hodgkin's lymphoma patients

ZHU Hong-Li

(Department of Geriatric Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is a kind of hematological malignant disease common in the elderly. Elderly NHL patients present specific clinical characteristics different from young and middle aged ones. Due to poor general status, comorbidities, and poor response to treatment, elderly NHL patients have poor prognosis. So individualized therapy for elderly NHL patients is strongly recommended, and support treatment is also very important.

【Key words】 non-Hodgkin's lymphoma; aged; therapy

Corresponding author: ZHU Hong-Li, E-mail: bjzhuhl301@vip.sina.com

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是血液淋巴系统较为常见的恶性肿瘤之一。随着人口老龄化的加剧,NHL在>65岁老年患者中的发病率逐年增高^[1]。老年人罹患NHL在病理形态和临床表现上与年轻患者并无差异,但由于老年人一般情况较差,基础疾病复杂,治疗耐受性差,使得老年人即使应用与其他成年人相同的治疗方案,但效果欠佳,早期病死率高,预后较差^[2]。因此,老年NHL的治疗面临更大的挑战,目前国际和国内尚无统一标准和指南,本文旨在讨论老年NHL的特点和治疗现状。

1 老年NHL的特点

病理学分型是影响老年NHL预后和治疗的重要因素。老年NHL多为B细胞来源,其中大部分是侵袭性淋巴瘤,发病率较高的类型为小细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病(small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic

leukemia, SLL/CLL)、弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)、淋巴浆细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、黏膜相关性淋巴组织(mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)淋巴瘤、套细胞淋巴瘤等。临床表现上,老年NHL与普通成年患者无明显差异,以淋巴结首发为主,如结外首发则症状不典型,容易与老年人本身合并的其他系统疾病所混淆,导致误诊。国际淋巴瘤预后指数(international prognostic index, IPI)对于淋巴瘤的预后判定非常有意义。但年龄本身就是预后不良的因素之一,因此,对于年龄>60岁的老年人,又提出了年龄调整的IPI(age-adjusted IPI)以及老年IPI(elderly IPI, E-IPI)等预后相关的评判体系^[3],使得NHL的研究更加细化,更加重视老年人群体。因此,也说明在NHL进行治疗措施的选择时,应该对年龄因素给予更多的关注。而且,老年人往往合并其他多种慢性基础疾病,

合并症是老年淋巴瘤患者一个重要的临床特点。有研究报道约56%的老年患者有严重的合并症,最常见的合并症为心血管疾病、高血压、慢性阻塞性肺疾病和糖尿病^[4]。

2 老年NHL的治疗

老年人是NHL的高发人群,治疗风险大,疗效相对较差。而高龄患者心、肺、肾等基础疾病多,一般化疗药物均存在不同程度心、肝、肾毒性,常常因为与治疗相关的感染、心功能、肾功能衰竭、肝脏损害等情况被迫终止治疗,甚至可以引发死亡等严重后果,治疗相关死亡率接近6%^[5]。因而,对于高龄患者的治疗采用安全性好、副作用小的个体化治疗是必要的原则^[6-8]。

DLBCL是侵袭性NHL中最常见的亚型,目前利妥昔单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松(rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednison, R-CHOP)是DLBCL治疗的一线方案,它可以使侵袭性NHL的治愈率达到30%~40%^[9]。R-CHOP方案治疗老年B细胞性NHL的安全性高,不良反应可以耐受,可作为首选的治疗方案。但有相当一部分老年患者难以耐受该方案所带来的心脏、肝脏、肾脏等不良反应,如用脂质体多柔比星代替普通蒽环类药物,患者耐受性会大大提高^[4]。复发难治的老年DLBCL患者,一般而言身体基础条件差、合并症多,大多数患者没有条件行自体干细胞移植。复发难治的老年DLBCL的挽救性化疗方案主要是与之前方案无交叉耐药且不影响造血干细胞采集的含异环磷酰胺、阿糖胞苷、铂类或吉西他滨的方案^[10,11]。目前尚没有老年患者应用低剂量化疗方案联合新型口服药,如雷利度胺、硼替佐米等的研究报道。

MALT淋巴瘤最常见的来源是胃,其他黏膜组织发病较为罕见。老年胃MALT淋巴瘤的临床表现无特异性,且具有很大的异质性,多表现为上腹部疼痛、消瘦乏力、消化道出血、食欲减退,幽门梗阻、发热、恶心呕吐等症状比较少见,晚期可伴有腹部肿块、恶病质等表现。老年患者由于常伴有合并症,加上此病早期临床表现不明显,难与慢性胃炎、胃溃疡、胃癌相鉴别,误诊率高,因此,在老年胃MALT淋巴瘤的诊断方面需要特别注意。目前幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, Hp)阳性的I、II期胃MALT淋巴瘤的初治标准首选方案为抗Hp治疗,对于Hp阴性或存在t(11;18)染色体易位、提示抗Hp治疗无效的胃MALT淋巴瘤,则应选择放疗、

化疗或利妥昔单抗等治疗。

对于SLL/CLL来说,氟达拉滨是其治疗的一线药物。早在2000年,Rai等^[12]就氟达拉滨与苯丁酸氮芥对初治CLL的疗效进行了比较,结果表明,氟达拉滨疗效优于苯丁酸氮芥。Forconi等^[13]研究了26例平均年龄71岁的老年患者,均为初治和难治/复发的病例,其中12例完全缓解,12例部分缓解,总有效率83.5%;毒性方面,有8例患者发生 $\geq$ II级的血液学毒性。Guo等^[14]的研究中,患者的平均年龄达85.2岁,根据患者的情况给予个体化治疗取得了良好的疗效。口服及静脉剂型对于高龄患者均表现出较好的耐受性,同时口服剂型用量可以调控,治疗的灵活性更大,调整方便,更适合老年人。

此外,对于老年患者,特别是高龄老人,支持治疗是前提,在应用化疗期间,联合应用胸腺肽、人免疫球蛋白等可以减少感染发生率。此外,针对其基础情况给予心脏、肝脏、肾脏等脏器的保护和支持治疗,使得治疗能够顺利进行。

综上所述,老年NHL具有老年人的相应特点,因此异质性较大,目前尚无统一的治疗指南,个体化治疗是比较适合的发展方向。老龄NHL患者逐渐增多,广大医师和研究者更需要不断探索,任重而道远。

【参考文献】

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014; 64(1): 9-29.
- [2] A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-994.
- [3] Advani RH, Chen H, Habermann TM, et al. Comparison of conventional prognostic indices in patients older than 60 years with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP in the US Intergroup Study (ECOG 4494, CALGB 9793): consideration of age greater than 70 years in an elderly prognostic index (E-IPI)[J]. Br J Haematol, 2010, 151(2): 143-151.
- [4] Guo B, Zhu HL, Li SX, et al. Individualized liposomal doxorubicin-based treatment in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Onkologie, 2011, 34(4): 184-188.
- [5] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 235-242.
- [6] Welch HG, Albertsen PC, Nease RF, et al. Estimating treatment benefits for the elderly: the effect of competing

- risks[J]. Ann Intern Med, 1996, 124(6): 577-584.
- [7] Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, *et al.* Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults[J]. JAMA, 2006, 295(7): 801-808.
- [8] Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, *et al.* Index to predict 5-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older using data from the National Health Interview Survey[J]. J Gen Intern Med, 2009, 24(10): 1115-1122.
- [9] Johnston KM, Marra CA, Connors JM, *et al.* Cost-effectiveness of the addition of rituximab to CHOP chemotherapy in first-line treatment for diffuse large B-cell lymphoma in a population-based observational cohort in British Columbia[J]. Canada Value Health, 2010, 13(6): 703-711.
- [10] Martin N, Borchiellini D, Coso D, *et al.* High-dose chemotherapy with carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan followed by autologous stem cell transplant is an effective treatment for elderly patients with poor-prognosis lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(8): 2379-2387.
- [11] Feugier P, VanHoof A, Sebban C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4117-4126.
- [12] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, *et al.* Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia[J]. N Engl J Med, 2000, 343(24): 1750-1757.
- [13] Forconi F, Fabbri A, Lenoci M, *et al.* Low-dose oral fludarabine plus cyclophosphamide in elderly patients with untreated and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia[J]. Hematol Oncol, 2008, 26(4): 247-251.
- [14] Guo B, Zhu HL, Fan H, *et al.* Individualized fludarabine-based regimen in elderly patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma[J]. Adv Ther, 2012, 29(2): 178-186.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》征稿、征订启事

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、解放军总医院老年心血管病研究所主办的医学期刊,创办于2002年,月刊。本刊是国内外唯一的一本反映老年多器官疾病的期刊,主要交流老年心血管疾病,尤其是老年心血管疾病合并其他疾病,老年两个以上器官疾病及其他老年多发疾病的诊治经验与发病机制的研究成果。开设的栏目有述评、综述、临床研究、基础研究、临床病理讨论等。

本刊热忱欢迎从事老年病学及其相关领域的专家学者踊跃投稿并订阅杂志,我们真诚期待您的关注和参与。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhln dqg@mode301.cn