

绝对淋巴细胞计数在结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的临床意义

邹志兰¹ 顾伟英¹ 王志林¹ 严峰¹ 孙冠星¹ 李青¹ 曹祥山¹

[摘要] 目的:探讨结外弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者初发时外周血绝对淋巴细胞计数(ALC)与其临床特征的关系及对预后的影响。方法:回顾性分析初发的结外 DLBCL 患者的临床特征及疗效,分析不同 ALC 水平与结外 DLBCL 患者各临床特征关系及其预后的相关性。结果:本组 59 例结外 DLBCL 患者,以 ALC = $1.0 \times 10^9/L$ 为分界点,ALC 减少组 18 例($ALC < 1.0 \times 10^9/L$),ALC 非减少组 41 例($ALC > 1.0 \times 10^9/L$),2 组性别、年龄、LDH 水平、ECOG 评分、IPI 预后指数等临床特征差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),但 ALC 减少组常伴有临床分期的升高及 non-GCB 型增多(均 $P < 0.05$),且临床缓解率相对较低($P < 0.05$);P53 缺失、Bcl-6 及 c-myc 基因的异常表达与 ALC 高低均无相关性($P > 0.05$)。结论:ALC 减少可以作为结外 DLBCL 患者的辅助性预后判断指标。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤,结外;绝对淋巴细胞绝对数;预后

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0173-04

The clinical significance of absolute lymphocyte count in extranodal diffuse large B cell lymphoma patients

ZOU Zhilan GU Weiyong WANG Zhilin YAN Feng
SUN Guanxing LI Qing CAO Xiangshan

(Department of Hematology, the First People's Hospital, Changzhou, Third Affiliated Hospital, Suzhou University, Changzhou, 213003, China)

Corresponding author: GU Weiyong, E-mail: guweiyong2001@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical significance and prognostic value of peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) for patients with extranodal diffuse large B cell lymphoma at admission. **Method:** Clinical features, immuno-pathological type, genetic markers and therapeutic effect of 59 patients with pathologically confirmed extranodal diffuse large B cell lymphoma were retrospectively reviewed. The relationship between different ALC levels and the clinical features, immuno-pathological type, genetic markers and therapeutic effect of extranodal diffuse large B cell lymphoma patients was statistically analyzed. **Result:** In this study, the average age of all 59 patients with extranodal diffuse large B cell lymphoma was 61.8 years. Taking $ALC = 1.0 \times 10^9/L$ as cut-off points, 18 patients with lymphopenia ($ALC < 1.0 \times 10^9/L$) at diagnosis were prone to manifeste with later clinical stage ($P < 0.05$) and non-GCB subtypes ($P < 0.05$), achieving a lower rate of overall reaction rate (ORR) ($P < 0.05$) comparing with 41 cases without lymphopenia ($ALC > 1.0 \times 10^9/L$). No relationships were found between ALC level and age, gender, ECOG performance score, LDH level, IPI score, P53 gene deletion, overexpression of Bcl-6 gene or rearrangement of c-myc gene. **Conclusion:** Our data suggest that ALC at diagnosis is a novel, quite simple predictor of prognosis for patients with extranodal diffuse large B cell lymphoma.

Key words diffuse large B cell lymphoma, extranodal; absolute lymphocyte count; prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是非霍奇金淋巴瘤(NHL)中最常见的类型,呈中-高度恶性,可发生于结内或结外,其中结外占 40%,并呈逐年上升趋势。DLBCL 的一线标准治疗为 CHOP 方案化疗,经过联合化疗后有近半数的患者可以长期生存,利妥昔单抗的加入使无进展生存(PFS)和总生存(OS)进一步提高。尽管如此,仍有相当一部分患者经一线治疗后不能

完全缓解或在缓解后复发。识别这些高危患者,进而根据患者危险因素对治疗方案进行个体化的调整以期进一步提高治愈率是目前 DLBCL 基础与临床研究的热点。近年来,国外大量研究表明,初发时淋巴细胞计数(ALC)水平是血液肿瘤患者长期生存的独立预后指标^[1-3],尤其在 DLBCL 患者不同治疗阶段均有独立的预后判断价值^[4-7],鉴于 DLBCL 疾病具有异质性,ALC 能否在结外 DLBCL 患者中始终保持其对疾病预后的判断的能力?在此,我们回顾性分析了近 4 年来我院收治的 59 例结外 DLBCL 患者,探讨其初发时外周血 ALC 水

¹苏州大学附属第三医院 常州市第一人民医院血液科(江苏常州,213003)
通信作者:顾伟英, E-mail: guweiyong2001@163.com

平与患者临床特征、免疫病理分型和基因表达的关系,以及疗效预后预测价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

我院 2009-01—2012-01 初发的结外 DLBCL 患者 59 例,均经临床、组织病理和免疫组织化学、影像学等确诊为 CD20 阳性 DLBCL。在治疗前除外中枢神经系统淋巴瘤、HIV 感染、活动性乙型肝炎、严重感染及心肺肝肾功能不全患者。其中男 26 例,女 33 例;发病年龄 38~85 岁,平均 61.8 岁。临床分期按 Ann Arbor 分期方法,并按 NHL 的国际预后指数 (IPI) 判断标准,分为低-中、中-高危。59 例中 24 例手术切除治疗后联合化疗,单纯化疗 30 例,化疗加放疗 5 例。化疗一线方案为 R-CHOP 方案,每 21 天进行 1 次为 1 个疗程,4 个疗程后进行疗效评价。

1.2 观察指标

详细记录每位患者治疗前的年龄、性别、ECOG 评分、IPI 预后指数、外周血 ALC、免疫组化标记、临床分期和治疗方案等,同时收集到其中 31 例 DLBCL 患者的活体石蜡组织经荧光免疫原位杂交 (FISH) 检测到的 Bcl-6、P53、c-myc 基因表达信息。免疫分型参照以下标准^[8]: CD10 阳性归为 GCB 组,CD10 阴性、Bcl-6 阴性归为 non-GCB 组,CD10 阴性、Bcl-6 阳性则根据 MUM1 决定:MUM1 阳性归为 non-GCB 组,MUM1 阴性归为 GCB 组。以确诊时 $ALC=1.0 \times 10^9/L$ 为分界点,将患者分为 $ALC \geq 1.0 \times 10^9/L$ 组 (高 ALC 组) 和 $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ 组 (低 ALC 组),对 2 组患者资料进行统计分析。

1.3 疗效评价

按照 WHO 实体瘤疗效评价标准:完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。

1.4 统计学分析

应用 SPSS17.0 统计软件进行分析,组间率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结外淋巴瘤发病部位

主要发生于胃肠道,有 20 例 (33.9%)。韦氏环 9 例,颌下腺 5 例,脾 5 例,乳腺 4,骨 4 例,骨髓 2 例,皮肤 2 例,头皮、食管、睾丸、甲状腺、腮腺、肾上腺、鼻窦、肝脏各 1 例。其中 GCB 型 31 例,non-GCB 型 28 例。

2.2 外周血 ALC 水平与患者的临床特征的相关性

59 例患者中低 ALC 组 18 例,高 ALC 组 41 例,统计分析结果显示 ALC 减少与患者的性别、年龄、LDH 水平、ECOG 评分、IPI 预后指数等临床特

征并相关性 ($P > 0.05$),但常伴有临床分期的升高 ($P < 0.05$) 及 non-GCB 型 DLBCL 增多 ($P < 0.05$);P53 缺失、Bcl-6 扩增及 c-myc 重排或扩增与 ALC 高低均无相关性 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 59 例结外 DLBCL 患者绝对淋巴细胞计数水平与临床特征关系

临床特征	ALC	
	$< 1.0 \times 10^9/L$	$\geq 1.0 \times 10^9/L$
性别		
男	7	16
女	11	25
年龄/岁		
> 60	8	16
≤ 60	10	25
临床分期		
I/II 期	6	31
III/IV 期	12	10
LDH 水平		
正常	9	31
升高	9	10
ECOG 评分		
≤ 2	15	31
> 2	3	10
IPI 积分		
低中危	14	34
中高危	4	7
免疫分型		
GCB	4	27
Non-GCB	14	14
P53 缺失		
+	3	8
-	6	14
Bcl-6 扩增		
+	3	4
-	6	18
c-myc 重排或扩增		
+	1	2
-	8	20

2.3 外周血 ALC 水平与疗效的关系

59 例 DLBCL 患者治疗总有效率 (CR+PR) 为 71.2%,低 ALC 组 R-CHOP 方案治疗有效率为 50%,较高 ALC 组 (80.5%) 低,2 组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

结外 DLBCL 是种发病范围较广的恶性肿瘤,好发于结外几乎所有部位。有报道称,结外发生部位常见于胃肠道、皮肤、骨骼、中枢神经系统、纵隔、肺、肝、脾、生殖器及 Waldeyer 环,骨髓和血液的原发或累及少见^[9]。我们的资料显示发病部位最常见于胃肠道,同上述研究一致。

全组患者都接受包含美罗华在内的 R-CHOP 化疗方案的治疗,总效率为 71.2%,远远低于国外文献报道^[10]。尽管在美罗华时代 DLBCL 患者疗效提升,但文献指出结外 DLBCL 患者并未能从 R-CHOP 方案治疗中获益^[10],提示结外 DLBCL 患者可能对美罗华原发耐药。而本组患者起病均首发于结外器官,推测疾病本身影响到治疗效果。

DLBCL 患者在细胞遗传学、分子生物学、临床表现等方面表现出明显的异质性,对治疗的反应和疾病预后存在明显的差异。目前大量的研究致力于寻找对评价 DLBCL 患者生存和预后具有指导意义的相关因素,而淋巴细胞绝对数 ALC 则是目前血液肿瘤临床和基础研究的热点,与血液肿瘤患者病情的发生、发展及预后密切相关,检测患者 ALC 有助于判断病情和指导治疗,具有一定的临床意义。然而,对 ALC 的高低分界点各文献报道不一^[6-7,11]。舒文秀等^[12]以不同的 ALC 水平为分界点首次探讨了 ALC 与 NHL 患者临床特征的关系,发现 ALC 水平越低,患者所体现的不良预后特征越多,治疗反应率越差,病死率越高。我们参考国外研究,选取 $ALC=1.0\times 10^9/L$ 为分界点,将患者分为高 ALC 组和低 ALC 组,结果显示 ALC 减少与患者的性别、年龄、LDH 水平、ECOG 评分、IPI 预后指数等临床特征并无相关性,但常伴有临床分期的升高及 non-GCB 型增多,且此类患者临床缓解率相对较低,提示 ALC 可以预测结外 DLBCL 预后,与文献报道相符。

近年来研究表明,机体的免疫状态与恶性血液病的转归和预后密切相关,免疫力低下的人群肿瘤发生率高,而肿瘤发生后又能产生免疫抑制因子抑制宿主的免疫功能;而 ALC 代表了患者的免疫状态,其在肿瘤的发生、发展中发挥着重要的作用,检测患者 ALC 有助于判断病情和指导治疗,具有重要的临床意义。Kim 等^[4]认为免疫功能低下影响患者化疗反应率和长期生存,研究指出 $ALC>1.0\times 10^9/L$ 的患者 CR 率高,总生存期延长。对于复发的 DLBCL 患者,第 1 次复发时 ALC 达到 $1.0\times 10^9/L$,患者的 OS 及 PFS 要明显优于 $ALC<1.0\times 10^9/L$ 者^[5]。Porrata 等^[6]对自体干细胞移植后 DLBCL 患者的研究发现,移植后 ALC 早期恢复的患者的临床疗效可,推测免疫功能在抗肿瘤及抑制残留病灶发展方面发挥了重要作用。随之,Aoki 等^[7]在他们的回顾性研究中指出,DLBCL 患者一线化疗治疗后 $ALC<0.90\times 10^9/L$ 组淋巴瘤早期复发率高于 $ALC\geq 0.90\times 10^9/L$ 组,而前者预后往往不佳^[13]。

以此同时,有关 DLBCL 患者预后判断的遗传学标志日益显现。研究报道 P53 缺失、Bcl-6 重排及 c-myc 重排或扩增与 DLBCL 密切相关。P53 是

一种肿瘤抑制基因,在所有恶性肿瘤中,50%以上会出现该基因的突变;p53 基因缺失可以作为 DLBCL 独立的预后指标^[14]。Bcl-6 影响细胞的活化、分化、凋亡和细胞周期阻滞等,它的正常下调如果被阻断,细胞易发生分化阻滞、持续增殖、长期生存、基因不稳定,最终导致恶变。c-myc 基因与某些组织肿瘤的发生、发展和演变、转归有重要关系;DLBCL 患者 c-myc 重排或扩增与总生存期短显著相关,尤其是对 GCB 类型^[15]。而我们的 31 例患者的 P53、Bcl-6 及 c-myc 基因的 FISH 检测结果未显示出与 ALC 的显著性关系,推测样本量过小,今后还有待扩大样本进一步研究分析。这些基因标志物在一定程度上向临床提供有效、准确的治疗和预后信息,尽管如此,由于经济技术等原因极大地限制了其在临床实践中的推广应用。

总之,ALC 减少在结外 DLBCL 的预后判断中具有重要的临床价值,它作为一个客观、重复性好、检测方便且廉价的指标,一定程度上提供予疾病危险分层的重要信息,即 ALC 低则预后不良。由于本研究的病例数少,也未就淋巴细胞亚群做深入分析,今后有待进行更大规模的临床前瞻性研究,进一步深入探讨免疫功能在血液肿瘤中的重要作用。

参考文献

- [1] EGE H, GERTZ M A, MARKOVIC S N, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study[J]. Br J Haematol, 2008, 141: 792-798.
- [2] JACOBS N L, HOLTAN S G, PORRATA L F, et al. Host immunity affects survival in myelodysplastic syndromes: Independent prognostic value of the absolute lymphocyte count[J]. Am J Hematol, 2010, 85: 160-163.
- [3] FENG J, WANG Z, GUO X, et al. Prognostic significance of absolute lymphocyte count at diagnosis of diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis[J]. Int J Hematol, 2012, 95: 143-148.
- [4] KIM D H, BAEK J H, CHAE Y S, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leukemia, 2007, 21: 2227-2230.
- [5] PORRATA L F, RISTOW K, HABERMANN T M, et al. Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2009, 84: 93-97.
- [6] PORRATA L F, INWARDS D J, ANSELL S M, et al. New-onset lymphopenia assessed during routine follow-up is a risk factor for relapse postautologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma

[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16: 376—383.

[7] AOKI T, NISHIYAMA T, IMAHASHI N, et al. Lymphopenia following the completion of first-line therapy predicts early relapse in patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2012, 91: 375—382.

[8] HANS C P, WEISENBURGER D D, GREINER T C, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103: 275—282.

[9] NIITSU N. Current treatment strategy of diffuse large B-cell lymphomas[J]. *Int J Hematol*, 2010, 92: 231—237.

[10] JANG G, YOON D H, KIM S, et al. Addition of rituximab to the CHOP regimen has no benefit in patients with primary extranodal diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Korean J Hematol*, 2011, 46: 103—110.

[11] TALAULIKAR D, CHOUDHURY A, SHADBOLT B, et al. Lymphocytopenia as a prognostic marker for diffuse large B cell lymphomas[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49: 959—964.

[12] 舒文秀, 乐静, 万斌, 等. 淋巴细胞绝对数减少在非霍奇金淋巴瘤中的临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2011, 24(5): 273—275.

[13] GISSELBRECHT C, GLASS B, MOUNIER N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4184—4190.

[14] ZHUXIA J, JINYUAN H, LING C, et al. P53 deletion is independently associated with increased age and decreased survival in a cohort of Chinese patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012: 1—12.

[15] YOON S, JEON Y, PAIK J, et al. MYC translocation and an increased copy number predict poor prognosis in adult diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), especially in germinal centre-like B cell (GCB) type[J]. *Histopathology*, 2008, 53: 205—217.

(收稿日期: 2012-06-26)

(上接第 172 页)

pathic thrombocytopenic purpura. Paediatric Haematology Forum of the British Society for Haematology [J]. *Arch Dis Child*, 1994, 71: 251—253.

[2] British committee for standards in hematology general hematology task force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy [J]. *Br J Haematol*, 2003, 120: 574—596.

[3] 中华医学会儿科学分会血液学组. 特发性血小板减少性紫癜诊疗建议(修订草案) [J]. *中华儿科杂志*, 1999, 37(1): 50—51.

[4] The american society of hematology. 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia [J]. *Blood*, 2011, 117: 4190—4207.

[5] LUSHER J M, EMAMI A, RAVINDRANATH Y, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura in children: the case for management without corticosteroids [J]. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1984, 6: 149—157.

[6] CHOUDHARY D R, NAITHANI R, MAHAPATRA M, et al. Intracranial hemorrhage in childhood immune thrombocytopenic purpura [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2009, 52: 529—531.

[7] PSAILA B, PETROVIC A, PAGE L K, et al. Intracranial hemorrhage (ICH) in children with immune thrombocytopenia (ITP): study of 40 cases [J]. *Blood*, 2009, 114: 4777—4783.

[8] BUTROS L J, BUSSEL J B. Intracranial hemorrhage in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective analysis [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2003, 25: 660—664.

[9] IYORI H, BESSHO F, OOKAWA H, et al. Intracranial hemorrhage in children with immune thrombocytopenic purpura. Japanese Study Group on childhood ITP [J]. *Ann Hematol*, 2000, 79: 691—695.

(收稿日期: 2012-08-24)