

淋巴细胞单核细胞比值在弥漫大 B 细胞淋巴瘤随访中的意义

周淑娟¹ 周郁鸿² 马泳泳¹ 汤丽苑¹ 施益芬¹ 孙岚¹ 梁彬¹ 陈怡¹ 俞康¹

[摘要] 目的:探讨淋巴细胞单核细胞比值(LMR)在弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)随访中的作用。方法:2005—2015 年在我院对 130 例原发性 DLBCL 患者进行一线化疗,并随访观察。结果:130 例患者中有 40 例(30.8%)在随访时复发,中位复发时间为 12.5(1~101)个月。复发时 LMR 的最佳界值为 2.8,其曲线下面积为 0.804($P=0.001$)。LMR<2.8 的患者复发率较 LMR $\geq$ 2.8 的患者明显升高,其 1 年内的复发率分别为 26.8%和 10.1%($P=0.019$);2 年内的复发率分别为 41.5%和 14.6%($P=0.001$);5 年内的复发率分别为 51.2%和 18.0%($P=0.000$)。多因素分析发现随访时 LMR 和 LDH 与复发相关,相关系数分别为 2.546 和 2.708。低 LMR 值与较短总生存期及无进展期生存有关,LMR<2.8 提示不良的预后(总生存期: $P=0.000$;无进展生存期: $P=0.000$)。结论:LMR 可以作为 DLBCL 一线化疗后的随访指标,LMR 降低提示复发可能。

[关键词] 淋巴细胞单核细胞比值;弥漫大 B 细胞淋巴瘤;随访;预后

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2016.03.007

[中图分类号] R733.4 [文献标志码] A

The significance of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio during follow-up of patients with diffuse large B-cell lymphoma

ZHOU Shujuan¹ ZHOU Yuhong² MA Yongyong¹ TANG Liyuan¹
SHI Yifen¹ SUN Lan¹ LIANG Bin¹ CHEN Yi¹ YU Kang¹

(¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou, 325003, China; ²Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University)

Corresponding author: YU Kang, E-mail: zhousj320@163.com

Abstract Objective: To study the role of the lymphocyte/monocyte ratio (LMR) as a marker during the follow-up of post standard first-line chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Method:** A total of 130 consecutive DLBCL patients, who originally diagnosed, treated with R-COP or R-CHOP and followed up between 2005 and 2015 in our hospital, were enrolled. LMR was obtained at the time of confirmed relapse or last follow-up. **Result:** Forty (30.8%) patients relapsed during follow up periods, and the median relapse time was 12.5 (range 1 to 101) months. The best cutoff of LMR as a predictor index for early relapse was 2.8, with an area under the curve 0.804 ($P=0.001$). Patients with LMR<2.8 had a higher relapse rate compared with LMR $\geq$ 2.8, relapse rate in 1 year was 26.8% vs. 10.1% ($P=0.019$), in 2 year was 41.5% vs. 14.6% ($P=0.001$), in 5 year was 51.2% vs. 18.0% ($P=0.000$). Lower LMR and elevated LDH during follow-up period were significantly associated with relapse by multivariate analysis ($HR=2.546$ and 2.708 respectively). Low LMR was associated with shorter overall survival and progression-free survival, and LMR<2.8 means poorer prognosis (overall survival: $P=0.000$; progression-free survival: $P=0.000$). **Conclusion:** LMR can be used as a marker to assess the risk of DLBCL relapse during routine follow-up after standard first-line chemotherapy.

Key words lymphocyte/monocyte ratio; diffuse large B cell lymphoma; follow-up; prognosis

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,占我国所有淋巴瘤的 40.1%,是一种具有明显预后差异的全身性恶性疾病,但具有潜在治愈可能。随着大剂量化疗及 CD20 单抗克隆抗体美罗华的应用,患者的预后有了很大改善,然而仍有相当一部分患者会早期复发,尤其是在化

疗结束后的 2 年内复发。因此化疗后随访的目标是尽早发现复发,并制定正确的治疗方案,提高缓解率,延长总生存期(OS)。最近研究发现,淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)作为机体免疫自稳和肿瘤微环境的简易生物学标记,是 DLBCL 独立预后指标。尽管已有大量报道说明了诊断时 LMR 对于 DLBCL 患者预后的提示作用^[1],LMR 是否也可以作为监测复发的指标仍待研究。为了探讨 LMR 在随访中的价值,我们回顾性分析了 130 例 DLBCL

¹温州医科大学附属第一医院血液科(浙江温州,325003)

²浙江中医药大学附属第一医院血液科

通信作者:俞康, E-mail: zhousj320@163.com

随访时的 LMR,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选择 2005-05—2015-11 在我院接受治疗的原发性 DLBCL 共 130 例,接受标准一线方案 RCHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素/表阿霉素+长春新碱+泼尼松/地塞米松)或 RCOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松/地塞米松)治疗,并长期在我院门诊接受随访。排除原发或继发中枢神经系统 DLBCL,转化的淋巴瘤,一线治疗过程中进展的淋巴瘤,一线治疗后接受造血干细胞移植的淋巴瘤,以及失访的患者。

1.2 研究指标

包括末次随访或确诊复发时的 LMR。LMR 通过患者外周血中淋巴细胞绝对值除以单核细胞绝对值获得。复发定义为出现任何径线 >1.5 cm 的新病灶,或多个病灶最大径乘积之和增大 $\geq 50\%$,或治疗前短径 >1 cm 的单病灶的最大径增大 $\geq 50\%$ 。早期复发为治疗结束后 1 年内的复发。OS 定义为治疗开始至任何原因死亡的时间;无进展生存期(PFS)定义为获得完全缓解至任何原因疾病进展、复发或任何原因死亡的时间。随访方式为化疗后第一年每 3 个月随访 1 次,第二年每 6 个月随访 1 次,然后每年随访。危险因素包括诊断时的 IPI 评分(年龄 ≥ 60 岁与 <60 岁;行为状态 0 或 1 与 2,3,4;Ann Arbor 分期 I/II 期与 III/IV 期;乳酸脱氢酶(LDH)正常与高于正常;结外病变受侵部位 <2 个部位与 ≥ 2 个部位),随访或复发时的 LDH。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。通过 ROC 曲线图划分 LMR 的界限值,通过 Kaplan-Meier 进行单因素分析相关因素,通过 Cox 比例风险模型进行多因素分析,以确定 LMR 的动态变化与预后和复发的关系,多个独立样本两两比较采用 Nemenyi 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共入组 130 例患者,其中男、女各 65 例,中位年龄 58(18~80)岁;Ann Arbor 分期 I~II 期 72 例,III~IV 期 58 例;有 B 组症状 30 例,无 B 组症状 100 例;ECOG 评分 0~1 分 106 例,2~4 分 24 例;结外侵犯数 ≤ 1 个 101 例, >1 个 29 例;IPI 评分 0~1 分 68 例,2~5 分 62 例;诊断时白细胞 $5.90(2.70\sim 27.50)\times 10^9/L$,LMR $2.97(0.17\sim 29.22)$,LDH $217.5(116.0\sim 3\,931.0)$ U/L;随访时白细胞 $5.35(0.98\sim 20.60)\times 10^9/L$,LMR $3.68(0.36\sim 24.27)$,LDH $107.0(206.5\sim 1\,396.0)$ U/L。

仍存活患者 92 例(70.8%)的中位随访时间为 37(9~120)个月。有 40 例(30.8%)在随访时复发,中位复发时间为 12.5(1~101)个月;其中 20 例(15.4%)发生早期复发。复发时中位 LMR 为 2.7(0.4~24.3),而仍缓解患者末次随访的中位 LMR 为 3.9(0.9~17.7)。

2.2 通过 ROC 曲线确定复发时的最佳 LMR 值

通过复发时或末次随访时的外周血常规获取淋巴细胞绝对值及单核细胞绝对值,LMR 通过淋巴细胞绝对值除以单核细胞绝对值获得。通过 ROC 曲线图划分 LMR 的界限值。我们获得复发时最佳 LMR 界限值为 2.8,其曲线下面积为 0.804(95%CI 0.677~0.931, $P=0.001$)(图 1)。

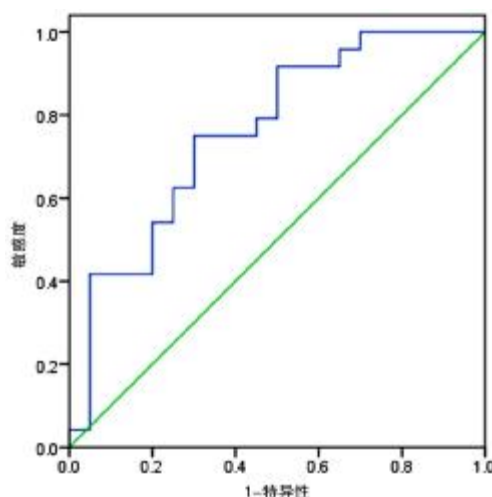


图1 LMR 的 ROC 曲线

2.3 LMR ≥ 2.8 与 LMR <2.8 患者之间临床因素的比较

LMR ≥ 2.8 患者(89 例)与 LMR <2.8 患者(41 例)的临床因素比较见表 1,2 组差异有统计学意义的因素包括诊断时的 B 组症状和 LMR 值,以及随访时的 LMR 值及 LDH 水平(均 $P<0.05$)。LMR <2.8 患者的复发率较 LMR ≥ 2.8 者明显升高,其 1 年内的复发率分别为 26.8% 和 10.1% ($P=0.019$);2 年内的复发率分别为 41.5% 和 14.6% ($P=0.001$);5 年内的复发率分别为 51.2% 和 18.0% ($P=0.000$)(表 2)。随访时的 LDH 与复发相关,差异有统计学意义;而诊断时的 LMR 值与复发的关系并未有统计学意义。

2.4 单因素及多因素分析随访时 LMR 在复发中的意义

通过 Kaplan-Meier 单因素分析发现,随访时 LMR 与复发明显相关($P=0.000$);在单因素分析中,其他与复发相关的因素包括诊断时的 LMR ($P=0.005$),随访时的 LDH($P=0.005$)等。通过

Cox 比例风险模型进行多因素分析发现,随访时 LMR 与复发明显相关,相关系数为 2.546(95% CI 1.258~5.153, $P=0.009$);随访时 LDH 与复发亦相关,相关系数为 2.708(95% CI 1.359~5.396, $P=0.005$)。130 例患者,低 LMR 与较短 OS 及

PFS 有关, $LMR < 2.8$ 提示不良的预后(OS: $P=0.000$; PFS: $P=0.000$)(图 2)。

3 讨论

患者化疗后定期随访,目的在于尽早发现复发,从而尽早采取干预,进而改善患者预后。目前

表 1 LMR ≥ 2.8 和 LMR < 2.8 患者的临床因素比较

例(%), $\bar{x} \pm s$

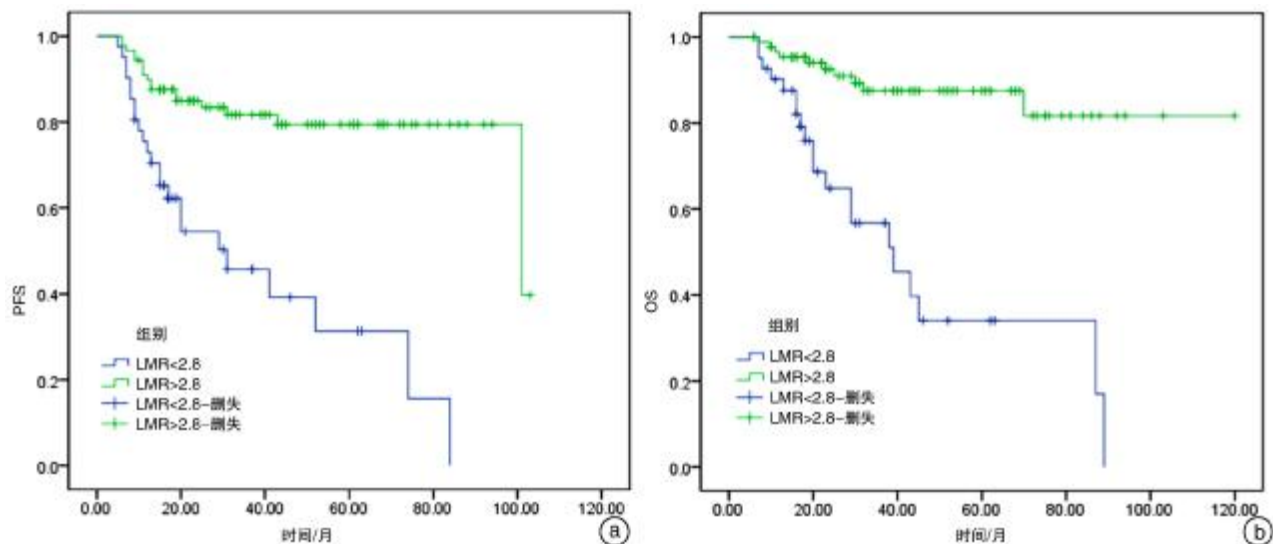
组别	例数	男:女 /例	年龄/岁	Ann Arbor 分期		B 组症状		ECOG 评分	
				I~II 期	III~IV 期	有	无	0~1 分	2~4 分
LMR ≥ 2.8	89	40:49	57.0 $\pm$ 11.8	53(59.6)	36(40.4)	16(18.0)	73(82.0)	75(84.3)	14(15.7)
LMR < 2.8	41	25:16	60.4 $\pm$ 11.2	19(46.3)	22(53.7)	14(34.1)	27(65.9)	31(75.6)	10(24.4)

组别	结外侵犯数		IPI 评分		诊断时		随访时	
	≤ 1 个	> 1 个	0~1 分	2~5 分	LMR	LDH /(U $\cdot$ L $^{-1}$)	LMR	LDH /(U $\cdot$ L $^{-1}$)
LMR ≥ 2.8	73(82.0)	16(18.0)	52(58.4)	37(41.6)	4.3 $\pm$ 4.1	367.8 $\pm$ 366.0	5.2 $\pm$ 3.0	219.9 $\pm$ 104.5
LMR < 2.8	28(68.3)	13(31.7)	16(39.0)	25(61.0)	2.8 $\pm$ 2.2	377.6 $\pm$ 341.4	1.8 $\pm$ 0.7	348.2 $\pm$ 264.0

表 2 可能的危险因素与复发的关系

例

危险因素	1 年内复发			2 年内复发			5 年内复发		
	是	否	P 值	是	否	P 值	是	否	P 值
随访时 LMR			0.019			0.001			0.000
≥ 2.8	9	80		13	76		16	73	
< 2.8	11	30		17	24		21	20	
随访时 LDH			0.000			0.000			0.000
$>$ 正常	15	25		19	21		21	19	
$\leq$ 正常	5	85		11	79		16	74	
诊断时 LMR			0.149			0.412			0.337
≥ 2.8	8	64		15	57		18	54	
< 2.8	12	46		16	42		19	39	
B 组症状			0.001			0.006			0.005
有	11	19		13	17		15	15	
无	9	91		17	83		22	78	



a: LMR 与 PFS 的关系; b: LMR 与 OS 的关系。

图 2 LMR 与 PFS 及 OS 的关系

指南推荐血细胞计数、LDH 和影像学检查,如 CT 扫描或 PET 检查作为随访检测方法,但没有一个指标能特异预测化疗后肿瘤复发。LDH 预测化疗后复发的灵敏度为 42%,特异性为 85%^[2];没有证据表明常规的 CT 或 PET/CT 检查能改善临床预后,80%的复发不需要通过影像学检查而确诊^[3],加上 PET/CT 价格昂贵,患者经济承受能力有限,且只能定点监测,在临床使用过程中的价值有待深究。

最近研究发现淋巴细胞减少症是淋巴瘤预后不良的指标,从而提出淋巴细胞在宿主免疫监视方面有重要作用的观点,被认为是在干细胞移植后的免疫重构的重要标志。研究发现,淋巴细胞减少是淋巴瘤各种亚型的预后不良因素,包括 DLBCL,在复发时,淋巴细胞明显下降^[4]。单核细胞及淋巴相关巨噬细胞可通过抑制宿主抗肿瘤免疫力及促进血管生成,还可直接提供营养因子促进恶性淋巴细胞的存活和增殖,被视为预后不良的指标。最近报道单核细胞是包括 DLBCL 在内的各种亚型淋巴瘤的不良预后因素^[5]。外周血绝对淋巴细胞计数一定程度上代表了患者对肿瘤细胞的免疫监视能力,而外周血绝对单核细胞计数也在一定程度上提示了恶性淋巴细胞生存微环境,且它们的获得方式便捷及解读简单,具有价廉、数据客观、初诊及随访过程中均易获得等特点。

因此,LMR 作为机体免疫自稳和肿瘤微环境的简易生物学标记,研究发现 LMR 是 DLBCL 的独立预后指标^[6]。Yan 等^[7]研究发现,初次复发时低水平的 LMR 是复发难治 DLBCL 的 OS 及 PFS 不良预后因素,从而在 saIPI 评分为低/中危的患者中区分出高危患者。该研究发现初治时的 LMR 是独立于 IPI 外的,能预测接受一线治疗 DLBCL 预后的独立预测因素;LMR 低的患者与 LMR 高的患者相比较,其完全缓解率,2 年 PFS 和 3 年 OS 要低。Porrata 等^[8]认为 LMR 是治疗过程中的生存预测因素,在化疗中动态监测 LMR,根据 LMR 调整治疗方式从而改善 DLBCL 的临床预后,提示 LMR 不仅可以在诊断时辅助判断预后,也可以在治疗过程中评估预后。因此,如果能够通过监测外周血 LMR,及时发现 DLBCL 复发,并尽早干预,对于指导临床具有深远意义。

本研究发现,接受 RCHOP 或 RCOP 化疗的 DLBCL 患者随访中复发时 LMR 较未复发时明显下降。LMR 降低是复发的危险因素。LMR<2.8 的患者复发率较 LMR≥2.8 的患者明显升高,其 1 年内的复发率分别为 26.8% 和 10.1% (P=0.019);2 年内的复发率分别为 41.5% 和 14.6% (P=0.001);5 年内的复发率分别为 51.2% 和

18.0% (P=0.000)。随访时 LMR 下降是 DLBCL 的不良预后因素。

Cheson 等^[9]报道 163 例确诊淋巴瘤复发的患者中,108 例(66%)是根据临床症状和医生的体格检查为线索而进一步检查确诊;55 例(34%)是通过常规 CT 或影像学检查确诊。在这 55 例患者中,有 28 例(51%)LMR 是降低的,而 LDH 是正常的。表明无明显症状及体征的患者随访时 LMR 降低提示需要影像学等进一步检查,以除外复发可能。

因此,采用 LMR 这种获得方式便捷及解读简单,且价廉,数据客观,初诊及随访过程中均容易获得作为监测指标,用来预测疾病的预后及复发,将会为 DLBCL 的临床发展提供强有力的推动作用。

参考文献

- [1] Lin B, Chen C, Qian Y, et al. Prognostic role of peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis in diffuse large B-cell lymphoma: a meta-analysis [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56: 2563–2568.
- [2] Weeks JC, Yeap BY, Canellos GP, et al. Value of follow-up procedures in patients with large-cell lymphoma who achieve a complete remission [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9: 1196–1203.
- [3] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 579–586.
- [4] 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.
- [5] Tadmor T, Bari A, Sacchi S, et al. Monocyte count at diagnosis is a prognostic parameter in diffuse large B-cell lymphoma: results from a large multicenter study involving 1191 patients in the pre- and post-rituximab era [J]. *Haematologica*, 2014, 99: 125–130.
- [6] Li YL, Pan YY, Jiao Y, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome for patients with diffuse large B cell lymphoma after standard first-line regimens [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93: 617–626.
- [7] Yan-Li L, Kang-Sheng G, Yue-Yin P, et al. The lower peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio assessed during routine follow-up after standard first-line chemotherapy is a risk factor for predicting relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2014, 38: 323–328.
- [8] Porrata LF, Ristow KM, Habermann TM, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio during rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone treatment cycles predicts clinical outcomes in diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55: 2728–2738.
- [9] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 579–586.

(收稿日期:2016-01-18)