

治疗前血浆纤维蛋白原水平在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者预后判断中的价值*

黄豪博¹ 黄晓玲¹ 范丽萍¹ 林秋燕¹ 付丹晖^{1,2}

[摘要] 目的:探讨治疗前血浆纤维蛋白原(Fib)水平在初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者预后判断中的价值。方法:回顾性分析符合入选标准的 389 例初治 DLBCL 患者治疗前血浆 Fib 水平与患者临床病理特征及预后的关系。采用受试者工作特征曲线确定治疗前血浆 Fib 截断值,按截断值将患者分为 Fib 高水平组(245 例)和 Fib 低水平组(144 例)。比较 2 组患者临床病理特征、总生存期(OS)及疾病无进展生存期(PFS)的差异,单因素和多因素回归分别分析初治 DLBCL 患者临床病理特征与预后的关系。结果:治疗前血浆 Fib 高水平组 DLBCL 患者中,血清乳酸脱氢酶(LDH)水平高于正常上限、Ann Arbor 分期 III~IV、B 症状、更高的国际预后指数(IPI)和 NCCN-IPI 评分的患者比例显著高于 Fib 低水平组。LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分、Ann Arbor 分期 III~IV、结外侵犯部位>1 处、Fib 高水平的初治 DLBCL 患者的 OS、PFS 较其他患者更短。多因素分析显示,LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分是初治 DLBCL 患者 OS 的独立不良预后因子,LDH 水平高于正常、结外侵犯部位>1 处是初治 DLBCL 患者 PFS 的独立不良预后因子,治疗前血浆 Fib 高水平不是初治 DLBCL 患者 OS、PFS 的独立不良预后因子。结论:治疗前血浆 Fib 高水平与初治 DLBCL 患者不良预后相关,但并不是独立不良预后因子。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤;纤维蛋白原;预后

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2022.01.011

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Value of plasma fibrinogen level before treatment in prognosis of patients with diffuse large B-cell lymphoma

HUANG Haobo¹ HUANG Xiaoling¹ FAN Liping¹ LIN Qiuyan¹ FU Danhui^{1,2}

(¹Department of Blood Transfusion, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou, 350001, China; ²Department of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital)

Corresponding author: FU Danhui, E-mail: fudanhui@189.cn

Abstract Objective: To explore the prognostic value of plasma fibrinogen(Fib) level before treatment in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL). **Methods:** The association of plasma Fib level before treatment and clinicopathological characteristics and prognosis of 389 patients with newly diagnosed DLBCL who met inclusion criteria was analyzed retrospectively. The cut-off value of plasma Fib level before treatment was determined by a receiver operator characteristic curve. Patients were divided into high level group(245 cases) and low level group(144 cases) according to the cut-off value. The differences in clinicopathological characteristics, overall survival(OS) and disease progression-free survival(PFS) between the two groups were compared. The relationship of clinicopathological characteristics and prognosis in patients with newly diagnosed DLBCL was analyzed by univariate and multivariate regression analysis. **Results:** The proportion of patients with serum lactate dehydrogenase(LDH)>upper limit of normal, Ann Arbor stage III-IV, B symptoms, higher international prognostic index(IPI) score and NCCN-IPI score was significantly higher in high plasma Fib group than those in low level group. Newly diagnosed DLBCL patients with LDH>upper limit of normal, or ECOG score 2-4, or Ann Arbor stage III-IV, or more than 1 site of extranodal diseases, or high plasma Fib level had shorter OS and PFS than others. Multivariate analysis showed that LDH>upper limit of normal and ECOG score 2-4 were independent poor prognostic factors for OS of patients with newly diagnosed DLBCL. LDH>upper limit of normal and more than 1 site of extranodal diseases were independent poor prognostic factors for PFS of patients with newly diagnosed DLBCL. High plasma Fib level before treatment was not an independent poor prognostic factor for OS and PFS of patients with newly diagnosed DLBCL. **Conclusion:** High plasma Fib level before treatment is associated with poor prognosis for patients with newly diagnosed DLBCL, but not an independent poor prognostic factor.

Key words diffuse large B-cell lymphoma; fibrinogen; prognosis

*基金项目:福建省自然科学基金资助(No:2020J01992);福建省科技创新联合基金项目(No:2019Y9050);福建省医学创新课题(No:2018-CXB-7,2019-CX-15)

¹福建医科大学附属协和医院输血科(福州,350001)

²福建医科大学附属协和医院血液科

通信作者:付丹晖,E-mail:fudanhui@189.cn

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是临床最常见的非霍奇金淋巴瘤类型,占非霍奇金淋巴瘤的30%~40%^[1-3]。尽管CD20单克隆抗体联合化疗大大改善了DLBCL患者的预后,但仍有部分患者发生难治和复发等治疗失败的情况。因此,更为精准的风险分层将有助于DLBCL患者的分层治疗,有利于改善患者的预后^[4-5]。基于转录和转录后水平的多个标记物检测已被应用于DLBCL患者的预后判断^[1,3]。由于检测技术和成本等原因,这些标记物的广泛应用受到了限制。因此,寻找简便、可靠、具有预后意义的临床指标对于DLBCL患者的治疗仍具有重要的意义。纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)是机体凝血和血栓形成过程必不可少的物质。诸多研究表明,质或量异常的Fib参与了机体多种病理生理过程,并与多种肿瘤性疾病的发生、发展有关^[6-11]。研究发现,DLBCL患者血浆Fib水平可能与预后有关,但该结论仍存在争议^[12-14]。因此,本研究回顾性分析了本单位诊治的DLBCL患者治疗前血浆Fib水平及其与临床和实验室特征、预后之间的关系,探讨治疗前血浆Fib水平在DLBCL患者预后判断中的价值。

1 资料与方法

1.1 患者入选与排除标准

入选标准:2011年1月—2018年12月我院诊治的初治DLBCL患者;R-CHOP样方案(利妥昔单抗、环磷酰胺、阿霉素或表阿霉素、长春新碱、泼尼松)治疗4个周期及以上;组织活检或手术病理确诊,符合WHO淋巴瘤分类标准;年龄 ≥ 14 岁;有完整临床和随访资料。

排除标准:原发纵隔大B细胞淋巴瘤;原发中枢神经系统DLBCL;缺乏足够的临床资料;HIV血清学检测阳性。

1.2 数据采集

初诊数据:从医疗档案中收集患者的年龄、性别、B症状、血液生化指标、组织病理学诊断、骨髓活检病理及穿刺细胞形态学检查、影像学检查、标准体力评分等结果。

疗效评估数据:每个治疗周期前均进行常规实验室检查和临床体检评估。在2~4个治疗周期后进行中期疗效评估,评估内容包括常规实验室检查、影像学(CT、MR或PET-CT)检查和临床体检,必要时行骨髓活检病理复查。治疗结束后,定期随访,必要时行常规实验室检查和(或)影像学检查。疗效评估数据作为判断患者疾病进展或复发的依据^[15]。

1.3 随访

总生存期(overall survival, OS)定义为患者开始治疗至死亡或最后随访的时间,无进展生存期(progression free survival, PFS)定义为患者开始

治疗至疾病进展、复发或死亡的时间。随访截止时间为2019年6月10日。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件进行数据分析。采用 t 检验进行连续变量的比较,采用 χ^2 检验进行分类变量的比较,采用Kaplan-Meier法和log-rank检验分别进行生存资料的分析和比较,采用Cox回归模型进行影响生存的单因素和多因素分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入选患者一般特征及治疗前血浆Fib截断值的确定

共入选389例患者,其中男234例,女155例;60岁及以下253例,60岁以上136例,中位年龄55(14~86)岁。治疗前血浆Fib浓度为3.98(1.10~17.70)g/L。受试者工作特征(ROC)曲线确定治疗前血浆Fib截断值为3.54g/L,曲线下面积为0.616(95%CI 0.534~0.699, $P = 0.006$)(图1)。依据截断值将患者分为Fib高水平组和Fib低水平组,其中高水平组患者245例,低水平组患者144例。

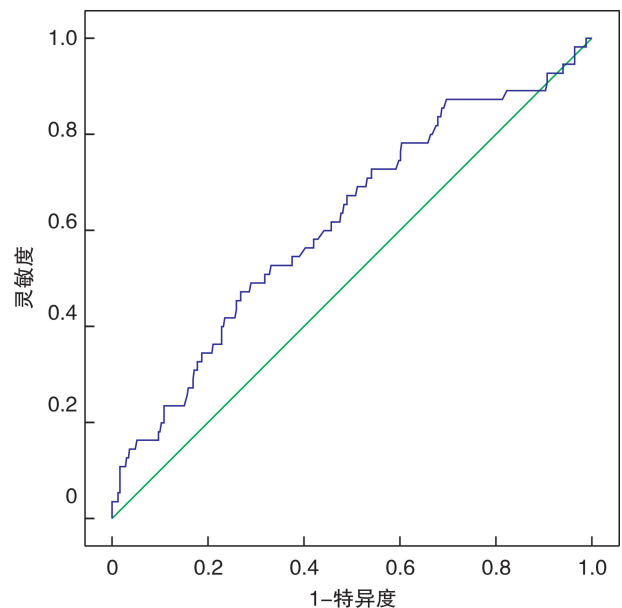


图1 ROC曲线分析治疗前血浆Fib水平

2.2 治疗前血浆Fib水平与患者临床特征的关系

统计学分析结果显示,Fib高水平组与低水平组患者间乳酸脱氢酶(LDH)水平、Ann Arbor分期、B症状、国际预后指数(IPI)评分、NCCN-IPI评分等比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。在Fib高水平组中,LDH水平高于正常、更高的Ann Arbor分期、B症状、更高的IPI和NCCN-IPI评分患者比例显著高于Fib低水平组($P < 0.05$)。然而,2组患者间年龄、性别、ECOG评分、结外侵犯、细

胞亚型等比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 治疗前血浆 Fib 水平与患者临床特征的关系

特征	Fib 水平		P
	Fib 低水平组 (144 例)	Fib 高水平组 (245 例)	
年龄			0.66
>60 岁	48	88	
≤60 岁	96	157	
性别			1.00
男	87	147	
女	57	98	
LDH 水平			<0.01
>正常上限	52	139	
正常	92	106	
ECOG 评分			0.26
0~1 分	116	185	
2~4 分	28	60	
Ann Arbor 分期			0.04
I~II 期	63	81	
III~IV 期	81	164	
结外病灶			0.27
>1	43	88	
≤1	101	157	
B 症状			0.02
无	117	172	
有	27	73	
IPI 评分			0.02
低危(0~1 分)	69	82	
低中危(2 分)	33	55	
高中危(3 分)	26	62	
高危(4~5 分)	16	46	
NCCN-IPI 评分			0.01
低危(0~1 分)	38	41	
低中危(2~3 分)	67	101	
高中危(4~5 分)	26	79	
高危(≥6 分)	13	24	
细胞亚型			0.49
生发中心	52	94	
非生发中心	83	142	
不能分类	9	9	

2.3 影响 DLBCL 患者 OS 和 PFS 的因素

Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示, Fib 低水平组患者具有更长的 OS ($P = 0.012$) 和 PFS ($P = 0.026$) (图 2)。Cox 单因素回归分析结果显示, B 症状、LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分、Ann Arbor 分期 III~IV、结外侵犯部位 > 1 处、Fib 高水平是影响 DLBCL 患者 OS 的危险因素 ($P < 0.05$); 而 LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分、Ann Arbor 分期 III~IV、结外侵犯部位 > 1 处、Fib 高水平是影响 DLBCL 患者 PFS 的危险因素 ($P < 0.05$)。对单因素分析中差异具有统计学意义的因素进行 Cox 多因素回归分析结果显示, LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分是影响 DLBCL 患者 OS 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 而 LDH 水平高于正常、结外侵犯部位 > 1 处是影响 DLBCL 患者 PFS 的独立危险因素 ($P < 0.05$), 见表 2、3。

3 讨论

DLBCL 是来源于 B 细胞的恶性肿瘤。由于 DLBCL 在细胞遗传学、分子生物学、临床特征等方面存在异质性, DLBCL 患者的临床结局也存在较大的差异^[16-18]。因此, 寻找具有预后意义的标记物对于 DLBCL 患者的分层治疗具有重要的临床意义。

Fib 是临床实验室检查中常用的指标, 与凝血、血栓形成及炎症、肿瘤等病理生理状态的形成和发展有关。诸多临床研究结果均提示血浆 Fib 水平与多种实体肿瘤患者的预后有关^[6-11]。基础研究结果也显示, 肺癌、前列腺癌等肿瘤细胞可以产生 Fib, 并且 Fib 参与了肿瘤细胞侵袭等恶性生物学行为^[19-20]。目前, 仅有少数研究报道了血浆 Fib 水平与 DLBCL 患者预后的关系, 尚无明确结论^[12-14]。同时, DLBCL 细胞是否存在 Fib 生成异常, 及其与患者异常血浆 Fib 水平的关系尚未见报道。

Niu 等^[13]报道高纤维蛋白原血症的 DLBCL 患者 PFS 和 OS 更差, 且高纤维蛋白原血症是 DLBCL 患者的独立不良预后因子。但王鑫等 (2018) 研究显示, DLBCL 患者中血浆 Fib 高水平者 PFS 更差, 但并非 DLBCL 患者 PFS 的独立危险因素。然而, Troppan 等^[12]研究结果显示, 血浆高 Fib 水平与 DLBCL 患者 5 年 OS 率和 5 年无病生存率的降低有关。血浆 Fib 升高是 5 年 OS 率和 5 年无病生存率的独立危险因素。Shehata 等^[14]研究显示, 治疗前血浆 Fib 水平虽然与患者的临床和实验室检查特征相关, 但与患者预后无关。因此, 血浆 Fib 水平与 DLBCL 患者预后的关系仍存在争议。

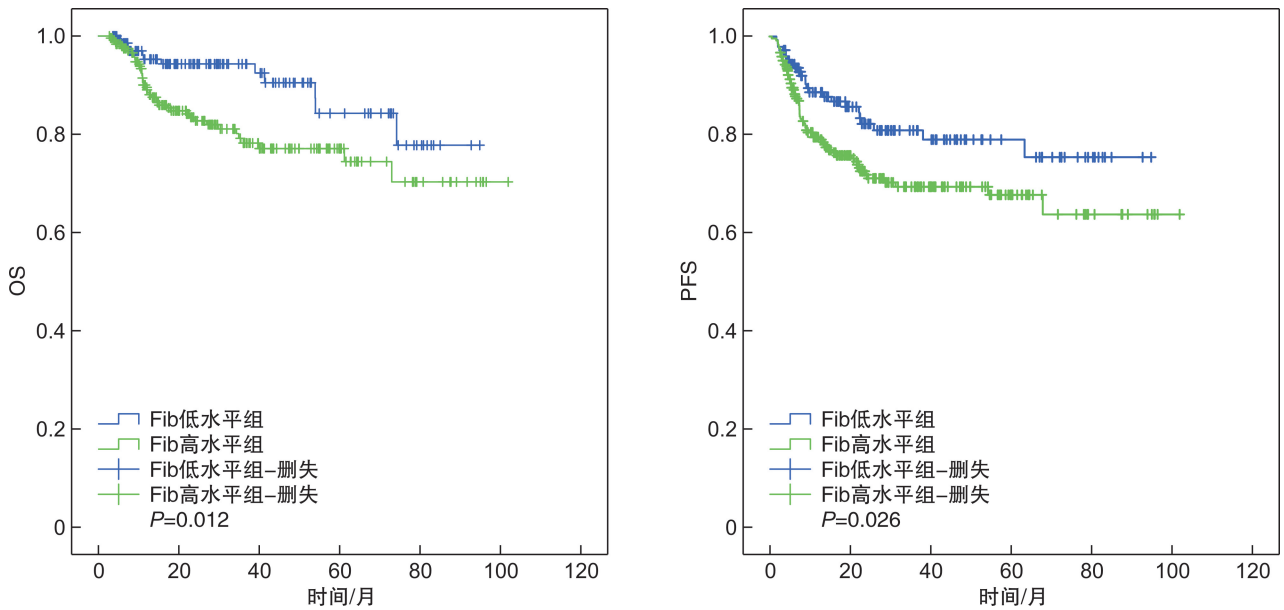


图 2 不同治疗前血浆 Fib 水平的 DLBCL 患者生存曲线

表 2 影响 DLBCL 患者 OS 的单因素和多因素分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	风险比(95%CI)	P	风险比(95%CI)	P
年龄(>60 岁 vs ≤60 岁)	0.60(0.35~1.03)	0.06		
性别(男 vs 女)	1.21(0.71~2.06)	0.49		
B 症状(有 vs 无)	2.60(1.53~4.43)	<0.01		
LDH 水平(>正常上限 vs 正常)	4.68(2.41~9.06)	<0.01	3.72(1.87~7.40)	<0.01
ECOG 评分(2~4 vs 0~1)	3.26(1.92~5.55)	<0.01	2.20(1.26~3.82)	<0.01
Ann Arbor 分期(Ⅲ~Ⅳ vs Ⅰ~Ⅱ)	2.83(1.43~5.63)	<0.01		
结外病灶(>1 vs ≤1)	2.15(1.27~3.66)	<0.01		
细胞亚型(生发中心 vs 非生发中心)	1.67(0.90~3.09)	0.11		
Fib 水平(高 vs 低)	2.22(1.17~4.21)	0.02		

表 3 影响 DLBCL 患者 PFS 的单因素和多因素分析

特征	单因素分析		多因素分析	
	风险比(95%CI)	P	风险比(95%CI)	P
年龄(>60 岁 vs ≤60 岁)	1.37(0.89~2.10)	0.16		
性别(男 vs 女)	1.08(0.71~1.65)	0.71		
B 症状(有 vs 无)	1.51(0.97~2.36)	0.07		
LDH 水平(>正常上限 vs 正常)	2.52(1.61~3.92)	<0.01	2.17(1.37~3.44)	<0.01
ECOG 评分(2~4 vs 0~1)	2.24(1.45~3.45)	<0.01		
Ann Arbor 分期(Ⅲ~Ⅳ vs Ⅰ~Ⅱ)	2.49(1.49~4.19)	<0.01		
结外病灶(>1 vs ≤1)	2.14(1.41~3.25)	<0.01	1.73(1.12~2.66)	0.01
细胞亚型(生发中心 vs 非生发中心)	1.50(0.95~2.39)	0.09		
Fib 水平(高 vs 低)	1.69(1.06~2.70)	0.03		

本研究通过 ROC 曲线确定了血浆 Fib 截断值,并将患者分为血浆 Fib 高水平组和低水平组。2 组患者间血清 LDH 水平、Ann Arbor 分期、B 症状、IPI 评分和 NCCN-IPI 评分等比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),与文献报道结果大致相

似^[12-14]。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,治疗前血浆 Fib 高水平组患者 OS 和 PFS 均显著缩短 ($P < 0.05$)。单因素分析结果提示了文献中常报道的与 DLBCL 患者预后相关的因素,如 LDH 水平高于正常、ECOG 评分 2~4 分、Ann Arbor 分期

Ⅲ~Ⅳ、结外侵犯部位>1处等^[12-14]。同时,结果也提示治疗前血浆Fib高水平是DLBCL患者OS和PFS缩短的危险因子。这一结果与Troppan等^[12]、Niu等^[13]研究结果相似。文献报道显示Fib可与促肿瘤生长因子结合促进肿瘤细胞的生长,且异常增高的Fib形成了肿瘤患者的高凝状态,诱导血小板聚集,加速血栓形成,从而最终影响肿瘤患者的预后^[13,20]。因此,我们推测Fib低水平的DLBCL患者中上述不良事件发生减少,是其生存较长的可能原因。但多因素分析结果提示,治疗前血浆Fib高水平并非DLBCL患者OS和PFS缩短的独立危险因子。我们分析认为本研究纳入的病例数量较大,且进展期患者较多,同时截断值系基于DLBCL患者预后进行获取,而非采用健康群体正常生理上限值,可能是导致本研究结果与既往报道存在差异的重要原因^[12-13]。

基于上述原因,尽管血浆Fib是检测方法简单,结果可靠性较强,较易获得的实验室指标,且多个研究中采用不同的截断值均提示血浆Fib水平可能与DLBCL患者预后有关,但血浆Fib水平在DLBCL患者预后判断中的价值仍需多中心、大样本、前瞻性、长随访期的临床研究进行证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma[J]. Pathology, 2018, 50(1): 74-87.
- [2] Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity [J]. Blood, 2015, 125(1): 22-32.
- [3] Barrans SL, Crouch S, Care MA, et al. Whole genome expression profiling based on paraffin embedded tissue can be used to classify diffuse large B-cell lymphoma and predict clinical outcome[J]. Br J Haematol, 2012, 159(4): 441-453.
- [4] Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study [J]. Blood, 2017, 130(16): 1800-1808.
- [5] Salles G, Barrett M, Foà R, et al. Rituximab in B-cell hematologic malignancies: a review of 20 years of clinical experience[J]. Adv Ther, 2017, 34(10): 2232-2273.
- [6] Zhang K, Xu Y, Tan S, et al. The association between plasma fibrinogen levels and lung cancer: a meta-analysis[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(11): 4492-4500.
- [7] Lin Y, Liu Z, Qiu Y, et al. Clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in digestive cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(10): 1494-1503.
- [8] Sun Y, Zhang Y, Huang Z, et al. Combination of preoperative plasma fibrinogen and neutrophil-to-lymphocyte ratio (the F-NLR score) as a prognostic marker of locally advanced rectal cancer following preoperative chemoradiotherapy [J]. World J Surg, 2020, 44(6): 1975-1984.
- [9] Wang Z, Fan H, Wang W, et al. High preoperative plasma fibrinogen independently predicts a poor prognosis in patients with nonmetastatic RCC [J]. J Cancer, 2020, 11(9): 2401-2407.
- [10] Li X, Shu K, Zhou J, et al. Preoperative plasma fibrinogen and D-dimer as prognostic biomarkers for non-muscle-invasive bladder cancer [J]. Clin Genitourin Cancer, 2020, 18(1): 11-19. e1.
- [11] Wu M, Pan Y, Jia Z, et al. Preoperative plasma fibrinogen and serum albumin score is an independent prognostic factor for resectable stage II-III gastric cancer [J]. Dis Markers, 2019, 2019: 9060845.
- [12] Troppan KT, Melchardt T, Wenzl K, et al. The clinical significance of fibrinogen plasma levels in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. J Clin Pathol, 2016, 69(4): 326-330.
- [13] Niu JY, Tian T, Zhu HY, et al. Hyperfibrinogenemia is a poor prognostic factor in diffuse large B cell lymphoma [J]. Ann Hematol, 2018, 97(10): 1841-1849.
- [14] Shehata AMF, Aldesoky AI, Gohar SF. Plasma fibrinogen level as possible prognostic biomarker in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Hematology, 2019, 24(1): 103-107.
- [15] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(5): 579-586.
- [16] Ayers EC, Li S, Medeiros LJ, et al. Outcomes in patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma after intensive frontline treatment failure [J]. Cancer, 2020, 126(2): 293-303.
- [17] 徐卫, 梁金花. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤新基因分型及分子靶向的治疗进展 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(9): 594-598.
- [18] 邵奕, 唐善浩, 陆滢, 等. R-CHOP 方案治疗大包块和(或)结外多部位累及的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 2 年疗效和安全性观察 [J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(7): 481-492.
- [19] Abdol Razak NB, Jones G, Bhandari M, et al. Cancer-associated thrombosis: an overview of mechanisms, risk factors, and treatment [J]. Cancers (Basel), 2018, 10(10): 380.
- [20] Sahni A, Simpson-Haidaris PJ, Sahni SK, et al. Fibrinogen synthesized by cancer cells augments the proliferative effect of fibroblast growth factor-2 (FGF-2) [J]. J Thromb Haemost, 2008, 6(1): 176-183.

(收稿日期: 2021-04-02)