

非胃型结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤发生组织学转化的临床病理特征分析*

张兴利^{1Δ} 赵维莅¹ 王焰¹

[摘要] **目的:**探讨非胃型结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(extranodal mucosa-associated lymphoid tissue, MALT)发生组织学转化(histological transformation, HT)的临床病理特征、影响因素及预后。**方法:**收集 2009 年 8 月—2022 年 6 月诊治的 159 例非胃型 MALT 淋巴瘤患者,回顾性分析患者的临床及实验室检查资料,分析其 HT 的发生率、影响因素及预后。**结果:**所有患者中位随访时间为 24(1~105)个月,34 例出现疾病进展或复发,其中 1 例在确诊 8 个月后因疾病进展死亡。患者的中位无进展生存期(PFS)及中位总生存期(OS)均未达到,5 年 OS 率为 99.4%。患者发生 HT 的中位年龄为 58(23~70)岁,总发生率为 7.5%(12/159),5 年累积发生率为 5.0%。从确诊 MALT 淋巴瘤到发生 HT 的中位时间为 35(20~81)个月。发生 HT 的病理类型均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤,其中 83.3%(10/12)为非生发中心亚型。临床分期 III~IV 期($\chi^2=5.086, P=0.024$)、伴有大包块($\chi^2=7.345, P=0.007$)、血清白蛋白 $<35\text{ g/L}$ ($\chi^2=6.470, P=0.011$)、血清可溶性白细胞介素 2 受体(sIL-2R) $>710\text{ U/mL}$ ($\chi^2=6.392, P=0.011$)和病理组织 Ki67 $>10\%$ ($\chi^2=13.496, P<0.001$)是预测 HT 高风险的指标。Cox 多因素分析结果显示, Ki67 $>10\%$ 是 HT 的独立影响因素($HR=10.461, 95\%CI\ 1.283\sim 85.273, P=0.028$)。HT 组患者的 PFS 中位时间 31 个月,较未 HT 组 PFS 中位时间(64 个月)明显缩短($P<0.05$)。经过含利妥昔单抗、来那度胺等新药以及 CAR-T 等新方法的治疗, HT 组患者的 OS 与未 HT 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**非胃型 MALT 淋巴瘤患者以惰性病程为主,总体预后良好。血清 sIL-2R 是值得关注的指标,有可能作为 HT 的生物标志物之一。发生 HT 后患者 PFS 明显缩短,及时给予新药和新方法治疗,可能使患者获得长期生存。

[关键词] 结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤;非胃型;组织学转化

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.007

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

Clinicopathological characteristics of histological transformation of non-gastric extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma

ZHANG Xingli ZHAO Weili WANG Yan

(Shanghai Institute of Hematology, State Key Laboratory of Medical Genomics, National Research Center for Translational Medicine at Shanghai, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200025, China)

Corresponding author: WANG Yan, E-mail: wy10808@rjh.com.cn

Abstract Objective: To investigate the clinicopathological features, influencing factors and prognosis of histological transformation(HT) in non-gastric extranodal mucosa-associated lymphoid tissue(MALT) lymphoma. **Methods:** A total of 159 cases of non-gastric MALT lymphoma diagnosed and treated from August 2009 to June 2022 were collected. The clinical data and laboratory examination data of the patients were retrospectively analyzed to analyze the incidence, influencing factors and prognosis of HT. **Results:** The median follow-up time of all patients was 24(1-105) months, and 34 patients developed disease progression or recurrence. Among them, 1 patient died 8 months after diagnosis due to disease progression. The median PFS and median OS were not achieved, and the 5-year OS rate was 99.4%. The median age of HT was 58(23-70) years, the overall incidence was 7.5%(12/159), and the cumulative 5-year incidence was 5.0%. The median time from diagnosis of MALT lymphoma to HT was 35(20-81) months. All the pathological types of HT were DLBCL, and 83.3%(10/12) were non-GCB subtype. Clinical stage III-IV($\chi^2=5.086, P=0.024$), accompanied by a large mass($\chi^2=7.345, P=0.007$), ser-

*基金项目:2021 年苏州市卫生青年骨干人才“全国导师制”培训项目(No:Qngg2021046)

¹上海血液学研究所,国家医学基因重点实验室,国家转化医学研究中心,上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科(上海, 200025)

^Δ现单位江苏省昆山市第三人民医院血液科(江苏昆山,215300)

通信作者:王焰, E-mail: wy10808@rjh.com.cn

引用本文:张兴利,赵维莅,王焰.非胃型结外黏膜相关淋巴组织淋巴瘤发生组织学转化的临床病理特征分析[J].临床血液学杂志,2023,36(7):488-495. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.007.

um albumin < 35 g/L ($\chi^2 = 6.470, P = 0.011$), serum soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) > 710 U/mL ($\chi^2 = 6.392, P = 0.011$) and pathological tissue Ki67 > 10% ($\chi^2 = 13.496, P < 0.001$) were high risk predictors of HT. COX multivariate analysis showed that Ki67 > 10% was an independent influence factor for HT (HR = 10.461, 95% CI 1.283-85.273, $P = 0.028$). The median time of PFS in the HT group was 31 months, which was significantly shorter than that in the non-HT group (median time 64 months) ($P < 0.05$). After treatment with new drugs such as rituximab or lenalidomide and new methods such as CAR-T, there was no statistical difference in OS between HT group and non-HT group ($P > 0.05$). **Conclusion:** Non-gastric MALT lymphoma was characterized by indolent course and good prognosis. Serum sIL-2R was a noteworthy indicator, and may be one of the biomarkers of HT. The PFS of patients with HT was significantly shortened. Timely treatment with new drugs and new methods may help patients to achieve long-term survival.

Key words extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma; non-gastric; histological transformation

原发结外的黏膜相关淋巴瘤(extranodal mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)占B细胞淋巴瘤的7%~8%,占边缘区淋巴瘤(MZL)的60%~70%^[1]。虽然MALT淋巴瘤存在一定的器官特异性,但因具有相同的组织起源(均起源于记忆B细胞),因此又有类似的组织学和遗传学特点^[2]。原发部位以胃最常见,占比达35%~50%^[3-4]。目前对胃MALT淋巴瘤的临床病理特征的认识已比较深入,并形成了相对统一的诊疗规范,临床指南已将MALT淋巴瘤按照是否原发于胃分为胃型和非胃型MALT淋巴瘤进行分层治疗^[5]。

已知低级别B细胞淋巴瘤,包括慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(CLL/SLL)、滤泡淋巴瘤(FL)和华氏巨球蛋白血症(WM)等,均可发生组织学转化(HT),以弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)多见,发生HT可能给患者带来不良的预后^[6-8]。由于非胃型MALT淋巴瘤发生率低,这类患者的临床病理资料有限,关于其HT的相关报道更少。本研究回顾性分析了159例非胃型MALT淋巴瘤患者的临床生物学特征,分析其HT的发生率,并探讨出现这种侵袭性行为的高危因素和预后。

1 资料与方法

1.1 资料

收集2009年8月—2022年6月在上海交通大学医学院附属瑞金医院诊治的MZL患者,根据2016版WHO淋巴造血组织分型标准,剔除脾边缘区淋巴瘤(SMZL)、结内边缘区淋巴瘤(NMZL)、胃MALT淋巴瘤等,总计入组159例非胃型MALT淋巴瘤进行回顾性分析。147例未发生HT的患者定义为未HT组,12例发生HT的患者定义为HT组。

1.2 方法

收集所有入组患者确诊MALT淋巴瘤及HT时的临床资料,包括性别、年龄、ECOG评分、Ann Arbor分期、MALT淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分、是否伴有大包块、骨髓侵犯、结外受累器官的个

数,是否伴有免疫系统疾病、病毒感染、B症状、血清单克隆免疫球蛋白等,以及实验室检查资料,包括血清乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、病理组织Ki67增殖指数等指标。病理组织标本经固定、脱水、浸蜡、石蜡包埋、切片后行苏木精-伊红染色,封片。同时对病理组织切片行免疫组织化学标记。采用二代测序(NGS)方法进行靶向DNA测序。由上海血液学研究所测序平台及上海瑞昂生物有限公司(由其商业化靶向检测试剂盒测序组)完成。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则并签署知情同意书。

1.3 治疗方案及疗效评价

化疗方案:R-COP(利妥昔单抗+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松)、R-CHOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)、BR(苯达莫司汀+利妥昔单抗)、R2(利妥昔单抗+来那度胺)、IR(伊布替尼+利妥昔单抗)、ICE(异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)。

根据国际淋巴瘤疗效评价标准(RECIST2017)^[9]定义完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效率(ORR)定义为CR、PR、SD之和。根据一线治疗效果分为CR组和未CR组,未CR组包括PR、SD及PD。

1.4 生存指标定义及随访

无进展生存(PFS)定义为从诊断到第1次疾病进展、死亡或随访结束的时间。总生存期(OS)定义为从诊断至死亡或随访结束的时间。采用查阅门诊及住院病历和电话随访患者,随访截止时间为2022年6月30日。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件进行统计分析。正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,采用独立t检验;非正态分布计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 或中位数(范围)

表示,使用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。2 组间率的比较采用 Fisher 确切概率法;生存分析采用 Kaplan Meier 生存曲线法,并通过 log-rank 检验比较,采用 Cox 回归模型进行多因素分析。以 $P < 0.05$ (双侧检验)为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 所有非胃型 MALT 淋巴瘤患者的临床特征

159 例患者的中位年龄 57 (21~77) 岁,男 39.0% (62/159),女 61.0% (97/159),男女比例 0.64 : 1.00。原发部位主要为肺(37.1%,59 例)、肠(11.9%,19 例)、眼附属器(11.3%,18 例)、鼻咽部(8.8%,14 例)、腮腺(8.2%,13 例)、胸腺(4.4%,7 例)、甲状腺(3.8%,6 例)、肾(3.8%,

6 例)、皮肤(3.1%,5 例)等。确诊时 25.2% (40/159)伴有病毒感染,其中 EBV 感染 27 例,HBV 感染 12 例,疱疹病毒感染 1 例;11.9% (19/159)伴有自身免疫系统疾病,其中干燥综合征 17 例,系统性红斑狼疮 2 例。30 例伴有血清单克隆免疫球蛋白,其中 IgM λ 11 例,IgM κ 8 例,IgA λ 3 例,IgA κ 3 例,IgG κ 3 例, λ 2 例。总计 7.5% (12/159)患者合并第 2 肿瘤。

根据患者的年龄、临床分期等临床资料分别给予观察随访、手术切除/放疗、化疗或联合治疗。总计 134 例患者接受治疗,其中接受手术/放疗者 32.8% (44/134),接受化疗±手术/放疗者 67.2% (90/134)。接受一线治疗后 CR 组 78.4% (105/134),未 CR 组 21.6% (29/134),见表 1。

表 1 初发非胃型 MALT 淋巴瘤患者及 HT 患者的临床特征

临床特征	全部患者	未转化组	转化组	例(%)	<i>P</i>
总数	159(100.0)	147(92.5)	12(7.5)		
男	62(39.0)	56(38.1)	6(50.0)		0.540
年龄>60 岁	62(39.0)	58(39.5)	4(33.3)		0.767
有 B 症状	18(11.3)	17(11.6)	1(5.6)		1.000
临床分期 III~IV 期	56(35.2)	48(32.7)	8(66.7)		0.026
MALT-IPI \geq 2 分	25(15.7)	22(15.0)	3(25.0)		0.404
骨髓受累	46(28.9)	45(30.6)	1(8.3)		0.182
结外器官受累 \geq 2 个	56(35.2)	53(36.1)	3(25.0)		0.542
伴大包块	45(28.3)	38(25.9)	7(58.3)		0.040
血红蛋白<120 g/L	50(31.4)	47(32.0)	3(25.0)		0.754
血小板<100 \times 10 ⁹ /L	16(10.1)	15(10.2)	1(8.3)		1.000
血清 LDH>192 U/L	44(27.7)	40(27.2)	4(33.3)		0.739
血清 β 2-MG>2 366 ng/mL	62(39.0)	56(38.1)	6(50.0)		0.540
血清 ALB<35 g/L	33(20.8)	27(18.4)	6(50.0)		0.019
血清 sIL-2R>710 U/mL	73(45.9)	63(42.9)	10(83.3)		0.013
病理组织 Ki67>10%	62(39.0)	51(34.7)	11(91.7)		<0.001

2.2 非胃型 MALT 淋巴瘤患者的生存分析

所有患者中位随访时间 24 (1~105) 个月,34 例出现疾病进展或复发,其中 1 例在确诊 8 个月后因疾病进展死亡。中位 PFS 及中位 OS 均未达到,5 年 OS 率为 99.4%。未 HT 组和 HT 组患者的 5 年 PFS 率分别为 58.2% 和 34.6%,差异有统计学意义($Z = -8.812, P < 0.05$)。

对患者的各临床生物学指标分别进行单因素生存分析,结果显示,是否发生 HT ($P = 0.025$)、疗效是否达 CR ($P = 0.004$) 以及血清 ALB 水平 ($P = 0.011$)、sIL-2R 水平 ($P = 0.047$)、病理组织 Ki67 水平 ($P = 0.015$) 是影响患者 PFS 的相关因素。进一步将上述指标纳入 Cox 回归模型进行多因素分析,结果发现,疗效是否达 CR 对 PFS 的影响差异有统计学意义 ($HR = 2.987, 95\% CI 1.240 \sim 7.196, P = 0.015$),见表 2。

HT 组患者的中位 PFS 为 31 (95% *CI* 14.03~47.97) 个月,未 HT 组患者中位 PFS 为 64 (95% *CI* 50.33~77.62) 个月,2 组间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.040, P = 0.025$),但 2 组间的 OS 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.086, P = 0.769$),见图 1。

2.3 非胃型 MALT 淋巴瘤患者 HT 的发生率及转化后临床特征

本组患者有 12 例发生 HT,男女各 6 例,总发生率为 7.5% (12/159),5 年累积发生率为 5.0%。从确诊 MALT 淋巴瘤到发生 HT 的中位时间为 35 (20~81) 个月。HT 组患者的中位年龄 54.5 (21.0~70.0) 岁,8 例为临床 III~IV 期,7 例伴有大包块,11 例病理组织中 Ki67>10%。有 2 例患者予以观察随访,10 例接受治疗的患者中 1 例予单独放疗,3 例予放疗/手术+化疗,6 例予化疗,方案包括 4 例 R-CHOP,2 例 BR。一线治疗后有 8 例

达 CR,1 例 PR,1 例 PD。发生 HT 时,患者中位年龄为 58(23~70)岁,其中 9 例临床分期 III~IV 期,7 例出现贫血,7 例血清 LDH 高。患者发生 HT 后除 1 例拒绝治疗外,其余 11 例中 1 例单独放疗,1 例手术治疗联合 R-CHOP,其余 9 例均接受化疗,方案包括 5 例 R-CHOP,1 例 BR,1 例 R2-CHOP,1 例 R2-ICE,1 例 MTX-ICE,有 2 例患者因病情进展接受 CAR-T 细胞免疫治疗,没有患者接受造血干细胞移植术。患者接受一线治疗后有 6 例达 CR,3 例 PR,1 例 SD,1 例 PD,ORR 为 90.9%(10/11)。

患者发生 HT 的病理类型均为 DLBCL,其中非生发中心(non-GCB)型 10 例,GCB 型 1 例,类型不明 1 例。免疫组织化学结果为:肿瘤细胞均表达 B 细胞抗原 CD20、CD79a,表达 CD10 占 9.1%(1/11),BCL6 占 11.1%(1/9),MUM1 占 87.5%(7/8),C-MYC 占 25.0%(2/8),BCL2 占 54.5%

(6/11),CD3、CD5 均阴性;C-MYC 和 BCL2 双表达 9.1%(1/11)。1 例 GCB 型患者的免疫表型为 CD10⁺BCL6⁺MUM1⁺。12 例患者中 7 例进行了 NGS 检测,其中 3 例阴性,另外 4 例检测到 TET2 突变 3 例,ITPKB 和 ARID1A 突变各 2 例,CREBBP、CCND3、TNFAIP3、B2M、TP53 突变各 1 例。见表 3。

2.4 患者发生 HT 的影响因素分析

通过单因素分析各临床生物学指标对患者发生 HT 的影响,结果发现确诊 MALT 淋巴瘤时临床分期 III~IV 期($P=0.024$)、伴有大包块($P=0.007$)、血清 ALB<35 g/L($P=0.011$)、sIL-2R>710 U/mL($P=0.011$)和病理组织 Ki67>10%($P<0.001$)是预测 HT 高风险的变量。进一步行 Cox 多因素分析,结果发现 Ki67>10%是 HT 的独立影响因素($HR=10.461,95\%CI 1.283\sim 85.273,P=0.028$),见表 4。

表 2 初发非胃 MALT 淋巴瘤患者 PFS 的影响因素分析

临床相关因素	5 年 PFS 率/%	PFS 单因素		PFS 多因素	
		χ^2	P	HR(95%CI)	P
是否转化		5.040	0.025	1.509(0.532~4.281)	0.439
否	58.2				
是	34.6				
一线治疗后疗效		8.102	0.004	2.742(1.127~6.671)	0.026
CR	68.1				
未 CR	32.1				
血清 ALB/(g/L)		6.518	0.011	1.360(0.545~3.396)	0.509
≥ 35	65.0				
<35	29.1				
血清 sIL-2R/(U/mL)		3.956	0.047	0.968(0.402~2.334)	0.968
≤ 710	71.6				
>710	64.4				
Ki67 增殖指数/%		5.958	0.015	1.617(0.628~4.162)	0.319
≤ 10	73.3				
>10	39.2				

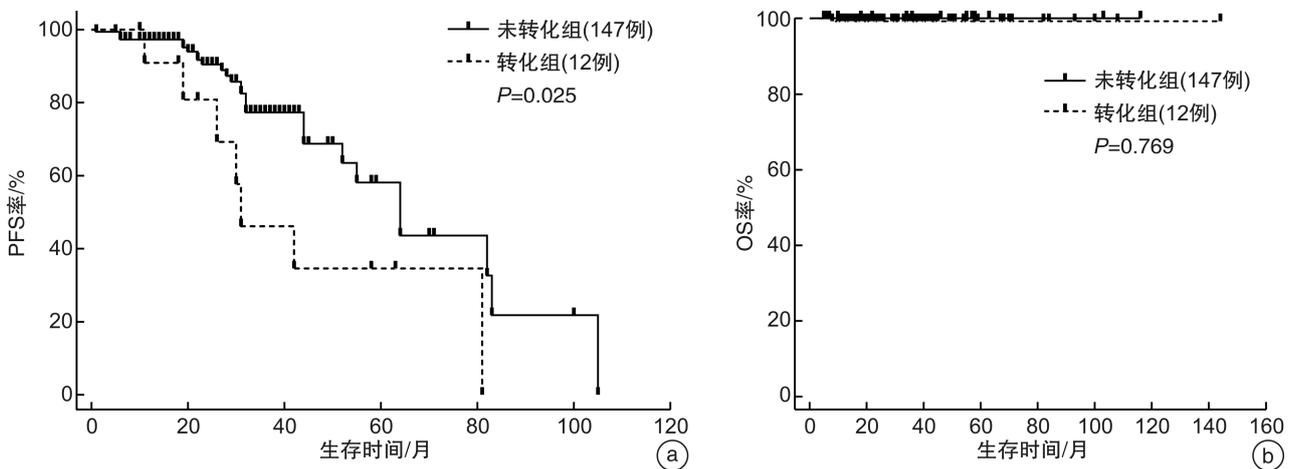


图 1 非胃 MALT 淋巴瘤患者是否转化对 PFS(a)和 OS(b)的影响

表 3 非胃型 MALT 淋巴瘤患者 HT 后的临床特征

编号	性别	年龄 / 岁	分期	是否伴 B 症状	IPI 评分 / 分	受累部位	病理类型	转化时的免疫表型	病理组织 Ki67 / %	转化时的 FISH	NGS	HT 后治疗方案	一线方案后疗效
1	女	23	4	否	3	肺、 宫颈、 胃	non-GCB	MUM-1 (+), CD10 (-), Bcl-6 (-), Bcl-2 (约 20% +), CD30 (约 30% +), EBER (-)	70	阴性	/	R-CEOP; R-ICE	SD
2	女	37	4	否	1	扁桃体、 鼻咽部	non-GCB	MUM-1 (大部分 +), CD10 (-), Bcl-6 (-), Bcl-2 (部分 +), C-MYC (约 20% +), EBER (+)	65	IGH 分离 探针 阳性	阴性	未治疗	SD
3	女	38	1	否	1	鼻咽部	non-GCB	MUM-1 + (70% +), CD10 (-), BCL-2 (60%), C-MYC (50% +)	60	/	/	R-CHOP; R-ICE 后 R 维持	CR
4	男	44	1	否	0	腠窝皮 肤、腹股 沟淋巴结	non-GCB	CD10 (-), Bcl-2 (少量 +), EBER (-)	5	IgH 分离 探针 阳性	B2M、PIM1、 ID3、ITPKB、 CCND3、TP53	放疗	PR
5	男	54	2	否	1	肾脏、 腹膜后 淋巴结	non-GCB	CD10 (-), BCL-6 (-), Bcl-2 (+), BCL-2 (+), EBER (-)	50	阴性	TET2、 ARID1A、 BCLAF1	R-CHOP	CR
6	男	57	4	否	2	眼眶、 前纵隔、 胸椎	non-GCB	MUM-1 (小部分 +), CD10 (-), Bcl-6 (-), Bcl-2 (100% +), c-myc (30% +), EBER (-)	70	阴性	/	大剂量 MTX+ICE; 放疗;伊布替尼 桥接后 CAR-T	PR
7	男	59	4	是	3	涎腺、 腹膜后 淋巴结	GCB	MUM-1 (+), CD10 (+), Bcl-6 (约 60% +), Bcl-2 (< 10% +), C-myc (约 40% +)	60	BCL6 分离 探针 阳性	/	R2-CHOP	PR
8	女	60	4	否	2	皮肤、 扁桃体、 纵隔及 腹股沟 淋巴结	non-GCB	MUM-1 (+), CD10 (-), Bcl-6 (5% +), BCL-2 (约 100% +), c-myc (约 5% +), EBER (-)	35	阴性	CREBBP、 ID3、ARID1A、 TET2、PRDM1、 CARD11、 MPEG、CHD2	R2-ICE; CAR-T	PD
9	男	62	4	否	3	鼻咽部、 多发淋 巴结	non-GCB	MUM-1 (少量 +), CD10 (-), Bcl-6 (-), Bcl-2 (-), C-MYC (约 2% +), EBER (-)	40	阴性	TET2、 TNFAIP3、 ITPKB、 CIITA	R-CHOP	CR
10	女	64	3	否	2	眼眶、 多发淋 巴结	non-GCB	Bcl-2 (+), Bcl-6 (-), CD10 (-)	40	阴性	阴性	R-CHOP	CR
11	女	67	4	是	3	肝脏、 腹膜后 淋巴结	non-GCB	MUM-1 (小部分 +), CD10 (-), Bcl-6 (-), BCL-2 (+), C-myc (约 8% +), EBER (-)	30	/	阴性	BR	CR
12	男	70	4	否	4	颌下腺、 脾脏、多 发淋巴结	/	/	/	/	/	R-CHOP	CR

表 4 初发非胃 MALT 淋巴瘤患者 HT 的影响因素分析

临床相关因素	单因素		多因素	
	χ^2	<i>P</i>	HR(95%CI)	<i>P</i>
临床分期	5.086	0.024	2.321(0.575~9.378)	0.237
I~II				
III~IV				
是否伴大包块	7.345	0.007	2.216(0.596~8.239)	0.235
否				
是				
血清白蛋白/(g/L)	6.470	0.011	2.073(0.642~6.693)	0.223
≥ 35				
< 35				
血清 sIL-2R/(U/mL)	6.392	0.011	2.239(0.444~11.291)	0.329
≤ 710				
> 710				
Ki67 增殖指数/%	13.496	< 0.001	10.461(1.283~85.273)	0.028
≤ 10				
> 10				

3 讨论

低级别 B 细胞淋巴瘤患者的临床过程通常很缓慢,向高级别淋巴瘤转化的临床特征已经得到广泛认同。有报道,CLL/SLL 患者 HT 的发生率约 10.0%^[6]。WM 患者 HT 的发生率约 4.3%^[10]。MALT 淋巴瘤 HT 的发生率为 4.0%~8.0%,而且均提示 HT 患者的临床预后更差^[11-12],因此对患者发生 HT 相关因素的研究具有重要意义。但目前的资料多是关于 SMZL 或胃 MALT 淋巴瘤^[13-14],关于非胃型 MALT 淋巴瘤发生 HT 的报道罕见。

本研究收集了在本中心诊治的原发部位在胃外的 MALT 淋巴瘤患者 159 例,截至 2022 年 6 月随访结束时,有 34 例出现疾病进展或复发,1 例在确诊 8 个月后因疾病进展死亡。中位 PFS 及中位 OS 均未达到,5 年 OS 率为 99.4%。对患者的临床生物学参数进行单因素分析,结果显示发生 HT、一线治疗后未达 CR 以及血清 ALB < 35 g/L、sIL-2R > 710 U/mL、Ki67 $> 10\%$ 是影响患者 PFS 的不利因素。HT 组患者的中位 PFS 为 31(95%CI 14.03~47.97)个月,未 HT 组患者中位 PFS 为 64(95%CI 50.33~77.62)个月,2 组间差异有统计学意义($P = 0.025$),提示发生 HT 意味着更差的 PFS,这与 CLL/SLL 发生 HT 的结果一致^[6]。

目前 MALT 淋巴瘤患者从确诊到出现 HT 的发生率和中位时间报道不一。有研究报道 MALT 淋巴瘤出现 HT 的中位时间为 17~48 个月,分析

原因可能与随访时间有关^[11,15-16]。本研究发现,本组患者发生 HT 的中位时间为 35(20~81)个月,HT 的总发生率为 7.5%,5 年累积发生率为 5.0%,这低于 SMZL 约 15%的 HT 发生率^[13]。本组发生 HT 的病理类型均为 DLBCL,以 non-GCB 为主,这与 NMZL 转化的类型一致,而 FL 转化的 DLBCL 主要为 GCB 型^[17]。患者为临床 III~IV 期($P = 0.024$)、伴有大包块($P = 0.007$)、血清 ALB < 35 g/L($P = 0.011$)、sIL-2R > 710 U/mL($P = 0.011$)和病理组织 Ki67 $> 10\%$ ($P < 0.001$)时发生 HT 的风险更高,而病理组织 Ki67 $> 10\%$ 不仅与更低的 PFS 率有关($P = 0.015$),也是发生 HT 的独立风险因素($P = 0.028$)。这说明 Ki-67 高表达是与较差预后相关的独立参数。

血清 sIL-2R 可以反映不同病理疾病中 T 淋巴细胞的活化状态,在恶性淋巴瘤患者血清中可检测到 sIL-2R 升高,并且与疾病严重程度、临床分期和预后相关^[18-19]。随着对 sIL-2R 研究的深入,有学者提出 sIL-2R 不仅可以作为一些淋巴瘤鉴别诊断的重要参数,甚至在一些惰性淋巴瘤如成人 T 细胞白血病/淋巴瘤患者中可能是启动治疗的参考指标^[20-21]。本组研究结果显示,HT 组患者在确诊为 MALT 淋巴瘤时 sIL-2R 水平显著高于未 HT 组($P = 0.019$),而且 sIL-2R 也是 HT 的影响因素之一($P = 0.011$),提示血清 sIL-2R 在非胃型 MALT 淋巴瘤患者中也可能作为预后的生物标志物之一。

患者发生 HT 为 DLBCL 后侵袭性更强,需要给予更积极的治疗。现已明确免疫化疗是转化性

DLBCL 的标准治疗方法^[22-23]。目前,随着新药的临床运用,这部分患者的长期生存获得很大改善^[24]。本组患者 HT 后 10 例接受 R-CHOP、BR、R2 等方案治疗,ORR 达 90.9%,其中有 2 例患者因病情进展最终接受 CAR-T 治疗。HT 患者与未 HT 患者间的 OS 差异无统计学意义($P=0.769$),提示经过含利妥昔单抗、来那度胺等新药以及 CAR-T 等新方法的治疗有可能克服 HT 对患者生存带来的不利影响。

总之,非胃型 MALT 淋巴瘤罕见,发生 HT 的总发病率为 7.5%,确诊时临床 III~IV 期、伴有大包块、病理组织 Ki67>10%者发生 HT 的风险更大,血清 sIL-2R 是值得关注的指标,有可能作为 HT 的生物标志物之一。HT 后的病理学类型均为 DLBCL,以 non-GCB 亚型为主,且 HT 组患者 PFS 明显缩短。因此对这部分患者需要得到医生的密切关注,以便及时诊断更具侵袭性的 DLBCL,及时给予合适的治疗。然而,本组病例中观察与等待的患者较少,而且观察到 HT 的患者较少且随访时间相对较短,可能对 HT 患者的发生率和生存率的分析产生一定的偏差。另外,因为 HT 患者的例数有限,基因突变检测结果尚未发现明显的重现性,这还需要更大的样本来提供详细的信息,以进一步提高对该疾病的认识。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sriskandarajah P, Dearden CE. Epidemiology and environmental aspects of marginal zone lymphomas[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2017, 30(1-2): 84-91.
- [2] Nakamura S, Ponzoni M. Marginal zone B-cell lymphoma: lessons from Western and Eastern diagnostic approaches[J]. Pathology, 2020, 52(1): 15-29.
- [3] Khalil MO, Morton LM, Devesa SS, et al. Incidence of marginal zone lymphoma in the United States, 2001-2009 with a focus on primary anatomic site[J]. Br J Haematol, 2014, 165(1): 67-77.
- [4] Hu QL, Zhang YZ, Zhang XY, et al. Gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and Helicobacter pylori infection: a review of current diagnosis and management[J]. Biomark Res, 2016, 4: 15-23.
- [5] Zucca E, Arcaini L, Buske C, et al. Marginal zone lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2020, 31(1): 17-29.
- [6] Chen PJ, El Hussein S, Xing FY, et al. Chronic lymphocytic leukemia progression diagnosis with intrinsic cellular patterns via unsupervised clustering[J]. Cancers(Basel), 2022, 14(10): 2398-2413.
- [7] 阿孜古丽·麦合麦提,陈菲菲,任雨虹,等. 288 例滤泡性淋巴瘤患者临床特点及预后分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(1): 21-28.
- [8] Durot E, Kanagaratnam L, Zanwar S, et al. A prognostic index predicting survival in transformed Waldenström macroglobulinemia[J]. Haematologica, 2021, 106(11): 2940-2946.
- [9] Younes A, Hilden P, Coiffier B, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in lymphoma(RECIL 2017)[J]. Ann Oncol, 2017, 28(7): 1436-1447.
- [10] Zanwar S, Abeykoon JP, Durot E, et al. Impact of MYD88^{L265P} mutation status on histological transformation of Waldenström Macroglobulinemia[J]. Am J Hematol, 2020, 95(3): 274-281.
- [11] Conconi A, Franceschetti S, Aprile von Hohenstaufen K, et al. Histologic transformation in marginal zone lymphomas 2020 [J]. Ann Oncol, 2015, 26(11): 2329-2335.
- [12] 陈青,杨含金,滕晓东. 黏膜相关淋巴组织结外边缘区淋巴瘤 171 例临床病理与预后分析[J]. 临床与实验病理学杂志, 2020, 36(11): 1301-1306.
- [13] Bastidas-Mora G, Beà S, Navarro A, et al. Clinico-biological features and outcome of patients with splenic marginal zone lymphoma with histological transformation[J]. Br J Haematol, 2022, 196(1): 146-155.
- [14] 赵林俊,刘芳勋,王小沛,等. 胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤患者 68 例临床预后分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(32): 2511-2517.
- [15] Maeshima AM, Taniguchi H, Toyoda K, et al. Clinicopathological features of histological transformation from extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to diffuse large B-cell lymphoma: an analysis of 467 patients[J]. Br J Haematol, 2016, 174(6): 923-931.
- [16] Gorodetskiy VR, Probatova NA, Radenska-Lopovok SG, et al. Clonal relationship of marginal zone lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma in Sjogren's syndrome patients: case series study and review of the literature[J]. Rheumatol Int, 2020, 40(3): 499-506.
- [17] van den Brand M, van der Velden WJ, Diets IJ, et al. Clinical features of patients with nodal marginal zone lymphoma compared to follicular lymphoma: similar presentation, but differences in prognostic factors and rate of transformation[J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(7): 1649-1656.
- [18] Komiya I, Tomoyose T, Ouchi G, et al. Low level of serum HDL-cholesterol with increased sIL-2R predicts a poor clinical outcome for patients with malignant lymphoma and adult T-cell leukemia-lymphoma [J]. Cytokine, 2018, 105: 57-62.
- [19] Zhong HJ, Chen J, Cheng S, et al. Prognostic nomogram incorporating inflammatory cytokines for overall survival in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. EBio Med, 2019, 41: 167-174.

普乐沙福联合 G-CSF 对多发性骨髓瘤患者造血干细胞动员的预测因素分析

杨巧^{1Δ} 熊雅琴¹ 韩晓雁¹ 何冬花¹ 郑高峰¹ 蔡真¹

[摘要] 目的:探讨多发性骨髓瘤(multiple myeloma,MM)患者普乐沙福动员自体外周血造血干细胞的影响因素。方法:收集浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心 2018 年 8 月—2021 年 10 月接受普乐沙福联合粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)动员外周血造血干细胞的 86 例 MM 患者数据,分析年龄、体重、BMI、既往化疗、既往放疗、基础疾病、动员前疾病状态、动员前基线外周血细胞水平、普乐沙福应用前后(即采集第 1 天和采集第 1 天)外周血各类细胞水平等因素,探讨这些因素对普乐沙福首次动员效率的影响。结果:患者中位年龄 57(38~67)岁,中位采集天数 2(1~4) d。首次采集成功率为 70.9%,动员成功率为 88.4%。单因素分析中 ISS 分期、糖尿病、第 1 天外周血 CD34⁺ 细胞计数(PBCD34)、第 1 天 WBC、第 1 天/第 1 天 WBC 比(WBC 比值)差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析模型 1 中,第 1 天 PBCD34($OR = 1.299, 95\%CI 1.12 \sim 1.51, P = 0.001$)和 ISS 分期($OR = 0.159, 95\%CI 0.03 \sim 0.90, P = 0.037$)差异有统计学意义。模型 2 中第 1 天 WBC($OR = 1.037, 95\%CI 1.00 \sim 1.07, P = 0.043$),WBC 比值($OR = 7.553, 95\%CI 1.06 \sim 53.76, P = 0.043$)和 ISS 分期($OR = 0.112, 95\%CI 0.03 \sim 0.49, P = 0.004$)差异有统计学意义。结论:单因素分析中 ISS III 期、合并糖尿病、第 1 天 PBCD34 $< 3.5/\mu L$ 、第 1 天 WBC $< 38 \times 10^9/L$ 、WBC 比值 < 1.4 是首次采集的不良影响因素。在多因素分析预测模型中,第 1 天 PBCD34 仍是动员的独立预测因素。

[关键词] 多发性骨髓瘤;造血干细胞动员;自体造血细胞移植;普乐沙福;外周血干细胞

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.008

[中图分类号] R733.3 [文献标志码] A

Analysis of predictive factors for hematopoietic stem cell mobilization by plerixafor plus G-CSF in patients with multiple myeloma

YANG Qiao XIONG Yaqin HAN Xiaoyan HE Donghua
ZHENG Gaofeng CAI Zhen

(Bone Marrow Transplantation Center, the First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, 310003, China)

Corresponding author: CAI Zhen, E-mail: caiz@zju.edu.cn

Abstract Objective: To identify the factors associated with autologous peripheral blood hematopoietic stem cell (HSC) mobilization after plerixafor administration in patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** A retrospective analysis of 86 patients with newly diagnosed MM who received plerixafor combined with granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) to mobilize HSC from August 2018 to October 2021 was performed in the Bone Marrow Transplantation Center of the First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine. The factors, such as body weight, BMI, previous chemotherapy regimen, previous radiotherapy, comorbidities, dis-

¹浙江大学医学院附属第一医院骨髓移植中心(杭州,310003)

^Δ现单位台州市第一人民医院血液肿瘤科(浙江台州,318020)

通信作者:蔡真,E-mail:caiz@zju.edu.cn

引用本文:杨巧,熊雅琴,韩晓雁,等.普乐沙福联合 G-CSF 对多发性骨髓瘤患者造血干细胞动员的预测因素分析[J].临床血液学杂志,2023,36(7):495-502. DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.07.008.

- [20] Kameda T, Shide K, Tahira Y, et al. Prognosis of indolent adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. Viruses, 2022, 14(4):710-718.
- [21] Yu K, Xie W, Zhao LL, et al. sIL-2R: a novel diagnostic biomarker for primary adrenal lymphoma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2022, 107(6):e2284-e2290.
- [22] Oiwa K, Fujita K, Lee S, et al. Prognostic impact of six versus eight cycles of standard regimen in patients with diffuse large B-cell lymphoma: propensity score-matching analysis [J]. ESMO Open, 2021, 6(4):

100210-100217.

- [23] Jin J, Ji DM, Xia ZG, et al. Four cycles of R-CHOP followed by two applications of rituximab based on negative interim PET/CT: an analysis of a prospective trial[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1):403.
- [24] 钟启, 刘梦珂, 秦维, 等. 苯达莫司汀联合利妥昔单抗治疗进展期边缘区淋巴瘤的临床因素分析[J]. 临床血液学杂志, 2022, 35(11):788-794.

(收稿日期:2022-10-12 修回日期:2023-05-06)