

外周血淋巴细胞/单核细胞比值及2个疗程后PET评价在成人霍奇金淋巴瘤中的预后意义

贾韬^{1,2} 朱华渊¹ 王莉¹ 梁金花¹ 曹蕾¹ 夏奕¹ 吴佳竹¹ 吴微¹ 范磊¹
李建勇¹ 徐卫¹

¹南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科,南京 210029;²连云港市第一人民医院血液科 222002

通信作者:徐卫,Email:xuwei10000@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)及2个疗程后PET评价(PET-2)在成人霍奇金淋巴瘤(HL)中的预后价值。方法 回顾性分析2007年1月至2016年3月南京医科大学第一附属医院133例初诊成人HL患者的临床资料。采用X-tile软件确定变量的最佳临界值,生存分析采用Kaplan-Meier法及Cox回归。结果 133例HL患者中位年龄33(18~84)岁,男女比例1.9:1。LMR最佳临界值为2.5,LMR<2.5组无进展生存(PFS)时间($P<0.001$)和总生存(OS)时间($P<0.001$)均较LMR ≥ 2.5 组显著缩短。多因素生存分析显示LMR<2.5是HL患者PFS($HR=2.35, 95\% CI 1.36\sim 4.07, P=0.002$)和OS($HR=10.36, 95\% CI 2.35\sim 45.66, P=0.002$)的独立预后因素。56例患者的PET-2结果分析显示,PET-2阳性患者PFS明显差于PET-2阴性患者($P=0.022$)。根据LMR和PET-2将患者分为PET-2阴性且LMR ≥ 2.5 、PET-2阳性或LMR<2.5、PET-2阳性且LMR<2.5三组,三组间的PFS和OS差异均有统计学意义(P 值分别为0.009和0.012)。结论 LMR<2.5是成人HL患者的独立预后不良因素。PET-2与LMR结合的预后价值可能更好。

【关键词】 淋巴细胞/单核细胞比值; 正电子发射断层扫描; 霍奇金淋巴瘤; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.005

The prognostic significance of peripheral lymphocyte/monocyte ratio and PET-2 evaluation in adult Hodgkin's lymphoma

Jia Tao^{1,2}, Zhu Huayuan¹, Wang Li¹, Liang Jinhua¹, Cao Lei¹, Xia Yi¹, Wu Jiazhu¹, Wu Wei¹, Fan Lei¹, Li Jianyong¹, Xu Wei¹

¹Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu Province Hospital, Nanjing 210029, China; ²Department of Hematology, the First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China

Corresponding author: Xu Wei, Email: xuwei10000@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the prognostic value of lymphocyte to monocyte ratio (LMR) and PET scan performed after first two cycles of chemotherapy (PET-2) in Hodgkin's lymphoma (HL). **Methods** The clinical data of 133 patients with HL diagnosed from January 2007 to March 2016 at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, were retrospectively analyzed. The X-tile software was used to calculate the optimal cut-off value of LMR. Kaplan-Meier method and Cox regression were used for survival analysis. **Results** The median age of 133 HL patients was 33 (18 - 84) years, and the male to female ratio was 1.9: 1. The optimal cut-off value of LMR was 2.5, and progression free survival (PFS) ($P<0.001$) and overall survival (OS) ($P<0.001$) were significantly lower in the LMR<2.5 group than that of LMR ≥ 2.5 . Multivariate survival analysis showed that LMR<2.5 was an independent predictor of PFS ($P=0.002, HR=2.35, 95\% CI 1.36-4.07$) and OS ($P=0.002, HR=10.36, 95\% CI 2.35-45.66$) in HL patients. The analysis of PET-2 from 56 HL patients showed that PET-2 positive patients had significantly poorer PFS ($P=0.022$). After grouping LMR combined with PET-2, significant differences were found in PFS and OS between the three groups (P values were 0.009 and 0.012). **Conclusion** LMR<2.5 is an independent prognostic factor for patients with HL. PET-2 combined with LMR may have better prognostic value.

【Key words】 Lymphocyte/monocyte ratio; Positron-emission tomography; Hodgkin's lymphoma; Prognosis
DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.005

霍奇金淋巴瘤(HL)是临床常见的恶性淋巴瘤,国内大样本临床调查显示其发病率在常见的淋巴瘤类型中位居第四^[1]。HL是化疗效果最好的恶性肿瘤之一,但仍有约20%的患者面临复发难治的局面^[2];另一方面,由于治疗后获得长期生存,部分HL患者也面临过度治疗、化疗药物的远期不良反应及第二肿瘤的问题。因此在准确的预后分级基础上进行个体化治疗非常重要。目前临床使用的国际预后评分(IPS)由于制定时间较早在一定程度上存在局限性^[3-4]。

HL的发病与肿瘤微环境密切相关^[5-6]。已有研究发现微环境中肿瘤相关巨噬细胞(TAM)与HL的不良预后相关^[7-9]。巨噬细胞的前体细胞单核细胞的计数(AMC)升高与TAM的增多相关,提示预后不良^[10]。淋巴细胞计数(ALC)降低已纳入IPS系统,作为HL的预后不良因素广为接受。PET是肿瘤性疾病疗效评价的重要手段,国外学者关于HL患者2个疗程化疗后PET(PET-2)研究发现PET-2阴性组3年无进展生存(PFS)显著优于阳性组^[11]。但目前国内关于淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)在成人HL中的预后意义及其与PET评价的关系尚罕见报道。本研究中我们将HL患者治疗前的AMC、ALC、LMR及PET-2评价等预后因素,结合生存随访情况进行分析,以探讨更加准确、实用的HL的预后因素。

对象与方法

1. 对象:本研究纳入2007年1月至2016年3月南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科就诊的133例成年初诊HL患者。收集患者治疗前的年龄、性别、分型、分期、血常规、疗效评估、病情变化等资料。本研究使用的ALC、AMC取自于南京医科大学第一附属医院检验科所发的血常规报告。所有患者均经免疫组化病理确诊为HL,分型参考WHO 2008淋巴造血系统肿瘤分类标准。按照Ann-Arbor-Cotswolds标准进行分期。

2. 治疗及疗效标准:患者一线化疗方案为ABVD(多柔比星、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪)方案,二线方案主要为BEACOPP(博来霉素、依托泊

苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、丙卡巴肼、泼尼松)、DHAP(地塞米松、阿糖胞苷、顺铂)等方案。治疗以化疗为主,化疗联合放疗的患者21例,无单纯接受放疗的患者。

根据Cheson修订的淋巴瘤疗效标准^[12-13],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)、稳定(SD),其中PD、SD评价为治疗无反应(NR)。PET检查按照技术标准进行,每例患者均按照半定量的Deauville 5分法进行评分^[14-16]。本研究中PET-2于第3个疗程化疗开始前进行,PET-2阳性定义为在生理摄取区域外任何残留FDG摄取浓度超过肝脏摄取浓度^[17]。

3. 随访:采用电话、查阅住院或门诊病历的方式进行随访。随访截止时间为2016年7月。本研究中对患者生存情况评估采取PFS和总生存(OS),PFS时间指患者从确诊为HL至发生疾病进展、死亡或末次随访的时间,OS时间指患者从确诊为HL至死亡(任何原因所致)、失访或末次随访的时间。

4. 统计学处理:统计分析使用SPSS 19.0软件。单因素生存分析采用Kaplan-Meier法及Log-rank检验;多因素生存分析采用Cox比例风险回归模型。变量的最佳临界值采取X-tile软件得出。双侧 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。采用Graph Pad-Prism 5.0软件进行绘图。

结 果

1. 患者临床资料:133例HL患者中位年龄33(18~84)岁,男性明显多于女性(1.9:1),病理类型中最常见的为结节硬化型(56例,42.1%)。诊断时伴有B症状(发热、盗汗、体重减低)的超过一半,而仅有15.0%的患者出现巨大肿块型病灶。经骨髓细胞学和PET功能影像学发现的骨髓受累超过1/5。以IPS标准,出现白细胞升高、贫血及淋巴细胞减少($ALC < 0.6 \times 10^9/L$ 及相对值 $< 8\%$)的均不足30%,但出现白蛋白减少的超过一半,另外还有1/4的患者出现血小板超出正常范围。全部患者的ALC、AMC、LMR中位值分别为 $1.3(0.1 \sim 4.6) \times 10^9/L$ 、 $0.5(0.01 \sim 1.3) \times 10^9/L$ 和 $2.6(0.3 \sim 30.0)$ 。患者的一般临床资料见表1。

2. 疗效: 一线治疗获得CR或PR的患者106例(79.7%), 无治疗反应(PD+SD)27例(20.3%)。

3. 随访情况: 截至2016年7月, 中位随访28

(2~132)个月, 中位PFS时间为32(12~52)个月, 中位OS时间为87(55~119)个月。5年PFS率和OS率分别为42.3%、71.8%。

4. 外周血AMC、ALC、LMR最佳临界值的确定: 本研究采用X-tile软件确定ALC的最佳临界值, 分析结果显示临界值为 $0.6 \times 10^9/L$ 时以PFS和OS为终点所对应的P值分别为0.001和0.004, 分组后单因素生存分析发现 $ALC < 0.6 \times 10^9/L$ 组(27例)具有明显较短的PFS ($P < 0.001$)和OS时间 ($P = 0.001$)。同法, 确定 $0.7 \times 10^9/L$ 为AMC的最佳临界值, $AMC > 0.7 \times 10^9/L$ 组(27例)的PFS时间 ($P = 0.019$)和OS时间 ($P = 0.020$)均显著短于 $AMC \leq 0.7 \times 10^9/L$ 组; LMR的最佳临界值为2.5, $LMR < 2.5$ 组(63例)的PFS时间 ($P < 0.001$)和OS时间 ($P < 0.001$)均较 $LMR \geq 2.5$ 组显著缩短, 差异均具有统计学意义(图1~3)。

5. 单因素与多因素生存分析: 对包括性别、年龄 ≥ 45 岁、Ann-Arbor分期IV期、B症状、受累淋巴结区 ≥ 3 处、ECOG PS ≥ 2 、巨块型病灶、红细胞沉降率(ESR) ≥ 50 mm/h、HGB < 105 g/L、WBC $\geq 15 \times 10^9/L$ 、ALC $< 0.6 \times 10^9/L$ 、AMC $> 0.7 \times 10^9/L$ 、LMR < 2.5 、血清白蛋白(ALB) < 40 g/L、乳酸脱氢酶(LDH)升高、淋巴结外受累(ESI)、骨髓受累(BMI)、治疗无反应等因素对患者PFS及OS的影响分别进行了单因素与多因素生存分析。

单因素生存分析中性别为男性 ($P = 0.039$)、Ann-Arbor分期IV期 ($P = 0.005$)、受累淋巴结区 ≥ 3 处 ($P = 0.001$)、ECOG PS ≥ 2 ($P = 0.010$)、HGB < 105 g/L ($P = 0.043$)、ALC $< 0.6 \times 10^9/L$ ($P < 0.001$)、AMC $> 0.7 \times 10^9/L$ ($P = 0.019$)、LMR < 2.5 ($P < 0.001$)、ALB < 40 g/L ($P = 0.004$)、治疗无反应 ($P < 0.001$)提示较差的PFS。而性别为男性 ($P < 0.001$)、Ann-Arbor分期IV期 ($P = 0.002$)、B症状 ($P = 0.001$)、受累淋巴结区 ≥ 3 处 ($P = 0.025$)、ECOG

表1 133例HL患者的一般临床资料

临床特点	例数	占比(%)
男性	87	65.4
年龄 ≥ 45 岁	45	33.8
Ann-Arbor-Cotswolds分期		
I期	6	4.5
II期	44	33.1
III期	38	28.6
IV期	45	33.8
病理类型		
经典型HL	132	99.2
结节硬化型	56	42.1
混合细胞型	43	32.3
富于淋巴细胞型	13	9.8
淋巴细胞消退型	2	1.5
不能分类	18	13.5
结节型淋巴细胞为主型	1	0.8
B症状	72	54.1
巨大肿块型病灶	20	15.0
LDH升高	41	30.8
受累淋巴结区 ≥ 3 处	109	82.0
HGB < 105 g/L	32	24.1
WBC $\geq 15 \times 10^9/L$	19	14.3
ALC $< 0.6 \times 10^9/L$	27	20.3
ALB < 40 g/L	72	54.1
ESR ≥ 50 mm/h	42	37.2
PLT异常	33	24.8
淋巴结外受累	57	42.9
骨髓受累	32	24.1

注: HL: 霍奇金淋巴瘤; B症状: 发热、盗汗、体重减低; ALC: 淋巴细胞计数; ALB: 白蛋白; ESR: 红细胞沉降率。巨大肿块型病灶: 单个或融合淋巴结最大径超过10 cm, 也包括纵隔肿瘤最大横径/胸廓内横径比(MMR)大于1/3(T5/6水平)

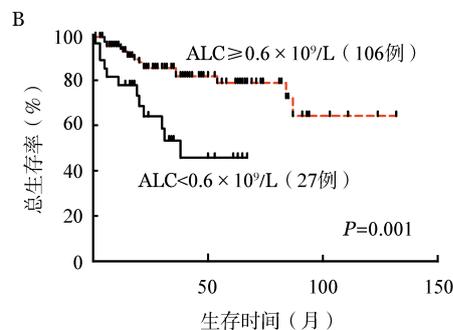
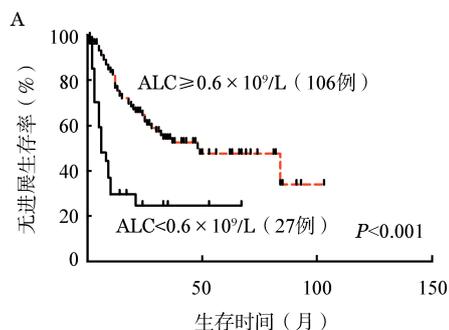


图1 淋巴细胞计数(ALC)对霍奇金淋巴瘤患者无进展生存(A)及总生存(B)的影响

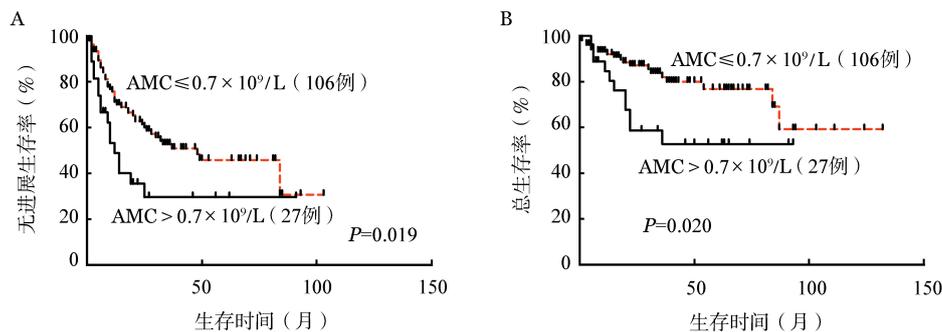


图2 单核细胞计数(AMC)对霍奇金淋巴瘤患者无进展生存(A)及总生存(B)的影响

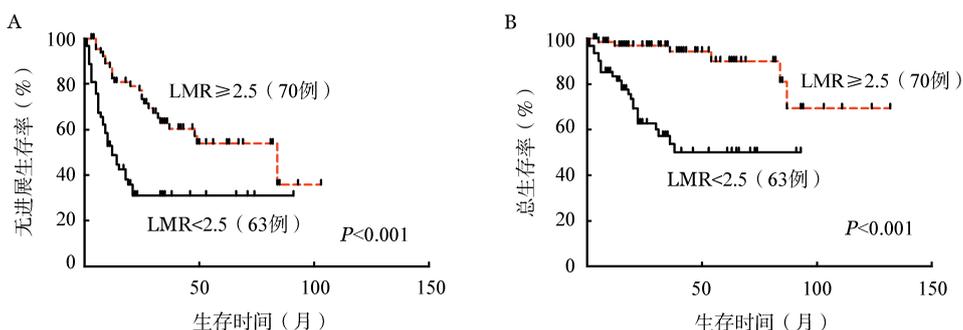


图3 淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)对霍奇金淋巴瘤患者无进展生存(A)及总生存(B)的影响

PS ≥ 2 ($P < 0.001$)、ESR ≥ 50 mm/1 h ($P = 0.009$)、HGB < 105 g/L ($P = 0.020$)、ALC $< 0.6 \times 10^9/L$ ($P = 0.001$)、AMC $> 0.7 \times 10^9/L$ ($P = 0.020$)、LMR < 2.5 ($P < 0.001$)、ALB < 40 g/L ($P < 0.001$)、ESI ($P = 0.022$)、BMI ($P = 0.025$)、治疗无反应 ($P < 0.001$)、非结节硬化型 ($P = 0.043$) 为 OS 的不良预后因素。

进一步多因素生存分析提示,受累淋巴结区 ≥ 3 处 ($HR = 3.50, 95\% CI 1.21 \sim 10.14, P = 0.021$)、LMR < 2.5 ($HR = 2.35, 95\% CI 1.36 \sim 4.07, P = 0.002$)、治疗无反应 ($HR = 6.22, 95\% CI 3.34 \sim 11.59, P < 0.001$) 对患者 PFS 具有独立预后意义;同样发现男性 ($HR = 24.76, 95\% CI 3.05 \sim 201.26, P = 0.003$)、B 症状 ($HR = 4.33, 95\% CI 1.10 \sim 17.14, P = 0.037$)、LMR < 2.5 ($HR = 10.36, 95\% CI 2.35 \sim 45.66, P = 0.002$)、治疗无反应 ($HR = 16.70, 95\% CI 4.80 \sim 58.12, P < 0.001$) 对患者 OS 具有独立预后意义。需要说明的是,由于 ALC、AMC、LMR 存在线性关系,多因素分析时仅纳入了 LMR。

6. PET-2 的预后意义及其与 LMR 的关系:56 例进行了 PET-2 检查的 HL 患者中 PET-2 阳性 37 例,阴性 19 例。用这些患者的 PET-2 检查结果及生存随访结果进行单因素生存分析,发现 PET-2 阳性是影响患者 PFS 的不良预后因素 ($HR = 2.57, 95\% CI$

$1.15 \sim 5.78, P = 0.022$) (图 4)。但对 OS 的影响无统计学意义 ($P = 0.291$)。

为进一步分析 PET-2 与 LMR 的关系,根据 PET-2 与 LMR 将患者分为三组:① PET-2 阴性且 LMR ≥ 2.5 (13 例);② PET-2 阳性或 LMR < 2.5 (25 例);③ PET-2 阳性且 LMR < 2.5 (18 例)。对三组的 PFS 及 OS 进行单因素生存分析,结果提示三组的 PFS 及 OS 差异均有统计学意义 (P 值分别为 0.009 和 0.012)。详见图 5。

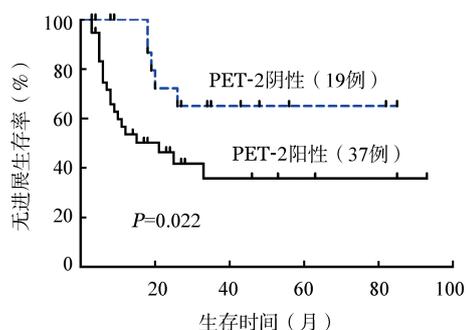
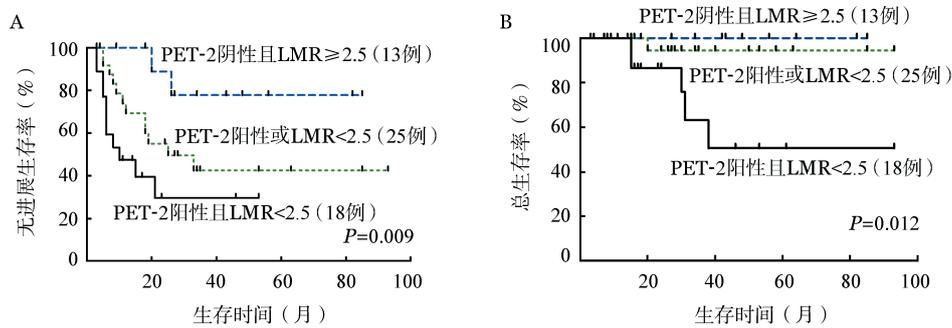


图4 2个疗程后PET评价(PET-2)对霍奇金淋巴瘤患者无进展生存的影响

讨 论

HL 的临床结局部分是由于肿瘤微环境中免疫



PET-2: 2个疗程后PET评价; LMR: 淋巴细胞/单核细胞比值
 图5 根据PET-2与LMR组合分组后3组间的无进展生存(A)及总生存(B)的比较

功能异常所致^[18]。微环境中TAM与淋巴瘤预后的关系近年来引起学者的重视,研究发现淋巴瘤组织中TAM相关抗原CD68、CD163高表达与不良预后相关^[7-8],还有学者用基因表达谱证实TAM与原发性治疗失败显著相关,并提出TAM可作为新的风险分层生物标志物^[9]。由于肿瘤组织中TAM水平的测定过程比较复杂,而组织中的巨噬细胞来源于循环单核细胞,因此学者对TAM的前体细胞单核细胞与HL的预后产生了兴趣。Porrata等^[19]研究发现 $0.9 \times 10^9/L$ 或更高的AMC是不利于生存的指标,其他研究结论与其类似但临界值略有不同。淋巴细胞计数下降作为宿主免疫监控受损的替代指标被认为是HL的预后因素,原因主要与T淋巴细胞功能受损、T细胞介导的应答减弱、T细胞受体CD3 ζ 链表达缺陷等相关^[18],还有学者发现淋巴瘤细胞上表达的PD-L1能够抑制T细胞增殖^[20]。而ALC与AMC结合的指标LMR被认为是肿瘤免疫监控功能缺失和TAM增高两者在外周血中的体现。

要研究淋巴细胞、单核细胞对HL预后的影响,首先要明确最佳的临界值。本研究通过使用X-tile软件,推断ALC、AMC、LMR的最佳临界值分别为 $0.6 \times 10^9/L$ 、 $0.7 \times 10^9/L$ 与0.25。ALC的最佳界值与IPS的一致。AMC与LMR的最佳界值却与国内外多个类似研究报道略有差异^[10, 21-23]。考虑各家研究的最佳界值的取值略有不同的原因可能为:①淋巴瘤的异质性,由于各国间淋巴瘤亚型的组成并不一致甚至还有较大差异,且发病年龄、发病诱因均存在异质性,故此可能出现AMC与LMR的最佳界值不同;②ALC、AMC检测方法的差异,不同血常规仪机型、不同检测方法、不同质控方案均对检测值有一定影响;③统计方法不同;④研究对象人种间的差异。

多因素生存分析显示受累淋巴结区 ≥ 3 处、

LMR < 2.5、治疗无反应这3个指标对PFS具有独立预后意义;男性、B症状、LMR < 2.5、治疗无反应这4个指标对OS具有独立预后意义。除了AMC、ALC、LMR这组预后因素外,我们还发现治疗疗效评价为无反应为PFS和OS的独立预后因素,说明恰当充分的初始治疗,争取尽快深度缓解是长期无病生存关键之一。受累淋巴结区 ≥ 3 处和男性、B症状分别是PFS和OS的独立预后因素,说明起病时患者本身体质因素与淋巴瘤自身疾病特征都对预后有不同程度影响,也说明HL发病机制与预后影响因素的复杂性。

同时,我们还对最近备受关注的预后因素PET-2的预后意义及与LMR的相关性进行了初步研究,发现PET-2阳性与较差的PFS密切相关,表明PET-2是HL重要的预后因素。但与OS无明显相关性,推测可能与本组患者行PET-2检查的例数较少有关,且PET-2阴性患者中出现OS终点事件死亡的明显较少而截尾数据较多可能也对结果有一定影响,尚需继续扩大样本延长随访时间后再继续研究。我们将患者PET-2的结果与LMR结合进行分组,发现PET-2阴性且LMR ≥ 2.5 、PET-2阳性或LMR < 2.5、PET-2阳性且LMR < 2.5三组间的PFS和OS均存在显著差异。说明将PET-2与LMR结合起来对HL的预后的预测效果更好。

综上,本研究我们通过对133例成人HL患者的回顾性分析,发现血常规中的ALC、AMC及LMR对HL患者具有预后意义,LMR < 2.5是独立于IPS的影响患者PFS和OS的预后因素,将PET-2与LMR结合起来对HL的预后的预测效果更佳。

参考文献

[1] 徐卫,范磊,缪祎,等. 江苏省多中心5 147例淋巴瘤亚型分析

- [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35 (4):300-303. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.011.
- [2] Gallamini A, Kostakoglu L. Positron emission tomography/computed tomography surveillance in patients with lymphoma: a fox hunt? [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (6):797-799. DOI: 10.3324/haematol.2012.063909.
- [3] Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease [J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(21): 1506-1514.
- [4] Hasenclever D. The disappearance of prognostic factors in Hodgkin's disease [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13 Suppl 1:75-78.
- [5] Chiu J, Ernst DM, Keating A. Acquired natural killer cell dysfunction in the tumor microenvironment of classic Hodgkin lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 267. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00267.
- [6] Liu WR, Shipp MA. Signaling pathways and immune evasion mechanisms in classical Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(21):2265-2270. DOI: 10.1182/blood-2017-06-781989.
- [7] Touati M, Delage-Corre M, Monteil J, et al. CD68-positive tumor-associated macrophages predict unfavorable treatment outcomes in classical Hodgkin lymphoma in correlation with interim fluorodeoxyglucose-positron emission tomography assessment [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56 (2):332-341. DOI: 10.3109/10428194.2014.917636.
- [8] Kamper P, Bendix K, Hamilton-Dutoit S, et al. Tumor-infiltrating macrophages correlate with adverse prognosis and Epstein-Barr virus status in classical Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2011, 96 (2): 269-276. DOI: 10.3324/haematol.2010.031542.
- [9] Steidl C, Lee T, Shah SP, et al. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(10):875-885. DOI: 10.1056/NEJMoa0905680.
- [10] Tadmor T, Bari A, Marcheselli L, et al. Absolute monocyte count and lymphocyte-monocyte ratio predict outcome in nodular sclerosis Hodgkin lymphoma: evaluation based on data from 1450 patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2015, 90 (6):756-764. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.03.025.
- [11] Oki Y, Chuang H, Chasen B, et al. The prognostic value of interim positron emission tomography scan in patients with classical Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165 (1): 112-116. DOI: 10.1111/bjh.12715.
- [12] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [13] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068.
- [14] Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27):3048-3058.
- [15] Meignan M, Gallamini A, Itti E, et al. Report on the Third International Workshop on Interim Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 26-27 September 2011 and Menton 2011 consensus [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53 (10):1876-1881. DOI: 10.3109/10428194.2012.677535.
- [16] Barrington SF, Qian W, Somer EJ, et al. Concordance between four European centres of PET reporting criteria designed for use in multicentre trials in Hodgkin lymphoma [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37 (10):1824-1833. DOI: 10.1007/s00259-010-1490-5.
- [17] Gallamini A. Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2010, 95 (7): 1046-1048. DOI: 10.3324/haematol.2010.024885.
- [18] Romano A, Vetro C, Caocci G, et al. Immunological deregulation in classic Hodgkin lymphoma [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2014, 6(1):e2014039. DOI: 10.4084/MJHID.2014.039.
- [19] Porrata LF, Ristow K, Colgan JP, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma [J]. *Haematologica*, 2012, 97 (2):262-269. DOI: 10.3324/haematol.2011.050138.
- [20] Wang L, Qian J, Lu Y, et al. Immune evasion of mantle cell lymphoma: expression of B7-1 leads to inhibited T-cell response to and killing of tumor cells [J]. *Haematologica*, 2013, 98(9):1458-1466. DOI: 10.3324/haematol.2012.071340.
- [21] Yang YQ, Liang JH, Wu JZ, et al. Elevated absolute monocyte count predicts unfavorable outcomes in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2016, 42:88-92. DOI: 10.1016/j.leukres.2015.12.010.
- [22] Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Angelopoulou MK, et al. Prognostic implication of the absolute lymphocyte to absolute monocyte count ratio in patients with classical Hodgkin lymphoma treated with doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine or equivalent regimens [J]. *Oncologist*, 2016, 21 (3):343-353.
- [23] Jakovic LR, Mihaljevic BS, Andjelic BM, et al. Prognostic value of lymphocyte/monocyte ratio in advanced Hodgkin lymphoma: correlation with International Prognostic Score and tumor associated macrophages [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (8):1839-1847. DOI: 10.3109/10428194.2015.1110745.

(收稿日期:2018-06-11)

(本文编辑:王叶青)