

淋巴细胞/单核细胞比值在弥漫大B细胞淋巴瘤患者预后中的意义

王琳 盛俊杰 赵弘 苏力 刘聪艳 万岁桂

首都医科大学宣武医院血液科,北京 100053

通信作者:万岁桂,Email:wansg2013@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.018

The prognostic significance of lymphocyte/monocyte ratio in diffuse large B cell lymphoma

Wang Lin, Sheng Junjie, Zhao Hong, Su Li, Liu Congyan, Wan Suigui

Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wan Suigui, Email: wansg2013@sina.com

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是一种很常见的侵袭性非B细胞霍奇金淋巴瘤(B-NHL),临床表现及预后具有显著异质性^[1]。R-CHOP方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)一线治疗能够改善部分DLBCL患者预后,但仍有部分患者预后不佳^[2]。如何实现对DLBCL患者精准预后分层,实行个体化治疗,是目前该领域的主要研究方向。目前公认具有预后评估作用的参数有国际预后指数(IPI)、基因分型、分子遗传学等^[3]。近年来研究发现淋巴细胞计数(ALC)与单核细胞计数(AMC)的比值(LMR)与DLBCL患者预后相关^[4-6]。本研究我们总结分析我院收住的DLBCL患者初诊时LMR(LMR1)及治疗过程中ALC、AMC及LMR的动态变化与预后的关系。

病例与方法

1. 病例:回顾性选取我院2012年7月至2018年2月间初诊的DLBCL患者53例。入选标准:①符合DLBCL诊断标准^[7];②采用标准剂量的CHOP/R-CHOP方案治疗。排除标准:①孕妇;②HIV阳性;③合并其他需治疗的肿瘤。抽取晨起空腹患者外周血,采用XE-2100五分类血常规分析仪(德国西门子公司产品)进行全血细胞计数。

2. 随访:随访标准参考2015欧洲肿瘤内科学会(ESMO)临床实践指南^[8]。无进展生存(PFS)时间定义为从疾病诊断到进展的时间或随访截止日期。总生存(OS)定义为从疾病诊断到任何原因死亡的时间或随访截止日期。

3. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行统计分析。ROC曲线分析得出LMR1的cut off值。根据LMR1的cut off值分组,分析对DLBCL患者的预后影响。组间率的比较采用卡方检验或确切概率法。生存分析采用Kaplan-Meier法,并进行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料及随访结果:53例患者中,男23例

(43.4%),女30例(56.6%)。中位年龄64.5(33~92)岁, ≥ 60 岁患者39例(73.6%), < 60 岁患者14例(26.4%)。CHOP方案治疗组8例(15.1%),R-CHOP方案治疗45例(84.9%)。24例(45.3%)合并B症状(发热、盗汗、体重减低)。Ann Arbor分期:I期15例(28.3%),II期14例(26.4%),III期10例(18.9%),IV期14例(26.4%)。美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG PS) < 2 分39例(73.6%), ≥ 2 分14例(26.4%)。IPI评分低危(0~1分)25例(47.2%),低中危(2分)10例(18.9%),中高危(3分)6例(11.3%),高危(4~5分)12例(22.6%)。中位随访21(2~68)个月,完全缓解(CR)率、3年OS及PFS率分别为54.7%、65.3%和46.1%。

2. LMR1 ROC分析结果:53例DLBCL患者中,LMR1的cut off值为3.07[曲线下面积(AUC)=0.70,95%CI 0.54~0.86, $P=0.020$]。R-CHOP方案与CHOP方案治疗组LMR1的cut off值分别为3.03(AUC=0.90,95%CI 0.71~1.00, $P=0.009$)与4.12(AUC=0.80,95%CI 0.45~1.00, $P=0.380$)。 ≥ 60 岁与 < 60 岁患者LMR1的cut off值分别为3.05(AUC=0.75,95%CI 0.45~1.00, $P=0.010$)与4.44(AUC=0.56,95%CI 0.23~0.90, $P=0.700$)。结合上述分析结果,我们选取LMR1的cut off值为3.05进行预后相关分析。

3. 不同LMR1分组患者一般特征比较:由LMR1的cut off值3.05分组的两组患者中,Ann Arbor分期($P=0.003$)、有无B症状($P=0.001$)、LDH($P < 0.001$)及IPI($P < 0.001$)差异有统计学意义。而年龄($P=0.358$)、性别($P=0.970$)、结外病变数目($P=0.449$)及ECOG PS($P=0.101$)这些因素则无明显差异。LMR1 < 3.05 的25例患者中,56.0%为中高危及高危;LMR1 ≥ 3.05 的28例患者中,85.7%为低中危及低危。

4. LMR1分组对疗效及预后的影响:LMR1 < 3.05 组与 ≥ 3.05 组患者的CR率分别为32.0%对75.0%($P=0.002$),LMR1 ≥ 3.05 组明显优于LMR1 < 3.05 组。LMR1 ≥ 3.05 组3年OS及PFS率亦明显优于LMR1 < 3.05 的患者[3年OS:

(63.18 ± 4.59)% 对 (37.8 ± 9.89)% , $P=0.037$; 3 年 PFS: (52.14 ± 5.33)% 对 (26.67 ± 5.97)% , $P=0.033$]。在 R-CHOP 方案组患者中, LMR1 ≥ 3.05 的患者 3 年 OS 及 PFS 率优于 LMR1 < 3.05 的患者 [3 年 OS: (64.55 ± 5.60)% 对 (43.00 ± 8.90)% , $P=0.031$; 3 年 PFS: (62.36 ± 1.82)% 对 (36.91 ± 7.87)% , $P=0.028$]。在 ≥ 60 岁患者中, LMR1 ≥ 3.05 患者的 3 年 OS 及 PFS 率优于 LMR1 < 3.05 的患者 [3 年 OS: (59.27 ± 5.65)% 对 (30.80 ± 7.86)% , $P=0.047$; 3 年 PFS: (54.74 ± 5.10)% 对 (26.67 ± 5.96)% , $P=0.034$]。CHOP 方案组及 < 60 岁组患者例数较少未进行分析。

5. 治疗过程中 ALC、AMC 及 LMR 动态变化对预后的影响: 53 例患者中, ALC 升高组 15 例 (28.3%) , 波动组 9 例 (17.0%) , 下降组 29 例 (54.7%) 。 AMC 升高组 18 例 (34.0%) , 波动组 15 例 (28.3%) , 下降组 20 例 (37.7%) 。 LMR 升高组 17 例 (32.1%) , 波动组 9 例 (17.0%) , 下降组 27 例 (50.9%) 。 仅 AMC 动态变化 (升高组对波动组对下降组) 对患者 OS 及 PFS 率有影响 [3 年 OS: (73.11 ± 12.40)% 对 (45.18 ± 7.69)% 对 (33.46 ± 7.95)% , $P=0.001$; 3 年 PFS: (85.43 ± 7.01)% 对 (51.22 ± 8.15)% 对 (31.86 ± 7.04)% , $P=0.045$] , 治疗过程中 AMC 升高的患者预后较差。

讨 论

ALC、AMC 是肿瘤细胞生长微环境的重要组成部分, 其数量及比例的变化都会影响正常的免疫应答及免疫防御等重要功能, 并在已经发生肿瘤的机体中对肿瘤细胞的生长具有调节作用。随着 CD20 单抗在 DLBCL 患者中的普及应用, 研究者逐渐发现 LMR 对患者预后具有影响^[5-6]。但 LMR 的 cut off 值尚未统一。考虑可能原因: 一方面在分析中纳入的患者接受治疗方案不同, 因部分研究纳入了未能接受 CD20 单抗化疗的患者; 另一方面是受到纳入研究中患者平均年龄的影响, 有研究显示不同年龄分布正常人群 ALC 及 AMC 均会发生变化, LMR 也会相应发生变化^[9-10]。因此在分析 LMR1 的 cut off 值时, 年龄也是重要的影响因素。既往研究初治时 LMR1 的 cut off 值幅度波动较大, 分布在 1.1 ~ 4.0^[9,11,13-16]。本研究显示 LMR1 在全部患者中的 cut off 值为 3.05。但年龄 ≥ 60 岁患者 LMR1 的 cut off 值明显低于年龄 < 60 岁患者。Koh 等^[17]也发现全部患者及不同年龄分层患者 LMR1 的 cut off 值有差异, 随着患者年龄增长, ALC 及 LMR 会有下降, 而 AMC 则会升高, 考虑对于老年 DLBCL 患者 LMR1 的 cut off 值应进行年龄校正。但在不同治疗方案中 DLBCL 患者 LMR1 的 cut off 值是否会有差异, 既往尚无文献报道。本研究我们发现 LMR1 的 cut off 值在不同治疗方案之间可能会有差异, 但因入组患者例数太少等原因, 差异无统计学意义, 因此还需大样本及前瞻性研究进行分析, 从而为临床工作制定出合适的 LMR1 cut off 值。

关于 LMR1 对 DLBCL 患者预后意义研究较多。多数考虑 LMR1 对患者预后具有显著影响, 但仍有研究结果与此不同^[9,12-13,16,18]。本研究结果显示较高的 LMR1 与患者较好的

CR 率相关。且无论是在全部 53 例患者中, 还是在 R-CHOP 方案治疗组或者是年龄 ≥ 60 岁患者中, LMR1 ≥ 3.05 患者 3 年 OS 及 PFS 率较高。另外, 由 LMR1 的 cut off 值分组的患者, 再进行 IPI 危险度分层, 对预后的意义也具有很高的一致性。

分析 ALC、AMC 及 LMR 治疗过程中的动态变化对患者预后影响, 发现仅 AMC 的动态变化与 3 年 OS 及 PFS 率相关。肯定了外周血中单核细胞对 DLBCL 患者肿瘤微环境的影响。Li 等^[18]也发现在部分 DLBCL 患者及老年患者中存在明显增多的单核细胞, 这部分增多单核细胞免疫表型为 CD14⁺HLA⁻, 不具备肿瘤监视作用, 失去正常单核细胞的功能, 考虑与患者预后不良相关。同样 Koh 等^[17]也发现了在一群预后较差的 DLBCL 患者中以 CD14 弱表达 CD16 强表达的单核细胞升高为主的抗肿瘤细胞, 但其抗肿瘤细胞的免疫作用减低。在 DLBCL 患者中 ALC、AMC 及 LMR 与患者预后的相关性可能是由于在患者外周血中异常单核细胞生成增多, 影响了患者整体的肿瘤微环境, 从而影响预后^[17,19-20]。但更多关于 DLBCL 患者外周血或骨髓中是否有表型异常的单核细胞异常增多的前瞻性研究还应该进一步实施, 以进行验证。

总之, LMR1 在 DLBCL 患者中的 cut off 值, 可能会受到分析中患者的年龄及治疗方案的影响, 在老年患者中会较其他人偏低。LMR1 是 DLBCL 患者的简便、低廉且有效的预后指标, LMR1 ≥ 3.05 患者预后较好。单独分析 R-CHOP 方案治疗组或年龄 ≥ 60 岁患者组中, LMR1 仍然具有预后价值。AMC 在治疗过程中的升高, 与患者较差的 OS 及 PFS 率相关。本研究样本量较低, 需要进一步的大样本回顾性及前瞻性研究予以验证。

参 考 文 献

- [1] Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma[J]. Cancer Treat Res, 2015, 165:1-25. DOI: 10.1007/978-3-319-13150-4_1.
- [2] Witzig TE, LaPlant B, Habermann TM, et al. High rate of event-free survival at 24 months with everolimus/RCHOP for untreated diffuse large B-cell lymphoma: updated results from NCCTG N1085 (Alliance)[J]. Blood Cancer J, 2017, 7(6):e576. DOI: 10.1038/bcj.2017.57.
- [3] Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era[J]. Ann Oncol, 2014, 25(11): 2124-2133. DOI: 10.1093/annonc/mdu109.
- [4] Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large- B-cell lymphomas [J]. N Engl J Med, 2008, 359 (22): 2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa0802885.
- [5] Sun HL, Pan YQ, He BS, et al. Prognostic performance of lymphocyte- to- monocyte ratio in diffuse large B- cell lymphoma: an updated meta-analysis of eleven reports[J]. Onco Targets Ther, 2016, 9:3017-3023. DOI: 10.2147/OTT.S96910.
- [6] Xia WK, Lin QF, Shen D, et al. Prognostic significance of lymphocyte- to- monocyte ratio in diffuse large B- cell lymphoma: a systematic review and meta- analysis [J]. FEBS

- Open Bio, 2016, 6(6):558-565. DOI: 10.1002/2211-5463.12066.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及治疗标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 220-228.
- [8] Tilly H, Gomes da Silva M, Vitolo U, et al. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2015, 26 Suppl 5:v116-125. DOI: 10.1093/annonc/mdv304.
- [9] 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(12):2728-2738. DOI: 10.3109/10428194.2014.893313.
- [10] Procházka V, Pytlík R, Janíková A, et al. A new prognostic score for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP: the prognostic role of blood monocyte and lymphocyte counts is absent [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e102594. DOI: 10.1371/journal.pone.0102594.
- [11] Ho CL, Lu CS, Chen JH, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma: useful prognostic tools in the rituximab era [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(24):e993. DOI: 10.1097/MD.0000000000000993.
- [12] Markovic O, Popovic L, Marisavljevic D, et al. Comparison of prognostic impact of absolute lymphocyte count, absolute monocyte count, absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score and ratio in patients with diffuse large B cell lymphoma [J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(3):296-302. DOI: 10.1016/j.ejim.2014.01.019.
- [13] 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(4):617-626. DOI: 10.1007/s00277-013-1916-9.
- [14] Watanabe R, Tomita N, Itabashi M, et al. Peripheral blood absolute lymphocyte/monocyte ratio as a useful prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. Eur J Haematol, 2014, 92(3):204-210. DOI: 10.1111/ejh.12221.
- [15] Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute monocyte/lymphocyte count prognostic score is independent of immunohistochemically determined cell of origin in predicting survival in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2012, 53(11):2159-2165. DOI: 10.3109/10428194.2012.690605.
- [16] Belotti A, Doni E, Bolis S, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio predicts outcome in follicular lymphoma and in diffuse large B-cell lymphoma patients in the rituximab era [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(4):208-213. DOI: 10.1016/j.clml.2014.10.001.
- [17] Koh YW, Park CS, Yoon DH, et al. Should the cut off values of the lymphocyte to monocyte ratio for prediction of prognosis in diffuse large B-cell lymphoma be changed in elderly patients? [J]. Eur J Haematol, 2014, 93(4):340-348. DOI: 10.1111/ejh.12354.
- [18] Li ZM, Huang JJ, Xia Y, et al. Blood lymphocyte-to-monocyte ratio identifies high-risk patients in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP [J]. PLoS One, 2012, 7(7):e41658. DOI: 10.1371/journal.pone.0041658.
- [19] Tadmor T, Fell R, Polliack A, et al. Absolute monocytosis at diagnosis correlates with survival in diffuse large B-cell lymphoma- possible link with monocytic myeloid-derived suppressor cells [J]. Hematol Oncol, 2013, 31(2):65-71. DOI: 10.1002/hon.2019.
- [20] 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(12):2728-2738. DOI: 10.3109/10428194.2014.893313.

(收稿日期:2018-10-29)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。

2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。

3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。

4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部