

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.16.018

AMC 及 ALC 与侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者的预后关系分析*

徐诣芝,何代英[△],罗治彬,李静,王琛
(重庆市第三人民医院肿瘤血液科 400014)

[摘要] **目的** 探讨外周血单核细胞绝对计数(AMC)及淋巴细胞绝对计数(ALC)与侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者预后的相关性。**方法** 回顾性分析了 2003~2013 年 42 例初发侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者的 AMC、ALC 及淋巴细胞/单核细胞比值(LMR)与患者各项临床指标、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的相关性。**结果** 据 ROC 曲线划分 AMC、ALC、LMR 对 5 年 OS 影响的界限值分别为 475/mm³、1 005/mm³ 和 2.1。AMC≥475/mm³、ALC<1 005/mm³ 是 PFS 的独立不良因素(RR=4.271、3.023;P=0.01、0.39);AMC≥475/mm³ 是 OS 的独立不良因素(RR=4.680;P<0.01)。**结论** 初发时高 AMC、低 ALC 患者预后较差。推测外周血 AMC、ALC 可能成为侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者进一步分层的预后指标。

[关键词] 单核细胞;淋巴细胞;淋巴瘤;B 细胞;低危;预后**[中图分类号]** R733.4**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)16-2212-02

Relationship between absolute monocyte/lymphocyte count and prognosis in low-risk patients with aggressive B cell lymphoma*

Xu Yizhi, He Daiying[△], Luo Zhibing, Li Jing, Wang Chen

(Department of Hematology and Oncology, the Third People's Hospital of Chongqing City, Chongqing 400014, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the prognostic significance of peripheral blood absolute monocyte/lymphocyte count in low-risk patients with aggressive B cell lymphoma. **Methods** Retrospective study was performed in 42 low-risk patients with aggressive B cell lymphoma approved by histology between 2003 to 2013. Peripheral blood absolute monocyte count (AMC), absolute lymphocyte count (ALC), lymphocyte/monocyte(LMR) and the some other clinical characters were estimated. **Results** The best absolute monocyte/lymphocyte count cut-offs respectively were 475/mm³ and 1 005/mm³, analyzed by receiver operating characteristic curve. AMC≥475/mm³ and ALC<1 005/mm³ were found to be independent predictors of progress free survival (RR=4.271, 3.023;P=0.01, 0.39); AMC≥475/mm³ was found to be independent predictors of 5-year overall survival (RR=4.680;P<0.0001) in low-risk patients with aggressive B cell lymphoma. **Conclusion** Higher AMC and/or lower ALC are poor prognosis factors. AMC and ALC may be important prognostic factors of low-risk patients with aggressive B cell lymphoma.

[Key words] monocyte;lymphocyte;lymphoma,B cell;low-risk;prognosis

侵袭性 B 细胞淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤的 60%左右,其中中度侵袭性 B 细胞淋巴瘤包括弥漫性大细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)、套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)、大细胞滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)等。侵袭性 B 细胞淋巴瘤是具强异质性的一组疾病,根据国际预后指数(international prognostic index, IPI)分为低危组、低中危组、高中危组和高危组,其 5 年生存率分别为 75%、55%、45%和 25%。但 IPI 尚存在缺陷,低危组中仍可有高达 40%患者总生存期(overall survival, OS)低于 5 年。

近年国外文献报道外周血单核细胞绝对计数(absolute monocyte count, AMC)、淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count, ALC)及淋巴细胞/单核细胞比值(lymphocyte/monocyte ratio, LMR)为恶性淋巴瘤的预后因素之一^[1-6]。既往研究证实,外周血 AMC、ALC 和 LMR 能预测侵袭性 B 细胞淋巴瘤中的高危患者的预后^[2-4]。而对于低危患者,外周血 AMC、ALC 和 LMR 是否具有同样的预后预测价值尚不清楚,且其界限值亦需进行探讨。本文回顾性分析了 42 例初发的侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者的 AMC、ALC 及 LMR 与疾病进展、预后的相关性。

1 资料与方法**1.1 一般资料** 2003 年 6 月至 2013 年 6 月在重庆市第三人

民医院就诊的经病理初诊的 DLBCL、MCL 及 FL 低危患者。低危定义:IPI 为 0~1 个不良因素。IPI 的预后不良因素包括:年龄大于 60 岁、Ann Arbor 分期 III~IV 期、血清乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LDH)值大于正常上限、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状况评分大于或等于 2 分及结外侵犯部位大于或等于 2 个。患者诊断后给予 CHOP 方案化疗,未给予利妥昔单抗及干细胞移植治疗。本研究共纳入 42 例低危患者,男 24 例,女 18 例,中位年龄 52 岁。DLBCL 29 例、MCL 3 例及高级别 FL 10 例。中位随访时间为 67 个月,5 年生存率为 71.43%,中位无进展生存期(progress free survival, PFS)为 50 个月。

1.2 方法 回顾性分析了患者的年龄、性别、AMC、ALC、LMR、LDH、清蛋白(albumin, ALB)、PFS 及总生存期(overall survival, OS),并分析 AMC、ALC、LMR 与其他各项临床指标的相关性。采用电话进行随访,截止日期为 2013 年 12 月 31 日为确诊时间至死亡或末次随访的时间段。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。对计量资料行正态检验,组间比较采用秩和检验。应用 ROC 曲线分析 AMC、ALC、LMR 影响生存的界限值。应用 Kaplan-Meier 法单因素分析 AMC、ALC、LMR 对 PFS 及 OS 的影响,并用 Log-rank 法对结果进行显著性检验。应用 COX 回归分

析 PFS 和 OS 的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AMC、ALC、LMR 对 5 年 OS 影响的界限值 AMC 对 5 年 OS 影响的界限值为 $475/\text{mm}^3$ ($AUC = 0.826$, 敏感性为 85%, 特异性为 80%), ALC 对 5 年 OS 影响的界限值为 $1005/\text{mm}^3$ ($AUC = 0.763$, 敏感性为 83%, 特异性为 70%), LMR 对 5 年 OS 影响的界限值为 2.1 ($AUC = 0.846$, 敏感性为 93%, 特异性为 70%)。

2.2 按 AMC、ALC 和 LMR 的界限值进行分组比较及单因素生存分析 年龄、性别、病理类型、肿瘤分期、LDH、ALB 在组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。AMC $< 475/\text{mm}^3$ 和 AMC $\geq 475/\text{mm}^3$ 的中位 OS 分别为 69 个月、50 个月; PFS 分别为 58 个月、34 个月 (均 $P < 0.01$), 见图 1、2。ALC $\geq 1005/\text{mm}^3$ 和 ALC $< 1005/\text{mm}^3$ 的中位 OS 分别为 68 个月、57 个月, PFS 分别为 51 个月、34 个月 ($P = 0.003, P = 0.018$)。LMR ≥ 2.1 和 LMR < 2.1 的中位 OS 分别为 67 个月、49 个月, PFS 分别为 50 个月、34 个月 (均 $P < 0.01$)。

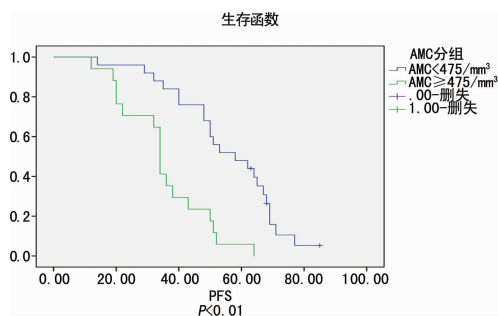


图 1 AMC 对 PFS 的影响

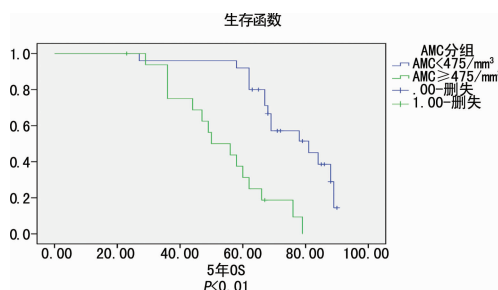


图 2 AMC 对 5 年 OS 的影响

2.3 多因素生存分析 将患者的年龄、性别、病理类型、肿瘤分期、LDH、ALB 及是否 AMC $\geq 475/\text{mm}^3$ 、ALC $< 1005/\text{mm}^3$ 、LMR < 2.1 代入 Cox 比例风险模型。AMC $\geq 475/\text{mm}^3$ 、ALC $< 1005/\text{mm}^3$ 和高水平 LDH 是 PFS 的独立不良因素, 见表 1; AMC $\geq 475/\text{mm}^3$ 是 OS 的独立不良因素, 见表 2。

表 1 Cox 回归筛选 PFS 的独立影响因素

变量	RR	95%CI	P
AMC $\geq 475/\text{mm}^3$	4.271	1.881~9.700	0.001
ALC $< 1005/\text{mm}^3$	3.023	1.059~8.635	0.039
LDH (IU/L)	1.006	1.001~1.011	0.029

表 2 Cox 回归筛选 OS 的独立影响因素

变量	RR	95%CI	P
AMC $\geq 475/\text{mm}^3$	4.680	1.986~11.033	0.000
LDH (IU/L)	1.004	1.000~1.009	0.051

3 讨论

IPI 是目前恶性淋巴瘤最为常用的危险分层指标, 预后不良因素包括: 年龄大于 60 岁、Ann Arbor 分期 III~IV 期、血清 LDH 值大于正常上限、ECOG 大于或等于 2 分及结外侵犯部位大于或等于 2 个。本研究显示在侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者, IPI 预后不良因素仅高水平 LDH 被作为 PFS 和 OS 的独立不良因素被筛选出来, 但 RR 值低, 临床意义不大。由此再次显示 IPI 预后不良因素在进一步细分侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者意义有限。

近年多个研究显示初诊时 AMC 增多或低淋巴细胞血症是恶性淋巴瘤的预后不良指标, 外周血 AMC、ALC 和 LMR 能用于筛选出淋巴瘤中的高危患者。但 AMC 界限值随着淋巴瘤类型及危险分层变化, 淋巴瘤恶性程度越高, AMC 界限值越高。既往不同研究报道 AMC 界限值在预后差的 T 细胞淋巴瘤为 $800/\text{mm}^3$ [7], 预后较好的霍奇金淋巴瘤为 $600/\text{mm}^3$ [5-6], 而在低级别 FL 仅 $340/\text{mm}^3$ [8]。侵袭性 B 细胞淋巴瘤是具有强异质性的一种疾病, 既往研究多针对 5 年 OS 在 25% 左右的高危患者, AMC 界限值多在 $600/\text{mm}^3 \sim 800/\text{mm}^3$ [2,4,9]。本研究的对象为低危患者, AMC 界限值在 $475/\text{mm}^3$, 低于高危患者。本研究亦显示 AMC $\geq 475/\text{mm}^3$ 是 PFS 及 OS 的独立不良因素。提示对于低危患者, 初诊时 AMC 增多亦是不良预后因素。

既往研究报道侵袭性 B 细胞淋巴瘤高危患者的 ALC 界限值多在 $1000/\text{mm}^3$ 左右。本研究显示其低危患者的 ALC 界限值在 $1005/\text{mm}^3$, 与高危患者相似。ALC $< 1005/\text{mm}^3$ 是 PFS 独立不良因素, 但对于 OS 却无统计学意义。低淋巴细胞血症最初被认为是进展期霍奇金淋巴瘤的预后不良指标, 被定义为 ALC $\leq 600/\text{mm}^3$ 。随后在非霍奇金淋巴瘤亦发现存在低淋巴细胞血症, 多被定义为 ALC $\leq 1000/\text{mm}^3$ [10-12]。Cox 等 [12] 研究显示初诊 DLBCL 患者的低淋巴细胞血症是修正-IPI (R-IPI) 的独立预后不良因素, 且他们把 ALC 融入 R-IPI 中创立了一个新的评分, ALC/R-IPI, 能更有效预测 OS。Bari 等 [7] 进行了验证研究, 发现 ALC 对于单独化疗而没有应用美罗华免疫治疗的患者中, ALC 没有较强的预后预测意义。在 Tadmor 等 [4] 的研究中, 亦显示 ALC $\leq 1000/\text{mm}^3$ 与高 IPI 评分有很强的相关性, 但在多因素分析与 OS 的相关性差异无统计学意义。本研究回顾性研究的患者均仅接受化疗, 故推测低淋巴细胞血症与 OS 无相关性原因在于此。

综上, 对于侵袭性 B 细胞淋巴瘤低危患者, AMC 和 ALC 指标价廉易得, 有望成为其进一步分层的预后指标。Tadmor 等 [9] 的研究显示了利妥昔单抗的使用没有改变单核细胞增多组的预后。而数个研究提示使用利妥昔单抗可改善低 ALC 淋巴瘤患者的预后, 包括 DLBCL 中的非生发中心 B 细胞样 (non-GCB) 患者 [3,13-14]。作者推测联合 AMC 和 ALC 指标还可能预测利妥昔单抗等免疫靶向治疗的疗效。本研究为一回顾性研究, 尚需前瞻性研究进一步验证并分析最佳的界限值。

参考文献

[1] Tadmor T, Polliack A. Lymphopenia a simple prognostic factor in lymphoma and other cancers; why not use it more as a guide? [J]. Leuk Lymphoma, 2010, 51 (10): 1773-1774.

[2] Wilcox RA, Ristow K, Habermann TM, et al. The absolute monocyte and lymphocyte prognostic score predicts survival and identifies high-risk patients in diffuse large-B-cell lymphoma [J]. Leukemia, 2011, (下转第 2216 页)

- al. Prescribing antibacterials for respiratory tract infection by GPs: management and prescriber characteristics[J]. *Br J Gen Pract*, 2005, 55(511): 114-118.
- [2] 张新根, 沈更新, 沈丽丽, 等. 综合性医院老年住院患者疾病谱及死亡谱分析[J]. *中国老年保健医学*, 2010, 8(4): 7-9.
- [3] 陈闽江, 柳涛, 蔡柏蔷. 解读 2011 年成人下呼吸道感染的诊治指南(概述)[J]. *国际呼吸杂志*, 2012, 32(16): 1201-1206.
- [4] 凌宙贵, 刘滨, 刘卫, 等. ICU 与呼吸科下呼吸道感染病原菌分布及耐药率比较分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(1): 50-54.
- [5] 牛瑞超, 罗百灵, 张立, 等. 某医院近 5 年呼吸科普通病房和 RICU 病房患者下呼吸道细菌感染差异分析[J/CD]. *中华肺部疾病杂志: 电子版*, 2013, 6(3): 231-237.
- [6] 汪复, 朱德妹, 胡付品, 等. 2012 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(5): 321-330.
- [7] Robert A, Bonomo RA, Szabo D. Mechanisms of multi-drug resistance in *Acinetobacter* species and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 43 Suppl2: S79-56.
- [8] Neuhauser MM, Weinetein RA, Rydman R, et al. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use[J]. *JAMA*, 2003, 289(7): 885-888.
- [9] Fujitani S, Sun HY, Yu VL, et al. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part I: epidemiology, clinical diagnosis, and source[J]. *CHEST*, 2011, 139(4): 909-919.
- [10] 康燕, 王静, 等. 呼吸科和 ICU 下呼吸道感染痰标本细菌分类及耐药性分析[J]. *河南医学研究*, 2010, 19(1): 45-48.
- [11] 辛瑾琛. 2008~2010 年广东省中医院呼吸内科细菌耐药监测分析[J]. *今日药学*, 2012, 22(5): 303-305.
- [12] 刘又宁, 曹彬, 王辉, 等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35(10): 739-746.
- [13] Hsueh PR, Chen WH, Luh KT. Relationships between antimicrobial use and antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria causing nosocomial infections from 1991-2003 at a university hospital in Taiwan[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2005, 26(6): 463-472.
- [14] Peleg AY, Seifert H, Paterson DL. *Acinetobacter baumannii*: emergence of a successful pathogen[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2008, 21(3): 538-582.
- [15] Jian Li, Craig RR, Roger LN, et al. Heteroresistance to colistin in multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. *AAC*, 2006, 50(9): 2946-2950.

(收稿日期: 2014-10-15 修回日期: 2014-11-25)

(上接第 2213 页)

- 25(9): 1502-1509.
- [3] 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.
- [4] Tadmor T, Polliack A. Absolute monocyte count identifies high-risk patients with lymphomas: "absolutely" simple and "counts" mean a lot! [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(4): 519-520.
- [5] 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.
- [6] Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(3): 321-330.
- [7] Bari A, Tadmor T, Sacchi S, et al. Monocytosis has adverse prognostic significance and impacts survival in patients with T-cell lymphomas[J]. *Leuk Res*, 2013, 37(6): 619-623.
- [8] Watanabe R, Tomita N, Kishimoto K, et al. Absolute monocyte count in follicular lymphoma patients treated with rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone [J]. *Leuk Res*, 2013, 37(10): 1208-1212.
- [9] 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.
- [10] Castillo JJ, Morales D, Quinones P, et al. Lymphopenia as a prognostic factor in patients with peripheral T-cell lymphoma, unspecified [J]. *Leuk Lymphoma*, 2010, 51(10): 1822-1828.
- [11] Mitrovic Z, Perry AM, Suzumiya JA, et al. The prognostic significance of lymphopenia in peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphomas: a study of 826 cases from the International Peripheral T-cell Lymphoma Project [J]. *Am J Hematol*, 2012, 87(8): 790-794.
- [12] Cox MC, Nofroni I, Ruco L, et al. Low absolute lymphocyte count is a poor prognostic factor in diffuse-large-B-cell-lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(9): 1745-1751.
- [13] Song MK, Chung JS, Seol YM, et al. Influence of low absolute lymphocyte count of patients with nongerminal center type diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP therapy [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 140-144.
- [14] Chae YS, Shin H, Sohn SK, et al. Absolute lymphocyte count at day + 21 predicts survival in patients with early-stage diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab, cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone [J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(9): 1757-1763.

(收稿日期: 2014-11-10 修回日期: 2015-02-20)