

· 临床研究 ·

淋巴细胞绝对计数与多发性骨髓瘤预后的相关性分析*

杨瑞芳 赵志红 张 鹏

摘要 目的:探讨淋巴细胞绝对计数与多发性骨髓瘤患者疾病进展和预后的相关性。**方法:**收集102例初发多发性骨髓瘤患者的淋巴细胞绝对计数及各项临床指标,分析淋巴细胞绝对计数与多发性骨髓瘤患者疾病进展和预后的相关性。**结果:**根据中位淋巴细胞绝对计数分组后得出,组1(淋巴细胞绝对计数 $>1.51 \times 10^9/L$)发病年龄、血清乳酸脱氢酶和 β_2 -微球蛋白明显低于组2(淋巴细胞绝对计数 $<1.51 \times 10^9/L$),组1患者中位总生存期大于组2($P < 0.05$)。但两组患者性别、白蛋白、D-S分期、ISS分期、分组和疗效差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:**初发时淋巴细胞绝对计数高的患者预后较好,淋巴细胞绝对计数低的患者预后较差。推测淋巴细胞绝对计数可能成为多发性骨髓瘤的独立预后因素之一。

关键词 淋巴细胞绝对计数 多发性骨髓瘤 预后

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20121876

Analysis of prognostic relationship between absolute lymphocyte count and patients with multiple myeloma

Ruifang YANG, Zhihong ZHAO, Peng ZHANG

Correspondence to: Peng ZHANG; E-mail: laopang.56@163.com

Department of Laboratory, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, National "863" Plan Clinical Research Laboratory, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin, Tianjin 300060, China

This work was supported by the the National Natural Science Foundation of China (No.81101754) and the National High Technology Research and Development Program 863 (No. 2011AA02A111)

Abstract Objective: To investigate the relationship between peripheral blood absolute lymphocyte count (ALC) and patients with multiple myeloma (MM). **Methods:** We obtained clinical features and follow-up data of 102 patients with MM to analyze the prognostic value of peripheral blood ALC. **Results:** Patients with $ALC > 1.51 \times 10^9/L$ were designated as group 1, whereas patients with $ALC < 1.51 \times 10^9/L$ were designated as group 2. Group 1 had significantly lower age as well as concentrations of lactate dehydrogenase (LDH) and β_2 -MG than group 2 ($P < 0.05$). The overall survival (OS) of group 1 was significantly higher than group 2 ($P < 0.05$). Sex, ALB, Durie-Salmon stage, isotype, subgroup, and stage according to the International Staging System in group 1 were not significantly different compared with group 2 ($P > 0.05$). **Conclusion:** Lower ALC is a poor prognosis factor. ALC may be an important prognostic factor of MM.

Keywords: absolute lymphocyte count, multiple myeloma, prognosis

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种B细胞的恶性肿瘤,中老年人常见,以骨髓中积聚大量的恶性浆细胞并分泌单克隆免疫球蛋白为特征。骨髓瘤的临床表现较复杂,而且影响预后的因素也很多,生存期从数月数十年不等。传统的预后指标包括年龄、浆细胞指数、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、分子细胞遗传学等。近年来有文献报道外周血淋巴细胞绝对计数(absolute lymphocyte count, ALC)也成为恶性血液病的预后因素之一^[1]。同时有研究证实初发时ALC较低的弥漫性大B细胞淋巴瘤和滤泡性淋巴

瘤患者的生存期较短,预后较差^[2-3],但是国内外关于ALC与MM预后的相关性研究较少。因此本文对102例初发的MM患者进行回顾性分析,分析ALC与患者各项临床特征和其他预后因素的相关性,推测ALC作为MM预后指标的可行性及临床应用价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2007年12月至2012年2月在天津医科大学肿瘤医院收治的MM初诊患者102例,疾病诊断及分期参照张之南主编的《血液病诊断及疗效标准》

作者单位:天津医科大学肿瘤医院检验科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室,国家“863”计划临床研究实验室(天津市300060)

*本文课题受国家自然科学基金(编号:81101754)和国家高技术研究发展计划863计划(编号:2011AA02A111)资助

通信作者:张鹏 laopang.56@163.com

网络出版日期:2013-9-23 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/12.1099.R.20130923.1106.002.html>

(第三版)^[4]。男性 63 例,女性 39 例,中位年龄 60 (33~83)岁。Durie-Salmon(D-S)分期: I 期和 II 期 42 例, III 期 60 例。国际分期系统(ISS)分期法分期: I 期和 II 期 56 例, III 期 46 例。根据 M 蛋白类型分为: IgG 型 45 例、IgA 型 28 例、κ 轻链型 8 例、λ 轻链型 15 例、无分泌型 3 例、浆细胞白血病 3 例。根据肾功能分组: A 组 80 例, B 组 22 例。

1.2 方法

回顾性分析了 102 例骨髓瘤患者,查阅并记录患者年龄、性别、ALC、乳酸脱氢酶(LDH)、白蛋白(ALB)、β2-MG、肌酐(Cr)及其总生存期(overall survival, OS)以相应 ALC 的中位数分组,后统计 ALC 与其他各项临床指标的相关性。

1.3 随访

随访截止日期为 2012 年 2 月 29 日。总生存时间的计算为疾病确诊时间至死亡或末次随访的时间段。所有失访患者均计算至末次随访日止,按截尾数据处理。随访方法采用电话随访。

1.4 统计分析

采用 SPSS10.5 统计软件包进行统计分析。组间计数资料采用 χ² 检验,计量资料采用 t 检验。对生存概率的估计采用 Kaplan-Meier 法,并用 Log-rank 法对结果进行显著性检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结果分组

根据 102 例 MM 患者的 ALC 计算所得中位数为 1.51×10⁹/L。将实验结果分为 2 组。ALC>1.51×10⁹/L 为组 1, ALC<1.51×10⁹/L 为组 2(表 1)。

2.2 ALC 与 MM 基本临床特征的相关性

本实验中组 1 有 51 例,组 2 有 51 例。两组患者在发病年龄、血清 LDH 值和 β2-MG 含量有显著性差异(P<0.05),但两组患者在性别、分型、D-S 分期、ISS 分期、分组和白蛋白均差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。

2.3 ALC 与 MM 疗效相关性

采用国际骨髓工作组同一疗效标准(International Myeloma Working Group Uniform Response Criteria)评价 MM 疗效。本文将完全缓解(CR)和部分缓解(PR)的患者定义为缓解组;其他患者定义为未缓解组,包括疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)和复发等。本实验中组 1 达到缓解 42 例,缓解率为 82.4%;组 2 达到缓解 38 例,缓解率为 74.5%,两组缓解率之间差异无统计学意义(P>0.05,表 1)。

2.4 ALC 与 MM 生存期的相关性

截至末次随访日期,102 例患者中死亡 6 例,中位生存期为 15.75 个月。组 1 患者中位生存期为 18 个月,组 2 患者中位生存期为 13.5 个月。以中位 ALC 1.51×10⁹/L

为界值绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,曲线显示 ALC 是影响 MM 患者 OS 的重要因素,初发时 ALC 水平高于 1.51×10⁹/L 的患者具有更长的 OS(图 1)。

表 1 多发性骨髓瘤淋巴细胞绝对计数与临床特征及疗效的相关性

Item		Group 1	Group 2	P	
Sex	Male	29	34	0.308	
	Female	22	17		
Age	<60years	30	20	0.048	
	≥60 years	21	31		
Isotype	IgA	17	11	0.454	
	IgG	23	22		
	κ	2	6		
	λ	6	9		
	No secretion	2	1		
D-S Stage	I - II	23	19	0.421	
	III	28	32		
	IV	1	1		
ISS Stage	I - II	31	25	0.233	
	III	20	26		
Subgroup	Group A	43	37	0.149	
	Group B	8	14		
	β2-MG(Md)	4.14	6.27		0.036
	LDH(Md)	185	164		0.017
	ALB(Md)	39.1	38.1		0.820
OS(Md)	18	13.5	0.006		
	21	16.5	0.006		
Curative effect	CR	42	38	0.085	
	NR	9	13		

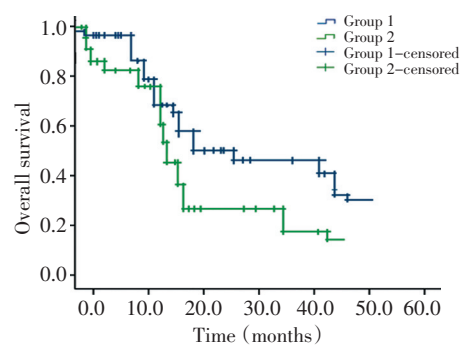


图 1 ALC 对多发性骨髓瘤患者总生存率的影响
Figure 1 Correlation of MM ALC with OS

3 讨论

机体的免疫状态和恶性血液病的转归与预后有很大关系,ALC 代表患者的免疫状态,也是影响其预后的因素之一^[5-7]。有文献报道^[8] ALC 不仅可预测非霍奇金淋巴瘤预后,对霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、急性白血病、卵巢癌、转移性乳腺癌、进展期软组织肉瘤等也具有预后价值。ALC 减少与不良预后之

间的关系机制尚不清楚,可能与ALC减少与机体免疫抑制相关,反映机体免疫功能低下;淋巴瘤细胞分泌的细胞因子对淋巴细胞具有毒性溶解作用,导致ALC减少。上述两种因素共同存在,也可能存在其他未知因素。Brown等^[9]的研究发现,MM患者体内有着免疫系统的多种缺陷,而且免疫功能的缺陷作为该病的一个重要特征影响着疾病的进程,只是具体免疫功能缺陷的分子机制尚不明确。

有研究报道,淋巴瘤患者自体造血干细胞移植后 $ALC > 0.5 \times 10^9/L$ 的患者中位OS及疾病无进展生存率(PFS)明显高于 $ALC < 0.5 \times 10^9/L$ 的患者^[5-6]。Ege等^[7]发现MM患者 $ALC < 1.4 \times 10^9/L$,OS较短。本研究发现初发时 $ALC > 1.51 \times 10^9/L$ 的患者中位OS明显高于 $ALC < 1.51 \times 10^9/L$ 的患者,与文献基本一致。说明ALC对MM预后的判断有一定的帮助性。

Bradwell等^[10]研究证实血清游离轻链和 $\beta 2-MG$ 与MM预后相关。同时有文献报道^[11]血清LDH越高,肿瘤恶性程度越高,预后也越差。Palumbo等^[12]研究发现,患者的年龄对于个性化治疗有重要影响,患者年龄 > 75 岁是其预后不良的影响因素之一,年龄越大,预后越差。Barlogie等^[13]的研究发现高LDH和血钙水平等指标影响了MM患者的早期生存,而年龄和 $\beta 2-MG$ 可影响长期生存。还有文献显示LDH水平是MM的一项独立预后指标^[14],可以作为评估疾病进展及预后状态的重要指标。本组实验的统计结果显示,初发时高水平ALC的MM患者发病年龄、血清LDH及 $\beta 2-MG$ 均低于低水平ALC的患者,由此可以推测ALC与其他预后指标结合,对于患者的预后具有重要意义。

近年来预测MM的预后变得更加复杂,与之有关的预后因素的研究也不断涌现。本研究通过分析ALC与患者各项临床指标和总生存期的相关性,ALC较高的患者发病年龄较低,血清LDH值及 $\beta 2-MG$ 较低,同时总生存期较长。因此可以推测ALC可作为MM独立的预后因素之一。ALC检测简洁方便,费用低,对患者的负担小,便于普及使用于任何类型的医疗机构。同时耗时较短,可以及时为临床医生提供第一手的信息,方便及早干预治疗。由于本研究样本例数有限,未对患者的分子细胞遗传学改变进行随访,因此未找到ALC与分子细胞遗传学的相关性,有待增加样本加强随访,进一步分析。

参考文献

1 Song MK, Chung JS, Seol YM, et al. Influence of low absolute lymphocyte count of patients with nongermlinal center type diffuse large B·cell lymphoma with R-CHOP therapy[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1):140-144.

- 2 Huang JJ, Jiang WQ, Lin TY, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1):149-155.
- 3 Kim DH, Baek JH, Chae YS, et al. Absolute lymphocyte counts predicts response to chemotherapy and survival in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2007, 21(10):2227-2230.
- 4 张之南,沈 悌主编.血液病诊断及疗效标准[M].第2版.北京:科学出版社,1998:373-380.
- 5 Porrata LF, Inwards DJ, Ansoll SM, et al. Early lymphocyte recovery predicts superior survival after autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma: a prospective study[J]. *Blood*, 2008, 112(7):807-816.
- 6 Porrata LF, Ristow K, Habermann TM, et al. Absolute lymphocyte count at the time of first relapse predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2009, 84(2):93-97.
- 7 Ege H, Gertz MA, Markovic SN, et al. Prediction of survival using absolute lymphocyte count for newly diagnosed patients with multiple myeloma: a retrospective study[J]. *Br J Haematol*, 2008, 141(6):792-798.
- 8 De Angulo G, Yuen C, Palla SL, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in ALL and AML: implications for risk stratification and future studies[J]. *Cancer*, 2008, 112(2):407-415.
- 9 Brown R, Murray A, Pope B, et al. Either interleukin-12 or interferon-gamma can correct the dendritic cell defect induced by transforming growth factor beta in patients with myeloma[J]. *Br J Haematol*, 2004, 125(6):743-748.
- 10 Bradwell A, Harding S, Fourrier N, et al. Prognostic utility of intact immunoglobulin Ig' κ /Ig' λ ratios in multiple myeloma patients[J]. *Leukemia*, 2013, 27(1):202-207.
- 11 Terpos E, Katodritou E, Roussou M, et al. High serum lactate dehydrogenase adds prognostic value to the international myeloma staging system even in the era of novel agents[J]. *Eur J Haematol*, 2010, 85(2):114-119.
- 12 Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H, et al. Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a report of the European Myeloma Network (EMN) [J]. *Blood*, 2011, 118(17):4519-4529.
- 13 Barlogie B, Bolejack V, Schell N, et al. Prognostic factor analyses for multiple myeloma survival with intergroup trial S9321 (INT0141):examining whether different variables govern different time segments of survival[J]. *Ann Hematol*, 2011, 90(4):423-428.
- 14 Perez-Andros M, Almeida J, Martin-Ayuso M, et al. Soluble and membrane levels of molecules involved in the interaction between clonal plasma cells and the immunological microenvironment in multiple myeloma and Their association with the characteristics of the disease[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(2):367-375.

(2012-12-13 收稿)

(2013-03-09 修回)

(本文编辑:周晓颖)