

网络出版时间: 2021-7-28 16:49 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210728.1033.060.html>

原发胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床预后因素分析

代冠荣, 夏瑞祥, 刘沁华

摘要 目的 探讨原发胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤(PGI-DLBCL)的预后相关因素。方法 收集 126 例 PGI-DLBCL 患者的人口统计学资料、临床指标和实验室指标进行预后回顾性分析,影响预后的单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素分析采用 Cox 比例风险模型,探讨相关指标对 PGI-DLBCL 患者预后的影响。结果 截至随访日期,126 例 PGI-DLBCL 患者中,22 例患者死亡,1、3、5 累积生存率分别为 90.5%、87.0%、82.6%。患者年龄、Ann Arbor 分期、NCCN IPI 评分、中期疗效评价、乳酸脱氢酶(LDH)、血红蛋白计数(Hb)、白蛋白(ALB)、前白蛋白、粪便潜血试验、 β_2 微球蛋白及淋巴细胞百分比均与 PGI-DLBCL 不良预后有关。Hb、前白蛋白、中期疗效评估是影响 PGI-DLBCL 的独立预后因素。结论 贫血、低前白蛋白以及中期评估不佳是 PGI-DLBCL 的独立预后不良因素。

关键词 胃肠道; 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 预后

中图分类号 R 735

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2021)09-1496-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.09.028

原发性胃肠道非霍奇金淋巴瘤(primary gastro-intestinal non-Hodgkin lymphoma, PGIL-NHL)是结外淋巴瘤中最常见的类型之一,占结外淋巴瘤的 30%~40%;据报道^[1-2],弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是最常见的组织学亚型,同时是一种异质性高、侵袭性强的疾病,严重威胁患者健康及生命安全。鉴于胃肠道淋巴瘤与幽门螺杆菌感染、炎症性肠病和自身免疫性疾病等相关,原发胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤(primary gastrointestinal diffuse large B cell lymphoma, PGI-DLBCL)被认为是一种独特的疾病,它们的诊断、评估、管理和预后不同于淋巴结来源的 DLBCL^[3]。本研究回顾性分析收集的 126 例 PGI-DLBCL 患者临床资料,随访患者治疗后生存状况,探讨影响 PGI-DLBCL 患

者预后的相关因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料 选取 2011 年 7 月—2019 年 8 月安徽医科大学第一附属医院及安徽省立医院收治的 126 例初诊 PGI-DLBCL 患者的临床资料,包括人口统计学资料(性别、年龄);临床指标(发病部位、病理亚型、B 组症状、Ann Arbor 分期、NCCN-IPI 评分、中期疗效评估、治疗方式);实验室指标[血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)、淋巴细胞百分比(lymphocyte percentage, LYN%)、白蛋白(albumin, ALB)、前白蛋白、乳酸氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、 β_2 微球蛋白、粪便隐血试验、B 细胞淋巴瘤/白血病 2 (B-cell lymphoma/leukaemia 2, BCL-2)蛋白、B 细胞淋巴瘤/白血病 6 (B-cell lymphoma/leukaemia 6, BCL-6)蛋白]及死亡原因等情况。入选的 126 例患者采用 4 种治疗方式:①免疫化疗(联合利妥昔单抗);②单纯化疗;③手术+免疫化疗;④手术+单纯化疗。

1.2 纳入排除标准 纳入标准:①根据 WHO 的 DLBCL 诊断标准,病理明确诊断 DLBCL;②影像学或手术明确原发灶为胃肠道;③治疗方式为化疗±手术(化疗 4 次及以上)。排除标准:①合并其他恶性肿瘤或严重心、肝、肾、肺疾病;②病例资料不完整;③其他部位 DLBCL 累及胃肠道。

1.3 疗效评价方式 疗效评价分为总生存期(overall survival, OS)及中期疗效评价。OS 为患者第 1 次入院病理确诊时间至末次随访结束或死亡的时间间隔。以病理确诊之日开始计算生存期,对所有患者以电话、门诊、住院等方式随访至 2020 年 8 月。中期疗效评价不佳定义为化疗 2~4 周期后影像学评估为稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD),主要根据 PET-CT 和 CT 扫描结果判定。疗效评价根据 WHO 评价标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、SD 和 PD。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,将可能影响预后的单因素采用 Kaplan-

2021-03-03 接收

基金项目: 安徽高校自然科学基金(编号: KJ2018ZD020)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院血液内科, 合肥 230022

作者简介: 代冠荣, 女, 硕士研究生;

夏瑞祥, 男, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: xrx2041@163.com

Meier 法分析,组间比较用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型进行分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料 126 例患者均经手术或内镜活检明确病理性质,均行骨髓穿刺检查;男性 65 例,女性 61 例;年龄 15~82 岁,中位发病年龄 56 岁;胃来源患者临床表现主要为上腹部疼痛、饱胀不适、反胃烧心、纳差、黑便;肠来源患者主要表现为下腹胀痛、腹部包块、不完全性肠梗阻、血便。根据 Ann Arbor 分期 I、II 期 70 例,III、IV 期 56 例;NCCN-IPI 评分 < 4 分 87 例, ≥ 4 分 39 例;B 组症状 59 例;39 例患者 LDH 升高;64 例患者 β_2 微球蛋白升高;67 例患者 ALB 降低;35 例患者粪便隐血试验阳性;74 例患者合并贫血;14 例患者伴有乙肝表面抗原阳性,均行抗病毒治疗;36 例患者行 EB 病毒(EB virus,EBV)检测,其中 EBV-DNA 阳性 12 例。

2.2 病理特点 所有患者 CD20 均为阳性表达;根据 Hans 分型,126 例 PGI-DLBCL 患者中,生发中心来源 59 例,非生发中心来源 58 例,另有 9 例患者因缺乏完整免疫组化结果暂不能分型;免疫组化结果显示:93 例患者中 BCL-2 阳性表达有 66 例,占

71.0%;108 例患者中 BCL-6 阳性表达 88 例,占 81.5%;51 例患者中 MYC 阳性 44 例,占 86.3%;其中 MYC $\geq 40\%$ 患者 14 例,占 27.5%;71 例患者中 CD5 阳性 3 例,占 4.2%(经病理复核后);118 例患者中 Ki-67 高表达($> 50\%$) 112 例,94.9%。

2.3 生存情况 截至 2020 年 8 月 20 日,126 例 PGI-DLBCL 患者,随访时间 3~108 个月,中位随访时间 28.5 个月;126 例患者中,1、3、5 累积生存率分别为 90.5%、87.0%、82.6%;死亡 22 例,占 17.5%,20 例死亡原因为疾病进展或复发,2 例死亡因治疗过程中严重肺部感染导致呼吸衰竭死亡,均无其他脏器基础疾病影响(死亡原因经过电话随访或既往病历回顾)。

2.4 影响 PGI-DLBCL 预后的单因素分析 将 126 例 PGI-DLBCL 患者的人口统计学资料、临床指标、实验室指标纳入单因素分析,以患者死亡为终点事件,评价各指标对 PGI-DLBCL 患者预后价值。结果显示年龄、Ann Arbor 分期、NCCN IPI 评分、中期疗效评价、中度贫血、LDH、ALB、前白蛋白、粪便隐血试验、 β_2 微球蛋白及 LYN% 均为影响 PGI-DLBCL 预后不良的单因素。见表 1、2,图 1。

2.5 影响 PGI-DLBCL 预后的多因素分析 将单因素分析中有统计学价值的因素纳入 Cox 比例风险

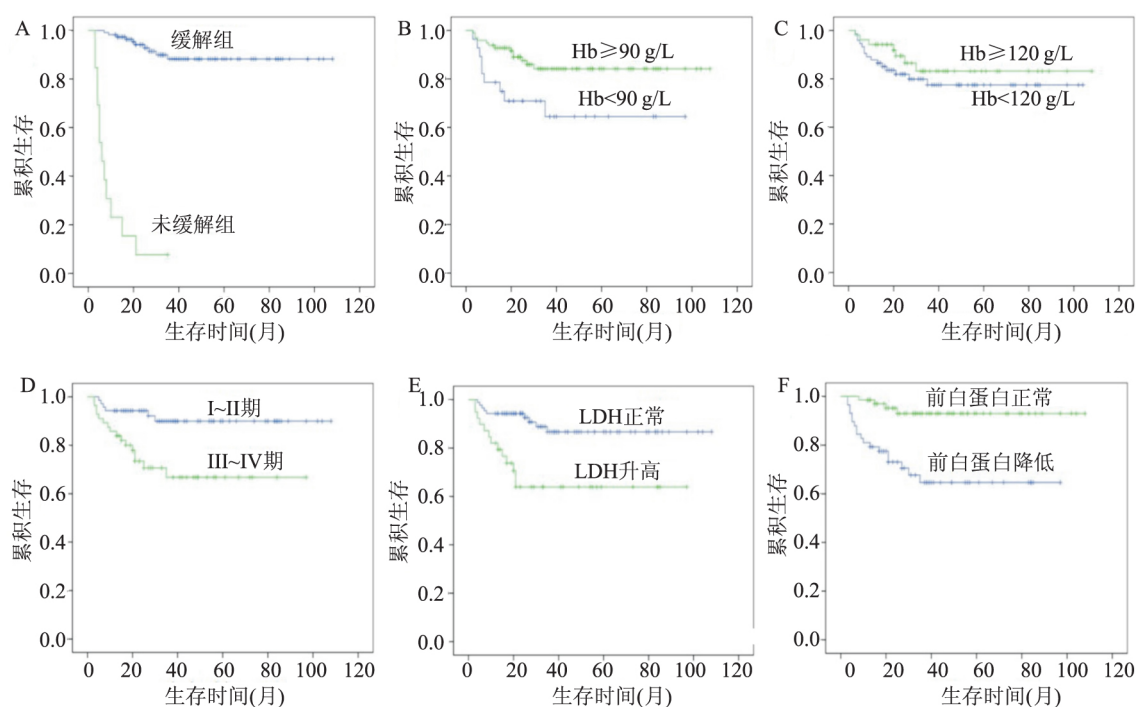


图 1 126 例 PGI-DLBCL 患者预后单因素生存分析图

A: 中期疗效评估; B、C: Hb 水平; D: Ann Arbor 分期; E: 血清 LDH 水平; F: 前白蛋白水平

表1 126例 PGI-DLBCL 患者临床资料的生存分析

临床因素	<i>n</i>	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别		2.849	0.091
男	65		
女	61		
年龄(岁)		8.988	0.003
≥60	49		
<60	77		
B 组症状		1.234	0.267
有	59		
无	67		
Ann Arbor 分期		9.215	0.002
I ~ II	70		
III ~ IV	56		
Hans 分型		0.121	0.941
生发中心	59		
非生发中心	58		
不能分类	9		
NCCN-IPI 评分(分)		23.966	<0.01
0 ~ 3	87		
≥4	39		
累及器官		2.062	0.375
胃	81		
肠	38		
混合	7		
治疗方式		2.848	0.416
手术 + 单纯化疗	18		
手术 + 免疫化疗	26		
单纯化疗	18		
免疫化疗	64		
中期疗效评价		128.799	<0.01
缓解(CR + PR)	113		
未缓解(SD + PD)	13		

模型进行多因素分析,结果显示:贫血、前白蛋白降低、中期疗效不佳为影响 PGI-DLBCL 预后不良的独立因素。见表3。

3 讨论

PGI-DLBCL 是一种高度恶性的胃肠道肿瘤,高发人群为中老年人,本研究中纳入的 126 例患者,发病中位年龄 56 岁。本研究结果显示患者年龄、Ann Arbor 分期、NCCN IPI 评分、LDH、ALB、粪便隐血试验、 β_2 微球蛋白等均与患者预后相关,与毛蕾等^[4-5]研究一致。贫血、前白蛋白降低、中期疗效评估不佳为 PGI-DLBCL 的独立预后影响因素。有研究^[6]报道贫血是淋巴瘤预后不良的重要因素,其发生机制尚不明确,包括自身免疫性溶血、骨髓累及和炎症因子的作用等。本研究中,贫血是 PGI-DLBCL 患者的独立预后指标。同时从表2中发现贫血程度

表2 126例 PGI-DLBCL 患者实验室指标的生存分析

实验室指标	<i>n</i>	χ^2 值	<i>P</i> 值
贫血*		0.929	0.335
是	74		
否	52		
中度贫血*		5.777	0.016
是	28		
否	98		
PLT($\times 10^9$ /L)		1.980	0.159
≤350	96		
>350	30		
LDH* (IU/L)		11.053	0.001
正常	87		
升高	39		
ALB(g/L)		9.299	0.002
<35	67		
≥35	59		
前白蛋白*		13.885	<0.001
降低	58		
升高	68		
LYN%		4.604	0.032
20% ≤LYN% ≤50%	77		
LYN% <20% 或 LYN% >50%	49		
粪便隐血试验		8.526	0.004
阴性	91		
阳性	35		
β_2 微球蛋白(mg/L)		6.283	0.012
≤2.3	62		
>2.3	64		
BCL-2 蛋白		0.202	0.653
阳性	66		
阴性	27		
BCL-6 蛋白		1.912	0.167
阳性	88		
阴性	20		

* 以 Hb < 120 g/L 定义为贫血;以 Hb < 90 g/L 定义为中度贫血;血 LDH > 245 IU/L 定义为 LDH 升高;血清前白蛋白 < 170 mg/L 定义为低前白蛋白

表3 127例 PGI-DLBCL 患者生存情况 Cox 多因素回归分析

因素	<i>B</i> 值	<i>SE</i> 值	<i>P</i> 值	<i>RR</i> 值	95% <i>CI</i>
贫血	-2.360	0.792	0.003	0.094	0.020 ~ 0.446
中度贫血	2.047	0.697	0.003	7.743	1.974 ~ 30.375
前白蛋白	2.206	0.804	0.006	9.080	1.879 ~ 43.877
中期疗效评价	-4.378	0.786	<0.01	0.021	0.006 ~ 0.079

与预后相关性具有差异,此与临床观察具有一致性。有研究^[7]表明 DLBCL 患者贫血发生率为 39.0%,本研究中 PGI-DLBCL 患者贫血发生率为 58.7%,较既往研究中 DLBCL 贫血发生率稍高。PGI-DLBCL 患者贫血发生率升高原因可能为肿瘤首发侵袭胃肠道黏膜引起消化道出血及影响营养物质消化吸收。

贫血影响身体机能及生活质量^[8],降低患者治疗耐受性,可能是其影响预后的重要原因。

ALB 是最常用的营养测量指标,生物半衰期长达 20 d,其临床应用受限于它不能识别营养状态的短期改变。血清前白蛋白是一种由肝脏合成同源四聚体蛋白,半衰期 2 d,被认为反映了全身氮代谢状态和快速转换蛋白的代谢氮库^[9],是蛋白水平变化的早期指标,能够早期发现患者的营养状况变化以及对疾病治疗后反应,与罗静等^[10]研究一致表明前白蛋白在早期预后评估中敏感性及指向意义较 ALB 有明显优势。中期疗效评估主要基于影像学方法的进步,尤其是 PET-CT 检查不仅使 DLBCL 的检查和分期得到了改善,而且可以早期高效评估肿瘤对于治疗反应的敏感性^[11]。本组数据中,中期疗效评价不佳患者预后相对较差,这与云莎等^[12]研究一致,期待通过中期评估及时更换或强化治疗方案延长患者的 OS。

PGI-DLBCL 临床表现无特异性,多为腹痛、腹部不适等常见的胃肠道症状,极易与其他胃肠道肿瘤混淆。内镜技术发展使得胃肠道肿瘤确诊不再单纯依靠手术,内镜获取病理相对无创高效。针对于 PGI-DLBCL 患者,内镜诊断减少手术发生率,避免器官切除后远期并发症及对患者生活质量的影响。近年来超声内镜的优势凸显,诊断准确性及敏感性得到提高,尤其对于早期局限病灶;在判断病灶浸润深度及区域淋巴结转移方面具有明显优势,可以达到手术分期的效果;有研究^[13]表明精准的临床分期有利于医生选择有针对性的治疗方案。本组数据中仅 7 例患者通过超声内镜明确病情,普及率低。目前 PGI-DLBCL 患者首选治疗方式为免疫化疗,部分患者可长期生存;临床分型高危或复发难治患者预后相对较差。Song et al^[13]研究表明,程序性死亡受体配体 1 (programmed death receptor ligand 1, PD-L1) 在 PGI-DLBCL 中有不同表达,针对 PD-L1 表达的免疫治疗的发展有望提供更好的临床结果;同时也有研究表明,干细胞移植能够改善此类患者预后^[14],此方案目前尚无针对原发胃肠道等空腔脏器的大量临床研究,具体疗效还有待研究。

综上所述,贫血、低前白蛋白、中期疗效评估不佳的是 PGI-DLBCL 预后不良的独立因素。与已建立的风险分层工具结合使用,以期在评估 PGI-DL-

BCL 患者预后上具有指向意义,今后需要大样本、多中心随机对照研究来验证。

参考文献

- [1] Tian C, Li Y, Chen Z. A retrospective analysis of primary gastrointestinal non-hodgkin lymphomas: clinical features, prognostic factors and treatment outcomes [J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 5345 - 52.
- [2] Li S, Young K H, Medeiros L J. Diffuse large b-cell lymphoma [J]. *Pathology*, 2018, 50(1): 74 - 87.
- [3] Xia B, Zhang L, Guo S Q, et al. Coexpression of myc and bcl-2 predicts prognosis in primary gastrointestinal diffuse large b-cell lymphoma [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8): 2433 - 42.
- [4] 毛 蕾, 王 希, 王超雨, 等. 原发胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤分期系统比较及预后分析 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(24): 1853 - 8.
- [5] 李越洋, 胡冬至, 王亚非, 等. 219 例原发胃肠道非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2020, 28(3): 849 - 54.
- [6] Tisi M C, Bozzoli V, Giachella M, et al. Anemia in diffuse large b-cell non-hodgkin lymphoma: the role of interleukin-6, hepcidin and erythropoietin [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(2): 270 - 5.
- [7] Moullet I, Salles G, Ketterer N, et al. Frequency and significance of anemia in non-hodgkin's lymphoma patients [J]. *Ann Oncol*, 1998, 9(10): 1109 - 15.
- [8] Gascon P, Arranz R, Bargay J, et al. Fatigue- and health-related quality-of-life in anemic patients with lymphoma or multiple myeloma [J]. *Support Care Cancer*, 2018, 26(4): 1253 - 64.
- [9] Adeosun P O, Fatusi O A, Adedeji T A. Assessment of severity of illness and monitoring response to treatment of odontogenic space infection using serum prealbumin [J]. *J Maxillofac Oral Surg*, 2019, 18(1): 106 - 11.
- [10] 罗 静, 曾东风, 姚 磊, 等. 白血病患者血清前白蛋白测定的临床意义 [J]. *西部医学*, 2007, 19(5): 793 - 4, 796.
- [11] Shah H J, Keraliya A R, Jagannathan J P, et al. Diffuse large b-cell lymphoma in the era of precision oncology: how imaging is helpful [J]. *Korean J Radiol*, 2017, 18(1): 54 - 70.
- [12] 云 莎, 张国栋. 利妥昔单抗治疗淋巴瘤患者的远期疗效和中期 PET/CT 评估价值探究 [J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(37): 172.
- [13] Song M K, Park B B, Uhm J. Understanding immune evasion and therapeutic targeting associated with PD-1/PD-L1 pathway in diffuse large b-cell lymphoma [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1326.
- [14] 王 希, 夏 冰, 王超雨, 等. 诱导化疗联合或不联合自体造血干细胞移植治疗年龄≤60 岁初治中高危/高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤的比较研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(2): 117 - 24.

(下转第 1504 页)

(*YAP*) gene and the risk of *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection and non-cardia gastric cancer, and to provide new ideas for the prevention and treatment of gastric cancer and diseases related to *H. pylori* infection. **Methods** Taqman method was used to genotype 427 cases with non-cardia gastric cancer and 381 controls. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the titer of the anti-*H. pylori* antibody in the peripheral blood of normal people. The Unconditional Logistic regression method was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) to evaluate the associations between *YAP* SNPs and the infection of *H. pylori* and non-cardia gastric cancer under Codominant, Dominant, Overdominant, Recessive, and Log-additive genetic models. Haploview 4.2 software was used to construct haplotypes. **Results** No associations were found between SNP rs11225163 and rs1820453 and infection of *H. pylori* under Codominant, Dominant, Overdominant, Recessive, and Log-additive genetic models. No haplotype was constructed between the two sites. No associations were found between SNP rs11225163 and rs1820453 and the risk of non-cardia gastric cancer under Codominant, Dominant, Overdominant, Recessive, and Log-additive genetic models. There was no haplotype between the two sites. **Conclusion** *YAP* rs11225163 and rs1820453 may not play a major role in *H. pylori* infection and the risk of non-cardia gastric cancer.

Key words Yes associated protein; *Helicobacter pylori*; non-cardia gastric cancer; single nucleotide polymorphisms; association study

(上接第 1499 页)

Analysis of clinical prognostic factors of primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma

Dai Guanrong, Xia Ruixiang, Liu Qinhua

(Dept of Hematology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the prognostic factors of primary gastrointestinal diffuse large B-cell lymphoma (PGI-DLBCL). **Methods** A total of 126 patients with PGI-DLBCL were selected. The demographic data, clinical characteristics and laboratory characteristics were collected for retrospective analysis. Kaplan-Meier survival analysis was used for univariate analysis and Cox proportional hazard models were used for multivariate analysis to determine prognostic related factors. **Results** Among 126 patients with PGI-DLBCL, 22 patients died, and the 1, 3, 5 year cumulative survival rates were 90.5%, 87.0%, 82.6% respectively. Age, Ann Arbor staging, NCCN IPI score, mid-term efficacy evaluation, lactate dehydrogenase (LDH), hemoglobin count (Hb), albumin (ALB), prealbumin, stool occult blood test, β_2 microglobulin and lymphocyte percentage were all factors associated with the poor prognosis of PGI-DLBCL. Hb, prealbumin and mid-term efficacy evaluation were independent prognostic factors in patients with PGI-DLBCL. **Conclusion** Anemia, low prealbumin and poor mid-term assessment are independent prognostic factors of PGI-DLBCL.

Key words gastrointestinal; diffuse large B cell lymphoma; prognosis