

· 老年人血液疾病专栏 ·

套细胞淋巴瘤18例的预后相关因素分析

丁晓蕾, 张磊, 张弦, 徐丽叶, 孙秀华*

(大连医科大学附属第二医院肿瘤四科, 大连 116027)

【摘要】目的 通过分析套细胞淋巴瘤(MCL)的临床特征,探讨影响预后的相关因素,指导临床实践。**方法** 收集2008年7月至2014年7月收治的18例MCL患者的临床资料,回顾性地分析性别、年龄、套细胞淋巴瘤国际预后指数(MIPI)评分、骨髓受侵情况、美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分、B症状、Ki-67水平、乳酸脱氢酶(LDH)、白细胞(WBC)、淋巴细胞(LYM)、临床分期、首次治疗方法等各因素,采用Fisher精确检验对累积生存率进行比较,生存资料及预后分析采用乘积极限法(Kaplan-Meier法)绘制生存曲线。多因素分析采用Cox比例风险模型分析各临床要素对疾病预后的影响。**结果** 年龄 <65 岁与 ≥ 65 岁分组($P=0.036$)、MIPI评分低危、中危、高危分组($P=0.049$)、ki-67 $<30\%$ 或 $\geq 30\%$ ($P=0.001$)与预后具有相关性,而性别、B症状、ECOG评分、 β_2 微球蛋白、LDH、WBC、LYM、临床分期、首次治疗方法统计后差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 患者的年龄 <65 岁预后好。MIPI评分中、低危组预后好,高危组预后差。免疫表型中Ki-67 $<30\%$ 较 $\geq 30\%$ 的患者预后好。

【关键词】套细胞淋巴瘤;临床特征;预后

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.189

Prognostic factors of mantle cell lymphomas: analysis of 18 cases

DING Xiao-Lei, ZHANG Lei, ZHANG Xian, XU Li-Ye, SUN Xiu-Hua*

(Fourth Department of Oncology, the Second Hospital, Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features of mantle cell lymphoma (MCL) and the prognostic factors in order to guide the clinical practice. **Methods** Clinical data of 18 patients with MCL admitted in our hospital from July 2008 to July 2014 were collected and retrospectively analyzed in this study. Their sex, age, B symptoms, invasion of bone marrow, scores of Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scores, serum levels of Ki-67 and lactate dehydrogenase (LDH), white blood cell (WBC) and lymphocyte (LYM) counts, clinical stages, initial therapy and clinical outcomes were analyzed. Fisher exact test was used to compare the cumulative survival. Kaplan-Meier survival analysis was employed to draw survival curve. The prognostic factors were analyzed by Cox proportional hazard model. **Results** Age (younger or older than 65 years, $P=0.036$), MIPI scores (low-, medium- and high-risk, $P=0.049$) and Ki-67 level ($<30\%$ and $\geq 30\%$, $P=0.001$) were correlated with prognosis, but sex, ECOG scores, B symptoms, β_2 -microglobulin, LDH level, WBC count, LYM count, clinical stages and initial therapy were not ($P>0.05$). **Conclusion** Younger than 65 years, low or medium MIPI scores and Ki-67 below 30% are favorable prognostic factors for MCL.

【Key words】 mantle cell lymphoma; clinical feature; prognosis

Corresponding author: SUN Xiu-Hua, E-mail: 3038668@vip.sina.com

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是B细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)的一种亚型,占NHL总数的5%~7%^[1]。老年人常见,诊断时多为晚期并有结外受侵^[1]。MCL兼有惰性和侵袭性的特征,大多数患者预后不良,中位生存期4~6年。现整理MCL患者的临床资料并进行回顾性分析,以期找出影响预后的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2008年7月至2014年7月间大连医科大学附属第二医院收治的18例MCL患者的临床资料,包括性别、年龄、初诊时病灶累及部位、B症状、病理、免疫组化、实验室检查、临床分期、套细胞淋巴瘤国际预后指数

(mantle cell lymphoma international prognostic index, MIPI) 评分、治疗情况等。随访截止至2015年3月。

1.2 统计学处理

采用SPSS17.0软件进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,生存资料及预后分析采用乘积极限法(Kaplan-Meier法)绘制生存曲线。采用Cox比例风险模型分析多因素对疾病预后的影响。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者临床资料

18例患者中男性14例,女性4例,男女比例为3.5:1。发病年龄41~81岁,中位发病年龄为65岁,发病年龄 < 65 岁8例, ≥ 65 岁10例。首发症状:无痛性浅表淋巴结肿大9例,其中颈部5例,腹股沟2例,腋下2例;胃肠道症状及腹部肿块4例;扁桃体肿大3例;口腔内无痛性肿物1例;外周血三系(红细胞、白细胞、血小板)降低1例。就诊时骨髓受累3例,肝脾受累1例,韦氏环受累1例,肺部受累2例,胃肠受累4例。合并有胃癌、肝癌1例。按Ann Arbor分期,I期2例,II期5例,III期4例,IV期7例。按MIPI评分,低危6例、中危5例、高危7例,伴有B症状4例。初次就诊时白细胞(white blood cell, WBC)升高4例、淋巴细胞(lymphocyte, LYM)绝对值升高6例、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高6例。 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)升高4例。18例中CD20阳性16例,CD5阳性16例,CD10阴性14例,CD23阳性4例,cyclind1阳性18例,Ki-67 $\geq 30\%$ 6例, $< 30\%$ 10例,2例未测。初治中3例未治。复发3例。统计15例患者首次治疗方案中,行环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松大剂量转换甲氨蝶呤和阿糖胞苷(cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine, Hyper-CVAD/MA)2例,环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松(cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone, CHOP)方案8例。利妥昔单抗(rituximab)联合CHOP(R-CHOP)5例。15例治疗的患者中5例无疗效评价资料,余患者治疗2周期后行疗效评价,部分缓解(partial remission, PR)5例。采用R-CHOP方案治疗的4例患者中:达到PR 1例,疾病稳定(stable disease, SD)3例;Hyper-CVAD/MA组2例中:PR1例,SD1例;CHOP组可评价疗效的4例患者中:PR 3例、SD 1例。各组总的疾病控制率均为100%。

2.2 生存分析

18例患者中位随访时间为13.5(2~77)个月,

5例死亡,占总人数的27.8%,用Kaplan-Meier法求生存曲线(图1)。

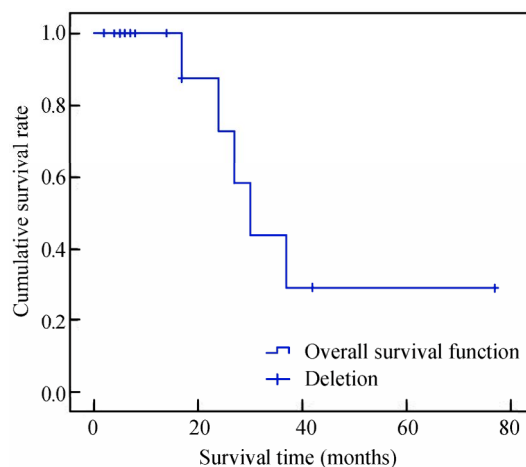


图1 18例MCL患者生存曲线
Figure 1 Survival curve of 18 MCL patients
MCL: mantle cell lymphoma

2.3 影响患者预后的单因素分析

对18例患者性别、年龄、肿瘤分期、MIPI评分、骨髓受累情况、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、B症状、Ki-67水平、LDH、WBC、LYM等各因素对累积生存率的影响进行Fisher精确检验比较。结果发现年龄分组($P = 0.036$)、MIPI($P = 0.049$)、Ki-67($P = 0.001$)与累积生存率相关(表1)。

2.4 多因素Cox回归分析

对以上因素进行多因素Cox回归分析发现,年龄分组、Ki-67、MIPI均没有进入方程(表2)。

3 讨论

MCL是1992年由Banks等^[2]总结了其形态学、免疫表型、分子学特征,最终命名为MCL。MCL是一种具有独特分子遗传学和病理学的B细胞恶性肿瘤,男性患病率 $>$ 女性^[3],男女比例约为(2.3~2.5):1。MCL以中老年人为主^[4]。本组研究中男女比例,发病年龄和中位发病年龄均与文献报道相一致。

大多数MCL常累及韦氏环、骨髓、肝脾及胃肠道^[5]。本项研究中首发症状为浅表淋巴结肿大占50%、胃肠道症状及腹部肿块占22%;就诊时骨髓受累占18%,肝脾受累占5%,韦氏环受累占5%,肺部受累占11%。与文献报道相符。

MCL5年生存率为50%~70%^[6]。诊断时多为III/IV期,兼具惰性与侵袭性的特点,临床上治愈率低,易复发。本研究中III/IV期占61%,有B症状的占22%。其中复发患者占16%。由此可见,MCL是预后比较差的肿瘤。

MCL免疫组化的特征诊断包括: CD5+、CD10-/+、CD5-或是CD23^[7]。细胞遗传特性表现为荧光原位杂交FISH检测(11:14)(q13:q32)染色体易位,使位

表1 影响MCL患者预后的单因素分析
Table 1 Univariate analysis for overall survival rate in patients with MCL

Parameter	Patient [n(%)]	Overall survival rate (%)			P value
		2-year	3-year	Cumulative	
Gender					1.000
Male	14 (77.8)	92.9	78.6	71.4	
Female	4 (22.2)	75.0	75.0	75.0	
Age(years)					0.036
< 65	8 (44.4)	100.0	100.0	100.0	
≥ 65	10 (55.6)	80.0	60.0	50.0	
Stage					0.786
I	2 (11.1)	100.0	50.0	50.0	
II	5 (27.8)	100.0	80.0	66.7	
III	4 (22.2)	100.0	100.0	100.0	
IV	7 (38.9)	71.4	71.4	66.7	
MIPI score					0.049
0-3	6 (33.3)	100.0	100.0	100.0	
4-5	5 (27.8)	100.0	100.0	80.0	
6-11	7 (38.9)	71.4	42.9	42.9	
ECOG score					0.490
0-1	16 (88.9)	87.5	81.3	75.0	
2-4	2 (11.1)	100.0	50.0	50.0	
Bone marrow infiltration					0.533
Positive	4 (22.2)	100.0	85.7	78.6	
Negative	14 (77.8)	50.0	50.0	50.0	
Ki-67					0.001
< 30%	10 (62.5)	100.0	100.0	100.0	
≥ 30%	6 (37.5)	66.7	33.3	16.7	
B symptom					1.000
Yes	4 (22.2)	66.7	66.7	66.7	
No	14 (77.8)	93.3	80.0	73.3	
LDH(U/L)					1.000
< 226	12 (66.7)	91.7	75.0	75.0	
≥ 226	6 (33.3)	83.3	83.3	66.7	
WBC					0.533
< 10 × 10 ⁹ /L	14 (77.8)	85.7	85.7	78.6	
≥ 10 × 10 ⁹ /L	4 (22.2)	100.0	50.0	50.0	
LYM					0.268
< 3.2 × 10 ⁹ /L	12 (66.7)	83.3	83.3	83.3	
≥ 3.2 × 10 ⁹ /L	6 (33.3)	100.0	66.7	50.0	
Primary location					0.268
Lymph nodes	12 (66.7)	91.7	91.7	83.3	
Extranodal	6 (33.3)	83.3	50.0	50.0	
β ₂ -MG(mg/L)					0.208
≤ 3	8 (66.7)	87.5	62.5	50.0	
> 3	4 (33.3)	100.0	100.0	100.0	
Chemotherapy regiments					0.223
CHOP	8 (53.3)	87.5	62.5	50.0	
Hyper-CVAD/MA	2 (13.3)	100.0	100.0	100.0	
R-CHOP	5 (33.3)	80.0	80.0	80.0	

MCL: mantle cell lymphoma; MIPI: mantle cell lymphoma international prognostic index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: lactate dehydrogenase; WBC: white blood cell; LYM: lymphocyte; β₂-MG: β₂-microglobulin; CHOP: cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone; hyper-CVAD/MA: cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone alternating with high-dose methotrexate and cytarabine; R-CHOP: rituximab combined with CHOP

表2 多因素Cox回归分析
Table 2 Multivariate analysis of Cox regression

Factor	B	P	Exp (B)	95%CI
Age	-2.784	0.705	0.062	0.000-112064.175
Ki-67	2.966	0.514	19.415	0.003-142343.809
MIPI	2.907	0.407	18.305	0.019-17615.504

于14q32上编码的CCND1基因与11q13的IgH重排,致Cyclind1 (CCND) 过度表达^[8]。本研究18例患者中CD20阳性16例, CD5阳性16例, 14例CD10阴性, CD23阳性4例, cyclind1阳性18例, 符合MCL诊断。

Hoster等^[9]对455例晚期MCL患者行MIPI评分, 在单变量分析中发现, 生存期与年龄、ECOG评分、高LDH、WBC计数有关。根据评分标准将患者分为低危组 (0~3分)、中危组 (4~5分)、高危组 (6~11分)。本研究提示年龄及MIPI与预后有关。这与文献报道相符。

β_2 -MG是文献报道的MCL的预后相关因素, Khouri等^[10]研究了造血干细胞移植的MCL患者, 结果表明, β_2 -MG < 3mg/L时6年生存率为95%, β_2 -MG > 3mg/L时中位生存期44个月。本研究未发现 β_2 -MG影响MCL患者生存, 考虑可能与样本数量少有关。Ki-67也被证实为MCL预后的相关因素^[11]。Katzenberger等^[12]分析了不同Ki-67指数亚组患者的生存率。结果表明, 中位生存时间为1年的患者Ki-67指数为61%~90%, 中位生存时间近4年的Ki-67指数5%~20%。本研究发现Ki-67 < 30%组的MCL预后优于Ki-67 ≥ 30%组的MCL患者, 支持Ki-67作为MCL的预后指标。

在治疗方面, MCL兼具惰性与侵袭性淋巴瘤的特征, 预后差, 目前尚无标准的治疗方案。早期的研究显示, CHOP的基础上加用利妥昔单抗可提高缓解率, 但无进展生存期及总生存期并没有延长^[13]。Martin等^[14]采用单队列数据库分析 ($n = 111$) 发现, 治疗方法为R-CHOP或是利妥昔单抗、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松 (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisone, RCVP) 获得的生存率与密集化疗的结果相似, 中位生存时间为85个月, 5年总生存率为66%, 在有治疗方案数据的75例患者中, 大多数患者 (70%) 进行类CHOP ± 利妥昔单抗治疗, 只有7%的患者能够进行更大强度的一线治疗 [R-hyper-CVAD和 (或) 联合自体干细胞解救的大剂量治疗]。美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 数据^[15]分析结果显示, 尽管MCL患者使用的是高强度方案 ($n = 167$), 中位无进展生存期仍然是3~4年。本研究中也未发现治疗方案对生存有影响。但本研究为单中心小样本研究, 结果具有局限性, 仅供临床参考。

【参考文献】

- [1] Goy A, Kahl B. Mantle cell lymphoma: the promise of new treatment options[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 80(1): 69-86.
- [2] Banks PM, Chan J, Cleary ML, *et al.* Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data[J]. Am J Surg Pathol, 1992, 16(7): 637-640.
- [3] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group[J]. Blood, 1994, 84(5): 1361-1392.
- [4] Smedby KE, Hjalgrim H. Epidemiology and etiology of mantle cell lymphoma and other non-Hodgkin lymphoma subtypes[J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(5): 293-298.
- [5] Dasappa L, Suresh Babu MC, Sirsath NT, *et al.* Primary gastrointestinal mantle cell lymphoma: a retrospective study[J]. J Gastrointest Cancer, 2014, 45(4): 481-486.
- [6] Wang Y, Ma S. Risk factors for etiology and prognosis of mantle cell lymphoma[J]. Expert Rev Hematol, 2014, 7(2): 233-243.
- [7] Wlodarska I, Dierickx D, Vanhentenrijk V, *et al.* Translocations targeting CCND2, CCND3, and MYCN do occur in t(11;14)-negative mantle cell lymphomas[J]. Blood, 2008, 111(12): 5683-5690.
- [8] Miguet L, Bechaad G, Fornrcker L, *et al.* Proteomic analysis of malignant B-cell derived microparticles reveals CD148 as a potentially usefull antigenic biomarker for mantle cell lymphoma diagnosis[J]. J Proteome Res, 2009, 8(7): 3346-3354.
- [9] Hoster E, Dreyling M, Klapper W, *et al.* A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2008, 111(2): 558-565.
- [10] Khouri IF, Lee MS, Saliba RM, *et al.* Nonablative allogeneic stem-cell transplantation for advanced/recurrent mantle-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(23): 4407-4412.
- [11] Hoster E. Prognostic relevance of clinical risk factors in mantle cell lymphoma[J]. Semin Hematol, 2011, 48(3): 185-188.
- [12] Katzenberger T, Petzoldt C, Höller S, *et al.* The Ki67 proliferation index is a quantitative indicator of clinical risk in mantle cell lymphoma[J]. Blood, 2006, 107(8): 3407.
- [13] Howard OM, Gribben JG, Neuberg DS, *et al.* Rituximab and CHOP induction therapy for newly diagnosed mantle-cell lymphoma: molecular complete responses are not predictive of progression-free survival[J]. J Clin Oncol, 2002, 20(5): 1288-1294.
- [14] Martin P, Chadburn A, Christos P, *et al.* Intensive treatment strategies may not provide superior outcomes in mantle cell lymphoma: overall survival exceeding 7 years with standard therapies[J]. Ann Oncol, 2008, 19(7): 1327-1330.
- [15] Lacasce AS, Vandergrift JL, Rodriguez MA, *et al.* Comparative outcome of initial therapy for younger patients with mantle cell lymphoma: an analysis from the NCCN NHL Database[J]. Blood, 2012, 119(9): 2093-2099.

(编辑: 周宇红)