

外周血绝对单核细胞计数、血小板与绝对淋巴细胞计数比值在原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤中的预后分析

陈亚芳, 臧立, 张小影, 赵盼, 袁英, 岳智杰, 杨洪亮, 赵海丰, 于泳,

王亚非, 赵智刚, 张翼鹭, 王晓芳

天津医科大学肿瘤医院血液科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060

[摘要] **背景与目的:** NK/T细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma, NKTCL)为恶性淋巴瘤中较少见的一种类型, 其在临床表现及整体疗效上差别较大, 目前尚无确切的危险分层指导预后。该研究旨在探索治疗前外周血绝对单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、血小板与绝对淋巴细胞计数比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)在原发鼻腔NKTCL预后中的意义, 为患者提供更确切的危险分层, 从而选择恰当的治疗方案改善预后。**方法:** 收集天津医科大学肿瘤医院2008年1月—2013年12月初诊的132例原发鼻腔NKTCL患者的临床资料。回顾性分析治疗前外周血AMC、PLR与患者5年总生存率(overall survival, OS)及无进展生存率(progression-free survival, PFS)之间的关系。患者预后的影响因素采用单因素分析和Cox比例风险模型多因素分析。**结果:** 治疗前外周血AMC、PLR在原发鼻腔NKTCL患者的预后分层中均具有重要作用。AMC小于 0.5×10^9 个/L组患者的预后明显优于AMC大于等于 0.5×10^9 个/L组, PLR小于150组患者的预后优于PLR大于等于150组($P < 0.05$)。根据分期、ECOG评分标准、AMC、PLR这4个独立危险因素, 我们试图建立了一个新的预后模式, 将所有患者分为3个不同危险组, 结果发现3个组的5年OS及PFS差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** 外周血AMC、PLR与原发鼻腔NKTCL患者的预后明显相关。由分期、ECOG评分标准、AMC、PLR这4个独立危险因素组成的新的预后模式可能较国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)及韩国预后指数(Korean Prognostic Index, KPI)更确切方便、更经济实用。

[关键词] 原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤; 绝对单核细胞计数; 血小板与绝对淋巴细胞计数比值; 总生存率; 无进展生存率

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.05.009

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)05-0376-07

Prognostic significance of peripheral absolute monocyte count, platelet-lymphocyte ratio in patients with primary nasal natural killer/T-cell lymphoma CHEN Yafang, ZANG Li, ZHANG Xiaoying, ZHAO Pan, YUAN Ying, YUE Zhijie, YANG Hongliang, ZHAO Haifeng, YU Yong, WANG Yafei, ZHAO Zhigang, ZHANG Yizhuo, WANG Xiaofang (Department of Hematology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital; National Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Correspondence to: WANG Xiaofang E-mail: xiaofangwang2005@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** Natural killer/T-cell lymphoma (NKTCL) is a scarce subtype of malignant lymphoma, and it has heterogeneous clinical manifestation and treatment effect. Currently, no precise risk stratification is used to guide prognosis. This study aimed to evaluate the prognostic impact of pre-treatment peripheral

blood absolute monocyte count (AMC) and platelet-lymphocyte ratio (PLR) in patients with primary nasal NKTCL, and provide more precise information for better risk stratification to select appropriate treatment and improve survival. **Methods:** Clinical data of 132 patients newly diagnosed with primary nasal NKTCL was collected in the Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from Jan. 2008 to Dec. 2013. The relationship between AMC and PLR in pre-treatment peripheral blood and 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients was analyzed retrospectively. Independent prognostic factors of patients were determined by univariate analysis and Cox regression analysis. **Results:** Pre-treatment peripheral blood AMC and PLR play important roles in the prognosis stratification of patients with primary nasal NKTCL. The prognosis in patients of $AMC < 0.5 \times 10^9/L$ were higher than those of $AMC \geq 0.5 \times 10^9/L$, The prognosis in patients of $PLR < 150$ were higher than those of $PLR \geq 150$ ($P < 0.05$). Based on the four independent risk factors of staging, ECOG scoring, AMC and PLR, we tried to establish a new prognostic model, dividing all patients into three different risk groups and found that the 5-year OS and PFS of three groups had significant statistical differences. **Conclusion:** Peripheral blood AMC and PLR were significantly correlated with the prognosis of patients with primary nasal NKTCL. The new prognostic patterns based on the four independent risk factors, such as staging, ECOG scoring, AMC and PLR may be more convenient and more economical than IPI (International Prognostic Index, IPI) and KPI (Korean Prognostic Index, KPI).

[Key words] Primary nasal natural killer/T-cell lymphoma; Absolute monocyte count; Platelet-lymphocyte ratio; Overall survival; Progression-free survival

NK/T细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma, NKTCL)为恶性淋巴瘤中较少见的一种类型, 占非霍奇金淋巴瘤总数的2%~10%, 男性多于女性。其发病率具有明显的地区和种族差异, 高发于亚洲和南美洲, 北美及欧洲国家相对少见^[1]。目前其在临床表现及整体疗效上差别较大, 5年生存率为35%~86%。在我国NKTCL占有恶性淋巴瘤的5%~16%^[2-3]。

应用国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)将近80%的患者归为低危组, 但其中一部分患者即使应用标准治疗方案预后仍然较差。韩国预后指数(Korean Prognostic Index, KPI)是继IPI之后韩国学者在大样本研究后制定的又一预后模式, 较IPI具有相对确切的预后分层价值, 其4个独立预后因素为B症状、分期大于等于Ⅲ期、LDH大于1倍正常值上限及局部淋巴结累及。但KPI未能对Ⅰ、Ⅱ期患者的预后进行明确区别。因此, 还需要探索新的预后模式进行更确切的分层指导预后。

曾有研究分别证实外周血绝对单核细胞计数(absolute monocyte count, AMC)、血小板与绝对淋巴细胞计数比值(platelet-lymphocyte ratio, PLR)在NKTCL预后中的价值^[4-5]。

本研究旨在综合分析这两个因素在原发鼻腔NKTCL患者预后中的价值, 从而建立一种适用于该病患者的新的预后模式, 提供更确切的危险分层, 以便选择恰当的治疗方案改善患者的预后。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集2008年1月—2013年12月天津医科大学肿瘤医院初诊的132例原发鼻腔NKTCL患者的临床资料。所有患者符合以下条件: ①组织学证实原发鼻腔NKTCL的诊断, 符合2008年WHO淋巴瘤分类标准; ②尚未接受相关治疗; ③无恶性肿瘤病史; ④临床资料齐全。

1.2 治疗方法及预后分析

132例患者中, 有93例患者相继接受局部放疗与化疗, 8例患者只进行了单纯局部放疗, 24例患者只接受了单纯化疗, 7例患者未进行任何干预治疗。局部放疗的剂量为50~55 Gy(2 Gy/次, 5次/周), I_E期颈部不做预防性照射, II_E期除了原发部位的照射, 淋巴结累及的一侧颈部也给予根治量的照射, 无淋

巴结累及的一侧颈部不行预防性照射。化疗采用标准方案: ① CHOP(环磷酰胺、多柔比星或表柔比星、长春新碱、泼尼松)+门冬酰胺酶; ② SMILE(甲氨蝶呤、异环磷酰胺、门冬酰胺酶、依托泊苷、地塞米松); ③ GEMOX-(吉西他滨、奥沙利铂)+门冬酰胺酶。采用5年总生存率(overall survival, OS)及无进展生存率(progression-free survival, PFS)进行预后分析。

1.3 统计学处理

OS指从疾病确诊当天算起截止死亡当天(无论任何原因造成的死亡)为止。PFS指从疾病确诊当天算起至疾病进展、复发或任何原因死亡当天为止。采用SPSS 17.0统计软件对数据进行处理。截断值通过ROC曲线获得。生存资料采用Kaplan-Meier进行分析。多因素分析及风险比率分析采用Cox回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者的临床特征

132例患者的临床特征汇总于表1。男性较女性多发, 男、女性比例为2.14 : 1; 中位年龄41岁(9~79岁); 87例患者(65.9%)伴有B症状; 106例患者(80.3%)Ann Arbor分期为I~II期, 其余为III~IV期。根据IPI评分大多数患者(75.8%)属低危或低-中危组; 根据KPI评分, 其中84例(63.6%)患者属低风险组(0~1个危险因素), 48例(36.4%)患者属高风险组(2~3个危险因素)。本研究AMC的截断值为 0.5×10^9 个/L(AUC=0.651, 95%CI: 0.554~0.748, $P=0.003$), PLR的截断值为150 (AUC=0.791, 95%CI: 0.712~0.870, $P=0.000$), 均与文献报道接近^[6]。

2.2 AMC、PLR分别与其他预后因素之间的关系

PLR小于150与PLR大于等于150的患者

相比, 与其他预后因素之间的关系见表2。PLR小于150的患者更倾向于低IPI, 低KPI及PLT小于 230×10^9 个/L, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$)。但在性别($P=0.074$)、年龄($P=0.088$)、B症状($P=0.88$)、ECOG评分标准($P=0.098$)和Ann Arbor分期($P=0.178$)等方面, 两者之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。同样的, 我们分析比较得出AML与其他预后因素之间差异无统计学意义(具体数据未公布)。

2.3 AMC及PLR与预后的关系

研究结果发现, AMC小于 0.5×10^9 个/L患者的预后明显优于AMC大于等于 0.5×10^9 个/L的患者(图1); PLR小于150的患者其预后明显优于PLR大于等于150的患者(图2)。

AMC小于 0.5×10^9 个/L及PLR小于150(低危)的患者36例, 其5年OS为88.2%, PFS为76.5%; AMC大于等于 0.5×10^9 个/L或PLR大于等于150(中危)的患者54例, 其5年OS为51.9%, PFS为50%; AMC大于等于 0.5×10^9 个/L及PLR大于等于150(高危)的患者42例, 其5年OS为13%, PFS为10.9%, 差异有明显的统计学意义($P=0.000$, 图3)。

2.4 多因素分析预后相关因素

单因素分析结果发现, 患者的性别、年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分标准、AMC、LDH、PLR与OS之间差异均有统计学意义($P < 0.05$)。而多因素分析中Ann Arbor分期、ECOG评分标准、AMC、PLR均可以指导该部分患者的预后($P < 0.05$, 表3)。

根据Ann Arbor分期、ECOG评分标准、AMC和PLR这4个独立危险因素, 我们建立了新的预后模式。分组见表4: 分组I为0~1个危险因素; 分组II为2个危险因素; 分组III为3~4个危险因素。其中3个组的5年OS分别为87.9%、12.8%和0($P=0.000$); PFS分别为78.8%、12.8%和0($P=0.000$)。其对该部分患者预后的分层明显优于IPI及KPI(图4、5)。

表 1 患者的临床资料

Characteristics	Number	Percentage/%
Age/year (n=132)		
Median	41	-
Range	9-79	-
Gender (n=132)		
Male	90	68.2
Female	42	31.8
B symptoms (n=132)		
Yes	87	65.9
No	45	31.8
ECOG score standard (n=132)		
< 2	123	93.2
≥2	9	6.8
Ann Arbor stage (n=132)		
I - II	106	80.3
III - IV	26	19.7
IPI(n=132)		
< 2	100	75.8
≥2	32	24.2
KPI(n=132)		
< 2	84	63.6
≥2	48	36.4
LDH(n=132)		
≤245	69	52.3
>245	63	47.7
AMC(n=132)		
< 0.5	66	50.0
≥0.5	66	50.0
PLR(n=132)		
< 150	64	48.5
≥150	68	51.5
PLT(n=132)		
< 230	85	64.4
≥230	47	35.6

表 2 PLR小于150与大于等于150的比较

Characteristics	PLR<150	PLR≥150	P value
Gender (n=132)			0.074
Male	48	42	
Female	16	26	
Age/year (n=132)			0.088
≤60	58	55	
> 60	6	13	
B symptoms (n=132)			0.880
Yes	38	49	
No	26	19	
ECOG score standard (n=132)			0.098
< 2	62	2	
≥2	61	7	
Ann Arbor stage (n=132)			0.178
I - II	54	52	
III - IV	10	16	
IPI(n=132)			0.049
< 2	53	47	
≥2	11	21	
KPI(n=132)			0.002
< 2	49	35	
≥2	15	33	
LDH(n=132)			0.079
≤245	38	31	
> 245	26	37	
PLT(n=132)			0.000
< 230	53	32	
≥230	11	36	

LDH: Lactate dehydrogenase; PLT: Platelet

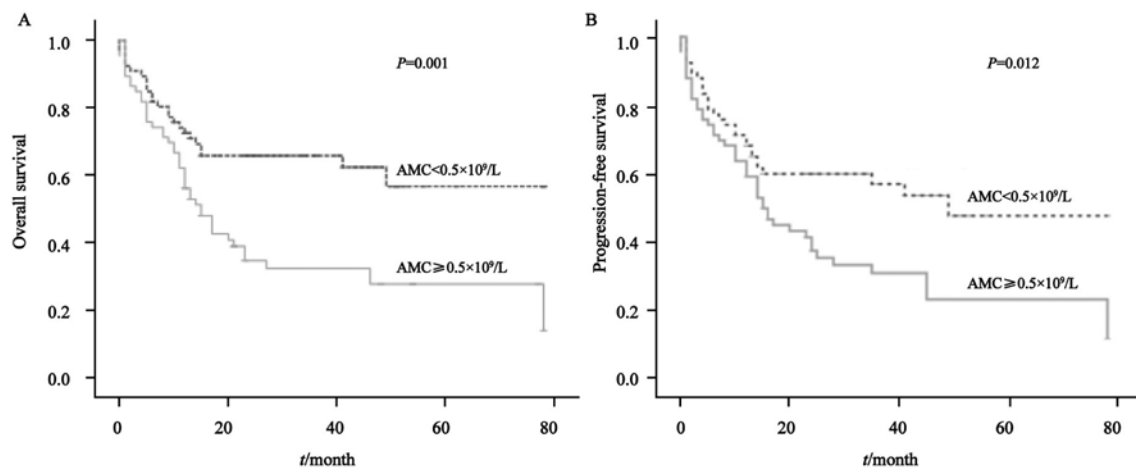


图 1 不同AMC患者的5年OS及PFS

Fig. 1 The 5-year OS and PFS of all patients stratified by the AMC at diagnosis

A: The 5-year OS; B: The 5-year PFS

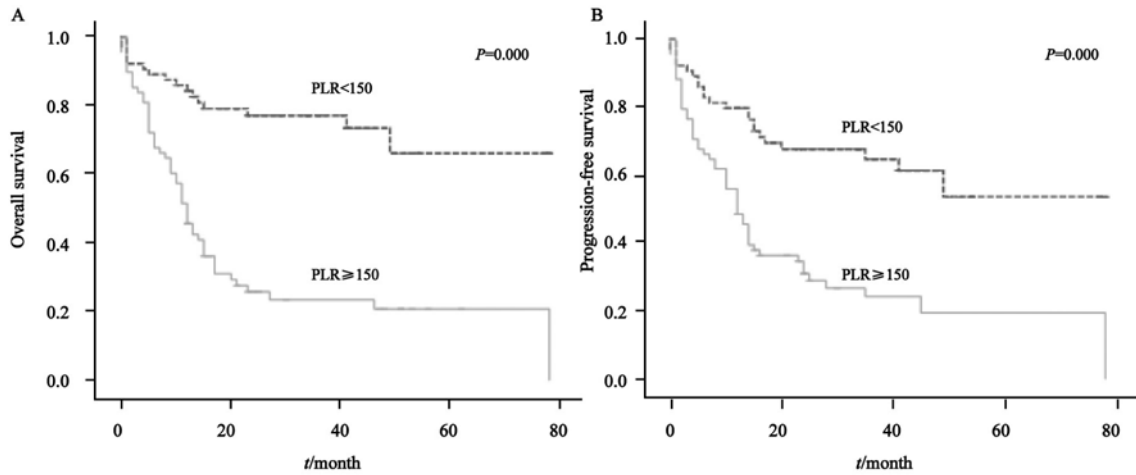


图 2 不同PLR患者的5年OS及PFS

Fig. 2 The 5-year OS and PFS of all patients stratified by the PLR at diagnosis

A: The 5-year OS; B: The 5-year PFS

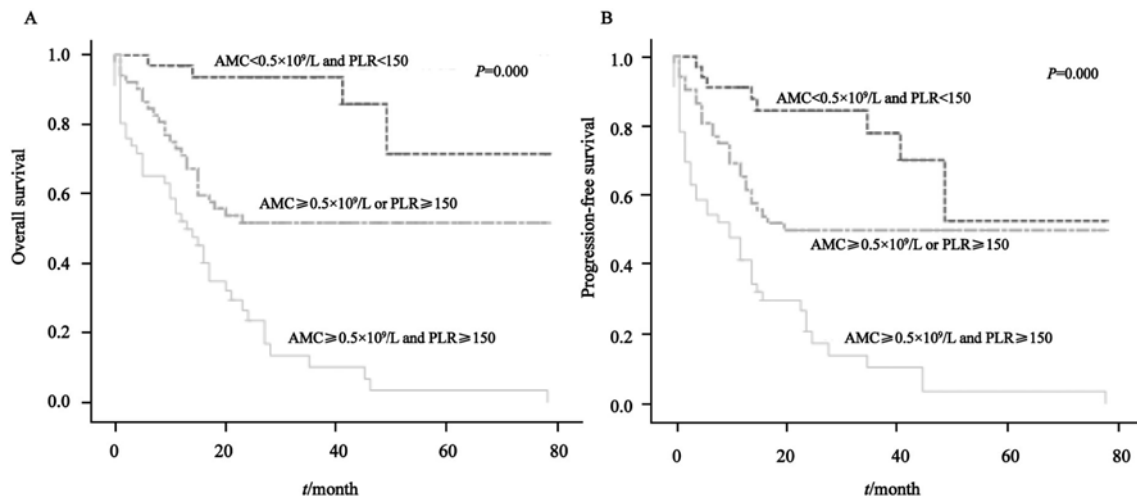


图 3 在不同危险分层下患者的5年OS及PFS

Fig. 3 The 5-year OS and PFS of all patients stratified by AMC and PLR at diagnosis

A: The 5-year OS; B: The 5-year PFS

表 3 单因素及多因素分析与136例原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者OS相关的危险因素

Tab. 3 Univariate analysis and multivariate Cox-regression analysis of variables related to OS in 136 patients with primary nasal natural killer/T-cell lymphoma

Prognosis	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Gender	0.477 (1.286-3.415)	0.003	1.003 (0.565-1.783)	0.991
Age	2.560 (1.453-4.512)	0.001	1.647 (0.922-2.941)	0.920
B symptoms	1.708 (0.993-2.938)	0.053	-	-
Ann Arbor stage	8.324 (4.848-14.291)	0.000	8.138 (3.991-16.596)	0.000
ECOG score standard	13.088 (6.076-28.189)	0.000	7.242 (3.035-17.285)	0.000
LDH	2.188 (1.333-3.591)	0.002	1.151 (0.630-2.103)	0.646
AMC	2.440 (1.451-4.101)	0.001	1.946 (1.117-3.391)	0.019
PLT	1.411 (0.860-2.314)	0.173	-	-
PLR	4.910 (2.711-8.894)	0.000	4.197 (2.253-7.818)	0.000

表 4 不同分组的预后分析

Tab. 4 The 5-year OS and PFS of different groups

Group	No. of adverse factors	Patients [n(%)]	5-year OS/%	5-year PFS/%
Group I	0-1	66(50.0)	87.9	78.8
Group II	2	39(29.5)	12.8	12.8
Group III	3-4	27(20.5)	0	0

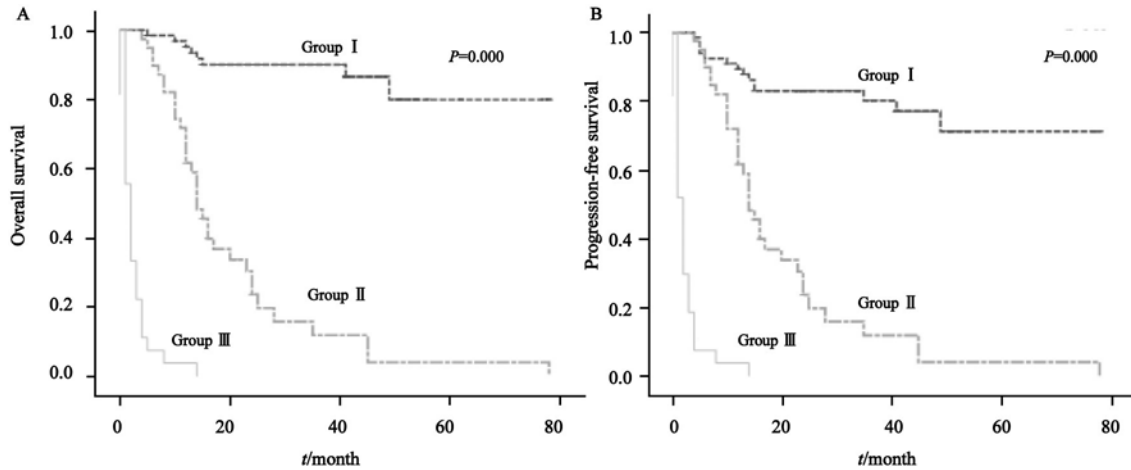


图 4 在不同分组下患者的5年OS及PFS

Fig. 4 The 5-year OS and PFS of all patients stratified by different groups

A: The 5-year OS; B: The 5-year PFS

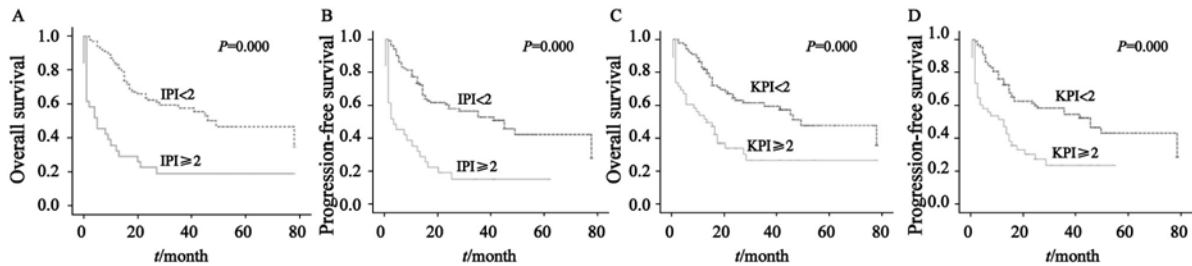


图 5 IPI及KPI患者的5年OS及PFS

Fig. 5 The 5-year OS and PFS of all patients stratified by IPI and KPI

A: The 5-year OS stratified by IPI; B: The 5-year PFS stratified by IPI; C: The 5-year OS stratified by KPI; D: The 5-year PFS stratified by KPI

3 讨 论

目前，临床上原发鼻腔NKTCL患者的危险分层主要依靠IPI及KPI，但是利用这两个评分系统却有相当一部分被划分为低、中危组的患者即使应用标准治疗方案预后仍然较差。本研究回顾性地分析了132例天津医科大学肿瘤医院初诊为原发鼻腔NKTCL患者的临床特点及预后，旨在探索AMC、PLR在该病患者预后中的意义。

在某些实体瘤及B细胞淋巴瘤中曾有报道单核细胞在其预后中的作用^[7-9]，但具体机制较复杂。曾有实验发现恶性T细胞与单核细胞共培养的条件下较单独培养具有更强的繁殖及侵袭能力^[10]，因而证实单核细胞及其后期分化的细胞在抑制患者的抗肿瘤免疫力和促进肿瘤发生、发展方面发挥着重要作用。

淋巴细胞能够抑制肿瘤细胞的生长繁殖与新陈代谢，在肿瘤患者机体的免疫监视中具有重要作用^[11]。淋巴细胞减少症被认为是宿主免疫缺陷的重要标志^[12]，其与惰性及侵袭性

恶性淋巴瘤的不良预后均密切相关^[13-14]。

近期血小板增多症在肿瘤中的研究日益增多。有研究表明, 血小板增多症与多种实体瘤之间关系密切^[15-16]。我们分析得出血小板相对较高的患者预后差。另外, 我们还发现PLR在患者的预后中, 无论单因素分析还是多因素分析均有明显统计学意义。

另外, 本研究试图建立一个包括Ann Arbor分期、ECOG评分标准、AMC和PLR 4个独立危险因素的新预后分层模式, 从而将患者划分为低危、中危、高危三个不同的危险组。在此部分患者中该预后模式较IPI及KPI均有更明显的分层意义, 且3组无论5年OS抑或PFS差异均有统计学意义。

然而, 在我们的研究中仍存在一些不足之处。如样本量相对较少, 地域相对较局限, 不足以确切说明AMC及PLR在原发鼻腔NKTCL患者预后中的作用, 且不能对早期及进展期患者的预后分别进行统计学分析。因此接下来所要做的就是继续增大样本量以确保数据的可靠性, 试图建立多中心研究以确保样本的全面性, 并且对早期及进展期患者分别进行统计学分析以明确是否有差异, 为该病建立一个更加方便、经济、可靠的预后模式, 以便进行确切的危险分层, 从而选择恰当的治疗方案延长患者的生存期。

[参 考 文 献]

- [1] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORNCHAI T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the international peripheral T-cell lymphoma project [J] . *Blood*, 2009, 113(17): 3931-3937.
- [2] YANG Q P, ZHANG W Y, YU J B, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6 382 cases using WHO classification in a single institution [J] . *Diagn Pathol*, 2011, 6: 77.
- [3] HUANG J J, ZHU Y J, XIA Y, et al. A novel prognostic model for extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J] . *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2183-2190.
- [4] HUANG J J, LI Y J, XIA Y, et al. Prognostic significance of peripheral monocyte count in patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J] . *BMC Cancer*, 2013, 13: 222.
- [5] WANG K F, CHANG B Y, CHEN X Q, et al. A prognostic model based on pretreatment platelet lymphocyte ratio for stage I_E/II_E upper aerodigestive tract extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J] . *Med Oncol*, 2014, 31(12): 318.
- [6] WANG K F, CHANG B Y, CHEN X Q, et al. A prognostic model based on pretreatment platelet lymphocyte ratio for stage I_E/II_E upper aerodigestive tract extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J] . *Med Oncol*, 2014, 31(12): 318.
- [7] WILCOX R A, RISTOW K, HABERMANN T M, 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, 25(9): 1502-1509.
- [8] WILCOX R A, RISTOW K, HABERMANN T M, et al. The absolute monocyte count is associated with overall survival in patients newly diagnosed with follicular lymphoma [J] . *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(4): 575-580.
- [9] HASE S, WEINITSCHE K, FISCHER K, et al. Monitoring peri-operative immune suppression in renal cancer patients [J] . *Oncol Rep*, 2011, 25(5): 1455-1464.
- [10] WILCOX R A, WADA D A, ZIESMER S C, et al. Monocytes promote tumor cell survival in T-cell lymphoproliferative disorders and are impaired in their ability to differentiate into mature dendritic cells [J] . *Blood*, 2009, 114(14): 2936-2944.
- [11] DUNN G P, OLD L J, SCHREIBER R D. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting [J] . *Immunity*, 2004, 21(2): 137-148.
- [12] FRUEHAUF S, TRICOT G. Comparison of unmobilized and mobilized graft characteristics and the implications of cell subsets on autologous and allogeneic transplantation outcomes [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(12): 1629-1648.
- [13] PORRATA L F, INWARDS D J, ANSELL S M, et al. New-onset lymphopenia assessed during routine follow-up is a risk factor for relapse postautologous peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J] . *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010, 16(3): 376-383.
- [14] PORRATA L F, RISTOW K, COLGAN J P, et al. Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma [J] . *Haematologica*, 2012, 97(2): 262-269.
- [15] NEOFYTOU K, SMYTH E C, GIAKOUSTIDIS A, et al. Elevated platelet to lymphocyte ratio predicts poor prognosis after hepatectomy for liver-only colorectal metastases, and it is superior to neutrophil to lymphocyte ratio as an adverse prognostic factor [J] . *Med Oncol*, 2014, 31(10): 239.
- [16] LI F, HU H, GU S, et al. Platelet to lymphocyte ratio plays an important role in prostate cancer's diagnosis and prognosis [J] . *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(7): 11746-11751.

(收稿日期: 2016-11-05 修回日期: 2017-01-10)