

血清 90K/Mac-2BP 对预测非霍奇金淋巴瘤化疗疗效的意义

张东生, 姜文奇, 李 苏, 张晓实, 毛 华,
陈晓勤, 李宇红, 詹 靖, 王风华

Predictive Significance of Serum 90K/Mac-2BP on Chemotherapy Response in Non-Hodgkin's Lymphoma

Zhang Dong-Sheng, Jiang Wen-Qi, Li Su, Zhang Xiao-Shi, Mao Hua,
Chen Xiao-Qin, Li Yu-Hong, Zhan Jing, Wang Feng-Hua

中山大学肿瘤防治中心内科,
广东 广州 510060

Department of Medical Oncology,
Cancer Center, Sun Yat-sen
University, Guangzhou, Guangdong,
510060, P. R. China

通讯作者:姜文奇

Correspondence to: Jiang Wen-Qi

Tel: 86 - 20 - 87343168

Fax: 86 - 20 - 87343535

E-mail: wjjiang@yahoo.com

收稿日期:2003-03-10

修回日期:2003-06-16

【ABSTRACT】 BACKGROUND & OBJECTIVE: For newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma (NHL), CHOP regimen shows good response, but quite a few patients belong to intrinsic drug resistance, or relapse after complete remission (CR). Clinical study has been focused on screening them out and improving the therapeutic response. The purpose of this study was to explore the predictive value of serum 90K/Mac-2BP on chemotherapy response in newly diagnosed NHLs, and to analyze the potential significance of serum 90K/Mac-2BP as a tumor marker in NHLs. METHODS: Thirty healthy donors and 100 newly diagnosed patients were included in this study. Serum 90K/Mac-2BP level was measured with the quantitative sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA), and the relationship between serum 90K/Mac-2BP level and the therapeutic response as well as clinicopathological features was analyzed. RESULTS: The level of serum 90K/Mac-2BP was associated with the response of the initial treatment in patients who received CHOP (CTX, ADM, VCR, Pred) chemotherapy. The response rate in patients with higher level (mean serum level > 13.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$) of 90K/Mac-2BP was 47.6% (20/42). The response rate in patients with lower level (mean serum level \leq 13.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$) reached 93.6% (44/47) ($P < 0.001$). The level of serum 90K/Mac-2BP was not relevant to age, gender, pathologic classification, performance status, Ann Arbor stage, international prognostic index (IPI), serum level of lactate dehydrogenase (LDH), bone marrow involvement, and bulky disease ($P > 0.05$). CONCLUSION: The level of serum 90K/Mac-2BP might predict the response of CHOP chemotherapy in NHLs, and is hopeful to be a new tumor marker.

KEYWORDS: Non-Hodgkin's lymphoma (NHL); 90K/Mac-2BP; Tumor marker; Chemotherapy

【摘 要】 背景和目的: 尽管非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的治疗效果已经有很大的提高, 但仍然有相当一部分初治患者不能取得完全缓解或取得完全缓解后又复发, 如何在治疗前筛选出这部分预后不良的患者, 是临床研究热点。本研究目的是探讨血清 90K/Mac-2BP 对初治 NHL 化疗近期疗效预测的意义, 分析 90K/Mac-2BP 作为 NHL 肿瘤标志物的临床价值。方法: 采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法测定 30 例正常人和 100 例初治 NHL 患者 90K/Mac-2BP 的水平。同时分析血清 90K/Mac-2BP 水平与近期疗效、临床病理特征之间的关系。结果: 初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平与患者对 CHOP (CTX、ADM、VCR、Pred) 方案的治疗反应有关, 高水平组 (血清 90K/Mac-2BP 平均浓度 > 13.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 有效率 47.6% (20/42), 而低水平组 (血清 90K/Mac-2BP 平均浓度 \leq 13.62 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 有效率 93.6%

(44/47)。此外,初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平与患者年龄、性别、病理分型、体力状态、Ann Arbor 分期、国际预后指数 (IPI)、血清乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、骨髓侵犯以及有无巨大包块均无关 ($P > 0.05$)。结论:血清 90K/Mac-2BP 水平对预测采用 CHOP 方案进行初治的 NHL 患者的疗效有一定的价值。

关键词:非霍奇金淋巴瘤; 90K/Mac-2BP; 肿瘤标记物; 药物治疗法

中图分类号:R733.1 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2003)08-0870-04

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 是起源于淋巴细胞不同分化阶段的一组异质性恶性肿瘤。虽然 CHOP (CTX、ADM、VCR、Pred) 方案化疗的缓解率约 70%, 但有明显的个体差异^[1]。

90K 本质是一种分泌性的糖蛋白, 分子量约为 90 kDa, 被命名为 90K, 和 Mac-2BP 是同一物质, 其生物学功能目前还不清楚^[2-4], 可能与化疗耐药有关。Fornarini^[4]等将重组人 90K/Mac-2BP 加入 T 细胞淋巴瘤的培养液中, 发现 90K/Mac-2BP 对肿瘤细胞起保护作用, 可抑制化疗药物诱导的细胞凋亡, 增强淋巴瘤细胞对化疗药物的耐药性。本研究分析初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平与近期化疗疗效的关系, 探讨是否可利用血清 90K/Mac-2BP 水平预测初治 NHL 化疗的近期疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2001 年 3 月至 2001 年 12 月期间, 在中山大学肿瘤防治中心治疗并经病理确诊的初治 NHL 患者 100 例。其中男性 66 例, 女性 34 例; 年龄 4~79 岁, 中位年龄 47.5 岁。ECOG 评分为 0 级和 1 级的有 66 例, 评分为 2 级和 3 级的有 34 例; Ann Arbor 分期为 I 期的有 19 例, II 期 33 例, III 30 例, IV 18 例; 工作分型属低度恶性的有 10 例, 中度恶性的 83 例, 高度恶性的 4 例, 未分类的有 3 例; REAL 分类中属弥漫大 B 细胞淋巴瘤 32 例, 外周 T 细胞淋巴瘤 16 例, 粘膜相关淋巴瘤 6 例, 未分类 46 例; 免疫表型属 B 细胞淋巴瘤 57 例, 属 T 细胞淋巴瘤 28 例, 非 T 非 B 细胞淋巴瘤 2 例, 未分类 13 例; 有巨大包块 (包块直径大于 10cm) 的 14 例; 有骨髓侵犯 10 例; 血清乳酸脱氢酶 (LDH) 水平正常 53 例, 高于正常水平 47 例; IPI 属低危 46 例, 中低危 26 例, 高中危和高危各 14 例。所有患者均有可评价病灶。100 例初治 NHL 患者中, 有 89 例采用标准剂量的 CHOP 方

案 (CTX 750 mg/m², 静推, d₁; ADM 50mg/m², 静推, d₁; VCR 1.4 mg/m², 静推, d₁, 最大剂量不超过 2 mg; 强的松 30mg/m², 口服, d₁₋₅) 化疗。另选 30 例正常人作对照。

1.2 检测血清 90K/Mac-2BP 水平

100 例患者各采集静脉血 2 ml, 置于干燥无抗凝试管, 静置 25 min 后 1 500 r/min 离心 10 min, 取血清置于 EP 管, 放于 -20℃ 冰箱中保存。30 例正常人血清标本取自健康献血员。96 孔可溶性人 90K/Mac-2BP ELISA 商品试剂盒购自深圳晶美生物公司 (原装 Bender Medsystems 产品)。采用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测血清标本中 90K/Mac-2BP 的浓度。实验方法和步骤按试剂盒说明书进行。根据试剂盒提供的标准品及检测的吸光度值 (A 值) 绘制标准曲线, 再根据标准曲线及血清样本的 A 值得到血清样本的浓度。

1.3 病例随访与疗效评价标准

在病室查阅每个抽血患者的病历, 记录患者年龄、性别、肿瘤分期、侵犯的结外器官、有无巨块 (长径 > 10 cm)、有无骨髓侵犯、病理分型、初治患者的治疗方案和疗效等临床资料。按照国际预后指数 (IPI) 评估的原则评分, 划到不同的危险组。一般随访 4~6 个疗程, 治疗后肿瘤明显进展的停止随访。疗效评估根据 WHO (1981 年) 制定的实体瘤客观疗效评定标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC) 和进展 (PD), 以 CR + PR 定义为有效。

1.4 统计学处理

用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析, 两组之间均数比较采用 t 检验, 多组之间比较采用单因素方差分析, 计数资料率的比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 定义为有统计学意义。

2 结果

2.1 正常人和 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平

正常人血清 90K/Mac-2BP 的平均浓度为 $(9.52 \pm 1.82) \mu\text{g/ml}$, 初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 的平均浓度为 $(13.21 \pm 2.73) \mu\text{g/ml}$, 初治 NHL 患者浓度明显高于对照, 差异有显著性 ($P < 0.001$)。

2.2 初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平与临床病理特征的关系

100 例初治 NHL 患者分别按性别、年龄 (> 60 岁、≤ 60 岁)、免疫学表型 (B 细胞、T 细胞、非 B 非 T、未分类)、病理分型 (低度恶性、中度恶性、高度恶

性、未分类)、临床分期(I、II、III、IV期)、国际预后指数(低危、低中危、高中危和高危)、骨髓侵犯(有、无)和巨大包块(有、无)等临床病理特征进行分层,结果发现血清 90K/Mac-2BP 水平与性别、免疫学表型、病理分型、临床分期、国际预后指数(IPI)以及有无巨大包块和骨髓侵犯等临床病理特征均无关($P > 0.05$),见表 1。

2.3 初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平对 CHOP 方案化疗近期疗效的预测价值

2.3.1 血清 90K/Mac-2BP 水平和 CHOP 方案化疗近期疗效的关系 100 例初治 NHL 患者中,89 例采用标准剂量 CHOP 方案化疗。治疗后 49 例(55.06%)完全缓解(CR),15 例(16.85%)部分缓解(PR),10 例(11.24%)稳定(NC),15 例(16.85%)进展(PD)。CR 和 PR 患者血清 90K/Mac-2BP 平均浓度低于 NC 和 PD 患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$); CR 和 PR 患者或 NC 和 PD 患者之间差异无显著性($P > 0.05$),见表 2。有效(CR + PR)64 例(71.91%),无效(NC + PD)25 例(28.09%)。有效组血清 90K/Mac-2BP 平均浓度(12.35 ± 2.44) $\mu\text{g/ml}$,无效组为(15.35 ± 2.22) $\mu\text{g/ml}$,有效组低于无效组,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。

2.3.2 血清 90K/Mac-2BP 水平对 CHOP 方案化疗近期疗效的预测价值 以正常人血清 90K/Mac-2BP 上限值 13.62 $\mu\text{g/ml}$ 为标准,将 89 例经 CHOP 方案化疗的初治 NHL 患者划分为两组,高水平组(血清 90K/Mac-2BP 平均浓度 > 13.62 $\mu\text{g/ml}$)42 例(47.2%),低水平组(血清 90K/Mac-2BP 平均浓度 ≤ 13.62 $\mu\text{g/ml}$)47 例(50.8%)。两组在性别、年龄、PS 体力状况、临床分期、病理特征等方面差异无显著性($P > 0.05$)。经过 CHOP 方案化疗后,高水平组 CR 17 例(40.5%),PR 3 例(7.1%),NC 9 例(21.4%),PD 13 例(31.0%);低水平组 CR 32 例(68.1%),PR 12 例(25.5%),NC 1 例(2.1%),PD 2 例(4.3%)。高水平组有效率低于低水平组,差异有统计学意义($P < 0.001$),见表 3。

3 讨论

90K 是一种分泌性糖蛋白,是巨噬细胞相关的植物血凝素 2(Mac-2,即 galectin-3)的配体^[2-4]。肿瘤组织和体内多种正常组织有 90K/Mac-2BP 特异的 mRNA 的表达^[5],肿瘤细胞和体内正常细胞均可产生 90K/Mac-2BP,包括外周血单核细胞和腹膜间皮细胞^[6,7]。90K/Mac-2BP 在人类血清、唾液、乳汁以

表 1 100 例初治 NHL 患者血清 90K 水平与临床病理特征之间的关系

Tab. 1 Relationship between Serum 90K/Mac-2BP Level and Clinicopathological Features of 100 Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients

Characters of patients	n	Serum 90k level ($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/ml}$)	P value
Total number	100	13.21 \pm 2.73	
Age(years)			0.395
> 60	25	13.56 \pm 2.14	
≤ 60	75	13.10 \pm 2.91	
Gender			0.768
Male	66	13.16 \pm 2.78	
Female	34	13.33 \pm 2.68	
ECOG performance status			0.575
0 + 1	66	13.10 \pm 2.79	
2 + 3	34	13.43 \pm 2.64	
Immunologic phenotype			0.478
B cell	57	13.09 \pm 2.66	
T cell	28	12.99 \pm 2.91	
Non B or T cell	2	15.82 \pm 0.38	
Unclassified	13	13.85 \pm 2.78	
REAL classification			0.460
DLBC	32	13.14 \pm 2.59	
PTCL	16	12.29 \pm 3.00	
MALT	6	13.65 \pm 3.61	
Unclassified	46	13.53 \pm 2.63	
Working formulation			0.382
Indolent	10	13.57 \pm 3.34	
Aggressive	83	13.11 \pm 2.70	
Highly aggressive	4	12.47 \pm 2.17	
Unclassified	3	15.83 \pm 0.84	
Ann Arbor stage			0.432
I	19	12.89 \pm 2.31	
II	33	12.73 \pm 2.73	
III	30	13.55 \pm 2.88	
IV	18	13.87 \pm 2.91	
Bulky disease*			0.202
Yes	14	12.35 \pm 2.61	
No	86	13.35 \pm 2.74	
Bone marrow involvement			0.467
Yes	10	13.81 \pm 2.70	
No	90	13.15 \pm 2.74	
IPI			0.263
Low risk	46	12.77 \pm 2.74	
Low intermediate risk	26	13.13 \pm 2.53	
High intermediate risk	14	14.33 \pm 3.56	
High risk	14	13.69 \pm 2.35	
Serum LDH level			0.662
Normal	53	13.10 \pm 2.91	
Elevated	47	13.34 \pm 2.55	

* Largest diameter > 10 cm

及其他体液与正常组织中均可表达,在肿瘤和某些病毒(HIV、HCV等)感染的患者血清中 90K/Mac-

表 2 CHOP 方案化疗的初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平和近期疗效的关系

Tab. 2 Relationship between Serum 90K/Mac-2BP Level and Near-Term Response of Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients with CHOP Chemotherapy

Response	n	Serum 90K/Mac-2BP level($\mu\text{g/ml}$, $\bar{x} \pm s$)	P value
CR	49	12.57 \pm 2.37	< 0.001
PR	15	11.64 \pm 2.58	
NC	10	15.49 \pm 2.78	> 0.05
PD	15	15.25 \pm 1.87	

CR: complete response; PR: partial response; NC: no change; PD: progression disease

表 3 血清 90K/Mac-2BP 高、低水平组经 CHOP 方案初治化疗的近期疗效比较

Tab. 3 Comparison of the Near-Term Response of High and Low Serum 90K/Mac-2BP Level Newly Diagnosed Non-Hodgkin's Lymphoma Patients with CHOP Chemotherapy

Groups	n	Low serum	High serum	P value
		90K/Mac-2BP level(%)	90K/Mac-2BP level(%)	
Response group	64	44(68.7)	20(31.3)	< 0.001
No response group	25	3(12.0)	22(88.0)	

2BP 水平升高,并且可以反映肿瘤的进展,预测患者对治疗的反应和疾病的预后^[4,8-10]。

Natoli 等^[8]检测了 649 例不同种类肿瘤患者和正常人血清 90K 水平,发现肿瘤患者血清 90K 水平升高,且与肿瘤的进展有关。Iacobelli 等^[9]用放射免疫法检测了乳腺癌患者和正常人血清 90K 的水平,结果表明患者的中位水平高于健康人,血清 90K 水平是乳腺癌独立的预后因素。同样,Zeimet 等^[10]研究表明,卵巢癌患者血清 90K 水平与不良预后后有显著的相关性。Fornarini 等^[4]用 ELISA 法测定了 137 例初治淋巴瘤患者(NHL 116 例,HD 21 例)血清 90K/Mac-2BP 水平,并研究了治疗近期疗效与血清 90K 的关系,发现淋巴瘤患者血清 90K/Mac-2BP 水平与骨髓侵犯有关,和年龄、性别、病理分型以及有无巨大包块等无关;淋巴瘤患者血清 90K/Mac-2BP 的水平较正常人高,且治疗有效的患者血清水平要低于治疗无效的患者。但 NHL 患者初始治疗方法不统一:早期惰性 NHL 患者采用放疗,有 B 症状的采用单药化疗;早期进展型 NHL 在短疗程的化疗后再接受放疗,晚期进展性 NHL 患者则采用 ProMACE-CytaBOM、MACOP-B 等方案化疗。

我们检测了 100 例初治非霍奇金淋巴瘤患者和

30 例正常人血清 90K/Mac-2BP 水平,并研究了 89 例经标准 CHOP 方案化疗的初治 NHL 患者血清 90K/Mac-2BP 水平高、低组患者的近期疗效差别。结果发现初治患者血清 90K/Mac-2BP 水平要高于正常人,差异有统计学意义。初治患者血清 90K/Mac-2BP 水平与性别、年龄等临床病理特征无关;血清 90K 水平与近期化疗疗效呈负相关,血清 90K/Mac-2BP 对经标准 CHOP 方案化疗的初治 NHL 患者的近期疗效有一定的预测价值。因此,血清 90K/Mac-2BP 有望成为反应 NHL 化疗疗效的肿瘤标志物,值得进一步研究。

[参 考 文 献]

- [1] Hsieh CI, Su WC, Chien CH, et al. Clinical characteristics of and response to combination chemotherapy and subsequent application of international lymphoma-and experience from medical center in Southern Taiwan[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 1996, 12(2): 69 - 82.
- [2] Iacobelli S, Arno E, D'Orazio A, et al. Detection of antigens recognized by a novel monoclonal antibody in tissue and serum from patients with breast cancer [J]. *Cancer Res*, 1986, 46(6): 3005 - 3010.
- [3] Inohara H, Akahani S, Koths K, et al. Interactions between galectin-3 and Mac-2-Binding protein mediate cell-cell adhesion [J]. *Cancer Res*, 1996, 56: 4530 - 4534.
- [4] Fornarini B, D'Ambrosio C, Natoli C, et al. Adhesion to 90K (Mac-2 BP) as a mechanism for lymphoma drug resistance in vivo [J]. *Blood*, 2000, 96(9): 3282 - 3285.
- [5] Ullrich A, Sures I, D'Egidio M, et al. The secreted tumor-associated antigen 90K is a potent immune stimulator [J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(28): 18401 - 18407.
- [6] Fusco O, Querzoli P, Nenci I, et al. 90K(MAC-2 BP) gene expression in breast cancer and evidence for the production of 90K by peripheral-blood mononuclear cells [J]. *Int J Cancer*, 1998, 79(1): 23 - 26.
- [7] Zeimet AG, Stadlmann S, Natoli C, et al. Peritoneal mesothelial cells as a significant source of ascitic immunostimulatory protein 90K [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(6B): 4507 - 4511.
- [8] Natoli C, Ortona L, Tamburrini E, et al. Elevated serum levels of a 90,000 daltons tumor-associated antigen in cancer and in infection by human immunodeficiency virus (HIV) [J]. *Anticancer Res*, 1994, 14(3B): 1457 - 1460.
- [9] Iacobelli S, Sismondi P, Giai M, et al. Prognostic value of a novel circulating serum 90K antigen in breast cancer [J]. *Br J Cancer*, 1994, 69(1): 172 - 176.
- [10] Zeimet AG, Natoli C, Herold M, et al. Circulating immunostimulatory protein 90K and soluble interleukin-2-receptor in human ovarian cancer [J]. *Int J Cancer*, 1996, 27, 68(1): 34 - 38.