

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2021>.

CD5⁺ 弥漫大 B 细胞淋巴瘤的荟萃分析

马媛媛¹, 杨长志¹, 马东慎², 向臣希², 刘慧^{1,2}

(1. 徐州医科大学病理学教研室, 江苏 徐州 221000; 2. 徐州医科大学附属医院病理科, 江苏 徐州 221000)

[摘要] 目的: 运用Meta分析评价影响CD5⁺弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的相关因素。方法: 系统检索PubMed、Cochrane Library、EMBASE、Web of Science、中国知网和万方数据库。检索时间为数据库建库至2020年4月4日报道的CD5⁺DLBCL预后情况的研究文献, 对纳入研究进行资料提取及质量评估, 采用Revman5.3软件及STATA软件进行合并分析。结果: 最终纳入11篇文章, 总样本量为3 094例。Meta分析危险因素合并OR值(95%CI)分别为年龄≥60岁(1.71, 95%CI: 1.30~2.25), 男性(OR=0.85, 95%CI: 0.55~1.31), 分期III~IV期(OR=1.92, 95%CI: 1.30~2.83), IPI评分3~5(OR=2.00, 95%CI: 1.61~2.49), ECOG≥1分(OR=2.39, 95%CI: 1.80~3.17), LDH升高(OR=1.59, 95%CI: 0.95~2.66), B症状存在(OR=1.62, 95%CI: 1.27~2.06), 结外侵犯>2处(OR=1.63, 95%CI: 1.05~2.54), 骨髓侵犯(3.62, 2.28~5.75), 中枢神经系统复发(OR=2.07, 95%CI: 0.89~4.81), BCL-2⁺(OR=3.11, 95%CI: 2.07~4.67), BCL-6⁺(OR=2.07, 95%CI: 0.89~4.81), non-GCB亚型(OR=2.14, 95%CI: 1.46~3.13), OS(lnHR=0.93, 95%CI: 0.34~1.51), PFS(HR=2.37, 95%CI: 1.09~3.65)。结论: CD5⁺DLBCL患者以中老年女性多见, 临床分期晚预后差, 在缺乏随机对照实验的情况下, 为更好地评估患者预后, CD5⁺DLBCL患者中应常规行BCL-2免疫组织化学检测, 并在有条件的情况下行FISH检测BCL-2基因易位情况。

[关键词] CD5; 淋巴瘤; 弥漫大B细胞; 总生存率; 无进展生存率; 荟萃分析

Meta-analysis of CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma

MA Yuanyuan¹, YANG Changzhi¹, MA Dongshen², XIANG Chenxi², LIU Hui^{1,2}

(1. Department of Pathology, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000;

2. Department of Pathology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract **Objective:** To evaluate related factors affecting the mortality of CD5⁺ DLBCL by Meta-analysis. **Methods:** PubMed, the Cochrane Library, EMBASE, Web of science, CNKI and Wanfang database were searched for studies on prognosis of CD5⁺ DLBCL from the establishment of the databases to April 4, 2020. Data extraction and quality evaluation were carried out of the included research, and Revman 5.3 software and STATA software were used for combined analysis. **Results:** A total of 11 articles and 3 094 cases were included. The combined OR values (95% CI) of each risk factor were: age ≥60 years (OR=1.71, 95% CI: 1.30~2.25), male (OR=0.85,

收稿日期 (Date of reception): 2020-07-29

通信作者 (Corresponding author): 刘慧, Email: hliu@xzhmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (82003165)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82003165).

95% CI: 0.55-1.31), Clinical stage III-IV (OR=1.92, 95% CI: 1.30-2.83), IPI score 3-5 (OR=2.00, 95% CI: 1.61-2.49), ECOG score ≥ 1 (OR=2.39, 95% CI: 1.80-3.17), elevated LDH level (OR=1.59, 95% CI: 0.95-2.66), B symptoms (OR=1.62, 95% CI: 1.27-2.06), extranodal involvement > 2 sites (OR=1.63, 95% CI: 1.05-2.54), bone marrow involvement (OR=3.62, 95% CI: 2.28-5.75), central nervous system relapses (OR=2.07, 95% CI: 0.89-4.81), BCL-2⁺ (OR=3.11, 95% CI: 2.07-4.67), BCL-6⁺ (OR=2.07, 95% CI: 0.89-4.81), the non-GCB subtype (OR=2.14, 95% CI: 1.46-3.13), OS (lnHR=0.93, 95% CI: 0.34-1.51), PFS (HR=2.37, 95% CI: 1.09-3.65). **Conclusion:** This study shows that CD5⁺ DLBCL patients are more common in middle-aged and elderly women, and the clinical stage is late and the prognosis is poor. In the absence of randomized controlled trials, in order to better evaluate the prognosis of patients, CD5⁺ DLBCL patients should routinely carry out Bcl-2 immunohistochemical detection, and if possible, FISH should be used to detect the translocation of Bcl-2 gene.

Keywords CD5; lymphoma; diffuse large B cells; OS; PFS; Meta-analysis

弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是成年人最常见的非霍奇金淋巴瘤,国内的一项多中心合作的研究^[1]显示:DLBCL占国内B系非霍奇金淋巴瘤的50.18%。

CD5抗原是T细胞表面的特征性标志物,正常B细胞中仅部分naïve B细胞和B1-a细胞表达。小B细胞淋巴瘤中,慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)/小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)和套细胞淋巴瘤均表达CD5。然而,DLBCL中仅有5%~10%表达CD5^[2]。2008版WHO淋巴造血系统肿瘤分类中,CD5⁺DLBCL被认为是预后差的亚型,具有更强侵袭性和更短生存期^[3]。2017版WHO更新中已将该类删去,但依然认为CD5⁺DLBCL患者具有更为侵袭的临床表现。限于认识的局限,至今尚无广泛接受的治疗规范。目前靶向治疗日益重要,深入探讨影响CD5⁺DLBCL患者预后的因素,加深对其临床病理及预后特点的认识尤为重要。本荟萃分析探讨CD5⁺DLBCL患者的临床病理特征和预后因素,旨在更好地认识该型淋巴瘤的临床病理特征,为探讨新的特异性治疗策略提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象

以“CD5”“淋巴瘤”“预后”为中文检索词,“CD5”“Diffuse large B-cell lymphoma”“Prognosis”为英文检索词,采用主题词、自由词结合的检索方式,检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、中国知网和万方数据库,时间为数据库创建至2020年4月4日。

纳入标准:1)患者经组织学诊断证实的

DLBCL;2)研究使用免疫组织化学或流式细胞学检测CD5在肿瘤细胞中的表达;3)研究提供了CD5表达与总生存率(overall survival, OS)、无进展生存率(progress free survival, PFS)和DLBCL的临床病理特征的数据;4)可以直接提取、计算风险比(hazard ratio, HR)的Kaplan-Meier曲线或文章中提供HR及其95%可信区间(confidence intervals, CI)^[16]。排除标准:1)研究对象为动物或细胞系;2)出版物为信函、会议摘要、专家意见、综述或全文无法获得的文献;3)研究设计不合理或文献数据不可提取;4)CD5⁺样本量 < 10 的文献;4)纽卡斯尔-渥太华质量评估量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评分 < 6 的文献^[4]。

1.2 资料提取与数据分析

纳入资料:第一作者姓名、发表年份、国家、阳性及总病例数、临床病理特征、OS及PFS的HR值及95%CI。联合HR及其95%CI分析CD5表达对DLBCL生存结局的预后意义。如果文中没有明确的HR及95%CI,使用Engauge Digitizer版本4.1(<http://markummitheh.github.io/Engauge-Digitizer/>)软件从文章公布的Kaplan-Meier生存曲线中提取数据进行估算^[16]。对纳入的研究使用NOS量表评价文献质量,得分 > 6 为高质量文献^[4]。

1.3 统计学处理

采用RevMan5.3软件对数据进行荟萃分析。本文临床病理资料为计数资料,采用M-H法、随机效应模型、固定效应模型、比值比(odds ratio, OR)分析,计算95%CI,并绘制森林图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。 I^2 和 P 用以评估纳入文献的异质性。若 $I^2 < 50\%$, $P > 0.01$,则采用固定效应模

型; 否则采用随机效应模型^[5]。显著异质性定义为 $I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.1$, 对存在显著异质性的结果进行敏感性分析, 以评估是否有任何个体研究影响总OR。通过每次去除1篇文献的敏感性分析方法评估荟萃分析的质量和可信度。使用Stata12.0版分析OS和PFS的HR以及95%CI。

2 结果

2.1 文献检索结果

在采用上述检索策略进行检索后, 初步确定了

英文文献622篇, 中文文献16篇。在剔除重复文献后, 获得文章560篇。根据纳入和排除标准, 11项共3 094例DLBCL的研究最终被纳入分析^[6-15,21]。根据PRISMA声明的要求, 具体文献检索流程已绘制成PRISMA流程图(图1)。

2.2 纳入文献的基本特征

在这11篇文章中, 9篇研究提供了总生存率的HR和95%的CI, 而5篇研究提供了无进展生存率的HR和95%的CI。所有研究均为回顾性研究, 包括研究的具体特征见表1。

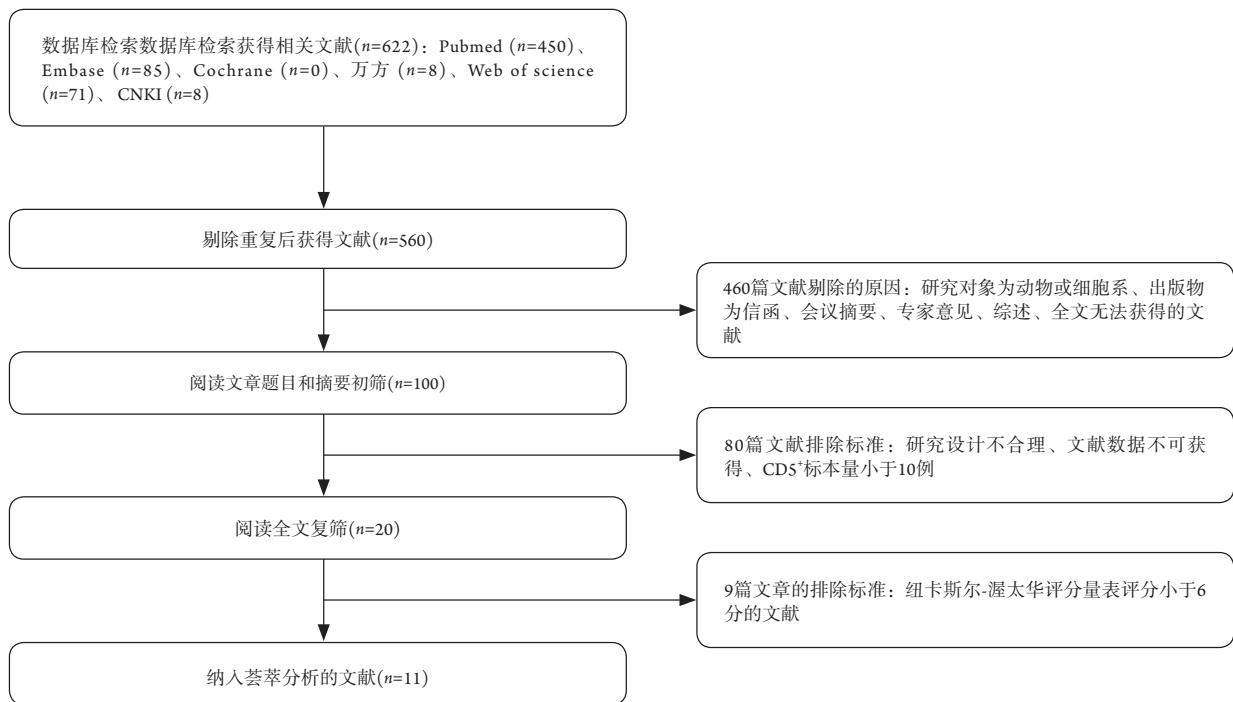


图1 PRISMA流程图

Figure 1 The flow chart of PRISMA

2.3 荟萃分析结果

2.3.1 CD5 表达与患者临床病理特征的关系

CD5表达与DLBCL患者临床病理特征的关系, 结果见表2。CD5⁺患者更多见于60岁以上的中老年人(OR=1.71, 95%CI 1.30~2.25, $P < 0.01$; $I^2 = 33\%$, $P = 0.17$)^[7-10,13-15,19]。采用随机效应模型发现CD5⁺患者临床分期多处于III~IV期(OR=1.92, 95%CI 1.30~2.83, $P < 0.01$; $I^2 = 54\%$, $P = 0.02$)^[6-8,10-15,19]。所有研究表明: 在DLBCL患者中, CD5⁺更常见于国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分3~5(OR=2.00, 95%CI 1.61~2.49, $P < 0.01$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.63$)^[6-15,19]。9项研究^[6,8-9,11-15,19]中患者的

体力状态美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分标准发现CD5⁺的患者评分 >1 (OR=2.39, 95%CI 1.80~3.17, $P < 0.01$; $I^2 = 29\%$, $P = 0.18$)。9项研究^[8-12,14-15,19]指出CD5⁺与B症状相关(OR=1.62, 95%CI 1.27~2.06, $P < 0.01$; $I^2 = 18\%$, $P = 0.29$)。CD5⁺患者多发生结外侵犯(OR=1.63, 95%CI 1.05~2.54, $P = 0.03$; $I^2 = 58\%$, $P = 0.01$)^[6-9,11-15,19]。4项研究^[7,8,13,14]中CD5⁺患者更多见骨髓侵犯(OR=3.62, 95%CI 2.28~5.75, $P < 0.01$; $I^2 = 49\%$, $P = 0.12$)。根据Hans等^[17]标准将DLBCL分为生发中心B细胞样(germinal center B cell like, GCB)和非生发中心B细胞样(non-

germinal center B cell like, non-GCB)。CD5⁺与non-GCB亚型(OR=2.14, 95%CI 1.46~3.13, $P<0.01$; $I^2=49.0\%$, $P=0.08$)^[6-8,11,13,14]、BCL-2⁺(OR=3.11, 95%CI 2.07~4.67, $P<0.01$; $I^2=0\%$, $P=0.47$)^[6,8,11,14]显著相关。CD5⁺与性别(男/女: OR=0.85, 95%CI 0.55~1.31, $P=0.45$)^[6-11,13-15,19]、LDH(I~II/III~IV: OR=1.59, 95%CI 0.95~2.66, $P=0.08$)^[6-11,13-15,19]、BCL-6的表达(+/-: OR=2.07, 95%CI 0.89~4.81, $P=0.09$)^[7-8,14]、中枢神经系统复发(有/无OR=2.07, 95%CI 0.89~4.81, $P=0.09$)^[7-8,14]差异无统计学意义。

2.3.2 CD5 表达与患者 OS 的相关性

纳入的9项研究^[6-9,11,13-15]中, 1 478例DLBCL可获得CD5⁺表达与OS之间的相关性。从其中3项的Kaplan-Meier生存曲线中提取了HR^[6,9,15]。由于异质性强($I^2=78.4\%$, $P<0.001$), 因此使用随机效应模型进行分析, 发现CD5⁺较CD5⁻表达患者OS短($\ln HR=0.93$, 95%CI 0.34~1.51; $P<0.01$, 图2)。

2.3.3 CD5 表达与患者 PFS 的相关性

11项研究中只有3项^[8,13,14](包括600名DLBCL患者)提供了PFS的相关信息。结果存在异质性($I^2=35.4\%$, $P=0.213$), 并使用随机效应模型进行分析。合并HR为2.37, 显示与CD5阴性患者相

比, CD5阳性患者PFS较短(95%CI 1.09~3.65; $P<0.001$, 图3)。

2.4 敏感性分析与偏倚分析

采用逐个剔除纳入研究的方法对患者临床及病理特征进行敏感性分析, 发现在因素剔除后的合并HR及95%CI与未剔除时的结果没有显著变化。对临床及病理特征做漏斗图判断发表偏倚, 经目测大致对称。对OS进行敏感性分析发现, Niitsu等^[11]的研究存在异质性(图4)。

2.5 异质性分析

对于 $I^2>50$ 且 $P<0.05$ 的数据采用逐一剔除法进行异质性分析发现, 主要异质性来源于Zhang等^[7]2019年的研究, 分析发现纳入研究的CD5⁺DLBCL患者同时存在BCL-2/BCL-6/MYC基因之间的断裂。当去除该研究的影响后发现, 性别($I^2=47\%$, $P=0.09$)、分期($I^2=0\%$, $P=0.06$)、LDH($I^2=0\%$, $P=0.72$)、结外侵犯($I^2=41\%$, $P=0.09$)异质性变小, 差异无统计学意义。CD5⁺DLBCL患者预后不良, 可能与BCL-2/BCL-6/MYC基因之间的断裂有关。

表1 纳入文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of included studies

纳入研究	发表时间	国家	样本量 (CD5+/-)	临床特征	病理特征	HR (95%CI)		评分
						OS	PFS	
Ennishi	2008	日本	11/110	ABCDEGH	AC	20.3 (3.6~114.4)	NA	7
FangWen	2019	中国	20/119	ABCDEGHMJ	CF	1.1 (0.08~7.72)	2.40 (0~13.31)	7
Hee	2019	韩国	29/166	ABCDEFGIJK	ABCJH	1.825 (1.071~3.109)	1.748 (1.304~2.954)	7
Hiroyuki	2005	日本	36/63	ACDEGH	NA	NA	NA	6
Hyo	2011	日本	19/138	ABCDEFHGK	NA	NA	NA	6
Hyun-Young	2017	韩国	13/44	ABCDEFHGK	C	2.39 (1.08~5.28)	NA	8
Motoko	2016	日本	109/384	ABCDEFHG	NA	NA	NA	8
Nittsu	2010	日本	102/505	ABCDEFHGK	ABCEFGI	0.88 (0.55~1.12)	NA	8
Xu	2015	西方	48/879	ABCDEFHGK	C	3.97 (1.99~7.51)	4.31 (2.26~8.23)	7
唐慧芬	2019	中国	30/109	ABCDEGHIJL	ABCDEFHG	2.64 (1.28~5.47)	2.75 (1.32~5.75)	7
郑彦	2013	中国	17/143	ABCDEFHGK	C	4.43 (1.03~10.13)	NA	7

临床特征: A, 年龄; B, 性别; C, 临床分期; D, IPI评分; E, ECOG; F, B症状; G, LDH; H, 结外侵犯; I, 骨髓侵犯; J, 中枢神经系统复发; K, 大包块; L, 治疗; M, 血 β 2微球蛋白水平。病理特征: A, BCL-2; B, BCL-6; C, DLBCL亚型; D, CD3; E, CD10; F, EBER; G, MUM-1; H, Ki-67; I, CD20; J, MYC。

Clinical features: A, age; B, gender; C, clinical stage; D, IPI score; E, ECOG; F, B symptoms; G, LDH; H, extranodal invasion; I, bone marrow involvement; J, central nervous system recurrence; K, large mass; L, treatment; M, blood β 2-microglobulin level. Pathological features: A, BCL-2; B, BCL-6; C, DLBCL subtype; D, CD3; E, CD10; F, EBER; G, MUM-1; H, Ki-67; I, CD20; J, MYC.

表2 CD5表达与临床病理特征的关系

Table 2 Relationship between CD5 expression and clinicopathological features

临床病理因素	研究数量	病例数	模型	总有效性		异质性	
				P	OR (95%CI)	I ² (%)	P
年龄(<60/≥60)	8	1 878	固定效应模型	<0.01	1.71(1.30~2.25)	33	0.17
性别(男/女)	10	2 607	随机效应模型	0.45	0.85(0.55~1.31)	68	<0.01
分期(I-II/III-IV)	10	2 619	随机效应模型	<0.01	1.92(1.30~2.83)	54	0.02
IPI (0~2/3~5)	11	2 673	固定效应模型	<0.01	2.00(1.61~2.49)	0	0.63
ECGO (<1/≥1)	9	2 003	固定效应模型	<0.01	2.39(1.80~3.17)	29	0.18
LDH(升高/正常)	10	2 085	随机效应模型	0.08	1.59(0.95~2.66)	57	0.01
B症状(有/无)	8	2 320	固定效应模型	<0.01	1.62(1.27~2.06)	18	0.29
结外侵犯(有/无)	10	2 173	随机效应模型	0.03	1.63(1.05~2.54)	58	0.01
骨髓侵犯(有/无)	4	907	固定效应模型	<0.01	3.62(2.28~5.75)	49	0.12
中枢神经系统复发(有/无)	3	404	固定效应模型	0.09	2.07(0.89~4.81)	0	0.50
BCL-2(+/-)	4	962	固定效应模型	<0.01	3.11(2.07~4.67)	0	0.47
BCL-6(+/-)	3	404	固定效应模型	0.09	2.07(0.89~4.81)	0	0.50
DLBCL亚型(GCB/Non-GCB)	6	1 428	固定效应模型	<0.01	2.14(1.46~3.13)	49	0.08

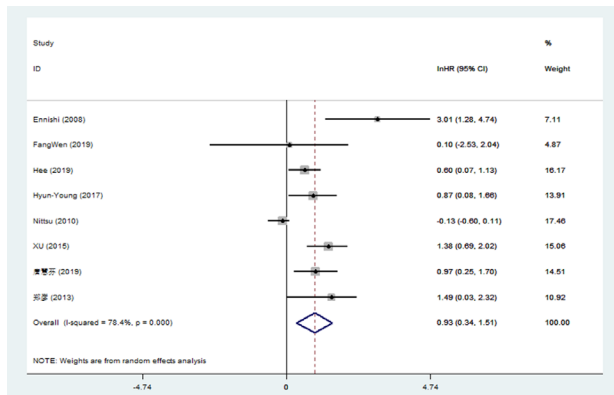


图2 CD5⁺和CD5⁻ DLBCL患者OS的森林图
Figure 2 Forest map of OS in CD5⁺ and CD5⁻ DLBCL patients

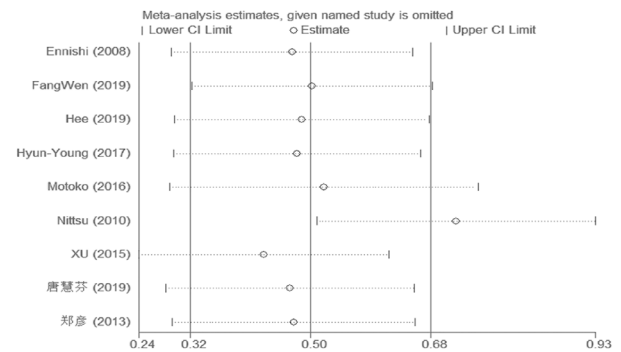


图4 CD5的表达与OS关系的敏感性分析
Figure 4 Sensitivity analysis of the relationship between CD5 expression and OS

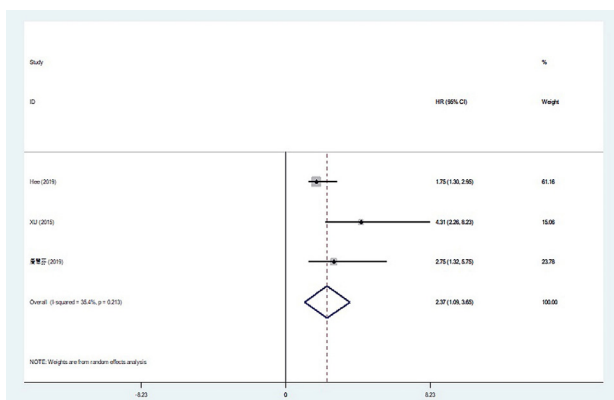


图3 CD5⁺和CD5⁻ DLBCL患者PFS的森林图
Figure 3 Forest map of PFS in CD5⁺ and CD5⁻ DLBCL patients

为更进一步分析OS的异质性来源, 采用逐一剔除法及按照研究国家的不同进行亚组分析(图5), 发现不同亚组间($I^2=78.4\%$, $P<0.01$)存在异质性, 对来自中国和韩国的研究进行亚组分析发现, 亚组内没有异质性, 在对日本学者的研究进行亚组分析时发现存在异质性, 进行逐一剔除后发现异质性来源主要是Nittsu^[11]的研究, 当去除该研究的影响后($I^2=40\%$, $P=0.125$), 分析该研究发现所有患者中位随访时间为72个月, 随访时间可以解释OS异质性的来源。

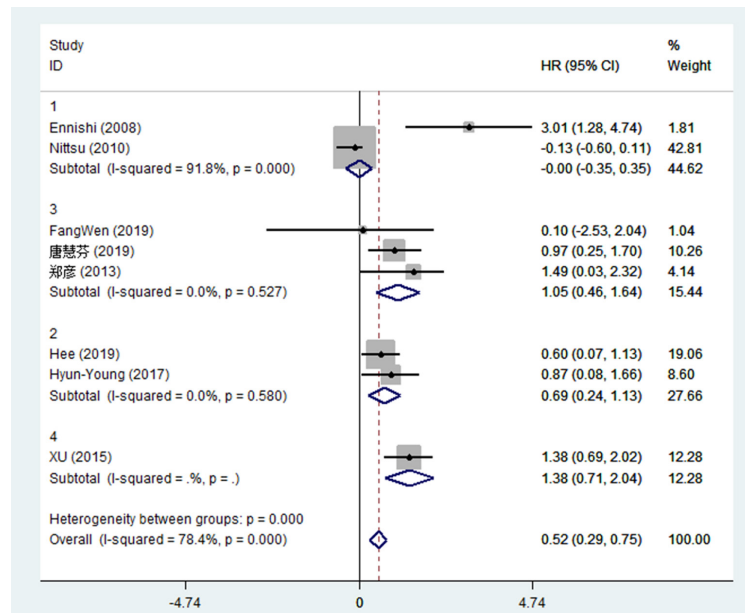


图5 OS亚组分析

Figure 5 Forest plot of the OS subgroup analysis

1, 日本; 2, 韩国; 3, 中国; 4, 美国。

1, Japan; 2, Korea; 3, China; 4, America.

3 讨论

本研究共纳入3 094名患者, CD5可能有助于弥漫大B细胞淋巴瘤患者的再分层。目前, 国内外研究的结果描述了CD5⁺ DLBCL患者的临床病理特征^[6-15,17-25], 包括性别、年龄、LDH水平、IPI评分、临床分期、体力状态、B症状、大包块、中枢神经系统复发、骨髓侵犯、OS、PFS、治疗方案等。但这些研究样本量少, 缺乏大样本的证实。本研究发现: 1) CD5⁺ DLBCL患者临床特征有: 年龄>65岁、临床III~IV期、国际预后指数IPI评分为3~5、体力状态评分<1; 2) 多见non-GCB亚型, 同时伴有BCL-2的高表达; 3) CD5⁺ DLBCL与较短的OS、PFS相关。

有研究指出CD5通过刺激IL-10的产生, 负反馈调节BCR诱导的可促进细胞死亡信号的产生, 从而使得B细胞得以长期存活^[21]。CD5⁺ DLBCL患者常见不良的临床表现包括IPI评分3~5和B症状。这些结果提示CD5表达可能有助于识别DLBCL中具有更高进展风险的患者。本研究发现CD5⁺患者同时伴有BCL-2的高表达。BCL-2过表达可引起肿瘤细胞对凋亡的抵抗, 而导致化疗耐药。Hu等^[18]研究指出, DLBCL中MYC⁺, BCL-2⁺在ABC亚型中更为频繁, 与侵袭性临床过程相关, 并且认为在预测R-CHOP治疗DLBCL患者预后中优于

细胞起源。Niitsu等^[11]在研究中均发现, BCL-2⁺在CD5⁺ DLBCL多于CD5⁻的DLBCL患者, 且存在BCL-2⁺的患者比只有CD5⁺的患者预后更差, 而在CD5⁻的患者中, BCL-2表达状态与患者预后无显著相关。Ennishi等^[6]指出在BCL-2⁺的DLBCL患者中肿瘤细胞CD5阴性的OS优于CD5阳性。在Tang^[14]研究中指出BCL2⁺的CD5⁺ DLBCL患者, 在使用利托昔单抗后没有改善预后。提示CD5与BCL-2可能存在未知的信号途径影响疾病进程。但是有研究^[7]指出DLBCL患者在使用作为临床常用的一线治疗R-CHOP方案时, BCL-2⁺的患者在PFS以及OS中没有从中获益, 而在以高剂量依托泊苷+R-CHOP方案形成非一线治疗的DA-EPOCH-R方案中获得更好的预后收益, 明显改善了DLBCL患者的PFS。在2019年Miyazaki团队^[26]研究指出DA-EPOCH-R/HD-MTX可能是II~IV期CD5⁺ DLBCL患者一线治疗方案。目前缺乏对CD5⁺ DLBCL患者BCL-2蛋白质表达及基因易位之间关系的研究, CD5⁺患者可以行常规BCL-2免疫组织化学检测, 并在有条件的情况下行FISH以检测BCL-2基因易位情况。对患者的临床治疗以提供更好的个体化治疗方案, 准确评估患者的预后情况。由于缺乏相关数据, 本文并未对MYC表达进行分析, 还需要进一步的研究来确定CD5与其他病理特征之间的相关性。

CD5⁺DLBCL患者的OS和PFS较CD5⁻患者更短。有研究^[11,20]指出以利妥昔单抗为基础的化疗可以改善CD5⁺DLBCL患者的临床结局,但与CD5⁻DLBCL患者相比,这种改善效果不明显。Thakral等^[20]研究指出R-EPOCH化疗方案对CD5⁺DLBCL患者的不良预后没有改善,CD5的表达仍然是R-EPOCH治疗DLBCL患者的独立预后因素。Xu-Monette等^[13]研究西方国家879例DLBCL患者CD5表达情况发现,接受标准R-CHOP治疗的CD5⁺DLBCL患者的OS比CD5⁻患者更短。Niitsu等^[11]对102例接受CHOP或R-CHOP方案治疗的CD5⁺DLBCL患者进行了分组观察,结果显示利妥昔单抗治疗组的4年PFS明显高于CHOP组,包含利妥昔单抗的治疗方案改善了患者的PFS,但OS并无改变,R-CHOP方案亦未能很好的降低其复发率。本文对中枢神经系统复发进行分析,提示CD5⁺DLBCL患者多见中枢神经系统复发,但无统计学意义,待临床大样本进行验证。Miyazaki等^[22]对原发CD5⁺DLBCL患者研究中发现,无论是否使用利妥昔单抗,均有12%的患者在治疗后出现中枢神经系统复发。柳喜洋等^[23]研究中指出使用利妥昔单抗无法改善CD5⁺患者中枢神经系统侵犯的预后,应加强中枢神经系统预防。张倩等^[24]认为应对CD5⁺患者常规进行中枢神经系统复发的预防。张建华等^[25]指出可以早期行大剂量甲氨喋呤强化、鞘内注射,或早期颅脑放疗作为CNS侵犯预防措施。

虽然敏感性分析和发表偏倚分析结果表明,本荟萃分析结果基本稳定,但在纳入文献方面尚存在以下局限性:1)采取广泛的检索策略,不能排除潜在的发表偏倚。2)检索语种为中文和英文,其他语种文献未能获得。3)参与研究的患者数量相对较少,大多数研究是在亚洲人群中进行,多为病例-对照研究。因此,需要更大规模严格设计的队列研究,特别是在西方国家数据,来证实这些结果。4)分析OS敏感性时发现,Niitsu等^[11]研究存在异质性,异质性来源可能是随访时间长,其中位随访时间为72个月,其余研究中位随访时间均<29个月,终点事件发生频率高。5)由于文献搜集等方面的原因,未对其他危险因素如病毒感染、Ki-67指数、MYC表达、化疗方案等预后相关因素进行分析,有待进一步研究。

参考文献

1. 李小秋,李甘地,高子芬,等.中国淋巴瘤亚型分布:国内多中心性病例10002例分析[J].诊断学理论与实践,2012,11(2):111-115.
2. LI Xiaoqi, LI Gandi, GAO Zifen, et al. Distribution pattern of lymphoma subtypes in China: A nationwide multicenter study of 10002 cases[J]. Journal of Diagnostics Concepts & Practice, 2012, 11(2): 111-115.
3. Matolcsy A, Chadburn A, Knowles DM. De novo CD5-positive and Richter's syndrome-associated diffuse large B cell lymphomas are genotypically distinct[J]. Am J Pathol, 1995, 147(1): 207-216.
4. Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, Young KH, O'Brien S. Recent advances in de novo CD5+ diffuse large B cell lymphoma[J]. Am J Hematol, 2013, 88(9): 798-802.
5. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
6. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis[J]. Stat Med, 2002, 21(11): 1539-1558.
7. Ennishi D, Takeuchi K, Yokoyama M, et al. CD5 expression is potentially predictive of poor outcome among biomarkers in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving rituximab plus CHOP therapy[J]. Ann Oncol, 2008, 19(11): 1921-1926.
8. Zhang F, Li L, Zhang L, et al. Prognostic analysis of CD5 expression in double-hit diffuse large B-cell lymphoma and effectiveness comparison in patients treated with dose-adjusted EPOCH plus rituximab/R-CHOP regimens[J]. Blood Lymphat Cancer, 2019, 9: 33-43.
9. Na HY, Choe JY, Shin SA, et al. Characteristics of CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma among Koreans: high incidence of BCL2 and MYC double-expressors[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0224247.
10. Kim HY, Jang MA, Kim HJ, et al. Clinical impact of CD5 expression in Korean patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood Res, 2017, 52(3): 193-199.
11. Yamaguchi M, Seto M, Okamoto M, et al. De novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 109 patients[J]. Blood, 2002, 99(3): 815-821.
12. Niitsu N, Okamoto M, Tamaru JI, et al. Clinicopathologic characteristics and treatment outcome of the addition of rituximab to chemotherapy for CD5-positive in comparison with CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. Ann Oncol, 2010, 21(10): 2069-2074.
13. Tagawa H, Suguro M, Tsuzuki S, et al. Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma[J]. Blood, 2005, 106(5): 1770-1777.
14. Xu-Monette ZY, Tu M, Jabbar KJ, et al. Clinical and biological significance of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma in Western countries[J]. Oncotarget, 2015, 6(8): 5615-5633.
15. Tang H, Zhou H, Wei J, et al. Clinicopathologic significance and

- therapeutic implication of de novo CD5+ diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematology*, 2019, 24(1): 446-454.
15. 郑彦, 马小波, 姜晶, 等. CD5表达是弥漫性大B细胞淋巴瘤的不利预后因素[J]. *中华病理学杂志*, 2012, 41(3): 156-160.
ZHENG Yan, MA Xiaobo, JIANG Jing, et al. CD5 expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Pathology*, 2012, 41(3): 156-160.
 16. Parmar MK, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints[J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815-2834.
 17. Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray[J]. *Blood*, 2004, 103(1): 275-282.
 18. Hu S, Xu-Monette ZY, Tzankov A, et al. MYC/BCL2 protein coexpression contributes to the inferior survival of activated B-cell subtype of diffuse large B-cell lymphoma and demonstrates high-risk gene expression signatures: a report from The International DLBCL Rituximab-CHOP Consortium Program[J]. *Blood*, 2013, 121(20): 4021-4250.
 19. Hyo R, Tomita N, Takeuchi K, et al. The therapeutic effect of rituximab on CD5-positive and CD5-negative diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2010, 28(1): 27-32.
 20. Thakral B, Medeiros LJ, Desai P, et al. Prognostic impact of CD5 expression in diffuse large B-cell lymphoma in patients treated with rituximab-EPOCH[J]. *Eur J Haematol*, 2017, 98(4): 415-421.
 21. Gary-Gouy H, Harriague J, Bismuth G, et al. Human CD5 promotes B-cell survival through stimulation of autocrine IL-10 production[J]. *Blood*, 2002, 100(13): 4537-4543.
 22. Miyazaki K, Yamaguchi M, Suzuki R, et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study in 337 patients treated by chemotherapy with or without rituximab[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1601-1607.
 23. 柳喜洋, 宋波, 张蕾, 等. 弥漫大B细胞淋巴瘤CD5表达与临床病理特征及疗效关系的研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(3): 217-220.
LIU Xiyang, SONG Bo, ZHANG Lei, et al. Relation between CD5 expression and the clinicopathologic features and therapeutic effect of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2013, 20(3): 217-220.
 24. 张倩, 张红宇, 钟凤鸾, 等. 原发CD5阳性的弥漫大B细胞淋巴瘤10例[J]. *中国实验血液学杂志*, 2013, 21(2): 399-402.
ZHANG Qian, ZHANG Hongyu, ZHONG Fengluan, et al. Clinical analysis of 10 patients with de novo CD5 positive diffuse large B cell lymphoma[J]. *Journal of Experimental Hematology*, 2013, 21(2): 399-402.
 25. 张建华, 王琨, 郑强, 等. 利妥昔单抗联合化疗治疗原发CD5阳性弥漫大B细胞淋巴瘤二例并文献复习[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2018, 27(1): 45-48.
ZHANG Jianhua, WANG Kun, ZHENG Qiang, et al. Rituximab combined with chemotherapy for treatment of primary CD5 positive diffuse large B-cell lymphoma: report of two cases and review of literature[J]. *Journal of Leukemia & Lymphoma*, 2018, 27(1): 45-48.
 26. Miyazaki K, Asano N, Yamada T, et al. DA-EPOCH-R combined with high-dose methotrexate in patients with newly diagnosed stage II-IV CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma: a single-arm, open-label, phase 2 study[J]. *Haematologica*, 2020, 105(9): 2308-2315.

本文引用: 马媛媛, 杨长志, 马东慎, 向臣希, 刘慧. CD5⁺弥漫大B细胞淋巴瘤的荟萃分析[J]. *临床与病理杂志*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.

Cite this article as: MA Yuanyuan, YANG Changzhi, MA Dongshen, XIANG Chenxi, LIU Hui. Meta-analysis of CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2021. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2021.