

## 新预后积分系统对血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤的预后评估意义

胡丽娟,张雅文,邱婷婷,朱锋,黄一虹\*

(徐州医科大学附属医院血液科,江苏 徐州 221002)

**摘要:目的** 探讨血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(AITL)的临床特征和预后影响因素,比较几种预后分层模型对其预后的评估价值。**方法** 回顾性分析 79 例 AITL 患者的临床资料,采用国际预后指数(IPI)、外周 T 细胞淋巴瘤预后指数(PIT)、AITL 预后指数(PIAI)评分及新建立的预后积分系统对患者进行危险分层。采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 回归模型进行生存及预后分析,受试者工作特征(ROC)曲线比较不同预后积分系统的预测价值。**结果** AITL 患者的中位发病年龄为 66(29~83)岁。可评估疗效的 73 例患者中,获得完全缓解 27 例(37.0%),部分缓解 20 例(27.4%),总体缓解率为 64.4%。中位总生存期(OS)为 17(1.0~107.0)个月,3 年和 5 年生存率分别 39.76%和 26.51%,3 年和 5 年无进展生存率分别为 23.58%和 17.33%。基于多因素分析不良预后因素为年龄>65 岁、ECOG 评分>1 分、C-反应蛋白(CRP)>20 mg/L 和预后营养指数(PNI)<44.35,建立一种新的预后积分系统,其在甄别低危及中低危、中高危及高危患者方面优于 IPI、PIT、PIAI 评分。在预测 AITL 患者 OS 和无进展生存期(PFS)的 ROC 曲线中,新预后积分系统的 AUC 分别为 0.825 9(95%CI 0.715 7~0.936 1)和 0.859 2(95%CI 0.751 3~0.967 0)。**结论** AITL 好发于高龄老年人,初诊时多为 III—IV 期,疾病进展快,疗效及预后较差。与 IPI、PIT 及 PIAI 评分相比,基于年龄>65 岁、ECOG 评分>1 分、CRP>20 mg/L 和 PNI<44.35 所建立的新预后积分系统预后评估价值更高,更有助于识别高危患者。

**关键词:**淋巴瘤, T 细胞性,血管免疫母细胞性;临床特征;生存率;预后模型;国际预后指数;外周 T 细胞淋巴瘤预后指数;AITL 预后指数

中图分类号:R551.2 文献标志码:A 文章编号:2096-3882(2024)08-0559-09

DOI:10.12467/j.issn.2096-3882.20240374

## Prognostic significance of different prognostic scoring systems on angioimmunoblastic T-cell lymphoma

HU Lijuan, ZHANG Yawen, QIU Tingting, ZHU Feng, HUANG Yihong\*

(Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China)

**Abstract: Objective** To explore the clinical characteristics and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL) and to compare the prognostic value of several stratification models for evaluating its prognosis. **Methods** A total of 79 AITL patients were selected and their clinical data were collected for retrospective analysis. The patients were stratified into risk categories based on the International Prognostic Index (IPI), the Prognostic Index for Peripheral T-cell Lymphoma (PIT), the AITL Prognostic Index (PIAI), and a newly established prognostic scoring system. Survival and prognostic analyses were performed using the Kaplan-Meier method and Cox regression model. Receiver operating characteristic (ROC) curves were plotted to compare the predictive value of different prognostic scoring systems. **Results** The median age at onset was 66 years (29-83 years). Among the 73 evaluable patients, 27 (37.0%) achieved complete remission, 20 (27.4%) achieved partial remission, and the objective response rate was 64.4%. The median overall survival (OS) was 17 months (1.0-107.0 months), with 3-year and 5-year OS rates of 39.76% and 26.51%, respectively. The 3-year and 5-year progression-free survival (PFS) rates were 23.58% and 17.33%, respectively. Based on multivariate analysis, poor prognostic factors included age >65 years, ECOG score >1,

基金项目:国家自然科学基金(82170187)

\* 通信作者, E-mail: hxr1583@sina.com

C-reactive protein (CRP) >20 mg/L, and prognostic nutritional index (PNI) <44.35. The new prognostic scoring system was established, which performed better at distinguishing low, low to medium, medium to high and high risk patients than the IPI, PIT, and PIAI scores. The area under the curve (AUC) for the new prognostic scoring system was 0.825 9 (95% CI 0.715 7-0.936 1) for OS and 0.859 2 (95% CI 0.751 3-0.967 0) for PFS. **Conclusions** AITL predominantly affects advanced elderly patients, with most diagnosed at stage III-IV, and the disease progresses rapidly with poor treatment outcomes and prognosis. Compared with the IPI, PIT, and PIAI scores, the newly established prognostic scoring system, based on age >65 years, ECOG score >1, CRP >20 mg/L, and PNI <44.35, offers higher diagnostic accuracy and is better suited for identifying high-risk patients.

**Key words:** lymphoma, T-cell, angioimmunoblastic; clinical characteristics; survival rate; prognostic model; International Prognostic Index; Prognostic Index for Peripheral T-cell Lymphoma; AITL Prognostic Index

血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL) 是一类相对罕见的起源于滤泡辅助 T 细胞 (follicular helper T cell, TFH) 恶性转化的侵袭性外周 T 细胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma, PTCL) 的一种亚型。AITL 约占非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 的 1%~2%, 约占每年新诊断 PTCL 病例的 1/5<sup>[1-2]</sup>。AITL 组织学来源和发病机制独特, 具有“多面、善变”淋巴瘤的临床特点, 诊断时多已进入疾病进展期, 对目前治疗策略的反应性差, 5 年总生存率不足 30%<sup>[3]</sup>。目前尚无统一的标准治疗方案及明确的预后影响因素, 也没有公认的生物标志物和预后评估模型对 AITL 患者的疗效和预后进行有效评估。关于 AITL 预后分层模型分层能力优劣的比较研究很少。本研究以目前关于 AITL 相关危险因素的共识为基础, 回顾性分析徐州医科大学附属医院 79 例 AITL 患者的临床特征, 进一步探讨影响 AITL 患者预后的因素, 以期建立一种新的预后模型, 并对比不同预后积分系统在 AITL 患者中的预后评估价值, 为 AITL 患者的治疗选择和预后判断提供理论依据, 从而避免过度治疗和治疗不足带来的不良后果。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2015 年 1 月—2022 年 10 月于徐州医科大学附属医院诊治的 79 例 AITL 患者的临床资料。病理诊断均符合 2016 年 WHO 造血和淋巴组织肿瘤分类标准<sup>[4]</sup>。纳入标准: ①经手术切除或立体定位后取得肿瘤组织进行病理学及免疫组织化学检查确诊为 AITL 的初治患者, 并且完善骨髓穿刺和(或)组织检查及相关影像学检查等; ②临床及随访资料完整。排除标准: ①非初治的 AITL 患者; ②临床随访资料不完整及失访者; ③合并其他恶性肿瘤的 AITL 患者。

## 1.2 研究方法

1.2.1 观察指标 收集患者性别、年龄、B 症状、骨髓浸润、结外受累、浆膜腔积液、活动状态评分 (eastern cooperative oncology group, performance status, ECOG-PS)、Ann Arbor 分期、血常规、肝肾功能、凝血功能指标、乳酸脱氢酶 (LDH)、 $\beta_2$  微球蛋白 ( $\beta_2$ -MG)、EB 病毒 (EBV)-DNA 定量、C-反应蛋白 (CRP)、免疫组织化学、部分基因检测等结果, 以及治疗方案、治疗前后影像学评估、生存时间和影响患者预后的相关指标。预后营养指数 (prognostic nutritional index, PNI) 计算公式<sup>[5]</sup>:  $PNI = \text{血清白蛋白}(\text{g/L}) + 5 \times \text{淋巴细胞计数}(\times 10^9/\text{L})$ 。

1.2.2 治疗方案 62 例患者 (84.9%) 给予一线 CHOP (环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松) 方案或 CHOP 样 (CHOPE, Hyper-CVAD, DA-EPOCH) 方案化疗, 每 3 周 1 次, 至少 4 个周期。其中 5 例 (6.8%) 初治同时联合西达本胺治疗, 7 例 (9.6%) 在疗程结束后给予西达本胺维持治疗。11 例 (15.1%) 采用不含蒽环类药物、以吉西他滨和铂类药物为基础的 GDPT (吉西他滨+顺铂+地塞米松+沙利度胺), DICE (地塞米松+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷), GemOx (奥沙利铂+吉西他滨+培门冬酶) 方案。每 2 个周期评价 1 次疗效。复发或进展的 AITL 采用二线方案行挽救化疗, 包括 ESHAP、ICE、DHAP 等方案, 11 例联合西达本胺治疗, 其他联合方案有 BV (维布妥昔单抗)+CHP 等。5 例患者接受了自体造血干细胞移植 (autologous stem cell transplantation, ASCT), 2 例患者分别接受了异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 和嵌合抗原受体 T 细胞 (chimeric antigen receptor-T cell, CAR-T) 疗法。治疗结束后, 开始 2 年每 3 个月复查 1 次血常规、血生化、淋巴结超声及 CT 或核磁共振等, 以后 3 年每 6 个月复查 1 次。

1.2.3 疗效评估 疗效评价均采用 Cheson 淋巴瘤评价标准<sup>[6]</sup>,分为:完全缓解/完全缓解未确认(complete remission/complete remission unconfirmed, CR/CRu)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)及疾病进展(progressive disease, PD)。总体有效率(overall response rate, ORR) = (CR/CRu+PR)例数/总例数×100%。

1.2.4 预后危险度分层 预后评分采用国际预后指数(international prognostic index, IPI)、PTCL 预后指数(prognostic index for peripheral T-cell lymphoma, PIT)、AITL 预后指数(prognostic index for AITL, PIAI)进行评分,根据评分结果进行预后危险度分层。IPI 评分:0~1 分为低危,2 分为中低危,3 分为中高危,4~5 分为高危;PIT 评分:0 分为 1 组,1 分为 2 组,2 分为 3 组,3~4 分为 4 组;PIAI 评分:0~1 分为低危,2 分为中低危,3 分为中高危,4~5 分为高危。

1.2.5 随访 查询住院电子病历系统及门诊记录和电话随访,以 2024 年 2 月或患者死亡时间为观察随访截止时间。总生存期(OS)定义为从诊断之日起至任何原因死亡或未次随访时间。无进展生存期(PFS)定义为从诊断之日起至第 1 次出现疾病进展或复发,或未次随访时间。随访日期单位为“月”。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 26.0 软件处理并分析数据,GraphPad Prism 9.0 软件绘图。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间比较采用 Log-rank 检验,Cox 回归模型进行多因素分析,受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线评估不同预后积分系统的预后评估价值。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基线临床特征 79 例 AITL 患者中男 47 例,女 32 例,男女比例 1.47 : 1,中位发病年龄 66(29~83)岁,>65 岁者 48 例(60.8%)。首发症状以无痛性淋巴结肿大最常见,其次为发热、皮疹或皮肤瘙痒、咳嗽憋喘、腹痛腹胀和皮肤瘀斑等。其中 73 例(92.4%)累及≥3 个浅表淋巴结区,43 例(54.4%)有纵隔淋巴结肿大,41 例(51.9%)有腹腔淋巴结肿大,20 例(25.3%)患者持续发热超过 1 周,9 例(11.2%)为 39℃ 以上的高热患者,46 例(58.2%)出现肝脾肿大,16 例(20.3%)出现皮疹等皮肤病变。初诊时 Ann Arbor 分期 III—IV 期 73 例(92.4%),有 B 症状者 45 例(57.0%),ECOG 评分>

1 分 12 例(15.2%),结外累及数目≥2 个 15 例(19.0%),骨髓受累 15 例(19.0%),42 例(53.2%)合并浆膜腔积液,7 例(8.9%)合并自身免疫性溶血性贫血,4 例(5.1%)合并噬血细胞综合征(hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)。实验室检查异常:血红蛋白(HB) < 120 g/L 者 49 例(62.0%),血小板计数(PLT) <  $150 \times 10^9/L$  者 37 例(46.8%),糖化血红蛋白(ALC)减少 43 例(54.4%),CRP > 20 mg/L 者 46 例(58.2%),PNI < 44.35 者 54 例(68.4%),白蛋白水平低者 21 例(26.6%),LDH 水平升高者 61 例(77.2%), $\beta_2$ -MG 水平升高者 55 例(69.6%),多克隆球蛋白血症 51 例(64.6%)。

2.2 免疫组化及基因检测 免疫组化检测全部病例符合 TFH 的表型特点,77 例(97.5%)患者肿瘤细胞 CD3 阳性,71 例(98.6%)表达 CD4,68 例(98.6%)表达 CD5,44 例(91.7%)CD7 阳性,54 例(74.0%)CD10 阳性。38 例(63.3%)细胞质 CXCL13 表达呈阳性,59 例(74.7%)细胞表面和细胞质 PD-1 表达呈阳性,30 例(38.0%)患者 EBER-ISH 不同程度检出 EBV。71 例(95.9%)滤泡树突细胞检测到 CD21、CD23、CD35 表达呈阳性。按诊断需要,9 例(81.8%)患者 TCR 基因重排阳性,7 例行基因检测,3 例(42.9%)至少有 1 个以上突变,RHOA 突变 5 例(71.4%),IDH2 突变 1 例(14.3%),未发现 TP53、EP300 等基因突变,而 RHOA 突变的 5 例中 2 例有 TET2 突变,1 例合并 IDH2 突变,1 例有 DNMT3A 突变。

2.3 疗效及生存分析 6 例患者病情进展迅速,未行化疗或行姑息性支持治疗。可评估疗效的 73 例患者中 27 例(37.0%)获得 CR,20 例(27.4%)获得 PR,ORR 为 64.4%。一线治疗方案中,采用 CHOP 或 CHOP 样方案 CR 率和 PR 率分别为 40.3%和 27.4%,ORR 为 67.7%,采用不含蒽环类药物联合化疗组 CR 率和 PR 率分别为 18.2%和 27.3%,ORR 为 45.5%,2 组 ORR 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。联合西达本胺治疗的有 16 例患者(11 例在 PD 或复发后应用),其中有 5 例获得缓解,2 例 SD,9 例死亡,ORR 为 31.3%。5 例 ASCT 的患者中,2 例获得 CR,3 例复发,其中 1 例复发患者双次移植后最终死亡。1 例 allo-HSCT 的患者仍处于疾病缓解状态。1 例 CAR-T 治疗的患者因病情进展最终死亡。47 例获得缓解的患者中 12 例(25.5%)获得持续缓解,5 例(10.6%)出现疾病复发或进展;随访结束时 30 例(63.8%)死亡。73 例患者中位随访时间为 64

(17.0~110.0)个月,中位 OS 为 17 (1.0~107.0)个月,3 年和 5 年生存率分别为 39.76%和 26.51%;中

位 PFS 为 11(1.0~107.0)个月,3 年和 5 年无进展生存率分别为 23.58%和 17.33%。见图 1。

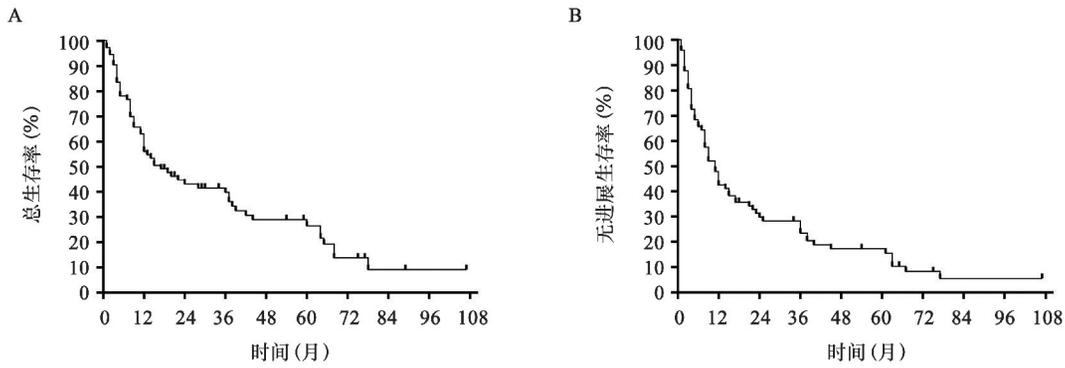


图 1 患者总生存期(A)及无进展生存期(B)

2.4 预后影响因素分析 根据 ROC 曲线(图 2)计算出 PNI 的最佳截断值(灵敏度+特异度-1)为 44.35。单因素分析结果显示,年龄、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、PLT、CRP、LDH、白蛋白和 PNI 是影响患者 OS 的不良预后因素( $P < 0.05$ );Ann Arbor 分期、ECOG 评分、浆膜腔积液、CRP、LDH、PLT、白蛋白和 PNI 是影响患者 PFS 的不良预后因素( $P < 0.05$ )。将影响患者 OS/PFS 的预后因素分别纳入 Cox 回归模型,多因素分析结果显示,年龄 $>65$ 岁和 PNI $<44.35$ 是影响 OS 的独立不良预后因素,ECOG 评分 $>1$ 分和 CRP $>20$  mg/L 是影响 PFS 的独立危险因素。见表 1。

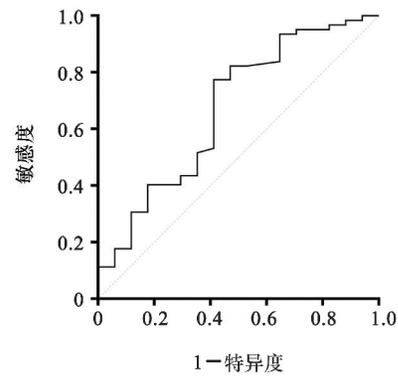


图 2 PNI 的 ROC 曲线

表 1 不同因素对 AITL 患者 OS 及 PFS 的影响

临床特征	OS				PFS			
	单因素		多因素		单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
性别(男性)	0.773 (0.463~1.289)	0.323			0.821 (0.509~1.324)	0.419		
年龄(>65岁)	2.028 (1.178~3.490)	0.011	1.887 (1.020~3.488)	0.043	1.239 (0.764~2.010)	0.386		
Ann Arbor 分期(Ⅲ—Ⅳ期)	3.271 (1.009~10.600)	0.048	1.572 (0.384~6.435)	0.530	4.611 (1.425~14.927)	0.011	2.184 (0.603~7.908)	0.234
B 症状(有)	1.410 (0.841~2.364)	0.192			1.485 (0.914~2.413)	0.110		
结外累及数目(>1)	1.733 (0.942~3.190)	0.077			1.445 (0.809~2.581)	0.213		

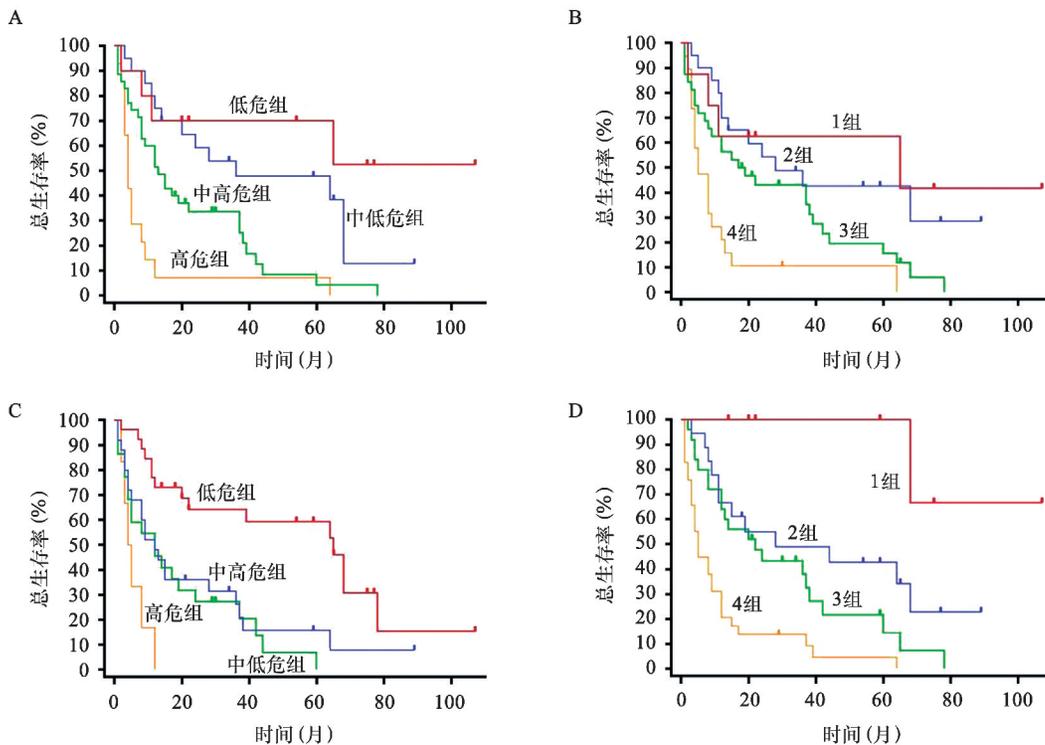
续表 1

临床特征	OS				PFS			
	单因素		多因素		单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
ECOG 评分(>1)	2.408 (1.237~4.689)	0.010	1.523 (0.715~3.245)	0.275	2.609 (1.371~4.963)	0.003	2.328 (1.115~4.862)	0.025
骨髓浸润(有)	1.728 (0.939~3.180)	0.079			1.492 (0.835~2.667)	0.176		
浆膜腔积液(有)	1.682 (0.995~2.841)	0.052			1.845 (1.109~3.069)	0.018	1.130 (0.634~2.012)	0.679
皮疹(有)	0.847 (0.458~1.568)	0.598			0.641 (0.349~1.179)	0.152		
Ki67(≥50%)	0.952 (0.548~1.654)	0.862			0.905 (0.539~1.518)	0.704		
PD-1(阳性)	1.670 (0.702~3.973)	0.246			1.300 (0.611~2.765)	0.495		
EBER(阳性)	0.788 (0.437~1.421)	0.428			0.853 (0.496~1.466)	0.565		
WBC(>10×10 <sup>9</sup> /L)	1.799 (0.994~3.256)	0.052			1.479 (0.842~2.598)	0.173		
ALC(>1.0×10 <sup>9</sup> /L)	1.232 (0.748~2.030)	0.413			0.947 (0.592~1.514)	0.821		
EOS(>0.5×10 <sup>9</sup> /L)	1.756 (0.965~3.193)	0.065			1.640 (0.925~2.908)	0.091		
HB(<120 g/L)	1.070 (0.639~1.792)	0.798			1.115 (0.691~1.800)	0.656		
PLT(<150×10 <sup>9</sup> /L)	2.514 (1.462~4.323)	0.001	1.592 (0.838~3.025)	0.156	2.029 (1.235~3.334)	0.005	1.189 (0.650~2.176)	0.574
CRP(>20 mg/L)	2.129 (1.246~3.636)	0.006	1.734 (0.900~3.341)	0.100	2.768 (1.636~4.683)	<0.001	2.069 (1.133~3.780)	0.018
PNI(<44.35)	3.975 (2.067~7.644)	<0.001	2.265 (1.053~4.870)	0.036	2.525 (1.456~4.376)	0.001	1.447 (0.790~2.649)	0.232
LDH(>245 U/L)	2.331 (1.172~4.638)	0.016	1.337 (0.632~2.828)	0.447	1.857 (1.010~3.417)	0.047	1.307 (0.667~2.563)	0.435
白蛋白(<30 g/L)	2.912 (1.651~5.135)	<0.001	1.102 (0.526~2.307)	0.797	2.526 (1.472~4.333)	0.001	1.086 (0.554~2.127)	0.810
IgA(>4 g/L)	0.863 (0.496~1.503)	0.603			0.782 (0.463~1.320)	0.357		
EBV DNA(≥5×10 <sup>3</sup> )	1.408 (0.848~2.337)	0.186			1.364 (0.850~2.189)	0.198		
β2-MG(≥3 000 μg/L)	1.421 (0.812~2.487)	0.218			1.379 (0.818~2.325)	0.228		

2.5 预后积分系统的分析 本研究基于多因素预后分析中影响 AITL 患者 OS 或 PFS 的独立危险因素(年龄>65 岁、ECOG 评分>1 分、CRP>20 mg/L 和 PNI<44.35),建立了新的预后积分系统,并将 AITL 患者分为 4 个危险组(每项危险因素计 1 分,得分之和记为新的预后积分系统的积分):0 分为 1 组,1 分为 2 组,2 分为 3 组,3~4 分为 4 组。

在低危组与中低危组(PIT 评分及新预后积分系统 1 组与 2 组)中,以 PIAI 评分及新预后积分系统分组的 AITL 患者 OS 差异明显(PIAI 评分与新的预后积分系统 HR 分别为 2.520 与 6.539),以 IPI 及 PIT 评分分组的 AITL 患者 OS 的差异无统计学

意义,这表明 PIAI 评分及新预后积分系统对低危和中低危患者的甄别能力优于 IPI 及 PIT 评分,且新预后积分系统的甄别能力更胜一筹。在中高危组与高危组(PIT 评分及新预后积分系统 3 组与 4 组)中,以 IPI、PIT 评分及新预后积分系统分组的 AITL 患者 OS 的差异均有统计学意义(IPI、PIT 评分与新的预后积分系统 HR 分别为 1.979、1.950 与 2.280),以 PIAI 评分分组的 AITL 患者 OS 的差异无统计学意义,这提示新预后积分系统在甄别中高危与高危患者的能力上优于 IPI、PIT 及 PIAI 评分。见图 3。



A. IPI; B. PIT; C. PIAI; D. 新预后积分系统

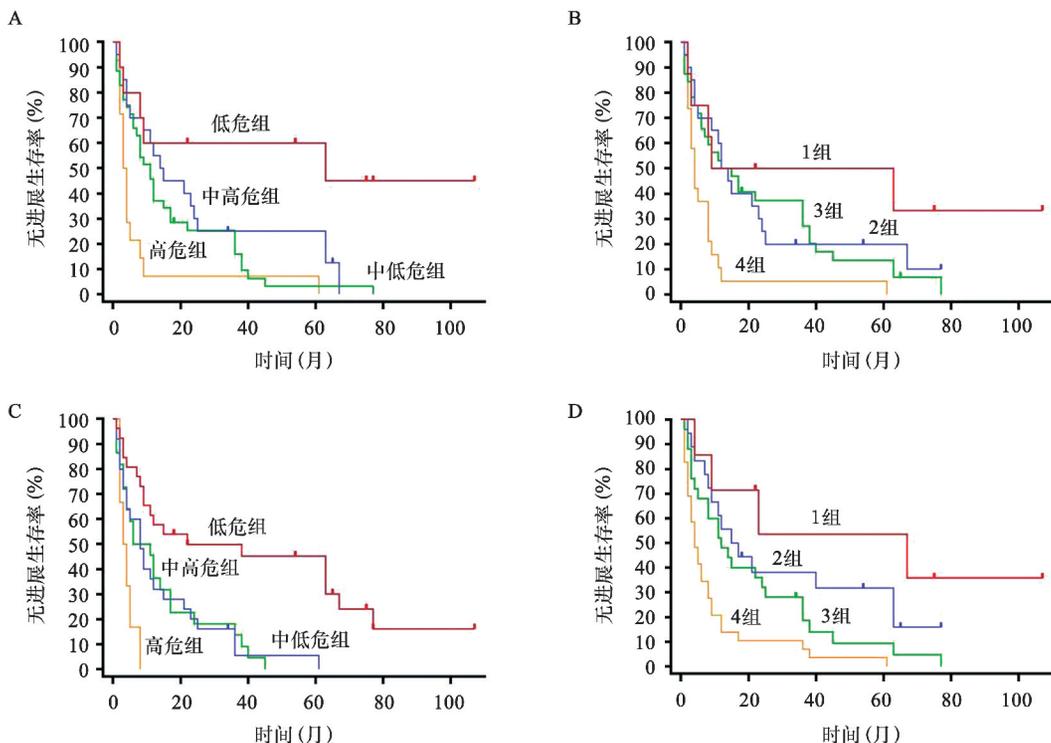
图 3 以不同预后积分系统分组的 AITL 患者 OS 的比较

PIAI 评分的低危组与中低危组 AITL 患者 PFS 的差异有统计学意义(HR 为 2.415),4 种预后积分系统中高危组与高危组(3 组和 4 组)AITL 患者 PFS 的差异有统计学意义(IPI、PIT、PIAI 评分与新的预后积分系统 HR 分别为 1.877、2.165、2.399 与 1.899)。其余组间差异均无统计学意义。这提示 PIAI 评分对于低危及高危患者 PFS 的甄别效果较好(图 4)。

采用 ROC 曲线下 AUC 比较 4 种预后积分系统预测生存率的敏感度和特异度。对于 AITL 患者 OS 的预测,新的预后积分系统的 AUC 值为 0.825 9 (95%CI 0.715 7~0.936 1),优于其他 3 种预后积分系统(IPI 评分 AUC 值 0.795 5, 95%CI 0.681 2~0.909 9; PIT 评分 AUC 值 0.753 3, 95%CI 0.625 2~0.881 4; PIAI 评分 AUC 值 0.755 7, 95%CI 0.626 4~0.884 9);对于 AITL 患者的 PFS 预测,

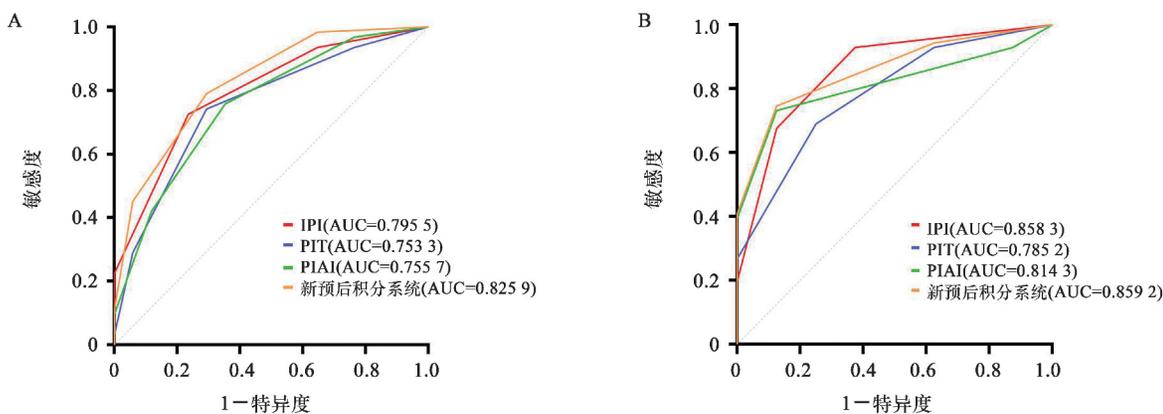
新的预后积分系统的 AUC 值为 0.859 2 (95% CI 0.751 3~0.967 0),也优于其他 3 种预后积分系统 (IPI 评分 AUC 值 0.858 3, 95%CI 0.721 8~0.994 7;

PIT 评分 AUC 值 0.785 2, 95%CI 0.631 8~0.938 6; PIAI 评分 AUC 值 0.814 3, 95% CI 0.704 3~0.924 2)。见图 5。



A. IPI; B. PIT; C. PIAI; D. 新预后积分系统

图 4 以不同预后积分系统分组的 AITL 患者 PFS 的比较



A. OS; B. PFS

图 5 不同预后积分系统预后预测的 ROC 曲线

### 3 讨论

AITL 表现出独特的免疫过度激活,临床症状多变,常合并自身免疫病,病程呈侵袭性进展,常规治疗方案复发率高,预后较其他类型差,治疗难度

大<sup>[7-8]</sup>。本研究观察到 AITL 患者中位年龄 66 岁,初诊时 92.4%的病例分期为 III—IV 期,57%的患者存在 B 症状,53.2%的患者合并浆膜腔积液,62.0%的患者存在贫血,77.2%的患者有 LDH 水平升高,这些临床特点都与 GELA 试验<sup>[7]</sup>的研究结果一致,也

与其他文献报道相似<sup>[9-11]</sup>。值得一提的是,本研究4例AITL患者先以严重的HLH首发,其中2例早期死亡,这也提示恶性肿瘤作为HLH最重要的潜在诱因,在疾病早期不应过度纠结于HLH背后隐藏的原发性疾病,尽早开始挽救治疗可能会降低早期病死率。

近年有研究认为,CRP水平是侵袭性NHL和霍奇金淋巴瘤的重要预后因子<sup>[12-13]</sup>;Koyama等<sup>[14]</sup>报道的39例AITL预后研究发现CRP与不良预后相关。本研究中CRP升高的分布状况与国内的研究<sup>[15]</sup>及日本Tokunaga等<sup>[16]</sup>报道的一项多中心研究均相似。因此本研究认为CRP水平可作为AITL的独立预后因素。PNI最初由Buzby等<sup>[5]</sup>提出,用于评估胃肠道手术患者的免疫营养状态及手术风险,后来研究发现,PNI可以对患者全身营养状况和炎症指标进行综合评估,并用以预测各种疾病尤其是肿瘤类疾病的预后。既往研究表明PNI对弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患者有预后预测价值。本研究通过ROC曲线分析获取PNI的临界值为44.35,79例患者中PNI<44.35者54例(68.4%),结果发现,低PNI的患者比高PNI的患者具有更短的PFS和OS,多因素分析表明PNI具有较强的预后预测能力,因此PNI水平可以作为评估AITL患者预后的指标。

本研究中可评估疗效的73例AITL患者采用CHOP或CHOP样方案CR率为40.3%,ORR为67.7%,5年生存率为26.51%,与以往报道基本一致<sup>[3,17]</sup>。d'Amore等<sup>[18]</sup>进行的一项前瞻性研究对CHOPE方案化疗达CR/PR的PTCL患者进行ASCT治疗,其5年生存率和无进展生存率分别为51%和44%,而AITL患者5年生存率和无进展生存率可达52%和49%。本研究中5例患者行ASCT,其中有2例获得CR,3例复发,ASCT后复发率为60%,与之前报道的ASCT后复发或难治的发生率较高一致。Epperla等<sup>[19]</sup>对249例首次接受allo-HSCT的AITL患者进行了分析,4年生存率及无进展生存率为56%及49%,且复发的风险在移植后2年逐渐趋于平稳,ASCT后失败及难治复发AITL患者也可以获得长期缓解。本研究中仅有1例患者行allo-HSCT,现仍处于疾病缓解状态,因此对化疗敏感的AITL患者来说,allo-HSCT仍是可靠的治愈手段。CAR-T免疫疗法是一种抗肿瘤的新型精准靶向疗法,本研究中有1例难治复发患者行CAR-T治疗,但最终因病情进展而死亡。AITL中TFH细胞

来源于CD4+T细胞,Pinz等<sup>[20]</sup>提出了使用CAR修饰的NK细胞靶向CD4的新方法;因此,使用抗CD4CAR-NK/T细胞治疗CD4+T细胞恶性肿瘤,尤其是AITL患者,可能成为一种新的有效策略。

积极寻找可靠的预后评估指标及更加有效的预后积分系统对不同危险度的患者进行危险分层对于治疗方案选择和预后判断至关重要。IPI评分主要用于侵袭性B细胞NHL,尤其是DLBCL的预后评估,PIT评分主要用于PTCL-NOS患者的预后评估。有研究认为IPI及PIT评分与AITL患者的生存无相关性或呈负相关<sup>[7,21]</sup>,IPI不能很好地区分低危和中低危、中高危和高危患者<sup>[22]</sup>。但也有研究肯定了IPI及PIT评分在AITL患者中的预后评估价值<sup>[16,23]</sup>。由于IPI评分和PIT评分在评估AITL患者预后危险分层方面作用较为有限<sup>[24]</sup>,Federico等<sup>[9]</sup>根据年龄、ECOG评分、结外侵犯部位数、B症状及血小板计数5个因素创建了PIAI评分,发现与IPI及PIT评分相比,PIAI评分更能识别AITL患者的低危亚群。Sun等<sup>[25]</sup>基于初始诊断时是否存在浆液腔积液和肺炎建立了新预后积分系统,并发现其与IPI及PIT评分相比具有更好的诊断准确性,但不能有效描述各种患者的危险分层。本研究基于几个简单且易于获取的临床参数建立新的预后积分系统。研究发现以IPI及PIT评分分组的低危组与低中危组的AITL患者OS的差异不明显,不能很好地甄别低危及低中危患者,而以PIAI评分及新的预后积分系统分组的低危组与低中危组的AITL患者OS的差异明显,且新的预后积分系统区分能力更胜一筹。以新的预后积分系统分组的中高危组及高危组的AITL患者OS的差异明显,且其甄别能力优于IPI及PIT评分,PIAI评分的中高危组及高危组间OS差异不明显。研究还显示,新的预后积分系统预测AITL患者OS和PFS的ROC曲线下面积大于其余3种预后积分系统,提示新的预后积分系统具有更好的预后评估效能。

综上,我们建立的简易预后积分系统区分低危及低中危患者的能力优于PIAI评分,甄别高危及中高危的危险区分能力显示出较好的优势,在指导个体化精准治疗和预后分析方面具有重要价值。不足之处在于,本研究资料为单中心回顾性研究,且样本数量偏少,资料统计分析可能存在一定偏倚;寻找可靠的预后评价指标并精准分层,尚有待多中心、大样本、前瞻性的临床研究进一步探讨和验证。

## 参考文献:

- [1] Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2020, 34(10):2592-2606.
- [2] Yabe M, Dogan A, Horwitz SM, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 176:99-126.
- [3] Advani RH, Skrypets T, Civallero M, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell Project [J]. *Blood*, 2021, 138(3):213-220.
- [4] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2375-2390.
- [5] Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery [J]. *Am J Surg*, 1980, 139(1):160-167.
- [6] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3067.
- [7] Broccoli A, Zinzani PL. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Hematol Oncol Clin N*, 2017, 31(2):223-238.
- [8] Mosalpuria K, Bociek RG, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma management [J]. *Semin Hematol*, 2014, 51(1):52-58.
- [9] Federico M, Rudiger T, Bellei M, et al. Clinicopathologic characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma: analysis of the international peripheral T-cell lymphoma project [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(2):240-246.
- [10] Vose J, Armitage J, Weisenburger D, et al. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25):4124-4130.
- [11] 陈伟,孔庆玲,曹江,等. 纯红细胞再生障碍性贫血为主要表现的血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤 [J]. *徐州医学院学报*, 2015, 35(11):733-736.
- [12] Herishanu Y, Perry C, Braunstein R, et al. Early-mid treatment C-reactive protein level is a prognostic factor in aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Eur J Haematol* 2007, 79:150-154.
- [13] Da Silveira da Rocha TMB, Miranda Silva ALP, Fortier SC, et al. Evaluation correlates C-reactive protein with advanced stage Hodgkin's lymphoma and response to treatment in a tertiary university hospital in Brazil [J]. *Rev Bras Da Hematol Hemoterapia*, 2015, 37:242-246.
- [14] Koyama S, Fujisawa S, Watanabe R, et al. Serum ferritin level is a prognostic maker in patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39:112-117.
- [15] Li Y, Yang C, Mao L, et al. Clinical characteristics of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in China and C-reactive protein as an independent prognostic factor [J]. *Medicine*, 2017, 96(39):e8091.
- [16] Tokunaga T, Shimada K, Yamamoto K, et al. Retrospective analysis of prognostic factors for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a multicenter cooperative study in Japan [J]. *Blood*, 2012, 119(12):2837-2843.
- [17] Liu W, Ji X, Song Y, et al. Improving survival of 3 760 patients with lymphoma: experience of an academic center over two decades [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(11):3765-3774.
- [18] d'Amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25):3093-3099.
- [19] Epperla N, Ahn KW, Litovich C, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation provides effective salvage despite refractory disease or failed prior autologous transplant in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a CIBMTR analysis [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):6.
- [20] Pinz KG, Yakaboski E, Jares A, et al. Targeting T-cell malignancies using anti-CD4 CAR NK-92 cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(68):112783-112796.
- [21] Rüdiger T, Weisenburger DD, Anderson JR, et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project [J]. *Ann Oncol*, 2002, 13(1):140-149.
- [22] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard international prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20 + B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(14):2373-2380.
- [23] Wei C, Li W, Qin L, et al. Clinicopathologic characteristics, outcomes, and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in China [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(4):3987-3998.
- [24] Hong H, Fang X, Wang Z, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a prognostic model from a retrospective study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2018, 59(12):2911-2916.
- [25] Sun J, He S, Cen H, et al. A novel prognostic model for angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study of 55 cases [J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(5):30006052110132.

收稿日期:2024-05-22 修回日期:2024-07-03

本文编辑:程春开