

· 临床研究 ·

202例外周T细胞淋巴瘤临床特征分析及预后新模型建立

李文艺, 申浩睿, 汤菁, 梁金花, 尹华, 王莉, 徐卫*

南京医科大学第一附属医院血液科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的: 外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphomas, PTCL)是一组异质性的非霍奇金淋巴瘤, 本研究旨在探索PTCL患者的临床特征, 寻找影响无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)的新指标, 建立新的预后模型。方法: 回顾性分析2009年7月—2021年9月于南京医科大学第一附属医院就诊的202例PTCL患者的临床资料, 采用Kaplan-Meier法、单因素和多因素Cox回归分析等进行生存分析和预后因素评估。结果: 所有PTCL患者中位PFS与OS分别为11个月和43个月。血红蛋白(hemoglobin, Hb)正常患者的中位PFS(44个月 vs. 9个月, $P < 0.001$)和中位OS(83个月 vs. 24个月, $P=0.002$)均优于Hb水平低于正常的患者。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分 >1 ($P=0.009$)和Hb水平低于正常($P=0.007$)是PFS的独立危险因素, 年龄 >60 岁($P=0.015$)和ECOG评分 >1 ($P=0.002$)是OS的独立危险因素。Hb水平联合国际预后指数(international prognostic index, IPI)和T细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index for T-cell lymphoma, PIT)评分提高了预测PFS的准确性。结论: Hb水平可以作为评估PTCL患者预后的指标, Hb水平联合IPI和PIT可以提高预测PTCL患者预后的准确性。

[关键词] 外周T细胞淋巴瘤; 血红蛋白; 预后; 生存

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2023)03-365-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20230310

Analysis of clinical characteristics and establishment of a new prognostic model in 202 cases with peripheral T-cell lymphomas

LI Wenyi, SHEN Haorui, TANG Jing, LIANG Jinhua, YIN Hua, WANG Li, XU Wei*

Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** Peripheral T-cell lymphomas (PTCL) is a heterogeneous group of non-Hodgkin's lymphomas. The current study aims to analyze the clinical features of PTCL patients, and explore new factors that affected the progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), with which to establish new prognostic models. **Methods:** The clinical data of 202 patients with PTCL from the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University between July 2009 and September 2021 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier method, univariate and multivariate Cox regression analysis were performed for the survival analysis and prognostic factor evaluation. **Results:** The median PFS and OS of all PTCL patients were 11 months and 43 months respectively. Patients with lower level of hemoglobin (Hb) showed shorter PFS (9 months vs. 44 months, $P < 0.001$) and OS (24 months vs. 83 months, $P=0.002$) than patients with normal level of Hb. The ECOG scores >1 ($P=0.009$) and lower Hb level ($P=0.007$) were independent risk factors for PFS. Age >60 years ($P=0.015$) and the ECOG score >1 ($P=0.002$) were independent risk factors for OS. International prognostic index (IPI) or prognostic index for T-cell lymphoma (PIT) combined with the Hb level improved the accuracy of predicting PFS of patients with PTCL. **Conclusion:** The level of Hb may be a good candidate for predicting prognosis of patients with PTCL. The Hb level combined with IPI and PIT can improve the ability to predict prognosis of patients with PTCL.

[Key words] peripheral T-cell lymphoma; hemoglobin; prognosis; survival

[J Nanjing Med Univ, 2023, 43(03): 365-370]

[基金项目] 国家自然科学基金(81770166)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xuwei10000@hotmail.com

外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)是一组异质性的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas, NHL),最常见的类型包括血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)、PTCL-非特指型(PTCL, not otherwise specified, PTCL-NOS)、间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)和肠道T细胞淋巴瘤。在西方国家,PTCL占有所有NHL的5%~10%;而在亚洲,PTCL发病率更高,为15%~20%^[1-2]。不同类型PTCL具有不同的免疫表型、遗传特征和临床表现,与B细胞淋巴瘤相比,其对化疗的敏感性较低,并且患者生存率低^[3-4]。尽管引入了基于蒽环类药物的化疗方案、自体干细胞移植和新药(如CD30单抗、PI3K抑制剂、免疫检查点抑制剂等),目前PTCL的治疗效果仍不能令人满意^[5-9]。

为了准确判断PTCL患者的预后,根据风险分层选择更佳的治疗方案,数种预后模型已经在PTCL中建立。目前用于预测PTCL患者预后的模型有:国际预后指数(international prognostic index, IPI)、T细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index for T-cell lymphoma, PIT)、国际PTCL项目评分(international peripheral T-cell lymphoma project score, IPTCLP)、修饰后T细胞淋巴瘤预后指数(modified prognostic index for T-cell lymphoma, mPIT)和T细胞评分,这些模型对临床实践有较好的指导作用,但所有预后模型在评估PTCL患者生存结局时仍有不足^[10-11]。当下寻找新的预后指标仍然至关重要,以进一步细化和改善PTCL患者的风险分层。

本研究旨在分析PTCL临床特征,通过生存分析方法探索可能影响PTCL患者无进展生存(progression-free survival, PFS)和总生存(overall survival, OS)的新指标,建立新的预后模型,以更好地改善PTCL风险分层和指导治疗。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究纳入了2009年7月—2021年9月于南京医科大学第一附属医院新诊断为PTCL的202例患者。纳入标准如下:①根据2016年世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤病理学分类诊断为PTCL^[1];②接受标准方案进行诱导化疗至少3个周期,并进行有效评估;③人口统计学数据、基线临床特征和实验室检验资料完整。纳入的202例患者中,107例(53.0%)为AITL,61例(30.2%)为PTCL-NOS,25例

(12.4%)为ALCL,9例(4.5%)为肠道T细胞淋巴瘤。其中,肠道T细胞淋巴瘤包括1例肠病相关T细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma, EATL)和8例单形性嗜上皮性肠道T细胞淋巴瘤(monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma, MEITL)。50例(24.8%)患者接受了CHOP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)治疗,77例(38.1%)患者接受了EPOCH方案(依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星)治疗,65例(32.2%)患者接受了CHOEP方案(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、泼尼松)治疗,还有10例(5.0%)患者由于高龄等原因接受了mini-CHOP(低剂量CHOP)方案进行治疗。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

从医院电子病历系统收集了基线人口统计学数据和临床特征,包括性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分、Ann Arbor分期、结外累及部位的数量、有无骨髓累及、IPI评分和PIT评分。此外还收集了实验室数据,包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板(platelet, PLT)和白蛋白(albumin, ALB)。

1.2.2 随访

通过住院病历、门诊就诊记录和电话对所有患者进行随访。随访结局事件包括OS和PFS。OS定义为从诊断开始至任何原因导致死亡或随访终止的时间。PFS定义为从诊断开始至出现复发或进展的时间。随访截止日期为2022年9月30日,中位随访时间为23.5个月(4~158个月)。

1.3 统计学方法

数据分析运用SPSS 26.0统计软件计算生存时间、进行Log-rank检验及单因素和多因素Cox回归分析,运用MedCalc 20.0.22统计软件比较不同受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线的差别有无统计学意义,运用GraphPad Prism 9.2.0进行生存曲线和ROC曲线绘图。分类变量用百分比(%)表示。采用Kaplan-Meier法计算生存曲线,并通过Log-rank检验比较不同组间生存时间。进行单因素和多因素Cox回归分析,研究PTCL中影响PFS和OS的危险因素,多因素Cox回归分析纳入变量的标准为单因素Cox回归分析时 $P < 0.05$ 。通过计算ROC曲线和曲线下面积(areas under the curve, AUC)评估IPI、PIT联合Hb预测PFS和OS的

准确性。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线特征

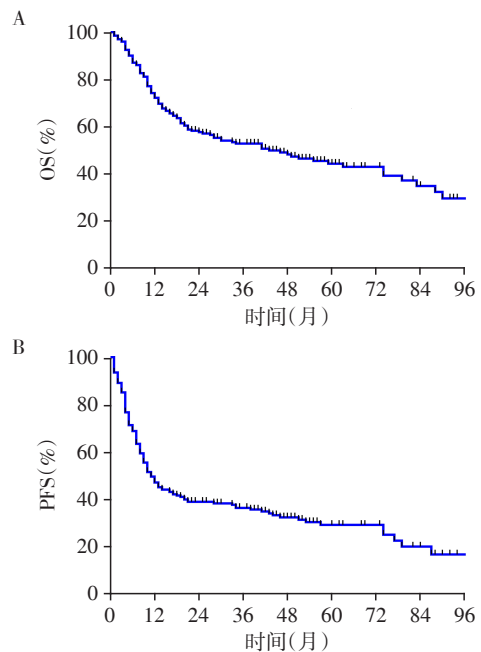
表1描述了202例PTCL患者的基线特征。男122例(60.4%), 女80例(39.6%)。中位年龄60岁(15~89岁), 其中97例(48.0%)患者年龄>60岁。小部分(17.3%)患者的ECOG评分≥2。165例(81.7%)患者Ann Arbor分期为III~IV期。97例(48.0%)患者的LDH水平低于正常值上限(271 U/L)。结外累及部位超过1个的患者占33.2%。大部分(84.2%)患者没有骨髓累及。根据IPI评分, 83例(41.1%)患者为高中危或高危。此外, 119例(58.9%)患者Hb低于正常值下限, 而大部分(80.2%)患者PLT正常。155例(76.7%)患者ALB偏低。

表1 PTCL患者的基线临床特征

Table 1 Baseline characteristics of PTCL patients			
临床特征	例数(%)	临床特征	例数(%)
性别		骨髓累及	
男	122(60.4)	无	170(84.2)
女	80(39.6)	有	32(15.8)
年龄		IPI评分	
≤60岁	105(52.0)	0~2	119(58.9)
>60岁	97(48.0)	3~5	83(41.1)
ECOG评分		PIT评分	
0~1	167(82.7)	0~1	120(59.4)
2~4	35(17.3)	2~4	82(40.6)
Ann Arbor分期		Hb	
I~II	37(18.3)	<正常值下限	119(58.9)
III~IV	165(81.7)	≥正常值下限	83(41.1)
LDH		PLT	
≤正常值上限	97(48.0)	<正常值下限	40(19.8)
>正常值上限	105(52.0)	≥正常值下限	162(80.2)
结外累及部位		ALB	
≤1个	135(66.8)	<正常值下限	155(76.7)
>1个	67(33.2)	≥正常值下限	47(23.3)

2.2 生存分析

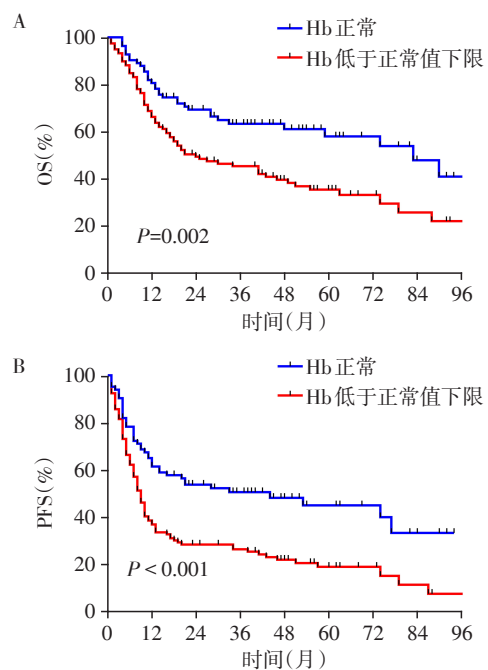
中位随访时间为23.5个月(4~158个月), 140例(69.3%)患者出现疾病进展, 109例(54.0%)患者死亡。202例患者的中位OS和PFS分别为43个月和11个月(图1)。根据Hb水平分组(图2), 进一步发现Hb正常患者的中位OS(83个月 vs. 24个月, P=0.002)和中位PFS(44个月 vs. 9个月, P < 0.001)均优于Hb水平低于正常的患者。



A: PTCL患者总体OS(n=202); B: PTCL患者总体PFS(n=202)。

图1 PTCL患者OS和PFS的Kaplan-Meier曲线

Figure 1 Kaplan-Meier curves for OS and PFS of PTCL patients



A: 根据Hb水平分组, PTCL患者OS(n=202); B: 根据Hb水平分组, PTCL患者PFS(n=202)。

图2 根据Hb水平分组的PTCL患者OS和PFS的Kaplan-Meier曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curves for OS and PFS of PTCL patients stratified by Hb level

同时对PTCL患者的PFS和OS进行了单因素和多因素Cox回归分析。如表2所示, 在单因素Cox回

归分析中, ECOG评分>1 ($P < 0.001$)、Ann Arbor分期为Ⅲ~Ⅳ期 ($P=0.003$)、Hb水平低于正常 ($P < 0.001$)与短的PFS相关。年龄>60岁 ($P=0.007$)、ECOG评分>1 ($P < 0.001$)、Ann Arbor分期为Ⅲ~Ⅳ期 ($P=0.016$)、Hb水平低于正常 ($P=0.002$)与短的OS相关。多因素Cox回归分析显示, ECOG评分>1

和Hb水平低于正常是PFS的独立危险因素 ($HR=1.728$, 95% CI: 1.146~2.607, $P=0.009$; $HR=1.677$, 95% CI: 1.155~2.436, $P=0.007$)。年龄>60岁和ECOG评分>1是OS的独立危险因素 ($HR=1.601$, 95% CI: 1.094~2.343, $P=0.015$; $HR=2.063$, 95% CI: 1.310~3.248, $P=0.002$)。

表2 外周T细胞淋巴瘤PFS和OS的单因素及多因素Cox回归分析

Table 2 Univariate and multivariate COX regression analysis of PFS and OS in PTCL

因素	PFS			
	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄>60岁	1.283(0.920~1.790)	0.142	—	—
ECOG评分>1	2.155(1.443~3.217)	<0.001	1.728(1.146~2.607)	0.009
Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ	2.107(1.297~3.424)	0.003	1.634(0.987~2.704)	0.056
乳酸脱氢酶>正常值上限	1.274(0.912~1.781)	0.156	—	—
结外累及部位>1	1.330(0.942~1.879)	0.105	—	—
有骨髓累及	1.493(0.974~2.287)	0.066	—	—
Hb<正常值下限	2.001(1.398~2.864)	<0.001	1.677(1.155~2.436)	0.007
PLT<正常值下限	1.224(0.820~1.825)	0.322	—	—
ALB<正常值下限	1.367(0.908~2.059)	0.134	—	—

因素	OS			
	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄>60岁	1.684(1.153~2.460)	0.007	1.601(1.094~2.343)	0.015
ECOG评分>1	2.555(1.647~3.964)	<0.001	2.063(1.310~3.248)	0.002
Ann Arbor分期Ⅲ~Ⅳ	1.991(1.134~3.494)	0.016	1.517(0.840~2.738)	0.167
乳酸脱氢酶>正常值上限	1.221(0.836~1.783)	0.301	—	—
结外累及部位>1	1.230(0.829~1.825)	0.303	—	—
有骨髓累及	1.570(0.974~2.530)	0.064	—	—
Hb<正常值下限	1.882(1.253~2.825)	0.002	1.506(0.984~2.304)	0.059
PLT<正常值下限	1.306(0.839~2.031)	0.237	—	—
ALB<正常值下限	1.128(0.717~1.774)	0.603	—	—

2.3 Hb水平改善了PTCL中IPI和PIT评分的危险分层

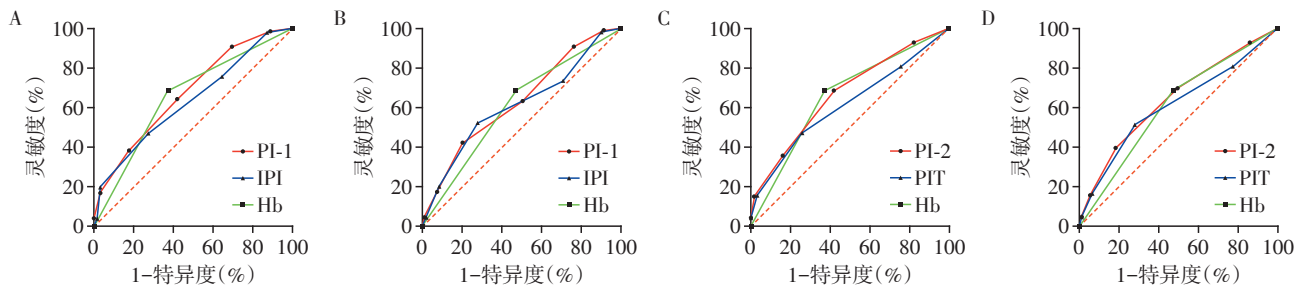
生存分析发现Hb水平是影响PTCL患者PFS和OS的因素。通过计算ROC曲线,进一步评估Hb预测PFS和OS的能力。结果显示, Hb水平预测OS的AUC值为0.576(95%CI:0.504~0.645), 预测PFS的AUC值为0.614(95%CI:0.543~0.681)。Hb预测OS和PFS的最佳临界值分别为113 g/L和118 g/L。

分别将IPI和PIT评分与Hb水平联合,建立新的PTCL预后模型PI-1(IPI评分+Hb水平)和PI-2(PIT评分+Hb水平),同时计算ROC曲线和AUC值,评估新模型对PFS和OS的预测能力(图3)。与IPI评分相比,PI-1明显提高了PFS的AUC(0.676 vs.

0.635, $P=0.012$),而对OS的AUC(0.632 vs. 0.611, $P=0.162$)改善并不显著。同样地,和PIT评分相比,PI-2明显提高了PFS的AUC(0.669 vs. 0.612, $P=0.004$),而对OS的AUC(0.642 vs. 0.610, $P=0.071$)改善有限。因此,与IPI及PIT评分相比, Hb水平联合IPI和PIT评分对PFS的预测准确性更高,而对OS的预测欠佳。

3 讨论

本研究对202例PTCL患者的临床特征进行分析,结果显示PTCL多见于男性患者,约占所有患者的60%。中老年患者发病率更高,发病的中位年龄为60岁(15~89岁)。大多数(82.7%)患者诊断PTCL



A: PI-1、IPI、Hb与PFS的ROC曲线; B: PI-1、IPI、Hb与OS的ROC曲线; C: PI-2、PIT、Hb与PFS的ROC曲线; D: PI-2、PIT、Hb与OS的ROC曲线。

图3 Hb水平改善了PTCL中IPI和PIT的风险分层

Figure 3 Hb level improved the risk stratification of IPI and PIT in PTCL

时体能状态较好,但多数患者分期较晚,80%以上患者的分期为Ⅲ~Ⅳ期。结外累及1个以上部位的患者约占30%,其中约15%的患者有骨髓受累。根据IPI评分,约40%的患者评估为中高危或高危。约60%患者初诊时即处于贫血状态,而多数(80.2%)患者PLT正常,大部分(76.7%)患者初诊时有低蛋白血症。

贫血是多种恶性肿瘤的早期表现。研究表明,在诊断胃癌、肠道肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤等之前,Hb水平已经开始降低,并且,在临床诊断前不同类型肿瘤患者的Hb下降持续时间各不相同^[12]。此外,Hb水平在多种肿瘤中有重要的预测预后价值。Hb结合乳腺癌病理类型可以提高预测乳腺癌患者预后的准确性^[13]。脾边缘区淋巴瘤(splenic marginal zone lymphoma, SMZL)中,Hb水平是影响患者生存的独立因素^[14]。贫血与原发中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)的不良预后相关,是PCNSL的一个独立预后因素^[15]。本研究发现PTCL中Hb水平亦有相似的预测预后的价值。

本中心202例PTCL患者中,119例(58.9%)患者Hb低于正常。所有患者中位PFS和OS分别为11个月和43个月。根据Hb水平分组,发现Hb正常患者的PFS和OS均优于Hb水平低于正常的患者。在单因素Cox回归分析中,Hb水平与PFS和OS均相关。多因素Cox回归分析结果显示,Hb水平低于正常是影响PFS的独立危险因素,而Hb并非影响OS的独立因素。进一步将IPI和PIT评分与Hb水平联合,建立新的PTCL预后模型PI-1(IPI评分+Hb水平)和PI-2(PIT评分+Hb水平)。结果显示,和IPI及PIT评分相比,PI-1和PI-2明显提高了预测PTCL患者PFS的准确性。

贫血见于40%~64%的肿瘤患者,肿瘤诱发贫血

的机制较复杂,且常常由多因素导致。肿瘤相关贫血可由失血、溶血、肿瘤浸润和骨髓破坏等引起。干扰素- γ 、白介素-1和肿瘤坏死因子等细胞因子的激活也和贫血的发生有关,这些细胞因子可能抑制内源性促红细胞生成素的生成,影响铁の利用并抑制红系前体细胞的增殖^[16]。还有研究表明贫血主要由机体抗肿瘤过程中增强的免疫反应引起,同时也和炎症诱导下增强的色氨酸分解代谢密切相关^[17]。肿瘤患者纳差和营养不良等也和贫血的发生有关。

总之,本研究结果显示,低Hb水平和PTCL患者的不良预后密切相关,可以作为评估PTCL患者预后的指标。在PTCL诊断和治疗的过程中,对Hb进行监测并及时做出处理至关重要。Hb水平是各级医院普遍开展检测的指标,经济便捷,对临床工作的指导价值较高,值得更多关注。本研究的局限:①回顾性研究而非前瞻性;②样本量有限;③单中心而非多中心;④对Hb数值的早期追踪和监测不足。未来仍需要开展更多前瞻性、大样本、多中心的研究,进一步明确Hb预测PTCL预后的价值,并探索更多可能影响PTCL患者生存的因素,建立新的预后模型,改善PTCL风险分层以更好地指导治疗。

[参考文献]

- [1] SWERDLOW S H, ELIAS C, PILERI S A, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms [J]. Blood, 2016, 127(20): 2375-2390
- [2] HORWITZ S M, ANSELL S, AI W Z, et al. T-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(3): 285-308
- [3] FIORE D, CAPPELLI L V, BROCCOLI A, et al. Peripheral T cell lymphomas: from the bench to the clinic [J]. Nat

- Rev Cancer, 2020, 20(6): 323-342
- [4] FRANCESCO M, LUCA A, DANIEL L, et al. Integration of transcriptional and mutational data simplifies the stratification of peripheral T-cell lymphoma [J]. *Am J Hematol*, 2019, 94(6): 628-634
- [5] MA H, MARCHI E, O'CONNOR O A. The peripheral T-cell lymphomas: an unusual path to cure [J]. *The Lancet Haematology*, 2020, 7(10): 765-771
- [6] WILCOX R A. Cutaneous B-cell lymphomas: 2015 update on diagnosis, risk - stratification, and management [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(1): 73-76
- [7] WULF G G, BETTINA A, MARITA Z, et al. Alemtuzumab plus CHOP versus CHOP in elderly patients with peripheral T-cell lymphoma: the DSHNHL2006-1B/ACT-2 trial [J]. *Leukemia*, 2020, 35(1): 143-155
- [8] KEMPF W, MITTELDORF C, BATTISTELLA M, et al. Primary cutaneous peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: results of a multicentre European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) cutaneous lymphoma taskforce study on the clinico-pathological and prognostic features [J]. *J Eur Acad Dermatol Venerol*, 2021, 35(3): 658-668
- [9] FOLEY N C, MEHTA-SHAH N. Management of peripheral T-cell lymphomas and the role of transplant [J]. *Curr Oncol Rep*, 2022, 24(11): 1489-1499
- [10] ANDREA G, CATERINA S, ROBERTA C, et al. Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study [J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2474-2479
- [11] MASSIMO F, MONICA B, LUIGI M, et al. Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL - NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181(6): 760-769
- [12] EDGREN G, BAGNARDI V, BELLOCCO R, et al. Pattern of declining hemoglobin concentration before cancer diagnosis [J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(6): 1429-1436
- [13] ZHU Q, TANNENBAUM S, KURTZMAN S H, et al. Identifying an early treatment window for predicting breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy using immunohistopathology and hemoglobin parameters [J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1): 56
- [14] CARLOS M, VÍCTOR A, LUCA A, et al. Risk stratification for splenic marginal zone lymphoma based on hemoglobin concentration, platelet count, high lactate dehydrogenase level and extrahilar lymphadenopathy: development and validation on 593 cases [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159(2): 164-171
- [15] LE M, GARCILAZO Y, IBANEZ-JULIA M J, et al. Pre-treatment hemoglobin as an independent prognostic factor in primary central nervous system lymphomas [J]. *Oncologist*, 2019, 24(9): 898-904
- [16] ABDEL-RAZEQ H, HASHEM H. Recent update in the pathogenesis and treatment of chemotherapy and cancer induced anemia [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2020, 145(10): 28-37
- [17] LANSER L, KINK P, EGGER E M, et al. Inflammation-induced tryptophan breakdown is related with anemia, fatigue, and depression in cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 249

[收稿日期] 2022-11-01
(本文编辑:陈汐敏)