

· 临床研究 ·

外周T细胞淋巴瘤患者65例预后的相关因素分析

何红梅, 程 晔, 孙秀华*, 张 弦, 徐丽叶, 丁晓蕾

(大连医科大学附属第二医院肿瘤4科, 大连 116027)

【摘要】目的 从临床角度分析外周T细胞淋巴瘤(PTCL)的相关因素对预后的影响, 为临床病情监测及预后评估提供参考。**方法** 收集2005年1月至2014年12月入住大连医科大学附属第二医院的76例PTCL患者的临床资料, 其中65例资料完整, 11例病例失访。采用Kaplan-Meier法进行生存分析。对年龄、性别、临床分期、淋巴瘤国际预后指数(IPI)、B症状、血红蛋白(Hb)、血清 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、乳酸脱氢酶(LDH)、血清白蛋白(ALB)水平, 以及治疗方法、病理分型、首发部位、预后指数PIT、骨髓是否受侵等因素进行单因素分析, 并进一步采用Cox回归风险模型对单因素分析中有统计学意义的参数进行多因素分析。**结果** 65例PTCL病例中包括非特异型(PTCL-U)25例, 结外自然杀伤细胞(NK)/鼻型T细胞淋巴瘤(TCL)10例, 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)9例, 间变性大细胞淋巴瘤(ALCL)9例。单因素分析表明, 年龄 ≤ 60 岁的患者比 > 60 岁的患者预后好($P = 0.008$); I/II期患者比III/IV期患者的5年生存率高(74.4% vs 19.0%, $P = 0.011$); IPI指数低危、中低危、中高危、高危组的5年生存率分别为85.7%、52.5%、0.0%和0.0%($P = 0.004$); 初诊时LDH升高的患者预后比LDH正常或降低的患者差($P = 0.048$); 初诊时ALB降低的患者比ALB正常者预后差($P = 0.008$); 首发部位为结外的患者比首发部位在淋巴结的患者预后较好($P = 0.002$)。将PIT指数分为0、1、2和 ≥ 3 组, 其5年生存率分别为92.3%、85.7%、17.4%和0.0%($P = 0.002$)。多因素分析显示, PIT评分指数为PTCL的独立预后危险因素($P = 0.002$)。**结论** 年龄、临床分期、IPI指数、LDH、ALB、病理分型、首发部位及PIT为预后影响因素, PIT为PTCL的独立预后影响因素。

【关键词】 外周T细胞淋巴瘤; 预后

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.10.176

Prognostic factors of peripheral T cell lymphoma: analysis based on 65 cases

HE HONG-Mei, CHENG Ye, SUN Xiu-Hua*, ZHANG Xian, XU Li-Ye, DING Xiao-Lei

(The Fourth Department of Oncology, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

【Abstract】 Objective To determine the effects of relative factors of peripheral T cell lymphoma (PTCL) on the prognosis based on clinical data in order to provide references for monitoring clinical condition and predicting prognosis of the disease. **Methods** Clinical data of 76 PTCL patients were enrolled firstly, but 11 patients were lost to follow-up. So a total of 65 cases with complete medical records admitted in our department from January 2005 to December 2014 were finally enrolled and retrospectively analyzed. Kaplan-Meier analysis was used. Univariate analysis was employed to analyze age, gender, clinical stage, international prognostic index (IPI), B symptoms, hemoglobin (Hb), serum β_2 microglobulin (β_2 -MG), lactate dehydrogenase (LDH), serum albumin (ALB), treatment protocol, pathological classification, primary site, prognostic index (PIT) for PTCL-unspecified (PTCL-U), and bone marrow infiltration. And then, Cox regression model was carried out to perform multivariate analysis on those statistically significant parameters from univariate analysis. **Results** Among the cohort of 65 patients, 25 of them suffered from PTCL-U, 10 from extranodal natural killer cell (NK)/T lymphocytes-nasal type, 9 from angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL), and 9 from anaplastic large cell lymphoma (ALCL). Univariate analysis showed that patients older than 60 years had a poor prognosis than those younger ($P = 0.008$). The 5-year survival rate was significantly higher in the patients at Ann Arbor stage I/II than those at III/IV (74.4% vs 19.0%, $P = 0.011$). The 5-year survival rate was 85.7%, 52.5%, 0.0% and 0.0%, respectively for the patients with IPI score as low, low-medium, high-medium, and high risk ($P = 0.004$). The patients with elevated LDH at diagnosis had poorer prognosis than those with normal or reduced values ($P = 0.048$), so did the patients with lower ALB than those with normal ALB ($P = 0.008$). The patients with extranodal lymphoma as primary site had better prognosis than those with intranodal. The 5-year survival rate was

92.3%, 85.7%, 17.4% and 0.0%, respectively for the patients with PIT score of 0, 1, 2 and ≥ 3 ($P = 0.002$). Multivariate analysis indicated that PIT score was an independent prognostic factor for PTCL ($P = 0.002$). **Conclusion** Age, clinical stage, IPI score, LDH, ALB, pathological classification, primary site and PIT index are prognostic factors, and PIT score is an independent prognostic factor for PTCL.

【Key words】 peripheral T cell lymphoma; prognosis

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Dalian City (2014E21SF001).

Corresponding author: SUN Xiu-Hua, E-mail: 3038668@vip.sina.com

外周T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)的恶性程度高、侵袭性强,发生部位不局限于淋巴结内,经常侵及肝、脾、骨髓、皮肤等结外器官,病程进展快、预后差^[1-3]。已有国际预后指数(international prognostic index, IPI)、PTCL-非特异型(unspecified, PTCL-U)的预后指数(PIT)等多种指标作为治疗决策和预后的参考。本研究对大连医科大学附属第二医院近10年来的65例完整的PTCL病例进行了回顾性分析,从临床角度分析各种因素对预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2005年1月至2014年12月期间入住我院的65例PTCL患者,男性41例,女性24例,中位年龄为56岁, ≤ 60 岁37例, > 60 岁28例。按照WHO非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)分类(2008年版)T细胞淋巴瘤分类,其中PTCL-U患者25例,血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)9例,结外自然杀伤(natural killer, NK)细胞/鼻型T细胞淋巴瘤(TCL)10例,间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)9例[间变性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)阳性5例、阴性2例、未检测2例],原发皮肤PTCL者2例,T淋巴瘤母细胞瘤2例,毒性TCL 1例,不确定为AITL或PTCL-U 1例,未给出具体病理亚型的TCL共6例。

根据安娜堡(Ann Arbor)分期,I/II期29例,III/IV期36例。其中,有B症状者38例。首发部位及症状:无痛性淋巴结肿大40例,鼻塞9例,扁桃体、腭部肿物5例,皮肤肿物、丘疹4例,胃肠道症状、腹部肿物5例,腰痛、脊椎肿物1例,脑部肿物1例。治疗前乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高38例,血红蛋白(hemoglobin, Hb)降低24例,血清白蛋白(serum albumin, ALB)降低29例。血清 β_2 微球蛋白(serum β_2 microglobulin, β_2 -MG)升高17例,正常或略降低30例,18例未检测。IPI低危组21例、低中危组10例、中高危组20例、高危组

14例。PIT评分为0分、1分、2分及 ≥ 3 分4组,分别有13例、10例、23例及12例,有7名患者未测骨髓,故未进行评分。仅接受化疗者37例,仅接受放疗者3例,接受放疗联合化疗者15例,接受综合治疗(手术治疗联合放疗和化疗)者10例。

1.2 随访

随访始于2005年1月,截止于2014年12月,共10年。总生存时间指确诊日期至死亡、最后随访日期或截止观察日期。

1.3 统计学处理

应用SPSS20.0统计学软件进行统计学处理。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,计算生存率,进行生存分析。用log-rank对单因素进行分析;用Cox回归对多因素进行分析。组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单因素分析

在随访过程中死亡25例,后期失访10例,到截止日期仍存活30例。中位随访时间57个月。单因素分析表明:年龄、临床分期、IPI评分、LDH、ALB、首发部位与预后有关($P < 0.05$),而性别、B症状、Hb、 β_2 -MG水平,骨髓是否受侵与PTCL预后无关($P > 0.05$;表1)。

2.2 治疗方式与预后

化疗37例,1、3、5年生存率分别为71.7%、35.9%、35.9%。放疗3例,1、3、5年生存率均为100.0%。联合放化疗15例,1、3、5年生存率分别为85.6%、73.3%、55.0%。手术治疗联合放化疗10例,1、3、5年生存率均为78.8%。不同的治疗方法对PTCL预后的影响,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 病理类型与预后

PTCL-U患者25例,1、3、5年生存率分别为58.1%、31.8%、31.8%;AITL患者9例,1、3、5年生存率分别为55.6%、37.3%、37.3%;结外鼻型TCL患者10例,1、3、5年生存率均为90.0%;ALCL患者9例,1、3、5年生存率均为87.5%。未给出具体病理亚型的

PTCL共12例,其1、3、5年生存率分别为90.9%、72.7%、36.4%。不同的病理分型对PTCL预后的影响,差异具有统计学意义($P=0.039$)。

2.4 PIT评分与预后

PIT评分0分组13例,1、3、5年生存率均为92.3%,1分组10例,1、3、5年生存率均为85.7%,2分组23例,1、3、5年生存率分别为61.8%、34.8%、17.4%, ≥ 3 分组12例,1、3、5年生存率分别为38.1%、28.6%、0.0%。不同PIT评分对PTCL预后的影响,差异具有统计学意义($P=0.002$)。

2.5 多因素预后分析

在单因素基础上,对年龄、性别、Ann Arbor分

期、IPI评分、B症状、LDH水平、ALB水平、首发部位、病理类型、PIT评分等预后因素进行Cox回归多因素预后分析。结果显示:PIT评分为PTCL的独立预后因素(Wald $\chi^2=11.340$, $P=0.011$;图1)。

3 讨论

国际T细胞淋巴瘤项目(International T-cell Lymphoma Project, ITLP)将1 153例PTCL和NK/TCL患者按照组织类型进行分类,其中最常见类型是PTCL-U(25.9%)、AITL(18.5%)、NK/TCL(10.4%)及成人TCL白血病(9.6%)。根据5年生存率,预后较好的类型为ALCL及鼻型NK/TCL,预后较差的为PTCL-U、AITL和肠病型TCL等^[4]。在本研究报道中,

表1 各临床因素对预后的影响
Table 1 The effects of clinical factors on prognosis

Item	n	1-year survival rate (%)	3-year survival rate (%)	5-year survival rate (%)	P
Gender					0.254
Male	41	76.6	55.7	41.7	
Female	24	57.8	36.8	25.0	
Age					0.008
> 60 years	28	50.3	34.9	34.9	
≤ 60 years	37	81.2	70.1	58.4	
Stage					0.011
I / II	29	80.1	74.4	74.4	
III / IV	36	57.2	37.9	19.0	
IPI score					0.004
0-1	21	85.7	85.7	85.7	
2	10	65.6	52.5	52.5	
3	20	84.2	50.7	0.0	
4-5	14	35.6	13.4	0.0	
B symptoms					0.405
(+)	38	64.1	54.5	27.3	
(-)	27	72.2	54.7	54.7	
Hb					0.694
≥ 120 g/L	41	79.7	54.0	47.2	
< 120g/L	24	61.9	54.1	54.1	
LDH					0.048
normal(< 226U/L)	27	74.8	74.8	64.1	
increase(≥ 226 U/L)	38	65.9	36.8	36.8	
ALB					0.008
≥ 40 g/L	36	81.9	69.5	60.9	
< 40g/L	29	53.9	30.3	30.3	
β_2 -MG					0.086
≤ 3 mg/L	30	70.8	59.7	47.8	
> 3mg/L	17	62.4	18.7	18.7	
Bone marrow infiltration					0.622
(+)	51	70.4	52.2	52.2	
(-)	7	71.4	33.3	0.0	
Primary location					0.002
Lymphnodes	41	74.7	36.5	24.3	
Extranodal lymphoma	24	87.1	87.1	87.1	

IPI: international prognostic index; Hb: hemoglobin; LDH: lactate dehydrogenase; ALB: serum albumin; β_2 -MG: serum β_2 microglobulin

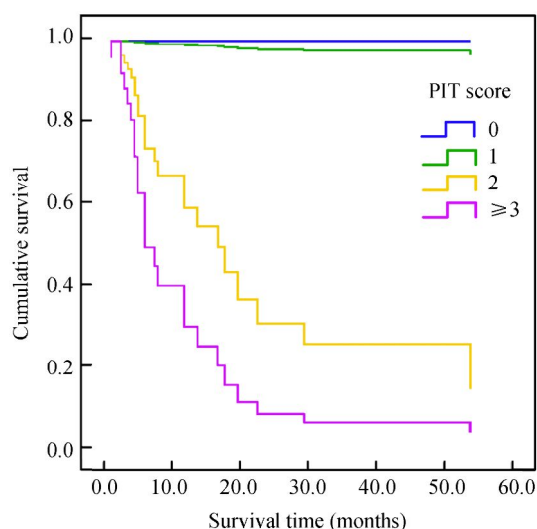


图1 Cox回归因素分析曲线

Figure 1 Cox regression factor analysis curve
PIT: prognostic index of peripheral T-cell lymphoma-unspecified

最常见的是PTCL-U (38.5%), 结外NK/TCL约占15.4%, AITL约占13.8%, ALCL约占13.8%, 其他类型少见, 与ITLP报道略有差别。本研究结果显示, 根据5年生存率, NK/TCL及ALCL预后明显好于PTCL-U及AITL, 与ITLP报道相一致。

IPI是NHL十分重要并且常用的预后因素。研究者将年龄 ≥ 60 岁, Ann Arbor分期为Ⅲ/Ⅳ期、PS评分 ≥ 2 分、结外受累部位多位于一处、血清LDH水平升高这5项组成IPI评分。虽然IPI评分对预后关系密切, 但会出现与PTCL的预后不一致的情况^[5]。一部分研究显示在肠病型TCL和结外鼻腔NK/TCL等亚型中, 虽然IPI评分较低, 但是预后还是比较差。在本研究中发现, IPI评分越高, 预后越差, 这提示IPI评分对于判断预后仍然具有一定的意义。

Gallamini等^[6]通过分析385例PTCL-U制定了PIT评分, 根据4个风险因素(年龄、LDH、是否有骨髓侵犯及行为状态评分)分成0、1、2、 ≥ 3 分4组, 其5年生存率分别为62%, 53%, 33%和18%, 并且考虑是独立的预后不良因素, 建议利用PIT评分对预后进行评估。在本研究中, 根据PIT评分将患者分成4组, 相对应的中位生存期分别为98.0、83.0、32.7和16.5个月($P < 0.05$)。并且在Cox多因素分析中显示PIT评分是独立预后因素。均可以证实PIT评分可以较好地提示患者的预后, 也希望有越来越多的临床分析对PIT评分进行评价。

血清LDH值可反映NHL的肿瘤负荷和免疫监视系统识别肿瘤的能力, 其高低往往反映了肿瘤的增殖活性^[7], 所以在临床中LDH值对肿瘤的诊断及预后具有重要的价值。Yang等^[8]发现LDH与有无B症状、

分期早晚以及有无骨髓侵犯有关。在本研究中LDH水平升高的患者预后明显比正常的患者差, 与大部分研究结果一致。

最近有研究表明白蛋白降低与PTCL-U患者的生存率相关^[9]。其机制尚不明确, 有文献指出ALB降低可能是由于细胞因子IL-6, 它能调节肝细胞产生ALB; 大量肿瘤细胞增殖与宿主竞争营养物质, 导致ALB下降。ALB被认为是营养状态的指标, 可受肿瘤患者异常代谢状态的影响, 也可能由于机体对抗肿瘤引起的全身炎症反应, 而在疾病晚期时营养不良和炎症会抑制ALB合成^[10]。在本研究中也证明ALB低下的患者预后差, 监测ALB水平对于判断预后有一定的意义。

在2014年美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南中, 很多PTCL患者推荐参与临床试验进行积极治疗, 在缺少合适的临床试验情况下, 多数PTCL亚型推荐I/II期低危患者行多药联合化疗加上局部辅助放疗, I/II期高危患者和Ⅲ/Ⅳ期患者行多药联合化疗加或不加放疗, 多药联合化疗方案包括CHOEP(依托泊苷+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)、EPOCH(依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+多柔比星)联合利妥昔单抗(DA-EPOCH-R)或者hyper-CVAD(大剂量环磷酰胺+长春新碱+地塞米松+多柔比星)。

针对NK/TCL, 含培门冬酶的方案, 如SMILE(行大剂量泼尼松+培门冬酶+异环磷酰胺+依托泊苷+甲氨蝶呤)、P-Gemox(培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂)对其有独特的疗效。在一项二期研究中发现^[11], I E/II E患者在放疗后序贯P-Gemox方案治疗, 总有效率(overall response rate, ORR)为96%, 2年总生存率(overall survival, OS)和无进展生存期(progression free survival, PFS)均为86%。一些研究表明沙利度胺抗CD52单抗、喷司他丁等在药物临床上也取得一定疗效^[12-14]。

最近越来越多的研究证实自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)可以改善PTCL患者的完全缓解及预后, 而移植前完全缓解的时间是一个重要的预后因素^[15]。对化疗不敏感及复发的TCL, ACST是一种重要的治疗方式。

本研究为回顾性单中心研究, 病例数少, 且患者分布在不同的时期。10年期间, 很多因素会影响研究结果, 如临床理化检查、治疗手段等。随着科技的进步及临床诊疗水平的不断提高, 在不同的时间段患者

的临床资料会有很大差别。所以,仍需要进一步扩大病例数、缩短研究时间跨度等行进一步研究。因本研究尚有局限性,数据仅供参考。

【参考文献】

- [1] Armitage JO, Vose JM, Linder J, *et al.* Clinical significance of immunophenotype in diffuse aggressive non-Hodgkins lymphoma[J]. J Clin Oncol, 1989, 7(12): 1783-1790.
- [2] Grogan TM, Fielder K, Rangel C, *et al.* Peripheral T-cell lymphoma: aggressive disease with heterogeneous immunotypes[J]. Am J Clin Pathol, 1985, 83(3): 279-288.
- [3] Coiffier B, Brousse N, Peuchmaur M, *et al.* Peripheral T cell lymphomas have a worse prognosis than B-cell lymphomas: a prospective study of 361 immunophenotyped patients treated with the LNH-84 regimen[J]. Ann Oncol, 1990, 1(1): 45-50.
- [4] International T Cell Lymphoma Project. International Peripheral T Cell and Natural Killer/T Cell Lymphoma Study: pathology findings and clinical outcomes[J]. Am J Clin Oncol, 2008, 26(25): 4124-4130.
- [5] Demierre MF, Kim YH, Zackheim HS. Prognosis, clinical outcomes and quality of life issues in cutaneous T-cell lymphoma[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2003, 17(6): 1485.
- [6] Gallamini A, Stelitano C, Calvi R, *et al.* Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study[J]. Blood, 2004, 103: 2474-2479.
- [7] Benboubker L, Valat C, Linassier C, *et al.* A new serologic index for low-grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA 125 and LDH serum levels[J]. Ann Oncol, 2000, 11(11): 1485.
- [8] Yang L, Xu XH, Peng CL, *et al.* Prognostic values of serum LDH and β_2 -MG in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Chin-German J Clin Oncol, 2009, 8(6), 353-355.
- [9] Chihara D, Oki Y, Ine S, *et al.* Analysis of prognostic factors in peripheral T-cell lymphoma: prognostic value of serum albumin and mediastinal lymphadenopathy[J]. Leuk Lymphoma, 2009, 50(12): 1999-2004.
- [10] Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(8): 735-740.
- [11] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, *et al.* First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase(GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/ IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Cancer, 2013, 119: 348-355.
- [12] Ramasamy K, Lim Z, Pagliuca A, *et al.* Successful treatment of refractory angioimmunoblastic T-cell lymphoma with thalidomide and dexamethasone[J]. Haematologica, 2006, 91(8 Suppl): ECR44.
- [13] Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, *et al.* A pilot study of alemtuzumab (anti-CD52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy refractory peripheral T-cell lymphomas[J]. Blood, 2004, 103(8): 2920-2924.
- [14] Dang NH, Hagemeister FB, Duvic M, *et al.* Pentostatin in T non-Hodgkin's lymphomas: efficacy and effect on CD26⁺ T lymphocytes[J]. Oncol Rep, 2003, 10(5): 1513-1518.
- [15] Corradini P, Tarella C, Zallio F, *et al.* Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation[J]. Leukemia, 2006, 20(9): 1533-1538.

(编辑: 刘子琪)