

57例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤的临床病理特征及预后影响因素分析

刘京京¹ 王馨辰² 明静² 范丹丹² 胡茂贵² 丁凯阳²

¹安徽医科大学附属省立医院肿瘤内科, 合肥 230001; ²安徽医科大学附属省立医院血液科, 合肥 230001

通信作者: 丁凯阳, Email: dingkaiy@126.com

【摘要】 目的 探讨血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(AITL)患者的临床病理特征及预后影响因素。**方法** 回顾性分析2016年4月至2023年8月在安徽医科大学附属省立医院就诊的57例初治AITL患者资料, 对其临床病理特征进行分析并探讨其预后影响因素。**结果** 57例AITL患者中, 男38例(66.7%), 女19例(33.3%); 中位年龄65岁(30~82)岁; Ann Arbor分期为Ⅲ期30例(52.6%), Ⅳ期27例(47.4%); 具有B症状34例(59.6%); 美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状况(PS)评分为0~1分25例(43.9%), ≥2分32例(56.1%); 国际预后指数(IPI)评分<3分(低危)34例(59.6%), ≥3分(中高危)23例(40.4%); Tet家族甲基胞嘧啶双加氧酶因子2(TET2)基因突变23例(40.4%), 异柠檬酸脱氢酶2(IDH2)基因突变24例(42.1%), 信号转导及转录激活蛋白3(STAT3)基因突变20例(35.1%), Ras同源物基因家族成员A(RHOA)突变31例(54.4%), DNA甲基转移酶3A(DNMT3A)突变32例(56.1%)。采用CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案33例(57.9%), CHOP+西达本胺方案24例(42.1%)。57例AITL患者的5年总生存率为31.6%。单因素分析显示, 患者年龄、Ann Arbor分期、ECOG评分、IPI评分、治疗方案、 β_2 -微球蛋白水平、血红蛋白水平、TET2基因表达及IDH2基因表达均与AITL患者的5年生存率有关(均 $P<0.05$)。多因素分析显示, 患者年龄($HR=0.372$, 95% CI : 0.129~0.813, $P=0.043$)、治疗方案($HR=4.276$, 95% CI : 1.832~7.364, $P=0.032$)是影响AITL患者5年生存率的独立因素。**结论** AITL多见于老年男性患者, 常伴有TET2、IDH2、STAT3、RHOA、DNMT3A基因突变, 5年总生存率较低, CHOP+西达本胺方案较单纯化疗可以改善患者的预后。

【关键词】 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤; 基因突变; 临床特征; 预后因素

基金项目: 安徽省卫生健康科研重点项目(AHWJ2023A10056)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20241107-0290

Analysis of clinicopathological features and prognostic factors of 57 cases of angioimmunoblastic T-cell lymphoma

Liu Jingjing¹, Wang Xinchen², Ming Jing², Fan Dandan², Hu Maogui², Ding Kaiyang²

¹Department of Medical Oncology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical

University, Hefei 230001, China; ²Department of Hematology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China

Corresponding author: Ding Kaiyang, Email: dingkaiy@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinicopathological features and prognostic factors of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AITL). **Methods** We retrospectively reviewed clinical data from 57 newly diagnosed AITL patients treated at Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University from April 2016 to August 2023, analyzed their clinicopathological features, and identified prognostic factors. **Results** Of the 57 patients, 38 (66.7%) were male and 19 (33.3%) were female; the median age was 65 years (range, 30~82 years). According to the Ann Arbor staging, 30 patients (52.6%) were in stage III, and 27 patients (47.4%) were in stage IV. 34 patients (59.6%) had B symptoms. ECOG performance status was 0~1 in 25 cases (43.9%) and ≥ 2 in 32 cases (56.1%). IPI score was < 3 in 34 patients (59.6%) and ≥ 3 in 23 patients (40.4%). Gene mutation analysis revealed TET2 mutations in 23 cases (40.4%), IDH2 in 24 (42.1%), STAT3 in 20 (35.1%), RHOA in 31 (54.4%), and DNMT3A in 32 (56.1%). Chemotherapy comprised CHOP in 33 patients (57.9%) and CHOP plus chidamide in 24 patients (42.1%). The 5-year overall survival rate was 31.6%. Univariate analysis showed that age, Ann Arbor stage, ECOG performance status, IPI score, treatment regimen, β_2 -microglobulin level, hemoglobin level, and expression of TET2 and IDH2 were significantly associated with 5-year overall survival (all $P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis identified age ($HR=0.372$, 95%CI: 0.129~0.813, $P=0.043$) and treatment regimen ($HR=4.276$, 95%CI: 1.832~7.364, $P=0.032$) as independent prognostic factors for 5-year overall survival. **Conclusion** AITL predominantly affects elderly male patients, is frequently associated with mutations in TET2, IDH2, STAT3, RHOA, and DNMT3A, and has a low 5-year overall survival rate; combining CHOP with chidamide improves prognosis compared with chemotherapy alone.

【Key words】 Angioimmunoblastic T-cell lymphoma; Gene mutations; Clinicopathological features; Prognostic factors

Fund program: Anhui Provincial Health and Medical Research Key Project (AHWJ2023A10056)

DOI: 10.13455/j.cnki.cjcor.113494-20241107-0290

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma, AITL)的发病机制复杂,大多数患者为中老年人,且常伴有多种免疫相关疾病,如风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等^[1]。AITL早期诊断困难,临床症状表现多样,通常包括持续性发热、盗汗、体重下降等B症状^[2-3]。AITL的病理特征表现为特异性的血管增生和免疫细胞浸润,常伴有细胞遗传学和分子生物学改变,如Tet

家族甲基胞嘧啶双加氧酶因子2(tet methylcytosine dioxygenase 2, TET2)、异柠檬酸脱氢酶2(isocitrate dehydrogenase 2, IDH2)和信号转导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)等基因突变^[4],这些基因突变与疾病的发生密切相关,还可能影响患者的预后。目前,CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案是AITL常用的治疗方案,但其疗效有限,许

多患者在治疗后复发^[5]。对于 AITL 的诊断和治疗,需综合考虑患者的临床表现、病理特征,制订个体化的治疗方案^[6]。本研究回顾性分析 2016 年 4 月至 2023 年 8 月安徽医科大学附属省立医院西区(安徽省肿瘤医院)收治的 57 例初治 AITL 患者的临床资料,探讨 AITL 的临床特征及其预后影响因素,以期为 AITL 的治疗提供依据。

资料与方法

1. 临床资料

回顾性收集 2016 年 4 月至 2023 年 8 月安徽医科大学附属省立医院西区(安徽省肿瘤医院)收治的 57 例初治 AITL 患者的临床资料。纳入标准:(1)依据 2022 年第 5 版世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤诊断标准^[7],经组织病理学和免疫组织化学染色确诊为 AITL 初治患者;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)有完整的随访资料。排除标准:(1)患有其他恶性肿瘤,或严重心、肝、肾功能不全等基础疾病,无法耐受化疗;(2)患有精神或认知障碍,无法配合研究;(3)妊娠或哺乳期妇女;(4)既往接受过 AITL 相关治疗(如化疗、放疗、靶向治疗)。所有患者均签署知情同意书。本研究经安徽省肿瘤医院伦理委员会审核批准(2024-XYK-04)。

2. 研究方法

收集患者的临床和病理资料,包括性别、年龄、临床表现、临床分期(Ann Arbor 分期)、组织学和基因检测结果、国际预后指数(International Prognostic Index, IPI)评分、美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状况(performance status, PS)评分、影像学资料、血生化检测结果、治疗方案、总生存时间等。所有患者的基因突变检测均由北京橡鑫生物科技有限公司完成,使用材料基因组计划(materials genome initiative, MGI)高通量测序平台技术对样本进行杂交捕获分析。

3. 随访方法

所有患者均以门诊、电话、微信等方式进行随访,随访截至 2024 年 8 月 31 日,中位随访时间为 42 个月(6~93 个月)。随访内容为一般情况、血生化指标、影像学等检查结果。

4. 统计学方法

应用 SPSS 26.0 统计学软件进行统计学分析。计数资料以例数和百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间比较采用 Log rank 检验。多因素分析采用 Cox 回归分析。检验水准为 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 临床病理特征

57 例患者中,男 38 例(66.7%),女 19 例(33.3%),男女比例为 2:1;中位年龄 65 岁(30~82)岁,其中年龄 ≥ 60 岁者 36 例(63.2%), < 60 岁者 21 例(36.8%)。Ann Arbor 分期为 III 期 30 例(52.6%),IV 期 27 例(47.4%)。具有 B 症状 34 例(59.6%),无 B 症状 23 例(40.4%)。初诊 ECOG 0~1 分 25 例(43.9%), ≥ 2 分 32 例(56.1%)。IPI 评分 < 3 分(低危)34 例(59.6%), ≥ 3 分(中高危)23 例(40.4%)。TET2 基因突变 23 例(40.4%),IDH2 基因突变 24 例(42.1%),STAT3 基因突变 20 例(35.1%),Ras 同源物基因家族成员 A(ras homolog gene family member A, RHOA)突变 31 例(54.4%),DNA 甲基转移酶 3A(DNA methyltransferase 3A, DNMT3A)突变 32 例(56.1%)。

2. 生存分析

57 例 AITL 患者的中位生存时间为 27 个月(9~82 个月),5 年总生存率为 31.6%(图 1)。

3. 单因素预后分析

单因素分析结果显示,患者年龄、Ann Arbor 分期、ECOG 评分、IPI 评分、治疗方案、 β_2 -微球蛋白水平、血红蛋白水平、TET2 基因表达及 IDH2 基因表达均与 AITL 患者的 5 年生存率有关(均 $P < 0.05$,表 1)。

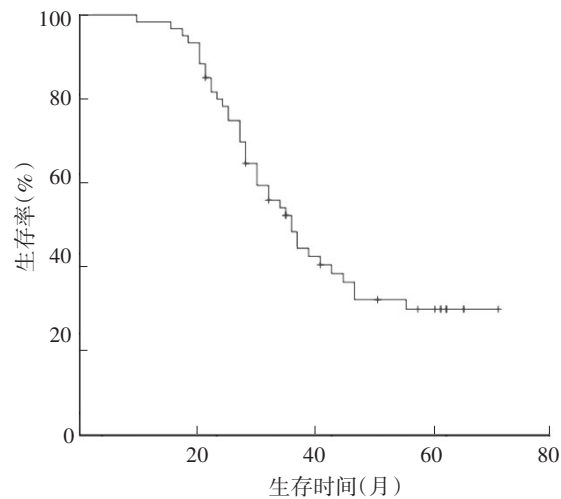


图1 57例血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者的总生存曲线

4.多因素预后分析

将单因素分析中有统计学意义的因素进行多因素Cox回归分析,结果显示,患者年龄($HR=0.372$, $95\%CI: 0.129\sim0.813$, $P=0.043$)、治疗方案($HR=4.276$, $95\%CI: 1.832\sim7.364$, $P=0.032$)是影响AITL患者5年生存率的独立因素(表2)。

讨 论

AITL具有较高的侵袭性且预后不良,患者个体差异大,临床表现也不尽相同^[4]。有研究显示,AITL的发病机制涉及T细胞克隆

表1 影响血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者5年生存率的单因素分析

项目	例数	5年生存率 (%)	χ^2 值	P 值
性别			0.407	0.523
男	38	23.8		
女	19	31.6		
年龄 (岁)			4.692	0.030
< 60	21	42.9		
≥60	36	16.7		
Ann Arbor分期			5.067	0.024
Ⅲ期	30	46.7		
Ⅳ期	27	18.5		
ECOG评分 (分)			5.597	0.018
0~1	25	44.0		
≥2	32	15.6		
B症状			0.653	0.419
有	34	50.0		
无	23	39.1		
IPI评分 (分)			6.131	0.013
< 3	34	44.1		
≥3	23	13.0		
化疗方案			6.478	0.011
CHOP	33	15.2		
CHOP+西达本胺	24	45.8		

续表1

项目	例数	5年生存率 (%)	χ^2 值	<i>P</i> 值
EB病毒感染			0.403	0.526
无	32	28.1		
有	25	36.0		
血清乳酸脱氢酶 (IU/L)			0.247	0.619
< 250	41	31.7		
≥250	16	25.0		
β ₂ 微球蛋白水平			4.451	0.035
正常	32	46.9		
升高	25	20.0		
血红蛋白水平 (g/L)			4.300	0.038
< 110	32	15.6		
≥110	25	40.0		
TET2基因表达			4.410	0.036
阴性	34	44.1		
阳性	23	17.4		
STAT3基因表达			0.617	0.432
阴性	37	35.1		
阳性	20	25.0		
RHOA基因表达			0.204	0.652
阴性	26	34.6		
阳性	31	29.0		
DNMT3A基因表达			1.462	0.227
阴性	25	40.0		
阳性	32	25.0		
IDH2基因表达			4.267	0.039
阴性	33	42.4		
阳性	24	16.7		

注：ECOG：美国东部肿瘤协作组；IPI：国际预后指数；CHOP：环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松；TET2：Tet家族甲基胞嘧啶双加氧酶因子2；STAT3：信号转导及转录激活蛋白3；RHOA：Ras同源物基因家族成员A；DNMT3A：DNA甲基转移酶3A；IDH2：异柠檬酸脱氢酶

表2 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者5年总生存率影响因素的Cox回归分析

因素	HR	95% CI	P值
年龄（岁）			
< 60	1.000		
≥60	0.372	0.129~0.813	0.043
治疗方案			
CHOP	1.000		
CHOP+西达本胺	4.276	1.832~7.364	0.032
Ann Arbor分期			
Ⅲ期	1.000		
Ⅳ期	0.425	0.116~1.253	0.128
ECOG评分（分）			
0~1	1.000		
≥2	0.282	0.078~1.168	0.065
IPI评分（分）			
< 3	1.000		
≥3	0.487	0.129~1.283	0.089
血红蛋白水平（g/L）			
≥110	1.000		
< 110	0.924	0.364~2.482	0.753
β ₂ 微球蛋白水平			
升高	1.000		
正常	1.286	0.587~2.875	0.276
TET2基因表达			
阴性	1.000		
阳性	0.873	0.424~2.729	0.617
IDH2基因表达			
阴性	1.000		
阳性	0.976	0.413~3.007	0.543

注：CHOP：环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松；ECOG：美国东部肿瘤协作组；IPI：国际预后指数；TET2：Tet家族甲基胞嘧啶双加氧酶因子2；IDH2：异柠檬酸脱氢酶

的异常扩增、肿瘤细胞浸润、免疫调节的失衡、异常的T细胞功能等多方面^[5-6]。随着更多的新型药物的问世,AITL的治疗也取得了更好的疗效,但是总的生存率仍较低,可能与患者发病时的年龄、体能状态、分期、治疗方案的选择以及相关基因的突变有关^[8-9]。

本研究中,57例AITL患者的中位年龄为65岁,ECOG评分为0~1分占43.9%,合并B症状的患有占59.6%,Ann Arbor分期为Ⅲ期30例(52.6%),Ⅳ期27例(47.4%),IPI评分<3分(低危)34例(59.6%),基线特征与国内多个中心的回顾性研究相似^[5,9],但与国外研究存在一定的差异^[10]。有研究显示,AITL可特异性表达滤泡辅助性T细胞表面的免疫表型,同时伴有表观遗传调节因子基因(如TET2、DNMT3A和IDH2等)突变、ras同系物家族成员A(ras homolog family member A, RHOA) p. G17V突变和T细胞受体(T-cell receptor, TCR)信号通路相关基因突变^[11-12]。有研究显示,TET2基因突变在AITL患者中的频率较高,提示TET2突变可能与AITL的发病机制有关,TET2突变可能导致DNA甲基化异常,进而影响细胞分化和增殖,促进AITL的发生。同时,TET2突变的存在与AITL患者的预后不良相关,还可能影响AITL细胞对化疗药物的敏感性,从而影响治疗效果^[13]。本研究检测了TET2、DNMT3A、RHOA、IDH2等基因突变情况。单因素分析结果显示,IDH2、TET2基因突变与AITL患者的预后有关。IDH2突变通常与肿瘤的代谢改变及细胞增殖相关,而TET2突变则可能影响DNA修复和基因表达调控,这些突变可能加速AITL的进展,导致患者不良预后^[14-15]。但在本研究的多因素分析中,IDH2、TET2基因突变并未显示出对预后的独立预测作用。

本研究的多因素Cox回归分析结果显示,年龄和治疗方案是影响AITL患者5年生存率的独立因素,与胡雪晴等^[5]的研究结果一致。

目前对于AITL治疗方案的选择,根据国内外指南推荐仍以CHOP方案为基础的联合化疗方案作为一线选择^[16]。西达本胺是一种口服的表观遗传调控剂类药物,可通过逆转肿瘤细胞的上皮间充质表型转化来抑制肿瘤的生长和转移,同时还能诱导肿瘤干细胞分化,从而降低肿瘤的恶性程度^[17-18]。西达本胺与CHOP方案联合使用,可能通过提高患者的免疫功能、调节肿瘤微环境、减少肿瘤细胞免疫逃逸、增强抗肿瘤效果,从而改善患者的预后^[19]。多因素Cox回归分析结果显示,CHOP联合西达本胺治疗方案对AITL患者的生存预后具有重要影响,与相关研究结果^[5,20-21]一致。

本研究为单中心回顾性研究,且样本量较小,其结论的普遍性和可靠性需要更多的临床数据进一步验证。虽然本研究通过二代测序技术检测了多种基因突变,但对于其他潜在的分子标志物以及不同药物组合的疗效,仍需要进一步的探索和验证。

综上所述,患者年龄和治疗方案是AITL患者生存预后的重要预测因子。在临床实践中,应根据AITL患者的年龄和病情特点,合理选择治疗方案,并采取相应的支持性治疗措施,以改善患者预后。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘京京:数据收集与分析、论文撰写;王馨辰、明静、范丹丹:数据收集与分析;胡茂贵:研究指导、论文修改;丁凯阳:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] Yabe M, Dogan A, Horwitz SM, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. Cancer Treat Res, 2019, 176: 99-126. DOI: 10.1007/978-3-319-99716-2_5.
- [2] Mohammed Saleh MF, Kotb A, Abdallah GEM, et al. Recent advances in diagnosis and therapy of angioimmunoblastic T cell lymphoma [J]. Curr Oncol, 2021, 28 (6): 5480-5498. DOI: 10.3390/curroncol28060456.

- [3] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
- [4] Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2020, 34(10): 2592–2606. DOI: 10.1038/s41375-020-0990-y.
- [5] 胡雪晴, 刘辉, 王晖, 等. 中老年血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤患者临床特征及预后影响因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40(2): 203–207. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.02.014.
- [6] Chen HZ, Tao YX, Zhou Y, et al. Incidence, survival Outcome, and prognostic nomogram of patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a population-based analysis[J]. *Curr Med Sci*, 2022, 42(6): 1220–1230. DOI: 10.1007/s11596-022-2651-z.
- [7] Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: lymphoid neoplasms [J]. *Leukemia*, 2022, 36(7): 1720–1748. DOI: 10.1038/s41375-022-01620-2.
- [8] Advani RH, Skrypets T, Civalero M, et al. Outcomes and prognostic factors in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: final report from the international T-cell lymphoma Project [J]. *Blood*, 2021, 138(3): 213–220. DOI: 10.1182/blood.2020010387.
- [9] Chen H, Tao Y, Zhou Y, et al. The clinical features, treatment, and prognostic factors for peripheral T-cell lymphomas: a single-institution analysis of 240 Chinese patients[J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2023, 19(5): e202–e214. DOI: 10.1111/ajco.13831.
- [10] Malpica L, Idrobo H, Pavlovsky A, et al. Epidemiology, clinical features, and outcomes of peripheral T-cell lymphoma in Latin America: an international, retrospective, cohort study[J]. *Lancet Haematol*, 2025, 12(4): e258–e268. DOI: 10.1016/S2352-3026(25)00011-0.
- [11] Zheng J, Wang Z, Pan X, et al. DNMT3AR882H accelerates angioimmunoblastic T-cell lymphoma in mice [J]. *Oncogene*, 2023, 42(23): 1940–1950. DOI: 10.1038/s41388-023-02699-2.
- [12] Riva M, Tisi MC, Bertorelle R, et al. IDH2R172 mutation in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective multicenter case series[J]. *Eur J Haematol*, 2023, 110(2): 217–220. DOI: 10.1111/ejh.13885.
- [13] Hu L, Zhang X, Li H, et al. Targeting TET2 as a therapeutic approach for angioimmunoblastic T cell lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(22): 5699. DOI: 10.3390/cancers14225699.
- [14] Iqbal J, Amador C, McKeithan TW, et al. Molecular and genomic landscape of peripheral T-cell lymphoma [J]. *Cancer Treat Res*, 2019, 176: 31–68. DOI: 10.1007/978-3-319-99716-2_2.
- [15] Matsumoto NP, Xu ML. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: current diagnostic insights and advances [J]. *Hum Pathol*, 2025, 156: 105696. DOI: 10.1016/j.humpath.2024.105696.
- [16] Cai MC, Cheng S, Jing HM, et al. Targeted agents plus CHOP compared with CHOP as the first-line treatment for newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma (GUIDANCE-03): an open-label, multicentre phase 2 clinical trial [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2024, 50: 101160. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2024.101160.
- [17] Yoon SE, Cho J, Kim YJ, et al. Real-world efficacy of 5-azacytidine as salvage chemotherapy for angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2022, 22(11): e972–e980. DOI: 10.1016/j.clml.2022.07.009.
- [18] Wang Y, Zhang M, Song W, et al. Chidamide plus prednisone, etoposide, and thalidomide for untreated angioimmunoblastic T-cell lymphoma in a Chinese population: a multicenter phase II trial [J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(5): 623–629. DOI: 10.1002/ajh.26499.
- [19] Xu J, Huang J, Xie L, et al. Sustained yet non-curative response to lenalidomide in relapsed angioimmunoblastic T-cell lymphoma with acquired chidamide resistance: a case report with 10-year follow-up, genetic insights and literature review [J]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1471090. DOI: 10.3389/fonc.2024.1471090.
- [20] 王洪波, 王秀娟, 郭新红. 血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤临床特征及预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2025, 33(1): 108–113. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2025.01.015.
- [21] Zong X, Yang Z, Zhou J, et al. Clinical trial: chidamide plus CHOP improve the survival of newly diagnosed angioimmunoblastic T-cell lymphoma [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1430648. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1430648.

(收稿日期: 2024-11-07)

(本文编辑: 金琦)