

• 论著—研究报告 •

POD24 在霍奇金淋巴瘤中的预后意义*

韩倩楠¹ 胡瑾¹ 陆丰艺¹ 周欣悦¹ 杨志琴¹ 徐开林¹ 陈伟¹

[摘要] 目的:探讨 24 个月内疾病进展(POD24)对霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)患者总生存期(overall survival, OS)的影响,比较 POD24 组和非 POD24 组的临床特征以及分析影响 POD24 的相关危险因素。**方法:**回顾性分析 2004 年 1 月—2021 年 8 月徐州医科大学附属医院确诊为 HL 且经过正规治疗的 98 例患者,进行预后评估及临床特征分析。**结果:**共纳入患者 98 例。所有患者的中位 OS 和 PFS 分别为 75.3(25.0~228.0)个月和 60.0(2.0~192.0)个月。其中 POD24 组 27 例,该组的中位 OS 和中位 PFS 分别为 52.0(25.0~160.0)个月和 12.0(2.0~160.0)个月,非 POD24 组的中位 OS 和 PFS 分别为 84.0(25.0~228.0)个月和 70.0(20.0~192.0)个月。单因素分析显示 POD24、白蛋白(<40 g/L)、血红蛋白(<100 g/L)、血清 β 2-微球蛋白(>2.366 mg/L)、IPI 评分 0~2 分、初次化疗后的治疗反应、年龄>60 岁以及美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态(PS)评分 0~1 分为与总生存相关的不良预后因素。多因素分析提示 POD24($P<0.001$)、白蛋白(<40 g/L)($P=0.011$)、年龄>60 岁($P=0.022$)以及初始治疗后疾病达缓解($P=0.005$)有独立预后意义。本组资料显示,非 POD24 组初次化疗后病情缓解的患者为 63 例,POD24 组 13 例,此外,POD24 组与非 POD24 组 Ann Arbor 分期、IPI 评分、 β 2-微球蛋白、ECOG PS 评分等特征差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**POD24 为 HL 患者 OS 的独立预后不良因素,Ann Arbor 分期 III/IV 期以及初次化疗后的病情未缓解的患者发生 POD24 比例更高,而 IPI 评分 0~2 分、ECOG 评分 0~1 分的患者发生 POD24 的比例更低。

[关键词] 霍奇金淋巴瘤;早期疾病进展;POD24;生存率;预后分析

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2024.07.012

[中图分类号] R733.4 **[文献标志码]** A

The prognostic significance of POD24 with Hodgkin lymphoma

HAN Qiannan HU Jin LU Fengyi ZHOU Xinyue YANG Zhiqin
XU Kailin CHEN Wei

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

Corresponding author: CHEN Wei, E-mail: feihu0808@163.com

Abstract Objective: To explore the effect of progression of disease within 24 months(POD24) on overall survival(OS) of Hodgkin lymphoma(HL), compare to the clinical characteristics between POD24 HL with non-POD24 HL patients, and analyze the related risk factors affecting POD24. **Methods:** The patients with HL who were treated in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from January 2004 to August 2021 were retrospectively analyzed, and their prognosis and clinical characteristics were evaluated. **Results:** A total of 98 patients with HL were included. The median OS and PFS of all patients were 75.3(25.0-228.0) months and 60.0(2.0-192.0) months, respectively. Among them, there were 27 patients in the POD24 group. The median OS and PFS of the POD24 group were 52.0(25.0-160.0) months and 12.0(2.0-160.0) months, The median OS and PFS of the non-POD24 group were 84.0(25.0-228.0) months and 70.0(20.0-192.0) months respectively. Univariate analysis showed that POD24, albumin(<40 g/L), hemoglobin(<100 g/L), serum β 2 microglobulin(>2.366 mg/L), IPI score 0-2, treatment response after initial chemotherapy, age>60 years, and Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) physical status(PS) score 0-1 were adverse prognostic factors associated with overall survival(OS). Multivariate analysis showed that POD24($P<0.001$), albumin(<40 g/L)($P=0.011$), age>60 years($P=0.022$) and remission after initial treatment($P=0.005$) had independent prognostic significance. According to the data of this group, 63 patients in the non-POD24 group had remission after initial chemotherapy, while only 13 patients in the POD24 group. In addition, there were significant differences in Ann Arbor staging,

*基金项目:江苏省自然科学基金(No:BK20161177);徐州医科大学附属医院发展基金(No:XYFY2021001)

¹徐州医科大学附属医院血液内科(江苏徐州,221002)

通信作者:陈伟, E-mail: feihu0808@163.com

IPI score, serum $\beta 2$ microglobulin, and ECOG PS score between the POD24 group and the non-POD24 group ($P < 0.05$). **Conclusion:** POD24 is an independent poor prognostic factor for the OS of HL patients. The proportion of patients with Ann Arbor stage III/IV and unresponsive disease after initial chemotherapy was higher in the POD24 group, while patients with IPI score 0-2 and ECOG score 0-1 have a lower proportion of POD24.

Key words Hodgkin lymphoma; early disease progression; POD24; overall survival; prognostic analysis

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是一种罕见的 B 淋巴细胞恶性肿瘤,由经典霍奇金淋巴瘤(CHL)和结节性淋巴细胞为主型的霍奇金淋巴瘤(NLPHL)2 种疾病构成^[1]。HL 主要发生在年轻人和老年人,其具有恶性肿瘤细胞罕见以及治愈率高等特征,但仍有 10%~20% 的早期患者和 35%~45% 的晚期患者复发或对一线治疗无效^[2],因此早期发现该部分患者具有重要临床意义。24 个月内疾病进展(time to progression within 24 months, POD24)作为与疾病总生存期(overall survival, OS)相关的重要指标在滤泡性淋巴瘤中被首先提出^[3],已被证明是多种类型恶性淋巴瘤的一个强有力的预后指标,用以筛选高危患者、调整治疗方案,但在 HL 患者中意义尚不明确。因此,我们通过总结本中心病例资料探讨包括 POD24 在内的疾病特征对 HL 患者 OS 的影响,并比较 POD24 与非 POD24 患者的临床特点,以期尽早识别高危患者,进行个体化治疗,改善 HL 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 资料

回顾性分析 2004 年 1 月—2021 年 8 月我院收治的 HL 患者 98 例,所有患者接受血常规、生化常规、影像学(CT、PET/CT、B 超或 X 线胸片)、骨髓细胞形态学、细胞遗传学等相关检查。纳入标准:确诊为 HL 且接受一线正规治疗的患者;排除标准:从未接受过全身治疗或仅接受过抗生素、放疗或手术的患者。研究人群被分为 2 组,分别为 POD24 组(27 例)和非 POD24 组(21 例)。

1.2 诊断标准

HL 符合 2016 年 WHO 造血和淋巴瘤组织肿瘤分型诊断标准,均行影像学及骨髓细胞学检查准确评估临床分期。按照国际淋巴瘤疗效评价标准,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和进展(PD)。

POD24 评估标准:将诊断后 24 个月内发生疾病进展定义为 POD24。

1.3 治疗方案

所有患者均为有治疗指征且一线接受正规治疗的患者。其中 13 例患者接受化疗联合放疗方案;7 例行化疗联合 PD-1 靶向治疗;5 例采用化疗联合移植治疗方案;2 例使用化疗联合 CAR-T 治疗方案;1 例予化疗联合 γ 刀治疗方案;62 例单纯化疗治疗;8 例患者接受上述方案的组合。

1.4 临床疗效评估及随访

对纳入的 98 例患者均进行疗效评估和预后分析,随访时间截至 2023 年 8 月 31 日,中位随访时间 75(25~228)个月。采用 2007 年国际工作组标准及 2014 年 Lugano 淋巴瘤治疗效果评价标准对至少化疗 2 个周期的患者进行疗效评估。无进展生存时间(progression free survival, PFS)定义为自诊断至疾病发生进展的时间,OS 定义为自诊断至临床死亡或随访终止的时间。

1.5 统计学方法

数据分析使用 SPSS 26.0 软件进行,Graph-Pad Prism 9.0 软件进行绘图。各发生率或构成比的比较应用 χ^2 检验。描述性统计应用于连续变量的最小值和最大值,中位数以及分类变量的计数和百分比。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存预后分析,组间生存率的比较采用 log-rank 检验。对影响预后的因素采用 Cox 回归进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特征

共入组患者 98 例,诊断时中位年龄为 34.8(17.0~79.0)岁,男 54 例(55.1%),女 44 例(44.9%),63 例(64.3%)患者 Ann Arbor 分期为 III/IV 期,存在 B 症状的患者为 41 例(41.8%),结外累及的患者 14 例(14.3%),77.6% 的患者在初始治疗后疾病达缓解,其中 CR 和 PR 患者分别为 36 例及 40 例,约 95% 的患者初始治疗方案为 ABVD 方案(阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪)。诊断后 24 个月内,27 例患者出现 PD,另外 71 例患者被归为非 POD24 组,所有患者具体特征见表 1。分析显示,Ann Arbor 分期晚期、IPI 评分 0~2 分、 $\beta 2$ -微球蛋白 ≥ 2.366 mg/L、初次化疗后病情是否缓解以及 ECOG PS 评分 0~1 分等临床特征在 POD24 组与非 POD24 组之间差异有统计学意义($P < 0.05$),而年龄、血红蛋白水平、白细胞计数、淋巴细胞计数、血沉、白蛋白水平、LDH 水平、CRP 水平、是否骨髓侵犯或结外累及、组织学亚型以及治疗方案等差异无统计学意义。

2.2 生存分析

2.2.1 所有患者的生存情况 所有患者的中位 OS 为 75.3(25.0~228.0)个月,中位 PFS 为 60.0(2.0~192.0)个月,所有患者的 3 年 OS 率和 5 年 OS 率分别为 92.5% 和 87.9%,所有患者的 3 年 PFS 率和 5 年 PFS 率分别为 75.1% 和 67.5%。见图 1。

表 1 98 例患者的基本临床特征

特征	总例数($n=98$)	POD24 组($n=27$)	非 POD24 组($n=71$)	P
年龄/岁	34.7(17.0~79.0)	44.0(18.0~76.0)	31.6(17.0~79.0)	
年龄/例(%)				0.906
>60 岁	21(21.4)	6(22.2)	15(21.1)	
≤60 岁	77(78.6)	21(77.8)	56(78.9)	
性别/例(%)				0.690
男	54(55.1)	14(51.9)	40(56.3)	
女	44(44.9)	13(48.1)	31(43.7)	
Ann Arbor 分期/例(%)				0.008
I/II	35(35.7)	4(14.8)	31(43.7)	
III/IV	63(64.3)	23(85.2)	40(56.3)	
ECOG 评分/例(%)				0.048
0~1	89(90.8)	22(81.5)	67(94.4)	
2~4	9(9.2)	5(18.5)	4(5.6)	
B 症状/例(%)				0.215
是	41(41.8)	14(51.9)	27(38.0)	
否	57(58.2)	13(48.1)	44(62.0)	
IPI 评分/例(%)				0.008
0~2	73(74.5)	15(55.6)	58(81.7)	
3~5	25(25.5)	12(44.4)	13(18.3)	
血红蛋白水平/例(%)				0.107
≥100 g/L	85(86.7)	21(77.8)	64(90.1)	
<100 g/L	13(13.3)	6(22.2)	7(9.9)	
血小板计数/例(%)				0.522
≥125×10 ⁹ /L	93(94.9)	25(92.6)	68(95.8)	
<125×10 ⁹ /L	5(5.1)	2(7.4)	3(4.2)	
白细胞计数/例(%)				0.522
≥3.5×10 ⁹ /L	93(94.9)	25(92.6)	68(95.8)	
<3.5×10 ⁹ /L	5(5.1)	2(7.4)	3(4.2)	
淋巴细胞计数/例(%)				0.329
≥1.0×10 ⁹ /L	62(63.3)	15(55.6)	47(66.2)	
<1.0×10 ⁹ /L	36(36.7)	12(44.4)	24(33.8)	
β2-微球蛋白/例(%)				0.030
<2.366 mg/L	67(68.4)	14(51.9)	53(74.6)	
≥2.366 mg/L	31(31.6)	13(48.1)	18(25.4)	
血沉/例(%)				0.857
<15 mm/h	23(23.5)	6(22.2)	17(23.9)	
≥15 mm/h	75(76.5)	21(77.8)	54(76.1)	
白蛋白水平/例(%)				0.709
≥40 g/L	53(54.1)	13(48.1)	32(45.1)	
<40 g/L	45(45.9)	14(51.9)	39(54.9)	
LDH 水平/例(%)				0.823
<240 U/L	67(68.4)	18(66.7)	49(69.0)	
≥240 U/L	31(31.6)	9(33.3)	22(31.0)	
骨髓侵犯/例(%)				0.723
是	23(23.5)	7(25.9)	16(22.5)	
否	75(76.5)	20(74.1)	55(77.5)	
淋巴结外侵犯部位≥2/例(%)				0.580
是	14(14.3)	3(11.1)	11(15.5)	
否	84(85.7)	24(88.9)	60(84.5)	
CRP 水平/例(%)				0.709
≥5 mg/L	67(68.4)	19(70.4)	48(67.6)	
<5 mg/L	31(31.6)	8(29.6)	23(32.4)	
初次化疗后疗效/例(%)				<0.001
CR+PR	76(77.6)	13(48.1)	63(88.7)	
PD+SD	22(19.4)	14(51.9)	8(11.3)	
组织学亚型/例(%)				0.264
混合细胞型	39(39.8)	11(40.7)	28(39.4)	
结节硬化型	45(45.9)	10(37.0)	35(49.3)	
淋巴细胞丰富型	13(13.3)	5(18.5)	8(11.3)	
淋巴细胞消退型	1(1.0)	1(3.7)	0	
治疗方案/例(%)				0.329
单纯化疗	62(63.3)	15(55.6)	47(66.2)	
联合治疗	36(36.7)	12(44.4)	24(33.8)	

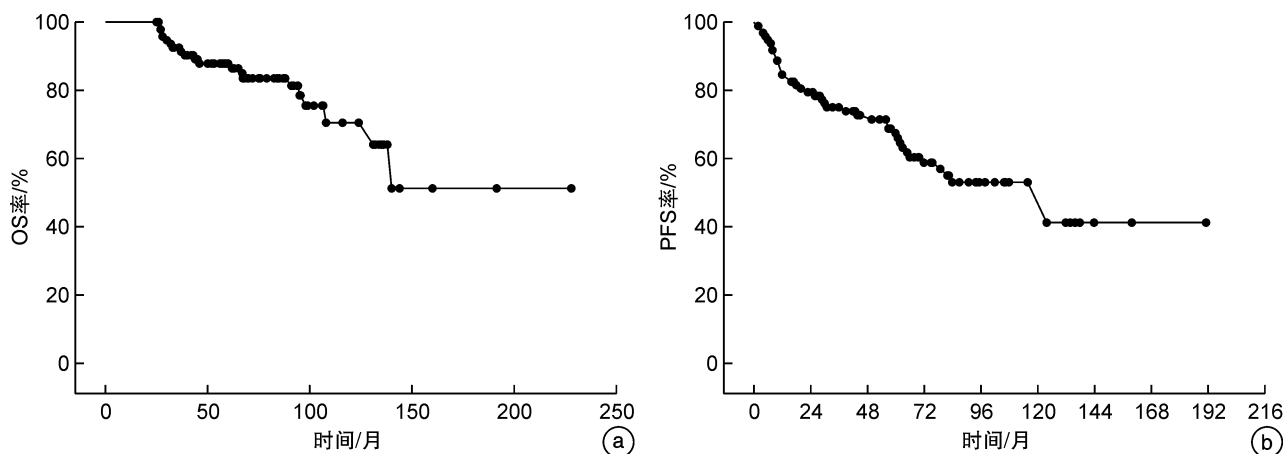


图 1 所有患者的 OS(a)与 PFS(b)比较

2.2.2 POD24 和非 POD24 的生存情况 POD24 组的中位 OS 和 PFS 分别为 52.0(25.0~160.0)个月和 12.0(2.0~160.0)个月,非 POD24 组的中位 OS 和 PFS 分别为 84.0(25.0~228.0)个月和 70.0(20.0~192.0)个月。非 POD24 组的 PFS 和 OS 均优于 POD24 组,差异有统计学意义($P <$

0.000 1)。POD24 组的 3 年 OS 率和 5 年 OS 率分别为 69.2%和 53.4%,非 POD24 组的 3 年 OS 率和 5 年 OS 率分别为 100.0%和 98.4%。POD24 组的 3 年 PFS 率和 5 年 PFS 率分别为 21.1%和 15.6%,非 POD24 组的 3 年 PFS 率和 5 年 PFS 率分别为 94.1%和 85.3%。见图 2。

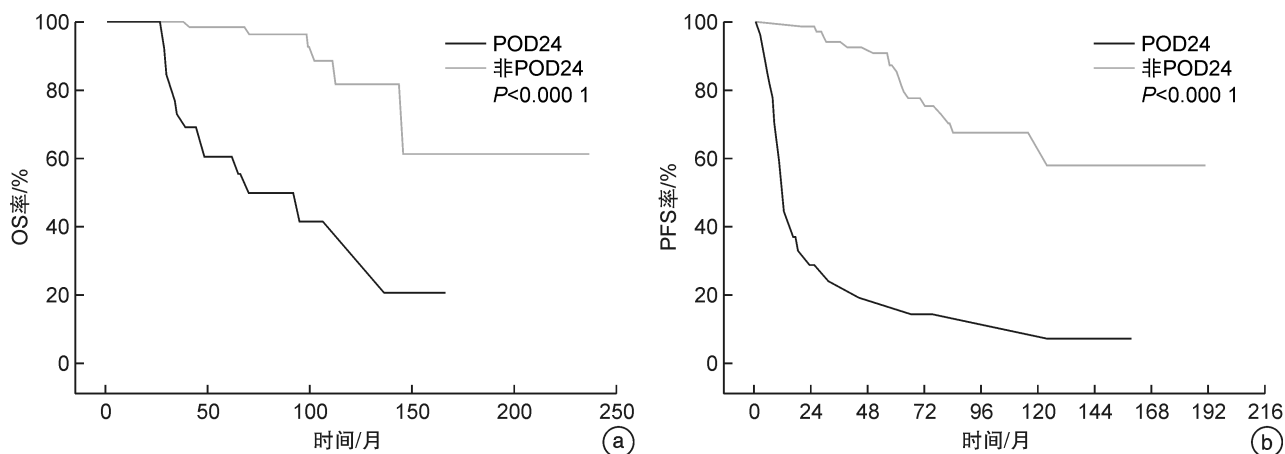


图 2 POD24 亚组的 OS(a)与 PFS(b)比较

2.3 影响 OS 和 PFS 的单因素和多因素 Cox 回归分析

2.3.1 影响 OS 的因素分析 使用 Cox 回归分析单因素显示,年龄 >60 岁($P=0.037$)、ECOG 评分(0~1 分)($P=0.001$)、IPI 评分(0~2 分)($P < 0.001$)、白蛋白降低(<40 g/L)($P=0.011$)、血红蛋白降低(<100 g/L)($P=0.005$)、血小板降低($<125 \times 10^9$ /L)($P=0.045$)、 β_2 -微球蛋白水平(≥ 2.366 mg/L)($P=0.009$)、是否 POD24($P < 0.001$)以及初始治疗后疾病是否缓解($P < 0.001$)是 HL 患者 OS 的影响因素。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因变量进行 Cox 多因素分析,结果显示,POD24($P < 0.001$)、年龄 >60 岁($P=0.022$)、白蛋白降低(<40 g/L)($P=0.011$)以及疾病缓解($P=0.005$)为影响 HL 患者 OS 的独立危险因素,

其中 POD24 是强有力的预测指标($HR = 10.969$)。见表 2。

2.3.2 影响 PFS 的因素分析 单因素分析显示,Arbor 分期(Ⅲ/Ⅳ期)($P=0.032$)、ECOG 评分(0~1 分)($P=0.002$)、IPI 评分(0~2 分)($P < 0.001$)、 β_2 -微球蛋白水平(≥ 2.366 mg/L)($P=0.003$)、骨髓侵犯($P=0.010$)、结外累及($P=0.016$)、是否 POD24($P < 0.001$)以及初始治疗后疾病达缓解($P < 0.001$)是 HL 患者 PFS 的影响因素。对单因素分析中 $P < 0.05$ 的因变量进行 Cox 多因素分析结果显示, β_2 -微球蛋白水平(≥ 2.366 mg/L)($P=0.033$)、初始治疗后疾病达缓解($P < 0.001$)以及是否 POD24($P < 0.001$)是影响患者 PFS 的独立危险因素。见表 3。

表 2 影响患者 OS 的单因素和多因素分析

类型	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄>60 岁	2.686(1.063~6.787)	0.037	5.864(1.284~26.773)	0.022
男/女	1.104(0.499~2.713)	0.829		
Ann Arbor 分期Ⅲ/Ⅳ期	3.037(0.988~9.338)	0.053		
存在 B 症状	0.858(0.341~2.161)	0.746		
ECOG 评分 0~1 分	0.182(0.064~0.514)	0.001	0.514(0.122~2.167)	0.365
IPI 评分 0~2 分	0.128(0.048~0.340)	<0.001	0.662(0.168~2.607)	0.556
β2-微球蛋白≥2.366 mg/L	3.227(1.333~7.814)	0.009	0.920(0.205~4.120)	0.913
白蛋白<40 g/L	3.747(1.347~10.423)	0.011	4.928(1.436~16.912)	0.011
LDH≥240 U/L	1.303(0.529~3.208)	0.564		
CRP≥5 mg/L	2.651(0.772~9.099)	0.121		
血沉≥15 mm/h	0.688(0.262~1.805)	0.447		
血红蛋白<100 g/L	4.061(1.539~10.716)	0.005	0.739(0.217~2.513)	0.628
血小板计数<125×10 ⁹ /L	3.572(1.032~12.371)	0.045	1.205(0.179~8.092)	0.848
白细胞计数<3.5×10 ⁹ /L	1.446(0.190~11.019)	0.722		
淋巴细胞计数<1.0×10 ⁹ /L	1.762(0.733~4.235)	0.206		
骨髓侵犯	1.079(0.351~3.310)	0.895		
结外累及	1.390(0.537~3.597)	0.497		
混合细胞型	0.755(0.300~1.899)	0.550		
结节硬化型	0.719(0.293~1.763)	0.471		
疾病缓解	0.115(0.044~0.303)	<0.001	0.150(0.040~0.563)	0.005
POD24	9.672(3.671~25.480)	<0.001	10.969(3.343~35.987)	<0.001

表 3 影响患者 PFS 的单因素和多因素分析

类型	单因素		多因素	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄>60 岁	1.724(0.853~3.483)	0.129		
男性/女性	0.900(0.487~1.664)	0.737		
Ann Arbor 分期Ⅲ/Ⅳ期	2.186(1.070~4.468)	0.032	0.584(0.214~1.591)	0.292
存在 B 症状	1.199(0.647~2.223)	0.565		
ECOG 评分 0~1 分	0.263(0.115~0.604)	0.002	1.513(0.428~5.353)	0.521
IPI 评分 0~2 分	0.263(0.137~0.506)	<0.001	1.279(0.442~3.699)	0.650
β2-微球蛋白≥2.366 mg/L	2.587(1.392~4.810)	0.003	2.548(1.077~6.028)	0.033
白蛋白<40 g/L	1.626(0.877~3.013)	0.123		
LDH≥240 U/L	1.503(0.801~2.818)	0.564		
CRP≥5 mg/L	2.093(0.965~4.538)	0.061		
血沉≥15 mm/h	1.057(0.504~2.219)	0.883		
血红蛋白<100 g/L	2.154(0.991~4.682)	0.053		
血小板计数<125×10 ⁹ /L	2.670(0.946~7.535)	0.064		
白细胞计数<3.5×10 ⁹ /L	1.182(0.284~4.911)	0.818		
淋巴细胞计数<1.0×10 ⁹ /L	1.259(0.676~2.346)	0.468		
骨髓侵犯	2.370(1.226~4.584)	0.010	2.226(0.769~6.444)	0.140
结外累及	2.180(1.154~4.121)	0.016	1.152(0.446~2.975)	0.770
混合细胞型	1.215(0.655~2.252)	0.537		
结节硬化型	0.763(0.409~1.421)	0.394		
POD24	8.736(4.597~16.598)	<0.001	11.278(4.886~26.033)	<0.001
疾病缓解	0.084(0.040~0.176)	<0.001	0.070(0.026~0.192)	<0.001

3 讨论

HL 是一种发病率较低的血液系统恶性肿瘤,在我国约占全部恶性肿瘤的 0.2%,约占所有淋巴瘤的 8.54%^[4-5]。本组资料研究显示,POD24 组的 OS 以及 PFS 均显著低于非 POD24 组,影响 OS 的因素为 POD24、年龄>60 岁、白蛋白<40 g/L 以及初始治疗后疾病是否缓解,而 β_2 -微球蛋白 $\geq$ 2.366 mg/L 和初始治疗后疾病达缓解为影响 PFS 的危险因素。

HL 在经济发达国家发病年龄呈双峰分布,2 个高峰分别在 15~35 岁和 55 岁以后^[6],偶尔会发生在 $\geq$ 75 岁的患者中^[7],在本组患者的确诊年龄中也可观察到此现象,与江苏省多中心的统计结果相同^[5]。我国 HL 中位发病年龄为 30 岁左右,本研究中为 35 岁。90% 的 HL 患者以淋巴结肿大为首发症状,多出现在颈部以及锁骨上淋巴结^[8],本研究中 96.3% 的患者初始症状为颈部淋巴结肿大。本组患者的男性发病率略高于女性,初诊时伴随 B 症状的患者比例为 41.8%,略高于 Punnett 等^[9]报道的 30%~40%,提示侵袭性可能较高。本组研究未收集到 NLP HL 的病例,结节硬化型 HL(NSHL)与混合细胞型 HL(MCHL)为常见类型,分别为病例总数的 39.8% 和 45.9%,富于淋巴细胞型 HL 占比 13.3%,和淋巴细胞削减型 HL 仅有 1 例,与文献报道比例类似^[10]。得益于化疗和放疗的发展,HL 的 OS 率在过去的 50 年中有了显著的提升^[11],早期 HL 患者的标准治疗方法为 ABVD 联合化疗后介入野照射,5 年 OS 率可在 95% 以上^[12]。在 Mottok 等^[13]的研究中,HL 患者 5 年 OS 率为 95.2%,略高于本研究中 87.9%,存在差异的可能因素为人种。Ohshima 等^[14]报道的亚洲人群 5 年 OS 率为 81%,也略低于北欧等国家。尽管 HL 患者预后良好,治愈率可高达 80%~90%^[2],但仍有 15%~20% I/II 期患者、35%~40% III/IV 期患者以及具有高危因素的患者在一线治疗后失败或复发^[15]。经统计我国在 2020 年有 1 838 人死于 HL,死亡率随着年龄的增长而增加^[16]。

在 Casulo 等^[3]在 2015 年提出 POD24 作为筛选滤泡性淋巴瘤高危患者早期疾病进展的指标后,Luminari 等^[17]的前瞻性研究中首次在边缘区淋巴瘤患者中提出了 POD24 的概念。POD24 在多种惰性淋巴瘤及侵袭性淋巴瘤中都逐渐被发现具有预后意义,但在 HL 中未见报道。本组研究探讨了 POD24 在 HL 中的预后意义,数据分析显示,27.6% 的患者经历了 POD24,POD24 组的中位 OS 为 84 个月,5 年 OS 率为 53.4%,显著低于未发生 POD24 组的患者,与吕瑞等^[18]及 Advani 等^[19]在外周 T 细胞淋巴瘤和血管免疫母细胞性 T 细胞淋

巴瘤的研究中均得出了同样的结论,提示 POD24 是影响 HL 患者 OS 的独立预后因素。本组患者基本特征分析显示,Ann Arbor 分期晚期的患者在 POD24 组占比为 85.2%,显著高于非 POD24 组的 56.3%,提示分期较晚的患者更易经历 POD24。而 IPI 评分 0~2 分、ECOG 评分 0~1 分的患者比例在非 POD24 组均高于 POD24 组,表明 IPI 评分 0~2 分 ECOG 评分 0~1 分的患者经历 POD24 的概率较低。是否应用联合治疗($P=0.329$)的患者在 POD24 组及非 POD24 组差异无统计学意义,原因可能为接受联合治疗的患者多为 Ann Arbor 分期晚期以及复发难治型 HL,而单纯化疗的患者多为分期偏早且对标准治疗方案反应良好。HL 的组织学亚型在 POD24 组与非 POD24 组的差异无统计学意义,可能是因为本组病例中 NSHL 与 MCHL 病例数相近,二者在 POD24 中差异无统计学意义。

本研究尚有以下不足。首先,本研究是单中心的回顾性研究,病例数较少,可能出现统计偏倚现象;其次,因各个病理类型病例数较少,未能分析各个病理亚型的 OS 和 PFS;POD12 组与非 POD12 组患者的临床特征也因病例数较少未能完成分析;最后,CHL 是染色体易出现异常的淋巴系统恶性肿瘤之一,包括非整倍体,结构畸变和基因突变等类型,具有较高复发风险的变异分别是 *KDR* 基因中的编码变体(rs56302315)、*KLHDC8B* 基因的 5'非翻译区变体(rs387906223)、*PAX5* 基因内含子中的非编码变体(rs147081110)以及 *GATA3* 基因内含子中的另一非编码变体(rs3824666)^[20-21]。孙悦等^[22]发现将病理标本中的 Ki67%与最大标准摄取值(SUVmax)联合评估非霍奇金淋巴瘤的侵袭性比单独应用 SUVmax 更加有利,本研究后续也可尝试分析二者与 HL 之间的联系。由于某些病例年代较为久远,尚未完善免疫组织化学及基因测序等相关检查,故本研究尚未分析免疫组织化学及基因突变对 OS、PFS 的影响。在发达国家,30%~50% 的 CHL 患者的 EB 病毒(EBV)检测呈阳性,而在发展中国家的感染比例更高,EBV 编码的病毒产物可引起自身免疫应答的下降,参与了 HL 的发生、发展,其可能与更差的预后相关^[23-24],本研究未收集到感染 EBV 的完整数据。后续可扩大样本量、进行多中心研究等,期望完善更多可预测患者疾病进展的危险因素。

总之,本研究发现在 HL 中 POD24 可预测高危患者,发生 POD24 患者与临床分期晚期、肿瘤负荷较高及治疗后病情进展有关,可望为临床早期识别高危患者提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2023 update on diag-

- nosis, risk-stratification, and management[J]. *Am J Hematol*, 2022, 97(11):1478-1488.
- [2] Vassilakopoulos TP, Asimakopoulos JV, Konstantopoulos K, et al. Optimizing outcomes in relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: a review of current and forthcoming therapeutic strategies[J]. *Ther Adv Hematol*, 2020, 11:2040620720902911.
- [3] Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(23):2516-2522.
- [4] 石远凯. 淋巴瘤[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007:34.
- [5] 徐卫, 范磊, 缪伟, 等. 江苏省多中心 5147 例淋巴瘤亚型分析[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4):300-303.
- [6] 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 10 002 例分析[J]. *诊断学理论与实践*, 2012, 11(2):111-115.
- [7] 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.
- [8] 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会, 中国霍奇金淋巴瘤工作组. 中国霍奇金淋巴瘤的诊断与治疗指南(2022 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43(9):705-715.
- [9] Punnett A, Tsang RW, Hodgson DC. Hodgkin lymphoma across the age spectrum: epidemiology, therapy, and late effects[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2010, 20(1):30-44.
- [10] Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era[J]. *Br J Haematol*, 2019, 184(1):45-59.
- [11] Liu W, Liu J, Song Y, et al. Burden of lymphoma in China, 2006-2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12:115.
- [12] Kuzich JA, Hutchison AP, Lim KJC, et al. Prognostic factors and the impact of frontline therapy in peripheral T-cell lymphoma: 10 years of 'real-world' experience from Western Australia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2019, 60(14):3417-3425.
- [13] Mottok A. Tumormikromilieu im klassischen Hodgkin-Lymphom [Microenvironment in classical Hodgkin lymphoma][J]. *Pathologe*, 2020, 41(3):254-260.
- [14] Ohshima R, Motomura S, Hashimoto C, et al. ABVD chemotherapy for Hodgkin lymphoma at a single institute[J]. *Rinsho Ketsueki*, 2010, 51(12):1756-1761.
- [15] Bonadonna G, Viviani S, Bonfante V, et al. Survival in Hodgkin's disease patients--report of 25 years of experience at the Milan Cancer Institute[J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(7):998-1006.
- [16] Liu W, Qi J, Liu J, et al. Mortality Rate of Lymphoma in China, 2013-2020 [J]. *Front Oncol*, 2022, 12:902643.
- [17] Luminari S, Merli M, Rattotti S, et al. Early progression as a predictor of survival in marginal zone lymphomas: an analysis from the FIL-NF10 study[J]. *Blood*, 2019, 134(10):798-801.
- [18] 吕瑞, 阎禹廷, 易树华, 等. POD24 在 106 例伴骨髓侵犯脾边缘区淋巴瘤中的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(3):228-233.
- [19] Advani RH, Skrypets T, Civaliero 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.
- [20] Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma [J]. *Leukemia*, 2021, 35(4):968-981.
- [21] Flerlage JE, Myers JR, Maciaszek JL, et al. Discovery of novel predisposing coding and noncoding variants in familial Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2023, 141(11):1293-1307.
- [22] 孙悦, 许宏, 郭振清, 等. 探索 18F-FDG PET/CT SUVmax, SUVsum 及病理 Ki67 表达等在非霍奇金淋巴瘤中的临床应用价值[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(1):18-23.
- [23] Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Epstein-Barr virus-associated lymphomas[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1732):20160271.
- [24] Sausen DG, Basith A, Muqemuddin S. EBV and Lymphomagenesis[J]. *Cancers*, 2023, 15(7):2133.

(收稿日期:2023-12-29)