临床研究 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003547

淋巴结滤泡辅助T细胞淋巴瘤-血管免疫母细胞型临床病理特征和预后因素分析

贺　娟[1]，王星宇[1]，何　鸿[2]，王立鑫[1]，谭艳梅[1]，李源鑫[1]，黄　颖[1]，余　快[1]，赵　敏[1]，谢　涛[1]，李　丹[1]
（1.重庆医科大学基础医学院病理学教研室，重庆　400016；
2.重庆医科大学附属第一医院第一分院消化内科，重庆　400016）

【摘　要】**目的：**探讨淋巴结滤泡辅助T细胞淋巴瘤-血管免疫母细胞型（nodal T-follicular helper cell lymphoma，angioimmunoblastic-type，nTFHL-AI）临床病理特征和预后因素。**方法：**回顾性分析63例nTFHL-AI患者临床信息，利用免疫组化（immunohistochemistry，IHC）、原位杂交（in situ hybridization，ISH）和抗原受体基因重排评估nTFHL-AI临床病理特征。使用Cox比例风险回归模型评估预后因素。**结果：**免疫染色提示CD4阳性肿瘤细胞例数明显超过CD8（66% vs. 5%）。Epstein-Barr病毒（Epstein-Barr virus，EBV）编码的小RNA（EBV-encoded small RNA，EBER）阳性患者比EBER阴性患者更易表达CXCL13（*P*=0.006）。5年总体生存期（overall survival，OS）和无进展生存期（progression-free survival，PFS）分别为31%和16%。CXCL13阳性组OS和PFS显著优于CXCL13阴性组（*P*=0.003、*P*=0.040）。相反，BCL6阳性表达与较差的OS和PFS相关（*P*=0.026、*P*=0.044），EBER阴性也与较差的OS和PFS相关（*P*=0.013、*P*=0.047）。多因素分析表明EBER阴性是OS和PFS独立不良预后因素（*P*=0.001、*P*=0.003）。**结论：**CXCL13阳性预示nTFHL-AI患者预后良好，而BCL6阳性和EBER阴性与患者预后不良相关，并且EBER阴性是患者预后的独立危险因素。

【关键词】淋巴结滤泡辅助T细胞淋巴瘤-血管免疫母细胞型；滤泡辅助T细胞表型；Epstein-Barr病毒编码的小RNA；预后
【中图分类号】R363　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-04-23

Clinicopathological features and prognostic factors of nodal T-follicular helper cell lymphoma，angioimmunoblastic-type

He Juan[1]，Wang Xingyu[1]，He Hong[2]，Wang Lixin[1]，Tan Yanmei[1]，Li Yuanxin[1]，Huang Ying[1]，Yu Kuai[1]，Zhao Min[1]，Xie Tao[1]，Li Dan[1]
（*1. Department of Pathology，Faculty of Basic Medicine，Chongqing Medical University；2. Department of Gastroenterology，The First Branch，The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*）

【**Abstract**】***Objective***：To investigate the clinicopathologic features and prognostic factors of nodal T-follicular helper cell lymphoma，angioimmunoblastic-type（nTFHL-AI）. ***Methods***：A retrospective analysis was performed for the clinical information of 63 patients with nTFHL-AI，and immunohistochemistry，*in situ* hybridization，and antigen receptor gene rearrangement were used to assess the clinicopathological features of nTFHL-AI. The *Cox* proportional hazards regression model was used to investigate prognostic factors.***Results***：Immunostaining showed that the number of patients with dominant CD4-positive cells was significantly higher than that of patients with dominant CD8-positive cells（66% vs. 5%）. The patients who tested positive for Epstein-Barr virus-encoded small RNA（EBER）showed a higher probability for the expression of CXCL13 compared with their EBER-negative counterparts（*P*=0.006）. The 5-year overall survival（OS）rate and the progression-free survival（PFS）rate were 31% and 16%，respectively. The CXCL13-positive group had significantly better OS and PFS than the CXCL13-negative group（*P*=0.003 and 0.040）. On the contrary，positive BCL6 expression was associated with worse OS and PFS（*P*=0.026 and 0.044），and negative EBER was also associated with worse OS and PFS（*P*=0.013 and 0.047）. The multivariate analysis showed that negative EBER was an independent negative prognostic factor for both OS and PFS（*P*=0.001 and 0.003）. ***Conclusion***：Positive expression of CXCL13 indicates a favorable prognosis of nTFHL-AI patients，while positive BCL6 and negative EBER are associated with poor prognosis，and negative EBER is an independent risk factor for the

作者介绍：贺　娟，Email：1695137674@qq.com，
研究方向：淋巴造血系统肿瘤病理方向。
通信作者：李　丹，Email：lidancq@cqmu.edu.cn。
基金项目：重庆医科大学重点资助项目（编号：ZHYX202104）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.1337.020（2024-07-17）

prognosis of patients.

【Key words】nodal T-follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type; T-follicular helper cell phenotype; Epstein-Barr virus-encoded small RNA; prognosis

血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤（angioimmunoblastic T-cell lymphoma，AITL）是外周T细胞淋巴瘤（peripheral T-cell lymphoma，PTCL）的常见类型之一，欧美约占PTCL病例的15%～20%[1-2]，我国占比更高。2022年第5版WHO血液淋巴系统肿瘤分类（5th edition of the WHO Classification of Haematolymphoid Tumours，WHO-HAEM5）将AITL重新命名为淋巴结滤泡辅助T细胞淋巴瘤-血管免疫母细胞型（nodal T-follicular helper cell lymphoma，angioimmunoblastic-type，nTFHL-AI）[3]。

nTFHL-AI主要影响疾病晚期的老年人，以全身性淋巴结肿大、肝脾肿大以及系统性症状为主要特征[4-6]。大多数病例包含Epstein-Barr病毒（Epstein-Barr virus，EBV）阳性B细胞显著扩增，提示该病可能与免疫功能失调有关[7-8]。nTFHL-AI组织病理学特点主要是淋巴结结构部分或完全消失，肿瘤性T细胞浸润，高内皮静脉（high endothelial veins，HEVs）和滤泡树突细胞（follicular dendritic cells，FDCs）增生，以及EBV阳性B细胞增生。鉴于nTFHL-AI临床病理特征复杂，致使准确诊断具有挑战性。目前仍以传统病理学诊断为主，必要时配合分子或遗传学检测。此外，nTFHL-AI预后较差，患者生存时间短。现有治疗方案如蒽环类药物治疗和造血干细胞移植疗效有限。尽管单药治疗如苯达莫司汀、来那度胺、维布妥昔单抗和组蛋白去乙酰化剂在延缓甚至治愈疾病方面展现出前景，但是复发或难治性nTFHL-AI患者的预后仍未明显改善，亟需开发新的治疗策略来改善患者生存结局。在这项回顾性研究中，本研究阐明了nTFHL-AI的临床和病理特征，并揭示了潜在的预后因素，旨在为nTFHL-AI的临床管理提供一些参考。

1 资料与方法

1.1 患者信息

本研究收集了2012年12月至2022年1月重庆医科大学基础医学院病理科（即重庆医科大学附属第一医院病理科）63例nTFHL-AI病例信息和对应的福尔马林固定石蜡包埋（formalin-fixed paraffin-embedded，FFPE）组织。根据最新WHO分类标准[3]，所有nTFHL-AI病例由2位及以上经验丰富的病理专家阅片。所有实验过程均经过重庆医科大学伦理委员会批准（审批编号：2023071）。

1.2 组织形态学观察及免疫组织化学检测

在FFPE组织切片HE染色后显微镜下观察组织形态学特点，并行免疫组织化学（immunohistochemistry，IHC）染色检测，一抗包括CD2、CD3、CD5、CD7、CD4、CD8、CXCL13、BCL6、CD10、PD1、CD30、CD21、CD23、Ki67（福州迈新生物科技有限公司）。泛T抗原阳性定义为超过50%肿瘤细胞至少1个标记物（CD2、CD3、CD5或CD7）阳性，并伴有不同程度丢失。TFH标记物阳性定义为至少有两种标记物（PD-1、BCL6、CD10和CXCL13）染色，且阳性细胞比例≥25%。CD30阳性细胞比例≥10%判定为阳性。

1.3 原位杂交检测EBV编码的小RNA

采用原位杂交（in situ hybridization，ISH）技术检测EBV编码的小RNA（EBV-encoded small RNA，EBER）1/2。显微镜下观察EBV感染的淋巴细胞（主要观察B细胞）阳性定义为EBER阳性并计数。

1.4 克隆性研究

为研究克隆性，本研究参照文献方法检测T细胞受体γ（T-cell receptor γ，TCRγ）、免疫球蛋白重链（immunoglobulin heavy chain，IgH）和免疫球蛋白κ轻链（immunoglobulin κ light chain，Igκ）基因重排[9]。从FFPE组织提取DNA，利用BioMed-2引物进行PCR扩增，扩增后的产物经处理后形成异源双链核酸分子，并用聚丙烯酰胺电泳检测。若电泳条带清晰，片段大小与BIOMED-2引物系统中阳性对照片段相符，则判定为单克隆重排阳性，反之重排阴性。

1.5 反应评估

根据2014年Lugano反应评估标准，nTFHL-AI患者治疗反应分为：完全缓解（complete remission，CR）、部分缓解（partial remission，PR）、疾病稳定（stable disease，SD）和疾病进展（progressive disease，PD）[10]。总反应率（overall response rate，ORR）定义为达到CR或PR的百分比。

1.6 统计学方法

所有数据使用SPSS软件（版本27.0）分析。2组之间临床病理特征差异使用卡方检验或Fisher精确检验。总体生存期（overall survival，OS）定义为从诊断之日起到死亡或最近1次的随访日期。无进展生存期（progression-free survival，PFS）定义为从初次诊断之日起到疾病进展、复发、任何原因死亡或最近1次随访的最早日期。总体生存期和无进展生存期用Kaplan-Meier法评估，并用log-rank检验比较。预后因素采用Cox比例风险回归模型评估。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 临床特征

表1总结了患者临床特征。本研究纳入30名男性和33名女性，中位年龄67岁（范围33~87岁）。在63名患者中，42名患者临床信息可从重庆医科大学附属第一医院数据库检索获取，21例患者仅于门诊会诊而未进一步检查或者直接转院，致使数据库无法检索其临床检验及部分病理检查结果。63名患者治疗信息完整，数据库查询获取42例患者治疗方案，先前缺失的21例患者电话随访获取了治疗信息。其中6名（10%）拒绝任何形式的治疗，57名（90%）接受化疗。在接受化疗的57名患者中，39名（68%）接受CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松）或CHOP样方案治疗，16名（28%）接受CHOEP（CHOP联合依托泊苷）或CHOEP样化疗，2名（4%）使用非蒽环类药物治疗。在接受化疗的57名患者中，5名（9%）还同时接受西达本胺治疗，1名（2%）同时采用来那度胺治疗。此外，6名（11%）患者化疗同时进行自体干细胞移植（autologous stem cell transplantation，ASCT）。

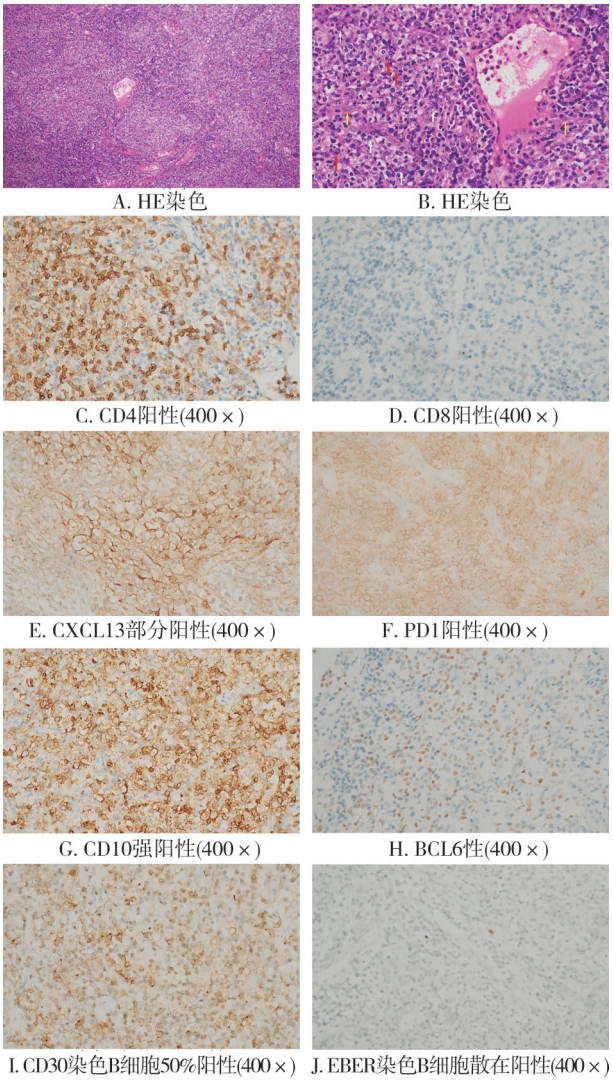
表1 nTFHL-AI患者临床特征（*n*，%）

特征	例数（*n*）	百分比（%）
年龄，中位年龄（范围）	67（33~87）	
年龄≥60岁	46/63	73
性别，男	30/63	48
Ⅲ/Ⅳ期[a]	34/42[b]	
B症状[a]	14/42	33
LDH水平升高[a]	22/42	52
结外受累数目≥2个[a]	14/42	33
骨髓受累[a]	8/42	19
ECOG≥2级[a]	17/42	40
IPI中高危/高危[a]	35/42	83
PIT 3组/4组[a]	22/42[c]	
治疗		
蒽环类药物化疗	55/57	96
CHOP/CHOP样	39/57	68
CHOEP/CHOEP样	16/57	28
非蒽环类药物化疗	2/57	4
化疗+西达本胺	5/57	9
化疗+来那度胺	1/57	2
自体造血干细胞移植	6/57	11
完全缓解	22/57	39
总体缓解率	42/57	74

注：a，63例患者中42例患者临床特征数据从重庆医科大学附属第一医院数据库检索获得，其余21例因仅于门诊会诊而未进一步检查或者直接转院，致使数据库缺失其临床检验及部分病理检查结果；b，Ann Arbor分期Ⅲ/Ⅳ期占总分期的比值为34/42；c，PIT评分3组/4组患者占总PIT组患者的比值为22/42

2.2 组织病理学结果

大多数nTFHL-AI病例显示淋巴结结构消失，伴分支状HEVs和FDCs增生。部分病例可见胞浆透亮的肿瘤T细胞簇拥于血管周围，增生的B细胞散在分布于肿瘤T细胞间（图1）。免疫组化检测结果见表2。在56例中，38例（68%）CD4和CD8共表达。16例（29%）仅CD4阳性，2例仅CD8阳性（3%）。有37例（66%）CD4阳性肿瘤细胞占明显优势，而仅3例（5%）CD8阳性肿瘤细胞占优势（图2）。此外，16例（29%）中CD4和CD8阳性肿瘤细胞无任何优势。在63位患者中，TFH相关抗原的阳性率依次为PD1（86%）=BCL6（86%）>CD10（73%）>CXCL13（49%）。泛T抗原的阳性率依次为CD5（92%）、CD3（89%）、CD7（84%）、CD2（80%）；丢失比率依次为CD7（14%）>CD2（12%）>CD3（6%）=CD5（6%）（表3）。

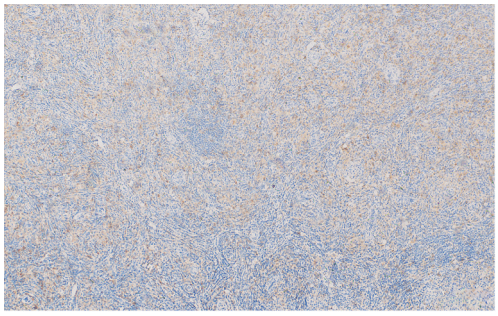


注：A，HE染色提示淋巴结正常结构消失，高内皮静脉增生明显；B，HE染色提示小~中淋巴细胞弥漫浸润，肿瘤细胞（红色箭头），部分肿瘤细胞可见核仁（白色箭头），小静脉高内皮细胞可见（黄色箭头）

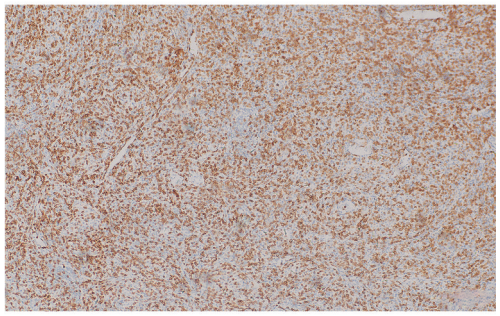
图1 nTFHL-AI主要形态学和免疫标记染色分析

表2　nTFHL-AI患者病理特征（*n*,%）

特征	例数（*n*）	百分比（%）
CD4/CD8染色		
$CD4^+/CD8^+$	38/56	68
$CD4^+/CD8^-$	16/56	29
$CD4^-/CD8^+$	2/56	3
CD4/CD8阳性肿瘤细胞计数		
CD4占优势	37/56	66
CD8占优势	3/56	5
PD1阳性	54/63	86
BCL6阳性	54/63	86
CD10阳性	46/63	73
CXCL13阳性	31/63	49
EBER阴性	25/63	40
EBER阳性	38/63	60
$EBER^+$细胞例数/总组织细胞例数		
≤1%	9/63	14
1%～<5%	18/63	29
≥5%	11/63	17
CD30≥10%	32/52	62
Ki67≥70%	28/63	44
TCRγ重排	37/42	88
IgH重排	3/42	7
Igκ重排	3/28	11



A. CD4阳性的肿瘤细胞表达，IHC×低倍放大



B. CD8阳性的肿瘤细胞表达，IHC×低倍放大

注：背景出现棕色即为阳性

图2　CD8阳性的肿瘤细胞表达占优势

2.3　克隆性结果

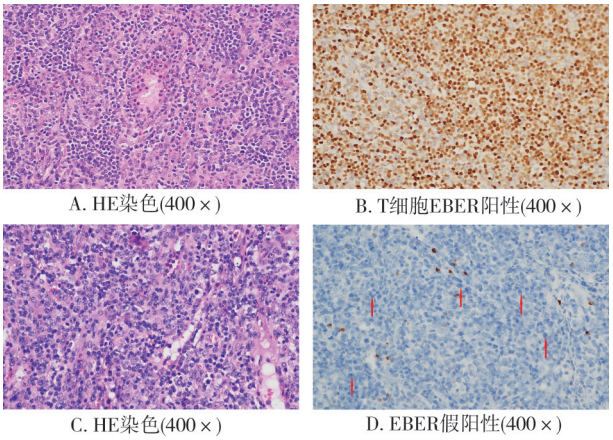
TCRγ、IgH和Igκ基因重排分别为37例（37/42，88%）、3例（3/42，7%）和3例（3/28，11%）（表2）。此外，TCRγ和Ig基因重排同时发生有4例。仅Ig基因重排而无TCRγ重排仅1例。

表3　泛T抗原免疫组化结果（*n*,%）

变量	例数（*n*）	百分比（%）
CD2		
阴性	8/41	20
阳性	33/41	80
部分丢失	5/41	12
CD3		
阴性	7/63	11
阳性	56/63	89
部分丢失	4/63	6
CD5		
阴性	4/52	8
阳性	48/52	92
部分丢失	3/52	6
CD7		
阴性	7/43	16
阳性	36/43	84
部分丢失	6/43	14

2.4　EBER状态及其对nTFHL-AI影响

63例nTFHL-AI患者EBV阳性有38例（60%）。基于EBER阳性细胞占总组织细胞百分比将nTFHL-AI患者分成4组[11]：0%、≤1%、1%～<5%、≥5%，各组分别占比为40%（25/63）、14%（9/63）、29%（18/63）和17%（11/63）（表2）。有趣的是，本研究发现3例T细胞EBER阳性病例（图3A、B）。另外，有1例EBER假阳性，是因为将嗜酸细胞误认为EBER阳性所致（图3C、D）。根据EBER状态将nTFHL-AI患者分为EBER阳性和阴性组，利用卡方检验或Fisher精确检验比较2组与临床病理特征关系（表4）。与EBER阴性组相比，EBER阳性组女性比例增高（*P*=0.035）。EBER阳性组更倾向于表达CXCL13，表明两者之间存在相关性（*P*=0.006）。



A. HE染色（400×）　B. T细胞EBER阳性（400×）

C. HE染色（400×）　D. EBER假阳性（400×）

注：图A和B染色提示EBER原位杂交检测大量T细胞EBER阳性（×400）；图C和D染色提示肿瘤细胞阴性表达（红色箭头），嗜酸性粒细胞造成EBER假阳性表现（400×）

图3　nTFHL-AI患者EBER检测

表4 EBER不同状态与nTFHL-AI患者临床病理特征相关性

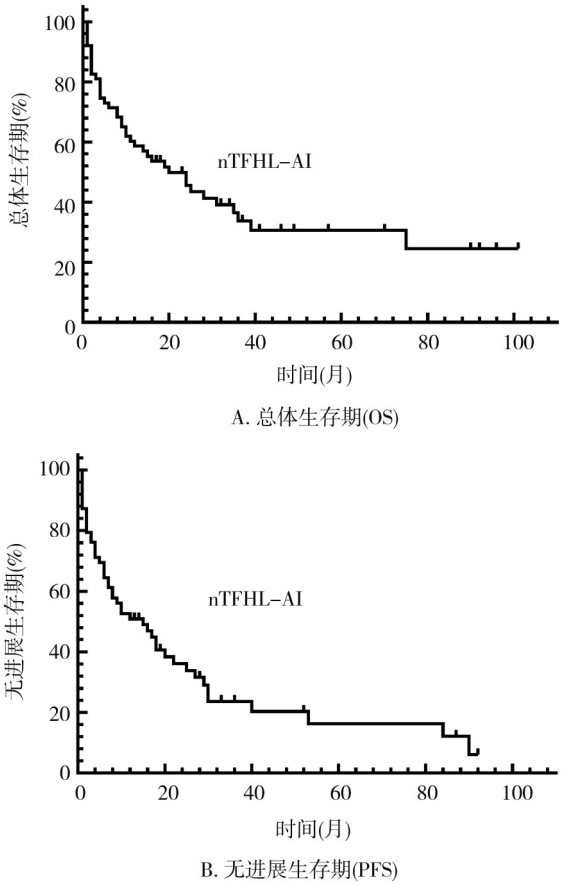
特征	EBER		χ^2值	P值
	阴性	阳性		
年龄≥60	19/25	27/38	0.187	0.665
性别，男	16/25	14/38	4.459	0.035
Ⅲ/Ⅳ期[a]	14/16	20/26	0.719	0.688[b]
B症状[a]	9/16	19/26	1.262	0.261
LDH水平升高[a]	6/16	16/26	2.295	0.130
结外受累数量≥2[a]	4/16	10/26	0.808	0.369
ECOG≥2级[a]	9/16	8/26	2.669	0.102
IPI中高危/高危[a]	14/16	21/26	0.323	0.690[b]
PIT 3组/4组[a]	7/16	15/26	0.772	0.380
CD10阳性	18/25	28/38	0.022	0.883
BCL6阳性	21/25	33/38	0.099	1.000[b]
CXCL13阳性	7/25	24/38	7.458	0.006
PD1阳性	21/25	33/38	0.099	1.000[b]
CD30≥10%	12/21	20/31	0.228	0.592
TCRγ重排	15/18	22/24	0.681	0.636[b]
IgH重排	1/18	2/24	0.120	1.000[b]
Igκ重排	1/10	2/18	0.008	1.000[b]

注：a，63例患者中42例患者临床特征数据从重庆医科大学附属第一医院数据库检索获得，其余21例因仅于门诊会诊而未进一步检查或者直接转院，致使数据库缺失其临床检验及部分病理检查结果；b，Fisher精确检验结果

2.5 nTFHL-AI患者预后分析

本研究评估63例nTFHL-AI患者预后，中位OS为20个月，1年、3年和5年的OS率分别是59%、37%和31%（图4A）。中位PFS为15个月，1年、3年和5年的PFS率分别是51%、24%和16%（图4B）。接受蒽环类药物联合化疗患者的CR率约39%（表1）。

与CXCL13阳性组相比，CXCL13阴性组nTFHL-AI患者有更差的OS和PFS（P=0.003、P=0.040；图5A）。CXCL13阳性组1年、2年和3年OS率分别为74%、63%和51%，阴性组对应的OS率分别为43%、28%和11%。同样地，CXCL13阳性组1年、2年和3年PFS率分别为64%、49%和28%，阴性组对应的PFS率分别37%、23%和23%。BCL6阴性组1年、3年和5年OS率分别89%、78%和78%，阳性组对应的OS率分别55%、25%和21%。BCL6阴性组1年、3年和5年PFS率分别77%、62%和41%，而阳性组为46%、16%和11%。BCL6阳性组比阴性组的OS和PFS明显缩短（P=0.026、P=0.044；图5B）。而CD10表达与否对患者1年、3年和5年OS率和PFS率影响不显著（P=0.277、P=0.116；图5C）。PD1阳性组1年、2年OS率分别61%和46%，而阴性组对应OS率均为42%。PD1阳性组1年、2年PFS率分别52%和36%，阴性组则均为44%。PD1表达对患者OS和PFS影响不明显（P=0.842、P=0.912；图5D）。



A. 总体生存期(OS)

B. 无进展生存期(PFS)

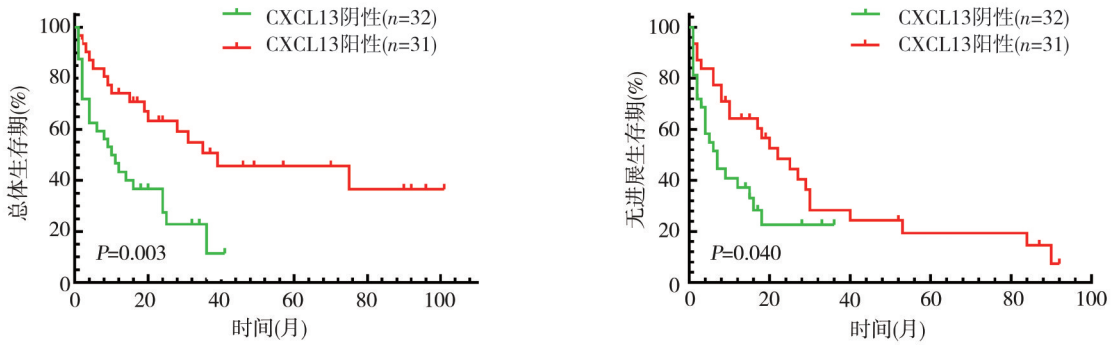
注：A，nTFHL-AI患者1年、3年和5年OS率分别是59%、37%和31%；B，1年、3年和5年PFS率分别是51%、24%和16%

图4 nTFHL-AI患者生存期

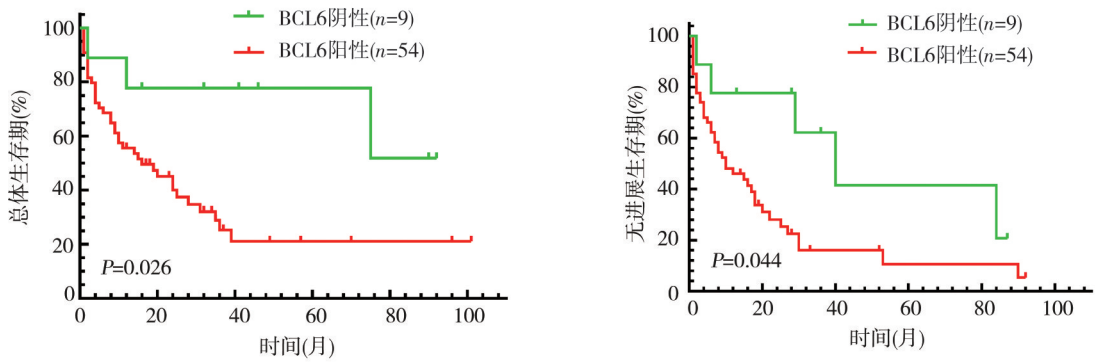
EBER阳性组1年、2年和3年OS率分别为71%、56%和44%，而阴性组对应OS率分别为40%、31%和21%。EBER阳性组1年、2年和3年PFS率分别为55%、44%和28%，阴性组则为41%、23%和14%。与EBER阳性组相比，EBER阴性组OS和PFS更差（P=0.013，P=0.047；图6A）。依据EBER阳性细胞占总组织细胞百分比将nTFHL-AI患者分为0%、≤1%、1%~<5%、≥5%四组，比较各组的1年、2年和3年生存率，提示EBER阳性细胞比例越低，患者OS越差（P=0.013，图6B），但PFS无明显差异（P=0.056，图6B）。

2.6 危险因素分析

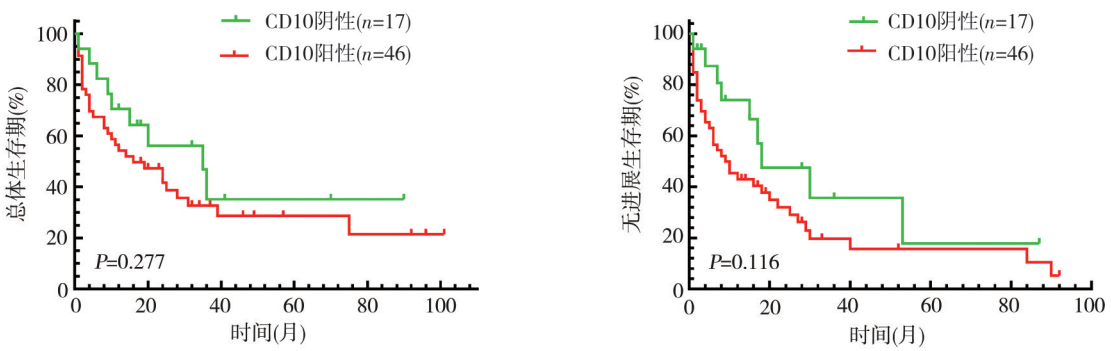
单因素分析提示包括年龄≥60岁（P=0.013）、晚期（Ⅲ/Ⅳ期）疾病（P=0.046）、东部肿瘤协作组（eastern cooperative oncology group，ECOG）评分≥2级（P<0.001）、骨髓受累（P=0.010）、T细胞淋巴瘤预后指数（prognostic index for T-cell lymphoma，PIT）≥2分（P=0.012）、国际预后指数（international prognostic index，IPI）≥2分（P=0.038）、EBER阴性（P=0.011）、CXCL13阴性（P=0.008）、BCL6阳性（P=0.042）和Ki67阳性（P=0.022）是OS不良预后因素（表5）。上述因素除PIT和



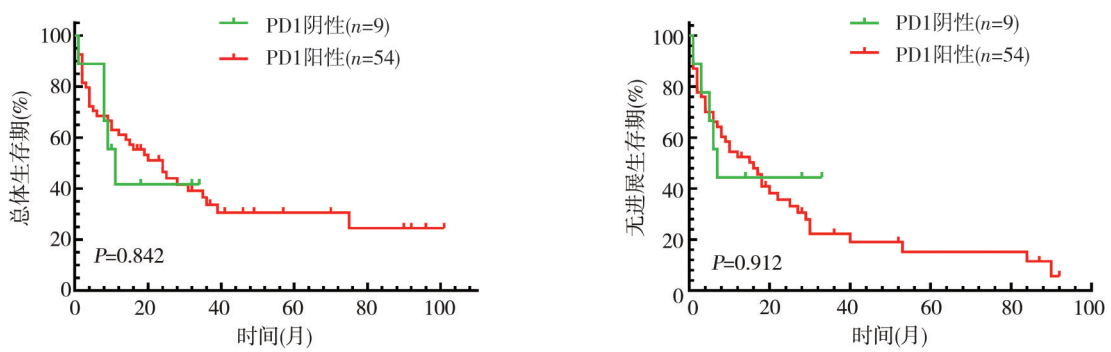
A. CXCL13阳性和阴性表达水平的nTFHL-AI患者生存分析



B. BCL6阳性和阴性表达水平的nTFHL-AI患者生存分析



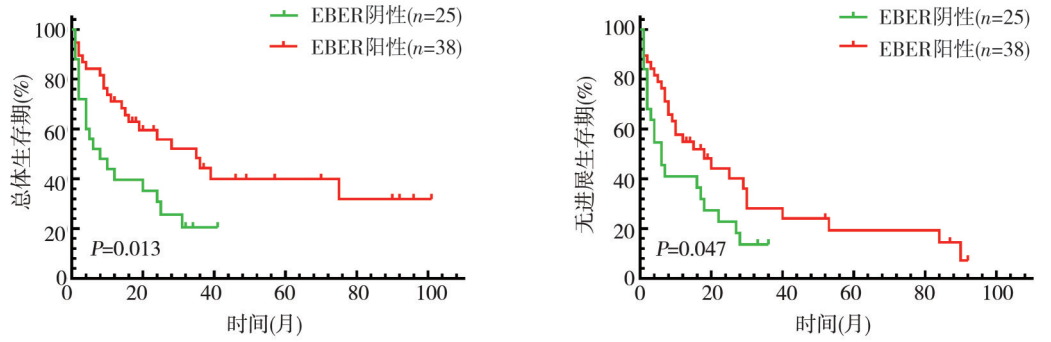
C. CD10阳性和阴性表达水平的nTFHL-AI患者生存分析



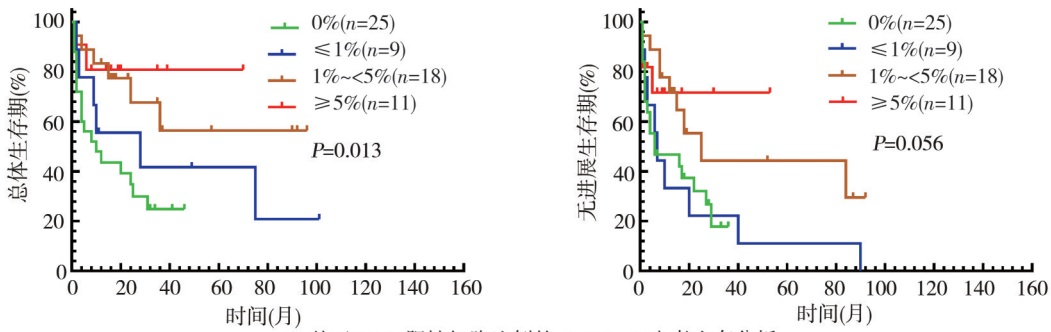
D. PD1阳性和阴性表达水平的nTFHL-AI患者生存分析

图 5　Kaplan-Meier 曲线分析含有 TFH 表型的 nTFHL-AI 患者预后

BCL6 外，也导致较差的 PFS（表 5）。鉴于本研究病例数有限，多因素 COX 回归分析采用逐步向前/向后法，以 P=0.050 和 P=0.100 分别作为单因素进入模型和排除模型的阈值，结果提示骨髓受累、EBER 阴性和 Ki67 阳性不仅是 OS 独立不良预后因素（P=0.003、P=0.001、P=0.034，表 6），也独立负性影响 PFS（P=0.021、P=0.003、P=0.021，表 6）。



A. EBER阳性和阴性表达水平的nTFHL-AI患者生存分析



B. 基于EBER阳性细胞比例的nTFHL-AI患者生存分析

图6　Kaplan-Meier曲线分析EBER对nTFHL-AI患者预后影响

表5　影响nTFHL-AI患者生存期的单因素分析

变量	总体生存期（OS）		无进展生存期（PFS）	
	HR（95%CI）	*P*值	*HR*（95%CI）	*P*值
年龄≥60岁	2.84（1.25~6.46）	0.013	2.26（1.11~4.60）	0.025
性别，男	1.36（0.72~2.55）	0.341	1.00（0.55~1.79）	0.985
Ⅲ/Ⅳ期	4.36（1.03~18.55）	0.046	3.39（1.02~11.31）	0.047
B症状	1.23（0.51~2.96）	0.641	1.49（0.63~3.53）	0.363
LDH水平升高	1.02（0.46~2.29）	0.955	0.97（0.45~2.11）	0.942
结外受累数≥2个	1.12（0.49~2.59）	0.789	1.65（0.79~3.46）	0.182
ECOG≥2级	5.24（2.19~12.54）	<0.001	3.43（1.55~7.59）	0.002
骨髓受累	3.12（1.13~7.43）	0.010	2.73（1.17~6.32）	0.020
PIT≥2分	2.94（1.27~6.81）	0.012	1.99（0.95~4.17）	0.069
IPI>2分	8.36（1.13~62.03）	0.038	2.70（1.08~6.75）	0.034
白细胞计数升高	1.14（0.51~2.56）	0.555	1.61（0.77~3.74）	0.209
EBER阴性	2.33（1.21~4.47）	0.011	2.46（1.32~4.59）	0.005
CXCL13阴性	2.48（1.27~4.86）	0.008	2.05（1.09~3.82）	0.025
BCL6阳性	3.47（1.05~11.49）	0.042	2.51（0.98~6.45）	0.056
Ki67阳性	2.10（1.11~3.97）	0.022	2.11（1.17~3.80）	0.013

表6　影响nTFHL-AI患者生存期的多因素分析

变量	总体生存期（OS）		无进展生存期（PFS）	
	HR（95%CI）	*P*值	*HR*（95%CI）	*P*值
IPI	-	-	1.47（0.48~4.56）	0.501
骨髓受累	4.45（1.67~11.86）	0.003	2.80（1.17~6.71）	0.021
EBER阴性	4.83（1.87~12.45）	0.001	3.57（1.52~8.36）	0.003
BCL6阳性	2.28（0.62~8.46）	0.217	-	-
Ki67阳性	2.48（1.07~5.72）	0.034	2.51（1.15~5.48）	0.021

3 讨 论

nTFHL-AI是具有TFH表型的成熟T细胞淋巴瘤，以全身性淋巴结肿大和系统性症状为主要特征，伴有HEVs和FDCs显著增生。EBV阳性B细胞增生可见于66%~81.6%的病例[11-12]。此外，nTFHL-AI病例中EBV阳性B细胞和EBV阴性肿瘤T细胞是常见的，但有研究发现EBV阳性的肿瘤T细胞[13-14]。本研究也发现3例EBER阳性的肿瘤T细胞。镜下观察EBV感染的T细胞，形状小而圆，能与较大的感染B细胞区分。为进一步确认EBV感染的是T还是B细胞，可以同时进行EBER-CD3和EBER-CD20双染色来区分。

目前公认治疗nTFHL-AI的一线化疗治疗为CHOP方案，但患者预后通常不理想。虽然本研究一线治疗缓解率与之前的报道相符[15]，但患者5年OS率（31%）和PFS率（16%）均低于之前报告比例[15-18]，这可能与本研究队列中拒绝治疗的患者较多（10%）有关。此外，尽管39名患者接受了CHOP方案治疗，但其治疗可能未达到最佳效果，因此开发最佳治疗策略仍是必然需求。

在预后方面，BCL6阳性表达患者的生存结果似乎更差（OS vs. PFS，P=0.026 vs. P=0.044）。单因素分析显示，BCL6阳性是OS不利预后因素（P=0.042）。BCL6作为一种转录抑制因子，在TFH发育中发挥调节作用。BCL6在nTFHL-AI患者中强阳性表达暗示其可能是一个潜在的治疗靶点[19]。此外，BCL6表达与TET2突变存在明显相关性。TET2作为双加氧酶，能将5-甲基胞嘧啶转化为5-羟甲基胞嘧啶，并在大多数nTFHL-AI中频繁突变[20-21]。研究表明，TET2突变可能导致高甲基化，进而促使BCL6过表达。此外，BCL6异常表达似乎会导致向TFH细胞偏向分化，最终导致人类T细胞淋巴瘤产生[22]。因此nTFHL-AI中TET2突变与BCL6过表达可能共存，并与患者不良预后相关。然而，BCL6在nTFHL-AI中的确切机制尚未完全阐明，需要进一步地研究。

本研究发现，CXCL13阴性组患者与CXCL13阳性组相比，1年、2年和3年的OS和PFS显著降低（P=0.003、P=0.040）。单因素分析表明，CXCL13阴性是nTFHL-AI患者OS和PFS的不利预后标志（P=0.008、P=0.025）。相反，CXCL13阳性表达可能是nTFHL-AI患者的有利预后因素。作为一种趋化因子，CXCL13通过与其受体CXCR5相互作用，参与生发中心的形成[23]。然而，Kim TY等[24]认为，NK/T细胞淋巴瘤中，血清CXCL13水平越高，患者OS和PFS越低。这与本研究结果不一致，可能因为淋巴瘤亚型不同，前者是NK/T细胞淋巴瘤，本研究为nTFHL-AI；其次，研究样本不同，前者是血清水平，本研究则在组织水平检测；最后，本研究样本数量有限，患者随访时间仅3年，需要增加样本量和延长随访时间来进一步验证CXCL13对nTFHL-AI的预后影响。EBV状态对nTFHL-AI患者生存和预后的影响仍有争议[11,24-25]。在本研究中，与EBER阳性患者相比，EBER阴性患者OS和PFS显著缩短（P=0.013、P=0.047）。研究进一步发现，EBER阳性细胞比例较低与较差OS相关（P=0.013）。多因素量分析提示，EBER阴性表达是OS和PFS的独立不良预后因素（P=0.001、P=0.003）。本研究中EBER预后意义与先前文献报道不一致，不排除样本量有限，随访时间不足5年等原因，故增大样本量和持续随访来进一步验证EBER对生存期的影响是必不可少的。此外，本研究还发现EBV状态与CXCL13表达之间存在显著相关性。EBER阳性组的CXCL13阳性表达率高于EBER阴性组（P=0.006）。EBV或EBER与CXCL13之间潜在关系可能源自一个假设：B细胞被EBV感染后递呈病毒蛋白如LMP-1和EBNA-1，同时上调B7（CD28配体），进而激活CD4阳性Th细胞，促进CXCL13生成，从而推动B细胞增殖和激活，形成一个免疫刺激的“正反馈循环”[26]。然而，目前对EBV或EBER与CXCL13之间的关联仍不明确，需要深入研究。

总之，本研究对nTFHL-AI患者临床病理特征和预后因素进行分析，为该病的管理提供了一些见解。研究表明，CXCL13阳性表达与患者良好预后相关，而BCL6阳性和EBER阴性则是不利预后因素，特别是EBER阴性是一个显著的独立不良预后因素。

参 考 文 献

[1] Lunning MA，Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma：the many-faced lymphoma[J]. Blood，2017，129(9)：1095-1102.

[2] 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.

[3] 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.

[4] Chiba S, Sakata-Yanagimoto M. Advances in understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Leukemia, 2020, 34(10): 2592-2606.

[5] Lachenal F, Berger F, Ghesquières H, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Medicine, 2007, 86(5): 282-292.

[6] Mourad N, Mounier N, Brière J, et al. Clinical, biologic, and pathologic features in 157 patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated within the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) trials[J]. Blood, 2008, 111(9): 4463-4470.

[7] Dunleavy K, Wilson WH, Jaffe ES. Angioimmunoblastic T cell lymphoma: pathobiological insights and clinical implications[J]. Curr Opin Hematol, 2007, 14(4): 348-353.

[8] Xie Y, Jaffe ES. How I diagnose angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Am J Clin Pathol, 2021, 156(1): 1-14.

[9] He XY, Xu P, Wang XW, et al. The association of gene rearrangement and lymphoma diagnosis: a prospective observational study[J]. Medicine, 2020, 99(24): e20733.

[10] 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): 3059-3068.

[11] Eladl AE, Shimada K, Suzuki Y, et al. EBV status has prognostic implication among young patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Cancer Med, 2020, 9(2): 678-688.

[12] Basha BM, Bryant SC, Rech KL, et al. Application of a 5 marker panel to the routine diagnosis of peripheral T-cell lymphoma with T-follicular helper phenotype[J]. Am J Surg Pathol, 2019, 43(9): 1282-1290.

[13] Bahri R, Boyer F, Halabi MA, et al. Epstein-barr virus (EBV) is mostly latent and clonal in angioimmunoblastic T cell lymphoma (AITL) [J]. Cancers, 2022, 14(12): 2899.

[14] Dobay MP, Lemonnier F, Missiaglia E, et al. Integrative clinicopathological and molecular analyses of angioimmunoblastic T-cell lymphoma and other nodal lymphomas of follicular helper T-cell origin[J]. Haematologica, 2017, 102(4): e148-e151.

[15] Chen HZ, Tao YX, 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.

[16] de Leval L, Parrens M, Le Bras F, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma is the most common T-cell lymphoma in two distinct French information data sets[J]. Haematologica, 2015, 100(9): e361-e364.

[17] Wei C, Li W, Qin LP, et al. Clinicopathologic characteristics, outcomes, and prognostic factors of angioimmunoblastic T-cell lymphoma in China[J]. Cancer Med, 2023, 12(4): 3987-3998.

[18] 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.

[19] Cortés JR, Palomero T. The curious origins of angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(4): 434-443.

[20] Lage LAPC, Culler HF, Reichert CO, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma and correlated neoplasms with T-cell follicular helper phenotype: from molecular mechanisms to therapeutic advances[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1177590.

[21] Joshi K, Liu SH, Peter Breslin SJ, et al. Mechanisms that regulate the activities of TET proteins[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(7): 363.

[22] Nishizawa S, Sakata-Yanagimoto M, Hattori K, et al. BCL6 locus is hypermethylated in angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4): 465-469.

[23] Crichton ES, Zeng S, La Muraglia GM 2nd, et al. CXCL13 is an indicator of germinal center activity and alloantibody formation following transplantation[J]. Transplant Direct, 2021, 7(12): e785.

[24] Kim TY, Min GJ, Jeon YW, et al. Impact of epstein-barr virus on peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified and angioimmunoblastic T-cell lymphoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 797028.

[25] Liang JH, Lu L, Zhu HY, et al. The prognostic role of circulating epstein-barr virus DNA copy number in angioimmunoblastic T-cell lymphoma treated with dose-adjusted EPOCH[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(1): 150-157.

[26] Dunleavy K, Wilson WH. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: immune modulation as a therapeutic strategy[J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(3): 449-451.

（责任编辑：李青颖）