

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.21.002
文章编号: 1005-8982 (2023) 21-0009-07

血液系统疾病专题·论著

EB病毒在结外NK/T细胞淋巴瘤中的预后价值： 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究*

沈子园¹, 胡灵灵², 张颢³, 苗雨青⁴, 贾韬⁵, 王玲⁶, 叶静静⁷, 朱太岗⁸, 桑威²

(1. 安徽医科大学公共卫生学院 流行病与卫生统计学系, 安徽 合肥 230032; 2. 徐州医科大学附属医院 血液科, 江苏 徐州 221002; 3. 济宁医学院附属医院 血液科, 山东 济宁 272000; 4. 盐城市第一人民医院 血液科, 江苏 盐城 224001; 5. 连云港第一人民医院 血液科, 江苏 连云港 222002; 6. 泰安市中心医院 血液科, 山东 泰安 271000; 7. 山东大学齐鲁医院 血液科, 山东 济南 250012; 8. 皖北煤电集团总医院 血液科, 安徽 宿州 234000)

摘要: **目的** 基于倾向性评分逆处理概率加权(IPTW)法评估EB病毒(EBV)在结外NK/T细胞淋巴瘤患者中的预后价值。**方法** 收集2012年10月—2021年4月淮海淋巴瘤协作组中8家医疗机构初诊为结外NK/T细胞淋巴瘤且具有全血EBV-DNA数据的468例患者的临床资料。采用IPTW法分析EBV载量对结外NK/T细胞淋巴瘤患者生存期的影响;采用Cox比例风险模型进行多因素分析;绘制Kaplan-Meier曲线,组间比较采用Log rank χ^2 检验。**结果** 468例结外NK/T细胞淋巴瘤患者中,EBV-DNA阳性266例,EBV-DNA阴性202例。EBV-DNA阳性组和阴性组患者的5年OS分别为62.5%和89.2%,两组比较,经Log rank χ^2 检验,差异有统计学意义($\chi^2=42.900, P=0.000$)。IPTW前,两组的美国东部肿瘤协作组(ECOG)活动状态(PS)评分(ECOG PS评分)、原发部位、CA分期、Ann Arbor分期、白蛋白、乳酸脱氢酶、治疗方案比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。IPTW后,EBV-DNA阳性组和阴性组组间均衡,EBV-DNA阴性组患者5年OS为90.7%,而EBV-DNA阳性组患者5年OS为63.5%。Cox比例风险模型分析结果显示,EBV-DNA阳性[HR=4.244(95% CI:2.457,7.332)]、ECOG PS ≥ 2 分[HR=2.020(95% CI:1.171,3.483)]是结外NK/T细胞淋巴瘤患者预后的不良影响因素($P<0.05$)。**结论** 经IPTW法平衡混杂因素后,EBV-DNA阴性患者生存情况明显优于EBV-DNA阳性患者。

关键词: 结外NK/T细胞淋巴瘤; EB病毒; 逆处理概率加权法

中图分类号: R733.4

文献标识码: A

Prognostic value of Epstein-Barr virus in extranasal NK/T-cell lymphoma: a multi-center retrospective study from the Huaihai lymphoma cooperative group*

Shen Zi-yuan¹, Hu Ling-ling², Zhang Hao³, Miao Yu-qing⁴, Jia Tao⁵,
Wang Ling⁶, Ye Jing-jing⁷, Zhu Tai-gang⁸, Sang Wei²

(1. Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China; 2. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221002, China; 3. Department of Hematology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining, Shandong 272000, China; 4. Department of Hematology, Yancheng First People's Hospital, Yancheng, Jiangsu 224001, China; 5. Department of Hematology, The First People's Hospital

收稿日期: 2023-02-18

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20171181); 江苏省科技厅社会发展重点项目(No: BE2019638); 江苏省卫生计生委青年医学重点人才培养项目(No: QNRC2016791)

[通信作者] 桑威, E-mail: sw1981726@126.com; Tel: 13645207648

of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222002, China; 6. Department of Hematology, Taian Central Hospital, Taian, Shandong 271000, China; 7. Department of Hematology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China; 8. Department of Hematology, General Hospital of Wanbei Coal-Electric Group, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To assess the prognostic value of Epstein-Barr Virus (EBV) in patients with extranasal NK/T-cell lymphoma using inverse probability of treatment weighting (IPTW). **Methods** Clinical data were collected from 468 patients with extranasal NK/T-cell lymphoma diagnosed between October 2012 and April 2021 at eight medical institutions in the Huaihai Lymphoma Cooperative Group, who had complete EBV-DNA data. The impact of EBV load on the survival of extranasal NK/T-cell lymphoma patients was analyzed using IPTW. Multifactorial analysis was performed using the Cox proportional hazards model. Kaplan-Meier curves were plotted, and between-group comparisons were conducted using the log rank χ^2 test. **Results** Among the 468 patients with extranasal NK/T-cell lymphoma, 266 were EBV-DNA positive, and 202 were EBV-DNA negative. The 5-year overall survival (OS) rates for the EBV-DNA positive and negative groups were 62.5% and 89.2%, respectively, and the difference was statistically significant according to the log rank χ^2 test ($\chi^2 = 42.900, P = 0.000$). Before IPTW, there were statistically significant differences between the EBV-DNA positive and negative groups in terms of Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) score, primary site, Ann Arbor stage, albumin, lactate dehydrogenase, and treatment regimens ($P < 0.05$). After IPTW, the EBV-DNA positive and negative groups were balanced, and the 5-year OS for EBV-DNA negative patients was 90.7%, while the 5-year OS for EBV-DNA positive patients was 63.5%. Cox proportional hazards model analysis indicated that EBV-DNA positivity [Hazard Ratio (HR) = 4.244 (95% CI: 2.457, 7.332)] and ECOG PS ≥ 2 [HR = 2.020 (95% CI: 1.171, 3.483)] were adverse prognostic factors for extranasal NK/T-cell lymphoma patients ($P < 0.05$). **Conclusion** After balancing confounding factors through IPTW, survival outcomes for EBV-DNA negative patients were significantly better than those for EBV-DNA positive patients in extranasal NK/T-cell lymphoma.

Keywords: extranasal NK/T-cell lymphoma; Epstein-Barr virus; inverse probability of treatment weighting

结外NK/T细胞淋巴瘤是EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)驱动的具有高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤,主要累及鼻腔和鼻咽部,亚洲和拉丁美洲人群多发^[1-2]。1990年HARABUCHI等^[3]首次报告了EB编码区(Epstein-Barr encoding region, EBER)和EBV-DNA检测对结外NK/T细胞淋巴瘤的诊断价值。结外NK/T细胞淋巴瘤患者的预后较差,尽管局部放疗联合基于L-天冬酰胺酶的联合化疗的方案在一定程度上改善了患者的预后,但其生存结局仍不乐观,5年生存期为60%~70%^[4-6],尤其是晚期和高EBV载量的患者。因此明确结外NK/T细胞淋巴瘤的预后影响因素对指导患者的治疗具有重要的临床价值。国际预后指数(international prognostic index, IPI)、韩国预后指数(Korean prognostic index, KPI)和自然杀伤细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index of natural killer cell lymphoma, PINK)是目前临床常用的评估结外NK/T细胞淋巴瘤患者预后的模型^[6-8]。但目前基于培门冬酶联合非蒽环类药物化疗方案的应用及近年来对免疫微环境、分子遗传特

征的探索,上述模型的局限性逐渐显现。由于存在混杂因素,使观察性研究的结果存在偏倚甚至是出现辛普森悖论^[9],因此须在分析中加入倾向性评分的方法以控制混杂因素,均衡EBV-DNA阳性组和阴性组间的基线资料差异。本研究回顾性分析淮海淋巴瘤协作组中8家医疗中心共计486例结外NK/T细胞淋巴瘤患者的基线EBV-DNA载量及其他临床资料,通过逆处理概率加权(inverse probability of treatment weighting, IPTW)法对所有患者利用倾向性评分值赋予权重,实现全局性平衡^[10],深入探究EBV载量对结外NK/T细胞淋巴瘤的预后价值。

1 资料与方法

1.1 患者来源

收集2012年10月—2021年4月淮海淋巴瘤协作组中8家医疗机构初诊为结外NK/T细胞淋巴瘤且具有全血EBV-DNA数据的468例患者的临床资料。所有患者根据形态学及免疫组织化学结果,由至少2位病理科医生做出淋巴瘤的分型诊断。

1.2 研究方法

通过查阅患者电子及纸质病历收集患者的临床和病理的基线数据, 包括年龄、性别、B 症状、原发部位、骨髓累及、美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 活动状态 (performance status, PS) 评分 (ECOG PS 评分)、治疗方案、乳酸脱氢酶、Ki-67、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血红蛋白、球蛋白、白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、纤维蛋白原。所有患者均根据 Ann Arbor 分期系统^[11]和 CA 分期系统进行分期^[12]。

1.3 随访

通过电话进行随访, 时间截至 2021 年 10 月。总生存期 (overall survival, OS) 定义为患者确诊结外 NK/T 细胞淋巴瘤至任何原因死亡的时间或对存活患者最后一次随访结束之间的时间间隔。总体生存情况根据不同治疗方案患者的生存曲线体现, 同时考虑患者的结局和生存时间。

1.4 统计学方法

数据分析采用 R 4.2.0 软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 组间采用 χ^2 检验; 采用倾向性评分 IPTW 法以控制混杂因素的影响, 使用测量标准均值差 (SMD) 以确定 IPTW 前后两组之间的平衡性, $SMD < 0.1$ 表示两组之间充分平衡; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 组间比较采用 Log rank χ^2 检验; 影响因素分析采用 Cox 比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的基线特征

468 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中 EBV-DNA 阴性 202 例, EBV-DNA 阳性 266 例。EBV-DNA 阳性组的年龄、性别构成、B 症状、骨髓累及、Ki-67、血肌酐、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血红蛋白、球蛋白、白细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、纤维蛋白原与 EBV-DNA 阴性组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。EBV-DNA 阳性组的原发部位、ECOG PS 评分、CA 分期、Ann Arbor 分期、治疗方案、乳酸脱氢酶、白蛋白与 EBV-DNA 阴性组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); EBV-DNA 阳性组非鼻型、ECOG PS 评分 ≥ 2 分、CA 分期和 Ann Arbor 分期中晚期、基于蒽环类和 L-天冬酰胺酶治疗方案患者占比更高, 乳酸脱氢酶、白蛋白水平降低。见表 1。

22 例患者采用 SMILE 治疗方案, 87 例患者采用 DDGP 治疗方案, 59 例患者采用 P-Gemox 方案, 153 例患者采用基于蒽环类和 L-天冬酰胺酶的治疗方案, 94 例患者采用基于吉西他滨和 L-天冬酰胺酶的治疗方案, 53 例患者采用非蒽环类和 L-天冬酰胺酶的治疗方案。6 种方案患者的 5 年 OS 分别为 68.3%、85.4%、63.2%、78.4%、67.9% 和 67.7%, 不同治疗方案患者的 5 年 OS 比较, 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 8.952$, $P = 0.111$)。组间比较, DDGP 方案治疗患者的总体生存情况优于 P-Gemox 方案治疗患者 ($\chi^2 = 4.888$, $P = 0.027$) 和基于吉西他滨和 L-天冬酰胺酶方案治疗患者 ($\chi^2 = 5.903$, $P = 0.015$)。

表 1 EBV-DNA 阳性组与 EBV-DNA 阴性组基线特征的比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	男/女/ 例	B 症状 例(%)		原发部位 例(%)		骨髓累及 例(%)	
				有	无	鼻型	非鼻型	无	有
EBV-DNA 阴性组	202	43.38 \pm 13.68	139/63	88(43.6)	114(56.4)	184(91.1)	18(8.9)	200(99.0)	2(1.0)
EBV-DNA 阳性组	266	44.27 \pm 14.66	174/92	136(51.1)	130(48.9)	217(81.6)	49(18.4)	256(96.2)	10(3.8)
t/ χ^2 值		0.558	0.455	2.338		7.708		2.503	
P 值		0.504	0.500	0.126		0.005		0.114	

组别	ECOG PS 评分 例(%)		CA 分期 例(%)				Ann Arbor 分期 例(%)			
	< 2 分	≥ 2 分	I	II	III	IV	I	II	III	IV
EBV-DNA 阴性组	176(87.1)	26(12.9)	61(30.2)	74(36.6)	27(13.4)	40(19.8)	104(51.5)	60(29.7)	10(5.0)	28(13.9)
EBV-DNA 阳性组	210(78.9)	56(21.1)	35(13.2)	122(45.9)	38(14.3)	71(26.7)	116(43.6)	61(22.9)	13(4.9)	76(28.6)
t/ χ^2 值	4.767		20.956				14.731			
P 值	0.029		0.000				0.002			

续表 1

组别	治疗方案 例(%)						乳酸脱氢酶/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)
	SMILE	DDGP	P-Gemox	蒽环类和 L-天冬酰胺酶	吉西他滨和 L-天冬酰胺酶	非蒽环类和 L-天冬酰胺酶	
EBV-DNA 阴性组	12(5.9)	52(25.7)	28(13.9)	47(23.3)	38(18.8)	25(12.4)	203.45 ± 93.65
EBV-DNA 阳性组	10(3.8)	35(13.2)	31(11.7)	106(39.8)	56(21.1)	28(10.5)	299.03 ± 360.53
t/χ^2 值				21.678			5.479
P 值				0.001			0.000

组别	Ki-67 ($\bar{x} \pm s$)	血肌酐/ ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	总胆固醇/ (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	甘油三酯/ (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白/ (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白/ (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/ (g/L , $\bar{x} \pm s$)
EBV-DNA 阴性组	0.59 ± 0.18	73.79 ± 30.23	4.17 ± 1.07	1.49 ± 0.83	2.44 ± 0.86	1.68 ± 6.98	117.70 ± 43.44
EBV-DNA 阳性组	0.60 ± 0.18	73.50 ± 36.62	4.11 ± 1.20	1.49 ± 0.78	2.33 ± 0.99	1.29 ± 2.01	121.60 ± 26.16
t/χ^2 值	0.890	-0.764	-0.526	-0.708	2.067	-1.198	-1.246
P 值	0.277	0.445	0.599	0.479	0.185	0.231	0.229

组别	白蛋白/ (g/L , $\bar{x} \pm s$)	球蛋白/ (g/L , $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数/ ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数/ ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	单核细胞计数/ ($\times 10^9/\text{L}$, $\bar{x} \pm s$)	纤维蛋白原/ (g/L , $\bar{x} \pm s$)
EBV-DNA 阴性组	39.66 ± 6.78	27.64 ± 5.75	5.82 ± 2.46	1.50 ± 0.73	5.16 ± 22.54	2.83 ± 1.12
EBV-DNA 阳性组	37.93 ± 6.84	27.50 ± 5.49	5.51 ± 2.35	1.42 ± 0.79	2.23 ± 11.52	2.68 ± 1.27
t/χ^2 值	-2.355	-0.437	-1.117	-1.770	-0.770	-1.546
P 值	0.007	0.662	0.264	0.077	0.441	0.122

本研究的中位随访时间为 59.7 个月 (95% CI: 55.7, 63.7), 5 年 OS 为 74.3%。EBV-DNA 阴性组患者 5 年 OS 为 89.2%, 而 EBV-DNA 阳性组患者 5 年 OS 仅为 62.5%, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=42.900, P=0.000$), EBV-DNA 阴性组患者 5 年 OS 高于 EBV-DNA 阳性组。见图 1。

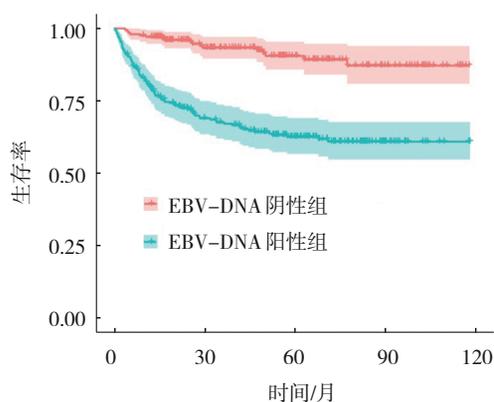


图 1 IPTW 前 EBV-DNA 阴性组和阳性组患者的生存曲线

2.2 IPTW 法后的 EBV-DNA 阳性组和阴性组基线特征比较

对纳入的混杂因素进行 IPTW 法后, EBV-DNA 阳性组和阴性组基线特征比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 均 SMD < 0.1 (见表 2 和图 2)。IPTW 后, EBV-DNA 阴性组患者 5 年 OS 为 90.7%, EBV-DNA 阳性组患者 5 年 OS 为 63.5%。见图 3。

2.3 IPTW 法后 Cox 比例风险分析

以患者的生存结局和生存时间为因变量, 将年龄、性别、B 症状、原发部位、ECOG PS 评分、乳酸脱氢酶、血肌酐、纤维蛋白原、白蛋白、球蛋白、甘油三酯、EBV-DNA 阳性作为自变量引入 Cox 比例风险模型, 引入水准 0.05, 结果显示: EBV-DNA 阳性 [$\hat{H}R = 4.244$ (95% CI: 2.457, 7.332)], ECOG PS ≥ 2 分 [$\hat{H}R = 2.020$ (95% CI: 1.171, 3.483)] 是结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者预后的不良影响因素 ($P < 0.05$)。

表 2 IPTW 后 EBV-DNA 阴性和阳性组基线特征比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别 例(%)		B 症状 例(%)		原发部位 例(%)	
			男	女	有	无	鼻型	非鼻型
EBV-DNA 阴性组	202	44.41 ± 12.94	326.4(67.9)	154.6(32.1)	245.8(51.1)	235.2(48.9)	409.0(85.0)	72.0(15.0)
EBV-DNA 阳性组	266	44.07 ± 14.60	306.8(66.3)	156.2(33.7)	229.5(49.6)	233.5(50.4)	396.6(85.6)	66.4(14.4)
P 值		0.823	0.781		0.794		0.902	
SMD		0.024	0.034		0.031		0.017	

组别	骨髓累及 例(%)		ECOG PS 评分 例(%)		CA 分期 例(%)			
	无	有	< 2 分	≥ 2 分	I	II	III	IV
EBV-DNA 阴性组	472.1(98.1)	8.9(1.9)	391.8(81.5)	89.2(18.5)	96.8(20.1)	207.9(43.2)	72.7(15.1)	103.6(21.5)
EBV-DNA 阳性组	449.9(97.2)	13.1(2.8)	382.8(82.7)	80.2(17.3)	98.2(21.2)	194.7(42.0)	63.9(13.8)	106.3(23.0)
P 值	0.602		0.821		0.972			
SMD	0.065		0.032		0.055			

组别	Ann Arbor 分期 例(%)				乳酸脱氢酶/ (u/L, $\bar{x} \pm s$)	Ki-67 ($\bar{x} \pm s$)	血肌酐/($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)
	I	II	III	IV			
EBV-DNA 阴性组	206.9(43.0)	130.3(27.1)	36.4(7.6)	107.3(22.3)	255.38 ± 181.95	0.59 ± 0.18	72.38 ± 28.16
EBV-DNA 阳性组	215.1(46.5)	119.3(25.8)	26.6(5.7)	102.0(22.0)	261.10 ± 281.33	0.59 ± 0.18	73.13 ± 36.11
P 值	0.910				0.868	0.846	0.810
SMD	0.092				0.024	0.022	0.023

组别	治疗方案 例(%)						总胆固醇/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
	SMILE	DDGP	P-Gemox	蒽环类和 L- 天冬酰胺酶	吉西他滨和 L- 天冬酰胺酶	非蒽环类和 L- 天冬酰胺酶	
EBV-DNA 阴性组	27.3(5.7)	98.0(20.4)	53.1(11.0)	158.5(32.9)	96.8(20.1)	47.3(9.8)	4.11 ± 1.07
EBV-DNA 阳性组	23.7(5.1)	92.0(19.9)	56.4(12.2)	152.4(32.9)	90.9(19.6)	47.7(10.3)	4.15 ± 1.22
P 值	0.999						0.816
SMD	0.046						0.028

组别	甘油三酯/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	低密度脂蛋白/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	高密度脂蛋白/ (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)
EBV-DNA 阴性组	1.45 ± 0.76	2.44 ± 0.80	1.42 ± 5.29	122.73 ± 35.78	39.17 ± 6.53
EBV-DNA 阳性组	1.50 ± 0.81	2.39 ± 1.06	1.41 ± 2.76	122.10 ± 26.52	38.63 ± 6.76
P 值	0.519	0.652	0.986	0.829	0.453
SMD	0.065	0.049	0.002	0.020	0.081

组别	球蛋白/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)	白细胞计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	淋巴细胞计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	单核细胞计数/ ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	纤维蛋白原/ (g/L, $\bar{x} \pm s$)
EBV-DNA 阴性组	27.67 ± 5.84	5.53 ± 2.34	1.37 ± 0.72	3.11 ± 16.67	2.71 ± 1.17
EBV-DNA 阳性组	27.67 ± 5.52	5.69 ± 2.61	1.43 ± 0.78	2.76 ± 12.83	2.78 ± 1.24
P 值	0.999	0.574	0.517	0.785	0.666
SMD	0.001	0.067	0.076	0.024	0.054

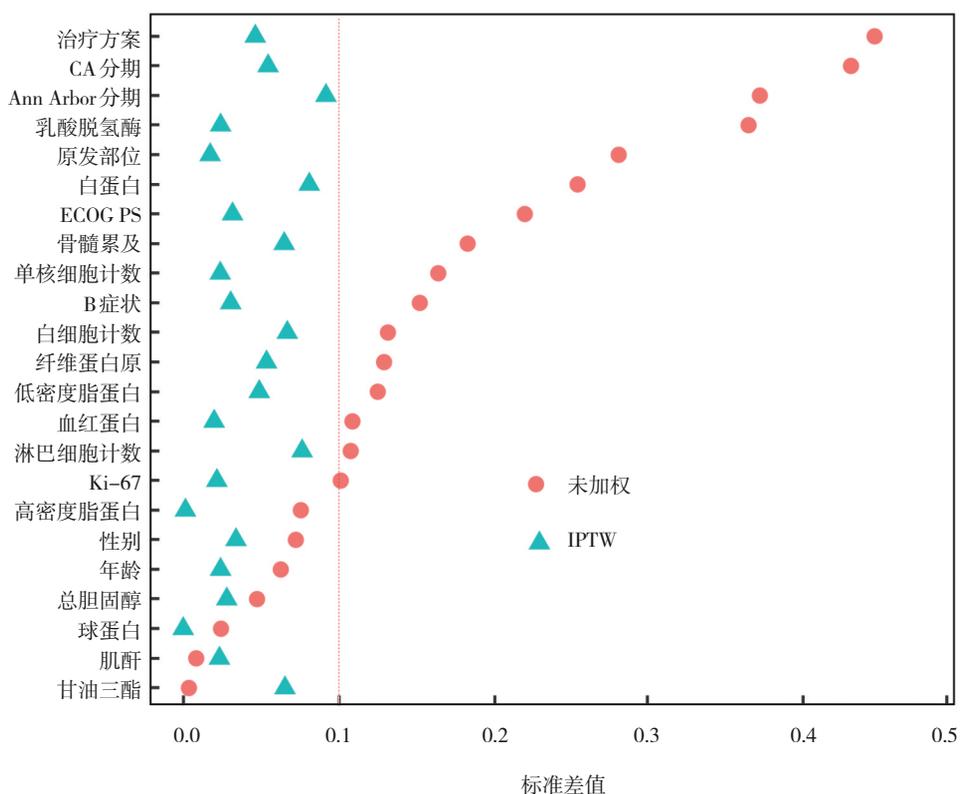


图2 IPTW法后的变量分布图

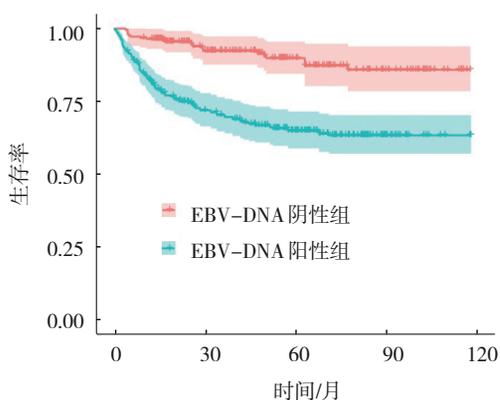


图3 IPTW后EBV-DNA阴性组和阳性组患者生存曲线

3 讨论

结外NK/T细胞淋巴瘤主要起源于成熟的NK/T细胞,其侵袭性强、预后较差^[13-14]。结外NK/T细胞淋巴瘤好发年龄为40~50岁,男性为主,男女比例为2~3:1,约70%~90%的患者初诊时的淋巴瘤分期为早期,且EBV-DNA阳性患者年龄偏高^[15]。本研究中患者男女比例为2.02:1,EBV-DNA阳性组患者年龄较阴性组高,早期患者占比72.9%,与先前研究结果基本一致^[16-17]。EBV最早于1964年在Burkitt淋巴瘤中被发现,被证实与鼻咽癌和一些实体瘤及多

种淋巴瘤有关^[18-20]。EBV感染后的NK细胞和微环境细胞产生白细胞介素-2、白细胞介素-9和白细胞介素-10,这些细胞因子促进增殖潜在致癌膜蛋白1的过表达^[16]。结外NK/T细胞淋巴瘤是异质性较强的疾病,既往研究已证实了年龄、潜在致癌膜蛋白1等是其预后不良的影响因素^[15-16]。在SMILE方案时代,高EBV-DNA也是预后不良因素,本研究前期结果也证明了EBV-DNA对结外NK/T细胞淋巴瘤预后的价值^[20]。本研究通过检验初诊时结外NK/T细胞淋巴瘤患者的EBV-DNA拷贝数,证明EBV-DNA阴性患者生存情况明显优于阳性患者。此外,本研究发现不同治疗方案也影响患者的预后,DDGP治疗方案患者的生存情况优于P-Gemox治疗方案患者和基于吉西他滨和L-天冬酰胺酶治疗方案患者。但由于回顾性研究存在年龄、性别等混杂因素,所以本研究寻求一种处理方法可以在减小研究偏倚的情况下更深入地探究EBV-DNA载量对结外NK/T细胞淋巴瘤的预后价值。倾向性评分IPTW法与传统的回归分析相比,适用于控制回顾性研究中的混杂因素,通过将多个主要混杂变量的信息综合成一个倾向评分值,将该值作为需要平衡的混杂因素,再

通过标准化法进行加权, 以达到各个混杂因素在不同组间分布一致的目的^[21-22]。

综上所述, 本研究通过 IPTW 法均衡了 EBV-DNA 阴性组和阳性组的组间差异, 显示 EBV-DNA 阴性患者生存情况明显优于 EBV-DNA 阳性患者, Cox 比例风险分析表明 EBV-DNA 和 ECOG PS 是结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者预后的不良影响因素。

参 考 文 献 :

- [1] FOSS F M, ZINZANI P L, VOSE J M, et al. Peripheral T-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2011, 117(25): 6756-6767.
- [2] MONTES-MOJARRO I A, FEND F, QUINTANILLA-MARTINEZ L. EBV and the pathogenesis of NK/T cell lymphoma[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1414.
- [3] HARABUCHI Y, YAMANAKA N, KATAURA A, et al. Epstein-Barr virus in nasal T-cell lymphomas in patients with lethal midline granuloma[J]. *Lancet*, 1990, 335(8682): 128-130.
- [4] WU W C, CHEN X, LI N, et al. First-line LVDP (L-asparaginase, etoposide, dexamethasone, and cisplatin) regimen combined with radiotherapy is effective for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(7): 1557-1565.
- [5] KIM S J, YANG D H, KIM J S, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study[J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(11): 1895-1901.
- [6] International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 329(14): 987-994.
- [7] KIM S J, YOON D H, JACCARD A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(3): 389-400.
- [8] LEE J, SUH C, PARK Y H, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618.
- [9] 韩锋, 隋福民. 因果推断中平均处理效应的估计研究[J]. *数理统计与管理*, 2015, 34(3): 427-433.
- [10] 涂博祥, 秦婴逸, 吴聘, 等. 倾向性评分加权方法介绍及 R 软件实现[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(3): 365-372.
- [11] CARBONE P P, KAPLAN H S, MUSSHOFF K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification[J]. *Cancer Res*, 1971, 31(11): 1860-1861.
- [12] HONG H M, LI Y X, LIM S T, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a

multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group[J]. *Leukemia*, 2020, 34(8): 2243-2248.

- [13] TSE E, ZHAO W L, XIONG J, et al. How we treat NK/T-cell lymphomas[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1): 74.
- [14] MCKELVIE P A, CLIMENT F, KRINGS G, et al. Small-cell predominant extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: clinicopathological analysis of a series of cases diagnosed in a western population[J]. *Histopathology*, 2016, 69(4): 667-679.
- [15] SÁNCHEZ-ROMERO C, BOLOGNA-MOLINA R, PAES DE ALMEIDA O, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: an updated overview[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 159: 103237.
- [16] HAVERKOS B M, COLEMAN C, GRU A A, et al. Emerging insights on the pathogenesis and treatment of extranodal NK/T cell lymphomas (ENKTL) [J]. *Discov Med*, 2017, 23(126): 189-199.
- [17] XIANG C X, CHEN Z H, ZHAO S, et al. Laryngeal extranodal nasal-type natural killer/t-cell lymphoma: a clinicopathologic study of 31 cases in China[J]. *Am J Surg Pathol*, 2019, 43(7): 995-1004.
- [18] YANG J, LIU Z F, ZENG B, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a distinct subtype[J]. *Cancer Lett*, 2020, 495: 191-199.
- [19] YANG T T, YOU C P, MENG S H, et al. EBV infection and its regulated metabolic reprogramming in nasopharyngeal tumorigenesis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 935205.
- [20] SHEN Z Y, HU L L, YAO M K, et al. Disparity analysis and prognostic value of pretreatment whole blood Epstein-Barr virus DNA load and Epstein-Barr encoding region status in lymphomas: a retrospective multicenter study in Huaihai Lymphoma Working Group[J]. *Int J Cancer*, 2022, 150(2): 327-334.
- [21] 邱琳, 朱妮, 刘峰, 等. 应用倾向评分加权法估计 2012-2014 年陕西省死因监测系统死亡病例的漏报率[J]. *现代预防医学*, 2017, 44(23): 4239-4243.
- [22] 李智文, 任爱国. 倾向评分加权分析法[J]. *中国生育健康杂志*, 2010, 21(4): 251-253.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 沈子园, 胡灵灵, 张颢, 等. EB 病毒在结外 NK/T 细胞淋巴瘤中的预后价值: 一项淮海淋巴瘤协作组的多中心回顾性研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(21): 9-15.

Cite this article as: SHEN Z Y, HU L L, ZHANG H, et al. Prognostic value of Epstein-Barr virus in extranasal NK/T-cell lymphoma: a multi-center retrospective study from the Huaihai lymphoma cooperative group[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(21): 9-15.