

63 例 HIV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床特征及预后分析:国内单中心真实世界研究

王超雨 刘俊 梁喜平 郭冰凌 胡人之 刘耀

重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心,肿瘤转移与个体化诊治转化研究重庆市重点实验室,重庆 400030

通信作者:刘耀,Email:liuyao77@cqu.edu.cn

【摘要】 目的 探讨 HIV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)患者的临床特征及预后。方法 回顾性分析 2008 年 7 月至 2021 年 8 月重庆大学附属肿瘤医院确诊的 63 例 HIV 相关 DLBCL 患者的临床资料。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,组间生存的比较采用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归模型。结果 63 例患者中,男 57 例(90.5%),中位年龄 49(23~87)岁。主要病理类型为生发中心来源(GCB),为 47 例(74.6%)。29 例(46.0%)患者合并淋巴结外病变,17 例(27.0%)患者合并大包块(最大直径 ≥ 7.5 cm),20 例(31.7%)患者伴随 B 症状。CD4⁺淋巴细胞中位数为 203(4~1022) $\times 10^6/L$,49%(25/51)的患者 CD4⁺细胞数 $< 200 \times 10^6/L$,51%(26/51)的患者 CD4⁺细胞数 $\geq 200 \times 10^6/L$ 。43.1%(25/58)的患者 IPI 评分 0~2 分,56.9%(33/58)的患者 IPI 评分 3~5 分。78%(46/59)的患者 Ann Arbor 分期 III/IV 期。16 例(25.4%)患者未接受化疗,14 例(22.2%)患者接受小于 4 个周期的化疗,33 例(52.4%)患者接受 4 个周期及以上的化疗。在接受化疗的患者中,61.7%(29/47)的患者采用 R-CHOP 样方案,38.3%(18/47)的患者采用 CHOP 样方案。总体患者的 1、2、3 和 5 年总生存(OS)率分别为 65.0%、53.8%、47.1%和 43.5%。单因素分析显示年龄 ≥ 60 岁($P=0.012$)、美国东部肿瘤协作组体能状况(ECOG-PS)评分 2~4 分($P=0.043$)、IPI 评分 3~5 分($P=0.001$)、 β_2 -微球蛋白升高($P=0.007$)和全身化疗周期数 < 4 ($P<0.001$)为影响患者 OS 的不良预后因素。Cox 多因素分析显示年龄 ≥ 60 岁($HR=2.272$,95%CI 1.110~4.651, $P=0.025$)、IPI 评分 3~5 分($HR=3.562$,95%CI 1.794~7.074, $P<0.001$)、ECOG-PS 评分 2~4 分($HR=2.675$,95%CI 1.162~6.153, $P=0.021$)和化疗周期数 < 4 ($HR=0.290$,95%CI 0.176~0.479, $P<0.001$)为影响 OS 的预后危险因素。结论 HIV 相关 DLBCL 是最常见的 HIV 相关肿瘤,男性多见,1 年内病死率高,化疗联合抗逆转录病毒治疗可显著改善患者预后。

【关键词】 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性; 人类免疫缺陷病毒; 获得性免疫缺陷综合征; 临床特征; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81670100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.004

Clinical characteristics and prognostic features of 63 HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma: a single-center real-world study in China

Wang Chaoyu, Liu Jun, Liang Xiping, Guo Bingling, Hu Renzhi, Liu Yao

Department of Hematology-Oncology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing Key Laboratory of Translational Research for Cancer Metastasis and Individualized Treatment, Chongqing 400030, China

Corresponding author: Liu Yao, Email: liuyao77@cqu.edu.cn

【Abstract】 **Objective** This study aimed to look into the clinical characteristics and prognosis of patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** Retrospective review of the clinical data of 63 HIV-infected patients with DLBCL diagnosed at Chongqing University Cancer Hospital between July 2008 and August 2021. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival curves, and the log-rank test method was used to compare survival between groups. The Cox proportional hazards model was used for multivariate analysis. **Results** In 63 patients with HIV-associated DLBCL, 57(90.5%) were men, and the median age was 49(23-87) years. The most common pathological subtype was the germinal center B-cell-like lymphoma (74.6%); 46.0%(29/63) were combined with extranodal lesions. Seventeen of 63(27.0%) patients had large masses (≥ 7.5 cm).

Twenty of 63 (31.7%) patients had B symptoms. The median CD4⁺ T cell count was 203 (4–1022) × 10⁶/L. A total of 49% (25/51) patients had CD4⁺ cell count < 200 × 10⁶/L, 56.9% (33/58) had high (3–5) International Prognostic Index (IPI) scores, and 43.1% (25/58) had low (0–2) IPI scores. Further, 78% (46/59) were diagnosed with Ann Arbor Stage III/IV, and 25.4% (16/63) didn't receive chemotherapy. A total of 22.2% (14/63) of patients received less than four cycles of chemotherapy, and 52.4% (33/63) received four or more cycles of chemotherapy. Among patients undergoing chemotherapy, 61.7% (29/47) received R-CHOP-like regimens, and 38.3% (18/47) used CHOP-like regimens. The 1-, 2-, 3-, and 5-year overall survival (OS) rates were 65.0%, 53.8%, 47.1%, and 43.5%, respectively. Univariate analysis revealed that age ≥ 60 years ($P = 0.012$), Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) score 2–4 points ($P = 0.043$), IPI score 3–5 points ($P = 0.001$), β_2 -MG elevation (≥ 5.5 mg/L) ($P = 0.007$), and systemic chemotherapy cycles less than four times ($P < 0.001$) were the negative prognostic factors affecting the OS of patients. The Cox multivariate analysis depicted that age ≥ 60 years ($HR = 2.272$, 95% CI 1.110–4.651, $P = 0.025$), IPI score 3–5 points ($HR = 3.562$, 95% CI 1.794–7.074, $P < 0.001$), ECOG-PS score 2–4 points ($HR = 2.675$, 95% CI 1.162–6.153, $P = 0.021$), and number of cycles of chemotherapy < 4 ($HR = 0.290$, 95% CI 0.176–0.479, $P < 0.001$) were independent risk factors for adverse prognosis of OS.

Conclusion HIV-associated DLBCL is the most common HIV-related tumor, is most commonly seen in men, and has a high 1-year mortality rate. Chemotherapy combined with antiretroviral therapy can improve patient prognosis.

【Key words】 Lymphoma, large B- cell, diffuse; Human immunodeficiency virus; Acquired immune deficiency syndrome; Clinical characteristics; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81670100)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.03.004

世界卫生组织将人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 感染相关肿瘤分为艾滋病定义肿瘤 (AIDS-defining cancer, ADC) 和非艾滋病定义肿瘤 (non AIDS-defining cancer, NADC)。1993 年美国疾病预防控制中心根据艾滋病患者的患癌风险, 将卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma, KS)、非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 和浸润性宫颈癌 (invasive cervical cancer, ICC) 命名为 ADC; NADC 包括肝癌、霍奇金淋巴瘤、肛门癌、肺癌、皮肤癌、结肠直肠癌等^[1]。2018 年, 美国国家癌症研究所最新的统计数据显示, 在 ADC 中, NHL 发病率超过 KS, 成为发病率最高的 HIV 感染相关肿瘤^[2]。HIV 相关弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是发病率最高的 HIV 相关 NHL^[3], 严重影响 HIV 患者的生存, 但总体发病率较低、地区差异、对 HIV 患者存在偏见等因素制约了对 HIV 相关 DLBCL 的研究。我国关于 HIV 相关 DLBCL 的大宗病例报道较少, 本研究回顾性分析了重庆大学附属肿瘤医院 63 例 HIV 相关 DLBCL 患者的临床特征及预后, 以提高临床医师对此病的认识。

病例与方法

1. 病例: 本研究回顾性分析重庆大学附属肿瘤医院血液肿瘤中心 2008 年 7 月至 2021 年 8 月诊断的 63 例 HIV 相关 DLBCL 患者的人口学资料、临床

表现、实验室检查及治疗方案等, 2013 年 9 月前诊断患者 2 例, 其余 61 例患者于 2013 年 9 月后诊断。

2. 诊断标准: DLBCL 诊断参照中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013 年版)^[4], 所有患者均合并 HIV 感染。

3. 疗效评估: 疗效评估标准同样参照中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013 年版)^[4], 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。

4. 随访: 通过查阅患者住院病历和电话随访的方式进行随访, 随访截止日期为 2021 年 10 月 31 日, 中位随访时间 11 (1 ~ 161) 个月。无进展生存 (PFS) 时间定义为自 DLBCL 确诊至疾病进展、死亡或未次随访的时间间隔, 总生存 (OS) 时间定义为自 DLBCL 确诊至患者死亡或未次随访的时间间隔。

5. 统计学处理: 采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析, Graph Pad Prism Version 9.0.0 作图。连续变量采用中位数 (范围) 表示。计数资料用例数 (百分比) 表示。生存曲线采用 Kaplan-Meier 法绘制, OS 和 PFS 采用 Kaplan-Meier 法进行分析, 单因素生存分析采用 Log-rank 检验, 多因素生存分析采用 Cox 回归模型, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征: 63 例 HIV 相关 DLBCL 患者中男 57 例 (90.5%), 女 6 例 (9.5%), 诊断时中位年龄

49(23~87)岁,其中<60岁48例(71.2%)。HIV感染途径:异性性行为19例(30.2%),同性性行为2例(3.2%),血液接触2例(3.2%),其他40例(63.5%)。25例(39.7%)患者确诊淋巴瘤时发现HIV感染,15例(23.8%)患者感染HIV到确诊淋巴瘤的时间间隔<1年,11例(17.5%)患者感染HIV到确诊淋巴瘤的时间间隔 \geq 1年,12例(19.0%)患者时间间隔不详。42例(66.7%)患者进行了规范的抗HIV治疗,3例(4.8%)患者间断行抗HIV治疗,10例(15.9%)患者未行抗病毒治疗,8例(12.7%)患者情况不详。患者的主要临床表现为淋巴结肿大和腹痛,分别为37例(58.7%)和12例(19.1%),其他非典型症状包括纳差、乏力、吞咽困难、胸闷、咳嗽、鼻塞等。29例(46.0%)患者合并淋巴结外病变,17例(27.0%)患者合并大包块(最大直径 \geq 7.5 cm),20例(31.7%)患者伴B症状。所有患者病理诊断均明确,其中生发中心来源(GCB)47例(74.6%),非GCB(non-GCB)16例(25.4%)。25例(39.7%)患者IPI评分0~2分,33例(52.4%)患者IPI评分3~5分,5例(7.9%)患者IPI评分不详。50例(79.4%)患者美国东部肿瘤协作组体能状况(ECOG-PS)评分0~1分,13例(20.6%)患者ECOG-PS评分2~4分。在可分期的59例患者中,Ann Arbor分期III/IV期46例(78%),I/II期13例(22%)。29例(46.0%)患者有结外侵犯,其中11例为骨髓侵犯,3例为中枢神经系统侵犯,14例为胃肠道侵犯,5例为肝脏侵犯,2例为脾脏侵犯。63例HIV相关DLBCL患者中16例(25.4%)患者未接受化疗,14例(22.2%)患者接受小于4个周期的全身化疗,33例(52.4%)患者曾接受4个周期及以上的全身化疗;47例接受全身化疗的患者中,29例(61.7%)应用R-CHOP方案,18例(38.3%)应用CHOP方案。

2. 实验室检查:中位WBC $4.18(2.35\sim 9.21)\times 10^9/L$,42.4%(25/59)患者WBC下降($<4\times 10^9/L$);中位淋巴细胞计数 $1.12(0.29\sim 3.93)\times 10^9/L$,47.5%(28/59)患者淋巴细胞计数下降($<1\times 10^9/L$);中位中性粒细胞计数 $2.45(0.83\sim 6.62)\times 10^9/L$,27.1%(16/59)患者中性粒细胞计数下降($<2\times 10^9/L$);中位PLT $188(29\sim 412)\times 10^9/L$,10.2%(6/59)患者PLT下降($<100\times 10^9/L$)。41.2%(21/51)患者NK细胞计数下降($<150\times 10^6/L$),15.7%(8/51)患者NK细胞百分比下降($<7\%$)。51例患者行免疫功能检测,其中CD4⁺淋巴细胞中位数为 $203(4\sim 1022)\times 10^6/L$,25例(49%)患者CD4⁺细胞数 $<200\times 10^6/L$,26例

(51%)患者CD4⁺细胞数 $\geq 200\times 10^6/L$ 。84.3%(43/51)患者CD4/CD8下降(<0.7),18.9%(10/53)患者CD5阳性。24.6%(14/57)患者Ki-67阳性率 $<80\%$,75.4%(43/57)患者Ki-67阳性率 $\geq 80\%$ 。18.9%(7/37)患者c-Myc阳性率 $<30\%$,62.2%(23/37)患者c-Myc阳性率 $\geq 30\%$,18.9%(7/37)患者c-Myc阴性。6.0%(3/50)患者BCL-2阳性率 $<30\%$,48.0%(24/50)患者BCL-2阳性率 $\geq 30\%$,46.0%(23/50)患者BCL-2阴性。血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)升高发生率91.1%(51/56),乳酸脱氢酶(LDH)升高发生率为81%(51/63)。58.1%(25/43)患者EB病毒DNA(EBV-DNA) $<5\times 10^3$ 拷贝/ml,41.9%(18/43)患者EBV-DNA $\geq 5\times 10^3$ 拷贝/ml。乙型肝炎表面抗原阳性发生率为12.7%(8/63),丙型肝炎IgG抗体阳性发生率为3.2%(2/63)。

3. 治疗方案:63例患者中,42例(66.7%)患者在感染科医师评估下行规范持续联合抗逆转录病毒治疗(cART, combination antiretroviral therapy),3例(4.8%)患者间断行cART,10例(15.9%)患者未行cART,8例(12.7%)患者是否行cART不详。16例患者未行全身化疗,其中10例未行任何治疗,均在14个月内死亡,中位生存时间3(1~14)个月,6例死于继发感染,3例死于淋巴瘤进展,1例死于冠心病。余6例患者仅行cART,其中3例继发感染死亡,2例失访,1例仍存活。在行全身化疗的47例患者中,29例(61.7%)患者采用R-CHOP样方案,具体为:利妥昔单抗 $375\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第0天;阿霉素 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;环磷酰胺 $750\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;泼尼松 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天;18例(38.3%)患者采用CHOP样方案,具体为:阿霉素 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;环磷酰胺 $750\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1天;泼尼松 $60\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天。

4. 治疗疗效和总体生存:在可评估疗效的43例患者中,17例(39.53%)患者获得CR,20例(46.51%)患者获得PR,1例(2.33%)患者SD,5例(11.63%)患者PD。63例患者中7例失访,中位随访时间11(1~161)个月,死亡25例,56例患者的中位PFS时间和OS时间分别为14个月和36个月;1、2、3、5年PFS率分别为50.0%、44.4%、40.7%、36.7%,1、2、3、5年OS率分别为65.0%、53.8%、47.1%、43.5%。

5. 预后因素:对56例患者PFS和OS的预后因

素进行单因素分析(表1)。PFS相关不良预后因素为: ECOG-PS评分2~4分($P=0.049$)、IPI评分3~5分($P<0.001$)、 β_2 -MG升高($P=0.049$)和全身化疗周期数 <4 次($P=0.001$)。OS相关不良预后因素为:

年龄 ≥ 60 岁($P=0.012$)、ECOG-PS评分2~4分($P=0.043$)、IPI评分3~5分($P=0.001$)、 β_2 -MG升高($P=0.007$)和全身化疗周期数 <4 次($P<0.001$)。多因素分析显示IPI评分3~5分、ECOG-

表1 56例HIV相关DLBCL患者2年PFS和2年OS相关变量单因素分析结果

因素	例数	PFS			OS		
		2年PFS率(% , $\bar{x}\pm s$)	χ^2 值	P 值	2年OS率(% , $\bar{x}\pm s$)	χ^2 值	P 值
性别			0.062	0.804		0.827	0.363
男	50	22.0 \pm 5.9			34.0 \pm 6.7		
女	6	16.7 \pm 15.2			16.7 \pm 15.2		
年龄(岁)			3.251	0.071		6.328	0.012
<60	42	23.8 \pm 6.6			38.1 \pm 7.5		
≥ 60	14	7.1 \pm 6.9			14.3 \pm 9.4		
病理类型			0.053	0.818		0.141	0.707
GCB	41	24.4 \pm 6.7			34.1 \pm 7.4		
non-GCB	15	13.3 \pm 8.8			26.7 \pm 11.4		
Ann Arbor分期			0.066	0.797		0.144	0.704
I/II	12	25.0 \pm 12.5			25.0 \pm 12.5		
III/IV	41	22.0 \pm 6.5			31.7 \pm 7.3		
IPI评分(分)			13.558	<0.001		10.877	0.001
0~2	24	37.5 \pm 9.9			54.2 \pm 10.2		
3~5	29	3.4 \pm 3.4			10.3 \pm 5.7		
B症状			0.666	0.414		0.508	0.476
无	40	27.5 \pm 7.1			40.0 \pm 7.7		
有	14	7.1 \pm 6.9			14.3 \pm 9.4		
ECOG-PS评分			3.880	0.049		4.097	0.043
0~1分	46	26.1 \pm 6.5			34.8 \pm 7.0		
2~4分	10	0			10.0 \pm 9.5		
CD5			2.560	0.110		2.293	0.130
阴性	40	20.0 \pm 6.3			27.5 \pm 7.1		
阳性	9	33.3 \pm 15.7			44.4 \pm 16.6		
EB病毒DNA(拷贝/ml)			0.021	0.884		0.172	0.678
$<5\times 10^3$	25	20.0 \pm 8.0			28.0 \pm 9.0		
$\geq 5\times 10^3$	17	23.5 \pm 10.3			23.5 \pm 10.3		
CD4 ⁺ 细胞数($\times 10^6/L$)			1.175	0.278		2.991	0.084
<200	24	12.5 \pm 6.8			12.5 \pm 6.8		
≥ 200	25	28.0 \pm 9.0			40.0 \pm 9.8		
β_2 -微球蛋白			3.884	0.049		7.176	0.007
正常	5	60.0 \pm 21.9			80.0 \pm 17.9		
升高	46	15.2 \pm 5.3			21.7 \pm 6.1		
LDH			0.008	0.929		0.071	0.790
正常	10	10.0 \pm 9.5			20.0 \pm 12.6		
升高	46	23.9 \pm 6.3			34.8 \pm 7.0		
淋巴结外受累			2.847	0.092		0.537	0.464
否	31	25.8 \pm 7.9			35.5 \pm 8.6		
是	25	16.0 \pm 7.3			28.0 \pm 9.0		
骨髓受累			3.467	0.063		0.133	0.716
否	46	28.3 \pm 6.6			34.8 \pm 7.0		
是	10	0			10.0 \pm 9.5		
大包块(≥ 7.5 cm)			0.461	0.497		1.957	0.162
否	41	22.0 \pm 6.5			34.1 \pm 7.4		
是	15	20.0 \pm 10.3			20.0 \pm 10.3		
化疗周期数			14.436	0.001		26.901	<0.001
0	13	0			0		
<4	11	9.1 \pm 8.7			9.1 \pm 8.7		
≥ 4	32	34.4 \pm 8.4			50.0 \pm 8.8		
是否使用利妥昔单抗			2.591	0.107		3.735	0.053
否	15	21.4 \pm 7.8			28.6 \pm 8.5		
是	28	33.3 \pm 12.2			53.3 \pm 12.9		

注:DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;PFS:无进展生存;OS:总生存;GCB:生发中心来源;non-GCB:非生发中心来源;B症状:发热、盗汗、体重减轻;ECOG-PS:美国东部肿瘤协作组体能状况

PS评分2~4分和化疗周期数<4次是影响患者PFS的独立危险因素,年龄 ≥ 60 岁、IPI评分3~5分、ECOG-PS评分2~4分和化疗周期数<4次是影响患者OS的独立危险因素(表2)。

讨 论

20世纪90年代以来,随着cART的广泛应用,HIV感染者预期寿命得到了显著延长,一项来自丹麦的大型队列研究对5701例HIV感染者和28505名配对的健康人进行随访,中位死亡年龄从1995-1996年的34.5岁提高到2010-2015年的73.9岁^[5]。截至2019年12月31日,我国共报告艾滋病患者58万余例,其中42万余例生存,2007至2019年死亡比例从10.9%下降到4.3%^[6]。在HIV感染人群中,HIV相关NHL发病率为(100~300)/10万,超过KS,成为最常见的HIV相关肿瘤^[7]。HIV相关NHL中95%以上为B细胞来源,最常见的病理类型为DLBCL,确诊时多为Ⅲ/Ⅳ期,肿块短期内快速生长,常伴随B症状及结外受累^[8]。本研究63例HIV相关DLBCL患者中,46.0%的患者合并淋巴结外病变,结外病变多见于骨髓和胃肠道;31.7%的患者伴随B症状。在可分期的59例患者中,Ann Arbor分期多为Ⅲ/Ⅳ期,占78%,与上述文献结果类似。63例HIV相关DLBCL患者,男57例(90.5%),女6例(9.5%),诊断时中位年龄49(23~87)岁,其中48例(71.2%)<60岁,与我国总体艾滋病患者的性别和年龄类似^[6]。病理类型方面,HIV相关DLBCL中GCB亚型更常见^[9],本研究中GCB亚型占74.6%(47/63)。

HIV导致DLBCL高发的发病机制尚不明确,多项研究显示,HIV感染机体后导致细胞免疫功能受损,一些致肿瘤性病毒,如人类疱疹病毒8型(HHV-8)、EBV、乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)等同机感染机体,激活B淋巴细胞系统,慢

性抗原持续刺激及细胞因子分泌失调等导致DLBCL发生,但具体机制尚未得到阐释^[10-12]。

目前HIV感染相关DLBCL的治疗国内外尚无统一标准,通常采用与HIV阴性患者相同的治疗方案及cART。随着cART的广泛应用,HIV相关DLBCL患者的生存亦有显著提升。一项来自法国的前瞻性队列研究纳入2008-2015年间22个医疗中心的110例HIV感染相关NHL患者,其中DLBCL 52例(47%),大部分结外起病(81%),ECOG-PS评分>1分者18例(35%),年龄调整的国际预后指数(aaIPI)2~3分29例(58%),44例(85%)患者接受R-CHOP方案化疗,生存分析显示,患者的2年OS率和PFS率均为75%^[13]。在cART时代,加入利妥昔单抗的R-CHOP方案可使HIV相关DLBCL患者的2年OS率达到75%,与同期、同aaIPI评分的HIV阴性DLBCL患者生存相似。孙开宇等^[14]回顾性分析53例HIV感染相关NHL患者,其中DLBCL占60.4%(32/53),仅20例患者接受全身化疗,患者的1、2、3、5年OS率分别为39.6%、32.7%、27.7%和20.1%。Wu等^[15]回顾性分析2012年6月至2018年6月诊断的100例HIV相关淋巴瘤患者,其中DLBCL 66例,采用CHOP/EPOCH样方案化疗。接受全身化疗的85例患者2年OS率为41.0%,中位PFS时间为4个月。本研究63例患者中7例失访,43例(68.3%)患者接受全身化疗,其中65.1%(28/43)的患者采用R-CHOP样方案,34.8%(15/43)的患者采用CHOP样方案,化疗周期数<4的患者占25.6%(11/43)。中位随访11(1~161)个月,死亡25例,56例患者的中位PFS时间和OS时间分别为14个月和36个月,1、2、3和5年OS率分别为65.0%、53.8%、47.1%和43.5%。与采用CHOP样方案化疗的患者相比,接受R-CHOP样方案化疗的患者OS时间有延长的趋势($P=0.053$)。本研究患者的总体生存略优于国内同期水

表2 56例HIV相关DLBCL患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)相关变量多因素分析结果

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(≥ 60 岁, <60岁)	1.990(0.990~4.001)	0.053	2.272(1.110~4.651)	0.025
IPI评分(3~5分, 0~2分)	2.830(1.468~5.457)	0.002	3.562(1.794~7.074)	<0.001
ECOG-PS评分(2~4分, 0~1分)	2.347(1.036~5.314)	0.041	2.675(1.162~6.153)	0.021
β_2 -微球蛋白(升高, 正常)	1.698(0.618~4.669)	0.305	2.212(0.793~6.170)	0.129
化疗周期数(≥ 4 , <4)	0.418(0.266~0.656)	<0.001	0.290(0.176~0.479)	<0.001

注:DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;ECOG-PS:美国东部肿瘤协作组体能状况

平,但低于国外报道水平,可能与患者放弃治疗比例较高、未普遍使用CD20单抗有关。

Besson 等^[13]分析与 HIV 感染相关 NHL 患者的预后相关因素发现, ECOG-PS 评分 > 1 分 ($HR = 3.3, 95\% CI 1.2 \sim 8.9, P < 0.05$)、大于一处结外病变 ($HR = 3.4, 95\% CI 1.1 \sim 10.5, P < 0.05$) 和 aaIPI 评分 2~3 分 ($HR = 3.7, 95\% CI 1.0 \sim 13.1, P < 0.05$) 为影响 OS 的不良预后因素。Wu 等^[15]对 HIV 感染相关 NHL 患者预后相关因素分析发现, 高 aaIPI 评分 ($HR = 11.92, 95\% CI 2.76 \sim 51.52, P = 0.001$)、LDH 升高 ($HR = 2.32, 95\% CI 1.09 \sim 4.92, P = 0.029$) 和未行全身化疗 ($HR = 0.16, 95\% CI 0.06 \sim 0.39, P < 0.001$) 是影响 OS 的不良预后因素。Wu 等^[12]研究发现 ECOG-PS 评分 > 1 分 ($HR = 10.54, 95\% CI 4.45 \sim 24.96, P = 0.003$) 和 IPI 评分 3~5 分 ($HR = 6.30, 95\% CI 2.74 \sim 14.47, P = 0.004$) 是影响 HIV 感染相关 DLBCL 患者预后的不良因素。本研究发现与 HIV 感染相关 DLBCL 患者 OS 相关的不良预后因素为: 年龄 ≥ 60 岁 ($P = 0.012$)、ECOG-PS 评分 2~4 分 ($P = 0.043$)、IPI 评分 3~5 分 ($P = 0.001$)、 β_2 -MG 升高 ($P = 0.007$) 和全身化疗周期数小于 4 次 ($P < 0.001$)。多因素分析发现年龄 ≥ 60 岁, IPI 评分 3~5 分, ECOG-PS 评分 2~4 分和化疗周期数 < 4 次是影响 OS 的独立危险因素。本研究预后相关因素与文献^[12-13, 15]基本符合, 提示在 cART 时代, 影响 HIV 相关 DLBCL 患者生存的因素主要来自淋巴瘤本身, 而非 HIV 感染。

综上, HIV 相关 DLBCL 是最常见的 HIV 相关肿瘤, 男性发病率高于女性, 确诊时多为 III/IV 期, 肿块短期内快速生长, 常伴随结外受累。cART 联合全身化疗可显著提高患者生存率。本组患者放弃治疗比例及失访率较高, 在未来临床工作中需重视并加强规范化诊疗和全程管理。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王超雨: 分析/解释数据、起草文章; 刘俊、梁喜平、郭冰凌、胡人之: 采集数据、支持性贡献; 刘耀: 酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、获取研究经费

参考文献

[1] Kenneth G, John W, Laurence S, et al. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 1993, 17(4):802-810. DOI: 10.1093/cids/17.4.802.

- [2] Yarchoan R, Uldrick TS. HIV-Associated Cancers and Related Diseases [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22):2145. DOI: 10.1056/NEJMc1804812.
- [3] Noy A. Optimizing treatment of HIV-associated lymphoma [J]. *Blood*, 2019, 134(17):1385-1394. DOI: 10.1182/blood-2018-01-791400.
- [4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(9):816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [5] Lohse N, Obel N. Update of Survival for Persons With HIV Infection in Denmark [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165(10):749-750. DOI: 10.7326/L16-0091.
- [6] 蔡畅, 汤后林, 李东民, 等. 我国艾滋病患者的死亡趋势及其相关危险因素分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2021, 42(1):121-125. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20200918-01169.
- [7] Robbins HA, Pfeiffer RM, Shiels MS, et al. Excess cancers among HIV-infected people in the United States [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107(4): dju503. DOI: 10.1093/jnci/dju503.
- [8] 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.
- [9] Reddy R, Gogia A, Kumar L, et al. HIV-associated hematologic malignancies: Experience from a Tertiary Cancer Center in India [J]. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 2016, 37(3):141-145. DOI: 10.4103/0971-5851.190355.
- [10] Wang Q, De Luca A, Smith C, et al. Chronic Hepatitis B and C Virus Infection and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma in HIV-Infected Patients: A Cohort Study [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(1):9-17. DOI: 10.7326/M16-0240.
- [11] Meijide H, Pérttega S, Rodríguez-Osorio I, et al. Increased incidence of cancer observed in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients versus HIV-monoinfected [J]. *AIDS*, 2017, 31(8):1099-1107. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001448.
- [12] Wu J, Miao Y, Qian C, et al. Clinical characteristics and outcomes in HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in China: A retrospective single-center study [J]. *J Cancer*, 2021, 12(10):2903-2911. DOI: 10.7150/jca.51027.
- [13] Besson C, Lancar R, Prevot S, et al. Outcomes for HIV-associated diffuse large B-cell lymphoma in the modern combined anti-retroviral therapy era [J]. *AIDS*, 2017, 31(18):2493-2501. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001652.
- [14] 孙开宇, 桂希恩, 邓涤, 等. 53例艾滋病相关非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征及预后分析 [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(2):97-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.02.003.
- [15] Wu D, Chen C, Zhang M, et al. The clinical features and prognosis of 100 AIDS-related lymphoma cases [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5381. DOI: 10.1038/s41598-019-41869-9.

(收稿日期:2021-11-13)

(本文编辑:律琦)