

红细胞体积分布宽度与淋巴细胞绝对值比值在结外NK/T细胞淋巴瘤患者中的预后价值



徐添姿, 李 怡, 刘艺欣, 毛明玉, 宁 彪, 魏永长

武汉大学中南医院胃肠肿瘤放化疗科 (武汉 430071)

【摘要】目的 本研究旨在评估红细胞体积分布宽度 (red cell volume distribution width, RDW) 与淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte count, ALC) 比值 (RDW to ALC ratio, RLR) 在结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTL) 患者中的临床价值, 并为其风险分层提供信息。**方法** 回顾性分析 2013 年 4 月至 2022 年 5 月武汉大学中南医院确诊的 ENKTL 患者的临床资料, 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 比例风险模型分析 RLR 的预后价值。通过整合 RLR 分别建立改良的国际预后评分 (international prognostic index, IPI)、韩国预后指数 (Korean prognostic index, KPI)、NK/T 细胞淋巴瘤预后指数 (prognostic model of natural killer lymphoma, PINK)、列线图修订风险指数 (nomogram-revision risk index, NRI) 模型, 并通过受试者工作特征曲线对其进行验证。**结果** 共纳入 72 例 ENKTL 患者, 不同 RLR 水平的 ENKTL 患者在年龄、ECOG PS 评分、IPI 评分、NRI 评分、LDH 水平和 B 症状方面差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究中位随访时间为 43 个月, Kaplan-Meier 曲线显示, 低 RLR 组 ($RLR < 10.2$) 患者 3 年 PFS 率 (50.6% vs. 28.8%, $P=0.032$) 和 3 年 OS 率 (79.2% vs. 40.8%, $P=0.001$) 显著高于高 RLR 组 ($RLR \geq 10.2$)。单因素分析显示, $RLR \geq 10.2$ [HR=4.120, 95%CI (1.643, 10.333), $P=0.003$]、 $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=3.793, 95%CI (1.712, 8.403), $P=0.001$]、 $RDW \geq 13.6$ [HR=2.874, 95%CI (1.199, 6.886), $P=0.018$] 均与 ENKTL 患者 OS 的预后不良相关。调整化疗方案 (含天冬酰胺酶) 后, 多因素分析结果显示, $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=3.146, 95%CI (1.249, 7.924), $P=0.015$] 和 $RLR \geq 10.2$ [HR=3.228, 95%CI (1.077, 9.680), $P=0.036$] 仍与 ENKTL 患者的 OS 预后不良显著相关。在 Ann Arbor 分期 I-II 期患者中, 多因素分析分析显示, $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=3.970, 95%CI (1.173, 13.436), $P=0.027$]、 $ECOG PS \geq 2$ 分 [HR=4.261, 95%CI (1.219, 14.900), $P=0.023$] 是早期患者 OS 的独立危险因素。分层分析显示, RLR 有助于 ENKTL 患者的危险分层。此外, 整合 RLR 可为 IPI、KPI、PINK 和 NRI 模型提供额外的预后信息。**结论** ALC 可作为早期 ENKTL 患者预后的评估指标, RLR 可能有助于 ENKTL 患者风险分层和临床决策。

【关键词】 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 预后; 红细胞体积分布宽度; 淋巴细胞绝对值

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202303036

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81673033)

通信作者: 魏永长, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

<http://www.jnewmed.com>

Prognostic value of the ratio of red cell volume distribution width to absolute lymphocyte count in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma

Tian-Zi XU, Yi LI, Yi-Xin LIU, Ming-Yu MAO, Biao NING, Yong-Chang WEI

Department of Gastrointestinal Tumors Radiation and Medical Oncology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Yong-Chang WEI, Email: weiyongchang@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To evaluate the clinical value of red cell volume distribution width (RDW) to absolute lymphocyte count (ALC) ratio (RLR) in extranasal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL), and to provide information for better risk stratification. **Method** Clinical data of patients with ENKTL diagnosed in Zhongnan Hospital of Wuhan University from April 2013 to May 2022 were retrospectively analyzed. Kaplan-Meier curve and Cox proportional risk model were used to analyze the prognostic value of RLR. By integrating RLR, improved international prognostic index (IPI), Korean prognostic index (KPI), prognostic model of natural killer lymphoma (PINK) and nomogram-revision risk index (NRI) models were established respectively, and verified by subject operating characteristic curve. **Results** 72 ENKTL patients were included. There were statistically significant differences in age, ECOG PS score, IPI score, NRI score, LDH level and B symptoms ($P<0.05$) in ENKTL patients with different RLR levels. The median follow-up time of this study was 43 months. The Kaplan-Meier curve showed that the 3-year PFS rate (50.6% vs. 28.8%, $P=0.032$) and the 3-year OS rate (79.2% vs. 40.8%, $P=0.001$) were significantly higher than those in the high RLR group ($RLR\geq 10.2$). Univariate analysis showed that $RLR\geq 10.2$ [HR=4.120, 95%CI (1.643, 10.333), $P=0.003$], $ALC<1.0\times 10^9/L$ [HR=3.793, 95%CI (1.712, 8.403), $P=0.001$], $RDW\geq 13.6$ [HR=2.874, 95%CI (1.199, 6.886), $P=0.018$] were all related to poor prognosis of OS in patients with ENKTL. After adjusting the chemotherapy regimen (with or without asparaginase), multivariate analysis showed that $ALC<1.0\times 10^9/L$ [HR=3.146, 95%CI (1.249, 7.924), $P=0.015$] and $RLR\geq 10.2$ [HR=3.228, 95%CI (1.077, 9.680), $P=0.036$] were still significantly associated with poor prognosis of OS in patients with ENKTL; in Ann Arbor stage I~II patients, multivariate analysis showed that $ALC<1.0\times 10^9/L$ [HR=3.970, 95%CI (1.173, 13.436), $P=0.027$], ECOG PS ≥ 2 points [HR=4.261, 95%CI (1.219, 14.900), $P=0.023$] were independent risks of OS in early patients factor. Stratified analysis showed that RLR contributed to risk stratification in patients with ENKTL. In addition, the integrated RLR provided additional prognostic information for the IPI, KPI, PINK and NRI models. **Conclusion** ALC can be used as an indicator for evaluating the prognosis of patients with early ENKTL, and RLR may be helpful for risk stratification and clinical decision-making in patients with ENKTL.

【Keywords】 Extranodal NK/T-cell lymphoma; Prognosis; Red cell volume distribution width; Absolute lymphocyte count

结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTL) 是一种较为罕见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 亚型, 在亚洲和南美洲相对多见, ENKTL 发病率占上述地区全部 NHL 的 10% 以上^[1]。ENKTL 常侵犯鼻咽部^[2], 与 EB 病毒 (Epstein-Barr virus, EBV)

感染密切相关^[3-4]。约 70%~90% ENKTL 患者的肿瘤分期为 I 或 II 期, 5 年生存率约为 70%^[5]。目前尚无治疗 ENKTL 的标准化疗方案, 尽管基于天冬酰胺酶类药物化疗联合放疗的策略已较大改善了患者的预后, 但仍有部分复发或难治性 ENKTL 患者无法从中获益^[6]。目前, 常见的

ENKTL 预后模型, 如国际预后评分 (international prognostic index, IPI)、韩国预后指数 (Korean prognostic index, KPI)、NK/T 细胞淋巴瘤预后指数 (prognostic model of natural killer lymphoma, PINK)、列线图修订风险指数 (nomogram-revision risk index, NRI) 等均未整合分子生物标志物, 其风险识别能力存在缺陷。基因表达谱也逐渐被证实对预测 ENKTL 预后有着重要价值^[7-8], 但因其昂贵、耗时和费力的缺点, 难以在临床推广。因此, 急需开发廉价、可靠的预后生物标志物以优化预后模型, 为临床决策提供信息。

既往研究证实全身炎症在癌症的发生和进展中发挥重要作用^[9]。全身炎症的外周血指标, 如红细胞体积分布宽度 (red cell volume distribution width, RDW)^[10-13]、淋巴细胞绝对值 (absolute lymphocyte count, ALC)^[14-15] 和中性粒细胞-淋巴细胞计数比值^[16] (neutrophil-lymphocyte ratio, NLR) 等也被证实与多种癌症的预后密切相关。新型生物标志物 RDW 与 ALC 比值 (red cell volume distribution width to absolute lymphocyte count ratio, RLR) 近年来也显示出了在恶性肿瘤预后预测上的潜在价值^[12, 17-18]。但迄今为止, 有关 RLR 在 ENKTL 预后方面的研究较少。本研究旨在评价 RLR 与 ENKTL 患者预后的关系, 探讨其作为 ENKTL 患者风险分层工具的临床可行性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集 2013 年 4 月至 2022 年 5 月在武汉大学中南医院诊断为 ENKTL 患者的临床资料。本研究已获得武汉大学中南医院医学伦理委员会审核批准 (批件号: 临研伦[2023144K]), 符合《赫尔辛基宣言》。

纳入标准: ①根据《WHO 造血和淋巴组织肿瘤的分类 (第 5 版)》, 经病理诊断为 ENKTL; ②既往无恶性肿瘤病史或第二原发恶性肿瘤; ③既往无抗肿瘤治疗史; ④完整的随访资料和临床资料; ⑤无活动性全身感染或慢性炎症疾病。排除标准: ①随访时间不足 1 个月或院内死亡者; ② HIV 病毒感染。

1.2 资料收集

本研究通过回顾性查阅电子病例数据库, 收集基线数据如下: 年龄、性别、乳酸脱氢酶

水平、美国东部肿瘤协作组活动状态 (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS) 评分、Ann Arbor 分期、骨髓受累、B 症状 (具备以下之一或多条: 不明原因发热大于 38 °C, 持续 3 d 以上; 不明原因盗汗; 体重于诊断前 6 个月内下降 > 10%)、区域淋巴结 (regional lymph node, RLN) 侵犯情况、远处淋巴结 (distant lymph node, DLN) 侵犯情况、EBV 感染情况、RDW 水平、ALC 等。RLR 由 RDW 值除以 ALC 值获得。RLR、RDW 以其中位数作为截断值。采用既往 ENKTL 研究提出并验证的 ALC 临界值 ($1.0 \times 10^9/L$)^[19-20] 作为本研究 ALC 的截断值。采用定量 PCR 法检测血浆中的 EBV-DNA 水平, 并将高于 500 拷贝/mL 视为 EBV-DNA 阳性。此外, 基于表 1 相关模型和其风险的评分定义, 计算患者 IPI 评分、KPI 评分、PINK 评分及 NRI 评分。

回顾性收集患者治疗方案, 包括单纯化疗、单纯放疗、化疗+放疗三类。化疗方案包括天冬酰胺酶和非天冬酰胺酶两类方案, 其中, 天冬酰胺酶方案包括 DDGP 方案 (吉西他滨+培门冬酶+地塞米松+顺铂)、P-Gemox 方案 (培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂)、天冬酰胺酶联合其他非蒽环类药物方案; 非天冬酰胺酶方案包括 CHOP (环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松) 或 CHOP 样方案。放疗方案中放疗剂量均未超过 56 Gy, 剂量范围为 34~56 Gy。

1.3 随访与结局指标

随访从初次诊断后开始, 第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2~3 年每 6 个月随访 1 次, 此后每年随访 1 次, 末次随访时间为 2022 年 10 月, 本研究纳入患者均已完成末次随访。结局指标包括 3 年无进展生存 (progression-free survival, PFS) 率和总体生存 (overall survival, OS) 率, 其中 PFS 定义为从首次确诊到复发、进展、任何原因的死亡或最后一次随访, OS 定义为从首次确诊到死亡或最后一次随访日期的时间间隔。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 26.0 和 R 4.0.5 软件进行统计学分析。分类变量比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验, 采用 Kaplan-Meier 法生成生存曲线, log-rank 检验评价组间差异。基于最大似然估计的向前逐步回归法, 采用 Cox 比例风险回归模型进行预后影响因素分析。鉴于本研究样本量较

表1 不同预后模型中的变量定义及其评分
Table 1. The variables definitions and the scores of different models

预后模型	评分标准	评分(分)
IPI	Ann Arbor 分期为III~IV期	1
	年龄>60岁	1
	ECOG PS ≥ 2分	1
	LDH升高	1
	结外受累部位 ≥ 2个	1
KPI	Ann Arbor 分期为III~IV期	1
	B症状(阳性)	1
	LDH升高	1
	RLN侵犯(阳性)	1
PINK	Ann Arbor 分期为III~IV期	1
	年龄>60岁	1
	DLN侵犯(阳性)	1
	非鼻型	1
NRI	年龄>60岁	1
	Ann Arbor分期为II期	1
	Ann Arbor分期为III~IV期	2
	ECOG PS ≥ 2分	1
	LDH升高	1
	原发部位侵犯	1

注: IPI风险等级: 低危(0~1分)、中低危(2分)、中高危(3分)、高危(≥4分); KPI风险等级: 低危(0分)、中低危(1分)、中高危(2分)、高危(≥3分); PINK风险等级: 低危(0分)、中危(1分)、高危(≥2分); NRI风险等级: 低危(0分)、中危(1分)、中高危(2分)、高危(3分)、极高危(≥4分)

少,且RLR与ALC、RDW存在共线关系,若将这些指标均纳入多因素回归,可能导致预测结果不稳定、不可靠,因此本研究对ALC、RDW以及RLR分别构建多因素模型。此外,采用分层分析评估RLR、ALC、RDW在不同治疗方案患者中的预后价值。统计学检验均为双侧检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料及分组情况

本研究共纳入72例ENKTL患者,其RLR值范围为8.1~16.2,中位数为10.2;RDW值范围为11.8~23.7,中位数为13.6。基于RLR、RDW中位数将患者分为高RLR组($RLR \geq 10.2$, $n=36$)和低RLR组($RLR < 10.2$, $n=36$),高RDW组($RDW \geq 13.6$, $n=37$)和低RWD组($RDW < 13.6$,

$n=35$)。基于已被验证的ALC临界值($1.0 \times 10^9/L$)将患者分为高ALC组($ALC \geq 1.0 \times 10^9/L$, $n=48$)和低ALC组($ALC < 1.0 \times 10^9/L$, $n=24$)。

本研究中,男性56例(77.8%),女性16例(22.2%)。患者确诊时的中位年龄为51岁,72.2%的患者年龄在60岁及以下,34.7%的患者在确诊时或之前出现B症状,52例(72.2%)患者分期为I~II期,仅10例患者初诊时未出现鼻腔受累。49例(68.1%)患者在初诊时进行了EBV-DNA检测,其中34例(69.4%)表现为阳性。IPI、KPI、PINK、NRI评分为0~1分的患者分别为49例(68.1%)、38例(52.8%)、56例(77.8%)、27例(37.5%)。45例(62.5%)患者进行了化疗+放疗,22例(30.6%)患者进行了单纯化疗,5例(6.9%)患者进行了单纯放疗。化疗患者中1例患者接受了DDGP方案、33例接受了P-Gemox方案、3例接受了天冬酰胺酶联合其他非蒽环类药物方案、28例接受了CHOP或CHOP样方案(表2)。

2.2 不同RLR水平患者临床特征比较

不同RLR水平患者年龄、ECOG PS评分、IPI评分、NRI评分、乳酸脱氢酶(LDH)水平和B症状差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 ENKTL患者的生存分析

本研究随访时间为43个月,随访期内41例(56.9%)患者出现疾病进展或复发,25例(34.7%)患者死亡,患者3年PFS率和OS率分别为40.2%和59.7%(图1-A、图1-B)。Kaplan-Meier生存曲线显示,低RLR组患者3年PFS率(50.6% vs. 28.8%, $P = 0.032$)和3年OS率(79.2% vs. 40.8%, $P = 0.001$)显著高于高RLR组的患者(图1-C、图1-D)。

2.4 ENKTL患者的预后影响因素分析

单因素Cox风险比例模型分析显示, $RLR \geq 10.2$ [HR=4.120, 95%CI(1.643, 10.333), $P=0.003$]、 $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=3.793, 95%CI(1.712, 8.403), $P=0.001$]、 $RDW \geq 13.6$ [HR=2.874, 95%CI(1.199, 6.886), $P = 0.018$]均与ENKTL患者OS的预后不良相关(表3)。在对RDW、ALC以及RLR的多因素分析中,分别调整了单因素分析中与OS相关的预后指标后,结果仍显示 $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=2.766, 95%CI(1.140, 6.710), $P = 0.024$]

表2 患者一般情况及不同RLR水平与患者临床特征的关系 (n, %)

Table 2. Relationship between clinical characteristics and different RLR levels in ENKTL patients (n, %)

临床变量	所有患者 (n=72)	低RLR (n=36)	高RLR (n=36)	χ^2 值	P值
年龄 (岁)				6.923	0.009
≤60	52 (72.2)	31 (86.1)	21 (58.3)		
>60	20 (27.8)	5 (13.9)	15 (41.7)		
性别				0.000	1.000
男	56 (77.8)	28 (77.8)	28 (77.8)		
女	16 (22.2)	8 (22.2)	8 (22.2)		
ECOG PS (分)				10.000	0.002
0~1	60 (83.3)	35 (97.2)	25 (69.4)		
≥2	12 (16.7)	1 (2.8)	11 (30.6)		
B症状				10.356	0.001
阴性	47 (65.3)	30 (83.3)	17 (47.2)		
阳性	25 (34.7)	6 (16.7)	19 (52.8)		
Ann Arbor分期				0.277	0.599
I~II	52 (72.2)	27 (75.0)	25 (69.4)		
III~IV	20 (27.8)	9 (25.0)	11 (30.6)		
RLN侵犯				0.262	0.609
阴性	22 (30.6)	12 (33.3)	10 (27.8)		
阳性	50 (69.4)	24 (66.7)	26 (72.2)		
DLN侵犯				0.107	0.743
阴性	61 (84.7)	30 (83.3)	31 (86.1)		
阳性	11 (15.3)	6 (16.7)	5 (13.9)		
乳酸脱氢酶				6.545	0.011
正常	50 (69.4)	30 (83.3)	20 (55.6)		
升高	22 (30.6)	6 (16.7)	16 (44.4)		
结外受累部位 (个)				0.845	0.358
0~1	59 (81.9)	31 (86.1)	28 (77.8)		
≥2	13 (18.1)	5 (13.9)	8 (22.2)		
EBV-DNA (n=49)				10.607	0.205
阴性	15 (30.6)	10 (38.5)	5 (21.7)		
阳性	34 (69.4)	16 (61.5)	18 (78.3)		
放疗				2.356	0.125
无	22 (30.6)	8 (22.2)	14 (38.9)		
有	50 (69.4)	28 (77.8)	22 (61.1)		
化疗方案				0.577	0.750
非天冬酰胺酶	30 (41.7)	16 (44.4)	14 (38.9)		
天冬酰胺酶	37 (51.4)	17 (47.2)	20 (55.6)		
未化疗	5 (6.9)	3 (8.3)	2 (5.6)		
IPI评分 (分)				5.175	0.023
0~1	49 (68.1)	29 (80.6)	20 (55.6)		
≥2	23 (31.9)	7 (19.4)	16 (44.4)		

续表 2

临床变量	所有患者 (n=72)	低RLR (n=36)	高RLR (n=36)	χ^2 值	P值
KPI评分 (分)				2.006	0.157
0~1	38 (52.8)	22 (61.1)	16 (44.4)		
≥ 2	34 (47.2)	14 (38.9)	20 (55.6)		
PINK评分 (分)				0.321	0.571
0~1	56 (77.8)	29 (80.6)	27 (75.0)		
≥ 2	16 (22.2)	7 (19.4)	9 (25.0)		
NRI评分 (分)				7.170	0.007
0~1	27 (37.5)	19 (52.8)	8 (22.2)		
≥ 2	45 (62.5)	17 (47.2)	28 (77.8)		

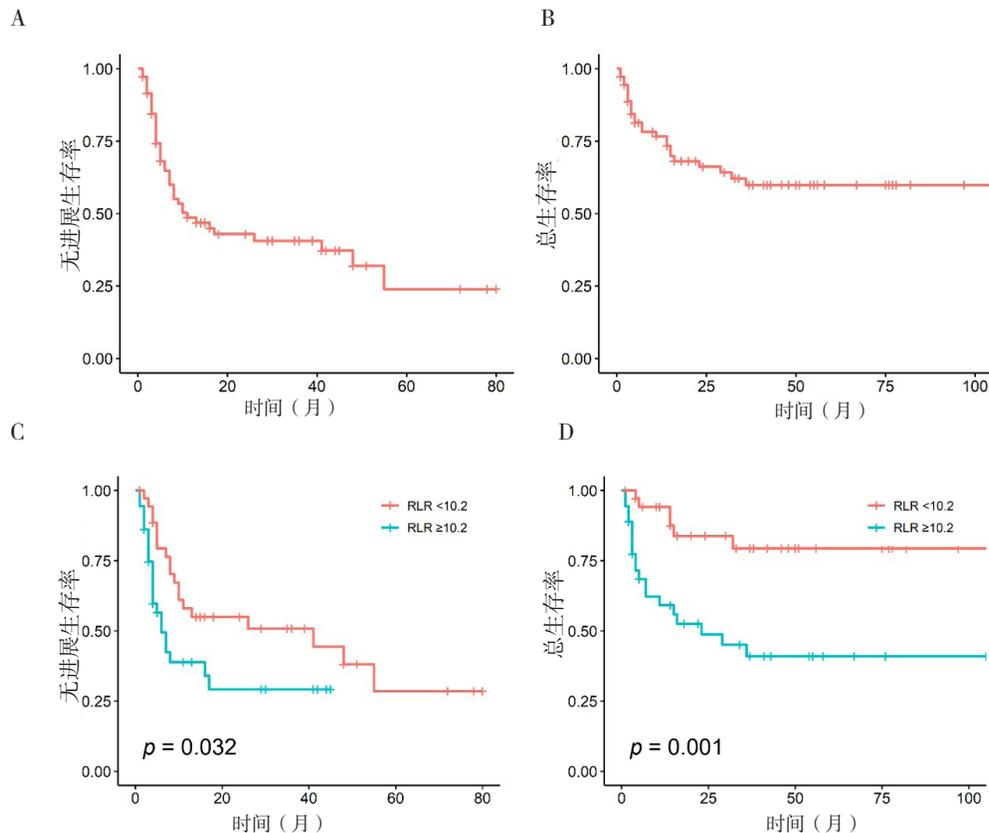


图1 ENKTL患者的Kaplan-Meier生存曲线

Figure 1. Kaplan-Meier curve for ENKTL patients

注: A. 总体患者的无进展生存期生存曲线; B. 总体患者的生存期生存曲线; C. 高、低RLR组患者的无进展生存期生存曲线; D. 高、低RLR组患者的总生存期生存曲线

和 $RLR \geq 10.2$ [HR=4.318, 95%CI (1.711, 10.898), $P = 0.002$] 与患者 OS 的预后不良相关 (表 3)。

2.5 不同治疗方案ENKTL患者预后的影响因素分析

在 67 例化疗患者中, 调整化疗方案 (是否包含天冬酰胺酶) 以及其他预后相关因素, 分别对 RDW、ALC 以及 RLR 进行多因素分析。结果

表明, 与未调整化疗方案的结果类似, 即 $ALC < 1.0 \times 10^9/L$ [HR=3.146, 95%CI (1.249, 7.924), $P = 0.015$] 和 $RLR \geq 10.2$ [HR=3.228, 95%CI (1.077, 9.680), $P = 0.036$] 仍与化疗患者的 OS 显著相关, 而 RDW 未展现出其统计学意义 (表 4)。此外, 由于放疗是早期 ENKTL 患者不可或缺根治性治疗, 也是影响预后的强干扰因素, 因此本研究在 Ann Arbor 分期 I~II 期患者的生存

分析中调整了放疗因素的影响，多因素结果显示 ALC < 10 × 10⁹/L [HR=3.970, 95%CI (1.173, 13.436), P = 0.027]、ECOG PS ≥ 2分 [HR=4.261, 95%CI (1.219, 14.900), P=0.023] 是早期患者 OS 的独立危险因素，而 RLR 与 RDW 则未展现出明确的预后价值 (表 5)。

2.6 RLR 的风险分层价值

将 RLR ≥ 10.2 作为高风险组，分配为 1 分，分别添加到 IPI、KPI、PINK 和 NRI 模型评分

中，以生成新的预后改良模型 (mIPI, mKPI, mPINK, mNRI)。ROC 曲线显示整合 RLR 后的改良模型 (mIPI, mKPI, mPINK, mNRI) 比相应原始模型的 3 年 AUC 值 (0.750 vs. 0.770; 0.710 vs. 0.735; 0.670 vs. 0.693; 0.765 vs. 0.767) 及 5 年 AUC 值 (0.726 vs. 0.778; 0.628 vs. 0.697; 0.700 vs. 0.754; 0.738 vs. 0.753) 均略有升高，这与时间依赖性 AUC 曲线的结果表现一致 (图 2)。因此，推测 RLR 可能具有风险分层的能力，能进一步提

表3 ENKTL患者OS影响因素分析

Table 3. Analysis of factors associated with OS in ENKTL patients

临床变量	单因素分析		模型 1		模型 2	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 (> 60 岁)	2.378 (1.077, 5.249)	0.032	-	-	-	-
男性	1.031 (0.411, 2.585)	0.948	-	-	-	-
ECOG PS ≥ 2 分	7.237 (3.129, 16.737)	< 0.001	2.975 (1.083, 8.178)	0.035	-	-
B 症状 (阳性)	3.104 (1.407, 6.848)	0.005	-	-	-	-
Ann Arbor III~IV 期	3.063 (1.363, 6.883)	0.007	-	-	-	-
RLN 侵犯 (阳性)	1.137 (0.498, 2.644)	0.765	-	-	-	-
DLN 侵犯 (阳性)	2.005 (0.798, 5.041)	0.139	-	-	-	-
LDH 升高	2.876 (1.306, 6.333)	0.009	-	-	-	-
结外受累部位 ≥ 2 个	7.039 (2.941, 16.849)	< 0.001	5.591 (1.985, 15.751)	0.001	7.603 (3.093, 18.690)	< 0.001
EBV-DNA (阳性)	1.073 (0.372, 3.090)	0.897	-	-	-	-
RLR ≥ 10.2	4.120 (1.643, 10.333)	0.003	-	-	4.318 (1.711, 10.898)	0.002
RDW ≥ 13.6	2.874 (1.199, 6.886)	0.018	-	-	-	-
ALC < 1.0 × 10 ⁹ /L	3.793 (1.712, 8.403)	0.001	2.766 (1.140, 6.710)	0.024	-	-

注：模型1为纳入RDW、ALC的多因素分析；模型2为纳入RLR的多因素分析；-表示不适用

表4 化疗患者预后的影响因素分析

Table 4. Analysis of factors associated with OS in patients received chemotherapy

临床变量	单因素分析		模型 1		模型 2	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄 > 60 岁	2.735 (1.196, 6.252)	0.017	-	-	-	-
ECOG PS ≥ 2 分	7.505 (3.166, 17.792)	< 0.001	3.147 (1.116, 8.871)	0.030	-	-
B 症状 (阳性)	2.834 (1.244, 6.457)	0.013	-	-	-	-
Ann Arbor III~IV 期	2.518 (1.073, 5.913)	0.034	-	-	-	-
LDH 升高	2.600 (1.144, 5.913)	0.023	-	-	-	-
结外受累部位 ≥ 2 个	6.147 (2.515, 15.023)	< 0.001	4.725 (1.612, 13.845)	0.005	3.804 (1.308, 11.062)	0.014
RLR ≥ 10.2	4.667 (1.729, 12.597)	0.002	-	-	3.228 (1.077, 9.680)	0.036
RDW ≥ 13.6	2.832 (1.164, 6.893)	0.022	-	-	-	-
ALC < 1.0 × 10 ⁹ /L	2.783 (1.178, 6.575)	0.020	3.146 (1.249, 7.924)	0.015	-	-
含天冬酰胺酶方案	0.567 (0.248, 1.294)	0.178	-	-	-	-

注：模型1为纳入RDW、ALC的多因素分析；模型2为纳入RLR的多因素分析；-表示不适用

高原有预后模型的预测价值和临床意义。

在 IPI、KPI 和 PINK 模型中，分别有 68.1%、52.8% 和 77.8% 的患者被分配为低风险组（评分为 0~1），生存曲线提示这些模型未能进一步区分低风险患者的生存差异 ($P > 0.005$)，详见图 3。为了进一步评估 RLR 对 IPI、KPI 和 PINK 评分定义的高、低风险亚组的风险鉴别能力，基于这三种模型进行分层分析。Kaplan–Meier 生存分析表明，

RLR 能够进一步区分 KPI 模型低风险组患者的生存差异，RLR<10.2 和 RLR ≥ 10.2 组患者的 5 年总体生存率分别为 86.4% 和 56.3% ($P = 0.026$)。同样，在 PINK 模型中，RLR 也显示出显著的风险识别能力 ($P = 0.020$)。此外，尽管无统计学上的意义，仍在 IPI 低危组的分层分析中观察到 RLR 能部分识别生存差异（图 4）。

表5 Ann Arbor I~II期 ENKTL患者的生存分析

Table 5. Survival analysis of ENKTL patients with Ann Arbor stage I~II

临床变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄>60岁	1.591 (0.531, 4.765)	0.406	—	—
男性	1.846 (0.618, 5.512)	0.272	—	—
ECOG PS ≥ 2 分	5.732 (1.749, 18.787)	0.004	4.261 (1.219, 14.900)	0.023
B 症状 (阳性)	2.109 (0.705, 6.313)	0.182	—	—
RLN侵犯 (阳性)	0.921 (0.319, 2.658)	0.879	—	—
LDH 升高	1.780 (0.557, 5.686)	0.330	—	—
RLR ≥ 10.2	3.314 (1.038, 10.579)	0.043	—	—
RDW ≥ 13.6	2.234 (0.748, 6.671)	0.150	—	—
ALC<1.0 $\times 10^9$ /L	3.397 (1.188, 9.716)	0.023	3.970 (1.173, 13.436)	0.027
放疗 (有)	0.141 (0.045, 0.439)	0.001	0.081 (0.021, 0.313)	<0.001

注：—表示不适用

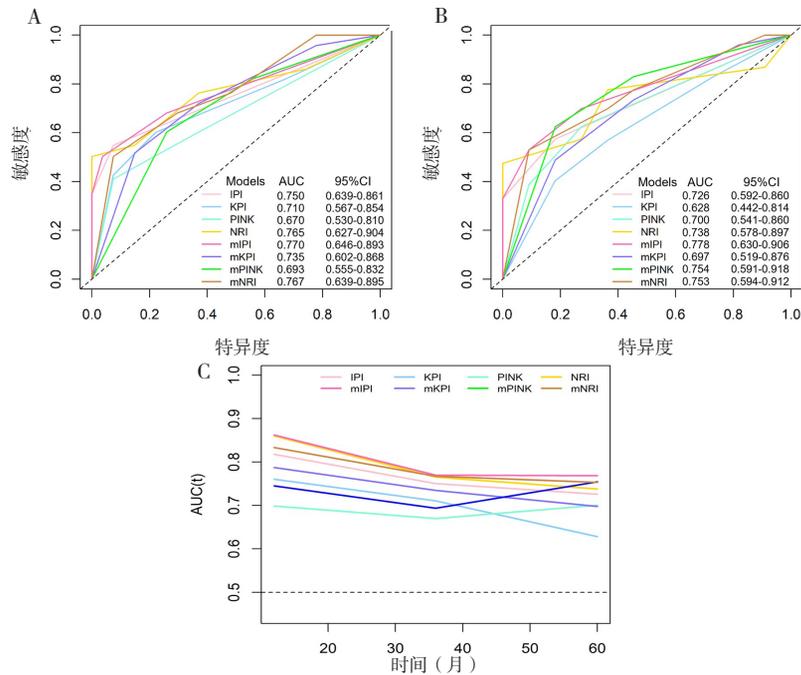


图2 整合RLR前后的预测模型的受试者工作特征(ROC)曲线和时间依赖性AUC曲线

Figure 2. The receiver operating characteristic (ROC) curve and time–dependent AUC curve of the predictive model were integrated before and after the RLR

注：A. 3年的ROC曲线；B. 5年的ROC曲线；C. RLR整合前后预测模型的时间依赖性AUC曲线；mIPI (modified IPI)，改良的IPI； mKPI (modified KPI)，改良的KPI； mPINK (modified PINK)，改良的PINK； mNRI (modified NRI)，改良的NRI

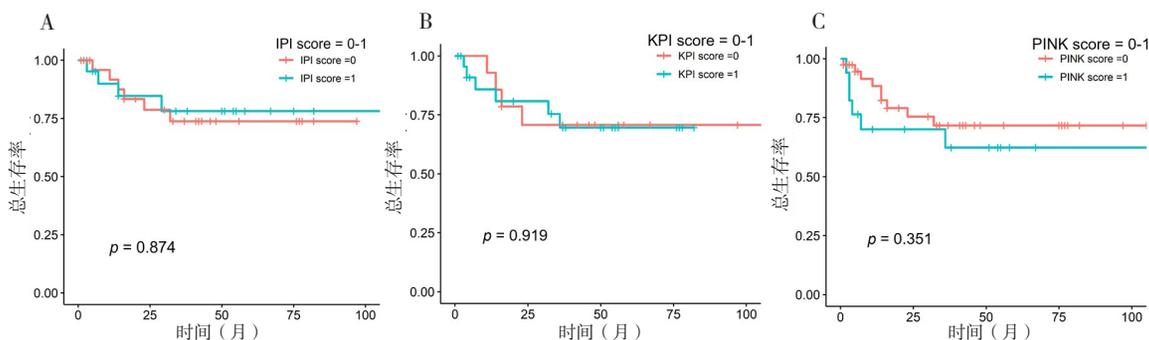


图3 低风险ENKTL患者分层分析的生存曲线 (原模型)

Figure 3. Survival curves of the stratified analysis of low-risk ENKTL patients (original model)

注: A. 在IPI评分为0~1分的患者中, 按IPI评分进行生存曲线的绘制; B. 在KPI评分为0~1分的患者中, 按KPI评分进行生存曲线的绘制; C. 在PINK评分为0~1分的患者中, 根据PINK评分进行生存曲线的绘制

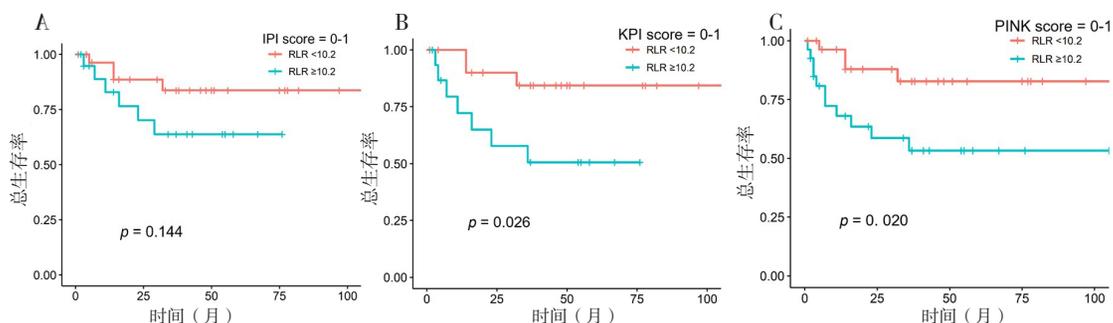


图4 低风险ENKTL患者分层分析的生存曲线 (增加RLR的模型)

Figure 4. Survival curves of the stratified analysis of low-risk ENKTL patients (model that add RLR)

注: A. 在IPI评分为0~1分的患者中, 依据高、低RLR分组进行生存曲线的绘制; B. KPI评分为0~1分的患者依据高、低RLR分组进行生存曲线的绘制; C. 在PINK评分为0~1分的患者中, 依据高、低RLR分组进行生存曲线的绘制

3 讨论

本文旨在探讨 RLR 在 ENKTL 患者中的临床价值, 研究结果表明 RLR 升高与 ENKTL 患者的不良预后密切相关, 整合 RLR 可提高 IPI、KPI、PINK 和 NRI 模型的预后预测能力。此外, RLR 还可以进一步识别无法通过预后模型区分的患者的生存差异。总之, 本研究提示, RLR 可能是 ENKTL 患者预后的评估指标, 并有助于风险分层。

有研究发现 RDW 升高与全身炎症反应增加和营养状况受损密切相关^[2, 21], 提示其异常升高可能是癌症预后不良的潜在预测因子^[13, 22]。在一项纳入 191 例患者的研究中, 高 RDW 患者表现为更短的 OS 和 PFS, 且 RDW 被证实是 ENKTL 患者的独立预后因素^[13]。淋巴细胞浸润作为免疫监测的关键媒介, 是抗肿瘤免疫反应发生的前提^[23-24]。CD8+ 和 CD4+ T 淋巴细胞通过诱导肿瘤细胞凋亡在免疫系统抗肿瘤反应中发挥重要作用^[23, 25-26]。与之对应, 淋巴细胞数量减少往往与免疫反应减

弱有关, 从而导致肿瘤的增殖和转移。虽然对淋巴细胞减少的定义不一致, 但多数研究均表明了低 ALC 可能是恶性肿瘤的不良预后因素^[27], 其中也包括对 ENKTL 在内的研究^[19-20]。值得注意的是, 本研究对 Ann Arbor I-II 期患者的预后分析结果表明, ALC 可能是影响早期 ENKTL 患者总体生存期的有力因素。

近年来, 多项研究表明 RLR 具有作为肿瘤预后评估指标的潜能。一项研究发现结直肠癌患者 RLR 水平高于健康人群, 且指出 RLR 或许可作为结直肠癌诊断的一种候选标志物^[12]。另有研究表明 RLR 与肾细胞癌^[18]、恶性黑色素瘤^[17]的预后密切相关。本研究显示 RLR 不仅是影响 ENKTL 患者 OS 的重要因素, 也是低危患者风险分层的有效工具。

目前, IPI、KPI、PINK 和 NRI 评分模型已被广泛应用于 ENKTL 患者的预后评估, 为临床决策提供额外的信息。虽然 IPI 预后价值已在部分 NHL 亚型中得到验证, 但可能低估了部分患者存

在的风险,故在 ENKTL 中的作用仍存在争议^[6]。而针对 ENKTL 提出的 KPI 评分,虽显示出了比 IPI 更佳的预测鉴别力^[28],然而,随着含天冬酰胺酶药物化疗方案的广泛应用,基于蒽环类药物所开发的 KPI 模型也被认为存在一定的局限性。尽管 PINK 评分在接受非蒽环类化疗方案的患者中也得到了验证^[29],但其在早期患者中的风险识别能力也存在固有缺陷。最近开发的 NRI 评分在鉴别、风险分层、预测准确性等方面均显示出优于 IPI、KPI、PINK 模型的能力^[30]。在本研究中,NRI 模型比 IPI、KPI 和 PINK 模型能更好地平衡了患者在不同风险组中的分布,并且做到区分各风险组之间的生存差异。然而,其他三个模型未能进一步鉴别低风险组(评分为 0~1 分)患者的生存差异。通过生存和分层分析,本研究发现 RLR 可能拥有良好的区分低危患者生存差异的能力和风险分层能力。

本研究纳入了多项 ENKTL 相关的危险因素,包括年龄 > 60 岁、ECOG PS 评分 ≥ 2 分、B 症状阳性、LDH 升高、RLN 侵犯、EBV 感染等。在单因素分析中,这些危险因素有一半与 OS 显著相关,但其中 3 个因素(RLN 侵犯、DLN 侵犯、EBV-DNA 升高)没有显示出其统计学上的预后意义。本研究未发现 RLN 侵犯与 ENKTL 患者 OS 的相关性,这与其他研究的结果不一致^[1,6],可能与初步治疗差异有关,当 RLN 包括在放疗范围内时可能获得更好的局部控制效果。此外,有研究探讨了 DLN 侵犯作为 ENKTL 危险因素的价值^[6,31],但也有研究未发现 DLN 侵犯与生存结果之间的显著关联^[32]。与 Li 等人的研究结果一致^[6],在本研究中 EBV 感染同样不是 OS 的显著预测因子,这可能与本研究根据病毒 DNA 的可检测性而非更为准确的病毒滴度对患者进行分组有关。值得注意的是,这些危险因素显示为阴性结果还可能与 ENKTL 的临床异质性、纳入的病例数量较少、随访时间相对较短有关。此外,本研究发现 ECOG PS 评分在纳入 RLR 的多因素分析中没有显示出其预后价值,这可能是由于本队列患者的 PS 评分与 RLR 存在一定的相关性。

本研究存在一定的局限性。首先,本研究为单中心的回顾性研究,且由于 ENKTL 的罕见性,患者数量较少。其次,治疗方案与预后之间的相关性尚未得到验证。第三,不同研究的 RLR 没有

一致的截断值,导致本研究结果与其他研究难以进行比较,因此有必要进一步设计良好的前瞻性研究,并扩大样本量,以进一步验证研究结果。总之,本研究结果表明,ALC 可作为早期 ENKTL 患者预后的评估指标,RLR 可能有助于 ENKTL 患者风险分层和临床决策。

参考文献

- 1 Di QS, Xu T, Song Y, et al. High C-reactive protein to albumin ratio predicts inferior clinical outcomes in extranodal natural killer T-Cell lymphoma[J]. *Dose Response*, 2020, 18(2): 15393258. DOI: [10.1177/1559325820917824](https://doi.org/10.1177/1559325820917824).
- 2 Li J, Yang X, Ma J, et al. Relationship of red blood cell distribution width with cancer mortality in hospital[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8914617. DOI: [10.1155/2018/8914617](https://doi.org/10.1155/2018/8914617).
- 3 Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Paes DAO, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: an updated overview[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021, 159: 103237. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2021.103237](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103237).
- 4 Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Blood*, 2018, 131(23): 2528-2540. DOI: [10.1182/blood-2017-12-791418](https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-791418).
- 5 He X, Gao Y, Li Z, et al. Review on natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Hematol Oncol*, 2023, 41(2): 221-229. DOI: [10.1002/hon.2944](https://doi.org/10.1002/hon.2944).
- 6 Li N, Jiang M, Wu WC, et al. The value of prognostic nutritional index in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2022, 101(7): 1545-1556. DOI: [10.1007/s00277-022-04849-0](https://doi.org/10.1007/s00277-022-04849-0).
- 7 Dong G, Liu X, Wang L, et al. Genomic profiling identifies distinct genetic subtypes in extra-nodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2022, 36(8): 2064-2075. DOI: [10.1038/s41375-022-01623-z](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01623-z).
- 8 Lin GW, Xu C, Chen K, et al. Genetic risk of extranodal natural killer T-cell lymphoma: a genome-wide association study in multiple populations[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(2): 306-316. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30799-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30799-5).
- 9 Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):

263. DOI: [10.1038/s41392-021-00658-5](https://doi.org/10.1038/s41392-021-00658-5).
- 10 Li M, Xia H, Zheng H, et al. Red blood cell distribution width and platelet counts are independent prognostic factors and improve the predictive ability of IPI score in diffuse large B-cell lymphoma patients[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 1084. DOI: [10.1186/s12885-019-6281-1](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6281-1).
- 11 Wang PF, Song SY, Guo H, et al. Prognostic role of pretreatment red blood cell distribution width in patients with cancer: a Meta-analysis of 49 studies[J]. *J Cancer*, 2019, 10(18): 4305–4317. DOI: [10.7150/jca.31598](https://doi.org/10.7150/jca.31598).
- 12 Huang J, Zhao Y, Liao L, et al. Evaluation of red cell distribution width to lymphocyte ratio as potential biomarker for detection of colorectal cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 9852782. DOI: [10.1155/2019/9852782](https://doi.org/10.1155/2019/9852782).
- 13 Luo H, Quan X, Song XY, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92522–92535. DOI: [10.18632/oncotarget.21439](https://doi.org/10.18632/oncotarget.21439).
- 14 Brewster R, Purington N, Henry S, et al. Evaluation of absolute lymphocyte count at diagnosis and mortality among patients with localized bone or soft tissue sarcoma[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(3): e210845. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2021.0845](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0845).
- 15 Postow MA, Chasalow SD, Kuk D, et al. Absolute lymphocyte count as a prognostic biomarker for overall survival in patients with advanced melanoma treated with ipilimumab[J]. *Melanoma Res*, 2020, 30(1): 71–75. DOI: [10.1097/CMR.0000000000000633](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000633).
- 16 Chen W, Xin S, Xu B. Value research of NLR, PLR, and RDW in prognostic assessment of patients with colorectal cancer[J]. *J Healthc Eng*, 2022, 2022: 7971415. DOI: [10.1155/2022/7971415](https://doi.org/10.1155/2022/7971415).
- 17 Hannarici Z, Yilmaz A, Buyukbayram ME, et al. A novel prognostic biomarker for cutaneous malignant melanoma: red cell distribution width (RDW) to lymphocyte ratio[J]. *Melanoma Res*, 2021, 31(6): 566–574. DOI: [10.1097/CMR.0000000000000785](https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000785).
- 18 Ma C, Liu Q, Li C, et al. Novel blood indicators of progression and prognosis in renal cell carcinoma: red cell distribution width-to-lymphocyte ratio and albumin-to-fibrinogen ratio[J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 2895150. DOI: [10.1155/2020/2895150](https://doi.org/10.1155/2020/2895150).
- 19 Huang JJ, Jiang WQ, Lin TY, et al. Absolute lymphocyte count is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(1): 149–155. DOI: [10.1093/annonc/mdq314](https://doi.org/10.1093/annonc/mdq314).
- 20 Li N, Zhang L, Song HL, et al. Prognostic impact of absolute lymphocyte count/absolute monocyte count ratio and prognostic score in patients with nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(5): 1010428317705503. DOI: [10.1177/1010428317705503](https://doi.org/10.1177/1010428317705503).
- 21 Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. Comprehensive analysis of red blood cell distribution width as a preoperative prognostic predictor in gastric cancer[J]. *Anticancer Res*, 2019, 39(6): 3121–3130. DOI: [10.21873/anticancerres.13448](https://doi.org/10.21873/anticancerres.13448).
- 22 Hu L, Li M, Ding Y, et al. Prognostic value of RDW in cancers: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 16027–16035. DOI: [10.18632/oncotarget.13784](https://doi.org/10.18632/oncotarget.13784).
- 23 Zhang H, Chen J. Current status and future directions of cancer immunotherapy[J]. *J Cancer*, 2018, 9(10): 1773–1781. DOI: [10.7150/jca.24577](https://doi.org/10.7150/jca.24577).
- 24 Xiao Y, Yu D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2020.107753](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753).
- 25 Zhang YP, Zhang R, Zhu HY, et al. Circulating low absolute CD4+T cell counts may predict poor prognosis in extranodal NK/T-Cell lymphoma patients treating with pegaspargase-based chemotherapy[J]. *Cancer Res Treat*, 2019, 51(1): 368–377. DOI: [10.4143/crt.2018.010](https://doi.org/10.4143/crt.2018.010).
- 26 Ding ZC, Huang L, Blazar BR, et al. Polyfunctional CD4⁺ T cells are essential for eradicating advanced B-cell lymphoma after chemotherapy[J]. *Blood*, 2012, 120(11): 2229–2239. DOI: [10.1182/blood-2011-12-398321](https://doi.org/10.1182/blood-2011-12-398321).
- 27 Feng F, Zheng G, Wang Q, et al. Low lymphocyte count and high monocyte count predicts poor prognosis of gastric cancer[J]. *BMC Gastroenterol*, 2018, 18(1): 148. DOI: [10.1186/s12876-018-0877-9](https://doi.org/10.1186/s12876-018-0877-9).
- 28 Li H, Shao G, Zhang Y, et al. Nomograms based on SUVmax of (18)F-FDG PET/CT and clinical parameters for predicting progression-free and overall survival in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Cancer Imaging*, 2021, 21(1): 9. DOI: [10.1186/s40644-020-00379-y](https://doi.org/10.1186/s40644-020-00379-y).

- 29 Kim SJ, Yoon DH, 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. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00533-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00533-1).
- 30 Chen SY, Yang Y, Qi SN, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: indication for prognostication and clinical decision-making[J]. *Leukemia*, 2021, 35(1): 130–142. DOI: [10.1038/s41375-020-0791-3](https://doi.org/10.1038/s41375-020-0791-3).
- 31 Kim SJ, Yoon DH, 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. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00533-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00533-1).
- 32 Zhou X, Sun X, Zhao W, et al. Prognostic significance of peripheral blood absolute lymphocyte count and derived neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 4243–4254. DOI: [10.2147/CMAR.S193397](https://doi.org/10.2147/CMAR.S193397).

收稿日期: 2023 年 03 月 26 日 修回日期: 2023 年 05 月 13 日

本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 徐添姿, 李怡, 刘艺欣, 等. 红细胞体积分布宽度与淋巴细胞绝对值比值在结外NK/T细胞淋巴瘤患者中的预后价值[J]. 医学新知, 2023, 33(6): 417–428. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202303036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202303036)

Xu TZ, Li Y, Liu YX, et al. Prognostic value of the ratio of red cell volume distribution width to absolute lymphocyte count in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(6): 417–428. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202303036](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202303036)