

33 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤临床分析

杨晓净¹ 郑波慧¹ 龚玉萍¹

[摘要] 目的:分析结外 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特征、生存时间及影响预后的因素。方法:回顾性分析我院收治的结外 NK/T 细胞淋巴瘤 33 例患者的临床资料,分析临床特征、生存时间及影响预后的因素。结果:共收集结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者,男女比例为 2 : 1,发病年龄 30~50 岁。Ann Arbor 分期:I 期 10 例(30.3%),II 期 5 例(15.2%),III 期 2 例(6.06%),IV 期 16 例(48.5%)。B 组患者 21 例(63.6%),乳酸脱氢酶升高 23 例(69.7%),血 β_2 -微球蛋白升高 26 例(78.8%),病变组织中 EBER 阳性 21 例(63.6%)。33 例患者中死亡 22 例,生存 11 例,中位生存时间 12 个月,2 年总生存(OS)率 39.4%。单因素分析结果显示,存在 B 组症状、体能状况差(ZPS $\geq$ 2)、LDH/血 β_2 -微球蛋白升高、EBER 阳性、临床分期 $\geq$ III 期者预后差。结论:NK/T 细胞淋巴瘤患者预后差,影响预后的因素包括 B 组症状、ZPS 评分、LDH/血 β_2 -微球蛋白水平、EBV 感染、临床分期等因素。

[关键词] 淋巴瘤;NK/T 细胞

[中图分类号] R733.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1004-2806(2013)03-0177-03

Clinical analysis of 33 cases of extranodal NK/T-cell lymphoma

YANG Xiaojing ZHENG Bohui GONG Yuping

(Department of Hematology, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu, 610041, China)

Corresponding author: GONG Yuping, E-mail: gongyuping@hotmail.com

Abstract Objective: The study was aimed to analyze the clinical feature, survival period and prognosis of extranodal NK/T-cell lymphoma retrospectively. **Method:** 33 cases of extranodal NK/T-cell lymphoma were collected and the clinical feature such as gender, age, clinical stages, laboratory examination were analyzed and survival period and prognosis were summarized. **Result:** Among 33 cases of NK/T-cell lymphoma, the ratio of male and female patients was 2 : 1. Age was ranged from 30 to 50 years old. Ann Arbor stagewas as following: 10 patients were stage I (30.3%), 5 patients were stage II (15.2%), 2 patients were stage III (6.06%), 16 patients were stage IV (48.5%). 21 cases (63.6%) had group B symptoms; Lactate dehydrogenase (LDH) and β_2 -microglobulin increased in 23 cases (69.7%) and 26 cases (78.8%) respectively. EBER were positive in 21 cases (63.6%); 22 patients died and 11 patients survived. The median survival time was 12 months and overall survival (OS) rate of 2 years was 39.4%; Single factor analysis showed that the patients presenting with symptoms B, physical fitness poor (ZPS $\geq$ 2), increased LDH/ β_2 -microglobulin level, positive EBER expression and clinical stages $\geq$ III phase had poor prognosis. **Conclusion:** The patients with NK/T cell lymphoma had poor prognosis, clinical factors including group B symptoms, ZPS score, LDH/ β_2 -microglobulin level, EBV infection and clinical stages have an effect on the prognosis of patients.

Key words lymphoma; NK/T-cell

结外 NK/T 细胞淋巴瘤属于非霍奇金淋巴瘤(NHL)的一种少见特殊类型,由于该病发病率较低,目前对其免疫表型、发病机制、影响预后的因素等存在争议,也无标准治疗方案。本研究回顾性分析我院收治的 33 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床资料,探讨其临床特征、生存时间及影响预后的因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集我院血液科 2008-01—2010-12 住院治疗的结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者 39 例,其中 6 例未接受任何治疗,均在半年内死亡。33 例列入本组研

究。所有病例均经病理及免疫组化证实为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,符合 WHO 2008 造血淋巴组织恶性肿瘤分型系统结外 NK/T 细胞淋巴瘤的诊断标准。本组患者治疗方案包括化疗、放疗联合 2 种方法。化疗组 21 例(63.6%),放疗联合组 12 例(36.4%)(其中 6 例先化疗后放疗,2 例先放疗后化疗,3 例化疗-放疗-化疗,1 例放化疗同步)。一线治疗方案多采用 CHOP(环磷酰胺,阿霉素,长春新碱,泼尼松)为基础的化疗,共 1~6 个周期。CHOP 方案化疗无效或复发后改用二线方案,包括以 L-门氨酰胺酶为主的化疗方案、HyperCVAD/MTX+Ara-C 等。

1.2 方法

对 33 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者的性别、年龄、临床分期、血 LDH 水平、血 β_2 -微球蛋白水平、EBV

¹ 四川大学华西医院血液科(成都,610041)
通信作者:龚玉萍, E-mail: gongyuping@hotmail.com

感染等进行分析。所有患者均采用电话随访的方式,随访日期截止为 2012 年 2 月。总生存时间(OS)指确诊时间到死于任何疾病时间或随访截止时间。体能状况评分标准采用 Zubrod-ECOG-WHO(ZPS,5 分法)。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS17.0 统计软件包进行统计,生存分析采用 Kaplan-Meier 方法,单因素分析采用 ANOVA 方法。

2 结果

2.1 临床特点

男 22 例(66.7%),女 11 例(33.3%)。年龄 17~70 岁,其中 ≤ 60 岁 29 例(87.9%), > 60 岁 4 例(12.1%)。临床表现起源于鼻部 18 例(54.5%),以发热起病 10 例(30.3%),累及脾脏 12 例(36.4%),累及淋巴结 11 例(33.3%),累及肝脏 6 例(18.2%),累及皮肤 6 例(18.2%),累及肠道 6 例(18.2%),累及骨髓 3 例(9.1%)。体能状况(ZPS 评分):0、1 分者 30 例(90.9%), ≥ 2 分者 3 例(9.1%)。有 B 组症状(发热超过 38°C ,连续 3 d 以上,且无感染原因;6 个月内体重减轻 10%以上;盗汗)21 例(63.6%),无 B 组症状(A 组)12 例(36.4%)。LDH 大于正常值上限 23 例(69.7%),正常 10 例(30.3%)。血 β_2 -微球蛋白大于正常值上限 26 例(78.8%)。病理免疫组织化学显示 CD56⁺ 患者 29 例(87.9%),CD56⁻ 患者 4 例,EBER(EBV 编码的 RNA)阳性 21 例(63.6%)。治疗前 Ann Arbor 分期:I 期 10 例(30.3%),II 期 5 例(15.2%),III 期 2 例(6.06%),IV 期 16 例(48.5%)。

2.2 生存率

至随访截止日期,全组中位生存时间 12 个月。33 例患者中生存 11 例,死亡 22 例,1、2 年生存率分别为 54.5%、39.4%。I~II 期患者的中位生存时间为 49 个月,明显长于 III~IV 期患者的 8 个月,两者预后差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 预后因素分析

单因素分析结果显示,ZPS 评分 ≥ 2 分、B 症状、LDH/血 β_2 -微球蛋白升高、临床分期 III~IV 期、EBER 阳性与 NK/T 细胞淋巴瘤的生存预后之间有关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而性别、发病年龄与预后无关($P > 0.05$)。

3 讨论

NK/T 细胞淋巴瘤是一种特殊类型的淋巴瘤,占 NHL 的 5%~15%。好发于亚州、墨西哥、中南美洲人群,欧美少见,中年男性患者多见。1997 年 WHO 提出结外 NK/T 细胞淋巴瘤的概念,2001 年 WHO 分类中将其正式列为一种独立的淋巴瘤类型。2008 年 WHO 将 NK/T 细胞淋巴瘤分为结

外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型和侵袭性 NK 细胞白血病两种亚型,本研究主要讨论结外 NK/T 细胞淋巴瘤。根据临床特点,结外 NK/T 细胞淋巴瘤又可分为鼻型、非鼻型 NK 细胞淋巴瘤。鼻型患者病变主要累及鼻腔、鼻咽、鼻旁窦、扁桃体、喉等鼻部和上呼吸道部位,预后相对较好,而非鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤主要累及鼻腔以外的胃肠道、皮肤、睾丸、脾脏、唾液腺等部位,部分病例可并发嗜血细胞综合征,临床进展快,侵袭性高,预后极差^[1]。采用现代影像学技术,大部分非鼻型患者可在鼻部发现病变,这预示非鼻型其实是鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤的播散。

NK/T 淋巴瘤的发病与 EB 病毒感染密切相关,EBV 感染可能是 NK/T 淋巴瘤的致病原因^[2]。绝大多数患者可以找到 EBV 感染的证据。采用原位杂交技术在病变组织测定 EBV 编码的早期小 RNA(EBER)是证实病变组织存在 EBV 的可靠方法^[3],特别在 EBV 不常在的肝脏和骨髓中阳性具有重要意义。骨髓 EBER 阳性可作为淋巴瘤浸润骨髓的一项特异和敏感的指标,指导淋巴瘤的临床分期。本研究中 EBER 阳性者 21 例,阳性率 63.6%,单因素分析结果显示与预后相关,这与 Ko 等^[4]报道的 EB 病毒阴性患者生存期明显长于阳性患者的结论一致。由于肿瘤细胞凋亡后释放 EBV DNA 到外周血中,因此采用 PCR 方法检测外周血(全血或血浆而非单个核细胞)EBV DNA 有一定临床意义^[5],甚至可作为监测体内肿瘤负荷和判断疗效的指标。

NK/T 细胞淋巴瘤最典型的免疫表型为 CD2 和 CD56⁺,不表达细胞表面 CD3,但表达胞浆 CD3 ϵ ,即 NK 细胞为 CD3⁻、胞浆 CD3 ϵ ⁺、CD56⁺。此外,多数病例也表达细胞毒性颗粒相关蛋白如粒酶 B、T 细胞内抗原 TIA-1、穿孔素,其他 T 和 NK 细胞相关抗原阴性,包括 CD4、CD8、CD16、CD57、CD43、CD45RO。CD56 被认为是 NK 细胞的重要标志,CD56 阴性患者很少见,但 CD3 ϵ ⁺、CD56⁻而细胞毒性颗粒相关蛋白和 EBV⁺者也归为该类游戏。本研究中 CD56⁻者 4 例,该 4 例患者中 CD3⁺、CD3 ϵ ⁺、EBER⁺。NK 细胞无 T 细胞受体 TCR 基因重排,这点可与存在 TCR 基因重排的 T 细胞淋巴瘤相区别。Sahara 等^[6]研究发现 CD56⁺的浆细胞骨髓瘤预后要好于 CD56⁻患者,也有学者发现,伴有 CD56 表达的急性髓细胞白血病患者预后比 CD56 表达阴性者差。本研究 33 例患者中,CD56⁺29 例,阴性表达者仅 4 例,单因素分析结果显示两组无统计学意义,这可能需要更大样本量分析才能显示出其对预后的影响差异。

由于结外 NK/T 淋巴瘤主要累及淋巴结外组织,因此传统的淋巴瘤 Ann Arbor 分期标准对该型

淋巴瘤的预后判断不十分准确。为了更有利于预测患者的预后和治疗方案的选择,几种新的预测预后的模型已提出。国际预后指数(IPI)包括分期、年龄、体能状况、受累的结外部位数、乳酸脱氢酶水平等因素,与结外 NK/T 淋巴瘤患者预后有良好的相关性^[7]。Lee 等^[8]以 IPI 为基础对 262 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤分析后认为有无 B 组症状、Ann Arbor 分期及 LDH 升高的水平是影响预后的独立因素,年龄>60 岁、PS 评分是不良预后因素之一。本研究结果显示 ZPS 评分、有无 B 症状、LDH 水平、临床分期、EBV 是否阳性与预后相关,未能证实年龄>60 岁影响预后。

结外 NK/T 细胞淋巴瘤尚无标准治疗方案,但随着研究的深入,目前已达到一些共识。早期结外 NK/T 细胞淋巴瘤特别是局限在鼻部者,单纯放疗有 30% 患者效果不佳,单纯化疗导致 40% 患者治疗失败,因此放化疗联合是最佳的治疗选择,放化疗同时或先后进行治疗效果无明显差异,部分患者甚至有可能治愈^[9]。而对于鼻型进展期和非鼻型患者,化疗是首选治疗方案。和其他非霍奇金淋巴瘤不同,蒽环类药物效果极差,CHOP 或 CHOP 类方案疗效不到 20%,这可能归因于肿瘤细胞表达的多药耐药基因 MDR1 编码了较高水平的 Pgp,导致蒽环类药物排出细胞所致。因此,不包含蒽环类药物的联合化疗方案应该更有效。最近,多个研究组的结果显示以 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案对晚期、复发或难治性患者有一定疗效^[10],特别是以 L-天门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案 SMILE(甲氨蝶呤 2 g/m² d1,异环磷酰胺 1.5 g/m² d2~4,地塞米松 40 mg d2~4,依托泊苷 100 mg/m² d2~4,L-天门冬酰胺酶 6 000 U/m² d8,10,12,14,16,18,20,28 天为 1 疗程)用于新诊断的 IV 期、复发或难治性患者显示出较好的效果,总体反应率 74%,完全缓解率 35%~50%^[11]。因此,以 L-天门冬酰胺酶为基础的化疗方案对于晚期、复发或难治性患者是一个有效的选择。自体或异基因造血干细胞移植可以作为进展期患者巩固或拯救性治疗的方案,但疗效并不乐观,尚需进行进一步的研究。

总之,化疗和放疗相结合是治疗鼻型 NK/T 淋巴瘤的标准方案,而非鼻型者则首选化疗,化疗方案中应以 Pgp 非依赖的化疗药物如 L-门氨酰胺酶为主,造血干细胞移植尚需进一步探索。

参考文献

[1] YOK-LAM K. The diagnosis and management of ex-

tranodal NK/T-cell lymphoma,nasal-type and aggressive NK-cell leukemia[J]. J Clin Exp Hematop,2011,51:21-28.

[2] KASE S,NAMBA K,KITAICHI N,et al. Epstein-Barr virus infected cells in the aqueous humour originated from nasal NK/T cell lymphoma[J]. Br J Ophthalmol,2006,90:244-245.

[3] CHAN J K,YIP T T,TSANG W Y,et al. Detection of Epstein-Barr viral RNA in malignant lymphomas of the upper aerodigestive tract[J]. Am J Surg Pathol,1994,18:938-946.

[4] KO Y H,CHO E Y,KIM J E,et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites a comparative clinicopathological study according to site and EBV status[J]. Histopathology,2004,44:480-489.

[5] AU W Y,PANG A,CHOY C,et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus DNA in the diagnosis and monitoring of natural killer cell and EBV positive lymphomas in immunocompetent patients[J]. Blood,2004,104:243-249.

[6] SAHARA N,TAKESHITA A,SHIGENO K,et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56-negative multiple myeloma[J]. Br J Haematol,2002,117:882-885.

[7] CHIM C S,MA S Y,AU W Y,et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma:long-term treatment outcome and relationship with the international Prognostic Index[J]. Blood,2004,103:216-221.

[8] LEE J,SU H 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,2006,24:612-618.

[9] YAMAGUCHI M,TOBINAI K,OGUCHI M,et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211[J]. J Clin Oncol,2009,27:5594-5600.

[10] JACCARD A,PETIT B,GIRAULT S,et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with exreanodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature[J]. Ann Oncol,2009,20:110-116.

[11] YAMAGUCHI M,SUZUKI R,KWONG Y L,et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide,L-asparaginase,and etoposide(SMILE) chemotherapy for advanced-stage,relapsed or refractory extranodal killer(NK)/T-cell lymphoma and leukemia [J]. Cancer Sci,2008,99:1016-1020.

(收稿日期:2012-09-28)