

47例结外 NK/T细胞淋巴瘤治疗和预后分析

张松松, 魏敏, 李红华, 靖或, 李菲, 黄文荣, 陆晓林, 刘占祥, 周颖, 于力

中国人民解放军总医院血液科, 北京 100853

摘要 本研究探讨结外 NK/T细胞淋巴瘤的临床特征、治疗和预后情况。对中国人民解放军总医院血液科自 1995 年 10 月到 2008 年 12 月收治的 47 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行回顾性分析。运用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析, COX 回归分析模型对预后进行多变量分析。采用的临床参数分别为 CD56 Ann Arbor 分期、国际预后指标和 B 组症状。结果表明, 全组 2 年、5 年总生存 (OS) 率分别为 91% 和 71%。单纯放疗患者的累积生存率较单纯化疗患者明显提高, 二者相比有统计学差异; 而放疗与放化疗结合治疗之间无统计学差异。COX 回归分析模型多变量分析显示, CD56 Ann Arbor 分期是独立的预后因素; 单纯化疗中使用 CHOP 方案治疗的患者以分期为单因素分析显示, 分期 \geq III 期为预后的因素之一; 以 B 症状为单因素分析 3 种疗法的生存曲线显示, B 症状亦为预后因素之一。结论: 单纯放疗的近期疗效明显优于单纯化疗, 放化疗结合对近期生存率没有显著提高; CD56 阴性和 Ann Arbor 分期较早是患者预后良好的指标, 改善病人的一般状况可以使患者的预后更佳。

关键词 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 淋巴瘤放疗; 淋巴瘤化疗; 淋巴瘤预后因素

中图分类号 R733.1

文献标识码 A

Therapy and Prognosis Analysis of 47 Patients with Extranodal NK/T-Cell Lymphoma

ZHANG Song-Song, WEI Min, LI Hong-Hua, JING Yu, LI Fei, HUANG Wen-Rong, LU Xiao-Lin, LI U Zhan-Xiang, ZHOU Ying, YU Li

Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding Author: YU Li, Senior Physician, Professor. Tel: (010) 66939481 Email: chunhuiyu@yahoo.com

Abstract This study was purposed to explore the clinical characteristics, therapy and prognosis of patients with extranodal NK/T cell lymphoma (ENKL). 47 patients with ENKL from October 1995 to December 2008 in our hospital were analyzed retrospectively. The survival of patients was analyzed by using Kaplan-Meier methods, the prognosis of patients was evaluated by multivariate analysis using COX regression model. The clinical parameters used included CD56 Ann Arbor stage, international prognostic index (IPI) and B symptom. The results showed that the 2-year and 5-year overall survival (OS) rates were 91%, 71% respectively. Multivariate analysis by COX regression showed the CD56 and Ann Arbor stage were independent prognostic factors. Single factor analysis with staging in CHOP chemotherapy group indicated that more than stage III (including III) was a prognostic factor. Single factor analysis with B symptom showed that B symptom also was a prognostic factor. The cumulative survival rate of patients received radiotherapy alone was higher than that of patients got chemotherapy alone, its difference had a statistical significance, but there was no statistical significance between radiotherapy group and chemoradiotherapy group. It is concluded that CD56 Ann Arbor stage and B symptom are prognostic factors. Radiotherapy alone is better than chemotherapy alone in therapy of ENKL. Chemotherapy combined with radiotherapy can not improve the survival. Improving the status of patients can make prognosis better.

Key words extranodal NK/T-cell lymphoma; lymphoma radiotherapy; lymphoma chemotherapy; lymphoma prognostic factor J Exp Hematol 2011; 19(1): 119-123

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, 占 NHL 的 5% - 15%。1997 年 WHO 提出结外 NK/T 细胞淋巴瘤的概念, 2001 年将其作为一种独立的临床病理分型正式列入 WHO 关于恶性淋巴瘤的新分类^[1], 并沿用至今。由于结外 NK/T 细胞淋巴瘤多原发于鼻腔, 因此称鼻 NK/T 细胞淋巴瘤; 原发于鼻以外的

NK/T 细胞淋巴瘤则称鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤约 80% 来源于真正的 NK 细胞, 10% - 30% 来源于 NK 样 T 细胞^[2], 因此称之为

通讯作者: 于力, 主任医师, 教授。电话: (010) 66939481 Email: chunhuiyu@yahoo.com

2010-09-15 收稿; 2010-10-11 接受

NK/T 细胞淋巴瘤。目前结外 NK/T 细胞淋巴瘤的免疫表型、细胞来源和病理机制仍存在争议^[2-5]。CD 56(又称 Leu19 或 NKH-1 抗原)是一个含有多肽链的糖蛋白,主要表达于 NK 细胞表面,也表达于 T 细胞表面等多种恶性肿瘤的瘤细胞表面,在神经系统的多种形态中具有重要作用。有学者发现,CD 56 可以促使肿瘤细胞更牢固地黏附在血管壁上,侵蚀破坏血管,且发现表现为 CD56 阳性的 NK 细胞淋巴瘤比 T 细胞淋巴瘤侵袭性更强,预后可能更差^[6-7]。本研究主要探讨结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床特征、治疗情况,而将 CD 56 作为危险因素分析其对预后影响有一定的理论基础^[6-11]。

材料和方法

研究对象

收集中国人民解放军总医院血液科自 1995 年 10 月到 2008 年 12 月期间入院的 47 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的资料,全组均经组织病理形态学诊断为结外 NK/T 细胞淋巴瘤,均符合结外 NK/T 细胞淋巴瘤的诊断标准^[12]。

病理检查

47 例中男 31 例,女 16 例,男女比例为 2:1,中位年龄 39 岁(9 岁-75 岁),≥60 岁的 3 例,<60 岁的 44 例。47 例病检标本经 10% 中性甲醛固定、石蜡包埋、常规切片,HE 染色,光镜观察:47 例均有不同程度的凝固性坏死,肿瘤细胞形态多样,多数病例为中等细胞或大小混合细胞。胞核可不规则或变长。染色质呈颗粒状,但很大的细胞核呈泡状。通常核仁不明显或有小核仁。胞质中等,淡染至透亮,棱分裂像易见,即使在小细胞为主的病例也是如此。肿瘤细胞浸润血管很常见,呈血管中心性及破坏性生长。

免疫表型分析

对全部 47 例患者用链霉素抗生素蛋白 过氧化物酶(SP)法进行检测,标记抗体有 CD45RO、CD20、CD3、CD56、CD2、TIA-1,出现定位清晰颗粒状棕褐色或棕黄着色为阳性。

临床特点

全组患者经过免疫组织化学检测均有一种或多种 NK/T 细胞抗原标志阳性,如 CD45RO(+),CD3(+),TIA-1(+),CD2(+),B 细胞抗原标志 CD20(-),其中 CD56(+)患者 41 例,CD56(-)患者 6

例,CD 56(-)患者占全组的 14%。IPI(国际预后指数 international prognostic index, IPI)0-2 分的 33 例,约占 70%;3-4 分的 14 例,约占 30%。有 B 症状的 28 例,约占 60%;无 B 症状的 19 例,约占 40%。Ann Arbor 临床分期 I E 期 24 例,II E 期 13 例,IIIE 期 5 例,IVE 期 5 例,I E 期和 II E 期占全组的 79%,6 例 CD56 阴性中 3 例为 I E 期 A, IPI<2,其余 3 例为 IIIE 期以上, IPI 均>2,详细数据见(表 1)。

Table 1. Clinical features and survival of 6 extranodal NK/T-cell lymphoma patients with CD56(-)

No of cases	Sex	Age	Ann Arbor stage	B symptom	IPI	Survival (year)
1	male	55	IE	A	1	7
2	male	40	IIIE	B	3	5
3	male	39	IVE	B	3	3
4	female	17	IE	A	1	>7
5	female	53	IVE	A	3	>2
6	female	63	IE	A	2	>2

治疗方案

19 例患者接受放化疗综合治疗(40%),13 例患者接受单纯化疗(28%),15 例单纯放疗(32%)。在单纯化疗组 13 例和综合治疗组的 19 例患者中,3 例方案为 COP,均属综合治疗组,1 例 IV 期 B 患者为 ESHAP 化疗方案,属单纯化疗组,其余 28 例(87.3%)均是含蒽环类的 CHOP 方案,所有化疗患者中 10 例方案含 L-ASP(31%)。全组中 10 例 IIIE 期以上患者,5 例经过单纯化疗,3 例放化疗综合治疗,2 例单纯放疗。放射治疗采用高能光子射线配合高能电子线,面颈联合野照射范围包括韦氏环和上颈部,当原发病灶侵及邻近器官结构时,则照射野相应扩大以充分照射受侵部位,照射剂量 DT 30-70 Gy(中位数 52 Gy)。

分析方法

把 I E、II E 期和 IIIE、IVE 期、IPI 评分 ≤2 和 >2、CD56 阴性和 CD56 阳性、有无 B 症状作为多因素与生存时间做 COX 比例风险模型,其多因素分析见(表 2)。

随访和统计学处理

患者均随访至 2010 年 4 月 30 日,生存期为确诊日期到末次随访日或死亡日。数据经 SPSS 17.0 统计

软件包分析,生存率的分析采用Kaplan-Meier生存曲线法,以log-rank检验进行分析。多因素分析采用COX比例风险回归模型(表3)。

Table 2 Clinical features of 47 extranodal NK/T-cell lymphoma patients

	Patients	
	No.	%
CD 56		
Positive	41	87%
Negative	6	13%
Annapbor stage		
I - II	37	79%
III - IV	10	21%
IPI		
≤ 2	33	70%
> 2	14	30%
B symptoms		
yes	28	60%
no	19	40%

Table 3 Multivariate analysis by COX regression

Factor	B	SE	Wald	Df	Sig	Exp(B) (RR)
Stage	2.887	1.405	4.221	1	0.040	17.931
CD 56	-2.511	1.147	4.794	1	0.029	0.081
IPI	1.074	1.069	1.009	1	0.315	2.927
B symptom	1.551	.793	3.824	1	0.051	4.714

结 果

Kaplan-Meier法生存分析

测得全组2年、5年总生存(OS)率分别为91%和71%。对行单纯放疗、化疗和综合治疗的患者进行生存分析显示,单纯放疗的患者累积生存率较单纯化疗患者明显提高,二者相比较有统计学差异($p < 0.05$);而放疗与综合治疗之间无统计学差异($p > 0.05$)。因此,单纯放疗的近期疗效明显优于单纯化疗,放化疗综合治疗与单纯放疗相比并不能提高近期生存率(图1)。

对单纯化疗组使用CHOP方案治疗的患者(12例)生存分析显示:2年、5年生存率分别为83%、62%。以分期为单因素分析显示(图2):III期以下与III期以上(包括III期)相比两者有显著的区别。

统计学差异($p = 0.004$),分期为晚期的患者单纯使用CHOP方案化疗,其累积生存率较差,因此对于单纯使用CHOP方案化疗的患者分期 \geq III期是相对预后不良的因素。

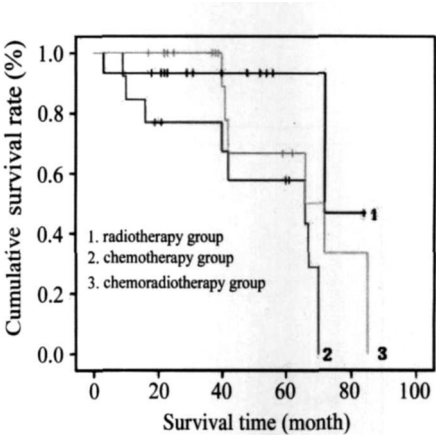


Figure 1 Survival curves of patients in radiotherapy (15 cases), chemotherapy (13 cases) and chemoradiotherapy (19 cases) groups. The cumulative survival rate of patients received radiotherapy alone has a statistical significance compared with patients got chemotherapy alone ($p < 0.05$).

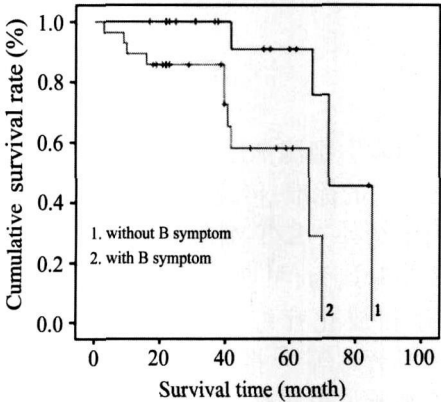


Figure 2 Survival curves of patients with B symptom by single factor analysis. Single factor analysis shows that B symptom also is a prognostic factor ($p < 0.05$).

COX回归分析模型对预后多变量分析

分析结果显示,临床分期、B症状、CD56分别是影响结外NK/T细胞淋巴瘤生存时间的独立因素(表3)。CD56阴性和阳性与NK/T细胞淋巴瘤分期之间相比差异有统计学意义,其中B症状的 p 值为0.051,因此我们再次做了B症状的单因素分析,其 p 值 < 0.05 ,生存曲线见图3。从生存曲线和单因素表中可以看出B症状作为一个影响预后的因素有意义,但以血液系统恶性肿瘤的角度来看,多因素分析更有意义,所以我们认为B症状有趋势,如果样

本量多,这种趋势可能就会更明显。从相对危险度(RR)来看,CD56阳性的患者对于延长生存时间是不利因素,CD56阴性的患者预后相对较好。Ann Arbor分期Ⅱ期以上和有B症状对于预后来说均表示预后较差。IPI指标在多因素中对生存时间无统计学意义。

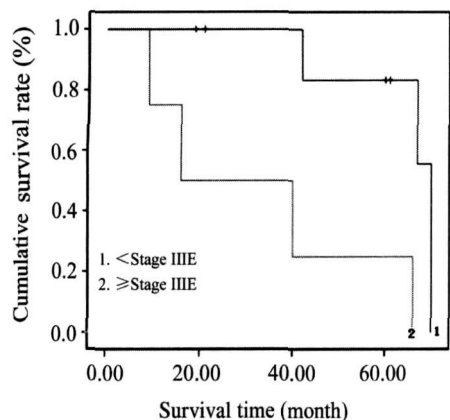


Figure 3 Survival curves of patients received CHOP regimen in chemotherapy group by single factor (staging) analysis. Single factor analysis with staging indicates that more than stage IV E stage including III E is a prognostic factor ($p = 0.004$).

讨 论

关于结外NK/T细胞淋巴瘤的治疗由于其特殊性目前尚无统一的标准,传统治疗非霍奇金淋巴瘤的化疗应用于结外NK/T细胞淋巴瘤效果不佳。但多数学者普遍认为,早期结外NK/T细胞淋巴瘤,单纯放疗和放化疗综合治疗是可供选择的方案^[13-14]。马辉辉等^[15]报道,64例原发于鼻腔的早期NK/T细胞淋巴瘤病例,其中23例接受放射治疗,其余41例接受放化联合治疗。结果显示,单纯放疗组和放化疗联合组5年OS率相比差别无统计学意义。Kim等^[16]研究了53例鼻淋巴瘤患者,单纯放疗组33例,放化疗综合治疗组20例,综合组和单纯放疗组总生存率差异无统计学意义。对于晚期、复发和难治病例,则可选择造血干细胞移植,但有些研究发现此种治疗方法并未提高远期生存率^[17-18]。本研究亦发现,关于结外NK/T的疗法上,单纯放疗的近期疗效明显优于单纯化疗,放化疗综合治疗与单纯放疗相比并不能提高近期生存率。

在化疗方案上CHOP方案是治疗中高度侵袭性恶性淋巴瘤的标准方案,对结外NK/T细胞淋巴瘤这一特殊类型也不例外。但许多研究者发现,以蒽环类为基础的联合化疗对多数NK/T细胞淋巴瘤

瘤的缓解率、总生存率和降低全身复发方面无明显改善。CHOP类化疗方案治疗失败的机制尚不明确。近年的研究认为,NK/T细胞淋巴瘤的化疗耐药与多耐药基因的mRNA及其表达产物P-糖蛋白(Pg/mdr1)的高表达有关。Yamaguchi等^[19]在治疗前检测了10例NK/T细胞淋巴瘤mdr1,结果9例阳性。Li等^[7]从77例患者的治疗上发现,应用CHOP化疗方案治疗结外NK/T细胞淋巴瘤的5年总生存率仅为7%~25%,但本组的全部CHOP方案治疗的患者2年和5年的生存率分别为83%和62%,远比25%要高,说明蒽环类药物对结外NK/T淋巴瘤的疗效不稳定,也可能与本组实验样本量小有关。

近年各型淋巴瘤的预后因子对指导治疗方案选择和预后判断具有重要作用。对于NK/T细胞淋巴瘤的预后,国内外多数学者都有研究。Lee等^[20]对262例结外NK/T淋巴瘤进行预后相关因素分析,多因素分析显示:临床分期、区域淋巴结受累、B症状为预后因素。还有学者指出,EB病毒感染阳性及Ki67高表达的患者临床生存期明显缩短^[8-21]。首程治疗、有无淋巴瘤侵犯、放疗剂量、区域淋巴结受累程度、B症状、年龄>60血清乳酸脱氢酶等均有研究证明对预后具有影响。本研究中对我院47例结外NK/T细胞淋巴瘤患者进行回顾性分析结果提示,临床分期和CD56是影响预后的独立因素,B症状有着很大趋势。多因素分析显示CD56阴性、患者一般情况好及分期较早是延长患者生存时间的有利因素。

CD56又称Leu19或NKH-1抗原,是一个含有多肽链的糖蛋白,主要表达于NK细胞表面,也表达于T细胞表面等多种恶性肿瘤的瘤细胞表面,在神经系统的多种形态中具有重要作用。CD56在非降解条件下是一种分子量为175~220 kD的膜蛋白,最初被命名为神经细胞黏附分子(NCAM),后一些学者用单克隆抗体NKH-1检测证实了这种分子是分子量为40 kD的人的神经细胞黏附分子的异构体^[22]。根据其所含2-(2,8)多聚唾液酸单位的多少,分为高唾液酸化的NCAM-H型和低唾液酸化的NCAM-L型,高唾液酸化可形成碳水化合物屏障,减少接触介导作用,降低细胞黏附力,可能与肿瘤侵袭行为有关。有学者发现,CD56可以促使肿瘤细胞更牢固地黏附在血管壁上,侵蚀破坏血管;研究还发现CD56阳性的NK细胞淋巴瘤比T细胞淋巴瘤侵袭性更强,预后可能更差^[6,7],大量研究表明,鼻腔鼻窦NK/T细胞淋巴瘤中EBV基因组的检出率

高于鼻腔鼻窦B细胞或T细胞淋巴瘤;还有学者发现鼻腔鼻窦NK/T细胞淋巴瘤中的CD56阳性表达与EB病毒感染呈正相关^[9-10],EB病毒阴性的患者生存期明显高于阳性患者^[8]。Sahara等^[11]发现,CD56阳性的浆细胞性骨髓瘤预后要好于CD56阴性的浆细胞性骨髓瘤。也有学者发现,伴有CD56表达的急性髓系性白血病患者预后比CD56表达阴性者差。结外NK/T细胞淋巴瘤是少见病例,平均约占NHL的7%左右,CD56阴性的患者更是少见。在本研究中我院近13年明确诊断为结外NK/T细胞淋巴瘤的47例患者中组织病理免疫表型CD56阴性者占总数的14%,所以更需要大样本量的支持。

总之,结外NK/T细胞淋巴瘤临床进展迅速,恶性度高,预后差。对早期患者治疗上倾向于放疗或放化疗综合治疗,关于晚期结外NK/T细胞淋巴瘤和复发患者的治疗仍是一个难题,恰当的放化疗顺序、多药联合化疗和造血干细胞移植等相对标准的治疗方案仍未很好的建立。因此,评估其预后对制定治疗方案显得格外重要,因此需要进一步对大样本病例随访,综合考虑其预后相关因素,以制定使患者受益最大的治疗方案。

参考文献

- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissue: report of the Clinical Advisory Committee meeting. *Hematol J* 2000; 1: 53
- 李诗敏, 朱雄增. 结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的研究进展. *中国癌症杂志*, 2006; 16(2): 1079-1082
- 姜余梅, 刘卫平, 唐琼兰等. 鼻NK/T细胞淋巴瘤瘤细胞分化状态的讨论. *中华病理学杂志*, 2003; 32(5): 437-439
- 盛伟琪, 陆洪芬, 李小秋等. 鼻NK/T细胞淋巴瘤的免疫表型和细胞毒颗粒蛋白的表达及其意义. *中国癌症杂志*, 2004; 14(2): 135-138, 142
- Falcão RP, Rizzatti EG, Saggion FP, et al. Flow cytometry characterization of leukemic phase of nasal NK/T cell lymphoma in tumor biopsies and peripheral blood. *Hematologica* 2007; 92(2): e24-25
- Chin CS, Ma SY, Au WY, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index. *Blood* 2004; 103(1): 216-221
- Li CC, Tien HF, Tang JL, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T cell or T cell lymphoma. *Cancer* 2004; 100(2): 366-375
- Ko YH, Cho EY, Kim JE, et al. NK and NK-like T-cell lymphoma in extranasal sites: a comparative clinicopathological study according to site and EBV status. *Histopathology* 2004; 44(5): 480-489
- 陈东, 王舒宜, 李诗敏等. 鼻腔鼻窦原发性非霍奇金淋巴瘤CD56表达与EBV感染的相关性研究. *中国耳鼻咽喉科杂志*, 2006; 6(3): 152-154 插页3
- Woo JS, Kim JM, Lee SH, et al. Clinical analysis of extranodal non-Hodgkin's lymphoma in the sinonasal tract. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2004; 261(4): 197-201
- Sahara N, Takeshita A, Shigeno K, et al. Clinicopathological and prognostic characteristics of CD56 negative multiple myeloma. *Br J Haematol* 2002; 117(4): 882-885
- 张之南, 沈悒. 血液病诊断及疗效标准. 第二版. 北京: 科学出版社. 1998; 347-348
- Barrionuevo C, Zaharia M, Martinez MT, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: study of clinicopathologic and prognosis factors in a series of 78 cases from Peru. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15(1): 38-44
- Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and II E nasal natural killer/T cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(18): 181-189
- 马辉辉, 高劲, 张红雁等. 64例早期鼻腔NKT细胞淋巴瘤的疗效和预后分析. *中国肿瘤临床*, 2007; 34(21): 1229-1232
- Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angio-centric T-cell and NK/T cell lymphoma nasal type: radiotherapy versus chemotherapy. *Pr J Clin Oncol* 2005; 35(1): 1-5
- Au WY, Lie AK, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T cell lymphoma: a progress report on its value. *Ann Oncol* 2003; 14(11): 1673-1676
- Suzuki R, Suzumiya J, Nakamura S, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for natural killer cell lineage neoplasms. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37(4): 425-431
- Yokoyama S, Tsubhara K, Fukuhara S, et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder: a case report. *Hinyokika Kyo* 2005; 51(6): 403-405. Japanese
- Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal type: a prognosis model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2006; 24(4): 612-618
- Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Ann Oncol* 2007; 18(8): 1382-1387
- Hercend T, Griffin JD, Bensussan A, et al. Generation of monoclonal antibodies to a human natural killer clone: characterization of two natural killer associated antigens NK1.1 and NK1.2 expressed on subsets of large granular lymphocytes. *J Clin Invest* 1985; 75(3): 932-943