

NK/T 细胞淋巴瘤的治疗进展

中山大学肿瘤医院 黄慧强 王潇潇, 广州 510060

关键词 NK/T 细胞 淋巴瘤 治疗

中图分类号 R551.2 文献标识码 A

NK/T 细胞淋巴瘤属于结外非霍奇金淋巴瘤(NHL)的一种少见特殊类型,占 NHL 的 5%~15% 左右。1982 年 Karcher 等报道了口咽部发生 T 细胞淋巴瘤,同年 Ishii 等提出了鼻 T 细胞淋巴瘤为致死性中线肉芽肿的特殊类型。由于该肿瘤常侵犯并破坏血管,故 1994 年欧美改良淋巴瘤分类将其命名为血管中心性淋巴瘤。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],由于 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]。肿瘤细胞在表达 NK 细胞相关标志 CD56(+) 的同时,又表达某些 T 细胞相关抗原 CD2(+), CD45RO、胞浆 CD3(+), 但不表达膜表面 CD3、CD4、CD5、CD20、CD57、CD16。肿瘤细胞还可表达细胞毒性标志,如 T 细胞限制性细胞内抗原(TIA-1)、颗粒酶 B、穿孔素、nmr 23-HI 等^[2~4]。

结外 NK/T 细胞淋巴瘤欧美国家少见,亚洲多见,尤以中国,日本多见;南美较为多见,提示本病有地域或种族易感性^[5]。在病因方面,NK/T 细胞淋巴瘤患者病灶内可检测到 EB 病毒 DNA,EBV DNA 拷贝数在 NK/T 细胞淋巴瘤患者体内明显增高,并且,随着治疗拷贝数可下降。EB 病毒是一种人的 DNA γ 疱疹病毒。潜伏膜蛋白 1(LMP-1) 是 EB 病毒编码的一种膜蛋白,在细胞恶性转化过程的调控中起关键作用^[6]。EBV 在人淋巴瘤的发生具有一定作用,其确切的机制目前仍未完全清楚。

在临床表现方面,NK/T 淋巴瘤好发于中年男性,中位年龄 45 岁^[7]。鼻 NK/T 细胞淋巴瘤主要表现为鼻或面部中线的进行破坏性病变。早期最常见症状表现为局部肿胀、鼻塞、鼻出血、局部糜烂坏死、

溃疡形成;晚期可出现上腭、鼻中膈穿孔伴恶臭,肉芽样新生物形成伴坏死、出血;少数患者有头痛、眼球突出、发热,肿瘤常浸润至周围组织导致严重坏死、继发感染,最终多因大出血、衰竭死亡。而鼻型淋巴瘤主要累及淋巴结外其他部位,包括皮肤、软组织、睾丸、上呼吸道和胃肠道、中枢神经系统及脾脏等器官和组织,但很少累及淋巴结^[7~8]。鼻型淋巴瘤极易在原位和淋巴结其他部位复发,主要并发症为噬血综合征,表现为高热、肝功能损害、血细胞减少。

治 疗

NK/T 细胞淋巴瘤是一种侵袭性淋巴瘤,预后不良。67%~80% 的患者诊断时为临床 I、II 期,肿瘤常局限于鼻腔或直接侵犯邻近结构和组织,较少有区域淋巴结或远处转移。鼻型 NK/T 对化疗不敏感,化疗后部分患者可暂时得到缓解,但极易复发;放疗主要用于治疗早期患者。早期患者经放疗或化疗结合治疗的 5 年生存率(OS) 仅 30%~40%。III~IV 期 NK/T 细胞淋巴瘤病程进展快,对化疗不敏感,预后极差。III~IV 期患者 5 年 OS 约 7%~31%^[9~10]。但总的来说,无论化疗和/或放疗近期疗效及远期生存均较差,预后不佳。目前国内外在治疗 NK/TCL 的研究显示,放疗加含左旋门冬酰胺酶(L-ASP) 联合化疗及自体造血干细胞移植下超大剂量化疗,可能是鼻型 NK/TCL 新的治疗选择。

放射治疗

鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤对放疗比较敏感,对早期和化疗不敏感的患者应尽快选择放射治疗,若病灶局限,有治愈希望。对 I~II 期患者主要采用单纯放疗。常用对穿野覆盖鼻腔,鼻旁窦,照射总量 40~50GY。有颈部淋巴结侵犯则加颈区照射。目前尽管早期 NK/T 细胞淋巴瘤患者可采用单纯放疗,但单独放疗远期复发率仍较高,需探讨以放疗为主的综合治

疗的价值。根据 Ye Xiong Li 等^[11]报道,105 例早期 NK/T 细胞淋巴瘤患者,其中 83 例为 IE 期,22 例为 IIE 期,除 3 例患者为单纯化疗外,31 例单纯接受放疗,34 例接受放疗后化疗,37 例接受化疗后放疗。全组患者的 5 年 OS 和无疾病进展生存率(PFS)分别为 71% 和 59%。IE 期患者的 5 年 OS 和 PFS 分别为 78% 和 63%。IIE 期患者的 5 年 OS 和 PFS 分别为 46% 和 40%。在放疗和/或化疗后,91 例(87%)患者获得完全缓解(CR)。初始治疗选择放疗比选择化疗有较好的 CR 率。65 例初治患者,首选放疗者 CR 为 83%(54/65),而 40 例首选化疗者 CR 为 20%。另外,有 102 例接受放疗加或不加化疗,单纯放疗与放疗联合组比较,前者 5 年 OS 和 PFS 分别为 66% 和 61%,而后者分别为 76% 和 61%(两组比较:OS, $P=0.6433$; PFS, $P=0.8391$)。作者认为对初治早期 NK/T 细胞淋巴瘤放射治疗疗效较好,放疗联合化疗并未改善患者总生存。

化学治疗

单用 CHOP 方案治疗 NK/T 淋巴瘤患者疗效欠佳,据 Yong 等^[12]报道,该方案治疗 46 例 NK/T 细胞 NHL,CR 率仅 28.3%。国内 Wang B 等^[20],采用 CHOP 治疗 IE 和 IIE 患者,CR 49.1%,然后行局部放疗。中山大学肿瘤医院内科从 1997 年 1 月至 2004 年 6 月收治 NK/T 淋巴瘤 98 例,单纯化疗 35 例(37.6%),单纯放疗 2 例(22%),54 例(58%)为放、化疗联合,2 例未作任何治疗。其中 79 例采用 CHOP 作为一线化疗,CR 率为 38%^[13]。另外,我们曾试用 EPOCH 化疗,近期疗效似比 CHOP 好,但应用较繁琐。

Guo 等^[14]比较了 CHOP 方案和 CHOP+ CCNU/Me-CCNU 方案治疗鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效。57 例患者采用常规 CHOP 化疗 6 个疗程,其中 36 例化疗第 1 天加用 CCNU 120 mg 或 Me-CCNU 100 mg,结果 2 年 PFS 分别为 44% 和 73% ($P=0.035$),但两组 OS 无差异。Lee 等^[15]采用 IMEP(IFO+ MTX+ VP-16+ Prednisone)方案作为一线治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤,对早期化疗未达 CR 者或局部病灶化疗无效者加用放疗,结果 CR 达 79%,联合放疗后 CR 达 93%。但病灶侵犯较广的患者 CR 仅 13%。Yong 等^[12]采用 L-ASP 为基础的化疗方案治疗 CHOP 失败的结外 NK/T 患者,该方案包括 L-ASP+ DXM+ VCR, OS 为 55.9%。Nagafuji 等报道采用含 L-ASP 的方案治疗 1 例自

体造血干细胞移植(AHST)后复发患者,治疗后病情持续缓解达 18 个月。我科采用 IFO+ MTX+ DXM+ L-asp+ VP-16 等药物的联合化疗,共治疗 7 例复发或难治 NK/T 淋巴瘤,所有患者都有不同程度的肿瘤缩小,但普遍维持时间短,肝不良反应较明显,其中 1 例 CR,4 例 PR,1 例 MR 和 1 例仅症状缓解。迄今,含蒽环类化疗药方案疗效不够理想。从有限的资料显示含 L-ASP 等药物联合化疗的相对效果较佳。

造血干细胞移植

造血干细胞移植治疗 NK/T 细胞淋巴瘤仍然处于探索阶段。由于结外 NK/T 细胞淋巴瘤发病时较少伴有骨髓侵犯,故自体造血干细胞移植早期受到人们的关注。香港 Au 等^[16]采用 AHST 治疗 18 例早期 NK/T 细胞淋巴瘤,包括 CR1、CR2 复发和难治性患者,结果 9 例死于移植后复发,2 例死于黏膜炎和感染中毒症,作者认为与传统治疗相比,AHST 并不改善早期 NK/T 细胞淋巴瘤患者的远期生存。Kim 等^[17]采用同样的方法医治 16 例 NK/T 细胞淋巴瘤,并与 246 例未经移植的患者比较,结果发现移植组与非移植组预计 2 年 OS 并无明显差异,分层分析提示 CR 者移植后预计 2 年 OS 较 PR/SD 的患者好。III~IV 期患者移植后的预计 2 年 OS 较非移植者好,该研究提示 AHST 可考虑作为 III~IV 期患者缓解后的首选治疗方法。

Park 等^[18]则认为 IMVP-16 方案加 AHST 是治疗 NK/T 细胞淋巴瘤的有效挽救方案,IMVP-16 CR 率达 75%,给予 AHST 后,3 年 OS 及 PFS 分别为 14.2% 和 12.2%。Liang 等^[19]则认为高剂量化疗和 AHST 是 NK/T 淋巴瘤常规化放疗失败后一种有效的治疗方法。

国内亦有类似的报道,如早期患者病初接受放疗后得到缓解短期 6~8 月内复发的,再接受 CHOP+L-ASP,CHOP+HD-MTX 治疗 2~3 个疗程后行造血干细胞动员,结果 I~II 期患者移植后 1 年生存率 55.6%,2 年生存率 44.4%;III~IV 期患者 2 年生存率为 0,移植后 3 个月到 1 年内疾病复发,合并感染死亡^[20]。目前有关异基因移植治疗 NK/T 的资料很少,与 AHST 相比,其优势在于移植抗肿瘤效应。在一项回顾性分析研究中,28 例(其中 NK/T 淋巴瘤 22 例接受异基因干细胞移植,12 例化疗敏感,16 例不敏感。2~4 度急性 GVHD 和慢性 GVHD 分别为 12 例和 8 例。8 例患者死于疾病

进展, 3例死于感染, 2例死于急性GVHD, 1例死于肿瘤的恶化。2年PFS和OS分别为34%和40% (中位随访34个月)^[21]。

预后因素

近年各型淋巴瘤的预后因子对指导治疗方案选择和判断预后具有重要作用。Lee等^[22]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症状为其预后因素。Kim等^[23]对114例I E和II E期结外NK/T淋巴瘤患者进行预后因素分析, 发现局部肿瘤浸润(LTI)是一个独立预后因素。LTI定义为骨骼浸润或骨骼破坏, 肿瘤浸润皮肤。该组有LTI的患者, CR率和DFS均较低。国内近来的研究也显示, PS评分、B症状、分期、LDH水平、贫血、初治疗效为NK/T细胞淋巴瘤的独立预后因素。潘战和等报道鼻型NK/T细胞淋巴瘤1, 3, 5年OS分别为63.4%, 43.1%, 17.6%^[13]。多因素分析结果显示, 硬腭和/或鼻中隔穿孔, B症状和治疗模式为独立的预后因素。Cheung等^[24]报道79例早期鼻NK/T淋巴瘤, 5年OS 37.9%, 总体治疗效果不理想, 预后较差。Lu等^[25]报道72例T和NK/T细胞淋巴瘤的1, 2和5年OS分别为45.8%, 28.6%和10.2%。

NK/T细胞淋巴瘤具有某些特定表达的分子标记, 将来可能设计出针对这些分子标记的抗体, 为NK/T细胞淋巴瘤的治疗提供新的选择。台湾Chang等^[26]研究发现, CD52抗原(Campath1r)在淋巴细胞和单核细胞高表达。CD52抗原在47%的NK/T细胞淋巴瘤中显示出有效性。总之, NK/T细胞淋巴瘤迄今仍未有标准的治疗方法, 对于早期局部的鼻NK/T淋巴瘤, 局部放疗效果较好, 为目前最常用的治疗方法, 疗效较差, 造血干细胞移植对化疗敏感的晚期或复发患者可能有一定的好处, 而靶向治疗和其他治疗仍在探索之中, 临床需寻找提高鼻型NK/T细胞淋巴瘤疗效的治疗方案。

参考文献

- 1 Harris NL, Jaffe ES, Dicbold 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.
- 2 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: 1079.
- 3 Quintanilla Martinez L, Franklin JL, Guerrero I, et al. Histological and immunophenotypic profile of nasal NK/T cell lymphomas from Peru: high prevalence of p53 overexpression. *Hum Pathol*, 1999, 30: 849.
- 4 Falcao RP, Rizzatti EG, Saggioro FP, et al. Flow cytometry character-

- ization of leukemic phase of nasal NK/T cell lymphoma in tumor biopsies and peripheral blood. *Haematologica*, 2007, 92: 24.
- 5 Harris NL, Jaffe ES, Dicbold J, et al. Lymphoma classification from controversy to consensus: the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms. *Ann Oncol*, 2000, 11: 3.
- 6 Tabata YS, Teramura T, Kuriyama K, et al. Molecular analysis of latent membrane protein 1 in patients with Epstein Barr virus associated hemophagocytic lymphohistiocytosis in Japan. *Leuk lymphoma*, 2000, 38: 373.
- 7 何妙侠, 刘卫平. 结外NK/T细胞淋巴瘤细胞学及其应用. *中华病理学杂志*, 2004, 33: 79.
- 8 刘卫平, 李甘地, 刘永惠, 等. 中线恶网中的EB病毒感染. *中华肿瘤杂志*, 1997, 19: 49.
- 9 Kim BS, Kim TY, Kim CW, et al. Therapeutic outcome of extranodal NK/T-cell lymphoma initially treated with chemotherapy result of chemotherapy in NK/T-cell Lymphoma. *Acta Oncol*, 2003, 42: 779.
- 10 Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck. *Radiotherapy and Oncology*, 2001, 61: 261.
- 11 Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE Nasal natural killer/T-cell Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2006, 20: 181.
- 12 Weiben Y, Wen Z, Jun Z, et al. Midline NK/T cell lymphoma nasal type: treatment outcome, the effect of Ifosfamide based regimen, and prognostic factors. *Hematol Oncol*, 2006, 24: 28.
- 13 潘战和, 黄慧强, 林旭滨, 等. 鼻型NK/T细胞非霍奇金淋巴瘤预后因素探讨(附93例长期随访结果分析). *癌症*, 2005, 24: 1493.
- 14 Guo Y, Lu J, Ma X, et al. Combined chemoradiation for the management of nasal natural killer(NK)/T cell lymphoma: Elucidating the significance of systemic chemotherapy. *Oral Oncol*, 2007, 43: 14.
- 15 Lee KW, Yun T, Kim DW, et al. First-line ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisone chemotherapy +/- radiotherapy is active in stage I / II extranodal NK/T cell lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47: 1274.
- 16 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: 1673.
- 17 Lee J, Park YH, Kim WS, et al. Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: elucidating clinical prognostic factors for risk-based stratification of therapy. *Eur J Cancer*, 2005, 41: 1402.
- 18 Park BB, Kim WS, Lee J, et al. IMVP16/Pd followed by high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as a salvage therapy for refractory or relapsed peripheral T-cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*, 2005, 46: 1743.
- 19 Liang R, Chen E, Lee CK, et al. Autologous bone marrow transplantation for primary nasal T/NK cell lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*, 1997, 19: 91.
- 20 Wang B, Lu JJ, Ma X, et al. Combined chemotherapy and external beam radiation for stage IE and IIE natural killer T-cell lymphoma of nasal cavity. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48: 396.
- 21 Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer cell neoplasms. *Br J Haematol*, 2005, 150: 561.
- 22 Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal Natural Killer T-Cell Lymphoma, Nasal T type: a prognosis model from a retrospective multicenter study. *J Clin Oncol*, 2006, 24: 612.
- 23 Kim S, Kim J, Choi BS. Treatment outcome of front line systemic chemotherapy for localized extranodal NK/T cell lymphoma in nasal and upper aerodigestive tract. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47: 1265.
- 24 Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Early stage nasal NK/T cell lymphoma: clinical outcome, prognosis factors, and the effect of treatment modality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54: 182.
- 25 Hu W, Chen M, Sun Y, et al. Multivariate prognostic analysis of stage I (E) primary non hodgkin's lymphomas of the nasal cavity. *Am J Clin Oncol*, 2001, 24: 286.
- 26 Chang ST, Lu CL, Chuang SS. CD52 expression in non mycotic T- and NK/T cell lymphomas. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48: 117.

(2008-01-18 收稿)