

# NK/T细胞淋巴瘤治疗和预后研究进展

赵 征, 张晓学, 袁 勇, 雷宝霞

## Progress of treatment and prognosis in NK/T cell lymphoma

ZHAO Zheng, ZHANG Xiao-xue, YUAN Yong, LEI Bao-xia

Cancer Hospital of Shanxi Province, Xian 710061, China.

**【Abstract】** NK/T cell lymphoma is a distinct entity according to WHO classification of lymphoid tissue. Due to its rarity, the clinical characteristics and prognosis remain unclear. In this review, the current progress on the treatment and prognosis of NK/T cell lymphoma were described.

**【Key words】** NK/T cell lymphoma; immunophenotype; prognosis

Modern Oncology 2011, 19(02): 0392–0394

**【指示性摘要】** NK/T细胞淋巴瘤发病率低, 占恶性淋巴瘤 2%–10%, 其临床病理特征和预后仍不明确, 本文就 2001年至 2009年关于 NK/T细胞淋巴瘤临床病理特征、治疗策略和预后因素方面的研究进展作一综述。

**【关键词】** NK/T细胞淋巴瘤; 免疫表型; 临床预后

**【中图分类号】** R733.73

**【文献标识码】** A

**DOI** 10.3969/j.issn.1672-4992.2011.02.69

**【文章编号】** 1672-4992-(2011)02-0392-03

NK/T细胞淋巴瘤发病率低, 尽管多数患者临床初期呈局限病灶, 但疾病进展迅速, 常伴有 B 症状和嗜血细胞综合征, 对放疗敏感, 对化疗中低度敏感, 进展期患者 5 年生存率低于 30%<sup>[1]</sup>。

### 1 流行病学

NK/T细胞淋巴瘤约占恶性淋巴瘤 2%–10%, 结外 NK/T细胞淋巴瘤在欧美国家发病率低, 在亚洲国家如中国、日本、韩国, 以及南美洲国家如墨西哥、秘鲁等地方, 发病率高, 占总发病人数 70% 以上, 而欧洲和北美地区仅占 21%<sup>[1]</sup>。

### 2 组织病理、免疫表型和临床特征

NK/T细胞淋巴瘤瘤细胞形态多样, 呈小、中至大细胞。因此, 早期的 Kiel 分类法将其分型为多形 T 细胞淋巴瘤。肿瘤呈血管中心性浸润, 伴明显的组织坏死和血管破坏。REAL 分类法将其定义为血管中心性 T 细胞淋巴瘤。依据原发病灶部位, 分为鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型。多数病例原发于鼻腔和咽喉部以上部位, 占 60%–90%<sup>[1]</sup>。少数病例原发于鼻外部位如, 皮肤、睾丸、肠道、肌肉。极少数病例发病初期即表现为全身播散, 无明显鼻腔受累。

NK/T 细胞淋巴瘤的免疫表型为 CD2+、CD56+ (神经细胞黏附分子)、胞浆 CD3ε+、而细胞膜 CD3 阴性。同时表达细胞毒性蛋白如粒酶 B、TIA-1 (T 细胞内抗原)、和穿孔素。其中与外周 T 细胞淋巴瘤鉴别的免疫表型是 CD56+、

胞浆 CD3ε+, 而细胞膜 CD3-。此外 NK/T 细胞淋巴瘤瘤细胞表现为 EBV 感染。因此, 将 CD3ε+、CD56+ 和 EBV+ 作为 NK/T 细胞淋巴瘤诊断的主要依据<sup>[1-2]</sup>。此外近期研究发现 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型瘤细胞多数表达 CD30 (63%), 而鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤细胞 CD30 表达率低 (39%)<sup>[1]</sup>。尽管研究推测 NK/T 细胞淋巴瘤瘤细胞多数来源于 NK 祖细胞, 细胞遗传学研究发现多数瘤细胞 TCR 重排, 占 65%, 表现为 T 细胞来源, 因此认为 NK/T 细胞淋巴瘤可能来源于活化 NK 细胞或细胞毒性 T 淋巴细胞。

该病男性患者多见, 男女比例为 2–3.3:1, 中位年龄为 45 岁至 50 岁<sup>[2-3]</sup>。较其他非霍奇金淋巴瘤发病年龄轻。临床表现为面部中线结构破坏, 引起鼻腔、咽喉部、副鼻窦区以及扁桃体受侵。鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤常累及眼眶和硬腭。远处受累器官包括, 皮肤、胃肠道和生殖器官。中枢神经系统受侵率低 (6%)。鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤发病率高, 与 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型比率为 3:1。在临床分期方面, 仍然沿用 Ann Arbor 系统, 研究表明, 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 I–II 期发病率最高, 占 73%–84%<sup>[2]</sup>。对于鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤, 病灶局限于鼻腔, 周围器官未受侵时, 分期为局限期 IE, 对于侵及原发灶鼻腔及以外部位如鼻咽、口咽和颈部淋巴结患者为广泛期 IE。上述分期采用不同的治疗方案。鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型患者发病时多表现为进展期, 其中 III–IV 期占 68%。在 B 症状方面, 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤占 39%, 而鼻型占 54%。两者的骨髓受侵率均较低, 为 10%–14%。嗜血细胞综合征是 NK/T 细胞淋巴瘤常见并发症, 表现为 1 发热; 2 肝脾肿大; 3 血细胞减少 (外周血 2 或 3 系细胞减少); 4 骨髓增生减少或增生异常, 嗜血细胞占骨髓有核细胞 > 2%; 5 肝功能异常, 血乳酸脱氢酶 > 1000 U/L 或 > 正常均值 3 倍。

### 3 治疗策略

**【收稿日期】** 2010-08-02

**【修回日期】** 2010-09-10

**【作者单位】** 陕西省肿瘤医院, 陕西 西安 710061

**【作者简介】** 赵征 (1972–), 江苏扬州人, 副主任医师, 硕士, 主要从事肿瘤内科临床和研究工作。

NK/T细胞淋巴瘤对放疗敏感,对化疗中低度敏感。

早期患者( $I_E - II_E$ )的治疗策略。2010年 NCCN 第 1 版建议采用放疗联合化疗。一些研究认为早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤和 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型,采用初始放疗,在 CR (83% - 100% vs 20% - 59.3%), OS (83.3% vs 32%) 等方面,优于单纯化疗。放疗联合蒽环类方案化疗并未改善早期 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型和鼻型患者的生存。对于局限期 NK/T 细胞淋巴瘤,怎样安排放疗和放化联合序贯治疗的顺序,仍未获得一致结论。中国医学科学院肿瘤医院李晔雄等,于 2006 年公布的一项研究证实,针对 105 例局限期 ( $I_E - II_E$ ) 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者,分别采用单纯放疗、放疗后联合化疗、化疗后联合放疗以及单纯化疗。结论表明,初始放疗的 CR 显著优于初始化疗患者 (83% vs 20%)。单纯放疗组的 5 年 OS 和 PFS 分别为 66% 和 61%,而放疗联合化疗组的 5 年 OS 和 PFS 分别为 76% 和 61%<sup>[4]</sup>。此外于 2004 年公布的 3 项大型临床研究证实,对于局限期 ( $I_E - II_E$ ) 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤,初始放疗的 5 年 OS 为 50% - 83.3%,而初始化疗或单纯化疗的 5 年 OS 为 15% - 32%,组间差异显著<sup>[5-7]</sup>。上述研究证实,对于局限期 ( $I_E - II_E$ ) 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤,初始放疗显著优于初始化疗和单纯化疗。进一步研究目的是单纯放疗或放化结合治疗的优劣,2002 年至 2005 年公布的 3 项大型临床研究证实,单纯放疗组的 5 年 OS 为 35% - 76%,而放化联合组为 38% - 59%,组间无显著差异<sup>[8-10]</sup>。总而言之,对于  $I_E$  期无不良预后因素患者,单纯放疗是标准治疗手段。对于  $I_E$  期伴不良预后因素或  $II_E$  患者,放疗后巩固化疗是主要治疗方式。2010 年 NCCN 第一版建议对于局限期鼻咽部 NK/T 细胞淋巴瘤,可以采用短程化疗联合受累野放疗。化疗方案包括 CHOP、CHOP 样方案,以及剂量调整的 EPOCH 方案和 SMILE 方案等。化疗周期数不超过 3 周期。上述化疗方案的疗效仍需要广泛的临床研究验证。

广泛期 ( $III_E - IV_E$ ),目前尚无标准治疗模式。主张采用化疗为基础的综合治疗。早期采用含蒽环类药物的方案化疗,CR 仅为 25% - 40%,中位生存为 7.8 个月,而 PFS 仅为 5.8 个月<sup>[1]</sup>。因此,当前国内外针对非蒽环类药物和自体干细胞解救下的大剂量化疗开展广泛研究, Lee 等,采用 MEP 方案联合放疗治疗早期患者,CR 为 93%,3 年总生存为 80.4%。对于进展期患者,CR 为 13%,中位生存时间为 2.7 个月,3 年总生存为 30%。因此认为,对于早期 NK/T 细胞淋巴瘤患者,一线采用 MEP 方案优于 CHOP<sup>[11]</sup>。Kim 等研究,针对一线接受含蒽环类化疗失败的进展期 NK/T 细胞淋巴瘤患者,二线采用 MEP 方案 (IFO 1g/m<sup>2</sup> iv d<sub>1-5</sub>; MTX 30mg/m<sup>2</sup> M d<sub>3</sub>, 1Q VP- 16 100mg/m<sup>2</sup> iv d<sub>1-3</sub>) 治疗,RR 为 43.8%,CR 为 37.5%。随访 59 个月, mTTF 为 3.7 个月, mOS 为 8.2 个月, 5 年 OS 为 24.8%。分层分析发现,对于一线 CHOP 化疗敏感患者 (达到 CR),进展后接受 MEP 方案治疗的 CR 率明显高于一线治疗原发耐药患者 (60% vs 17.6%)。因此认为,MEP 方案可作为敏感复发的 NK/T 细胞淋巴瘤患者的二线治疗方案<sup>[12]</sup>。Motoke 等于 2008 年公布一项 SMILE 方案治疗复发难治 NK/T 细胞淋巴瘤的研究结果,SMILE 方案的设计基于以下考虑,依托泊苷在 NK/T 细胞淋巴瘤治疗取得疗效,尤其针对合并儿童 EBV 相关性噬血细胞综合症的淋巴瘤患者治疗取得明显疗

效<sup>[13-14]</sup>。左旋门冬酰胺酶可诱导门冬酰胺酶低表达的 NK/T 淋巴瘤细胞凋亡<sup>[15-16]</sup>。氨甲喋呤和异环磷酰胺对于 MDR 表型的淋巴瘤患者治疗仍然有效<sup>[17-19]</sup>。该研究证实,SMILE 方案初始治疗或二线治疗进展期 NK/T 细胞淋巴瘤患者的 ORR 为 67%,CR 为 50%。在现有关于进展期 NK/T 细胞淋巴瘤化疗的临床研究中,SMILE 的近期疗效优于含蒽环类药物的方案,且该研究未联合放疗,较之既往研究采用非蒽环类药物化疗 (MEP、LVD 等) 联合放疗的治疗模式,近期疗效显著,且排除了放疗对疗效的影响<sup>[20]</sup>。

#### 4 预后

NK/T 细胞淋巴瘤发病率低,现有多中心临床研究样本量小,既往侵袭性非霍奇金淋巴瘤多采用 IPI 作为预后判断因素,关于 IPI 在 NK/T 细胞淋巴瘤预后研究较多,有代表性的 3 项研究结论不一致,中国医学科学院肿瘤医院李晔雄等关于临床病理预后因素方面的研究发现,年龄、B 症状、临床分期和 IPI 是 OS 和 PFS 的主要预后因素。如 I 期患者 5 年 OS 和 PFS 分别为 93% 和 69%,而 III-IV 期患者仅为 36% 和 22%,具有显著统计学差异<sup>[21]</sup>。Chor- Sang Chin 等研究发现, IPI ≤ 1 患者在 CR 和 OS 方面显著优于 IPI ≥ 2 患者,而且对于局限期患者,初始采用放疗较之化疗在疗效和生存方面优势明显。此外,韩国淋巴瘤预后指数 (k-Pi) 亦用于 NK/T 细胞淋巴瘤预后判断。

#### 5 结语

NK/T 细胞淋巴瘤临床进展迅速,常伴有 B 症状和嗜血细胞综合症,病理特征为血管中心性浸润,伴明显的组织坏死和血管破坏。免疫表型独特,呈 CD3ε+、CD56+ 和 EBV+。局限期患者采用放疗为主的综合治疗,进展期患者对现有化疗疗效低,当前国际针对耐药机制采用不同方案治疗取得一定疗效。临床预后因素多样如 PIK - PI 等,需进一步多中心大样本研究证实。

#### 【参考文献】

- [1] Wing-yan Au, Dennis D, Weisenburger Tan in Intragum tomchal et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T- cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T- Cell Lymphoma Project [J]. Blood, 2009; 113: 3931 - 3937.
- [2] Chor- Sang Chin, Shing- Yan Ma, Wing- Yan Au et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma: long- term treatment outcome and relationship with the International Prognostic Index [J]. Blood, 2004; 3: 216- 221.
- [3] J Lee, WS Kim. Nasal- type NK/T cell lymphoma: clinical features and treatment outcome [J]. Br J Cancer, 2005; 92: 1226- 1230.
- [4] Ye- Xiong Li. Radiotherapy as primary treatment for stage  $I_E$  and  $II_E$  nasal natural killer/T- cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006; 24: 181- 189.
- [5] 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 [J]. Blood, 2004; 103: 216- 221.
- [6] 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 [J]. Cancer, 2004; 100: 366- 375.
- [7] You JY, Chikhi, Yang MH, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer

- (NK) /T- cell lymphoma: A single institute survey in Taiwan [J]. *Ann Oncol* 2004; 15: 618- 625.
- [ 8 ] Cheung MMC, Chan JK, Lau WH, et al. Early stage nasal T /NK- cell lymphoma: Clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 182- 190.
- [ 9 ] Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angio- centric lymphoma of the head and neck [J]. *Radiation Oncol* 2001; 6: 261- 269.
- [ 10 ] Kim K, Chie EK, Kim CW, et al. Treatment outcome of angio- centric T- cell and NK /T- cell lymphoma: nasal type. Radiotherapy versus chemoradiotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 1- 5.
- [ 11 ] Lee J. Extranodal natural killer T- cell lymphoma, nasal- type: a prognostic model from a retrospective multicenter study [J]. *J Clin Oncol* 2006; 24: 612- 618.
- [ 12 ] Uno M, Tsuchiyama J, Moriwaki A, et al. In vitro induction of apoptosis for nasal angio- centric natural killer cell lymphoma- de- rived cell line: NK- YS, by etoposide and cyclosporine A [J]. *Br J Haematol* 2001; 113: 1009- 1014.
- [ 13 ] 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 [J]. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1274- 1282.
- [ 14 ] Nagafuji K, Fujisaki T, Arima F, et al. L- Asparaginase induced durable remission of relapsed nasal NK /T- cell lymphoma after autologous peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol* 2001; 74: 447- 450.
- [ 15 ] Yong W, Zheng W, Zhang Y, et al. L- Asparaginase- based regimen in the treatment of refractory midline nasal /nasal- type T /NK- cell lymphoma [J]. *Int J Hematol* 2003; 78: 163- 167.
- [ 16 ] Yamaguchi M, Ogawa S, Nomoto Y, et al. Treatment outcome of nasal NK- cell lymphoma: a report of 12 consecutively- diag- nosed cases and a review of the literature [J]. *J Clin Exp Hematol* 2001; 41: 93- 99.
- [ 17 ] 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 [J]. *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1274- 1282.
- [ 18 ] Aviles A, Neri N, Fernandez R, et al. Nasal NK /T- cell lymphoma with disseminated disease treated with aggressive combined therapy [J]. *Med Oncol* 2003; 20: 13- 17.
- [ 19 ] Motoko Yamaguchi. Phase I study of dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L- asparaginase and etoposide ( SMILE ) chemotherapy for advanced- stage relapsed or refractory extranodal natural killer ( NK ) /T- cell lymphoma and leukemia [J]. *Cancer Science* 2008; 99: 1016- 1020.
- [ 20 ] Ye- Xing Li. Clinical features and treatment outcome of nasal- type NK /T- cell lymphoma of Waldeyer ring [J]. *Blood* 2008; 112: 3057- 3064.

( 编校: 宋飞 )

## 肿瘤放疗敏感性调节基因研究进展

李红梅<sup>1</sup>, 张晓田<sup>2</sup>

**【指示性摘要】**本文综述几个肿瘤放疗敏感性调节相关基因, 涉及 DNA 损伤的感受、DNA 损伤修复途径、氧化应激调节酶类和核转录因子, 包括 MRN 复合物、PUMA、P<sub>rx</sub> 家族、NF- $\kappa$ B 以及表观遗传标志的改变对肿瘤放疗敏感性的影响。

**【关键词】**MRN 复合物; PUMA; P<sub>rx</sub> 家族; NF- $\kappa$ B 凋亡

**【中图分类号】**R 730.55 **【文献标识码】**A

**DOI** 10.3969/j.issn.1672-4992.2011.02.70

**【文章编号】**1672-4992- (2011) 02- 0394- 04

肿瘤放疗是临床应用广泛且有效的肿瘤治疗手段之一, 它主要利用电离辐射 (包括 X 射线及放射性同位素发出的

$\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  射线等) 的生物效应杀灭肿瘤细胞, 从而达到治疗目的。但大剂量的电离辐射对人体的危害是显而易见的, 因此, 如何提高肿瘤的放疗敏感性, 同时能有效减少放射损伤, 是肿瘤放疗研究的目标。近年, 随着肿瘤生物学和放射肿瘤学等的发展, 针对肿瘤放疗敏感性相关基因的靶向治疗成为研究热点<sup>[1]</sup>。本文综述几个研究较多的放疗敏感性相关基因研究进展。

### 1 电离辐射的生物学效应和机制

作为贯穿性刺激因素, 电离辐射能导致肿瘤细胞膜、胞浆蛋白质和 DNA 的损伤、激活、下调甚至关闭某些基因的表达, 其结果是改变了某些生物大分子的特性, 干预了细胞膜、核和胞浆内的信号转导途径, 导致细胞周期阻滞、DNA 修复、氧化应激及细胞凋亡。因此, DNA 损伤感受器、细胞周期检

**【收稿日期】** 2010- 06- 28

**【修回日期】** 2010- 08- 31

**【作者单位】** 陕西省人民医院放疗科, 陕西 西安 710061

<sup>2</sup>西安交通大学医学院人体解剖与组织胚胎学系, 陕西 西安 710061

**【作者简介】** 李红梅 (1963- ), 女, 陕西泾阳人, 主管技师, 主要从事临床肿瘤放疗工作。E- mail: 2838hongnei\_lh@163.com

**【通讯作者】** 张晓田 (1973- ), 男, 陕西咸阳人, 讲师, 主要从事肿瘤放疗机制的基础研究。