

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.09.013

107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特点和预后分析

陈道光¹, 杨 瑜¹, 陈 刚², 吴君心³, 肖景榕⁴, 吴 晖¹, 何鸿鸣¹, 陈 英¹, 林剑扬¹, 邹思平¹

Clinical Characteristics and Prognostic Analysis of 107 Cases of Nasal NK/T-cell Lymphoma

CHEN Daoguang¹, YANG Yu¹, CHEN Gang², WU Junxin³, XIAO Jingrong⁴, WU Hui¹, HE Hong-ming¹, CHEN Ying¹, LIN Jianyang¹, ZOU Siping¹

1. Department of Lymphoma, Fujian Provincial Tumor Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350014, China, 2. Department of Pathology, 3. Department of Radiotherapy, 4. Department of Epidemiology
Corresponding Author: YANG Yu, E-mail: yangyu901@163.com

Abstract: Objective To retrospectively analyze the clinical characteristics and long-term treatment outcome of 107 cases of extranodal NK/T-cell lymphoma of nasal type (ENKTL) and investigate the prognostic factors. **Methods** One hundred and seven cases of patients with pathologically confirmed ENKTL who were admitted to Fujian Provincial Tumor Hospital from January 2002 to December 2010 were analyzed. Univariate analysis was firstly applied for each clinical and laboratory characteristic. The statistically significant factors were then included in multivariate analysis. **Results** In 107 patients, 74 were male and 33 were female (M:F = 2.2:1), with median age of 42 years (range, 9 to 83 years). The most common sites of involvement were nasal cavity (75 cases, 70%), followed by Waldeyer's ring (24 cases, 22%) and others (8 cases). Twelve cases (11%) involved in cervical lymph nodes and only 2 patients had bone marrow metastasis. According to the Ann Arbor staging system, 82% patients were staged as I/II, 83% had international prognostic index (IPI) of 0~1, and 52% presented with B symptoms. Twenty six patients received chemotherapy alone, 26 patients received radiotherapy alone, and the other 55 patients received radiochemotherapy. The complete response rate for all patients was 61% and the five-year survival rate was 47.2%. Multivariate Cox regression model analysis showed that age, stage and complete remission were all independent prognostic factors of NK/T cells lymphadenoma. **Conclusion** ENKTL is more often seen in male patients accompanied by B symptoms. Nasal cavity and Waldeyer's ring are the most common primary sites. Radiotherapy and chemotherapy are the main treatment. Age, stage and complete remission to primary treatment are independent prognostic factors.

Key words: Non-hodgkin lymphoma; Nasal NK/T-cell lymphoma; Univariate analysis; Multivariate analysis; Prognosis

摘要:目的 分析 107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特点,探讨影响预后的因素。**方法** 回顾性分析 2002 年 1 月—2010 年 12 月间福建省肿瘤医院收治的 107 例完整资料的鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者,将临床特点及实验室检查结果进行单因素分析,单因素分析有统计学意义的指标纳入多因素分析。**结果** 107 例患者男女比例为 2.2:1(74:33),年龄 9~83 岁,中位年龄 42 岁。原发部位:鼻腔 75 例(70%)、韦氏环 24 例(22%)、其他部位 8 例;伴颈部淋巴结受侵 12 例(11%)、骨髓侵犯 2 例;82% 为 Ann Arbor 分期 I/II 期;83% 国际预后指数评分为 0~1 分,52% 伴有 B 症状。单纯化疗 26 例、单纯放疗 26 例、化放疗综合治疗 55 例。初治完全缓解率 61%,5 年生存率 47.2%,多因素分析显示年龄、分期、近期疗效是 NK/T 细胞淋巴瘤的独立预后因素。**结论** 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤主要侵犯鼻腔和韦氏环,男性多见,常伴 B 症状,放化疗为其主要治疗手段,年龄、分期、近期疗效可作为预后参考因素。**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤;鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤;单因素分析;多因素分析;预后
中图分类号: R733.4 **文献标识码:** A

收稿日期:2012-08-28;修回日期:2012-10-29
作者单位:1. 350014 福州,福建医科大学教学医院 福建省肿瘤医院淋巴瘤内科,2. 病理科,3. 放射治疗科,4. 流病研究室
通信作者:杨瑜, E-mail: yangyu901@163.com
作者简介:陈道光(1970-),男,硕士,副主任医师,主要从事恶性淋巴瘤研究

0 引言
很长一段时间,鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤曾被描述为“坏死性肉芽肿”或“中线恶性网织细胞增生症”,在 1997 年的 REAL 淋巴瘤分类中,该病被命名为“血管中心性淋巴瘤”,2001 年 WHO 分类更名

为“结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型”。该病主要见于亚洲及部分南美地区,临床表现为鼻塞、面部肿物、发热等,局部组织坏死可形成溃疡、穿孔,伴有特殊恶臭。放化疗对只侵犯局部的早期病例疗效较好,而局部广泛、区域淋巴结浸润及远处播散病例疗效差,目前尚无标准治疗方法。收集我院 2002-2010 年经病理组织学确诊的 NK/T 细胞淋巴瘤 107 例,分析临床特点和远期生存情况,探讨预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 入选病例

2002 年 1 月—2010 年 12 月期间,收集在福建省肿瘤医院治疗的鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 107 例,入选病例均有完整的临床和随访资料,所有病例均经病理确诊,例行检查血常规、生化全套、心电图、CT 增强扫描、骨髓活检。

临床分期:鉴于绝大部分鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤为 Ann Arbor I/II 期,为了细化分期并进一步比较原发病灶外侵对预后的影响,我们结合 Ann Arbor 分期及中国医学科学院肿瘤医院分期原则^[1],将 Ann Arbor I 期依据肿瘤侵犯程度进一步分为 I 期和 I 期超腔,I 期定义为原发肿瘤局限于鼻腔或副鼻窦,未侵犯周围临近器官;I 期超腔指肿瘤直接侵犯临近器官或结构;II 期以上同 Ann Arbor 分期。

1.2 患者一般资料

107 例患者男女比例为 74:33 (2.2:1);年龄 9~83 岁,60 岁以上占 19 例,中位年龄 42 岁。按 ECOG 评分,PS 评分 0~1 分占 93%。原发部位:鼻腔 75 例(70%)、韦氏环 24 例(22%),软组织 2 例,舌、牙龈、喉、皮肤、宫颈、横结肠各 1 例;伴颈部淋巴结受侵 12 例(11%),82%为 Ann Arbor I~II 期,52%伴有 B 症状,31%(lactate dehydrogenase, LDH)升高,83%国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分为 0~1 分,19%伴有贫血,40%伴低蛋白血症,骨髓累及 2 例。

1.3 组织学及免疫组织化学检查

所有病例的病理诊断均严格按照 2001WHO 造血与淋巴组织恶性肿瘤病理与遗传学分类及诊断标准,经福建省肿瘤医院病理科会诊确认,所有入选病例均有 CD56 阳性表达,早期病例未行 EB 病毒原位杂交检测,部分后期 50 例病例经 EB 病毒原位杂交检测显示 EBER 阳性率 100%。

1.4 治疗方法

因所收集病例时间跨度达 10 年,107 例患者接受的治疗方式有差别,单纯化疗 26 例、单纯放疗 26 例、化放疗结合 55 例,放疗多采用高能光子线及高能电子线,中位剂量 55 Gy,照射范围包括瘤床及区域淋巴结引流区,按每天 1.8~2.0 Gy 常规分割照射。早

年化疗以 CHOP、EPOCH 方案为主,后期以 GDP、DICE 方案为主,I 期病例化疗 4 疗程,II 期以上化疗 6 疗程,化疗 2 疗程评价无效者改用放疗或更改方案,本组病例未采用干细胞移植支持下大剂量化疗。

1.5 近期疗效评价

疗效评价标准按国际淋巴瘤疗效评价标准执行,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。

1.6 随访

随访截至 2011 年 4 月 1 日,中位随访时间 22 (0.5~120)月。总生存时间为疾病确诊时间至死亡或末次随访的时间。

1.7 统计学方法

近期有效率的比较采用卡方检验,生存概率的估计采用 Kaplan-Meier 法,并用 Log rank 法对结果进行显著性检验。多因素分析采用 Cox 比例风险模型,运用 Forward LR 法对变量进行筛选,肿瘤导致的死亡为终点事件, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义,统计软件采用 SPSS11.0。

2 结果

2.1 近期疗效

107 例中,65 例 CR,32 例 PR,4 例 SD,6 例 PD。26 例接受单纯化疗的完全缓解率为 19%,26 例接受单纯放疗的完全缓解率为 65%,55 例接受化放疗的完全缓解率为 78%,单纯化疗完全缓解率最低,三者之间差异有统计学意义($P=0.000$)。单纯放疗和放化疗完全缓解率差异无统计学意义($P=0.220$)。截至随访日期,107 例中共死亡 51 例,生存 56 例,死亡原因均为疾病复发或进展。1、2、3 年生存率分别为 66.8%、61.5%、54.1%,5 年生存率为 47.2%,见图 1。

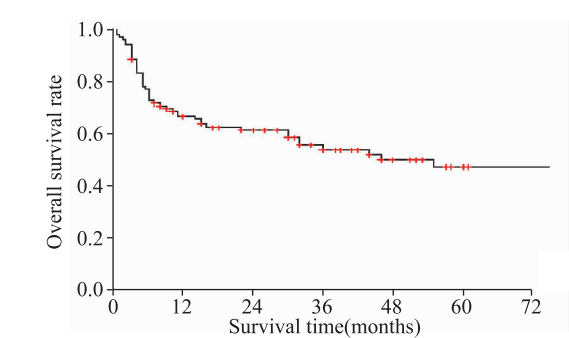


图 1 107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的总生存曲线
Figure 1 Overall survival curves of 107 cases of ENKTL

2.2 单因素生存分析

纳入单因素分析的临床特征包括:性别、年龄、原发部位、分期、B 症状、PS 评分、绝对淋巴细胞计数、治疗前血红蛋白、白蛋白(ALB)、LDH、IPI、治疗模式及近期疗效。结果显示年龄、分期、PS 评分、淋巴细胞计数、ALB、LDH、IPI、治疗模式及近期疗

效与预后相关,见表 1;依据新分期比较不同分期的生存曲线发现,与Ⅰ期比较超腔Ⅰ期生存情况较差,接近Ⅱ期,Ⅲ、Ⅳ期最差,见图 2。

表 1 107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤单因素分析结果

Factors	Number of patients	Median OS (months)	Log rank	P
Gender				
Male	74	46		
Female	33	/	0.43	0.511
Age(years)				
<60	88	92		
≥60	19	8	7.41	0.007
Originally involved site				
Nasal cavity	75	55		
Other sites	32	32	0.19	0.660
Stage				
I	37	/		
I(extra-cavity)	32	36	29.8	0.000
II	19	44		
III-IV	19	5		
B symptom				
Positive	56	44		
Negative	51	55	0.38	0.540
PS score				
0-1	100	55		
≥2	7	3	8.27	0.004
Lymphocyte count				
<1.0×10 ⁹ /L	19	10		
≥1.0×10 ⁹ /L	88	108	7.13	0.008
Hemoglobin				
<110 g/L	20	114		
≥110 g/L	87	464	0.20	0.655
Albumin				
<35 g/L	43	22		
≥35 g/L	64	108	4.45	0.035
Lactate dehydrogenase				
Normal	74	92		
Abnormal	33	11	6.43	0.011
International prognostic index				
<2	89	92		
≥2	18	5	12.69	0.000
Treatment modality				
Chemotherapy	26	9		
Radiotherapy	26	32	5.54	0.063
Chemoradiotherapy	55	92		
Response				
CR	65	108		
Non-CR	42	6	26.24	0.000

Note: ALB; albumin; LDH; lactate dehydrogenase; IPI; international prognostic index; CR; complete remission; “/”; undetected

2.3 多因素分析

以单因素分析中显示与预后相关的 9 个项目纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析,结果显示年龄、分期、近期疗效是 NK/T 细胞淋巴瘤的独立预后因素,见表 2。

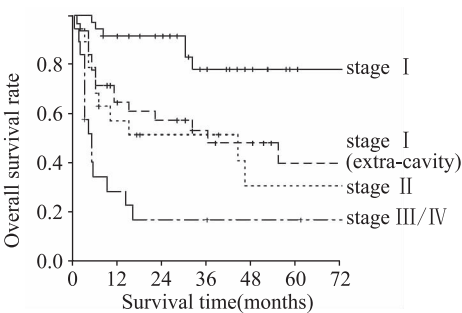


图 2 不同分期的鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤生存曲线
Figure 2 Overall survival curves of ENKTL with different stages

表 2 107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 Cox 模型多因素分析结果

Variate	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Age	1.507	0.390	14.911	1	0.000	4.513
Stage	0.872	0.181	23.349	1	0.000	2.393
PS	-0.271	0.665	0.166	1	0.684	0.762
LY	-0.542	0.387	1.964	1	0.161	0.581
ALB	-0.477	0.373	1.637	1	0.201	0.621
LDH	0.488	0.361	1.826	1	0.177	1.628
IPI	-0.874	0.507	2.968	1	0.085	0.417
Treatment	0.150	0.213	0.496	1	0.481	1.162
Response	1.893	0.386	24.011	1	0.000	6.643

Note: PS; ps score; LY; lymphocyte count; Treatment; treatment modality

3 讨论

鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤绝大部分原发于鼻腔及附近器官,目前文献把原发于鼻腔的结外 NK/T 细胞淋巴瘤定义为原型,而发生于鼻腔以外的具有相同病理学特征的命名为鼻型,统称为鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。国内多家医院报告^[2-4]发生于鼻腔以外的 NK/T 细胞淋巴瘤(extra nasal NK/T-cell lymphoma, ENK-TL)占 12%~15%左右,本组资料中来源于鼻腔 75 例,占 70%,韦氏环 24 例,占 22%,其他部位少见,因此,韦氏环是除鼻腔以外的好发部位,国际外周 T 细胞淋巴瘤研究组发现发生于鼻腔外的 ENKTL 预后较差^[5],本组资料中未发现有差异。本病以男性青壮年多见^[6],本组中男性患者为女性的 2 倍多,中位年龄 42 岁,82%病变局限于鼻腔及副鼻窦,但全身症状突出,包括 B 症状、低蛋白血症、贫血,经过有效的治疗,这些状况可改善。

目前本病治疗仍以放化疗为主,本组病例大部分接受联合放化疗,晚期病例以化疗为主,总的 5 年生存率为 47.2%,国内几家报告在 48%~74%^[7-9],较本组高,究其原因,主要是本组晚期病例较多占 18%。本研究对影响预后的因素进行探讨,发现年龄、分期、近期疗效是 ENKTL 的独立预后因素。

年龄超过 60 岁被认为是侵袭性淋巴瘤的一个不利预后因素^[10-11],在侵袭性淋巴瘤的国际预后指

数(IPI)评分中占 1 分,因为本身的伴发病及器官功能的衰退使其对治疗的耐受性明显下降,王朝阳等^[12]报告了 24 例 60 岁以上的早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤,肿瘤相关的 5 年生存率为 42%,4 例患者在治疗过程中死亡。本组资料中 60 岁以上病例 19 例,中位生存期仅 8 月。因此,针对高龄患者,应采取与年轻患者不同的治疗策略。

Ann Arbor 分期在 ENKTL 的预后作用意见不一,既有肯定价值的研究^[13-14],也有人认为对早期患者预后价值不大^[7],因该分期未能反映局部病变外侵程度,而有研究表明^[15]局部侵犯范围对远期生存有显著影响。本研究采用新分期分析后发现,分期是独立的预后因素,且细化分期后,Ⅰ期超腔与Ⅰ期相比预后较差,与Ⅱ期接近,提示Ⅰ期超腔及以上分期的病例需要更有效的治疗方案。

与其他类型的侵袭性非霍奇金淋巴瘤类似,近期疗效与 ENKTL 预后密切相关^[6,16],本研究显示,初治达到完全缓解者中位生存期 108 月,未完全缓解者中位生存期仅 6 月,差别显著。因此,对于初治患者,应该争取及早获得完全缓解,近年探索的含门冬酰胺酶的化疗方案^[17-18],不论是作为一线方案还是二线均取得较好疗效,值得进一步探索。另外,针对鼻腔为中心的好发部位,研究者参照头颈部实体瘤经验,应用与多药耐药无关的细胞毒药物联合同步放疗,显示出应用前景^[19]。

总之,鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤主要侵犯鼻腔和韦氏环,男性多见,全身症状较常见,放化疗为主要治疗手段,多因素分析年龄、分期、近期疗效为独立的预后因素,可作为预后的参考指标。

参考文献:

- [1] Li YX, Coucke PA, Li JY, *et al.* Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nasal cavity: prognostic significance of paranasal extension and the role of radiotherapy and chemotherapy[J]. *Cancer*, 1998, 83(3): 449-56.
- [2] Lin ZX, Gao Y, Huang HQ, *et al.* Long-term outcomes of patients with newly diagnosed NK/T-cell lymphoma treated by EPOCH regimen[J]. *Zhongshan Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ke Xue Ban)*, 2010, 31(2): 274-7. [林泽晓, 高岩, 黄慧强, 等. EP- OCH 方案一线治疗 NK/T 细胞淋巴瘤的长期随访结果报告 [J]. *中山大学学报 (医学科学版)*, 2010, 31(2): 274-7.]
- [3] Fang Y, Yang JM, Song XM, *et al.* Clinical study of 44 patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Zhongguo Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2010, 4(5): 583-90. [方圆, 杨建明, 宋献明, 等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床分析[J]. *中国临床医师杂志 (电子版)*, 2010, 4(5): 583-90.]
- [4] Li L, Liu YH, Zhuang HG, *et al.* Extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma: clinicopathologic and prognostic study of 55 cases[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2009, 38(4): 237-42. [李丽, 刘艳辉, 庄恒国, 等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床病理特征及预后分析[J]. *中华病理学杂志*, 2009, 38(4): 237-42.]
- [5] Au WY, Weisenburger DD, Intratumorachai T, *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(17): 3931-7.
- [6] Lee J, Suh C, Park YH, *et al.* Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-8.
- [7] Yao B, Li YX, Fang H, *et al.* Prognostic factors and treatment outcome in early stage nasal NK/T cell lymphoma[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2006, 27(4): 222-5. [姚波, 李晔雄, 房辉, 等. 116 例早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者的治疗结果和预后因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2006, 27(4): 222-5.]
- [8] Ma HH, Zhang HY, Qian LT, *et al.* Prognostic factors and long term treatment outcome of 71 cases of nasal NK/T cell lymphoma[J]. *Zhonghua Fang She Zhong Liu Xue Za Zhi*, 2008, 17(1): 7-10. [马辉辉, 张红雁, 钱立庭, 等. 71 例鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤放疗化疗和预后因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2008, 17(1): 7-10.]
- [9] Ruan HG, Wu M. The clinical treatment and prognostic factors of 60 nasal NK/T cell lymphoma patients[J]. *Shi Yong Ai Zheng Za Zhi*, 2009, 24(3): 291-3. [阮寒光, 邬蒙. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 60 例临床治疗和预后分析[J]. *实用癌症杂志*, 2009, 24(3): 291-3.]
- [10] Thieblemont C, Coiffier B. Lymphoma in older patients[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(4): 1916-23.
- [11] Bertini M, Boccomini C, Calvi R. The influence of advanced age on the treatment and prognosis of diffuse large-cell lymphoma (DLCL) [J]. *Clin Lymphoma*, 2001, 1(4): 278-84.
- [12] Wang ZY, Li YX, Wang H, *et al.* Unfavorable prognosis of elderly patients with early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma[J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(2): 390-6.
- [13] Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies[J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(4): 532-44.
- [14] Wu X, Li P, Zhao J, *et al.* A clinical study of 115 patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2008, 20(8): 619-25.
- [15] Ma HH, Qian LT, Pan HF, *et al.* Treatment outcome of radiotherapy alone versus radiochemotherapy in early stage nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Med Oncol*, 2010, 27(3): 798-806.
- [16] Pan ZH, Huang HQ, Lin XB, *et al.* Prognostic analysis of patients with Nasal-Type NK/T Non-Hodgkin's lymphoma — a report of 93 cases [J]. *Ai Zheng*, 2005, 24(12): 1493-7. [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) [J]. *癌症*, 2005, 24(12): 1493-7.]
- [17] Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, *et al.* 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 Sci*, 2008, 99(5): 1016-20.
- [18] Jaccard A, Gachard N, Marin B, *et al.* Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study[J]. *Blood*, 2011, 117(6): 1834-9.
- [19] 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(33): 5594-600.