

64 例早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效和预后分析

马辉辉 高 劲 张红雁 马 军 赵于飞 吴韦炜 刘云琴 钱立庭
安徽医科大学附属省立医院放疗科 (合肥市 230001)

摘要 目的: 回顾性分析 64 例早期原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者的疗效, 探讨其预后因素。方法: 收集 1993 年 6 月至 2005 年 10 月间收治的 64 例早期原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者的资料。根据 Ann Arbor 分期标准, 64 例患者均为 E/ E 期, 单纯放疗 23 例, 其余 41 例接受放、化联合治疗。单因素分析采用 Kaplan-Meier 法, 多因素分析运用 Cox 比例风险模型。结果: 全组中位生存时间 41 个月, 5 年总生存(OS) 率为 59.17%。单纯放疗组和联合化疗组 5 年 OS 率分别是 57.86% 和 61.45% ($P=0.47$), 二者对生存率影响无明显统计学差异。多因素回归分析表明, 治疗前 PS 评分 ≥ 2 分、初诊时病灶超腔、首程治疗完全缓解率(CR) 低是预后不良的独立因素。结论: 对早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的治疗, 放疗加 CHOP 方案化疗对远期生存率没有提高。治疗前 PS 评分、初诊时病灶是否超腔、首程治疗完全缓解率, 可作为判断鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤临床预后的参考指标。

关键词 鼻腔 非霍奇金淋巴瘤 NK/T 细胞 治疗 预后

Prognostic Factors and Long-term Treatment Outcome in 64 Cases of Early Stage Nasal NK/T-cell Lymphoma

Ma Huihui Gao Jin Zhang Hongyan et al

Department of Radiation Oncology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to
Anhui Medical University, Hefei

Abstract Objective: To retrospectively analyze the long-term treatment outcome of 64 cases of early primary nasal NK/T-cell lymphoma and to explore the prognostic factors. Methods: From July 1993 to October 2005, 64 cases of nasal NK/T-cell lymphoma were diagnosed and confirmed pathologically in our hospital. Data from these patients were retrospectively reviewed. According to the Ann Arbor staging classification, the 64 patients belong to stage E/ E. Twenty-three patients received radiotherapy alone, and the other 41 cases received chemotherapy combined with radiotherapy. Kaplan-Meier methods were applied in unifactorial analysis, and the Cox regression model was applied in multivariate analysis. Results: The median overall survival time was 41 months, and the 5-year overall survival (OS) rate was 59.17%. Those who received radiotherapy alone had a 5-year OS rate of 57.86% and for those who received radiotherapy combined with chemotherapy the 5-year OS rate was 61.45%. No significant difference was found ($P=0.47$). Multivariate analysis showed that Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) performance status (PS) score ≥ 2 , local tumor invasion out of the nasal cavity and lower complete response rate to the primary treatment were significant unfavorable independent prognostic factors. Conclusion: Chemotherapy combined with radiotherapy does not improve the survival of patients with early stage nasal NK/T-cell lymphoma. PS score before treatment, local tumor invasion out of the nasal cavity, and complete response rate to the primary treatment are independent prognostic factors.

Key words Nasal cavity Non-Hodgkin's Lymphoma
NK/T-cell Treatment Prognosis

原发于鼻腔、鼻窦的非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一种特殊类型淋巴瘤,发病率占全部恶性淋巴瘤的2%~10%^[1-3]。亚洲地区发病人群中,以NK/T细胞来源多见,见B细胞来源较少见^[1,3]。临床表现为结外器官侵犯,原发于鼻腔、口咽、硬腭等接近面部中线部位,以局部坏死性病理变化为主,患者出现鼻塞、涕血、面部肿胀及感染等症状和体征。以前曾诊断为“坏死性肉芽肿”、“血管中心性淋巴瘤”或“中线恶性网织红细胞增生症”现已证实为来源于NK/T细胞的淋巴瘤。本研究观察了64例早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者的疗效,并分析预后因素。

1 材料与方法

1.1 临床资料

筛选我院1993年6月至2005年10月收治资料较完整的71例原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤病例,均经病理检查证实,诊断为鼻腔坏死性肉芽肿或鼻腔NK/T细胞淋巴瘤。分期采用2002年AJCC/UICC的Ann Arbor分期标准, E期51例, E期13例,并排除 I期和 II期患者7例,共64例入组本研究。其中35例经免疫组化鉴定,证实NK/T细胞表面抗原CD45RO(+)、CD56(+)。全组患者中,男性36例,女性28例,性别比例为1.3:1;年龄15~80岁,中位年龄44岁。原发病灶局限于鼻腔者20例,超出鼻腔者44例。

1.2 治疗方法

23例接受单纯放射治疗,其余41例接受放、化疗联合治疗,即1~2个疗程化疗后加放疗,或者首程放疗中加化疗。放疗采用⁶⁰Co-线或6MV-X线外照射,照射野包括双侧鼻腔及前组筛窦、同侧上颌窦。肿瘤超鼻腔侵犯时,据CT或MRI检查结果,靶区包括受累区域。采用单纯鼻前野或鼻前野+双侧或患侧耳前野的设野方案。有29例超腔侵犯患者接受颈部淋巴引流区的照射。放疗剂量为45~60Gy,中位剂量54Gy,1.8~2.0Gy/次。化疗多采用CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松)方案,3~6个周期。少见方案有MCOP和ABVD。

1.3 近期疗效评价

在放疗或放化疗结束后1个月内进行评价,根据WHO的疗效评估标准,完全缓解(complete response, CR)定义为治疗后肿瘤完全消失持续1个月以上,部分缓解(partial disease, PR)指肿瘤的最大直

径消退50%以上,无变化(stable disease, SD)指肿瘤缩小不足50%,增大不超过25%。进展(progressive disease, PD)指肿瘤增大超过25%或出现新的病变。

1.4 随访和统计处理

采用门诊随访和电话随访。总生存期为治疗开始到死于任何疾病或最后随访的时间差。采用SPSS 11.5统计软件进行生存分析。用Kaplan-Meier法计算生存率,Log-rank法比较组间生存率。多因素分析采用COX回归分析,运用Forward Wald法筛选变量。

2 结果

2.1 生存率

全组病例均获随访。2006年10月随访截止,中位随访时间40个月。全组病例无病生存34例,4例患者带瘤生存,生存时间6~156个月,中位生存时间41个月,3年、5年生存率分别为66.31%、59.17%。

2.2 近期疗效

全组患者均可评估疗效,达CR者52例(81.3%)。单纯放疗23例中达CR者16例,CR率为69.57%;PR者3例,PD者3例。41例放、化疗联合治疗患者,36人达CR,CR率87.80%。PR者1例,PD者4例。两种治疗模式CR率无显著性差异($P=0.42$)。疗效达CR者5年生存率为72.11%,未达CR者中位生存期27个月(21.37~32.63个月)。

2.3 预后因素分析

单因素分析结果显示:PS评分、超腔侵犯、B症状、治疗前血红蛋白浓度,近期疗效与生存预后之间有关联性(表1)。利用COX比例风险模型,对这些与预后相关的指标进行分析,结果表明:PS评分、超腔侵犯、首程治疗CR率是鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者的独立预后因素(表2)。

2.4 治疗失败模式

全组共有18例在治疗中进展或治疗后复发。其中7例在治疗中进展,对其行挽救治疗,效果较差。11例治疗后复发。随访发现远处失败12例(66.67%),局部失败10例(55.56%),颈部区域淋巴结转移失败2例。远处失败以结外器官侵犯多见,共11例,发生在皮肤4例、肝脏2例、骨髓2例、脑2例,肺、脾、睾丸各1例。多器官侵犯2例。3例发生远处淋巴结转移。

| 表 1 64 例早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床指标单因素分析 | | | | |
|-------------------------------------|----|------|------------|-------|
| 因素 | 例数 | 死亡例数 | 5 年生存率 (%) | P |
| 性别 | | | | |
| 男 | 36 | 16 | 58.26 | 0.526 |
| 女 | 28 | 10 | 60.07 | |
| 年龄(岁) | | | | |
| <60 | 54 | 21 | 63.72 | 0.168 |
| 60 | 10 | 5 | 32.44 | |
| PS | | | | |
| 0-1 | 60 | 22 | 61.20 | 0.000 |
| 2 | 4 | 4 | — | |
| 超腔侵犯 | | | | |
| 是 | 44 | 23 | 45.14 | 0.002 |
| 否 | 20 | 3 | 87.88 | |
| IPI | | | | |
| 1 | 57 | 22 | 62.46 | 0.125 |
| 2 | 7 | 4 | 33.33 | |
| Ann Arbor 分期 | | | | |
| | 51 | 18 | 62.38 | 0.066 |
| | 13 | 8 | 47.47 | |
| LDH | | | | |
| 正常 | 55 | 21 | 63.21 | 0.207 |
| 升高 | 9 | 5 | 35.10 | |
| B 症状 | | | | |
| (+) | 34 | 10 | 34.00 | 0.003 |
| (-) | 30 | 16 | 75.27 | |
| 血红蛋白(g/L) | | | | |
| 110 | 51 | 17 | 67.69 | 0.000 |
| <110 | 13 | 9 | 26.04 | |
| 近期疗效 | | | | |
| 完全缓解(CR) | 52 | 16 | 72.11 | 0.000 |
| 未完全缓解 | 12 | 10 | — | |
| 治疗模式 | | | | |
| 放疗 | 23 | 10 | 57.86 | 0.469 |
| 联合放化疗 | 41 | 16 | 61.45 | |

| 表 2 64 例早期鼻腔NK/T 细胞淋巴瘤 COX 模型多因素分析 | | | | | |
|------------------------------------|----------|-------|------------|------------|-------|
| 相关因素 | 回归系数 (B) | 标准误 | 危险度 Exp(B) | 统计量 (Wald) | P |
| PS 评分 | 4.217 | 1.158 | 67.842 | 13.268 | 0.000 |
| 超腔侵犯 | 1.509 | 0.639 | 4.523 | 5.582 | 0.018 |
| 近期疗效 | 3.265 | 0.617 | 26.179 | 27.964 | 0.000 |

3 讨论

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 将其更名为结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type)。文献报道, 该型淋巴瘤化疗

CR 率低, 为 8%~49%^[3,4-6]。以蒽环类为主的化疗方案疗效差, 单纯化疗疗效差, 联合放化疗疗效较好^[4]。韩国 Kim 等报道, 在 143 例 / 期头颈部血管中心性淋巴瘤中, 单纯放疗组和综合治疗组的 5 年 OS 率分别为 38%, 35%, 综合治疗未提高生存率。主要的治疗失败是局控失败, 而传统的全身性化疗未减少局部失控率和全身性转移^[5]。国内 Li 等报道 105 例 E/ E 期病例, 31 例单纯放疗, 71 例放化综合治疗, 3 例化疗, 5 年 OS 率和无进展生存率分别为 71%、59%, 首程放疗比化疗可取得较高 CR 率。目前许多学者认为对 E/ E 期患者的治疗策略以放疗为主, 综合治疗未见提高远期生存率^[3,6-8]。本组资料显示, 单纯放疗组和联合放化疗组 5 年 OS 率分别是 57.86%和 61.45%(P=0.47), 二者无统计学差异。为探索新的化疗方案, Lee 报道, 采用 IMEP(异环磷酰胺+甲氨喋呤+足叶乙甙)为一线化疗方案, 对 E/ E 期患者化疗后联合放疗, 取得较好 CR 率^[9]。

本研究显示, 治疗前患者 PS 评分, 初诊症状超腔, 首程治疗后近期疗效是独立的预后因素。治疗前 PS 评分对预后有重要影响, 与部分报道一致^[2,4,8]。Cheung 等报道 79 例 / 期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤, 发现 PS<2 分和 Ann Arbor E 期对 5 年 OS 率和无病生存率有显著预后意义^[3]。

研究表明, 初诊时超腔侵犯患者的远期生存率明显降低。笔者以为这可能与鼻腔毗邻的重要解剖结构有关, 患者中局部失败病历并不少见。Tae 等认为, 局部肿瘤侵犯远比 IPI 对预后更有意义, 是 E/ E 期患者最重要的预后因素^[10]。相关报告亦支持肿瘤局部侵犯范围对 5 年 OS 率和局控率有显著影响^[1,2,7]。

本研究显示首程治疗 CR 率与生存率之间有显著相关性(P<0.001)。Kim 等报道, 143 例 / 期头颈部血管中心性淋巴瘤的预后因素分析显示, 近期 CR 率是最重要预后因素^[5]。关于肿瘤细胞的生物学特点与近期疗效的 CR 率, Shim 等人研究发现该病患者瘤灶内 COX-2 表达阳性的比表达阴性的患者治疗后 CR 率明显较低^[11]。姜余梅等报道, 耐药基因相关蛋白拓扑异构酶、谷胱甘肽-S 转移酶和肺耐药相关蛋白与该病化疗疗效有关^[12]。寻找该型淋巴瘤的放化疗抗拒基因, 为分子靶向治疗提供依据, 是今后的研究新方向。

文献报道国际预后指数(international prognostic index, IPI)对远期生存的预后意义不一致^[3,4,10,13]。本组资料未证实 IPI 的预后意义, 可能因为本组为早期病例, 且多数患者 IPI 为 0~1 分, 属于低危组, 2 分的仅 7 例。且 IPI 中包括的高龄, Ann Arbor 分期较

晚等危险因素,在本组资料中未见预后相关性。

总之,鼻腔NK/T细胞淋巴瘤是恶性度很高的淋巴瘤亚型,临床上亟待探索更为有效的治疗药物和新的治疗方式,以提高首程治疗的CR率,改善远期生存率。

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): 449~456
- 2 张小建 蒋国梁 曹军宁 鼻腔非霍奇金淋巴瘤的综合治疗[J].中华放射肿瘤学杂志,2000,9(3):162~165
- 3 Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 54(1): 182~190
- 4 Lee J, Kim WS, Park YH, et al. Nasal-type NK/T-cell lymphoma: clinical features and treatment outcome [J]. Br J Cancer, 2005, 92(7): 1226~1230
- 5 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 [J]. Radiother Oncol, 2001, 61(3): 261~269
- 6 Kim WS, Song SY, Ahn YC, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]? Ann Oncol, 2001, 12(3): 349~352
- 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):1493~1497

- 8 Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage (E) and (E) nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(1): 181~189
- 9 Lee KW, Yun T, Kim DW, et al. First-line ifosfamide, methotrexate, etoposide and prednisolone chemotherapy +/- radiotherapy is active in stage / extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(7):1274~1282
- 10 Kim TM, Park YH, Lee SY, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage E/ E extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Blood, 2005, 106(12): 3785~3790
- 11 Shim SJ, Yang WI, Shin E, et al. Clinical significance of cyclooxygenase-2 expression in extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1): 31~38
- 12 姜余梅,刘卫平,唐琼兰,等.鼻NK/T细胞淋巴瘤耐药基因相关蛋白的检测[J].中国肿瘤临床,2004,31(2):74~77
- 13 Chom 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(1): 216~221

(2007-05-18 收稿)

(2007-07-16 修回)

(董恒磊校对)

《中国肿瘤临床》编辑部诚聘审稿专家

《中国肿瘤临床》系中国科协主管,中国抗癌协会主办,天津市肿瘤医院、肿瘤研究所承办与出版的全国性期刊。创刊于1963年3月,是全国创刊最早的肿瘤学术刊物,有着悠久的学术和人文底蕴。40多年来,期刊始终严格遵循求实、求精、求快的办刊原则,体现引导创新、关注前沿、突出临床、讲求实用的办刊特色,不断缩短刊期,于2004年改为半月刊。目前稿件来源更加丰富,数量和质量不断提高。为了缩短稿件的平均周转时间,保证文章的时效性,本刊编辑部决定扩大审稿专家的规模,特向全国公开招聘优秀审稿专家,以适应期刊的发展。

凡符合以下条件者,请下载并填写表格(下载网址:www.qjco.cn),同时将您的个人简历一起通过电子邮件发送到编辑部邮箱(qjco@qjco.cn),务必详细说明您擅长审阅的专业范围。

审稿专家的基本条件:1)热爱审稿工作。2)具有副高及以上职称,或者已获博士学位的中级职称人员。3)能够及时审阅稿件,并按时寄回编辑部。

您的材料经审核录用后,您将会收到本刊向您颁发的审稿专家证书。同时,您将享受以下待遇:1)您撰写的论文免收处理费。2)您推荐的论文只送一审,您的意见可以作为编委会定稿讨论的参考。3)每期赠送杂志一册。