

结外 NK/T 细胞淋巴瘤预后相关因素分析

李筱丹, 夏瑞祥, 刘沁华

摘要 目的 从临床指标、免疫组化等不同角度来探讨结外 NK/T 细胞淋巴瘤(ENKTL)的预后相关因素。方法 收集 85 例经病理确诊的结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床随访资料,将临床特征指标[Ann Arbor 分期、体能状况(PS)评分、国际预后指数(IPI)评分、B 组症状、有无骨髓浸润、首次治疗有无完全缓解(CR)]、外周血指标(血常规、生化、免疫)以及免疫组化指标收集起来,单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,多因素分析采用 Cox 比例风险模型分析,采用 χ^2 检验方法对双因素相关性进行分析,探讨这些指标对 ENKTL 预后的影响。结果 全组患者中,1 年生存人数 50 例,3 年生存人数 27 例,5 年生存人数 14 例,1、3、5 年总生存率分别为 58.8%、31.8%、16.5%。有无 B 组症状、Ann Arbor 分期、IPI 评分、PS 评分、有无骨髓侵犯、首次治疗是否 CR、血红蛋白计数、血小板计数、前白蛋白、铁蛋白、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶以及 β_2 微球蛋白均是影响结外 NK/T 细胞淋巴瘤不良预后的单因素。首次治疗有无 CR 以及 PS 评分、血小板计数是影响结外 NK/T 细胞淋巴瘤的独立预后因素。结论 低前白蛋白血症、高铁蛋白、高谷草转氨酶、骨髓侵犯

均与 ENKTL 不良预后相关,其中首次治疗有无 CR、PS 评分以及血小板计数可以作为影响 ENKTL 预后的独立因素指标。

关键词 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 临床指标; 免疫组化; 预后生存

中图分类号 R 733.41

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2020)02-0300-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.02.029

结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, ENKTL)是一种恶性程度很高的外周 T 细胞淋巴瘤亚型,常常伴有 CD56 和 CD3 阳性,在全部淋巴瘤中发病率并不高,具有明显的地域差异性,在拉丁美洲、亚洲以及南美洲的男性人群中比较高发^[1]。不同分期的患者因治疗方式不同,预后有所差异,早期患者(Ann Arbor 分期 I ~ II 期)多采用单放疗或放化疗结合的方式,晚期患者(III ~ IV 期)多采用姑息性化疗的方式,病情进展快、易复发,仅少部分患者对化疗有良好的反应^[2],多数患者死于肿瘤的转移,因此,对 ENKTL 患者的预后进行准确的评估至关重要。目前,临床上常用的预后评估模型有国际预后指数(international prognostic index, IPI)、韩国预后指数(Korean prognostic index, KPI),

2019-08-13 接收

基金项目: 安徽高校自然科学研究重大项目(编号: KJ2018ZD020)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院血液内科,合肥 230000

作者简介: 李筱丹,女,硕士研究生;

夏瑞祥,男,教授,硕士生导师,责任作者, E-mail: xrx2041@163.com

in the BMI weight loss group and the normal group was higher than that in the overweight or obesity group ($P < 0.0001$). The incidence of sarcopenia was the highest in the BMI weight loss group, and there was no significant difference in the incidence of sarcopenia between the overweight and obesity groups ($P > 0.05$). ⑤ The age of RA patients with sarcopenia was higher than that of RA patients without sarcopenia, and the BMI of RA patients with sarcopenia was lower than that of RA patients without sarcopenia ($P < 0.05$). ⑥ There was a statistically significant difference in the BMI between the RA with sarcopenia and RA without sarcopenia ($\chi^2 = 82.437$, $P < 0.0001$). The BMI weight loss and normal percentage in the RA with sarcopenia were higher than those in RA without sarcopenia; and the BMI overweight and obesity percentage in the RA with sarcopenia were less than those in RA without sarcopenia ($P < 0.01$). ⑦ Multivariate logistic regression analysis showed that referring to the RA patients in the normal BMI group, the risk of sarcopenia in the weight loss group was increased, while the risk of sarcopenia in the overweight or obesity group was reduced; in addition, protein content was a protective factor for sarcopenia in RA patients, age and body fat percentage were risk factors for sarcopenia in patients with RA. **Conclusion** The incidence of sarcopenia is higher in patients with RA. BMI is a protective factor for the incidence of sarcopenia in patients with RA.

Key words rheumatoid arthritis; sarcopenia; body mass index

但缺乏一定的特异性。现采用回顾性分析的方式,对 85 例 ENKTL 患者的临床资料进行随访,从免疫组化、临床特点等不同角度来探讨 ENKTL 的预后相关因素^[3-4]。

1 材料与方法

1.1 病例资料 收集 2009 年 3 月~2019 年 3 月就诊于安徽医科大学第一和第二附属医院的 85 例 ENKTL 患者,所有患者均经病理科会诊,符合 WHO 造血与淋巴组织恶性肿瘤病理与遗传学分类及诊断标准,并且初诊时有鼻腔新生物产生或者头颈部相关淋巴结肿大等临床表现,临床资料完整。本研究中的 85 例患者,均无严重的其他脏器基础疾病,男性 60 例,女 25 例,21~82(51.9±14.3)岁。根据 Ann Arbor 分期标准,I 期 40 例,占 47.1%;II 期 14 例,占 16.5%;III 期 8 例,占 9.4%;IV 期 23 例,占 27.0%。按照体能状态(performance status, PS)评分:0~1 分 58 例,占 68.2%;2~4 分 27 例,占 31.8%。按照 IPI 评分:0~1 分 49 例,占 57.6%;2~4 分 36 例,占 42.4%。有 B 组症状的 37 例,占 43.5%。骨髓浸润的 16 例,占 18.8%。

1.2 治疗方法 入选的 85 例患者采用 3 种治疗模式(①单纯放疗;②放疗+化疗;③单纯化疗)根据 Ann Arbor 分期,I 期和 II 期患者多采用放化疗相结合的方式,部分患者可行单纯放疗;III 期和 IV 期的晚期患者多采用单纯化疗,部分行姑息治疗。化疗方案主要分为 2 类:含有左旋门冬酰胺酶的方案和不含左旋门冬酰胺酶的方案。放疗多采用高能光子线及高能电子线,中位剂量 50 Gy,照射范围包括原发瘤床以及部分淋巴结引流区域。行单纯放疗的 10 例,放化疗相结合的 52 例,单纯化疗的 23 例。

1.3 疗效评价方式 疗效评价分为总生存期和近期临床疗效,总生存期(overall survival, OS)指的是患者入院后第一次疾病确诊到末次随访或死亡的时间间隔,随访方式包括电话随访、门诊随访或者住院复查;复查的方式包括血项检测(血常规、生化、肿瘤指标、止凝血功能等)、影像学检查(头颈胸腹 CT、PET CT、头颈 MRI、淋巴结超声等)、骨髓细胞学+活检。近期临床疗效的评价则是根据 WHO 评价标准,分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progression disease, PD)。CR 的定义:经过治疗后,肿瘤完全消失并且持续 1 个月以上;PR 的定义:经过治疗后,肿瘤的最大直径消退至少

50%以上。随访截止的时间为 2019 年 3 月 1 日。

1.4 临床及病理测量指标 收集 85 例患者首次入院治疗前的血常规指标(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血红蛋白、血小板)、生化指标(白蛋白、前白蛋白、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶、胆固醇、谷丙转氨酶、谷草转氨酶)、免疫($\beta 2$ 微球蛋白、铁蛋白)等临床检测指标,以及病理科借阅经过核查确诊的 Ki-67 指数、EBER 等免疫组化指标。

1.5 统计学处理 将 85 例患者的性别、年龄、Ann Arbor 分期、PS 评分、IPI 评分、B 组症状、有无骨髓浸润、首次治疗有无 CR、临床检测指标以及病理指标等纳入单因素分析,影响预后的单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,经过单因素分析有相关性的变量纳入多因素分析,多因素分析采用 Cox 比例风险模型,采用 χ^2 检验方法对双因素相关性进行分析,所有数据均采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ENKTL 生存情况 截至 2019 年 3 月 1 日(随访结束日期),85 例患者中,中位生存时间为 27.0 个月,所有患者中生存 63 例,死亡 22 例,死亡人数占全组的 25.9%,死亡患者的死亡原因,经过电话随访和既往病历的回顾分析,均为疾病复发或者进展,排除其他脏器基础疾病的影响。全组患者中,50 例生存 1 年,27 例生存 3 年,14 例生存 5 年,1、3、5 年总生存率分别为 58.8%、31.8%、16.5%。男性患有 60 例,占全组患者的 70.6%,平均生存时间 30.0 个月,女性患者 25 例,占全组患者的 29.4%,平均生存时间 34.6 个月。

2.2 影响 ENKTL 预后的单因素分析 将所有患者的临床指标:血常规指标、生化指标、免疫指标、免疫组化指标(EBER、Ki-67)以及年龄、Ann Arbor 分期、IPI 评分、PS 评分、有无骨髓浸润情况、首次治疗有无 CR、治疗模式等纳入单因素分析,评估各单指标对 ENKTL 预后的总生存率是否有统计学意义可通过 P 值的大小来衡量。根据表 1 和表 2 数据,可得出结果:Ann Arbor 分期、有无 B 组症状、IPI 评分、PS 评分、有无骨髓侵犯、首次治疗是否 CR、血小板、血红蛋白、前白蛋白、铁蛋白、谷草转氨酶、乳酸脱氢酶以及 $\beta 2$ 微球蛋白均是影响 ENKTL 不良预后的单因素。

2.3 影响 ENKTL 预后的多因素分析 将表 1、2 中通过单因素分析显示与 ENKTL 预后相关的几个

表1 ENKTL 患者临床特征的单因素分析

因素	百分比(%)	Log-rank 检验值	P 值
性别			
男	70.6	1.909	0.117
女	29.4		
Ann Arbor			
I - II 期	63.5	17.583	<0.001
III - IV 期	36.5		
AB 分组			
A 组	56.5	4.619	0.032
B 组	43.5		
IPI 评分			
0 ~ 2 分	70.6	18.838	<0.001
3 ~ 5 分	29.4		
PS 评分			
0 ~ 1 分	68.2	33.317	<0.001
2 ~ 4 分	31.8		
有无骨髓侵犯			
有	18.8	32.705	<0.001
无	81.8		
首次治疗是否 CR			
是	42.4	12.672	<0.001
否	57.6		
化疗方案中是否含左旋门冬酰胺酶			
是	65.3	3.275	0.070
否	34.7		
Ki-67			
>40%	81.2	0.146	0.702
≤40%	18.8		
EBER			
阳性	70.0	4.668	0.031
阴性	30.0		

表2 ENKTL 患者外周血检测指标的单因素分析

临床指标	百分比(%)	Log-rank 检验值	P 值
血小板($\times 10^9$ /L)			
>150	61.2	10.007	0.002
≤150	38.8		
血红蛋白(g/L)			
>120	48.2	4.22	0.040
≤120	51.8		
白蛋白(g/L)			
>40	29.4	2.857	0.091
≤40	70.6		
前白蛋白(mg/L)			
>200	49.4	9.601	0.002
≤200	50.6		
铁蛋白(μ g/L)			
正常	38.8	6.635	0.010
异常	61.2		
谷丙转氨酶(U/L)			
正常	62.4	3.158	0.076
升高	37.6		
谷草转氨酶(U/L)			
正常	74.1	13.742	<0.001
升高	25.9		
乳酸脱氢酶(U/L)			
正常	65.9	25.392	<0.001
升高	34.1		
β 2 微球蛋白(mg/L)			
正常	42.4	20.193	<0.001
升高	57.6		

表3 ENKTL 患者预后多因素分析

因素	B	SE	P	RR	95% CI
首次治疗有无 CR	1.866	0.76	0.014	6.462	1.458 ~ 28.64
PS 评分	1.223	0.307	0.000	3.398	1.86 ~ 6.208
血小板	-0.008	0.004	0.028	0.992	0.985 ~ 0.999

影响指标纳入 Cox 比例风险模型进行多因素分析, 结果可见: 首次治疗有无 CR、PS 评分以及血小板计数是影响 ENKTL 的独立预后因素。见表 3。

3 讨论

ENKTL 是一种高度恶性的非霍奇金淋巴瘤, 不同的治疗方式与患者近期临床疗效关系密切, 根据本文表 3 的研究结果可见, 首次治疗有无 CR、PS 评分以及血小板计数可以作为 ENKTL 的独立预后因素, 有研究^[5]报道, 血小板的增多与多种实体肿瘤的不良预后有关, 血小板的增多和进一步活化可以帮助淋巴瘤细胞逃避机体的免疫监视。近年来, 有学者^[6]提出, 天冬氨酸相关代谢物在对天冬酰胺酶反应良好的患者中表达不同, 提示恶性肿瘤的依赖, 根据血清代谢组学, 建立了包括丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸和琥珀酸在内的天冬酰胺酶相关代谢(as-paraginase-associated metabolic, AsPm) 评分。AsPm 评分相关指标很容易从外周血中获得, 并能有效预

测对基于天冬酰胺酶的治疗方案的反应^[6]。

由表 1、2 以及图 1 可得出血小板、前白蛋白、铁蛋白、谷草转氨酶均是与 ENKTL 的预后相关性。谷草转氨酶是反映肝功能的主要指标, 前白蛋白和 PS 评分可以反映患者营养和体能状况, 前白蛋白半衰期比白蛋白短, 是蛋白更新转换的良好指标, 可以作为早期衡量化疗毒性反应和机体营养功能的敏感指标, 因此推测对血液肿瘤患者的血清前白蛋白水平进行分析, 可能具有重要意义。本研究显示, 前白蛋白(首次化疗前) 较低的 ENKTL 患者, 往往预后不佳, 且发现前白蛋白下降越多, 预后越差, 与 Park et al^[7]对淋巴瘤患者营养指标分析中发现前白蛋白可以评价患者肿瘤负荷并且与治疗相关毒性及生存状态的结果一致。国内外大量研究^[8-9]表明, 铁蛋白在一些炎症性疾病以及恶性肿瘤中均升高, 这是

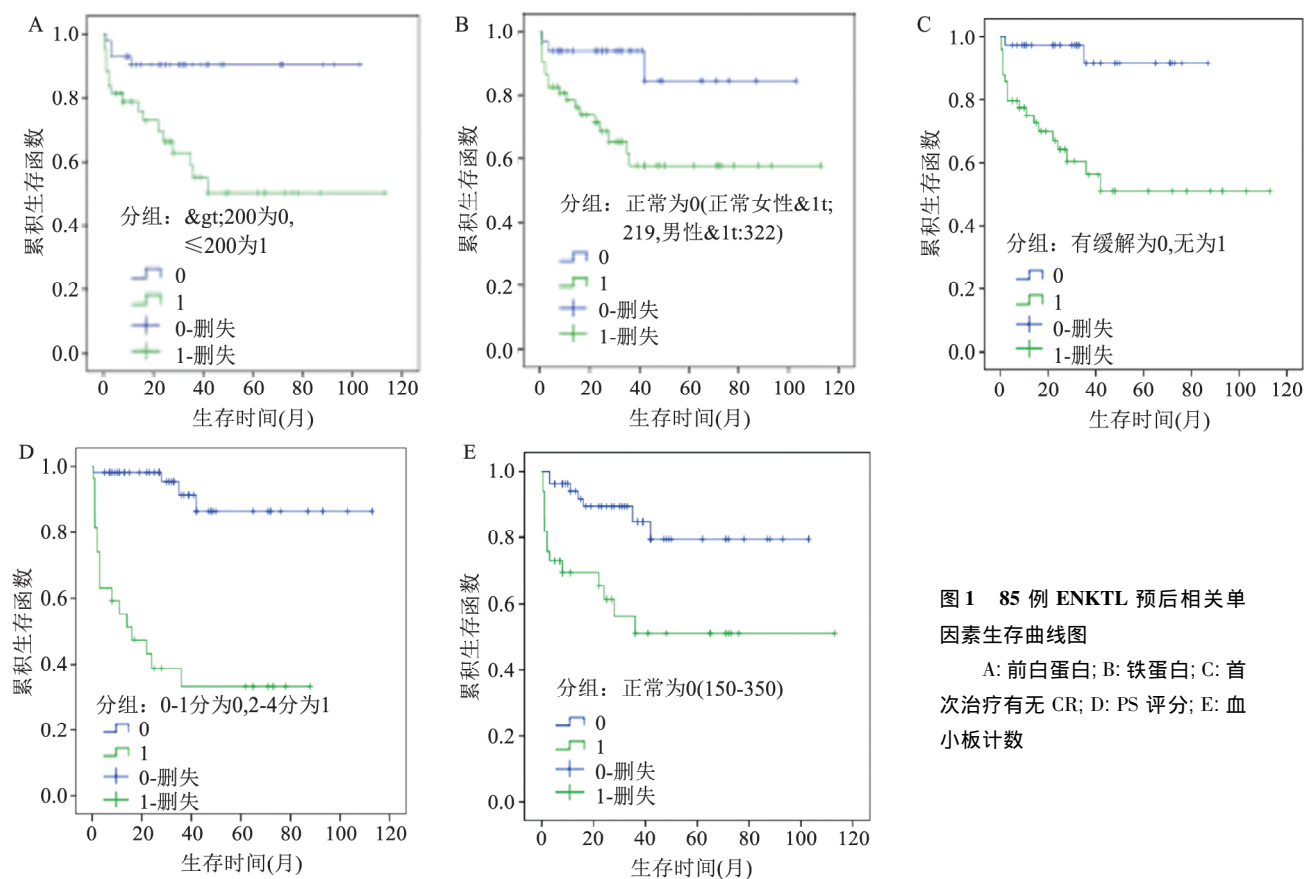


图1 85例ENKTL预后相关单因素生存曲线图

A: 前白蛋白; B: 铁蛋白; C: 首次治疗有无CR; D: PS评分; E: 血小板计数

由于机体免疫系统紊乱,造成肿瘤细胞合成释放铁蛋白的速率增加,清除率降低。因此,铁蛋白可以作为反映病情变化,了解肿瘤负荷,判断预后的指标,且与病程进展有关^[10]。

ENKTL的发病机制一直是血液病学者们近期讨论的热点,有研究^[11]利用多重组学分析技术,在ENKTL中发现了新的生物标志物和治疗靶点。通过靶向多组学变异,以天冬酰胺酶为基础的方案、免疫检查点抑制剂和组蛋白去乙酰化抑制剂可显著改善ENKTL患者的病情。多重组学分析技术,揭示了ENKTL在遗传、表观遗传、转录和代谢方面的异常,这些异常不仅与疾病的进展有关,而且还与临床管理有关。在未来,应进一步整合系统生物学技术,将疾病分为不同的分子指纹亚型,从而为ENKTL的靶向治疗奠定基础^[12-13]。

目前,关于ENKTL的治疗方案尚在探索中,日本有学者^[14]研制了一种新的颞浅动脉灌注化疗方案,并结合放射治疗,适合早期ENKTL的有效治疗,还有研究^[14-15]发现,PD-1/PD-L1通路是免疫阴性的检查点之一,它通过T细胞衰竭在肿瘤细胞免疫逃逸中起着重要作用。PD-1抑制剂在ENKTL中有很好的治疗作用,目前正在进行PD-1/PD-L1阻滞的

临床试验。因此,PD-1/PD-L1阻断剂对耐药ENKTL患者是一种较好的治疗方法。本研究尚存在一些不足之处,样本量相对较少,病历来源于相对局限的地域,不能对早期和进展期患者的预后分别进行统计学分析,因此还要继续增大样本量以确保数据的可靠性,尝试建立多中心研究来确保样本的全面性,努力为ENKTL患者建立一个更加经济可靠的预后模式,从而选择恰当的治疗方案来延长患者的生存寿命,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, et al. Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type [J]. Ann Oncol, 2010, 21(5): 1032-40.
- [2] Miyake M, Oliveira M V, Miyake M, et al. Clinical and otorhinolaryngological aspects of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2014, 80(4): 325-9.
- [3] 王存德,江波,王瑜,等.血清LDH值与非霍奇金淋巴瘤临床关系分析[J].肿瘤防治杂志,2003,10(7):730-1.
- [4] Jeon Y K, Kim J H, Sung J Y, et al. Epstein-Barr virus-positive nodal T/NK-cell lymphoma: an analysis of 15 cases with distinct clinicopathological features [J]. Hum Pathol, 2015, 46(7): 981-90.

- [5] Kim S J , Yoon D H , Jaccard A , et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre , retrospective analysis [J]. *Lancet Oncol* , 2016 , 17 (3) : 389 – 400.
- [6] Xu P P , Xiong J , Cheng S , et al. A phase II study of methotrexate , etoposide , dexamethasone and pegaspargase sandwiched with radiotherapy in the treatment of newly diagnosed , stage IE to IIE extranodal natural-killer/T-cell lymphoma , nasal-type [J]. *EBio-Medicine* , 2017 , 25 : 41 – 9.
- [7] Park S , Han B , Cho J W , et al. Effect of nutritional status on survival outcome of diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP [J]. *Nutr Cancer* , 2014 , 66 (2) : 225 – 33.
- [8] Vanarsa K , Ye Y , Han J , et al. Inflammation associated anemia and ferritin as disease markers in SLE [J]. *Arthritis Res Ther* , 2012 , 14 (4) : R182
- [9] Kowdley K V , Belt P , Wilson L A , et al. Elevated serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis among patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Hepatology* , 2012 , 55 (1) : 77 – 85.
- [10] 陈 峰 , 徐功立. $\beta 2$ -MG、LDH 及 SF 检测在非霍奇金淋巴瘤中的临床意义 [J]. *山东医科大学学报* , 2001 , 39 (4) : 375 – 7.
- [11] Xiong J , Zhao W L. Advances in multiple omics of natural-killer/T cell lymphoma [J]. *J Hematol Oncol* , 2018 , 11 (1) : 134.
- [12] Gallagher I J , Jacobi C , Tardif N , et al. Omics/systems biology and cancer cachexia [J]. *Semin Cell Dev Biol* , 2016 , 54 : 92 – 103
- [13] Hsieh J J , Le V , Cao D , et al. Genomic classifications of renal cell carcinoma: a critical step towards the future application of personalized kidney cancer care with pan-omics precision [J]. *J Pathol* , 2018 , 244 (5) : 525 – 37
- [14] Takahara M , Nagato T , Kishibe K , et al. Novel treatment for early-stage nasal natural killer/T-cell lymphoma: intra-maxillary arterial infusion chemotherapy with concomitant radiotherapy [J]. *Hematol Oncol* , 2017 , 35 (2) : 158 – 62.
- [15] Nagato T , Ohkuri T , Ohara K , et al. Programmed death-ligand 1 and its soluble form are highly expressed in nasal natural killer/T-cell lymphoma: a potential rationale for immunotherapy [J]. *Cancer Immunol Immunother* , 2017 , 66 (7) : 877 – 90.

Analysis of clinical indicators related to prognosis of exdranodal NK/T cell lymphoma

Li Xiaodan , Xia Ruixiang , Liu Qinhua

(*Dept of Hematology , The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University , Hefei 230000*)

Abstract Objective To discuss prognostic factors of exdranodal NK/T cell lymphoma from clinical indicators , immunohistochemistry and other perspectives. **Methods** The clinical follow-up data of 85 cases of exdranodal EN-KTL patients diagnosed by pathology were collected. Clinical indicators (Ann arbor staging , performance status score , international prognostic index score , symptoms of group B , bone marrow infiltration or not , complete remission or not after the first treatment or not) , peripheral blood indicators (blood routine , biochemical and immune) , immunohistochemistry , and genetic testing indicators were used. Kaplan-Meier method was used for univariate analysis. Cox proportional risk model was used for multivariate analysis , and χ^2 test was used to analyze the two-factor correlation , so as to explore the influence of these indicators on the prognosis of exdranodal NK/T cell lymphoma.

Results Among the patients in the whole group , 50 patients survived for 1 year; 27 patients survived for 3 years , and 14 patients survived for 5 years. The overall survival rates at 1 year , 3 years , and 5 years were 58.8% , 31.8% , and 16.5% . The presence or absence of symptoms in group B , Ann arbor staging , IPI score , PS score , presence or absence of bone marrow invasion , complete remission after the first treatment , hemoglobin count , platelet count , proalbumin , ferritin , aspartate transaminase , lactate dehydrogenase , and $\beta 2$ microglobulin were all single factors affecting the poor prognosis of extrapolecular NK/T cell lymphoma. Complete remission after the first treatment and PS score , platelet count were independent prognostic factors for extrapolecular NK/T cell lymphoma.

Conclusion Hypoproteinemia , high ferritin , high glutamic oxalacetic transaminase (AS) and bone marrow invasion were all associated with poor prognosis of extracellular NK/T cell lymphoma. Among these factors , the efficacy of the first treatment (with or without CR) and PS score , platelet count could be used as independent factor indicators affecting the prognosis of extracellular NK/T cell lymphoma.

Key words exdranodal NK/T cell lymphoma; clinical indicators; immunohistochemical; prognosis survival