

原发肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤 临床特征及生存分析

李焱^{1,2} 王小娟¹ 李亚妮¹ 王学红² 时永全¹ 陈敏¹

¹空军军医大学第一附属医院消化内科,西安 710032;²青海大学附属医院消化内科,西宁 810001

通信作者:陈敏,Email: yongheng_19860803@163.com

【摘要】 目的 回顾性研究原发肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)患者的临床特征、生存及影响预后的因素。方法 收集2009年1月至2019年12月就诊于空军军医大学第一附属医院诊断为肠道淋巴瘤的病例,从中筛选原发肠道ENKTL并收集患者资料进行回顾性分析。结果 在210例肠道淋巴瘤患者中,原发肠道ENKTL患者34例(16.2%),其中男26例,女8例,中位年龄45(20~69)岁,年龄≤60岁者占85.3%。主要症状:腹痛(76.5%)、腹泻(20.6%)、便血(29.4%)、腹部包块(2.9%),85.3%伴B症状,73.5%血清LDH升高。病变部位:大肠(52.9%)、小肠(29.4%)、大肠及小肠均受累(17.7%)。内镜分型:隆起型(8.8%)、溃疡型(32.4%)、弥漫型(2.9%)和混合型(55.9%)。Lugano分期I/II期24例(70.6%),IV期10例(29.4%)。组织病理免疫组化EBER阳性者占94.1%。中位生存时间为60 d。ECOG评分、血清LDH、IPI评分及是否有并发症影响患者的OS率(*P*值分别为0.037、0.009、0.002和0.000)。结论 原发肠道ENKTL多见于青中年男性,以腹痛最常见,常合并B症状,血清LDH多异常升高,病变多位于大肠,病灶主要呈混合型或溃疡型。IPI评分低危、无并发症者OS率较高。

【关键词】 原发肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤; 临床特征; 生存分析; 国际预后指数
基金项目:国家自然科学基金(81600443)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.005

Clinical characteristics and survival analysis of primary intestinal extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type

Li Yan^{1,2}, Wang Xiaojuan¹, Li Yani¹, Wang Xuehong², Shi Yongquan¹, Chen Min¹

¹Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, China; ²Department of Gastroenterology, the Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining 810001, China

Corresponding author: Chen Min, Email: yongheng_19860803@163.com

【Abstract】 Objective To retrospectively analyze the clinical features and survival analysis of primary intestinal extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type (ENKTL). **Methods** Patients with intestinal lymphoma at the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University were collected from January 2009 to December 2019, and those with primary intestinal ENKTL screened. The general situation, main symptoms, ECOG scale, lactic dehydrogenase (LDH), and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the serum, lesion site and form, numbers of extranodal invasion, Lugano stage, pathological features, and lifetime and survival outcomes were evaluated. **Results** In total, 34 patients with confirmed diagnosis of primary intestinal ENKTL were identified. The incidence rate of primary intestinal ENKTL is 16.2% (34/210). A total of 26 patients were men and 8 were women with the median age at diagnosis of 45 (range, 20 - 69) years and patients younger than 60 years account for 85.3%. It included abdominal pain (76.5%), diarrhea (20.6%), hematochezia (29.4%), and abdominal mass (2.9%), 85.3% with B-symptoms, and abnormally elevated LDH in the serum (73.5%). The lesion sites included large intestine (52.9%), small intestine (29.4%), and both of them (17.7%). The lesion forms were featured by mass (8.8%), ulcer (32.4%), diffuse infiltration (2.9%), and hybrid (55.9%). Lugano stage included stage I/II (70.6%) 24 patients and stage IV (29.4%) 10 patients. About 94.1% patients were EBER positive. The median survival time was 60 days. The overall survival rate had significant differences on ECOG scale, LDH in the serum, IPI score and complications (*P*=0.037, 0.009, 0.002, and 0.000, respectively).

Conclusion Primary intestinal ENKTL was commonly observed in men at young or middle age, and the most common symptom was abdominal pain, often with B-symptoms, abnormally elevated LDH in the serum. The most common site was the large intestine. The lesion forms were mainly featured by the hybrid and ulcer. It seemed that patients with IPI low-risk group and without any complication would have longer survival time.

【Key words】 Primary intestinal extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type; Clinical features; Survival analysis; International prognostic index

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81600443)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.005

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)是原发于淋巴结外的一种非霍奇金淋巴瘤(NHL),在我国 NHL 患者中约占9%,其原发部位多见于上呼吸道,以鼻腔最为常见^[1]。2%~10%的ENKTL原发于肠道^[2],恶性度高,预后极差。原发肠道ENKTL以消化道症状为主,患者往往首诊于消化科,内镜检查虽有阳性发现但缺乏特异性,且病变来源于肠道黏膜下淋巴组织,内镜活检阳性率低,临床上极易被误诊为肠结核、炎症性肠病等。本研究组回顾性分析了2009年1月至2019年12月就诊于空军军医大学第一附属医院的原发肠道ENKTL患者的临床资料及生存情况,以提高广大临床医师对此病的认知,降低此病的漏诊风险。

病例与方法

1. 病例:收集2009年1月至2019年12月空军军医大学第一附属医院收治的经内镜下活检或超声引导下穿刺组织病理、手术病理确诊为肠道淋巴瘤的患者,从中筛选出原发肠道ENKTL患者。

2. 方法:收集原发肠道ENKTL患者的临床资料,主要包括:(1)一般资料及临床症状:年龄、性别、确诊时间、主要症状、是否有B症状(发热、盗汗、体重减轻)、ECOG评分;(2)化验及检查:血清LDH、血清 β_2 -微球蛋白、内镜/手术下病变部位及形态特征(①隆起型:宽基底,表面光滑,亦可呈结节状突起,表面可有溃疡,局部肠蠕动减弱或消失;部分向肠外生长,腔内黏膜正常。②溃疡型:边缘不规则,底覆污苔等恶性溃疡表现;类似良性溃疡表现少见。③弥漫型:表现为肠壁广泛受累,类似脑回样变或广泛分布结节样病灶,黏膜面凹凸不平,呈细颗粒样,出现糜烂或溃疡,肠管蠕动消失,肠腔狭窄。④混合型:上述3种类型混合存在)、病理免疫组化结果、Lugano胃肠淋巴瘤分期;(3)风险预后:采用国际预后指数(IPI)、PINK模型;(4)随访:采用电话随访,随访截止时间为2019年12月28日,

中位随访时间77(31~600)d。

3. 统计学处理:采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。服从正态分布的定量资料用均数±标准差表示,呈偏态分布的定量资料用中位数(四分位数间距)表示,定性资料用频率表示。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间生存分析的比较采用Log-rank检验。采用Cox回归模型进行预后危险因素分析,单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入Cox多因素分析。

结 果

1. 一般资料:近11年空军军医大学第一附属医院病理确诊的肠道淋巴瘤患者共210例,原发肠道ENKTL患者34例(16.2%),其中男26例(76.5%),女8例(23.5%),中位发病年龄45(20~69)岁,≤60岁者29例(85.3%),>60岁者5例(14.7%);主要表现为腹痛者26例(76.5%),腹泻者7例(20.6%),便血者10例(29.4%),腹部包块1例(2.9%);出现B症状者29例(85.3%),其中发热23例,盗汗7例,消瘦10例。16例患者检测了血清 β_2 -微球蛋白,水平为 (3.60 ± 1.36) mg/L。ECOG评分≥2分者29例(85.3%)。血清LDH异常升高者25例(73.5%)。组织来源:内镜组织活检16例(47.1%)、手术病理13例(38.2%)、普通超声引导腹腔结节穿刺病理5例(14.7%)。病变部位位于小肠者10例(29.4%),位于大肠者18例(52.9%),大肠及小肠均受累者6例(17.7%)。病变分型:隆起型3例(8.8%),溃疡型11例(32.4%),弥漫型1例(2.9%),混合型19例(55.9%)。结外受侵部位<2个者23例(67.6%),≥2个者11例(32.4%)。Lugano胃肠淋巴瘤分期I/II期24例(70.6%),IV期10例(29.4%)。IPI评分0~1分7例,2分12例,3分12例,4~5分3例。PINK模型低危0例,中危19例(55.9%),高危15例(44.1%)。合并严重并发症者20例(58.8%),其中穿孔9例(26.5%),出血4例(11.8%),梗阻7例

(20.5%)。因严重并发症行急诊手术者16例(80%),其中术后死亡15例(93.75%)。

2. 生存分析:3例患者失访。17例患者确诊后行化疗,化疗患者采用CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案或CHOP联合利妥昔单抗(R-CHOP)方案。2例患者口服中药治疗,具体不详。至随访结束,共24例(70.6%)患者死亡,存活7例。存活患者中,2例口服中药治疗,5例患者化疗。2例患者化疗后复查肠镜,镜下病变愈合时间分别约为18个月和6个月,镜下表现为病变缩小、愈合,肠壁瘢痕及假性息肉形成。3例患者于外院化疗,未复查肠镜。患者的中位生存期为60 d,生存曲线见图1。

分析各因素对患者生存情况的影响,Cox回归模型单因素分析结果显示,两组ECOG评分、LDH、IPI评分、是否存在严重并发症的差异有统计学意义

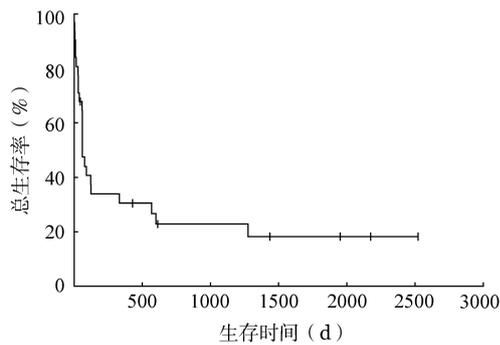


图1 34例肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者的总生存曲线

($P < 0.1$)。将以上4项危险因素进一步纳入Cox多因素分析,结果显示,仅是否存在严重并发症的差异有统计学意义($P = 0.039$)(表1)。

ECOG评分0~1分组的总生存(OS)率高于2~4分组(60.0%对15.4%, $P = 0.037$),LDH正常组的OS率高于LDH升高组(62.5%对8.7%, $P = 0.009$),IPI评分低危组(0~1分)的OS率高于非低危组(100%对4.0%, $P = 0.002$),无严重并发症组OS率高于有严重并发症组(46.2%对5.6%, $P = 0.000$)。

讨论

ENKTL是一种少见的结外NHL,原发肠道ENKTL更为罕见,患者多以消化道症状首发,早期内镜检查可为疾病诊治提供重要线索。但本病临床症状及内镜表现缺乏特异性,且异型淋巴细胞常分布于肠道黏膜下层并向固有肌层浸润进展,有时可突破浆膜层,故内镜下活检钳取组织病理阳性率低^[3-6],极易被误诊或漏诊为肠结核、炎症性肠病等^[7]。因其恶性度高,容易合并消化道大出血、穿孔等严重并发症,预后极差^[8-9]。本中心11年间确诊210例肠道淋巴瘤,其中原发肠道ENKTL 34例,为目前国内该类型淋巴瘤样本量最大的回顾性研究,旨在通过归纳本病临床特征,使广大医师重视本病早期诊治、改善预后。

研究结果提示本病多见于中青年男性,与国内

表1 影响34例肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者总生存的单因素及多因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别(女/男)	1.192(0.472 ~ 3.010)	0.711		
年龄(>60岁/≤60岁)	2.195(0.811 ~ 5.941)	0.122		
主要症状				
腹痛(无/有)	1.363(0.538 ~ 3.453)	0.541		
腹泻(有/无)	0.994(0.392 ~ 2.519)	0.990		
便血(有/无)	1.021(0.403 ~ 2.587)	0.965		
腹部包块(无/有)	0.666(0.088 ~ 5.050)	0.694		
B症状(无/有)	0.361(0.085 ~ 1.542)	0.169		
ECOG评分(0~1分/2~4分)	4.019(0.939 ~ 17.822)	0.061	2.568(0.425 ~ 15.520)	0.304
LDH(正常/升高)	0.231(0.061 ~ 0.791)	0.020	0.341(0.067 ~ 1.728)	0.194
病变部位(大肠/小肠/小肠+大肠)	1.023(0.597 ~ 1.753)	0.935		
病变分型(隆起/溃疡/弥漫/混合)	1.210(0.739 ~ 1.980)	0.449		
Lugano分期(IV期/I~II期)	1.358(0.590 ~ 3.127)	0.472		
EBER(阳性/阴性)	1.039(0.241 ~ 4.481)	0.959		
Ki-67(阳性/阴性)	3.085(0.367 ~ 25.952)	0.300		
IPI评分(2分/3分/4~5分/0~1分)	1.786(1.174 ~ 2.717)	0.007	1.443(0.828 ~ 2.514)	0.195
PINK模型(高危/中危/低危)	1.990(0.877 ~ 4.515)	0.100		
严重并发症(无/有)	0.211(0.082 ~ 0.543)	0.001	0.288(0.088 ~ 0.938)	0.039
治疗(有/无)	0.978(0.543 ~ 1.792)	0.943		

外文献报道一致^[3,10-11]。患者主要症状以腹痛最多见(76.5%),常合并B症状,多伴有高热,由于物理或药物降温,热型判断困难,我中心稽留热、回归热相对多见,血清LDH和 β_2 -微球蛋白多异常升高。肠道病变多分布于大肠,与部分国内外文献报道不一致^[5,12],考虑一方面是由于病变部位解剖划分不同;另一方面,肠道原发ENKTL较为罕见,国内外研究样本量较少或将其与消化道其他NHL合并纳入研究^[3,9,13]。内镜下病灶缺乏特征性表现,多呈混合型或溃疡型,其次为隆起型,与多数文献报道一致^[14-15]。病理取材主要源于内镜活检(47.1%)及手术标本(38.2%),普通超声引导腹腔结节穿刺主要针对突破浆膜层形成腹腔结节性包块或出现明显肿大腹腔淋巴结,90%以上病理标本EBER阳性。

目前尚无针对原发肠道ENKTL的理想分期系统,本研究采用Lugano分期,I/II期占70.6%,IV期占29.4%,但中位生存时间仅60d,与部分文献报道一致^[13,16]。化疗患者采用CHOP方案或R-CHOP方案,但无论Lugano分期如何,患者生存期及治疗反应均较差。目前针对原发肠道ENKTL的最佳一线治疗方案尚无共识,由于NK细胞可表达P-糖蛋白,导致ENKTL患者对蒽环类化疗药物耐药^[17],目前多推荐以非蒽环类药物为基础的化疗方案,但总体疗效较差,预后不理想。因此迫切需要临床进一步探索更加适用于原发肠道ENKTL的分期系统及有效治疗方法。

目前尚无针对原发肠道ENKTL的预后模型,本研究采用Cox回归模型分析预后危险因素,单因素分析提示ECOG评分、有无LDH升高、IPI分组、有无严重并发症影响患者的生存率,但多因素分析显示,仅是否存在严重并发症显著影响患者的OS率。考虑到IPI评分内容已包含ECOG评分与LDH两项因素,故可将IPI评分及有无严重并发症用于本病的预后评估,与Kim等^[13]的研究结果一致。PINK危险分层组间生存率的差异无统计学意义。

综上所述,原发肠道ENKTL较为罕见,疾病预后差,早期诊断和治疗有利于改善疾病预后。IPI评分和有无并发症可能是本病生存预后评判较为可靠的观察指标,在本病预后评估方面IPI评分或优于PINK模型。原发肠道ENKTL化疗期间具体内镜复查时限尚需进一步前瞻性研究。

参考文献

[1] 淋巴瘤诊疗规范(2018年版)[J].肿瘤综合治疗电子杂志,

- 2019, 5(4):50-71. DOI: 10.12151/JMCM.2019.04-11.
- [2] Suzuki R. Pathogenesis and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Semin Hematol*, 2014, 51(1):42-51. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2013.11.007.
- [3] Zheng S, Ouyang Q, Li G, et al. Primary intestinal NK/T cell lymphoma: a clinicopathologic study of 25 Chinese cases [J]. *Arch Iran Med*, 2012, 15(1):36-42.
- [4] 魏娟, 陈春燕, 蒋康, 等. 表现为十二指肠降部溃疡合并梗阻的肠病相关T细胞淋巴瘤[J]. *中华消化杂志*, 2019, 39(9):630-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.09.007.
- [5] Wan Ahmad Kammal WS, Mohd Rose I, Md Zin RR, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma mimicking Crohn's colitis [J]. *Malays J Pathol*, 2019, 41(2):195-199.
- [6] 陈敏, 刘真真, 胡辉歌, 等. 疑难低蛋白血症的诊治[J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(7):476-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2017.07.011.
- [7] 金丹, 杜勤, 张晗芸. 误诊为溃疡性结肠炎的鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤一例[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(1):58-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.01.015.
- [8] Fang JC, Xia ZX, Wang CN, et al. Clinicopathologic and Immunophenotypic Features of Primary Intestinal Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type [J]. *Int J Surg Pathol*, 2015, 23(8):609-616. DOI: 10.1177/1066896915595863.
- [9] Tang XF, Yang L, Duan S, et al. Intestinal T-cell and NK/T-cell lymphomas: A clinicopathological study of 27 Chinese patients [J]. *Ann Diagn Pathol*, 2018, 37:107-117. DOI: 10.1016/j.andiagpath.2018.10.004.
- [10] 冯莉娟, 张国平, 胡忠良, 等. 81例原发性胃肠道淋巴瘤的诊疗分析(英文)[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(7):582-588.
- [11] Sánchez-Romero C, Paes de Almeida O, Rendón Henao J, et al. Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type in Guatemala: An 86-Case Series Emphasizing Clinical Presentation and Microscopic Characteristics [J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(4):624-634. DOI: 10.1007/s12105-019-01027-z.
- [12] 常敏, 鲁重美, 杨缙, 等. 38例肠道症状为主要表现的T/NK细胞非霍奇金淋巴瘤的临床分析[J]. *临床消化病杂志*, 2013, 25(3):154-158. DOI: 10.3870/lcxh.j.issn.1005-541X.2013.03.08.
- [13] Sun ZH, Zhou HM, Song GX, et al. Intestinal T-cell lymphomas: a retrospective analysis of 68 cases in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(1):296-302. DOI: 10.3748/wjg.v20.i1.296.
- [14] Kim DH, Lee D, Kim JW, et al. Endoscopic and clinical analysis of primary T-cell lymphoma of the gastrointestinal tract according to pathological subtype [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2014, 29(5):934-943. DOI: 10.1111/jgh.12471.
- [15] Tse E, Kwong YL. NK/T-cell lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2019, 32(3):253-261. DOI: 10.1016/j.beha.2019.06.005.
- [16] 李亚妮, 王小娟, 梁树辉, 等. 肠道结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤临床特点及预后[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(1):86-90. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2017.01.024.
- [17] 费倩, 尹丽, 何侠. 结外NK/T细胞淋巴瘤预后模型的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(9):816-820. DOI: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B016.

(收稿日期:2020-06-01)

(本文编辑:律琦)