

CD7在NK/T细胞淋巴瘤中的表达及与预后的相关性研究

付晓瑞 万文娟 孙振昌 张旭东 南飞飞 葛菊蕊 夏亚勤 张明智
郑州大学第一附属医院肿瘤科,河南省淋巴瘤诊疗中心 450052
通信作者:张明智,Email:mingzhi_zhang@126.com

【摘要】 目的 分析CD7在NK/T细胞淋巴瘤(NKTCL)中的表达情况,并探讨其与生存及预后的相关性。方法 回顾性分析2008年5月至2019年12月郑州大学第一附属医院收治或会诊的112例NKTCL患者的病例资料,免疫组织化学染色检测肿瘤组织中CD7的表达情况,分析CD7表达对患者生存及预后的影响。结果 112例NKTCL患者中CD7阳性表达率为84.82%,其表达与性别、年龄、原发部位无关。对临床资料完整的72例患者进行分析,结果表明,CD7的表达与PINK评分、肿瘤转移、外周血EBV-DNA水平相关,而分期、骨髓是否受累、有无B症状、IPI/aaIPI评分、Ki-67、EBER、TIA-1、GranzymeB、LDH、 β_2 -微球蛋白水平与CD7表达无关。72例患者的生存分析显示,其1、3、5年总生存(OS)率分别为81.2%、61.8%和58.8%,无进展生存(PFS)率分别为53.5%、29.4%和24.0%。中位OS期为81个月,中位PFS期为14个月。CD7阳性组与CD7阴性组的3年OS率分别为58.1%和83.9% ($P > 0.05$),3年PFS率分别为21.7%和51.9% ($P < 0.05$)。单因素分析显示,年龄、原发部位、Ann Arbor分期、IPI/aaIPI评分、PINK评分、LDH水平、 β_2 -微球蛋白水平、外周血EBV-DNA、Ki-67的表达水平及CD7表达影响患者预后。多因素分析显示,Ann Arbor分期及CD7表达是PFS的独立预后因素,PINK评分及Ki-67表达水平是OS的独立预后因素。结论 CD7在NKTCL中的表达率高,且与不良预后密切相关。PINK评分中/高危、外周血EBV-DNA水平高或已出现转移的患者更易表达CD7。

【关键词】 CD7; NK/T细胞淋巴瘤; PINK评分; EBV-DNA; 预后

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.007

Expression of CD7 and its correlation with prognosis in patients with NK/T-cell lymphoma

Fu Xiaorui, Wan Wenjuan, Sun Zhenchang, Zhang Xudong, Nan Feifei, Ge Jurui, Xia Yaqin, Zhang Mingzhi
Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Lymphoma Diagnosis and Treatment Center of Henan Province, Zhengzhou 450052, China
Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: mingzhi_zhang@126.com

【Abstract】 Objective To analysis the expression of CD7 in NK/T-cell lymphoma as well as study the correlations between CD7 and clinical survival and prognosis. **Methods** The clinical and pathological indicators of 112 NKTCL patients who were admitted to or consulted at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University between May 2008 and December 2019 were analyzed retrospectively. The CD7 expression in the tumor tissues was detected using immunohistochemistry staining, and the influence of CD7 expression on the survival and prognosis in the patients was analyzed. **Results** The CD7 expression rate was 84.82% in 112 NKTCL patients, and its expression was not influenced by sex, age, and the primary site. An analysis of the complete clinical data of 72 patients showed that the CD7 expression was significantly correlated with the PINK score, tumor metastasis, and peripheral blood EBV-DNA level. However, the Ann Arbor stage, bone marrow involvement, B symptoms, IPI/aaIPI score, Ki-67, EBER, TIA-1, Granzyme B, LDH, and β_2 -MG were not associated with the CD7 expression. The 1-year, 3-year, and 5-year overall survival (OS) rates of the 72 patients were 81.2%, 61.8%, and 58.8%, respectively, and the progression-free survival (PFS) rates were 53.5%, 29.4%, and 24.0%, respectively. The median overall survival (median-OS, mOS) was 81 mon, and the median progression-free survival (median-PFS, mPFS) was 14 mon. The 3-year OS rates in the CD7-positive group and the CD7-negative group were 58.1% and 83.9%, respectively, ($P > 0.05$). The 3-year PFS rates were 21.7% and 51.9%, respectively ($P < 0.05$). The univariate analysis showed that age, primary tumor site, Ann Arbor stage, IPI/aaIPI score,

PINK score, LDH, β_2 -microglobulin, EBV-DNA, Ki-67, and CD7 influenced patient prognosis. The multivariate analysis showed that Ann Arbor stage and CD7 were independent prognostic factors for PFS, while PINK score and Ki-67 were independent prognostic factors for OS. **Conclusions** The expression rate of CD7 in NKTCL was high and was closely related to poor patient prognosis. The patients with high levels of EBV-DNA, metastatic disease, or high PINK score were more likely to express CD7.

【Key words】 CD7; NK/T-cell lymphoma; PINK score; EBV-DNA; Prognosis

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.11.007

NK/T 细胞淋巴瘤 (NKTCL) 是与 EB 病毒 (EBV) 感染相关的具有局部破坏性和高度侵袭性的成熟淋巴瘤, 大部分来源于 NK 细胞, 小部分来源于 T 细胞^[1]。约 80% 的患者发生在鼻腔、鼻咽、口腔、韦氏环及部分上消化道, 称为上呼吸消化道型 NKTCL。约 20% 发生在非鼻腔部位, 包括皮肤、睾丸、胃肠道、肌肉和唾液腺, 称为非上呼吸消化道型 NKTCL^[2]。极少数发生远处转移, 多累及外周血或骨髓, 常伴发热及肝、脾、淋巴结肿大, 称为侵袭性 NK 细胞白血病/淋巴瘤^[3-4]。NKTCL 的分布具有地域差异, 在东南亚和中/南美国家, 其在非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 中分别占 5.2% 和 3%, 而在北美和欧洲国家中仅占 0.3%^[5-6]。NKTCL 典型的免疫表型为: CD2(+), 表面 CD3(-), 胞质 CD3 ϵ (+), CD56(+) 和细胞毒性分子 (包括 perforin, Granzyme B 和 TIA-1) (+)^[7]。该病临床进展快, 对大多数化疗药物不敏感, 且易出现耐药, 预后不良, 生存期短^[8]。

CD7 分子是一种相对分子质量为 40×10^3 的细胞表面糖蛋白, 属于免疫球蛋白超家族成员, 在淋巴细胞发育成熟过程中发挥重要作用。当 CD7 分子黏附抗体或抗体衍生物后可快速发生内吞作用, 这种特性使其非常适合被免疫毒素靶向, 免疫毒素与抗原一起被内化并随后从内部毒化细胞^[9-10]。研究显示, 急性 T 淋巴细胞白血病 (T-ALL) 和 T 细胞淋巴瘤高表达 CD7, 因此 CD7 分子有望成为淋巴造血系统肿瘤的潜在治疗靶点之一^[11]。本研究旨在初步探讨 CD7 在 NKTCL 中的表达及其临床意义。

病例与方法

1. 病例: 收集 2008 年 5 月到 2019 年 12 月郑州大学第一附属医院收治或会诊的 112 例 NKTCL 患者的临床资料, 所有患者免疫组化中均包含 CD7。其中 72 例患者临床资料完整, 包括性别、年龄、肿瘤原发部位、骨髓是否受累、Ki-67 阳性率、TIA-1、Granzyme B、EBER 表达情况、国际预后指数 (IPI)/年龄调整的 IPI (aaIPI) 评分、PINK 评分、Ann Arbor

分期、LDH 水平、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG) 水平、外周血 EBV-DNA、有无 B 症状等。

2. 诊断与疗效评价标准: 所有患者的诊断均遵循世界卫生组织 (WHO) 造血与淋巴组织肿瘤分类标准, 并根据卢加诺 (Lugano) 缓解标准进行疗效评定^[12]。具体分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD) 和疾病进展 (PD)。客观缓解率 (ORR) 为 CR 率与 PR 率之和。

3. 免疫组织化学检查: 本研究对 112 例患者的病理切片进行重新阅片, 回顾每例患者免疫组织化学检测的 CD7 的表达情况。判定标准: 计数 10 个具代表性的高倍视野, 每个视野计 100 个肿瘤细胞, CD7 阳性细胞比例 $\geq 20\%$ 视为阳性。

4. 治疗方法: 临床资料完整的 72 例患者中接受 DDGP (地塞米松+顺铂+吉西他滨+培门冬酶) 方案续贯放射治疗者 38 例 (52.78%), 接受改良 SMILE (地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+依托泊苷) 方案续贯放射治疗者 7 例 (9.72%), 接受 VIPD (依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂+地塞米松) 方案续贯放射治疗者 10 例 (13.89%), 接受其他治疗方案者 12 例 (16.67%), 未接受治疗者 5 例 (6.94%)。

5. 随访: 采用查阅病历及电话回访的方式对患者进行随访, 末次随访时间为 2020 年 1 月。总生存 (OS) 时间定义为患者自确诊至因任何原因死亡或末次随访时间。无进展生存 (PFS) 时间定义为自确诊至首次发生肿瘤进展或复发、患者因任何原因死亡或末次随访时间。患者治疗结束后第 1 年每 3 个月随访 1 次, 第 2~3 年每 6 个月随访 1 次, 此后每年随访 1 次。截至末次随访, 临床资料完整的 72 例患者中 23 例死亡, 43 例生存, 6 例失访, 失访率为 8.33%。

6. 统计学处理: 采用 SPSS 22.0 软件处理数据, 采用 Pearson χ^2 检验比较不同患者 CD7 表达情况。通过 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 并采用 Log-rank 检验比较生存率。采用 Cox 回归模型对预

后影响因素进行单因素与多因素分析。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征: 在 72 例临床资料完整的 NKTCL 患者中, 男 52 例、女 20 例, 中位发病年龄 44 (8 ~ 77) 岁, 年龄 ≥ 60 岁患者 10 例 (13.89%)。临床分期 I ~ II 期患者 27 例 (37.50%), III ~ IV 期患者 45 例 (62.50%)。53 例 (73.61%) 原发于鼻腔, 19 例 (26.39%) 原发于鼻外组织。39 例 (54.17%) 未发生远处转移, 33 例 (45.83%) 发生远处转移。7 例 (9.72%) 存在骨髓受累, 28 例 (38.89%) 出现 B 症状。IPI/aaIPI 评分为低-中危组 (aaIPI 评分 0 ~ 1 分或 IPI 评分 0 ~ 2 分) 39 例 (54.17%), 中-高危组 (aaIPI 评分 2 ~ 3 分或 IPI 评分 3 ~ 5 分) 33 例 (45.83%)。PINK 评分为低危组 (PINK 评分 0 分) 19 例 (26.39%), 中危组 (PINK 评分 1 分) 17 例 (23.61%), 高危组 (PINK 评分 2 ~ 4 分) 36 例 (50.00%)。实验室检查: Ki-67 阳性率 $\geq 80\%$ 者 24 例 (33.33%), Ki-67 阳性率 $< 80\%$ 者 48 例 (66.67%); EBER 阳性者 67 例 (93.06%), EBER 阴性者 3 例 (4.17%), 未查 2 例 (2.78%); TIA-1 阳性 65 例 (90.28%), TIA-1 阴性 4 例 (5.56%), 未查 3 例 (4.17%); Granzyme B 阳性 57 例 (79.17%), Granzyme B 阴性 10 例 (13.89%), 未查 5 例 (6.94%); 外周血 LDH 水平升高 37 例 (51.39%); 外周血 β_2 -MG 升高 25 例 (34.72%); 外周血 EBV-DNA 异常 30 例 (41.67%)。65 例可评估初治疗效, 其中 40 例 (61.54%) 初治有效, 19 例 (29.23%) 达 CR。

2. CD7 表达与临床特征的关系: 在 112 例 NKTCL 患者中, CD7 阳性 95 例 (84.82%), CD7 阴性 17 例 (15.18%)。比较 CD7 表达与性别、年龄、原发部位的关系, 结果表明, 性别、年龄、原发部位与 CD7 表达无关 ($P > 0.05$) (表 1)。

在临床资料完整的 72 例患者中比较 CD7 表达与各临床特征之间的关系, 结果表明, 肿瘤发生转移、PINK 评分中/高危、外周血 EBV-DNA 水平升高者 CD7 阳性率高 ($P < 0.05$), CD7 阳性患者初治疗效较差 ($P = 0.007$)。性别、年龄、Ann Arbor 分期、原发部位、骨髓受累、B 症状、IPI/aaIPI 评分、Ki-67、EBER、TIA-1、Granzyme B、LDH、 β_2 -MG 与 CD7 表达无关 ($P > 0.05$) (表 2)。

3. CD7 表达对 NKTCL 预后的影响: 对临床资

表 1 112 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者 CD7 表达与性别、年龄、原发部位的关系 [例 (%)]

因素	例数 (%)	CD7		χ^2 值	P 值
		阴性 (17 例)	阳性 (95 例)		
性别				0.328	0.567
男	79 (70.54)	11 (64.71)	68 (71.58)		
女	33 (29.46)	6 (35.29)	27 (28.42)		
年龄				1.345	0.462
≤ 60 岁	95 (84.82)	16 (94.12)	79 (83.16)		
> 60 岁	17 (15.18)	1 (5.88)	16 (16.84)		
原发部位				0.129	0.766
鼻腔	83 (74.11)	12 (70.59)	71 (74.74)		
非鼻腔	29 (25.89)	5 (29.41)	24 (25.26)		

料完整的 72 例患者进行生存分析, 其 1、3、5 年 OS 率分别为 81.2%、61.8% 和 58.8%, 1、3、5 年 PFS 率分别为 53.5%、29.4% 和 24.0%。根据 CD7 表达情况将患者分为 CD7 阳性组和 CD7 阴性组, 其中 CD7 阳性组 58 例, CD7 阴性组 14 例。两组患者 3 年 OS 率分别为 58.1% 和 83.9% ($P > 0.05$) (图 1A), 3 年 PFS 率分别为 21.7% 和 51.9% ($P = 0.009$) (图 1B)。

4. NKTCL 患者预后分析: 单因素 Cox 风险比例模型分析显示, Ann Arbor 分期、IPI/aaIPI 评分、PINK 评分、LDH 水平、 β_2 -MG 水平、外周血 EBV-DNA 和 Ki-67 的表达水平影响患者的 OS 及 PFS ($P < 0.05$); 原发部位、CD7 表达影响患者的 PFS ($P < 0.05$), 但对患者的 OS 无明显影响 ($P > 0.05$); 年龄影响患者的 OS ($P < 0.05$), 但对患者的 PFS 无明显影响 ($P > 0.05$) (表 3)。多因素分析表明, Ann Arbor 分期及 CD7 表达是患者 PFS 的独立预后因素, PINK 评分及 Ki-67 表达水平是患者 OS 的独立预后因素 (表 4)。

讨 论

NKTCL 是一种高度侵袭性 NHL, 与 EBV 感染密切相关, 主要累及结外组织, 鼻腔是最常见的好发部位^[13-14]。NKTCL 病理特征独特, 临床表现不一, 目前国际上尚无标准的一线治疗方案, 且预后差, 死亡率较高^[8]。有研究报道, 使用非蒽环类和含 L-门冬酰胺酶的治疗方案可以使高达 90% 的低风险 I/II 期患者实现持久缓解, 但高风险的 I/II 期和 III/IV 期患者的治疗仍然具有挑战性^[3]。在本研究中, 尽管 DDGP 方案的应用使 NKTCL 患者的生存较之前的临床研究有明显改善^[8,15-17], 但 72 例

表2 72例临床资料完整的NK/T细胞淋巴瘤患者CD7表达与临床特点、病理学指标及初治疗效的关系[例(%)]

因素	例数/总例数 (%)	CD7		χ^2 值	P值
		阴性	阳性		
性别				0.546	0.513
男	52/72(72.22)	9(64.29)	43(74.14)		
女	20/72(27.78)	5(35.71)	15(25.86)		
年龄				0.661	0.675
≤60岁	62/72(86.11)	13(92.86)	49(84.48)		
>60岁	10/72(13.89)	1(7.14)	9(15.52)		
Ann Arbor分期				2.861	0.091
I~II期	27/72(37.50)	8(57.14)	19(32.76)		
III~IV期	45/72(62.50)	6(42.86)	39(67.24)		
原发部位				0.220	0.747
鼻腔	53/72(73.61)	11(78.57)	42(72.41)		
非鼻腔	19/72(26.39)	3(21.43)	16(27.59)		
骨髓受累				0.591	0.744
无	64/71(90.14)	13(92.86)	51(89.47)		
有	7/71(9.86)	1(7.14)	6(10.53)		
远处转移				4.169	0.041
无	39/72(54.17)	11(78.57)	28(48.28)		
有	33/72(45.83)	3(21.43)	30(51.72)		
B症状				2.368	0.124
无	43/71(60.56)	11(78.57)	32(56.14)		
有	28/71(39.44)	3(21.43)	25(43.86)		
IPI/aaIPI评分				2.086	0.149
低-中危	39/72(54.17)	10(71.43)	29(50.00)		
中-高危	33/72(45.83)	4(28.57)	29(50.00)		
PINK评分				6.137	0.043
低危	19/72(26.39)	5(35.71)	14(24.14)		
中危	17/72(23.61)	6(42.86)	11(18.96)		
高危	36/72(50.00)	3(21.43)	33(56.90)		
Ki-67阳性率				0.044	0.999
<80%	48/72(66.67)	9(64.29)	39(67.24)		
≥80%	24/72(33.33)	5(35.71)	19(32.76)		
EBER				0.715	0.999
阴性	3/70(4.29)	0(0.00)	3(5.26)		
阳性	67/70(95.71)	13(100.00)	54(94.74)		
TIA-1				0.058	0.999
阴性	4/69(5.80)	1(7.14)	3(5.45)		
阳性	65/69(94.20)	13(92.86)	52(94.55)		
Granzyme B				0.844	0.394
阴性	10/67(14.93)	3(23.08)	7(12.96)		
阳性	57/67(85.07)	10(76.92)	47(87.04)		
LDH水平				3.622	0.057
正常	35/72(48.61)	10(71.43)	25(43.10)		
异常	37/72(51.39)	4(28.57)	33(56.90)		
β_2 -MG水平				3.202	0.117
正常	47/72(65.28)	12(85.71)	35(60.34)		
异常	25/72(34.72)	2(14.29)	23(39.66)		
EBV-DNA				5.361	0.021
正常	42/72(58.33)	12(85.71)	30(51.72)		
异常	30/72(41.67)	2(14.29)	28(48.28)		
初治疗效				7.394	0.007
CR+PR	40/65(61.54)	13(92.86)	27(52.94)		
SD+PD	25/65(38.46)	1(7.14)	24(47.06)		

注: IPI: 国际预后指数; aaIPI: 年龄调整的IPI; PINK: NK细胞淋巴瘤预后指数; LDH: 乳酸脱氢酶; β_2 -MG: β_2 -微球蛋白; EBV: EB病毒; CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 疾病稳定; PD: 疾病进展

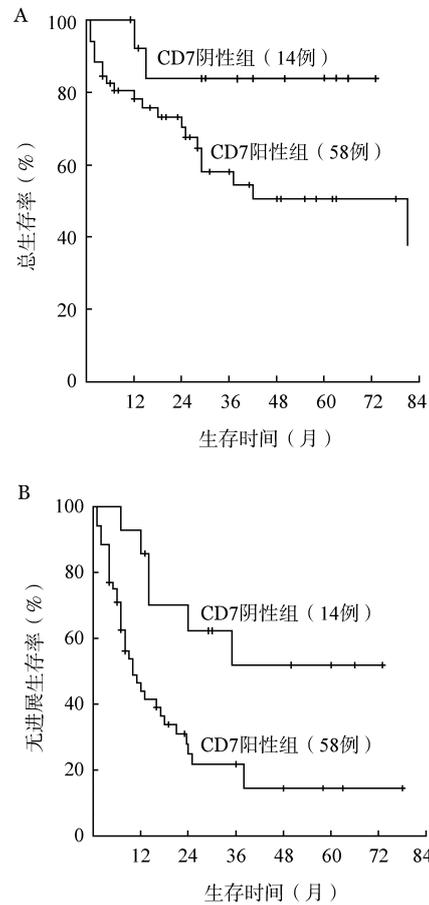


图1 CD7表达对NK/T细胞淋巴瘤患者总生存(A)与无进展生存(B)的影响

NKTCL患者的1、3年OS率也分别仅有81.2%和61.8%,仍有相当一部分患者面临复发/难治。因此,寻找一种新的有效的治疗方法,如针对某个检查点的靶向治疗成为此疾病努力的方向。

CD7作为免疫球蛋白超家族的一员,是T细胞系血液肿瘤特异且敏感的抗原指标之一,有研究表明CD7分子的表达与疾病的侵袭性、耐药性和预后不良有关^[18-20]。Chang等^[21]的一项的研究显示,CD7阳性AML患者的PFS期及缓解后生存(PRS)期明显较CD7阴性患者缩短。Venditti等^[22]关于AML的另一项研究也表明,CD7是CR率低和OS期缩短的独立预后因素。而在T-ALL中,CD7⁺/CD34⁺白血病细胞的存在可能使T-ALL的病程进展更迅速、更具侵袭性^[23],但有关CD7对NKTCL预后意义的报道较少。本研究分析了112例NKTCL患者肿瘤组织中CD7的表达水平,发现CD7阳性组的ORR较阴性组低,且差异有统计学意义。对于长期预后,CD7阳性组和阴性组的3年OS率分别为58.1%和83.9%,3年PFS率分别为21.7%和51.9%,且CD7

表 3 影响NK/T细胞淋巴瘤患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)的单因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别(男,女)	0.858(0.440~1.676)	0.654	1.792(0.751~4.276)	0.189
年龄(>60岁,≤60岁)	1.755(0.774~3.980)	0.178	2.821(1.098~7.251)	0.031
Ann Arbor分期(Ⅲ/Ⅳ期,Ⅰ/Ⅱ期)	11.108(4.177~29.543)	<0.001	15.291(2.058~113.638)	0.008
原发部位(非鼻腔,鼻腔)	2.389(1.249~4.568)	0.008	2.196(0.916~5.263)	0.078
骨髓受累(有,无)	2.102(0.875~5.051)	0.097	1.423(0.417~4.856)	0.574
B症状(有,无)	1.576(0.866~2.870)	0.137	1.774(0.765~4.110)	0.181
IPI/aalPI评分(中-高危,低-中危)	4.329(2.225~8.421)	<0.001	7.171(2.427~21.187)	<0.001
PINK评分(高危,其他)	3.414(2.033~5.734)	<0.001	7.854(2.111~29.227)	0.002
Ki-67(≥80%,<80%)	1.854(1.010~3.405)	0.046	2.301(1.013~5.231)	0.047
EBER(阳性,阴性)	22.049(0.059~8219.572)	0.306	21.489(0.002~276 194.186)	0.525
TIA-1(阳性,阴性)	23.396(0.182~3008.507)	0.203	22.287(0.010~51 358.413)	0.432
Granzyme B(阳性,阴性)	1.467(0.570~3.774)	0.426	1.249(0.365~4.278)	0.723
LDH(>245 U/L,≤245 U/L)	2.935(1.564~5.511)	0.001	6.642(2.238~19.712)	0.001
β ₂ -微球蛋白(>3 mg/L,≤3 mg/L)	2.713(1.441~5.108)	0.002	6.711(2.799~16.091)	<0.001
EBV-DNA(>5.02×10 ² 拷贝/ml,≤5.02×10 ² 拷贝/ml)	2.359(1.283~4.337)	0.006	2.957(1.276~6.853)	0.011
CD7(阳性,阴性)	3.170(1.326~7.580)	0.009	3.604(0.840~15.462)	0.063

注:IPI:国际预后指数;aalPI:年龄调整的IPI;PINK:NK细胞淋巴瘤预后指数;EBER:EB病毒编码的小RNA;EBV:EB病毒

表 4 影响NK/T细胞淋巴瘤患者无进展生存(PFS)和总生存(OS)的多因素分析

因素	PFS		OS	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
Ann Arbor分期(Ⅲ/Ⅳ期,Ⅰ/Ⅱ期)	20.700(2.441~175.552)	0.005	0.106(0.003~3.926)	0.223
IPI/aalPI评分(中-高危,低-中危)	0.705(0.258~1.926)	0.496	1.894(0.444~8.081)	0.388
PINK评分(高危,其他)	0.580(0.196~1.712)	0.324	14.198(1.416~142.362)	0.024
LDH(>245 U/L,≤245 U/L)	1.939(0.731~5.139)	0.183	2.927(0.516~16.592)	0.225
β ₂ -微球蛋白(>3 mg/L,≤3 mg/L)	1.505(0.653~3.470)	0.338	3.117(1.002~9.698)	0.050
EBV-DNA(>5.02×10 ² 拷贝/ml,≤5.02×10 ² 拷贝/ml)	0.883(0.356~2.187)	0.787	0.630(0.193~2.050)	0.442
Ki-67(≥80%,<80%)	1.063(0.547~2.066)	0.856	2.640(1.005~6.935)	0.049
原发部位(非鼻腔,鼻腔)	2.154(0.922~5.031)	0.076	-	-
CD7(阳性,阴性)	3.908(1.171~13.042)	0.027	-	-
年龄(>60岁,≤60岁)	-	-	1.358(0.407~4.533)	0.619

注:IPI:国际预后指数;aalPI:年龄调整的IPI;PINK:NK/T细胞淋巴瘤预后指数;EBV:EB病毒;-:不适用

表达阳性是PFS的独立预后因素。本研究结果显示,PINK评分中/高危、外周血EBV-DNA水平升高者CD7阳性率较高,但目前关于CD7与两者之间关系的研究尚缺乏,有待未来进一步探讨。此外,本研究的统计学分析结果显示,CD7在NKTCL中的阳性率为84.82%,与文献报道的其在T细胞淋巴瘤/白血病中高表达一致^[23]。同时,关于CD7的实验室研究显示,CD7嵌合抗原受体T细胞(CD7 CAR-T细胞)介导的细胞免疫疗法具有杀伤CD7阳性血液系统肿瘤细胞的巨大潜力^[9,20]。因此,CD7的高表

达使得CD7 CAR-T细胞有望成为治疗NKTCL的新方向。

综上所述,NKTCL是一种尚无标准一线治疗方案且侵袭性强、预后差的疾病,寻找新的治疗方案、改善患者的预后是临床亟待解决的问题。本研究显示,CD7在NKTCL患者中高表达,CD7阳性患者的临床预后差。CD7表达与PINK评分、外周血EBV-DNA水平显著相关。但由于本研究样本量较小,且病例均来源于单中心,存在样本地域偏倚,CD7能否作为判断NKTCL预后的独立参考指标仍

需大样本、多中心的研究验证。此外,CD7在NKT-CL患者中的高表达使CD7有望成为NKTCL的潜在治疗靶点。

参考文献

- [1] Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Blood*, 2018, 131(23):2528-2540. DOI: 10.1182/blood-2017-12-791418.
- [2] 林宁晶, 宋玉琴, 郑文, 等. 非上呼吸道原发NK/T细胞淋巴瘤患者的临床特征及生存分析[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(1):29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.01.007.
- [3] Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10 (1):85. DOI: 10.1186/s13045-017-0452-9.
- [4] 周剑峰, 李春蕊. 侵袭性NK细胞白血病的诊断与鉴别诊断[J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 278-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.003.
- [5] Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type[J]. *Expert Rev Hematol*, 2016, 9(9):861-871. DOI: 10.1080/17474086.2016.1206465.
- [6] Perry AM, Diebold J, Nathwani BN, et al. Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (10):1244-1250. DOI: 10.3324/haematol.2016.148809.
- [7] Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies[J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2018, 31(3):315-321. DOI: 10.1016/j.beha.2018.07.002.
- [8] Li X, Cui Y, Sun Z, et al. DDGP versus SMILE in Newly Diagnosed Advanced Natural Killer/T-Cell Lymphoma: A Randomized Controlled, Multicenter, Open-label Study in China [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21):5223-5228. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0153.
- [9] Tang J, Li J, Zhu X, et al. Novel CD7-specific nanobody-based immunotoxins potently enhanced apoptosis of CD7- positive malignant cells [J]. *Oncotarget*, 2016, 7 (23):34070- 34083. DOI: 10.18632/oncotarget.8710.
- [10] Pauza ME, Doumbia SO, Pennell CA. Construction and characterization of human CD7-specific single-chain Fv immunotoxins [J]. *J Immunol*, 1997, 158(7):3259-3269.
- [11] Gomes-Silva D, Srinivasan M, Sharma S, et al. CD7-edited T cells expressing a CD7-specific CAR for the therapy of T-cell malignancies[J]. *Blood*, 2017, 130(3):285-296. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761320.
- [12] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27):3059- 3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [13] 杨晶晶, 桑威, 徐开林. EBV相关淋巴瘤的靶向治疗研究进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(3):261-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.03.021.
- [14] 王聪, 李薇, 刘春水, 等. 老年EB病毒阳性弥漫大B细胞淋巴瘤七例报告及文献复习[J]. *中华血液学杂志*, 2015, 36(8): 698-701. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.016.
- [15] Zhao Q, Fan S, Chang Y, et al. Clinical efficacy of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) in the initial treatment of advanced stage (stage III-IV) extranodal NK/T-cell lymphoma, and its correlation with Epstein-Barr virus[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:3555-3564. DOI: 10.2147/CMAR.S191929.
- [16] Zhang L, Li S, Jia S, et al. The DDGP (cisplatin, dexamethasone, gemcitabine, and pegaspargase) regimen for treatment of extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(36):58396-58404. DOI: 10.18632/oncotarget.11135.
- [17] Zhou Z, Li X, Chen C, et al. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (11):1889- 1894. DOI: 10.1007/s00277-014-2136-7.
- [18] Wei S, Cao D, Liu Z, et al. Dysfunctional immunoregulation in human liver allograft rejection associated with compromised galectin-1/CD7 pathway function [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (3):293. DOI: 10.1038/s41419-017-0220-3.
- [19] Trusler O, Huang Z, Goodwin J, et al. Cell surface markers for the identification and study of human naive pluripotent stem cells [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 26: 36-43. DOI: 10.1016/j.scr.2017.11.017.
- [20] Gomes-Silva D, Atilla E, Atilla PA, et al. CD7 CAR T Cells for the Therapy of Acute Myeloid Leukemia[J]. *Mol Ther*, 2019, 27 (1):272-280. DOI: 10.1016/j.ymthe.2018.10.001.
- [21] Chang H, Yeung J, Brandwein J, et al. CD7 expression predicts poor disease free survival and post-remission survival in patients with acute myeloid leukemia and normal karyotype [J]. *Leuk Res*, 2007, 31(2):157-162. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.06.001.
- [22] Venditti A, Del Poeta G, Buccisano F, et al. Prognostic relevance of the expression of Tdt and CD7 in 335 cases of acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 1998, 12(7):1056-1063. DOI: 10.1038/sj.leu.2401067.
- [23] 朱欣颖, 刘欣. CD7分子的基础及其免疫靶向治疗在血液系统恶性疾病中的研究进展[J]. *国际输血及血液学杂志*, 2019, 42 (5):457-461. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-419X.2019.05.016.

(收稿日期:2020-06-29)

(本文编辑:律琦)