

Ki-67表达在结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤预后中的预测价值

曹建忠 张宁 梁玉 刘宝 郭汝元 李红卫 兰胜民

The predictive value of Ki-67 expression for prognosis in patients with extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma
Cao Jianzhong, Zhang Ning, Liang Yu, Liu Bao, Guo Ruyuan, Li Hongwei, Lan Shengmin

Corresponding author: Lan Shengmin, Department of Radiation Oncology, Shanxi Province Cancer Hospital (Institute), the Cancer Hospital Affiliated Shanxi Medical University, Taiyuan 030013, China. Email: lanshengmin@sohu.com

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤是具有独特临床病理特征的一种疾病,其在亚洲及南美洲相对常见,而在北美洲及欧洲少见^[1]。在我国NK/T细胞淋巴瘤占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的12%,仅次于弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)(39.6%)^[2]。其国际预后指数(IPI)评分较低,80%以上为0~2分,不能很好地预测NK/T细胞淋巴瘤患者的预后^[3-4]。Ki-67表达水平是判断肿瘤细胞增殖活性的指标,已明确Ki-67增殖指数是DLBCL患者重要的预后因素,但其在NK/T细胞淋巴瘤患者中的预后价值尚不清楚。本研究旨在探讨Ki-67增殖指数与NK/T细胞淋巴瘤患者临床特征及预后的关系。

病例和方法

1. 病例:收集2001年1月至2013年1月我院收治的119例NK/T细胞淋巴瘤患者资料。所有患者均按照2008 WHO标准进行诊断,其中73例病理组织行Ki-67免疫组化检测者被纳入研究。73例患者中男55例,女18例,中位年龄44(14~74)岁。原发部位为鼻腔者63例,为韦氏环者10例(鼻咽部6例,扁桃体4例);11例确诊时有淋巴结转移;出现B症状(发热、盗汗、体重减轻)者32例;血清LDH升高者10例;美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分0、1、2分者分别为24、35、14例;Ann-Arbor分期I_E、II_E、IV期者分别为60、7、6例。IPI评分0、1、2分者分别为43、22、8例。修正IPI(mIPI)评分^[5]0、1、2分者分别为38、25、10例;韩国预后指数(KPI)^[3]低、中、高、极高危组患者分别为32、25、14、2例。

2. 治疗方法:73例患者中接受放化疗者52例(先放疗后化疗20例、先化疗后放疗32例),接受单纯放疗者6例,接受单纯化疗者15例。放疗中位剂量为50(40~70)Gy,每次2 Gy。化疗方案主要为CHOP(环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱、泼尼松)、CHOPE(环磷酰胺、吡柔比星、长春新碱、泼尼松、依托泊苷)或DICE(地塞米松、异环磷酰胺、顺铂或卡铂、依托泊苷)方案。

3. 免疫组化染色检测Ki-67表达水平:在光学显微镜高倍视野($\times 400$)下选取10个具有代表性的区域,计数大于1 000个肿瘤细胞,增殖指数=Ki-67阳性的肿瘤细胞/总的肿瘤细胞数 $\times 100\%$ 。设65%为分界值, $\geq 65\%$ 定义为Ki-67高表达, $< 65\%$ 定义为Ki-67低表达。

4. 随访及预后:随访截止日期为2014年2月20日,通过查阅病历记录或电话联系方式进行随访,中位随访时间为22.3(1.3~72.0)个月。总生存(OS)时间指治疗开始到任何原因引起死亡或末次随访时间。无进展生存(PFS)时间指从治疗开始到肿瘤首次进展、死亡或末次随访时间。

5. 统计学处理:应用SPSS 17.0软件进行统计学分析,预后单因素分析采用Kaplan-Meier法,多因素分析采用COX比例风险模型。两组患者临床特征比较采用Fisher确切概率法检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1. 不同Ki-67表达水平患者临床特征比较:Ki-67 $< 65\%$ 和 $\geq 65\%$ 两组患者临床特征差异均无统计学意义(P 值均 > 0.05),详见表1。

2. Ki-67表达对患者OS及PFS的影响:全组患者的1、3、5年OS率分别为86.0%、65.1%、45.5%,PFS率分别为80.4%、55.0%、39.3%。Ki-67低表达组患者的5年OS、PFS率分别为68.2%和62.0%,高于高表达组的23.4%和20.3%(P 值分别为 < 0.001 和 0.000)。影响患者预后的单因素和多因素分析结果见表2、3,结果显示Ki-67表达水平是影响患者OS及PFS的独立因素,同时性别、ECOG评分、Ann-Arbor分期也是影响OS及PFS的独立因素(P 值均 < 0.01)。

讨论

IPI是NHL重要的预后模型,但IPI主要基于B细胞淋巴瘤得出^[5]。而NK/T细胞淋巴瘤与B细胞淋巴瘤在细胞起源及生物学特性存在较大差异^[6],因此IPI预测鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者预后的价值存在较大争议^[3,7-9]。在我们的研究

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.019

基金项目:山西省自然科学(青年科技研究)基金(2012021030-3)

作者单位:030013 太原,山西省肿瘤医院(研究所)、山西医科大学附属肿瘤医院放疗科

通信作者:兰胜民,Email:lanshengmin@sohu.com

表 1 不同 Ki-67 表达水平患者临床特征比较 [例数(%)]

临床因素	Ki-67 < 65%(33 例)	Ki-67 ≥ 65%(40 例)	P 值
性别(男性)	25(75.8)	30(75.0)	1.000
年龄>45 岁	14(42.4)	22(55.0)	0.350
ECOG 评分			0.235
0~1 分	29(88.2)	30(75.0)	
2 分	4(11.8)	10(25.0)	
Ann-Arbor 分期			0.761
I	28(84.8)	32(80.0)	
II~IV	5(15.2)	8(20.0)	
LDH 高于正常	6(18.2)	4(10.0)	0.332
有 B 症状	18(54.5)	14(35.0)	0.105
原发部位			0.332
鼻腔	27(81.8)	36(90.0)	
韦氏环	6(18.2)	4(10.0)	
IPI 评分			0.339
0 分	17(51.5)	26(65.0)	
1~2 分	16(48.5)	14(35.0)	
mIPI 评分			0.642
0 分	16(48.5)	22(55.0)	
1~2 分	17(51.5)	18(45.0)	
KPI 模型			0.057
低危	10(30.3)	22(55.0)	
中危~极高危	23(69.7)	18(45.0)	
治疗方法			0.860
化放综合	24(72.7)	28(70.0)	
单独化疗	7(21.2)	8(20.0)	
单独放疗	2(6.1)	4(10.0)	

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; LDH 正常值: ≤300 U/L; B 症状: 发热、盗汗、体重减轻; IPI: 国际预后指数; mIPI: 修正 IPI; KPI: 韩国预后指数

中, IPI 评分 0 分同 1~2 分者相比, OS、PFS 率差异未见统计学意义, 同多数研究结果一致^[3,7-8,10]。鉴于 IPI 预后价值的不确

定性, 试图重新寻找新的预后模型。Lee 等^[3]基于 B 症状、LDH、分期及区域淋巴结转移建立 KPI 模型, 较 IPI 模型能更好地预测鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤预后。然而 KPI 模型未得到进一步证实^[10-11], 本研究同样未证实 KPI 模型的预后价值。

研究发现 Ki-67 表达与淋巴瘤预后密切相关。但在不同淋巴瘤亚型中的预后预测价值不同。He 等^[12]收集 27 项研究进行荟萃分析, 结果显示: Ki-67 表达和淋巴瘤患者的 OS 率及无病生存率呈负相关。亚组分析: Ki-67 表达与霍奇金淋巴瘤患者 OS 率无相关性, 而与 NHL 患者的 OS 率密切相关。NHL 不同病理亚型中, Ki-67 能够预测 DLBCL 和套细胞淋巴瘤患者的预后。2007 年, Kim 等^[13]首次报道 Ki-67 与 NK/T 细胞淋巴瘤预后密切相关, Ki-67 表达 ≥ 65% 组患者 OS 率 (P=0.021) 及无病生存率 (P=0.044) 显著低于 < 65% 组。随后有研究同样证实 Ki-67 表达能够预测 NK/T 细胞淋巴瘤预后^[10,14]。我们在本研究中采用 65% 作为分界值, 结果显示低表达组患者预后好于高表达组。可见有必要将 Ki-67 作为一项生物学指标同临床因素联合, 建立 NK/T 细胞淋巴瘤的预后模型。

本研究未发现 Ki-67 表达与结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者的一般状态评分、LDH 水平、IPI 评分、肿瘤分期、B 症状、结外受侵等临床因素相关。一项荟萃分析也未发现 Ki-67 与上述临床因素相关^[12]。Kim 等^[13]报道 Ki-67 高表达组患者一般状态较差且肿瘤体积大。Huang 等^[15]发现患者分期与 Ki-67 表达相关。Jiang 等^[10]以 60% 作为分界值, Ki-67 表达与 B 症状、肿瘤体积及 IPI 评分显著相关, 与其他临床因素无关。综上所述, 与 Ki-67 表达可能存在密切相关的可能因素包括肿瘤体积、分期、ECOG 评分、B 症状。但是否存在真正的关联性还需要大样本的研究进一步证实。

在我们的研究中, I~IV 期鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者 5 年 OS 及 PFS 率分别为 45.5% 和 39.3%, 同多数报道结果基本一致^[3-4,6,8,13,16], 但有研究显示取得更好的结果, 如 Li 等^[17]对 105 例 I/II 期鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行研究, 结果

表 2 73 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者预后单因素分析

影响因素	总生存		无进展生存	
	χ ² 值	P 值	χ ² 值	P 值
性别(男/女)	4.695	0.030	2.587	0.108
年龄(< 45/≥ 45 岁)	0.924	0.336	0.481	0.488
ECOG 评分(0~1/2 分)	13.807	0.000	20.626	0.000
Ann-Arbor 分期(I/II~IV)	15.918	0.000	9.631	0.002
LDH(正常/高于正常)	0.696	0.404	0.193	0.660
B 症状(有/无)	3.984	0.046	1.611	0.204
原发部位(韦氏环/鼻腔)	0.056	0.813	0.616	0.432
IPI 评分(0/1~2 分)	1.711	0.191	1.505	0.220
mIPI 评分(0/1~2 分)	8.482	0.004	6.901	0.009
KPI 模型(低危/中危~极高危)	0.000	0.999	0.135	0.713
治疗方法(化、放疗或放疗/化疗)	0.470	0.493	0.918	0.338
Ki-67 表达(< 65%/≥ 65%)	11.714	0.001	12.506	0.000

注: ECOG: 美国东部肿瘤协作组; LDH 正常值: ≤300 U/L; B 症状: 发热、盗汗、体重减轻; IPI: 国际预后指数; mIPI: 修正 IPI; KPI: 韩国预后指数

表3 73例结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者预后多因素分析结果

影响因素	总生存					无进展生存				
	B值	标准误	χ^2 值	HR	P值	B值	标准误	χ^2 值	HR	P值
性别(男/女)	2.043	0.533	14.670	7.711	0.000	1.521	0.463	10.795	4.576	0.001
ECOG评分(0~1/2分)	1.332	0.491	7.362	3.788	0.007	1.440	0.424	11.515	4.219	0.001
Ann-Arbor分期(I/II~IV)	2.679	0.572	21.919	14.576	0.000	2.019	0.482	17.504	7.528	0.000
Ki-67表达(<65%/≥65%)	1.846	0.577	10.214	6.332	0.001	1.562	0.486	10.338	4.767	0.001

注:ECOG:美国东部肿瘤协作组

显示5年OS和PFS率分别为78%和63%，研究中102例(97%)患者接受了单独放疗或放化综合治疗。众多研究显示,单纯化疗完全缓解率低,放疗或放化疗的疗效明显优于单纯化疗^[6,16]。但本研究结果未发现接受放化疗或单独放疗者OS和PFS率优于单纯化疗者,可能与单纯化疗组病例少[15例(20.5%)]以及由此引起更大可能的病例选择性偏倚有关。我们在本研究中多采用蒽环类药物为主的CHOP样化疗方案,而NK/T细胞淋巴瘤的多药耐药基因编码的多药转运P糖蛋白阳性表达率高,其与药物分子结合,使肿瘤细胞内药物浓度降低,引起NK/T细胞淋巴瘤患者对蒽环类等脂溶性药物产生耐药性,进而降低疗效。左旋门冬酰胺酶(L-Asp)可以水解血清中的天门冬酰胺,使得某些缺乏天门冬酰胺合成酶的肿瘤细胞缺少必要的氨基酸,使DNA、RNA及蛋白质的合成受到抑制,从而发挥抗肿瘤作用^[18]。目前L-Asp为主的化疗方案联合放疗是NK/T细胞淋巴瘤的临床研究热点,但其有效性还有待进一步临床验证。

参考文献

[1] Sabattini E, Bacci F, Sagrarnoso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102(3): 83-87.

[2] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification[J]. Am J Clin Pathol, 2012, 138(3): 429-434.

[3] 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): 612-618.

[4] 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): 1032-1040.

[5] [No authors listed]. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project[J]. N Engl J Med, 1993, 329(14): 987-994.

[6] 吴润叶, 李晔雄, 王维虎, 等. 原发韦氏环弥漫性大B细胞与结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的临床特征和预后比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(3): 231-235.

[7] Avilés A, Díaz NR, Neri N, et al. Angiocentric nasal T/natural

killer cell lymphoma: a single centre study of prognostic factors in 108 patients[J]. Clin Lab Haematol, 2000, 22(4): 215-220.

[8] 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.

[9] Chim 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.

[10] Jiang L, Li P, Wang H, et al. Prognostic significance of Ki-67 antigen expression in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Med Oncol, 2014, 31(10): 218.

[11] Li YJ, Li ZM, Xia Y, et al. Serum C-reactive protein (CRP) as a simple and independent prognostic factor in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. PLoS One, 2013, 8(5): e64158.

[12] He X, Chen Z, Fu T, et al. Ki-67 is a valuable prognostic predictor of lymphoma but its utility varies in lymphoma subtypes: evidence from a systematic meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2014, 14:153.

[13] Kim SJ, Kim BS, Choi CW, et al. Ki-67 expression is predictive of prognosis in patients with stage I/II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1382-1387.

[14] Yasuda H, Sugimoto K, Imai H, et al. Expression levels of apoptosis-related proteins and Ki-67 in nasal NK / T-cell lymphoma [J]. Eur J Haematol, 2009, 82(1): 39-45.

[15] Huang X, Sun Q, Fu H, et al. Both c-Myc and Ki-67 expression are predictive markers in patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: a retrospective study in China[J]. Pathol Res Pract, 2014, 210(6): 351-356.

[16] 李晔雄. T/NK细胞淋巴瘤//殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 753-769.

[17] Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(1):181-189.

[18] 袁芳芳, 魏旭东, 尹青松, 等. 含门冬酰胺酶方案一线治疗结外NK/T细胞淋巴瘤疗效的多中心回顾性研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(7): 614-618.

(收稿日期:2015-01-30)

(本文编辑:刘志红)