

原发性肺NK/T细胞淋巴瘤 24例临床分析

邱亚娟¹ 张明智²

¹郑州大学第一附属医院呼吸科 450052; ²郑州大学第一附属医院肿瘤科 450052

通信作者:张明智, Email: mingzhi_zhang@126.com

【摘要】 目的 探讨原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的临床特点、最佳治疗方案及预后因素,以提高对原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的认识。**方法** 回顾性分析2011年4月至2019年5月收治的24例明确诊断为原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的临床资料,并对其临床特征、治疗及预后进行分析。采用Kaplan-Meier进行生存分析,应用Cox比例风险回归模型确定影响总生存(OS)期和疾病无进展生存(PFS)期的预后因素。**结果** ①入组的24例患者中男16例,女8例,中位年龄为49(4~76)岁。②患者初始症状大多为发热(66.7%)、咳嗽、呼吸困难。主要的胸部影像学表现为单侧(45.8%)或双侧(54.2%)肺部浸润、结节或肿块。③24例患者中20例接受放化疗或造血干细胞移植,4例接受姑息治疗。所有患者的中位OS期为9.5(0.1~26.0)个月,1年OS率为45.8%。以门冬酰胺酶为基础化疗方案的总有效率(ORR)为88.2%。④单因素分析显示,年龄≤60岁患者的OS和PFS显著优于年龄>60岁的患者(P 值分别为0.002、0.004),美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG评分)≤2分患者的OS和PFS显著优于ECOG评分>2分患者(P 值分别为0.042、0.004)。多因素分析显示,年龄>60岁和ECOG评分>2分与不良OS和PFS相关(OS: P 值分别为0.024、0.024;PFS: P 值分别为0.035、0.024)。**结论** 原发性肺NK/T细胞淋巴瘤罕见且预后差,以门冬酰胺酶为基础的化疗方案疗效显著,年龄>60岁和ECOG评分>2分是患者独立的不良预后因素。

【关键词】 原发性肺淋巴瘤; NK/T细胞淋巴瘤; 预后

基金项目:国家自然科学基金(81570203);河南省卫生科技英才海外研修项目(HWYX2019039)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.008

Clinical analyses of 24 patients with primary pulmonary NK/T-cell lymphoma

Qiu Yajuan¹, Zhang Mingzhi²

¹Department of Respiratory, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China; ²Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

Corresponding author: Zhang Mingzhi, Email: mingzhi_zhang@126.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics, the best treatment and prognostic factors of primary pulmonary NK/T-cell lymphoma. **Methods** A total of 24 cases with primary pulmonary NK/T-cell lymphoma from April 2011 to May 2019 were analyzed retrospectively. Survival analysis was performed using the Kaplan-Meier method and groups were compared using the log-rank test. Multivariate analysis using Cox proportional hazard regression model was conducted to confirm independent prognostic factors for overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results** ① The cohort of 24 patients included 16 male and 8 female with a median age of 49 years (range, 4–76 years) old. ② Most patients initially presented with a fever (66.7%), cough and dyspnea. Chest imaging manifestations were primarily unilateral (45.8%) or bilateral (54.2%) pulmonary consolidation, nodules or mass. ③ 20 patients received chemotherapy, radiotherapy or hematopoietic stem cell transplantation, the rest 4 cases palliative treatment. Median OS was 9.5 months (range, 0.1–26.0 months). The estimated 1-year OS rate was 45.8%. Overall response rate of patients treated with asparaginase-based regimen was 88.2%. ④ In univariate survival analysis, age≤60 was prognostic for longer OS and PFS, compared with age>60 ($P=0.002$ and 0.004 , respectively); ECOG≤2 was prognostic for longer OS and PFS, compared with ECOG>2 ($P=0.042$ and 0.004 , respectively). In multivariate survival analysis, age>60 and ECOG>2 were significantly correlated with inferior OS and PFS (OS: $P=0.024$ and 0.024 , respectively; PFS: $P=0.035$

and 0.024, respectively). **Conclusions** Primary pulmonary NK/T-cell lymphoma was a rare disease with poor prognosis. Asparaginase-based regimens appeared to be effective. Age and ECOG served as independent prognostic factors for primary pulmonary NK/T-cell lymphoma patients.

【Key words】 Primary pulmonary lymphoma; NK/T-cell lymphoma; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570203); Overseas Research Project of Science and Technology Talent of Henan Health and Family Planning Commission (HWYX2019039)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.008

结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)是一类高度侵袭性非霍奇金淋巴瘤,在亚洲多发而西方国家少见^[1]。在中国,ENKTL占有所有淋巴瘤的5%~10%,发病率居外周T细胞淋巴瘤首位^[2]。ENKTL患者的5年总生存(OS)率为49.5%^[3]。ENKTL的主要侵犯部位是鼻腔和鼻咽部,占80%以上,与EB病毒(EBV)感染相关。原发鼻外ENKTL侵犯部位主要是皮肤、软组织、胃肠道和睾丸^[4]。鼻和鼻外ENKTL患者的年龄、性别、种族和免疫表型差异无统计学意义,但后者恶性程度更高,临床结局更差^[1]。对于鼻外型ENKTL,肺是相对罕见的侵犯部位。此外,这部分患者的确诊率低,因此原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的确切发病率和临床特点尚不明确。目前尚无关于原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的大样本调查,文献中大多为个案报道。因此,我们进行这项回顾性研究以探讨原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的临床特征、治疗方案和预后因素,以提高对这种恶性肿瘤亚型的认识。

病例与方法

1. 临床资料:回顾性收集2011年4月至2019年5月郑州大学第一附属医院收治的24例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的临床资料,按照2008年WHO造血和淋巴组织肿瘤分类和诊断标准进行分类和诊断^[5]。收集患者的病理标本,其中气管镜活检标本3例,CT引导下肺穿刺标本21例,组织标本来源于原发肺组织。对患者标本进行常规病理形态学和免疫组化检查,由两位高级职称病理医师作出诊断。入组患者符合以下标准:①根据WHO标准,组织病理学符合ENKTL的诊断;②肿瘤细胞初始出现于肺组织,不侵犯其他部位;③既往无淋巴瘤病史;④临床信息和随访数据完整可靠。收集所有入组患者的临床和生物学资料,包括年龄、性别、影像学表现、吸烟史、美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG评分)、诊断时间、免疫组化结果、乳酸脱氢酶(LDH)、血浆EBV-DNA拷贝数、白细胞计数、治疗方案、治疗反应、OS期和疾病无进展生存(PFS)期。

2. 治疗:患者接受化疗、放疗、造血干细胞移植或姑息治疗。DDGP方案:吉西他滨 $1\ 000\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1、8天;培门冬酶 $2\ 500\text{ IU}/\text{m}^2$,肌肉注射,第1天;顺铂 $25\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~4天;地塞米松 $12\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天;21 d为1个周期。SMILE方案:甲氨蝶呤 $2\text{ g}/\text{m}^2$,第1天;地塞米松 $40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天;异环磷酰胺 $1\ 500\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天;美司钠 $300\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天;依托泊苷 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第2~4天;左旋门冬酰胺酶 $6\ 000\text{ IU}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第3~9天;21 d为1个周期。CHOP方案:环磷酰胺 $375\text{ mg}/\text{m}^2$,第1天;阿霉素 $50\text{ mg}/\text{m}^2$,第1天;长春新碱 $1.4\text{ mg}/\text{m}^2$,第1天;泼尼松 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~5天;21 d为1个周期。VIPD方案:依托泊苷 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~3天;异环磷酰胺 $1\ 200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~3天;顺铂 $30\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~3天;地塞米松 $40\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,第1~4天;21 d为1个周期。

3. 疗效评价:疗效评价参照修订的Cheson标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。

4. 随访:采用门诊及电话随访,末次随访时间为2019年6月13日,中位随访时间9.5(0.1~26.0)个月。

5. 统计学处理:采用SPSS 21.0软件进行统计学分析。连续性变量采用中位数(范围)表示。OS期定义为自诊断至因任何原因引起的死亡或末次随访的时间。PFS期定义为从诊断至疾病进展或任何原因引起的死亡的时间。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,Log-rank检验对比两组之间的差别。应用Cox比例风险回归模型确定影响患者生存的预后因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:24例患者中,男16例,女8例,中位年龄为49(4~76)岁。LDH升高($>245\text{ U/L}$)升高者18例(75%)。白细胞计数降低者12例(50%)。EBV-DNA $\geq 5\ 000$ 拷贝/ml者16例(66.7%)。患者的

临床资料详见表1。

表1 24例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的临床特征

临床特征	例数(%)
性别	
男	16(66.7)
女	8(33.3)
年龄(岁)	
≤60	19(79.2)
>60	5(20.8)
LDH	
≤245 U/L	6(25.0)
>245 U/L	18(75.0)
ECOG评分	
≤2分	12(50.0)
>2分	12(50.0)
白细胞计数	
正常	12(50.0)
降低	12(50.0)
侵犯范围	
单侧	11(45.8)
双侧	13(54.2)
Ki-67	
≤50%	4(16.7)
>50%	20(83.3)
胸腔积液	
无	17(70.8)
有	7(29.2)
EBV-DNA	
<5 000 拷贝/ml	8(33.3)
≥5 000 拷贝/ml	16(66.7)

注:LDH:乳酸脱氢酶;ECOG评分:美国东部肿瘤协作组体能状态评分;EBV:EB病毒

2. 临床表现:大部分患者初始症状为发热(66.7%)、咳嗽和呼吸困难。

3. 影像学表现:胸部影像学表现为单侧(45.8%)或双侧(54.2%)肺部浸润、结节、肿块。4例(16.7%)为单发病灶,20例(83.3%)为多发病灶,7例(29.2%)出现胸腔积液。典型肺部影像学表现见图1。

4. 病理学表现:组织学大多表现为血管破坏、广泛坏死。典型的免疫表型为:CD56⁺、CD3⁺、CD20⁻、EBV编码的小RNA(EBER)阳性,颗粒酶B(GranzymeB)、细胞毒颗粒相关抗原-1(TIA-1)和穿孔蛋白呈阳性。典型的组织病理及免疫组化结果见图2。

5. 治疗及转归:患者的治疗情况及疗效见表2。

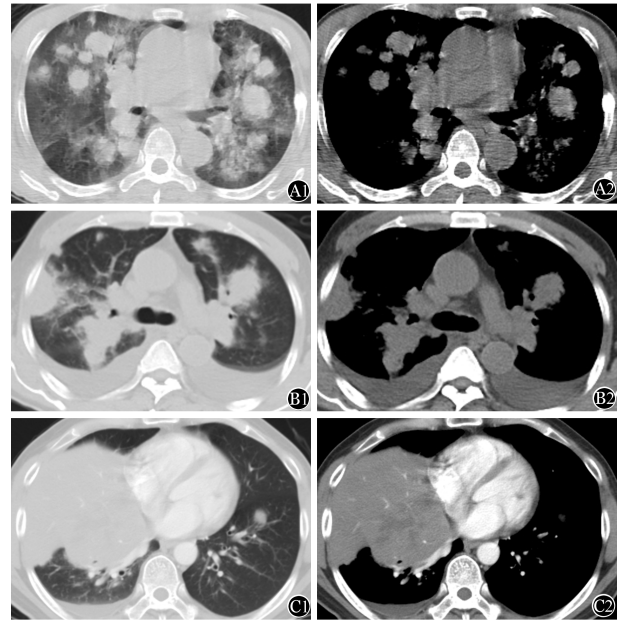


图1 3例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者胸部CT
A1(例23)、B1(例5)、C1(例4)分别为3例患者的CT肺窗,A2(例23)、B2(例5)、C2(例4)分别为相应患者的CT纵隔窗

图1 3例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者胸部CT

4例(16.7%)患者接受了姑息治疗,均死亡。20例(83.3%)患者接受了化疗、放疗、造血干细胞移植或联合治疗。接受化疗的患者中,17例患者一线或二线接受含门冬酰胺酶的化疗方案(DDGP方案和SMILE方案),15例获得CR或PR,总有效率(CR率+PR率)为88.2%。4例患者初始接受CHOP方案,其中3例PD,1例SD。6例患者接受化疗联合放疗,3例患者接受VIPD方案联合放疗,1例患者化疗获得CR后接受异基因造血干细胞移植。24例患者的中位随访时间为9.5(0.1~26.0)个月,1年OS率、PFS率分别为45.8%、29.2%。患者死亡的原因为淋巴瘤进展所致呼吸衰竭或多器官功能衰竭。1例接受DDGP方案达到CR患者的治疗前后PET-CT表现见图3。

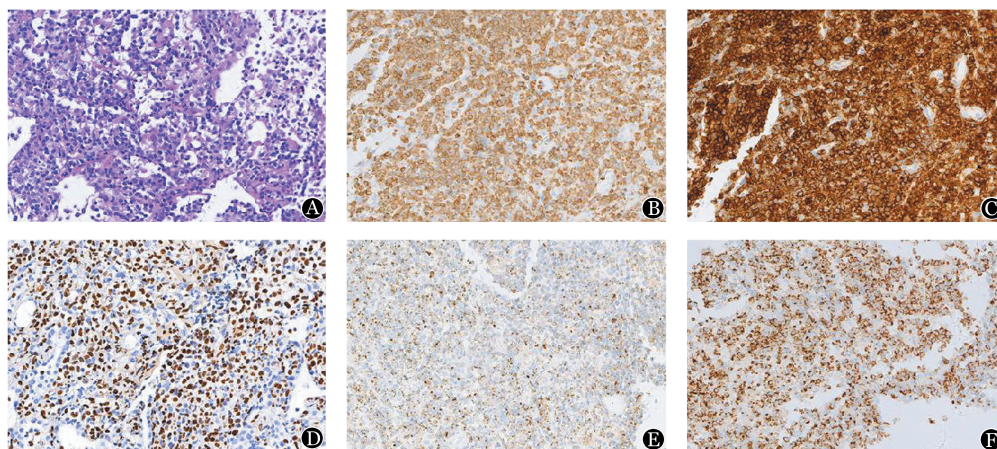
6. 预后因素:单因素分析结果显示,年龄>60岁、ECOG评分>2分与原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的不良OS及PFS相关(表3)。其他临床特征如性别、病变范围、胸腔积液、实验室检查(LDH、EBV-DNA、白细胞计数、Ki-67)对生存率无显著影响。对单因素生存分析中有意义的因子进行多因素生存分析,结果显示:年龄>60岁和ECOG>2分是OS和PFS的独立预后不良因素(表3、图4、图5)。

讨 论

原发性肺淋巴瘤(primary pulmonary lymphoma, PPL)指仅发生于肺实质或支气管的结外淋巴瘤。

PPL最常见的类型是黏膜相关淋巴组织淋巴瘤(mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma, MALT)^[6]。PPL的诊断标准为:①胸部影像学显示肺

和(或)支气管受累,无纵隔淋巴结肿大;②既往无其他部位淋巴瘤病史;③不合并其他部位淋巴瘤或淋巴造血系统肿瘤证据;④明确诊断后至少3个月内无肺



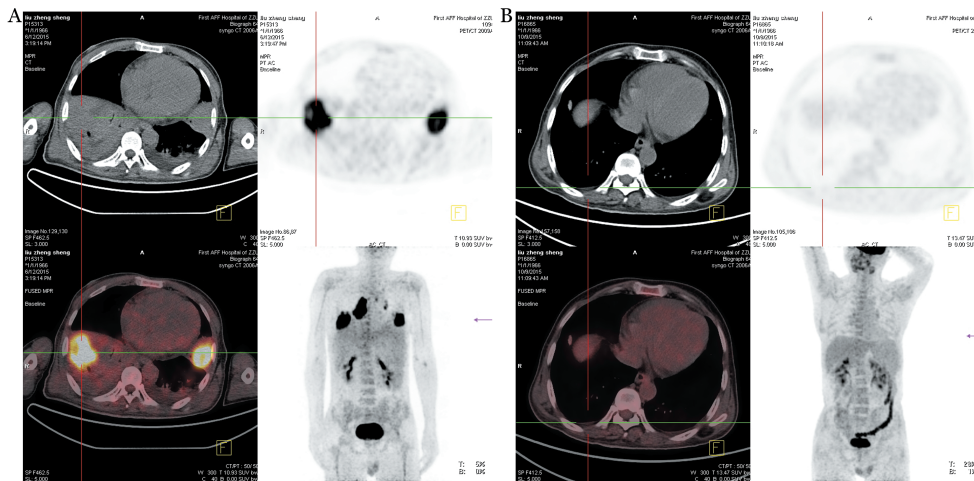
A:HE染色(×20);B:CD3免疫组织化学染色(×20);C:CD56免疫组织化学染色(×20);D:EB病毒编码的小RNA(×20);E:颗粒酶B免疫组织化学染色(×20);F:细胞毒颗粒相关抗原-1免疫组织化学染色(×20)

图2 原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的典型病理表现

表2 24例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者治疗情况及疗效

例号	性别	年龄(岁)	治疗方案	疗效	PFS时间(d)	OS时间(d)	生存状态
1	女	34	姑息治疗	PD	3	3	死亡
2	男	37	SMILE×6	CR	780	780	存活
3	男	4	姑息治疗	PD	3	3	死亡
4	男	41	DDGP×6, RT, HCPT+ MIT+MP×4	PR	540	750	存活
5	男	57	姑息治疗	PD	12	12	死亡
6	男	49	DDGP×6	CR	720	720	死亡
7	女	53	DDGP×1	PR	40	40	死亡
8	男	67	姑息治疗	PD	3	3	死亡
9	女	49	CHOP×7, DDGP×6	CR	180	750	存活
10	男	37	SMILE×6, DDGP×1	PD	360	400	死亡
11	男	52	DDGP×3, RT	PR	420	420	存活
12	女	35	VIPD×3, RT	PD	365	370	死亡
13	男	45	SMILE×6, DDGP×3	PR	110	270	死亡
14	女	63	DDGP×1	PR	20	20	死亡
15	男	69	DDGP×4, SMILE×1, RT	PD	150	210	死亡
16	男	69	DDGP×2	PR	120	120	死亡
17	男	76	CHOP×2	PD	60	90	死亡
18	女	51	SMILE×2, DDGP×4	PR	300	300	存活
19	女	43	VIPD×3, RT, SMILE×6	CR	210	420	存活
20	男	44	DDGP×6	CR	690	690	存活
21	男	56	SMILE×4, RT	CR	390	390	存活
22	男	52	CHOP×5, DDGP×5	PR	180	390	死亡
23	女	22	CHOP×1	SD	20	20	存活
24	男	46	DDGP×5, 异基因造血干细胞移植	CR	150	150	存活

注:PFS:疾病无进展生存;OS:总生存;CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展;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;DDGP:地塞米松+顺铂+吉西他滨+培门冬酶;RT:放疗;HCPT:羟基喜树碱;MIT:米托蒽醌;MP:泼尼松;CHOP:环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松;VIPD:依托泊苷+异环磷酰胺+顺铂+地塞米松



A: 治疗前, 两肺多发肿块影放射性分布浓聚, 右下肺为著, 最大标准化摄取值约 22.3; B: 治疗后, 两肺肿块影消失

图3 1例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者(例6)治疗前后PET-CT表现

表3 影响24例原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者预后的单因素和多因素分析

不良因素	OS				PFS			
	单因素分析		多因素分析		单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
男性	1.005(0.310 ~ 3.257)	0.994			0.541(0.170 ~ 1.718)	0.297		
年龄 > 60岁	16.610(2.829 ~ 97.560)	0.002	4.902(1.238 ~ 19.610)	0.024	11.810(2.174 ~ 64.140)	0.004	4.000(1.100 ~ 20.410)	0.035
LDH > 245 U/L	1.590(0.540 ~ 5.018)	0.429			1.319(0.445 ~ 3.909)	0.618		
ECOG评分 > 2分	3.150(1.043 ~ 9.509)	0.042	3.774(1.189 ~ 12.050)	0.024	4.773(1.654 ~ 13.780)	0.004	3.378(1.176 ~ 9.709)	0.024
WBC降低	0.994(0.340 ~ 2.910)	0.992			1.435(0.515 ~ 3.938)	0.495		
侵犯范围为双侧	0.962(0.328 ~ 2.825)	0.944			1.072(0.390 ~ 2.942)	0.893		
Ki-67 > 50%	3.670(0.996 ~ 13.520)	0.051			1.443(0.384 ~ 5.420)	0.588		
胸腔积液	0.760(0.238 ~ 2.428)	0.644			0.544(0.178 ~ 1.667)	0.287		
EBV-DNA ≥ 5000 拷贝/ml	1.270(0.428 ~ 3.771)	0.667			1.371(0.498 ~ 3.777)	0.541		

注: OS: 总生存; PFS: 疾病无进展生存; LDH: 乳酸脱氢酶; HR: 风险比; ECOG 评分: 美国东部肿瘤协作组体能状态评分

外侵犯证据。由于具有罕见、非特异性临床症状及有限的活检组织,原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的诊断非常困难,既往仅有近20例个案报道^[7-18]。患者通常被认为是肺炎,初始以经验性抗感染治疗。在我们的研究中,患者主要表现为发热、咳嗽和呼吸困难。发热是最常见的初始临床症状,与原发性肺MALT不同,后者最常见的症状是干咳和呼吸困难^[19],我们推测原因可能是ENKTL与EBV感染相关。因此,当患者接受合理的经验性抗感染治疗后临床症状仍恶化,应考虑支气管镜检查或CT引导下肺穿刺活检。原发性肺NK/T细胞淋巴瘤还应与肺结核、肺真菌病和肺癌相鉴别。ENKTL临床侵袭性高、预后差,延误诊断可能导致致命后果,因此早期诊断对于预后至关重要。

与鼻ENKTL相比,鼻外ENKTL患者无论处于哪个分期,其生存期及治疗反应均较差^[1]。原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的高度侵袭性与晚期鼻ENKTL患者类似^[1]。临床需要有效的治疗方法提高患者生存率,而目前对原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的最佳一线治疗方案仍无共识^[6,20]。最近的研究表明,以门冬酰胺酶为基础的方案优于以蒽环类为基础的化疗方案^[21-26]。我们的研究显示接受含门冬酰胺酶化疗方案的患者生存期明显优于其他患者。因此,以门冬酰胺酶为基础的化疗方案可能是原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的最佳治疗方案。此外,有研究表明,自体或异基因造血干细胞移植治疗可能延长鼻外或晚期ENKTL患者生存期^[27-28]。放疗在早期ENKTL的治疗中起一定作用。然而,造血干细胞移植治疗和放疗在原发性

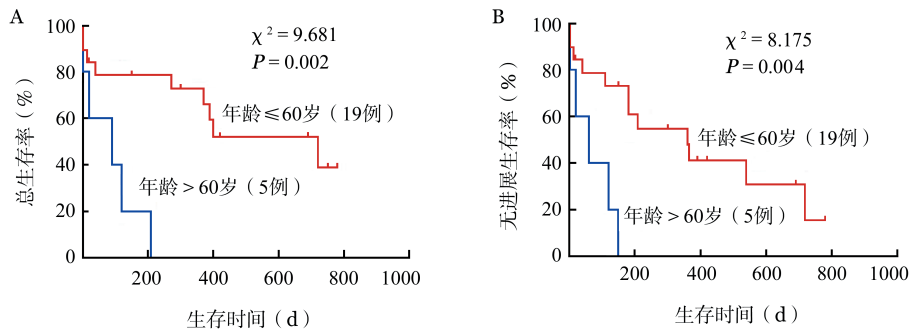


图4 年龄>60岁、≤60岁原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的总生存曲线(A)和无进展生存曲线(B)

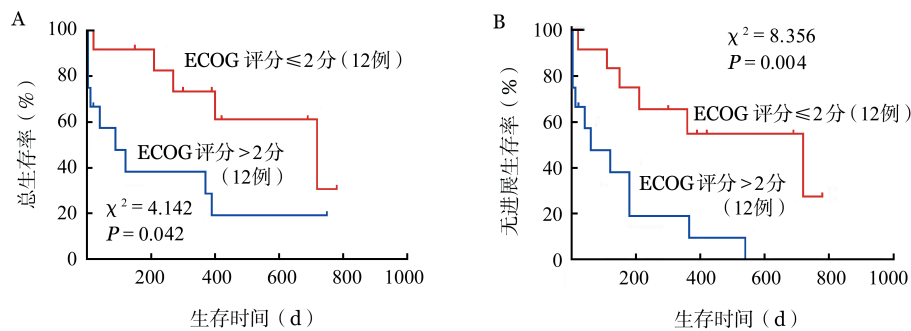


图5 ECOG评分>2分、≤2分原发性肺NK/T细胞淋巴瘤患者的总生存曲线(A)和无进展生存曲线(B)

肺NK/T细胞淋巴瘤中的疗效尚未得到评估。

ENKTL确定的预后因素包括年龄、分期、是否为非鼻型、有无远处淋巴结受累、EBV-DNA、ECOG评分、LDH水平和有无B症状^[29]。然而,目前还没有原发性肺NK/T细胞淋巴瘤的预后模型。在我们的研究中,单因素及多因素分析发现,年龄和ECOG评分是独立的预后因素。重要的是,考虑到我们的研究为回顾性且样本量小,未来需要前瞻性多中心研究验证以门冬酰胺酶为基础的化疗方案的疗效,并确定这些因素的预后意义。

综上,原发性肺NK/T细胞淋巴瘤罕见,正确的诊断和早期有效的治疗有利于改善预后。以门冬酰胺酶为基础的化疗方案显著延长患者生存期,年龄和体能状态与预后相关。

参考文献

- [1] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2009, 113 (17):3931-3937. DOI: 10.1182/blood-2008-10-185256.
- [2] Li YX, Liu QF, Fang H, et al. Variable clinical presentations of nasal and Waldeyer ring natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15 (8):2905-2912. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2914.
- [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. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.1384.
- [4] Chan JK, Sin VC, Wong KF, et al. Nonnasal lymphoma expressing the natural killer cell marker CD56: a clinicopathologic study of 49 cases of an uncommon aggressive neoplasm [J]. *Blood*, 1997, 89 (12):4501-4513.
- [5] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications [J]. *Blood*, 2011, 117 (19):5019-5032. DOI: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- [6] Cadranet J, Wislez M, Antoine M. Primary pulmonary lymphoma [J]. *Eur Respir J*, 2002, 20 (3):750-762. DOI: 10.1183/09031936.02.00404102.
- [7] Lee S, Shin B, Yoon H, et al. A case of primary pulmonary NK/T cell lymphoma presenting as pneumonia [J]. *Respir Med Case Rep*, 2016, 17:1-4. DOI: 10.1016/j.rmcr.2015.11.003.
- [8] Lee BH, Kim SY, Kim MY, et al. CT of nasal-type T/NK cell lymphoma in the lung [J]. *J Thorac Imaging*, 2006, 21 (1):37-39. DOI: 10.1097/01.rti.0000179472.46877.28.
- [9] Gong L, Wei LX, Huang GS, et al. Identification of genuine primary pulmonary NK cell lymphoma via clinicopathologic observation and clonality assay [J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8:140. DOI: 10.1186/1746-1596-8-140.
- [10] Laohaburanakit P, Hardin KA. NK/T cell lymphoma of the lung:

- a case report and review of literature[J]. *Thorax*, 2006, 61(3): 267-270. DOI: 10.1136/thx.2004.025767.
- [11] Chien CC, Lee HS, Lin MH, et al. Primary extranodal natural killer/T-cell lymphoma of bronchus and lung: A case report and review of literature [J]. *Thorac Cancer*, 2016, 7(1):140-144. DOI: 10.1111/1759-7714.12254.
- [12] Liu CH, Wang HH, Perng CL, et al. Primary extranodal NK/T-cell lymphoma of the lung: Mimicking bronchogenic carcinoma [J]. *Thorac Cancer*, 2014, 5(1):93-96. DOI: 10.1111/1759-7714.12021.
- [13] Yang L, Feng W, Chen C, et al. Primary pulmonary T-cell lymphoma mimicking pneumonia: A case report and literature review[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(1):365-368. DOI: 10.3892/etm.2016.3287.
- [14] Fei W, Xiaohong W, Hong Z, et al. Pulmonary Extranodal Natural Killer/T-Cell Lymphoma (Nasal Type): A Case Report and Radiological Image Review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(38):e1527. DOI: 10.1097/MD.0000000000001527.
- [15] Gui W, Yang B, Shen Q, et al. Successful treatment with L-asparaginase-based regimen for primary pulmonary NK/T cell lymphoma: a case report and review of the literature[J]. *Clin Respir J*, 2015, 9(4):493-496. DOI: 10.1111/crj.12156.
- [16] 曹孟淑, 蔡后荣, 印洪林, 等. 原发性肺自然杀伤/T细胞淋巴瘤二例临床分析[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(2): 120-124. DOI: 10.3321/j.issn.1001-0939.2008.02.013.
- [17] Ding W, Wang J, Zhao S, et al. Clinicopathological study of pulmonary extranodal nature killer/T-cell lymphoma, nasal type and literature review [J]. *Pathol Res Pract*, 2015, 211(7):544-549. DOI: 10.1016/j.prp.2015.04.002.
- [18] Oshima K, Tanino Y, Sato S, et al. Primary pulmonary extranodal natural killer/T-cell lymphoma: nasal type with multiple nodules [J]. *Eur Respir J*, 2012, 40(3):795-798. DOI: 10.1183/09031936.00123911.
- [19] Borie R, Wislez M, Thabut G, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of pulmonary MALT lymphoma [J]. *Eur Respir J*, 2009, 34(6):1408-1416. DOI: 10.1183/09031936.00039309.
- [20] Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the lung [J]. *Ann Thorac Surg*, 2000, 69(4):993-997. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01535-0.
- [21] Wang L, Wang WD, Xia ZJ, et al. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIe extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3):860. DOI: 10.1007/s12032-014-0860-4.
- [22] Zhang L, Jia S, Ma Y, et al. Efficacy and safety of cisplatin, dexamethasone, gemcitabine and pegaspargase (DDGP) regimen in newly diagnosed, advanced-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: interim analysis of a phase 4 study NCT01501149 [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(34):55721-55731. DOI: 10.18632/oncotarget.10124.
- [23] 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.
- [24] Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Ann Hematol*, 2009, 88(7):647-652. DOI: 10.1007/s00277-008-0669-3.
- [25] Jaccard A, Petit B, Girault S, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(1):110-116. DOI: 10.1093/annonc/mdn542.
- [26] Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMetDex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study [J]. *Blood*, 2011, 117(6):1834-1839. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307454.
- [27] Murashige N, Kami M, Kishi Y, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation as a promising treatment for natural killer-cell neoplasms [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(4):561-567. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05651.x.
- [28] Kim HJ, Bang SM, Lee J, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective comparison with non-transplantation cases [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 37(9):819-824. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705349.
- [29] Kim SJ, Yoon DH, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00533-1.

(收稿日期:2019-07-03)

(本文编辑:律琦)