

结外 NK/T 细胞淋巴瘤预后模型的研究进展

费倩^{1,2}, 尹丽^{1,2}, 何侠^{1,2}

(1. 南京医科大学第四临床医学院, 江苏 南京 210000;

2. 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: 结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTCL) 是一种 EB 病毒相关的、具有高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤, 晚期患者预后差。以非蒽环类药物为基础的联合治疗方案相比传统的蒽环类药物化疗方案, 显著性改善了患者生存。回顾了目前已提出的 ENKTCL 预后模型, 分析表明基于蒽环类化疗方案获得的预后模型将面临淘汰, 而新型预后模型的提出将有助于更好地区分患者, 进一步指导临床医生制定相应的治疗策略。

关键词: 结外 NK/T 细胞淋巴瘤; 预后模型; PINK

中图分类号: R733.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0816-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B016

Progress in Prognostic Models of Extranodal Natural Killer/T Cell Lymphoma

FEI Qian^{1,2}, YIN Li^{1,2}, HE Xia^{1,2}

(1. The Fourth School of Clinical Medical University, Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China; 2. Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: Extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTCL) is an EBV-associated and highly aggressive non-Hodgkin lymphoma, with poor prognosis in advanced patients. Non-anthracycline-based therapy significantly improves survival compared with traditional anthracycline-containing regimens. The prognostic models of ENKTCL proposed are reviewed in this article. It indicates that the prognostic models based on anthracycline-containing regimens might be eliminated. In contrast, the new prognostic models could be used to discriminate patients better so as to help clinicians formulate risk-adapted treatment approaches.

Subject words: extranodal natural killer/t-cell lymphoma; prognostic model; prognostic index for natural killer/T cell lymphoma

结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer T-cell lymphoma, ENKTCL)是非霍奇金淋巴瘤的一种罕见的亚型, 好发于鼻腔和鼻咽, 具有高度侵袭性^[1]。该病在美国和欧洲较少见, 但在 EB 病毒流行的区域较为常见, 如东亚和南美^[2]。多项研究表明, NK 细胞的表达产物 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, PgP) 导致 ENKTCL 患者对蒽环类化疗药物产生耐药, CHOP 方案治疗早期 ENKTCL 患者的 CR (complete re-

sponse)率仅为 31.8%^[3]。目前多推荐非蒽环类药物为基础的联合治疗方案, 该方案能够有效改善 ENKTCL 患者的治疗结果^[4-6]。尽管如此, ENKTCL 的疗效总体较差, 在大型队列研究中 5 年总生存期(overall survival, OS)率为 30%~86%, 平均小于 50%^[7-10]。

因此, 早期准确地判断预后能够指导临床医生制定更加合理的治疗策略, 最终达到改善患者总生存的目的。目前 ENKTCL 的预后模型及标准治疗方案仍不明确。在过去的 20 多年里, 许多 ENKTCL 相关的预后模型被陆续提出, 但这些模型的预测能力存在争议。随着治疗方案的进步和发展, 预后模型也需要做出相应的调整, 本文就 ENKTCL 预后模型的

基金项目: 江苏省科技厅临床医学重点专项(BL2014091)

通讯作者: 何侠, 主任医师, 教授, 博士生导师, 博士; 南京医科大学附属肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: hexia206@sina.com

收稿日期: 2017-02-23; **修回日期:** 2017-03-07

相关研究进行综述。

1 基于蒽环类药物化疗方案的预后模型

早期建立的 ENKTCL 预后模型缺乏特异性,并且由于检测水平有限,模型的构建仅考虑了一些治疗前临床参数,这些参数中的大多数目前已失去其预后价值。除此之外,关于这些模型的研究均是基于采用蒽环类药物进行化疗的患者。

1.1 淋巴瘤早期的主流预后模型

国际淋巴瘤预后指数 (international prognostic index, IPI) 是最早的淋巴瘤预后模型,由来自美国、欧洲、加拿大的 16 个机构和组织参与制定。Cox 回归分析提示:年龄(≤ 60 岁 vs. > 60 岁)、Ann Arbor 分期(I~II 期 vs. III~IV 期)、结外病灶(≤ 1 vs. > 1)、一般情况 (Eastern Cooperative Oncology Group performance status, ECOG) (0 或 1 vs. ≥ 2)、血清 LDH 水平(正常 vs. 升高)是独立危险因素。IPI 将患者分为以下 4 组:具有 0 个或者 1 个危险因素的为低危组;具有 2 个危险因素的为低中危组;具有 3 个危险因素的为高中危组;具有 4 个或 5 个危险因素的为高危组。4 组的 5 年生存率分别为 83%、69%、46% 和 32%^[11]。

目前研究认为,IPI 对于非霍奇金淋巴瘤的许多亚型有预后价值,但是对于 ENKTCL 的价值存在争议。应用 IPI 对 ENKTCL 患者进行危险分层,约 80% 为低危组,但大多数低危组患者最终的预后仍不理想^[10]。Cai 等^[12]回顾性分析 158 例 ENKTCL 患者,只有 13.9% 被纳入 IPI 的中高危组和高危组,并且这两组患者的总生存期 (OS) 并无统计学差异 ($P=0.995$)。同样,在 Kim 等^[13]的研究中也得到了类似的结果,IPI 对试验队列的 527 例患者进行预测,高危组与中高危组的 OS 无统计学差异。另外, Lee 等应用 IPI 对 262 例患者进行预测,有 81% 被纳入低危组或低中危组,且两组 OS 无统计学差异 ($P=0.0614$)^[10]。综上,ENKTCL 患者在 IPI 模型中分布不均衡,并且因为治疗方案的进步和发展,IPI 纳入的预后因素的预测价值已明显减弱。大量的后续研究对其进行验证,结果均表明 IPI 的预测能力较低。因此目前不推荐 IPI 对 ENKTCL 患者进行预后评估。

1.2 针对 ENKTCL 的预后模型

2006 年, Lee 等研究者对 262 例 ENKTCL 患者

进行回顾性分析,其中多因素分析提示:B 组症状(无 vs. 有)、Ann Arbor 分期(I~II 期 vs. III~IV 期)、区域淋巴结受累(无 vs. 有)、血清 LDH 水平(正常 vs. 升高)是预测 OS 的独立危险因素,由此构建了预后模型——KPI (Korean Prognostic Index)。其危险分组为:0 个危险因素为低危组;1 个危险因素为低中危组;2 个危险因素为高中危组;3 个或 4 个危险因素为高危组。此研究表明,KPI 能够对 ENKTCL 的患者进行均衡分层^[10]。Cai 等^[12]研究验证了这一观点,并且 KPI 能够显著性区分不同危险分组患者的总生存率($P<0.001$)。然而,中山大学学者对 742 例 ENKTCL 患者进行回顾性分析,其中多因素分析发现 $KPI \geq 2$, $IPI \geq 2$ 与 OS 无相关性^[14]。导致这一结果的原因可能是:KPI 的提出是基于采用蒽环类药物化疗的患者,在以培门冬酰胺酶为主的非蒽环类药物化疗时代,KPI 是否还具备有效的预测能力还有待进一步探讨。另外,也有研究报道 KPI 仅适用于病灶位于鼻腔的 ENKTCL 患者,而不适用于病灶位于鼻腔外的患者。

在 KPI 提出之后,对于 ENKTCL 预后模型的探索并没有中断,国内外的研究者们陆续提出了其他的预测模型。这些模型中除了纳入一些已经提出过常见因素,比如区域淋巴结侵犯、LDH 水平、B 组症状、Ann Arbor 分期等,还新纳入了一些实验室及病理学参数。在 Cai 等^[15]的研究中,空腹血糖 FBG (fasting blood glucose) > 100 mg/dl 与不良预后显著性相关,FBG 有助于区分在 IPI 及 KPI 中处于相同危险分组的患者。2013 年天津医科大学附属肿瘤医院的研究人员回顾性分析了 80 例 ENKTCL 患者的临床特征及血液学指标,多因素分析显示首次治疗后是否达到 CR、LDH 水平、腔外受累是影响 ENKTCL 患者预后的独立危险因素^[16]。Huang 等^[17]发现淋巴细胞计数 ALC (absolute lymphocyte count)、B 组症状、III/IV 期与 OS 显著性相关。2016 年中山市的研究者们发现 32.7% ENKTCL 患者存在血管侵犯、且血管侵犯与不良的临床表现显著性相关,随后回顾性分析了 214 例患者,多因素回归分析提示血管侵犯,III/IV 期以及化疗后 CR 是独立预后因素^[18]。另外,一项包含 236 例初诊 ENKTCL 患者的回顾性研究发现血清载脂蛋白 A-I (ApoA-I) < 0.95 g/L 是 OS 及 PFS 的独立预后因素^[19]。这些新的预后因素的发

现,为评估 ENKTCL 患者的预后提供了新思路。

2015 年,中国的研究者们首次提出了针对 ENKTCL 的预后列线图。研究共纳入了 2000 年至 2011 年来自 10 所机构的 1383 例 ENKTCL 患者。多因素回归分析发现年龄 (≤ 60 岁 vs. >60 岁)、Ann Arbor 分期 (I ~ II 期 vs. III ~ IV 期)、PTI (primary tumor invasion) (无 vs. 有)、一般情况 (0 或 1 vs. ≥ 2)、血清 LDH 水平 (正常 vs. 升高) 与 OS 显著性相关。

有研究表明,列线图比预后积分系统的预测精确性更高。另外,此模型引入了新的预测因素 PTI (相当于实体瘤 TNM 分期的 T₃、T₄ 期)^[20]。目前已有研究报道了 PTI 对预后的重大影响,Wu 等^[21]研究发现早期 ENKTCL 患者中有 64.7% 存在 PTI。这项研究的缺点在于其纳入的预后因素局限于一些常见的临床指标,缺乏生物学指标,如 Ki-67、EBV DNA 拷贝数等。另外,目前该列线图仅适用于中国,是否还适用于其他国家和地区,仍需后续更多的临床研究加以验证^[22]。

2 基于非蒽环类药物化疗方案的预后模型

众所周知,疾病的预后很大程度上受到治疗方案的影响。随着化疗药物的发展,越来越多的研究表明非蒽环类药物的化疗方案能够显著性改善 ENKTCL 患者的 OS、KPI 以及 IPI 中纳入的危险因素大多已失去了其临床预测价值,这也暗示了新治疗方案可能已经克服了一些不良预后。因此,针对 ENKTCL 的预后模型也急需被重新修订。

2016 年,Kim 等回顾性分析了来自 11 个国家 38 所医院的 527 例 ENKTCL 患者。研究中所有患者采用的化疗方案均以非蒽环类药物为基础,包括 SMILE、GEMOX、VIPD 等。研究结果显示:年龄 >60 岁、Ann Arbor 分期 III 或 IV 期、非鼻型、远处淋巴结受累与 OS 和 PFS 显著性相关。在此基础上,研究者提出了 PINK (prognostic index for natural killer/T cell lymphoma) 预后指数,其危险分组为:0 个危险因素为低危组;1 个危险因素为中危组; ≥ 2 个危险因素为高危组,3 年的中位 OS 率分别为 81%、62% 和 25%。亚组分析了 527 例中提供 EBV DNA 检测数据的 328 例患者,并进一步提出了 PINK-E (prognos-

tic index for natural killer/T cell lymphoma-EBV), 纳入的危险因素新增加了 EBV DNA 检测阳性。PINK-E 的危险分组为:0 或 1 个危险因素为低危组;2 个危险因素为中危组; ≥ 3 个危险因素为高危组,3 年的中位 OS 率分别为 81%、55% 和 28%^[13]。

不同于之前的所有预后模型,PINK 和 PINK-E 的提出是基于采用非蒽环类药物化疗的患者,模型中所纳入的预后参数在临床上易获取。另外,PINK-E 是首个将 EBV DNA 纳入为危险因素预后模型。在此之前,已有不少研究提示 EBV DNA 对于 ENKTCL 具有重要预测价值。在 2011 年,中国医学科学院的研究者发现 ENKTCL 患者放疗前血浆与血清中 EBV DNA 游离拷贝数与原发肿瘤分期明显相关,全组及 IE 期的患者放疗前后血浆与血清中 EBV DNA 游离拷贝数均是重要的预后因素^[23]。Wang 等^[22]的研究进一步发现治疗前及治疗后血浆中 EBV DNA 水平对于早期 ENKTCL 患者都具有重要的预后价值。Kwong 等^[24]的研究结果提示治疗后 ENKTCL 患者的 EBV DNA 水平是预测 OS 的独立危险因素。2015 年,Wang 等^[25]的研究同样支持上述结论,在非蒽环类药物化疗时代,治疗后 EBV DNA 阳性提示 ENKTCL 患者的早期复发及不良预后。由此可见,EBV DNA 对于 ENKTCL 患者的预测价值不容忽视。另外,2017 年第一版 T 淋巴细胞淋巴瘤 NCCN 指南已经将原来的 NK/T 细胞淋巴瘤预后指数 (IPI) 更新为 PINK 及 PINK-E。

该模型的缺点在于:第一,目前针对 ENKTCL 的分期系统尚缺,绝大多数研究采用的是 Ann Arbor (AA) 分期。AA 分期中的 IV 期定义模糊,IV 期 ENKTCL 结外器官侵犯程度并不明确^[26],但疾病的分期关乎治疗方案的选择,治疗方案最终又会影响疗效,因此未来关于 ENKTCL 分期系统的研究仍需进一步开展;第二,该研究中收集的 EBV DNA 检测数据来自不同的机构,这些机构对于病毒 DNA 的检测方法及检测水平各有不相同,目前国际上也没有统一的 EBV DNA 检测标准及阳性界值的定义;第三,此研究属于回顾性分析,需要大规模的前瞻性随机临床试验加以验证。

在第 58 届美国血液学年会 (ASH) 上,Seo 等^[27]将 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG) 与 PINK 预后模型结合,提出了新的预后模型 PINK-B,包括 5 个因素:年龄 >60

岁、Ⅱ~Ⅲ期、远处淋巴结累及、非鼻型病变和血清β2-MG水平。研究者们进一步将PINK与PINK-B模型于另一组90例初诊ENKTL患者中进行验证,PINK对低、中、高危3组预测的3年OS率分别为80.2%、68.7%和9.4%,PINK-B的预测则分别为80.3%、31.3%和9.5%。这项研究纳入的也是采用非蒽环类药物化疗的患者。研究结果提示PINK-B相比PINK能够更好地判断ENKTCL患者的预后。

3 结 语

目前,ENKTCL预后模型的构建正朝着更加精准更加实用的方向发展。随着新药物的不断研发以及分子生物学的不断进展,IPI,KPI对于ENKTCL患者已不适用。在2017年最新版的NCCN指南中,PINK和PINK-E已经取代了IPI作为新推荐的预后指数。尽管如此,PINK和PINK-E的预后价值仍需要大规模的前瞻性临床研究进一步证实。另外,针对ENKTCL的分子生物学的危险分层也值得进一步探讨,在未来很可能取代基于临床参数的危险分层模型,以更好地实现临床个体化以及精准治疗。

参考文献:

- [1] Kwong YL. Natural killer-cell malignancies: diagnosis and treatment[J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2186-2194.
- [2] 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.
- [3] Wang L, Xia ZJ, Huang HQ, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) in the treatment of stage I E/II E extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type: 13-year follow-up in 135 patients[J]. *International Journal of Hematology*, 2012, 96(5): 617-623.
- [4] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(33): 4410-4416.
- [5] Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group[J]. *Blood*, 2012, 120(15): 2973-2980.
- [6] 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.
- [7] Ai WZ, Chang ET, Fish K, et al. Racial patterns of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, in California: a population-based study [J]. *British Journal of Haematology*, 2012, 156(5): 626-632.
- [8] Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage I E and II E nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2006, 24(1): 181-189.
- [9] 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]. *Annals of Oncology*, 2010, 21 (5): 1032-1040.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Cai Q, Luo X, Zhang G, et al. New prognostic model for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Annals of Hematology*, 2014, 93(9): 1541-1549.
- [13] 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 Oncology*, 2016, 17(3): 389-400.
- [14] Li YJ, Yi PY, Li JW, et al. Increased body mass index is associated with improved overall survival in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(3): 4245-4256.
- [15] Cai Q, Luo X, Liang Y, et al. Fasting blood glucose is a novel prognostic indicator for extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(2): 380-386.
- [16] Ma Q, Zhang HL, Liu X, et al. Prognostic factors of nasal NK/T-cell lymphoma[J]. *Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 48(12): 1011-1016. [马芹, 张会来, 刘霞, 等. 原发鼻腔NK/T细胞淋巴瘤影响预后的因素分析 [J]. 中

- 华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48(12): 1011-1016.]
- [17] Huang JJ, Zhu YJ, Xia Y, et al. A novel prognostic model for extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Medical Oncology, 2012, 29(3): 2183-2190.
- [18] Wang H, Li P, Zhang X, et al. Histological vascular invasion is a novel prognostic indicator in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Oncol Lett, 2016, 12(2): 825-836.
- [19] Qi Q, Qi C, Ping C, et al. Decreased apolipoprotein A-I level indicates poor prognosis in extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Oncotargets & Therapy, 2016, 9: 1281-1290.
- [20] Yang Y, Zhang Y J, Zhu Y, et al. Prognostic nomogram for overall survival in previously untreated patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type; a multicenter study [J]. Leukemia, 2015, 29(7): 1571-1577.
- [21] Wu RY, Liu K, Wang WH, et al. Patterns of primary tumor invasion and regional lymph node spread based on magnetic resonance imaging in early-stage nasal NK/T-cell lymphoma; implications for clinical target volume definition and prognostic significance [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 97(1): 50-59.
- [22] Wang ZY, Liu QF, Wang H, et al. Clinical implications of plasma Epstein-Barr virus DNA in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma patients receiving primary radiotherapy [J]. Blood, 2012, 120(10): 2003-2010.
- [23] Wang CY. Clinical significance of the circulating cell-free EBV DNA copies for patients with extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma [D]. Beijing: Beijing Union Medical College (Chinese Academy of Medical Sciences), Beijing Union Medical College, Tsinghua University, 2011. [王朝阳. 结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤外周血游离EBV DNA拷贝数的临床意义[D]. 北京: 北京协和医学院(中国医学科学院) 北京协和医学院 清华大学医学部 中国医学科学院, 2011.]
- [24] Kwong YL, Pang AW, Leung AY, et al. Quantification of circulating Epstein-Barr virus DNA in NK/T-cell lymphoma treated with the SMILE protocol; diagnostic and prognostic significance [J]. Leukemia, 2014, 28(4): 865-870.
- [25] Wang L, Wang H, Wang J, et al. Post-treatment plasma EBV-DNA positivity predicts early relapse and poor prognosis for patients with extranodal NK/T cell lymphoma in the era of asparaginase [J]. Oncotarget, 2015, 6(30): 30317-30326.
- [26] Shustov AR. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma-new profiling, old tricks [J]. Lancet Oncology, 2016, 17(3): 271-273.
- [27] Li XT, Fan L, Li JY. Progress of treatment of extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. Journal of Leukemia & Lymphoma, 2016, 25(12): 717-719. [李晓彤, 范磊, 李建勇. 结外NK/T细胞淋巴瘤研究进展 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2016, 25(12): 717-719.]

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。