

以眼部症状为突出表现的鼻 NK/T 细胞淋巴瘤 42 例临床分析

胡真真¹ 王英¹ 金晓朗¹

[摘要] **目的:**探讨以眼部症状为突出表现的鼻 NK/T 细胞淋巴瘤(NKTL)的临床特点及预后。**方法:**对 2011-01-2017-12 期间收治的 42 例以眼部症状为突出表现的鼻 NKTL 患者进行回顾性队列研究。**结果:**全部患者治疗后完全缓解 19 例,部分缓解 9 例,总有效率为 66.67%。中位随访时间为 39 个月,共 18 例患者死亡。该研究中,患者的性别、年龄>60 岁均与预后无关(均 $P>0.05$)。放化疗联合治疗者较单纯放疗或化疗者的 3 年生存率高(73.3%、16.7%, $P<0.01$)。伴有 B 症状者 3 年生存率为 41.7%,与预后无关($P>0.05$)。EBV-DNA 阳性者预后较差($P<0.01$)。I 期和 II 期患者较 III 期和 IV 期患者的预后较好($P<0.01$)。国际预后指数 ≤ 1 分者较 ≥ 2 分者预后好(83.3%、37.5%, $P<0.01$)。**结论:**以眼部症状为突出表现的鼻 NKTL 早期诊断困难,易误诊。应尽早通过病理活检及免疫组织化学检测明确诊断,必要时应行 EBER 原位杂交来协助诊断。

[关键词] 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤;眼部症状;诊断;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.21.012

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

Clinical analysis of 42 cases of nasal natural killer/T-cell lymphoma prominently presenting as ocular symptoms

HU Zhenzhen WANG Ying JIN Xiaolang

(Department of Nose, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052, China)

Corresponding author: WANG Ying, E-mail: bike2202@163.com

Abstract Objective: To investigate the clinical features and prognosis of nasal natural killer/T-cell lymphoma (NKTL) with obvious ocular symptoms. **Method:** We retrospectively analyzed the clinical data of 42 patients with nasal NKTL who prominently showed eye symptoms and were treated from January 2011 to December 2017. **Result:** After treatment, the patients received complete remission(CR) in 19 cases and partial remission(PR) in 9 cases. The total effective rate was 66.67%. Median follow-up time was 39 months and 18 patients died. In this study, there was no correlation between sex and prognosis($P>0.05$). Age>60 years was not related to the prognosis of the patients($P>0.05$). The 3-year survival rate of patients treated with radiotherapy and chemotherapy was higher than that of patients treated with radiotherapy or chemotherapy alone(73.3%, 16.7%, $P<0.01$). The 3-year survival rate of patients with B symptoms was 41.7%, which was not related to prognosis($P>0.05$). The prognosis of EBV-DNA positive patients was poor($P<0.01$). Twenty-six patients with stage I and II had a better prognosis($P<0.01$). Patients with international prognostic index(IPI) ≤ 1 had a better prognosis than those with IPI ≥ 2 (83.3%, 37.5%, $P<0.01$). **Conclusion:** Nasal NKTL lymphomas with prominent ocular symptoms are difficult to diagnose early and easy to be misdiagnosed. Clinicians should make a definite diagnosis by pathological biopsy and immunohistochemistry as soon as possible, and assist in diagnosis by EBER in situ hybridization if necessary.

Key words nasal natural killer/T-cell lymphoma; ocular symptoms; diagnosis; prognosis

根据 WHO 的分类,鼻型结外自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤(natural killer/T-cell lymphoma, NKTL)是一种独特的非霍奇金淋巴瘤组织病理学类型^[1],好发于鼻腔和鼻窦。NKTL 是一种以血管损伤和破坏、明显坏死、细胞毒性表型及 Epstein-Barr 病毒相关为特征的结外淋巴瘤^[2]。NKTL 好发于东亚、拉丁美洲或南美洲,男性发病率高于女

性^[3-4]。Kiessling 等^[5]的一项大型数据库研究显示,结外 NKTL 患者的 5 年生存率为 30.9%,弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的 5 年生存率为 63.5%。由此可知,结外 NKTL 的预后更差。目前以眼部症状为突出表现的鼻 NKTL 相关报道较少,首诊医师通常很难早期诊断。为了进一步提高对该疾病的认识,使患者早期进行规范化治疗,我们进行了本研究。

¹ 郑州大学第一附属医院鼻科(郑州,450052)
通信作者:王英,E-mail:bike2202@163.com

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析我院 2011-01—2017-12 期间收治的 42 例以眼部症状为突出表现的鼻 NKTL 患者的临床资料。常规检查包括详细体检、专科检查、血常规及生化、鼻内镜、鼻窦 CT 和 MRI、PET-CT 及骨髓穿刺活检。所有患者均经病理活检及免疫组织化学检测确诊,5 例患者进行 2 次以上活检。经统计,7 年间本院共收治鼻 NKTL 患者 1 366 例,以眼部症状为突出表现者 42 例。42 例患者的临床表现及临床特征分布见表 1、表 2。

表 1 42 例鼻 NKTL 患者的临床表现

临床表现	例数(%)
眼部症状	
眼睑肿胀	27(64.3)
眼部肿痛	12(28.6)
溢泪	9(21.4)
眼球突出	6(14.3)
视力下降(视野缺损)	5(11.9)
其他症状	
鼻塞	19(45.2)
面部肿胀	7(16.7)
头痛	12(28.6)
嗅觉减退	7(16.7)
脓涕	5(11.9)
涕中带血	5(11.9)

1.2 治疗方法

单纯放疗 2 例,采用⁶⁰Co 照射病变区,放射剂量为 50 Gy,放射野包括整个受侵犯区域及邻近器官。化疗 10 例,采用以 SMILE 方案(地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、依托泊苷)为主的联合化疗。放疗联合化疗 30 例,采用局部放疗联合全身化疗。

1.3 疗效评价标准

根据 1999 年 IWG 制定的成人“非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准”进行疗效评价^[6],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。总有效为 CR 加 PR。

我们分析了国际预后指数(international prognostic index, IPI)在鼻 NKTL 中的预后价值。按照 WHO 实体瘤通用疗效评定标准进行疗效评估,低危组(0~1 分),低中危组(2 分),中高危组(3 分),高危组(4~5 分)。IPI 评分标准包括年龄>60 岁、血清乳酸脱氢酶(LDH)水平>正常、体力状态 2~4 级、分期 III~IV 期、结外病变>1 处。

表 2 42 例鼻 NKTL 患者的临床特征

临床特征	例数(%)
性别	
男	23(54.8)
女	19(45.2)
年龄/岁	
范围	16~72
中位年龄	46
伴 B 症状*	
有	12(28.6)
无	30(71.4)
EBV-DNA [#]	
阳性	28(66.7)
阴性	14(33.3)
EBER	
阳性	41(97.6)
阴性	1(2.4)
Ann-Arbor 分期	
I 期	6(14.3)
II 期	20(47.6)
III 期	7(16.7)
IV 期	9(21.4)
IPI 评分/分	
0~1	18(42.9)
2	11(26.2)
≥3	13(30.9)

注: * B 症状:盗汗、发热(不明原因的发热超过 38℃, 3 d 以上)和体重减轻(半年内无其他原因体重减轻 10% 以上);[#]:EBV-DNA 水平>500 拷贝/ml 为阳性,水平≤500 拷贝/ml 为阴性。

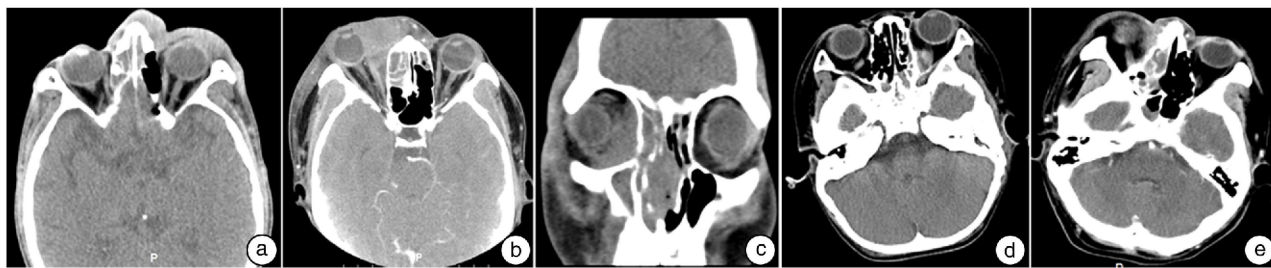
1.4 随访及统计学分析

所有患者均随访至 2018 年 3 月 31 日。总生存时间为疾病确诊时间至死亡或未次随访的时间。应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

42 例患者首次发病到确诊的时间为 0.5~12.0 个月,中位时间 2 个月。鼻内镜检查可见:多数患者鼻腔充满新生物,伴表面灰白色或干酪样坏死组织,黏膜广泛性肿胀增厚,鼻腔狭窄且累及鼻中隔,鼻腔可见大量脓性分泌物。鼻窦 CT:眼睑软组织肿胀 27 例(图 a);与鼻窦相邻处眼眶内密度均匀的软组织影,边界不光滑 6 例(图 b、c);病变侵犯眼眶尖部 3 例(图 d);病变侵犯眼内眦部 3 例(图 e);患侧面部软组织肿胀 7 例,周围骨质均未见破坏及硬化。



a:鼻部、左侧眼睑软组织明显增厚,双侧鼻腔、筛窦可见软组织密度影;b,c:右侧鼻腔、上颌窦、两侧筛窦软组织密度影,密度尚均匀,上颌窦内病变突入右侧眼眶内,邻近骨质未见明显破坏;d:左侧蝶窦软组织密度影及左侧眶尖部软组织密度影,压迫眼肌及视神经;e:右侧筛窦、蝶窦软组织密度影,筛窦病变突向右眼内眦,周围骨质未见明显破坏。

图 1 鼻窦 CT 扫描

首诊初步诊断为鼻炎 2 例;鼻窦炎、鼻息肉 23 例;眶蜂窝织炎 2 例;泪囊炎 5 例;鼻腔鼻窦占位并眶内感染 7 例;眶内肿瘤 3 例。25 例患者首先至眼科就诊,给予抗炎、激素及对症支持治疗,症状无明显改善。

2.2 近期疗效

全部患者治疗后近期达 CR 19 例,PR 9 例,总有效率为 66.67%。放化疗结合治疗的 30 例患者中,达 CR 18 例,PR 5 例,总有效率为 76.67%。单纯放疗或化疗的 12 例中,达 CR 1 例,PR 4 例,总有效率为 41.67%。

2.3 总体生存情况及预后分析

截止到随访日期,42 例患者均获得随访,尚存活 24 例,已死亡 18 例,死亡原因为肿瘤复发及进展。11 例患者出现皮肤转移,3 例患者出现肝和骨髓转移,3 例患者出现肺、脾和肝转移,1 例患者出现颈部淋巴结、腹部淋巴结、肺、脾、骨髓等多处转移。随访时间 1~87 个月,中位随访时间 39 个月。从病理确诊到死亡的自然病程为 1.5~35.0 个月,均未超过 3 年。

本研究中,男性与女性患者的预后无明显差异 ($P > 0.05$)。年龄 > 60 岁与患者的预后无关 ($P > 0.05$)。与单纯放疗或化疗相比,采用放化疗联合治疗的患者 3 年生存率较高 (73.3%、16.7%, $P < 0.01$)。12 例患者有 B 症状,3 年生存率为 41.7%,与鼻 NKTL 的预后无关 ($P > 0.05$)。EBV-DNA 阳性者 28 例与 EBV-DNA 阴性者相比预后较差 (42.9%、85.7%, $P < 0.01$)。I 和 II 期患者的预后较 III 和 IV 期的患者好,组间差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。IPI ≤ 1 分者较 IPI ≥ 2 分者 3 年生存率高 (83.3%、37.5%, $P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

结外 NKTL 是一种高侵袭性的非霍奇金淋巴瘤^[7]。NKTL 的远处转移少有报道,常见的部位为皮肤、睾丸、胃肠道、眼睛、肺、肾上腺、乳腺和大脑^[8]。而鼻腔、鼻窦与眼睛毗邻,可能是眼部受累的原因之一。本组患者发病快,从首发症状到确诊

表 3 鼻 NKTL 患者临床特征与预后的关系

临床特征	例数	3 年生存例数 (%)	χ^2	P
性别				
男	23	13 (56.5)	0.008	> 0.05
女	19	11 (57.9)		
年龄/岁				
≤ 60	32	20 (62.5)	0.790	> 0.05
> 60	10	4 (40.0)		
治疗模式				
放疗或化疗	12	2 (16.7)	11.239	< 0.010
放疗联合化疗	30	22 (73.3)		
B 症状				
有	12	5 (41.7)	1.643	> 0.05
无	30	19 (63.3)		
EBV-DNA				
阳性	28	12 (42.9)	7.000	< 0.01
阴性	14	12 (85.7)		
Ann-Arbor 分期				
I~II 期	26	19 (73.1)	7.076	< 0.01
III~IV 期	16	5 (31.3)		
IPI 评分/分				
0~1	18	15 (83.3)	8.823	< 0.01
≥ 2	24	9 (37.5)		

的时间为 0.5~12.0 个月,中位时间为 2 个月。由于患者的眼部症状突出,临床诊疗时极易被误诊。分析其原因如下:①患者眼部症状明显,多数先至眼科就诊;②首诊医师对该疾病认识不足、未进行系统全面的检查而延误诊断;③活检部位及活检方式不准确,或因组织大片坏死并发感染而表现出不同程度的坏死与炎性细胞浸润背景而导致诊断困难,临床上误诊率高;对有的病例,首诊医生虽考虑为鼻腔鼻窦的恶性肿瘤,但常规病理检查多报告为慢性炎症伴大量坏死组织,个别患者多次送检均为相同结果;④多数患者在抗生素应用的基础上有糖

皮质激素应用史,影响了病理结果的准确性。对于此类患者,活检时应尽量去除病灶表面坏死或炎性组织,活检部位、活检量及深度要足够。此外,还应进行免疫组织化学检测以明确诊断,必要时行 EBER 原位杂交协助诊断。

鼻 NKTL 的眼部受累较少见,仅占有淋巴瘤的 1% 以下^[2,9]。鼻 NKTL 患者常表现为鼻塞、鼻出血、化脓性分泌物、鼻和鼻窦的破坏性肿块及腭部溃疡等症状,类似侵袭性真菌感染和慢性鼻-鼻窦炎。而本组患者除了有与一般鼻 NKTL 相同的鼻部症状外,以眼睑肿胀疼痛、睑结膜高度水肿、溢泪、眼球突出、视力下降或视野缺损为突出表现。鼻内镜检查所见同一般鼻 NKTL;CT 提示鼻腔、鼻窦及眶内均可有软组织密度影,多均匀,无钙化;增强 CT 可见轻度强化,并可见眼睑及面部软组织肿胀,多累及鼻中隔,侵入眶内者形态多不规则,边缘欠光滑呈浸润状,眼眶骨壁无明显吸收破坏和压迫移位征象,可与其他侵犯眼部的良恶性肿瘤相鉴别。如考虑为感染原因所致眼部症状,经有效抗生素应用、局部理疗或手术治疗后症状及体征无明显改善或症状反复,鼻腔、鼻窦黏膜广泛肿胀、粗糙糜烂、呈肉芽增生、新生物表面有灰白色或干酪样坏死组织者,结合临床表现及辅助检查应考虑为淋巴瘤。据报道,累及眼附件的 NKTL 是一种进展迅速的疾病,尽管有标准的治疗,患者生存期仍然很短、预后很差^[9]。本研究中共 18 例患者死亡,从病理确诊到死亡的时间为 1.5~35.0 个月,均未超过 3 年。

鼻 NKTL 患者男性明显多于女性,男女比例为 2:1,中位发病年龄为 44 岁^[10]。本研究中的 42 例患者,男女比例为 1.21:1.00,中位年龄为 46 岁(16~72 岁)。虽然男性占多数,男性与女性之间的预后差异无统计学意义。近期一些关于鼻 NKTL 的研究表明,年龄>60 岁、B 症状虽是危险因素,但却不能预测生存^[11],这与我们的研究结果一致。

目前关于鼻 NKTL 的最佳治疗方式尚未确定。临床上的治疗从单纯化疗到造血干细胞移植均有报道。接受单纯放疗的患者约 50% 出现局部复发,约 25% 出现全身衰竭^[12]。王海等^[13]报道 56 例鼻 NKTL 患者分别进行了单独放疗、单独化疗及放化疗联合治疗;结果显示,放化疗联合治疗的效果明显要好,5 年生存率可达到 59%,高于单独放疗(50%)和单独化疗(15%)。本研究中,放化疗联合治疗的患者 3 年生存率为 73.3%,而单纯放疗或化疗者 3 年生存率为 16.7%,两者预后差异有统计学意义。

鼻 NKTL 与 EBV 的感染密切相关。EBV 病毒载量的测定对诊断和疾病监测具有重要意义^[14]。高表达的 EBV-DNA 是无病生存期降低最重要的预后因素,且对总生存期有负性影响的趋势^[15]。我

们的研究中也得出了同样的结果,EBV-DNA 阳性患者的 3 年生存率低、预后差。此外,一些研究的多因素分析显示晚期疾病(III~IV 期)是显著和独立的预后因素^[16]。同样,本研究中 III~IV 期患者的预后更差,可作为影响预后的因素。目前,IPI 在结外 NKTL 中的预后价值仍然存在争议^[17]。在本研究中,IPI \geq 2 分与患者的预后不良有关,可作为影响预后的因素之一。

总之,以眼部症状为突出表现的鼻 NKTL 进展迅速、预后差、临床易误诊。本研究发现治疗模式、EBV-DNA 水平、临床分期、IPI 评分与患者的预后相关。其中,联合放化疗、EBV-DNA 阴性、Ann-Arbor 分期 I 或 II 期、IPI \leq 1 分的患者预后相对较好。此外,对于鼻部症状不典型而眼部症状突出的患者,其常规抗感染治疗无效时,结合临床表现及辅助检查应该考虑到鼻 NKTL 的可能。患者还应进行鼻窦 CT 及 MRI 检查以发现病变所在,并尽早通过病理活检及免疫组织化学检测明确诊断,必要时应行 EBER 原位杂交协助诊断。

参考文献

- [1] NIU S Q, YANG Y, LI Y Y, et al. Primary site and regional lymph node involvement are independent prognostic factors for early-stage extranodal nasal-type natural killer/T cell lymphoma[J]. Chin J Cancer, 2016, 35: 34-37.
- [2] ABE R Y, PINTO R D, BONFITTO J F, et al. Ocular masquerade syndrome associated with extranodal nasal natural killer/T-cell lymphoma: case report[J]. Arq Bras Oftalmol, 2012, 75: 430-432.
- [3] MA H H, QIAN L T, PAN H F, et al. Treatment outcome of radiotherapy alone versus radiochemotherapy in early stage nasal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Med Oncol, 2010, 27: 798-806.
- [4] WU R Y, LIU K, WANG W H, 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: 50-59.
- [5] KIESSLING S Y, SOYKA M B, HUBER G F, et al. Delayed diagnosis of sinonasal lymphoma due to bilateral manifestation[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2017, 274: 823-827.
- [6] CHESON B D, HORNING S J, COIFFIER B, et al. Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group[J]. J Clin Oncol, 1999, 17: 1244-1247.
- [7] ZUHAIMY H, AZIZ H A, VASUDEVAN S, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma presenting as orbital cellulitis[J]. GMS Ophthalmol Case, 2017, 7: c4.

(下转 1664 页)

[2] 甄胜娟,付涛,齐金杰,等. 外耳道腺样囊性癌的临床特点分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(4): 343-345.

[3] GU F M, CHI F L, DAI C F, et al. Surgical outcomes of 43 cases with adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal[J]. *Am J Otolaryngol*, 2013, 34: 394-398.

[4] ARRIAGA M, CURTIN H, TAKAHASHI H, et al. Staging proposal for external auditory meatus carcinoma based on preoperative clinical examination and computed tomography findings[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1990, 99: 714-721.

[5] LIU S C, KANG B H, NIEH S, et al. Adenoid cystic carcinoma of the external auditory canal[J]. *J Chin Med Assoc*, 2012, 75: 296-300.

[6] 曾宪焕, 韩泽民. 头颈部腺样囊性癌的研究进展[J]. *国际口腔医学杂志*, 2017, 44(1): 79-82.

[7] EBELHAR A E, WEST D S, AOUAD R K. Ceruminous adenoid cystic carcinoma of external auditory canal[J]. *J Int Adv Otol*, 2017, 13: 292-294.

[8] 刘明波, 周其友, 武文明, 等. 外耳道腺样囊性癌 24 例临床分析[J]. *中华耳科学杂志*, 2009, 7(1): 5-7.

[9] 陈晓丽, 王振常, 杨本涛. CT 和 MR 诊断 7 例外耳道腺样囊性癌[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(9): 1570-1572.

[10] 赵飞帆, 互嘉陵, 武文明, 等. 外耳道腺样囊性癌临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(6): 444-448.

[11] INTERNATIONAL HEAD AND NECK SCIENTIFIC GROUP. Cervical lymph node metastasis in adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract, nasopharynx, lacrimal glands and external auditory canal: a collective international review[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130: 1093-1097.

(收稿日期: 2018-07-19)

(上接 1659 页)

[8] WANG X, GONG Z, LI S X, et al. Extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma with penile involvement: a case report and review of the literature[J]. *BMC Urol*, 2017, 17: 77-81.

[9] YOO J H, KIM S Y, JUNG K B, et al. Intraocular involvement of a nasal natural killer T-cell lymphoma: a case report[J]. *Korean J Ophthalmol*, 2012, 26: 54-57.

[10] 李晔雄, 姚波. 鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的临床病理特点及治疗[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(3): 172-176.

[11] LUO H, QUAN X, SONG X Y, et al. Red blood cell distribution width as a predictor of survival in nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 92522-92535.

[12] HUANG Y, YANG J, LIU P, et al. Intensity-modulated radiation therapy followed by GDP chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96: 1477-1483.

[13] 王海, 张曙, 石群立. 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤研究进展[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(24): 1909-1913.

[14] 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: 58396-58404.

[15] KIM T M, PARK Y H, LEE S Y, et al. Local tumor invasiveness is more predictive of survival than International Prognostic Index in stage I (E)/II (E) extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. *Blood*, 2005, 106: 3785-3790.

[16] 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: 1032-1040.

[17] LIANG R, WANG Z, BAI Q X, et al. Natural Killer/T cell lymphoma, nasal type: a retrospective clinical analysis in North-Western China[J]. *Oncol Res Treat*, 2016, 39: 45-52.

(收稿日期: 2018-07-21)