

• 病例报告 •

侵及喉及消化道的结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤1例并文献复习

马思捷¹ 陈兴健¹ 刘增平¹ 郭玉芬¹

[摘要] 结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, ENKTL)是NK细胞起源的高度侵袭性恶性肿瘤,本文报告1例侵及喉及消化道的ENKTL患者,临床表现为声音嘶哑、鼻腔内肿物。

[关键词] 结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤;喉;消化道

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2023.11.012

[中图分类号] R322.3 [文献标志码] D

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type involving the larynx and digestive tract: a case report and literature review

MA Sijie CHEN Xingjian LIU Zengping GUO Yufen

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou, 730030, China)

Corresponding author: GUO Yufen, E-mail: guoyflz@163.com

Abstract Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type(ENKTL) is a highly aggressive malignant tumor derived from NK cells. This article reports a case of ENKTL invading the larynx and digestive tract. The clinical clinical manifestations include hoarseness and intranasal masses.

Key words extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type; larynx; digestive tract

1 病例介绍

患者,男,56岁。因“进行性声音嘶哑2年”入院,无发热、乏力、盗汗,无呼吸及吞咽困难等症状,服用感冒药后声嘶缓解。此后每遇受凉、感冒及大声讲话后声音嘶哑再次出现,休声后症状略有缓解。门诊行电子喉镜(图1)示:双侧室带、声带、声门下均可见结节状凸起,表面未见明显糜烂及破溃,NBI模式下(图1e)可见异常扩张血管影;双侧声带活动尚可,声门闭合差。内镜诊断:喉肿物。专科体检:右侧鼻孔下缘与上唇交界处可见约1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm皮肤溃疡(图2箭头所示),表面粗糙覆以黄褐色痂皮,局部可见裂口,基底较干燥,无明显压痛;双侧鼻腔可见大量干痂附着,触之易出血,右侧鼻腔内侧壁可见一约1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm肿物,表面粗糙、质韧、活动度可,无明显压痛,与右侧鼻孔区溃疡连续;双侧鼻腔中鼻道及鼻咽部无法窥及。副鼻窦CT(图3)示:右侧鼻腔前端可见低密度软组织影(箭头处)。患者在全身麻醉下行喉活组织检查+鼻活组织检查术(喉、右侧鼻腔),术后病理(图4)

示:送检物为增生的淋巴组织,细胞中等大小,较一致,核呈不规则状,核分裂象易见,增生的淋巴细胞免疫表达CD56、CD3、TIA-1、粒酶B,根据以上病理改变及免疫表达,考虑为非霍奇金淋巴瘤,结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型),高侵袭性。免疫组织化学染色:瘤细胞示CKp⁻,Vimentin⁺,HMB45⁻,CD3⁺,CD2⁺,CD43⁺,CD56部分⁺,TIA-1部分⁺,GranzymeB部分⁺,Ki67(50%⁺);B淋巴细胞示CD20⁺,CD79a⁺;浆细胞示CD38⁺,CD138⁺,CD79a⁺;组织细胞示CD68⁺;κ⁺,λ⁻提示存在轻链限制性;EBER阳性,支持上述诊断。术后行PET-CT示:①右侧鼻腔、鼻前庭、下鼻甲及右侧咽隐窝区黏膜增厚,代谢增高;会厌局部及喉咽代谢增高,前庭襞及声襞增厚,延续至气管上端,喉腔轻度狭窄,结合病理,符合淋巴瘤浸润。②左侧下鼻甲局部黏膜轻度增厚,代谢增高;软腭代谢增高;以上多考虑炎性,不排除局部受侵。诊断:结外NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)Ⅲ期,结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type, ENKTL)中高危。

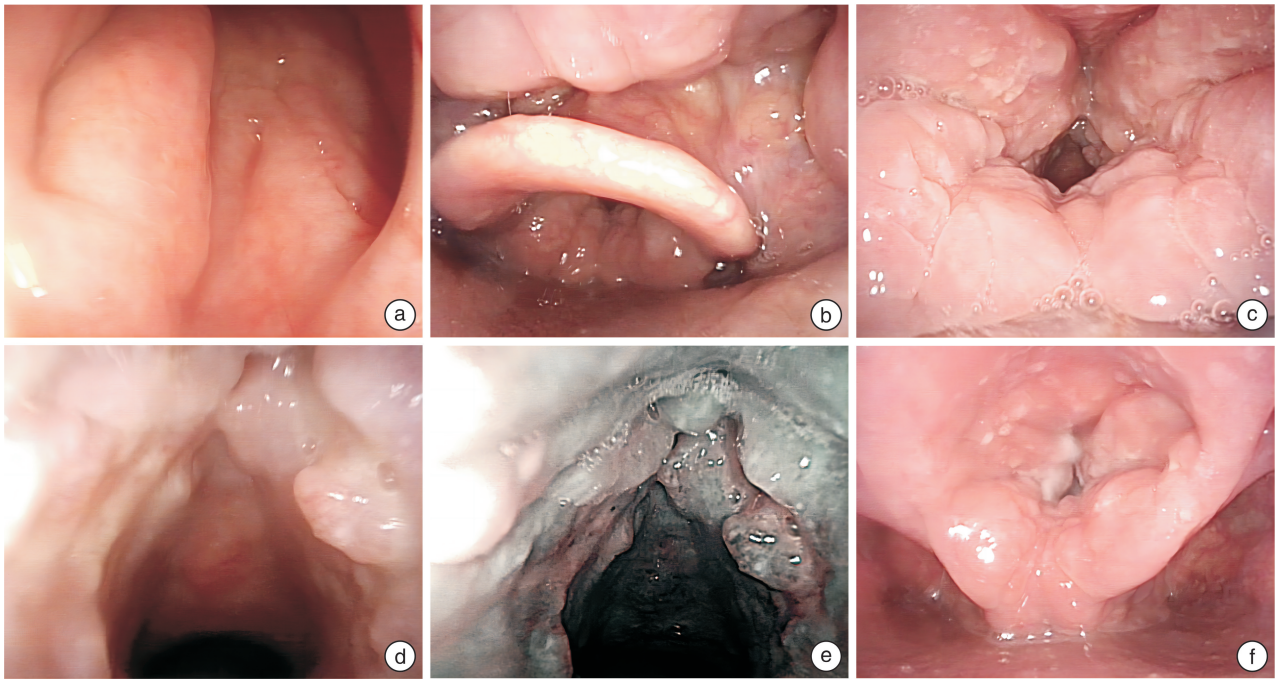
患者经AspaMetDex方案(培门冬酶3 725 IU/d2,地塞米松40 mg/d1~4,甲氨蝶呤4.5 mg/d1)化疗2个疗程,第3、4疗程更换为P-GemOx方

¹兰州大学第二医院耳鼻咽喉头颈外科(兰州,730030)

通信作者:郭玉芬,E-mail:guoyflz@163.com

案(培门冬酶 3 750 IU/d1,吉西他滨 1.8 g/d1,奥沙利铂 120 mg/d1),同时给予地塞米松 10 mg/d1~5 治疗后复查喉镜(图 5),喉镜下见喉部病变组织较治疗前明显消退,复查鼻咽部 MRI 示全身情况缓解不明显。于第 5、6 疗程加用 PD-1 化疗(P-GemOx+PD-1 方案)时出现蛋白尿,行对症

支持治疗后,转肿瘤放疗科进行头颈部放射治疗,IMRT PTV 56 Gy/28f,放疗期间给予甘氨双唑钠增敏治疗。患者行放射治疗 40 d 后于我院门诊复查,自诉口干明显,现患者一般情况尚可,于门诊规律复查。



a:咽隐窝清晰;b:舌根部淋巴滤泡增生;c,d:双侧声带、室带、声门下均可见结节状凸起;e:NBI 模式下结节状凸起可见异常扩张血管影;f:双侧声门闭合差。

图 1 术前电子喉镜检查

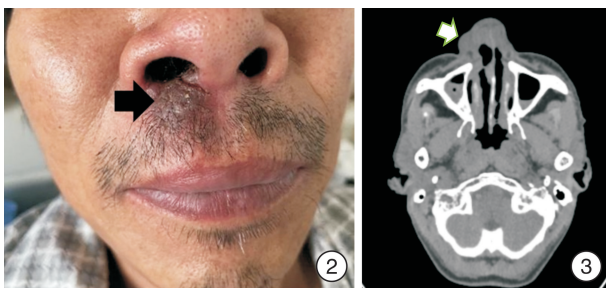


图 2 右侧人中嵴旁病损; 图 3 副鼻窦 CT

2 讨论

WHO 将 NK/T 细胞淋巴瘤分为 2 类:ENK-TCL 和侵袭性 NK 细胞白血病^[1]。其中,ENKTCL 包括的结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T cell lymphoma,nasal type,ENKTL)是 NK 细胞起源的高度侵袭性恶性肿瘤,本病常沿面中线部位破坏^[2],故以“中线致命性肉芽肿”被 McBride^[3]首次报道,也可见于皮肤、胃肠道、睾丸等部位,预后较差^[4],常见于东亚地区,美国及欧洲国家本病少见。

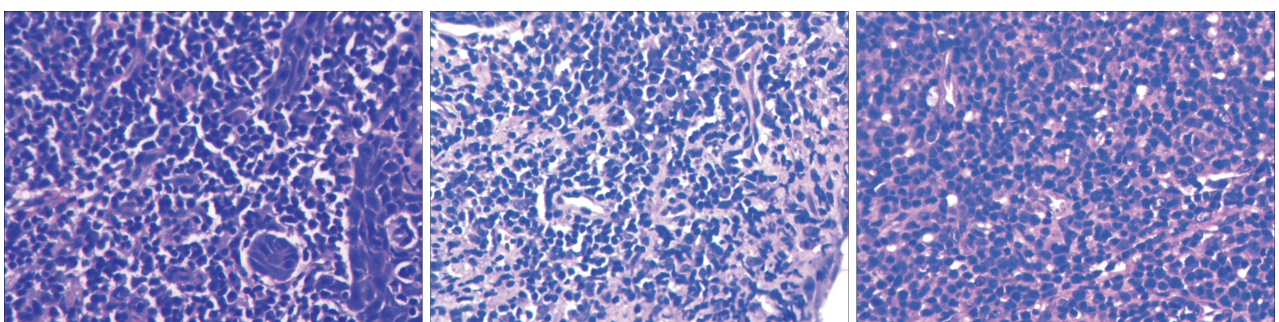


图 4 鼻部及喉部病损组织病理像

2.1 诊断

ENKTCL 发病机制不明,目前已报道 p53 和 c-kit 基因突变的遗传易感性^[5],早期临床表现不典型,常无发热、盗汗等淋巴瘤的典型症状,且病灶较为局限,临床医生常因只考虑本科室疾病而忽略了全身问题,因此误诊率较高。本例患者发病 2 年来出现反复声音嘶哑,并以声音嘶哑就诊,但鼻腔外侧皮肤、鼻前庭及鼻腔病变均未引起重视,是在入院体检发现并同时 2 个部位取活检得到诊断,因此临床症状不典型的此类患者更应引起重视。

张迎宏等^[6]、于刚等^[7]报道认为,当患者鼻面部肿胀,病灶表面广泛结痂、坏死,影像学表现:病灶局限于下鼻甲及鼻前庭区域,且密度不均匀,

内可见不成形低密度影,应警惕 ENKTCL 可能。病理学检查为诊断本病的“金标准”,行活检时应注意去除坏死组织及痂皮,最好嵌入至深部组织,进行多点大块组织取材,否则容易漏诊。

该患者于第 3 个疗程化疗后出现发热、腹泻、腹痛等症状,行肠镜检查(图 6)示:回盲部、升结肠、横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠所见黏膜呈贫血貌,可见多发片状黏膜发红、水肿,血管纹理欠清晰,考虑淋巴瘤结肠病变,因此修订诊断为:ENKTCL IV B 期, NKTCL, 累及肠道、鼻腔、咽喉,高危。此类患者以小肠受累为主,回盲部次之,常表现为腹痛、胃肠道出血、肠道穿孔等症状^[8],早期症状不典型,易误诊为非特异性溃疡^[9]。

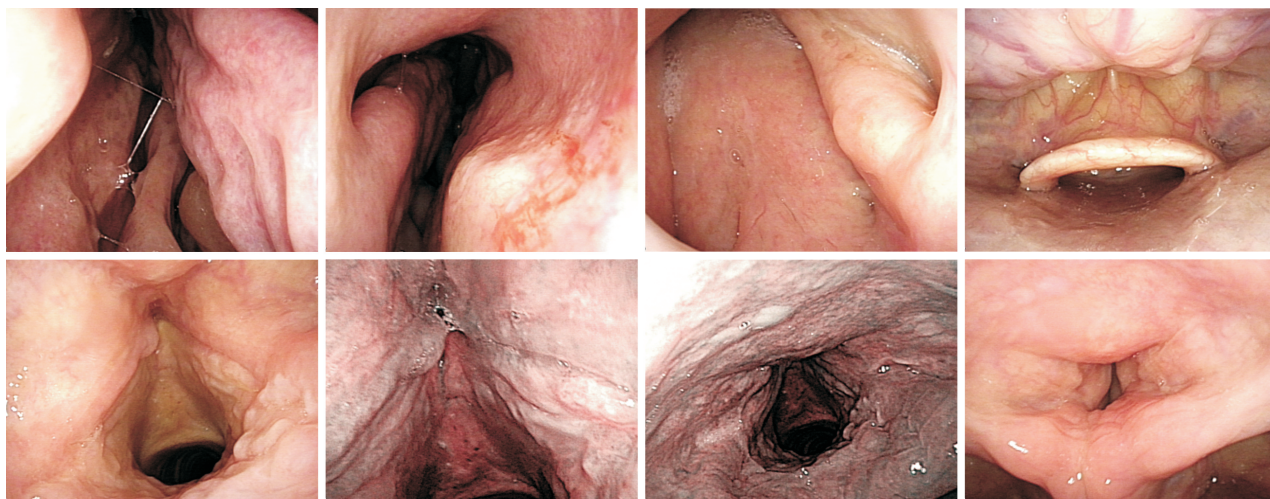


图 5 第 4 疗程大评估时复查电子喉镜

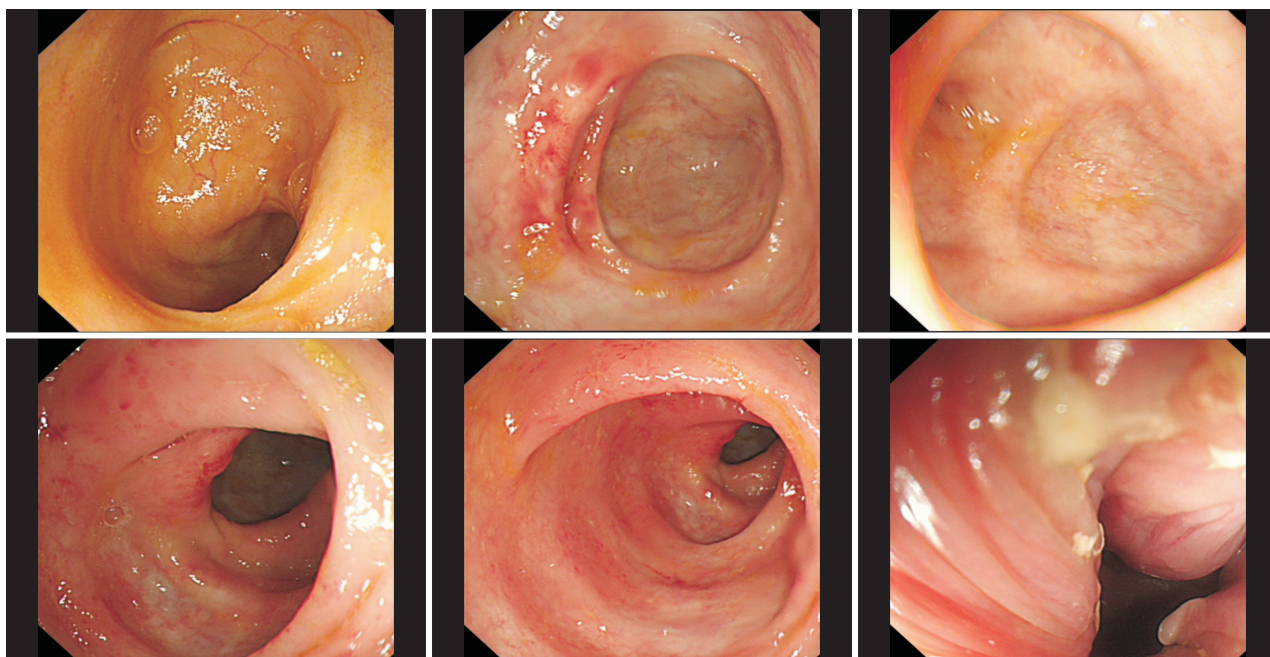


图 6 第 3 疗程化疗后行肠镜检查

2.2 治疗

NHL 的标准治疗方式为放疗与化疗相结合,传统的 CHOP 方案治疗效果欠佳。这可能是因为 ENKTL 细胞上与多药耐药性相关的 P-糖蛋白高表达,使得阿霉素和环磷酰胺无效^[10-11],遂将非蒽环类药物组合[包括甲氨蝶呤(Methotrexate, MTX),异环磷酰胺(Ifosfamide, IFO),依托泊苷(VP-16),吉西他滨(Gemcitabine, GEM),铂和 L-天冬酰胺酶等]用作一线治疗药物^[12]。我国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)^[13]推荐含左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的化疗方案,包括 P-GemOx 方案(吉西他滨+培门冬酶+奥沙利铂)、AspaMet-Dex 方案(培门冬酶+高剂量甲氨蝶呤+地塞米松)等。Ⅲ期或Ⅳ期 ENKTL 和任何期别的鼻外型病变患者可以采用左旋门冬酰胺酶或培门冬酶为基础的联合化疗方案±放疗。Lapeña-Rodríguez 等^[14]发现,无论是为了治疗原发病或并发症,有时手术切除原发肿瘤是必要的。该研究报道了 1 例原发于肠道的 ENKTL,患者在治疗期间出现多发小肠穿孔症状,因此作者认为,该患者可能会受益于先进行手术治疗,切除受影响的肠道区域后进行化疗,从而避免在化疗期间肿瘤影响的小肠区域穿孔。

近年来随着基础医学的不断发展,肿瘤免疫标识物越来越受到重视,PD-L1 抑制剂等新药也逐渐被研发出来,使更多患者达到完全缓解(complete remission, CR)。本例患者的治疗方案与我国 2021 年版淋巴瘤推荐方案一致,但在加用 PD-1 后出现蛋白尿,因此转往放疗科行头颈部放射治疗。

2.3 预后

尽管 ENKTL 对化学疗法和放射疗法都有反应,但持久的 CR 非常罕见^[15],大多数患者在确诊之前的几个月内需要进行多次活检,因此疗效通常较差^[16]。对于此类疾病,临床医生在接诊时应高度警惕、全面考虑,尽可能做到早期、多次行活组织检查明确诊断,并积极进行放化疗治疗,尽可能延长患者的生存期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李兰,杨道科,郎锦义,等. 1 例肺原发性结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床分析[J]. 中国癌症杂志, 2019, 21(1): 57-62.
- [2] Tse E, Kwong YL. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1): 85.
- [3] McBride P. Photographs of a case of rapid destruction

of the nose and face, 1897[J]. J Laryngol Otol, 1991, 105(12): 1120.

- [4] Lisowska G, Zięba N, Stryjewska-Makuch G, et al. Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma, Nasal Type, with Periorbital Involvement: A Case Report and Literature Review[J]. Am J Case Rep, 2020, 21: e926599.
- [5] Taali L, Abou-Elfadl M, Fassih M, et al. Nasal NK/T-cell lymphoma: A tragic case[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2017, 134(2): 121-122.
- [6] 张迎宏,段清川,左强. 15 例鼻腔鼻窦非霍奇金淋巴瘤患者的临床特征分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(21): 1653-1657.
- [7] 于刚,崔潇,王铮,等. 咽喉部淋巴瘤的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2016, 22(5): 388-392.
- [8] Gao C, Liu JL, Zhang MN, et al. Primary extrasensal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma of the sigmoid colon and leocecal junction: A case report[J]. Turk J Gastroenterol, 2020, 31(12): 955-956.
- [9] 范盼红,龚智泉,贾琳娇,等. 消化系统原发结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 13 例临床病理特征分析[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(10): 1122-1127.
- [10] Yamaguchi M, Kita K, Miwa H, et al. Frequent expression of P-glycoprotein/MDR1 by nasal T-cell lymphoma cells[J]. Cancer, 1995, 76(11): 2351-2356.
- [11] Lee SH, Ahn YC, Kim WS, et al. The effect of pre-irradiation dose intense CHOP on anthracycline resistance in localized nasal NK/T-cell lymphoma [J]. Haematologica, 2006, 91(3): 427-428.
- [12] Jeong SH. Extranodal NK/T cell lymphoma[J]. Blood Res, 2020, 55(S1): S63-S71.
- [13] 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中国医师协会肿瘤医师分会,中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021 年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735.
- [14] Lapeña-Rodríguez M, Garcés-Albir M, Gadea-Mateo R, et al. Multiple small bowel perforations during the treatment of primary intestinal extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Br J Haematol, 2021, 193(5): e39-e42.
- [15] Akbar M, Clasen-Linde E, Specht L. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with extranasal presentation—a case report and a review of the literature[J]. Acta Oncol, 2020, 59(12): 1480-1487.
- [16] Zhu SY, Yuan Y, Liu K, et al. Primary NK/T-cell lymphoma of the larynx: Report of 2 cases and review of the English-, Japanese-, and Chinese-language literature[J]. Ear Nose Throat J, 2016, 95(4-5): E1-8.

(收稿日期:2022-01-17)