

结外NK/T细胞淋巴瘤的风险评估与治疗进展

张逸云 张浩*

(上海交通大学医学院附属瑞金医院耳鼻咽喉科, 上海 200001)

摘要 结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)是非霍奇金淋巴瘤中一种少见的亚型,其发病机制包括EB病毒感染、ENKTCL相关基因异常、信号通路的异常活化、肿瘤微环境的改变,该病病程进展快,预后较差,预后模型包括Ann Arbor分期模型、国际预后指数(IPI)模型、韩国预后指数(KPI)模型、PINK-E模型、Nomogram风险指数(NRI)模型,同时临床上已发现越来越多ENKTCL的独立预后因素,这对于ENKTCL的风险评估有着积极意义。目前,ENKTCL的治疗方案包括放化疗治疗、造血干细胞移植治疗、靶向治疗。该文对ENKTCL的发病机制、预后模型、风险评估和治疗进展进行综述,以期提高ENKTCL的诊治效果。

关键词 ENKTCL; 预后模型; 风险评估; 放化疗

Risk Assessment and Treatment Progress of Extranodal NK/T-Cell Lymphoma

ZHANG Yiyun, ZHANG Hao*

(Department of Otolaryngology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200001, China)

Abstract ENKTCL (extranodal NK/T-cell lymphoma) is a rare subtype of non-Hodgkin's lymphoma. Its pathogenesis includes Epstein-Barr virus infection, ENKTCL-related gene abnormalities, abnormal activation of signal pathways, and change of tumor microenvironment. The disease develops rapidly with poor prognosis. Prognosis models include Ann Arbor staging model, IPI (international prognostic index) model, KPI (Korea prognostic index) model, PINK-E model and NRI (Nomogram risk index) model. Meanwhile, more and more independent prognostic factors of ENKTCL have been found in clinical research, which is of positive significance for risk assessment of ENKTCL. Current treatments include radiotherapy and chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation, and targeted therapy. This study reviews the pathogenesis, prognostic models, risk assessment and treatment progress of ENKTCL in order to improve its treatment effect.

Keywords ENKTCL; prognostic models; risk assessment; radiation and chemotherapy

结外NK/T细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)是非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中一种少见的亚型。该病在全球较为罕见,但在东亚和南美地区多发^[1-2]。在中国,大约有30%的淋巴瘤病例为该种类型。该病以男性患者多见,男女比例为(2~4):1,主要好发于淋巴结结外

的部位,包括鼻腔、鼻窦、鼻咽、口咽、皮肤、胃肠道以及其他器官,其中上呼吸道是最常见的发病部位,原发于此处的ENKTCL患者占全部ENKTCL患者的80%~90%。在非上呼吸道的原发病部位中,以皮肤软组织和胃肠道器官发病最常见^[3]。ENKTCL病灶常沿中线分布,以血管为中心向周围组织侵袭破坏,引起周围组织一系列的坏死,最后破坏器官的生理功能。目前,该病治疗方案大多以放疗和化疗为主,由于发病机制尚未明确、病人个体差异

收稿日期: 2021-03-23

接受日期: 2021-05-17

*通讯作者: Tel: 18917762975, E-mail: zhanghaoent@163.com

Received: March 23, 2021

Accepted: May 17, 2021

*Corresponding author. Tel: +86-18917762975, E-mail: zhanghaoent@163.com

较大,对于该病的标准治疗方案尚未达成共识。本文将对ENKTCL患者的发病机制、临床特点、预后模型、风险评估以及治疗进展进行综述,希望能有助于ENKTCL的临床研究。

1 ENKTCL发病机制

ENKTCL的发病机制目前尚未完全明确,研究表明EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染、ENKTCL相关基因异常、信号通路的异常活化、肿瘤微环境的改变都是导致该病发生的重要因素。

EBV存在于绝大多数ENKTCL患者体内,血清中高水平EBV DNA是预测ENKTCL转归的独立因素^[4]。高水平EBV DNA产生的原因可能是EBV感染T细胞与NK/T细胞共同的母细胞,或是EBV在细胞间的传播,例如从B细胞传播至NK/T细胞。研究表明,EBV表达的潜伏膜蛋白-1(latent membrane protein-1, LMP-1)与磷酸化蛋白激酶B(phosphorylated protein kinase B, pAkt)表达水平呈负相关,同时LMP-1编码基因C-端30 bp碱基对的缺失可能与ENKTCL的发生有一定相关性,且LMP-1可以参与细胞周期调控,阻止细胞凋亡,从而使EBV感染的细胞永生并增殖^[5]。

对于癌基因和抑癌基因在ENKTCL发病机制中的作用,最常见的是染色体6q短臂的缺失,引起抑癌基因PR结构域蛋白1(PR domain containing 1, PRDM1)^[6]、P53、RNA解螺旋酶基因DDX3X(DEAD box helicase 3, X-linked)的表达下调,这些基因的下调与ENKTCL的发病机制可能有密切关系。据文献报导,在ENKTCL患者中可见多种癌基因如MYC表达异常,这可能与EBV表达的LMP1蛋白有关^[7]。

对于信号通路的异常活化,研究表明受体型蛋白酪氨酸磷酸酶(receptor-type tyrosine-protein phosphatase kappa, PTPRK)可直接使磷酸化的信号转导和转录激活因子(signal transducer and activator of transcription, STAT)去磷酸化,单个等位基因的缺失和启动子高甲基化可引起PTPRK mRNA表达水平下调,活化STAT3途径,进而促进ENKTCL细胞的增殖^[8]。Janus激酶(Janus kinase, JAK)/STAT信号通路活化也可促进ENKTCL细胞增殖,增强ENKTCL细胞的侵袭力^[9]。

肿瘤微环境包括肿瘤细胞、未转化细胞和细胞外基质,其中后两者通过分泌生长因子、促血管生成因子和黏附因子为肿瘤细胞提供生存信号和生存

环境,利于肿瘤细胞生长。

2 ENKTCL临床特点

ENKTCL多发生于鼻腔鼻窦,临床表现不典型,不易被早期诊治。病灶早期常局限于鼻腔内,首发症状常为鼻塞,可伴有流脓涕、涕中带血、耳鸣等症状,与耳鼻喉科疾病症状类似,易被误诊为鼻炎或上呼吸道感染。随着疾病进行性发展,病人可出现鼻窦、眼眶、面颊部及额骨等处受侵犯的临床表现。中线部位破坏是其突出的面部特征,如鼻中隔穿孔、硬腭穿孔、鼻梁洞穿性损伤,甚至累及面部皮肤等。发病于淋巴结结外部位,例如皮肤,可表现为结节、溃疡和黏膜红斑等局部表现;发病于胃肠道可引起腹痛、肠梗阻或穿孔等;发病于肺部可有咳嗽、咯血和肺部肿块等临床表现。同时,约30%~40%患者会伴有发热、盗汗、体重下降等全身症状。另外,如疾病进一步恶化,会引起继发性嗜血细胞综合征^[10]。目前,临床诊断“金标准”仍为病理活检,ENKTCL的病理表现为以血管为中心的凝固性坏死和多种炎性细胞混合浸润,以及正常组织的广泛缺血坏死。ENKTCL的病理特异免疫表型表现为:CD56⁺、CD3ε⁺、TIA-1⁺、Granzyme B⁺、穿孔素⁺、Ki-67阳性率高、EBER杂交⁺^[11-12]。所以根据上述病理结果可进行ENKTCL的临床诊断,并予以治疗。

3 ENKTCL临床预后模型和风险评估

最早应用于临床的ENKTCL分期模型是Ann Arbor模型,该模型主要取决于淋巴结分布区域(I期:单一淋巴结区域受累;II期:大于等于2个淋巴结区域受累;III期:膈肌上下淋巴结区域受累;IV期:淋巴结区域之外的器官受累)。但目前临床研究显示,该分期不能较好地反映ENKTCL患者的预后水平,需寻找新的预后模型进行疾病诊治。

国际预后指数(international prognostic index, IPI)作为经典预后模型,包括以下因素:年龄(大于60岁为1分),Ann Arbor分期(III、IV期为1分),乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平(高于正常为1分),体力状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)(评分大于等于2分为1分),结外病变(大于等于2个为1分)。根据上述评分形成分组模型(IPI 0~1分:低危组;2分:低/中危组;3分:中/高危组;4~5分:高危组)。然而,随着IPI模型应用于临床,有

医生发现它对于低评分ENKTCL患者的预后分析仍不够准确。同时,该模型对于结外淋巴结受累计数方式存在差异,对预后评估欠准确,所以现在不再是临床首选预后模型^[13]。

韩国预后指数(Korean prognostic index, KPI)预后模型包括4个因素:LDH水平;B症状[不明原因导致体重下降10%(诊断前6个月内),发热>38℃并排除其他原因发热,盗汗(夜间大量出汗,需要更换衣服被褥)];淋巴结受累;Ann Arbor分期。但该模型入组的ENKTCL患者多采用以蒽环类药物为基础的化疗治疗,随着研究进展,蒽环类药物被证实治疗ENKTCL患者的疗效欠佳,故一线临床治疗已逐步舍弃含有蒽环类的化疗方案。相应地,KPI模型也不再是临床常用预后模型^[14]。

NK细胞淋巴瘤预后指数(prognostic index of natural killer cell lymphoma, PINK)针对非蒽环类药物治疗患者,目前已被外周T细胞淋巴瘤NCCN指南(2017年)视为预后重要模型,该模型包括4个因素:年龄(大于60岁为1分),Ann Arbor分期(III、IV期为1分),远处淋巴结(累及为1分),鼻外病灶(出现为1分)。根据上述评分形成分组模型(PINK 0分:低危组;1分:中危组;2~4分:高危组)^[15]。且随着研究发现,EBV-DNA与ENKTCL预后存在重要关系,故在PINK模型基础上加上外周血中EBV-DNA定量这一新的影响因素,形成新的预后模型PINK-E^[16]。

Nomogram风险指数(Nomogram risk index, NRI)是基于总生存期(overall survival, OS)提出的新型模型,该预后模型构建方法为基于COX的等比例风险回归模型,即进行COX多因素分析,将每个独立危险因素根据风险权重的不同赋予独立因素不同的分值,包括年龄(大于60岁为1分)、Ann Arbor分期(I、II期为1分,III、IV期为2分)、ECOG(评分大于等于2分为1分)、LDH水平(高于正常为1分)、原发性肿瘤浸润(有浸润为1分)。根据上述评分形成分组模型(NRI 0分:低危组;1分:低中危组;2分:中高危组;3分:高危组;大于等于4分:很高危组)。与传统的Ann Arbor分期、IPI和KPI相比,NRI在预测患者生存率方面显示出了更高的准确性,其一致性指数(C-index)均高于Ann Arbor分期、IPI以及KPI。同时,与既往模型比较,NRI是一种通过图形将统计学预测模型的临床事件发生概率呈现出来的简单方式,目前在乳腺癌、直肠癌、肝癌、前列腺癌等中都有

广泛的研究及应用^[17]。

随着研究深入,越来越多的检查指标被发现对于ENKTCL疾病诊断以及患者预后有重要作用,这些指标将来有望被纳入新的预后模型。

2019年中国临床肿瘤学会淋巴瘤诊疗指南指出,在临床实验室检查中,全血细胞计数、肝肾功能、LDH、血浆EBV DNA、血清 β 2-微球蛋白均被视为I级专家推荐检查指标,其中,患者的LDH常超过正常上限,被视为高危因素中的一项^[18]。同时研究表明,治疗前血液中LDH水平升高与治疗后ENKTCL患者预后不佳有关,但目前研究提示LDH水平是否能够成为ENKTCL的独立预后因素仍有待商榷,故其目前仅可作为预后的一项重要指标^[19]。有研究表明,在全血细胞计数中,外周血中性粒细胞与淋巴细胞数之比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)升高与ENKTCL患者预后不佳有关,研究进一步提示NLR可作为预后影响因素之一,故其也被视为重要的预后指标^[20]。有研究表明,凝血功能与ENKTCL患者预后存在一定联系,即若D-D二聚体和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平升高,则患者OS和无进展生存期(progression-free survival, PFS)相应缩短^[21]。有研究表明,维生素D缺乏与ENKTCL患者较差的生存结果相关,而在外周血T细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)患者中无类似关联,这说明维生素D与ENKTCL的关联还需进一步研究^[22]。

在影像诊断方面,ENKTCL患者在鼻腔鼻窦CT图像上有一定程度的特征性表现。研究表明在鼻腔鼻窦CT图像中,如果病变组织浸润鼻底厚度大于2 mm或浸润鼻中隔厚度大于2.5 mm,均很可能是ENKTCL,而不是鼻息肉等耳鼻喉科疾病^[23]。而PET-CT能显示出全身细小的隐匿性病灶,进一步明确肿瘤分期,同时在评估ENKTCL患者的治疗反应及预后中占据重要地位,临床应用价值高,有研究显示氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描术(FDG-PET-CT)可作为ENKTCL患者的一项预后预测手段^[24-25]。

在病理切片中行免疫组化检查可发现,血小板源性生长因子受体 α (platelet-derived growth factor receptor alpha, PDGFRA)、细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)表达水平是影响ENKTCL患者预后的独立因素,其阳性表达是ENKTCL患者预后的危险因素^[14]。

但由于上述试验研究的病例数较少,同时检测标准不统一导致临床推广有一定的困难,所以目前NCCN指南、ESMO指南仍未将上述因素视为ENKTCL的分期治疗依据。但随着越来越多独立预后因素被发现,ENKTCL患者预后模型和风险评估会不断完善。

4 ENKTCL治疗方法

4.1 放化疗

ENKTCL是发展迅速的一类疾病,如不及时干预,OS只有数月,所以早期治疗是十分必要的。既往认为放疗和化疗是ENKTCL的治疗手段,尤其对于预后模型评分较低的患者,单独进行放疗效果良好。但单纯放疗对于放疗视野之外的隐匿性病变无效,易引起远处淋巴瘤的复发^[26],故专家建议早期放疗应行扩大侵犯野放疗^[27]。在此基础上,新的同步放化疗(concurrent radiochemotherapy, CCRT)被提出并在临床上使用,即予以RT(50 Gy)及三周期2/3DeVIC(卡铂、依托泊苷、异环磷酰胺、地塞米松)治疗后,ENKTCL患者的5年OS和PFS分别为72%和61%,证实了该方案的疗效^[28]。

同步放化疗虽然可减少病灶全身进展的风险,但其治疗过程中相关药物毒副作用会显著增加。目前随着研究深入,ENKTCL放化疗方案已在进一步改善,包括先行扩大侵犯野放疗后行含有门冬酰胺酶的化疗方案、先行含有门冬酰胺酶诱导化疗后行扩大野放疗方案、夹心放化疗(左旋天门冬酰胺酶、长春新碱、强的松化疗和放疗)等方案,目前均被专家视为一线治疗方案,其5年OS和PFS均高于单纯放疗或化疗^[29-30]。

对于ENKTCL预后模型评分较高患者的治疗以化疗为主。目前发现左旋门冬酰胺酶在治疗ENKTCL患者中起到重要作用^[28],结合之前报道的基础实验结果^[31],日本专家提出SMILE(甲氨蝶呤、地塞米松、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶、依托泊苷)化疗方案,虽然该方案的5年OS达到了50%,但该方案易引起中性粒细胞减少^[32]。法国专家提出AspaMetDex(左旋门冬酰胺酶、甲氨蝶呤、地塞米松)方案,其2年OS和PFS达到40%,该方案可适用于不耐受SMILE方案的患者^[33],中国专家提出P-GDP(吉西他滨、顺铂、地塞米松和培门冬酰胺酶)方案,该方案的2年OS和PFS分别为82%和67%^[34]。中国专家后续又提出了

P-Gemox(培门冬酰胺酶、吉西他滨、奥沙利铂)方案,在治疗过程中患者3年OS和PFS分别为73%和58%,且无严重不良事件^[35]。以上方案目前均被专家视为治疗预后模型评分较高ENKTCL患者的一线化疗方案。

4.2 造血干细胞移植治疗

有专家认为对于初诊的预后模型评分较高患者,使用SMILE或AspaMetDex化疗联合自体造血干细胞移植(Auto-HSCT)治疗也能提高其生存率^[36]。对于部分处于复发期的ENKTCL患者,在化疗后达到完全缓解(complete response, CR)或部分缓解(partial response, PR)后,可考虑进行Auto-HSCT^[37],有合适供者前提下可考虑异基因造血干细胞移植(Allo-HSCT),但由于相应的移植风险较高,治疗前需严格筛选患者^[38]。

4.3 靶向治疗

研究发现,ENKTCL患者发病与EBV感染密切相关,且EBV感染可诱导PD-L1表达^[39]。这可以解释在ENKTCL患者中PD-L1/PD-1高表达的原因。因此,亚洲学者给67名SMILE治疗后复发的ENKTCL患者使用一种抗PD-1抗体药物——派姆单抗(Pembrolizumab),7例患者出现CR,2位患者出现PR。另一种抗PD-1抗体药物纳武单抗(Nivolumab)的临床试验提示,3例试验患者均取得了临床CR,但该研究随访期几乎少于1年,故其疗效仍需进一步观察^[40],以便日后投入临床使用,目前NCCN临床指南也暂未将之归纳入内。

研究显示,ENKTCL患者体内存在多个异常基因及信号分子,有学者报道接受潜伏膜蛋白特异性治疗的细胞毒性T细胞淋巴瘤患者可达到CR,且没有任何严重毒性反应^[41],该研究在外周T细胞淋巴瘤中被证实有效,有助于在其他淋巴瘤中进行进一步研究。同时研究提示,ENKTCL患者体内高表达CD30,所以有学者给ENKTCL患者使用一种抗CD30抗体——本妥昔单抗,发现其可起到使部分患者达到CR的作用^[42],类似的治疗靶点还包括CD38、特异性miRNAs、EZH2和JAK3^[43]。

近年来,最新免疫治疗已涉及嵌合抗原受体T细胞(CAR-T)与双特异性T细胞结合器(BiTE),CAR-T治疗是通过基因转导使患者T淋巴细胞表达肿瘤抗原受体,再经过纯化、扩增后回输到体内使其特异性识别及杀伤肿瘤细胞的一种免疫治疗方法^[44]。BiTE是指双特异性抗体的一端可识别T细胞表面抗

原,另一端则识别肿瘤抗原,在T细胞与肿瘤细胞间搭载了一个桥梁,辅助T细胞识别并杀伤^[45]。研究发现,ENKTCL细胞系中的生物标志物B7-H3在这些细胞中高度表达,基于此研究有学者构建了定向B7-H3 BiTE免疫治疗和CAR-T免疫治疗,该治疗在小鼠体内能够抑制ENKTCL肿瘤生长,该类研究对于治疗ENKTCL有着广阔的应用前景^[46]。目前,靶向治疗已在ENKTCL等淋巴瘤治疗中逐步推广起来,但该方法目前仍不是ENKTCL的主流治疗方案,离大规模临床应用仍需一段较长时间。

5 总结

ENKTCL是一类临床少见的疾病,该病好发于鼻腔鼻窦,病情进展快,预后差,其临床诊断目前仍依赖病理活检。ENKTCL发病机制主要与EBV感染、ENKTCL相关基因异常、信号通路的异常活化、肿瘤微环境改变相关。

对于预后模型,最新提出用NRI进行疾病风险评估,相对于传统的Ann Arbor分期、IPI、KPI、PINK-E模型其具有更高的准确性,且在其他恶性肿瘤中已进行使用,可考虑在ENKTCL患者中大规模使用。同时研究发现一系列实验室检测指标、影像学指标、病理指标对于预后存在一定意义,这提示将来ENKTCL患者预后模型和风险评估会不断完善。

对于ENKTCL患者,目前的治疗方案包括放化疗、造血干细胞移植治疗、靶向治疗。研究人员主张对于预后模型评分较低的患者,予以同步放化疗。对于预后模型评分较高的患者,予以化疗治疗。对于部分复发期患者,可考虑造血干细胞移植治疗。靶向治疗仍是最新研究的治疗方式,包括抗PD-L1抗体、BiTE、CAR-T免疫治疗,该治疗尚无法广泛投入临床使用。故目前对于不同的ENKTCL患者,需要选择相适应的诊治方案。同时,目前仍然缺乏对ENKTCL患者治疗的大样本前瞻性研究,这是后续研究的重要方向。

参考文献 (References)

- [1] AU W Y, WEISENBURGER D D, INTRAGUMTORNCHAI T, et al. International peripheral T-cell lymphoma project. 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): 3931-7.
- [2] TSE E, KWONG Y L. The diagnosis and management of NK/T-cell lymphomas [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 85.
- [3] LIU Q F, WANG W H, WANG S L, et al. Immunophenotypic and clinical differences between the nasal and extranasal subtypes of upper aerodigestive tract natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 88(4): 806-13.
- [4] GUO W W, CHEN L H, YIN W, et al. Aberrant expression of Prohibitin is related to prognosis of nasal extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Oncol Res Treat*, 2020, 43(10): 491-7.
- [5] KARAARSLAN S, HEKIMGIL M, SOYDAN S, et al. Evaluation of the role of Epstein-Barr virus in cases of nodal or extranodal T- and NK-cell lymphoma using eber in situ hybridization [J]. *Pol J Pathol*, 2015, 66(2): 161-9.
- [6] HUANG Y, DE LEVAL L, GAULARD P. Molecular underpinning of extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(1): 57-74.
- [7] NG S B, SELVARAJAN V, HUANG G, et al. Activated oncogenic pathways and therapeutic targets in extranodal nasal-type NK/T cell lymphoma revealed by gene expression profiling [J]. *J Pathol*, 2011, 223(4): 496-510.
- [8] CHEN Y W, GUO T, SHEN L, et al. Receptor-type tyrosine-protein phosphatase κ directly targets STAT3 activation for tumor suppression in nasal NK/T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125(10): 1589-600.
- [9] BOUCHEKIOUA A, SCOURZIC L, WEVER O D, et al. JAK3 deregulation by activating mutations confers invasive growth advantage in extranodal nasal-type natural killer cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(2): 338-48.
- [10] AU W Y, WEISENBURGER D D, 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): 3931-7.
- [11] ASANO N, KATO S, NAKAMURA S. Epstein-Barr virus-associated natural killer/T-cell lymphomas [J]. *Best Pract Res Clin Haematol*, 2013, 26(1): 15-21.
- [12] ASANO N, SUZUKI R, KAGAMI Y, et al. Clinicopathologic and prognostic significance of cytotoxic molecule expression in nodal peripheral T-cell lymphoma, unspecified [J]. *Am J Surg Pathol*, 2005, 29(10): 1284-93.
- [13] CAI Q, LUO X, ZHANG G, et al. New prognostic model for extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(9): 1541-9.
- [14] YAMAGUCHI M, TAKATA K, YOSHINO T, et al. Prognostic biomarkers in patients with localized natural killer/T-cell lymphoma treated with concurrent chemoradiotherapy [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(11): 1435-41.
- [15] HORWITZ S M, ANSELL S M, AI W Z, et al. NCCN guidelines insights: T-cell lymphomas, version 2.2018 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(2): 123-35.
- [16] KIM S J, YOON D H, 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.
- [17] 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): 1571-7.
- [18] YAMAGUCHI M, MIYAZAKI K. Current treatment approaches

- for NK/T-cell lymphoma [J]. *J Clin Exp Hematop*, 2017, 57(3): 98-108.
- [19] ZENG L, HUANG W, CAO Z, et al. The correlation of clinico-pathological features and prognosis in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a report of 42 cases in the early stage [J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(6): 1467-76.
- [20] TAN K M, CHIA B, LIM J Q, et al. A clinicohaematological prognostic model for nasal-type natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter study [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14961.
- [21] CHAI Y, QI F, CHEN B, et al. Abnormal pretreatment coagulation factor levels correlate with poor prognosis in patients with early-stage extranodal nasal-type natural/killer T cell lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(6): 1303-9.
- [22] KIM S J, SHU C, RYU K J, et al. Vitamin D deficiency is associated with inferior survival of patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(12): 3971-80.
- [23] JIANG M, LU H, LU C, et al. Specific soft-tissue invasion and LMP1 expression are potential indicators of extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 2524: 7603-13.
- [24] CHAN W K, AU W Y, WONG C Y, et al. Metabolic activity measured by F-18 FDG PET in natural killer-cell lymphoma compared to aggressive B- and T-cell lymphomas [J]. *Clin Nucl Med*, 2010, 35(8): 571-5.
- [25] QIN C, YANG S, SUN X, et al. 18F-FDG PET/CT for prognostic stratification of patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Clin Nucl Med*, 2019, 44(3): 201-8.
- [26] LI Y X, 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): 181-9.
- [27] YANG Y, CAO J Z, LAN S M, et al. Association of improved locoregional control with prolonged survival in early-stage extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(1): 83-91.
- [28] KIM S J, YANG D H, KIM J S, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(11): 1895-901.
- [29] ZHANG L, JIANG M, XIE L, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of "sandwich" chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(1): 33-40.
- [30] LIN N, SONG Y, ZHENG W, et al. A prospective phase II study of L-asparaginase- CHOP plus radiation in newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *J Hematol Oncol*, 2013, 6(1): 44.
- [31] SUZUKI R. Treatment of advanced extranodal NK/T cell lymphoma, nasal-type and aggressive NK-cell leukemia [J]. *Int J Hematol*, 2010, 92(5): 697-701.
- [32] SUZUKI R, KWONG Y, MAEDA Y, et al. 5-year follow-up of the SMILE phase II study for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Hematol Oncol*, 2015, 33: 140.
- [33] 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): 1834-9.
- [34] LIU T, ZHU F, XIAO Y, et al. Pegaspargase, gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin (P-GDP) combined chemotherapy is effective for newly diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma: a retrospective study [J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 5061-9.
- [35] JING X M, ZHANG Z H, WU P, et al. Efficacy and tolerance of pegaspargase, gemcitabine and oxaliplatin with sandwiched radiotherapy in the treatment of newly-diagnosed extranodal nature killer (NK)/T cell lymphoma [J]. *Leuk Res*, 2016, 47: 26-31.
- [36] LEE J, AU W Y, PARK M J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(12): 1356-64.
- [37] KIM H J, BANG S M, 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): 819-24.
- [38] JEONG S H, SONG H N, PARK J S, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with natural killer/T cell lymphoid malignancy: a multicenter analysis comparing upfront and salvage transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(12): 2471-8.
- [39] BARBER D L, WHERRY E J, MASOPUST D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection [J]. *Nature*, 2006, 439(7077): 682-7.
- [40] YAMAGUCHI M, SUZUKI R, OGUCHI M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Blood*, 2018, 131(23): 2528-40.
- [41] BOLLARD C M, GOTTSCHALK S, TORRANO V, et al. Sustained complete responses in patients with lymphoma receiving autologous cytotoxic T lymphocytes targeting Epstein-Barr virus latent membrane proteins [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 798-808.
- [42] KAWAMOTO K, MIYOSHI H, SUZUKI T, et al. Frequent expression of CD30 in extranodal NK/T-cell lymphoma: potential therapeutic target for anti-CD30 antibody-based therapy [J]. *Hematol Oncol*, 2018, 36(1): 166-73.
- [43] SALEEM A, NATKUNAM Y. Extranodal NK/T-cell lymphomas: the role of natural killer cells and EBV in lymphomagenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1501.
- [44] GUST J, HAY K A, HANAFI L A, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells [J]. *Cancer Discov*, 2017, 7(12): 1404-19.
- [45] LUO F, QIAN J, YANG J, et al. Bifunctional α HER2/CD3 RNA-engineered CART-like human T cells specifically eliminate HER2⁺ gastric cancer [J]. *Cell Res*, 2016, 26(7): 850-3.
- [46] ZHENG M, YU L, HU J, et al. Efficacy of B7-H3-redirected BiTE and CAR-T immunotherapies against extranodal nasal natural killer/T cell lymphoma [J]. *Transl Oncol*, 2020, 13(5): 100770.