

表现为食管溃疡的结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

刘盛¹, 李慧琳^{2*}

1. 中山大学附属第七医院(深圳)全科医学科 广东 深圳 518107

2. 中山大学附属第七医院(深圳)保健康复中心 广东 深圳 518107

【摘要】 本文回顾性分析 1 例表现为食管溃疡的结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤患者的病例资料及诊治经过,并结合相关文献进行分析讨论,以期为此类患者的诊断治疗提供参考。该例患者入院后完善胃镜提示食管多发溃疡,黏膜活检病理结果确诊为结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤,予以培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂方案治疗。患者经过 5 个化疗疗程后再次复查胃镜未见食管溃疡,黏膜活检未见异型细胞,提示完全缓解。

【关键词】 食管溃疡; 结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤; 病例报道

Extranodal natural killer/T-cell lymphoma presenting with an esophageal ulcer: a case report and review of the literature

Liu Sheng¹, Li Huilin^{2*}

1. General Practice, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Shenzhen), Shenzhen 518107, Guangdong, China

2. Health Care and Rehabilitation Center, the Seventh Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University (Shenzhen), Shenzhen 518107, Guangdong, China

*Corresponding author: Li Huilin, E-mail: lihuilin@sysush.com

【Abstract】 1 case data and diagnosis and treatment of a patient with extranodal natural killer/T cell lymphoma presenting with esophageal ulcer were analyzed retrospectively, and the relevant literatures were analyzed and discussed, in order to provide reference for diagnosis and treatment of patients with extranodal natural killer/T-cell lymphoma. After the patient admitted to the hospital, gastroscopy suggested that there were multiple ulcers in the esophagus, and the pathological results of mucosal biopsy confirmed the diagnosis of extranodal natural killer/T-cell lymphoma. The patient was treated with P-Gemox (pegaspargase, gemcitabine and oxaliplatin) regimen, and no esophageal ulcer was found on gastroscopy after 5 courses of chemotherapy, and the mucosal biopsy did not show any heterogeneous cells, suggesting a complete remission.

【Key words】 Esophageal ulcer; Extranodal natural killer/T-cell lymphoma; Case report

结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤(extranodal natural killer/T-cell lymphoma, ENKTCL),属于少见特殊类型的非霍奇金淋巴瘤,来源于自然杀伤细胞(natural killer cell, NK 细胞)或 T 淋巴细胞,与 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染相关,常见于亚裔人群。根据国际合作非霍奇金 T 细胞淋巴瘤前瞻性登记研究报告的最新数据,2016 年至 2019 年,ENKTCL 占亚洲 NK/T 细胞淋巴瘤的 28.6%^[1]。食管溃疡的常见病因包括各种原因引起

的胃酸腐蚀、细菌或病毒感染、自身免疫紊乱等,食管恶性肿瘤引起的溃疡较为少见,极容易导致误诊^[2]。目前表现为食管溃疡的 ENKTCL 病例报道较少,经单纯化疗达到临床缓解的病例更是少见,为此,我们报道 1 例表现为食管溃疡的 ENKTCL 病例,总结其诊治经过,并复习相关文献。

1 病例资料

患者女,66 岁,因“胸骨后痛 5 个月,咽喉痛 1 个月”入院。患者于入院前 5 个月无明显诱因出现胸骨后中重度烧灼样疼痛,进食后明显,无腹泻、

* 通信作者:李慧琳, E-mail: lihuilin@sysush.com

恶心、呕吐、反酸,无发热、胸痛等,就诊于外院,胃镜提示食管糜烂或溃疡,慢性萎缩性胃炎,食管病灶病理提示中度肠化,予以制酸护胃对症治疗后症状缓解不明显。1个月前患者无诱因逐渐出现咽喉部中重度烧灼痛,吞咽受限,其间出现发热,最高38.8℃,自行服用退热药后可降至正常体温,无明显咳嗽、咳痰,先后就诊本院耳鼻喉、口腔科门诊,查双侧扁桃体I度肿大,右侧少量白色物质附着,未见脓点,完善涂片检查见念珠菌(++),考虑上呼吸道感染可能,予以经验性抗感染治疗后咽喉痛症状缓解不明显,遂至全科医学科门诊就诊,门诊以“食管溃疡、化脓性扁桃体炎?”收治入院。

患者5个月以来体重下降约15 kg。既往无特殊病史;家庭职业为主妇,否认毒物危险化学品接触史;否认吸烟、饮酒等不良嗜好,否认不良孕产史,否认家族遗传病史。体格检查:体温36.4℃,全身浅表淋巴结未及肿大,咽部充血,右侧扁桃体可见少许黄白色附着物,双肺呼吸音清,未闻及干湿啰音;心脏查体无异常;腹部平坦,腹软,全腹无压痛、反跳痛,腹部未触及包块,肝、脾肋下未触及;肠鸣音正常,约3次/min;双下肢无水肿。实验室检查:白细胞总数 $10.11 \times 10^9/L$,中性粒细胞占比76.0%,淋巴细胞占比17.1%,血红蛋白110 g/L, C反应蛋白44.13 mg/L;红细胞沉降率105 mm/h,铁蛋白326.09 ng/ml,血浆EBV DNA测定 1.05×10^5 拷贝数/ml,心肌酶、碳13呼气试验、肿瘤标志物、乙型肝炎病毒检测、梅毒抗体、人类免疫缺陷病毒抗体、呼吸道病原体IgM抗体、结核抗体、抗核抗体测定、体液免疫、痰培养、扁桃体附着物培养结果为阴性,肝功能、肾功能、出凝血功能、甲状腺功能、骨髓活检结果未见异常。胃镜见食管多发溃疡(图1A),并送组织病理学检查;肠镜未见明显异常。鼻咽磁共振成像见鼻咽顶壁及双侧壁黏膜增厚,鼻咽腔及双侧咽隐窝变窄,炎性病变可能性大。鼻咽镜见鼻咽部黏膜隆起,并送组织病理学检查。胸部计算机断层扫描(computed tomography, CT)见食管下段管壁稍增厚(图2A)。正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography-computed tomography, PET-CT)见食管胸上段及胸下段局部黏膜稍增厚,代谢活跃,氟代脱氧葡萄糖(fludeoxyglucose, FDG)摄取升高,标准吸收值中的最大值(standard uptake value maximum, SUVmax)约6.41,鼻咽等组织、器官未见异常FDG摄取。食

管黏膜组织病理:鳞状上皮分化尚好,上皮内散在中性粒细胞浸润,另见数小灶游离组织,可见坏死、炎性渗出及肉芽组织,坏死组织、小血管内及局部平滑肌束之间可见多灶胞浆透亮的淋巴样细胞浸润,细胞核大,部分深染,核型不规则。免疫组织化学结果:胞浆透亮的淋巴样细胞CD3(+), CD56(部分细胞浆+), TIA-1(核旁点状+), CD20(-), CD43(+), CD30(个别+), Ki-67(约60%+), EBV编码的小RNA(Epstein-Barr virus-encoded RNA, EBER)原位杂交检测阳性(图3)。结合苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE染色)形态及免疫组织化学结果,病变符合EBV阳性的NK/T细胞增生性病变,考虑ENKTCL。鼻咽黏膜病理符合黏膜慢性炎症,伴EBV阳性的NK/T细胞增生,未见明确坏死及异型肿瘤细胞侵犯血管现象。根据患者的病史、体征及辅助检查,诊断为:ENKTCL、急性咽炎。

患者经利咽治疗后咽痛缓解,后续转入本院肿瘤科行培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂(pegaspargase, gemcitabine and oxaliplatin, P-Gemox)方案治疗,行至

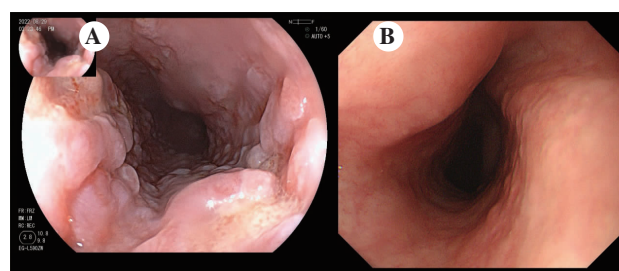


图1 表现为食管溃疡的结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤患者的胃镜检查结果

注:A,治疗前胃镜见食管多发溃疡;B,治疗后胃镜提示食管黏膜光滑。

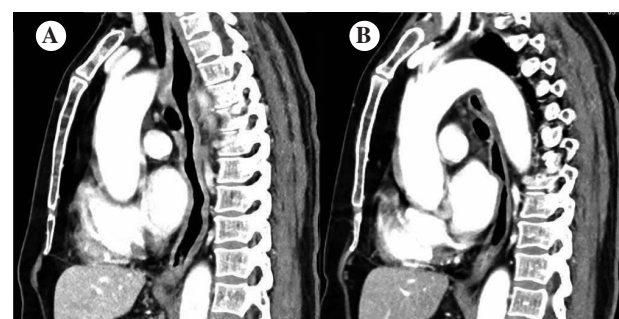


图2 表现为食管溃疡的结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤患者的胸部计算机断层扫描成像

注:A,治疗前胸部计算机断层扫描见食管下段管壁稍增厚;B,治疗后复查胸部计算机断层扫描提示食管增厚较之前减轻。

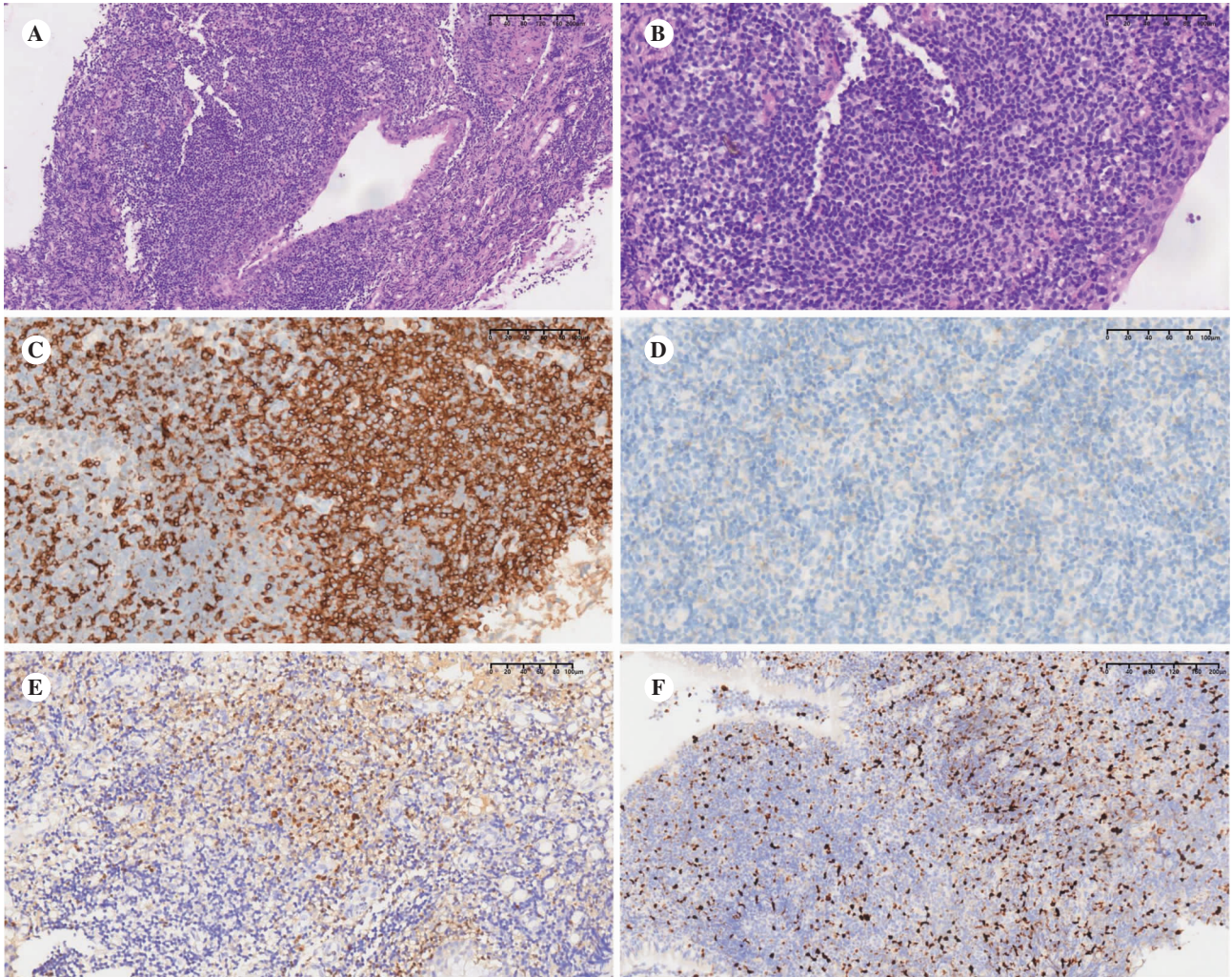


图3 表现为食管溃疡的结外自然杀伤/T细胞淋巴瘤患者的病理结果

注:A,治疗前食管黏膜组织苏木精-伊红染色图可见淋巴细胞浸润、血管破坏;B,治疗前食管黏膜组织苏木精-伊红染色图可见异型淋巴细胞、局部见组织坏死;C,肿瘤细胞CD3阳性(Elivision法);D,肿瘤细胞CD56阳性(Elivision法);E,肿瘤细胞EB病毒编码的小RNA原位杂交检测呈阳性;F,约60%肿瘤细胞Ki-67免疫组织化学阳性。

第2个疗程后患者胸骨后烧灼样疼痛症状明显缓解,行至第5个疗程后患者复查胃镜提示食管黏膜光滑(图1B),病理未见异型细胞,复查胸部CT提示食管增厚较之前减轻(图2B),考虑临床缓解,患者行第6次化疗后结束治疗。整个治疗过程中,患者曾出现化疗后3级骨髓抑制、轻度的肝功能损害,予以升白细胞、护肝治疗后好转,未出现严重感染,未出现严重的肝肾功能损害。

2 讨论

食管溃疡是指各种因素导致食管黏膜发生炎症反应与坏死,进而形成溃疡,严重者穿透黏膜肌层,甚至累及固有肌层或更深。临床上一般将食管溃疡分为良、恶性溃疡两大类,前者病因主要包括

胃食管反流、药物腐蚀、自身免疫紊乱、细菌及病毒感染^[3],恶性溃疡则主要包括食管癌、腺体囊腺癌及各种淋巴瘤引起的溃疡。食管溃疡病因繁多,表现各异,这给临床诊治带来了不少困扰,本病例中的患者曾多次在不同门诊就诊,仍未明确病因。针对此类患者,我们后续或可尝试多学科诊疗,既往胃肠道肿瘤诊治研究中提示多学科诊疗可以高效利用医疗资源,提升患者在诊断和治疗过程中的收益^[4]。不同的食管溃疡在内镜下有不同的表现,在此病例中,患者内镜下见食管黏膜粗糙,呈铺路石样改变,见多发形态不规则溃疡,披覆白苔。这与既往病案报道的表现基本类似^[5]。

ENKTCL属于非霍奇金淋巴瘤中的一种特殊类型,在亚裔人群中发病率高,西欧及美国人群发

病率相对较低。ENKTCL常发病于鼻部,少见于咽、扁桃体,也可累及皮肤、胃肠道等,因病理表现大致相似,2022年第5版WHO造血淋巴瘤肿瘤分类中删除限定词“鼻型”,将“ENKTCL,鼻型”更名为“ENKTCL”^[6]。ENKTCL的临床表现取决于受累部位,本文报道的个案就是原发于食管的ENKTCL,其主要症状为胸骨后烧灼样疼痛。因ENKTCL最常见症状为鼻塞、流涕、鼻出血等,本病例未出现上述鼻咽部相关症状导致诊断出现困难,早期甚至考虑胃酸反流引起食管灼伤,在一定程度上影响了患者病情得到及时有效的治疗,但病例被最后确诊依然得益于病理科的精确诊断。ENKTCL是一组几乎均发生在淋巴结外的肿瘤,具有明显组织坏死、血管破坏,且血管周围伴多型性淋巴细胞浸润的特点。ENKTCL与EBV感染具有高度相关性,按照WHO关于淋巴瘤的分类标准,EBV感染是诊断ENKTCL的必要条件,其免疫组织化学除了特征性的细胞质表达CD3、CD56、CD2等,细胞毒相关蛋白TIA-1、穿孔素、颗粒酶B呈阳性,B细胞抗原呈阴性,且往往ENKTCL患者的EBER原位杂交也呈阳性^[7-8]。本病例中患者血液EBV拷贝数高及原位杂交结果印证了ENKTCL与EBV感染高度相关性的特点。

ENKTCL具有高度侵袭性,预后一般也较差,治疗后复发率高,胃肠道ENKTCL早期会出现疼痛,晚期甚至出现肠穿孔、肠梗阻等一系列并发症。ENKTCL至今仍没有标准的治疗方案,目前主要治疗方案包括单纯化疗、单纯放疗、同步放化疗或序贯放化疗及造血干细胞移植^[9]。放疗在ENKTCL治疗中发挥重要作用,其毒副作用有食管炎、食管狭窄、食管穿孔等,不同的放疗模式对身体有不同的影响,国内有研究表明累及野照射放疗模式相对于选择性淋巴引流区照射能减少放射性食管炎的发生风险^[10]。另外,有研究通过列线图来预测食管癌放疗后食管狭窄发生的风险,是一种可以借鉴的评估工具^[11]。化疗在ENKTCL治疗中也有十分重要的作用,其中美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南推荐的左旋天冬酰胺酶+甲氨蝶呤+地塞米松(L-asparaginase, methotrexate and dexamethasone, AspaMetDex)方案、地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+左旋天冬酰胺酶+依托泊苷(dexamethasone, methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide,

SMILE)方案、P-Gemox方案的有效率均较高,但是前两者毒副作用非常明显,而P-Gemox方案则较为温和。国内有学者开展了一项治疗早期ENKTCL患者的回顾性研究,发现ENKTCL患者对P-Gemox方案耐受性良好,毒副作用少且可控,目前常见的毒副作用是骨髓抑制和肝损害^[12]。

淋巴瘤的合理分期对治疗具有重要的指导作用。淋巴瘤分期标准采用Ann Arbor-Cotswolds系统,但Ann Arbor-Cotswolds系统在原发于胃肠道的淋巴瘤存在局限性,难以指导治疗及判断预后,目前临床使用更多的是2014年版Lugano分期。中国一项纳入2153例病例的研究归纳出的中国南方肿瘤临床研究协会(Chinese Southern Oncology Group, CSWOG)和亚洲淋巴瘤协作组(Asia Lymphoma Study Group, ALSG)分期系统(简称CA分期),能对预后进行更有效的分层,进而指导临床治疗^[13]。根据CA分期,本病例中患者病变部位位于非鼻咽部的食管,伴有局部黏膜的侵犯,属于II期。既往大多ENKTCL患者被确诊为I~II期,治疗应答好,本病例中患者治疗至第5个疗程行胃镜检查提示食管黏膜光滑,病理未见异型细胞。2022年NCCN指南建议对鼻外ENKTCL患者可不考虑分期,不仅可以单独化疗,也可以选择联合化疗,放疗与否取决于患者与医生的共同决策^[14]。但需要注意的是,既往有研究表明单纯化疗比综合治疗更容易复发^[15]。因此,我们建议病例中患者需要长期密切随访。

本病例在临床中极罕见,其诊断与治疗的过程提醒我们食管溃疡的患者需要加强鉴别诊断,重视病理检查,对于ENKTCL的治疗,亚裔人群使用P-Gemox方案可以获得良好的疗效,毒副作用可控,治疗方案的优越性仍有待更多临床研究证实。

参考文献

- [1] YOON S, SONG Y, KIM S, et al. Comprehensive analysis of peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma in Asian patients: A multinational, multicenter, prospective registry study in Asia [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2021, 10:100126.
- [2] COHEN DL, BERMONT A, RICHTER V, et al. Real world management of esophageal ulcers: analysis of their presentation, etiology, and outcomes [J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2021, 84(3): 417-422.

- [3] 邹涛,韩文静,周旭春.食管良性溃疡的内镜诊断与鉴别诊断[J].安徽医学,2019,40(8):953-955.
- [4] 郭辉龙,陈景耀,吴文辉.多学科诊疗模式在胃癌诊疗中的应用[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2022,14(4):384-389.
- [5] IWAMURO M, TSUZUKI T, OTSUKA F. A Rare Cause of Esophageal Ulcers [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 31-32.
- [6] ALAGGIORA-O, AMADORCA-O, ANAGNOSTOPOULOS I A -O, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms [J]. Leukemia, 36(7): 1720-1748.
- [7] CREE IA. The WHO Classification of Haematolymphoid Tumours [J]. Leukemia, 2022, 36(7): 1701-1702.
- [8] DE LEVAL L, FELDMAN AL, PILERI S, et al. Extranodal T- and NK-cell lymphomas [J]. Virchows Arch, 2023, 482(1): 245-264.
- [9] YAN Z, YAO S, WANG Z, et al. Treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma: From past to future [J/OL]. Front Immunol. (2023-02-05) [2023-12-01]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9941192/>.
- [10] 段有升,张丽娜,沈文斌.不同放疗模式对食管癌患者根治性放疗后放射性损伤和远期生存的影响[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(1):39-44.
- [11] 姜琦,闵旭红,王尚虎,等.食管癌放疗后发生食管狭窄的危险因素及其风险预测列线图模型的构建与验证[J/CD].消化肿瘤杂志(电子版),2023,15(2):132-138.
- [12] ZHANG Y, MA S, CAI J, et al. Sequential P-GEMOX and radiotherapy for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: A multicenter study [J]. Am J Hematol, 2021, 96(11): 1481-1490.
- [13] HONG H, LI Y, LIM S, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group [J]. Leukemia, 2020, 34(8): 2243-2248.
- [14] HORWITZ SM, ANSELL S, AI W, et al. T-Cell Lymphomas, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(3): 285-308.
- [15] YANG C, WANG C, HONG R, et al. Treatment outcomes of and prognostic factors for definitive radiotherapy with and without chemotherapy for Stage I/II nasal extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. J Radiat Res, 2017, 58(1): 114-122.

收稿日期:2023-12-07