

原文題目(出處)：	Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type Oral Oncology (2007) 43, 4 - 14
原文作者姓名：	Dalal Abdullah Al-Hakeem a, Stefano Fedele a, Roman Carlos b, Stephen Porter a,*
通訊作者學校：	Oral Medicine Unit, Division of Maxillofacial Diagnostic, Medical and Surgical Sciences, UCL Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, 256 Gray's Inn Road, London WC1X 8LD, UK
報告者姓名(組別)：	陳靜怡 R3
報告日期：	96.07.31 & 96.08.10

內文：

Summary

Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type(簡稱ENKTCL)，之前稱為lethal midline granuloma，此病與EBV有關，會破壞midface、palatal與orbital walls，除此之外，ENKTCL也會侵犯皮膚、軟組織、睪丸與消化道與上呼吸道。ENKTCL腫瘤細胞會表現一些T-cell associated antigens，最常見為CD2 與 cytoplasmic CD3e 以及 NK-cell origin 的CD56。初期疾病僅用放射線治療即有反應，疾病晚期對任何可使用之治療法的反應都不好。整體而言，ENKTCL病人的累進五年存活率為37.9%~45.3%。

簡介

頭頸部為extranodal lymphoma第二好發的位置，在extranodal lymphoma中 extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type (ENKTCL) 是相當晚才在WHO classification中被確認為獨立的疾病。ENKTCL 也被稱為

1. nasal and nasal type NK/T-cell lymphoma
2. lethal midline granuloma
3. polymorphic reticulosis
4. progressive lethal granulomatous ulceration
5. malignant granuloma
6. non-healing granuloma
7. midline malignant reticulosis

室一種罕見的 EBV-associated non-Hodgkin's lymphoma (NHL) 最常侵犯鼻腔與上呼吸道。ENKTCL起源於NK-cells的惡性轉變，因此會表現 CD56+ (neural cell adhesion molecule), TIA-1 (T-cell intracellular antigen-1) markers, 並且缺乏T-cell 受器基因重新排列，因此可與T-cell lymphomas 區別。幾乎所有的ENKTCL 都發生在extranodal位置，難於診斷且亦與reactive processes混淆。這個腫瘤最常侵犯鼻子與中臉部，雖然它也可能發生於皮膚、消化道、睪丸、CNS、肺臟、唾液腺、骨髓、與喉部。ENKTCL與T-cell lymphoma (TCL)擁有許共通的臨床表徵，而且只能由immunophenotype與molecular genetic studies來區分。在某些地區，發生於鼻腔與鼻竇的ENKTCL 約佔所有NHL的6-7%，特別是東南亞沿海與亞洲。在頭頸部區域，ENKTCL 主要侵犯中臉部引起軟骨與週遭軟組織的大量破壞，這是由發炎反應與它的angiocentric、angioinvasive 以及 angidestructive behaviour 所造成。這會引起血管壁被侵犯與破壞，導致廣泛性的壞死。這個疾病可以非常具侵襲性並引起paraneoplastic phenomena。在WHO的分類中，system ENKTCL 已取代前有的名稱—angiocentric T-cell lymphoma 由revised European-American classification of lymphoid neoplasms 所命名，而且在最近皮膚淋巴瘤的WHO/EORTC分類中，這項定義仍被維持。

流行病學

ENKTCL在全世界各區域都會發生，雖然在東南亞(e.g., Japan, Taiwan, China, Korea, Thailand and Hong Kong)、中美 (e.g., Guatemala and Mexico)與南美 (e.g., Peru and Brazil)比較普遍。ENKTCL很少在美國與歐洲被發現，在這些地方B-cell type, 特別是 diffuse large B cell lymphoma,是最常見的NHL。在加州與德州所發現的ENKTCL案例通常是亞裔或西班牙裔。在東南亞國家，ENKTCL的發生與種族有強烈關聯，以馬來西亞為例，這個疾病較常發生在華裔人種(22.51–79%)，其次為馬來裔(5–16.37%)，最後是印度裔(2.5–16%)。在日本、韓國、香港，ENKTCL佔所有NHL不到10%，然而在泰國與新加坡則佔有25%。有研究報告男女比為2–3.6:1，雖然性別傾向、年齡中位數在不同的人口當中有很大的差異(請見table 1)。

Location	Author	Year	Gender (%)	Age (years)
Peru	Quintanilla-Martinez et al.	1999	♀ 43 ♂ 56	M = 43 R = 11–72
USA	Gaal et al.	2000	♀ 20 ♂ 80	♀ = 49–54 ♂ = 29–75
Mexico	Quintanilla-Martinez et al.	2001	♀ 32 ♂ 68	♀ = 21–93 ♂ = 22–65
Japan	Seki et al.	2001	♀ 21 ♂ 79	♀ = 38–78 ♂ = 32–84
Brazil	Atemani et al.	2002	♀ 31 ♂ 69	M = 49
China	Hoshida et al.	2003	♀ NA ♂ NA	M = 40 R = 5–63
Thailand	Assanasen et al.	2004	♀ 45 ♂ 55	Mn = 54
Korea	Kim et al.	2005	♀ 30 ♂ 70	M = 45 R = 19–73

♀ = Female; ♂ = Male; Mn = mean; M = Median; R = Range; NA = Not available.

Aetiological aspects

Viral factors

ENKTCL 似乎是由EBV所引起，這是一種不尋常的現象，因為EBV通常和B-cell lymphoma相關。下列發現可證實EBV與 ENKTCL的關係

1. 在病灶中可發現病毒的DNA。
2. 在腫瘤細胞中會表現EBV nuclear antigen 1 (EBNA-1) 與 latent membrane protein 2 (LMP2),但缺少latent membrane protein 1 (LMP1) 原文為 LMP2, 可能有錯, 推測應是LMP1) → latency II pattern
3. 患者血液中含有高濃度可與EBV抗原相結合的IgG抗體，這些抗原包含EBV capsid antigen (VCA) 與 EBV early antigen (EA)。
4. ENKTCL患者中EBV DNA的數目大量提升，在治療後會下降。對治療無反應的患者，其EBV DNA的數目可能會快速回升。
5. 這種lymphoma 起源於下列病人血液中被EBV所感染的T-cell pool
 - (1) 具有acute primary EBV infection 並以virus-associated haematophagocytosis syndrome(VAHS)來表現。

(2) 具有chronic active EBV infection 與 VAHS-like features 。

ENKTCL患者的地域分布反應了下列情形：

1. 不同EBV病毒株(strains)或變異種(variants)的盛行程度，這些病毒具有高惡性轉變能力。
2. 種族或地緣對地區性EBV感染的敏感性(susceptibility)

ENKTCL，地區性Burkitt's lymphoma、HIV疾病中與EBV相關之腫瘤，這三種疾病的患者其type B EBV盛行率比type A高。更仔細的分析發現ENKTCL的EBV在LMP-1 gene有mutations，然而，在同地理區域的健康成年人也同樣帶有具有LMP gene mutation的EBV，因此ENKTCL之地域性可能是以EBV的變異為基礎。在ENKTCL中，具有LMP mutation的EBV比帶有正常 (wild type) LMP的EBV優先被選擇。

Hypersensitivity to mosquito bites (HMB), EBV infection and NK-cell leukaemia/lymphoma

Severe hypersensitivity to mosquito bites (HMB) 是一種不常見的疾病，被蚊子叮咬後病人會具有下列症狀：

1. intense local skin reactions
2. high fever,
3. lymphadenopathy,
4. hepatosplenomegaly

觀察發現許多患有HMB的病人也有chronic active EBV，經常會發展成lymphoproliferative disease而且因此死亡，這類疾病包括haemophagocytic syndrome 與 NK-cell lymphoproliferative disease。這項發現引導出HMB, EBV infection, NK-cell leukaemia/lymphoma三者可能具有相同的pathogenesis，代表一種明確的臨床病理實體(entity)。這三者之間的關係仍然不清楚，但最近的研究暗示EBV感染會使NK-cell不凋亡(immortalize)，這些NK cells 會因某些蚊子叮咬注射的成分而活化，使得HMB成為原發性臨床表徵。最近的研究發現，在HMB病人身上會有EBV DNA(+) NK cell 的lymphoproliferation，包括NK-cell leukemia/lymphoma，顯示HMB並非過敏性疾病，而是某種lymphoproliferative disease最重要的表現，臨床上在蚊子叮咬後出現局部劇烈反應與高燒，其本質其實是EBV DNA(+) NK cell的增生。更新的假設認為蚊子叮咬會經由蚊子antigen-specific CD4+ cells 誘發病毒LMP 1 gene在NK cell的表現，這個過程牽涉到NK cell的oncogenesis。

Genetic abnormalities

整體而言並沒有TCR gene的rearrangement，但ENKTCL確實具有基因異常。

1. Fas(Apo-1/CD95)：一種細胞表面受器可接收凋亡訊號調節，屬於tumor necrosis factor receptor superfamily其中一分子，也被定義為一種抑癌基因(tumor suppressor gene)。Fas gene 發生突變會抑制Fas-mediated apoptosis，在B-cell lymphoma、adult T-cell lymphoma、Hodgkin's lymphoma中可發現這種現象。在ENKTCL中，Fas gene 的突變確實上升，具有這種突變的病人比不具有這種突變的病人疾病散播的速度較快，存活率也較差，顯示Fas gene的突變與這種線向有關。
2. Class I HLA：在ENKTCL病人中呈現downregulation，無法說明任何immune escape與tumor growth。
3. p53 gene：p53的突變可在48%的ENKTCL的病人中被檢驗出來。雖然p53突變

會導致疾病更加aggressive的假設曾被提出，它的診斷價值目前並不清楚。

ENKTCL病人出現p53突變的頻率在日本、中國北部與韓國較高，這可能反映了susceptible individuals的遷移模式或局部流行病學環境因子。

4. Ras oncogene、the proto-oncogene c-kit and B-catenin(對E-caderin-mediated cell-cell adhesion 很重要)的突變則沒有p53突變常見。
5. chromosome 6q：一種假定的tumor suppressor gene；deletion發生在6q21-25區域曾在ENKTCL病人中被檢測出，比率近乎100%。
6. p14、p15、p16 gene：tumor suppressor gene；p14、p15、p16發生缺陷，特別是homozygous deletions，也曾發現。
7. Excess methylation of tumor suppressor genes：會造成ENKTCL的cellular dysregulation。p73 gene的excess methylation在94% ENKTCL病人中被檢測出。

Clinical features

1. 侵犯中臉部，形成granulomatous-like lesion，主要在鼻子，會在壞死組織周圍形成一圈erythematous areas。
2. 中臉部腫脹，腫瘤緩慢延伸至鄰近組織，例如paranasal sinuses、orbits、oral cavity與皮膚。
3. 也會擴散至頸部淋巴結與身體其他部位，例如骨髓與消化道。
4. 此外會伴隨有haemophagocytic syndrome，產生high grade fever，liver dysfunction，cytopenias，hyperferritinemia，良性巨噬細胞的活化與增生，對reticuloendothelial system中的haemopoietic cells 進行大規模吞噬作用。

詳細之臨床表徵見Table 2.(請看下一頁)

Larynx feature

很少被侵犯，可能出現ulcer、necrosis、local pain、dysphonia、dyspnea

GIC features

原發或疾病早期很少會發生在GIC，隨疾病進展會擴散至GIC。

Bone marrow involvement

早期很少會侵犯到骨髓，到了晚期會侵犯骨髓，伴隨肝脾腫大、貧血。

Haematological disease

ENKTCL會因haemophagocytic syndrome(HPS)的出現與發展而變得更複雜。HPS的主要表徵包括：

1. persistent pyrexia(發燒)
2. pancytopenia
3. hepatic dysfunction
4. haemophagocytosis in bone marrow、lymph nodes、liver、and/or spleen

其他表徵還包含

5. pleural effusion
6. ascites(腹水)
7. CNS bleeding
8. coagulopathy
9. thickening of the gallbladder
10. lymphadenopathy
11. cutaneous nodules or pulmonary infiltrates

HPS也會發生在非ENKTCL的患者身上，它也可能是（請接下頁Table2下方）

Organ affected	Clinical features
Nasal cavity	Intranasal mass (with bleeding) Purulent or blood stained nasal discharge Nasal obstruction
purple granulomatous mass	Non-specific rhinitis or rhinorrhoea
difficulty of breathing due to	Nasal septum destruction and perforation Vestibule or turbinate ulceration
nasal obstruction	Dysosmia Oro-nasal fistula formation
gray or yellow colored necrotic	Nasal skin erythema Necrosis of nasal dorsum
face	Facial necrosis and fungating facial masses
	Chronic sinusitis Non-specific bony destruction Erosion of maxillary sinus medial, anterior an Neuropathy of trigeminal nerve
More common in B-cell lymphoma	
Orbits	Swelling and oedema of orbits Destruction of orbital floor and lamina papyracea Destruction of medial and inferior walls of orbits Visual impairment Uveitis Vitritis Orbital infiltration Vitreous contraction Retinal tears Macular hole Retinal detachment Retinal and subretinal bleeding Orbital cellulitis Compression of optic, oculomotor, trochlear and abducent nerves Diplopia, proptosis, unilateral swelling of conjunctiva and decreased visual acuity Swelling of eyelids
Oral cavity	Destruction of hard and soft palate Ulceration of maxillary gingival and possible alveolar destruction Indurated mushroom like masses Mobility and exfoliation of teeth Necrotising stomatitis Destruction of the uvula Spread to buccinator space Muscle infiltrations (masseter, temporalis, buccinator) Trismus Hard, fixed, ulcerated mass on the tongue Oral malodour
Skin	Multiple, firm, dark purple, nodules Erythematous depressed, infiltrative patches Thumb-like or Soya bean shape lesions with or without central crusted ulceration
Gastrointestinal tract	Enlargement of the duodenum Ulcerative plaques or shallow multiple ulceration Abdominal pain Bloody stools
Bone marrow	Heavily infiltration of immature lymphoid cells Bone destruction
Central nervous system	Direct invasion from sinonasal lesions
Lymph nodes	Cervical lymphadenopathy

Mx sinus 最常被侵犯,之後為 ethmoid 與 frontal sinus

原發性，可在下列疾病中表現：

1. familial haemophagocytic lymphohistiocytosis (FHL),
2. X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP),
3. Chediak Higashi syndrome (CHS)
4. Griscelli syndrome (GS),

也可能是次發性，因為其他other malignancies, infections, autoimmune diseases or drugs而產生。EBV與HPS pathogenesis的關係表現於由血液中偵測到EBV DNA。

viral load與disease activity 相關。在HPS中，許多cytokines都會表現出hyperactivity，這些cytokine都與disease activity 有關，包含sIL-2R、INF-gamma、IL-6、IL-10與IL-18。這些cytokines的sources來自於被EBV活化的T-cells與NK-cells。Immune response 會被up-regulation，此外Fas/Fas ligand 與perforin/granzyme system發生缺陷也會導致haematophagocytosis。

Diagnosis

早期診斷對治療ENKTCL很重要，因為

1. ENKTCL 會擴散至鄰近組織並造成局部功能受損；
2. ENKTCL 廣泛擴散後，對治療的臨床反應會劇烈下降。

當ENKTCL的症狀發生於亞裔病人，診斷時更要特別考慮。ENKTCL的鑑別診斷依靠小心確認發生於中臉部與鼻腔的破壞性病灶，包含腫瘤與非腫瘤，這經常需要大範圍的研。若懷疑為ENKTCL，組織病理與分子生物檢查是必要的，但因為鼻子的解剖構造的緣故，檢體不好取，可能需要多次組織切片檢查。此外，病灶語病灶週遭組織為壞死性組織，也會需要多次切片檢查才能診斷。口內病灶對早期診斷較有幫助，因為口內組織比鼻內組織容易取出。放射線檢查對確定病灶範圍與腫瘤分期很重要，包含MRI、胸腹部CT與骨髓切片。上顎口內X光與全口斷層可能會呈現骨頭局部不規則的破壞。所有NHLs，包含ENKTCL，目前對其解剖位置分佈的評估都是利用Ann Arbor Staging System.

Histopathological features

1. ENKTCL的組織病理特徵 small to medium sized atypical cells 與 large transformed cells 混合組成。腫瘤細胞核通常位有不規則摺疊以及granular appearance，細胞質通常為白色，雖然可能含有 azurophilic granules (for example identified with Giemsa stain).
2. 腫瘤通常含有顯著的發炎細胞浸潤以及angiocentric growth，但並非所有的ENKTCL都會有angiocentric growth。ENKTCL之前的分內類即稱為“angiocentric lymphoma”或“angiocentric immunoproliferative lesion”。然而，angiocentric growth 並非永遠都會出現，angiocentricity也會在其他lymphoma中被觀察到包括Bcell lymphomas。
3. ENKTCL會有廣泛的腫瘤壞死，對組織病理檢查會造成妨礙。
4. 這個腫瘤的典型 immunophenotype 為CD56+, CD2+ and cytoplasmic CD3+。
 - (1) CD56 – NK cell antigen
 - (2) CD3 antigen – T cell antigen，NK-cells 不會表現這個antigen (activated adult NK-cells 對CD20, CD5 and surface CD3為 negative).這表示這個腫瘤也包含T-Cell。

ENKTCL常會表現專屬於NK-cell的marker，包含CD2, CD56, cytoplasmic CD3e, CD16, CD43, CD94，對其他的T-cell antigen則是缺乏的，例如：surface CD3, CD4, CD5, CD57, CD16 and CD20。這個腫瘤對CD7, CD30 and CD45RO 偶爾會呈現positive，但很罕見，這些都是Tcell marker。最近的報告指出，這個腫瘤也會對下列 marker呈現positive反應，例如granzyme B and Tcell intracellular antigen-1 (TIA-1) (76.2% of all ENKTCL)，perforin and nm23-HI gene (42% of all ENKTCL)。cCD3e+, CD56+ and CD3-，這種表現可將 ENKTCL與T-cell lymphoma區隔開來(T cell lymphoma為CD3+)。ENKTCL中的T-cell缺乏T cell receptor gene的clonal rearrangements 因此可與其他類似種類的疾病區別，例如enteropathy-associated T-cell lymphoma (通常起源於GI tract)，T cell receptor gene的clonal rearrangements已在至少一個ENKTCL病例上被發現，但整體而言仍不是

ENKTCL的特徵。

Management

因為ENKTCL很罕見而且最近才被WHO分類出來，因此最佳的治療策略與預後都尚未完全制定。Prospective randomised controlled trials還沒有出現，因此目前的證據都依賴retrospective studies and series reports, 包含radiotherapy alone, high-dose chemotherapy with stem cell transplantation. 最近這幾年，數個治療選擇已被提出，整體而言，ENKTCL是難以治療且aggressive，NHL的標準治療法-- CHOP (cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone) chemotherapy followed by involved field radiotherapy 對這類疾病的治療效果無法令人滿意。

Radiotherapy

大體而言，ENKTCL對RT的初期反應很迅速也很戲劇化，involved-field RT 已成為局部疾病好用的療法。ENKTCL stage I and II disease 可用RT治療，radiation dose >50 Gy 先前對患有早期ENKTCL亞裔病人的研究發現50%的病人對單獨使用RT治療有complete response。另一個研究發現52% 的病人接受RT治療後可達到complete remission，42%的病人為partial remission。法國一篇有6個ENKTCL病例的研究報告，僅用RT治療而達到complete remission的比率為100%，另一篇美國的研究報告(3個病例)僅使用RT治療也達到complete remission。

Radiotherapy 似乎對局部與早期的病灶有最大的療效，對似乎對已接受化學治療卻無法達到complete remission的病人效果有限。整體而言，僅接受RT治療的病人大約20—30%會經歷systemic failure in extranodal sites，局部在發率約為31—67%。

Chemotherapy

化學治療用於ENKTCL病患的最佳方式，目前並沒有共識。依照原理，化學治療應用於ENKTCL病患有三種情況：

1. first line mono-therapy in localised disease
2. in conjunction with radiotherapy in localised disease，減少復發
3. in patient with systemic dissemination.

研究報告清楚指出對局部疾病單獨使用化學治療的效果不如RT，平均約有40—60% 接受化學治療的病人會有complete response。在induction therapy 進行化學治療再加上RT來加強疾病的控制與減少局部/全身性再發，這種方式已被建議並測試，然而目前仍不知這種療法對survival的助益。大部份研究顯示傳統化學治療接著RT對大部份的病人沒有效果。RT後接著化學治療，或同時RT與化學治療可能是最好的初期療法(non-anthracycline-containing chemotherapy)。目前化學治療藥物應被使用於RT之後控制micrometastases。全身性或結外疾病大致上以high dose chemotherapy (e.g., with ranimustine, etoposide, carboplatin and cyclophosphamide) 來治療，雖然最近開始以autologous peripheral blood stem cell或bone marrow transplantation來輔助，最近有一些作者建議Bone marrow transplantation應列入早期療法的一部份。

New approaches

除了新藥的應用外，risk-based stratification是一種新的治療方向，將病人依據lymphoma的次分類來分成類。經由一種簡單、有效且準確的prognostic index，或病人分類，可建立對高風險的病人需要更aggressive的治療以及lymphoma治療的algorithm的共識。the International Prognostic Index, the Lymphoma International Prognostic Index, and the Prognostic Index for PTCL-U 被應用於下列疾病：aggressive NHLs, follicular lymphomas and peripheral T-cell lymphoma, unspecified

(PTCL-U).Lee et al.，將ENKTCL 分為兩類

1. UNKTL (upper aerodigestive tract NK/T-cell lymphoma), 包含所有發生於鼻腔、鼻咽、與上呼吸道的ENKTCL，這被認為是低風險的。
2. EUNKTL (extraupper aerodigestive tract NK/T-cell lymphoma)，包含所有不屬於UNKTL group的cases,

兩者的存活率與育後非常不同—5-year survival of 76% in UNKTL versus 0% in EUNKTL，這些作者認為EUNKTL 應接受更aggressive 的治療。

Prognosis

ENKTCL的病人有較差的存活率，5年累進存活率約在37.9% to 45.3%。一份研究報告評估下列三者的行為：primary sinonasal lymphomas, namely B-cell, T-cell, and NKTC lymphoma, ENKTCL的預後最差。臨床上，一部份的病人其疾病會維持侷限在鼻腔一段長時間，只引起局部組織的破壞；另一些病人則在早期就擴散出去，很快侵犯到皮膚與肺臟，擴散至肝、消化道、脾與CNS也會發生。這種不同的行為模式使得一些作者將ENKTCL分為兩個次分類：nasal and extranasal type，前者的特徵為局部侵犯，而後者則會侵犯extranasal組織並在早期就會產生multifocal distant dissemination。這種分類法與之前所提到的相似(UNKTL and EUNKTL) 整體而言，ENKTCL 非常aggressive，若不治療將會致命。為了能預測可能的行為與預後，下列主題是近幾年研究的焦點：EBV load, degree of angiocentricity, 以及 stage of disease(Ann Arbor staging classification)，這些都被認為是 potential predictors of poor outcome。被評估為stage I (median survival of 796 days)與II的病人有較佳的預後(65.0%)，stages III and IV (median survival time of 120 days)的預後則較差。

題號	題目
1	關於Midline lethal granuloma的臨床特徵，下列何者錯誤？ (A) 好發於中臉部 (B) 好發於青少年 (C) 會形成oronasal fistula (D) 與lymphoma有關
答案(B)	出處：Oral & Maxillofacial Pathology, P.439
題號	題目
2	關於Non-Hodgkin' s lymphoma下列何者錯誤？ (A) 以B cell居多 (B) 會發生在淋巴結內與結外 (C) 有自體免疫問題的病人罹患NHL的機率較高 (D) 好發於東方人
答案(D)	出處：出處：Oral & Maxillofacial Pathology, P.431