

# 不同方案治疗结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及复发率比较

林剑扬, 何鸿鸣, 杨瑜, 郑艳彬, 王杰松, 陈道光

福建省肿瘤医院淋巴瘤及头颈部肿瘤内科, 福建 福州 350014

**摘要:** **目的** 比较不同方案治疗结外鼻型自然杀伤细胞(NK)/T 细胞淋巴瘤的疗效及复发率。**方法** 选择 2009 年 1 月至 2013 年 8 月收治的 66 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者作为研究对象,按照随机数字法分为 A 组(35 例)与 B 组(31 例)。A 组采取 CHOP (环磷酰胺,表阿霉素,长春新碱和泼尼松) - 左旋门冬酰胺酶(L-ASP) 化疗方案,B 组采取 CHOP 化疗方案,2 个疗程为 1 周期。化疗后两组均行三维适形挡铅放疗 1 个疗程。比较两组近期疗效(总缓解率)、远期疗效(复发率、2 年生存比例)、治疗期间毒副反应发生率,并分析预后影响因素。**结果** A 组总缓解率(77.1%)高于 B 组(51.6%,  $P < 0.05$ ),复发率(28.6%)稍低于 B 组(51.6%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );2 年生存比例(82.9%)高于 B 组(54.8%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。A 组治疗期间毒副反应发生率为 71.4%,B 组为 71.0%,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Cox 比例风险模型多因素分析结果显示,临床症状轻、近期总缓解率高、淋巴结肿大不明显,是预后较好的影响因素( $P < 0.01, P < 0.05$ )。**结论** CHOP-L-ASP 联合放疗在结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床治疗中的应用效果优于 CHOP 联合放疗,近期总缓解率更高,2 年生存比例提高,且毒副反应可耐受。

**关键词:** 自然杀伤细胞/T 细胞淋巴瘤,结外,鼻型;化疗;左旋门冬酰胺酶;放疗;缓解率;复发率;2 年生存状况

中图分类号: R 733 文献标识码: A 文章编号: 1674 - 8182(2016)08 - 1042 - 04

## Comparison of two different treatment regimens for curative effect and recurrence rate in patients with extranodal nasal type NK/T cell lymphoma

LIN Jian-yang, HE Hong-ming, YANG Yu, ZHENG Yan-bin, WANG Jie-song, CHEN Dao-guang

Department of Lymphoma and Head and Neck Oncology, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou, Fujian 350014, China

Corresponding author: YANG Yu, E-mail: yangyu901@163.com

**Abstract: Objective** To compare the curative effect and recurrence rate of different regimens in the treatment of extranodal nasal type NK/T cell lymphoma. **Methods** Sixty-six patients with extranodal nasal type NK/T cell lymphoma admitted to the hospital between January 2009 and August 2013 were selected as research objects and randomly divided into group A ( $n = 35$ ) and group B ( $n = 31$ ) according to the random number method. CHOP (cyclophosphamide, epirubicin, vincristine and prednisone)-L-ASP (Lasparaginase) chemotherapy regimen was used in group A, and CHOP chemotherapy regimen was used in group B (1 cycle was all 2 courses in both two groups). Three dimensional conformal lead block radiation therapy was performed for 1 course after chemotherapy in both two groups. The short-term (total remission rate) and long-term (recurrence rate, 2-year survival rate) curative effects and the incidence of toxic and side effects in treatment period were compared between two groups. The influencing factors of prognosis were analyzed. **Results** The total remission rate in group A (77.1%) was significantly higher than that in group B (51.6%,  $P < 0.05$ ). The recurrence rate in group A (28.6%) was slightly lower than that in group B (51.6%), but without significant difference ( $P > 0.05$ ). The 2-year survival rate in group A (82.9%) was significantly higher than that in group B (54.8%). There was no significant difference in the incidence of side and toxic effects in treatment period between group A and group B (71.4% vs 71.0%,  $P > 0.05$ ). Cox proportional hazard model multivariate analysis showed that the milder the clinical symptom, and the higher the short-

term remission rate, and the more unobvious the lymph nodes enlargement, the better the prognosis ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** The efficacy of CHOP-L-ASP combined with radiation therapy for the treatment of extranodal nasal type NK/T cell lymphoma is superior to CHOP combined with radiation therapy, and it has the advantages of higher short-term remission rate, lesser 2-year recurrence rate, higher 2-year survival rate and better tolerance to toxic and side effects.

**Key words:** Natural killer T-cell/T cell lymphoma, extranodal, nasal type; Chemotherapy; Lasparaginase; Radiation therapy; Remission rate; Recurrence rate; 2-year survival rate

结外鼻型自然杀伤细胞(NK)/T 细胞淋巴瘤为一类与 EB 病毒密切相关的淋巴瘤,来源于 NK-T 细胞,主要表现为面部中线部位破坏,在恶性淋巴瘤中所占比例约为 2%~10%<sup>[1]</sup>。有资料显示,结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤男性患者明显多于女性,以 50~60 岁为好发人群,恶性程度高、侵袭性较强、预后差,易复发,生存率远低于其他结外器官淋巴瘤<sup>[2]</sup>。化疗是结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的主要治疗手段之一,为提高预后并降低复发率,选择合适化疗方案很关键。CHOP(环磷酰胺,表阿霉素,长春新碱和泼尼松)与 CHOP-左旋门冬酰胺酶(L-ASP)均为目前临床治疗结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的重要化疗方案<sup>[3]</sup>,但有关二者的比较研究较少。本文以我院收治的 66 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者作为研究对象,比较不同方案治疗结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及复发率,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择我院 2009 年 1 月至 2013 年 8 月收治的 66 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者作为研究对象,均经免疫组织化学(B 细胞分化抗原 CD20、NK 细胞相关抗原 CD56、T 细胞分化抗原 CD45RO、抗 T 细胞细胞内抗原 TIA-1)及病理形态学确诊。将患者随机分为 A 组(35 例)与 B 组(31 例)。A 组男 23 例,女 12 例;年龄 27~63 ( $49.5 \pm 7.6$ )岁;病变累及 1 个部位者 20 例,累及 2 个部位者 15 例;Ann Arbor 分期:Ⅰ期 10 例,Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 2 例。B 组男 20 例,女 11 例;年龄 25~61 ( $49.3 \pm 7.2$ )岁;病变累及 1 个部位者 16 例,累及 2 个部位者 15 例;Ann Arbor 分期:Ⅰ期 8 例,Ⅱ期 14 例,Ⅲ期 8 例,Ⅳ期 1 例。两组性别、年龄、累及部位及 Ann Arbor 分期等基线资料的差异无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ ),具有可比性。

**1.2 治疗方法** (1)A 组采取 CHOP-L-ASP 化疗方案:CTX 750 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);E-ADM 80 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);Pred 40 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1-5</sub>);左旋门冬酰胺酶(L-ASP)6 000 U/m<sup>2</sup>(d<sub>1-5</sub>)。 (2)B 组采取 CHOP 化疗方案:环磷酰胺(CTX)750 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);表

阿霉素(E-ADM)80 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);长春新碱(VCR)1.4 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1</sub>);泼尼松(Pred)40 mg/m<sup>2</sup>(d<sub>1-5</sub>)。均以 2 个疗程为 1 周期,无效者记录结果后更换化疗方案进行挽救。化疗后两组患者均行三维适形挡铅放疗,放射源用直线加速器照射,原发于鼻腔者,颈部淋巴结区域不作预防照射;原发于韦氏环者颈部淋巴结区预防照射,中位照射剂量 50 Gy(40~60 Gy),肿瘤根治剂量 56~60 Gy,预防剂量 40 Gy,照射采用常规分割 2 Gy/d、5 次/周,1 个疗程。

**1.3 观察指标** (1)比较两组近期疗效:参照《血液病诊断及疗效标准》<sup>[4]</sup>。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(NC)及进展(PD)。总缓解率=(CR+PR)/例数×100%。(2)比较两组远期疗效:通过门诊及电话方式对两组进行随访,时间为 2 年,比较随访结束时的复发率、2 年生存状况。(3)比较两组治疗期间毒副反应发生率。(4)对患者预后的影响因素进行多因素分析。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。计数资料采用百分率(%)表示,组间对比采取  $\chi^2$  检验;计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,多因素分析采用 Cox 比例风险模型。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组近期疗效的比较** A 组 CR 16 例,PR 11 例,总缓解率为 77.1%;B 组 CR 8 例,PR 8 例,总缓解率为 51.6%。A 组总缓解率明显高于 B 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 两组远期疗效的比较** A 组复发率(28.6%)稍低于 B 组(51.6%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ );A 组 2 年生存比例(82.9%)高于 B 组(54.8%),差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 两组治疗期间毒副反应发生率的比较** A 组治疗期间出现 1 例肝功能异常、1 例血清白蛋白减少、6 例轻微口腔黏膜炎、9 例轻微恶心呕吐、15 例脱发,其中 7 例患者为同时合并 2 种毒副反应,毒副反应发生率为 71.4%(25/35)。B 组治疗期间出现 1 例肝功能异常、2 例血清白蛋白减少、4 例口腔黏膜炎、11 例

恶心呕吐、12 例脱发,其中 8 例患者同时合并 2 种毒副反应,毒副反应发生率为 71.0% (22/31)。两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.002$ ,  $P > 0.05$ )。见表 3。

2.4 两组预后影响因素分析 Cox 比例风险模型多因素分析结果显示,临床症状轻、近期总缓解率高、淋巴结肿大不明显,是预后较好的影响因素 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组治疗总缓解率比较 (例)

组别	例数	CR	PR	NC	PD	总缓解 [例(%)]
A 组	35	16	11	1	7	27(77.1) <sup>①</sup>
B 组	31	8	8	5	10	16(51.6)

注:与 B 组比较,<sup>①</sup> $\chi^2 = 4.719$ , $P < 0.05$ 。

表 2 两组复发率和 2 年生存比例比较 例(%)

组别	例数	复发	2 年生存
A 组	35	10(28.6) <sup>①</sup>	29(82.9) <sup>②</sup>
B 组	31	16(51.6)	17(54.8)

注:与 B 组比较,<sup>①</sup> $\chi^2 = 3.656$ , $P > 0.05$ ; <sup>②</sup> $\chi^2 = 6.110$ , $P < 0.05$ 。

表 3 两组治疗期间毒副反应发生率比较 例(%)

组别	例数	肝功能异常	白蛋白减少	口腔黏膜炎	恶心呕吐	脱发
A 组	35	1(2.8)	1(2.8)	6(17.1)	9(25.7)	15(42.9)
B 组	31	1(3.2)	2(6.4)	4(13.0)	11(35.5)	12(38.7)

表 4 两组预后影响因素的 Cox 多因素分析 例(%)

因素	$\beta$	SE	OR	P 值
临床症状	2.746	0.895	3.431	0.001
近期总缓解率	2.034	0.567	3.065	0.005
淋巴结肿大	3.161	0.715	4.401	0.030

### 3 讨论

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤为特殊类型结外非霍奇金淋巴瘤,早期往往出现难愈性溃疡,呈进行性坏死,血管阻塞坏死,引起中心性坏死导致临床严重表现,破坏性大<sup>[5-6]</sup>。常见临床症状包括面部肿胀、恶臭,并伴长期发热,严重者发生转移,侵犯肺、皮肤、软组织等,甚至引起继发 NK 与 NK 样 T 细胞白血病,预后差<sup>[7-8]</sup>。

结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床治疗一直在不断探讨中,其中化疗为重要治疗手段之一,但方案不同疗效也有较大差异。有研究显示,CHOP 化疗方案治疗结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的 5 年总生存率仅在 7%~25%,疗效并不满意<sup>[9]</sup>。本研究 B 组采取 CHOP 化疗方案进行治疗,总缓解率为 51.6% (16/31),2 年复发率为 51.6%,2 年生存比例为 54.8%,高于有关研究结果,推测为本研究患者在化疗治疗基础上联合放疗有关。临床多认为,肿瘤恶性程度高、

侵袭性大、病情发展迅速的患者,化疗单一治疗往往无法使之长期缓解<sup>[10-11]</sup>。近年多采取化疗为主基础上辅以原发部位放疗治疗<sup>[12]</sup>,疗效更佳。放疗的射野靶区包括同侧上颌窦、双侧前组筛窦及双侧鼻腔,放射剂量以 40~60 Gy 为宜<sup>[13]</sup>,对病变局限于鼻腔者可不作颈部预防性照射。须注意的是,若肿瘤对化疗抵抗,还需考虑更强或新的化疗方案<sup>[14-15]</sup>。

CHOP-L-ASP 是以 L-ASP 为主的化疗方案<sup>[16]</sup>,本研究用于治疗结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤并联合放疗后总缓解率为 77.1% (27/35)、2 年生存比例为 82.9%,均高于 CHOP 化疗方案联合放疗组;提示 CHOP-L-ASP 方案与放疗联合具有更佳效果。耐药为化疗需考虑的重要问题,大部分鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤以 mRNA 及其表达产物 P2 糖蛋白 (PgP) 表达多耐药基因<sup>[17]</sup>,PgP 可与药物分子结合降低细胞内药物浓度,导致药效减弱或丧失,产生耐药。A 组 CHOP-L-ASP 化疗方案中所含 L-ASP 具有特殊作用机制,可水解血清中天门冬酰胺,部分缺乏天门冬酰胺合成酶的肿瘤细胞就会因缺乏必要氨基酸而使 DNA、RNA 及蛋白质合成受抑制,最终起到抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。国外有研究显示,L-ASP 在难治性及复发性结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者中的应用同样具有较佳效果<sup>[19]</sup>。此外,NK 及 T 细胞本身天门冬酰胺合成酶含量就较为缺乏<sup>[20]</sup>,因而 CHOP-L-ASP 方案的应用抗肿瘤效果更佳。

两组毒副反应均为放化疗后常见毒副反应,症状均为轻度或中度,无严重毒副反应出现,患者可耐受,无治疗终止病例,提示两种治疗方案在毒副反应方面无明显差异。研究还显示,临床症状、近期缓解率及淋巴结肿大等为预后影响因素,值得引起注意。也有研究提出,患者临床分期也为预后影响因素之一,患者分期越高,预后越差<sup>[21]</sup>。本研究未显示临床分期与预后有明显相关,推测原因可能为所纳入病例数较少。

综上所述,CHOP-L-ASP 联合放疗在结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床治疗中的应用效果优于 CHOP 联合放疗,不仅近期总缓解率更高,2 年生存比例提高,且毒副反应可耐受;2 年复发率有降低趋势,但差异无统计学意义,有待扩大样本量进一步观察。

### 参考文献

- [1] 吴润叶,李晔雄,王维虎,等. 原发韦氏环弥漫性大 B 细胞与结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特征和预后比较[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2012,21(3):231-235.
- [2] 张立英,皋岚湘,王文岭,等. 皮肤结外鼻型血管内 NK/T 细胞淋巴瘤临床病理探讨[J]. 诊断病理学杂志,2014,21(10):609

- 613.
- [3] 田秀芬,李瑞成.鼻(鼻型)NK/T 细胞淋巴瘤的诊断方法探讨[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2011,25(2):92-93.
- [4] 张之南,沈悌.血液病诊断及疗效标准[M].北京:科学出版社,2007:224-225.
- [5] Kim JW, An JH. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type, of the orbit mimicking recurrent orbital cellulitis[J]. J Craniofac Surg, 2014, 25(2):509-511.
- [6] 陈波,李晔雄,刘清峰,等.早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤疗后远期复发因素分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2013,22(3):175-179.
- [7] 张娜,房居高,王成硕,等.鼻 NK/T 细胞淋巴瘤临床特征分析[J].中国耳鼻咽喉头颈外科,2012,19(11):579-582.
- [8] 雷霞,王文生,成琼辉,等.鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例[J].临床皮肤科杂志,2013,42(12):749-750.
- [9] 李艳嫦,刘冬先.结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤[J].临床皮肤科杂志,2013,42(10):598-601.
- [10] 陈道光,杨瑜,陈刚,等.107 例鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特点和预后分析[J].肿瘤防治研究,2013,40(9):873-876.
- [11] 戴琼,陶泽璋,石文丹,等.早期鼻型 NK/T 淋巴瘤放疗和单纯放疗效果的 Meta 分析[J].临床误诊误治,2013,26(2):65-68.
- [12] 李冠勇,刘翠杰,陈明玉,等.皮肤结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例[J].临床皮肤科杂志,2012,41(10):611-612.
- [13] 赵志国,丁克云,金城,等.皮肤结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 1 例[J].临床皮肤科杂志,2010,39(6):368-369.
- [14] Kanesvaran R, Tao M, Huat IT, et al. Malignant arrhythmia: a case report of nasal NK/T-cell lymphoma with cardiac involvement[J]. Acta Oncol, 2009, 48(4):637-639.
- [15] 杜超,翁巍,孙致信,等.硼替佐米和来那度胺对 NK/T 淋巴瘤细胞作用的实验研究[J].中华全科医学,2016,14(3):377-380.
- [16] 罗杨坤,谭燕,郎锦义,等.结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床治疗与预后分析[J].西部医学,2010,22(1):123-125.
- [17] 敬小梅,李力,张智慧,等.49 例外周 T 细胞淋巴瘤-非特指型临床特征与生存分析[J].西部医学,2013,25(1):82-84.
- [18] 程慧娟,赵玉林.鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤诊治进展[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,38(3):163-165.
- [19] Yong W, Zheng W, Zhu J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Ann Hematol, 2009, 88(7):647-652.
- [20] 李鑫,于丰,王景文,等.鼻结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者鼻部细菌感染的病原学特点及相关指标的研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(1):15-17.
- [21] 徐淑芬,白海,王存邦,等.不同治疗方案对鼻、鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤疗效分析[J].现代肿瘤医学,2012,20(2):374-376.

收稿日期:2016-03-11 修回日期:2016-04-02 编辑:王国品

(上接第 1041 页)

- [6] 刘清清,韩宁林,李忠志,等.祛风通络、清热凉血法治疗单纯型过敏性紫癜临床观察[J].安徽中医药大学学报,2015,34(2):12-14.
- [7] 邓娟,任勤.小儿过敏性紫癜治愈[J].吉林中医药,2012,32(1):96.
- [8] 陈朋,肖风丽.过敏性紫癜病因及发病机制研究进展[J].实用皮肤病学杂志,2011,4(2):93-95.
- [9] 吕恒军.清热消癥汤治疗过敏性紫癜 24 例临床观察[J].长春中医药大学学报,2012,28(3):479-480.
- [10] 张少卿.过敏性紫癜的随机、双盲、多中心临床研究及络络伤的免疫失衡机制探讨[D].长春:辽宁中医药大学,2015.
- [11] Yang Y, Wang C, Li X, et al. Chinese herbal medicine for Henoch-Schönlein purpura in children without renal damage: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Complement Ther Med, 2015, 23(5):741-750.
- [12] 苏慧,刘松涛,张森,等.仙藜化斑胶囊对豚鼠血清 IgG、IgM 影响的研究[J].中国药师,2014,17(8):1257-1258,1291.
- [13] 路金英,王耀光.化斑汤治疗过敏性紫癜验案三则[J].吉林中医药,2010,30(12):1079.
- [14] 李作艳,王予川.过敏性紫癜研究进展[J].中国医药,2015,10(5):764-768.

收稿日期:2016-02-15 修回日期:2016-03-01 编辑:王国品