

# 结外NK/T细胞淋巴瘤治疗 的多中心、随机、对照临床 协作研究

河南省淋巴瘤诊疗中心

<http://lymphomacenter.ha.edu.cn>

郑州大学第一附属医院肿瘤科

张明智

2012.7.6 广州

# 研究背景 (background)

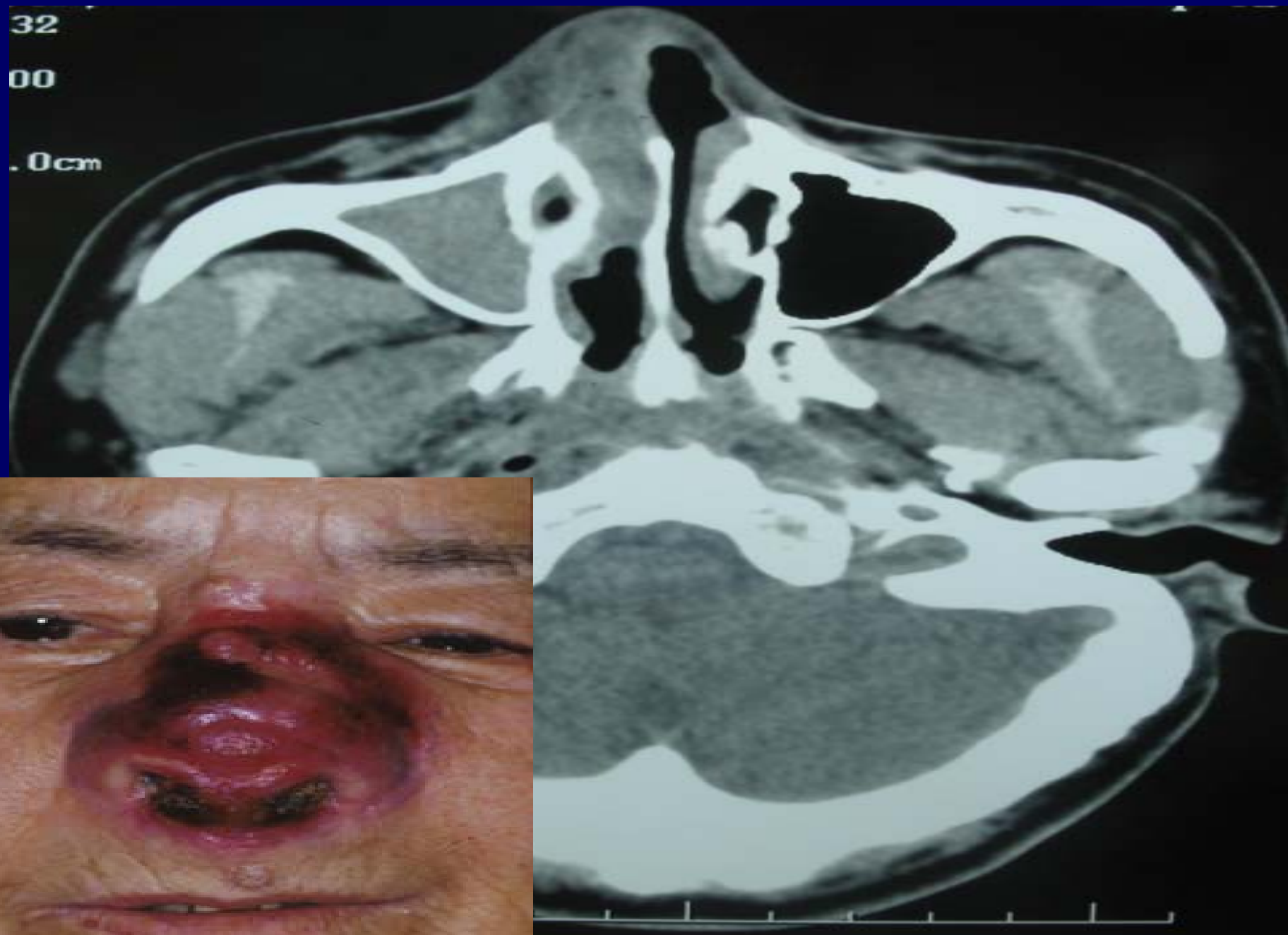
# 鼻型N K/T 细胞淋巴瘤几个特点

# 病因及发病机制

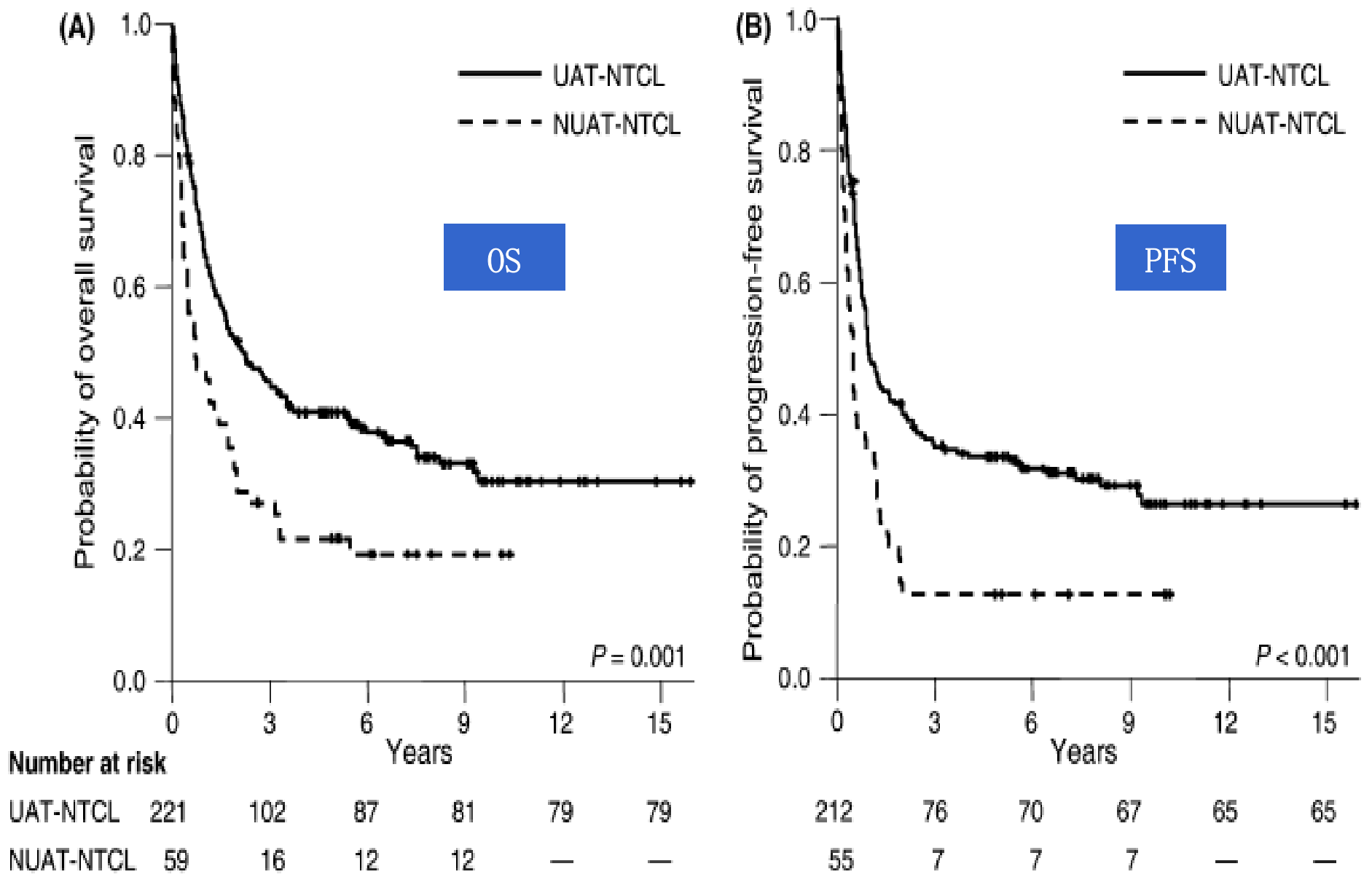
鼻型N K/ T 细胞淋巴瘤与EB 病毒感染关系密切,尤其是鼻腔病例,80 %~100 %都存在EB 病毒感染,而鼻外部位NK/ T细胞淋巴瘤EB 病毒的检出率则相对较低( 15 %~50 %) 。

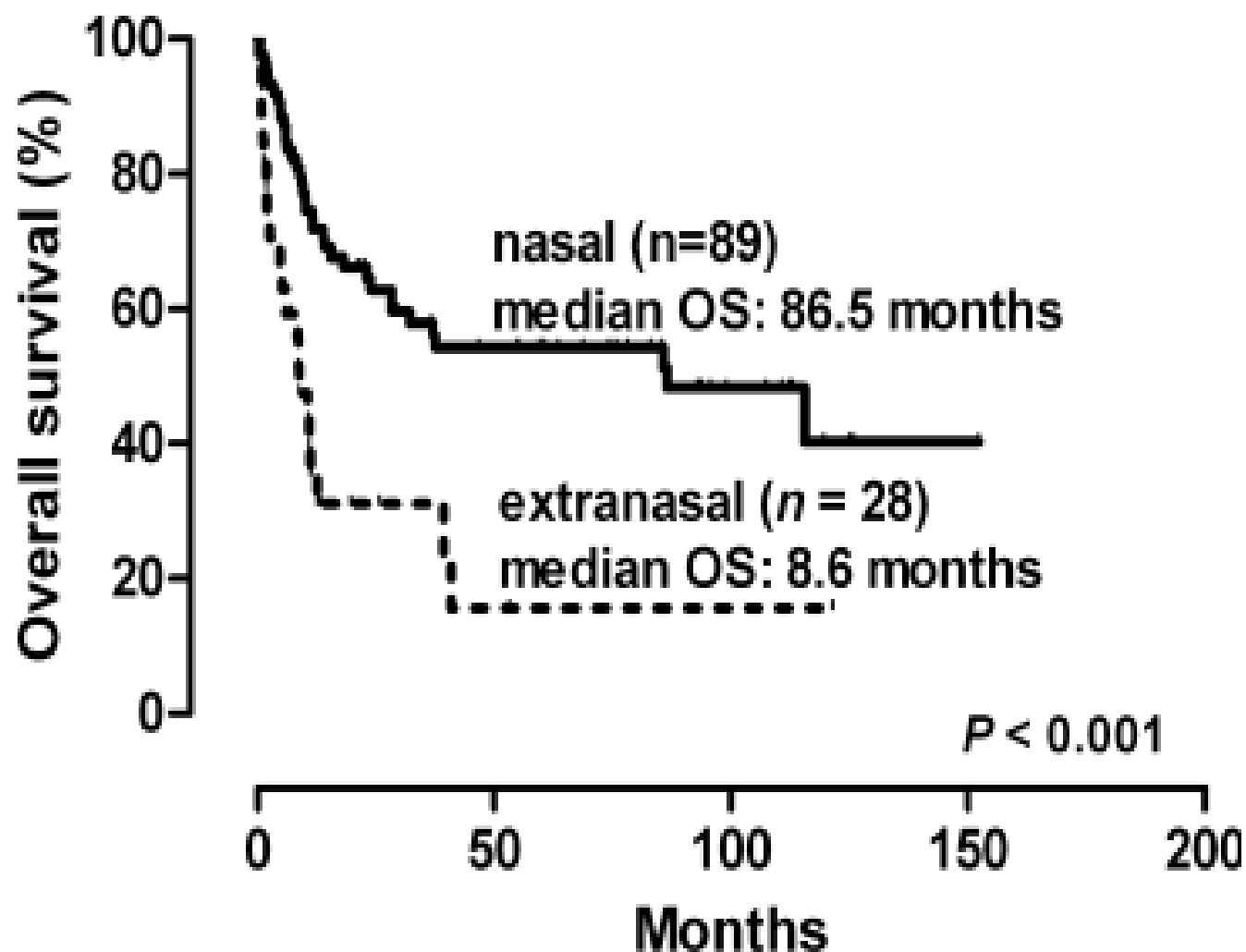
# 临床特征—侵犯部位

- ◆ 多发生于鼻腔，发生于沿中线部位包括鼻咽、鼻窦、上颌、扁桃体、下咽、咽、喉；
- ◆ 10% ENKL易发生于胃肠道、皮肤、唾液腺、肾上腺、脾脏和睾丸等。骨髓和中枢神经系统受侵罕见



# UAT和NUAT不同的生存曲线 (Jeeyun Lee J Clin Oncol 2006)





**Figure 1** Survival curves for patients with nasal ENKL and patients with extranasal ENKL.



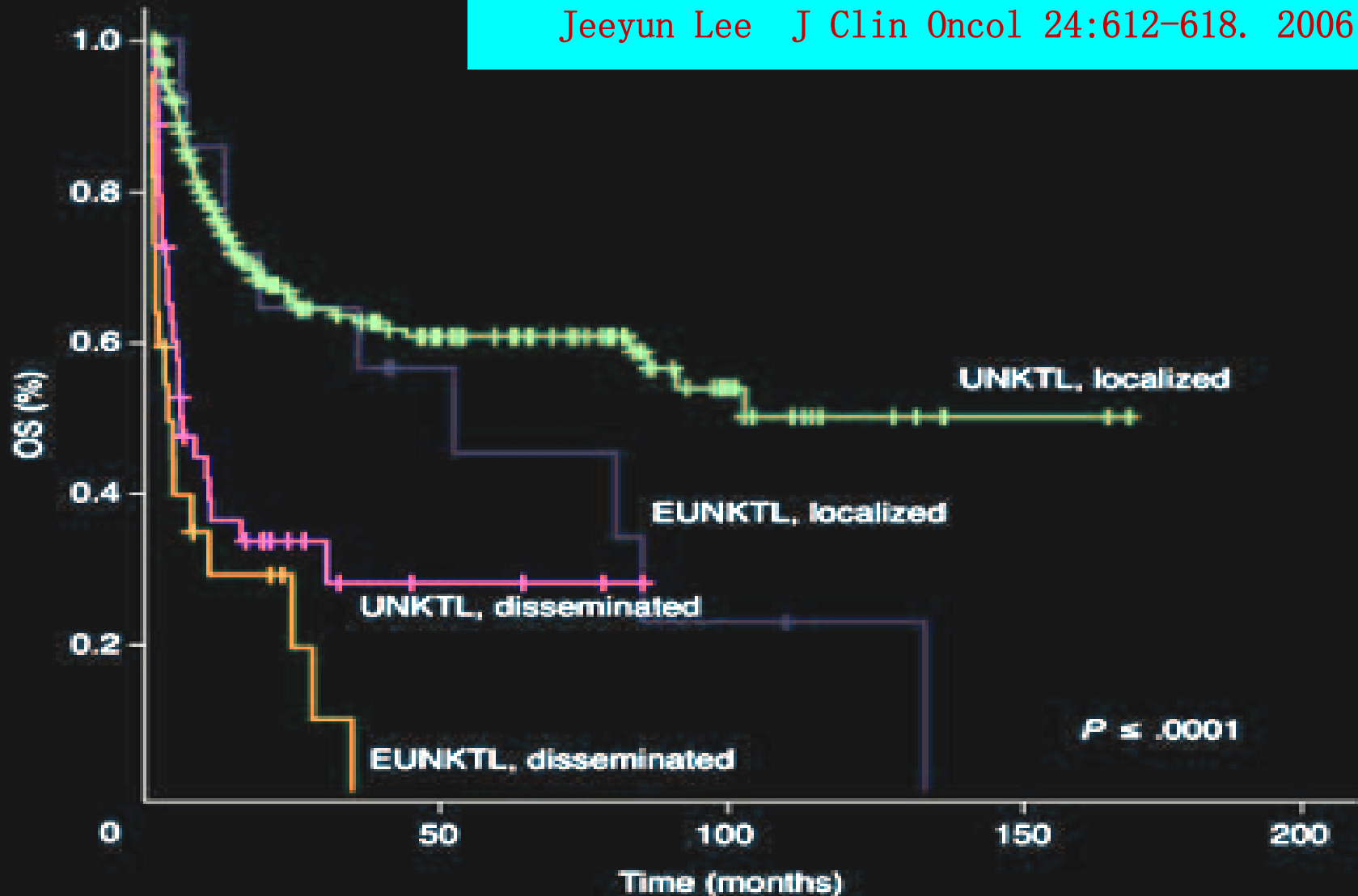


Fig 2. Survival according to localized or disseminated subtypes of natural killer T-cell lymphoma. OS, overall survival; UNKTL, upper aerodigestive tract natural killer T-cell lymphoma; EUNKTL, extra upper aerodigestive tract natural killer T-cell lymphoma.

# 治疗

- 即使在较早临床分期，NKTL 也显示较差预后，纵然接受放化疗，5年生存率大约50%。（Takahara M, Kishibe K, Bando N, et al. (2004) ; Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al. (2006) ）
- 尚无标准治疗措施，采取何种形式治疗最合适？

# 一、局限期如何治疗？

# 治疗--- 对局限期病变

多年以来的状况

放疗科医生首选放疗且大部分单用放疗

内科医生应用**CHOP**方案化疗

# 局限期治疗

- 放疗？放疗剂量？
- 化疗？化疗方案？
- 化放疗同步？
- 先放疗后化疗？
- 先化疗后放疗？
- 其他形式的治疗？



化疗医生  
和放疗医生  
各说一词

# 治疗弥漫大B的一线金标准CHOP方案 对NK/T细胞淋巴瘤疗效如何？

- 大约1/3的病人原发耐药
- 大约1/3的病人短期敏感
- 大约1/3的病人治疗有效

# CHOP疗效低的原因

---

- ◆ **P-gp**高表达
- ◆ **CHOP**中的2个主药长春新碱和多柔吡星均可被**P**糖蛋白输出
- ◆ 导致**CHOP**或其他含蒽环类方案对这些治疗无效

# CHOP或CHOP类化疗的近期疗效

作者	时间	例数	原发部位	分期	化疗方案	化疗 例数	近期疗效(%)			
							CR	PR	S	PD
Cheung	2002	79	鼻腔+鼻咽	I-II	CHOP , ProMACE-Cytabom	61	49 (CR+PR)		51	
Ribrag	2001	20	上呼吸道	I-II	CHOP, CHOP-like	12	25	42	0	33
Kim GE	2001	143	上呼吸道	I-II	CHOP, BACOP	39	5	46	49 (S+PD)	
Kim WS	2001	17	鼻腔+鼻咽	I-II	CHOP	15	40	20	40 (S+PD)	
Kim K	2005	53	上呼吸道	I-II	CHOP, COPBLAM-V	16	38	19	0	44
Kim SJ	200	CR: 大部分<40%				43	44	23	33 (S+PD)	
何义富	200					27	30	18	22	30
Li YX	200					40	20	40	18	22
艾克木	2008	57	鼻腔	I	CHOP	22	23	41	36 (S+PD)	
杨勇	2009	177	上呼吸道	I-II	CHOP, EPOCH	158	30	30	21	18
Ma X	2009	75	上呼吸道	I-II	CEOP, CEOP + Semustine	75	24	36	29	11
聂大红	2010	85	鼻腔	I-II	CHOP, BACOP, EPOCH	68	21	NA	NA	NA



# CHOP化疗或化疗+挽救性放疗疗效

作者	时间	例数	原发鼻腔 例数 (%)	分期	治疗	化疗方案	5年 OS (%)	5年局 控(%)
Li CC (台湾)	2004	56*	43 (56)	I-II	CT alone: 18	CHOP	15	
杨勇	2009	177	143 (81) UADT	I-II	CT alone: 37	CHOP, EPOCH	18.3	50
Huang (华西)	2008	82	66 (80)	I-II	CT alone: 8	CHOP	12.5 (3)	
Au (国际)	2009	57	UADT	I-II	CT alone: 23	CHOP	~29	
聂大红	2010	85	85 (100)	I-II	CT alone: 20	CHOP	13	
Kim SJ	2006	43	29 (鼻腔+鼻咽 67)	I-II	CT alone: 26	6 CEOP-B	中位15.3 月	
You (台湾)	2004	46	46 (100)	I-II	CT alone: 15	CHOP, CEOP	20	

化疗为主治疗的5年生存率仅为13-29%!

# 早期NK/T放疗的近期疗效

作者	时间	总例数	原发部位	分期	照射剂量 (中位)	放疗 例数	近期疗效(%)			
							CR	PR	S	PD
Cheung	2002	79	鼻腔+鼻咽	I-II	50 Gy	18	78			22
Kim GE	2001	143	上呼吸道	I-II	50.4 Gy	104	69	15	(S+PD)	
Kim GE	2000	92	上呼吸道	I-II	50 Gy	92	66	17	16 (S+PD)	
Koom	2004	102	鼻咽	I-II	50 Gy	102	72	14	14 (S+PD)	
李晔雄	2006	105	鼻腔	I-II	50 Gy	65	83	9	3	5
艾克木	2008	57	鼻腔	I	50 Gy	35	74	20	6 (S+PD)	
Ma, et al	2010	64	鼻腔	I-II	50 Gy	23	70	13	4	13

CR: 66-83%

# 放疗后局部失败模式 (IE and IIE)

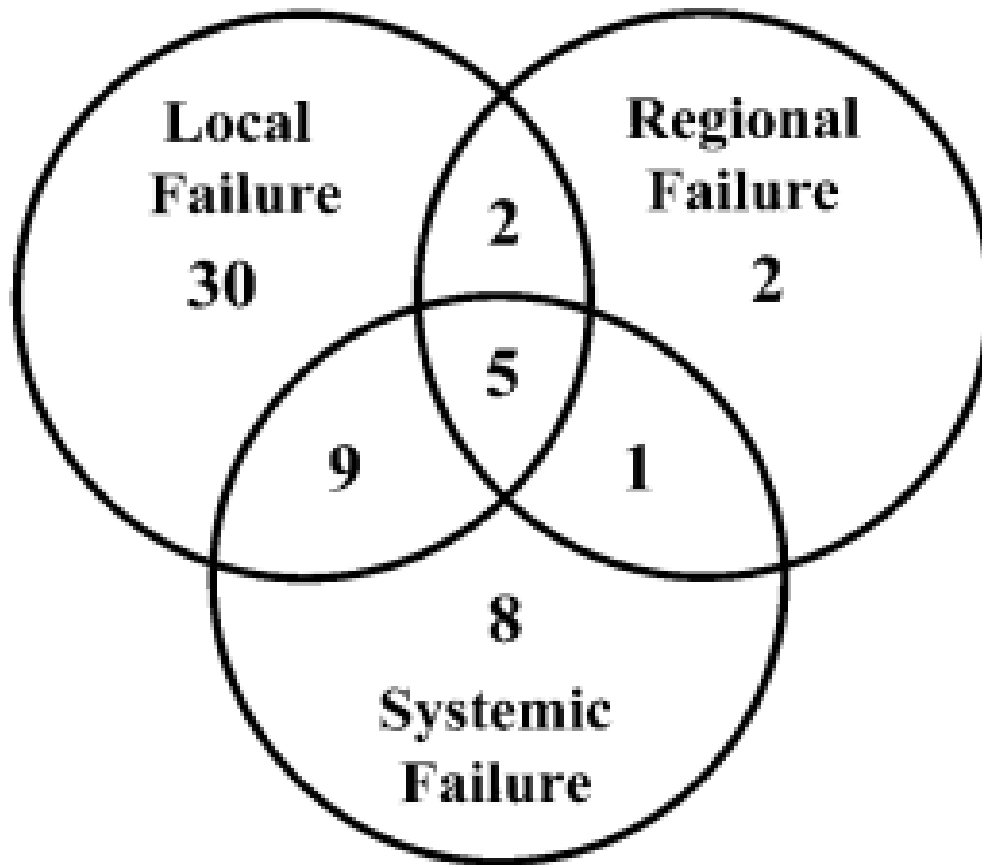


Fig 2. Patterns of treatment failure after radiation treatment for stage II angiocentric lymphoma of the head and neck.

半数患者 (50.0%)

最终局部复发,

伴或不伴其他

部位失败,

放疗野复发 10.9%

# 治疗—选择化疗或放疗？

- 在局限期结外NK/T细胞淋巴瘤，3周期CHOP化疗序贯放疗似乎令人失望。原发肿瘤对这一化疗即使有反应也是一过性，早期局部复发或转移常见（Kwong, 2005; Oshimi et.al 2005; Suzuki, 2005）。
- 对比含蒽环类方案化疗，扩大边缘区的总剂量50Gy的一线局部治疗有效（Isobe et, al 2006），但是仅放疗是不够的，可能因一些患者存在未明确的远处转移，长期生存仅为30-40% (Isobe et al, 2006)。

- 放疗后全身治疗失败见于25-30%早期接受放疗患者，提示化疗在早期、高危患者控制远处转移的作用。这些均使我们考虑增加化疗的获益。

# 放疗后序贯化疗好 (IE and IIE)

## 105 例患者进行回顾性调查

**Table 3. Response Rate in Patients With Stage IE and IIE Nasal Natural Killer/T-Cell Lymphoma**

	Total No.	CR		PR		SD		PD	
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)
<b>Stage IE and IIE (n = 105)</b>									
Response after initial therapy									
RT	65	54	83	6	9	2	3	3	5
CT	40	8	20	16	40	7	18	9	22
Response after therapy									
RT alone	31	30	97	1	3	0	0	0	0
RT + CT	34	30	88	0	0	1	3	3	9
CT + RT	37	30	81	1	3	2	5	4	11
CT alone	3	1	33	1	33	0	0	1	33
Total	105	91	87	3	3	3	3	8	8
<b>Stage IE (n = 83)</b>									
Response after initial therapy									
RT	56	49	88	4	7	1	2	2	4
CT	27	6	22	10	37	6	22	5	19
Response after therapy									
RT alone	26	26	100	0	0	0	0	0	0
RT + CT	30	27	90	0	0	0	0	3	10
CT + RT	27	24	89	1	4	0	0	2	7
Total	83	77	93	1	1	0	0	5	6

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; CT, chemotherapy; RT, radiotherapy.

CR 91/ 105(87%) ;  
先 CT → RT (20%),  
先RT →CT (83%),  
(P < .0001);

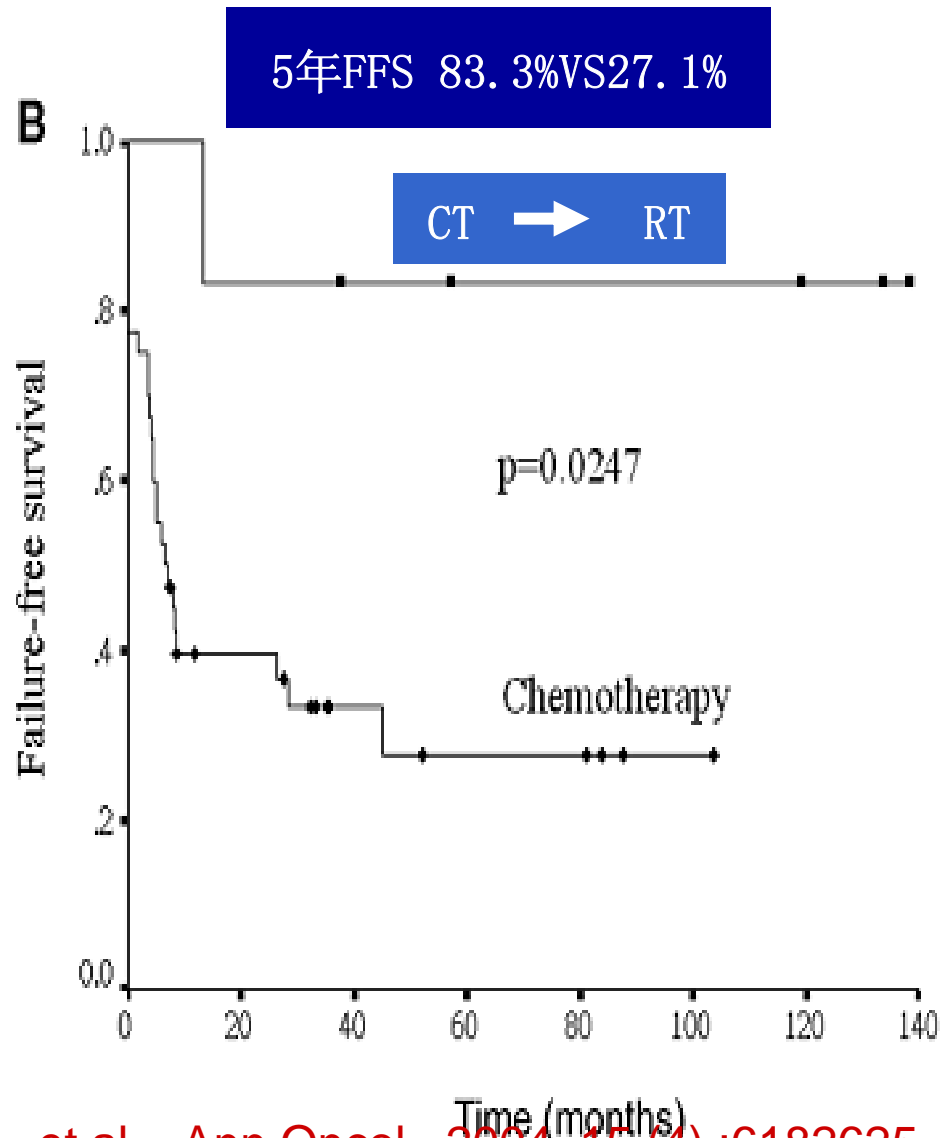
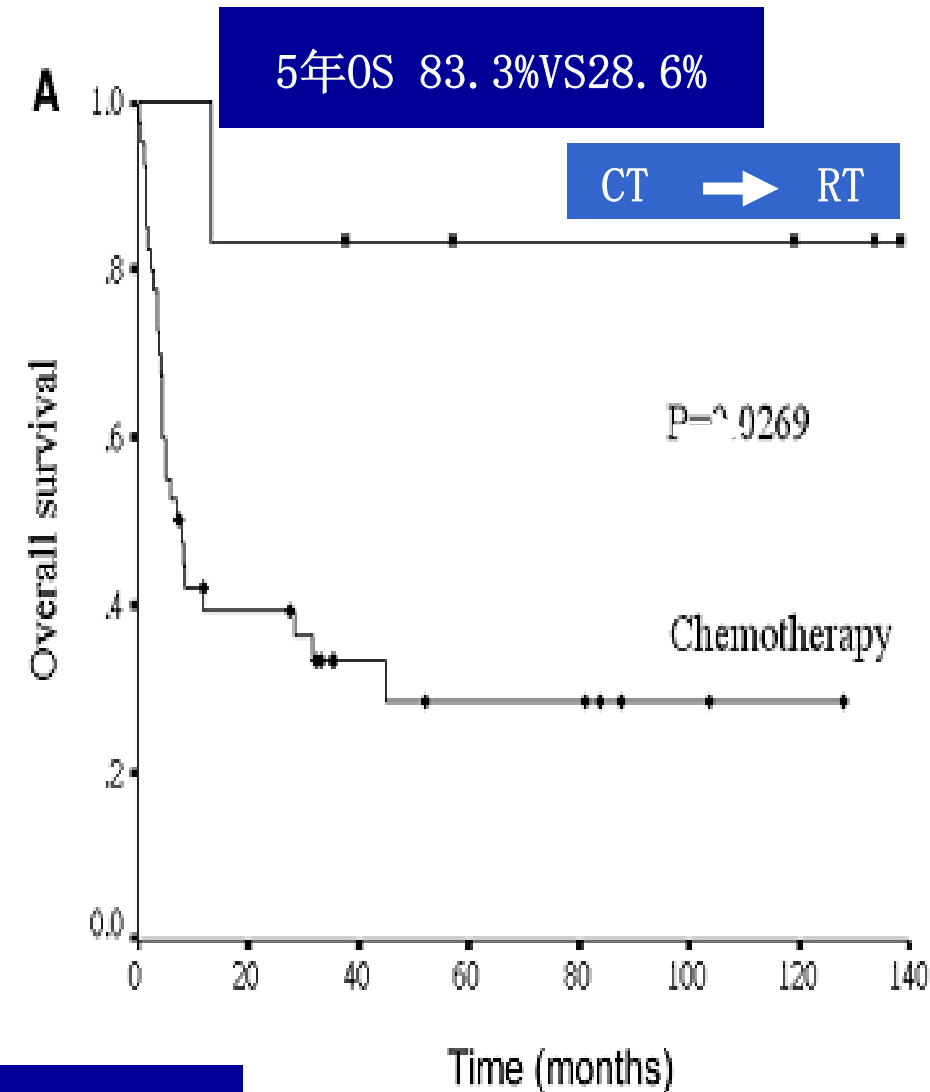
37 例 CT 后 RT,  
7/ 37(19%) CR,  
15 /37(40%) PR,  
15 /37 (40%)SD 或 PD.

在 PR, SD, PD的 30 例中

27 疾病持续,  
再生长或局部进展,  
3例全身进展。

23 / 27 局部治疗失败  
者完成RT后达到CR.

# 治疗—化疗后序贯放疗



# 放疗后CHOP疗效低的原因可能与

---

- 血管破坏
- 组织坏死
- P-gp高表达



Table II. Treatment and outcome for early-stage extranodal NK/T-cell lymphoma\*.

Author (year)	N (stage I/II)	Treatment regimen (n)	Outcomes	
			% CR	% 5y OS
Aviles <i>et al.</i> (2000) [30]	108 (108)	RT followed by CEOP-bleomycin	92	86 (8y)
Kim <i>et al.</i> (2001) [36]	143 (74)	RT (104)	69	35
		CHOP or BACOP followed by RT (39)	8	38
		Overall	68	38
Cheung <i>et al.</i> (2002) [21]	79 (79)	RT (18)	NR	29
		CMT (61)	NR	40
		Overall	72	61
You <i>et al.</i> (2004) [26]	42 (42)	CHOP (28)	NR	83
		RT (14)	NR	29
		Overall	NR	83
Li <i>et al.</i> (2004) [31]	77 (56)	RT (38)	63	NR
		CHOP (19)	55	50
		Overall	50	15
		Overall stage I	74	59
Kim <i>et al.</i> (2005) [37]	53 (29)	RT (29)	NR	69
		CHOP (24)	52	76
		Overall	38	59
Li <i>et al.</i> (2006) [38]	105 (105)	Overall stage I	87	78
		Overall stage II	NR	46
		RT (31)	97	66
		RT followed by CT (34)	71	77
		CT $\pm$ salvage RT (40)	19	74
		Overall	80	47
Isobe <i>et al.</i> (2006) [39]	35 (35)	RT (17)	NR	44
		CMT(83% anthracycline-based regimen)(18)	NR	52
		Overall	83	52
Huang <i>et al.</i> (2008) [25]	82 (82)	RT (9)	100	90
		CHOP(8)	NR	NR
		CMT (65), up	NR	48
		Overall UA	NR	NR
Kim <i>et al.</i> (2008) [22]	280 (211)	Overall N	NR	NR
		RT (17)	NR	NR
		CHOP, up	NR	NR
		Overall	NR	NR
Li <i>et al.</i> (2008) [40]	91 (71)	Overall, up	NR	65 (month median)
		Overall stage I	NR	93 (month median)
		Overall stage II	NR	71
		Overall	NR	70 (2y)
Guo <i>et al.</i> (2008) [29]	63 (57)	CHOP (6) or CHOP + RT	NR	NR
		RT + CHOP (4)	100	NR
		Overall (CHOP or CHOP + nitrosurea)	33	69 (2y)
Wang <i>et al.</i> (2008) [41]	30 (28)	Overall P-gp positive	20	NR
		Overall P-gp negative	60	NR

CR: 32~92%

5年生存率29~92%

## 二、广泛期治疗-----化疗

Table 1 Treatment outcome of advanced NK-cell malignancy

Diagnosis	Stage	Status	Design	N	Treatment	CR rate (%)	Survival	Year	Ref.
NL (T/B)	III/IV	Fresh	R	33	CHOP, etc.	30	5-year OS 8%	1995	[17]
ENKL	III/IV	Fresh	R	9	CHOP, etc.	–	5-year OS 12%	1998	[18]
NL (T/B)	III/IV	Fresh	R	14	CHOP, etc.	–	5-year OS 30%	1998	[19]
ENKL		R/R/D	R	33	LVD	52	5-year OS 55%	2003	[10]
ANKL	IV	Fresh	R	22	Anthracycline, etc.	19	2-year OS 5%	2004	[30]
ENKL		R/R/D	PCT	6	SMILE	50	–	2008	[11]
ENKL		R/R/D	R	15	L-asparaginase ± MTX, etc.	47	3-year OS 33%	2009	[12]
ENKL		R/R/D	PCT	18	LMD	56	–	2009	[26]
ENKL	IV	Fresh	R	47	CHOP, etc.	18	5-year OS 10%	2010	[15]
ENKL		R/R/D	PCT	39	SMILE	38	–	2010	[29]

CR complete response; NL nasal lymphoma; R retrospective; CHOP cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone; OS overall survival; ENKL extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type; R/R/D relapsed/refractory/disseminated; LVD L-asparaginase, vincristine and dexamethasone; ANKL aggressive NK-cell leukemia; PCT prospective clinical trial; SMILE steroid (dexamethasone), methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide; MTX methotrexate; LMD L-asparaginase methotrexate and dexamethasone

NK/T-cell Lymphoma<sup>a</sup>

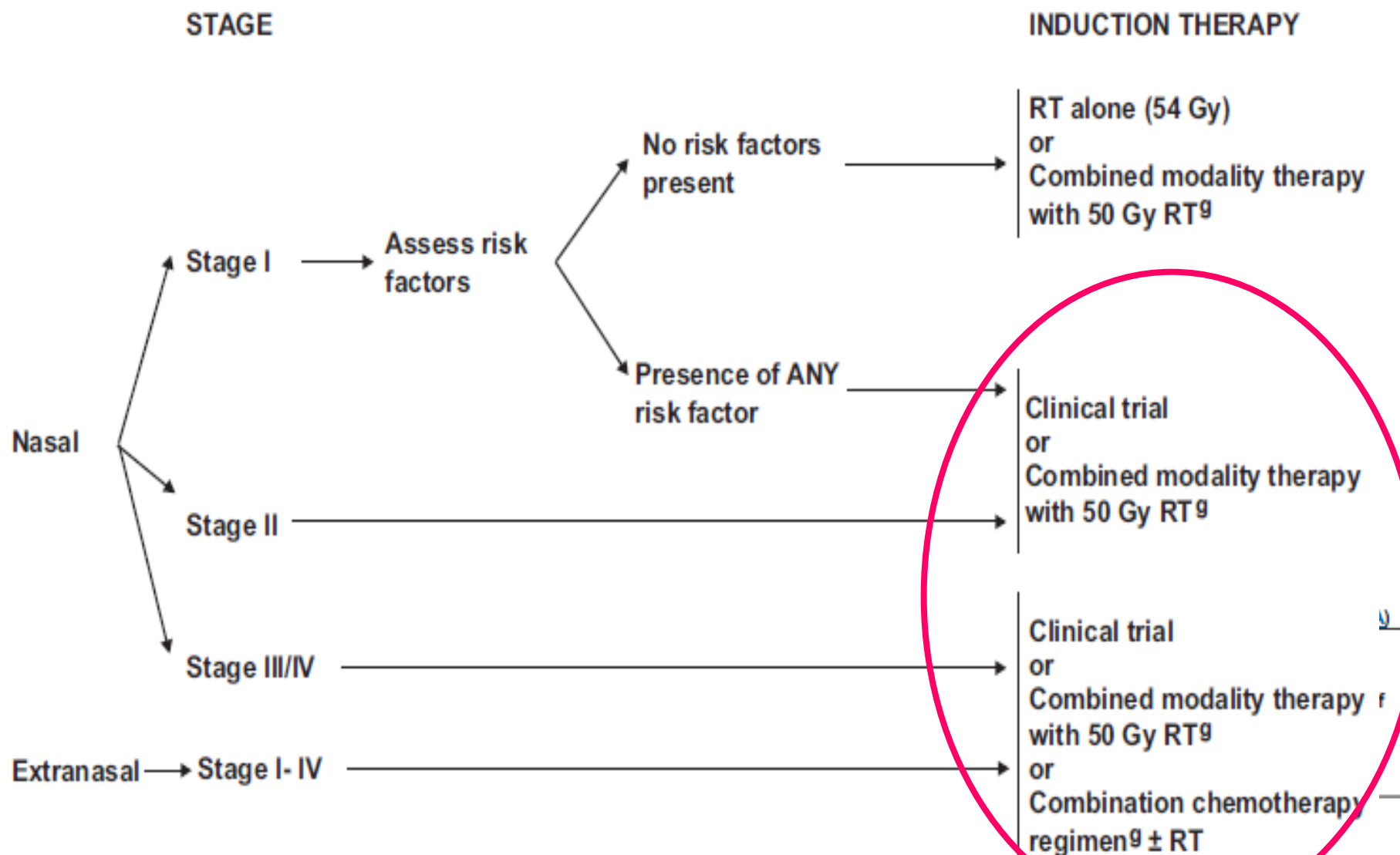
- Clinical pathological correlation is required to establish diagnosis.
- Optimal first-line therapy is controversial.
- For localized presentation in the nasopharynx:
  - Short course of CHOP or CHOP-like chemotherapy for up to 3 cycles followed by involved field RT
  - SMILE (steroid [dexamethasone/prednisolone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide) followed by involved field RT
  - Dose-adjusted EPOCH for up to 3 cycles followed by involved field RT (category 2B)
- Optimal treatment for advanced NK/T-cell lymphoma is not established. CHOP based chemotherapy is associated with poor outcomes. Consider other aggressive regimens such as:
  - L-asparaginase based regimen
  - SMILE (steroid [dexamethasone/prednisolone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase and etoposide)

## 2010年NK/T细胞淋巴瘤治疗NCCN指南引用文献疗效小结

	CR (例)	生存期	作者	年限
<b>局限期</b>				
CHOP及CHOP样	58% ( 17 )	59%(3 年)	W. S. Kim,et.al	2001
方案+RT	( 53 )	75.6% ( 2 年 )	<a href="#">Wang B</a> , et.al	2007
EPOCH+RT	75% ( 34 )	75%(3 年)	黄慧强	2010
IMEP+RT	55% ( 26 )	30.0%-80.4% ( 3 年 )	Tae Min Kim et.al	2009
<b>广泛期</b>				
L-asparaginase	55.6% ( 45 )	66.9% ( 5 年 )	Weiben Yong et.al	2009
SMILE	50% ( 6 )		Motoko Yamaguchi	2008

# NCCN Guidelines™ Version 1.2011

## Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type



# NCCN Guidelines™ Version 1.2011

## Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup>

#### Radiotherapy alone

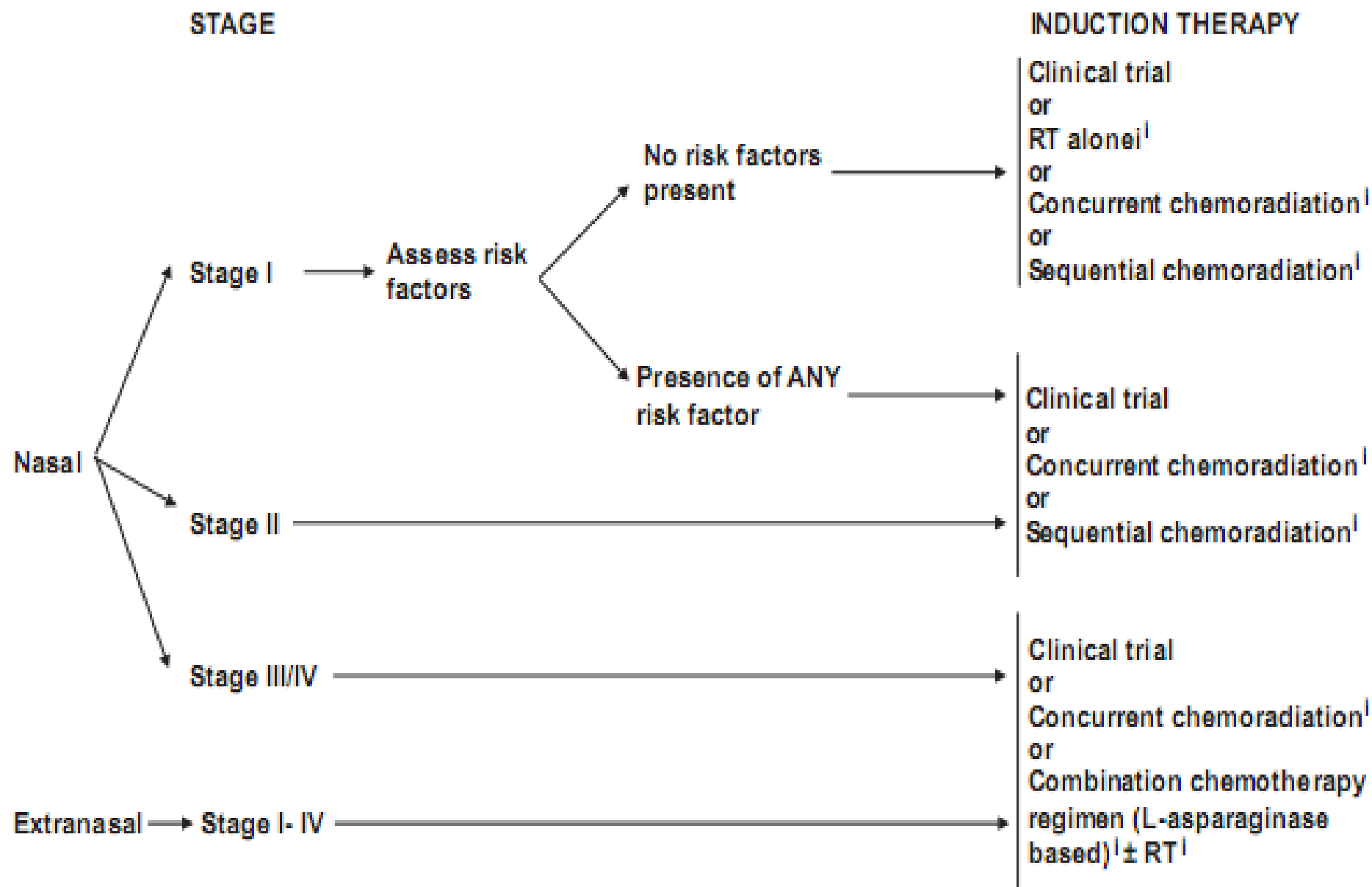
- Early or up-front RT had an essential role in improved OS and DFS in patients with localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type, in the upper aerodigestive tract. The recommended tumor dose was at least 54 Gy. Up-front RT may yield more benefits on survival in patients with Stage I disease.

#### Combined Modality Therapy

- Concurrent radiotherapy (50 Gy) and 3 courses of dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and carboplatin (DeVIC)
- CCRT (ie radiation 40 to 52.8 Gy and cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> weekly). Three cycles of VIPD (etoposide 100 mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3, ifosfamide 1,200 mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3, cisplatin 33 mg/m<sup>2</sup> days 1 through 3, and dexamethasone 40 mg days 1 through 4) were scheduled after CCRT.

#### Combination chemotherapy regimen (L-asparaginase based)

- SMILE (steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide)







# NCCN Guidelines Version 1.2012

## Extranodal NK/T-cell Lymphoma, nasal type

### SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a</sup> (in alphabetical order)

#### Combination chemotherapy regimen (L-asparaginase based)

- AspaMetDex (L-asparaginase, methotrexate, and dexamethasone) (Reported as a second line regimen.)
- SMILE (steroid [dexamethasone], methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide)

#### Concurrent chemoradiation (CCRT)

- CCRT (radiation 50 Gy and 3 courses of DeVIC [dexamethasone, etoposide, ifosfamide, and carboplatin])
- CCRT (radiation 40 to 52.8 Gy and cisplatin) followed by 3 cycles of VIPD (etoposide, ifosfamide, cisplatin, and dexamethasone)

#### Sequential chemoradiation

- SMILE followed by RT 45-50.4 Gy
- VIPD followed by RT 45-50.4 Gy

#### Radiotherapy alone

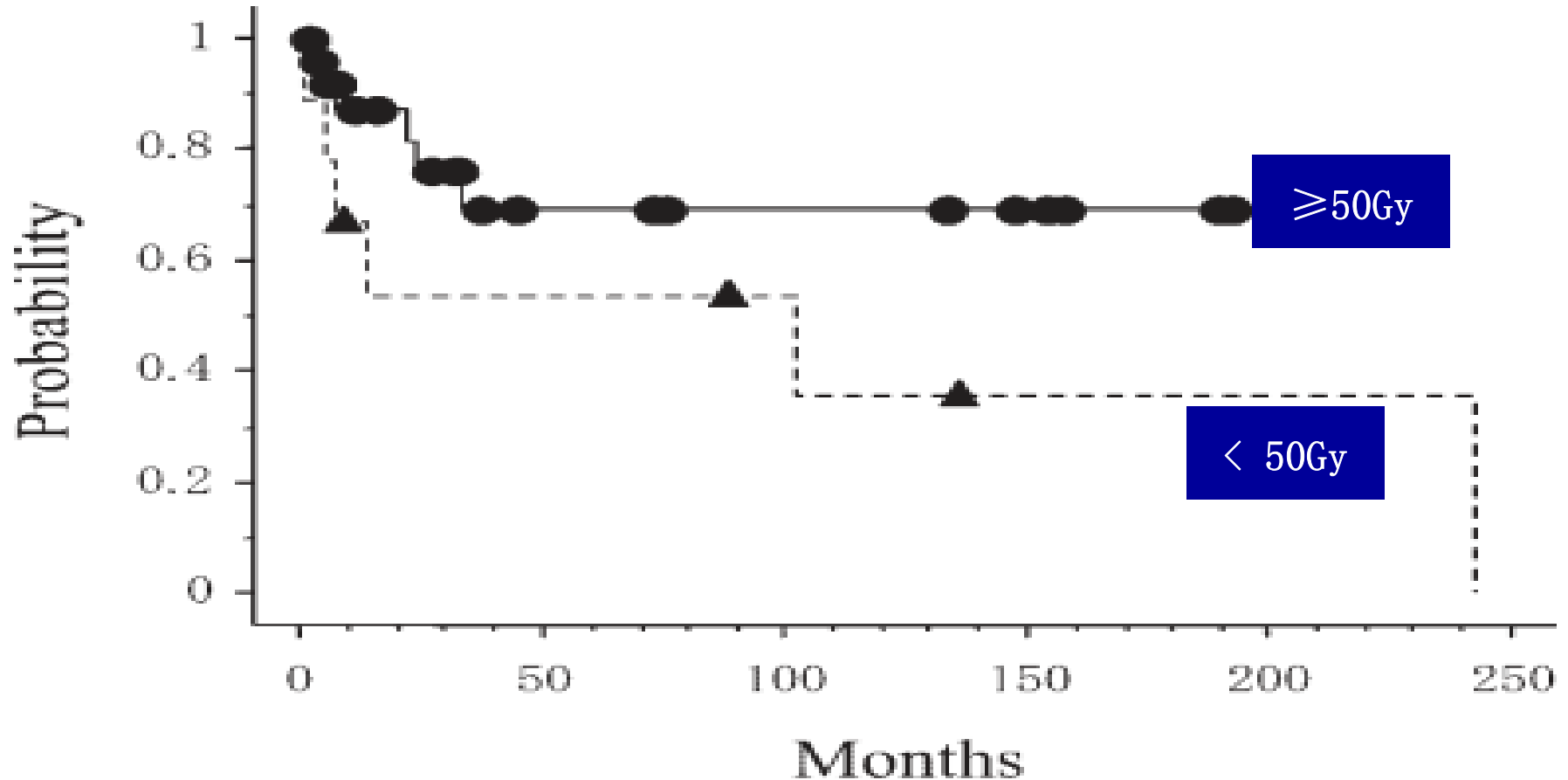
- Recommended tumor dose is  $\geq 50$  Gy
  - Early or up-front RT had an essential role in improved OS and DFS in patients with localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type, in the upper aerodigestive tract.
  - Up-front RT may yield more benefits on survival in patients with stage I disease.

<sup>a</sup>See references for regimens [NKTL-B 2 of 2](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

# 不同放疗剂量对NK/T治疗的影响



**FIGURE 3.** This graph illustrates the local control probability as a function of radiotherapy dose. Solid line: doses  $\geq 50$  grays (Gy); dashed line; doses  $< 50$  Gy.

# NCCN治疗NK/T解读 SMILE方案

总共38例患者，一线治疗20例（IV期），首次复发14例，原发难治4例。

- 甲氨蝶呤 2 g/m<sup>2</sup>, iv, 6h, d1(亚叶酸钙解救)
- 地塞米松 40 mg, iv, d2 - 4;
- 异环磷酰胺 1.5 g/m<sup>2</sup>, iv, d2 - 4(美司钠解救)
- 左旋门冬酰胺酶 6000 U/m<sup>2</sup> iv d8, 10,12, 14, 16, 18, 20;
- 依托泊苷 100 mg/m<sup>2</sup> iv d2 - 4.
- G-CSF 从第六天开始直到白细胞>5000/uI

# NCCN治疗NK/T解读 SMILE方案

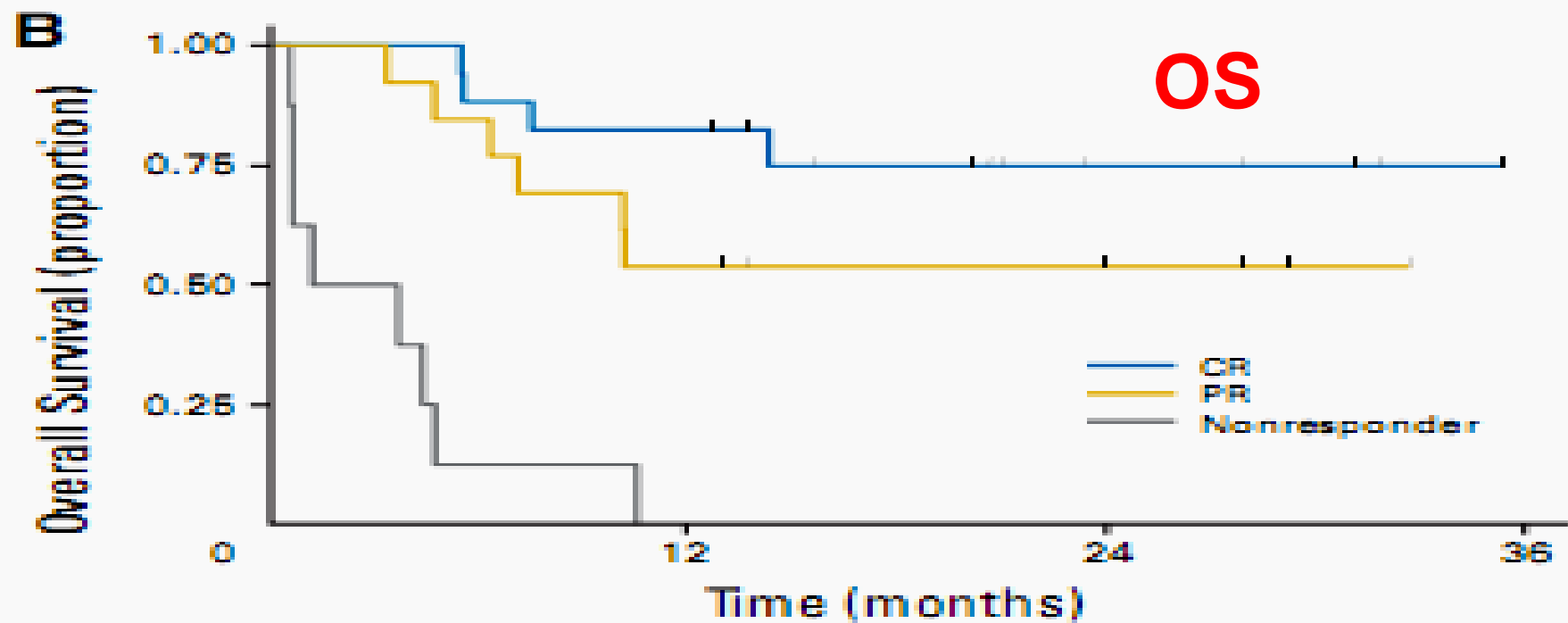
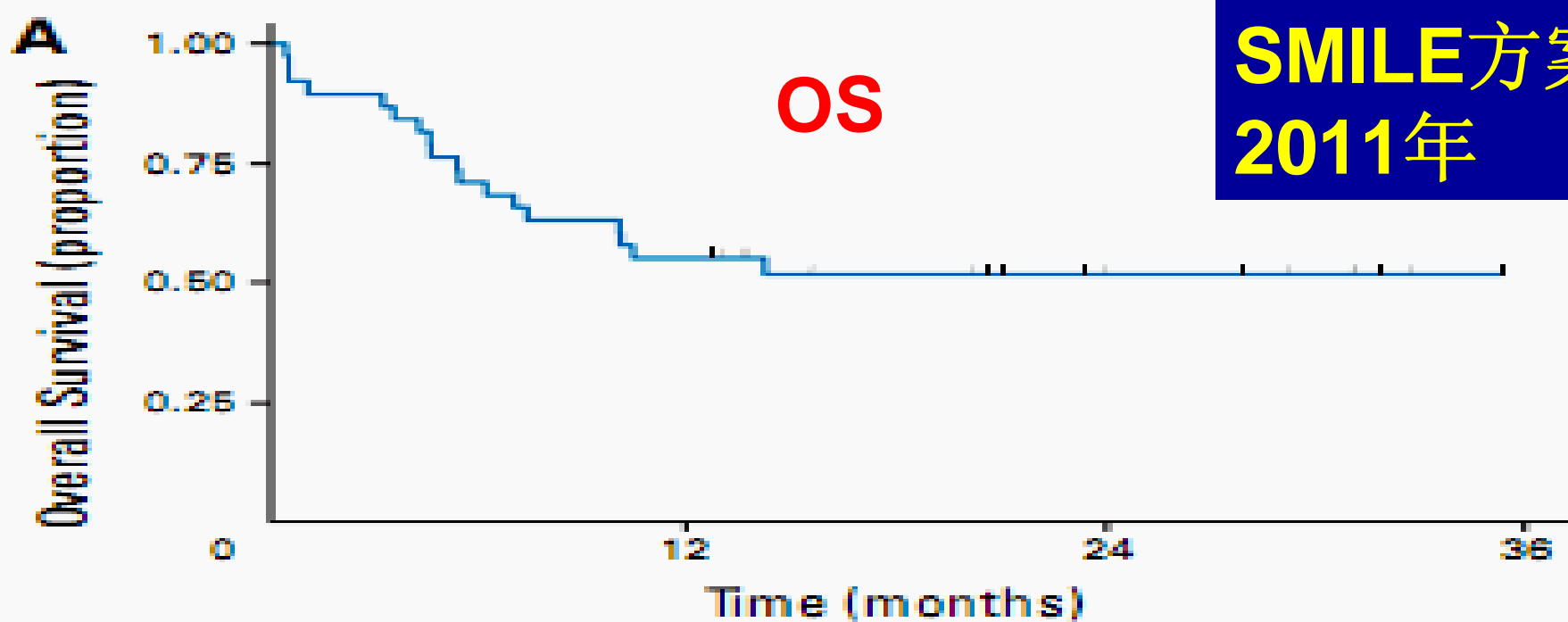
- CR率45%, ORR 79%
- OS 55% (1年)
- 主要不良反应: 92%病人都出现了IV度中性粒细胞减少, 61%病人出现了感染
- 早期死亡率8%

**Table 4. Response After Two Cycles of SMILE Chemotherapy (N = 38)**

Response	All Patients (N = 38)		Newly Diagnosed Stage IV (n = 20)		First Relapse (n = 14)		Refractory to the First-Line Therapy (n = 4)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CR	17	45	8	40	9	64	0	0
PR	13	34	8	40	4	29	1	25
NR	1	3	1	5	0	0	0	0
PD	4	10	1	5	1	7	2	50
ED	3	8	2	10	0	0	1	25

Abbreviations: CR, complete response; ED, early death; NR, no response; PD, progressive disease; PR, partial response; SMILE, steroid (dexamethasone), methotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide.

# SMILE方案 2011年



# NCCN治疗NK/T解读 AspaMetDex regimen

- **L-ASP 6000U/m<sup>2</sup> d2,4,6,8 im**
- **MTX 3g/m<sup>2</sup> d1 ivgtt**
- **DXM 40mg/d d1-4 po**

**3周为一周期**

# NCCN治疗NK/T解读 AspaMetDex regimen

- ◆ 11例患者为复发患者，8例患者为初治。
- ◆ 在18例应用含L-ASP的方案治疗3周期后，其中14例出现了明显的效果
- ◆ 11例患者达到了完全缓解（61%），其中只有4例出现复发。





# 门冬酰胺酶治疗NK/T淋巴瘤

- **L-asparaginase联合甲氨蝶呤、地塞米松治疗18例复发难治性NK/T细胞淋巴瘤的2期研究显示**
  - **CR 61%**
  - **中位OS 1年**
  - **中位反应持续时间 12个月**
  - **主要不良反应为肝炎、血细胞减少和过敏**

**Figure 1. Kaplan-Meier curves. (A) OS. (B) PFS.**

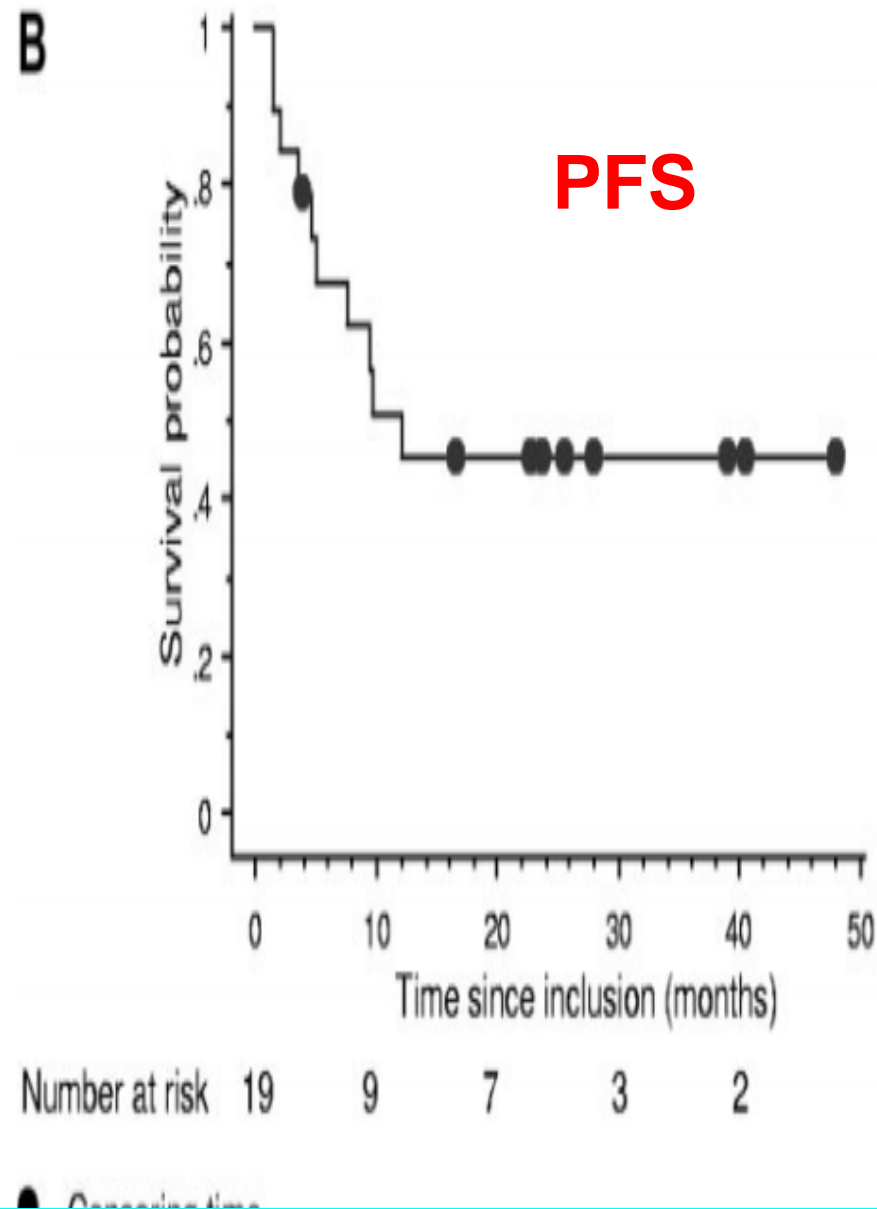
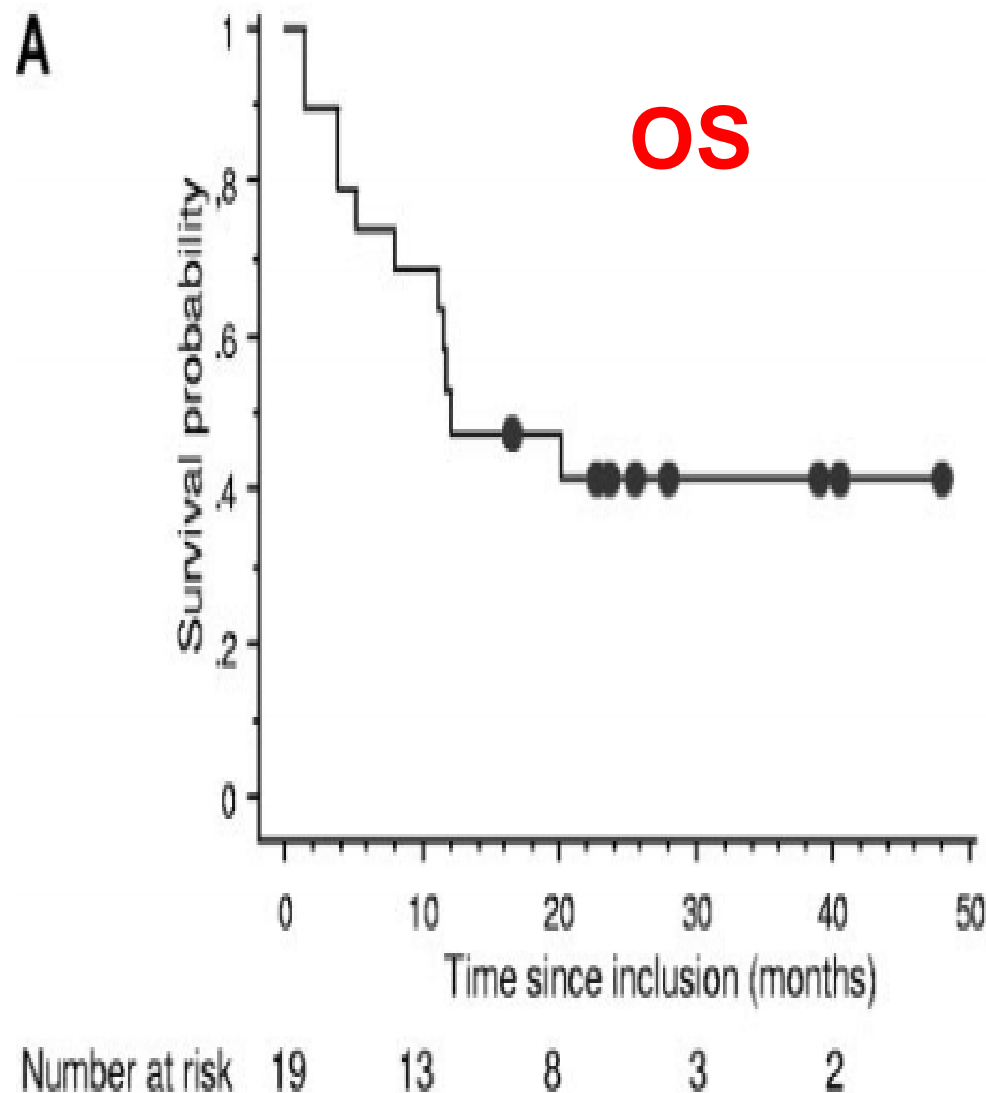
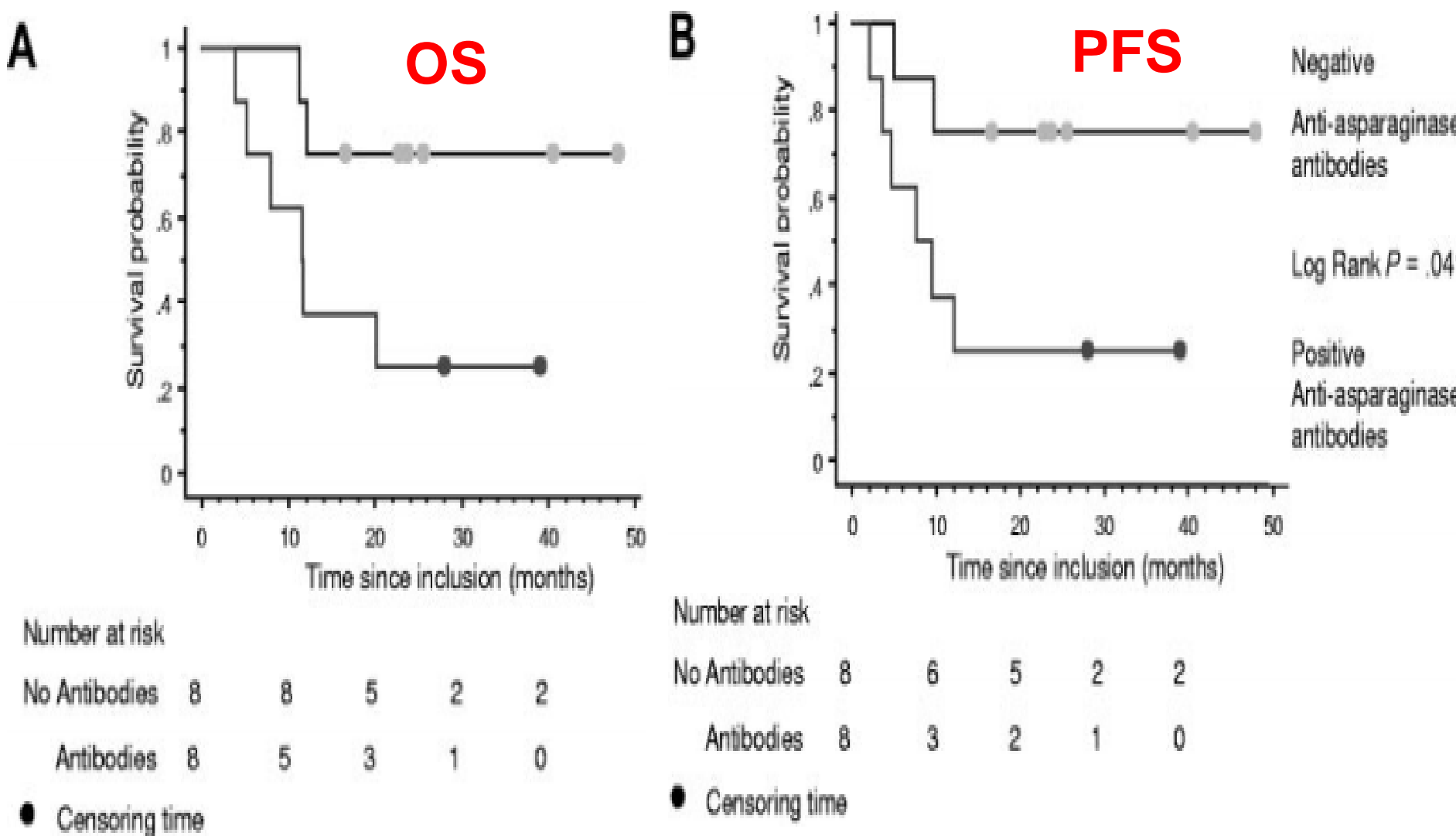
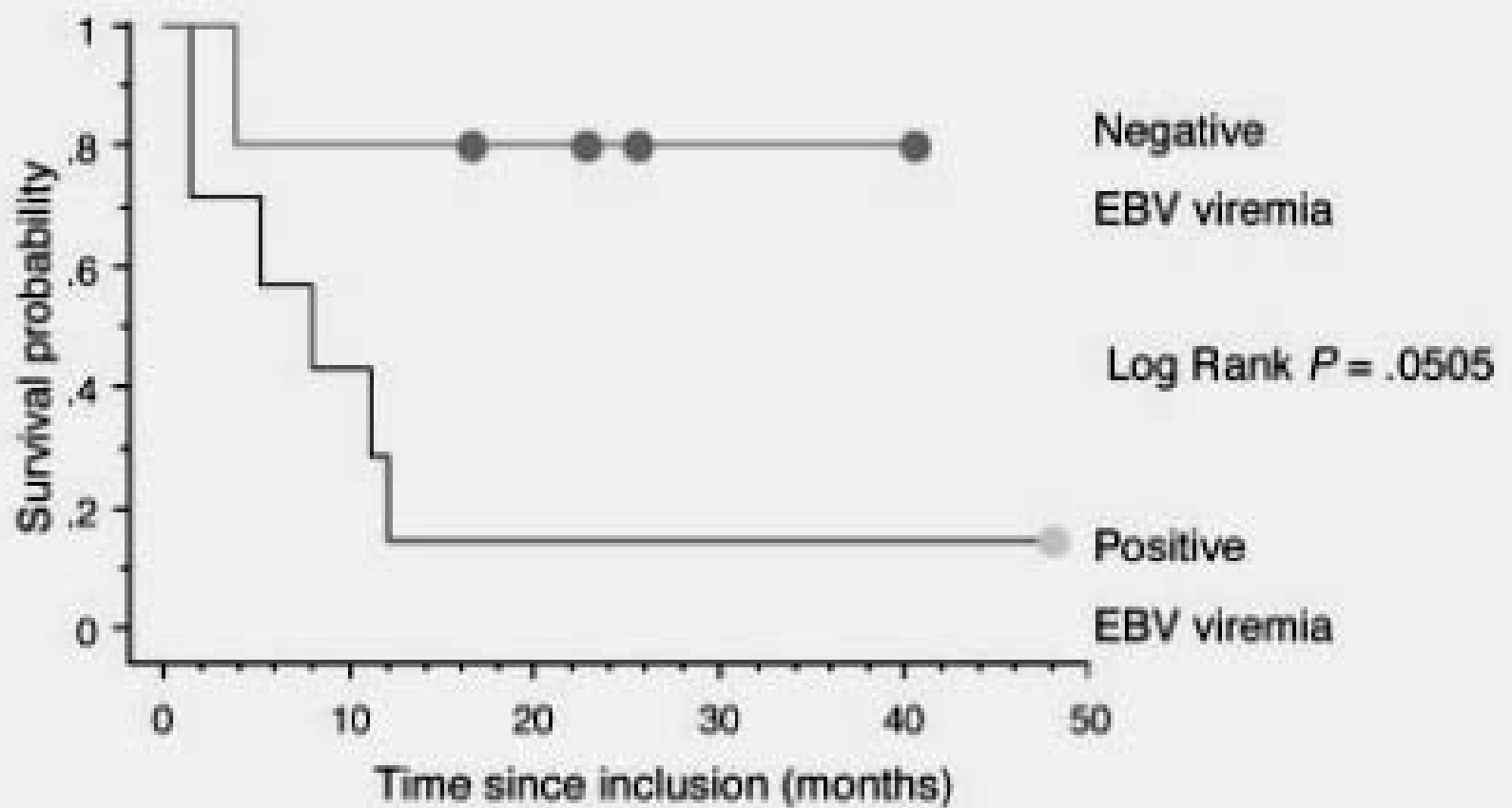


Figure 2. Kaplan-Meier curves among the 16 patients who received at least 3 cycles, according to anti-asparaginase antibody status. (A) OS. (B) PFS.



Arnaud Jaccard, Nathalie Gachard. 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): 1834-1839



Number at risk

EBV -	5	4	3	1	
EBV +	7	3	1	1	1

● Censoring time

**Figure 3. Kaplan-Meier survival curve for OS among 12 patients with positive EBV serum DNA at inclusion in whom EBV serum DNA became undetectable after the first cycle of the AspaMetDex regimen ( $n = 5$ ) or not ( $n = 7$ ).**

# NCCN治疗NK/T解读 DeVIC方案

CBP 200mg/m<sup>2</sup> d1 IV

VP-16 67mg/m<sup>2</sup> d1–3 IV

IFO 1.0g/m<sup>2</sup> d1–3 IV

DXM 40mg/body d1–3 IV

every 3 wks

Concurrent radiotherapy 50Gy

M. Yamaguchi Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal NK/T-cell lymphoma: Final results of JCOG0211 *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 27, 2009: 8549

# NCCN治疗NK/T解读 DeVIC方案

26例入组患者中

20例达CR 77%

1例PR

2例SD

3例PD

ORR为81%

Yamaguchi M. Phase I/II study of concurrent chemo- radiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211. J Clin Oncol. 2009;27(33):5594-600.

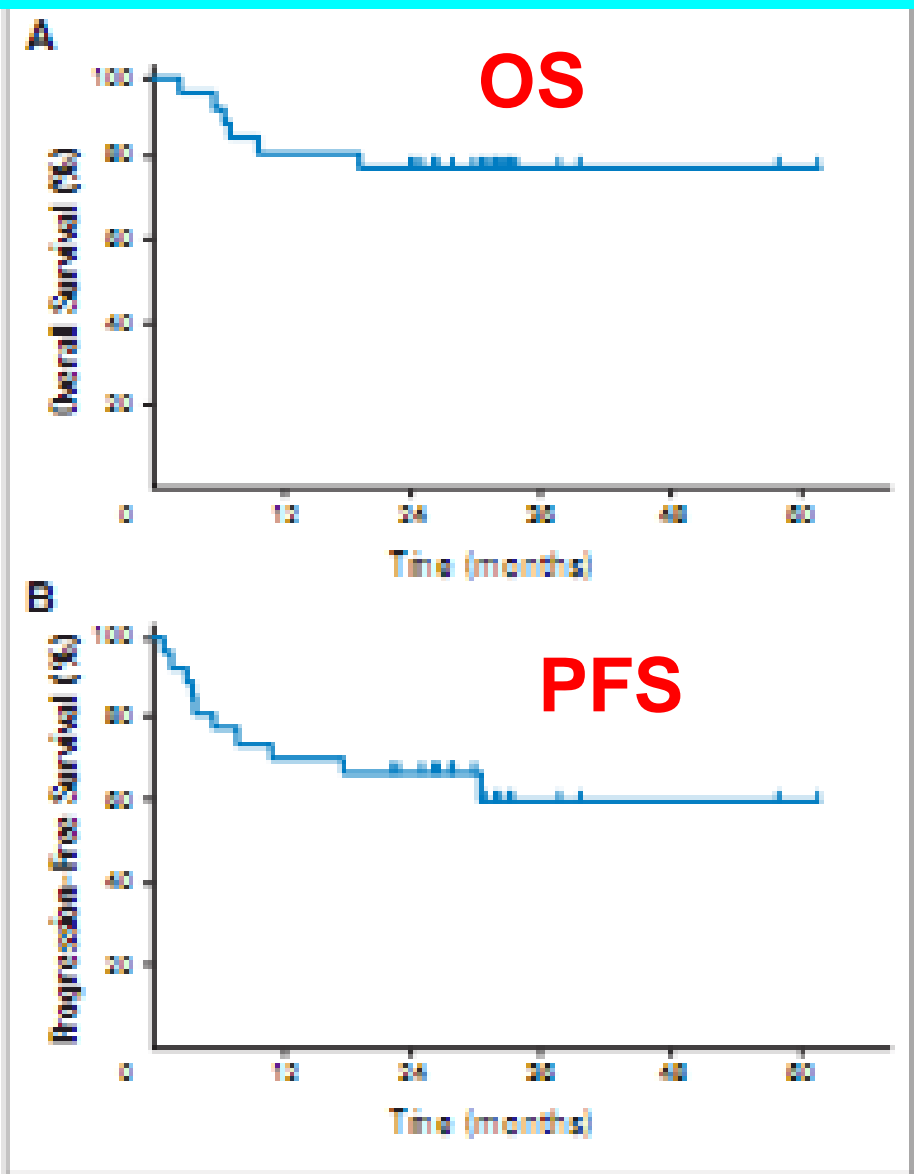


Fig 1. (A) Overall survival and (B) progression-free survival of patients treated with radiotherapy and two-thirds dose of dexamethasone, etoposide, flutamide, and carboplatin.

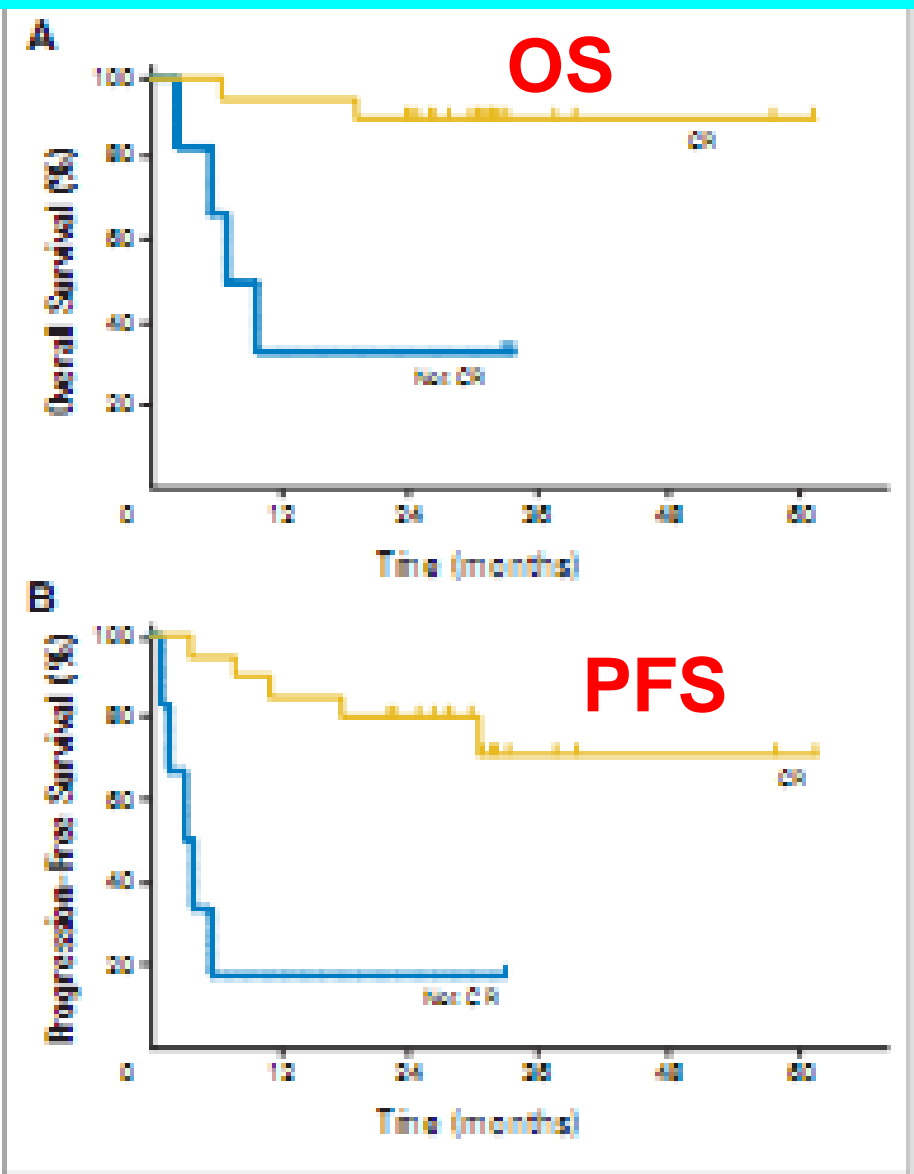


Fig 2. Effect of complete response (CR) on (A) overall survival and (B) progression-free survival of patients treated with radiotherapy and two-thirds dose of dexamethasone, etoposide, flutamide, and carboplatin.

# NCCN治疗NK/T解读 VIPD方案

Radiation 40Gy to 52.8Gy and cisplatin 30mg/m<sup>2</sup>  
weekly followed by VIPD方案

DDP 33mg/m<sup>2</sup> d1 IV

VP-16 100mg/m<sup>2</sup> d1–3 IV

IFO 1.2g/m<sup>2</sup> d1–3 IV

DXM 40mg d1–4 IV

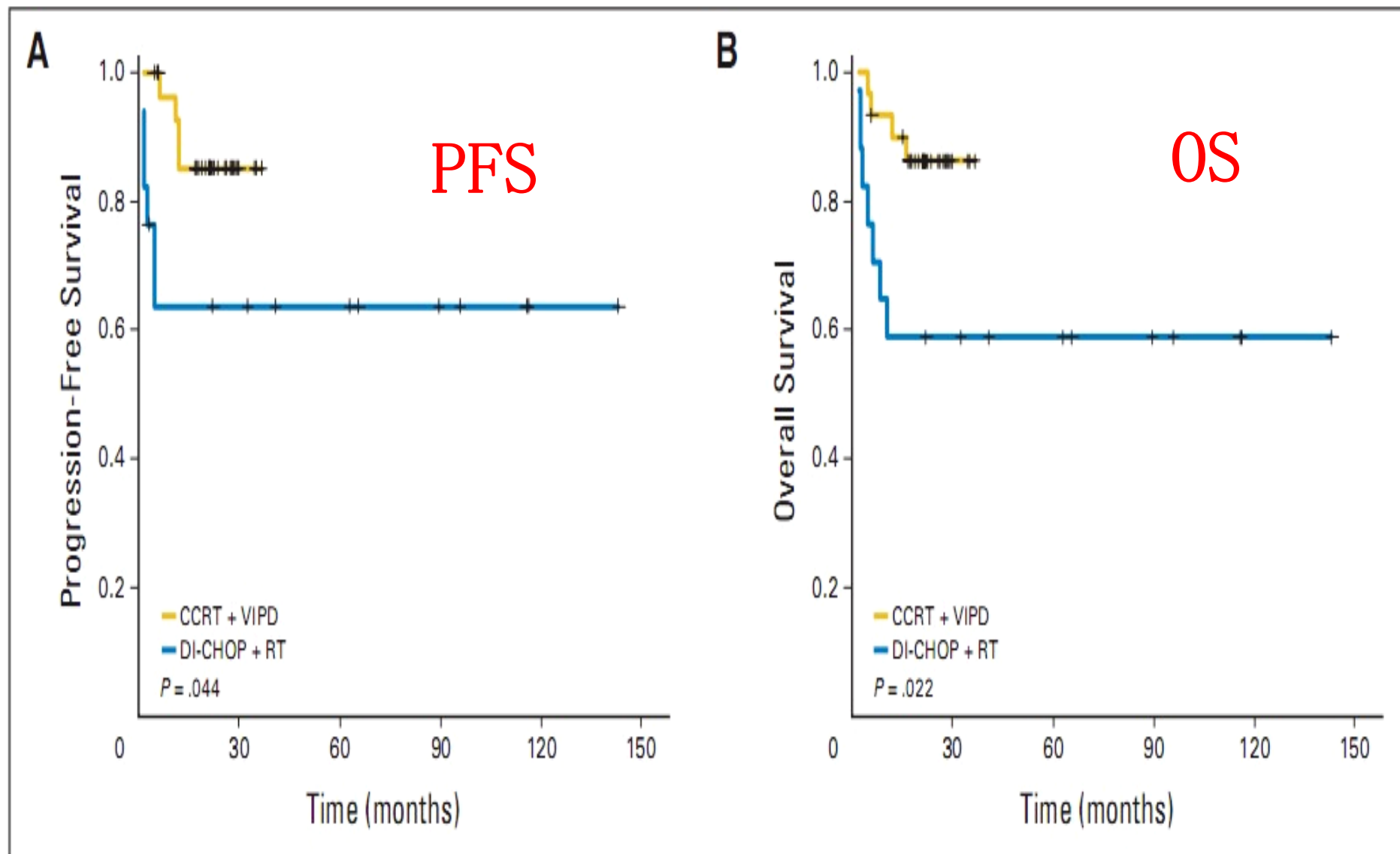
every 3 wks × 3



# NCCN治疗NK/T解读 VIPD方案

- 1.完成同步放化疗的所有30例患者中  
22例CR,  
8例PR,  
ORR达100%。
- 2.接受VIPD化疗的患者19例CR, 5例PR后再行同步放化疗后达CR。完成VIPD化疗的患者24例达CR,CR率, 80.0%。

Kim SJ. .Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study. J Clin Oncol. 2009;27(35):6027-32.



**Fig 3.** Concurrent chemoradiotherapy (CCRT) followed by etoposide, ifosfamide, cisplatin, and dexamethasone (VIPD) produced a significantly longer (A) progression-free survival and (B) overall survival than our previous patient cohort that was treated with dose-intensified (DI) cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) chemotherapy followed by radiotherapy (RT).

最近研究资料表明：

吉西他滨和培门冬酶治疗T  
淋巴瘤有较好疗效

# Gemcitabine as single agent pretreated T-cell NHLs: long-term outcome.

- Zinzani PL, Venturini F, Stefoni V, Fina M, Pellegrini C, Derenzini E, Gan
- Institute of Hematology and Medical Oncology

39 pretreated pts  
(MF=19 ,PTCLU=20)  
histologic diagnosis  
of MF or PTCLU;  
relapsed/refractory  
disease;  
age > or =18  
PS =2 or less.

Enroll

**Gem1200**  
**mg/m2/day**  
**D1, 8, 15 , 3-6 cy**

Results	<b>Gem (N=39)</b>
CR	23%
PR	28%
ORR	51%

- **CONCLUSION:** In our experience, among the CR patients, 7 of 9 are in continuous complete response with a variable disease-free interval (15-120 months). Gemcitabine proved to be effective in pretreated MF and PTCLU patients, even in the long term.

# 培门冬酶治疗NK/T淋巴瘤

## ●病例1

- 女，64岁，左臀部肿物，活检示：**NK/T**细胞淋巴瘤，给予局部放疗和**CHOP**方案治疗
- 化疗后左下肢出现新的病灶及鼻腔肿物，再次活检示：**NK/T**细胞淋巴瘤，给予鼻腔放疗及**denileukin**治疗，因不良反应停止，疾病进展，下肢广泛溃疡性损害
- 培门冬酶治疗后，皮损明显好转。共4疗程

# 培门冬酶治疗NK/T淋巴瘤

## 病例1



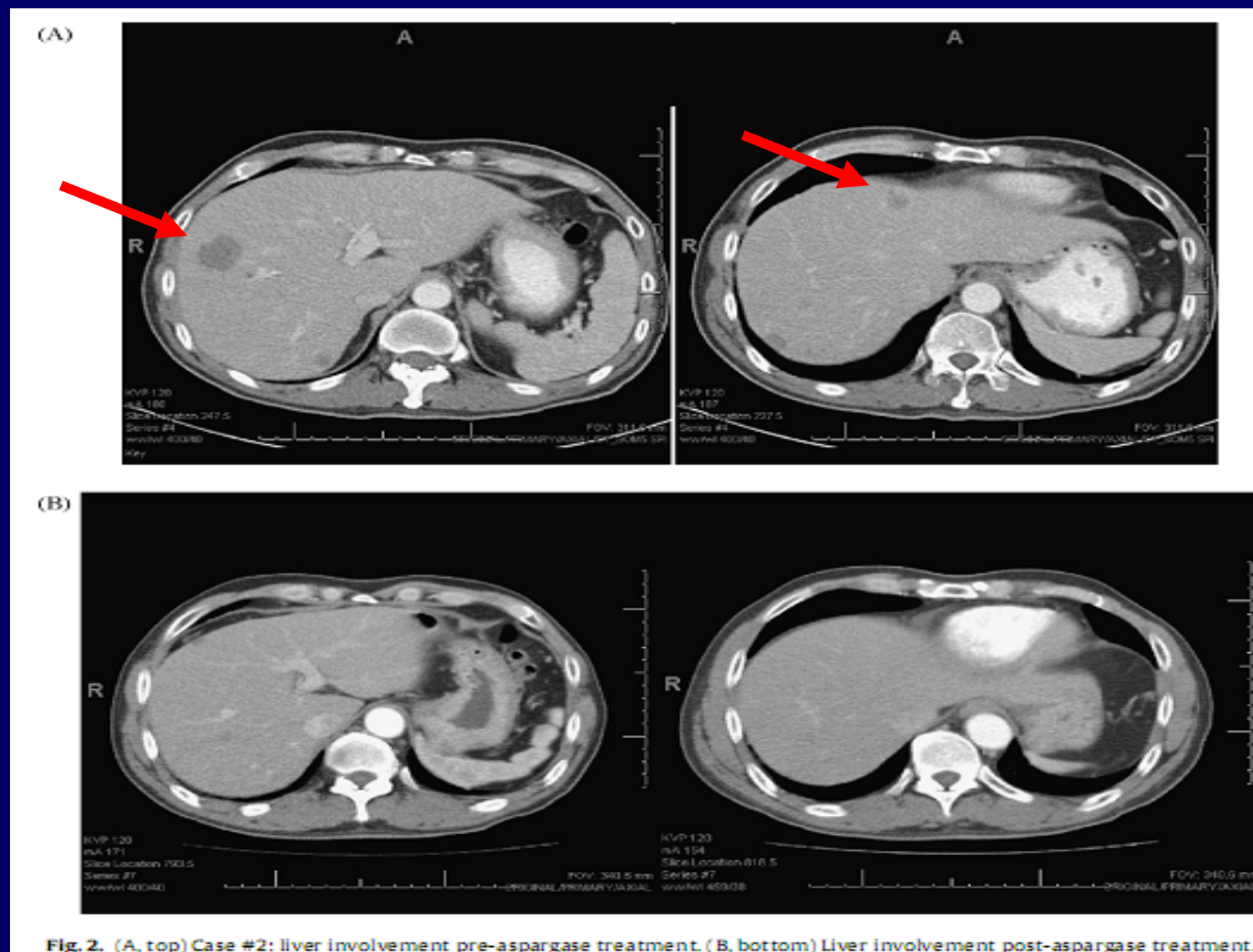
Fig. 1. Extranasal extranodal NK/T Lymphoma. Case #1 pre- (left) and post- (right) pegaspargase.

Reyes VE Jr, Al-Saleem T, Robu VG, Smith MR. Extranodal NK/T-cell lymphoma nasal type: efficacy of pegaspargase. Report of two patients from the United States and review of literature. Leuk Res. 2010 Jan;34(1):e50-4.

# 培门冬酶治疗NK/T淋巴瘤---病例2

- 男，48岁，左鼻腔肿物，活检：NK/T细胞淋巴瘤，肿块部分切除及放射治疗获CR，然后CHOP方案化疗
- 4疗程后出现肝内多发病灶，再次活检：NK/T细胞淋巴瘤，给予单药培门冬酶治疗，7次后完全缓解，共11次。目前随访仍在缓解中。

# 培门冬酶治疗NK/T淋巴瘤---病例2





# 河南省淋巴瘤诊疗中心等 单位治疗NK/T淋巴瘤资料

表 2、SNK-6 细胞体外化疗药物敏感性结果（IC50 值由小到大顺序排列）

药物名称	IC50 值	药物名称	IC50 值
吉西他滨	0.002ug/ml	依托泊苷	3.90 ug/ml
米托蒽醌	0.032ug/ml	氟尿嘧啶	4.00ug/ml
多西他赛	0.074ug/ml	丝裂霉素	4.14ug/ml
羟基喜树碱	0.078ug/ml	阿霉素	6.82ug/ml
长春瑞滨	0.134ug/ml	奥沙利铂	11.610ug/ml
长春新碱	0.255ug/ml	福莫司汀	26.679ug/ml
博莱霉素	0.313ug/ml	卡铂（CBP）	29.03ug/ml
紫杉醇（PTX）	0.610ug/ml	氟达拉滨	49.736ug/ml
平阳霉素	1.075ug/ml	达卡巴嗪	57.222ug/ml
替尼泊苷	1.17ug/ml	阿糖胞苷	184.431ug/ml
洛铂	1.323ug/ml	甲氨喋呤	无明剂量依赖性
伊立替康	2.550ug/ml	门冬酰胺酶	3.89U/ml
顺铂	3.47ug/ml	培门冬酶	4.02 U/ml

# 河南省淋巴瘤诊疗中心会诊病例---病例

- 男，**28**岁，鼻腔**NK/T**患者，**II B**期，**CHOP**方案化疗**1**周期，疗效评价**PR**，继之再次**CHOP**方案化疗**1**周期后出现多发肝肺侵犯，脾大，腹膜后淋巴结肿大，胸腹水。患者发热，呼吸困难，腹胀。
- 给予**DDGP**（顺铂、地塞米松、吉西他滨、培门冬酶）方案化疗**2**周期后达到完全缓解，**2**次**PET-CT**检查全身无肿瘤病变，后进行了干细胞移植，现患者完全缓解已**2**年。

# 治疗NK/T细胞淋巴瘤 自设DDGP方案

---

**DDP**

**DEX**

**GEM**

培门冬酶

**21天一周期**

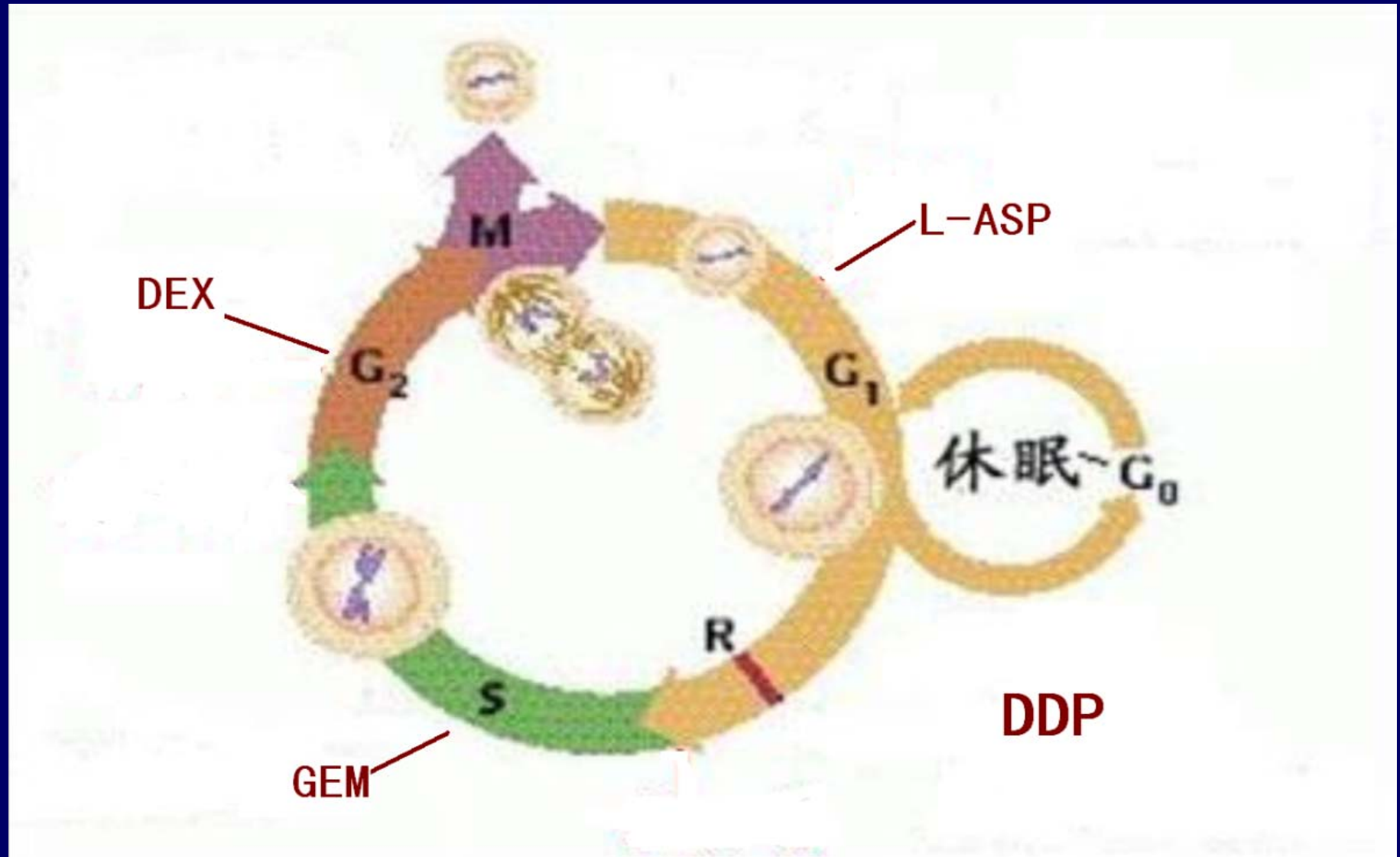
河南省淋巴瘤诊疗中心

# 符合联合用药原则

---

1. 单独用药有效
2. 作用机制互补，有协同作用
3. 毒副作用不重叠
4. 无交叉耐药

# 作用机制互补, 有协同抗肿瘤作用



# 河南省淋巴瘤诊疗中心资料-预试验

- 培门冬酶联合方案治疗**12例**初治T细胞淋巴瘤（**NK/T10例**、皮下脂膜炎性**2例**）
- 有效率
  - CR: 66% (8/12)**
  - PR: 34% (4/12)**
  - ORR(CR+PR): 100% (10/10)**
- III-IV度骨髓造血不良反应 **31.8%**

# NK/T 淋巴瘤随机、对照、多中心临床试验

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤 I - II 期 （每组**40**例）：

- 试验1组： **DDGP**方案化疗序贯放疗**50GY**
- 试验2组： **VIPD**方案化疗序贯放疗 **50GY**
- 试验3组： 放疗 **50GY** 序贯**DDGP**方案化疗**3**周期
- 试验4组： 放疗 **50GY** 序贯**VIPD**方案化疗**3**周期
- 试验5组： 放疗 **50GY**

鼻腔III-IV期或鼻型 I -IV期NK/T细胞淋巴瘤 （每组**40**例）：

- 试验6组： **DDGP**方案化疗**6**周期；
- 试验7组： 改良**SMILE**方案化疗 **6**周期



# 研究目的

观察初治**NK/T**细胞淋巴瘤患者治疗方案的疗效与安全性

1. 观察初治的早期鼻腔**NK/T**细胞淋巴瘤放疗的疗效；
2. 观察初治的早期鼻腔**NK/T**细胞淋巴瘤放-化疗与化-放疗序贯方案的优劣性；
3. 观察初治的早期鼻腔**NK/T**细胞淋巴瘤**DDGP**与**VIPD**方案的优劣性；
4. 观察初治的晚期鼻腔或鼻型**NK/T**细胞淋巴瘤**DDGP**与改良**SMILE**方案的优劣性。

# 研究终点

- 主要研究终点：无疾病进展生存期(PFS)
- 次要研究终点：有效率(RR)，总生存期(OS)，中位生存期(MST)

# 入选标准

- 年龄**14-70**岁；**ECOG**评分 $\leq 2$ 分；预计生存期**3**个月以上；
- \*病理组织学确诊的初治**NK/T**细胞淋巴瘤患者(见附件**10**)；
- 未接受过化疗，未接受过放疗者；
- 无化疗禁忌症：血红蛋白 $\geq 90\text{g/L}$ ，中性粒细胞绝对计数 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ ，血小板 $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$ ，**ALT**、**AST** $\leq 2$ 倍正常上限，血清总胆红素 $\leq 1.5$ 倍正常上限值，血清肌酐 $\leq 1.5$ 倍正常上限值，血清白蛋白 $\geq 30\text{g/L}$ ，血清纤维蛋白酶原正常(入选第**1**、**3**、**6**组的条件)；
- 至少有一个可测量病灶；
- 无与本方案相冲突的其他严重疾病，心肺功能基本正常；
- 育龄妇女必须在随机前**7**天内行尿或血妊娠实验为阴性；
- 可随访；
- 无其它抗肿瘤伴随治疗(包括抗肿瘤的中药、免疫治疗及生物治疗)，但可应用双磷酸盐抗骨转移治疗及其他对症治疗；
- 能理解本研究的情况并签署知情同意书。

# 排除标准

- 拒绝提供血液标本者；
- 对本方案中的药物存在有药物过敏者，或代谢障碍者；
- 妊娠哺乳期或适龄期拒绝采取可靠的避孕方式或避孕者；
- 有任何不可控制的内科疾病(包括未控制的糖尿病、严重心脏、肺脏、肝脏、肾脏功能不全)；
- 伴有严重感染者；
- 有原发或继发中枢神经系统肿瘤侵犯者；
- 有化疗或放疗禁忌症；
- 既往曾患有其他恶性肿瘤；
- 存在外周神经系统障碍或有精神障碍；
- 无法律行为能力者，医学或伦理学原因影响研究继续进行者；
- 同时参与其它临床研究者；
- 合用研究方案外抗肿瘤药物者；
- 研究者认为不宜参加本试验者

## 剔除研究标准:

- 违反研究方案的主要入选标准;
- 缺少主要疗效评价指标。

## 退出研究标准:

- 患者疾病恶化, 需要立即转予其它治疗者;
- 出现严重毒性或不能耐受治疗者, 但应分析和计为不良反应
- 延迟用药大于**2**周者;
- 患者本人要求退出试验, 或研究者认为医学上需要从本研究中退出者。

人口学资料			
性别: 1.男 <input type="checkbox"/> 2.女 <input type="checkbox"/> 出生日期: ____年__月__日 年龄: ____岁			
联系电话(坐机/手机): _____			
亲戚或朋友姓名: _____		联系电话(坐机/手机): _____	
亲戚或朋友姓名: _____		联系电话(坐机/手机): _____	
身高: _____cm		体重: _____kg	体表面积: _____m <sup>2</sup>
医院科室: _____		住院号: _____	
诊断			
临床诊断(要求淋巴瘤的完整诊断): _____			
病理: 非霍奇金淋巴瘤-NK/T 细胞-鼻型或鼻型-I 期(侵犯右下鼻道、右下鼻甲)			
预后指数 2 分-中高危(见附件 4、5、6、10)			
嗜血细胞综合征: 1.无 <input type="checkbox"/> 2.有 <input type="checkbox"/> B 症状: 1.无 <input type="checkbox"/> 2.有 <input type="checkbox"/> 具体 _____			
骨髓穿刺: 1.正常 <input type="checkbox"/> 2.异常 <input type="checkbox"/> 具体 _____			
骨髓活检: 1.正常 <input type="checkbox"/> 2.异常 <input type="checkbox"/> 具体 _____			
ECOG 评分(见附件 2): 0 分 <input type="checkbox"/> 1 分 <input type="checkbox"/> 2 分 <input type="checkbox"/> 2 分以上 <input type="checkbox"/>			
EBV 感染(组织样本单位杂交检测): 1.无 <input type="checkbox"/> 2.有 <input type="checkbox"/>			
纤维蛋白原: 1.正常 <input type="checkbox"/> 2.异常 <input type="checkbox"/> 具体 _____			
乙型肝炎: 1.阴性 <input type="checkbox"/> 2.阳性 <input type="checkbox"/> : HBsAg, HBsAb, HBeAg, HBeAb, HBcAb			

项 目			与正常值参考比较		异常值结果分级 (参考下列说明)
			1.正常	2.异常	
血常规	白细胞计数	WBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
	中性粒细胞计数	NC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
	淋巴细胞百分比	LY%	数值: _____		
	血红蛋白	HGB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
	血小板计数	PLI	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
	血生化	谷丙转氨酶	ALT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
谷草转氨酶		AST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
总胆红素		TBL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
直接胆红素		DBL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
间接胆红素		IBL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
尿素氮		BUN	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
肌 肝		CRE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	I、II、III、IV
血 糖		GLU	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
血清淀粉酶		AMS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
β <sub>2</sub> -微球蛋白		β <sub>2</sub> -MG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
乳酸脱氢酶		LDH	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
凝血酶原时间		PT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
活化部分凝血活酶时间		APTT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
纤维蛋白原		FIB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
凝血酶时间		TT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	数值: _____
其		心电图	ECG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 附件5 NK/T细胞淋巴瘤临床分期：↵

### 一、鼻腔NK/T细胞淋巴瘤改良Ann Arbor分期：↵

I期：病变局限于鼻腔内； ↵

II期：病变超出鼻腔(皮肤\骨\鼻窦\韦氏环)； ↵

III期：膈上淋巴结受累(包括颈淋巴结侵犯。应触诊并结合影像学和/或B超排除淋巴结炎和淋巴结反应性增生)； ↵

IV期：膈肌上下及远处或骨髓侵犯。↵

### 二、鼻外NK/T细胞淋巴瘤Ann Arbor-Cotswolds分期：↵

I期：一个淋巴结外器官或部位受侵(IE)；↵

II期：一个淋巴结外器官受侵合并横膈同侧一个或多个区域淋巴结受侵(II E)；+

III期：横膈两侧淋巴结区域受侵 (III)，上述情况下可合并局部结外器官或部位受侵(III E)；或合并脾受侵(IIIS)；或结外器官加脾受侵(III E+S)；+

IV期：同时伴有远处一个或多个结外器官受侵。↵



# NK/T细胞淋巴瘤病理诊断标准

1. 病理形态特点：①正常鼻粘膜或肠道粘膜或皮肤破坏。  
②多数病例中浸润的细胞中等大小、核不规则。③  
易见血管浸润。④常见坏死和核碎片。
2. 免疫表型：**CD20-**、**cCD3 $\epsilon$ +**、**CD43+**、  
**Granzyme B(或TIA-1、穿孔素)+**、**CD56+**（80%左右  
病例+）、**Ki-67**多数病例细胞大于50%。
3. **EBER**原位杂交：很多细胞阳性（20-90%细胞阳性）



# NK/T淋巴瘤临床试验

- 初步结果（共入组**75**人）：

**DDGP**方案化疗疗效评价（共**19**人）：

**CR+CRu:63%（12/19）**

**PR: 32%（6/19）**

**RR: 95%（18/19）**

另**2**人尚未评价

# NK/T淋巴瘤随机、对照多中心临床试验参加单位

1. 郑州大学第一附属医院肿瘤科
2. 山西省肿瘤医院血液科
3. 山西省肿瘤医院放疗科
4. 武汉同济医院血液科
5. 武汉协和医院肿瘤中心
6. 青岛医学院附属医院淋巴瘤病房
7. 贵州省肿瘤医院淋巴瘤科
8. 河南省新乡市中心医院肿瘤科
9. 河南科技大学附属医院肿瘤科
10. 福建省肿瘤医院淋巴瘤科



# 谢谢！

## 欢迎到郑州大学第一附属医院参观指导！