

## 培门冬酶联合 GEMOX 方案治疗初治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤临床疗效观察

梁绍平 王华庆 张会来 钱正子 周世勇 赵 静 刘 霞

**摘要** 目的:观察培门冬酶联合 GEMOX 方案治疗初治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的临床疗效及安全性。方法:分析 2011 年 6 月至 2012 年 3 月间天津医科大学肿瘤医院收治的初治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 12 例,采用 P-GEMOX 治疗,具体剂量为吉西他滨  $800 \sim 1\,000 \text{ mg/m}^2$ , d1, 8; 奥沙利铂  $130 \text{ mg/m}^2$ , d1; 培门冬酶  $2\,500 \text{ IU/m}^2$ , d2, 每 21 天为 1 个周期。评价疗效及不良反应。结果:12 例患者中 1 例出现急性胰腺炎退出治疗,余 11 例在接受 P-GEMOX 方案 2 个周期治疗后,完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)7 例,疾病稳定(SD)2 例,疾病进展(PD)1 例,客观有效率(ORR)为 72.7%,疾病控制率(DCR)为 90.9%。全组患者 2 年总生存(OS)率达 90.9%。11 例患者接受中位 6 个周期的 P-GEMOX 方案化疗,不良反应发生率为 81.8%,7 例患者出现骨髓抑制(63.6%),5 例患者出现转氨酶升高(45.5%),4 例患者出现恶心呕吐(36.4%),2 例患者出现凝血因子异常(18.2%),无一例患者出现严重过敏反应、血栓形成及血糖异常。结论:培门冬酶联合 GEMOX 方案治疗初治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤疗效好,但不良反应发生率较高。

**关键词** 培门冬酶 吉西他滨 奥沙利铂 NK/T 细胞淋巴瘤 初治

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.20140997

### Clinical efficacy of pegaspargase plus GEMOX regimen for initial treatment of nasal NK/T-cell lymphoma

Shaoping LIANG, Huaqing WANG, Huilai ZHANG, Zhengzi QIAN, Shiyong ZHOU, Jing ZHAO, Xia LIU

Correspondence to: Huaqing WANG; E-mail: huaqingw@163.com

Department of Lymphoma, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China.

**Abstract** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of pegaspargase plus GEMOX (pegaspargase, gemcitabine, oxaliplatin) regimen in the initial treatment of nasal NK/T-cell lymphoma. **Methods:** Twelve preliminarily diagnosed nasal NK/T-cell lymphoma patients in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital from June 2011 to March 2012 were analyzed. All patients took the pegaspargase plus GEMOX regimen (gemcitabine  $800\sim1\,000 \text{ mg/m}^2$  on days 1 and 8, oxaliplatin  $130 \text{ mg/m}^2$  on day 1, and pegaspargase  $2\,500 \text{ IU/m}^2$  on day 2), every three weeks for one cycle. The efficacy and toxicity of the regimen were evaluated in the follow-up treatment. **Results:** After two cycle treatments, 1 patient dropped out of treatment because of acute pancreatitis; the remaining 11 patients had response, in which 1 achieved complete response, 7 had partial response, 2 had stable disease, and 1 had progressive disease. The objective response rate was 72.7%, and the disease control rate was 90.9%. The 2-year overall survival rate was 90.9%. With median 6-cycle P-GEMOX regimen treatment, 81.8% of 11 patients presented side effects, primarily myelosuppression and hepatic dysfunction. **Conclusion:** Pegaspargase plus GEMOX regimen showed high efficacy on the initial treatment of nasal NK/T-cell lymphoma patients, but the incidence of adverse effect was still high.

**Keywords:** pegaspargase, gemcitabine, oxaliplatin, NK/T-cell lymphoma, initial treatment

鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤是一类高度侵袭的非霍奇金淋巴瘤,占非霍奇金淋巴瘤的 1%~2%,多发生于亚洲及南美洲,在我国尤其高发,具有明显的种族及地区特异性。早期病变对放疗的疗效较佳,但对蒽环类为主的传统化疗抗拒,晚期预后极差。既往国内外临床研究显示以吉西他滨、奥沙利铂为主的 GEMOX 方案及以门冬酰胺酶为基础的化疗方案如 SMILE 方案等在 NK/T 细胞淋巴瘤治疗中表现出较好

的临床疗效。基于这些研究基础,本研究利用培门冬酶联合 GEMOX(P-GEMOX 方案)治疗 12 例初治的鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者,以探索该新方案在 NK/T 细胞淋巴瘤中的治疗价值,现将结果报告如下。

#### 1 材料与方法

##### 1.1 临床资料

本研究回顾性分析了天津医科大学肿瘤医院 2011 年 6 月至 2012 年 3 月采用 P-GEMOX 方案治疗

作者单位:天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市肿瘤防治重点实验室(天津市 300060)

通信作者:王华庆 huaqingw@163.com

的12例鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者临床资料。所有病例均经病理形态学及免疫组织化学检查确诊,CD56(+)、CD3(+)、CD45RO(+),或CD2(+),同时B细胞抗原标志CD19、CD20、CD79a阴性。所有患者具有完整临床资料及随访。12例患者均为初治患者,1例患者在接受1个周期该方案化疗后出现急性胰腺炎,退出治疗接受放疗。余患者均接受2个周期以上的P-GEMOX方案治疗,均可进行近期疗效及远期疗效的评价。

## 1.2 治疗方法

P-GEMOX方案:吉西他滨800~1 000 mg/m<sup>2</sup>,d1,8;奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>,d1;培门冬酶2 500 IU/m<sup>2</sup>,d2。每21天为1个周期。在病情缓解后,推荐患者进行根治性放疗及自体干细胞移植。所有患者在治疗前进行血常规、肝肾功、凝血常规、EB病毒检测、鼻咽颅底CT或MRI、彩超、胸片及骨扫描检查或全身PET-CT检查,全面评估病情及ECOG评分。用药期间定期复查上述指标,化疗后每2个月进行影像学检查,评价疗效。随访时间截至2014年1月。

采用2007年版Cheson标准判断疗效,分为完全缓解(CR)、不确定完全缓解(CRu)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)包括CR和PR,疾病控制率(DCR)包括CR、PR和SD。

## 1.3 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件。近期疗效比较采用Fishers精确法检验。不良反应按照WHO评价标准进行临床评估,分为0~4级。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 临床特征

11例患者中,男性8例,女性3例;年龄15~56岁,中位年龄34岁。所有患者的ECOG评分均为0~1分,一般状态良好;临床分期:I期3例,II期4例,IV期4例。I~II期占63.6%,III~IV期占36.4%。7例出现B症状,主要以发热为主。LDH增高(>240 U/L)7例(63.6%)。IPI评分0~1分7例(63.6%);2分3例(27.3%);3~5分1例(9.09%)。腔外受累患者为9例(81.8%),远处受累者3例(27.3%)。11例患者均接受EBV病毒检查,其中7例患者为阳性(63.6%,表1)。

## 2.2 近期疗效

截至随访时间,全组11例患者中,共接受P-GEMOX方案治疗68个周期,中位治疗周期数为6个。2个周期化疗后,CR 1例,PR 7例,SD 2例,PD 1例,ORR(72.7%),DCR(90.9%)。各临床特点与近期疗效间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 2.3 远期疗效

截至2014年1月随访结束,所有患者中位随访时间达到25.6个月,仅1例患者出现疾病进展,全组患者2年总生存(OS)率达90.9%。

## 2.4 不良反应

1例患者在接受1个周期治疗后出现腹部疼痛、淀粉酶升高,诊断为急性胰腺炎而退出治疗,其他11例患者均未出现不可耐受毒副反应而退出治疗。7例患者出现骨髓抑制(63.6%),5例患者出现转氨酶升高(45.5%),4例患者出现恶心呕吐(36.4%),2例患者出现凝血因子异常(18.2%),1例患者出现以皮疹为主的过敏反应。无1例出现血栓形成及血糖异常(表2)。

表1 11例初治鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者临床特征

Figure 1 Clinical characteristics analysis of 11 nasal NK/T cell lymphoma patients with initial treatment

Clinical characteristics	Cases	ORR (%)	DCR (%)
Gender			
Male	8	5(62.5)	7(87.5)
Female	3	3(100)	3(100)
IPI score			
≤1	7	4(57.1)	6(85.7)
>1	4	4(100)	4(100)
B symptom			
Yes	7	6(85.7)	7(100)
No	4	2(50.0)	3(75.0)
clinical stage			
≤2	7	4(57.1)	6(85.7)
>2	4	4(100)	4(100)
LDH level			
Normal	4	3(75.0)	3(75.0)
Elevated	7	5(71.4)	7(100)
Distant metastasis			
Yes	3	3(100)	3(100)
No	8	5(62.5)	7(87.5)
EBV infection			
Yes	7	6(85.7)	7(100)
No	4	2(50.0)	3(75.0)

表2 培门冬酶联合GEMOX治疗鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的不良反应分析

Figure 2 Analysis of side effects in nasal NK/T cell lymphoma patients treated with P-GEMOX regimen

Adverse effects	I	II	III	IV	Incidence rate (%)
Granulocytopenia	1	5	1	0	63.6
Thrombocytopenia	3	2	1	0	54.5
Gastrointestinal reaction	3	1	0	0	36.4
Mild pancreatitis	2	0	0	0	18.2
Abnormal clotting factors	2	0	0	0	18.2
Liver function lesion	2	2	1	0	45.5
Anaphylaxis	1	0	0	0	9.1

### 3 讨论

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤多原发于鼻腔,以鼻和面部中线部位的毁损性病变为特征;也可原发于韦氏环(主要侵及鼻咽、扁桃体、口咽和舌根)和其他部位(主要侵及皮肤、软组织和胃肠道)。其生物学表现高度恶性,较易出现局部复发及远处转移,因此积极地早期综合治疗是提高远期生存的有效手段之一。采用传统化疗方案如CHOP方案治疗鼻型NK/T细胞淋巴瘤,疗效较局限<sup>[1-2]</sup>,这也促使临床医师尝试新的有效化疗方案,本研究中采用的P-GEMOX方案即基于淋巴瘤的肿瘤特性及前期临床研究结果。

培门冬酶是一种对门冬酰胺酶进行聚乙二醇化学偶联修饰后的新型门冬酰胺酶制剂,在保留了门冬酰胺酶生物活性的同时,有效地降低人体免疫系统的识别能力,降低甚至消除了药物的过敏反应,同时半衰期延长至7天左右,给药时间间隔也增加到14天,使其临床用药更加安全简便。其抗肿瘤作用机制与天冬酰胺酶相同,可进入细胞将L-天冬酰胺水解,正常组织细胞由于自身可以合成L-天冬酰胺而不受影响。但部分肿瘤细胞如淋巴瘤、白血病细胞本身不能合成L-天冬酰胺(它是合成蛋白质必需的氨基酸),进而影响蛋白合成,最终使肿瘤细胞的增殖受到抑制。以培门冬酶为基础的联合化疗方案已成为急性淋巴细胞白血病的标准一线治疗方案<sup>[3]</sup>。而近年来国内外研究显示,其在NK/T细胞淋巴瘤中也具有有效的肿瘤抑制效应。Jaccard等<sup>[4]</sup>采用培门冬酶联合地塞米松治疗19例复发难治的NK/T细胞淋巴瘤,其中14例达到客观缓解,61%的患者达到完全缓解,中位疗效持续时间为12个月,中位总生存时间为1年。主要不良反应为肝炎、粒细胞缺乏及过敏。刘隽等<sup>[5]</sup>采用培门冬酶联合地塞米松治疗15例老年进展期鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者,在中位化疗3个疗程后,2例获得完全缓解,7例达到部分缓解,总有效率为60%,总体平均生存时间为10个月。且进一步分析显示初治患者有效率明显高于诱导化疗失败的难治性患者(75% vs. 43%,  $P<0.05$ ),初治患者的平均生存时间也明显长于难治性患者(14个月 vs. 6个月)。不良反应主要为肝功能损害(20%)和凝血功能异常(60%),血液学毒性轻微。包含甲氨蝶呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、依托泊苷、地塞米松的SMILE方案在鼻腔NK/T淋巴瘤中的优势疗效也得到了国内外学者的推荐<sup>[6-7]</sup>。

吉西他滨联合奥沙利铂方案在治疗复发难治的非霍奇金淋巴瘤表现出良好的临床疗效。Corazzelli等<sup>[8]</sup>利用GEMOX方案治疗30例复发难治的B细胞

淋巴瘤,总有效率及完全缓解率分别为57%及30%,在42个月的随访结束后,FFS为7%。3或4级血小板减少发生率为26%,耐受性良好。而随后多家临床试验进一步采用GEMOX联合利妥昔单抗治疗复发难治的弥漫大B细胞淋巴瘤及套细胞淋巴瘤,表现出令人振奋的疗效,总有效率达到80%以上,具有40%以上的完全缓解率,而且毒副反应多为可控制的骨髓抑制<sup>[9-11]</sup>。在T细胞淋巴瘤方面,陆文斌等<sup>[12]</sup>采用GPP方案(吉西他滨、奥沙利铂联合强的松)治疗,临床疗效显著。范倩等<sup>[13]</sup>采用GEMOX±R治疗10例复发难治的T细胞淋巴瘤患者RR率达到60%。

GEMOX及培门冬酶在非霍奇金淋巴瘤表现的独特治疗优势也得到了国内外研究的临床探讨及验证。2013年12月在美国新奥尔良召开的第55届美国血液病学会(ASH)年会上黄慧强口头发言报道了他们的临床试验结果,研究共收治61例NK/T淋巴瘤患者,其中36例为初治,25例为复发/难治患者,且复发/难治患者都是经过放疗或(和)多种方案、多个疗程化疗的患者。对于初治早期患者,3个疗程P-Gemox方案后给予局部根治性放疗,晚期患者则采用单纯P-Gemox化疗,缓解后年轻的患者建议自体造血干细胞移植。在中位随访29.5个月后,全组患者2年总生存(OS)率为86.0%,早期I E/II E期患者2年总生存(OS)率和无进展生存(PFS)率分别为100%和87.1%。P-Gemox治疗对于早期患者的远期生存的明显改善相当令人鼓舞。另一项研究中,Li等<sup>[14]</sup>采用培门冬酶、地塞米松、顺铂联合吉西他滨的方案(DDGP)治疗12例初治的鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者。10例患者达到完全缓解,2例患者达到部分缓解。在中位时间19个月的随访结束后,3例出现复发,2例出现死亡,其余患者仍然处于无病生存。在毒副反应方面,骨髓抑制最常见,其中75%出现3/4级的白细胞缺乏,50.0%出现3/4级的血小板减少,25.0%的患者出现贫血,但是没有患者死于骨髓抑制。初步证明了DDGP方案可作为初治ENKL的一线治疗方案。

本研究在近期疗效方面,达到CR 1例,PR 7例,SD 2例,PD 1例,共8例患者达到ORR(72.7%),10例患者达到DCR(90.9%),表现出较好的近期疗效。在中位随访25.6个月后,仅1例发生疾病进展,所有患者2年总生存率达90.9%,在远期疗效上展示出与报道类似的临床优势。在毒副反应方面,虽然P-GEMOX方案中包含具有多重不良反应的培门冬酶及骨髓毒性较重的吉西他滨,但11例患者中并未出现致命性毒副反应。但治疗中需要特别注意急性胰腺炎



及血栓、血糖紊乱等急性并发症的出现,本研究试验中2例患者出现胰腺炎症状,1例因此退出治疗,经积极地治疗很快症状减轻。骨髓发生率为63.6%,主要表现为白细胞及血小板的减少,其中仅2例出现3~4度骨髓抑制,经升血治疗后恢复。7例出现肝功能异常,未出现L-天冬酰胺酶的过敏、血糖异常等不良反应。

综上所述,对于初治的鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者,P-GEMOX方案近期疗效较好,但须注意毒副反应的预防及处理,尤其是骨髓抑制及肝功能异常,同时也需要注意药物特异性的致命性毒副反应,如胰腺炎、血糖紊乱及血栓异常。

#### 参考文献

- 1 Ruan HG, Wu M. The Clinical Treatment and Prognostic Factors of 60 Nasal NK/T Cell Lymphoma Patients[D]. Nanchang University, 2009. [阮寒光, 邹 蒙. 60例鼻腔NK/T细胞淋巴瘤患者的临床治疗和预后分析[D]. 南昌大学, 2009.]
- 2 Ma HH, Gao J, Zhang HY, et al. Prognostic Factors and Longterm Treatment Outcome in 64 Cases of Early Stage Nasal NK/T-cell Lymphoma[J]. China J Clin Oncol, 2007, 34(21):1229-1232. [马辉辉, 高 劲, 张红雁, 等. 64例早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的疗效和预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34(21):1229-1232.]
- 3 Ma J, Qin SK, Shen ZX, et al. Expert consensus on pegaspargase treatment of acute lymphoblastic leukemia and malignant lymphoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2013, 18(3):256-263. [马 军, 秦叔逵, 沈志祥, 等. 培门冬酶治疗急性淋巴细胞白血病和恶性淋巴瘤的专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(3):256-263.]
- 4 Jaccard A, Petit B, Girault S, et al. L-asparaginase-based treatment of 15 western patients with extranodal NK/T-cell lymphoma and leukemia and a review of the literature[J]. Ann Oncol, 2009, 20(1):110-116.
- 5 Liu J, Tang Y, Cheng YM, et al. Clinical study on pegaspargase combined with dexamethasone in the treatment of elderly patients with extranodal NK/T-cell lymphoma[J]. China Oncology, 2013, 23(4):298-301. [刘 隽, 唐 勇, 程毅敏, 等. 培门冬酶联合地塞米松治疗老年进展期结外NK/T细胞淋巴瘤的临床研究[J]. 中国癌症杂志, 2013, 23(4):298-301.]
- 6 Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group[J]. Blood, 2012, 120(15):2973-2980.
- 7 Liu EY, Zhong MZ, Liu W, et al. Clinical Effects of Modified SMILE Protocol in the Treatment of ENKTL NT[J]. The Practical Journal of Cancer, 2010, 25(5):517-519. [刘恩伊, 钟美佐, 刘巍, 等. 改良SMILE方案治疗ENKTL-NT的临床观察[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(5):517-519.]
- 8 Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(5):907-916.
- 9 Lopez A, Gutierrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(2):127-132.
- 10 Rodriguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(11):2172-2178.
- 11 El GT, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy[J]. Ann Oncol, 2007, 18(8):1363-1368.
- 12 Lu WB, Jin JH, Yang YW, et al. Effect of Gemcitabine Plus Oxaliplatin and Prednisone(GPP) in Treatment of twenty Patients with Relapsed or Refractory Non Hodgkin's Lymphoma[J]. Cancer Prevention Research, 2008, 35(2):121-123. [陆文斌, 金建华, 杨玉薇, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂和强的松治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤20例报告[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(2):121-123.]
- 13 Fan Q, Wang HQ, Liu XM, et al. Gemox±R Regimen for the Patients with Relapsed or Refractory Aggressive Non-Hodgkin lymphoma[J]. Chin J Clin Oncol, 2010, 37(24):1476-1478. [范 倩, 王华庆, 刘贤明, 等. GemOx±R方案治疗复发或难治的侵袭性非霍奇金淋巴瘤[J]. 中国肿瘤临床, 2010, 37(24):1476-1478.]
- 14 Li L, Zhang C, Zhang L, et al. Efficacy of a pegaspargase-based regimen in the treatment of newly-diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. Neoplasma, 2014, 61(2):225-232.

(2014-06-11收稿)

(2014-08-06修回)

(本文编辑:郑莉)