

• 短篇论著 •

培门冬酶治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤的
疗效及安全性分析

欧阳周, 易平勇, 孙中义, 黄利军, 贺军侨

【摘要】 目的 探讨培门冬酶治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及安全性。**方法** 选择 2012 年 1 月—2013 年 9 月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科收治的结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 患者 28 例, 按治疗药物的不同将患者分成左旋门冬酰胺酶组 (13 例) 和培门冬酶组 (15 例)。左旋门冬酰胺酶组接受左旋门冬酰胺酶联合吉西他滨、奥沙利铂、地塞米松治疗, 培门冬酶组接受培门冬酶联合吉西他滨、奥沙利铂、地塞米松治疗, 同时两组均结合放疗。比较两组治疗有效率及不良反应发生率。**结果** 28 例患者的总有效率为 89.3% (25/28)。左旋门冬酰胺酶组有效率为 84.6% (11/13), 培门冬酶组有效率为 93.3% (14/15), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.553$, $P = 0.457$)。左旋门冬酰胺酶组患者 3~4 度消化道反应、高血糖 (空腹血糖 >7.0 mmol/L)、过敏反应的发生率均高于培门冬酶组 ($P < 0.05$)。**结论** 培门冬酶对结外 NK/T 细胞淋巴瘤的近期治疗效果较好, 且较左旋门冬酰胺酶不良反应发生率低, 安全性高, 为临床治疗提供了有益参考。

【关键词】 淋巴瘤, 结外 NK/T 细胞; 左旋门冬酰胺酶; 培门冬酶; 治疗结果; 不良反应

【中图分类号】 R 733.41 **【文献标识码】** B doi: 10.3969/j.issn.1007-9572.2014.18.020

欧阳周, 易平勇, 孙中义, 等. 培门冬酶治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及安全性分析 [J]. 中国全科医学, 2014, 17 (18): 2136-2138. [www.chinagp.net]

PEG - asparaginase: Therapeutic Efficacy and Safety in Patients with Extranodal NK/T - cell Lymphoma OUYANG Zhou, Yi Ping - yong, SUN Zhong - yi, et al. Department of Lymphoma and Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic efficacy and adverse reactions of PEG - asparaginase in patients with extranodal NK/T - cell lymphoma. **Methods** Twenty - eight patients with extranodal NK/T - cell lymphoma from January 2012 to September 2013 in department of lymphoma and hematology, Affiliated Tumor Hospital of Xiangya Medical School, Central South University. Different drug treatment were divided into groups A (given L - asparaginase combined with gemxibine, oxaliplatin, dexamisone, $n = 13$), B (given PEG - asparaginase combined with gemxibine, oxaliplatin, dexamisone, $n = 15$). The 2 groups were also given radiotherapy. The effective rate, adverse reactions were compared between 2 groups. **Results** The total effective rate was 89.3% (25/28). The effective rate of group A was 84.6% (11/13), that of group B was 93.3% (14/15), the difference was not significant ($\chi^2 = 0.553$, $P = 0.457$). The incidences of 3~4 degrees of gastrointestinal reaction, hyperglycemia (FPG >7.0 mmol/L), anaphylactic reaction in group A were higher than those in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** PEG - asparaginase is of good therapeutic effects on extranodal NK/T - cell lymphoma, and its incidence of adverse reactions is lower and safety higher than those of L - asparaginase, which provides helpful basis for clinical treatment.

【Key words】 Lymphoma, extranodal NK/T - Cell; L - asparaginase; Pegasparaginase; Treatment outcome; Adverse reactions

结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型) 具有侵袭性高、临床进展快、预后差的生物学特性。一般认为对常规药物治疗抗拒,

对放疗敏感。主要因为 NK/T 细胞淋巴瘤高表达多药耐药基因, 使多药耐药蛋白 (P - gp 蛋白) 含量增高。但是左旋门冬酰胺酶的抗肿瘤效应不受 P - gp 蛋白的影响, 国内外已有研究表明, 含左旋门冬酰胺的药物治疗方案对结外 NK/T 细胞淋巴瘤有效^[1-2]。培门冬酶是一种新型门冬酰胺酶制剂, 目前国内外已经有较多临床研究将培门冬酶用于急性淋巴细胞白血病的治疗^[3], 并且疗效较好, 安全性较高。

但其应用于淋巴瘤的报道较少。本研究以吉西他滨、奥沙利铂、地塞米松联合培门冬酶或左旋门冬酰胺酶, 并结合放疗治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 以探讨培门冬酶治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 1 月—2013 年 9 月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科收治的 28 例结外 NK/T

作者单位: 410013 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科

通信作者: 欧阳周, 410013 湖南省长沙市, 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院淋巴瘤血液内科; E-mail: 1277139934@qq.com

细胞淋巴瘤（鼻型）患者，其中男16例，女12例；年龄18~65岁，中位年龄52岁；病程8~43 d。患者均经病理形态学及免疫组化分型诊断为NK/T细胞淋巴瘤。纳入标准：诊断明确者；无常规化疗禁忌证者；无重要脏器严重功能不全者；体力状况ECOG评分<3分者。排除淋巴瘤侵犯脑部患者。按治疗药物的不同将患者分成左旋门冬酰胺酶组（13例）和培门冬酶组（15例）。左旋门冬酰胺酶组中男10例，女3例；年龄18~61岁，中位年龄47岁；病程8~36 d。培门冬酶组中男13例，女2例；年龄25~65岁，中位年龄56岁；病程11~43 d。两组患者的性别构成、年龄及病程比较，差异无统计学意义（ $\chi^2 = 1.493$ ， $P = 0.684$ ； $t = 1.036$ 、 0.328 ， $P = 0.435$ 、 0.582 ）。

1.2 治疗方法 左旋门冬酰胺酶组：吉西他滨1000 mg/m²，静脉滴注，第1、8天；奥沙利铂130 mg/m²，静脉滴注，第1天；地塞米松10 mg，静脉注射，第1~7天；左旋门冬酰胺酶5000 U/m²，静脉滴注，第1~7天。培门冬酶组：将左旋门冬酰胺酶改成培门冬酶2500 U/m²，静脉滴注，第1天；其余药物用法同左旋门冬酰胺酶组。每3周为1个治疗周期。Ⅰ、Ⅱ期患者放疗前至少接受2~3个周期的药物治疗。两组均结合放疗，放疗采用适形调强放疗（IMR），原发肿瘤浸润部位大体肿瘤体积（GTV）推量（DT）56 Gy/28 F，双上颈照射 GTV 46 Gy/23 F。放疗后继续完成药物治疗，共计6个周期。Ⅲ、Ⅳ期患者完成6个周期的药物治疗后达到完全缓解（CR）或仅有单一残留病灶者需给予淋巴瘤受累野放疗。药物治疗结束后48 h内应给予粒细胞集落刺激因子（G-CSF）300 μg和白介素11（IL-11）1.5 mg皮下注射，共6~8 d，预防白细胞计数下降。

1.3 观察指标 患者完成全部药物治疗和放疗后进行疗效评价和不良反应分析。采用WHO实体瘤疗效判定标准^[4]将近期疗效分为CR：所有病变的影像学 and 生物学检查显示异常消失，无新病灶；部分缓解（PR）：病变减少>50%，且无新病灶；稳定（SD）：病变无明显变化，病变增大<25%，或者减少<50%；疾病进展（PD）：出现新的病灶，或原病灶增大≥25%，或在治疗期间原来最小病灶增加≥50%。将CR+PR定义为有效（RR），将SD+PD定义为无效（NR）。不良反应按WHO统一分度标准^[4]分为0~4度。比较两组药物治疗有效率及不良反应发生率。

1.4 统计学方法 使用SPSS 13.0统计学软件进行数据分析，计数资料以相对数表示，采用 χ^2 检验；计量资料采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者有效率的比较 28例患者的总有效率为89.3%（25/28）。左旋门冬酰胺酶组有效率为84.6%（11/13），培门冬酶组有效率为93.3%（14/15），差异无统计学意义（ $\chi^2 = 0.553$ ， $P = 0.457$ ，见表1）。

表1 两组患者疗效比较（例）

Table 1 Comparison of efficacy between the two groups

组别	例数	CR	PR	SD	PD
左旋门冬酰胺酶组	13	10	1	0	2
培门冬酶组	15	13	1	0	1

注：CR = 完全缓解，PR = 部分缓解，SD = 稳定，PD = 疾病进展

2.2 两组患者不良反应的比较 22例（78.6%）患者完成全部治疗，2例

（7.1%）Ⅳ期患者经药物治疗后未能达到放疗指征，2例（7.1%）患者病情进展放弃治疗，1例（3.6%）患者肺部感染死亡，1例（3.6%）患者肠穿孔死亡。左旋门冬酰胺酶组患者3~4度消化道反应、高血糖（空腹血糖>7.0 mmol/L）、过敏反应的发生率均高于培门冬酶组，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。两组3~4度粒细胞计数下降、3~4度血小板计数下降、3~4度肝功能损害发生率比较，差异均无统计学意义（ $P > 0.05$ ，见表2）。

3 讨论

结外NK/T细胞淋巴瘤单纯放疗总有效率可以达到80%，CR率为40%，而接受单纯放疗的患者复发率约为50%^[5-6]。目前全球各研究中心关于结外NK/T细胞淋巴瘤的治疗共识是：（1）局限期病变（Ⅰ、Ⅱ期）主要采用以扩大淋巴瘤受累野放疗为主的放化疗综合治疗，5年生存率可达到50%~90%；（2）进展期病变（Ⅲ、Ⅳ期）主要采取以化疗为主的治疗方法，配合或者不配合放疗，中位生存期为1年。美国国家综合癌症网络（NCCN）指南中将左旋门冬酰胺酶为基础的化疗结合放疗列为结外NK/T细胞淋巴瘤的一线治疗方案。左旋门冬酰胺酶可以水解血清中的门冬酰胺，使得某些缺乏门冬酰胺合成酶的肿瘤细胞缺少必要的氨基酸，使DNA、RNA及蛋白质的合成受到抑制，从而发挥抗肿瘤作用。淋巴瘤细胞因不含门冬酰胺合成酶而不能合成门冬酰胺，左旋门冬酰胺酶能消耗血清内的门冬酰胺，从而引起淋巴瘤细胞缺乏门冬酰胺，使蛋白质合成受阻而死亡。左旋门冬酰胺酶的作用机制独特，疗效确切，但由于过敏反应及其他不良反应，安全性较差，限制了其在临床上的应用。培门冬酶

表2 两组患者不良反应发生率的比较（n（%））

Table 2 Comparison of incidences of adverse reactions between the two groups

组别	例数	3~4度消化道反应	3~4度粒细胞计数下降	3~4度血小板计数下降	3~4度肝功能损害	高血糖	过敏反应
左旋门冬酰胺酶组	13	6(46.2)	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	3(23.1)	9(69.2)
培门冬酶组	15	1(6.7)	1(6.7)	0	1(6.7)	0	1(6.7)
χ^2 值		5.791	0.553	1.197	0.011	3.877	11.873
P 值		0.016	0.457	0.274	0.916	0.049	0.001

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,其 $t_{1/2}$ 为左旋门冬酰胺酶的4~6倍,因此相对于左旋门冬酰胺酶具有作用时间长、临床使用方便等优点。此外,培门冬酶免疫源性低,不易发生过敏反应,使用更安全,即使对于应用左旋门冬酰胺酶过敏者仍可应用培门冬酶治疗。

GEMOX方案(吉西他滨、奥沙利铂)是目前非霍奇金淋巴瘤常用的二线治疗方案,其中吉西他滨和奥沙利铂对于非霍奇金淋巴瘤均有效。本研究应用培门冬酶或左旋门冬酰胺酶联合GEMOX方案及地塞米松组成GELOXD方案(吉西他滨、奥沙利铂、培门冬酶或左旋门冬酰胺酶、地塞米松)治疗结外NK/T细胞淋巴瘤患者28例,两组临床有效率相当。提示培门冬酶与左旋门冬酰胺酶在治疗结外NK/T细胞淋巴瘤时均具有较好的临床效果。中山大学肿瘤防治中心王志辉等^[7]应用GELOX方案治疗I/II期结外NK/T细胞淋巴瘤的CR率为70.2%,序贯放射治疗后达到100%。本研究中22例(78.6%)患者进行1个周期的药物治疗后就可达到缩小放疗野及减轻放疗毒性的效果。提示在放疗的基础上加用全身药物治疗,对于清除早期微小转移瘤及降低单纯放疗复发率有一定作用。

本研究结果显示,左旋门冬酰胺酶组患者的3~4度消化道反应、高血糖、过敏反应的发生率均高于培门冬酶组。提示对左旋门冬酰胺酶组患者需要更加积极地进行抗呕吐及营养支持治疗,培门冬酶治疗结外NK/T细胞淋巴瘤的安全性好于左旋门冬酰胺酶。本研究还发现,两组3~4度粒细胞计数、血小板计数下降的发生率均较低。这可能与药物治疗结束后48h内使用G-CSF、IL-11预防白细胞计数下降有关。

门冬酰胺酶制剂的骨髓抑制作用较低,该方案的血细胞下降主要与吉西他滨和奥沙利铂有关。左旋门冬酰胺酶组有1例患者合并骨髓受侵,药物治疗后由于出现4度粒细胞计数下降合并肺部感染,导致急性呼吸衰竭死亡;另外1例患者是回肠NK/T细胞淋巴瘤,药物治疗后出现肠穿孔死亡。在左旋门冬酰胺酶治疗结外NK/T细胞淋巴瘤时,69.2%的患者在接

受1~3次治疗后出现过敏反应或者皮试阳性,而无法继续使用其治疗。而使用培门冬酶治疗的患者极少出现过敏反应,使用前不需做药物过敏原皮试。但仍有极少数患者可发生过敏反应,给药时应具备常见的抢救药物及设备,使用前可给予地塞米松预防过敏反应的发生。本研究发现,仅有1例有多重药物过敏史的患者对培门冬酶过敏,有2例患者对左旋门冬酰胺酶过敏出现皮肤反应,7例患者在接受1~2次左旋门冬酰胺酶治疗后皮试阳性。而大剂量激素的应用能减少门冬酰胺酶抗体的形成,从而可减少过敏反应的发生。因此,在GELOXD方案中加入地塞米松既可以杀灭淋巴瘤细胞,又可以减少过敏反应的发生^[8]。

在国外临床研究中门冬酰胺酶制剂均有可能引发急性胰腺炎,发生率最高达到10%^[9]。本研究中未发生该类不良反应,但是在接受左旋门冬酰胺酶治疗的患者中有3例出现糖代谢紊乱,其中1例出现高渗性昏迷,经过积极胰岛素及补液治疗后恢复正常,另有2例出现一过性血糖升高;而培门冬酶组中未发生糖代谢紊乱。国内多中心研究报道,左旋门冬酰胺酶在治疗疾病时的高血糖发生率略高于培门冬酶^[10]。使用门冬酰胺酶制剂需要定期监测凝血指标及纤维蛋白原定量,当遇有严重的凝血功能改变时,可以及时输注纤维蛋白原、凝血酶原复合物或血浆来迅速纠正凝血功能的异常状态,以避免临床发生出血症状。总之,培门冬酶联合GEMOX方案及地塞米松组成GELOXD方案治疗结外NK/T细胞淋巴瘤近期临床效果较好,能较快缩小肿瘤并改善症状;且其不良反应较轻,耐受性好,相比左旋门冬酰胺酶使用更安全。但本研究样本量较少,观察时间较短,其远期疗效及安全性如何,还需要扩大样本量进行深入的临床观察。

参考文献

- 1 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.
- 2 Yamaguchi M, Suzuki R, Kwong YL, et al. Phase I study of dexamethasone, methotrexate,

ifosfamide, L-asparaginase, and etoposide (SMILE) chemotherapy for advanced-stage, relapsed or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma and leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2008, 99 (5): 1016-1020.

- 3 Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2010, 115 (7): 1351-1353.
- 4 Seki R, Ohshima K, Fujisaki T, et al. Prognostic impact of immunohistochemical biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Cancer Sci*, 2009, 100 (10): 1842-1847.
- 5 Kim GE, Lee SW, Chang SK, et al. Combined chemotherapy and radiation versus radiation alone in the management of localized angiocentric lymphoma of the head and neck [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 61 (3): 261-269.
- 6 You JY, Chi KH, Yang MH, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer NK/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (4): 618-625.
- 7 王志辉, 夏忠军, 李苏, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶对I/II期结外NK/T细胞淋巴瘤的近期疗效及安全性分析 [J]. *广东医学*, 2011, 32 (2): 240-242.
- 8 Douer D, Yampolsky H, Cohen LJ, et al. Pharmacodynamics and safety of intravenous pegaspargase during remission induction in adults aged 55 years or younger with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia [J]. *Blood*, 2007, 109 (7): 2744-2750.
- 9 Oettgen HF, Stephenson PA, Schwartz MK, et al. Toxicity of E. coli L-asparaginase in man [J]. *Cancer*, 1970, 25 (2): 253-278.
- 10 刘芳, 邹尧, 张丽, 等. 培门冬酶治疗儿童初发急性淋巴细胞白血病的远期疗效 [J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*, 2010, 15 (6): 254-257.

(收稿日期: 2013-10-21;

修回日期: 2014-02-11)

(本文编辑: 李婷婷)