

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

王志辉¹, 夏忠军^{1△}, 李苏², 陈晓勤¹, 李亚军¹, 王科峰¹

中山大学肿瘤防治中心、华南肿瘤学国家重点实验室¹血液肿瘤科, ²GCP中心 (广州 510060)

【摘要】 目的 观察吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶 (GELOX)对 I /II 期结外 NK/T细胞淋巴瘤 (extranodal NK/T-cell lymphoma ENKTL)的近期疗效及安全性。方法 经病理形态学及免疫组化证实为 NK/T细胞淋巴瘤 17例,均接受吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶化疗。即第 1、8 天吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注;第 1 天奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注;第 1~7 天左旋门冬酰胺酶 5 000 U/m² 静脉滴注,每 3 周为 1 个周期。至少接受 2 个周期的化疗。结果 17 例病例中,完全缓解 (CR) 12 例 (70.6%),部分缓解 (PR) 5 例 (29.4%),总有效率 (CR+PR) 为 100%,无稳定 (SD)及化疗中进展 (PD)的病例。主要不良反应为 I、II 度胃肠道反应、骨髓抑制、转氨酶升高、纤维蛋白原的下降以及血糖波动等。其中 2 例 (11.8%)发生 III、IV 度骨髓抑制,2 例 (11.8%)左旋门冬酰胺酶皮试时发生轻度过敏。结论 吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶作为诱导化疗对 I /II 期结外 NK/T细胞淋巴瘤的近期疗效佳,毒性反应可耐受,值得进一步研究。

【关键词】 结外 NK/T细胞淋巴瘤; 化学治疗; 吉西他滨; 奥沙利铂; 左旋门冬酰胺酶

结外 NK/T细胞淋巴瘤 (ENKTL)常见于东亚和南美洲,而在美国和欧洲少见,呈明显的地理分布差异。临床上常见于年轻男性,以 I、II 期为主,具有高度侵袭性、临床进展快、预后差的生物学特性。目前仍没有标准治疗方案。一般认为对常规化疗抗拒,对放疗敏感。我们尝试以吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶 (GELOX)治疗 I /II 期结外 NK/T细胞淋巴瘤,取得较好的近期疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 1 月至 2010 年 4 月中山大学肿瘤防治中心血液肿瘤科共收治 17 例 I /II 期结外 NK/T细胞淋巴瘤患者,全组患者均经病理形态学诊断及作免疫组化鉴定为 NK/T细胞淋巴瘤。其中男 10 例,女 7 例,年龄 19~72 岁,中位年龄 46 岁。

1.2 临床特征 17 例病例的主要临床特征见表 1。鼻腔 NK/T细胞淋巴瘤有 14 例,鼻型 NK/T细胞淋巴瘤有 3 例。

1.3 治疗方法 第 1、8 天吉西他滨 1 000 mg/m² 静脉滴注;第 1 天奥沙利铂 130 mg/m² 静脉滴注;第 1~7 天左旋门冬酰胺酶 5 000 U/m² 静脉滴注,每 3 周为 1 个周期。至少接受 2 个周期的化疗。化疗期间监测毒性。诱导化疗后均行侵犯野放射治疗。

1.4 评价标准 患者每完成 2 个周期进行疗效评价和不良反应分析。按 WHO 统一的评价标准,近期疗效分为完全缓解 (CR):所有病灶完全消失;部分缓解

表 1 17 例结外 NK/T 细胞淋巴瘤的临床特征

特征	例数 (%)	特征	例数 (%)
ECOG 身体状况评分		原发部位	
0~1	12 (70.6)	鼻腔	14 (82.3)
2	3 (17.6)	会厌	1 (5.9)
3	2 (11.8)	咽喉	1 (5.9)
Ann Arbor 分期		眼睑	1 (5.9)
I E	10 (58.8)	血清乳酸脱氢酶	
II E	7 (41.2)	大于正常上限	3 (17.6)
症状		正常	14 (82.4)
有	6 (35.3)	国际预后指数	
无	11 (64.7)	0~1	12 (70.6)
		2	5 (29.4)

(PR):病灶最大径乘积之和较基线状态缩小 50% 以上;无变化 (NC):各病灶最大径乘积之和较基线状态缩小不足 50%,或增大不超过 25%;疾病进展 (PD):各病灶最大径乘积之和较基线状态增大超过 25%,或出现新病灶。以 CR+PR 为总有效率。不良反应亦按 WHO 分度为 0~IV 度。

2 结果

2.1 近期疗效评价 全组 17 例 NK/T 细胞淋巴瘤经至少 2 个周期的治疗后,均有可评价病灶及均予影像学评价疗效。全组接受诱导化疗的中位周期数为 3 (2~6)。诱导化疗后疗效评价为 CR 12 例、PR 5 例、SD 0 例、PD 0 例;CR 率为 70.6%,近期有效率为 100%。未出现在化疗过程中进展的病例。其中 12 例 CR 患者中有 9 例在 2 个周期后获得 CR。

2.2 不良反应 大部分为Ⅰ、Ⅱ度骨髓抑制,Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制各1例,经G-CSF支持、输血及升血小板治疗后好转。见表2

不良反应	分度				
	0	I	II	III	IV
食欲下降	3(17.6)	7(41.2)	5(29.4)	2(11.8)	0(0.0)
恶心、呕吐	4(23.5)	8(47.1)	4(23.5)	1(5.9)	0(0.0)
粒细胞下降	1(5.9)	5(29.4)	9(52.9)	1(5.9)	1(5.9)
血红蛋白下降	1(5.9)	11(64.7)	4(23.5)	1(5.9)	0(0.0)
肝功能损害	4(23.5)	11(64.7)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)
胆红素升高	13(76.5)	1(5.9)	2(11.8)	1(5.9)	0(0.0)
APIT延长	4(23.5)	12(70.6)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)
FBG下降	6(35.3)	5(29.4)	5(29.4)	1(5.9)	0(0.0)
白蛋白下降	7(41.2)	7(41.2)	3(17.6)	0(0.0)	0(0.0)
血尿酸酶升高	11(64.7)	6(35.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
血糖波动	16(94.1)	1(5.9)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
过敏	15(88.2)	2(11.8)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

3 讨论

结外NK/T细胞淋巴瘤常见于东亚和南美洲,而在美国和欧洲少见。在亚洲,67%~80%的结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)患者的临床分期为Ⅰ或Ⅱ期。对于结外NK/T细胞淋巴瘤的治疗,目前仍缺乏大规模前瞻性临床研究,其治疗策略仍存在争议。对于ⅠA期患者,单纯放疗总有效率可以达到60%~80%,CR率为40%~80%^[1-4]。但是接受单纯放疗的患者复发同样常见,复发率为50%左右,其中远处转移率在30%左右,5年总生存(OS)为37.9%~66%,5年OS与局部复发及远处转移密切相关^[5-7]。而一旦复发,传统B细胞淋巴瘤的化疗方案CHOP挽救治疗,有效率极低,5年OS降为10%~40%。以蒽环类为主的常规化疗对NK/T细胞淋巴瘤有效率较差,CR率在8%~59%之间,大多低于40%^[6-7]。与单纯放疗相比,以CHOP或类似CHOP以蒽环类药物为主诱导化疗序贯侵犯野放疗治疗并未显著改善早期结外NK/T细胞淋巴瘤的生存率^[1,8-9]。可见,放射治疗对控制局部复发及远处转移往往不够理想。而NK/T细胞淋巴瘤对蒽环类为主CHOP常规化疗抗拒,这可能与结外NK/T细胞淋巴瘤过表达多药耐药基因(MDR1)编码的P-gp蛋白相关^[10]。

吉西他滨和奥沙利铂单药对于非霍奇金淋巴瘤均是有效药物。而且,这两种药与其他核苷类抗代谢类药物及顺铂没有交叉耐药,且两种药在体外试验及临床试验均证实存在协同作用^[11-12]。左旋门冬酰胺酶与MDR1介导的多药耐药无关。左旋门冬酰胺酶可以水解血清中的天门冬酰胺,使得某些缺乏天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,从而发挥抗肿瘤的作用^[13]。而结外NK/T细胞淋巴瘤刚好是缺乏左旋门冬酰胺合成酶。北京肿瘤医院YONG等^[14]对46例CHOP诱导治疗失败的患者转用单药左旋门冬酰胺酶挽救治疗再加局部侵犯野放射治疗,其中30例获得CR,CR率为65.2%。

GELOX方案以吉西他滨、奥沙利铂、左旋门冬酰胺酶3种不同作用机制和不同时相的药物联合,理论上存在协同和联合的作用。我们应用GELOX方案治疗Ⅰ/Ⅱ期结外NK/T细胞淋巴瘤取得70.6%的CR率,明显高于其他常规化疗的CR率(40%),接近单纯放疗的(60%~80%),但本方案序贯放射治疗后达到100%。对于Ⅰ期结外NK/T细胞淋巴瘤与单纯放疗相比,常规化疗联合放疗未提高总生存率,这可能与ENKTL对常规化疗抵抗相关^[9]。而本研究17例患者中未出现化疗过程中进展的病例及病灶稳定的病例,这可能说明ENKTL对GELOX方案没有原发抵抗或耐药。本方案起效快,大多患者2~3疗程诱导后可达到CR,达到缩小放疗野及减轻放疗毒性的目的。在放疗的基础上加上全身化疗,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。而GELOX能否在提高近期有效率的基础上,提高了ⅠE/ⅡE期结外NK/T细胞淋巴瘤的总生存期,仍需进一步随访及扩大病例进一步研究。

GELOX治疗17例结外NK/T细胞淋巴瘤的不良反应较轻。主要为Ⅰ、Ⅱ度的骨髓抑制,主要表现为白细胞下降,须G-CSF支持。Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制各1例。左旋门冬酰胺酶引起的Ⅰ、Ⅱ度肝功能异常、白蛋白下降、凝血功能异常较常见,但都较轻微且经积极对症治疗好转,患者耐受可,与其他文献报道类似^[14]。值得提出的是,左旋门冬酰胺酶皮试时,2例出现轻度过敏,但均非首次用药出现。

总之,吉西他滨联合奥沙利铂及左旋门冬酰胺酶诱导治疗ⅠE/ⅡE期结外NK/T细胞淋巴瘤有较好的近期有效率,能较快缩小肿瘤并改善症状。其不良反应较轻,可耐受,是一个安全有效的治疗方法。其序贯放射治疗能进一步提高近期有效率,是否能提高总生存期仍需进一步研究。

参考文献

[1] 金晶,李晔雄,姚波,等.ⅠE~ⅡE期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的放疗效果分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(2):108-113.
[2] KOOM W S, CHUNG E J, YANG W, I et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(4): 1127-1137.
[3] KM G E, 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.

- [4] YOU J Y, CHIK H, YANG M H, 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
- [5] KIM G E, CHO J H, YANG W, I, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: Patterns of systemic failure after radiation treatment [J]. J Clin Oncol 2000 18(1): 54—63
- [6] CHEUNG M M, CHAN J K, LAU W H, et al. Early stage nasal NK/T- cell lymphoma: clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 54(1): 182—190
- [7] LI C, TIEN H F, TANG J L, et al. Treatment outcome and pattern of failure in 77 patients with sinonasal natural killer/T- cell or T- cell lymphoma [J]. Cancer 2004 100(2): 366—375
- [8] KIM W S, SONG S Y, AHN Y C, et al. CHOP followed by involved field radiation: is it optimal for localized nasal natural killer/T- cell lymphoma [J]. Ann Oncol 2001 12(3): 349—352
- [9] AVILES A, DIAZ N R, NERIN, et al. Angiocentric nasal T/ natural killer cell lymphoma: a single centre study of prognostic factors in 108 patients [J]. Clin Lab Haematol 2000 22(4): 215—220
- [10] WANG B, LIX Q, MAX, et al. Immunohistochemical expression and clinical significance of P- glycoprotein in previously untreated extranodal NK/T- cell lymphoma nasal type [J]. Am J Hematol 2008 83(10): 795—799
- [11] OKI Y, MCLAUGHLIN P, PRO B, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non- Hodgkin lymphoma [J]. Cancer 2005 104(4): 781—787
- [12] FAIVRE S, RAYMOND E, WOYNAROWSKI J M, et al. Synergistic effect of 2', 2'- difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in combination with oxaliplatin in human cancer cell lines [J]. Cancer Chemother Pharmacol 1999 44(2): 117—123
- [13] ANDO M, SUMIYOTA K, KUROH T, et al. Selective apoptosis of natural killer- cell tumours by L- asparaginase [J]. Br J Haematol 2005 130(6): 860—868
- [14] 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

(收稿日期: 2010—08—09 编辑: 祝华)

激素联合霉酚酸酯治疗原发性肾病综合征并发带状疱疹 18例

范立明, 黄远航

广州军区广州总医院肾脏内科 (广州 510010)

【摘要】 目的 探讨激素联合霉酚酸酯 (MMF) 治疗原发性肾病综合征后并发带状疱疹效果。方法 回顾性分析 18例激素联合 MMF 治疗原发性肾病综合征并发带状疱疹病毒感染患者的临床资料。结果 18例患者中 12例为寻常型, 6例为大疱型。通过抗病毒治疗, 及时调整激素及 MMF 剂量, 并给予局部用药等处理后症状均明显好转, 总有效率 100%。结论 激素联合 MMF 治疗原发性肾病综合征后并发带状疱疹, 合理用药很重要, 及时给予抗病毒处理, 并调整激素及免疫抑制剂用量, 一般预后良好。

【关键词】 激素; MMF; 原发性肾病综合征; 带状疱疹

肾病综合征为常见临床综合征。随着激素及免疫抑制剂在肾病综合征中的应用, 使该病的复发率明显降低, 但由于抑制了机体的免疫力, 也使感染的机会增大, 其中病毒性感染亦不少见。我们回顾性分析 2006 年 12 月至 2009 年 12 月 18 例原发性肾病综合征并发带状疱疹患者, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 18 例并发带状疱疹患者均为我院住院患者。男 8 例, 女 10 例, 年龄 13~53 岁, 平均 (30±8.5) 岁, 病程 1 个月至 3 年, 平均 (10.5±5.7) 个月。临床诊断为肾病综合征, 均排除糖尿病肾病、肾淀粉样变、乙型肝炎病毒相关性肾炎、恶性肿瘤等继发因素; 所有患者均行肾穿刺活检术, 其中系膜增生型 9 例 (轻度 4 例, 重度 5 例), 膜性肾病 3 例, 局灶节段性肾小球硬化型 4 例, 膜增生性肾小球肾炎 2 例。治疗上均给予足量强的松 1 mg/(kg·d) 联合霉酚酸酯 (MMF) 口服,

750 mg 次, 每 12 小时 1 次。激素足量治疗 8 周后规律减量, 首次减 5 mg 后每 10 天减原用量的 10%。并发带状疱疹时间大致在肾病综合征发病起后 3 周至 9 个月, 平均 (7.5±1.3) 个月。

1.2 临床表现

1.2.1 前驱症状 在发病前 3 d 左右开始出现病变部位烧灼样疼痛, 之后局部皮肤出现红斑, 继而出现簇状丘疹、水疱, 触痛明显。

1.2.2 皮疹分布部位 肩胛部皮疹 6 例, 面部和上肢 4 例, 胸部和腹部 3 例, 后背和下肢 5 例。

1.2.3 皮疹类型 12 例为寻常型, 6 例为大疱型。

1.2.4 蛋白尿情况 疱疹发生前尿蛋白 (+) 6 例, (+++) 7 例, (++++) 5 例; 疱疹发生后尿蛋白无明显改善者 6 例, 增加者 7 例, 明显增加者 5 例。

1.3 治疗方法

1.3.1 抗病毒治疗 均给予盐酸伐昔洛韦片口服,