

· 临床研究 ·

放、化疗同步治疗鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 36 例

周晓娟, 王 瑾, 许 峰, 李 平, 李志平, 卢 铀
(四川大学华西医院肿瘤放疗科, 四川成都 610041)

摘要:目的 评价放、化疗同步治疗鼻腔自然杀伤性 T(NK/T) 细胞淋巴瘤的疗效与耐受性。方法 对 36 例初治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤 I_E~II_E 期患者进行回顾性研究, 患者均采用放、化疗同步治疗, 放疗采用三维适形放疗技术, 常规分割, 计划肿瘤靶区(PGTV) 56~60 Gy/28~30 次, 计划靶区(PTV) 46~50 Gy/23~25 次。化疗采用 CHOP 方案, 21 d 为 1 个周期, 共化疗 3~6 个周期。结果 36 例患者均完成放、化疗同步治疗及 3~6 周期化疗, 其中 24 例(66.7%)如期完成, 12 例(33.3%)因不良反应暂停放疗; 完全缓解 31 例(86.1%), 部分缓解 4 例(11.1%); 5 年总生存率和无进展生存率分别为 82.0% 和 63.2%。结论 同步放、化疗能有效治疗鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤。

关键词:鼻肿瘤; 淋巴瘤, T 细胞; 放射治疗; 抗肿瘤联合化疗方案; 不良反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.013

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)16-1593-03

Concomitant chemoradiotherapy in 36 cases of nasal-type natural killer T cell lymphoma

Zhou XiaoJuan, Wang Jin, Xu Feng, Li Ping, Li Zhiping, Lu You

(Department of Radiation Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effects and tolerability of concomitant chemoradiotherapy in nasal-type natural killer T(NK/T) cell lymphoma. **Methods** Retrospective study was used to analyze 36 cases of initial treatment for nasal-type NK/T cell lymphoma in stage I_E - II_E. All patients underwent concomitant chemotherapy and radiotherapy. 3-dimensional conformal radiotherapy was employed using conventional fractionation, planning gross tumor volume(PGTV) 56-60 Gy/28-30 fractions and planning target volume(PTV) 46-50 Gy/23-25 fractions. As for chemotherapy, the CHOP regimen was adopted for a period of 3-6 cycles with each cycle lasting 21 days. **Results** All patients completed concomitant chemoradiotherapy and 3-6 cycles of chemotherapy, 24(66.7%) of them completed on schedule while 12(33.3%) obtained radiotherapy suspended due to adverse reaction; 31 patients(86.1%) showed complete remission while 4(11.1%) showed partial remission; 5-year overall survival rate and progression-free survival rate were 82.0% and 63.2%, respectively. **Conclusion** Concomitant chemoradiotherapy can be effective in treating nasal-type NK/T cell lymphoma.

Key words: nose neoplasms; lymphoma, T-cell; radiotherapy; antineoplastic combined chemotherapy protocols; adverse reaction

自然杀伤性 T(natural killer T, NK/T) 细胞淋巴瘤是鼻腔原发淋巴瘤的常见亚型, 是一类以血管中心性病变及凝固性坏死为主要病理特征的疾病^[1-2]。研究提示该病与 EB(epstein-barr) 病毒感染高度相关^[3]。目前放疗对鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的局部疗效已得到广泛肯定, 而化疗在其治疗中的作用还存在分歧, 一些回顾性研究对单纯放疗与放、化疗联合进行比较, 在提高生存率方面仍存在争议^[2,4]。本院对 36 例鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行放、化疗同步治疗, 现将其疗效及耐受性报道如下。

1 材料与方 法

1.1 一般资料 本院 2003 年 7 月至 2008 年 12 月收治鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤初治患者共 36 例, 其中男 28 例, 女 8 例; 年龄 18~71 岁, 中位 41.5 岁; 均经病理检查及免疫组化证实为 NK/T 细胞淋巴瘤, 骨髓检查无肿瘤浸润; 既往无恶性肿瘤及头颈部放疗史; 治疗前均行头、颈、胸、腹部 CT 或腹部彩超, 血常规、生化, 骨髓活检及涂片等检查, 排除放、化疗禁忌证。所有患者采用 Ann Arbor 分期, I_E 期 20 例(其中 4 例病变局限于鼻腔, 16 例病变范围超出鼻腔), II_E 期 16 例。副鼻窦受侵 29 例, 鼻咽部受侵 14 例, 口咽受侵 10 例, 伴病变同侧颈淋巴结肿大 16 例, 乳酸脱氢酶升高 5 例, 伴全身 B 症状者 18 例。

1.2 治疗方法 化疗采用 CHOP 方案(环磷酰胺 750 mg/m², 静脉注射, 第 1 天; 多柔比星 50 mg/m², 静脉注射, 第 1 天; 长春新碱 1.4 mg/m², 静脉注射, 第 1 天; 泼尼松 100 mg/d, 口服, 第 1~5 天), 21 d 为 1 个周期。放疗采用三维适形技术, 大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV) 包括影像学检查等发现的原发肿瘤及受累淋巴结。I_E 期肿瘤局限于鼻腔者, 临床靶区(clinic target volume, CTV) 包括颅底、部分上颌窦、筛窦、蝶窦、鼻咽、口咽及咽旁间隙、颌下淋巴结、颌下淋巴结等; 对病变超出上述范围的 I_E、II_E 期患者, CTV 根据肿瘤侵犯的具体情况适当外扩, 并另外包括双颈及锁骨上淋巴结区域。计划靶区(planning target volume, PTV) 以 CTV 适当外扩 0.5~1.0 cm, 计划肿瘤靶区(planning gross tumor volume, PGTV) 以 GTV 适当外扩 0.5~1.0 cm。肿瘤照射剂量: PGTV 56~60 Gy/28~30 次, PTV 46~50 Gy/23~25 次。照射采用 6 MV X 线及 6 MeV 电子射线, 常规分割外照射, 2 Gy/次, 每周 5 次。第 1 周期采用单纯化疗, 放、化疗同步治疗于第 2 周期化疗时开始, 共完成化疗 3~6 个周期。

1.3 疗效评价 早期治疗反应采用 WHO 评价标准^[5]。急性放射性不良反应参照急性放射反应评分标准 RTOG/EORTC (1992) 进行评级。生存时间定义为从开始治疗至患者死亡的

表 1 临床特征与中性粒细胞减少症和口腔黏膜反应的关系

临床特征	n	中性粒细胞减少症			口腔黏膜反应		
		1 级	2~4 级	P	1~3 级	4 级	P
性别							
男	28	22	6	0.384	24	4	1.00
女	8	5	3		7	1	
年龄(岁)							
>60	8	4	4	0.086	6	2	0.305
≤60	28	23	5		25	3	
PS 评分(分)*							
0~1	25	18	7	0.690	22	3	0.631
2	11	9	2		9	2	
肿瘤侵犯范围							
局限于鼻腔的 I _E	4	1	3	0.381	2	2	0.084
超出鼻腔的 I _E 和 II _E	32	26	6		29	3	
放疗剂量(Gy)							
56	10	6	4	0.226	8	2	0.603
>56	26	21	5		23	3	

*: 为肿瘤患者体力状况评分, performance status.

时间;无进展生存时间定义为从开始治疗至肿瘤进展的时间。

1.4 统计学处理 随访生存分析采用 SPSS11.0 统计软件,生存率的估计采用 Kaplan-Meier 法,率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 治疗不良反应 36 例患者均完成放、化疗同步治疗。24 例(66.7%)如期完成放疗;12 例(33.3%)由于不良反应严重而暂停放疗,其中 7 例暂停 1~3 d,3 例暂停 4~7 d,2 例暂停 7 d 以上。36 例患者中 27 例(75.0%)出现 1 级中性粒细胞减少症,9 例因发生 2~4 级粒细胞减少症而暂停放疗;31 例(86.1%)出现 1~3 级口腔黏膜反应,5 例(13.9%)因 4 级口腔黏膜反应而暂停放疗;10 例(27.8%)出现 1~2 级消化道反应,无 3~4 级消化道反应及其所致的放疗暂停;8 例(22.2%)出现 1~2 级血小板减少症,无 3~4 级血小板减少症及其所致的放疗暂停;28 例(77.8%)出现 1 级、8 例(22.2%)出现 2 级放射性皮肤反应,无 3~4 级放射性皮肤反应及其所致的放疗暂停。36 例患者临床特征与中性粒细胞减少症和口腔黏膜反应的关系,见表 1。

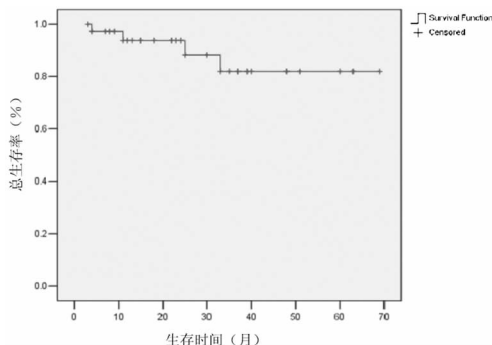


图 1 同步放、化疗患者的总生存曲线

2.2 治疗效果 近期疗效:完全缓解(complete remission, CR)31 例(86.1%)。部分缓解(partial remission, PR)4 例(11.1%),肿瘤进展 1 例(2.8%)。远期疗效:随访 3~69 个月,5 年总生存率和无进展生存率分别为 82.0%和 63.2%,36 例患者总生存曲线及无进展生存曲线见图 1、2。

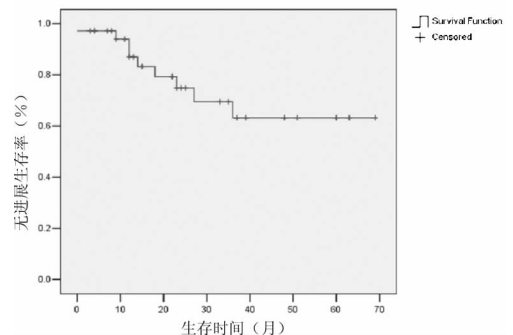


图 2 同步放、化疗患者无进展生存曲线

3 讨论

原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤的一种侵袭性类型,以血管为中心的破坏性生长及不同程度的组织坏死和炎症浸润为其组织学特征性表现,CT 检查常表现为肿瘤密度均匀,边缘不清,呈弥漫浸润性生长,并伴有骨质吸收破坏^[6]。WHO 将原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤划分为侵袭型 NK 细胞性白血病与结外 NK/T 细胞淋巴瘤,鼻型。

原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤预后差,迄今尚无特效疗法。既往多数研究认为该肿瘤以局部侵犯为主,放疗可能是治疗该病效果较好的方法,文献报道单纯放疗患者的 5 年生存率为 29.8%~83.3%^[7-9]。化疗对该病的作用目前尚存在争议。另有报道指出复发或晚期患者接受自体外周血干细胞移植治疗有效^[10-11]。

近年来发现原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤有向远处脏器转移的趋势,化疗日益受到重视^[12-13]。人们尝试放、化疗联合方案,但未获得生存率的显著提高。在 Cheung 等^[4]的研究中,79 例早期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者分别接受放、化疗序贯治疗和单纯放疗,5 年生存率分别为 40.3%和 29.8%($P=0.693$),5 年无进展生存率分别为 35.8%和 30.5%($P=0.795$)。在 Li 等^[7]的研究中,56 例局限性鼻腔鼻窦 NK/T 或 T 细胞性淋巴瘤患者分别接受放、化疗或放、化疗序贯治疗,5 年生存率分别为 59%、50%和 15%($P<0.01$)。Huang 等^[12]

的研究显示较早放疗可获得较满意的 5 年生存率及 5 年无进展生存率。

近年来同步放、化疗成为鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤治疗的一种新探索。Kim 等^[14]的研究显示 30 例初治患者接受顺铂化疗和 40~52.8 Gy 的同步放疗,后续以 VIPD 方案化疗 3 个周期(足叶乙甙、异环磷酰胺、顺铂及地塞米松)。3 年无进展生存率和总生存率分别为 85.19% 和 86.28%,1 例出现 3 级恶心,12 例出现 4 级中性粒细胞减少症。林尤恩等^[15]将 52 例原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者随机分组,对照组(26 例)接受单纯放疗,治疗组(26 例)于 1~2 个疗程 CHOP 方案化疗后,行左旋门冬酰胺酶化疗及同步放疗,治疗组与对照组 CR 率分别为 73.1% 和 42.3% ($P < 0.05$)。本科对鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤患者采用了 CHOP 方案与三维适形放疗相结合的同步治疗,仅 2 例(5.5%)因不良反应暂停治疗时间大于 7 d,大多数患者对放、化疗同步治疗表现出较好的耐受性,同时获得 86.1% 的 CR 率,5 年生存率和 5 年无进展生存率分别为 82.0% 和 63.2%。本方案主要不良反应为中性粒细胞减少症和口腔黏膜反应,与文献报道基本相符^[14,16],不同年龄、性别、PS 评分、侵犯范围、放疗剂量的患者,其上述不良反应发生率的差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),可能与病例数较少有关。

综上所述,同步放、化疗能有效治疗鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤,然而,还需进行较大规模的随机对照研究,进一步探讨该疗法与单纯放、化疗相比,在疗效及不良反应等方面是否存在差异。

参考文献:

- [1] Kim GE, Koom WS, Yang WI, et al. Clinical relevance of three subtypes of primary sinonasal lymphoma characterized by immunophenotypic analysis [J]. *Head Neck*, 2004, 26(7): 584-593.
- [2] Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(1): 70-77.
- [3] Miyazato H, Nakatsuka S, Dong Z, et al. NK-cell related neoplasms in Osaka, Japan [J]. *Am J Hematol*, 2004, 76(3): 230-235.
- [4] Cheung MM, Chan JK, Lau WH, 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.
- [5] Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [6] 谢敏. 原发性鼻腔淋巴瘤的 CT 诊断 [J]. *重庆医学*, 2010, 39(6): 766.
- [7] Li CC, Tien HF, Tang JL, 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] 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.
- [9] Koom WS, Chung EJ, Yang WI, et al. Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: radiotherapeutic viewpoints [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59(4): 1127-1137.
- [10] 陈幸华, 张曦, 张诚, 等. 双次自体外周血干细胞移植治疗 NK/T 细胞淋巴瘤再获缓解的研究 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(16): 1616-1618.
- [11] 刘红, 曾东风, 孔佩艳, 等. 自体造血干细胞移植治疗结外 NK/T 细胞淋巴瘤鼻型 9 例临床分析 [J]. *重庆医学*, 2007, 36(17): 1697-1698.
- [12] Huang MJ, Jiang Y, Liu WP, et al. Early or up-front radiotherapy improved survival of localized extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type in the upper aerodigestive tract [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008, 70(1): 166-174.
- [13] 姚波, 李晔雄, 房辉, 等. 129 例原发鼻腔非霍奇金淋巴瘤的预后分析 [J]. *癌症*, 2006, 25(4): 465-470.
- [14] Kim SJ, Kim K, Kim BS, et al. 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]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(35): 6027-6032.
- [15] 林尤恩, 王继宇, 李立文. 放-化疗联合治疗原发性鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效观察 [J]. *吉林医学*, 2009, 30(13): 1306-1307.
- [16] Yamaguchi M, Tobinai K, Oguchi M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(33): 5594-5600.

(收稿日期: 2010-12-09 修回日期: 2011-02-20)

(上接第 1592 页)

- [12] 杨光, 万献尧, 吴向东. 危重症患者抑酸剂的选择 [J]. *大连医科大学学报*, 2010, 32(4): 441-443.
- [13] 王琨, 段丽萍. 长期使用质子泵抑制剂可能导致的副作用分析 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2010, 19(8): 766-769.

- [14] 张华芳. 138 例 ICU 医院感染的危险因素分析及护理对策 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2010, 31(14): 2194-2196.
- [15] 张建霞, 孙玉梅, 王广发, 等. ICU 医院获得性肺炎危险因素分析及护理 [J]. *中国护理管理*, 2010(7): 63-65.

(收稿日期: 2010-12-20 修回日期: 2011-03-14)