

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.01.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241024.1424.010\(2024-10-25\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20241024.1424.010(2024-10-25))

## PD-1 抗体联合放化疗在早期高危鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效\*

宋丹丹<sup>1,2,3</sup>, 田川<sup>1,2,3</sup>, 刘秋琳<sup>1,2,3</sup>, 吴涛<sup>1,2,3△</sup>

(1. 贵州医科大学附属医院肿瘤科, 贵阳 550004; 2. 贵州医科大学附属肿瘤医院肿瘤科, 贵阳 550004; 3. 贵州医科大学临床医学院肿瘤学教研室, 贵阳 550004)

**[摘要]** **目的** 探讨程序性死亡受体-1(PD-1)抗体联合放化疗在早期高危(Nomogram 改良风险指数 $\geq 1$ 分)鼻型结外自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤(ENKTCL)的近期疗效及安全性。**方法** 该研究为前瞻性 2 期临床研究,选取 2021 年 6 月至 2023 年 12 月贵州医科大学附属肿瘤医院 20 例初治 I/II 期鼻型 ENKTCL 患者作为研究对象,行 3 个周期 PD-1 抗体+P-Gemox(培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂)方案诱导免疫化疗及 3 个周期 PD-1 抗体同期免疫放疗,每个周期 14 d。观察 3 个周期诱导免疫化疗后及同期免疫放疗结束后的完全缓解(CR)率、客观缓解率(ORR)、不良反应发生情况和血浆中 EB 病毒 DNA 拷贝数。**结果** 3 个周期诱导免疫化疗后,CR 率为 35.0%(7/20),ORR 为 90.0%(18/20),同期免疫放疗结束后,CR 率为 95.0%(19/20),ORR 为 100.0%(20/20)。不良反应多为 1/2 级。免疫相关不良反应包括 1/2 级甲状腺功能减退 9 例(45.0%),1 级毛细血管增生 4 例(20.0%),2 级输液反应 1 例(5.0%),无免疫性心肌炎发生。7 例 EB 病毒 DNA 阳性经 3 个周期诱导免疫化疗后均转阴。**结论** PD-1 抗体在放疗联合 P-Gemox 治疗早期高危 ENKTCL,近期缓解率高,对治疗耐受性好。

**[关键词]** 结外自然杀伤/T 细胞淋巴瘤;程序性死亡受体-1 抗体;放化疗;治疗效果;药物不良反应

**[中图分类号]** R739.62 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)01-0070-06

## Efficacy of PD-1 antibody combined with chemoradiotherapy in early high-risk extranodal nasal natural killer/T-cell lymphoma\*

SONG Dandan<sup>1,2,3</sup>, TIAN Chuan<sup>1,2,3</sup>, LIU Qiulin<sup>1,2,3</sup>, WU Tao<sup>1,2,3△</sup>

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Oncology, Affiliated Tumor Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 3. Department of Oncology, School of Clinical Medicine, Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the short-term efficacy and safety of programmed death receptor-1 (PD-1) antibody combined with chemoradiotherapy in early high-risk nasal extranodal natural killer/T cell lymphoma (ENKTCL, Nomogram modified risk index  $\geq 1$ ). **Methods** This study was a prospective phase II clinical study. A total of 20 patients with stage I/II nasal ENKTCL initially treated in the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University from June 2021 to December 2023 were selected as the study subjects. They were given 3 cycles of PD-1 antibody+P-Gemox (pegaspargase+gemcitabine+oxaliplatin) regimen induced immunochemotherapy and 3 cycles of PD-1 antibody concurrent immunoradiotherapy, 14 d/cycle. The complete response (CR) rate after 3 cycles of induced immunochemotherapy, CR rate after treatment, objective response rate (ORR) after 3 cycles of induced immunochemotherapy and ORR after comprehensive treatment, occurrence of adverse reactions and plasma Epstein-Barr virus DNA copy number were observed. **Results** After 3 cycles of induction immunochemotherapy, the CR rate was 35.0% (7/20) and ORR was 90.0% (18/20). After the concurrent immunoradiotherapy, the CR rate was 95.0% (19/20) and ORR was 100.0% (20/20). The adverse reactions were mainly the grade 1/2. the immune-related adverse reactions included 9 cases of grade 1/2 hypothyroidism (45.0%), 4 cases of grade 1 capillary vessel hyperplasia (20.0%), 1 case (5.0%) of grade 2 infusion reaction, and no immune myocarditis occurred. All 7 cases of positive EBV DNA

\* 基金项目:贵州省科技计划项目(黔科合基础-ZK[2022]一般 435)。△ 通信作者, E-mail: wutao03417@sina.com。

turned to negative after 3 cycles of induced immunochemotherapy. **Conclusion** PD-1 antibody combined with P-Gemox in the radiotherapy of early high-risk ENKTCL has a high short-term remission rate with good tolerance for treatment.

**[Key words]** extranodal NK/T-cell lymphoma; programmed death-1 antibody; chemoradiotherapy; therapeutic effect; drug-related adverse reactions

结外自然杀伤(NK)/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKTCL)是一种淋巴造血系统肿瘤,早期鼻型患者占比大<sup>[1-2]</sup>。通过提高早期鼻型 ENKTCL 的疗效,能使更多患者获益。放疗是早期 ENKTCL 的根治手段<sup>[3-4]</sup>,但单纯放疗在早期高危 ENKTCL 的 5 年总生存(overall survival, OS)率不足 60%,主要是因为预后因素不同,个体化治疗缺乏精确性<sup>[1]</sup>。有研究建立了列线图改良风险指数(Nomogram-revised risk index, NRI)预后模型,能更好地预测早期患者的预后<sup>[5]</sup>,低危患者,单用放疗的 5 年 OS 率为 88.8%,合并化疗未增加生存获益<sup>[6]</sup>,对于高危(NRI 评分 $\geq 1$ 分)患者,单纯放疗的 5 年 OS 率仅为 58.2%<sup>[1]</sup>,以门冬酰胺酶为基础化疗联合放疗是标准治疗方案<sup>[6-7]</sup>,但即使为标准治疗方案,仍有 30%~50%的患者 5 年内出现疾病进展(progressive disease, PD)或复发<sup>[1]</sup>,仍需新的治疗方法以提高早期高危 ENKTCL 生存率。ENKTCL 与 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染相关,EBV 感染的淋巴瘤细胞程序性死亡配体-1(programmed death ligand-1, PD-L1)表达明显增多<sup>[8-11]</sup>,PD-L1 的表达通过与细胞毒性 T 细胞(cytotoxic lymphocyte, CTL)上的程序性死亡受体-1(programmed death-1, PD-1)相互作用,破坏免疫监视,形成免疫逃逸机制<sup>[12]</sup>,PD-1 抗体通过阻断 PD-1/PD-L1 相互作用“重振”在肿瘤微环境中功能失调的 CTL 进而杀伤肿瘤细胞<sup>[2,13]</sup>。目前已有研究证实了 PD-1 抗体单用或联合以门冬酰胺酶为基础的化疗方案对晚期、复发难治性 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效<sup>[14-16]</sup>,但在早期高危 ENKTCL 的研究缺乏前瞻性数据。因此,本研究旨在探讨 PD-1 抗体联合放化疗治疗早期高危 ENKTCL 的近期疗效及不良反应,以期 PD-1 抗体治疗 ENKTCL 提供理论依据,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

本研究为前瞻性 2 期临床研究,选取 2021 年 6 月至 2023 年 12 月贵州医科大学附属医院 20 例初治 I/II 期鼻型 ENKTCL 患者作为研究对象。纳入标准:(1)根据世界卫生组织分类进行组织学诊断,确诊为 ENKTCL;(2)Ann Arbor 分期为 I~II 期,NRI 评分 $\geq 1$ 分[具备以下 3 个风险因素中的 1 个,①影像证明肿瘤超出原发部位范围,存在周围组织侵犯,即原发肿瘤侵犯(primary tumor invasion, PTI, +);②乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平升高;

③ II 期,经评估后为鼻型];(3)初治患者,年龄 $\geq 18$ 岁;(4)东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为 0~1 分;(5)治疗前血红蛋白 $\geq 90$  g/L,中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9$ /L,PLT $\geq 100 \times 10^9$ /L;总胆红素 $< 1.5 \times$ 正常范围上限,ALT 和 AST $\leq 2.5 \times$ 正常范围上限,血肌酐 $\leq 1.25 \times$ 正常范围上限,国际标准化比值 $\leq 1.5 \times$ 正常范围上限,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) $\leq 1.5 \times$ 正常范围上限;(6)育龄期女性,用药前 7 d 进行妊娠试验,阴性方能入组,入组后,治疗期间及治疗结束后半年采用专业方法避孕。排除标准:(1)既往肿瘤史或合并其他恶性肿瘤;(2)合并有免疫系统相关疾病;(3)原发灶或淋巴结行手术治疗者(活检除外);(4)合并重要脏器功能障碍;(5)活动性肺结核患者,需抗感染治疗的急慢性感染患者。研究对象中男 15 例,女 5 例,发病年龄 22~80 岁,中位 43 岁, $\leq 60$  岁 19 例, $> 60$  岁 1 例;Ann Arbor 分期 I 期 14 例,II 期 6 例;LDH 水平正常 15 例,偏高 5 例;EBV DNA $\leq 500$  拷贝/mL(阴性)13 例, $> 500$  拷贝/mL(阳性)7 例,经 3 个周期诱导免疫化疗后,该 7 例阳性复查 EBV DNA 转阴; $\beta 2$  微球蛋白正常 13 例,偏高 7 例;初始无 B 症状 14 例,有 B 症状 6 例;PTI 阴性 2 例,阳性 18 例;NRI 评分 1 分 11 例,2 分 8 例,3 分 1 例;原发部位为鼻腔 17 例,韦氏环 3 例。所有研究对象自愿加入本研究,且签署知情同意书。本研究经贵州医科大学附属医院伦理委员会批准(审批号:FZ 2024-03-071)。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 治疗方案

治疗分为免疫化疗诱导期及同期免疫放疗期两个时期。(1)免疫化疗诱导期:PD-1 抗体联合 P-Gemox 方案治疗,每隔 14 d 重复给药,共给药 3 次。具体用法如下,PD-1 抗体为 200 mg 静脉滴注第 1 天;P-Gemox 方案为培门冬酶 3 000 IU/m<sup>2</sup> 肌内注射第 2 天,吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 2 天,奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注第 2 天,3 个周期诱导免疫化疗结束后 2 周内,全面检查评价疗效。

#### 1.2.2 同期免疫放疗期

免疫诱导化疗结束后 2 周开始,主要为扩大受累野放疗+同期免疫 3 次,从放疗第 1 天起,每 14 天输注 1 次 PD-1 抗体,共输注 3 次。放疗采用容积调强弧形放射治疗(volume modulated arc therapy, VMAT)技术,6 MV, X 射线,标准处方剂量 50 Gy,分

割剂量 2 Gy/次, 1 次/d, 5 d/周; 最大剂量应在计划靶区体积(planning target volume, PTV)内, PTV 内的剂量分布在处方剂量 $\pm 5\%$ 范围内, 即标准处方剂量 95% PTV, 50 Gy/25 次/5 周。

### 1.2.3 疗效及毒性评价

3 个周期诱导免疫化疗后 2 周内行中期评估, 同期免疫放疗结束后 1 个月行治疗后评估, 主要研究终点: 中期完全缓解(complete remission, CR)率。次要研究终点: (1) 近期疗效。包括治疗后 CR 率、中期及治疗后客观缓解率(objective response rate, ORR),  $ORR = [CR + \text{部分缓解}(\text{partial response, PR})] / \text{总病例数} \times 100\%$ , 依据 2014 版 Lugano 评效标准评估。(2) 不良反应。化疗不良反应根据常见不良事件评价标准(common terminology criteria for adverse events, CTCAE) 5.0 评价, 放疗不良反应根据美国肿瘤放射治疗协作组织细则进行评估, 免疫治疗不良反应根据 2019 年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)免疫治疗毒性指南评估。(3) 血浆中 EBV DNA 拷贝数测定。采用 EBV 基因探针实时荧光定量逆转录-聚合酶链反应(real-time quantitative reverse transcription-PCR, qRT-PCR)法测定血浆 EBV DNA 拷贝数。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS27.0 软件进行数据分析, 计数资料以例数或百分比表示, 比较采用 Fisher 确切概率法, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效情况

20 例研究对象的中期及治疗后评估见表 1。

表 1 近期疗效情况[n(%), n=20]

| 项目  | 中期       | 治疗后       |
|-----|----------|-----------|
| CR  | 7(35.0)  | 19(95.0)  |
| PR  | 11(55.0) | 1(5.0)    |
| PD  | 2(10.0)  | 0         |
| SD  | 0        | 0         |
| ORR | 18(90.0) | 20(100.0) |

SD: 疾病稳定。

### 2.2 不同临床特征的中期疗效比较

不同临床特征的中期疗效比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 不同临床特征的中期疗效比较[n(%)]

| 项目    | CR+PR(n=18) | PD+SD(n=2) | P      |
|-------|-------------|------------|--------|
| 性别    |             |            | >0.999 |
| 男     | 13(72.2)    | 2(100.0)   |        |
| 女     | 5(27.8)     | 0          |        |
| 年龄    |             |            | >0.999 |
| ≤60 岁 | 17(94.4)    | 2(100.0)   |        |
| >60 岁 | 1(5.6)      | 0          |        |

续表 2 不同临床特征的中期疗效比较[n(%)]

| 项目             | CR+PR(n=18) | PD+SD(n=2) | P      |
|----------------|-------------|------------|--------|
| Ann Arbor 分期   |             |            | 0.521  |
| I 期            | 13(72.2)    | 1(50.0)    |        |
| II 期           | 5(27.8)     | 1(50.0)    |        |
| LDH 水平         |             |            | 0.447  |
| 正常             | 14(77.8)    | 1(50.0)    |        |
| 偏高             | 4(22.2)     | 1(50.0)    |        |
| EBV DNA        |             |            | 0.111  |
| 阴性             | 13(72.2)    | 0          |        |
| 阳性             | 5(27.8)     | 2(100.0)   |        |
| $\beta 2$ 微球蛋白 |             |            | >0.999 |
| 正常             | 12(66.7)    | 1(50.0)    |        |
| 偏高             | 6(33.3)     | 1(50.0)    |        |
| B 症状           |             |            | 0.521  |
| 无              | 13(72.2)    | 1(50.0)    |        |
| 有              | 5(27.8)     | 1(50.0)    |        |
| PTI            |             |            | >0.999 |
| 否              | 2(11.1)     | 0          |        |
| 是              | 16(88.9)    | 2(100.0)   |        |
| 原发部位           |             |            | >0.999 |
| 鼻腔             | 15(83.3)    | 2(100.0)   |        |
| 韦氏环            | 3(16.7)     | 0          |        |

SD: 疾病稳定。

### 2.3 不良反应发生情况

所有不良反应可控, 未导致治疗中断, 见表 3。

表 3 不良反应分类及分级[n(%), n=20]

| 项目          | 1/2 级     | 3/4 级    |
|-------------|-----------|----------|
| 血液系统        |           |          |
| WBC 减少      | 18(90.0)  | 2(10.0)  |
| 中性粒细胞绝对值减少  | 6(30.0)   | 12(60.0) |
| PLT 减少      | 11(55.0)  | 0        |
| 贫血          | 11(55.0)  | 5(25.0)  |
| 消化系统        |           |          |
| 恶心和呕吐       | 12(60.0)  | 0        |
| 便秘          | 5(25.0)   | 0        |
| 腹泻          | 5(25.0)   | 0        |
| ALT 升高      | 18(90.0)  | 0        |
| AST 升高      | 19(95.0)  | 0        |
| 总胆红素升高      | 2(10.0)   | 12(60.0) |
| ALB 降低      | 20(100.0) | 0        |
| 血清淀粉酶升高     | 1(5.0)    | 0        |
| 皮肤及黏膜       |           |          |
| 毛细血管增生      | 4(20.0)   | 0        |
| 过敏性皮炎       | 1(5.0)    | 0        |
| 心血管系统       |           |          |
| N 端脑利钠肽前体升高 | 4(20.0)   | 0        |

续表 3 不良反应分类及分级[n(%), n=20]

| 项目        | 1/2 级    | 3/4 级  |
|-----------|----------|--------|
| 心电图异常     | 4(20.0)  | 0      |
| ST-T 改变   | 3(15.0)  | 0      |
| QT 间期延长   | 1(5.0)   | 0      |
| 肌酸激酶升高    | 0        | 0      |
| 肌酸激酶同工酶升高 | 0        | 0      |
| 泌尿系统      |          |        |
| 肌酐升高      | 3(25.0)  | 0      |
| 内分泌系统     |          |        |
| 甲状腺功能减退   | 9(45.0)  | 0      |
| 甲状腺毒症状    | 1(5.0)   | 0      |
| 高甘油三酯血症   | 15(75.0) | 0      |
| 电解质紊乱     |          |        |
| 低钾血症      | 19(95.0) | 0      |
| 高钾血症      | 1(5.0)   | 0      |
| 低钠血症      | 17(85.0) | 0      |
| 放射性损伤     |          |        |
| 放射性皮炎     | 19(95.0) | 0      |
| 放射性口腔黏膜炎  | 17(85.0) | 1(5.0) |
| 口干        | 6(30.0)  | 0      |
| 咽痛和吞咽困难   | 18(90.0) | 0      |
| 其他        |          |        |
| 输液反应      | 1(5.0)   | 0      |
| APTT 延长   | 10(50.0) | 1(5.0) |

### 3 讨 论

本研究是首个对初治的早期高危鼻型 ENKTCL 在放化疗的基础上加入 PD-1 抗体的前瞻性研究,结果表明,对于早期高危患者,PD-1 抗体联合放化疗是一种有效且安全的治疗方法,PD-1 抗体在 P-Gemox 及放疗基础上提高了近期疗效,且无过度加重毒性。

PD-1 抗体已经在多种实体瘤中获得了有效、安全的证据<sup>[17-19]</sup>,但单用 PD-1 抗体疗效有限,这就提示了 PD-1 抗体联合其他手段治疗的必要性<sup>[20]</sup>。既往研究表明,放化疗可以刺激抗肿瘤免疫<sup>[21-22]</sup>,P-Gemox 具有免疫增强作用,但 P-Gemox 联合放疗对早期患者的生存改善有限<sup>[23-24]</sup>。通过前述机制,预计放化疗对免疫治疗存在促进作用,故设计了本研究。

本研究对比一线标准方案 P-Gemox 联合放疗,取得了较好的近期疗效。中期 ORR 为 90.0%,同期诱导免疫放疗后 ORR 为 100.0%,对比以往中国淋巴瘤协作组大型多中心研究<sup>[1]</sup>,该研究采用序贯化放疗,也对所有早期患者进行了 NRI 风险分层,在早期患者中,平均诱导化疗 4 个周期后 ORR 为 86.6%,放疗结束后 ORR 为 94.0%,与该研究相比,本研究中期评估及治疗后评估的 ORR 均有所升高,该研究的诱导免疫化疗后 CR 率为 44.8%,放疗后 CR 率 75.4%,而本研究的中期 CR 率(35.0%)与其相当,且

治疗后 CR 率(95.0%)更高。而其他一些 Gemox/P-Gemox 联合放疗治疗 I/II 期 ENKTCL 的 CR 率为 74.1%~83.2%,ORR 为 94.3%~96.0%<sup>[23-25]</sup>,但这几项研究未将低危组(NRI 评分=0 分)患者单独分析,本研究在早期高危患者的背景下,治疗结束后 CR 率与 ORR 均高于这些研究,证实了 PD-1 抗体联合放化疗治疗早期高危 ENKTCL 的可行性,为进一步研究 PD-1 抗体联合放化疗治疗早期高危 ENKTCL 提供了依据。

ENKTCL 与 EBV 感染相关,EBV 促进淋巴瘤中的 PD-L1 表达增多进而逃避免疫杀伤,血浆 EBV DNA 与肿瘤负荷相关,高 EBV DNA 与生存率呈负相关<sup>[7,11,26]</sup>,PD-1 抗体可以通过阻断 PD-1/PD-L1 相互作用增强抗肿瘤效应,可以通过监测血浆 EBV DNA 的变化来评估 PD-1 抗体疗效。研究表明,经 2~3 个周期化疗后,中期复查血浆 EBV DNA 检测不出患者预后明显优于血浆 EBV DNA 检测出的患者,治疗结束时可检测到的循环 EBV DNA 也预示着较差的长期预后<sup>[8,27-29]</sup>,本研究 7 例 EBV DNA 检测阳性,经 3 个周期诱导免疫治疗后均转阴,治疗结束后仍为阴性,另 13 例 EBV DNA 整个治疗过程中均阴性,加入 PD-1 抗体改善了高 EBV DNA 患者的生存率及预后,且与维持长期良好预后相关。

此外,不良反应也是临床关注的焦点,本研究在 P-Gemox 方案联合放疗基础上,未进一步过度加重治疗毒性,所有不良反应患者可耐受。20 例患者中大多数为 1/2 级不良反应,最常见 3/4 级不良反应为中性粒细胞绝对值减少(60.0%)、总胆红素升高(60.0%),与一项大型多中心研究相比<sup>[23]</sup>,本研究 3/4 级中性粒细胞绝对值减少所占比例稍高,该研究 3/4 级血液学毒性反应为中性粒细胞减少症(24.8%),考虑与该中心为单独化疗,而本研究为化疗联合免疫治疗相关。此外,本研究治疗周期为 14 d,而该研究治疗周期为 21 d,治疗周期缩短减少了机体恢复时间。放疗相关常见的不良反应为 1/2 级放射性皮炎(95.0%)、1/2 级咽痛和吞咽困难(90.0%)、3/4 级放射性口腔黏膜炎(5.0%),而其他中心放疗期间的放射性黏膜炎/口炎发生率为 97.0%,约 10.0%发生 3/4 级口腔黏膜炎,本研究在放疗期间加入 PD-1 抗体未加重放疗相关毒性。本研究最关注的免疫相关不良事件(immune related adverse event, irAE)<sup>[30]</sup>为 1/2 级甲状腺功能减退、1 级毛细血管增生、首次输注 PD-1 抗体时出现 2 级输液反应,经对症处理后均好转,治疗过程中无免疫相关心肌炎、胰腺炎、心律失常发生。PD-1 抗体未加重放化疗的不良事件进而导致治疗中断及更严重不良事件发生,安全性较高。

综上所述,PD-1 抗体 14 d 方案联合 P-Gemox 诱导免疫化疗+同期免疫根治性放疗,在早期 ENKTCL 患者中疗效尚佳,毒性可控,可在进一步的临床

研究中评估改善高危 ENKTCL 疗效,免疫治疗与其他治疗的疗效及安全性仍需进一步探索。在肿瘤精准治疗时代,还需要寻找及验证对免疫敏感的生物标志物。

## 参考文献

- [1] QI S N, YANG Y, ZHANG Y J, et al. Risk-based, response-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era; a China Lymphoma Collaborative Group study[J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(9):1047-1056.
- [2] TSE E, ZHAO W L, XIONG J, et al. How we treat NK/T-cell lymphomas[J]. *J Hematol Oncol*, 2022, 15(1):74.
- [3] LIU X, ZHANG L L, QU B L, et al. Evidence of cure for extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma with current treatment; an analysis of the CLCG database[J]. *Haematologica*, 2023, 108(9):2467-2475.
- [4] DE PÁDUA COVAS LAGE L A, MACHADO P P F, REICHERT C O, et al. High-dose extended-field radiotherapy plus chemotherapy improved survival in extranodal NK/T-cell lymphoma in a real-life setting; results from the multicenter T-cell Brazil Project[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):20557.
- [5] CHEN S Y, YANG Y, QI S N, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era; indication for prognostication and clinical decision-making[J]. *Leukemia*, 2021, 35(1):130-142.
- [6] QI S N, YANG Y, SONG Y Q, et al. First-line non-anthracycline-based chemotherapy for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma; a retrospective analysis from the CLCG[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):3141-3153.
- [7] COSTA R O, PEREIRA J, LAGE L, et al. Extranodal NK<sup>+</sup>/T-cell lymphoma, nasal type: what advances have been made in the last decade? [J]. *Front Oncol*, 2023, 13:1175545.
- [8] SHAFIEE A, SHAMSI S, KOHANDEL GARGARI O, et al. EBV associated T- and NK-cell lymphoproliferative diseases; a comprehensive overview of clinical manifestations and novel therapeutic insights[J]. *Rev Med Virol*, 2022, 32(4):e2328.
- [9] LI Y Q, LUO C L, JIANG J X, et al. Single-cell analysis reveals malignant cells reshape the cellular landscape and foster an immunosuppressive microenvironment of extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(36):e2303913.
- [10] KIMURA H, DE LEVAL L, CAI Q, et al. EBV-associated NK and T-cell lymphoid neoplasms[J]. *Curr Opin Oncol*, 2022, 34(5):422-431.
- [11] KATO S, HAMADA M, OKAMOTO A, et al. EBV<sup>+</sup> nodal T/NK-cell lymphoma associated with clonal hematopoiesis and structural variations of the viral genome[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(9):2138-2147.
- [12] TANG Q, CHEN Y, LI X, et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:964442.
- [13] FENG Y, FENG X, JING C, et al. The expression and clinical significance of programmed cell death receptor 1 and its ligand in tumor tissues of patients with extranodal nasal NK/T cell lymphoma[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):36.
- [14] XIONG J, CHENG S, GAO X, et al. Anti-metabolic agent pegaspargase plus PD-1 antibody sintilimab for first-line treatment in advanced natural killer T cell lymphoma [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):62.
- [15] TIAN X P, CAI J, XIA Y, et al. First-line sintilimab with pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin in advanced extranodal natural killer/T cell lymphoma (SPIRIT): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2024, 11(5):e336-344.
- [16] GAO Y, HE H, LI X, et al. Sintilimab (anti-PD-1 antibody) plus chidamide (histone deacetylase inhibitor) in relapsed or refractory extranodal natural killer T-cell lymphoma (SCENT): a phase I b/II study[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):121.
- [17] PANG K, SHI Z D, WEI L Y, et al. Research progress of therapeutic effects and drug resistance of immunotherapy based on PD-1/PD-L1 blockade [J]. *Drug Resist Updat*, 2023, 66:100907.
- [18] RECK M, REMON J, HELLMANN M D. First-line immunotherapy for non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(6):586-597.
- [19] TAWBI H A, SCHADENDORF D, LIPSON E

- J, et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in untreated advanced melanoma[J]. *New Engl J Med*, 2022, 386(1):24-34.
- [20] YI M, ZHENG X, NIU M, et al. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1):28.
- [21] WANG L, LYNCH C, PITRODA S P, et al. Radiotherapy and immunology[J]. *J Exp Med*, 2024, 221(7):e20232101.
- [22] LIU C, YANG M, ZHANG D, et al. Clinical cancer immunotherapy: current progress and prospects[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:961805.
- [23] ZHANG Y, MA S, CAI J, et al. Sequential P-GEMOX and radiotherapy for early-stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter study[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(11):1481-1490.
- [24] YOON S E, KIM W S. Promising clinical efficacy and acceptable safety profile of sequential P-GEMOX and radiotherapy for localized EN-KTL[J]. *Hematol Oncol*, 2022, 40(3):341-342.
- [25] WEI W, WU P, LI L, et al. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma[J]. *Hematology*, 2017, 22(6):320-329.
- [26] QIU L, SI J, KANG J, et al. A retrospective analysis of EBV-DNA status with the prognosis of lymphoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(20):5195-5201.
- [27] DÁVILA SALDANA B J, JOHN T, BONIFANT C, et al. High risk of relapsed disease in patients with NK/T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease outside of Asia[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(2):452-459.
- [28] JEONG S H. Extranodal NK/T cell lymphoma[J]. *Blood Res*, 2020, 55(Suppl. 1):63-71.
- [29] KIM S J, YOON S E, KIM W S. Treatment of localized extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: a systematic review[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1):140.
- [30] RAMOS-CASALS M, SISO-ALMIRALL A. Immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors[J]. *Ann Intern Med*, 2024, 177(2):17-32.

(收稿日期:2024-02-15 修回日期:2024-10-09)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 69 页)

- [24] CHOI W, MOON J H, CHOI H, et al. Trajectory of lung function in diabetic adults: a 16-year follow-up study of community-based prospective cohorts[J]. *Respirology*, 2024, 29(5):413-420.
- [25] KLEIN O L, KRISHNAN J A, GLICK S, et al. Systematic review of the association between lung function and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabet Med*, 2010, 27(9):977-987.
- [26] LEE J H, LEE H S, LEE Y J. Lung function as a predictor of incident type 2 diabetes in community-dwelling adults: a longitudinal finding over 12 years from the Korean genome and epidemiology study[J]. *Diabetes Metab*, 2020, 46(5):392-399.
- [27] LEE H Y, SHIN J, KIM H, et al. Association between lung function and new-onset diabetes mellitus in healthy individuals after a 6-year follow-up[J]. *Endocrinol Metab (Seoul)*, 2021, 36(6):1254-1267.
- [28] CHAMBERS J C, EDA S, BASSETT P, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites[J]. *Circulation*, 2001, 104(2):145-150.
- [29] KALHAN R, TRAN B T, COLANGELO L A, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age[J]. *PLoS One*, 2010, 5(7):e11431.
- [30] ZAIGHAM S, NILSSON P M, WOLLMER P, et al. The temporal relationship between poor lung function and the risk of diabetes[J]. *BMC Pulm Med*, 2016, 16(1):75.

(收稿日期:2024-06-17 修回日期:2024-09-16)

(编辑:唐 璞)