

LOP 化疗联合放疗治疗早期鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的临床分析

艾文彬¹ 敬前程¹

[摘要] 目的:探讨 LOP(门冬酰胺酶+长春新碱+地塞米松)化疗联合放疗治疗鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效及其安全性。方法:选取 2012-02—2016-02 期间收治的 60 例鼻 NK/T 细胞淋巴瘤患者为研究对象,将其分为 A 组和 B 组,每组各 30 例。所有患者采用联合化疗与调强适形放疗(IMRT)相结合的综合治疗方案。A 组化疗应用 LOP 方案,B 组采用 CHOP(环磷酰胺+吡柔比星+长春新碱+地塞米松)方案。比较 2 种不同诊疗方案的近期疗效、远期疗效以及不良反应情况。结果:60 例患者的临床表现主要包括鼻塞(81.67%),并伴有发热、头痛、鼻出血以及流涕等。病变累及 1 个部位者 41 例(68.33%),累及多个部位者 21 例(35.00%)。在总缓解率方面,A 组为 93.33%,B 组为 66.67%,A 组高于 B 组($P<0.05$)。在不良反应发生率方面,A 组在骨髓抑制、消化道反应、低蛋白反应方面的发生率均低于 B 组($P<0.05$)。随访 3 年,A 组共有 3 例患者死亡,B 组共有 11 例患者死亡,A 组的 3 年生存率高于 B 组($P<0.05$)。结论:相较于 CHOP+IMRT 方案,采用 LOP+IMRT 方案对鼻 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行治疗,其总缓解率和生存率更高,不良反应更低,值得推广。

[关键词] 鼻 NK/T 细胞淋巴瘤;化学治疗;调强适形放疗;安全性

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.10.022

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

Clinical observation of LOP chemotherapy combined with radiotherapy in the treatment of early nasal NK/T cell lymphoma

AI Wenbin JING Qiancheng

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanhua University, Hengyang, 421001, China)

Corresponding author: AI Wenbin, E-mail: awbyj@163.com

Abstract Objective: To investigate the efficacy and safety of LOP(asparaginase + vincristine + dexamethasone) chemotherapy combined with radiotherapy in patients with nasal NK/T cell lymphoma. **Method:** Sixty patients with nasal NK/T cell lymphoma admitted to our hospital from February 2012 to February 2016 were selected as the study subject. They were randomly divided into group A and group B, 30 cases in each group. All patients were treated with combined chemotherapy and IMRT(intensity modulated conformal radiotherapy). The LOP regimen was used in group A and the CHOP(cyclophosphamide + pirarubicin + vincristine + dexamethasone) regimen was used in group B. The short-term efficacy, long-term efficacy and adverse reactions of the two groups were compared. **Result:** The clinical manifestations of 60 patients mainly included nasal obstruction (81.67%), accompanied by fever, headache, nosebleed and runny nose. Forty-one patients(68.33%) had only one site of lesion, and 21 patients(35.00%) had multiple sites of lesions. In terms of total remission rate, it was significantly higher in group A than that in group B(93.33% vs. 66.67%, $P<0.05$). In terms of adverse reac-

¹南华大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科(湖南衡阳,421001)
通信作者:艾文彬,E-mail:awbyj@163.com

- [7] 李成文,田军. 汉化版 SNOT-22 对慢性鼻-鼻窦炎患者术后生活质量的短期评价[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2014,28(23):1828—1831.
- [8] LU D, MA E P, REN J, et al. Mandarin(Simplified) Chinese version of the voice activity and participation profile: adaptation and validation[J]. J Voice, 2019, 33:103—109.
- [9] SUKANEN O, SIHVO M, RORARIUS E, et al. Voice Activity and Participation Profile(VAPP)in assessing the effects of voice disorders on patients' quality of life: validity and reliability of the Finnish version of VAPP[J]. Logoped Phoniatr Vocol, 2007, 32:3—8.
- [10] FAVA G, PAOLILLO N P, OLIVEIRA G, et al. Cross-cultural adaptation of the Italian version of the voice activity participation profile[J]. Cogas, 2014, 26:252—255.
- [11] YU L, LU D, YANG H, et al. A comparative and correlative study of the Voice-Related Quality of Life(V-RQOL)and the Voice Activity and Participation Profile(VAPP) for voice-related quality of life among teachers with and without voice disorders[J]. Medicine(Baltimore), 2019, 98:e14491.

(收稿日期:2019-05-23)

tions, the incidence of bone marrow suppression, gastrointestinal reaction and low-protein reaction was significantly lower in group A than that in group B ($P < 0.05$). Three patients died in group A and 11 patients died in group B during the 3-year follow-up. The 3-year survival rate of group A was higher than that of group B ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with CHOP+IMRT regimen, the LOP+IMRT regimen for nasal NK/T-cell lymphoma patients resulted in higher overall remission rate, survival rate and lower adverse reactions, so it is worth in clinical promotion.

Key words nasal NK/T cell lymphoma; chemotherapy; intensity modulated conformal radiotherapy; safety

鼻 NK/T 细胞淋巴瘤是原发于鼻腔的恶性淋巴瘤^[1],也是一种特殊病理类型的淋巴瘤^[2]。鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的特点主要包括进展迅速、对化疗不敏感以及预后较差等^[3]。现有文献对鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的研究比较少,而且由于该病发病率较低,难以进行大型随机临床对照试验,故无标准治疗方案^[4]。目前,对该疾病的治疗主要以综合治疗为主,本研究重点对比分析 LOP 方案联合调强适形放疗(intensity modulated conformal radiotherapy, IMRT)方案的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012-02—2016-02 期间我院收治的 60 例鼻 NK/T 细胞淋巴瘤患者为研究对象,分为 A 组和 B 组,每组各 30 例。纳入标准:经病理学检查等被确诊为早期鼻 NK/T 细胞淋巴瘤;与我院签署知情同意书;有明确肿瘤靶区且预计生存期在半年以上。排除标准:已接受过放化疗;伴有肝肾等重要脏器疾病;Ⅲ、Ⅳ期鼻 NK/T 细胞淋巴瘤。A 组,男 21 例,女 9 例;年龄 25~62 岁,平均(36.56±1.98)岁。B 组,男 19 例,女 11 例;年龄 24~63 岁,平均(39.24±2.16)岁。2 组的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

所有患者均接受同期联合化疗与 IMRT 相结合的综合治疗方式。推荐化疗 4~6 个周期,放疗:累及野放疗剂量 46~54 Gy,每周 5 次,分割剂量为 1.8~2.0 Gy/d。

A 组应用 LOP 方案,第 1、3、5、7、9、11、13 天门冬酰胺酶 6 000 U/m² 静脉滴注;第 1、8 天长春新碱 1.4 mg/m² 静脉推注;第 1~7 天地塞米松 10 mg 静脉滴注。使用前,所有患者均使用天门冬酰胺酶 50 U 先做皮试,1 h 后观察,若出现过敏反应,用培门冬酶(2 500 U/m² 肌肉注射)代替;21 d 为 1

个疗程。

B 组采用 CHOP 方案,第 1 天环磷酰胺 750 mg/m²,第 1 天吡柔比星 50 mg/m² 静脉泵入,第 1 天长春新碱 1.4 mg/m² 静脉滴注,第 1~5 天地塞米松 10 mg/d 静脉滴注。

1.3 观察指标

对临床特点、近期疗效、远期疗效以及不良反应进行观察。其中,近期疗效采用国际淋巴瘤工作组制定的非霍奇金淋巴瘤治疗反应标准^[5]进行疗效判定,①完全缓解(CR):病灶完全消失,且维持时间在 1 个月以上;②部分缓解(PR):病灶体积缩小在 50%以上,且维持时间在 1 个月以上;③稳定(DR):病灶体积缩小在 25%~50%;④进展(PD):病灶体积增加在 25%以上,或出现新病灶。总缓解率=(①+②)/(①+②+③+④)×100%。远期疗效的统计主要选取的指标为 3 年生存率。不良反应主要包括骨髓抑制、消化道反应、低蛋白血症以及口腔黏膜反应。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件,在对近期疗效以及不良反应发生率进行统计分析的过程中,计数资料采用率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床特点分析

60 例患者中,临床表现主要为鼻塞(81.67%, 49/60),同时还表现为发热、头痛、鼻出血以及流涕等。发热大多表现为弛张热等,患者表现为鼻穿孔等。病变累及 1 个部位者 41 例(68.33%),累及多个部位者 21 例(35.00%)。

2.2 2 种不同诊疗方案的近期疗效比较

结合表 1 中的相关数据结果可知,在总缓解率方面,A 组为 93.33%,B 组为 66.67%,A 组高于 B 组($P < 0.05$)。

表 1 2 种不同诊疗方案的近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总缓解
A 组	30	13(43.33)	15(50.00)	1(3.33)	1(3.33)	28(93.33)
B 组	30	11(36.67)	9(30.00)	7(23.33)	3(10.00)	20(66.67)
χ^2	—	—	—	—	—	6.670
P	—	—	—	—	—	0.010

2.3 2 种不同治疗方案的不良反应比较

结合表 2 可知,在不良反应发生率方面,A 组在骨髓抑制、消化道反应、低蛋白血症方面的发生率均低于 B 组($P<0.05$),口腔黏膜反应与 B 组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 2 种不同治疗方案的不良反应比较 例(%)

组别	例数	骨髓抑制	消化道反应	低蛋白血症	口腔黏膜反应
A 组	30	15(50.00)	9(30.00)	8(26.67)	27(90.00)
B 组	30	24(80.00)	18(60.00)	17(56.67)	29(96.67)
χ^2	—	5.930	5.450	5.550	0.270
P	—	0.015	0.020	0.018	0.603

2.4 2 种不同治疗方案的生存期比较

所有患者随访截止 2019 年 1 月 31 日,中位随访时间为 21.36 个月。A 组共有 3 例患者死亡,B 组共有 11 例患者死亡。A 组 3 年生存率为 90%,B 组为 63.00%,A 组高于 B 组($\chi^2=5.964, P<0.05$)。

3 讨论

鼻 NK/T 细胞淋巴瘤是以血管中心性坏死为主要特点的淋巴瘤,其多发群体是亚洲人群和南美洲人群^[6]。该病具有很强的侵袭性,对化疗药物有较低的敏感性,同时,在生存期方面也比较短。因此,临床对此类疾病的预后效果非常关注^[7]。目前,在对此类疾病进行治疗的过程中,还没有标准的治疗方案^[4]。据相关报道显示,此类患者 5 年生存率在 30%~76%^[8-9]。为进一步改善此类患者的预后,本研究分析了 LOP 联合 IMRT 方案治疗后的临床表现、预后效果等。

本研究表明,60 例患者的临床表现主要包括鼻塞(81.67%),并伴有发热、头痛、鼻出血以及流涕等。病变累及 1 个部位者有 41 例(68.33%),累及多个部位者有 21 例(35.00%)。本研究中,男性患者多于女性患者,且平均年龄在 39 岁左右,因此应对这一年龄阶段人群中的男性给予更多关注。在不同诊疗方案的效果方面,本研究显示,A 组总缓解率为 93.33%,B 组为 66.67%,A 组高于 B 组($P<0.05$)。在不良反应发生率方面,A 组在骨髓抑制、消化道反应、低蛋白血症方面的发生率均低于 B 组($P<0.05$)。A 组口腔黏膜不良反应的发生率与 B 组差异无统计学意义($P>0.05$),发生率均在 90.00%以上。A 组共有 3 例患者死亡,B 组共有 11 例患者死亡,A 组 3 年生存率高于 B 组($P<0.05$)。由此可见,采用这一治疗方案,其近期效果和远期效果均比较显著,且在安全性方面也比较高。其中,远期效果主要选取的指标是 2 组患者的 3 年生存率,即存活率。结果显示,LOP 联合 IMRT 方案的远期效果更好。这主要是由于门冬

酰胺酶可将血清中的门冬酰胺进行水解,进而促使一些缺乏合成酶的肿瘤细胞缺少必要的氨基酸,从而起到抑制基因以及蛋白合成的作用,进而具有抗肿瘤的作用。这是目前治疗此类疾病的一线治疗方式,但其会产生过敏反应,如皮疹等。长春新碱在临床应用的过程对细胞免疫有着较强的抑制作用,并能够抑制血小板抗体的产生,因而能够起到延长血小板寿命的作用。地塞米松的作用主要有抗炎和免疫抑制等。其中,免疫抑制作用主要包括延迟性过敏反应以及减少 T 淋巴细胞等。IMRT 是集放射技术、医学影像技术、计算机技术以及放射物理为一体的技术。因此,在多种方式的协同作用下,采用这一联合治疗方案不仅可提高疗效,同时还能起到保护周围正常组织、器官的作用^[10]。黄韵红等^[11]对比分析了与本研究同样的诊疗方案,并取得了与本研究一致的研究成果。

综上,相较于 CHOP 联合 IMRT 方案,采用 LOP 联合 IMRT 方案治疗鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的总缓解率和生存率更高,不良反应更低,值得推广。

参考文献

- [1] 王雨晴,邓窈窕,张杰,等. 结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤首发症状与征与预后的关系[J]. 肿瘤研究与临床, 2018,30(5):293-295.
- [4] YAMAGUCHI M, SUZUKI R, OGUCHI M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type[J]. Blood, 2018,131:2528-2540.
- [5] LAHOUD O B. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplant in older patients with lymphoma[J]. Am J Hematol, 2018,6:40-46.
- [6] 徐成,陈洁平,田小波,等. 85 例结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤治疗及预后的回顾性观察[J]. 第三军医大学学报, 2018,16(8):723-727.
- [7] 丁志燕,黄彩虹,杨家佳,等. 鼻腔自然杀伤/T 细胞淋巴瘤患者临床病理分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(3):193-196.
- [8] 李亚妮,王小娟,梁树辉,等. 肠道结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床特点及预后[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 11(1):91-95.
- [9] 夏林,蒋成义. 鼻腔结外型 NK/T 细胞淋巴瘤治疗进展[J]. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 41(2): 114-116.
- [10] FEI Q, WEI H W, XIAO H H, et al. Phase II study of first-line intensity modulated radio therapy(IMRT) followed by gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin for high-risk early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: the GREEN study[J]. Int J Radiation Oncol Biol Physics, 2018,102:61-70.
- [11] 黄韵红,赵景辉,张盈,等. LOP 方案同步联合 IMRT 治疗早期鼻 NK/T 细胞淋巴瘤的临床观察[J]. 中华医学杂志, 2017,97(6):447-449.

(收稿日期:2019-06-10)