

GLIDE 方案治疗初发进展期及复发难治性 结外鼻型NK/T 细胞淋巴瘤的疗效评估

季杰 向兵 刘志刚 贾永前 朱焕玲 牛挺 潘峻 常红
黄杰 吴保 李建军 何川 马洪兵 唐韞 董天 刘霆

【摘要】 目的 研究GLIDE(吉西他滨、门冬酰胺酶、异环磷酰胺、地塞米松、依托泊苷)方案治疗初发进展期及复发难治性结外鼻型NK/T 细胞淋巴瘤(ENKL)患者的有效性及安全性。方法 纳入2010年3月至2016年3月收治的初发进展期及复发难治性ENKL患者42例,给予GLIDE方案化疗,中位疗程数为3(2~6)个,评估化疗结束后缓解率及早期(2个疗程后)缓解率,采用Kaplan-Meier方法统计无进展生存(PFS)及总生存(OS),同时采用Cox回归方法进行多因素分析,寻找影响患者PFS及OS的独立预后因素。结果 31例(73.8%)患者达到完全缓解(CR),其中22例(52.4%)为早期CR,31例CR患者中14例接受序贯自体造血干细胞移植(ASCT)。1年PFS与OS率分别为65.6%和82.7%,4年PFS与OS率分别为48.2%和63.1%,中位OS时间未达到,中位PFS时间为30.5个月。多因素分析提示美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG评分)0~1分以及CR后序贯ASCT为减少复发、延长患者生存有利因素。结论 GLIDE方案能够有效治疗初发进展期及复发难治性ENKL,ECOG评分0~1分及CR后序贯ASCT治疗是患者获得较长PFS和OS时间的独立预后因素。

【关键词】 淋巴瘤, 结外NK-T细胞; 造血干细胞移植; 抗肿瘤联合化疗方案

Efficacy of GLIDE chemotherapy for patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal natural killer cell lymphoma Ji Jie, Xiang Bing, Liu Zhigang, Jia Yongqian, Zhu Huanlin, Niu Ting, Pan Ling, Chang Hong, Huang Jie, Wu Yu, Li Jianjun, He Chuan, Ma Hongbin, Tang Yun, Dong Tian, Liu Ting. Department of Hematology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China

Corresponding author: Liu Ting, Email: liuting@scu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy of gemcitabine, asparaginase, ifosfamide, dexamethasone and etoposide (GLIDE) combination for patients with newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory extranodal natural killer cell lymphoma (ENKL). **Methods** Forty-two newly diagnosed advanced-stage or relapsed/refractory ENKL were enrolled from March 2010 to March 2016. Patients were treated with GLIDE for median 3 (2-6) cycles. Complete response (CR) rate, early CR (after 2 cycles) rate were evaluated after all treatment finished. Progression free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed by Kaplan-Meier method and multivariate by Cox proportional hazards models. **Results** Thirty-one (73.8%) patients achieved CR with 22 (52.4%) in early CR after 2 cycles of GLIDE, and 14 underwent autologous stem cell transplantation (ASCT) after achieved CR. One year PFS and OS were 65.6% and 82.7%, 4 year PFS and OS were 48.2% and 63.1%, respectively, with a median PFS of 30.5 months. Multivariate analysis indicated ECOG score 0-1 and ASCT after CR were independent prognostic factors for less relapse and longer survival. **Conclusion** GLIDE is an effective regimen for newly diagnosed advanced-stage and relapsed/refractory ENKL.

【Key words】 Lymphoma, extranodal NK-T cell; Hematopoietic stem cell transplantation; Antineoplastic combined chemotherapy protocols

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(ENKL)虽然较为少见,但在结外淋巴瘤中约占30%^[1]。ENKL主要侵犯鼻咽、鼻窦区域,也可以累及皮肤软组织、消化道和骨髓^[2-4]。肿瘤细胞常常表达多药耐药(MDR)1基因^[5],对CHOP等含蒽环类抗生素的化疗方案不敏感^[6-7]。初诊时大多为I/II期,这种局限性ENKL给予患者含有门冬酰胺酶的化疗方案联合局部放疗,其长期生存率在70%以上^[8-10]。而进展期(III/IV期)ENKL则往往表现为高度侵袭性,即使给予患者门冬酰胺酶为基础的化疗方案,其长期生存率仍仅有30%^[11-12]。我们联合吉西他滨、门冬酰胺酶、异环磷酰胺、地塞米松及依托泊苷(GLIDE方案)治疗初发进展期及复发难治性ENKL患者,前期临床研究的中期分析显示该方案具有较好的治疗效果,完全缓解(CR)率达到57.1%,3年总生存(OS)率达到56.0%^[13]。本研究致力于纳入更多病例,进一步验证GLIDE方案的有效性。近年来自体造血干细胞移植(ASCT)已成为高危组淋巴瘤患者巩固治疗的选择之一,针对GLIDE方案化疗后获得CR并且具备移植条件的ENKL患者,我们也将ASCT作为其备选治疗。

病例与方法

1. 纳入标准:①符合WHO 2008年淋巴瘤组织造血肿瘤诊断标准;②年龄>15岁;③主要脏器功能满足以下要求:总胆红素 \leq 2倍正常参考值上限;丙氨酰转移酶及门冬氨酸转移酶 \leq 2.5倍正常参考值上限;肌酐清除率 \geq 50 ml/min;④美国东部肿瘤协作组体能状态评分(ECOG评分) \leq 3分。

2. 排除标准:①未控制的感染;②孕妇及哺乳期妇女;③对实验用药过敏或不耐受者;④依从性差。

3. 治疗方案:用药方案及剂量见表1。每4周完成1个疗程治疗。应用GLIDE方案时辅以G-CSF(5 μ g/ml,第6天起)。新的疗程开始前应满足中性粒细胞绝对计数(ANC) \geq 2 \times 10⁹/L、PLT \geq 80 \times 10⁹/L、非血液学不良反应降至2级以下,否则治疗顺延1周。CR者采集造血干细胞并序贯ASCT。CR后不具备移植条件者,完成4~6个疗程GLIDE方案化疗。

4. 疗效和安全性评估:每完成2个疗程治疗参照Deauville标准进行1次PET/CT评估。不良事件分级参照CTCAE 3.0版标准。

5. 随访:治疗结束后第1年每3个月随访1次,

第2年每6个月随访1次,此后每年随访1次。通过电话及病历查阅方式进行随访。随访截止日期为2016年5月31日。

6. 统计学处理:无进展生存(PFS)时间定义为明确诊断至疾病进展、复发或死亡时间;总生存(OS)时间定义为明确诊断至死亡或末次随访时间。采用Kaplan-Meier方法描绘生存曲线,单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用Cox比例风险模型,双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表1 GLIDE方案用药剂量及时间

药物	使用剂量	使用时间
吉西他滨	800 mg/m ²	第1、5天
门冬酰胺酶	2 500 U/m ²	第4、11天
异环磷酰胺	1 000 mg/m ²	第1~3天
地塞米松	20 mg	第1~4天
依托泊苷	100 mg/m ²	第1~3天

结 果

1. 一般资料:42例患者中男24例,女18例,中位年龄38(15~58)岁。初发者34例(81.0%),复发难治者8例(19.0%)。有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者27例(64.3%)。LDH升高者26例(61.9%)。国际预后指数(IPI)评分0~1、2、3、4~5分者分别为2例(4.7%)、13例(31.0%)、15例(35.7%)、12例(28.6%)。EBV-DNA<100拷贝/ml者12例(28.6%),>100拷贝/ml者25例(59.5%),未检查5例(11.9%)。

2. 疗效:42例患者中,31例(73.8%)获得CR[其中22例(52.4%)在治疗早期(2个疗程)即达CR],4例(9.5%)获得部分缓解(PR),6例(14.3%)疾病稳定(SD),1例(2.4%)疾病进展(PD)。总有效率(CR+PR)为83.3%。获得CR的31例患者中,14例接受了ASCT,截止至随访结束,仅1例复发。

3. 生存情况:至随访截止,中位随访时间为13(3.3~77.0)个月。1年OS率为82.7%,PFS率为65.6%;4年OS率为63.1%,PFS率为48.2%,中位OS时间未达到,中位PFS时间为30.5个月(图1)。

4. 影响患者生存的预后因素分析:单因素分析包括年龄、性别、入组时的疾病状态、B症状、ECOG评分、LDH、结外病灶数目、IPI评分、EBV-DNA、早期(2个疗程)CR以及ASCT对预后的影响。结果显示ECOG评分 \leq 1(PFS: $P=0.021$; OS: $P=0.002$)、IPI评分 \leq 2(PFS: $P=0.023$; OS: $P=0.016$)、早期CR

讨 论

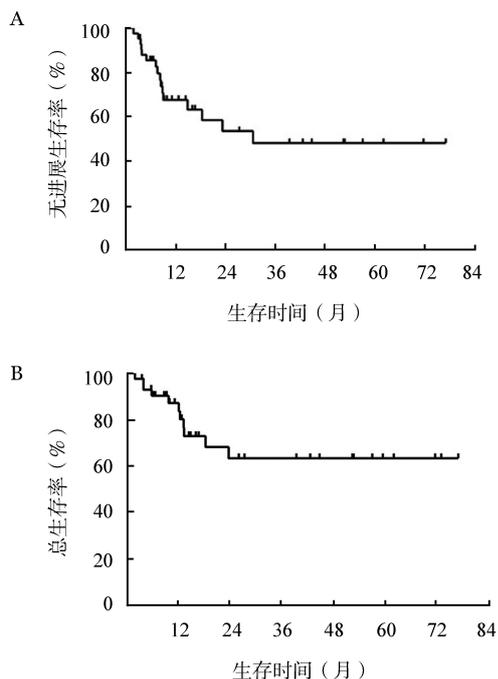


图1 42例结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者的无进展生存(A)和总生存(B)曲线

(PFS: $P=0.003$; OS: $P=0.002$) 以及 ASCT (PFS: $P=0.004$; OS: $P=0.031$) 与降低疾病复发及患者死亡有关(表2、图2)。将以上4项纳入Cox比例风险模型进行多因素分析,结果显示, ECOG评分高(PFS: $HR=4.321$, 95% CI 1.127~16.572, $P=0.033$; OS: $HR=46.254$, 95% CI 2.150~993.190, $P=0.014$) 是影响患者疾病进展和死亡的独立危险因素, CR后序贯ASCT (PFS: $HR=0.058$, 95% CI 0.007~0.495, $P=0.009$; OS: $HR=0.019$, 95% CI 0.001~0.596, $P=0.024$) 是提高患者PFS和OS率的独立预后指标。

5. 不良事件: 42例患者总共完成133个疗程化疗, 中位疗程数为3(1~6)个。骨髓抑制是最常见的不良反应, 4级中性粒细胞减少、血小板减少、贫血的发生率分别为46.6%(62/133)、28.6%(38/133)和5.3%(7/133)。粒细胞减少性发热是最常见的非血液学不良反应, 发生率为30.8%(41/133), 其他非血液学不良反应包括轻度的肝功能损害、腹泻与黏膜炎, 未见肾脏及心脏相关的不良反应。4级血液学不良反应导致25个疗程(18.8%)的第5天吉西他滨化疗被中止。3个疗程(2.3%)出现4级低纤维蛋白原血症, 无出血表现, 经纤维蛋白原输注后均好转。2例患者死于治疗相关不良反应(感染)。14例ASCT患者均未发生治疗相关死亡。1例患者因门冬酰胺酶过敏停用该药。

不同于局限期ENKL, 进展期ENKL的治疗迄今仍十分棘手。既往的研究结果显示, 含门冬酰胺酶化疗方案的有效率(CR+PR)仅为50%~59%, CR率28%~33%, 中位生存时间10.6个月^[11-12]。被认为颇有前景的SMILE方案(甲氨蝶呤、异环磷酰胺、依托泊苷、地塞米松、左旋门冬酰胺酶)治疗进展期ENKL的CR率达40%, 1年PFS率达45%^[14]。但其疗效并没有在后续的临床试验中得到很好的重复^[12,15], 治疗不良反应也备受关注^[16]。但是SMILE方案后大剂量化疗联合ASCT能够获得较好的生存, 这一点提示我们通过提高化疗强度追求CR可能是改善预后的重要因素。在我们的研究中, 经过2~6个疗程GLIDE方案化疗, 78.3%的患者获得CR, 其中早期CR率高达52.4%。高缓解率及缓解速度带来患者复发率明显降低和生存期明显延长。为了巩固GLIDE方案的疗效, 14例CR者接受了序贯ASCT, 长期随访中仅1例复发, 4年OS和PFS率均超过80%。虽然入组病例数及随访时间有限, 但研究结果仍强烈提示对于进展期ENKL而言, 高强度化疗争取CR并联合ASCT, 仍然有望成为提高患者长期生存率的治疗策略。

在改善ENKL预后的同时, 化疗强度的提高不可避免地伴随着不良反应的增加。GLIDE方案化疗后4级粒细胞减少发生率为46.6%, 血小板减少发生率为28.6%, 粒细胞减少性发热发生率为30.8%。虽然与SMILE方案相比, GLIDE方案的重度血液学不良反应发生率已经明显降低, 但仍有2例患者出现治疗相关死亡。同时, 血液学不良反应也是导致患者不能完成第5天用药以及化疗周期不能如期进行的主要原因。如何降低治疗相关不良反应是我们今后研究的方向, 包括调整化疗药物剂量和用法以及增强支持治疗。

与既往的其他研究结论相似, 在初发进展期及复发难治性ENKL患者的预后因素分析中, 诊断时患者的体能状态以及疾病的严重程度是影响预后的两大重要因素。早期CR反映了肿瘤细胞对GLIDE方案更为敏感, 尽早进入ASCT环节是改善这部分患者预后的关键。对于早期无法获得CR的患者, 是否需要根据评估结果调整后续治疗方案, 值得更进一步研究。预后因素分析中, 我们并没有发现诊断时EBV感染状态对治疗反应($P=0.488$)、疾病进展($P=0.463$)或患者生存($P=0.607$)存在影响。

表2 影响结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者无进展生存(PFS)及总生存(OS)的单因素分析(% , $\bar{x} \pm s$)

变量	例数	4年OS		4年PFS	
		率	P值	率	P值
年龄			0.988		0.482
<50岁	34	63.7±10.1		45.7±10.9	
≥50岁	8	58.3±25.1		58.3±25.1	
性别			0.499		0.495
男	26	69.1±12.6		59.3±11.7	
女	16	56.6±13.8		38.7±14.4	
疾病状态			0.547		0.966
初发	34	59.6±11.3		45.6±12.1	
复发难治	8	71.4±17.1		50.0±17.7	
B症状			0.227		0.618
有	27	56.6±11.5		46.4±17.8	
无	15	77.4±15.2		49.3±11.7	
ECOG评分			0.002		0.021
0~1分	27	79.4±9.4		58.0±11.9	
≥2分	15	23.7±18.6		25.0±19.0	
LDH			0.010		0.058
正常	16	92.3±7.4		66.5±15.0	
升高	26	42.1±13.1		33.6±12.6	
结外病灶			0.882		0.830
0~1个	16	66.1±12.5		48.8±14.8	
≥2个	26	58.8±14.2		45.9±13.7	
IPI评分			0.016		0.023
1~2分	16	92.9±6.9		63.7±17.9	
≥3分	26	45.5±12.6		38.9±11.9	
EBV-DNA			0.258		0.419
<100/ml	12	75.8±15.6		44.2±21.1	
≥100/ml	25	53.6±12.3		42.9±11.9	
疗效			<0.001		<0.001
完全缓解	32	56.2±11.8		56.2±11.8	
部分缓解	4	37.5±28.6		37.5±28.6	
稳定/进展	6	0		0	
早期缓解			0.002		0.003
有	26	77.3±11.8		74.8±11.4	
无	16	37.8±14.3		11.1±10.0	
自体造血干细胞移植			0.031		0.004
是	14	83.3±15.2		83.3±15.2	
否	28	52.6±11.5		32.9±10.9	

(数据未在本研究结果中展示)。也许EBV-DNA的动态监测,尤其是治疗期间或治疗随访中EBV-DNA不能转阴或转阴后再次复燃更具有预后价值。在本研究中我们未发现患者入组时疾病状态(初诊进展期或是复发难治)对其PFS和OS的影响(P值分别为0.966和0.547)。8例复发难治性ENKL患者中,7例既往接受过含门冬酰胺酶方案的化疗,提示门冬酰胺酶可能与GLIDE方案中的其他药物(如吉西他滨、依托泊苷)存在协同作用。我们未发现患者性别和年龄对预后的影响。尽管没有纳入60岁以上人群,预后因素分析也没有发现>50岁是独立的不良预后因素。

综上,GLIDE方案在治疗初发进展期及复发难治性ENKL患者中有确切疗效,获得CR后序贯ASCT能减少疾病复发,延长患者生存。但仍需警惕该方案带来的治疗相关不良反应,加强支持治疗。

参考文献

[1] Yang QP, Zhang WY, Yu JB, et al. Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution [J]. Diagn Pathol, 2011, 6: 77. doi: 10.1186/1746-1596-6-77.

[2] Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treat-

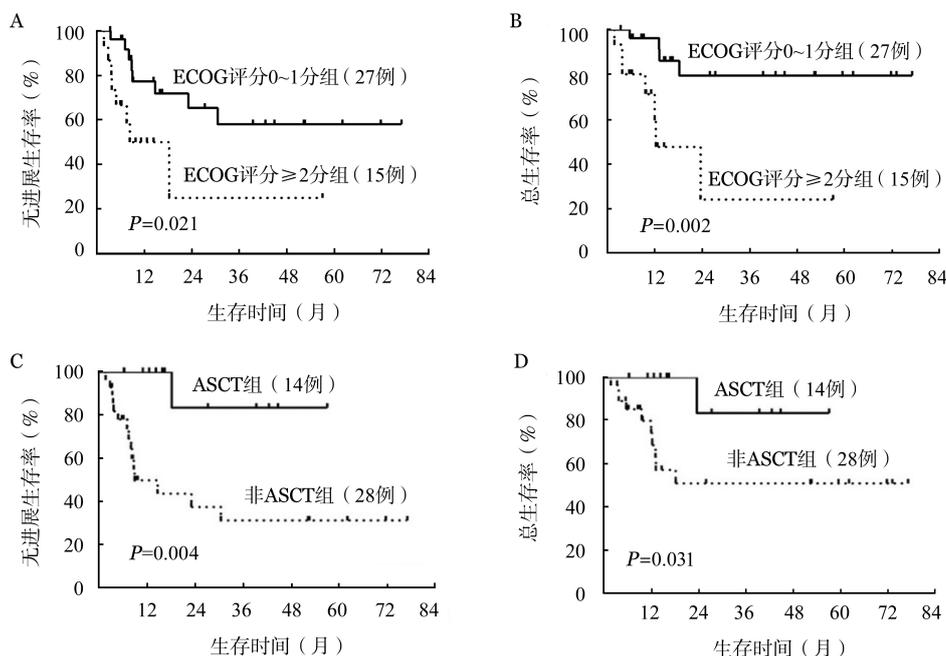


图2 ECOG评分(A、B)、自体造血干细胞移植(ASCT)(C、D)对结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者无进展生存及总生存的影响

- ment[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 54-63.
- [3] Lee J, Suh C, Park YH, et al. Extranodal natural killer T-cell lymphoma, nasal-type: a prognostic model from a retrospective multicenter study[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(4): 612-618. doi: 10.1200/JCO.2005.04.1384.
- [4] Siu LL, Chan JK, Kwong YL. Natural killer cell malignancies: clinicopathologic and molecular features[J]. *Histol Histopathol*, 2002, 17(2): 539-554.
- [5] Egashira M, Kawamata N, Sugimoto K, et al. P-glycoprotein expression on normal and abnormally expanded natural killer cells and inhibition of P-glycoprotein function by cyclosporin A and its analogue, PSC833[J]. *Blood*, 1999, 93(2): 599-606.
- [6] 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.
- [7] Vose J, Armitage J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25): 4124-4130. doi: 10.1200/JCO.2008.16.4558.
- [8] Yang Y, Zhu Y, Cao JZ, et al. Risk-adapted therapy for early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: analysis from a multicenter study[J]. *Blood*, 2015, 126(12): 1424-1432. doi: 10.1182/blood-2015-04-639336.
- [9] Kim TM, Kim DW, Kang YK, et al. A phase II study of ifosfamide, methotrexate, etoposide, and prednisolone for previously untreated stage I/II extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: a multicenter trial of the Korean Cancer Study Group [J]. *Oncologist*, 2014, 19(11): 1129-1130. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0305.
- [10] Kim JY, Lee SW, Lee JH, et al. Stage IE/IIe extranodal NK/T-cell lymphoma arising in the nasal cavity: analysis of CT findings and their prognostic value [J]. *Clin Radiol*, 2013, 68(7): e384-390. doi: 10.1016/j.crad.2012.11.023.
- [11] Wang YQ, Yang Y, Zhuo HY, et al. Trial of LVDP regimen (L-asparaginase, etoposide, dexamethasone, and cisplatin, followed by radiotherapy) as first-line treatment for newly diagnosed, stage III/IV extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 435. doi: 10.1007/s12032-014-0435-4.
- [12] Kim SJ, Park S, Kang ES, et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(1): 71-78. doi: 10.1007/s00277-014-2171-4.
- [13] Ji J, Liu T, Xiang B, et al. A study of gemcitabine, l-asparaginase, ifosfamide, dexamethasone and etoposide chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed or refractory extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(12): 2955-2957. doi: 10.3109/10428194.2014.907894.
- [14] Yamaguchi M, Kwong YL, Kim WS, et al. Phase II study of SMILE chemotherapy for newly diagnosed stage IV, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T-cell lymphoma, nasal type: the NK-Cell Tumor Study Group study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(33): 4410-4416. doi: 10.1200/JCO.2011.35.6287.
- [15] Yang L, Liu H, Xu XH, et al. Retrospective study of modified SMILE chemotherapy for advanced-stage, relapsed, or refractory extranodal natural killer (NK)/T cell lymphoma, nasal type [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(4): 720. doi: 10.1007/s12032-013-0720-7.
- [16] Chan A, Tang T, Ng T, et al. To SMILE or not: supportive care matters [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(9): 1015-1016. author reply 1016-1017. doi: 10.1200/JCO.2011.40.7098.

(收稿日期:2016-06-20)

(本文编辑:刘志红)