

# PEMD 方案治疗初治早期非上呼吸道消化道或晚期 ENKTL 患者的有效性及安全性分析

张心怡 杜凯欣 申浩睿 吴佳竹 李悦 尹华 王莉 梁金花 李建勇 徐卫

南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)血液科,南京 210029

通信作者:梁金花,Email:liangjinhua1990@126.com

DOI:10.3760/cma.j.cn121090-20241120-00463

**【摘要】 目的** 探讨 PEMD(培门冬酶+依托泊苷+甲氨蝶呤+地塞米松)方案治疗初治早期非上呼吸道消化道或晚期结外 NK/T 细胞淋巴瘤(ENKTL)患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析纳入 2016 年 1 月至 2022 年 12 月于南京医科大学第一附属医院血液科诊断为初治早期非上呼吸道消化道或晚期 ENKTL,且接受 PEMD 方案诱导化疗的 38 例患者。采用 Kaplan-Meier 法计算无进展生存(PFS)和总生存(OS)率,采用 Log-rank 检验比较组间生存差异,进行生存和预后因素分析。**结果** 男 30 例(78.9%),女 8 例(21.1%);中位年龄 48(26~72)岁。7 例(18.4%)年龄>60 岁,7 例(18.4%)美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分>1 分,20 例(52.6%)LDH 水平升高,37 例(97.4%)出现鼻部以外的结外组织受累,37 例(97.4%)Ann Arbor 分期为 III~IV 期。患者中位治疗 5(1~6)个周期,中位随访时间为 60(24~101)个月。所有患者治疗结束时的总有效率为 52.7%。2 年和 4 年的 PFS 率分别为 34.2%(95% CI 22.0%~53.2%)和 25.5%(95% CI 14.7%~44.4%),2 年及 4 年 OS 率分别为 50.0%(95% CI 36.4%~68.7%)及 45.5%(95% CI 31.4%~65.7%)。ECOG 体能评分>1 分[HR=3.711(95% CI 1.494~9.218),P=0.005]、骨髓浸润[HR=2.251(95% CI 1.026~4.938),P=0.043]及 PINK-E 评分 3~5 分[HR=2.350(95% CI 1.009~5.476),P=0.048]为 PFS 的危险因素,多因素分析 ECOG 体能评分>1 分为 PFS 的独立危险因素[HR=7.971(95% CI 2.222~28.591),P=0.001]。安全性评估显示,主要的不良反应为贫血(31 例,81.6%)。**结论** PEMD 方案对治疗初治早期非上呼吸道消化道或晚期 ENKTL 患者是安全有效的。

**【关键词】** 淋巴瘤,结外 NK/T 细胞; 培门冬酶; 生存分析

**基金项目:** 国家自然科学基金(82200887、82370194);江苏省科技厅项目(BK20220716、BE2023780);中国博士后科学基金(2022M7114034、2023M741463)

## Efficacy and safety of PEMD regimen in newly diagnosed early-stage non-upper respiratory digestive tract or advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma

Zhang Xinyi, Du Kaixin, Shen Haorui, Wu Jiazhu, Li Yue, Yin Hua, Wang Li, Liang Jinhua, Li Jianyong, Xu Wei

The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University (Department of Hematology, Jiangsu Province Hospital), Nanjing 210029, China

Corresponding author: Liang Jinhua, Email: liangjinhua1990@126.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of the pegaspargase, etoposide, methotrexate, and dexamethasone (PEMD) regimen in patients with early-stage nonupper respiratory digestive tract or advanced extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL). **Methods** This retrospective analysis included 38 patients with newly diagnosed early-stage non-upper respiratory digestive tract or advanced ENKTL who received PEMD regimen for induction chemotherapy at the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2016 to December 2022. Survival outcomes and prognostic factors were examined by Kaplan-Meier, and the Log-rank test was used to compare survival. **Results** The study population had a median age of 48 years (range, 26 - 72 years) and included 30 males (78.9%) and 8 females (21.1%). 7 patients' age >60 years (18.4%). The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score was >1 in 7 patients (18.4%); 20 patients (52.6%) had elevated lactate dehydrogenase levels; and 37 patients (97.4%) exhibited extranodal

involvement. Using the Ann Arbor staging system, 37 patients (97.4%) were classified as stage III - IV. The median number of treatment cycles was 5 (1 - 6), and the median follow-up duration was 60 months (24 - 101 months). Interim efficacy assessment revealed an overall response rate of 52.7%. At 2 and 4 years, the progression-free survival (PFS) rates were 34.2% (95% CI 22.0% - 53.2%) and 25.5% (95% CI 14.7% - 44.4%), respectively, and the overall survival rates were 50.0% (95% CI 36.4% - 68.7%) and 45.5% (95% CI 31.4% - 65.7%), respectively. The risk factors for worse PFS were ECOG performance score  $>1$  [ $HR=3.711$  (95% CI 1.494 - 9.218),  $P=0.005$ ]; bone marrow infiltration [ $HR=2.251$  (95% CI 1.026 - 4.938),  $P=0.043$ ]; and Prognostic Index for Natural Killer/T-Cell Lymphoma score of 3 - 5 [ $HR=2.350$  (95% CI 1.009 - 5.476),  $P=0.048$ ]. Multivariate analysis identified ECOG performance score  $>1$  as an independent risk factor for PFS [ $HR=7.971$  (95% CI 2.222 - 28.591),  $P=0.001$ ]. The main adverse effect was anemia in 31 patients (81.6%). **Conclusion** The PEMD regimen was safe and effective for patients with newly diagnosed early-stage non-upper respiratory digestive tract or advanced ENKTL.

**【Key words】** Lymphoma, extranodal NK/T cell; Pegaspargase; Survival analysis

**Fund program:** National Nature Science Foundation of China (82200887, 82370194); Jiangsu Science and Technology Department (BK20220716, BE2023780); China Postdoctoral Science Foundation (2022M7114034, 2023M741463)

结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤,在亚洲和拉丁美洲发病率较高,且70%以上的ENKTL患者为早期<sup>[1]</sup>。由于ENKTL表达高浓度的多药耐药P-糖蛋白,导致该疾病患者对蒽环类药物产生耐药。因此,ENKTL患者对以蒽环类药物为基础的方案,如CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案的反应较差<sup>[2]</sup>。目前,基于门冬酰胺酶的化疗方案被广泛应用于ENKTL患者的治疗,包括改良SMILE(地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+左旋门冬酰胺酶+依托泊苷)方案、P-GEMOX(培门冬酶+吉西他滨+奥沙利铂)方案和DDGP(地塞米松+顺铂+吉西他滨+培门冬酶)方案,这些方案在临床上显示出了一定的疗效,特别是在早期ENKTL患者中可获得长期生存,但早期非上呼吸道消化道或晚期患者预后仍然较差<sup>[3-4]</sup>。

本中心既往前瞻性探索了PEMD(培门冬酶+依托泊苷+甲氨蝶呤+地塞米松)方案在35例晚期ENKTL患者中的疗效和安全性<sup>[5]</sup>,总有效率(ORR)为75%(32/35)、完全缓解(CR)率为47%(15/35),4年无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率为44%(95% CI 25% ~ 63%)和51%(95% CI 32% ~ 70%)。本研究中,我们回顾性分析PEMD方案在本中心38例初治早期非上呼吸道消化道或晚期ENKTL患者中的有效性及安全性。

### 病例与方法

1. 病例:研究纳入2016年1月至2022年12月于南京医科大学第一附属医院血液科新诊断为ENKTL的38例患者。纳入标准如下:①根据2016年

世界卫生组织造血和淋巴组织肿瘤病理学分类诊断为ENKTL<sup>[6]</sup>;②Ann Arbor分期为早期非上呼吸道消化道或晚期;③接受PEMD方案进行诱导化疗,并进行有效评估;④人口统计学数据、基线临床特征和实验室检验资料完整。本研究经南京医科大学第一附属医院伦理委员会批准(伦理号:2022-SR-761)。

2. 资料收集:从医院电子病历系统收集了基线人口统计学数据和临床特征,包括性别、年龄、美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能评分、Ann Arbor分期、累及部位、PINK和PINK-E评分、实验室检查结果、影像学资料(治疗过程中所有<sup>18</sup>F-氟代脱氧葡萄糖PET-CT显像资料)。

3. 治疗方案:PEMD方案具体用药如下:甲氨蝶呤以3.0 g/m<sup>2</sup>的剂量在第1天静脉滴注,持续6 h;依托泊苷以100 mg/m<sup>2</sup>的剂量在第2至4天静脉滴注;地塞米松在第1至4天以40 mg的剂量静脉滴注;培门冬酶在第2天以2 500 U/m<sup>2</sup>的剂量肌肉注射。每3周为1个周期,拟进行4~6个周期的PEMD方案治疗。

4. 疗效评估:于以下时间点进行疗效评估:3个周期治疗结束后、末次治疗(4~6个周期)结束后、治疗结束后的2年内每3个月1次。疗效分为CR、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。ORR为CR率和PR率之和。

5. 安全性评价:根据《常见不良反应事件评价标准(CTCAE)》5.0版,对患者每个周期用药后发生的不良事件(AE)进行分级。

6. 随访:通过住院病历、门诊就诊记录和电话

对所有患者进行随访。随访截止日期为2024年11月8日。随访结局事件包括PFS和OS。OS期定义为从初始治疗至任何原因导致死亡或随访终点的时间。PFS期定义为从初始治疗至出现复发或进展的时间。

7. 统计学处理:患者的临床特征、疗效和AE等资料采用描述性统计分析,计数资料以例数(百分比)表示,计量资料以M(范围)表示。采用SPSS 26.0和GraphPad Prism 9软件进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法计算PFS和OS,组间比较采用Log-rank检验,单因素与多因素分析采用Cox等比例风险回归模型。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:38例患者的基线临床特征如表1所示,中位年龄48(26~72)岁。其中有2例患者因缺失基线EBV-DNA数据,无法进行基线EBV-DNA定性分析及PINK-E分层。在37例(97.4%)出现鼻部以外的结外受累患者中,胃肠道和骨是最常受累的部位,均为11例(30.6%);骨髓、肾上腺和皮下组织则各有10例(27.8%)患者受累;其次依次为肺(5例,15.5%)、女性生殖系统(5例,15.5%)、肾(4例,10.8%)、胰腺(4例,10.8%)、肌肉(4例,10.8%)、胸

表1 38例结外NK/T细胞淋巴瘤患者的基线临床特征

临床特征	例(%)
年龄>60岁	7(18.4)
男性	30(78.9)
ECOG体能评分>1分	7(18.4)
LDH>正常值	20(52.6)
鼻部以外结外组织受累	37(97.4)
骨髓浸润	11(28.9)
鼻型	21(55.3)
有远处淋巴结转移	24(63.2)
Ann Arbor分期为Ⅲ~Ⅳ期	37(97.4)
PINK评分	
0~1分	9(23.7)
2~4分	29(76.3)
PINK-E评分 <sup>a</sup>	
0~1分	3(8.3)
2分	11(30.6)
3~5分	22(61.1)
EBV-DNA阳性 <sup>a</sup>	28(77.8)

注 ECOG:美国东部肿瘤协作组;PINK:NK/T细胞淋巴瘤预后指数(年龄、Ann Arbor分期、原发部位、是否远处淋巴结受累);PINK-E:PINK+循环EBV-DNA是否阳性;EBV:EB病毒;<sup>a</sup>2例患者缺少EBV-DNA数据,拥有PINK-E评分及EBV-DNA数据的患者总数为36例

膜(3例,8.1%)及心脏(2例,5.4%),另有5例(15.5%)其他部位受累。

2. 疗效评价:患者接受PEMD方案中位治疗5(1~6)个周期。中位随访时间为60(24~101)个月。治疗结束后评估:ORR为52.7%,其中17例患者获得CR(44.7%),3例患者获得PR(7.9%)。在治疗结束时获得CR的17例患者中,仅3例患者接受了自体造血干细胞移植,4例患者治疗结束后接受放疗、1例患者治疗结束后口服西达本胺维持治疗、1例患者治疗结束后使用PD-1单抗维持治疗,其余患者因自身原因在治疗结束后未进行后续治疗(其中有4例患者在随访过程中出现PD后接受了二线方案治疗)。

3. 预后分析:38例患者的2年及4年PFS率分别为34.2%(95% CI 22.0%~53.2%)和25.5%(95% CI 14.7%~44.4%),2年及4年OS率分别为50.0%(95% CI 36.4%~68.7%)和45.5%(95% CI 31.4%~65.7%)。单因素分析,ECOG体能评分>1分[HR=3.711(95% CI 1.494~9.218), $P=0.005$ ]、骨髓浸润[HR=2.251(95% CI 1.026~4.938), $P=0.043$ ]及PINK-E评分3~5分[HR=2.350(95% CI 1.009~5.476), $P=0.048$ ]为PFS的危险因素(表2)。将单因素分析中与PFS显著相关的因素纳入多因素分析,结果显示ECOG体能评分>1分为PFS的独立危险因素[HR=7.971(95% CI 2.222~28.591), $P=0.001$ ]。

4. PEMD方案治疗ENKTL的安全性评估:如表3所示,PEMD方案最常见的血液学不良反应是贫血(31例,81.6%),最常见的非血液学不良反应为低白蛋白(21例,60.5%)。此外,最常见的3级以上不良反应为血小板减少(11例,28.9%)。

讨 论

在既往报道过的病例中,非上呼吸道消化道的ENKTL患者预后明显较差<sup>[3-4]</sup>,此类患者除在PET-CT上明确显示仅有局限侵犯外,均需要接受与晚期ENKTL患者相同的治疗<sup>[7]</sup>。ENKTL具有侵袭性强、易耐药、预后差等特点,近年来针对其治疗方案有诸多临床研究。目前,含门冬酰胺酶的化疗方案是ENKTL最有效的全身化疗方案<sup>[8]</sup>。其中,SMILE方案是当前研究较多的晚期ENKTL治疗方案<sup>[8-10]</sup>。在接受SMILE治疗的初治晚期及复发/难治ENKTL患者中,2个周期化疗后的ORR为79%、CR率为45%;但该方案的骨髓抑制明显,有92%的患者出



表 2 关于接受 PEMD 方案治疗的 38 例早期非上呼吸道消化道及晚期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者生存的单因素分析

临床特征	无进展生存		总生存	
	HR(95% CI)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄>60 岁	1.213(0.489 ~ 3.006)	0.677	1.224(0.358 ~ 4.180)	0.747
男性	0.459(0.190 ~ 1.093)	0.078	0.527(0.201 ~ 1.383)	0.193
ECOG 体能评分>1 分	3.711(1.494 ~ 9.218)	0.005	1.328(0.440 ~ 4.003)	0.615
LDH> 正常值	1.309(0.622 ~ 2.758)	0.478	1.081(0.449 ~ 2.604)	0.862
鼻部以外结外受累	-	0.439	-	0.368
骨髓浸润	2.251(1.026 ~ 4.938)	0.043	2.274(0.923 ~ 5.607)	0.074
鼻型	0.986(0.466 ~ 2.085)	0.970	0.681(0.283 ~ 1.639)	0.392
有远处转移	2.249(0.925 ~ 5.465)	0.074	2.485(0.898 ~ 6.877)	0.080
Ⅲ ~ Ⅳ期	-	0.439	-	0.555
PINK 评分 2 ~ 4 分	2.186(0.826 ~ 5.788)	0.115	2.443(0.712 ~ 8.378)	0.156
PINK-E 评分 3 ~ 5 分 <sup>a</sup>	2.350(1.009 ~ 5.476)	0.048	2.224(0.857 ~ 5.876)	0.100
EBV-DNA 阳性 <sup>a</sup>	2.020(0.758 ~ 5.385)	0.160	1.749(0.582 ~ 5.250)	0.319

注 PEMD:培门冬酶+依托泊苷+甲氨蝶呤+地塞米松;ECOG:美国东部肿瘤协作组;PINK:NK/T 细胞淋巴瘤预后指数(年龄、Ann Arbor 分期、原发部位、是否远处淋巴结受累);PINK-E:PINK+循环 EBV-DNA 是否阳性;EBV:EB 病毒;<sup>a</sup>2 例患者缺少 EBV-DNA 数据,拥有 PINK-E 评分及 EBV-DNA 数据的患者总数为 36 例;-:例数较少无法计算

表 3 接受 PEMD 方案治疗的 38 例早期非上呼吸道消化道及晚期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的不良反应[例(%)]

不良反应类型	不良反应	3 级以上不良反应
血液学不良反应		
贫血	31(81.6)	2(5.2)
白细胞减少	19(50.0)	6(15.8)
血小板减少	24(63.2)	11(28.9)
非血液学不良反应		
感染	11(28.9)	3(7.9)
低白蛋白	23(60.5)	4(10.5)
低纤维蛋白原	21(55.3)	3(7.9)
肝功能损害	7(18.4)	2(5.2)
肾功能损害	2(5.2)	1(2.6)
腹泻	1(2.6)	1(2.6)

注 PEMD:培门冬酶+依托泊苷+甲氨蝶呤+地塞米松

现了 4 级中性粒细胞减少症<sup>[10]</sup>。其他含门冬酰胺酶的方案,如 AspaMetDex(左旋门冬酰胺酶+甲氨蝶呤+地塞米松)、MEDA(甲氨蝶呤+依托泊苷+地塞米松+门冬酰胺酶)以及 P-GEMOX 方案也已用于初治晚期 ENKTL 患者<sup>[11-13]</sup>,DDGP、COPE-L(环磷酰胺+依托泊苷+长春新碱+泼尼松+门冬酰胺酶)、PD-1 单抗联合培门冬酶、PD-1 单抗联合 P-GEMOX 方案及 PD-1 单抗联合放疗也取得不错疗效<sup>[14-19]</sup>,其中信迪利单抗联合 P-GEMOX 方案的 ORR 为 100%,CR 率为 85%,2 年 PFS 率和 3 年 OS 率分别为 64% 和 76%<sup>[18]</sup>。

本中心既往前瞻性探索了 PEMD 方案在 35 例晚期 ENKTL 患者中的疗效和安全性,结果提示

PEMD 安全且有效<sup>[4]</sup>。因此,我们进一步探索 PEMD 方案在初治早期非上呼吸道消化道或晚期 ENKTL 患者的有效性及安全性。在本研究中,38 例患者接受 1 ~ 6 个周期的 PEMD 方案治疗后,ORR 为 52.7%,其 2 年及 4 年 PFS 率分别为 34.2%(95% CI 22.0% ~ 53.2%)及 25.5%(95% CI 14.7% ~ 44.4%),2 年及 4 年 OS 率分别为 50.0%(95% CI 36.4% ~ 68.7%)及 45.5%(95% CI 31.4% ~ 65.7%)。血液学不良反应是最常见的不良反应,非血液学不良反应主要表现为低白蛋白和低纤维蛋白原。以上提示 PEMD 方案对于治疗初治早期非上呼吸道消化道或晚期 ENKTL 患者具有一定的有效性,但整体的 ORR 和 4 年的 PFS 率和 OS 率低于前瞻性研究,主要可能与入组患者的临床特征更加高危有关。

近年来,研究者们还针对 ENKTL 的分子机制进行广泛研究,以求寻找更有效的治疗方案<sup>[20]</sup>。基于最新基因组测序(WGS/WES)、拷贝数变异(CNV)和转录组测序的联合研究显示,ENKTL 可以分为 3 种不同分子亚型,包括 TSIM、MB 和 HEA 亚型;临床前研究发现,TSIM 亚型患者对免疫抑制剂抗 PD1 抗体敏感、MB 亚型患者对高三尖杉酯碱敏感、HEA 亚型患者对组蛋白去乙酰化酶抑制剂敏感,此研究为上述靶向药物应用于 ENKTL 临床诊疗提供重要理论依据<sup>[21]</sup>。

由于本研究是回顾性分析,且为单中心研究,样本量较小,需前瞻性多中心研究且扩大样本量,以验证 PEMD 方案的有效性和安全性。此外,仍需

要随机对照研究(以门冬酰胺酶为基础的化疗方案)来为本研究提供更强有力的循证医学证据。

**利益冲突** 本文作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 张心怡:研究实施,数据分析,文章撰写;杜凯欣:采集数据;申浩睿、吴佳竹、李悦、尹华、王莉:研究实施;梁金花、李建勇、徐卫:研究设计和实施、文章审核

## 参考文献

- [1] He X, Gao Y, Li Z, et al. Review on natural killer/T-cell lymphoma [J]. Hematological Oncol, 2023, 41 (2): 221-229. DOI: 10.1002/hon.2944.
- [2] Kim SJ, Jung HA, Chuang SS, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma involving the gastrointestinal tract: analysis of clinical features and outcomes from the Asia Lymphoma Study Group [J]. J Hematol Oncol, 2013, 6: 1-9. DOI: 10.1186/1756-8722-6-86.
- [3] Fox CP, Civallero M, Ko YH, et al. Survival outcomes of patients with extranodal natural-killer T-cell lymphoma: a prospective cohort study from the international T-cell Project [J]. Lancet Haematol, 2020, 7 (4): e284-e294. DOI: 10.1016/s2352-3026(19)30283-2.
- [4] 魏冲, 张炎, 王为, 等. 非局限期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者的临床预后及EBV-DNA在疗效监测及预后评估中的意义 [J]. 中华血液学杂志, 2020, 41 (6): 462-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.005.  
Wei C, Zhang Y, Wang W, et al. Clinical characteristics and prognostic analysis of advanced-stage extranodal NK/T cell lymphoma [J]. Chin J Hematol, 2020, 41 (6): 462-468. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.005.
- [5] Liang JH, Wang L, Peter Gale R, et al. Efficacy of pegaspargase, etoposide, methotrexate and dexamethasone in newly diagnosed advanced-stage extra-nodal natural killer/T-cell lymphoma with the analysis of the prognosis of whole blood EBV-DNA [J]. Blood cancer journal, 2017, 7 (9): e608-e608. DOI: 10.1038/bcj.2017.88.
- [6] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia [J]. Blood, 2016, 127 (20): 2391-2405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
- [7] Tse E, Zhao W L, Xiong J, et al. How we treat NK/T-cell lymphomas [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15 (1): 74. DOI: 10.1186/s13045-022-01293-5.
- [8] Horwitz SM, Ansell S, Ai W Z, et al. T-cell lymphomas, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20 (3): 285-308. DOI: 10.6004/jncn.2022.0015.
- [9] Kwong YL, Kim WS, Lim ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group [J]. Blood, 2012, 120 (15): 2973-2980. DOI: 10.1182/blood-2012-05-431460.
- [10] 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.
- [11] Jaccard A, Gachard N, Marin B, et al. Efficacy of L-asparaginase with methotrexate and dexamethasone (AspaMet-Dex regimen) in patients with refractory or relapsing extranodal NK/T-cell lymphoma, a phase 2 study [J]. Blood, 2011, 117 (6): 1834-1839. DOI: 10.1182/blood-2010-09-307454.
- [12] Ding H, Chang J, Liu L G, et al. High-dose methotrexate, etoposide, dexamethasone and pegaspargase (MEDA) combination chemotherapy is effective for advanced and relapsed/refractory extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study [J]. Int J Hematol, 2015, 102: 181-187. DOI: 10.1007/s12185-015-1809-x.
- [13] Wang J, Wang H, Wang Y, et al. Analysis of the efficacy and safety of a combined gemcitabine, oxaliplatin and pegaspargase regimen for NK/T-cell lymphoma [J]. Oncotarget, 2016, 7 (23): 35412. DOI: 10.18632/oncotarget.8643.
- [14] Wang X, Zhang L, Liu X, et al. Efficacy and safety of a pegasparaginase-based chemotherapy regimen vs an L-asparaginase - based chemotherapy regimen for newly diagnosed advanced extranodal natural killer/T-cell Lymphoma: a randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2022, 8 (7): 1035-1041. DOI: 10.1001/jamaoncol.2022.1968.
- [15] Hu S, Lin N, Liu J, et al. A prospective phase II study of pegaspargase-COEP plus radiotherapy in patients with newly diagnosed extra-nodal NK/T-cell lymphoma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 839252. DOI: 10.3389/fonc.2022.839252.
- [16] Liu W, Yang Y, Qi S, et al. Treatment, survival, and prognosis of advanced-stage natural killer/T-cell lymphoma: an analysis from the China lymphoma collaborative group [J]. Front Oncol, 2020, 10: 583050. DOI: 10.3389/fonc.2020.583050.
- [17] 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. DOI: 10.1038/s41392-024-01782-8.
- [18] Tian XP, 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-e344. DOI: 10.1016/S2352-3026(24)00066-8.
- [19] 刘媛, 谢文跃, 李泉, 等. PD-1抑制剂联合放疗治疗晚期及复发难治性NK/T细胞淋巴瘤疗效 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2024, 33 (5): 426-431. DOI: 10.3760/cma.j.cn113030-20230729-00026.  
Liu Y, Xie WY, Li Q, et al. Efficacy of PD-1 inhibitor combined with radiotherapy in advanced and relapsed / refractory extranodal NK/T cell lymphoma [J]. Chin J Radiation Oncol, 2024, 33 (5): 426-431. DOI: 10.3760/cma. j. cn113030-20230729-00026.
- [20] Tian XP, Cao Y, Cai J, et al. Novel target and treatment agents for natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16 (1): 78. DOI: 10.1186/s13045-023-01483-9.
- [21] Xiong J, Cui BW, Wang N, et al. Genomic and transcriptomic characterization of natural killer T Cell lymphoma [J]. Cancer Cell, 2020, 37 (3): 403-419. e6. DOI: 10.1016/j. ccell. 2020. 02.005.

(收稿日期: 2024-11-20)

(本文编辑: 杨津津)