

# 自体造血干细胞移植治疗进展/复发 鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤16例临床分析

袁芳芳 尹青松 符粤文 王倩 陈琳 米瑞华 李玉富 魏旭东 宋永平

**【摘要】** 目的 评估含门冬酰胺酶方案化疗桥接自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗鼻型结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)的疗效及安全性。方法 回顾性分析2012年1月至2017年6月期间接受含门冬酰胺酶方案诱导化疗桥接 auto-HSCT 的16例进展/复发ENKTL患者的临床资料。结果 ①全部16例患者中男12例、女4例,中位年龄35.5(14~61)岁,移植前处于第1、2次完全缓解(CR<sub>1</sub>、CR<sub>2</sub>)期的患者分别为11、5例。移植前EB病毒(EBV)DNA(EBV-DNA)阴性、阳性患者分别为13、3例。②16例患者均获得造血重建,中性粒细胞植入中位时间为12(8~17)d,血小板植入中位时间为15.5(12~24)d。③至随访截止,未发生移植相关死亡,3例患者因疾病进展死亡,7例患者总生存(OS)期及无进展生存(PFS)期均超过2年。④移植前CR<sub>1</sub>、CR<sub>2</sub>患者的OS及PFS差异无统计学意义( $P=0.162, P=0.123$ )。移植前EBV-DNA 阴性、阳性患者的OS、PFS差异无统计学意义( $P=0.280, P=0.244$ )。结论 含门冬酰胺酶方案化疗桥接 auto-HSCT 治疗进展/复发ENKTL 具有较好的疗效和安全性。

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

**Clinical analysis of autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of advanced/recurrent nasal type extranodal NK/T-cell lymphoma** Yuan Fangfang, Yin Qingsong, Fu Yuewen, Wang Qian, Chen Lin, Mi Ruihua, Li Yufu, Wei Xudong, Song Yongping. Department of Hematology, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China  
Corresponding author: Wei Xudong, Email: weixudong63@126.com

**【Abstract】 Objective** To analyze the efficacy and safety of asparaginase based chemotherapy bridging autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) in the treatment of 16 patients with nasal type extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKTL). **Methods** From January 2012 to June 2017, 16 patients with nasal type extranodal NK/T-cell lymphoma reached complete remission by L-asparaginase based regimens, and then received auto-HSCT. **Results** ① Of the 16 patients, 12 were males and 4 females, with a median age of 35.5 (14–61) years. There were 11 patients in the first complete remission (CR<sub>1</sub>) and 5 in the second CR (CR<sub>2</sub>) before transplantation, respectively. EB virus (EBV) DNA (EBV-DNA) was negative and positive in 13 and 3 cases respectively before transplantation. ② Hematopoietic reconstitution was achieved in all 16 cases. The median time for neutrophils implantation was 12 (8–17) days, and that of platelet implantation was 15.5 (12–24) days. ③ To the last follow-up, there were no transplant related deaths, 3 patients died of disease progression. The median overall survival (OS) time and progression-free survival time (PFS) were not reached. Seven patients lived with no disease progression more than 2 years. ④ The OS and PFS of patients at CR<sub>1</sub> before auto-HSCT are better than that of patients at CR<sub>2</sub>, but there was no statistically significant difference ( $P=0.162, P=0.123$ ). There was no significant difference in OS and PFS between EBV-DNA negative and positive patients before transplantation ( $P=0.280, P=0.244$ ). **Conclusions** L-asparaginase based regimens bridging auto-HSCT is a safe and highly effective for advanced-stage and relapsed ENKTL treatment.

**【Key words】** Lymphoma, extranodal NK-T-cell; Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome

结外NK/T细胞淋巴瘤(ENKTL)是非霍奇金淋巴瘤的一种特殊类型,在亚洲和南美洲相对多见<sup>[1-2]</sup>,在中国淋巴瘤患者中占比达11%<sup>[3]</sup>。ENKTL的发病通常和EB病毒(EBV)感染有关,具有很强的侵袭性,并对常规化疗药物耐药,临床病程进展迅速,预后较差,最佳治疗策略至今尚不明确。局限于鼻腔的早期NK/T细胞淋巴瘤对放疗敏感,但单纯放疗患者中约50%发生原发部位或远隔部位的复发,5年总生存(OS)率为29.8%~66.0%<sup>[4-7]</sup>。近年来,我中心采用含门冬酰胺酶方案诱导化疗桥接自体造血干细胞移植(auto-HSCT)治疗16例ENKTL患者,报告如下。

### 病例与方法

1. 病例:本研究对2012年1月至2017年6月期间在我院接受auto-HSCT治疗的16例ENKTL患者进行回顾性分析。所有患者均经病理形态学及免疫组织化学检查确诊,并进行体格检查、血液生化、彩超、全身CT或PET-CT、骨髓穿刺等检查。确诊时对患者进行NK/T细胞淋巴瘤国际预后指数(NKIPI)评分,预后因素有B症状、临床分期、乳酸脱氢酶(LDH)水平和淋巴结侵犯。纳入标准:经病理学确诊并于我院进行auto-HSCT的进展期(Ann Arbor III/IV期)或复发[一线治疗达完全缓解(CR)至少1个月后复发]ENKTL患者。

2. 诱导化疗方案:①COP-L:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶;②DIEL(地塞米松+异环磷酰胺+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶);③DICE-L(顺铂+地塞米松+异环磷酰胺+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶);④Gemox-L(吉西他滨+奥沙利铂+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶)。

3. 造血干细胞采集:患者接受常规化疗或依托泊苷单药化疗后白细胞降至最低值的第2天给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)8~10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 皮下注射动员外周血干细胞。采集物目标值:单个核细胞计数(MNC)  $\geq 2.0\times 10^8/\text{kg}$ 、CD34<sup>+</sup>细胞  $\geq 2.0\times 10^6/\text{kg}$ 。回输MNC中位数为7.23(3.12~16.11)  $\times 10^8/\text{kg}$ , CD34<sup>+</sup>细胞中位数为4.25(2.36~14.21)  $\times 10^6/\text{kg}$ 。

4. 预处理方案:①BEAM方案(卡莫司汀300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , -7 d; 依托泊苷200  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ , -6~-3 d; 阿糖胞苷200  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ , -6~-3 d; 美法仑

140  $\text{mg}/\text{m}^2$ , -2 d)。②BEAC方案(卡莫司汀300  $\text{mg}/\text{m}^2$ , -7 d; 依托泊苷200  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ , -6~-3 d; 阿糖胞苷200  $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$ , -6~-3 d; 环磷酰胺25  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , -6~-3 d)。

5. 支持治疗:所有患者药浴后进入无菌层流病房,行中心静脉置管,口服肠道消毒药物。中性粒细胞绝对计数(ANC)  $< 0.5\times 10^9/\text{L}$ 时,给予皮下注射G-CSF 5~10  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。HGB  $< 70\text{ g/L}$ 时输注辐照红细胞悬液,PLT  $< 20\times 10^9/\text{L}$ 时输注辐照机采血小板。

6. 随访:采用门诊/电话方式随访,截止日期为2017年11月30日。OS时间:造血干细胞回输至任何原因所致死亡或末次随访;无进展生存(PFS)时间:造血干细胞回输至疾病复发、进展、任何原因所致死亡或末次随访;移植相关死亡:移植后100 d内发生的疾病复发、进展相关死亡以外的死亡。

7. 统计学处理:应用SPSS 18.0软件对数据进行统计学分析。应用Kaplan-Meier生存分析计算患者生存率,Log-rank检验比较组间生存率,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 一般资料:16例ENKTL患者中男12例,女4例,中位年龄35.5(14~61)岁。起病时Ann Arbor分期:II期4例,IV期12例。9例患者有B症状(发热、消瘦、盗汗等全身症状)。NK/T细胞淋巴瘤国际预后指数(NKIPI)0~1分2例,2~4分14例。16例患者一般资料见表1。

2. 移植前疾病状态:纳入研究的所有患者在移植前均接受过含门冬酰胺酶方案化疗,7例患者接受过放疗。16例患者中,11例移植前处于CR<sub>1</sub>期,中位化疗6(5~8)个周期;5例移植前处于CR<sub>2</sub>期,中位化疗10(6~13)个周期。移植前EBV-DNA阴性13例、阳性3例。

3. 造血重建及移植相关并发症发生情况:13例采用BEAM预处理方案,3例采用BEAC预处理方案。全部患者均在auto-HSCT后30 d内获得造血重建。中性粒细胞植入中位时间为12(8~17)d,血小板植入中位时间为15.5(12~24)d。所有患者均出现口腔溃疡,造血恢复后溃疡愈合。2例患者合并肺部感染,经联合抗感染治疗后好转;1例患者合并消化道出血,经止血、输血、补液、抑酸等治疗后好转;未发生移植相关死亡。3例移植前血EBV-DNA

表1 16例结外NK/T细胞淋巴瘤患者临床资料

例号	性别	年龄(岁)	原发部位	Ann Arbor分期	移植前EBV-DNA	诱导化疗方案及疗程	移植前疾病状态	预处理方案	随访时间(月)	转归	PFS(月)	OS(月)
1	男	61	鼻腔	ⅣA	-	DIEL×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	8	存活	8	8
2	女	35	鼻腔	ⅣB	-	DIEL×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	9	存活	9	9
3	男	30	鼻腔	ⅣA	-	Gemox-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	13	存活	13	13
4	男	29	非鼻腔	ⅣB	-	Gemox-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	20	存活	20	20
5	男	17	鼻腔	ⅡB	-	DICE-L×6	CR <sub>2</sub>	BEAM	28	存活	28	28
6	男	14	鼻腔	ⅣB	-	DICE-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAC	12	死亡	9	12
7	男	28	鼻腔	ⅣA	-	DICE-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	33	存活	33	33
8	女	36	非鼻腔	ⅣB	+	Gemox-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	33	存活	33	33
9	男	44	鼻腔	ⅣA	-	Gemox-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	33	存活	33	33
10	男	45	鼻腔	ⅡB	-	DIEL×8	CR <sub>2</sub>	BEAM	40	存活	40	40
11	男	54	鼻腔	ⅣA	-	DICE-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	50	存活	50	50
12	男	21	鼻腔	ⅡB	+	DIEL×8	CR <sub>2</sub>	BEAC	7	存活	7	7
13	女	29	鼻腔	ⅡB	-	COP-L×6	CR <sub>2</sub>	BEAM	16	死亡	10	16
14	男	42	鼻腔	ⅣA	-	DICE-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAC	12	存活	12	12
15	男	51	非鼻腔	ⅣB	+	DICE-L×8	CR <sub>2</sub>	BEAM	7	死亡	6	7
16	女	42	鼻腔	ⅣA	-	Gemox-L×8	CR <sub>1</sub>	BEAM	26	存活	26	26

注: DIEL方案:地塞米松+异环磷酰胺+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶; DICE-L方案:顺铂+地塞米松+异环磷酰胺+依托泊苷+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶; Gemox-L方案:吉西他滨+奥沙利铂+左旋门冬酰胺酶/培门冬酶; BEAM方案:卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+美法仑; BEAC方案:卡莫司汀+依托泊苷+阿糖胞苷+环磷酰胺; PFS:无进展生存; OS:总生存; CR<sub>1</sub>、CR<sub>2</sub>分别为第1、2次完全缓解

阳性患者中,2例移植后持续转阴,1例短暂转阴后转阳。

4. 生存情况:至末次随访,3例患者分别于移植后6、9、10个月因出现疾病进展而死亡。全组患者中7例患者OS及PFS时间均超过2年。移植前CR<sub>1</sub>与CR<sub>2</sub>患者的OS及PFS差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.169, P = 0.162$ ;  $\chi^2 = 0.123, P = 0.123$ )。移植前EBV-DNA阴性患者(13例)的OS、PFS与移植前EBV-DNA阳性患者(3例)差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.280, P = 0.280$ ;  $\chi^2 = 1.358, P = 0.244$ )。

## 讨 论

以往研究显示,单纯接受放疗的早期ENKTL患者具有较高的复发率及远处转移率,5年OS率较低<sup>[8-9]</sup>。应用CHOP方案化疗的ENKTL患者的5年OS率仅为7%~25%<sup>[10]</sup>。ENKTL对CHOP类方案化疗不敏感可能与肿瘤细胞多药耐药基因(MDR1)编码的P糖蛋白过表达有关<sup>[11]</sup>。CHOP类方案中的阿霉素、长春新碱通过P糖蛋白泵出,从而降低了治疗效果。左旋门冬酰胺酶可水解血清中的天门冬酰胺,使得某些缺乏天门冬酰胺合成酶的肿瘤细胞缺少必要的氨基酸,使DNA、RNA及蛋白质的合成受

到抑制,从而发挥抗肿瘤作用。体外研究表明门冬酰胺酶能降低正常NK细胞的活性并诱导肿瘤性NK细胞凋亡,而用于淋巴瘤的常规化疗药物不具备这一特性<sup>[12-13]</sup>。我们的前期研究显示,以门冬酰胺酶为基础的联合化疗方案能显著提高ENKTL患者缓解率并改善其长期生存,但Ⅲ/Ⅳ期患者以及含门冬酰胺酶方案化疗后复发的Ⅰ/Ⅱ期患者的预后仍较差<sup>[14]</sup>。以往研究结果显示,Ⅲ/Ⅳ期患者5年OS率仅为25.0%~31.0%<sup>[15-16]</sup>,如何进一步提高进展期及复发ENKTL患者的疗效值得探索。

GELA LNH87-2研究<sup>[17]</sup>及GOELAMS研究<sup>[18]</sup>确立了大剂量化疗联合auto-HSCT在侵袭性淋巴瘤中的价值,然而,上述研究纳入的多为弥漫大B细胞淋巴瘤患者,T细胞淋巴瘤患者较少。auto-HSCT在ENKTL患者中的应用仍处于探索阶段。Au等<sup>[19]</sup>报道18例采用auto-HSCT治疗的ENKTL患者,移植前CR<sub>1</sub> 8例、CR<sub>2</sub> 5例、NR/PR 5例,7例患者移植后获得持续CR。一项回顾性研究<sup>[20]</sup>报道了62例接受一线auto-HSCT的ENKTL患者,中位年龄45.5岁,移植前CR患者占61.3%(Ⅰ/Ⅱ期71%,Ⅲ/Ⅳ期51.6%),auto-HSCT后CR率提高至78.3%(Ⅰ/Ⅱ期90.3%,Ⅲ/Ⅳ期65.5%),移植相关死亡率为1.6%,

3年OS、PFS率分别为60.0%、52.4%。Lee等<sup>[21]</sup>回顾性分析了47例行auto-HSCT的ENKTL患者,中位随访116.5个月,OS率明显优于历史对照组(107例未行移植者),亚组分析显示诱导化疗后达CR的ENKTL患者可通过auto-HSCT获益。

本组16例ENKTL患者均获得造血重建,未发生移植相关死亡,有7例患者移植后OS、PFS期均超过2年,提示以含门冬酰胺酶方案诱导化疗桥接auto-HSCT治疗进展或复发ENKTL患者的疗效及安全性较好。

### 参考文献

- [1] Oshimi K. Progress in understanding and managing natural killer-cell malignancies [J]. *Br J Haematol*, 2007, 139(4):532-544. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06835.x.
- [2] Suzuki R, Takeuchi K, Ohshima K, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma: diagnosis and treatment cues [J]. *Hematol Oncol*, 2008, 26(2): 66-72. DOI: 10.1002/hon.847.
- [3] Sun J, Yang Q, Lu Z, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in China: analysis of 4,638 cases according to the World Health Organization classification [J]. *Am J Clin Pathol*, 2012, 138(3): 429-434. DOI: 10.1309/AJCP7YLTQPUSDQ5C.
- [4] Kim GE, Cho JH, Yang WI, et al. Angiocentric lymphoma of the head and neck: patterns of systemic failure after radiation treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1): 54-63. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.1.54.
- [5] Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage IE and IIE nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(1): 181-189. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2573.
- [6] 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. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.12.006.
- [7] Isobe K, Uno T, Tamaru J, et al. Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters [J]. *Cancer*, 2006, 106(3):609-615. DOI: 10.1002/cncr.21656.
- [8] 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. DOI: 10.1002/cncr.11908.
- [9] 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. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02916-4.
- [10] 王海, 张曙, 石群立. 鼻型NK/T细胞淋巴瘤研究进展 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2008, 15(24): 1909-1913. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5269.2008.24.023.
- [11] Wang B, Li XQ, Ma X, et al. Immunohistochemical expression and clinical significance of P-glycoprotein in previously untreated extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. *Am J Hematol*, 2008, 83(10): 795-799. DOI: 10.1002/ajh.21256.
- [12] Charamella LJ, Meyer C, Thompson GE, et al. Chemotherapeutic agents and modulation of natural killer cell activity in vitro [J]. *J Immunopharmacol*, 1985, 7(1): 53-65.
- [13] Ando M, Sugimoto K, Kitoh T, et al. Selective apoptosis of natural killer-cell tumours by L-asparaginase [J]. *Br J Haematol*, 2005, 130(6): 860-868. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05694.x.
- [14] 袁芳芳, 魏旭东, 尹青松, 等. 含门冬酰胺酶方案一线治疗结外NK/T细胞淋巴瘤疗效的多中心回顾性研究 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(7):614-618. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.07.010.
- [15] 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. DOI: 10.1016/S0360-3016(02)02916-4.
- [16] 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. DOI: 10.1002/cncr.11908.
- [17] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol--a groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte study [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16):3025-3030. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.16.3025.
- [18] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(13): 1287-1295. DOI: 10.1056/NEJMoa031770.
- [19] Au WY, Lie AK, Liang R, et al. Autologous stem cell transplantation for nasal NK/T-cell lymphoma: a progress report on its value [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(11):1673-1676.
- [20] Yhim HY, Kim JS, Mun YC, et al. Clinical outcomes and prognostic factors of up-front autologous stem cell transplantation in patients with extranodal natural killer/T cell lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(9): 1597-1604. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.003.
- [21] Lee J, Au WY, Park MJ, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in extranodal natural killer/T cell lymphoma: a multinational, multicenter, matched controlled study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(12):1356-1364. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.09.014.

(收稿日期:2017-12-11)

(本文编辑:徐茂强)