

- [5] 中华医学会消化病学分会. 幽门螺杆菌共识意见(2003·安徽桐城) [J]. 中华消化杂志, 2004, 24(2): 126-127.
- [6] 张双红, 万盛华, 郑淑华, 等. 序贯疗法与三联疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 实用临床医学, 2014, 15(12): 82-85.
- [7] 潘瑞芳, 龚四堂, 区文玟, 等. 广州地区 2~12 岁儿童胃幽门螺杆菌感染状况分析 [J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(9): 689-690.
- [8] 陈烨. 抗生素耐药时代如何选择幽门螺杆菌根除方案 [J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(3): 188-190.
- [9] 成虹, 胡伏莲, 谢勇, 等. 中国幽门螺杆菌耐药状况以及耐药对治疗的影响 - 全国多中心临床研究 [J]. 胃肠病学, 2007, 12(9): 525-530.
- [10] Vaira D, Zullo A, Vakil N, et al. Sequential therapy versus standard triple-drug therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a randomized trial [J]. *Annals Int Med*, 2007, 146(8): 556-563.
- [11] 胡水清, 张玫. 10 日序贯疗法治疗幽门螺杆菌感染 39 例 [J]. 世界华人消化杂志, 2009, 17(16): 1693-1695.
- [12] 刘凤林, 甄丽娜, 赵煜, 等. 序贯疗法和标准三联疗法根除儿童幽门螺杆菌的疗效观察 [J]. 临床儿科杂志, 2011, 29(10): 925-928.
- [13] 黄敬, 龚四堂, 区文玟, 等. 10 日序贯疗法根除儿童幽门螺杆菌感染的临床研究 [J]. 中华儿科杂志, 2012, 50(8): 563-567.
- [14] Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, et al. Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during *Helicobacter pylori* eradication therapy [J]. *Int J antimicrobial agents*, 2002, 19(1): 67-70.
- [15] De Francesco V, Zullo A, Margiotta M, et al. Sequential treatment for *Helicobacter pylori* does not share the risk factors of triple therapy failure [J]. *Aliment pharmacol & therapeut*, 2004, 19(4): 407-414.

## 培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤临床疗效观察

向永胜<sup>a</sup>, 徐晓东<sup>b\*</sup>, 王龙<sup>a</sup>, 蒋锐<sup>a</sup>

(湖北省荆门市第一人民医院 a. 血液科, b. 心内科, 湖北 荆门 448000)

**【摘要】 目的:** 观察培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床疗效及不良反应。**方法:** 对湖北省荆门市第一人民医院 2009 年 8 月—2013 年 12 月收治的鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者, 应用培门冬酶(2 次/疗程)联合放化疗治疗, 观察临床效果。**结果:** 培门冬酶联合 4~6 个疗程的放化疗治疗后, 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的完全缓解率为 84.2%, 部分缓解率为 15.8%, 治疗起效的中位时间是 25 d, 所有患者自治疗后均生存。**结论:** 应用培门冬酶联合放化疗治疗鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤联合放化疗效果肯定, 值得临床应用。

**【关键词】** 培门冬酶; 鼻型; NK/T 细胞淋巴瘤; 化疗; 放疗

**【中图分类号】** R733.1

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)06-0051-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.013

## A clinical analysis on pegaspargase with radiochemotherapy for patients with nasal NK/T cell lymphoma

XIANG Yong-sheng<sup>a</sup>, XU Xiao-dong<sup>b\*</sup>, WANG Long<sup>a</sup>, JIANG Rui<sup>a</sup>

(a. Department of Hematology, b. Department of Cardiology, The First People's Hospital of Jingmen, Jingmen 448000, China)

**【Abstract】 Objective:** The purpose of this study was to evaluate the efficacy and safety of pegaspargase with radiochemotherapy in patients with nasal NK/T cell lymphoma. **Methods:** 19 cases were diagnosed as nasal NK/T cell lymphoma determined by cytology or pathology. All patients received pegaspargase with radiochemotherapy. The patients were given IM pegaspargase 2 500/m<sup>2</sup> once every two weeks for two times during one cycle. Radiotherapy was carried out following 2 cycles. **Results:** 19 patients were evaluable, and there were 16 cases with observed complete remission. 3 cases had partial response (PR). The overall response rate (PD) was 100%. **Conclusion:** Pegaspargase combined with radiochemotherapy for nasal NK/T cell lymphoma can improve efficacy, and toxicities were tolerable.

**【Keywords】** Pegaspargase; nasal NK/T cell lymphoma; Chemotherapy; Radiotherapy

[收稿日期] 2015-05-20

[基金项目] 荆门市 2012 年市级研究与开发引导计划项目 (2012Y033)

[作者简介] 向永胜, 男, 硕士, 副主任药师, 研究方向: 恶性血液病的临床诊治, Tel: (0724)-8606658, E-mail: hyl197402@126.com

[通讯作者] \* 徐晓东, 男, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 心内科疾病, Tel: 13677253054, E-mail: zhxy3319@sina.com

鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤是非霍奇金淋巴瘤中的一种少见类型,临床上呈高度侵袭性,主要侵及鼻或面中线部,以结外病变为主,预后较差,目前没有统一标准的治疗方案。培门冬酶(PEG-Asp)是聚乙二醇化学偶联修饰后的新的门冬酰胺酶制剂,1994年美国FDA批准在美国上市。对117例中国NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)患者临床分析表明,目前化疗仍是Ⅲ/Ⅳ期NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)的主要治疗手段,Ⅰ/Ⅱ期NK/T细胞淋巴瘤(鼻型)联合放化疗治疗。湖北省荆门市第一人民医院2009年8月—2013年12月收治鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者19例,应用PEG-Asp联合放化疗治疗,取得满意的效果,特报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2009年8月—2013年12月期间湖北省荆门市第一人民医院血液科收治的鼻型NK/T细胞淋巴瘤患者。

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 化疗:PEG-Asp 3 750u d1、d12,肌肉注射,同时联合CHOPE方案(环磷酰胺 $1\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ , d1;表阿霉素 $50\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , d1;长春新碱 $1.4\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , d1;地塞米松 $15\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , d1~5;依托泊苷 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ , d3~5,均静脉注射;静脉滴注环磷酰胺后0、4、8h分别静脉注射美司纳( $200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ ),并同时水化、碱化尿液及利尿,21d为1个化疗周期)或SMILE方案[甲氨喋呤 $1.3\text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$  d1,(结束12h开始亚叶酸钙解救 $20\text{ mg q3 h}\times 5$ 次, $\text{q6 h}\times 3$ 次);异环磷酰胺 $2.0\text{ g d2}\sim 4$ (美司钠 $0.4\text{ g 0、3、6、9、14 h}$ 解救);依托泊苷 $100\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$  d2~4;地塞米松 $40\text{ mg d2}\sim 4$ ],全组患者接受4~6个周期化疗。放疗:全组均采用直线加速器光子线照射,采用调强放疗技术,每周5次,根据CT或MRI检查结果勾画大体肿瘤(GTV),临床靶区(CTV);据CT或MRI检查侵犯范围,包括双侧鼻腔、同侧或双侧筛窦、同侧或双侧上颌窦,若侵犯鼻咽、口咽,则包括相应部位;临床靶区外放 $0.15\text{ cm}$ 为计划靶区(PTV);放疗量GTV:55Gy/22f,CTV:50Gy/22f。治疗过程中血小板 $< 20\times 10^9/\text{L}$ 或有出血倾向时,给予输

注血小板;中性粒细胞细胞 $< 0.5\times 10^9/\text{L}$ 时,应用粒细胞集刺激因子 $300\text{ U}\cdot\text{d}^{-1}$ ,直至白细胞恢复正常。发热时根据经验或药敏试验果选用有效抗生素,其他如止吐、护胃等对症治疗。

**1.2.2 判定标准** 疗效评价按NCCN2007淋巴瘤疗效评价标准<sup>[1]</sup>,疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、复发或进展(PD),其中CR+PR为有效。记录每次化疗中出现的不良反应,按照WHO抗肿瘤药物常见急性与亚急性毒性反应分度标准<sup>[2]</sup>,将不良反应分为0~Ⅳ度。

**1.2.3 统计分析法** 应用SPSS19.0软件统计分析,计数资料的分析采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

共收治患者19例,其中男性13例,女性6例;年龄17~56岁,中位生存年龄40岁(17~56);所有患者的诊断均符合《血液病诊断及疗效标准》<sup>[3]</sup>,其中ⅣA期2例,ⅢB期8例,ⅣB期4例,ⅡB期3例,ⅢA期2例,其中并发嗜血细胞综合征2例。乳酸脱氢酶水平升高者11例。

### 2.2 近期疗效

19例患者均经2~3个含PEG-Asp联合化疗的治疗,19例患者中获得CR者7例(84.2%),PR者3例(15.8%)。19例患者均经过4~6个含PEG-Asp联合化疗的治疗,中间予以三维放疗(50~55Gy),疗程结束后获CR者16例(84.2%),PR者3例(15.8%),与2~3个含PEG-Asp联合化疗的治疗相比,其差异有统计学意义( $P<0.05$ )。最短生存期为48个月,最长生存期为59个月,中位生存时间为52个月,该例患者至随访截止日期仍处于CR。所有患者自治疗后均生存。

### 2.3 毒副反应

19例患者均出现通常化疗较易出现的骨髓抑制,14例患者均发生粒细胞减少,14例出现血小板减少,但未发生严重的感染及出血,胃肠道反应发生率达77%,肝功能损害6例(表现为转氨酶升高,经保肝药物治疗后缓解),肾功能损害2例(表现为蛋白尿及尿素氮轻度升高),其他较为常见的毒副反

应为口腔炎、皮炎等,未出现化疗相关性死亡。其中5例(26.3%)出现PEG-Asp相关的副作用如急性胰腺炎(2例)、高血糖症、凝血功能异常(2例)、一过性意识不清,认知功能障碍(1例),轻度过敏1例;予以相应的治疗后好转。放疗的副作用:味觉的改变;口干;轻度黏膜反应,上腭局部坏死物脱落,口咽喉部有大量的黏液或者严重的疼痛。多能耐受,予以替硝唑漱口、康复新液含服、B族维生素治疗后改善。

### 3 讨论

L-ASP(左旋门冬酰胺酶)是一种降解血清中门冬酰胺的细菌酶,作为一种特殊类型的抗肿瘤药,其通过水解肿瘤细胞合成蛋白所必需的的门冬酰胺来抑制肿瘤的增殖<sup>[1]</sup>。L-ASP并不受多药耐药的影响,所以L-ASP成为治疗NK/T细胞淋巴瘤一个理想的药物。YONG等<sup>[4]</sup>报道以L-ASP为基础的方案(LOP)治疗45例复发和难治NK/T细胞淋巴瘤患者,CR率、PR率、总有效率分别为55.6%,26.7%和82.2%,3年和5年OS均为66.9%。李进章等<sup>[5]</sup>报道2周期的左旋门冬酰胺酶治疗鼻腔NK/T细胞淋巴瘤15例的有效率达60%。因为L-ASP的过敏及其他不良反应限制了其临床应用,而PEG-Asp给患者带来了新的希望。该药保持了L-ASP的酶活性,降低了外源性细菌蛋白质的免疫原性,延长了半衰期,大约是L-ASP的4~6倍,无速发性免疫过敏反应。荆门市第一人民医院血液科应用PEG-Asp联合放化疗治疗19例鼻型NK/T细胞淋巴瘤,经过PEG-Asp联合化疗4~6个周期,中间

予以三维放疗(50~55Gy),19例患者84.2%获得CR16,15.8%获得PR,均未出现严重毒副反应,且无治疗相关死亡,疗效可靠,安全性较好。

值得指出的是,结外NK/T细胞淋巴瘤是一种侵袭性非霍奇金淋巴瘤,预后通常不理想,66%~80%患者诊断本病时肿瘤局限于鼻腔或直接侵犯邻近区域组织和结构,较少有区域淋巴结侵犯或者远处转移,多为临床I、II期。常规药物治疗结外NK/T细胞淋巴瘤效果不佳,但国内外已有研究表明左旋门冬酰胺酶具有较好的治疗效果<sup>[6-7]</sup>,有待大规模多中心实验开展关于PEG-Asp对病灶发生于上呼吸道vs呼吸道外、局部浸润vs非浸润的疗效的相关研究。

### 【参考文献】

- [1] 胡华斌,钟美佐,刘恩伊,等.以左旋门冬酰胺酶为基础的方案治疗结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤36例[J].白血病.淋巴瘤2012,3(1):153-156.
- [2] WHO. WHO抗肿瘤药物常见急性与亚急性毒性反应分度标准[M].Geneva:WHO,2010
- [3] 张之南,沈悌.血液诊断及标准M].3版.北京:科学出版社,2007:1123-1126.
- [4] YONG W, ZHENG W, ZHU J, et al. L-asparaginase in the treatment of refractory and relapsed extranodal NK/T-cell lymphoma,nasal type[J].Ann Hematol,2009(88):647-652.
- [5] 李进章,王丽娟,赵久达,等.左旋门冬酰胺酶治疗鼻腔NK/T细胞淋巴瘤15例疗效观察[J].山东医药,2010,50(1):6-6.
- [6] 平凌燕,郑文,王小沛,等.培门冬酶联合化疗治疗淋巴瘤的安全性分析[J].中华医学杂志,2012,92(46):3257-3260.
- [7] 王宏胜,翟晓文,陆凤娟,等.培门冬酶一线治疗儿童淋巴瘤的临床研究[J].中国癌症杂志,2014,24(5):374-380.