

- [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] 陈焯. 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, Vakili 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^a, 徐晓东^{b*}, 王龙^a, 蒋锐^a

(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^a, XU Xiao-dong^{b*}, WANG Long^a, JIANG Rui^a

(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/m² 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: hy1197402@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 cm 为计划靶区(PTV);放疗量GTV: $55\text{ Gy}/22\text{ f}$,CTV: $50\text{ Gy}/22\text{ f}$ 。治疗过程中血小板 $< 20\times 10^9/\text{L}$ 或有出血倾向,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^[1],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^[2],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 χ^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》^[3],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($50\sim 55\text{ Gy}$),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门冬酰胺来抑制肿瘤的增殖^[1]。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^[4]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^[5]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^[6-7],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.