

基于GELOX方案诱导化疗的 I—II 期结外鼻型 K/T 细胞淋巴瘤根治性放疗的预后分析

李贻阳 牛绍清 温戈 王俏璇 王汉渝 冯玲玲 夏云飞 张玉晶

510060 广州, 华南肿瘤学国家重点实验室肿瘤医学协同创新中心 中山大学肿瘤防治中心放疗科(李贻阳、王俏璇、王汉渝、冯玲玲、夏云飞、张玉晶); 510080 广州, 中山大学附属第一医院放疗科(牛绍清); 510150 广州医科大学附属第三医院放疗科(温戈)

通信作者: 张玉晶, Email: zhangyj@sysucc.org.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.02.000

【摘要】 目的 探讨早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤 (ENKTL) 接受 GELOX (吉西他滨、奥沙利铂、左旋门冬酰胺酶) 方案化疗和放疗疗效及影响因素。**方法** 回顾分析 2007—2013 年间收治的 74 例 I_E-II_E 期 ENKTL 患者, 根据化疗方案及有无放疗分为 3 个组, A 组 47 例为首选 GELOX 化疗后根治性放疗, B 组 10 例为其他方案化疗改用 GELOX 挽救后放疗, C 组 17 例为接受 GELOX 方案化疗后未放疗。全组化疗中位 3 周期, 放疗中位剂量 54.6 Gy 分 20~30 次。**结果** 全组化疗后 CR 率 33.8% (其中放疗后为 90%), 2 年 OS 和 PFS 分别为 88% 和 79%。A+C 组的疗后 CR 率、2 年 OS 和 PFS 分别为 73%、92% 和 84%。A 组的 2 年 OS 和 PFS (96% 和 84%) 均高于 B 组 (50% 和 45%) 和 C 组 (47% 和 40%, *P* 均 < 0.05)。单因素分析显示疗前 LDH 水平升高和化疗后无缓解是 OS 和 PFS 的不良预后因素, 局部广泛侵犯也是 OS 的不良预后因素; 多因素分析显示化疗后无缓解是 OS 及 PFS 的不良预后因素。**结论** 早期 ENKTL 患者接受 GELOX 诱导化疗结合根治性放疗可获得良好疗效, 但该方案用于单纯化疗和挽救化疗的疗效仍不理想。

【关键词】 NK/T 细胞淋巴瘤/放射疗法; NK/T 细胞淋巴瘤/化学疗法; 预后

Treatment outcome and prognosis of patients with stage I-II nasal-type natural killer/T-cell lymphoma receiving induction chemotherapy with GELOX regimen and radical radiotherapy Li Yiyang, Niu Shaoqing, Wen Ge, Wang Qiaoxuan, Wang Hanyu, Feng Lingling, Xia Yunfei, Zhang Yujing

Department of Radiation Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center, State Key Laboratory of Oncology in Southern China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China (Li YY, Wang QX, Wang HY, Feng LL, Xia YF, Zhang YJ); Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China (Niu SHQ); Department of Radiation Oncology, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510150, China (Wen G)
Corresponding author: Zhang Yujing, Email: zhangyj@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the treatment outcome and prognostic factors in patients with early-stage extranodal nasal-type natural killer/T-cell lymphoma (ENKTL) who underwent chemotherapy with GELOX (gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase) regimen combined with radiotherapy. **Methods** The clinical data of 74 patients with stage I_E-II_E ENKTL who were admitted from 2007 to 2013 were analyzed retrospectively, and based on the chemoradiotherapy regimen and whether they underwent radiotherapy, these patients were divided into three groups. The 47 patients in group A received the preferred chemotherapy with GELOX regimen and then radical radiotherapy; the 10 patients in group B received another regimen at first, then received GELOX as the rescue chemotherapy, and underwent radiotherapy; the 17 patients in group C underwent the chemotherapy with GELOX regimen and did not receive radiotherapy. The median number of cycles of chemotherapy was 3, and the median dose of radiotherapy was 54.6 Gy in 20-30 fractions. **Results** The complete response (CR) rate after chemotherapy was 34% and the CR rate after radiotherapy was 90%. The 2-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates were 88% and 79%, respectively. The CR rate and 2-year OS and PFS rates for group A+C were 73%, 92%, and 84%,

respectively. Group A had significantly higher OS and PFS than group B and group C (96%/84% vs. 50%/45% and 47%/40%; all $P < 0.05$). The univariate analysis showed that elevated lactate dehydrogenase level and no response after chemotherapy were the adverse prognostic factors for OS and PFS, and extensive local invasion was the adverse prognostic factor for OS. The multivariate prognostic analysis indicated that no response after chemotherapy was the adverse prognostic factor for OS and PFS. **Conclusions** The patients with early-stage ENKTL can achieve a good outcome after induction chemotherapy with GELOX regimen combined with radical radiotherapy, but this regimen has no ideal efficacy when applied alone or as rescue chemotherapy.

【Key words】 NK/T cell lymphoma/radiotherapy; NK/T cell lymphoma/ chemotherapy; Prognosis

ENKTL 具有独特的临床及病理特征, 尽管在西方国家发病率较低, 但在我国占淋巴瘤发病率的 5%~10%^[1]。国内外研究表明, 放疗是早期 ENKTL 的重要治疗手段, 早期病例接受首选放疗或短程化疗后放疗的疗效显著优于单纯化疗^[2-7], 但目前尚无统一的综合治疗模式。我院是先接受短程化疗, 然后再考虑放疗, 近 15 年来先后尝试过 CHOP 和 EPOCH 等蒽环类为基础方案, 从 2007 年开始应用 GELOX (或称 P-GEMOX) 等以左旋门冬酰胺酶为基础的诱导化疗方案, 初步研究结果表明 GELOX 诱导化疗后局部扩大野放疗取得较满意的近期疗效和远期生存, 比 CHOP 或 EPOCH 诱导化疗显著提高 CR、OS 率, 但报道例数较少, 未能着重探讨该方案在综合治疗中优势及放疗的作用^[8-9]。本研究搜集 2007 年 6 月至 2013 年 4 月在中山大学肿瘤防治中心接受治疗的 74 例早期 ENKTL 初治患者信息, 总结 GELOX 诱导化疗联合放疗的疗效及远期生存、预后因素等, 为其临床应用提供借鉴和依据。

材料与方 法

1. 一般临床资料: 4 例早期 ENKTL 初治患者, 年龄 13~79 岁 (中位数 45 岁), 男 49 例、女 25 例。所有病例均根据 2008 年 WHO 淋巴瘤诊断标准确诊, 镜下血管中心性浸润并表现为多形性, 免疫组化中瘤细胞不表达 B 细胞特异性标记物, 至少表达 1 种 T 或 NK 细胞标记物, 如 CD56(+)、胞浆 CD3ε(+)、TIA-1(+)、颗粒酶-B (+) 等, 并且 EB 病毒编码的小 RNA (EBERs) 原位杂交 (+)。为明确侵犯范围和分期, 除常规体格检查和实验室检查外, 患者均接受骨髓穿刺或活检, 鼻咽、颈部 MRI 及胸腹盆 CT, 部分患者还可依据 PET 检查诊断。原发鼻腔 58 例, 韦氏环 10 例, 面颊 2 例, 眼眶 2 例, 上颌 2 例。根据 Ann Arbor 分期, I 期 44 例, II 期 30 例。确诊时 LDH 升高者 15 例, 正常 59 例。ECOG 的 PS 评分 < 2 分 71 例, 2~4 分 2 例, 1 例未评价。由于研究中病例均为早期, 预后分析采用分期调整后的 IPI (saIPI),

即为年龄 > 60 岁、Ann Arbor 分期 II 期、LDH 高于正常、PS 评分 2~4 分等 4 个不良预后因素各记 1 分。saIPI 评分 0 分者 28 例, 1 分者 31 例, 2 分者 14 例, 1 例评价不详。

2. 治疗方法

(1) 化疗: 所有病例接受 GELOX 方案 (吉西他滨 1000 mg/m² 第 1、8 天, 奥沙利铂 130 mg/m² 第 1 天, 培门冬酶 2500 IU/m² 第 1 天或左旋-门冬酰胺酶 6 000 IU/m² 第 1—7 天, 21 d 为 1 个周期) 诱导化疗 1~6 个周期 (中位数 3 个)。

(2) 放疗: 所有患者放疗剂量为 46~66 Gy 分 20~30 次 (中位数 54.6 Gy 分 26 次)。其中 41 例 (71.9%) 采用 IMRT, 6 例 (10.5%) 3DCRT, 7 例 (12.3%) 常规放疗, 3 例 (5.3%) 外院放疗不详。

进一步根据化疗方案不同和有无可放疗, 分成 3 个组。A 组: 首选 GELOX 化疗 (1~6 个周期, 中位数 3 个) 后根治放疗 47 例; B 组: 其他方案化疗 (多为 EPOCH, 中位数 1 个周期) 后改用 GELOX (1~4 个周期, 中位数 2 个) 挽救后根治放疗 10 例; C 组: 接受 GELOX 方案化疗后未做根治放疗 17 例。74 例 ENKTL 临床因素分类汇总见表 1, 组间资料分布均衡, 均有可比性。

3. 观察指标

通过 CR、PR、S、PD 评价近期疗效。缓解率为 CR 率+PR 率。根据 NCI 的 CTCAE 4.0 标准对化疗后不良反应进行分级评价。远期生存指标包括 OS、PFS。OS 时间定义为从治疗开始到患者最终任何原因所致的死亡时间或最后的随访时间。PFS 时间为治疗开始至患者疾病进展、复发、死亡或最后随访时间。

4. 统计方法: 通过 SPSS 19.0 对 OS 和 PFS 进行 Kaplan-Meier 计算, 并 Logrank 法检验和单因素预后分析。多因素分析采用 Cox 回归模型。通过 χ^2 检验对近期疗效进行比较。P < 0.05 为差异有统计学意义。

表 1 74 例早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤
各组临床资料分布比较(例)

项目	A 组	B 组	C 组	P 值
年龄				
>60 岁	7	1	5	0.321
≤60 岁	40	9	12	
性别				
男	27	8	14	0.108
女	20	2	3	
B 症状				
有	18	4	9	0.572
无	29	6	8	
邻近器官侵犯				
有	25	7	9	0.607
无	22	3	8	
分期				
I 期	31	4	9	0.260
II 期	16	6	8	
疗前 LDH				
正常	38	9	12	0.457
升高	9	1	5	
ECOG 评分				
1	44	10	17	1.000
2	2	0	0	
不详	1	0	0	
sa-IPI 评分				
0	18	4	6	0.546
1	22	4	5	
2	6	2	6	
不详	1	0	0	

结 果

1. 近期疗效: 全组疗后 CR 率为 73% (54/74), 其中化疗后 CR 率为 34% (25/74), 放疗后 CR 率则达到 90% (51/57)。A、B、C 组化疗后 CR 率分别为 45%、10%、18% ($P=0.029$), 其中首选 GELOX 化疗患者(A+C 组) CR 率为 74%, 且 A 组化疗后 CR 率明显高于 B、C 组, 而 B、C 组间相近 ($P=0.574$)。57 例接受放疗患者中 A、B 组的放疗后 CR 率差异也接近有统计学意义 [94% (44/47) 对比 70% (7/10), $P=0.060$]。

2. 生存情况: 全组随访截至 2014 年 12 月 21 日, 随访时间 4~76 个月, 随访率 89%。期间 11 例出现死亡, 死因均为肿瘤进展。全组 2 年 OS 为 85%, 2 年 PFS 为 79%。其中, 首选 GELOX 化疗患者(A+C 组)的 2 年 OS 和 PFS 分别为 92% 和 84%。进一步分组分析显示 A 组 2 年 OS、PFS 均高于 C 组 (96%、84% 比 47%、40%, $P=0.045$ 、0.003) 和 B 组 (96%、84% 比 50%、45%, $P=0.001$ 、0.001), 而 B、C 组间

OS、PFS 均相近 ($P=0.220$ 、0.997)。在 C 组 17 例 GELOX 方案化疗未行根治放疗病例中, 10 例疗后 PFS 时间 2~34 个月 (中位数 24 个月), 5 例出现局部进展、2 例出现全身进展未做放疗。

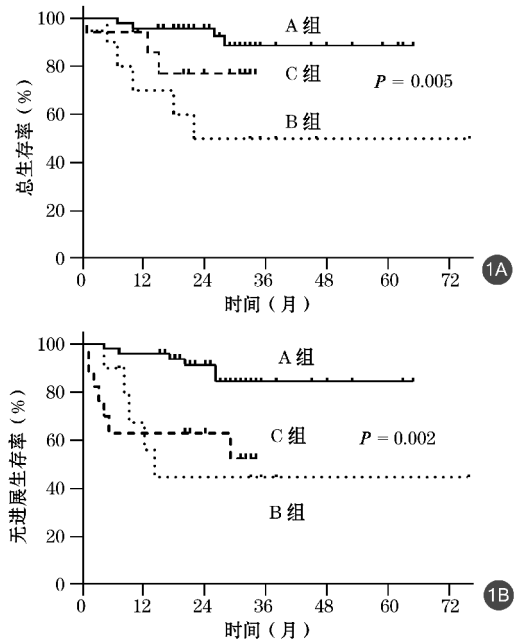


图 1 74 例早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者各组总生存 (1A) 和无进展生存 (1B) 曲线比较

4. 不良反应: 所有病例接受 GELOX 方案化疗后的不良反应总结如表 2。大部分表现为 1—2 级骨髓抑制、肝功能受损、低白蛋白及消化道反应, 经对症处理后均可缓解, 3—4 级反应少见。由于 3 级血小板降低和 (或) 2—3 级肝功能损害, 4 例患者停用培门冬酶化疗, 5 例化疗延迟。57 例患者放疗后多见 1—2 级黏膜炎, 但均未出现 3 级以上近、远期反应, 未造成放疗间断或推迟。

表 2 74 例早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤患者
接受 GELOX 化疗后主要不良反应 (例)

不良反应	轻度不良反应			重度不良反应		
	1 级	2 级	1 级+2 级 (%)	1 级	2 级	3 级+4 级 (%)
贫血	25	17	57	6	1	10
白细胞降低	23	17	54	7	2	12
血小板降低	30	14	60	6	2	11
食欲下降	30	11	55	0	0	0
恶心	31	9	54	0	0	0
呕吐	24	8	43	0	0	0
转氨酶升高	38	4	57	1	0	1
胆红素升高	13	9	30	2	0	3
低白蛋白	16	25	55	1	0	1
低纤维蛋白原	8	4	16	2	1	4
高血糖	8	0	10	0	0	0

5.预后因素分析:单因素分析发现 LDH 水平、局部是否广泛侵犯和化疗后是否缓解影响 OS 的重要因素;LDH 水平、化疗后是否缓解是影响 PFS 的重要因素,详见表 3。将所有因素纳入多因素分析中,化疗后缓解情况是影响 OS 和 PFS 的因素,详见表 4。

表 3 74 例早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤
Logrank 法单因素预后分析

因素	总生存		无进展生存	
	2年(%)	P 值	2年(%)	P 值
分期				
I	90	0.107	86	0.080
II	78		67	
B 症状				
无	86	0.202	83	0.166
有	79		74	
年龄				
>60 岁	91	0.477	75	0.192
≤60 岁	84		75	
LDH				
升高	73	0.005	73	0.025
正常	89		80	
局部广泛受侵				
有	78	0.023	74	0.132
无	94		85	
化疗缓解				
是	92	0.006	88	0.001
否	67		57	

表 4 74 例早期结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤
Cox 模型多因素预后分析

因素	总生存		
	P 值	HR 值	95% CI
分期	0.488	1.615	0.417~6.256
B 症状	0.275	1.981	0.581~6.758
年龄	0.387	0.358	0.035~3.667
LDH	0.165	2.402	0.697~8.279
局部广泛受侵	0.080	4.819	0.828~28.048
化疗缓解	0.005	6.543	1.783~24.012

因素	无进展生存		
	P 值	HR 值	95% CI
分期	0.205	2.143	0.660~6.958
B 症状	0.102	2.390	0.840~6.798
年龄	0.974	0.001	-
LDH	0.756	1.201	0.378~3.813
局部广泛受侵	0.151	2.600	0.705~9.588
化疗缓解	0.001	9.315	2.983~29.090

6.失败模式:74 例 ENKTL 共有 18 例患者治疗失败出现进展,其中 9 例局部失败(3 例同时合并远

处转移),多分布在 C 组(5 例)。A 组疗后 4~26 个月(中位 18.5 个月)6 例进展;B 组 5 例在疗后 4~14 个月(中位 8.5 个月)出现嗜血综合症和(或)远处淋巴结、器官转移;C 组 17 例 ENKTL 中,2 例疗中出现嗜血综合症及远处转移,5 例疗后 2~5 个月局部进展而失去根治放疗时机。

讨 论

ENKTL 具有独特的生物学行为,诊断时多为早期,目前并无统一治疗模式。众多研究表明放疗是早期 ENKTL 的主要治疗手段^[3-7]。在取得较好 LC 的同时为减少远处转移机会,这些研究中早期 ENKTL 的治疗多采用放疗联合化疗。但由于多药耐药基因在 NK/T 肿瘤细胞中高表达^[10],传统的 CHOP、EPOCH 等蒽环类方案诱导化疗效果较差,2 年 OS 仅在 44.2%~75.6%^[11-13]。我院 Huang 等^[14]报道 16 例早期 ENKTL 接受 EPOCH 诱导化疗后放疗,CR 率为 75%,3 年 OS 为 75%。左旋门冬酰胺酶(L-ASP)可以克服该基因高表达所致耐药性而抑制天冬酰胺合成发挥抗癌作用。近年多项研究证实 ENKTL 应用 L-ASP 为主的化疗联合放疗取得令人振奋结果。Yong 等^[15]报道 45 例复发或难治 ENKTL 应用了 L-ASP、长春新碱和泼尼松龙方案化疗,39 例化疗后放疗,取得较传统蒽环类化疗方案明显的疗效优势,缓解率为 82.2%,5 年 OS 为 66.9%,其中 33 例早期病例 5 年 OS 达 83.5%。Jiang 等^[16]一项 II 期研究,26 例早期初诊 ENKTL 接受 L-ASP、长春新碱和泼尼松龙化疗 2~3 个周期后放疗及巩固化疗,CR 率为 80.8%,2 年 OS 和 PFS 分别为 88.5%、80.6%。我院首先尝试 L-ASP 与吉西他滨、奥沙利铂联合方案(GELOX)化疗^[8],发现在 27 例早期 ENKTL 均接受 L-ASP 为主的 GELOX 方案诱导化疗后扩大野 IMRT,74%(20/27)达到 CR,总缓解率为 96%(26/27),且 2 年 OS 为 86%。然而,既往研究中病例不多,且病例选择差别较大。本研究纳入了更多早期病例(74 例),全面考察 GELOX 方案化疗后接受或未接受放疗患者的疗效和生存,发现近远期疗效与其他研究相近,疗后总 CR 率为 73%,而放疗后 CR 率达 90%,全组 2 年 OS、PFS 分别为 85%、79%。其中,首选 GELOX 化疗患者(A+C 组)化疗后和加用放疗后缓解情况虽较以往研究相近,其 2 年生存情况却明显优于以往研究。可见 GELOX 诱导化疗后放疗确有显著疗效,有可能成为早期 ENKTL 有效治疗模式。

新方案取得显著疗效的同时,放疗仍为不可忽视重要治疗手段。Zhou 等^[17]回顾总结 17 例 I-IV 期复发或难治 ENKTL,接受 DDGP (吉西他滨、顺铂、培门冬酶、地塞米松)方案化疗±放疗,虽 88.2% 取得缓解,在未接受放疗的 13 例中 5 例复发、3 例死亡。本研究中 A、B 组放疗后 GELOX 化疗的 CR 率由 34% (25/74) 增加到 90% (51/57),而且生存分析显示首选 GELOX 化疗后根治放疗者 2 年 OS 和 PFS 明显高于 GELOX 方案化疗后未放疗者,而 GELOX 方案单纯化疗患者也出现较多局部进展 (5/17)。由此可见该治疗模式之所以取得良好疗效,有赖于放疗这一有效控制 ENKTL 局部区域病变的重要手段。

此前研究里多有报道 L-ASP 治疗复发或难治 ENKT^[15,17],但关于其作为首选一线化疗方案的研究较少。我们将 74 例 ENKTL 进行进一步分组分析,发现接受化疗后放疗的病例中,首选 GELOX 方案的患者化疗后的 CR 率明显高于首选其他方案改用 GELOX 者,而且前者的远期生存 (2 年 OS 和 PFS) 指标均优于后者。因此认为其他方案化疗效果不佳的病例应用 GELOX 挽救后再行放疗的疗效仍不够理想,对治疗进展的早期 ENKTL 病例 GELOX 方案仍然不是理想的挽救化疗方案。

关于早期 ENKTL 接受 GELOX 化疗后的失败模式,我院既往研究报道化放疗结束后有 11.1% (3/27) 出现远处转移,14.8% (4/27) 出现局部的进展^[8]。与之相似,本组病例中 A、B 组化放疗后,7% (4/57) 为局部进展,低于既往研究结果^[8]。这种差异可能归因于本研究中近半病例采用了新优化的放疗剂量和靶区设置^[18],降低了局部进展机会;然而,远处转移率 (18%, 10/57) 明显较高,主要发生在 B 组。B 组其他方案化疗疗效不佳改用 GELOX 挽救效果仍不理想,在一定程度上延误了根治放疗,虽然控制了局部病灶 (0/10),但未能减少远处转移 (5/10) 的风险,致最后的生存较差。这也提示着选择有效首程化疗方案的必要性,以及对低危病例首选放疗、或在化疗不佳情形下尽早放疗或可改善疗效,与 Zang 等^[19]的研究结论相近。单因素分析中疗前 LDH 水平升高、局部广泛侵犯和化疗后无缓解是 OS 的不良预后因素,疗前 LDH 水平升高、化疗后无缓解是 PFS 的不良预后因素;多因素分析中化疗后无缓解是 OS 及 PFS 的不良预后因素。该结果与以往结果一致^[8,16],化疗效果好的患者生存情况也较好,化疗缓解情况是 OS 及 PFS 的影响因素。另

外,本研究属回顾研究,由此所致 C 组多为 GELOX 化疗不佳失去根治放疗指证,所以化疗后 CR 率显著低于 A 组。与已报道的有关研究相比,虽然本研究纳入总病例数较多,但分组间例数分布不均衡,可能导致统计结果偏倚,这也是本研究的不足,因此将继续收集更多的病例进一步证实结论。

综上所述,GELOX 诱导化疗后根治性放疗可取得良好疗效,是治疗早期 ENKTL 新的有效治疗模式;用于单纯化疗和挽救化疗的疗效仍不理想,但放疗仍然是控制局部病变的主要手段。

参 考 文 献

- [1] Chan JK, Quintanilla-Martinez L, Ferry JA, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [A]//Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC, 2008; 285-288.
- [2] Kohrt H, Lee M, Advani R. Risk stratification in extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10 (9): 1395-1405. DOI: 10.1586/era.10.130.
- [3] 张玉晶, 胡伟汉, 刘慧, 等. 鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的临床和预后分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28 (1): 50-53. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2006.01.014.
Zhang YJ, Hu WH, Liu H, et al. Clinical features and prognosis of nasal type NK/T cell lymphoma [J]. Chin J Oncol, 2006, 28 (1): 50-53. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2006.01.014.
- [4] Li YX, Yao B, Jin J, et al. Radiotherapy as primary treatment for stage I E and II E nasal natural killer/T-cell lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2006, 24 (1): 181-189. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2573.
- [5] 金晶, 李晔雄, 姚波, 等. I_E ~ II_E 期鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤的放疗效果分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15 (2): 108-113. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2006.02.009.
Jin J, Li YX, Yao B, et al. Outcome of radiotherapy for localized Stage I_E and II_E nasal NK/T cell lymphoma [J]. Chin J Radiat Oncol, 2006, 15 (2): 108-113. DOI: 10.3760/j.issn:1004-4221.2006.02.009.
- [6] Tham IWK, Lee KM, Yap SP, et al. Outcome of patients with nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma treated with radiotherapy, with or without chemotherapy [J]. Head Neck, 2006, 28 (2): 126-134. DOI: 10.1002/hed.20314.
- [7] 杨勇, 张玉晶, 林旭滨, 等. 放疗在早期鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤综合治疗中作用及预后分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18 (4): 285-289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.04.285.
Yang Y, Zhang YJ, Lin XB, et al. Role of radiotherapy in the combined treatment of patients with early stage extranodal nasal type NK/T-cell lymphoma and analysis of prognostic factors [J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 18 (4): 285-289. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2009.04.285.
- [8] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage I E/II E extranodal natural killer/T-cell lymphoma. [J]. Cancer, 2013, 119 (2): 348-355. DOI: 10.1002/encr.27752.
- [9] Wang L, Wang WD, Xia ZJ, et al. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage I E/II E extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up [J]. Med Oncol, 2014, 31 (3): 860. DOI: 10.1007/s12032-014-0860-4.

- [10] Wang BY, Li XQ, Ma XJ, 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.
- [11] Kim WS, Song SY, Ahn YC, et al. CHOP followed by involved field radiation; is it optimal for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma? [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12 (3): 349-352. DOI: 10.1023/A:1011144911781.
- [12] Wang BY, Lu JJ, Ma XJ, et al. Combined chemotherapy and external beam radiation for stage I E and II E natural killer T-cell lymphoma of nasal cavity [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(2) : 396-402. DOI: 10.1080/10428190601059795.
- [13] Kim BS, Kim TY, Kim CW, et al. Therapeutic outcome of extranodal NK/T-cell lymphoma initially treated with chemotherapy: result of chemotherapy in NK/T-cell lymphoma [J]. *Acta Oncol*, 2003, 42 (7): 779-783. DOI: 10.1080/02841860310010682.
- [14] Huang HQ, Lin ZX, Lin XB, et al. Long-term outcomes of patients with newly diagnosed extranodal natural killer/T-cell lymphoma treated by etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin regimen: a single-institution experience [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52 (6): 1041-1048. DOI: 10.3109/10428194.2011.561388.
- [15] Yong WB, 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 (7): 647-652. DOI: 10.1007/s00277-008-0669-3.
- [16] Jiang M, Zhang H, Jiang Y, et al. Phase 2 trial of " sandwich " L-asparaginase, vincristine, and prednisone chemotherapy with radiotherapy in newly diagnosed, stage I E to II E, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2012, 118 (13): 3294-3301. DOI: 10.1002/ncr.26629.
- [17] Zhou ZY, Li X, Chen CY, et al. Effectiveness of gemcitabine, pegaspargase, cisplatin, and dexamethasone (DDGP) combination chemotherapy in the treatment of relapsed/refractory extranodal NK/T cell lymphoma: a retrospective study of 17 patients [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93 (11): 1889-1894. DOI: 10.1007/s00277-014-2136-7.
- [18] 牛绍清, 张玉晶, 温戈, 等. 早期原发鼻腔 NK/T 细胞淋巴瘤局部扩大野 IMRT 前瞻性 II 期研究的初步结果 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(4): 377-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.04.006.
Niu SQ, Zhang YJ, Wen G, et al. Preliminary results of a phase II prospective clinical study of early-stage nasal NK/T-cell lymphoma with extended involved-field intensity-modulated radiotherapy [J]. *Chin J Radiat Oncol*, 2015, 24(4): 377-381. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.04.006.
- [19] Zang J, Li C, Luo SQ, et al. Early radiotherapy has an essential role for improving survival in patients with stage I - II nasal-type of NK/T cell lymphoma treated with L-asparaginase-containing chemotherapy-a single institution experience [J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(4): 583-591. DOI: 10.1007/s00277-014-2244-4.

(收稿日期: 2015-01-08)