

# EPOCH方案一线治疗NK/T细胞淋巴瘤的 长期随访结果报告

林泽晓, 高岩, 黄慧强\*, 林旭滨, 蔡清清, 夏忠军, 王潇潇, 姜文奇  
(中山大学肿瘤防治中心内科//华南肿瘤学国家重点实验室, 广东 广州 510060)

**摘要:**【目的】探索持续灌注EPOCH方案一线治疗NK/T细胞淋巴瘤(NK/TCL)的近期疗效、远期生存和不良反应。【方法】2003年6月至2008年6月间,共收治NK/TCL 34例,其中原发鼻腔或鼻咽30例(88.2%),鼻型4例(11.8%)。全组一线EPOCH化疗1~6个疗程(中位疗程数2.5个)。病灶局限的鼻NK/TCL患者,化疗后加用侵犯野放疗。【结果】34例患者中33例可评价疗效,总有效率60.6%(20/33),完全缓解率(CR率)45.5%(15/33)。鼻NK/TCL总有效率66.7%(20/30),CR率50%(15/30);鼻型NK/TCL仅1例稳定(SD),余2例均在化疗中病情恶化(PD)。中位随访22(2~68)个月后,全组预计3年总生存率(OS)为52.2%。鼻NK/TCL患者的预计中位生存时间未达到,3年OS为59.4%;而鼻型患者预计中位生存时间仅7个月。对I~II期鼻NK/TCL患者,一线EPOCH化疗序贯侵犯野放疗的CR率为75%,3年OS为75%。主要不良反应为骨髓抑制,III~IV度粒细胞减少占30.9%,无治疗相关死亡。【结论】EPOCH方案对鼻NK/TCL有较好的疗效,耐受性好,对病灶局限的患者,一线EPOCH化疗联合侵犯野放疗在近期疗效和远期生存均令人满意。对鼻型NK/T淋巴瘤效果似乎较差,亟需寻找新的有效治疗方案。

**关键词:** NK/T细胞淋巴瘤; 联合化疗; 持续灌注

**中图分类号:** R733.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-3554(2010)02-0274-04

## Long-term Outcomes of Patients with Newly Diagnosed NK/T-cell Lymphoma Treated by EPOCH Regimen

LIN Ze-xiao, GAO Yan, HUANG Hui-qiang\*, LIN Xu-bin, CAI Qing-qing,  
XIA Zhong-jun, WANG Xiao-xiao, JIANG Wen-qi

(Department of Internal Medicine, State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center, Sun Yat-sen University,  
Guangzhou 510060, China)

**Abstract:** 【Objective】 This study was aimed to evaluate treatment outcomes and toxicity of continuous-infusion EPOCH regimen for NK/T-cell lymphoma (NK/TCL). 【Methods】 From June 2003 to June 2008, 34 patients including 30 nasal NK/TCL (88.2%) and 4 nasal type NK/TCL (11.8%) received doxorubicin, vincristine, etoposide over 96 hours infusion with bolus cyclophosphamide and oral prednisone (EPOCH) chemotherapy as first-line treatment. Median cycles of EPOCH administered were 2.5 (1-6 cycles). Additional involved field radiation therapy (IFRT) was administered to patients with localized nasal focus after chemotherapy. 【Results】 Among 34 patients, 33 were eligible for response evaluation. The response rate (RR) was 60.6% (20/33) with complete remission (CR) rate of 45.5% (15/33). The RR of patients with nasal NK/TCL was 66.7% (20/30) with CR rate of 50% (15/30). Only one of the 3 nasal type NK/TCL patients achieved stable disease (SD), the other 2 had progressive disease (PD) during chemotherapy. After a median follow-up of 22 (2-68) months, the estimated 3-year overall survival rate (OS) was 52.2%. For patients with nasal NK/TCL, the estimated median survival time was not reached, the 3-year OS was 59.4%. For patients with nasal type NK/TCL, the estimated median survival time was only 7 months. The CR rate was 75.0% for localized nasal NK/TCL who received initial EPOCH chemotherapy followed IFRT with the 3-year OS of 75.0%. Major

收稿日期: 2009-08-12

基金项目: 广东省自然科学基金(6021356)

作者简介: 林泽晓, 硕士研究生, 医师, E-mail: zane\_lin@163.com; 通信作者: 黄慧强, 博士生导师, 教授, E-mail: huang\_sysu@163.com

adverse effect was myelosuppression. The incidence of grade III-IV neutropenia was 30.9%. No treatment-related mortality occurred. 【Conclusions】 EPOCH regimen was effective and well tolerant for nasal NK/TCL. Combined EPOCH chemotherapy followed by IFRT produced promising outcome for patients with localized disease. However, patients with nasal type NK/TCL responded poorly and more efficacious treatment strategies are urgently needed.

**Key words:** NK/T-cell lymphoma; combined chemotherapy; continuous infusion

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2010, 31 (2): 274-277]

NK/T 细胞淋巴瘤(NK/T-cell lymphoma, NK/TCL) 属于结外非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的一种少见特殊类型,多原发于鼻腔,因此亦称鼻 NK/T 细胞淋巴瘤。原发鼻以外部位则称为鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤。原发部位不同,可有不同的临床特点和治疗预后<sup>[1]</sup>。NK/T 细胞淋巴瘤具有独特的生物学特性,临床进展快,具有高度侵袭性,预后较差<sup>[2-4]</sup>,目前尚无标准的治疗方案。持续灌注 EPOCH[依托泊苷(VP-16)、表阿霉素/阿霉素(EPI/ADM)、长春新碱(VCR) 环磷酰胺(CTX) 泼尼松(prednisone)]是一线治疗侵袭性 NHL 的一个有效安全的化疗方案<sup>[5-6]</sup>,通过长时间的灌注化疗药物,可部分逆转肿瘤细胞耐药<sup>[5]</sup>。采用该方案治疗 NK/T 淋巴瘤的近期疗效和远期生存情况,国内外目前均未见报道。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

2003 年 6 月至 2008 年 6 月期间,中山大学肿瘤医院内科采用 EPOCH 方案一线治疗 NK/T 细胞淋巴瘤共 34 例,中位年龄 50 岁(28 ~ 76 岁)。所有病例均经病理组织学证实,全身状况较好(PS ECOG 0 ~ 2 分),无化、放疗禁忌症。其中 ECOG 的 PS 评分 0 ~ 1 分 30 例(88.2%),2 分 4 例(11.8%); I ~ II 期 29 例(85.3%), III ~ IV 期 5 例(14.7%); 20 例(58.8%)有 B 症状;鼻 NK/TCL 30 例(88.2%),鼻型 NK/TCL 4 例(11.8%)(原发皮肤及肌肉软组织 3 例,原发肠道 1 例)。有 1 例患者曾行手术治疗,为肠道 NK/TCL 术后辅助化疗。

### 1.2 治疗方法

所有患者均行外周中央静脉置管,并予 EPOCH 方案进行治疗,具体方法如下:VP-16 50 mg/m<sup>2</sup>、ADM 10 mg/m<sup>2</sup> 或 EPI 12 mg/m<sup>2</sup>、VCR 0.4 mg/m<sup>2</sup>,同时溶于 500 mL 生理盐水中持续避光滴注 24 小时,第 1 ~ 4 天;CTX 750 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射第 5 天;泼尼松 60 mg/m<sup>2</sup> 口服,第 1 ~ 5 天,每 3

周 1 疗程。化疗期间如外周血白细胞计数少于  $2.0 \times 10^9/L$ ,则每日皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF)至白细胞大于  $10 \sim 15 \times 10^9/L$ 。如出现 IV 度骨髓抑制,下一疗程持续滴注的化疗药物酌情减量。对于病灶局限的鼻 NK/TCL 患者,化疗后加用侵犯野放疗。

### 1.3 疗效和不良反应评价

按照 WHO 疗效和不良反应评价标准进行临床评估,疗效包括完全缓解(complete remission, CR),部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),CR 和 PR 为有效(response rate, RR)。总生存时间(overall survival, OS)为治疗开始到死亡或末次随访时间。不良反应评价则分为 I-IV 度。

### 1.4 随访和统计学分析

所有患者治疗结束后,定期门诊复查,并结合电话随访,随访截止日期 2009 年 2 月 28 日。所有数据均利用 SPSS 13.0 统计软件进行处理。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并行 Log rank 比较组间生存率。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

34 例患者中,1 例为肠道 NK/TCL 术后化疗,无可评价病灶,其余 33 例可评价疗效。EPOCH 方案治疗后,15 例(45.5%)CR,7 例(15.2%)PR,总有效率 60.6% (19/33)。I ~ II 期患者总有效率 67.9% (19/28),高于 III ~ IV 期患者的 20.0% (1/5)。鼻 NK/TCL 患者的总有效率 66.7% (20/30),CR 率 50.0% (15/30); 其中 26 例临床 I ~ II 期患者,共有 16 例完成 EPOCH 方案化疗(10 例 CR,4 例 PR,2 例 SD)序贯侵犯野放疗的治疗模式,化疗后 10 例 CR,序贯放疗后 12 例 CR,故一线 EPOCH 方案化疗序贯放疗的 CR 率为 75.0% (12/16)。鼻型 NK/TCL 仅 1 例 SD,其余 3 例均在化疗中 PD (表 1)。

表 1 EPOCH 方案治疗 NK/T 细胞淋巴瘤的近期客观疗效  
Table 1 Objective response of EPOCH on NK/T cell lymphoma

	N	RR		NR	
		CR(%)	PR(%)	SD(%)	PD(%)
All patients	33	15(45.5)	5(15.2)	7(21.2)	6(18.2)
Stage I-Ⅱ	28	15(53.6)	4(14.3)	5(17.9)	4(14.3)
Stage Ⅲ-Ⅳ	5	0(0)	1(20.0)	2(40.0)	2(40.0)
Nasal NK/TCL	30	15(50.0)	5(16.7)	6(20.0)	4(13.3)
Nasal type NK/TCL	3	0(0)	0(0)	1(33.3)	2(66.7)

RR: response rate; CR: complete remission; PR: partial remission; SD: stable disease; PD: progressive disease

## 2.2 生存情况

全组患者无一失访。在中位随访 22(2~68) 个月后, 20 例化疗有效患者中有 4 例进展, 且均为 PR 患者, 中位化疗有效维持时间 5(2~6) 个月。全组患者中因疾病进展死亡 16 例, 预计中位生存时间未达到, 3 年总生存率(OS) 为 52.2%。鼻 NK/TCL 和鼻型 NK/TCL 患者 OS 有显著差别 ( $P = 0.026$ ), 鼻 NK/TCL 的预计中位生存时间未达到, 3 年 OS 为 59.4%, 而鼻型患者预计中位生存时间仅 7 个月 (95% confidence interval = 0~17 months)。对于临床 I~Ⅱ期鼻 NK/TCL 患者, 按照治疗模式分组, EPOCH 化疗序贯放疗与单用 EPOCH 化疗的 3 年 OS 分别为 75.0% 和 57.0% ( $P = 0.054$ ; 图 1)。

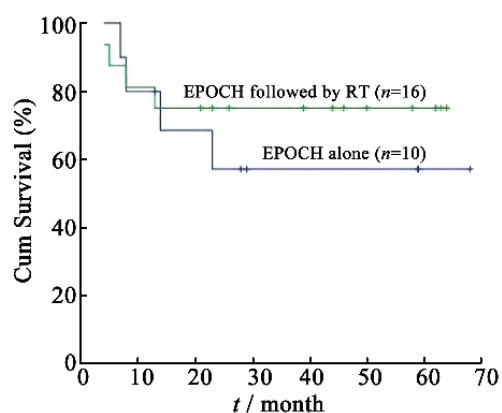


图 1 EPOCH 序贯 RT 与单用 EPOCH 治疗局限期鼻 NK/T 淋巴瘤的生存曲线

Fig.1 Survival curves of patients with stage I/Ⅱ nasal ENKL according to treatment modalities

## 2.3 不良反应

34 例患者共接受 102 个疗程的 EPOCH 方案化疗, 中位 2.5(1~6) 个疗程, 其中 84 个疗程可评价不良反应(表 3)。骨髓抑制为主要不良反应,

主要表现为粒细胞、血小板和血红蛋白减少, 其中 Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少占 30.9%, Ⅲ~Ⅳ度血小板减少占 9.4%, Ⅲ~Ⅳ度贫血占 4.3%, 60 个疗程需 G-CSF 支持, 其中 13 个疗程发生粒细胞减少性发热, 两个疗程需要输注浓缩红细胞纠正重度贫血。全组胃肠道反应轻微, 未见 Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐, 2 个疗程发生 Ⅲ~Ⅳ度腹泻, 经对症处理后好转。其余不良反应轻微, 未见严重心脏和肝肾毒性, 无化疗相关性死亡。

## 3 讨论

NK/T 细胞淋巴瘤是具有独特生物学特性的病理类型, 在我国发病率远高于欧美国家, 约占 NHL 的 5%~15%<sup>[7]</sup>。由于该病的罕见性, 目前仍缺乏大规模前瞻性临床研究, 至今未形成标准的治疗模式。对 I、Ⅱ期病变, 放疗有效率高, CR 率高达 70%, 但单纯放疗后局部复发和全身进展分别约占 50% 和 30%, 5 年 OS 仅约 40%<sup>[8]</sup>。故多数学者仍强调放疗综合治疗<sup>[9-11]</sup>。Ⅲ、Ⅳ期及原发鼻外患者的治疗以全身治疗为主, 5 年 OS 约 7%~31%<sup>[7]</sup>。传统 CHOP 方案疗效欠佳, 文献报道其 CR 率约 35%~50%<sup>[3, 10-12]</sup>。NK/TCL 化疗不敏感的原因可能与多药耐药基因(P-糖蛋白)高表达有关<sup>[13]</sup>。

持续灌注 EPOCH 方案最初是根据 Lai 等<sup>[14]</sup>对 P-糖蛋白的体外研究结论所提出的治疗复发或难治 NHL 的二线方案。该学者发现, 天然药物如 VCR、VP-16 和 ADM 等, 在低浓度长时间暴露条件下杀伤肿瘤细胞的作用更强, 可能克服 P-糖蛋白对药物的泵出作用。临床研究<sup>[5]</sup>已显示 EPOCH 对复发或难治侵袭性 NHL 的显著疗效, 且证实持续灌注延长给药时间可部分逆转肿瘤细胞

耐药。本研究采用 EPOCH 方案一线治疗鼻 NK/TCL 共 30 例,CR 率高达 67.9%。相比我院历史资料<sup>[3]</sup>,EPOCH 化疗的 CR 率较 CHOP 方案似有提高。I、II 期鼻 NK/TCL 患者中,有 16 例(61.5%)按计划完成 EPOCH 化疗序贯侵犯野放疗,一线 EPOCH 序贯放疗后 CR 率高达 75.0%,预计 3 年 OS 为 75%,近期疗效和远期生存均优于文献报道的一线 CHOP 化疗联合局部放疗<sup>[9-10]</sup>。与单用 EPOCH 化疗相比,该治疗模式有改善生存的趋势(75% versus 57%,  $P = 0.054$ )。4 例鼻型病例中位生存时间仅 7 个月,临床侵袭性和预后与国外文献报道相一致<sup>[1]</sup>。从仅有的 4 例观察来看,EPOCH 化疗对鼻型 NK/TCL 效果似乎欠佳,在进一步扩大病例数以明确 EPOCH 疗效的同时,需寻求新的治疗方案。

综上所述,EPOCH 方案对鼻 NK/T 细胞淋巴瘤有较好的疗效,耐受性好,病灶局限的患者,一线 EPOCH 化疗序贯侵犯野放疗在近期疗效和远期生存均令人满意。对鼻型 NK/T 淋巴瘤效果似乎不理想,新的治疗策略如自体造血干细胞移植<sup>[15]</sup>、非蒽环类药物如 L-ASP<sup>[12]</sup>等,值得进一步深入探讨。

#### 参考文献:

- [1] Au WY, Weisenburger DD, Intragumtornchai T, et al. Clinical differences between nasal and extranasal natural killer/T-cell lymphoma: a study of 136 cases from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project [J]. *Blood*, 2009, 113(17): 3931-3937.
- [2] Armitage J, Vose J, Weisenburger D. International peripheral T-cell and natural killer/T-cell lymphoma study: pathology findings and clinical outcomes [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(25): 4124-4130.
- [3] 潘战和,黄慧强,林旭滨,等.鼻型 NK/T 细胞非霍奇金淋巴瘤预后因素探讨(附 93 例长期随访结果分析)[J]. *癌症*, 2005, 24(12): 1493-1497.
- [4] 黄慧强,彭玉龙,黄欣,等. Survivin 在 T 细胞非霍奇金淋巴瘤组织中的表达及临床意义 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2006, 27(2): 221-224.
- [5] Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D, et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(21): 3633-3642.
- [6] 彭玉龙,黄慧强,林旭滨,等. EPOCH 方案治疗外周 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床报告 [J]. *癌症*, 2004, 23(8): 943-946.
- [7] 黄慧强,王潇潇. NK/T 细胞淋巴瘤的治疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2008, 14(1): 11-13.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Wang B, Lu JJ, Ma X, et al. Combined chemotherapy and external beam radiation for stage IE and IIE natural killer T-cell lymphoma of nasal cavity [J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(2): 396-402.
- [11] Guo Y, Lu JJ, Ma X, et al. Combined chemoradiation for the management of nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: elucidating the significance of systemic chemotherapy [J]. *Oral Oncol*, 2008, 44(1): 23-30.
- [12] Zhang Y, Wei Y, Wang X, et al. Midline NK/T-cell lymphoma nasal-type: treatment outcome, the effect of L-asparaginase based regimen, and prognostic factors [J]. *Hematol Oncol*, 2006, 24(1): 28-32.
- [13] 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.
- [14] 彭玉龙,黄慧强,林旭滨,等. EPOCH 方案治疗外周 T 细胞非霍奇金淋巴瘤的临床报告 [J]. *癌症*, 2004, 23(8): 943-946.
- [15] 卜庆,黄慧强,林旭滨,等. 侵袭性 T 细胞性非霍奇金淋巴瘤自体造血干细胞移植后长期随访结果 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2009, 30(3): 352-356.

(编辑 张恩健)