

早期上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤治疗进展

潘粤勇¹, 陈兴贵² 综述 吴华² 审校

1. 广东医科大学第一临床医学院, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属医院肿瘤中心, 广东 湛江 524000

【摘要】 结外 NK/T 细胞淋巴瘤(ENKL)是 EB 病毒(EBV)相关的常见非霍奇金淋巴瘤(NHL), 多见于 NK 细胞, 偶见 T 细胞系。主要累及鼻腔、鼻咽、咽喉等上呼吸道, 临床表现为发热、鼻塞、鼻出血, 常伴有恶臭。初步评估主要包括血浆 EBV-DNA 定量、头颈部增强 MRI、PET/CT 等, 确诊需行肿瘤病理学检查。早期低危患者单纯放疗有较高的生存, 中高危者单纯放疗远处转移发生率较高。早期低危患者可行单纯放射治疗, 早期中高危患者治疗模式争议较大, 目前建议放化疗相结合的综合治疗, L-天门冬酰胺酶(或培门冬酶)为基础方案是目前常用的化疗方案。对于早期中高危患者, 最佳的治疗模式仍有待进一步研究。

【关键词】 早期; 上呼吸道; NK/T 细胞淋巴瘤; 治疗; 进展

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)03—0364—05

Progress in the treatment of early-stage upper respiratory tract NK/T cell lymphoma. PAN Yue-yong¹, CHEN Xing-gui², WU Hua². 1. The First Clinical Medical College of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. Cancer Center, the Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Extranodal natural killer/T-cell lymphoma (ENKL) is a common non-Hodgkin's lymphoma (NHL) related to EB virus (EBV), which occurs mostly in NK cells and occasionally in T cell lines. It mainly involves the nasal cavity, nasopharynx, throat and other upper respiratory tract, and the main clinical manifestations are fever, nasal congestion, nosebleed, often accompanied by foul odor. The preliminary evaluation mainly included plasma EBV-DNA quantification, head and neck enhanced MRI, PET/CT, etc. Pathological examination of the tumor is required for diagnosis. The survival rate of early low-risk patients is higher and the incidence of distant metastasis is higher in middle and high-risk patients. Radiotherapy alone is feasible for low-risk patients in the early stage, while the treatment mode for high-risk patients in the early stage is controversial. Currently, comprehensive treatment combining radiotherapy and chemotherapy is recommended, and L-asparaginase (or PMT)-based regimen is the commonly used chemotherapy regimen at present. The optimal treatment modality for early-stage high-risk patients is still under investigation.

【Key words】 Early-stage; Upper respiratory tract; NK/T cell lymphoma; Treatment; Progress

结外 NK/T 细胞淋巴瘤(extranodal NK/T-cell lymphoma, ENKL)是一种非霍奇金淋巴瘤(NHL)^[1], 好发于亚洲及拉丁美洲等地区, 约占东亚地区外周 T 细胞淋巴瘤(NHL)的 12%, 占非霍奇金淋巴瘤(NHL)的 5%~10%^[2]。其在我国发病率占外周 T 细胞淋巴瘤的 1/3, 是外周 T 细胞淋巴瘤最常见亚型^[3], 成人为主, 男性较女性多见。大多数 ENKL(60%~90%)起源于鼻腔、鼻咽、腭部及咽喉部等上呼吸道^[4], 超过 70% 的患者在确诊时表现为早期疾病。以鼻和面部中线部位进行性破坏性病变为特征^[4], 主要表现为鼻塞、鼻出血以及发热等 B 症状, 晚期患者依据转移部位有不同的表现。早期上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤(early-stage upper respiratory tract NK/T cell lymphoma, EURTNKTCL)患者因部位特殊, 以及其生物学行为、预后及治疗与其他部位 NK/T 细胞淋巴瘤有较大差别, 目前该疾病的

最佳治疗策略尚未完全确定。近年来, 早期上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤诊疗取得了较大的进展, 本文对近年研究进展进行综述。

1 风险分层及分期

在 CHOP 方案时代开发的预后模型已经过时, 目前前线图简化风险指数(NRI)^[5-6]模型和 NK/T 细胞淋巴瘤的预后指数(PINK)^[7]已被开发用于接受非蒽环类药物治疗患者的风险评估。PINK 只考虑了临床危险因素(年龄>60岁, III/IV 期疾病, 远处淋巴结受累, 以及非鼻型疾病), 而没考虑其他指标, 预后评估不足。NRI 考虑危险因素包括: 年龄>60岁, Ann Arbor II 期和 III~IV 期疾病, ECOG 评分≥2 分, LDH 升高及局部超腔侵犯(PT I), 包括了临床及实验室指标。NRI 将早期 NKTCL 分为早期低危、中低危、中高危和高危四个组, 研究证明其更好指导早期患者的风险分层治疗^[5-6]。

通讯作者:吴华,主任医师,研究生导师,E-mail:zhanjiangwh@126.com

对于上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤,既往常用的分期系统为 Ann Arbor 分期系统,但该分期系统是针对霍奇金淋巴瘤开发的,对于预测结外上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤效果欠佳。HONG 等^[8]提出了 ENKTCL 的全新分期系统(CA),具体为:I 期,病变局限在鼻腔或鼻咽,无局部侵犯和淋巴结受累;II 期,非鼻型病变,或病变局限在鼻腔或鼻咽,但伴有局部侵犯而无淋巴结受累;III 期,病变伴有局部淋巴结受累;IV 期,非局部淋巴结受累,或者受累淋巴结位于膈肌两侧,或广泛播散性病变。该研究改变了结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的分期系统及预后分层,更好指导结外鼻型 NK/T 细胞淋巴瘤的分层治疗。

2 治疗

早期 NKTCL 单纯化疗达到完全缓解(CR),复发率高,总生存率较综合治疗组显著降低,目前采用综合治疗^[9]。有关早期 NKTCL 的研究主要是小样本的 1/2 期临床研究,被广泛接受的方法是根据 NRI 进行危险分层治疗。无任何危险因素 I 期患者,单纯放疗治疗和放疗联合化疗治疗效果相似,单纯放疗、化疗后放疗、放疗后化疗的 5 年生存率分别为 88.8%、86.3%、86.9% ($P=0.972$)^[10];其余早期病例(包括 I 期伴有危险因素及 II 期)采用化疗联合放疗方案,单纯放疗或化疗都存在较高的复发风险。目前放疗采用扩大野放疗,疗效明显提高^[10]。

2.1 放射治疗 放射剂量研究进展 NKTCL 细胞对放疗敏感。YANG 等^[10]研究发现,随放疗剂量提高到 50~52 Gy,局部区域复发、疾病进展及死亡风险均逐渐降低,并首次证明 50 Gy 为最佳放疗剂量。在同步放化疗(CCRT)环境中,根据联合化疗方案的强度,放疗剂量不同(40~54 Gy)^[11-12]。在序贯放化疗中放疗剂量通常和单纯放疗一样。在强化化疗后获得 CR 的患者中也探索了较低剂量的放疗(40~45 Gy)^[13]。目前最新 2020 年 CSCO 指南早期患者推荐根治剂量为 ≥ 50 Gy,然而联合化疗者最佳放疗剂量仍未明确,尤其化疗 CR 后是否可降低放疗剂量减少相关毒性有待进一步临床研究证实。

2.2 化学治疗 早期针对其他侵袭性淋巴瘤开发的含蒽环类药物(CHOP 或 CHOP 样)方案效果通常很差,不应用于 NKTCL,因为 NKTCL 细胞上表达多重耐药(MDR) P-糖蛋白^[14]。目前治疗 NKTCL 的一个重要进展是使用 L-天冬酰胺酶^[14]。当体外用 L-天冬酰胺酶处理时,NKTCL 肿瘤细胞迅速发生凋亡^[15]。临幊上,L-天冬酰胺酶在复发/难治性 NKTCL 中亦显示出显著的单药活性^[14]。目前,L-天冬酰胺酶或其聚乙二醇化形式(培门冬酶)被认为是 NKTCL 有效治疗方案中不可缺少的组成部分。

3 治疗模式研究进展

3.1 同步放化疗 一项日本 1/2 期多中心研究对

33 例患者进行了同步放疗(50 Gy)和三个周期的 DeVIC 方案化疗(地塞米松、依托泊苷、异环磷酰胺和卡铂)进行评估^[16]。CR 率为 75%, 总缓解率(ORR)为 78%。中位随访 68 个月,5 年 OS 和无进展生存率(PFS)分别为 73% 和 67%。3~4 级白细胞减少、中性粒细胞减少较为常见,1/3 的患者出现 3 度放射性口腔黏膜炎。在另一项韩国 2 期试验中,30 例患者同时接受放疗治疗(40 Gy)和顺铂[30 mg/(m²·周)],然后进行 3 个周期的 VIPD 方案(依托泊苷、异环磷酰胺、顺铂和地塞米松)巩固治疗^[17]。CR 和 ORR 分别为 80% 和 83.3%。3 年 OS 和 PFS 分别为 86% 和 85%。在 VIPD 方案化疗期间发生了 2 例与治疗相关的死亡,3~4 级血液学毒性发生率较高。在一项中国 2 期试验中,32 例新诊断的 IE~IIE 期鼻腔 ENKTL 患者同时接受放疗治疗(56 Gy)和顺铂[30 mg/(m²·周)]同步化疗,然后进行 3 个周期的 GDP 方案(吉西他滨、地塞米松和顺铂)巩固治疗^[18]。所有患者都完成了同步放化疗,结果 100% 有效,包括 24 个完全应答和 8 个部分应答。同步放化疗后 CR 率为 75.0% (即 32 个应答中有 24 个应答)。32 名患者中有 28 名完成了计划的 3 个 GDP 周期,而 4 例患者没有完成,因为他们退出试验($n=1$)或因为感染($n=3$)。总有效率为 90.6% (即 32 个应答中 29 个),CR 率为 84.4% (即 32 个应答中 27 个)。有 2 例患者在 CCRT 期间出现 3 级恶心,而 30 例患者中有 13 例出现了 4 级中性粒细胞减少症,6 例患者出现 4 级血小板减少症,1 例患者死于革兰氏阳性脓毒症,考虑可能与疾病进展有关。3 年 OS 和 PFS 估计分别为 87.50% 和 84.38%。同步放化疗毒副作用明显,口腔黏膜炎发生率较高,容易影响患者的营养摄入及依从性。同期放化疗对早期上呼吸道 NK/T 细胞淋巴瘤效果确切;然而同期放化疗中的最佳的放射治疗剂量仍有待进一步临床研究证实。同期放化疗有可能增加治疗相关性毒性(如口腔黏膜放射性炎症、骨髓抑制等),且无法评估化疗对患者的疗效。该方法在老年患者中需慎重考虑。

3.2 夹心放化疗 亚洲淋巴瘤研究小组对 29 例患者使用目前世界上使用最多的 SMILE 方案(地塞米松、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、L-天冬酰胺酶和依托泊苷)和夹心放射治疗^[19]。SMILE 方案化疗 2~3 个周期后,CR 和 ORR 分别为 69% 和 86%。放疗(50 Gy)和随后 3~4 个周期的 SMILE 方案化疗结束后,CR 和 ORR 分别为 69% 和 90%、90% 的患者在随访期间仍处于 CR 状态。但其 3~4 级不良反应常见,出现 2 例治疗相关性死亡。四川肿瘤医院回顾性分析 35 例初诊 IE~IIE 期 ENKTL 患者,采用培加帕酶、吉西他滨、奥沙利铂(P-GEMOX)联合不同剂量放疗(RT)治疗的疗效和安全性^[20]。33 例患者完成全面治疗,有效率为 94.3%,其中 CR 28 例(80.0%),PR 5 例(14.3%)。2 例(5.7%)患

者在治疗过程中进展,6例(17.1%)在随访期间进展。2年OS为82.9%,2年PFS为77.1%。3级毒副反应很少,只有4例(11.4%)患者出现4级毒副反应。没有观察到与治疗相关的死亡。该治疗模式优点是可评估化疗药物疗效,放疗过程耐受性良好;然而临床实践中提示,患者放疗结束后再进行强烈化疗,患者对化疗耐受性相对较差,极易出现严重的骨髓抑制及感染事件增加。在临床选择过程中需综合考虑患者情况后个体化选择。

3.3 放疗序贯辅助化疗 在中国医学科学院一项回顾性研究中,44例新诊断的I/II期ENKTL患者接受调强放疗(50~56 Gy),然后接受2~6个周期GDP方案(吉西他滨、地塞米松和顺铂)化疗^[21]。治疗结束时总有效率为95%(42/44),其中39例完全缓解(89%),2例患者在调强放疗后出现全身性进展。中位随访时间37.5个月,3年OS和PFS分别为85%和77%。局部失败率为9%(4/44),全身失败率为14%(6/44)。最常见的3~4级不良事件包括白细胞减少(37%)、中性粒细胞减少(34%)和黏膜炎(25%)。并未观察到与治疗相关的死亡。该治疗模式简单容易重复,然而对于早期高危患者,容易出现放疗后远处进展。

3.4 诱导化疗序贯放疗 美国一项回顾性研究中,11例早期患者接受2~3个周期改良SMILE方案诱导化疗序贯放疗(45~54 Gy),2年的OS和PFS分别为100%和83%^[22]。只有1例患者在治疗20个月后出现疾病进展。治疗过程中放化疗毒副作用未提及。中国一项回顾性研究显示,早期患者使用P-Gemox方案诱导化疗后行扩大受累野放疗,其4年OS、PFS分别为(90.7±4.0)%和(89.1±4.2)%,且治疗过程毒副作用较少,尚无治疗相关性死亡病例报道^[23]。该模式可评估化疗方案的疗效,化疗后单纯放疗较同期放化疗导致的治疗相关性毒性降低,患者耐受性良好。然而,部分对化疗不敏感的患者可出现化疗中远处进展,错失局部放疗的机会。

序贯放化疗有许多优点,易于实行,单用时化疗和放疗的耐受性更好。因此,对早期NKTCL,序贯放化疗目前是世界上大多数中心的选择^[24]。化疗方案包括LVP(左旋门冬酰胺酶、长春新碱、泼尼松)^[25~26]、GELOX(吉西他滨、左旋门冬酰胺酶、奥沙利铂)^[27~28]、DICE-L-asp(地塞米松、异环磷酰胺、顺铂、依托泊苷、L-天冬酰胺酶)^[29]、MESA(甲氨蝶呤、依托泊苷、地塞米松和培门冬酶)^[30]序贯放化疗的CR和ORR分别为74%~91%和92%~100%。5年OS和PFS分别为64%~89%和64%~83%。总而言之,由于目前缺乏随机对照试验,早期NKTCL尚无最优治疗模式,仍有待进一步随机对照试验探索与验证。

4 提高高危早期上呼吸道NKTCL疗效方法

对于高危早期上呼吸道NKTCL,常规联合放化疗后仍有部分患者复发,可借鉴目前复发/难治NKTCL治疗探索结果。程序细胞死亡蛋白1配体(PDL1)在NKTCL细胞上高表达^[31~32]。初步研究了人源化抗PD1单克隆抗体pembrolizumab治疗7例难治性NKTCL,其中含L-天冬酰胺酶方案(n=7)和异基因造血干细胞移植(n=2)失败^[33]。中位随访平均6个月后,5例患者获得持续CR。没有与治疗相关的不良事件。信迪利单抗(Sintilimab)在难治复发NKTCL中疗效独特,研究初步结果显示ORR达67.9%,CR率达7.1%,1年OS率为82.1%^[34]。除了抗PD1抗体外,还检测了针对NKTCL细胞上表达的其他抗原的单克隆抗体。Brentuximab vedotin,一种抗CD30抗体-药物结合物,已经在两个报道的难治性NKTCL中被证明有效^[35~36]。CD38在正常NK细胞上表达,50%NKTCL的CD38表达较强^[37]。Daratumab治疗NKTCL的疗效已经在2例复发/难治性疾病患者中得到报道,其中一例达到CR,另一例获得PR^[38~39]。一项Ⅱ期研究显示组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺治疗部分难治复发患者获得较好疗效^[40]。

鉴于这些新药对晚期NK/T细胞淋巴瘤有效,临床研究可考虑新药联合传统方案探索治疗早期高危患者。

5 结语

随着L-天冬酰胺酶类药物联合放疗方案的使用,I/II期NK/T细胞淋巴瘤在大多数患者中已成为潜在的治愈对象;然而,对于早期高危患者,经上述方案治疗后仍复发,故仍需开发新药及新方案联合放疗,提高疗效。

参考文献

- SUZUKI R. Pathogenesis and treatment of extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Semin Hematol, 2014, 51(1): 42~51.
- TSE E, KWONG YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type [J]. Expert Rev Hematol, 2016, 9(9): 861~871.
- 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.
- SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2017: 360~362.
- YANG Y, ZHANG YJ, ZHU Y, et al. Prognostic nomogram for overall survival in previously untreated patients with extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal-type: a multicenter study [J]. Leukemia, 2015, 29(3): E448~E449.
- CHEN SY, YANG Y, QI SN, et al. Validation of nomogram-revised risk index and comparison with other models for extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in the modern chemotherapy era: indication for prognostication and clinical decision-making [J]. Leuke-

- mia, 2020. doi:10.1038/s41375-020-0791-3.
- [7] KIM SJ, YOON DH, JACCARD A, et al. A prognostic index for natural killer cell lymphoma after non-anthracycline-based treatment: a multicentre, retrospective analysis [J]. Lancet Oncol, 2016, 17(3): 389-400.
- [8] HONG H, LI Y, LIM ST, et al. A proposal for a new staging system for extranodal natural killer T-cell lymphoma: a multicenter study from China and Asia Lymphoma Study Group [J]. Leukemia, 2020, 34(8): 2243-2248.
- [9] DENG XW, WU JX, WU T, et al. Radiotherapy is essential after complete response to asparaginase-containing chemotherapy in early-stage extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma: A multicenter study from the China Lymphoma Collaborative Group (CLCG) [J]. Radiother Oncol, 2018; 129(1): 3-9.
- [10] YANG Y, CAO JZ, LAN SM, et al. Association of Improved Locoregional Control With Prolonged Survival in Early-Stage Extranodal Nasal-Type Natural Killer/T-Cell Lymphoma [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(1): 83-91.
- [11] KIM SJ, YANG DH, KIM JS, et al. Concurrent chemoradiotherapy followed by L-asparaginase-containing chemotherapy, VIDL, for localized nasal extranodal NK/T cell lymphoma: CISL08-01 phase II study [J]. Ann Hematol, 2014, 93(11): 1895-1901.
- [12] HUANG Y, YANG J, LIU P, et al. Intensity-modulated radiation therapy followed by GDP chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. Ann Hematol, 2017, 96(9): 1477-1483.
- [13] QI SN, JOACHIM Y, MEIER H, et al. Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(11): 2575-2583.
- [14] TSE E, KWONG YL. How I treat NK/T-cell lymphomas [J]. Blood, 2013, 121(25): 4997-5005.
- [15] ANDO M, SUGIMOTO K, KITO TOH T, et al. Selective apoptosis of natural killer-cell tumours by l-asparaginase [J]. Br J Haematol, 2010, 130(6): 860-868.
- [16] YAMAGUCHI M, TOBINAI K, OGUCHI M, et al. Phase I/II study of concurrent chemoradiotherapy for localized nasal natural killer/T-cell lymphoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0211 [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(33): 5594-5600.
- [17] KIM SJ, KIM K, KIM BS, et al. Phase II trial of concurrent radiation and weekly cisplatin followed by VIPD chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell Lymphoma: Consortium for Improving Survival of Lymphoma study [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(35): 6027-6032.
- [18] KE QH, ZHOU SQ, DU W, et al. Concurrent IMRT and weekly cisplatin followed by GDP chemotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal, extranodal NK/T-Cell lymphoma [J]. Blood Cancer J, 2014, 4(12): e267.
- [19] KWONG YL, KIM WS, LIM ST, et al. SMILE for natural killer/T-cell lymphoma: analysis of safety and efficacy from the Asia Lymphoma Study Group [J]. Blood, 2012, 120(15): 2973.
- [20] WEI W, WU P, LI L, et al. Effectiveness of pegaspargase, gemcitabine, and oxaliplatin (P-GEMOX) chemotherapy combined with radiotherapy in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal-type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Hematology, 2017, 22(6): 320-329.
- [21] HUANG Y, YANG J, LIU P, et al. Intensity-modulated radiation therapy followed by GDP chemotherapy for newly diagnosed stage I/II extranodal natural killer/T cell lymphoma, nasal type [J]. Ann Hematol, 2017, 96(9): 1477-1483.
- [22] QI S, YAHALOM J, HSU M, et al. Encouraging experience in the treatment of nasal type extra-nodal NK/T-cell lymphoma in a non-Asian population [J]. Leuk Lymphoma, 2016, 57(11): 2575-2583.
- [23] 冯帆, 李志铭. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型的诊断与治疗进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(14): 603-606.
- [24] TSE E, KWONG YL. Nasal NK/T-cell lymphoma: RT, CT, or both [J]. Blood, 2015, 126(12): 1400-1401.
- [25] 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 IE to IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Cancer, 2012, 118: 3294-3301.
- [26] ZHANG L, JIANG M, XIE L, et al. Five-year analysis from phase 2 trial of "sandwich" chemoradiotherapy in newly diagnosed, stage I E To IIE, nasal type, extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Cancer Med, 2016, 5(1): 33-40.
- [27] 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 IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. Cancer, 2013, 119(2): 348-355.
- [28] WANG L, WANG ZH, CHEN XQ, et al. First-line combination of GELOX followed by radiation therapy for patients with stage IE/IIE ENKTL: An updated analysis with long-term follow-up [J]. Oncol Lett, 2015, 10(2): 1036-1040.
- [29] DONG LH, ZHANG LJ, WANG WJ, et al. Sequential DICE combined with l-asparaginase chemotherapy followed by involved field radiation in newly diagnosed, stage IE to IIE, nasal and extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. Leukemia & Lymphoma, 2016, 57(7): 1600-1606.
- [30] XU PP, XIONG J, CHENG S, et al. A Phase II Study of Methotrexate, Etoposide, Dexamethasone and Pegaspargase Sandwiched with Radiotherapy in the Treatment of Newly Diagnosed, Stage IE to IIE Extranodal Natural-Killer/T-Cell Lymphoma, Nasal-Type [J]. EBio-Medicine. 2017, 25: 41-49.
- [31] CHEN BJ, CHAPUY B, OUYANG J, et al. PD-L1 Expression Is Characteristic of a Subset of Aggressive B-cell Lymphomas and Virus-Associated Malignancies [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(13): 3462-3473.
- [32] JO JC, KIM M, CHOI Y, et al. Expression of programmed cell death 1 and programmed cell death ligand 1 in extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type [J]. Ann Hematol, 2016, 96(1): 25-31.
- [33] KWONG YL, CHAN TSY, TAN D, et al. PD1 blockade with pembrolizumab is highly effective in relapsed or refractory NK/T-cell lymphoma failing l-asparaginase [J]. Blood, 2017, 129(17): 2437-2442.
- [34] LI J, TAO R, FAN L, et al. Sintilimab for relapsed/refractory (r/r) extranodal NK/T cell lymphoma (ENKTL): Extended follow-up on the multicenter, single-arm phase II trial (ORIENT-4) [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15_suppl): 8050-8050.
- [35] POON LM, KWONG YL. Complete remission of refractory disseminated NK/T cell lymphoma with brentuximab vedotin and bendamustine [J]. Ann Hematol, 2016, 95(5): 847-849.

肌层浸润性膀胱癌根治性手术治疗进展

张雪¹ 综述 曾冬阳², 许思怡³, 周邦奋³, 符津山³ 审校

1. 海南医学院研究生院, 海南 海口 571199;

2. 海南医学院国际护理学院, 海南 海口 571199;

3. 海南医学院第一附属医院泌尿外科, 海南 海口 570102

【摘要】 目前, 肌层浸润性膀胱癌的治疗方案主要是根治性膀胱切除、盆腔淋巴结清扫及尿流改道重建, 但术后出现局部复发、远处转移风险较高, 除此之外还要对新膀胱进行功能训练, 新辅助化疗在一定程度上可提高患者生存率, 复发率降低。本文对肌层浸润性膀胱癌根治性手术不同的治疗方法进行综述。

【关键词】 肌层浸润性膀胱癌; 根治性膀胱切除; 尿流改道; 放疗; 化疗

【中图分类号】 R737.14 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2021)03—0368—04

Research progress of radical surgical treatment of muscle invasive bladder cancer. ZHANG Xue¹, ZENG Dong-yang², XU Si-yi³, ZHOU Bang-fen³, FU Jin-shan³. 1. Graduate School, Hainan Medical College, Haikou 571199, Hainan, CHINA; 2. School of Nursing, Hainan Medical College, Haikou 571199, Haikou, CHINA; 3. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou 570102, Hainan, CHINA

【Abstract】 At present, the main treatment options for muscle invasive bladder cancer are radical cystectomy, pelvic lymph nodes dissection and urinary diversion reconstruction. However, the risk of local recurrence and distant metastasis are higher after surgery. In addition, the new bladder needs to do functional training. To a certain extent, neoadjuvant chemotherapy can improve the survival rate and reduce the recurrence rate. This article reviews the different treatment methods of radical surgery for muscular invasive bladder cancer.

【Key words】 Muscle invasive bladder cancer; Radical cystectomy; Urinary diversion; Radiotherapy; Chemotherapy

在我国泌尿系统恶性肿瘤中膀胱癌是最常见的, 近年来其发病率呈升高趋势^[1], 膀胱癌是全球第十大常见的癌症, 男性多于女性, 其发病率和死亡率是女性的四倍^[2], 好发于50~70岁人群, 且年龄越大发病率越高, 严重危害人类的健康。根据肿瘤是否侵犯肌层, 膀胱癌分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)两种类型。在新诊断膀胱癌患者中, 约30%已发展为肌层浸润性膀胱癌^[3]。肌层浸润性膀胱癌由于恶性程度高, 治疗方法较复杂, 术后易复发和远处转移, 预后效果较差, 手术治疗联合放化疗是其主要治疗方式, 恰当的手术方案及合理的围

手术期管理很大程度影响患者的预后^[4]。

1 膀胱癌发生的危险因素

膀胱癌的发病机制目前尚不确定, 但有研究报道导致其发生最主要的危险因素之一是吸烟, 在膀胱癌患者中吸烟者约占50%, 可能与吸烟产生的大量致癌物和自由基导致膀胱上皮细胞发生DNA损伤有关^[5-6]。同时在我国人群中与膀胱癌相关的基因位点有聚合酶β(POLB)、着色性干皮病互补基因C(XPC)和8-羟基鸟嘌呤DNA转葡萄糖基酶(OGG)基因的单核苷酸多态性位点(SNP)等^[7]。有学者指出, rs2294008 T会明显增加膀胱癌发生的风险, 且前列腺干细胞抗原(PSCA)基

通讯作者: 张雪, E-mail: 1162351256@qq.com

- [36] KYUNG KH, MI MS, HOON MJ, et al. Complete remission in CD30-positive refractory extranodal NK/T-cell lymphoma with brentuximab vedotin [J]. Blood Res, 2015, 50(4): 254-256.
- [37] WANG L, WANG H, LI PF, et al. CD38 expression predicts poor prognosis and might be a potential therapy target in extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type [J]. Ann Hematol. 2015, 94(8): 1381-1388.
- [38] HARI P, RAJ RV, OLTEANU H. Targeting CD38 in Refractory Extranodal Natural Killer Cell-T-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2016, 375(15): 1501-1502.
- [39] STEFANIE A, CHRISTOPH D, LUKAS G, et al. Systemic treatment of a patient with relapsed and refractory extranodal NK/T-cell lymphoma (ENKL) and meningeosis leukemica with daratumumab [J]. Hematol Oncol, 2018, 36(4): 713-714.
- [40] YAN G, HUANG HQ, LI PF, et al. Chidamide, Oral Subtype-Selective Histone Deacetylase Inhibitor (HDACI) Monotherapy Was Effective on the Patients with Relapsed or Refractory Extranodal Natural Killer (NK)/T-Cell Lymphoma [J]. Blood, 2017, 130(Supplement 1): 2797.

(收稿日期: 2020-09-20)