

临床研究 • Clinical Research

I ~ II 期鼻腔结外NK/T细胞淋巴瘤放射治疗疗效分析

沈倩雯^{1,2}, 潘自强^{1,2}, 郭 晔^{1,2}, 马学军^{1,2}

1. 复旦大学附属肿瘤医院放疗科, 上海 200032; 2. 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 目的: 探讨 I ~ II 期鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤根治性放疗的方法以及以放疗为主的综合治疗的疗效。方法: 2005 年 9 月—2009 年 4 月连续收治的 193 例经病理学证实的、原发灶位于上呼吸道的 I ~ II 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者, 行根治性放疗, 总剂量为 50 Gy/25 次, 联合或不联合以 CEOP 或 DICE 方案为主的诱导化疗。放疗范围为区域野。放疗技术采用三维适形或调强放疗。观察治疗反应率、局部和区域复发率以及生存情况。结果: 全组患者的 3 年生存率为 73.7%, 3 年无进展生存率为 66.4%。24 例接受单纯放疗患者的完全缓解率为 100%。放化疗组有 169 例患者, 其中 4 例因化疗中出现疾病进展而未行放疗, 剩余 165 例接受放疗的患者中有 147 例达 CR。3 年局部控制率为 90.3%。41 例患者发生远处转移。多因素分析显示, 原发灶累及范围与 3 年无进展生存期以及野内/边缘复发相关。结论: 目前区域野的 I ~ II 期鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤的肿瘤放疗剂量 50 Gy 可以获得较好的反应率和较低的局部复发率。今后需要设计更有效的化疗方案以减少远处转移。

[关键词] NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻部; 放射疗法; 治疗结果

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] A

[文章编号] 1000-7431 (2011) 09-0835-06

Radiotherapy as primary treatment for stage I - II extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: Analysis of treatment outcomes

SHEN Qian-wen^{1,2}, PAN Zi-qiang^{1,2}, GUO Ye^{1,2}, MA Xue-jun^{1,2}

1. Department of Radiation Oncology, Shanghai Cancer Center, Fudan University, Shanghai 200032, China;

2. Department of Oncology, Fudan University Shanghai Medical School, Shanghai 200032, China

[ABSTRACT] Objective: To investigate the parameters of radiotherapy as well as the treatment outcome of patients with stage I - II extranodal natural killer (NK) /T-cell lymphoma receiving radiotherapy as primary treatment. Methods: One hundred and ninety-three patients diagnosed as having stage I - II extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type were recruited consecutively from September 2005 to April 2009. They were treated with definitive radiotherapy alone with a prescribed dose of 50 Gy in 25 fractions or 2-4 cycles of CEOP or DICE regimen as induction chemotherapy followed by radiation therapy. Clinical target volume of radiation was defined as regional field covering involved anatomic structure (s) and the adjacent structures. Radiation was delivered with three-dimensional conformal or intensity-modulated radiotherapy technique. The local control, treatment response and survival were observed. Results: The three-year overall survival and progression-free survival were 73.7% and 66.4%, respectively. Twenty-four patients who were treated with radiotherapy alone all obtained complete remission (100%). Of 169 patients in chemoradiotherapy group, 4 patients did not receive radiotherapy due to progressive disease. Of the remaining 165 patients, 147 patients achieved complete remission. The three-year local control rate was 90.3%. Systemic recurrence was observed in 41 cases. The multivariate analysis revealed that the extent of primary tumor was correlated with three-year progression-free survival and in-field or marginal recurrence. Conclusion: This study confirms that the regional-field radiotherapy with a total dose of 50 Gy results in a high response rate and satisfying local control rate of stage I - II extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. More effective chemotherapy regimens should be considered to reduce the system failure in future trials.

[KEY WORDS] Natural killer/T-cell lymphoma, nasal; Radiotherapy; Treatment outcome

[TUMOR, 2011, 31 (9): 835-840]

Correspondence to: MA Xun-jun (马学军)

E-mail: chateama@hotmail.com

Received 2011-03-30 Accepted 2011-05-10

结外 NK/T 细胞淋巴瘤是一类以血管中心性坏死为特点的淋巴瘤, 好发于美洲中南部以及东亚^[1]。在中国, 原发于鼻腔的非霍奇金淋巴瘤中有 74% ~ 98% 为 NK/T 细胞来源^[2]。2001 年, WHO 正式将其作为独立分类, 命名为“结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 鼻型”^[3]。虽然 67% ~ 98% 的患者在确诊时仍为 I ~ II 期, 但其治疗效果一直不佳。已有的研究报道其 5 年生存率为 30% ~ 76%, 5 年局部控制率为 31% ~ 84%^[4]。长期的临床实践提示, 此类淋巴瘤亚型对放疗高度敏感, 而以 CHOP 方案为主的化疗却疗效不佳^[5-7]。大多数学者支持放疗是局限期 NK/T 细胞淋巴瘤的主要治疗方法^[2, 5], 因此确定根治性放疗的模式十分重要。不过, 由于此亚型淋巴瘤诊断分型的确立较晚, 且发病率较低, 因此难以开展大样本量的前瞻性研究。已有研究则存在入组时间长、治疗方法混杂、病理诊断未经免疫组织化学证实等缺陷。在三维适形和调强放疗得到应用之后, 涉及放疗模式(靶区和剂量)以及复发和疗效方面的研究更少。为此, 本课题组开展了这项前瞻性 II 期临床试验, 旨在分析应用三维适形及束流调强放疗治疗早期上呼吸系统 NK/T 细胞淋巴瘤的疗效, 并探讨根治性放疗的剂量和靶区。

1 资料与方法

1.1 病例入组标准 原发灶位于上呼吸系统、未经治疗的、Ann-Arbor 分期为 I ~ II 期的结外 NK/T 细胞淋巴瘤, 至少有一个可供评估的病灶。所有病例均经复旦大学附属肿瘤医院病理科确诊, 细胞学形态以及免疫组织化学特点符合 NK/T 细胞淋巴瘤(根据 WHO 淋巴瘤诊断标准)^[3]。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)功能状态(performance status, PS)评分为 0 ~ 3 分, 预期生存期 > 3 个月。剔除既往有头颈部肿瘤放疗史、放化疗禁忌证以及因精神疾病等导致治疗依从性较差的患者。

1.2 病例一般情况 2005 年 9 月—2009 年 4 月, 复旦大学附属肿瘤医院连续收治 196 例初治 I ~ II 期 NK/T 细胞淋巴瘤患者, 其中 3 例因心理/精神类疾病或既往接受过头颈部放疗而予以剔除。最终入组 193 例患者, 临床特征见表 1。

1.3 治疗方法 本研究是一项开放的单中心非随机 II 期临床试验。治疗方法为单纯根治性放疗或诱导化疗联合根治性放疗。2008 年之前的诱导化疗方案为 CEOP(环磷酰胺 750 mg/m² d 1 + 表

表 1 193 例 I ~ II 期鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 193 patients with stage I - II extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type (N = 193)

Characteristic	n (%)
Gender	
Male	139 (72.0)
Female	54 (28.0)
Age/year	
Median (range)	45 (15-78)
≤ 60	167 (86.5)
> 60	26 (13.5)
ECOG PS score	
0	85 (44.0)
1	94 (48.7)
2-3	14 (7.3)
Ann-Arbor staging	
I E	164 (85.0)
II E	29 (15.0)
B symptoms	
No	118 (61.1)
Yes	75 (38.9)
Level of serum LDH	
Normal	141 (73.1)
Elevated	52 (26.9)
Extent of primary lesion	
Limited to the nasal cavity	60 (31.1)
Involved nasal cavity and one adjacent anatomical structure	52 (26.9)
Involved nasal cavity and ≥ 2 adjacent anatomical structures	53 (27.5)
Nasal cavity is not a primary site	28 (14.5)
Cervical lymph nodes involved	
Yes	29 (15.0)
No	164 (85.0)
mIPI	
0	113 (58.5)
1	67 (34.7)
2-3	13 (6.7)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; LDH: Lactate dehydrogenase; mIPI: Mantle cell lymphoma international prognostic index.

柔比星 60 mg/m² d 1 + 长春新碱 1.4 mg/m² d 1 + 泼尼松龙 100 mg/d d 1 ~ 5); 2008 年之后的诱导化疗方案为 DICE(依托泊苷 75 mg · m⁻² · d⁻¹ d 1 ~ 4 + 异环磷酰胺 1.2 g · m⁻² · d⁻¹ d 1 ~ 4 + 顺铂 25 mg · m⁻² · d⁻¹ d 1 ~ 4 + 地塞米松 40 mg/d

d 1 ~ 4)。每 3 周为 1 个化疗周期, 2 个化疗周期后, 评价近期疗效, 分为完全缓解 (complete remission, CR)、部分缓解 (partial remission, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。如评价为 CR 或 PR, 则继续 2 个周期的化疗, 共完成 4 个周期的化疗; 如疗效评价为 SD 或 PD, 则立即进行根治性放疗。

1.4 放疗技术及靶区勾画 患者取仰卧位, 用口腔孔压低舌体。面罩固定, 行 CT 模拟定位, 以 5 mm 层厚进行扫描。由经验丰富的放疗科临床医师勾画靶区和危及器官。靶区为区域野 (regional field), 大体肿瘤体积 (gross tumor volume, GTV) 的定义为初诊时临床已知肿瘤区域 (经由 CT/MRI 等影像学检查确诊病灶范围, 并结合直接/间接鼻咽镜所见的病灶范围)。临床靶体积 (clinical target volume, CTV) 为 GTV 累及的解剖结构及其相邻的解剖结构。例如, 当肿瘤累及局限于鼻腔时, CTV 为双侧鼻腔及上颌窦、筛窦、鼻咽和硬腭 (图 1)。有颈部淋巴结累及时, CTV 包括患侧全颈及锁骨上淋巴结引流区。如果无颈淋巴结累及, 则不进行患侧颈部预防性放疗 [在原发灶 CTV 基础上外放 5 ~ 8 mm 构成计划靶体积 (planning target volume, PTV)]。

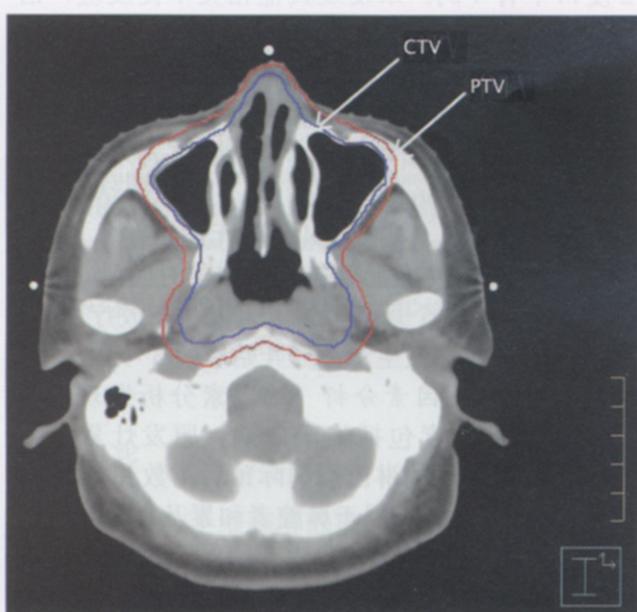


Fig. 1 The delineation of clinical target volume (CTV) and planning target volume (PTV): an example of one patient with early stage extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. This patient had a tumor limited to nasal cavity, and obtained complete remission after induction chemotherapy.

图 1 1 例鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者放疗靶区的勾画

放射治疗计划要求 100% PTV 接受至少 95% 处方剂量, 至少 95% PTV 接受 100% 处方剂量。高于 110% 处方剂量的 PTV 所占百分比小于 5%。危及器官包括腮腺、眼球、晶体、骨髓、脑干、视神经、视交叉和喉咽等。主要危及器官的受照剂量限制见表 2, 剂量体积直方图见图 2。

表 2 主要危及器官剂量限制

Table 2 Dose constraint for organs at risk

Organ at risk	Dose constraint/Gy
Eyeball	$D_{\max} < 50$
Len	$D_{\max} < 10$
Parotid	$D_{\text{mean}} < 26$
Brain stem	$D_{\max} < 54$
Spinal cord	$D_{\max} < 45$

D_{\max} : Maximal dose; D_{mean} : Mean dose.

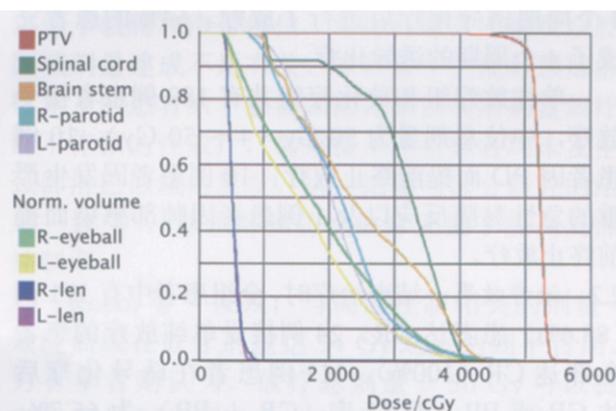


图 2 放疗计划优化的剂量体积直方图

Fig. 2 Example of dose-volume histogram for optimization of radiotherapy planning which came from the same patient as in the figure 1. PTV: Planning target volume.

采用三维适形或调强放疗技术, 靶区处方剂量为 50 Gy (2 Gy/Fx, 1 次/d, 每周放疗 5 d), 共放疗 25 次/5 周。

1.5 随访 于诱导化疗 2 个周期后、放疗前及放疗结束后评价近期疗效。治疗结束后 2 年内, 每 3 个月随访 1 次, 2 年后每半年随访 1 次, 最后随访日期为 2011 年 1 月。随访内容: 体格检查, 鼻腔、鼻咽或喉咽镜检查, 头颈部 MRI 或 CT 检查, 颈、胸、腹、盆腔 CT 或 B 超检查, 以及血液生化指标检查等。同时, 评估患者的口干及其他不良反应。

1.6 疗效评价 根据修正版淋巴瘤评价标准^[8]评价疗效。总生存期的定义为治疗开始至任何原因导致死亡的时间。无进展生存期的定义为从治

疗开始直至淋巴瘤进展或任何原因导致死亡的时间。局部失败根据复发部位分为野内复发、边缘复发(靶区边缘部位的复发)和其他局部区域复发(除野内及边缘复发之外的上呼吸系统局部区域复发)。局部控制率的定义为无野内或边缘复发的发生率。

1.7 统计学分析 应用 SPSS 13.0 软件进行数据处理。计量资料的结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 Kaplan-Meier 法分析总生存期和无进展生存期。计数资料的比较采用 χ^2 检验。生存曲线之间的比较采用 log-rank 检验。采用 COX 模型进行多因素分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗情况 24 例患者仅接受单纯放疗;在接受放化疗的 169 例患者中,4 例患者因化疗中出现 PD 而未行放疗,其余 165 例患者在接受 1 ~ 4 个周期诱导化疗后进行了放疗。64% 的患者完成了 4 个周期的诱导化疗。

单纯放疗组和放化疗组共有 189 例患者接受放疗,中位总剂量为 50 Gy (4 ~ 50 Gy)。10 例患者因 PD 而提前终止放疗;10 例患者因发生严重的急性黏膜反应以及 1 例患者因肺部感染而提前终止放疗。

2.2 治疗效果 结束治疗时,全组患者中有 171 例(88.6%)患者达 CR。24 例接受单纯放疗的患者全部达 CR (100%)。111 例患者在诱导化疗后达 CR 或 PR,反应率(CR + PR)为 65.7%。诱导化疗后未达 CR 的 122 例患者在接受根治性放射治疗后,108 例患者的局部病灶完全消退(88.5%);而局部病灶残留的 14 例患者中有 4 例接受了后续化疗(CEOP 或 DICE 方案),但未达到局部病灶的完全退缩。

放疗总剂量与局部病灶退缩情况的分析结果显示,放疗总剂量 < 50 Gy 的 21 例患者中有 10 例(47.6%)患者达 CR,放疗总剂量 \geq 50 Gy 的 168 例患者中有 161 例(96.0%)达 CR (其中 6 例患者在放疗结束后半年内肿瘤完全退缩),两者差异有统计学意义(P = 0.000)。

2.3 局部控制率 最后随访日期为 2011 年 1 月。在治疗完成后局部肿瘤 CR 的 175 例患者中,18 例发生局部复发,其中 8 例为野内复发、9 例为边缘复发、1 例为其他局部区域复发(牙龈黏膜)。3 年局部控制率为 90.3%。放疗总剂量 < 50 Gy 的 21 例患者的局部控制率为 83.3%,放疗总剂量 \geq 50 Gy 的 168 例患者的局部控制率为

91.1% (P = 0.710)。

不同的原发灶范围,其局部复发率也不同。原发灶累及鼻腔以及 \geq 2 个解剖结构者的局部复发率为 19.4%,非鼻腔原发者的局部复发率为 14.8%,均明显高于原发灶局限于鼻腔者(3.4%)以及原发灶累及鼻腔和 1 个解剖结构者(2.3%),差异有统计学意义(P = 0.008)。

29 例颈部淋巴区域累及的患者接受了患侧全颈的根治性放疗,治疗结束时全部患者的颈部淋巴区域病灶获得 CR,3 年局部控制率为 100%。164 例无颈淋巴区域累及的患者均未接受颈部预防性放疗,无患者发生该区域内的复发。

其他临床因素,包括 I 期或 II 期、B 症状、乳酸脱氢酶水平、ECOG PS 评分、三维适形或调强放疗技术、放疗总剂量 \geq 50 Gy 或 < 50 Gy 以及放疗前是否化疗均与局部控制率无关。

2.4 放射治疗相关不良反应 根据不良事件通用术语标准 3.0 版(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE 3.0)对不良反应进行分级。急性反应主要为黏膜反应,所有患者均有 \geq 1 度黏膜反应,2 ~ 3 度不良反应的发生率 > 90%,无患者发生 4 度反应。5.5% 的患者因急性黏膜反应而提前结束放疗。随访发现,主要的长期不良反应为口干,其中 1 度口干有 24 例,2 度口干有 4 例。未发现其他相关不良反应,诸如白内障和神经系统障碍等。

2.5 生存情况 全组患者的中位随访时间为 35 个月(1.7 ~ 67.9 个月),其中 1 例失访(随访期为 2 年)。全组患者的 3 年生存率为 73.7%,3 年无进展生存率为 66.4% (图 3A)。至随访结束时,141 例患者存活,其中 124 例为无病生存。

41 例患者发生远处转移,中位时间为 7.7 个月(3.6 ~ 56.1 个月),其中 5 例发生于放疗期间,95% 的远处转移发生于治疗开始后的 3 年内。

2.6 预后相关因素分析 单因素分析发现,与预后相关的因素包括临床分期、原发灶累及范围、年龄调整后的淋巴瘤国际预后指数和 ECOG PS 评分。原发灶局限于鼻腔者和累及鼻腔及周围 1 个结构者的 3 年无进展生存率分别为 85.1% 和 77.0%,均高于原发灶累及鼻腔以及 \geq 2 个解剖结构者的 59.9% (P = 0.001, P = 0.033)。非鼻腔原发者 3 年无进展生存率为 67.9%,低于原发灶局限于鼻腔者(P = 0.049),见图 3B。

多因素分析发现,治疗前 ECOG PS 评分与 3 年总生存期和无进展生存期独立相关,而原发灶累及范围与 3 年无进展生存期独立相关。

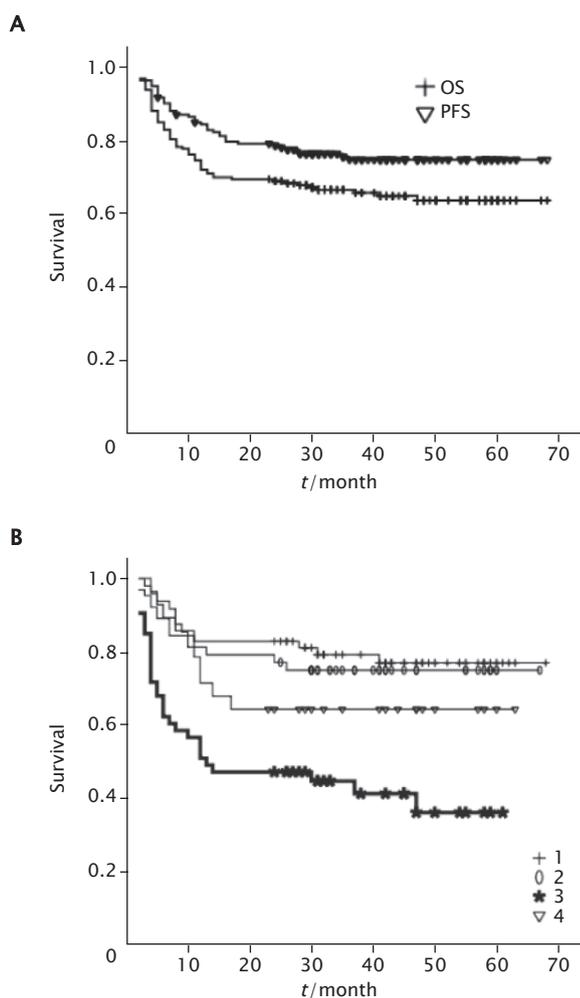


Fig. 3 Survival analysis of 193 patients with stage I - II extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type. A: Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) for all patients. B: PFS curves of patients by extension of primary tumor (1: tumor limited to nasal cavity; 2: primary site involved nasal cavity and one adjacent anatomical structure; 3: primary site involved nasal cavity and ≥ 2 adjacent anatomical structures; 4: non-nasal primary site). 图3 193例 I ~ II 期鼻型结外 NK/T 细胞淋巴瘤患者的生存分析

3 讨论

结外 NK/T 细胞淋巴瘤是一种恶性程度较高的侵袭性淋巴瘤, 其最佳治疗模式仍未得到确立。以 CHOP 方案为主的化疗, 其疗效令人失望^[5-7]。放射治疗对局部病灶的显著疗效使其成为局限期 NK/T 细胞淋巴瘤最重要的治疗方式。近年来, 随着对此型淋巴瘤生物学行为的认识不断深入以及放疗技术的进步, 本课题组对于在以放疗为主的治疗方式下的靶区设定、放疗剂量以及放疗疗效和局部失败产生了兴趣, 希望通过研究获得相

关数据以帮助确立有效的放疗模式 (靶区范围和剂量)。

目前对于 NK/T 细胞淋巴瘤靶区的范围主要存在两种意见: (1) 可见病灶 + 所有鼻旁窦^[9,10]; (2) 在经 CT/MRI 确认的可见病灶的基础上, 将边界外放至足够的范围^[5,11,12]。Isobe 等^[9]对 35 例 I ~ II 期 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行了靶区勾画研究, 结果发现采用前一种靶区勾画法的患者, 其 5 年局部控制率 (71.9%) 要优于后者 (41.7%, $P = 0.007$)。综合上述观点, 考虑到 NK/T 细胞淋巴瘤部分病灶存在明显的坏死, 因此有时在影像学上难以对此进行辨别^[13], 而往往导致原发灶累及范围被低估, 所以本课题组将靶区定为区域野, 放疗范围为受累区域 (CT/MRI 等影像学确诊的受累区域 + 内镜下发现的累及区域) 所在的结构以及相邻的解剖结构。本研究结果显示, 3 年局部控制率为 90.3%, 可见靶区勾画范围充足。局部复发的分析结果显示, 有 9 例发生边缘复发, 多位于软腭和声带部位, 可能与靶区边缘及空腔区域剂量建成不足有关。本试验中, 仅对颈部淋巴瘤累及的患者给予患侧颈部区域的根治剂量放疗而不作预防性放疗, 结果提示两组患者均未发生颈部淋巴区域的复发。这一结果与部分研究的结果一致^[4,9], 即颈部预防性放疗无助于提高局部控制率。

Koom 等^[4]发现, 与局部控制相关的剂量 - 效应曲线在放疗剂量达 54 Gy 之后达到平台期。另有学者则认为, 放疗总剂量 ≥ 50 Gy 可以提高局部控制率^[5]。本试验的中位放疗总剂量为 50 Gy。无论是 ≥ 50 Gy 还是 < 50 Gy, 如能达到病灶完全退缩, 则 3 年局部控制率差异无统计学意义。不过, 放疗总剂量 < 50 Gy 的患者与 ≥ 50 Gy 患者的 CR 率差异有统计学意义。

全组 5.5% 的患者因急性黏膜反应而提前结束放疗, ≥ 2 度的口干发生率仅为 2.1%, 无其他器官的严重不良反应。由于肿瘤放疗剂量不高, 不良反应发生率较低, 因此调强放疗技术未能显示其优于三维适形放疗的趋势。所以, 50 Gy 是安全而有效的根治放疗剂量, 这与其他研究的结果^[2]一致, 本研究中, NK/T 细胞淋巴瘤对放疗敏感。单纯放疗组所有患者均达 CR。对于一线化疗未获得 CR 的患者进行放疗, 也可取得较好的治疗效果。

本研究所有患者的 3 年生存率优于早期临床试验的结果^[4], 与近期较大样本量的临床试验的结果^[2,5]相类似。有学者对 105 例早期 NK/T 细胞淋巴瘤患者进行了回顾性分析, 发现 I 期患者

中病灶局限于鼻腔者, 其无进展生存率更高^[2]。本研究的多因素分析发现, 原发灶累及鼻腔以及 ≥ 2 个解剖结构者的 3 年无进展生存率较低, 且局部控制率也较低。由此提示, 对该类患者可给予更加强烈的个体化治疗, 诸如同步放化疗。

除了局部复发, 远处转移也是 NK/T 细胞淋巴瘤失败的重要原因^[2, 5]。21.2% 的本组患者发生远处转移。在完善放疗及改善局部控制率的情况下, 远处转移已成为早期 NK/T 细胞淋巴瘤治疗失败的主要原因。因此, 化疗的参与十分重要。

本组患者的治疗方式(放疗方法和化疗方案)相对固定、样本量较大以及失访率较低(0.5%)等因素, 使本研究结果在指导以放疗为主的治疗方法时, 具有重要意义。

目前区域野肿瘤放疗剂量为 50 Gy 可以获得较好的反应率以及较低的局部复发率, 但仍需要获得更有效的化疗方案来减少远处转移。原发灶累及鼻腔以及 ≥ 2 个解剖结构者可作为独立的预后因素。

[参考文献]

- [1] 张玉晶, 任忠敏, 吴秋良, 等. 112 例鼻和鼻咽外周 T 细胞淋巴瘤患者的疗效和预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27 (4): 217-221.
- [2] LI Y X, 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.
- [3] HARRIS N L, JAFFE E S, DIEBOLD J, *et al.* World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting—Airlie house, Virginia, November 1997[J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17 (12): 3835-3849.
- [4] KOOM W S, CHUNG E J, YANG W I, *et al.* Angiocentric T-cell and NK/T-cell lymphomas: Radiotherapeutic viewpoints[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 59 (4): 1127-1137.
- [5] CHEUNG M M, CHAN J K, LAU W H, *et al.* Early stage nasal NK/T-cell lymphoma: Clinical outcome, prognostic factors, and the effect of treatment modality[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 54 (1): 182-190.
- [6] MA X J, GUO Y, PAN Z Q, *et al.* A randomized phase II study of CEOP with or without semustine as induction chemotherapy in patients with stage I E/ II E extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in the upper aerodigestive tract[J]. *Radiother Oncol*, 2009, 93 (3): 492-497.
- [7] KIM S J, KIM B S, CHOI C W, *et al.* Treatment outcome of front-line systemic chemotherapy for localized extranodal NK/T cell lymphoma in nasal and upper aerodigestive tract[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47 (7): 1265-1273.
- [8] CHESON B D, PFISTNER B, JUWEID M E, *et al.* Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25 (5): 579-586.
- [9] ISOBE K, UNO T, TAMARU J, *et al.* Extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type: the significance of radiotherapeutic parameters[J]. *Cancer*, 2006, 106 (3): 609-615.
- [10] YOU J Y, CHI K H, YANG M H, *et al.* Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK) /T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15 (4): 618-625.
- [11] YAMAGUCHI M, OGAWA S, NOMOTO Y, *et al.* Treatment outcome of nasal NK-cell lymphoma: a report of 12 consecutively diagnosed cases and a review of the literature[J]. *J Clin Exp Hematopathol*, 2001, 41 (2): 93-99.
- [12] RIBRAG V, ELL HAJJ M, JANOT F, *et al.* Early locoregional high-dose radiotherapy is associated with long-term disease control in localized primary angiocentric lymphoma of the nose and nasopharynx[J]. *Leukemia*, 2001, 15 (7): 1123-1126.
- [13] OU C H, CHEN C C, LING J C, *et al.* Nasal nk/T-cell lymphoma: computed tomography and magnetic resonance imaging findings[J]. *J Chin Med Assoc*, 2007, 70 (5): 207-212.

[本文编辑] 黄文华