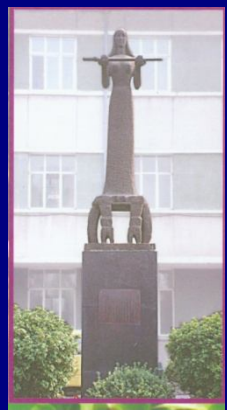
淋巴瘤放疗原则和靶区

中国医学科学院
中国协和医科大学 肿瘤医院放疗科

李晔雄



淋巴瘤放疗原则和靶区

- HL治疗原则
- HL放疗靶区和剂量
- NHL的治疗原则
- 结外NK/T细胞淋巴瘤照射靶区和剂量
- 惰性淋巴瘤照射靶区和剂量

HL预后分组的定义

	EORTC/GELA标准	GHSG标准
早期HL危险因素	A 大纵隔 B 年龄≥50岁 C 无B组症状但ESR>50; 或B组症状和ESR>30 D ≥4个部位受侵	A 大纵隔 B 结外受侵 C 无B组症状但ESR>50; 或B组症状和ESR>30 D ≥3个部位受侵
预后分组		
淋巴细胞为主型	NLPHD, 膈上CS I-II, 无危险因素	NLPHD, 膈上CS I-II, 无危险因素
预后好早期HD	膈上CS I-II期, 无危险因素	CS I-II期, 无危险因素
预后不良早期HD	膈上CS I-II期, 伴一个或 多个危险因素	CS I-IIA伴一个或多,危险因素 或CS IIB伴C/D, 但无A/B
晚期HD	临床III-IV期	CS IIB期伴A*/B*或CS III-IV期

HD的标准治疗原则

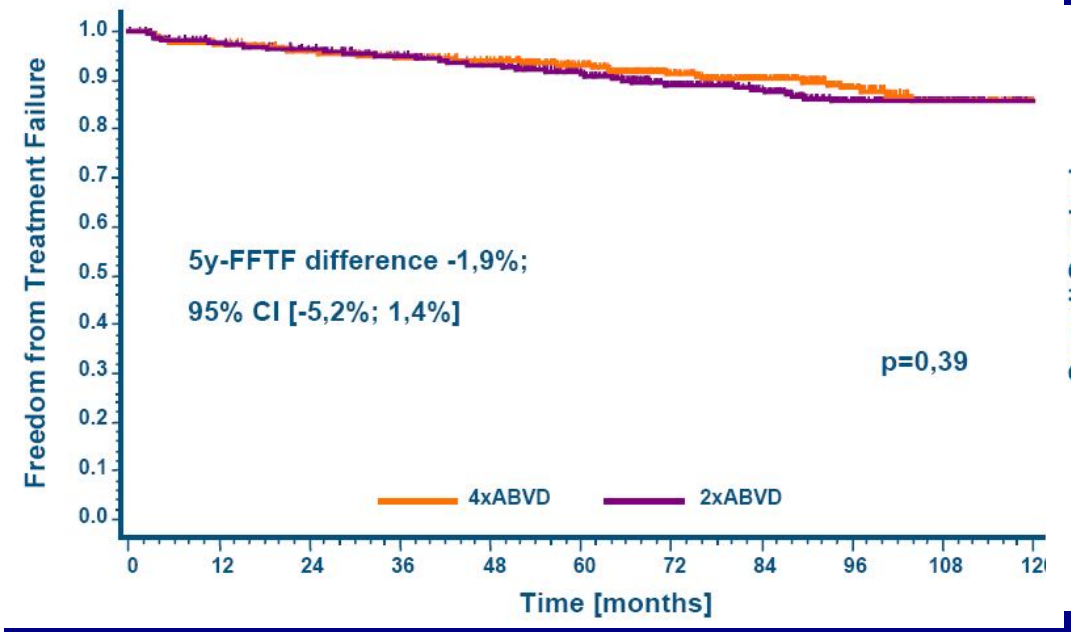
预后分组	定义	治疗原则
预后极好早期HD	LPHD, IA期， 无预后不良因素	单纯放疗
预后好早期HD	临床I-II期， 无预后不良因素	2周期ABVD + IF 20 Gy 或根治性放疗 (化疗不能耐受或抗拒) 或化疗??
预后不良早期HD	临床I-II期， 有预后不良因素	4周期ABVD + IF 30 Gy
晚期HD	临床III-IV期	6周期ABVD ± 放疗 (PET残存肿瘤时做放疗)

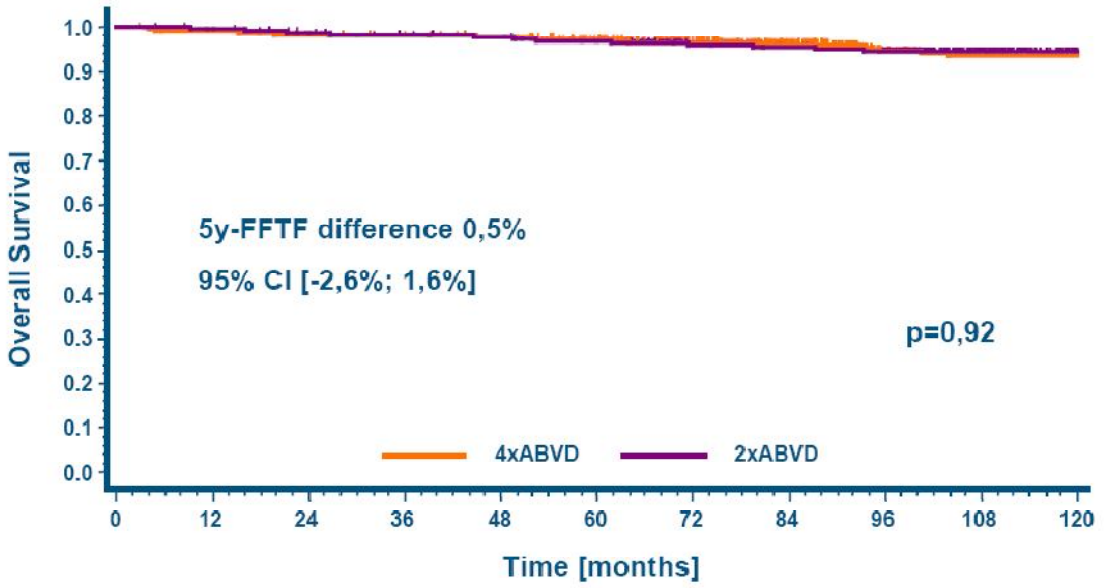
早期HD综合治疗化疗周期数

研究	入组条件	例数	治疗方案	5年FFTF (%)	5年OS(%)
GHSG-HD10 (2010)	预后好 IA-IIB	288	2 ABVD + IF 20 Gy	91.2	96.6
		287	2 ABVD + IF 30 Gy	90.9	96.6
		288	4 ABVD + IF 20 Gy	93.1	97.3
		287	4 ABVD + IF 30 Gy	92.8	96.9
				P>0.05	P>0.05
EORTC-H8U	I和II期, 预后不良	336	6 MOPP/ABV + IF	84 (5年)	88 (10年)
		333	4 MOPP/ABV + IF	88	85
		327	4 MOPP/ABV + STNI	87	84
EORTC H9U 1988-1992	I和II期, 预后不良	336	6 ABVD + IF (36 Gy)	84 (5年)	88 (10年)
		333	4 ABVD + IF	88	85
		327	4 BEACOPP + IF	87	84

预后好早期HD综合治疗化疗周期数RCT

GHSG HD10：化疗周期数比较

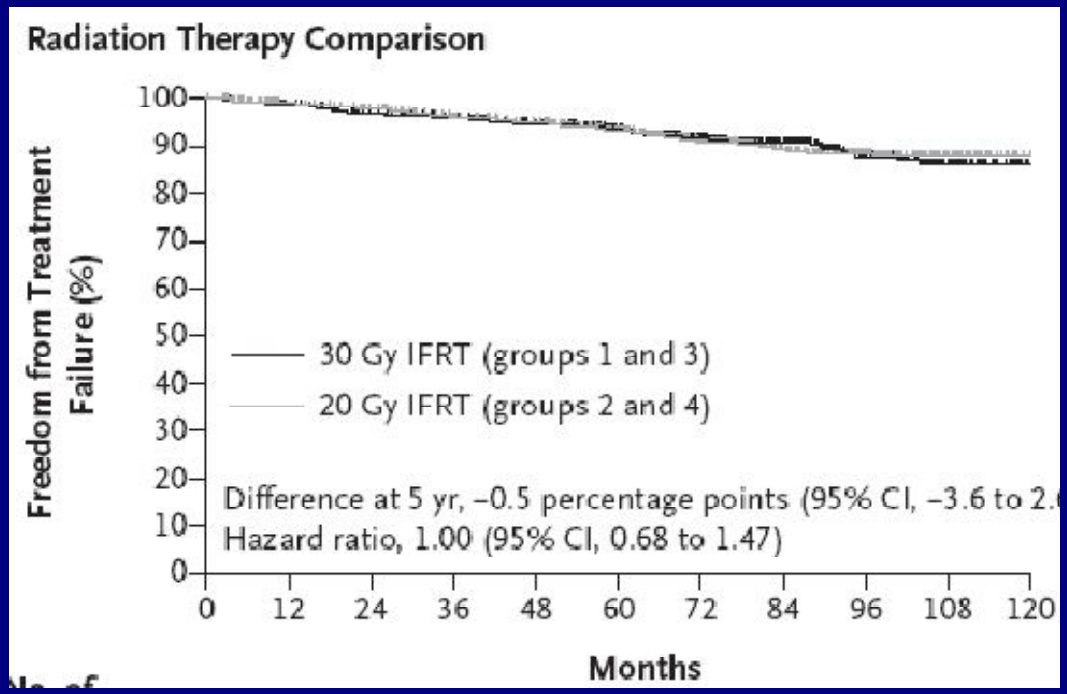


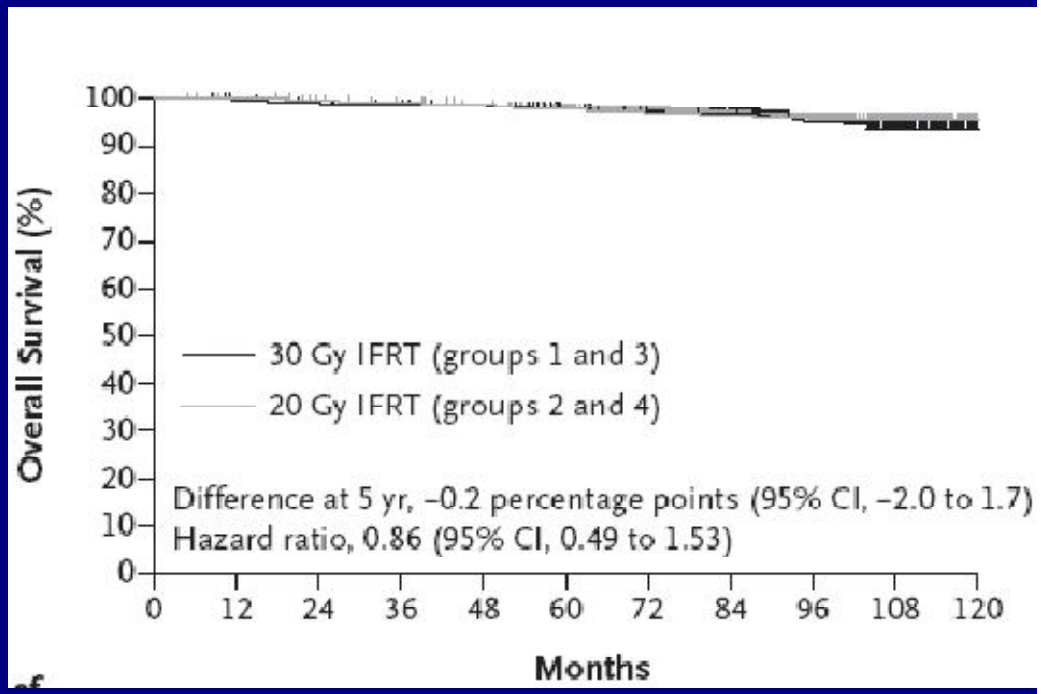


Engert A, et al. NEJM, 363:640-652, 2010

预后好早期HD综合治疗放疗剂量RCT

GHSG HD10：放疗剂量比较





Engert A, et al. NEJM, 363:640-652, 2010

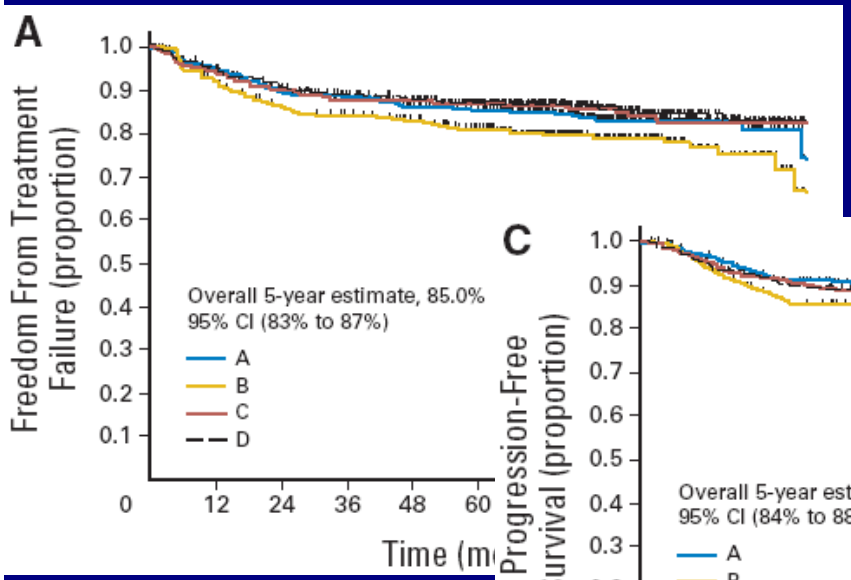
预后不良早期HD化疗方案RCT

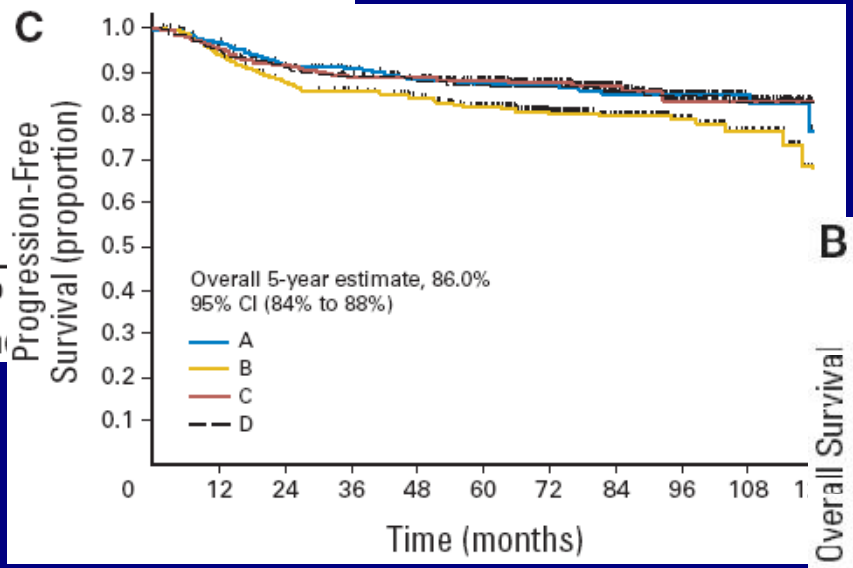
ABVD vs BEACOPP (3)

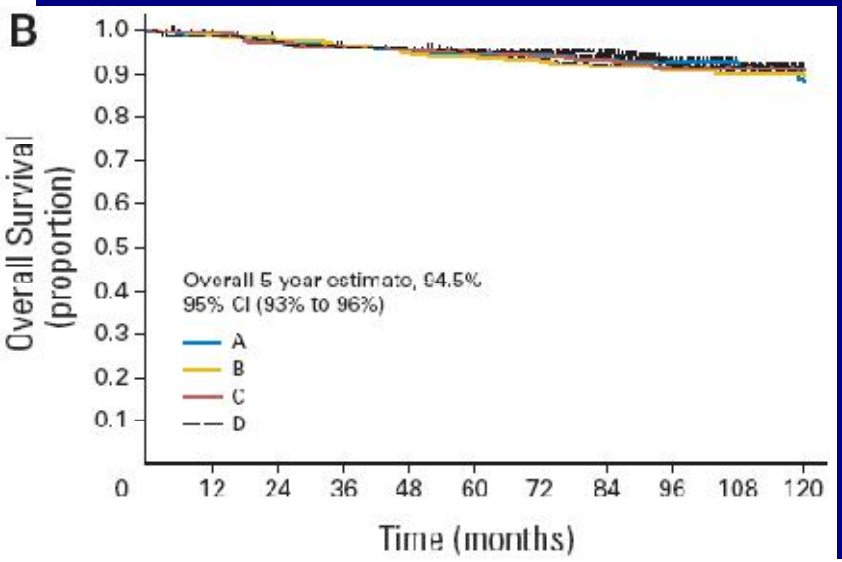
研究	时间	入组条件	例数	研究方案	10年EFS (%)	10年OS (%)
EORTC H9U	1988-1992	预后不良，临床I-II期	336	6 ABVD + IF (36 Gy)	84 (5年)	88 (10年)
			333	4 ABVD + IF	88	85
			327	4 BEACOPP + IF	87	84
GHSG HD11 (Eich, 2010)	1998-2003	预后不良，临床I-II期	356	4 ABVD + IF (30 Gy)	85.3 (5)	94.3 (5)
			347	4 ABVD + IF (20 Gy)	81.1*	93.8
			341	4 BEACOPP + IF (30 Gy)	87.0	94.6
			351	4 BEACOPP + IF (20 Gy)	86.8	95.1
					*P<0.05	P>0.05
GHSG HD14 (von Tresckow, 2012)	2003-2008	预后不良，临床I-II期	727	4 ABVD + IF (30 Gy)	87.7 (5)	97.0 (5)
			704	2 BEACOPP+2 ABVD + IF	94.8	97.0
					P<0.001	P=0.73

预后不良早期HD综合治疗化疗周期数RCT

GHSG HD11：化疗方案和剂量比较







Eich HT, et al. JCO, 28:4199, 2010

早期HD的综合治疗

最少最有效化疗周期数

- 预后好早期：2周期和4周期ABVD方案相同
  - GHSG HD10
- 预后不良早期：4周期和6周期ABVD或MOPP/ABV方案疗效相同
  - GHSG HD11
  - EORTC H8U和H9U

早期HD单纯化疗应用对预后的影响

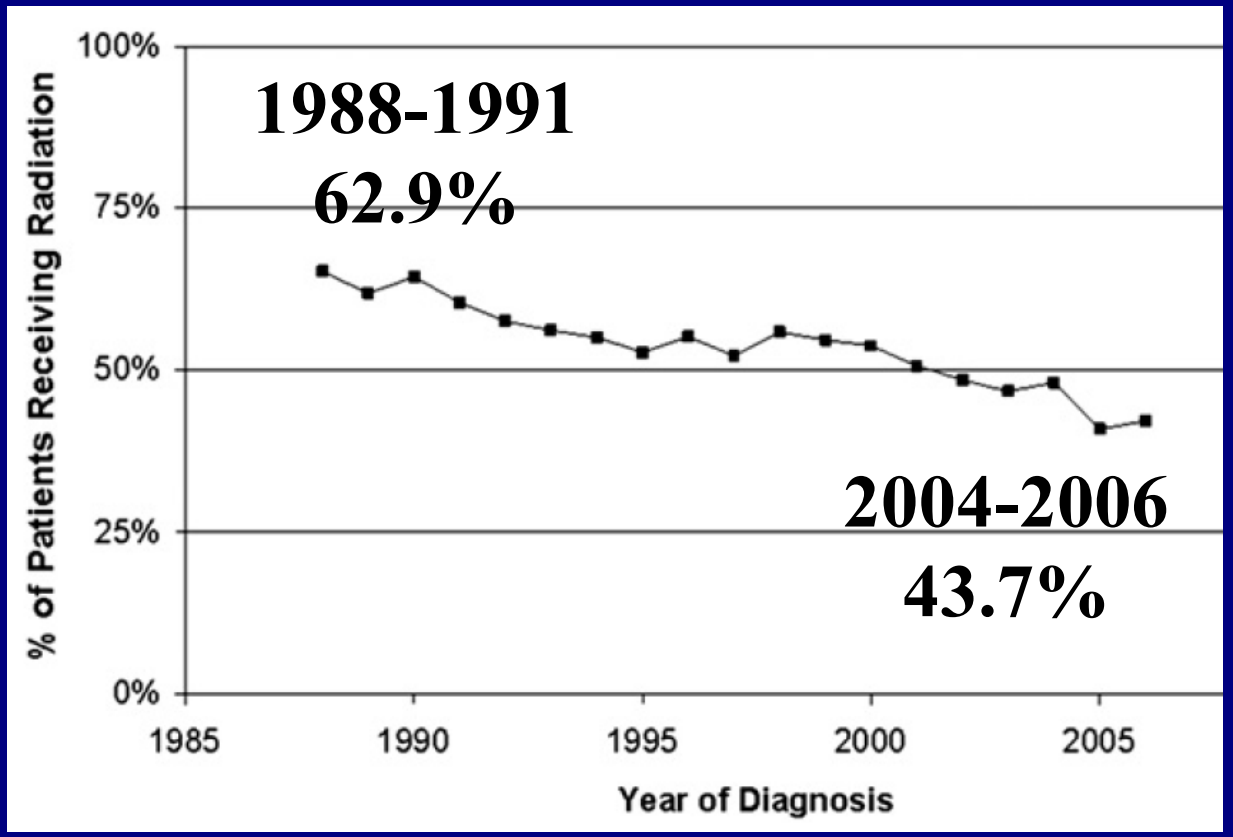
SEER: 结果

- NCI数据库：
  - 26%美国人口，17个癌症登记中心
- I-II期HL: 1988-2006
- 年龄≥20岁
- LPHL和III-IV期除外
- 12467例病人, 51.5%接受放疗

Koshy M, et al. IJROBP, 82:619-625, 2012

早期HD单纯化疗应用对预后的影响

SEER: 接受放疗的比例



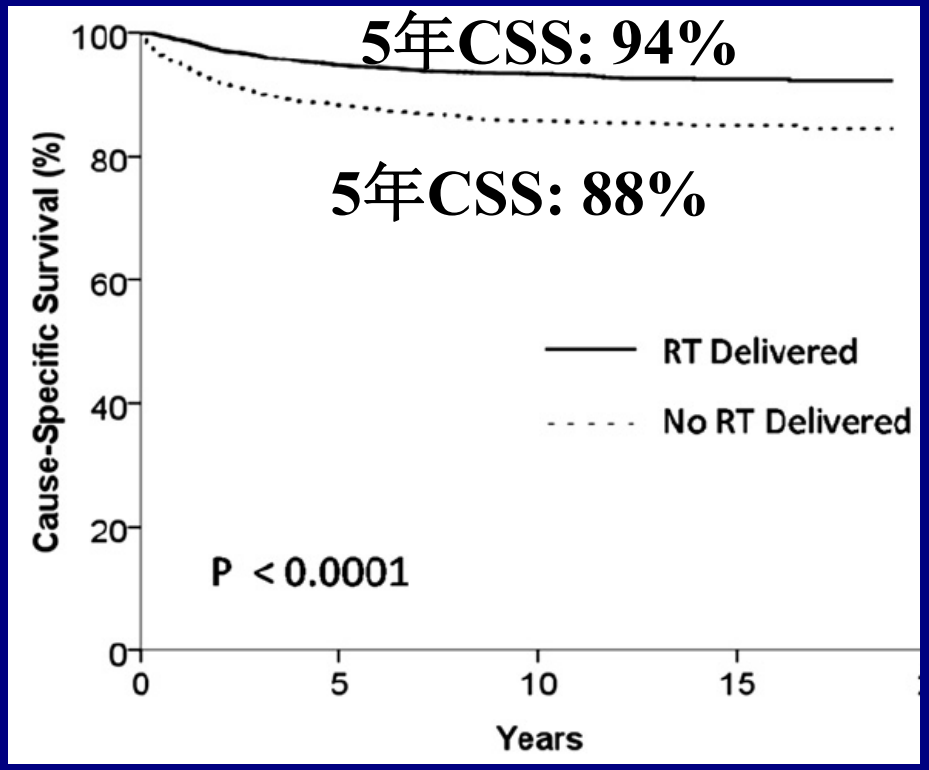
◆接受放疗病人有更多预后不良因素:

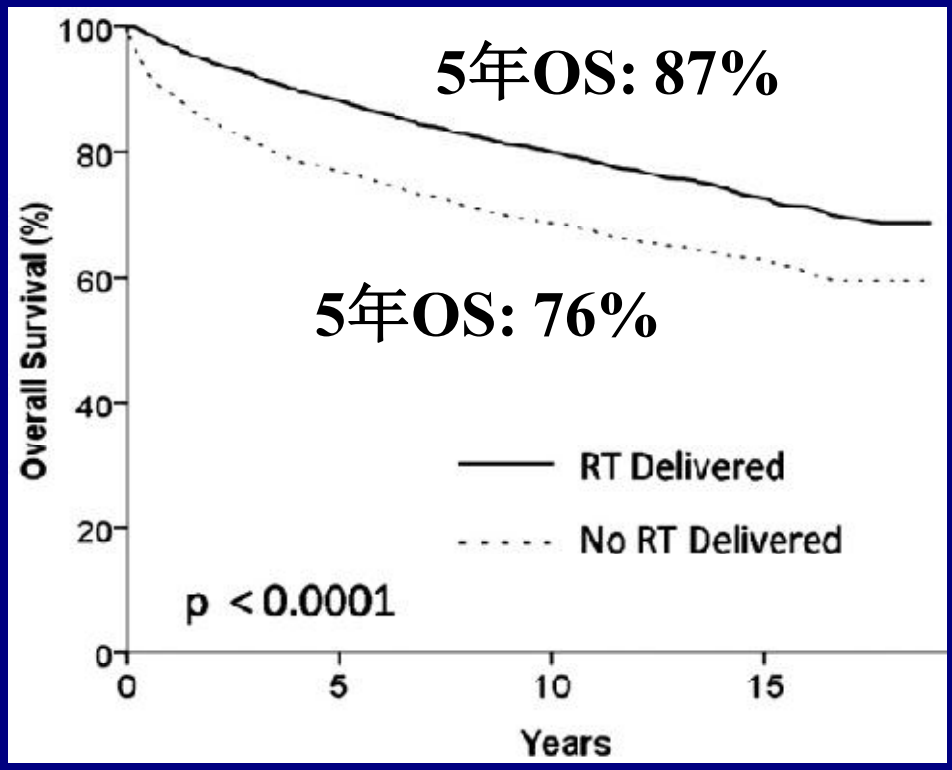
➢II期、结外受侵、B症状、淋巴细胞富有或结节硬化型。

Koshy M, et al. IJROBP, 82:619-625, 2012

早期HD单纯化疗应用对预后的影响

SEER: 生存率





Koshy M, et al. IJROBP, 82:619-625, 2012

早期HD单纯化疗应用对预后的影响

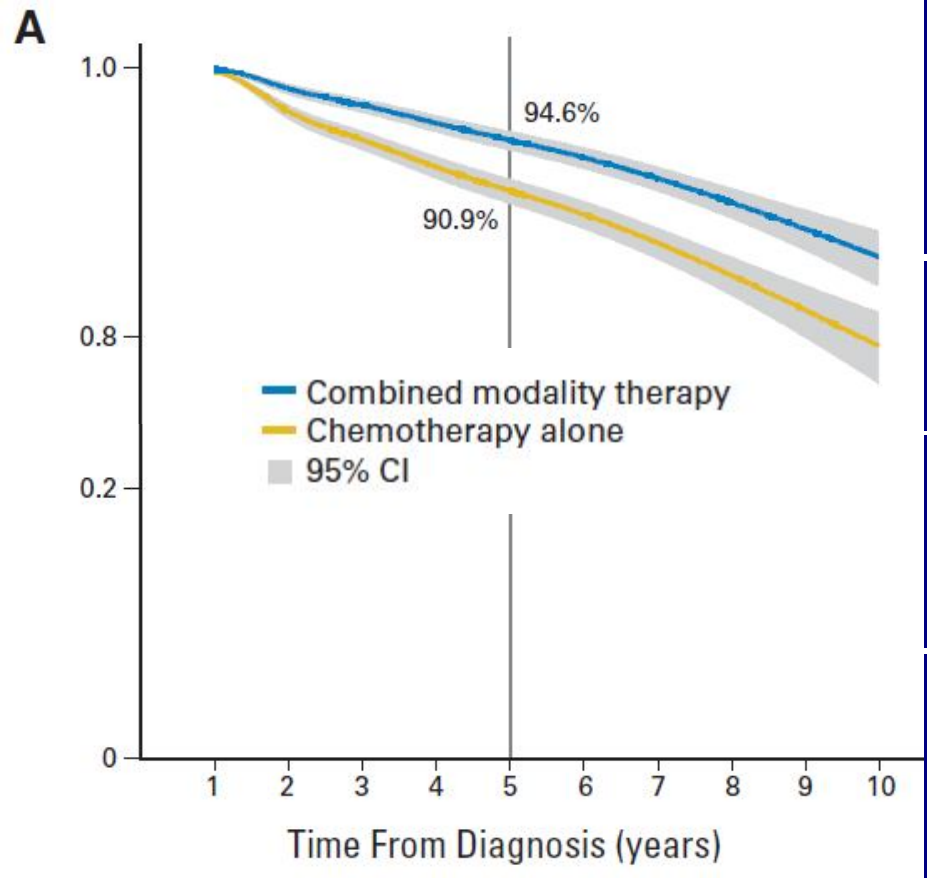
NCDB: 结果

- National Cancer Data Base：
  - 70%美国新发癌症病人，1500所医院
- I-II期经典HL: 2003-2011
- LPHL和III-IV期除外
- 27343例病人
  - 20600例治疗选择分析, 50.5%单化, 49.5%CMT
  - 9296例结果分析(2003-2006), 3821单化, 4797CMT

Olszewski AJ, et al. JCO, 33:625-33, 2015

早期HD单纯化疗应用对预后的影响

NCDB: 结果



	综合治疗	单纯化疗	P
未调整	94.7%	83.7%	<0.001
PSM配对	94.6%	90.9%	<0.001

Olszewski AJ, et al. JCO, 33:625-33, 2015

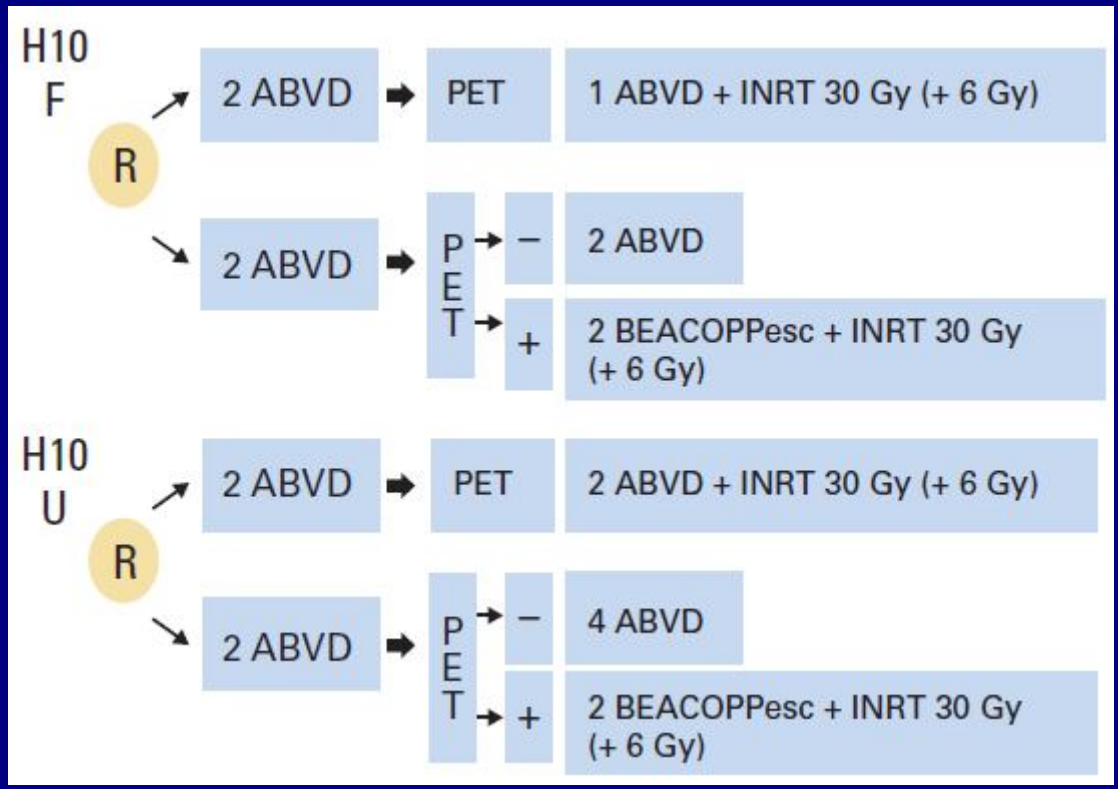
早期HD 2-3周期化疗后PET阴性不做放疗仍有较高的局部区域复发风险

- **RAPID**： 预后好(IA-IIA, 大肿块除外)
  - 预后良好：3 ABVD vs. 3 ABVD + INRT
- **EORTC**
  - 预后良好：4 ABVD vs. 3 ABVD + INRT
  - 预后不良： 6 ABVD vs. 4 ABVD + INRT

早期HL PET指导下单纯化疗和IN照射RCT

EORTC/LYSA/FIL H10: 入组条件

- 预后好或不良I-II期
- 15-70岁
- PET
- 2010-4-19中期分析
- 1137例



Raemaekers, JMM, et al. JCO, 2014

早期HL PET指导下单纯化疗和IN照射RCT

EORTC/LYSA/FIL H10: 结果

研究组	例数	Events	HR (CI)	P	1年PFS (%)
预后好组				0.017	
放疗组	188	1	1		100
未放疗组	193	9	9.36 (2.5-35.7)		94.9
预后不良组				0.026	
放疗组	251	7	1		97.3
未放疗组	268	16	2.42 (1.35-4.36)		94.7

- PET阴性早期HL单纯化疗有更多的早期进展

Raemaekers, JMM, et al. JCO, 2014

HD的近代放疗技术

- 化疗后做IFRT/INRT/ISRT

  而不是扩大野照射

- 放疗剂量降低

  45-50 Gy→≤30Gy

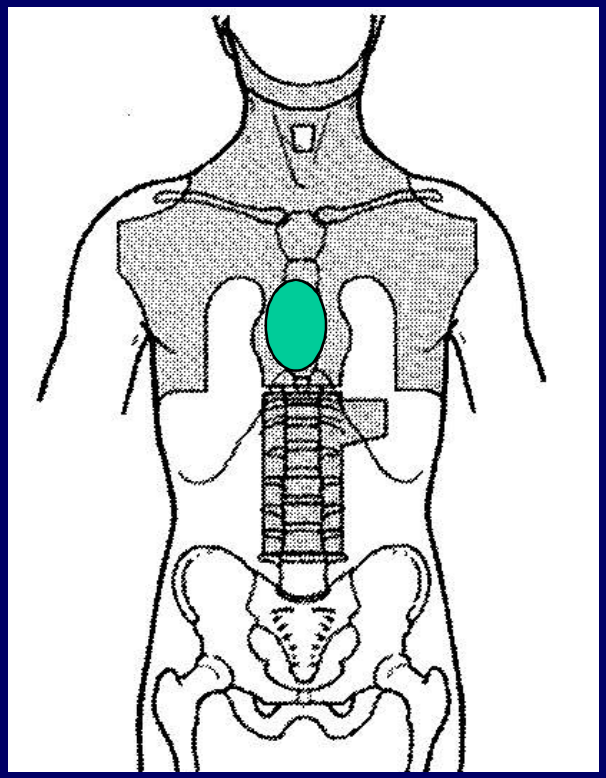
- 降低了长期毒副作用

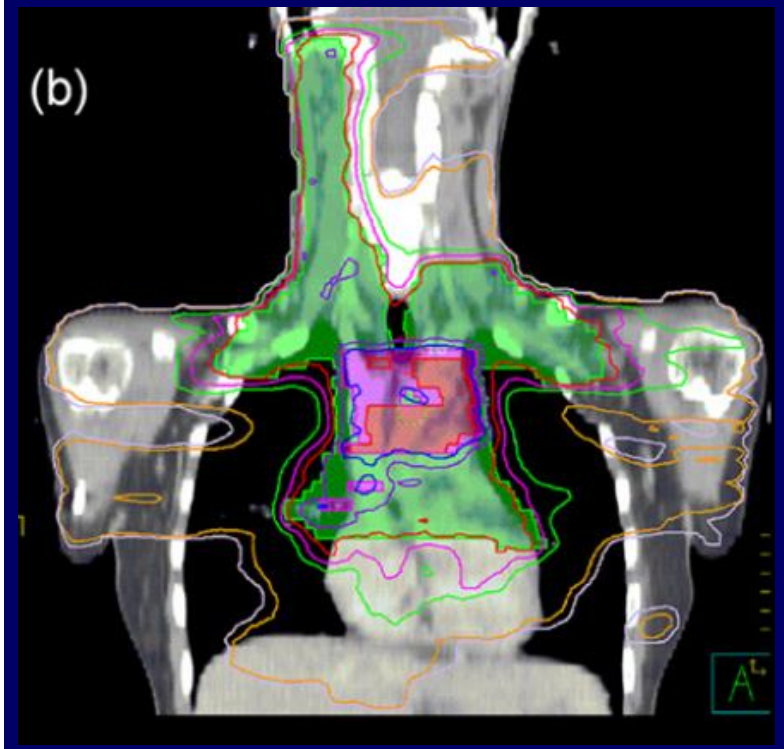
根治放疗 → 综合治疗 → 综合治疗

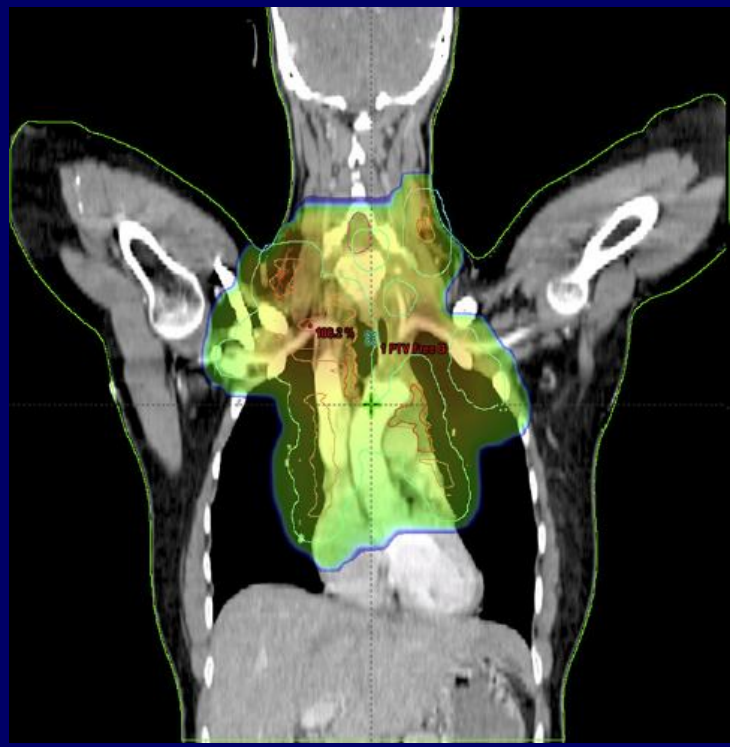
扩大野 → 受累野 → 受累淋巴结

(EFRT) (IFRT) (IN/ISRT)

40 Gy 20-30 Gy 20-30 Gy





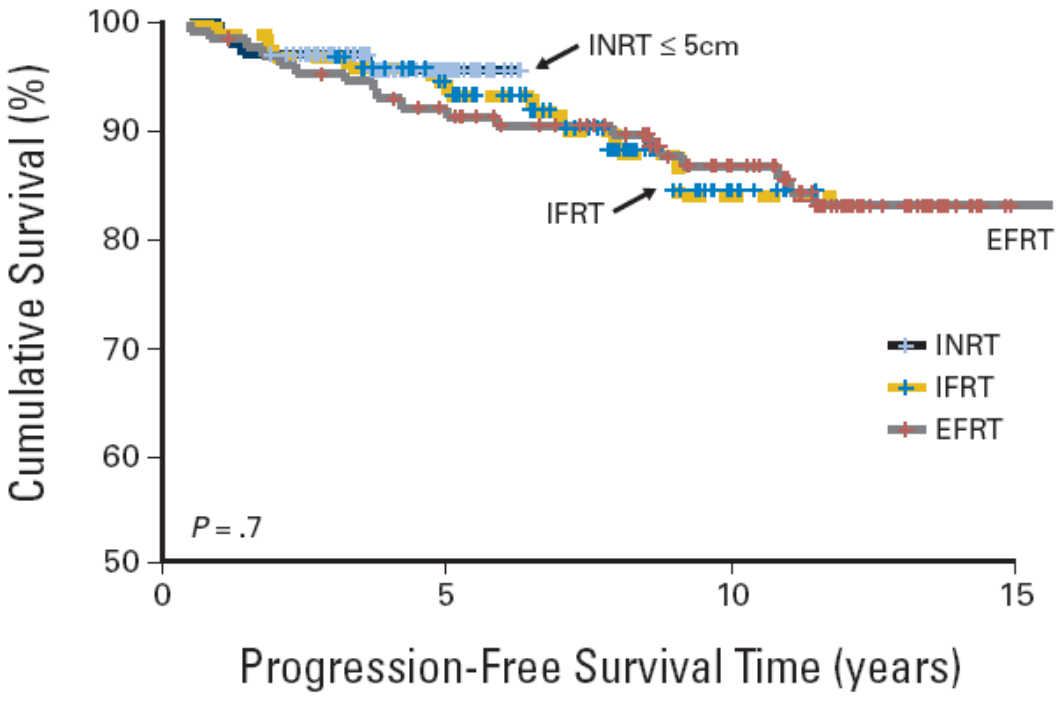


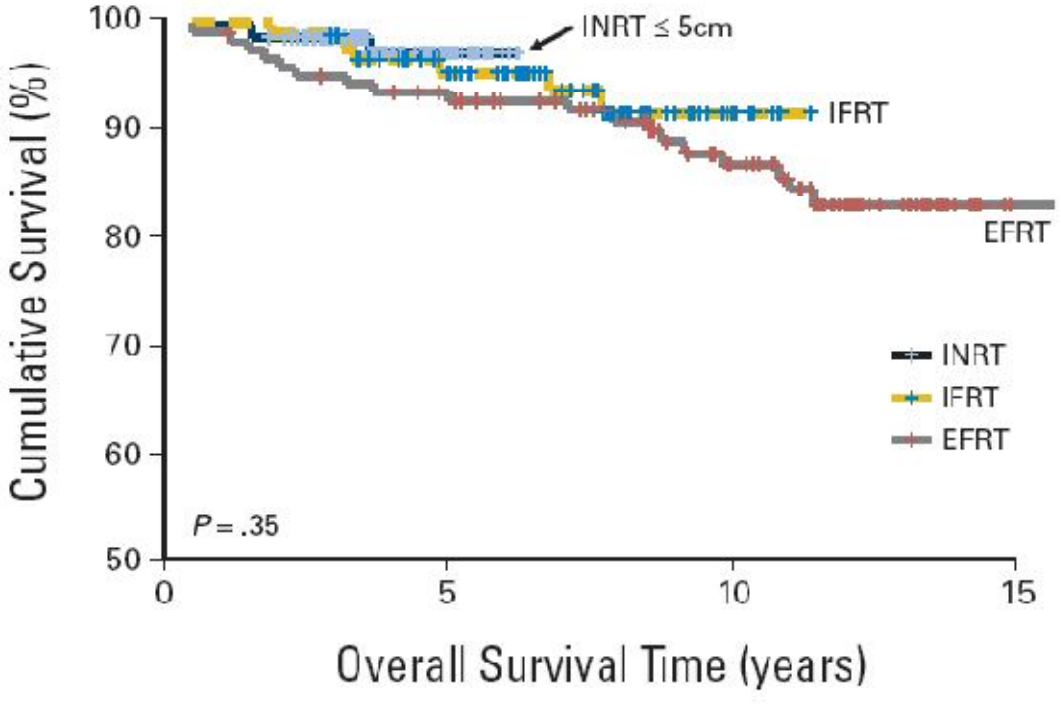
早期HD综合治疗的受累野照射

研究	入组条件	例数	治疗方案	5年无病生存率(%)	5年总生存率(%)
French-Cop	I和II期,预后不良	82	3 MOPP + IF + 3 MOPP	87	92
		91	3 MOPP + EF + 3 MOPP	93	91
Italian-Milan	所有临床I和II期	68	4 ABVD + IF	94 (TTP)	94
		65	4 ABVD + STNI	97	93
GHSG-HD8	预后不良IA/IIA和IIIA期	532	4 COPP/ABVD + IF	84.2	92.4
		532	4 COPP/ABVD + EF	85.8	90.8
EORTC-H8U	I和II期,预后不良	336	6 MOPP/ABV + IF	84 (EFS)	88 (10)
		333	4 MOPP/ABV + IF	88	85
		327	4 MOPP/ABV + STNI	87	84

早期HL化疗后的受野淋巴结照射 (INRT)

加拿大: 结果



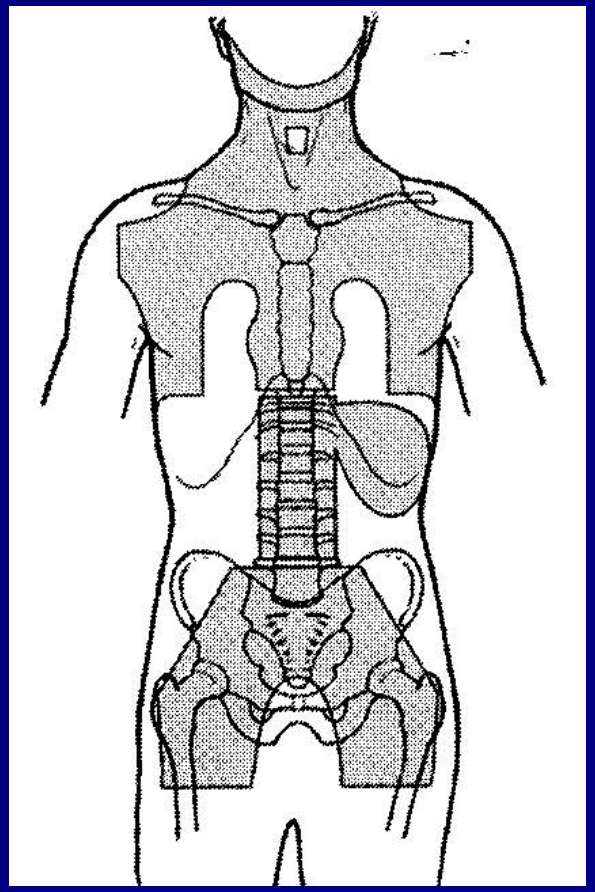


Campbell BA, et al. JCO, 26:5170-5174, 2008

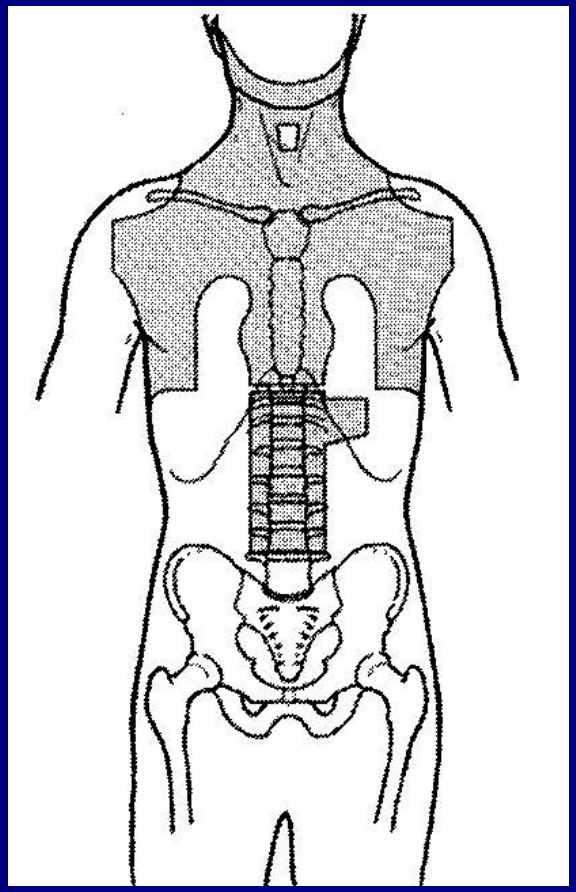
HD照射野定义

- 扩大野(EF): 根治性放疗
  - 全淋巴结照射(TNI)
  - 次全淋巴结照射(STNI)
  - 倒Y野: 锄形野+盆腔野
  - 斗蓬野、锄形野、盆腔野
- 受累野(IFRT): 化疗后放疗
- 受累淋巴结照射(INRT)
- 受累部位照射(ISRT)

HD扩大野照射



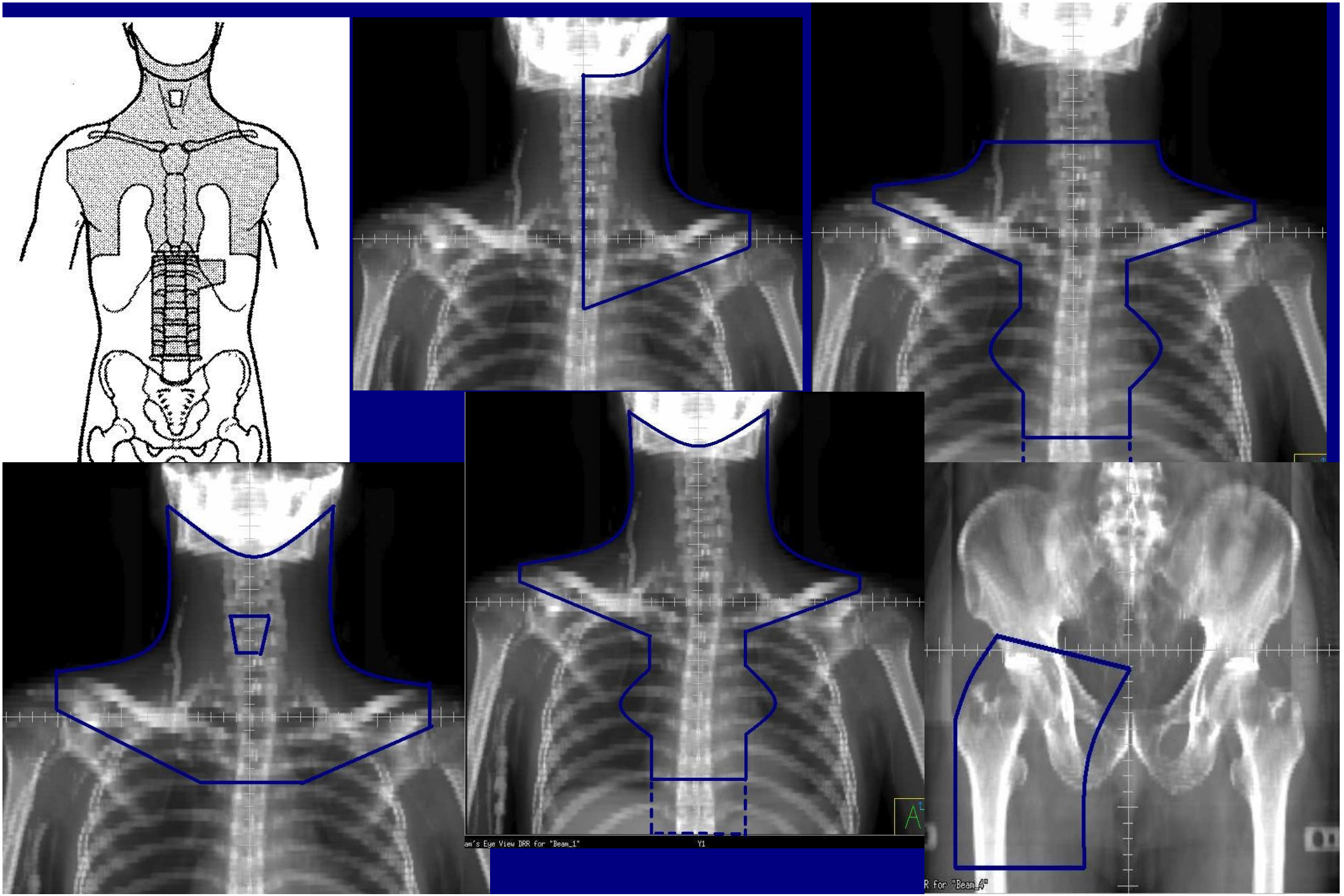
TNI



STNI

受累野定义基本原则

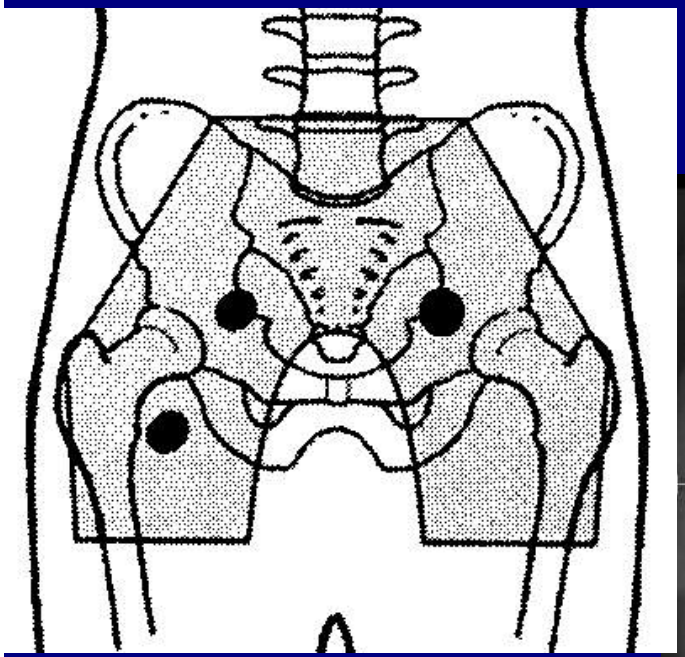
- 治疗一个区域，而非治疗具体的淋巴结。
- 主要受累野区域:单侧颈部、纵隔和肺门、腋窝（包括锁骨上下淋巴结）、脾、腹主动脉旁和腹股沟淋巴结.
- 使用化疗前受侵部位和体积概念。
- 纵隔和腹主动脉旁淋巴结，应使用化疗后缩小的体积。
- 锁骨上淋巴结被认为是颈淋巴区域的一部分。
- 所有界线必须容易钩划，大部分为骨性标记。
- 确定射野时，需明确化疗前和化疗后淋巴结部位和大小。

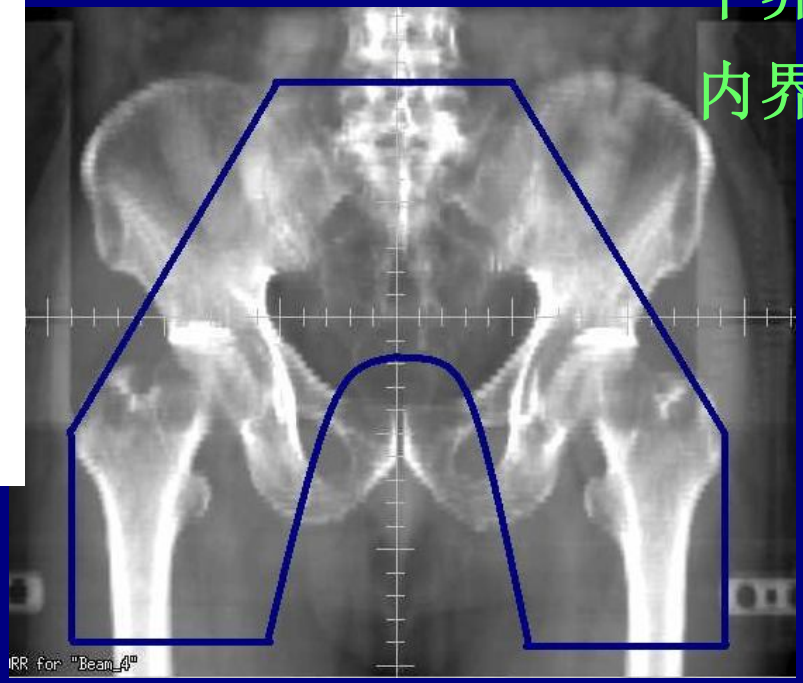

am's Eye View DRR for "Beam_1"
Y1
R for "Beam_4"

IF：盆腔野

侵犯部位：双盆腔和腹股沟淋巴结

靶区：盆腔和双腹股沟





上界：L4下缘，
中线左右各旁开4 cm

外界：股骨大转子垂直向下

下界：股骨小转子下5 cm

内界：闭孔中线，
耻骨联合上缘上2 cm

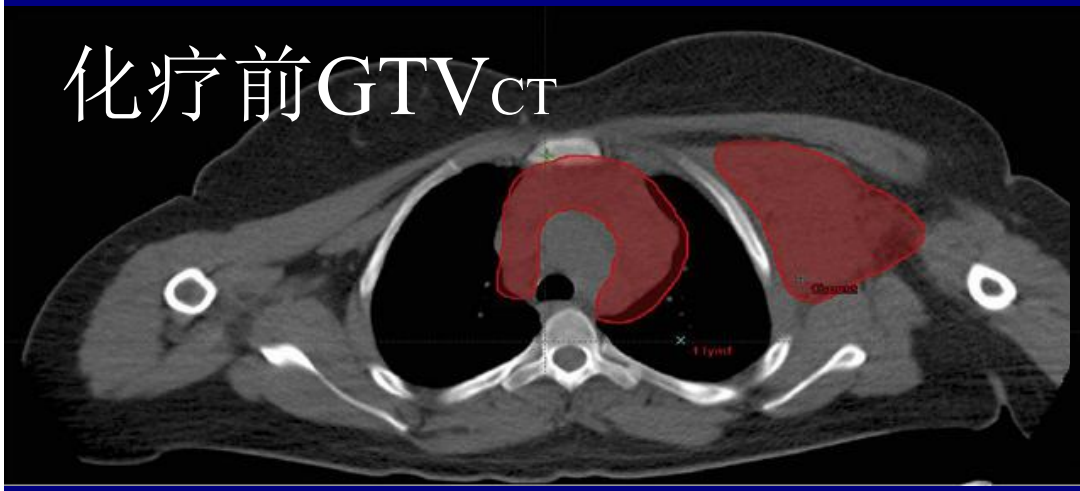
INRT和ISRT的基本原则

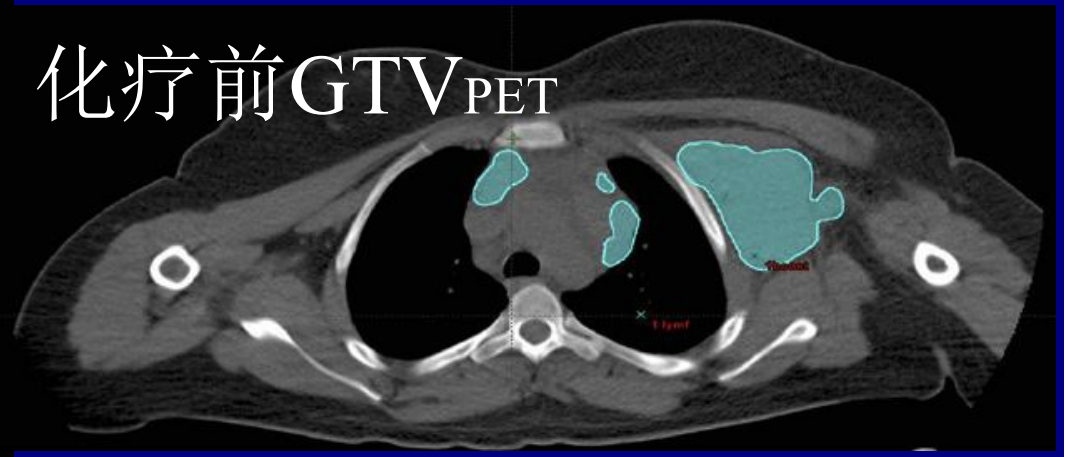
- 放疗是综合治疗的一部分
- CT、PET/CT或MRI定位
- 根据化疗前CT或PET确定GTV侵犯区域
- CTV根据化疗前GTV范围外放2-5 cm
  - 不做大范围预防照射
  - 相邻受侵淋巴结间隔超过5cm, 可以分别照射
- ITV根据4D-CT定位确定
- PTV根据摆位误差等确定

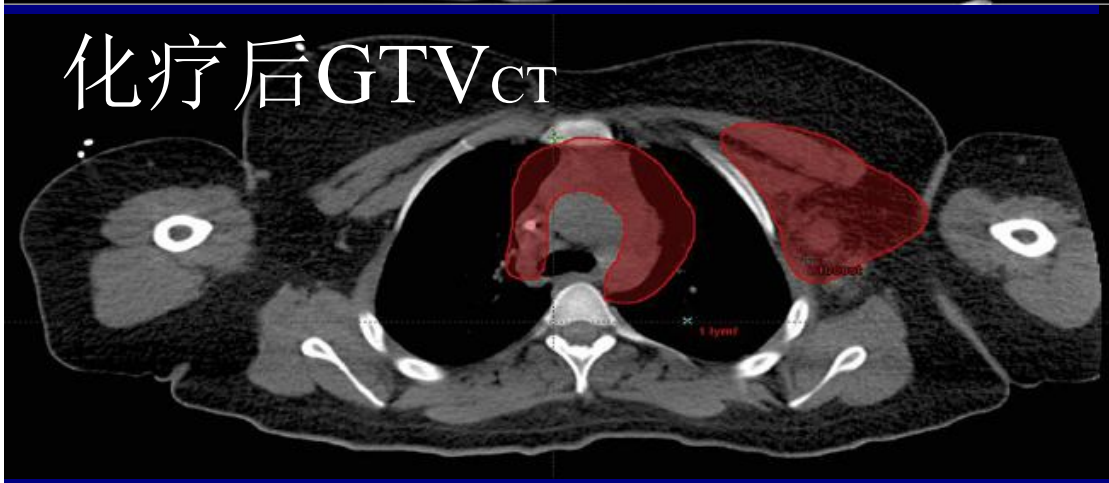
INRT和ISRT的差别

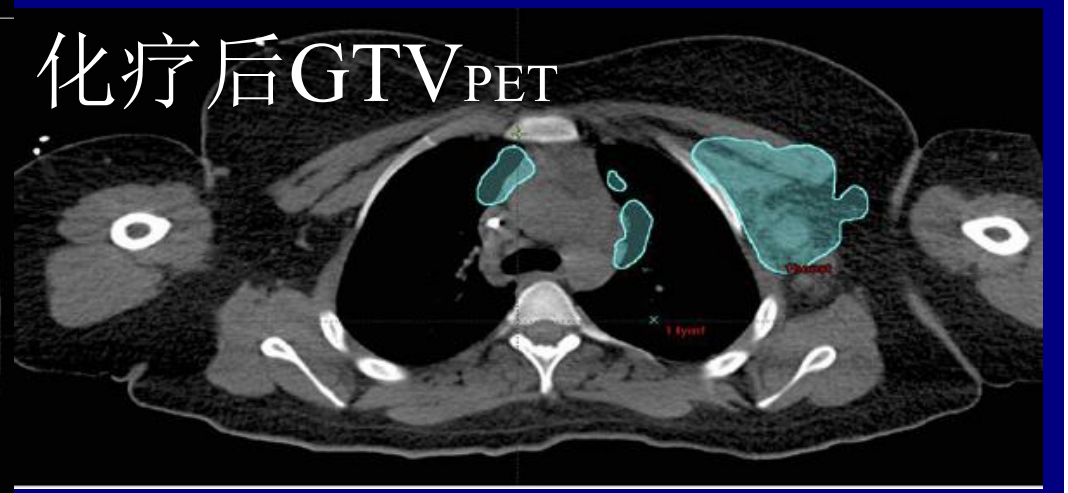
- **INRT**
  - 化疗前放疗体位下做PET, 确定肿瘤侵犯范围, 照射野更小
- **ISRT**
  - 化疗前常规CT检查, 未做PET, 照射野相对较大

HD近代放疗技术—ISRT





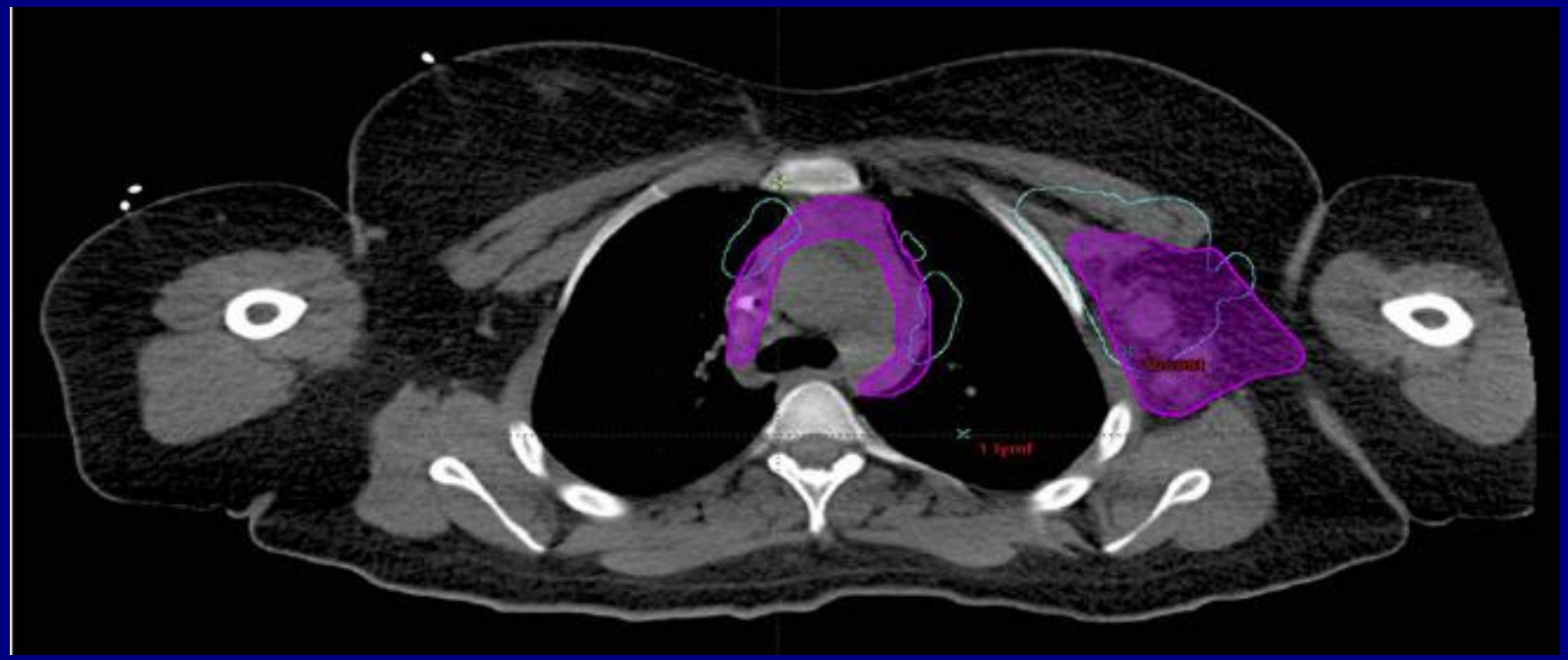




Specht L, et al. IJROBP, 89:854-62, 2014

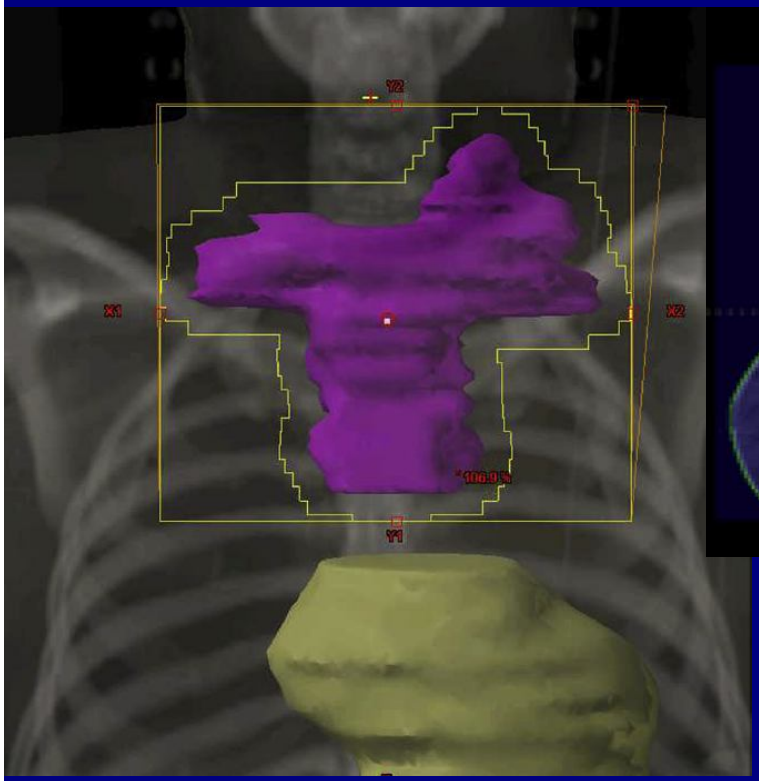
HD近代放疗技术—ISRT

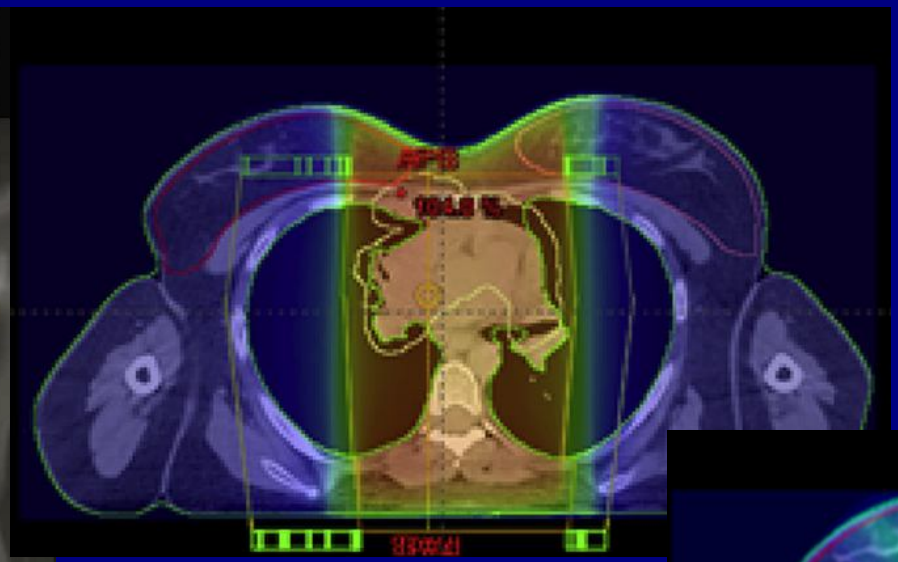
化疗后CT定位情况下根据PET或CT确定的CTV

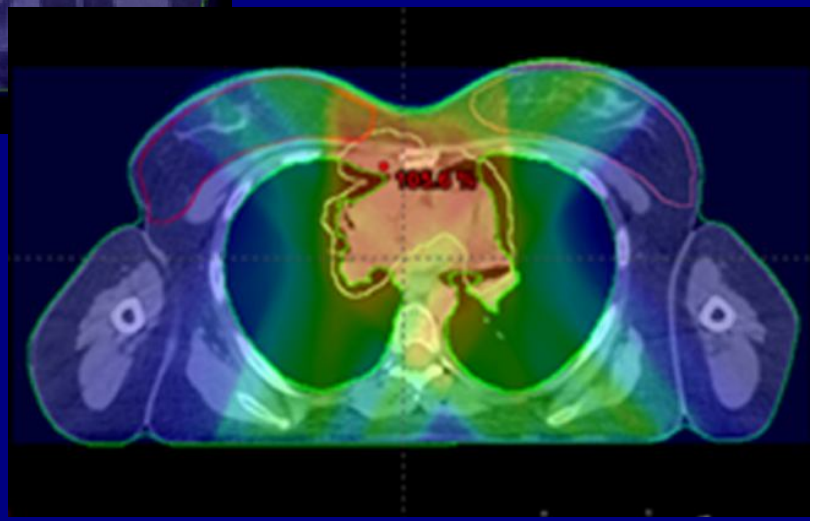


Specht L, et al. IJROBP, 89:854-62, 2014

HD近代放疗技术—ISRT

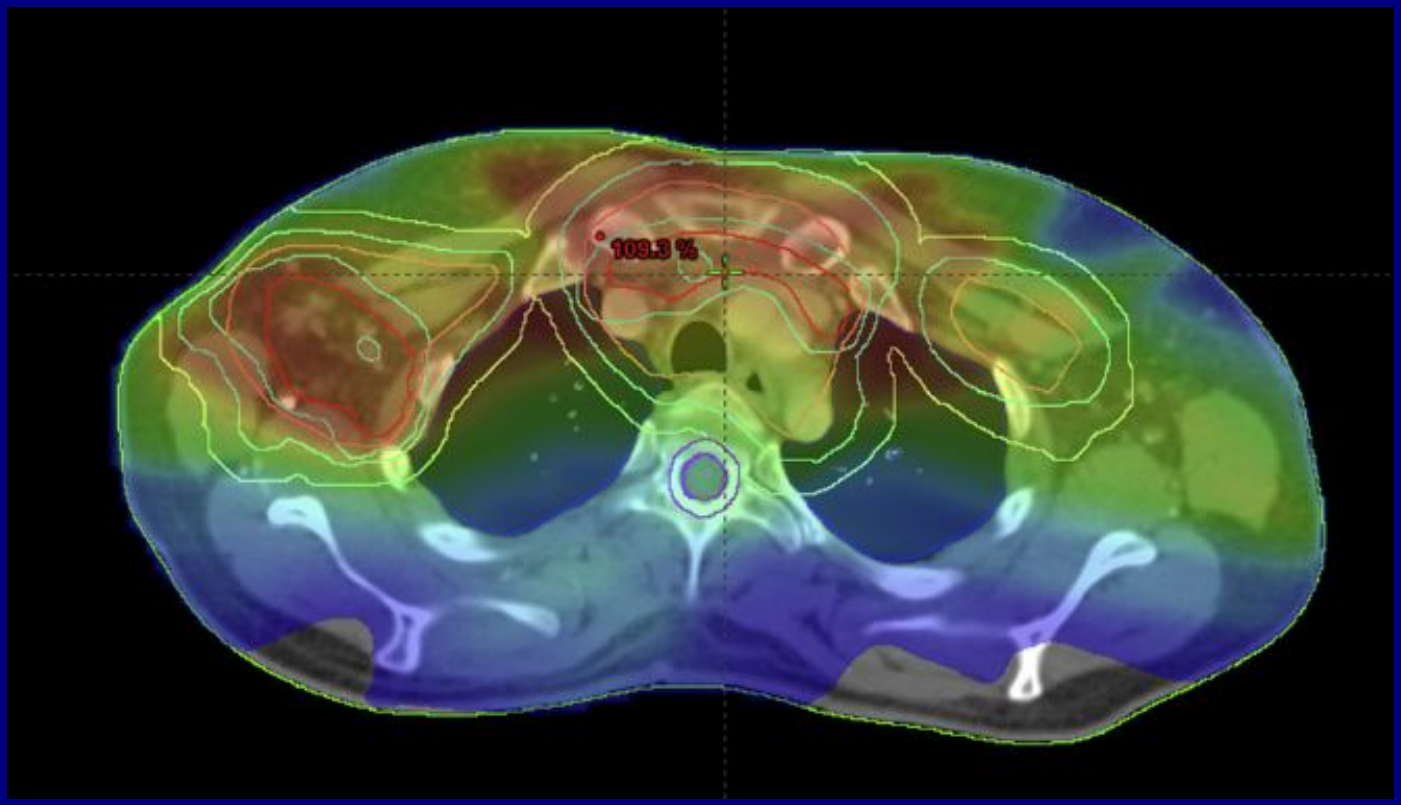






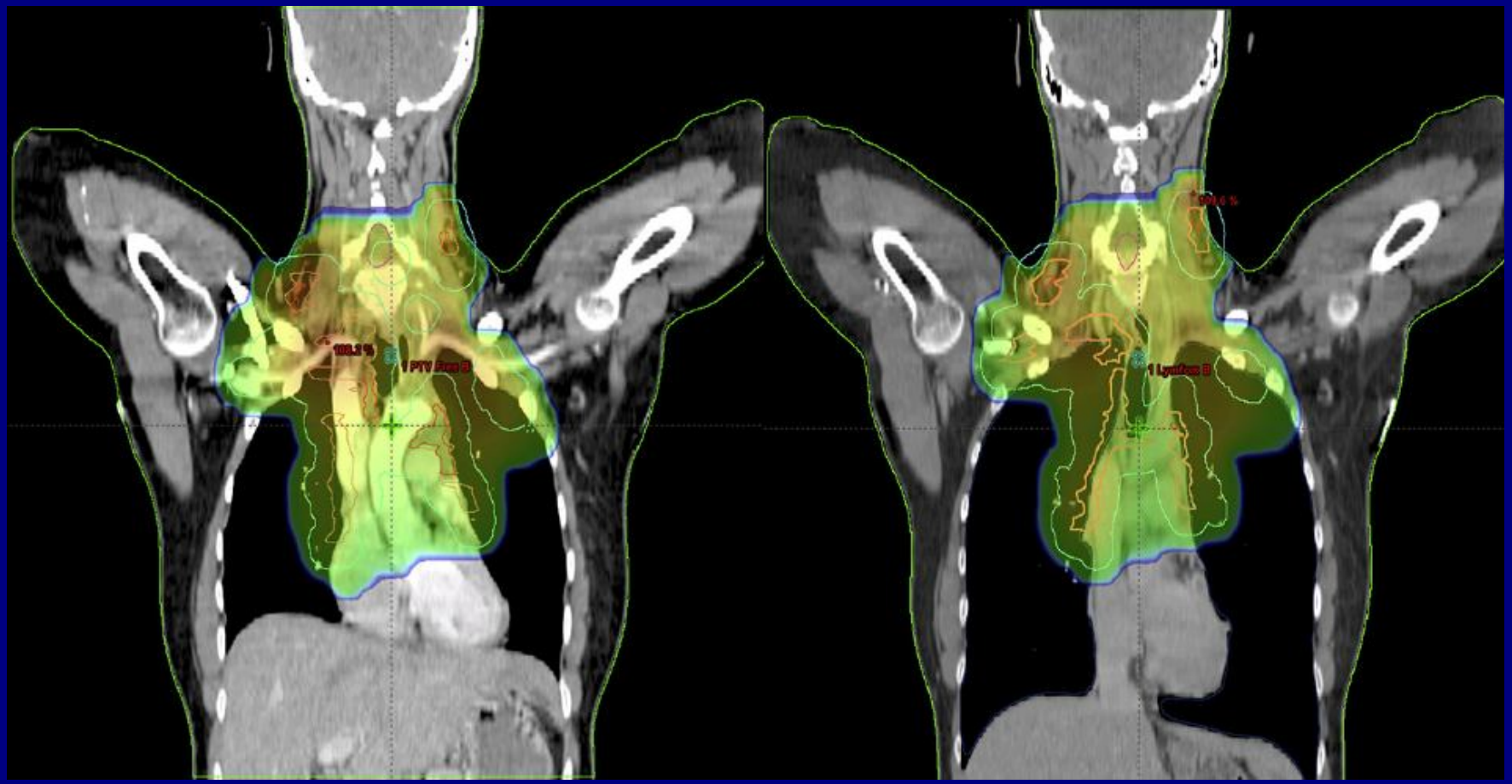
Specht L, et al. IJROBP, 89:854-62, 2014

HD近代放疗技术—ISRT



Specht L, et al. IJROBP, 89:854-62, 2014

HD近代放疗技术—ISRT



Specht L, et al. IJROBP, 89:854-62, 2014

纵隔受侵早期HD的IMRT

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

- 入组条件
  - 纵隔受侵I-II期HL
  - ABVD4-6周期IF-RT
  - IMRT
- 2005-2009: 52例

Lu NN, et al. IJROBP, in press, 2012

纵隔受侵早期HD的IMRT

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

中位随诊3年

Lu NN, et al. IJROBP, in press, 2012

纵隔受侵早期HD的IMRT

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

靶区	PTV1	PTV2 (补量区)
体积	1555 ml	351 ml
中位平均剂量	37.5 Gy	42.1 Gy
中位最大剂量	44.8 Gy	45.9 Gy
中位最小剂量	21.2 Gy	32.2 Gy
<90%处方剂量体积	0.4%	0.1%
<95%处方剂量体积	1.3%	0.5%

Lu NN, et al. IJROBP, 84:210, 2012

纵隔受侵早期HD的IMRT

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

正常组织	双肺	食管	心脏	左心室
平均剂量 (Gy)	13.8	27.2	16.8	10.6
V5 (%)	75.1	—	—	—
V10 (%)	55.8	—	—	—
V15 (%)	39.0	76.5	—	—
V20 (%)	25.9	72.7	—	—
V30 (%)	11.4	61.4	23.5	—
D50 (Gy)	—	33.0	15.8	7.5
D80 (Gy)	—	10.0	2.5	2.0

Lu NN, et al. IJROBP, 84:210, 2012

纵隔受侵早期HD的IMRT

中国医学科学院肿瘤医院放疗科

正常组织	平均	接受50%体积照射剂量(Gy)	接受80%体积照射剂量(Gy)
腮腺			
左	12.3 (0.2-30.8)	9.8 (0.5-36.1)	5.1 (0.3-21.7)
右	15.7 (0.5-40.2)	15.6 (0.6-42.8)	7.0 (0.5-37.5)
甲状腺	33.0 (22.4-44.7)	32.6 (22.4-44.8)	31.0 (0.8-44.0)
喉	22.9 (0.8-37.8)	23.3 (3.7-38.7)	17.0 (1.4-35.4)
气管	34.6 (21.3-44.1)	37.1 (22.5-44.4)	30.5 (10.2-43.4)
乳腺			
左	6.9 (1.2-19.2)	3.4 (0.5-18.6)	1.0 (0.3-12.0)
右	4.9 (1.8-19.5)	2.8 (0.6-19.8)	0.9 (0.3-15.7)

Lu NN, et al. IJROBP, 84:210, 2012

纵隔受侵早期HD的IMRT

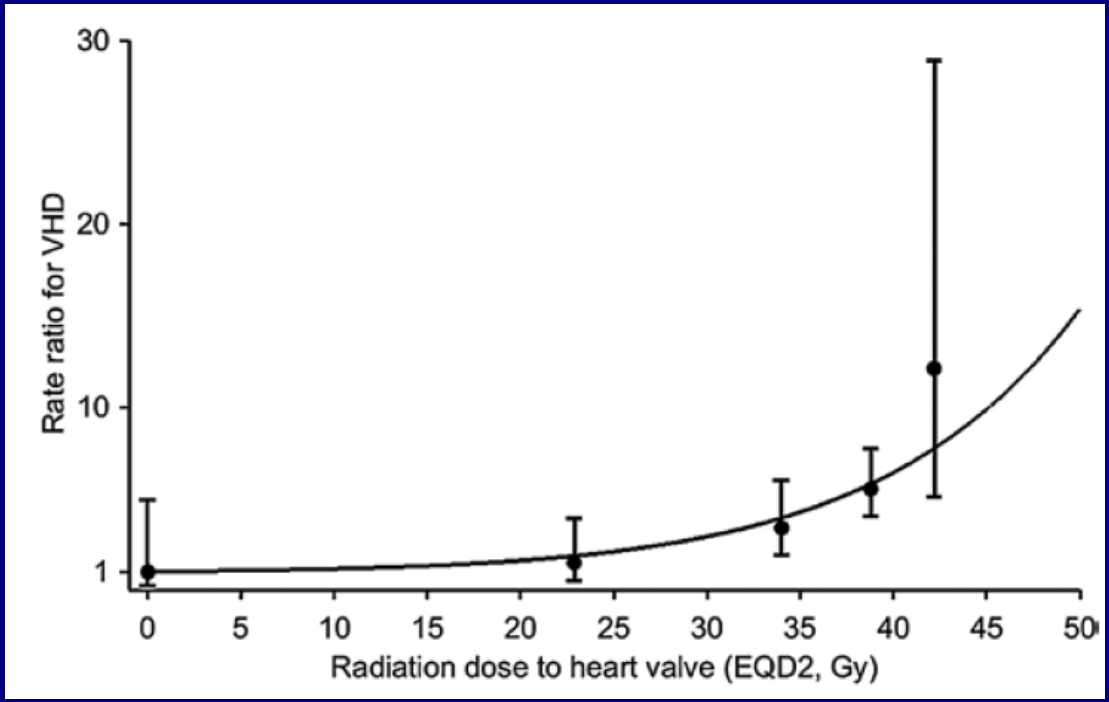
中国医学科学院肿瘤医院放疗科

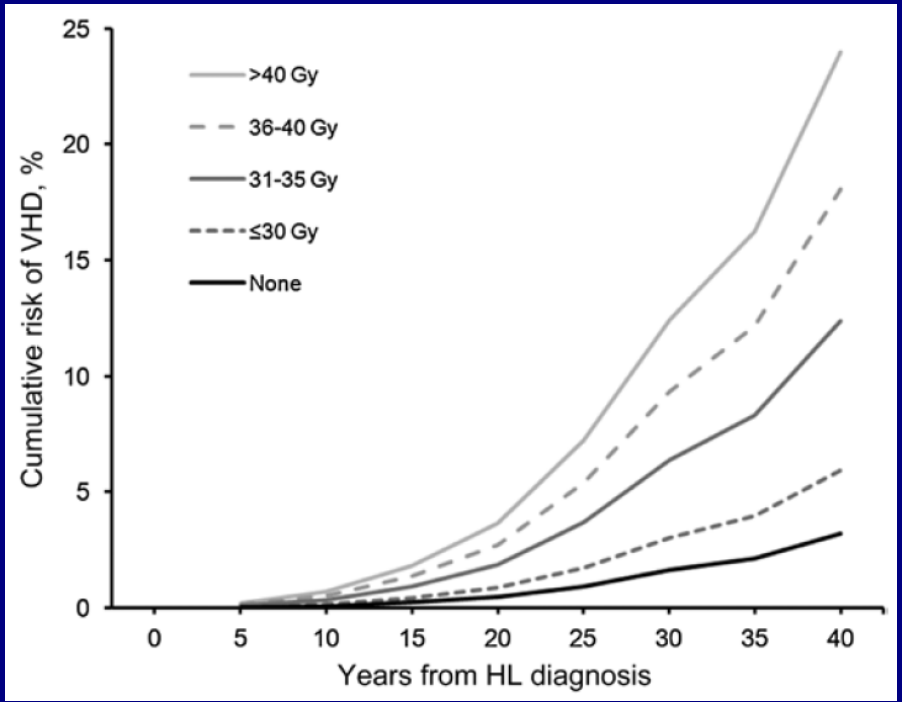
远期毒性	Grade, n (%)			
RTOG	0	1	2	3
口干	49 (94.4)	2 (3.8)	1 (1.9)	0
肺炎	26 (50.0)	26 (50.0)	0	0
心包积液	49 (94.2)	3 (5.8)	0	0

Lu NN, et al. IJROBP, 84:210, 2012

HD照射剂量对心血管疾病发生率的影响

欧洲：血管性心脏病



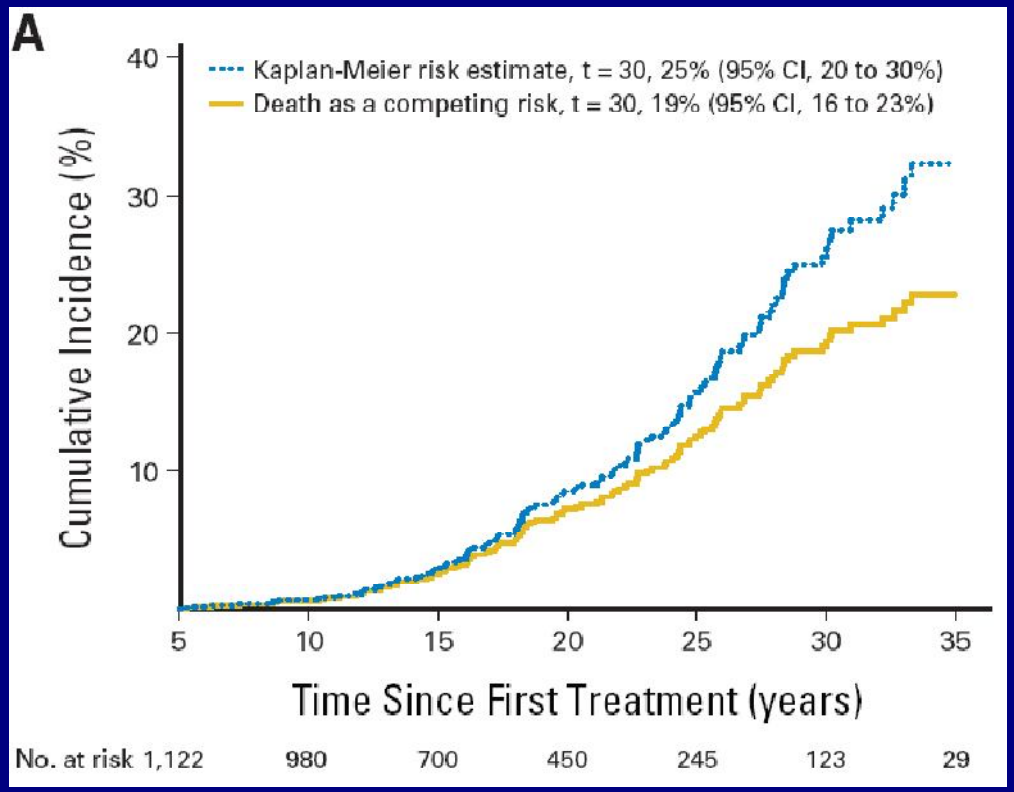


Cutter DJ, et al. JNCI, 2015

HD照射野大小对乳腺癌发生的影响

荷兰：乳腺癌发生危险性

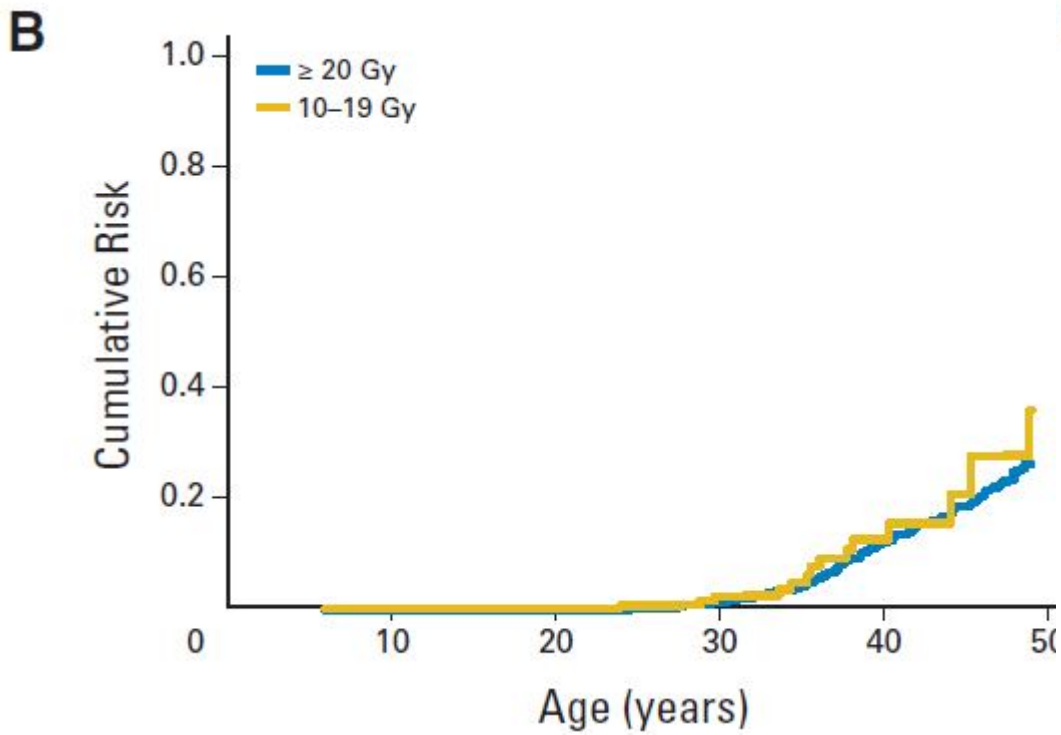
- 30年乳腺癌发生率25%
- 30年乳腺癌死亡率19%
- 和健康人群比较，全组乳腺癌发生风险增加5.6倍

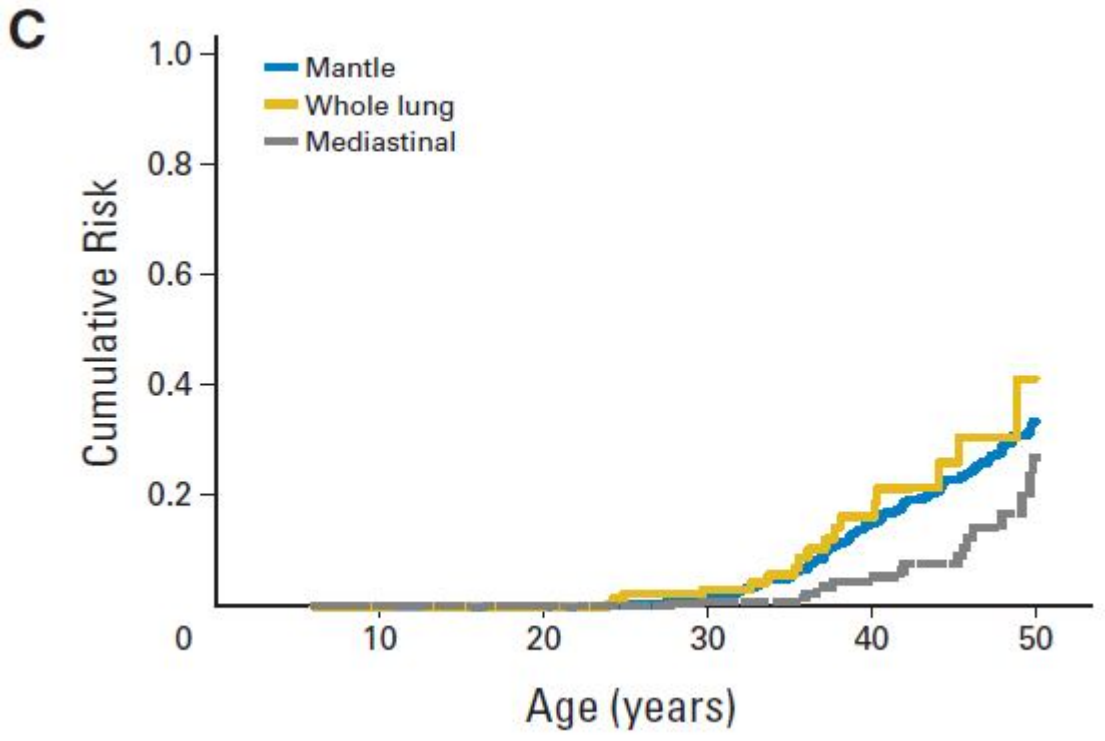


De Bruin ML, et al. JCO, 27:4239-4246, 2009

儿童肿瘤治疗后乳腺癌的发生

CCSS: 照射剂量和射野大小

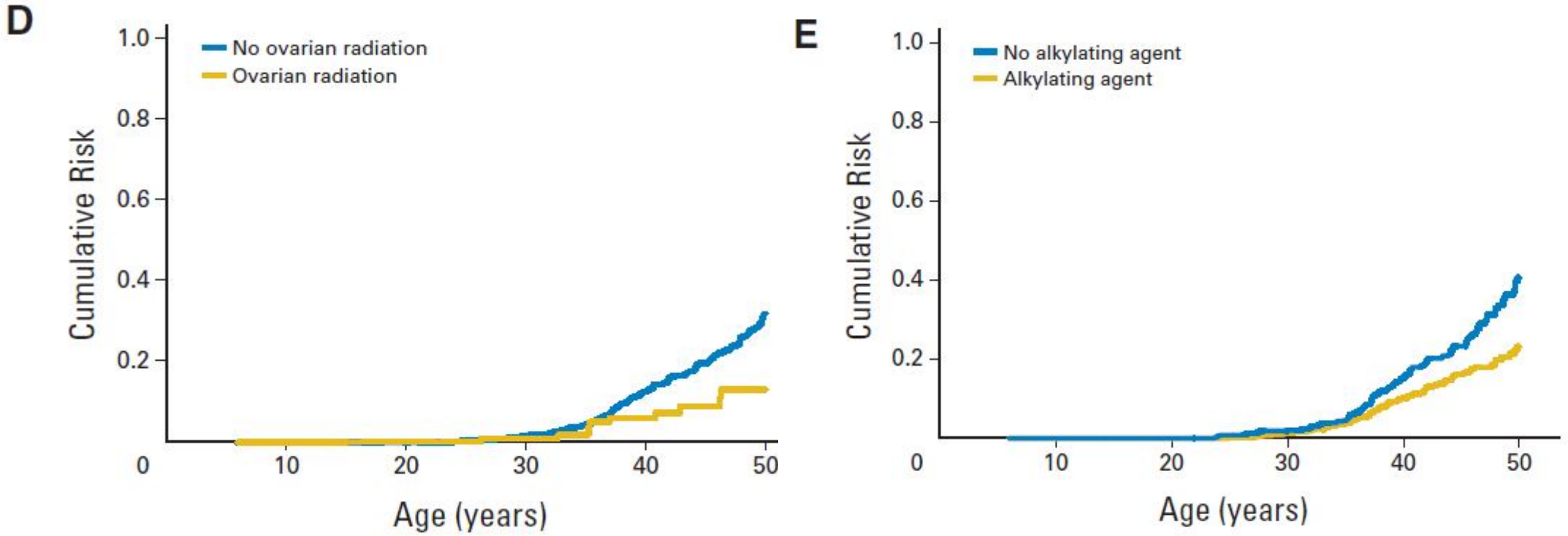




Moskowitz CS, et al. JCO, 32:2217-2223, 2014

儿童肿瘤治疗后乳腺癌的发生

CCSS: 卵巢去势和烷化剂化疗



Moskowitz CS, et al. JCO, 32:2217-2223, 2014

大样本研究显示放疗未增加第二原发肿瘤危险性

	入组	病例数	SIR (95% CI) 未放疗	SIR (95% CI) 放疗
BNLI	NHL	2456	1.0 (0.7-1.4)	1.2 (0.8-1.7)
SEER	NHL	77823	1.13 (1.1-1.2)	1.18 (1.1-1.2)
GISL	DLBCL	1280	1.16 (0.79-1.63)	0.92 (0.42-1.75)
SEER	HD, >20岁	12467	15.0% (化疗)*	14.5% (单放)

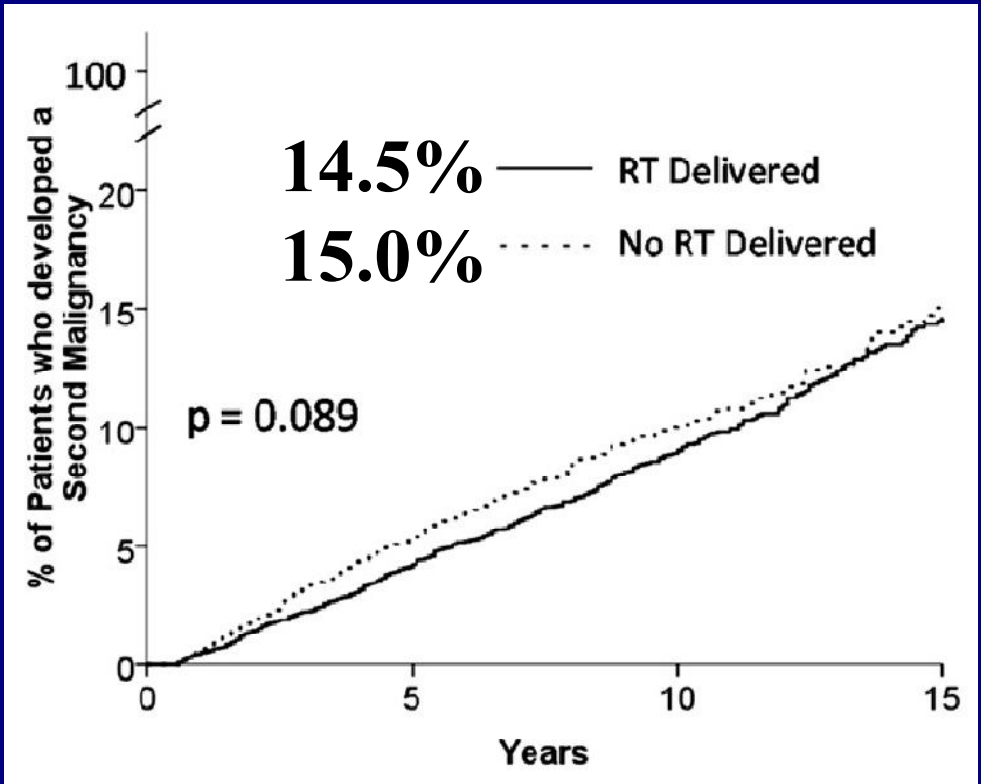
Mudie et al. JCO 24:1568, 2006;
Tward et al. Cancer 107:108, 2006;
Sacchi et al. Haematologica 93: 298, 2008

*第二原发肿瘤发生率

Koshy M, et al. IJROBP, 82:619, 2012

早期HD化疗和放疗第二原发肿瘤发生率

SEER: 第二原发肿瘤



- 放疗组有更多实体瘤发生
- 化疗组有更多白血病发生

中位随访4.3年，5.3%发生第二原发肿瘤

Koshy M, et al. IJROBP, 82:619-625, 2012

HL的照射剂量

- 预后好早期HL化疗后CR: 20 Gy
- 预后不良早期HL化疗后CR: 30 Gy
- 化疗后未达CR: 36-40 Gy
- 根治性放疗剂量: 36-40 Gy

NHL放疗适应证

- 早期低度恶性
- 早期侵袭性但对化疗抗拒

} 根治性放疗

- 早期侵袭性对化疗敏感 → 辅助性放疗
- 晚期淋巴瘤 → 姑息性放疗

放疗在淋巴瘤治疗中的作用 (1)

- 淋巴瘤—最常见的放射敏感肿瘤
- 许多淋巴瘤为局限早期
- 单纯放疗是某些局限早期淋巴瘤 (如边缘带B细胞淋巴瘤—MALT) 最有效的、唯一的治愈方法

放疗在淋巴瘤治疗中的作用 (1)

- 放射治疗是侵袭性淋巴瘤治疗的重要组成部分
- 增加化疗以降低放疗应用将增加化疗引起的长期毒性
- 老年淋巴瘤不能很好地耐受化疗，放疗起重要作用

放疗在淋巴瘤治疗中使用不足—为什么?

- 肿瘤内科或血液肿瘤学专家认为淋巴瘤是全身性疾病，只能被全身治疗治愈或者只能接受全身治疗.

正确还是不正确?

正确 — 某些情况下

错误 — 大部分情况下

为什么?

如何考虑 (1)?

- 惰性淋巴瘤
  - 大部分结外**MALT**淋巴瘤是局限病变
  - 滤泡淋巴瘤常为全身性的，但**30%**表现为**1-2**个相邻部位受侵.
  - **FL**对放疗高度敏感，放疗对局限期病变是唯一、潜在的可治愈手段

如何考虑 (2)?

- 侵袭性淋巴瘤
  - 绝大部分**MCL**是全身性的
  - 大细胞淋巴瘤是全身性的; 但是**35%**为局限期病变.
    - 如果不做放疗容易在原发部位复发
  - 同样，大细胞淋巴瘤常表现为大肿块— 放疗可以取得很好的控制率

如何考虑 (3)?

- 特殊类型和部位
  - 结外鼻型NK/T淋巴瘤 – 放疗是根治性治疗手段
  - 睾丸DLBCL- 对侧睾丸放疗是必需的(避难所)
  - 原发CNS淋巴瘤
  - 蕈样霉菌病(MF)—全身电子线照射

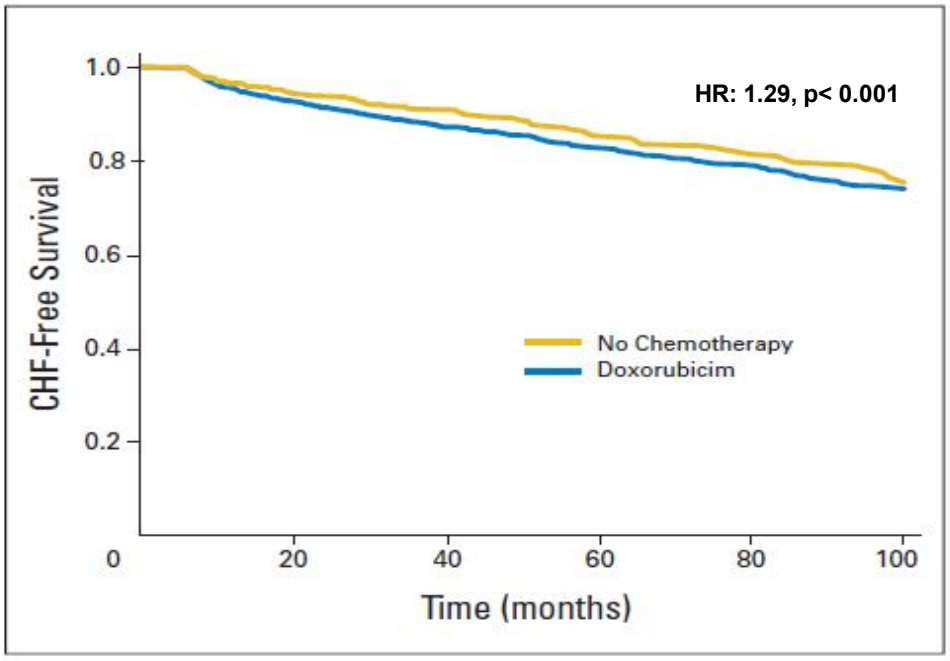
其他原因需要加入放疗

- 晚期大肿块
- 结外部位
- 临床重要器官和部位 (脊髓, 肾)
- 化疗未达完全缓解
- 化疗耐受性差
- 化疗抗拒

恐惧和忽略放疗的因素

- 放疗引起第二原发肿瘤 —数据主要来源于HD, 在许多大的NHL研究中并非如此!
- 放疗有治疗毒性 — 未认识到照射野缩小，剂量低，高度适形
- 不能做放疗的年代 — 已经改变!
- 应用更强化疗以取代放疗，认为更多更强的化疗是安全的 — 并非如此!

心脏毒性与阿霉素剂量相关



Hershman DL, JCO 26:3159, 2008

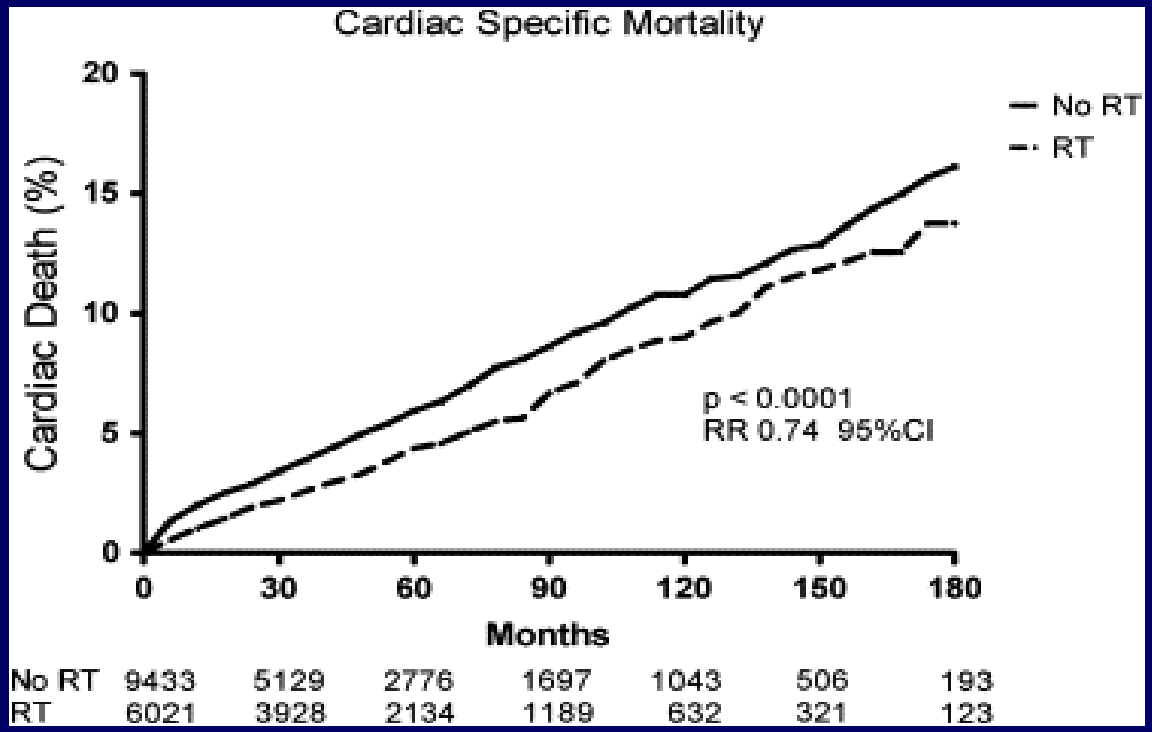
SEER数据:

- 9,438例病人年龄≥65岁, DLBCL (42%接受阿霉素为基础化疗方案)
- Cox模型分析, 根据年龄、性别、种族、合并症和心血管危险因素调整:

	HR（CHF）
未做阿霉素化疗	*1.0*
1-3 周期:	1.14
4-5 周期:	1.24
≥ 6 周期:	1.47

放疗的应用显著降低了心血管死亡

—可能和使用较少化疗周期数有关



SEER数据:

- 15454例I-II期DLBCL, 1988-2004. 39%接受放疗
- Cox模型分析, 根据年龄、性别、种族和结外受侵等因素调整。
- 放疗显著降低了心血管死亡发生危险性 (RR 0.74, 95% CI 0.64-0.86)

Pugh JC. IJROBP 76:845, 2010

NHL的治疗原则

- NHL治疗的总体原则
  - → 病理类型: WHO/REAL
  - → 临床分期: Ann Arbor
  - → 预后和预后因素: 肿瘤和病人
  - → 原发部位

NHL的治疗原则

放射治疗为主

- 早期惰性淋巴瘤
  - ⇒I-II期I-II级滤泡淋巴瘤
  - ⇒I-II期MALT淋巴瘤
- 局限期原发皮肤淋巴瘤(惰性)
  - ⇒蕈样霉菌病
  - ⇒原发皮肤滤泡中心细胞淋巴瘤
  - ⇒原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤
- I-II期NKTCL
  - ⇒放疗可取得很好疗效
  - ⇒化疗抗拒, 疗效差

放疗为主要治疗手段

化疗不敏感早期侵袭性淋巴瘤

- 放疗是根治性治疗手段，放疗±化疗可取得好的疗效
  - **I-II期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤**

放疗起辅助作用

化疗敏感的早期侵袭性淋巴瘤

- 综合治疗：化疗后放疗
  - I-II期弥漫性大B细胞淋巴瘤
  - I-II期III级滤泡淋巴瘤
  - I-II期原发纵隔大B细胞淋巴瘤
  - I-II期大细胞间变性淋巴瘤

放疗作为挽救性治疗

- 化疗不能耐受的I-II期侵袭性淋巴瘤
- 化疗抗拒的I-II期侵袭性淋巴瘤

惰性淋巴瘤的治疗原则和结果

惰性病理类型	临床分期	治疗原则	5年OS (%)
胃外MALT淋巴瘤	I-II期	放疗	>90
	III-IV期	化疗	8-10年(中位)
胃MALT淋巴瘤	IE	抗HP治疗	>90
	I-II期	放疗	>90
I-II级FL	I-II期	放疗±化疗	50-83 (10年)
	III-IV期	化疗	50
小淋巴细胞淋巴瘤	I-II期	放疗±化疗	50
	III-IV期	化疗	8-10年(中位)

侵袭性淋巴瘤的治疗原则和结果

侵袭性病理类型	临床分期	治疗原则	5年OS (%)
弥漫性大B细胞淋巴瘤	I-II期	化疗+放疗	80-90 (10年)
(III级FL)	III-IV期	化疗为主	40-50
鼻腔NK/T细胞淋巴瘤	I-II期	放疗为主	50-92
	III-IV期	化疗为主	<20

皮肤淋巴瘤的治疗原则和结果

皮肤淋巴瘤	临床分期	治疗原则	5年OS (%)
皮肤边缘带B细胞淋巴瘤	I-II期	放疗	99
皮肤滤泡中心细胞淋巴瘤	I-II期	放疗	95
皮肤大细胞间变性淋巴瘤	I-II期	放疗	90-100
蕈样霉菌病	I期	放疗	>88
皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤	I-II期	化疗+放疗	>80
皮肤弥漫性大B细胞淋巴瘤-腿型	I-II期	化疗+放疗	>80

放疗是早期结外MALT淋巴瘤的根治性治疗手段

- 80%的病人为早期
- 惰性，局限性，预后好
- 放疗5年生存率95%

结外MALT淋巴瘤放疗结果

作者	时间	例数	分期	中位随诊时间(月)	局部控制率(%)	5年生存率(%)	5年PFS/DFS(%)
Tsang	2003	85	I-II	5.9年	95.1	98	77
Hitchcock	2002	45	I-II		100	93	75
Tsai	2007	69	I-II	61	100	94	79
Isobe	2007	37	IEA	37.3	97.3	100 (3)	91.9 (3)
Yamashita	2008	41	I-II	32(平均)	98	96.7	90.6
Tomita	2009	50	I-II	50	100	96.6	82.2
Olszewski	2014	7774	I-II	55 (平均)	NA	0-9.3%肿瘤相关死亡	NA

早期眼MALT淋巴瘤放疗结果

作者	时间	例数	I期, %	Gy (中位)	CR, %	LR, %	DR, %	10年生存率, %	LRM, %
Le QT	2002	31	100	30-40 (34)	100	0	16	73 (10)	3
Fung	2003	48	81	30.6	100	8	25	81 (10), DSS 100	0
Martinet	2003	90*	I-II		97			87 (CSS)	
Uno	2003	50	100	20-46 (36)	98	6	6	91 (5)	2
Martinet	2003	90*	I-II		97			87 (CSS)	
Uno	2003	50	100	20-46 (36)	98	6	6	91 (5)	2
Ejima	2006	42	100	30-36	84	10	10	DSS 100 (5), PFS 77	0
Suh CO	2006	48	96	30.6	96	6	0	DSS 98 (10), DFS 93	2
Tanimoto	2007	58	94	30-40	83	9	2	92 (10), PFS 72	0
Hashimoto	2012	78	100	30		6.7	0	DSS 100 (10), DFS 98	0
Harada	2014	86	100	30	96	1.3	0	DSS 100 (10), DFS 93	0

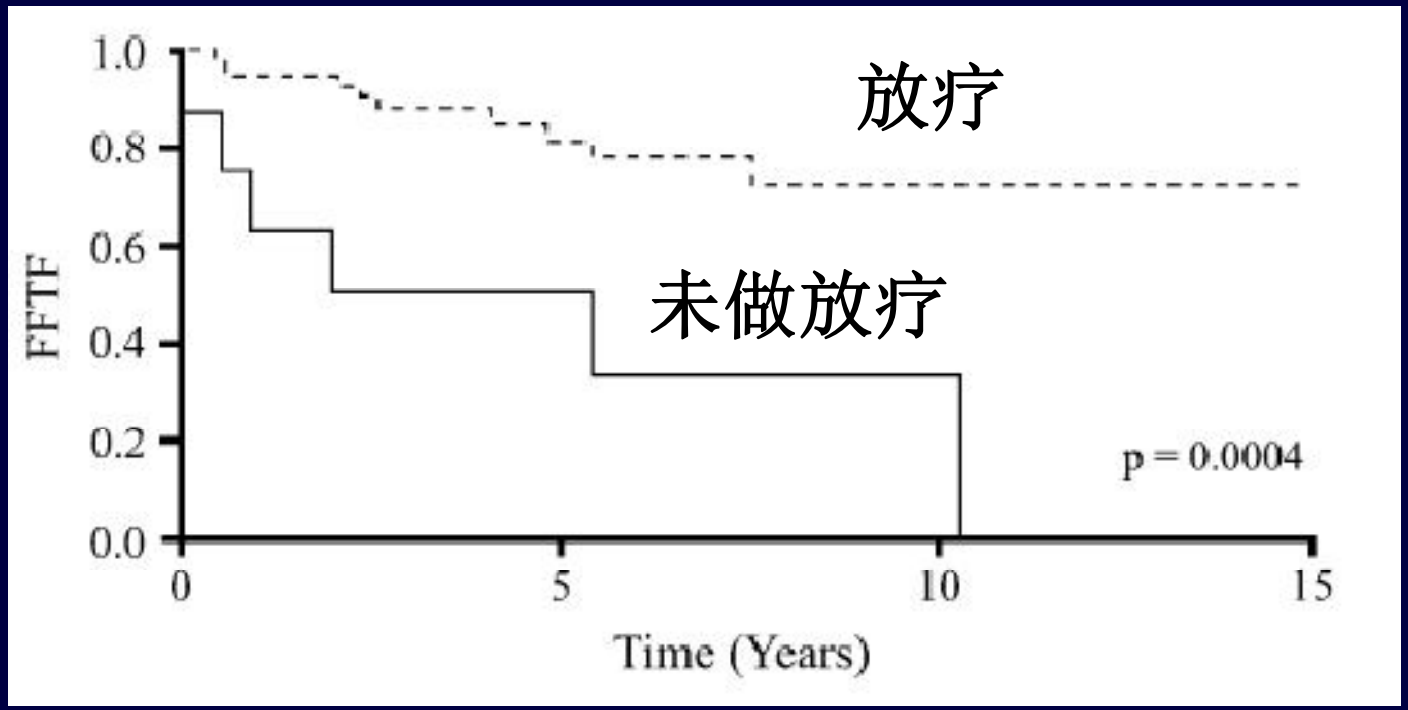
*78例为低度恶性淋巴瘤

CR, 完全缓解; LR, 局部复发; DR, 远处复发; LRM, 淋巴瘤相关死亡

早期胃MALT淋巴瘤放疗结果

作者	时间	例数	抗HP失败例数	放疗剂量(Gy)	CR(%)	PPF(%)	OS(%)	中位随诊时间(月)
Yahalom	2002	51	21	30 IFRT	96	89		48
Tsang	2003	13	ns	20-30 IFRT	100	100		61.2
Burgers	1988	24	ns	20 WAR		83		48
Koch	2005	143	ns	30 WAR+10		88		42
Nokamura	2005	10		30 IFRT	80	80		32
Aviles	2005	78		30 WAR+10	100	52		77
Vrieling	2008	72		20 WAR+20	96	84		72
Wirth	2013	102	34	IFRT, WAR	97	88	70	7.9 (年)
Nam	2014	48	33	30.6 Gy	100		100 (CSS)	48
Fourmestraux	2015	53	All	30 Gy	98	100	100 (CSS) 94 (OS)	7.6年

早期结外MALT淋巴瘤的治疗



FFTF: 无治疗失败

Tsai et al, Ann Oncol, 18:672-678, 2007

I期胃MALT淋巴瘤放射治疗优于化疗

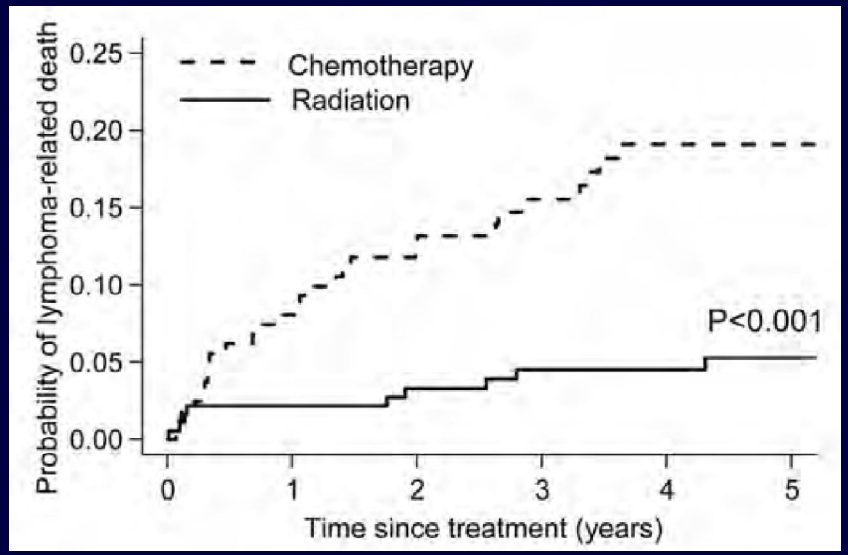
SEER数据: 1997-2007

- 中位年龄77岁
- 347例IE期
  - 185例放疗(7%合并化疗)
  - 162例化疗(25%合并放疗)

- 趋向配比分析法

(Propensity Score Analysis)

	放疗	化疗	P
5年淋巴瘤相关死亡	5.3%	19.1%	0.001
5年其他原因死亡	25.7%	24.8%	0.56



Olszewski AJ, et al. Ann Oncol, 24:1352, 2013

I-II期MALT淋巴瘤放射治疗优于化疗

SEER数据: 1998-2010

- 中位年龄66岁
- 7774例I-II期
- 36%例首程治疗接受放疗

Olszewski AJ, et al. IJROBP, 88:642, 2014

5年淋巴瘤相关死亡率

	例数	放疗 (%)	未放疗 (%)	全组 (%)
皮肤	604	0	4.0	0
眼睛	1111	0	11.5	2.5
腮腺	699	0	8.4	4.2
胃	2849	3.8	11.9	9.8
甲状腺	205	0.4	4.8	2.1
头颈粘膜	312	9.3	6.0	8.2
乳腺	241	4.9	12.8	9.3
肺	576	2.9	10.6	10.2
肠道	688	8.2	9.4	9.4

I-II期MALT淋巴瘤放射治疗优于化疗

SEER数据: 1998-2010

- 中位年龄66岁
- 7774例I-II期
- 36%例首程治疗接受放疗

Olszewski AJ, et al. IJROBP, 88:642, 2014

5年其他死亡率

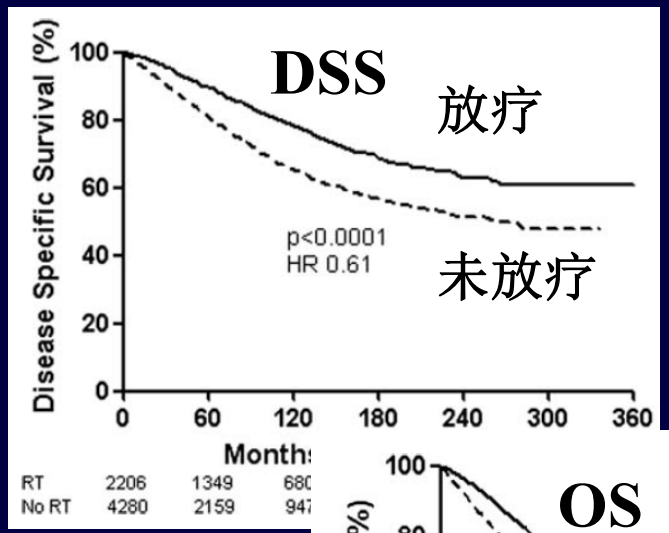
	放疗(%)	未放疗(%)	全组(%)
皮肤	8.7	10.9	9.9
眼睛	12.7	14.6	13.3
腮腺	9.8	12.2	11.2
胃	12.0	17.0	15.7
甲状腺	9.8	13.7	11.5
头颈粘膜	11.4	17.5	14.3
乳腺	12.3	14.7	13.7
肺	13.8	14.4	14.3
肠道	12.6	14.3	14.2

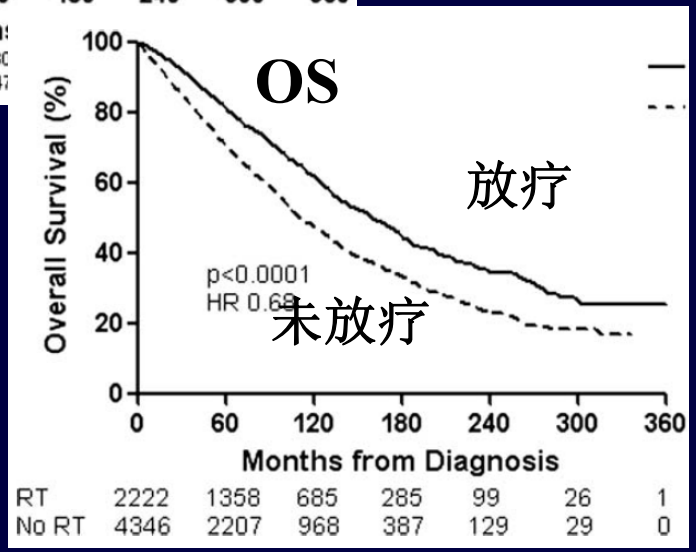
放疗改善早期FL生存率

NCI SEER数据库

- 1973-2003年SEER数据库
- I-II级I-II期FL
  - 6568例
  - 34%接受首程放疗

	放疗(%)	未放疗(%)	P值
10年DSS	79	66	<.0001
15年DSS	68	57	
10年OS	62	48	<.0001
15年DSS	45	34	





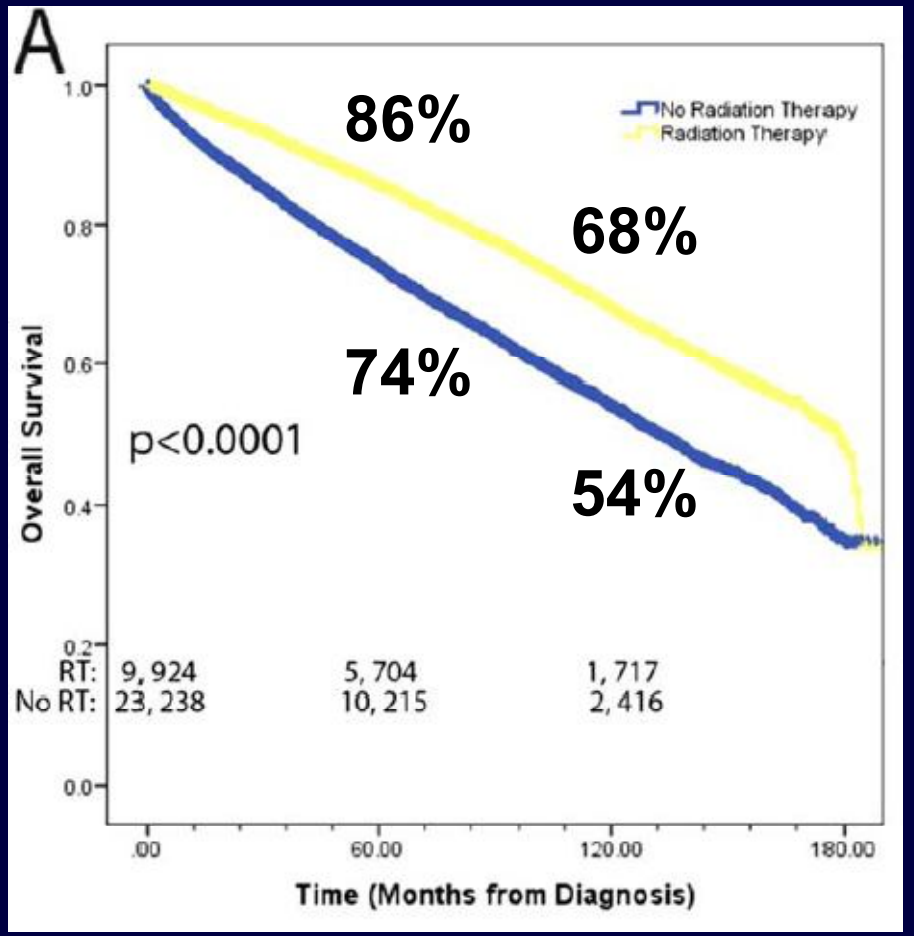
Pugh TJ, et al, Cancer, 116:3843-3851, 2010

放疗改善早期FL生存率

NCDB数据库

- 1998-2012年NCDB数据库
- I-II级I-II期FL, >18岁
  - 35961例
  - 30%接受首程放疗

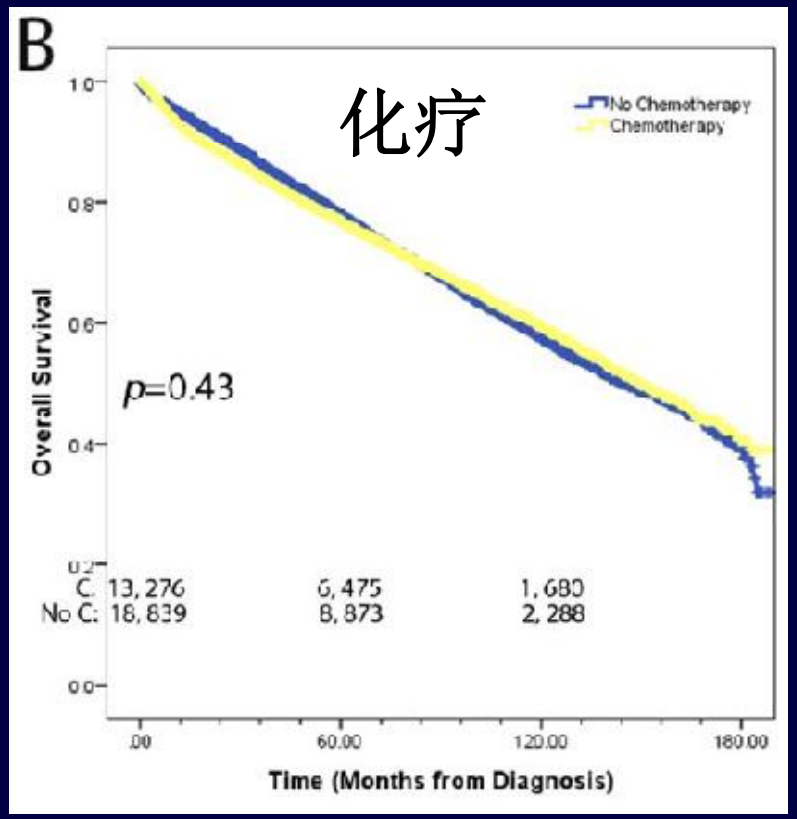
	放疗(%)	未放疗(%)	P值
5年OS	86	74	<.0001
10年OS	68	54	

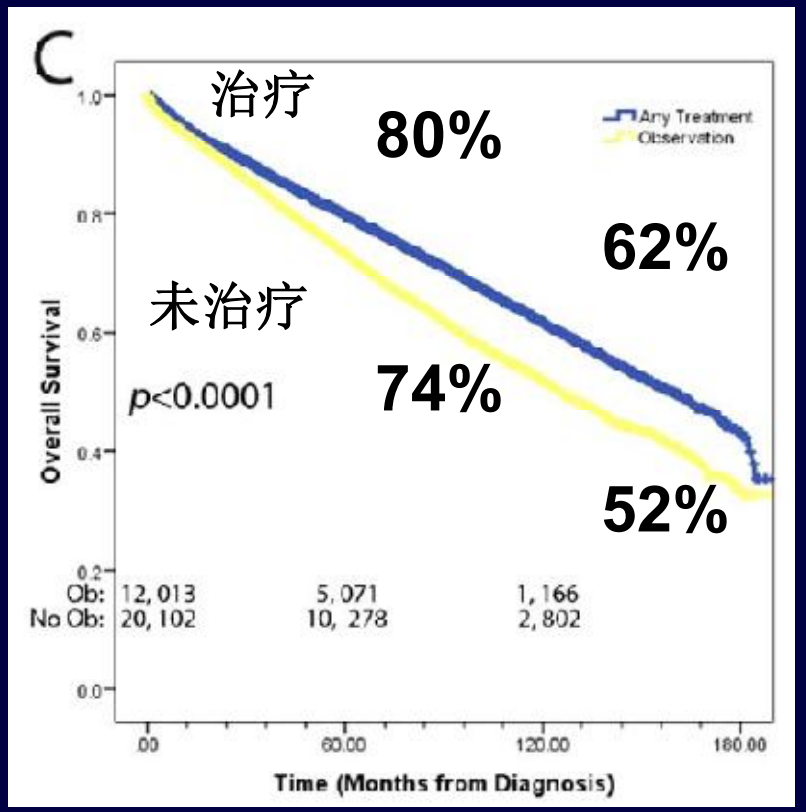


Vargo JA, et al, Cancer, 121:3325-3334, 2015

化疗未改善早期FL生存率

NCDB数据库

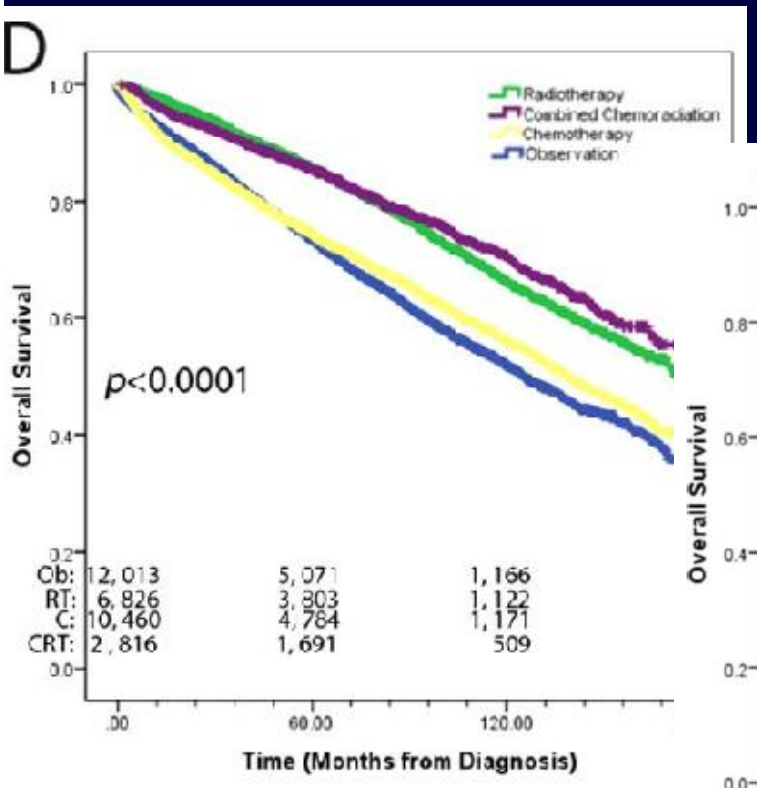


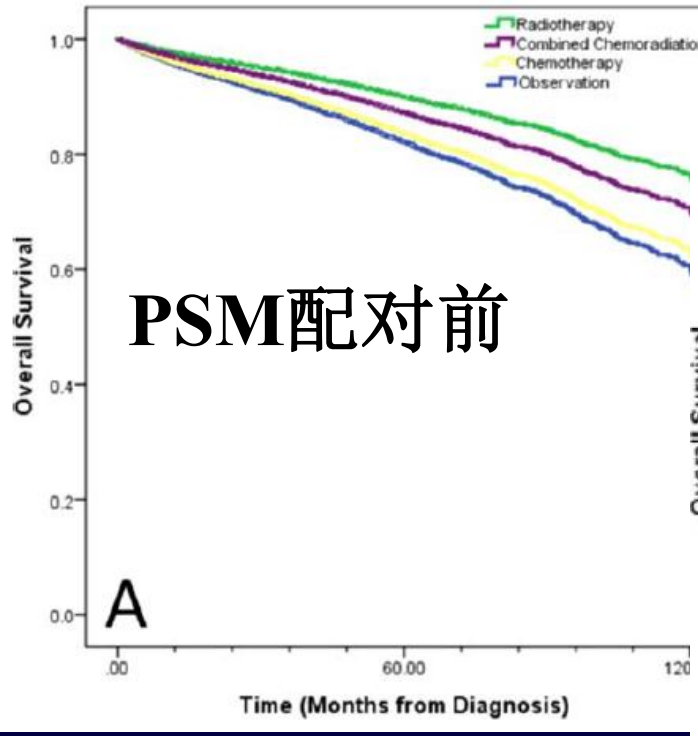


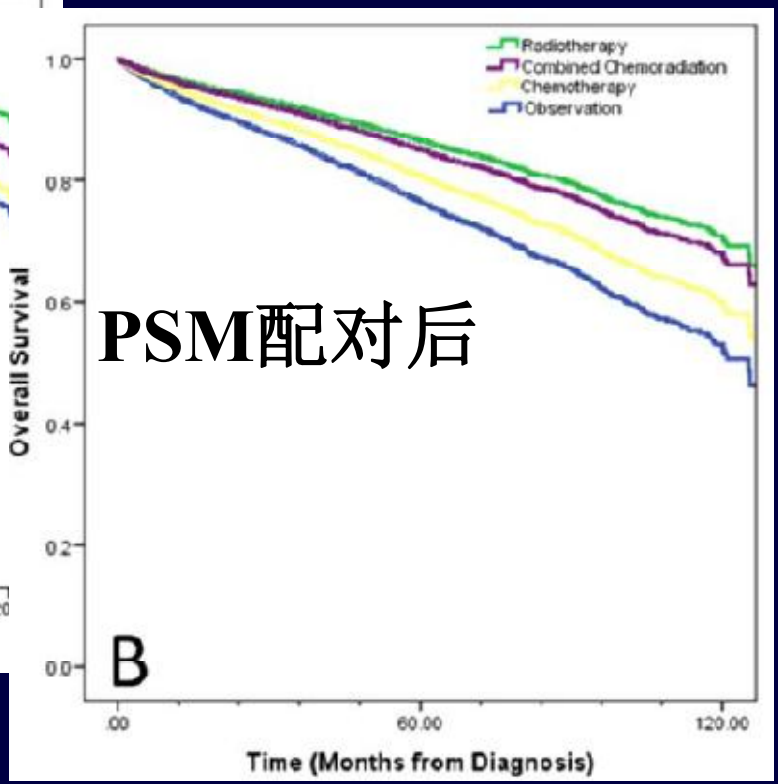
Vargo JA, et al, Cancer, 121:3325-3334, 2015

综合治疗或放疗优于化疗或观察

NCDB数据库





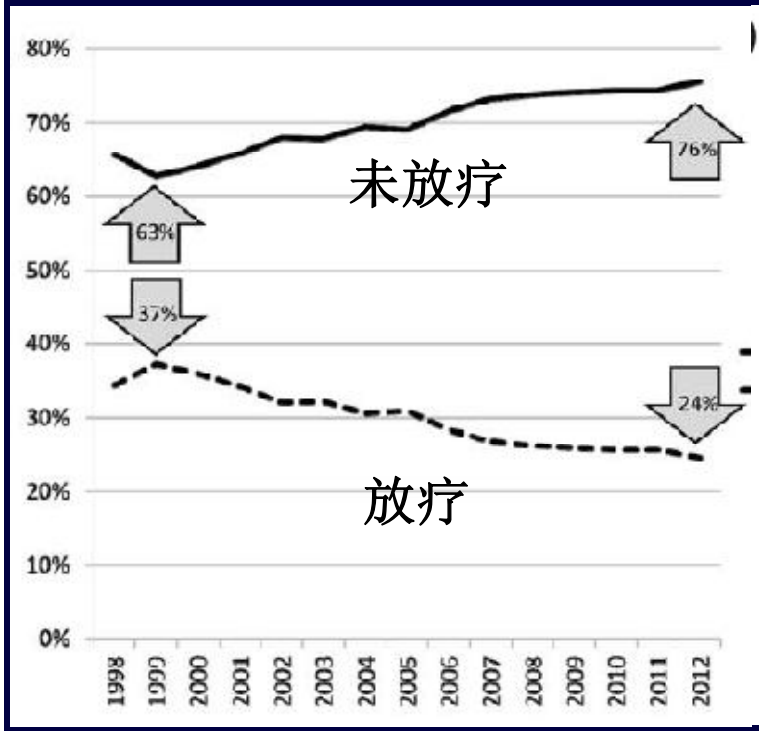


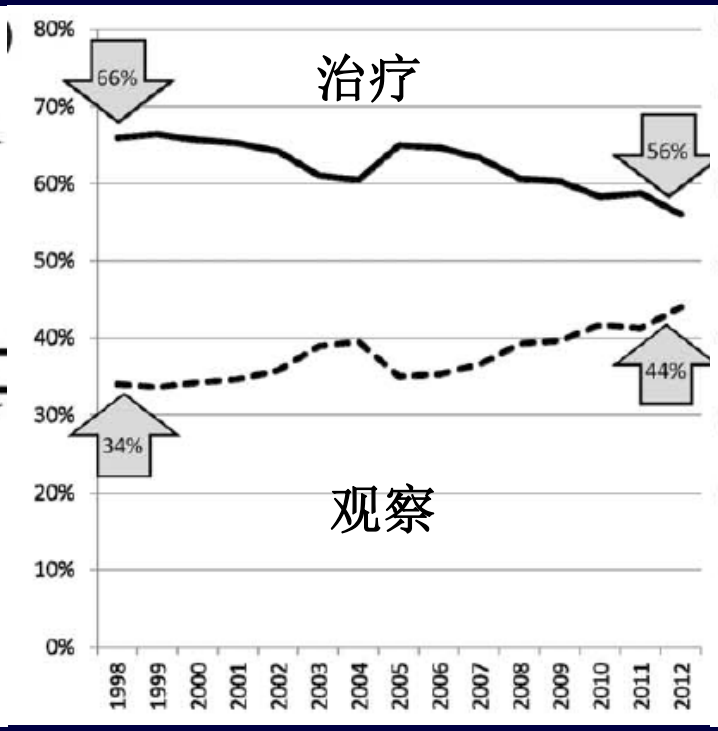
Vargo JA, et al, Cancer, 121:3325-3334, 2015

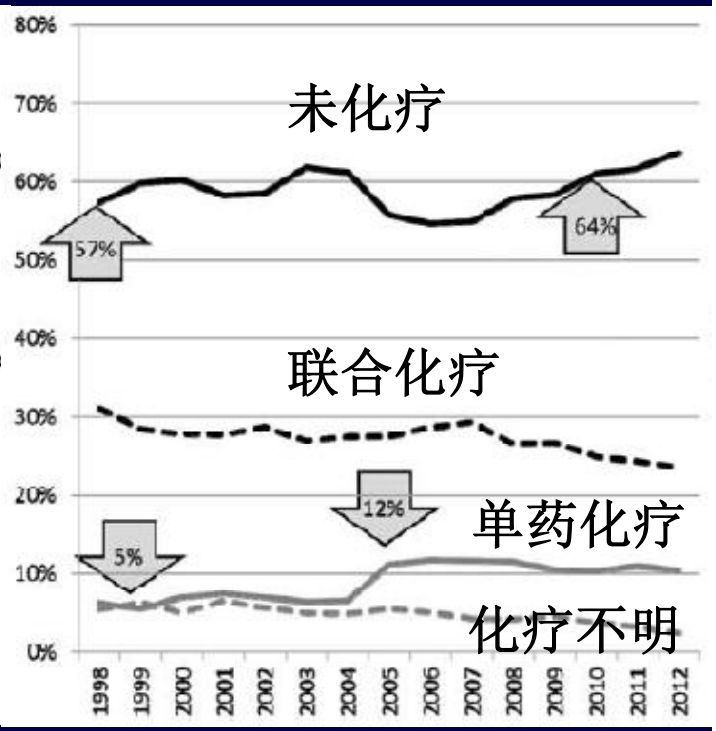
早期FL治疗趋势

NCDB数据库

放疗比例下降
观察比例上升
放疗、化疗和观察各占1/3





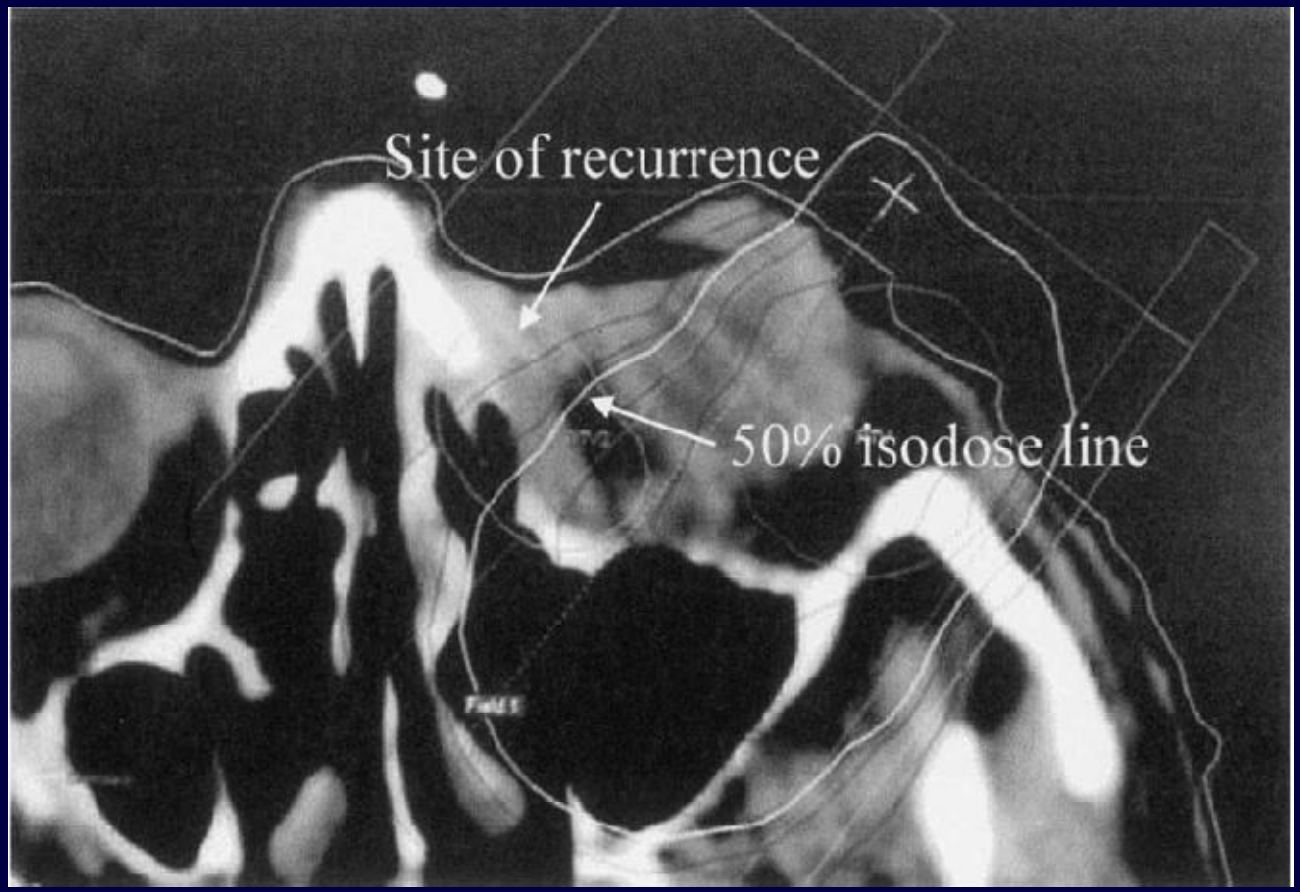


Vargo JA, et al, Cancer, 121:3325-3334, 2015

低度恶性淋巴瘤放疗技术

- **CTV: IFRT, ISRT**
- 不做淋巴结预防照射
- 照射剂量低
  - **根治剂量24-30 Gy**

眼MALT淋巴瘤的照射野

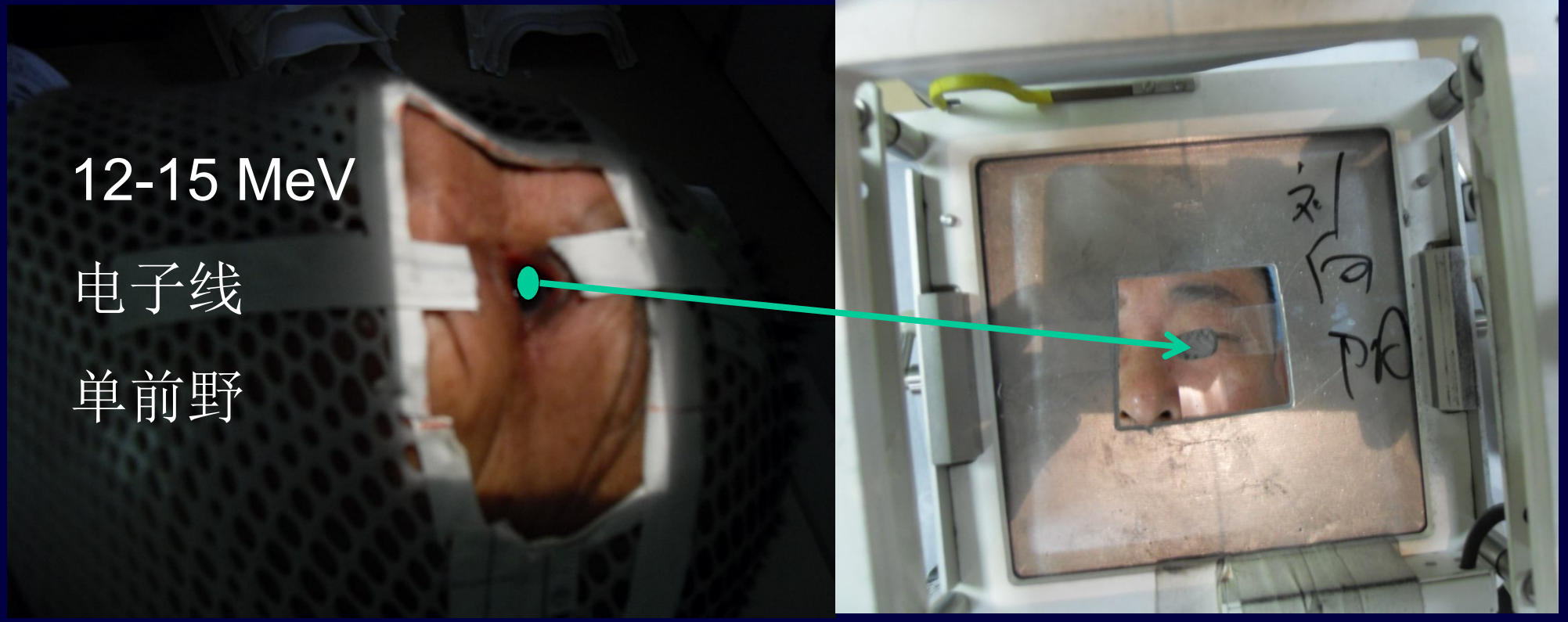


射野	例数	局部复发
全眼	11	0
部分	12	4 (33%)

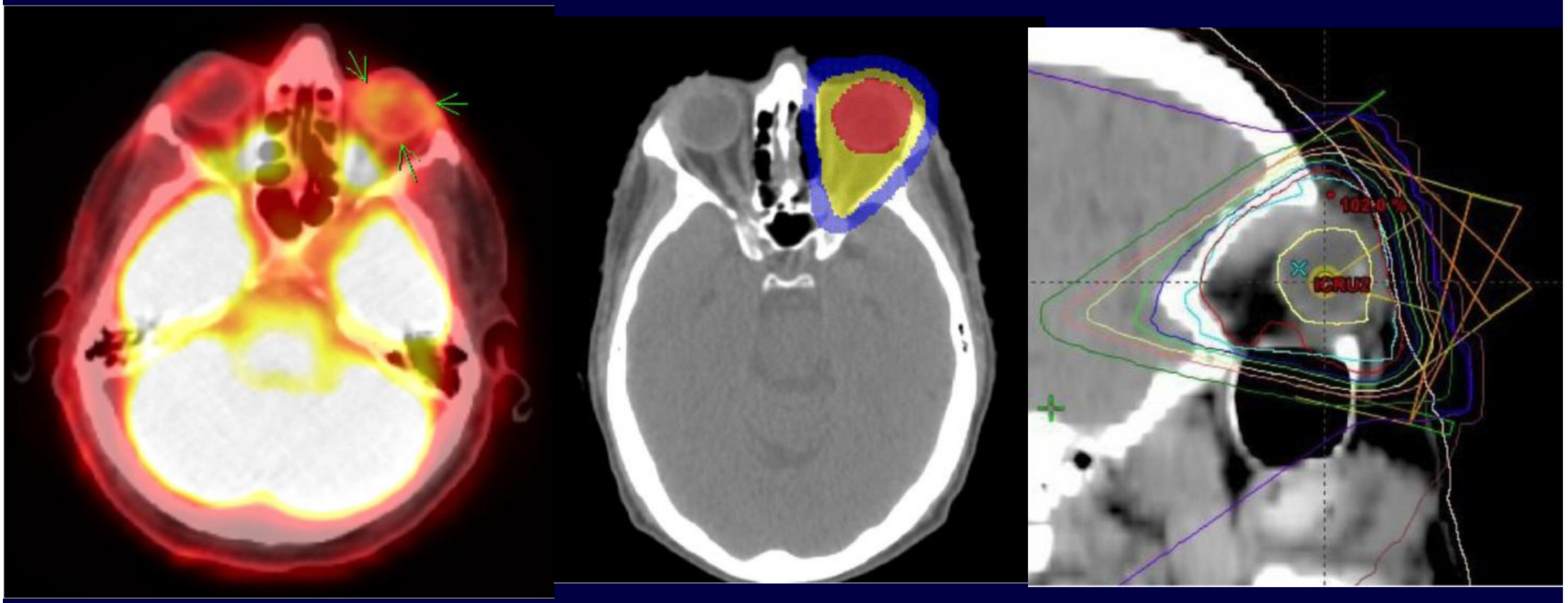
Pfeffer MR, et al. IJROBP, 60:527-530, 2004

眼MALT淋巴瘤照射野设计

中国医学科学院肿瘤医院



眼MALT淋巴瘤照射野设计



Yahalom J, et al. IJROBP, 92:11-31, 2015

放射治疗技术

- 射野范围: 胃和区域淋巴结
- 照射剂量: 上腹DT 30 Gy, 1.5 Gy/f

  胃局部补量至DT 36-40 Gy

胃MALT淋巴瘤的IMRT

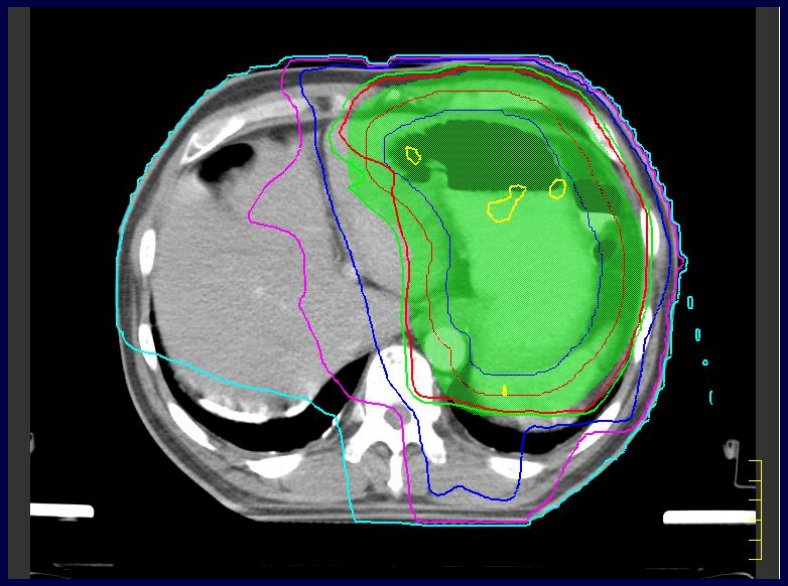
男, 59岁

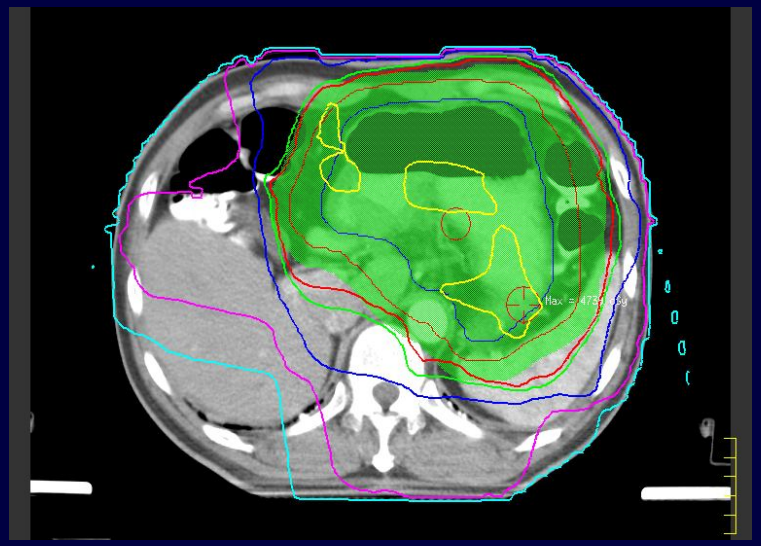
753976

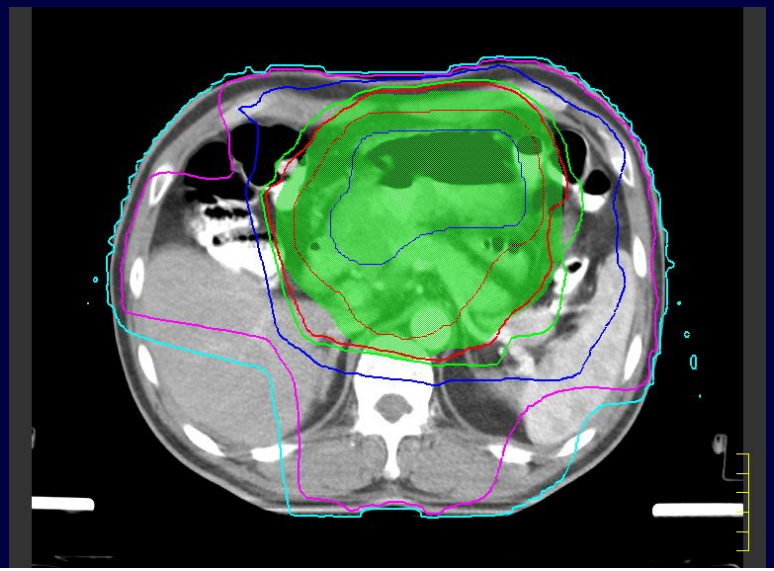
胃MALT

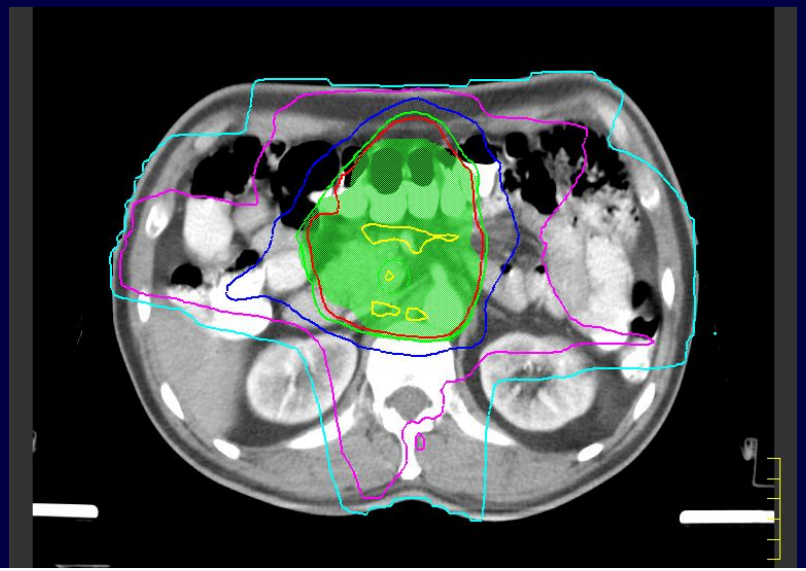
淋巴瘤

IIEA









胃MALT淋巴瘤的IMRT

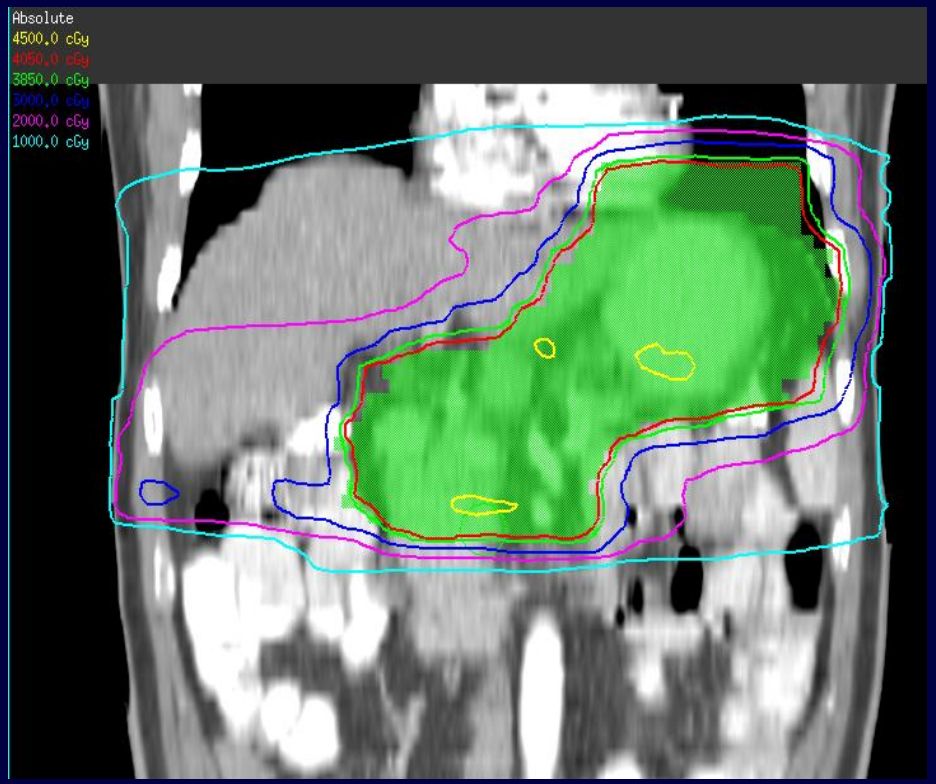
男，59岁

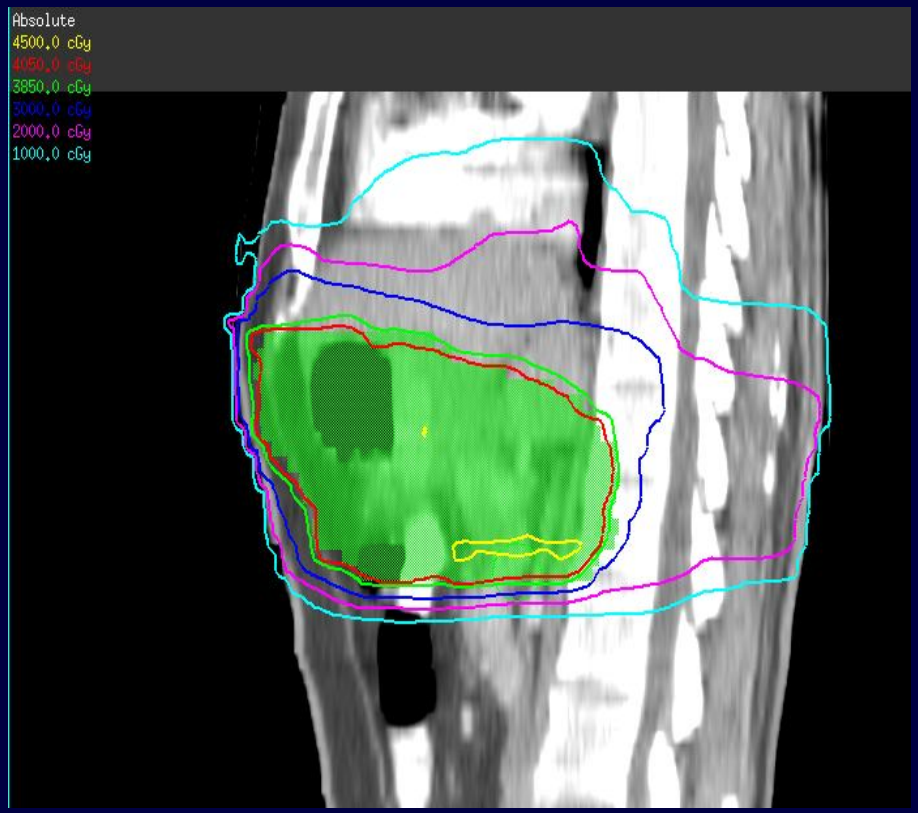
753976

胃MALT

淋巴瘤

IIEA

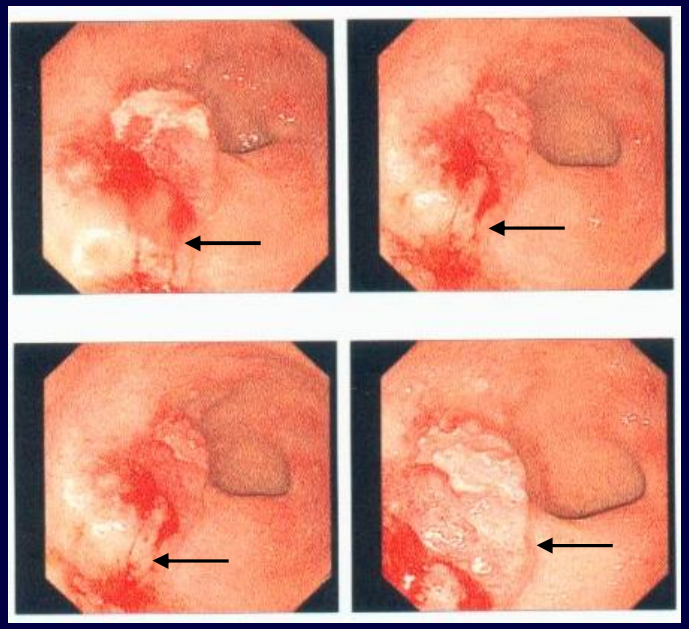




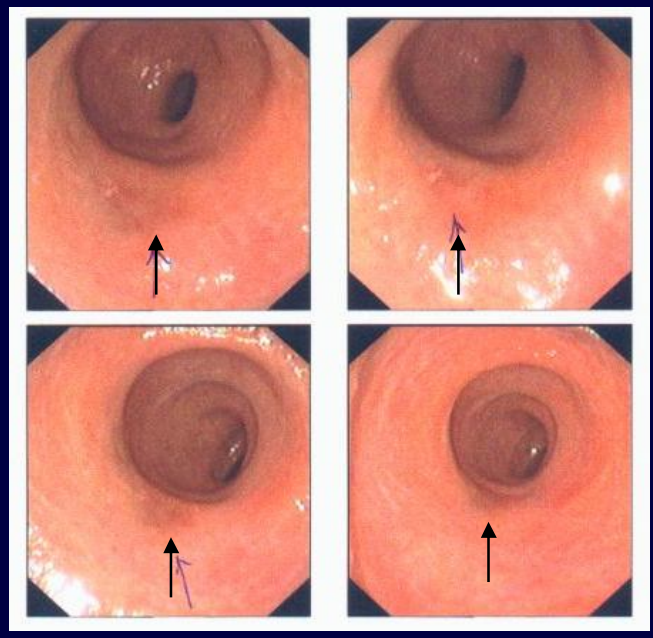
Case 2: 直肠MALT淋巴瘤

686772，女，71岁
直肠MALT淋巴瘤
IIEA
侵及直肠和直肠壁淋巴结

2010-11无病生存，存活8年。



距肛门缘约5-6 cm处6-9点直肠不规则隆起肿瘤, 基底宽, 活动差, 表面糜烂.



全盆腔照射DT 40 Gy后，肿物消失，可见疤痕。

侵袭性淋巴瘤的放疗

- 早期弥漫性大B细胞淋巴瘤
- 原发纵隔B细胞淋巴瘤
- 早期系统性大细胞间变性淋巴瘤

化疗敏感

- 早期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤
- 早期外周T细胞淋巴瘤-非特指

化疗抗拒

侵袭性淋巴瘤放疗作用

- 化疗敏感淋巴瘤—以化疗为主
  - 照射野缩小
  - 照射剂量降低
- 化疗抗拒T细胞淋巴瘤
  - 早期以放疗为主或放疗起重要作用
  - 照射野和照射剂量是重要预后因素

放疗在DLBCL美罗华化疗年代的作用

- 提高无病生存率和总生存率
  - 大肿块(7.5 cm)
  - 结外受侵

  } 化疗前，无论是否达到CR

  - 部分缓解或局部进展

Phan J, et al, JCO, 2010

Held, et al, JCO, 2014

放疗在美罗华化疗年代的作用(1)

研究者	分期	例数	治疗原则	5年EFS (%)	5年OS (%)
RICOVER (Held 2014)	60-80岁, ≥7.5 cm 或结外, 侵袭性B细胞淋巴瘤	78	6 R-CHOP-14+2R	54 (3)	65 (3)
		35	6 R-CHOP-14+2R+RT	80 (3)	90 (3)
				P=0.001	P=0.001
MDACC (Phan 2010)	I-IV期, 40%早期	327	6-8 R-CHOP	59 (5)	68 (5)
		142	6-8 R-CHOP + RT	82 (5)	91 (5)
				P=0.001	P=0.001
UNFOLDER (未发表)	18-60岁, aaIPI=0 伴大肿块或IPI=1	146	R-CHOP-21/14	65 (3)	中止了单纯化疗组
		139	R-CHOP-21/14 + RT	81 (3)	
				P=0.001	

放疗在美罗华化疗年代的作用(2)

研究者	分期	例数	治疗原则	5年EFS (%)	5年OS (%)
NCDB	I-II期DLBCL	24771	R-CHOP/CHOP		75 (5)
(Vargo 2015)	1998-2012年	19810	R-CHOP/CHOP + RT		82 (5)
					P<0.001
SEER	I-II期DLBCL	7873	R-CHOP/CHOP		放疗提高
(Ballonoff 2008)	1988-2004	5547	R-CHOP/CHOP + RT		4.3%, 老年更显著
NCCN	I-IV期, 52%晚期	548	6-8 R-CHOP	76 (PFS)	83 (5)
(Dabaja 2015)	2001-2008	293	6-8 R-CHOP + RT	83 (PFS)	91 (5)
				P = 0.05	P = 0.01

放疗在R-CHOP年代的作用

MDACC: 入组条件

- DLBCL病理证实
- I-IV期
- 2001-2007
- 接受6-8周期R-CHOP方案化疗

Phan J, et al, JCO, 28:4170-4176, 2010

放疗在R-CHOP年代的作用

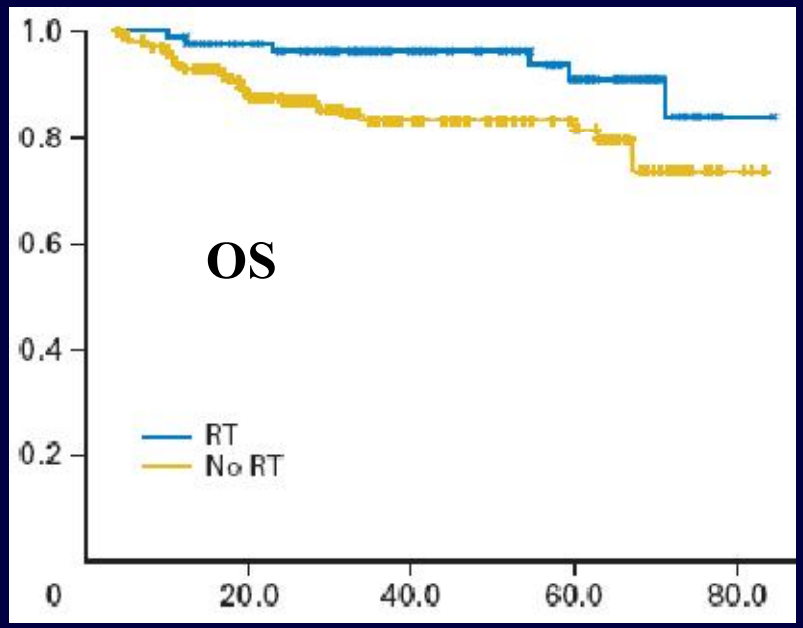
MDACC: 结果

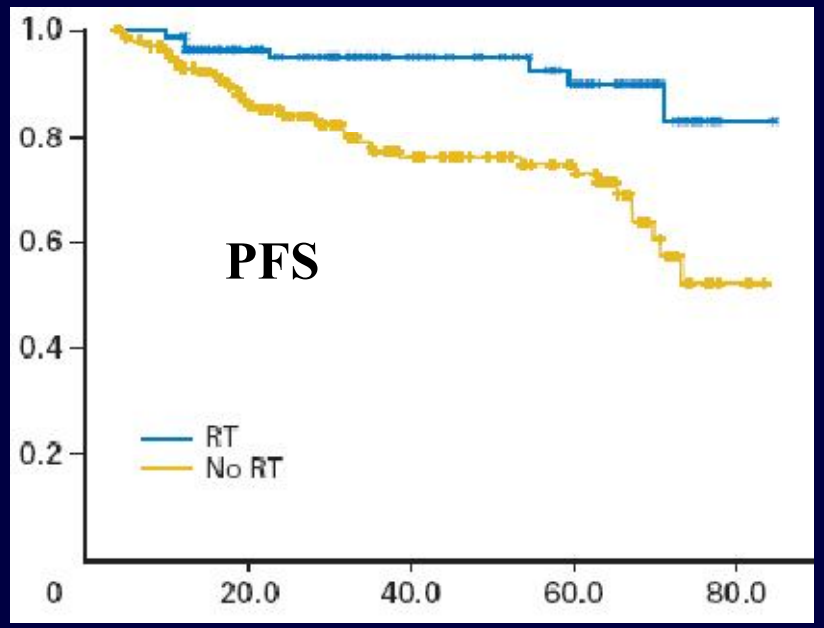
		R-CHOP+RT	R-CHOP	P
全组病人	5年OS (%)	91	68	<0.0001
	5年PFS (%)	82	59	<0.0001
I-II期	5年OS (%)	92	73	<0.0007
	5年PFS (%)	82	68	<0.0003
III-IV期	5年OS (%)	89	66	0.0007
	5年PFS (%)	76	55	0.0003

Phan J, et al, JCO, 28:4170-4176, 2010

放疗在R-CHOP年代的作用

MDACC: 6-8周期化疗达CR-291例





	R-CHOP+RT	R-CHOP	P
5年OS (%)	91	83	0.15
5年PFS (%)	90	75	<0.001

◆包括I-IV期

Phan J, et al, JCO, 28:4170, 2010

放疗在R-CHOP年代的作用

RICOVER-60: 入组条件

- 侵袭性B细胞淋巴瘤
- 任何临床分期
- IPI高危组
- 年龄61-80岁
- 大肿块或结外病变36 Gy

- 修正方案
  - 6 X R-CHOP-14
  - 无放疗

Held, et al, JCO, 2014

放疗在R-CHOP年代的作用

RICOVER-60: 治疗

- 放疗原则
  - 原发大肿块≥ 7.5 cm或结外受侵
  - 化疗后达CR, CRu或PR
- 手术完全切除病人除外
- **IFRT, 36 Gy**

Held, et al, JCO, 2014

放疗在R-CHOP年代的作用

RICOVER-60: 治疗

分组比较

RICOVER-60: 8XR-CHOP14

放疗: 大肿块或结外受侵部位

◆306例中117例大肿块接受放疗

修正方案: 6 X R-CHOP-14

不做放疗(RICOVER-noRT

◆更大肿块较少

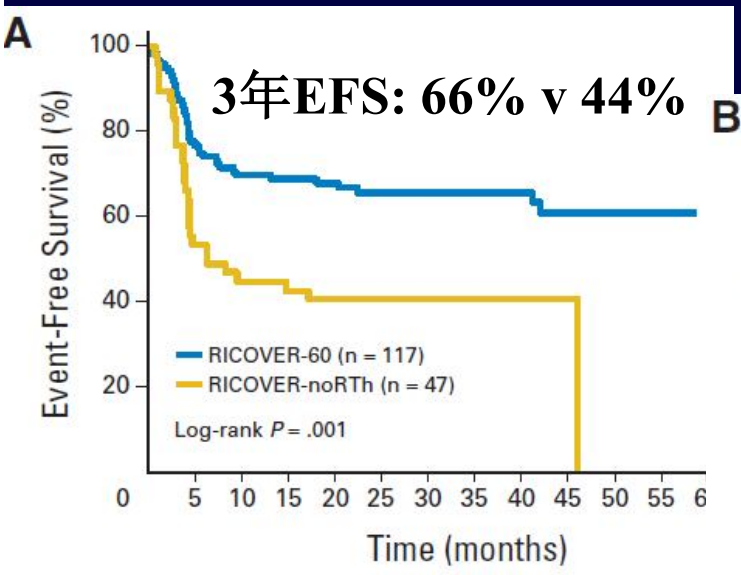
◆164例

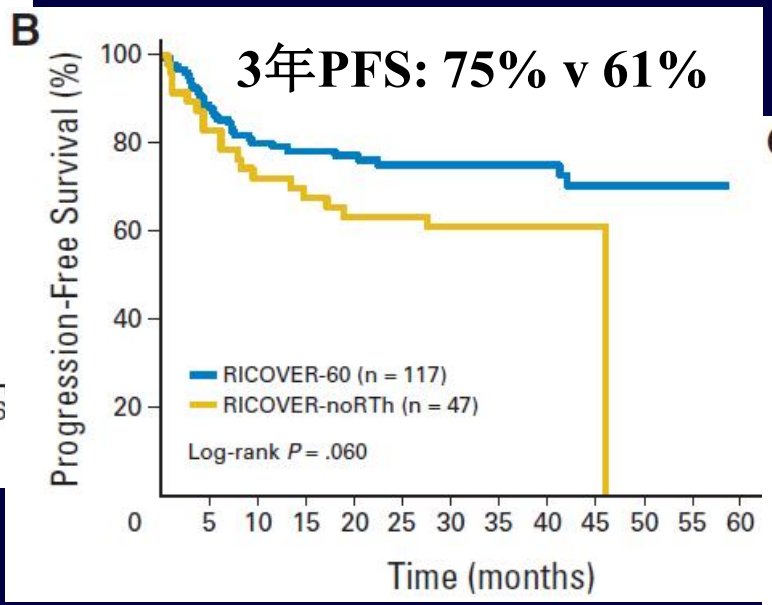
Held, et al, JCO, 2014

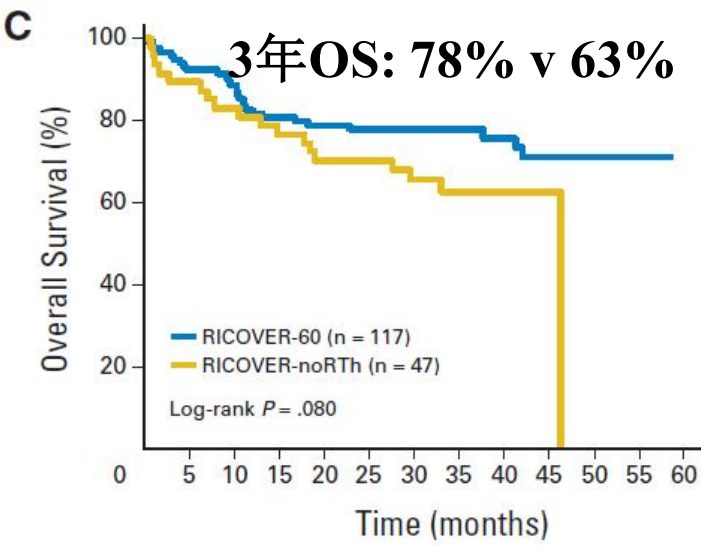
放疗在R-CHOP年代的作用

RICOVER-60: 大肿块治疗

意向治疗分析







- 中位随诊

RICOVER-60: 34个月

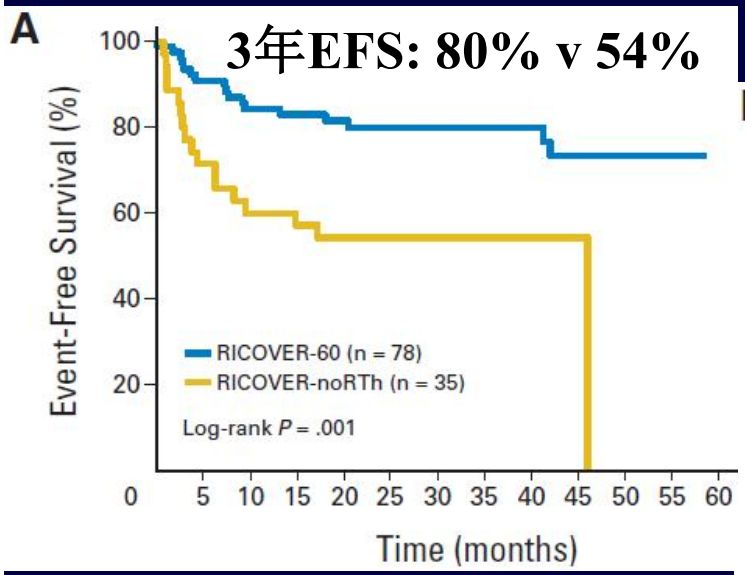
RICOVER-noRT: 39个月

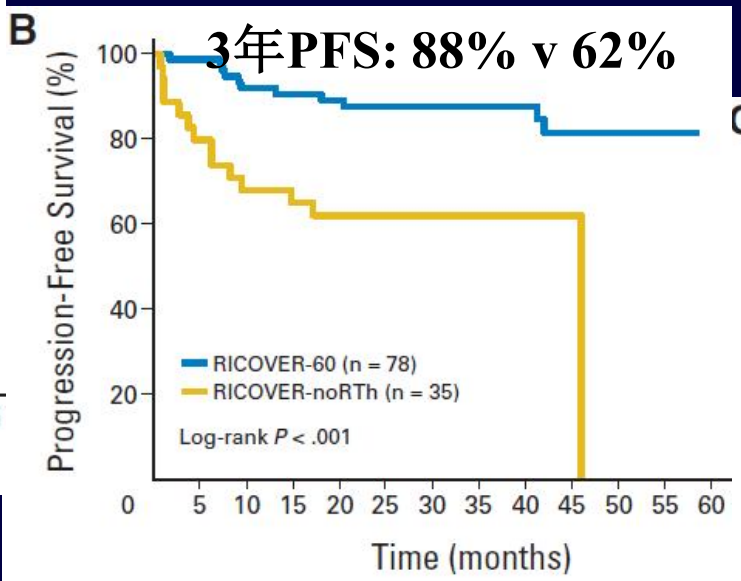
Held, et al, JCO, 2014

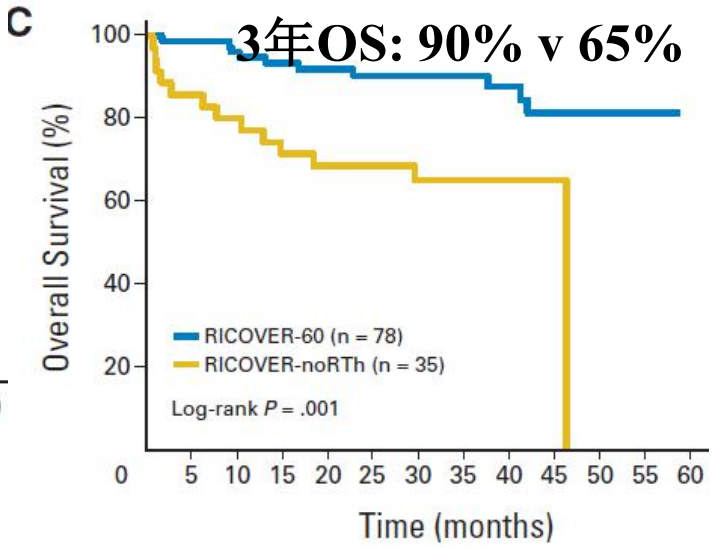
放疗在R-CHOP年代的作用

RICOVER-60: 大肿块治疗

实际治疗分析







- 中位随诊

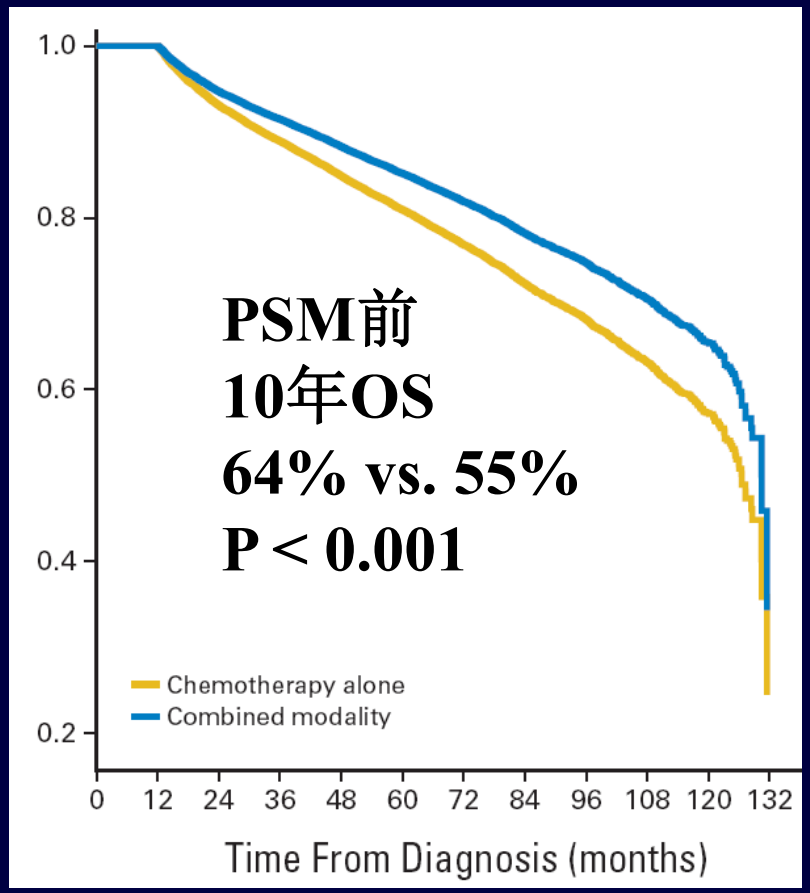
RICOVER-60: 34个月

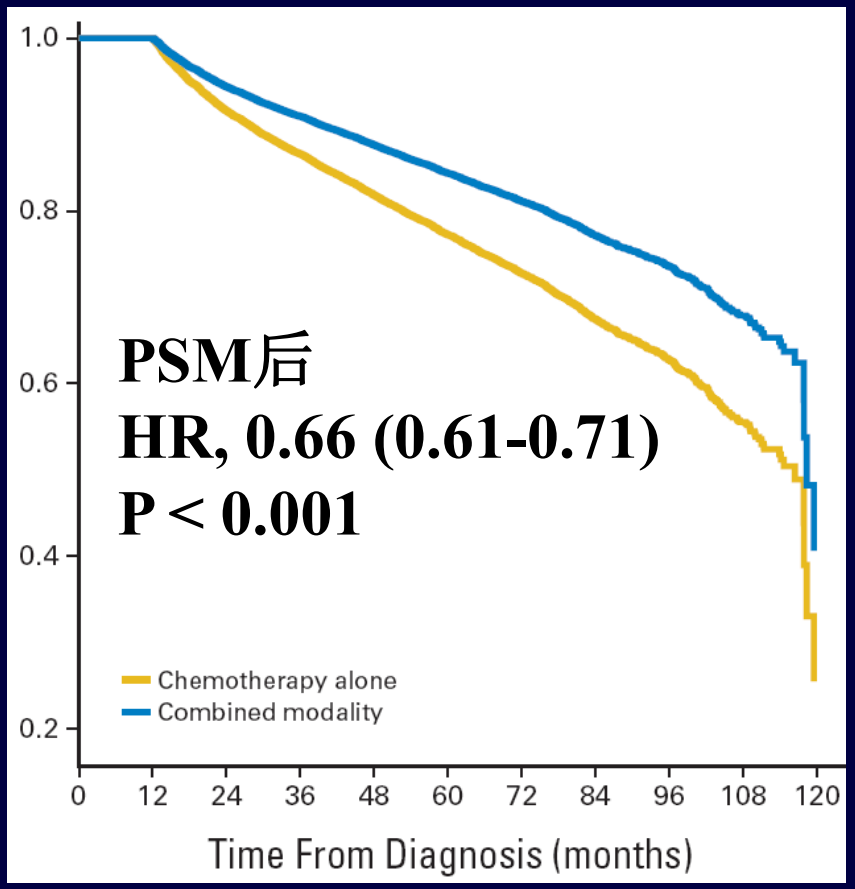
RICOVER-noRT: 39个月

Held, et al, JCO, 2014

放疗在早期DLBCL的作用

NCDB: 放疗的作用





◆多药联合化疗 ◆中位放疗剂量DT 36 Gy

Vargo JA, et al, JCO, 2015

淋巴瘤放疗发展趋势

- 化疗敏感淋巴瘤—以化疗为主
  - 照射野缩小
  - 照射剂量降低
- 化疗抗拒T细胞淋巴瘤
  - 早期以放疗为主或放疗起重要作用
  - 照射野和照射剂量是重要预后因素

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤治疗建议

分期	预后分层	治疗	总生存率(%)
I期	早期低危 无预后不良因素	单纯放疗(50Gy)	85-92
	早期高危 有预后不良因素	放疗后化疗	60-75
II期	早期高危 任何预后不良因素	放疗后化疗或 临床研究	60-75
III-IV期	晚期	临床研究或 化疗后放疗	0-20%

分期调整NKTCL-PI预后不良因素:

>60岁, ECOG≥2, LDH增高, II期, 原发肿瘤侵润

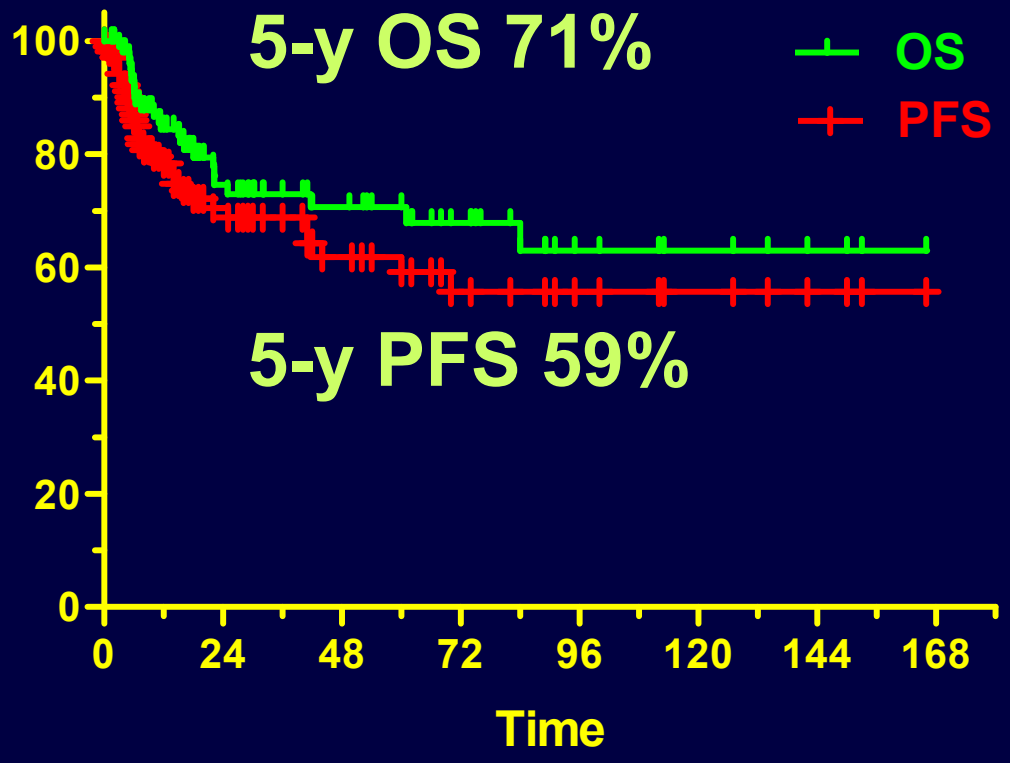
Li YX et al. JCO, 24:181, 2006
LI YX et al. Blood, 2008, 2009
Yang Y, et al. Leukemia, 2015
Yang Y, et al. Blood, 2015

放疗根治早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤

中国医学科学院肿瘤医院(JCO 2006)

- 病理和免疫组化证实 (1983-2003)
- 83例I期, 22例II期
- B症状: 35%
- LDH增高: 50%
- ECOG 0-1: 83%
- 鼻旁侵犯: 61%
- mIPI 0-1: 74%
- 放疗±化疗

105例

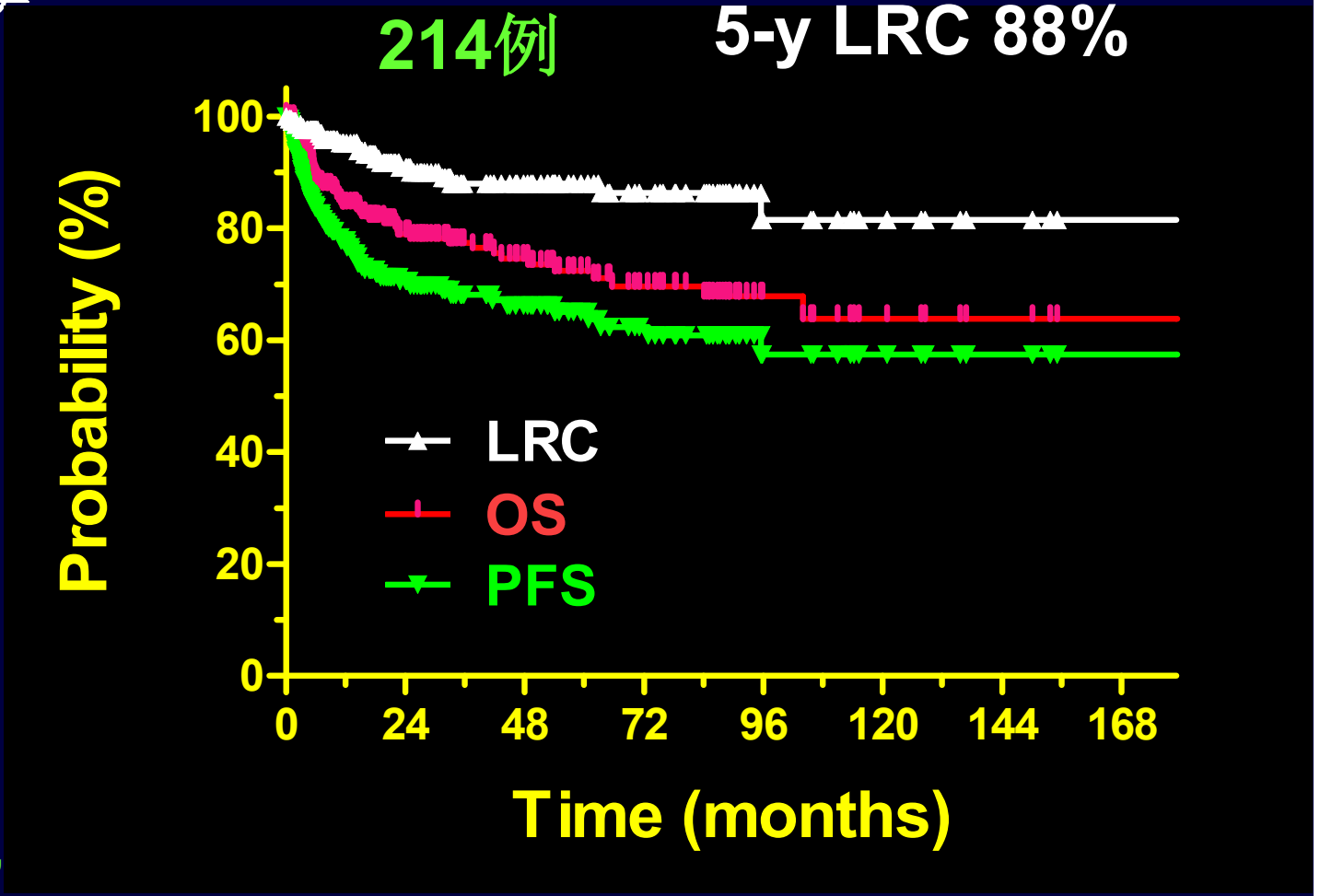


Li YX, et al. JCO, 24:181-189, 2006

早期鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放疗取得很好疗效

中国医学科学院肿瘤医院(Cancer 2011)

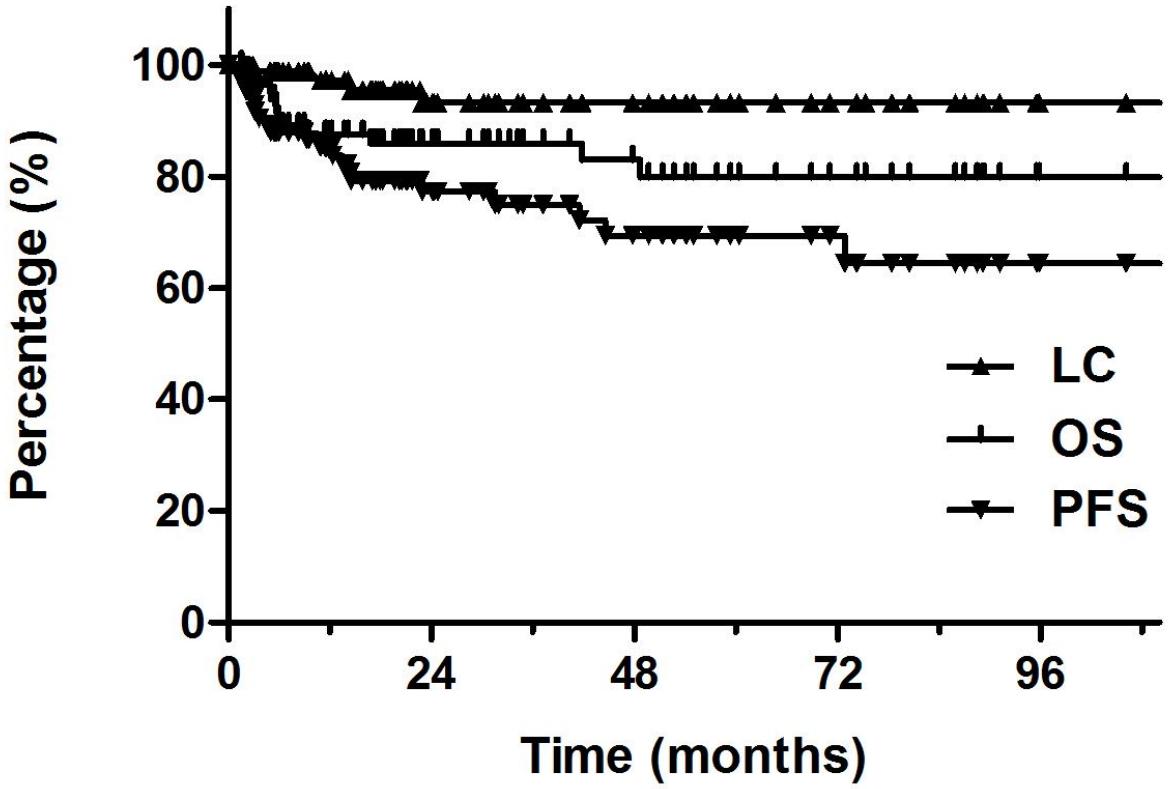
- 病理和免疫组化证实 (1987-2009)
- 182例I期, 32例II期
- B症状: 32%
- LDH增高: 34%
- ECOG 0-1: 92.5%
- 鼻旁侵犯: 64%
- mIPI 0-1: 84%
- 放疗±化疗



Li YX, et al. Cancer,

单纯放疗可以治愈I期上呼吸消化道NKTCL

中国医学科学院肿瘤医院(IJROBP 2012)



87例病人

原发鼻腔80例

韦氏环5例

口腔2例

	RT alone
5年OS	80%
5年PFS	69%
5年LC	93%

生存病人中位随诊40个月

Li YX, et al. IJROBP, 82:1809, 2012

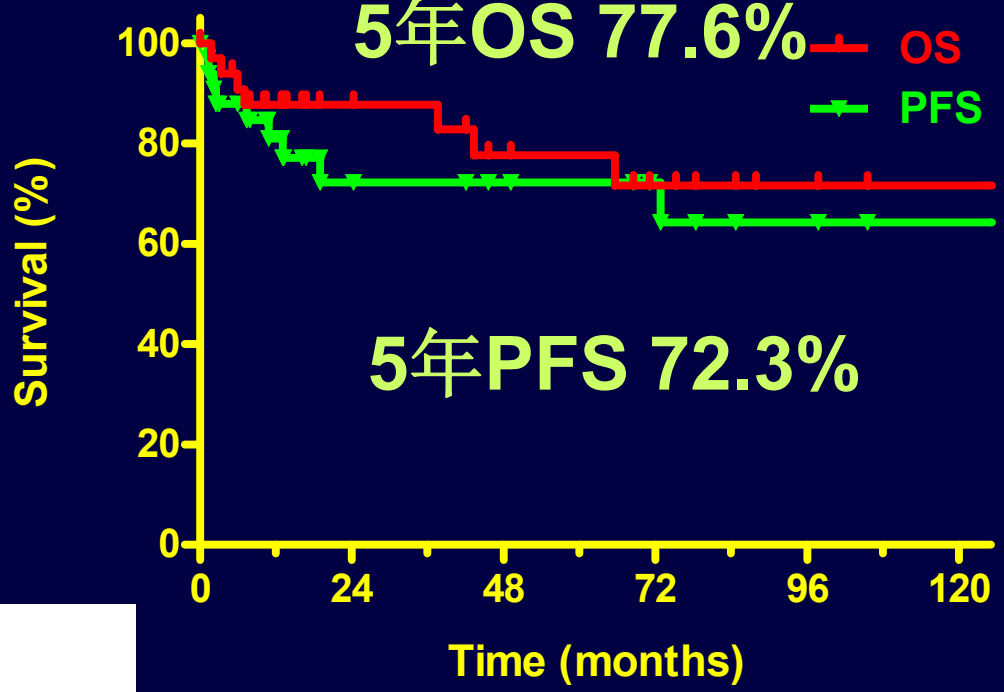
儿童结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤

早期病人的总生存率和无进展生存率

- I-II期以放疗为主

  放疗±化疗: 19例

  化疗+放疗: 14例



I-II期33例病人

blood

2008 112: 3057-3064
Prepublished online Aug 1, 2008;
doi:10.1182/blood-2008-05-160176

Clinical features and treatment outcome of nasal-type NK/T-cell lymphoma of Waldeyer ring

Ye-Xiong Li, Hui Fang, Qing-Feng Liu, Jiade Lu, Shu-Nan Qi, Hua Wang, Jing Jin, Wei-Hu Wang, Yue-Ping Liu, Yong-Wen Song, Shu-Lian Wang, Xin-Fan Liu, Xiao-Li Feng and Zi-Hao Yu

Wang ZY, et al. Blood, 114:4771-4776, 2009

化疗的近期疗效

CR: 5-50%, 大部分<40%
SD+PD: 36-51%

作者	原发部位	分期	化疗方案	化疗例数	近期疗效(%)			
					CR	PR	S	PD
Cheung	鼻腔+鼻咽	I-II	ProMACE-Cyt,CEOP,CHOP	61	49 (CR+PR)			51
Ribrag	上呼吸道	I-II	CHOP, CHOP-like	12	25	42	0	33
Kim GE	上呼吸道	I-II	CHOP, BACOP	39	5	46	49 (S+PD)	
Kim WS	鼻腔+鼻咽	I-II	CHOP	15	40	20	40 (S+PD)	
Kim BS	上呼吸道	I-IV	CHOP, COPBLAM-V	59	35.6	10	24	30.5
Li CC	上呼吸道	I-IV	CHOP	18	50	—	—	—
Kim K	上呼吸道	I-II	CHOP, COPBLAM-V	16	38	19	0	44
Kim SJ	上呼吸道	I-II	CEOP-B	43	44	23	33 (S+PD)	
潘战和	鼻型	I-IV	CHOP, EPOCH	34	41	26	15	18
何义富	鼻腔NHL	I-II	CHOP, EPOCH	27	30	18	22	30
Li YX	鼻腔	I-II	CHOP, BACOP	40	20	40	18	22
Bossard	鼻腔	I-IV	CHOP, ACVBP, COPADM	48	50	0	0	50
Guo	鼻腔	I-IV	CHOP	59	49	10	20	20
艾克木	鼻腔	I	CHOP	22	23	41	36 (S+PD)	
杨勇	上呼吸道	I-II	CHOP, EPOCH	158	30	30	21	18
Ma X	上呼吸道	I-II	CEOP, CEOP + Semustine	75	24	36	29	11
聂大红等	鼻腔	I-II	CHOP, BACOP, EPOCH	68	21	—	—	—
罗杨坤等	鼻腔	I-II	CHOP, BACOP	16	6.3	—	—	—

早期NKTCL单纯化疗的疗效

单纯化疗的5年生存率仅为12-29%, 中位生存<15个月！

作者	时间	总例数	原发鼻腔例数 (%)	分期	化疗例数	化疗方案	5年 OS (%)	5年局控(%)
Li CC (台湾)	2004	56*	43 (56)	I-II	18	CHOP	15	55
杨勇	2009	177	143 (81) UADT	I-II	37	CHOP, EPOCH	18.3	50
Huang (华西)	2008	82	66 (80)	I-II	8	CHOP	12.5 (3)	
Au (国际)	2009	57	UADT	I-II	23	CHOP	~29	
聂大红	2010	85	85 (100)	I-II	20	CHOP	13	
Kim SJ	2006	43	29 (鼻腔+鼻咽67)	I-II	26	6 CEOP-B	中位15.3月	
You (台湾)	2004	46	46 (100)	I-II	15	CHOP, CEOP	20	
罗杨坤等	2010	60	60 (100)	I-II	16	CHOP, BACOP	18.8	
Pongpruttipan	2012	67	42 (63)	I-II	10	Not reported	8 (m, median)	
				I-II	173		12-29	

放疗的近期疗效

CR: 66-94%
SD+PD: 6-22%

作者	原发部位	分期	照射剂量 (中位)	放疗 例数	近期疗效(%) CR	PR	S	PD
Cheung	鼻腔+鼻咽	I-II	50 Gy	18	78		—	22
Kim GE	上呼吸道	I-II	50.4 Gy	104	69	15	15 (S+PD)	
Kim GE	上呼吸道	I-II	50.4 Gy	92	66	17	16 (S+PD)	
Kim K	上呼吸道	I-II	50 Gy	33	94	0	3	3
Koom	上呼吸道	I-II	45 Gy	102	72	14	14 (S+PD)	
Li CC	上呼吸道	I-IV	40-50 Gy	11	55	—	—	—
Chim	鼻腔	I-IV	44-50 Gy	7	100	0	0	0
潘战和	上呼吸道	I-IV	91% > 40 Gy	30	67	23	7	3
李晔雄	鼻腔	I-II	50 Gy	65	83	9	3	5
艾克木	鼻腔	I	50 Gy	35	74	20	6 (S+PD)	
Ma, et al	鼻腔	I-II	50 Gy	23	70	13	4	13
罗杨坤等	鼻腔	I-II	45-68 Gy	24	67	—	—	—

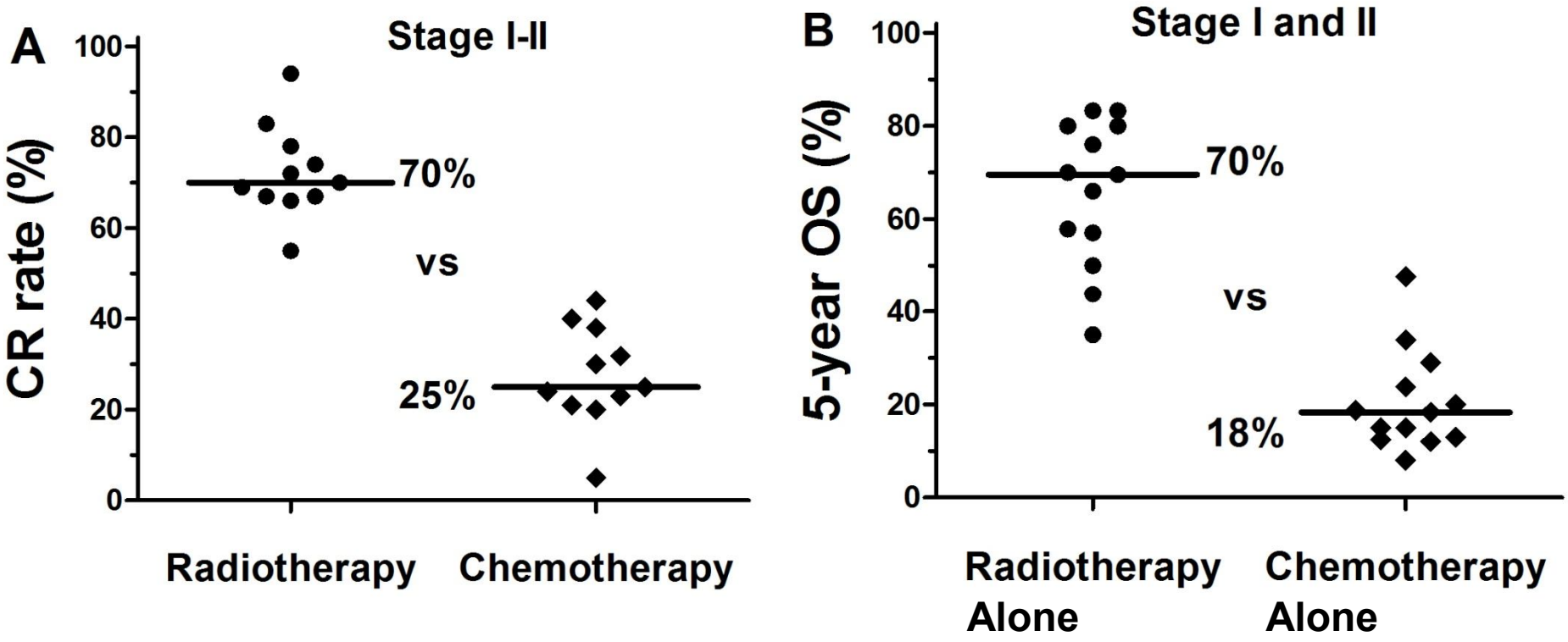
早期NKTCL单纯放疗结果

5年生存率50-83% (两组使用小野低剂量照射生存率低于45%除外)

作者	时间	例数	原发鼻腔例数 (%)	分期	单纯放疗例数	5年 OS (%)	备注
Li CC (台湾)	2004	56*	43 (56)	I-II	11	50	
You (台湾)	2004	46	46 (100)	I-II	6	83.3	少于10例
Kim	2005	53	29 (55)	I-II	33	76	
Ma (安徽)	2010	64	64 (100)	I-II	23	57.9	
Li YX	2006	105	105 (100)	I-II	31	66	
艾克木	2008	57	57 (100)	I-II	15	57.1	
Li YX	2011	87	80 (92)	I	87	80, PFS 69	LRC 93%
Li YX	2012	214	214 (100)	I-II	96	70, PFS 65	LRC 88%
Yong, 多中心	2015	1273	99.6 UADT	I-II	253	69.6	
Kim	2001	143	74 (52)	I-II	104	35	小野低量
Isobe	2005	35	28 (80)	I-II	17	43.8	小野低量
					>334例	35 — 83	

放疗和化疗近期疗效和生存率相关性

肿瘤对放疗敏感，对化疗抗拒，近期疗效和预后密切相关



早期NKTCL放疗为主优于单纯化疗

放疗50-83%; 化疗12-32%. 生存率差别≥30%!

作者	时间	例数	原发鼻腔 例数 (%)	分期	治疗	5年 OS (%)	P值
Li CC (台湾)	2004	56*	43 (56)	I-II	RT alone: 11 RT → CT: 27 CT alone: 18	50 59 15	0.01
You (台湾)	2004	46	46 (100)	I-II	RT alone: 6 CT ± RT: 40	83.3 28.5	0.027
杨勇 (中山医)	2009	177	143 (81) 上呼吸道	I-II	RT ± CT: 140 CT alone: 37	53.4 18.3	<0.01
Huang (华西)	2008	82	66 (80)	I-II	RT ± CT: 74 CT alone: 8	62 (3) 12.5	0.000
Kim	2008	280	UADT:221	I	RT ± CT: 不明 CT alone: 不明	90.3 19.3 (中位)	0.022
Au (国际)	2009	57	上呼吸道	I-II	RT + CT: 34 CT alone: 23	~59 ~29	0.045
聂大红	2010	85	鼻腔100%	I-II	RT ± CT: 17 CT + RT: 48 CT alone: 20	54 47 13	0.03 0.049
罗杨坤	2010	60	鼻腔100%	I-II	RT + CT: 37 CT alone: 16	56.7 18.8	<0.05
Pongpruttipan (Thailand)	2012	24	63% UADT	I-II	CT + RT: 14 CT alone: 10	65 (月) 8 (中位生存)	<0.001

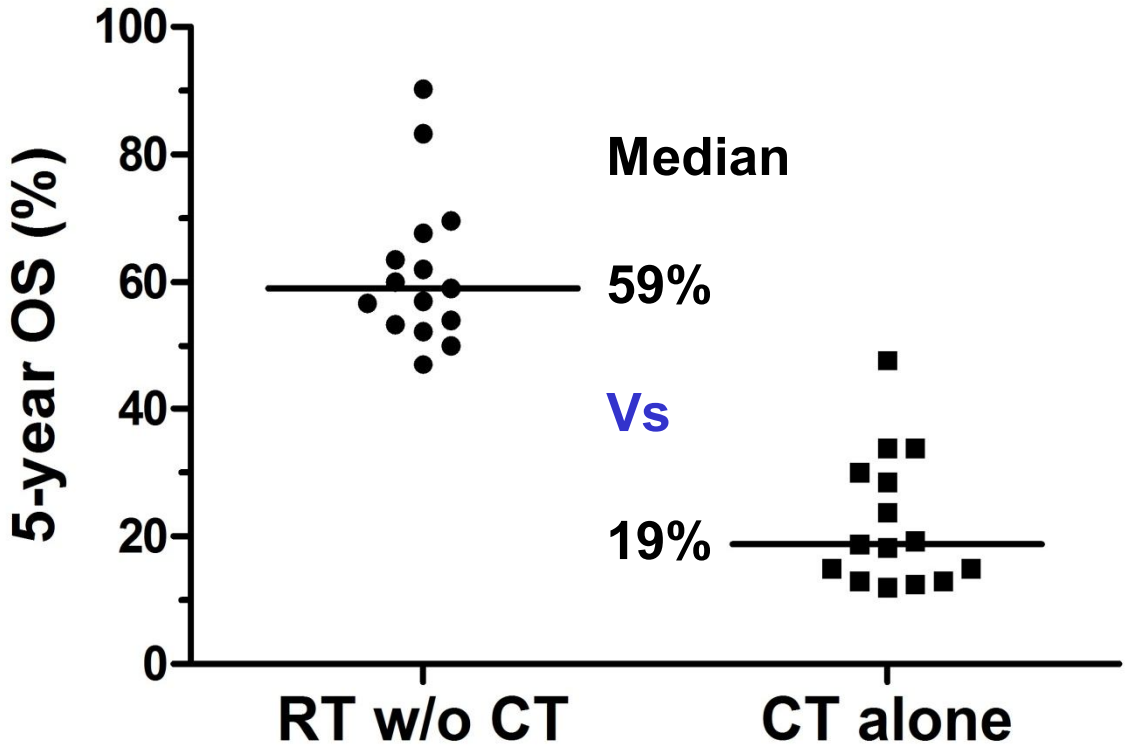
早期NKTCL放疗为主优于单纯化疗

放疗50-83%; 化疗12-32%. 生存率差别≥30%!

作者	时间	例数	原发部位 例数 (%)	分期	治疗	5年 OS (%)	P值
Vazquez	2014	188	鼻腔: 123	I	RT: NA	63.5	<0.05
(SEER)					CT alone	47.7	
			鼻腔外: 65	I	RT	52.3	<0.005
					CT alone	23.8	
Ahn	2012	20	原发皮肤	I	RT±CT: 10	约60%	<0.005
					CT alone: 10	12月(中位)	
Yang	2015	1273	所有部位	I-II	RT±CT: 1103	67.7	<0.001
					RT alone: 253	69.6	<0.001
					CT alone: 170	33.9	

放射治疗结果显著优于化疗

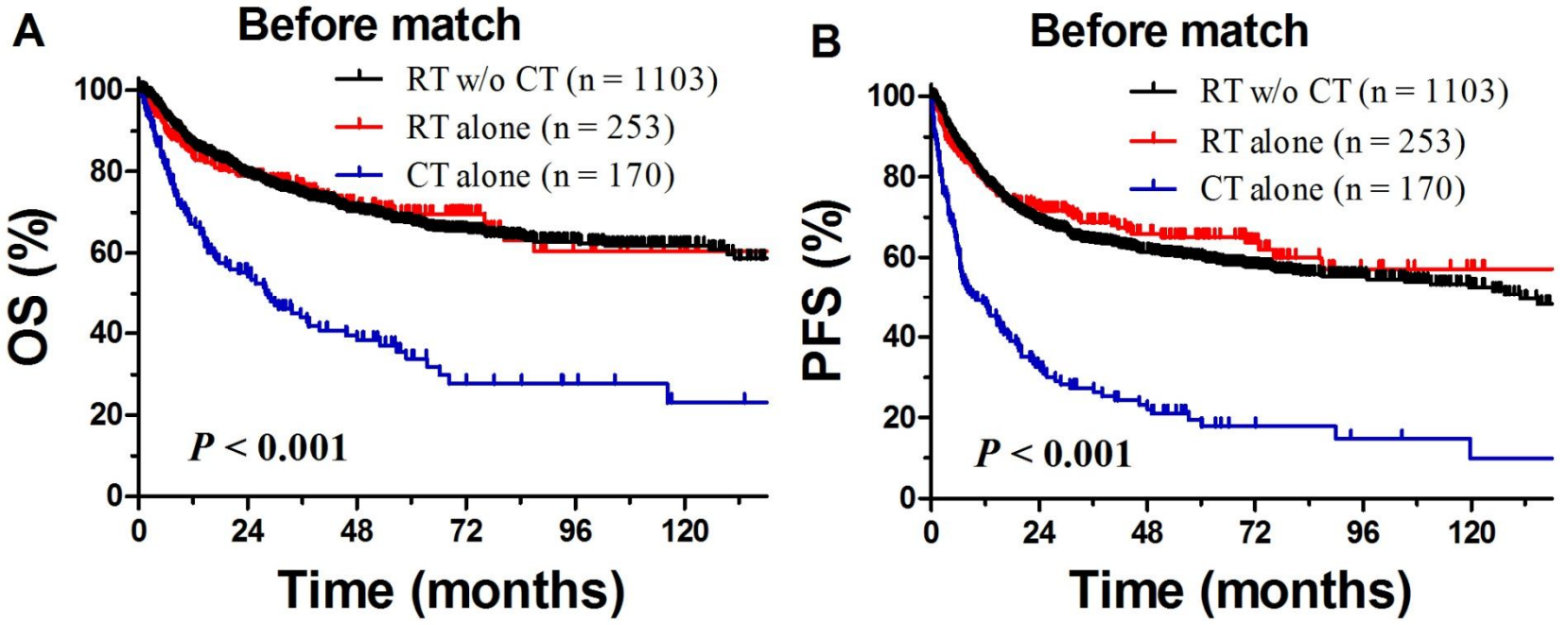
OS, RT: 47-90%, CT: 12-47.7%; Difference in OS≥30%



Li 2004
You 2004
Huang 2008
Yang 2009
Au 2009
Kim 2008
Nie 2010
Luo 2010
Ahn 2012
Vazquez 2014
Aviles 2013
Yang 2015

早期NKTCL放疗为主优于单纯化疗

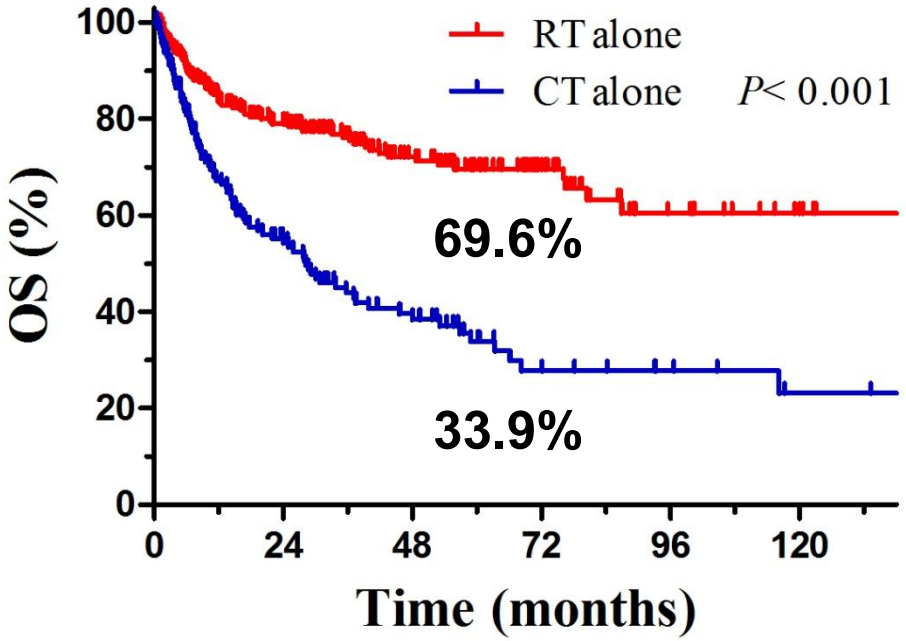
多中心研究结果——配对前

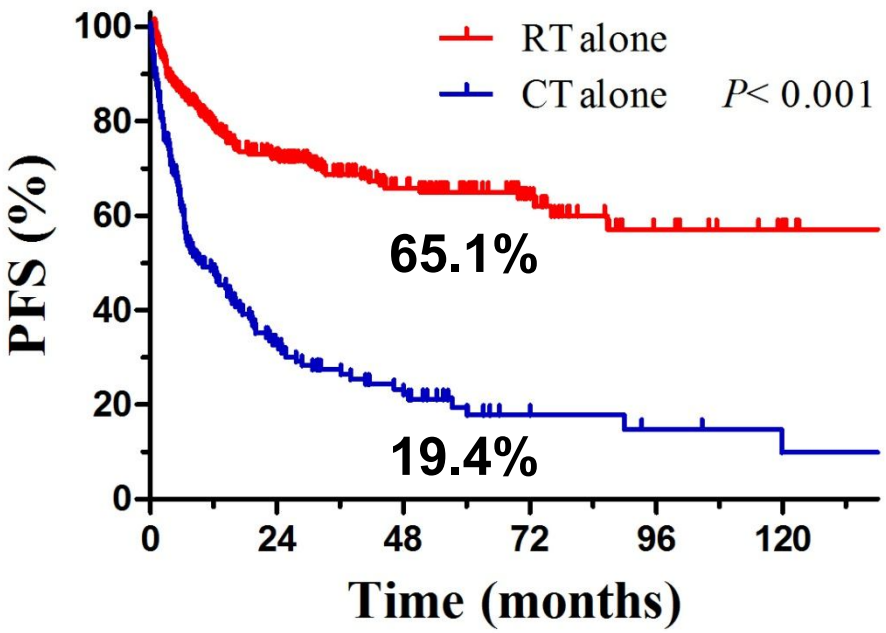


Yong Y, et al. Blood, 2015

早期NKTCL单纯放疗预后显著优于化疗

全国多中心协作组结果



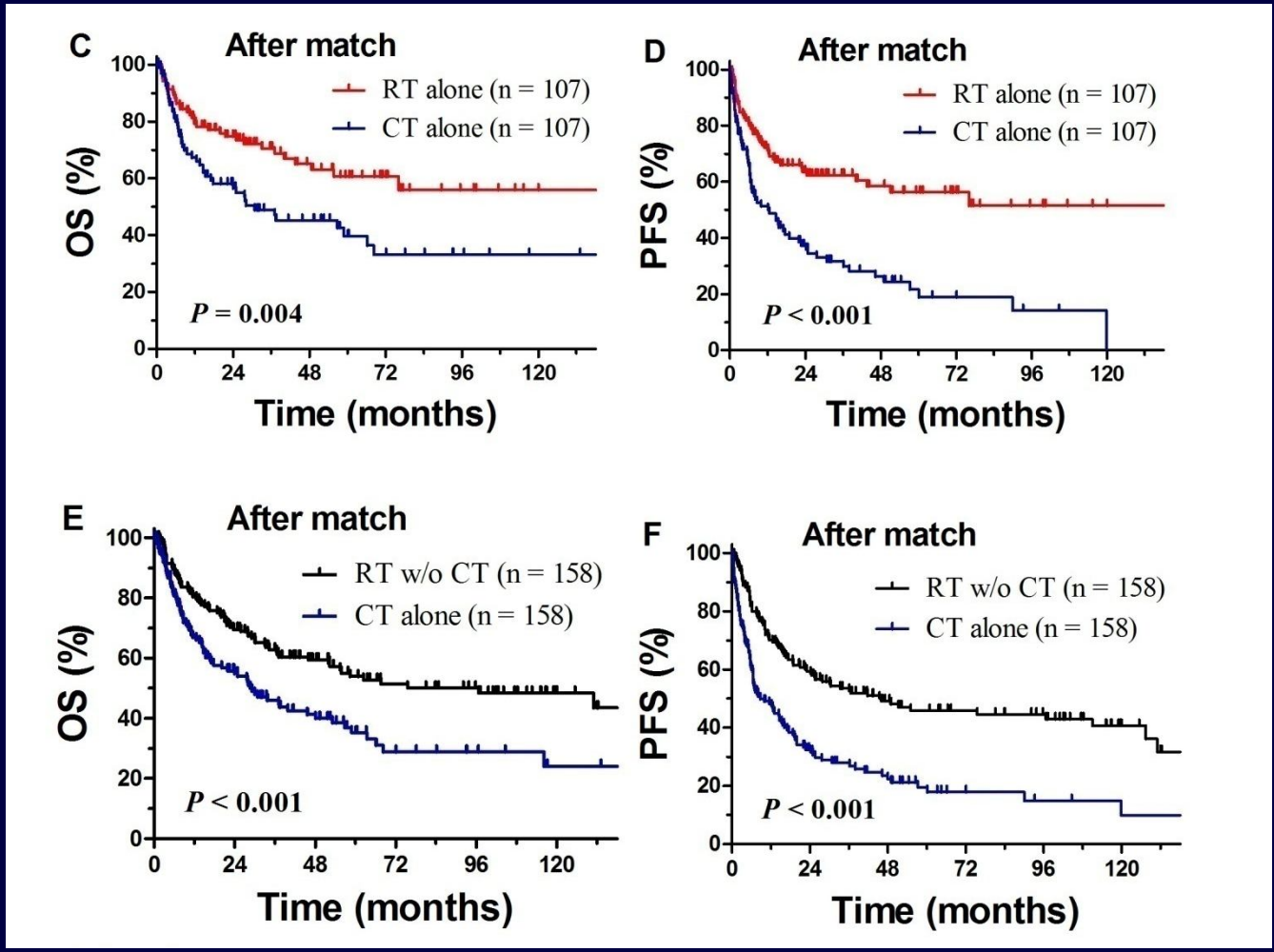


RT: 253例, CT: 170例

Yong Y, et al. Blood, 2015

早期NKTCL放疗为主优于单纯化疗

多中心研究结果——配对后 Yong Y, et al. Blood, 2015



化疗在早期NKTCL的作用

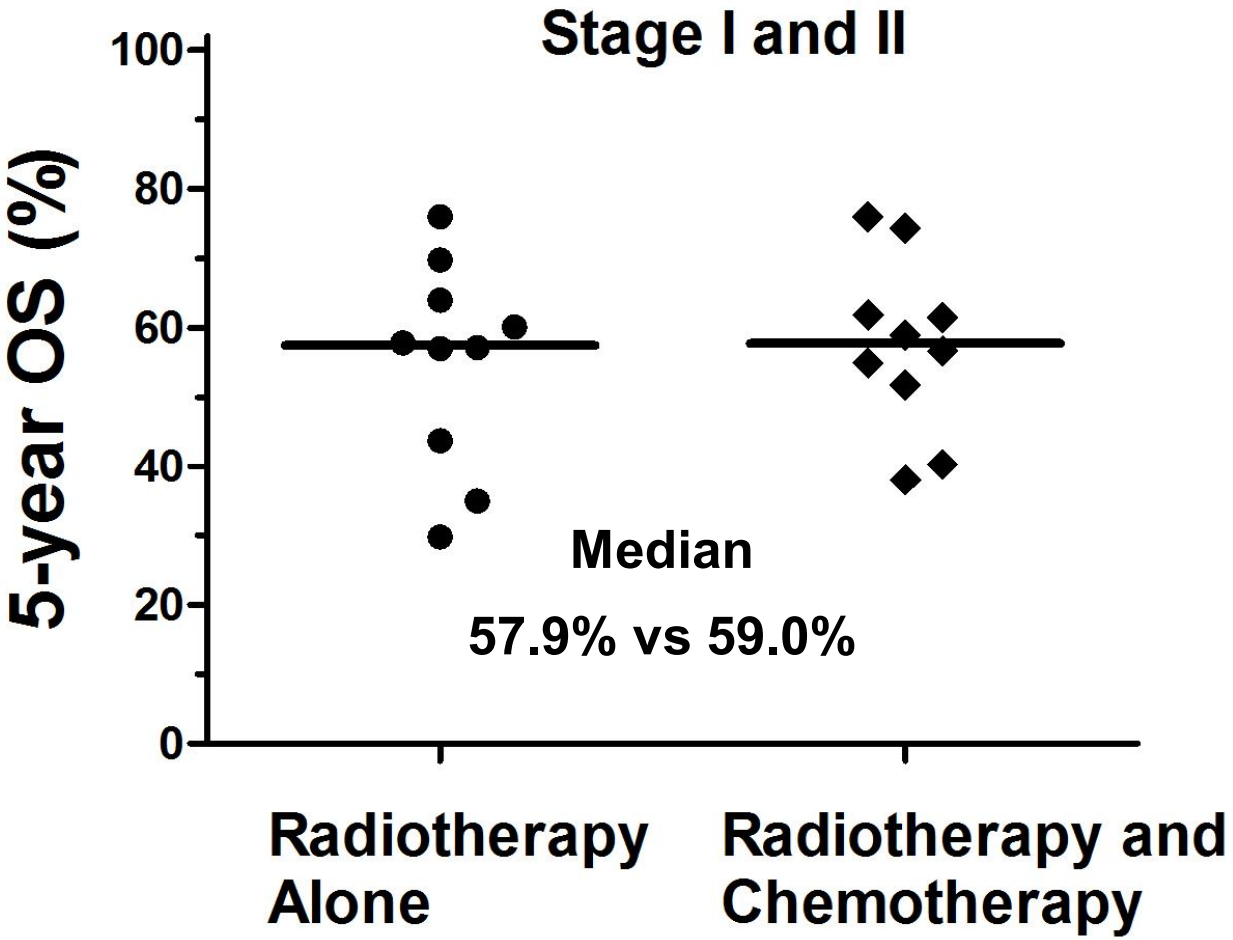
放疗为主，化疗辅助作用

- 大部分研究显示，化疗加入放疗未显著改善生存
  - 综合治疗和单纯放疗效果相同(无显著差别)
  - 化疗加入放疗未改善早期低危病人的疗效
- 化疗加入放疗改善早期高危病人的生存率
  - 早期高危定义：年龄>60，ECOG≥2，II期，LDH增高，PTI (原发肿瘤侵犯)

化疗加入放疗未进一步改善病人生存率

作者	年	例数	原发鼻腔例数 (%)	分期	治疗	5年OS (%)	P
Li YX	2006	105	105 (100)	I-II	RT alone: 31 RT → CT: 34 CT → RT: 37	64 76 64	0.23
Cheung	2002	79	79 (100)	I-II	RT ± CT: 18 CT ± RT: 61	29.8 40.3	0.693
Kim GE	2001	143[A]	74 (52)	I-II	RT alone: 104 CT → RT: 39	35 38	0.93
Isobe	2005	35	35 (100)	I-II	RT alone: 17 RT + CT: 18	43.8 51.8	>0.05
Kim K	2005	53	29 (55)	I-II	RT alone: 33 CT → RT: 20	76 59	0.27
Ma et al	2009	64	64 (100)	I-II	RT alone: 23 RT + CT: 41	57.9 61.5	0.469
吾甫尔.艾克木等	2008	57	57 (100)	I	RT alone: 15 RT → CT: 20 CT → RT: 22	57.1 61.9 55.0	>0.05
罗杨坤 等	2010	60	60 (100)	I-II	RT alone: 7 RT + CT: 37	60.2 56.7	>0.05
Li YX (update)	2011	214	214 (100)	I-II	RT alone: 96 RT + CT: 118	69.8 74.4	0.529

常规方案化疗加入放疗未进一步改善生存



回顾性对照研究

Li 2006, 2011

Cheung 2002

Kim 2001

Isobe 2005

Kim 2005

Ma 2009

Aikemu 2008

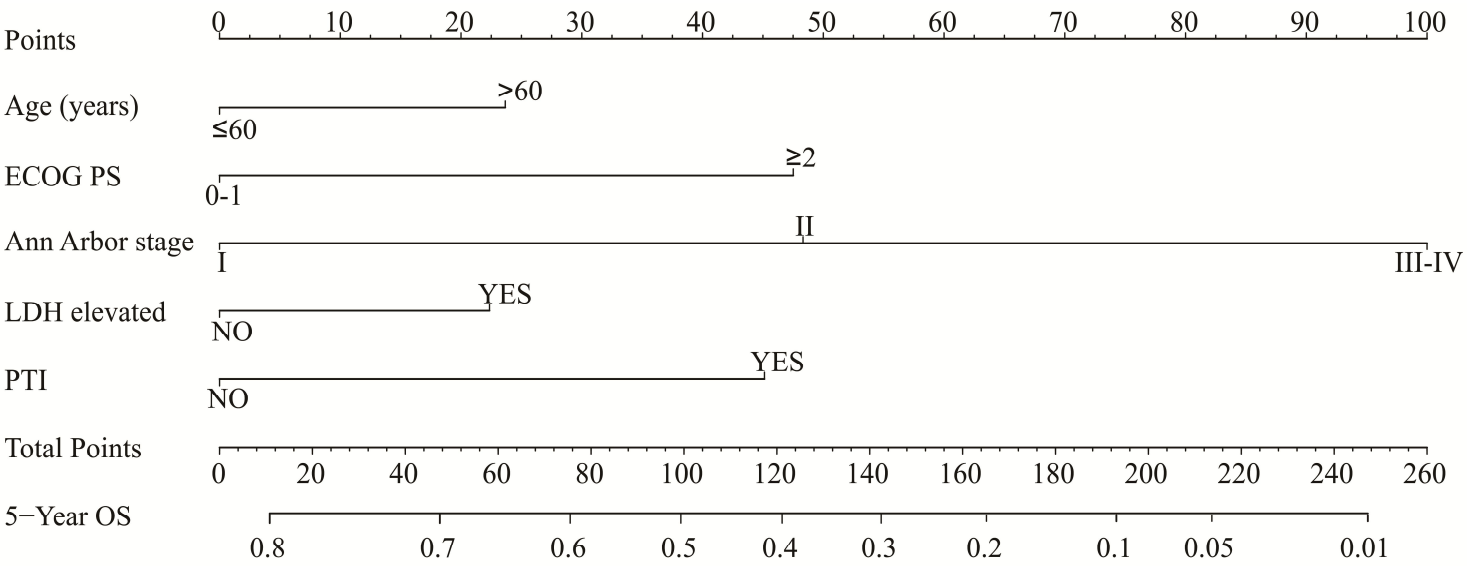
Lao 2010

Li 2011

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤重要预后因素

Nomogram预测预后: 多中心协作1383例

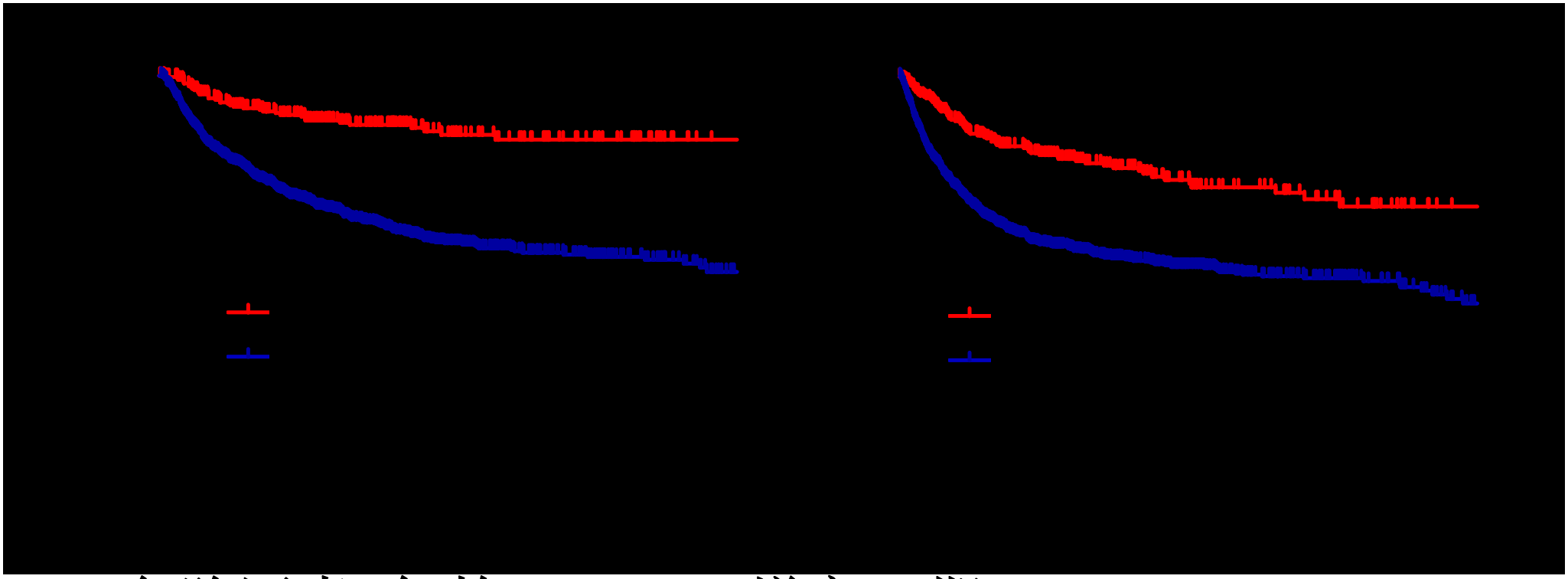
- 年龄
- 一般状况
- 临床分期
- LDH
- 原发肿瘤侵犯



Yang Y, et al. Leukemia, 29:1571-7, 2015

早期NKTCL低危和高危分组

多中心研究结果——早期低危和高危组



危险因素: 年龄>60, LDH增高, II期, ECOG≥2, PTI

Yong Y, et al. Blood, 2015

早期低危NKTCL单纯放疗预后很好

单纯放疗是早期低危病人的根治手段

无危险因素：年龄>60岁, ECOG≥2, LDH增高, II期, 原发肿瘤侵犯

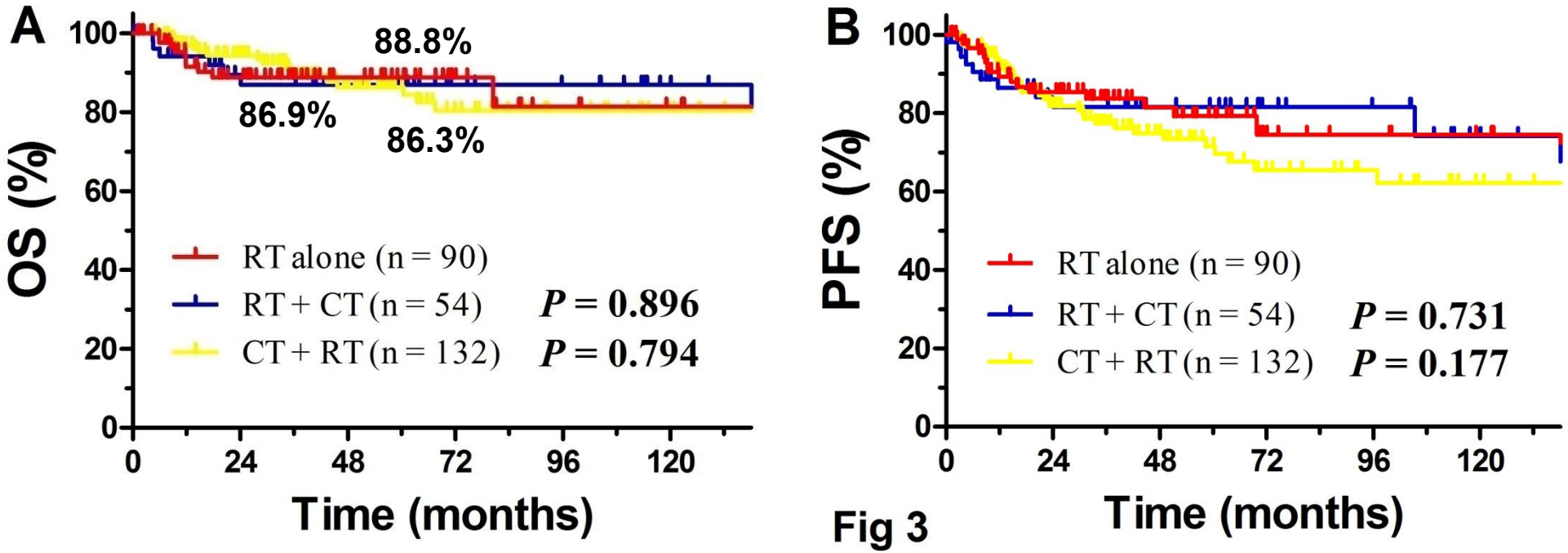


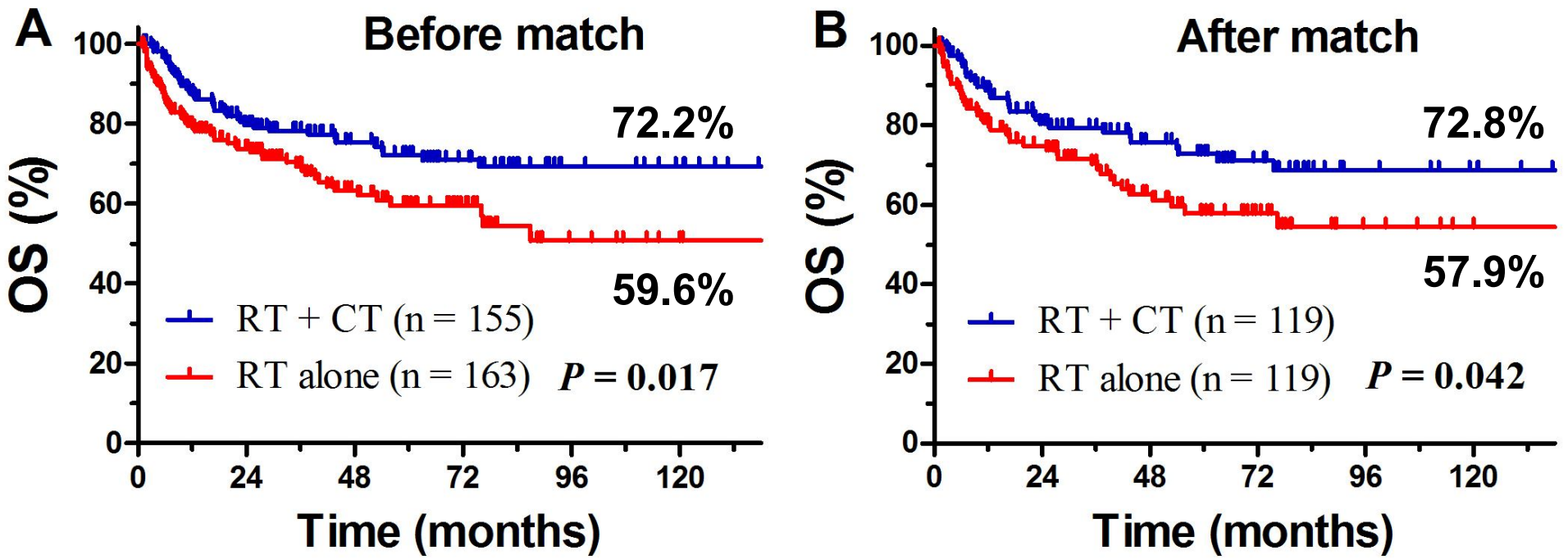
Fig 3

全国多中心协作组结果

Yong Y, et al. Blood, 2015

放疗后化疗改善早期高危NKTCL疗效

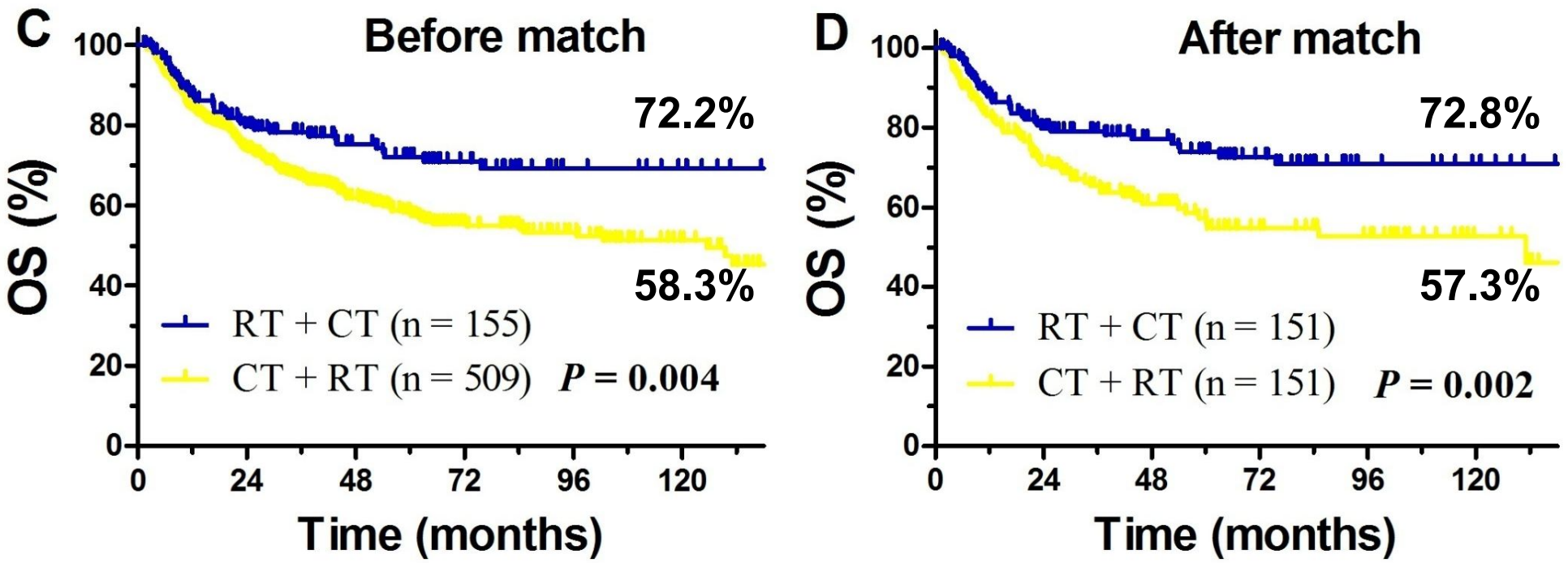
多中心研究——PSM配对前



Yong Y, et al. Blood, 126:1424-32, 2015

放疗后化疗改善早期高危NKTCL疗效

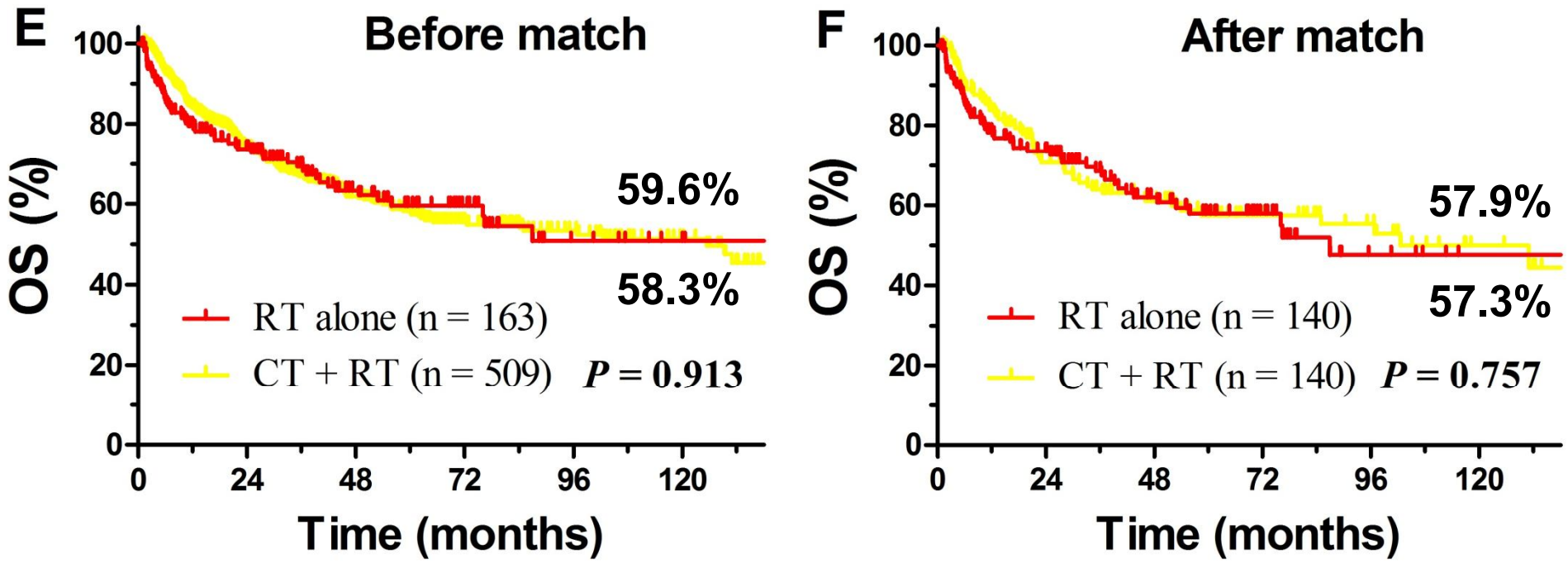
多中心研究——PSM配对前



Yong Y, et al. Blood, 126:1424-32, 2015

化疗后放疗未改善早期高危NKTCL疗效

多中心研究——PSM配对前后



Yong Y, et al. Blood, 126:1424-32, 2015

在早期高危NKTCL放化疗次序的优化

- 放疗后化疗优于单纯放疗或化疗后放疗
- 单纯放疗和化疗后放疗效果相同，先化疗可能影响疗效

新化疗方案在NKTCL的作用

早晚期NKTCL门冬酰胺酶方案化疗疗效

—门冬酰胺方案化疗：5年OS 50-67%

作者	例数	入组标准	分期	化疗方案	放疗例数(%)	CR (%)		5年OS (%)	5年PFS (%)
						CT (%)	CT+RT		
Yong 2003	18	抗拒	I/II 7, III/IV11	L-ASP	18 (100)	—	55.6	55.6	NR
Yong 2009	45	复发抗拒	I/II 33, III/IV12	LVD	41 (91)	—	55.6	66.9	NA
Jaccard, 2011	19	复发抗拒	I/II 12, III/IV 7	AspaMetDex (HSCT 5)	1 (5)	61	NA	12.2 m	12.2 m
Yamaguchi 2011	38	复发抗拒或晚期	I/II 11, III/IV 27	SMILE (HSCT 21)	NR	45	NA	55 (1)	53 (1)
Kwong 2012	87	新诊断43 复发抗拒44	I/II 38, III/IV 49	SMILE (HSCT 24)	19 (22)	56	66	50*	64
Lin 2013	38	新诊断	I/II 31, III/IV 7	CHOP-L	31 (82)	71.1	81.6	80.1 (2)	81 (2)
Guo 2014	55	新诊断	I/II 45, III/IV 10	GOLD	45 (82)	62	—	74 (3)	57 (3)
Zhou 2014	17	复发抗拒	I/II 8, III/IV 9	DDGP	4 (24)	38.5	52.9	82.4 (1)	64.7 (1)
Wang 2015	98	新诊断	I/II 77, III/IV 21	GELOX, P-GEMOX	77 (79)	—	64	65.3 (3)	57.0 (3)

*5例病人死于化疗并发症

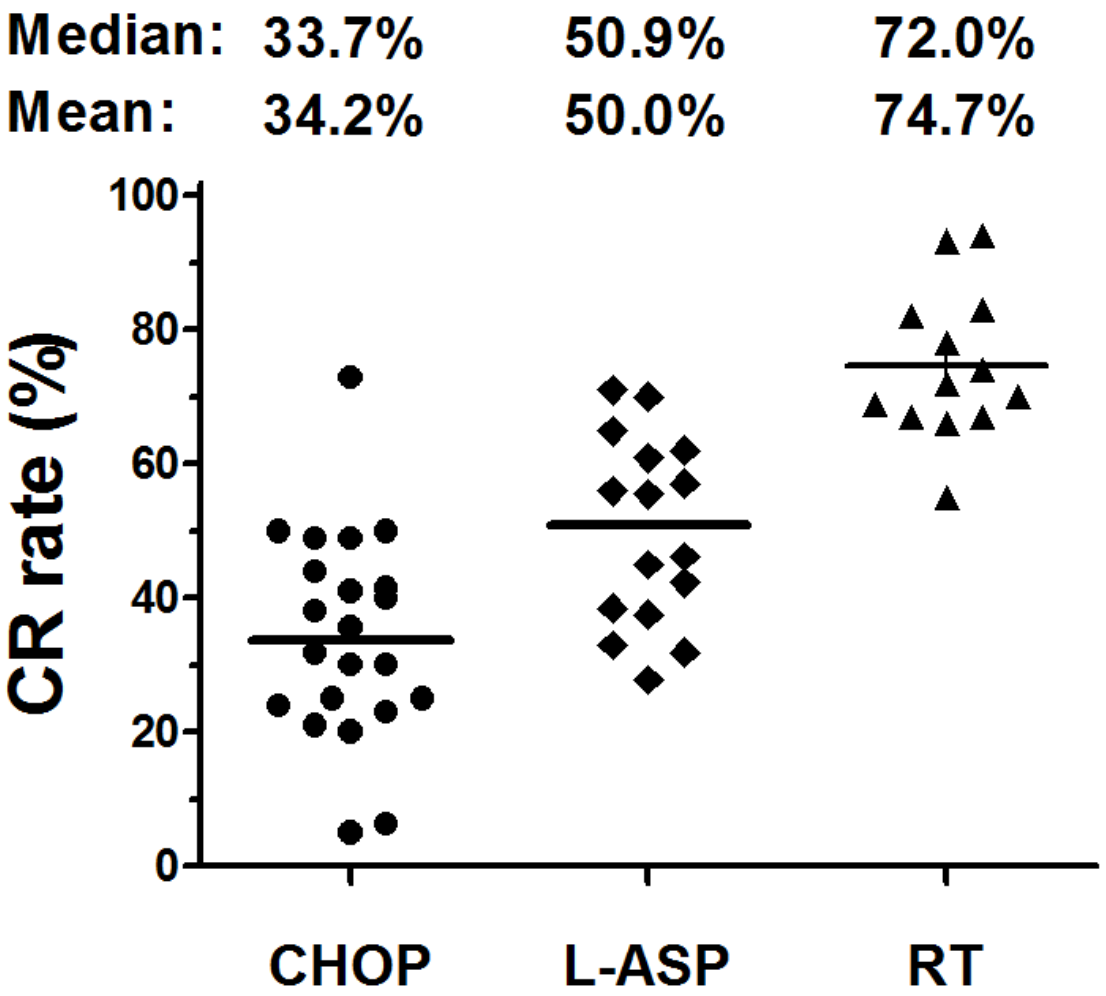
晚期NKTCL含门冬酰胺酶方案化疗

——中位生存期OS 5-36个月, PFS 3-11月, 疗效差、随诊短

作者	例数	入组标准	分期	化疗方案	放疗	CR (%) CT (%)	CR (%) CT+RT	5年OS (%)	5年PFS (%)
Kim 2015	70	新诊断	III 4, IV 66	L-IMEP: 22	0	65	–	36.6 m	10.1 m
				IMEP: 48		21.7	–	5.4 m	3.2 m
Ji 2014	21	新诊断	II 1, III/IV 20	GLIDE (HSCT 4)	0	57.1	–	56 (3)	35.8 (3)
Kim 2015	27	新诊断	IV 27	SMILE (HSCT 11)	0	33	–	10.6 m*	5.1 m
Bi 2015	73	新诊断	III 11, IV 62	L-ASP: 23	17 (27)	31.9	–	38.3 (2)	25.4 (2)
				非左旋: 46			–	22.7 (2)	14.9 (2)
Ding 2015	13	复发抗拒	III 8, IV 5	MEDA	8 (62)	46.2	61.5	69.2 (1)	61.5 (1)
Wang 2015	18	新诊断	III 3, IV 15	LVDP	18 (100)	<27.8	27.8	33.3 (2)	33.3 (2)
								23.0 m	10.5 m
Kim 2016	183	新诊断	III 16, IV 167	Non-ADM		32		29 (3)	20 (3)
						44.8 (左旋)			

*5例病人死于化疗并发症

放疗和不同化疗方案近期疗效的比较



结论：

含门冬酰胺化疗方案近期疗效稍优于阿霉毒方案，但仍显著低于放疗

早期NKTCL新化疗方案

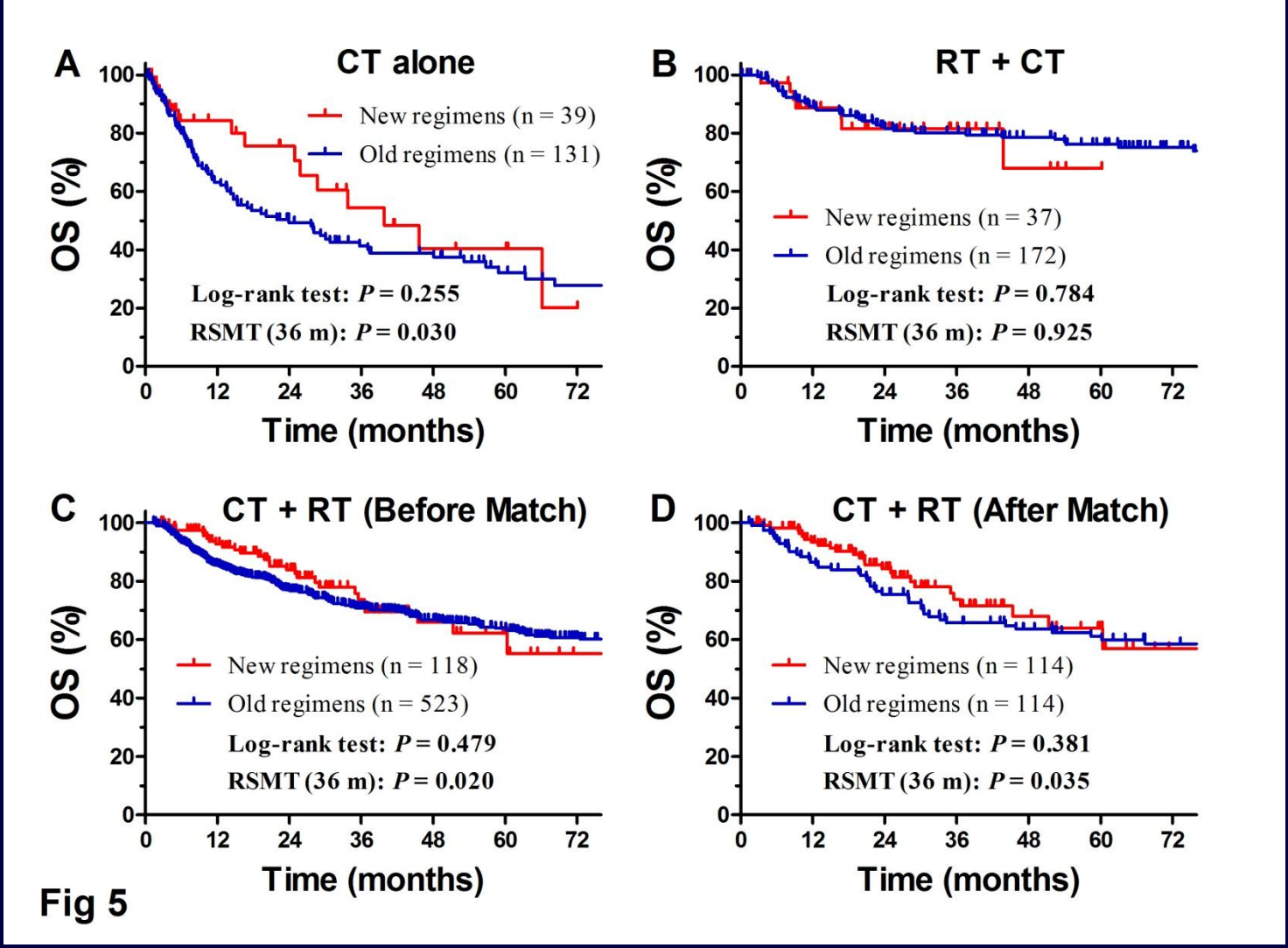


Fig 5

Yong Y, et al. Blood, 126:1424-32, 2015

新化疗方案的疗效和作用(总结)

- 仍无标准化疗方案
  - 共识: 含左旋方案或非阿霉素新方案
  - SMILE方案毒副作用大
- 近期疗效有改善, 长期疗效不肯定
  - 单纯化疗CR率33-70%, 晚期中位生存12月
  - 包括早期复发抗拒病人, 部分接受放疗
  - 随诊时间短(1-3年生存率)

新化疗方案的疗效和作用(总结)

- 新方案联合放疗的作用
  - 放疗为主的前提下,新方案辅助化疗作用可能下降
  - 早期病人放疗仍是主要治疗手段
  - 应使用高效低毒的化疗方案联合放疗
  - 在早期高危病人化疗的作用更大

早期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤放疗技术

- CTV: 扩大受累野或扩大野
- 淋巴结预防照射
  - 不做颈淋巴结预防照射: 鼻腔
  - 做预淋巴结预防照射: 韦氏环
- 照射剂量: 根治剂量50 Gy,
  肿瘤残存局部补量5-10 Gy

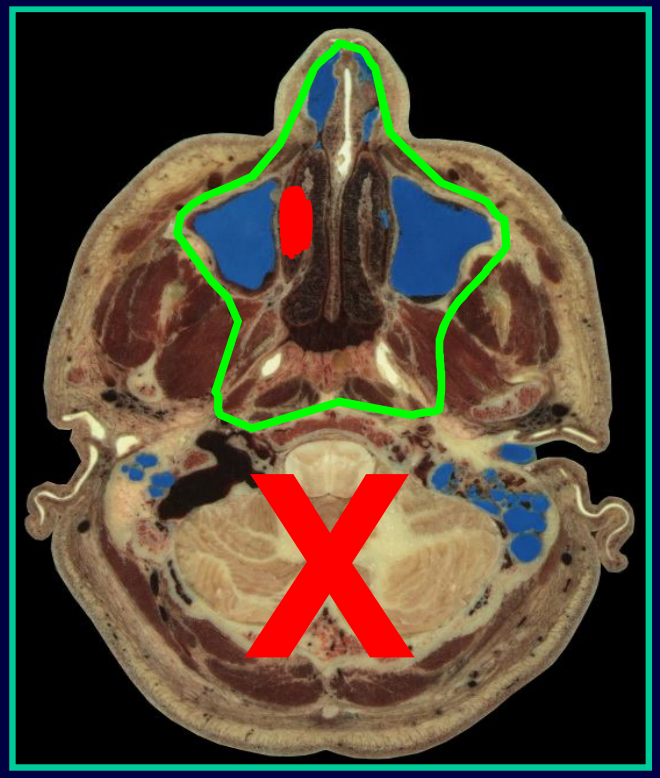
结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤照射技术

	鼻腔NKTCL	韦氏环NKTCL
CTV	双侧鼻腔、同侧上颌窦和前组筛窦 肿瘤邻近后鼻孔：鼻咽	整个韦氏环：鼻咽、口咽、扁桃体和舌根
颈照射	受侵时照射，不做预防照射	颈预防照射
照射野	扩大受累野	扩大野
照射剂量	50 Gy 局部残存灶补量6-10 Gy	50 Gy 局部残存灶补量6-10 Gy

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤放射治疗技术

- 扩大受累野: 邻近器官和组织
- 不做颈淋巴结预防照射
- 照射剂量: 根治剂量50 Gy,
  肿瘤残存局部补量5-10 Gy

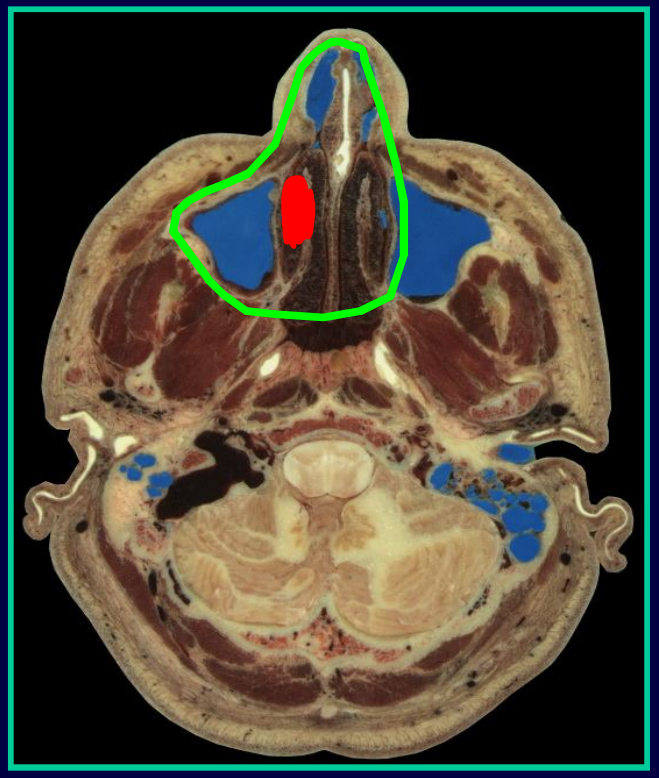
鼻腔NK/T细胞淋巴瘤的临床靶区



扩大野

原发灶+安全界(2cm)并包括鼻咽或所有鼻旁窦

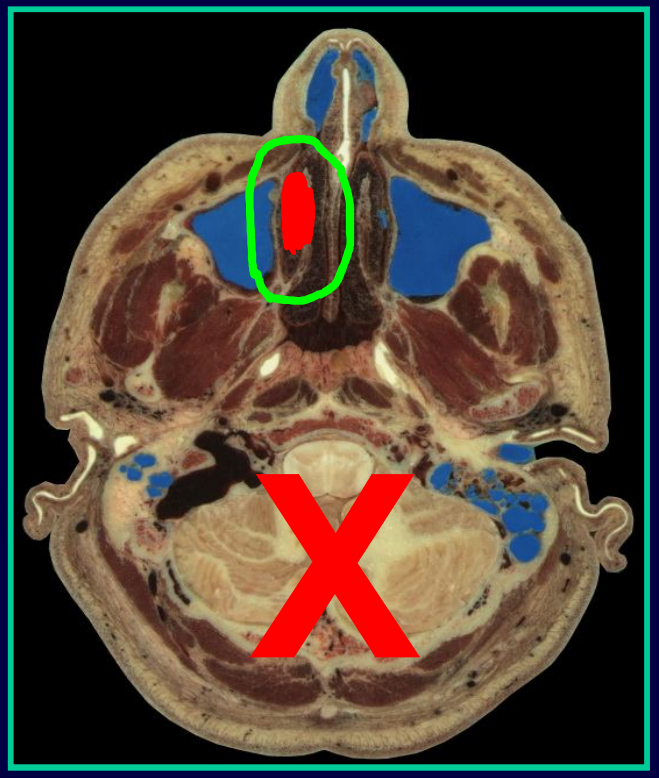
过大



扩大受累野

原发灶+安全界并选择性包括鼻咽及受累鼻旁窦

合适

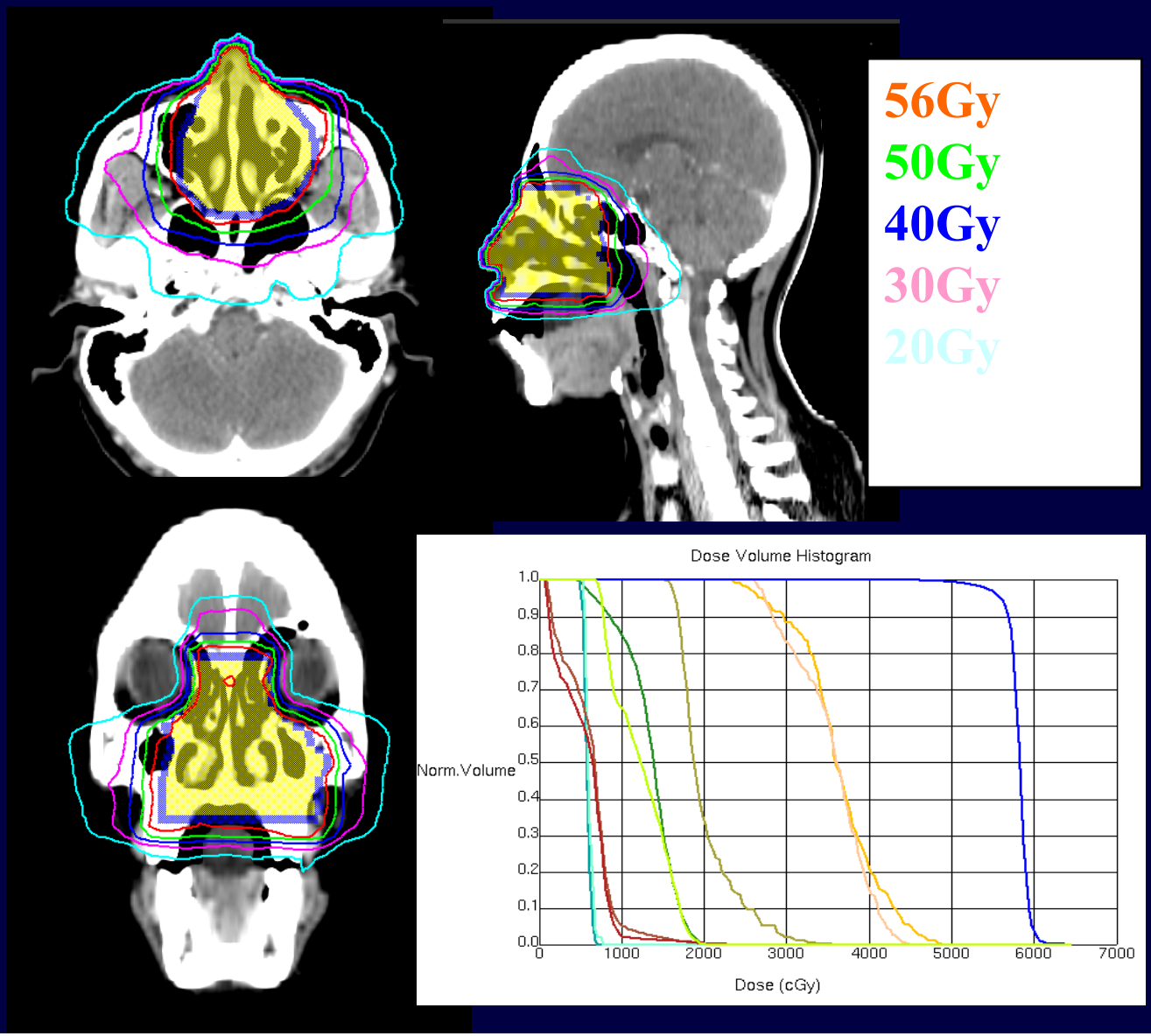


原发灶外放小野

原发灶+安全界(1.5-2cm)

过小

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤IMRT靶区定义



扩大受累野照射

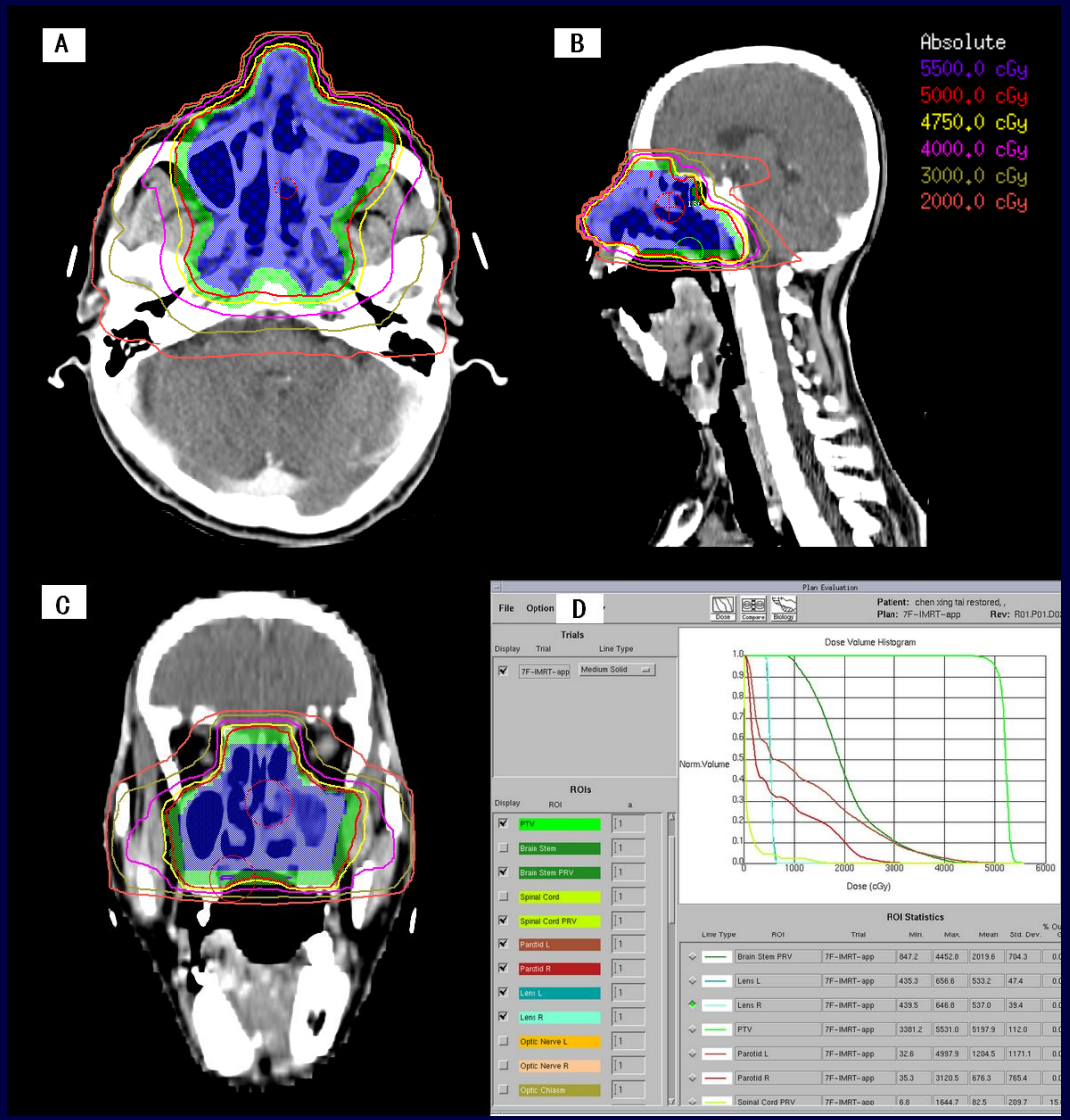
Extended Involved-Field

肿瘤侵犯左鼻腔(前部)
局限IE期的CTV

- 双侧鼻腔
- 左上颌窦
- 双侧前组筛窦
- 未包括鼻咽

Wang H, et al. IJROBP, 2011
Yahalom, et al. IJROBP, 2015

鼻腔NK/T细胞淋巴瘤IMRT



扩大受累野照射

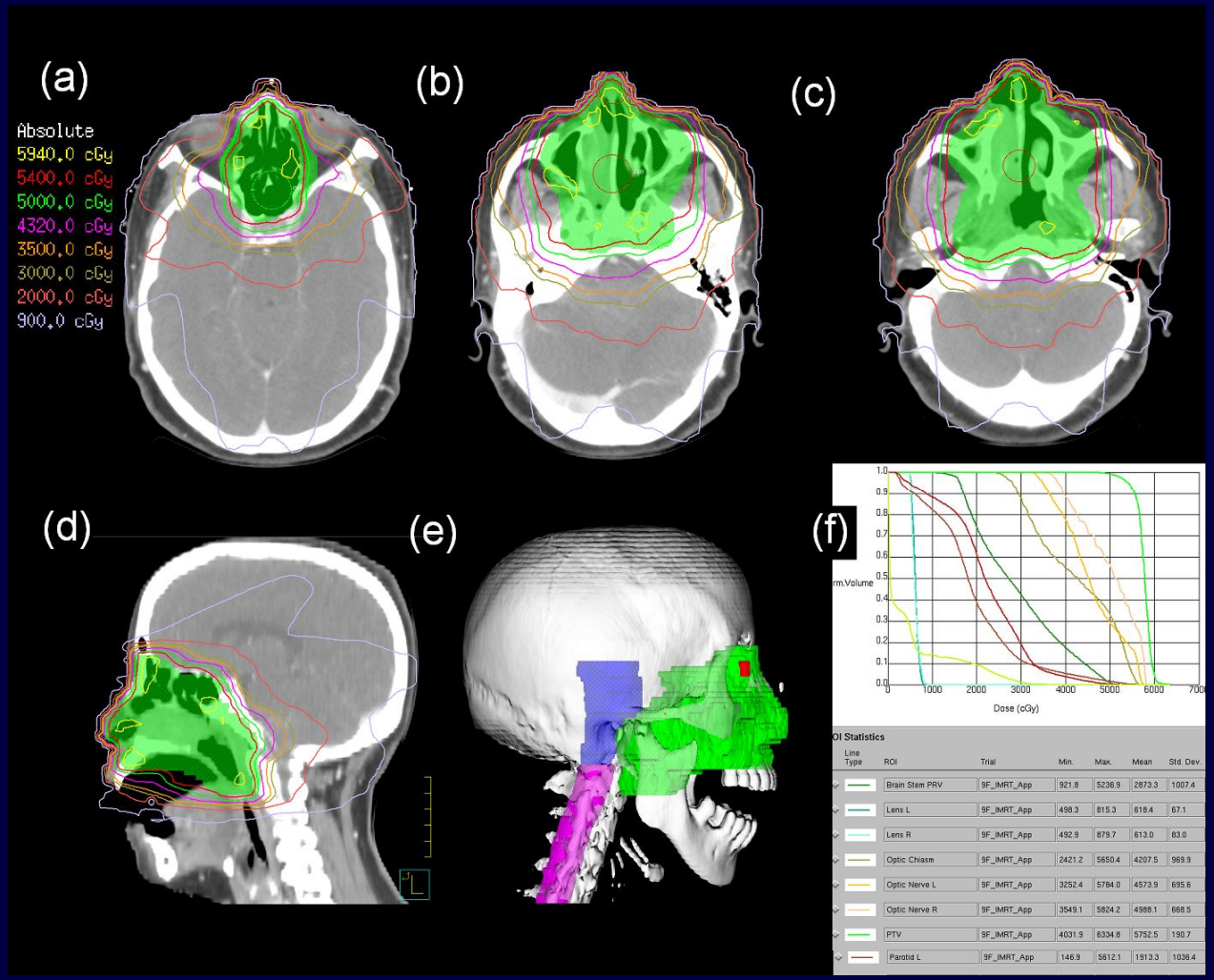
Extended Involved-Field

肿瘤侵犯双鼻腔左上颌窦超腔IE期的CTV

- 双侧鼻腔
- 双侧上颌窦
- 双侧前组筛窦
- 鼻咽（肿瘤侵达后鼻孔）

Wang H, et al. IJROBP, 2011

Definition of CTV for Nasal NKTCL



Limited stage I

Location of Tumor

Bilateral nasal cavity

nasopharynx

CTV (Extended involved-field)

- Entire nasal cavity
- Bilateral maxillary sinus
- Bilateral anterior ethmoid sinus
- Nasopharynx

Yahalom, et al. IJROBP, 2015

I期鼻腔NKTCL不需要做颈预防照射

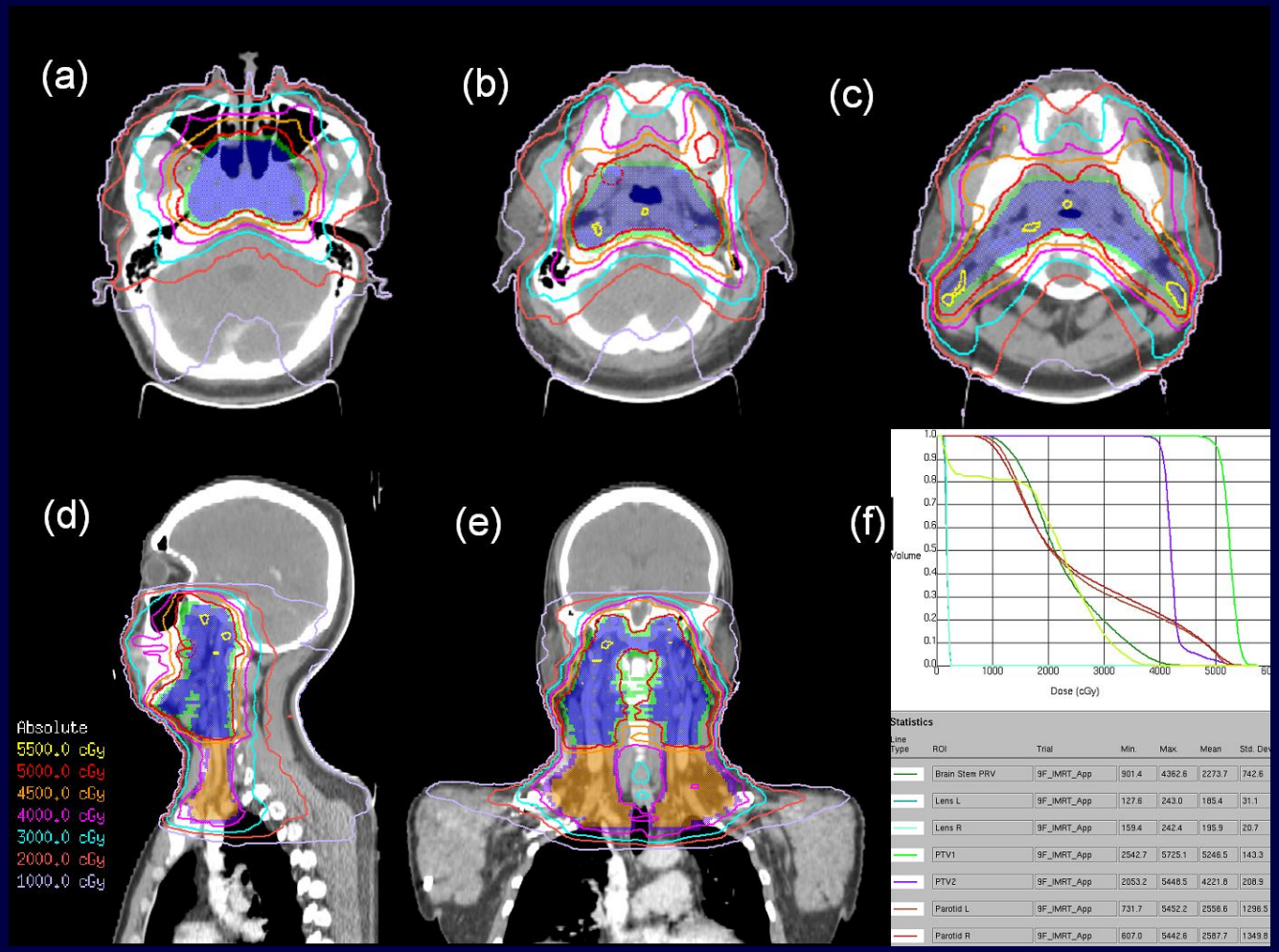
			颈淋巴结复发			
			无颈预防照射		颈预防照射	
作者	入组条件	总例数	例数	%	例数	%
Li (CAMS) (1987-2009)	鼻腔NKTCL	182	1/159	0.6	1/23	4.3
Koom (1976-1998)	鼻腔NKTCL	82	1/46	2.2	0/36	0
艾克木	鼻腔NKTCL	57	2/36	5.6	0/21	0

Li, et al. Cancer, 117:5203, 2011
Koom et al. IJROBP, 59:1127, 2004
艾克木等，新疆医科大学学报，2008

韦氏环NK/T细胞淋巴瘤放射治疗技术

- CTV(扩大野): 邻近器官和组织
- 做颈淋巴结预防照射
- 照射剂量: 根治剂量50 Gy,
  肿瘤残存局部补量5-10 Gy

韦氏环NK/T细胞淋巴瘤IMRT靶区定义



局限I期

病变位于鼻咽

CTV (扩大野)

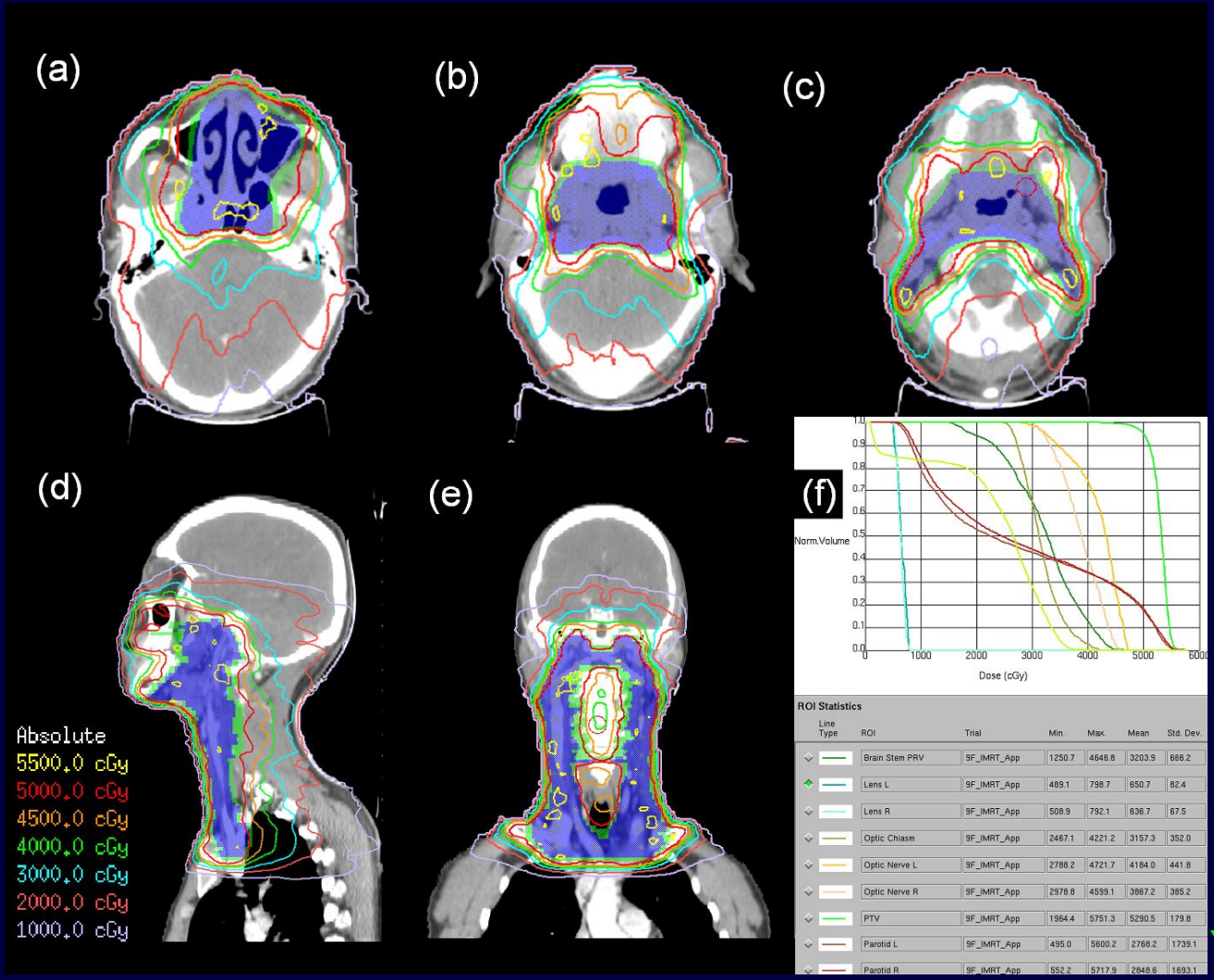
- 鼻咽
- 鼻腔后部
- 颈淋巴结

Li YX, et al, Blood, 2008

Bi XW, et al. IJROBP, 2013

Yahalom, et al. IJROBP, 2015

CTV Definition of UADT-NKTCL



Extended Stage I

Location of tumor

- Left nasal cavity
- Nasopharynx
- Oropharynx
- Cervical lymph nodes

CTV (Extended field)

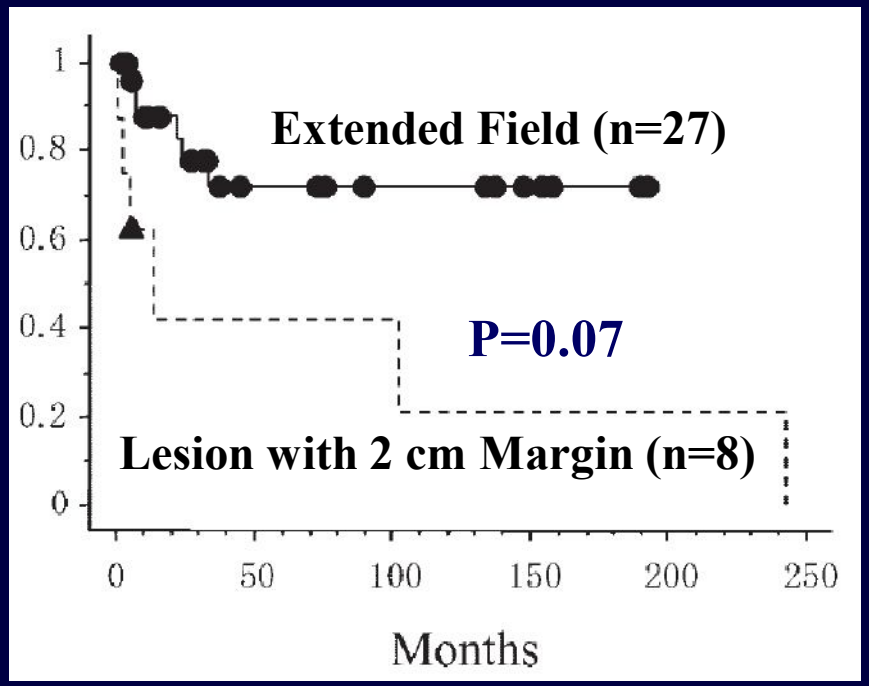
- Nasal cavity
- Nasopharynx
- Oropharynx
- Cervical lymph nodes

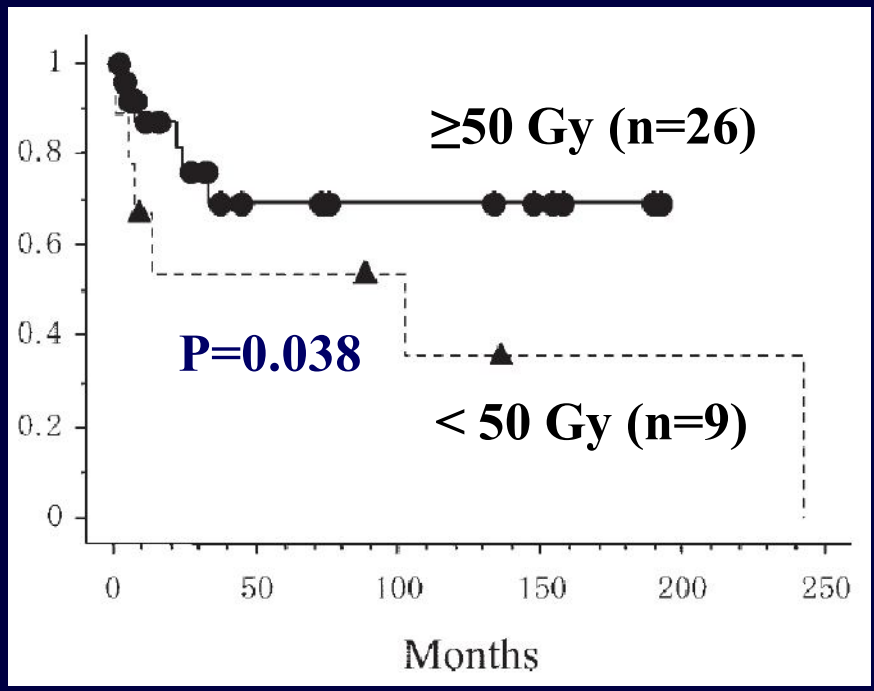
Yahalom J, et al. IJROBP, 92:11-31, 2015

RT Field and Dose for Nasal NK/T-Cell Lymphoma

Japan: Local Control Rate

RT Field





RT Dose

RT Field	Local recurrence No	%	P
Extend-field	6/27	22	0.07
2 cm margin	6/8	75	

RT Dose	Local recurrence No	%	P
≥50 Gy	6/26	23	0.038
< 50 Gy	6/9	67	

Isobe K, et al. Cancer, 106:609-615, 2006

结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤的照射剂量

作者	时间	分期	原发部位	照射参数	总例数	局部复发率		P
						复发例数	%	
Isobe	2006	I-II	头颈部	≥50 Gy	26	6	23	0.038
				<50 Gy	9	6	67	
Koom	2004	I-II	头颈部	≥45 Gy	77	29	38	0.02
				<45 Gy	25	16	64	
Shikama	2001	I-II	鼻腔T, 少部B淋巴瘤	>46 Gy	22	1	5	0.087
				≤46 Gy	20	5	24	
Cheung	2002	I-II	鼻腔	>50 Gy	25	3	12	0.400
				⩽50 Gy	44	12	27.3	
Huang (华西)	2008	I-II	头颈部	≥54 Gy	28	75%(OS)	60% (5年DFS)	
				<54 Gy	46	46% (OS)	33% (5年DFS)	
						P=0.019	P=0.004	
Wu (华西)	2008	I-II	鼻腔	≥50 Gy	66	22	32	NA
				<50 Gy	14	9	64	

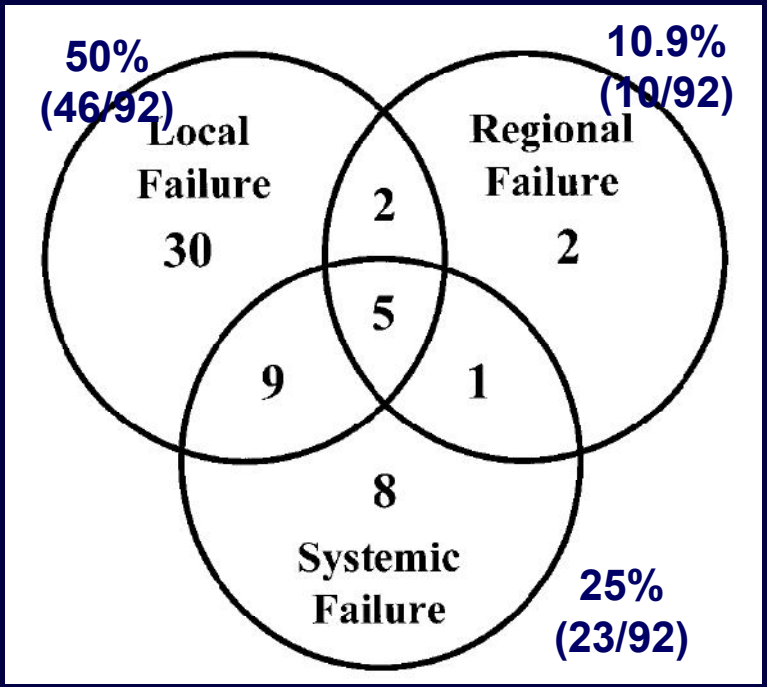
早期结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤放疗效果差的原因

- 单纯放疗
  - 小野照射: GTV外扩2 cm边界
  - 低剂量照射< 50 Gy
- 长疗程化疗(4-6周期)后放疗

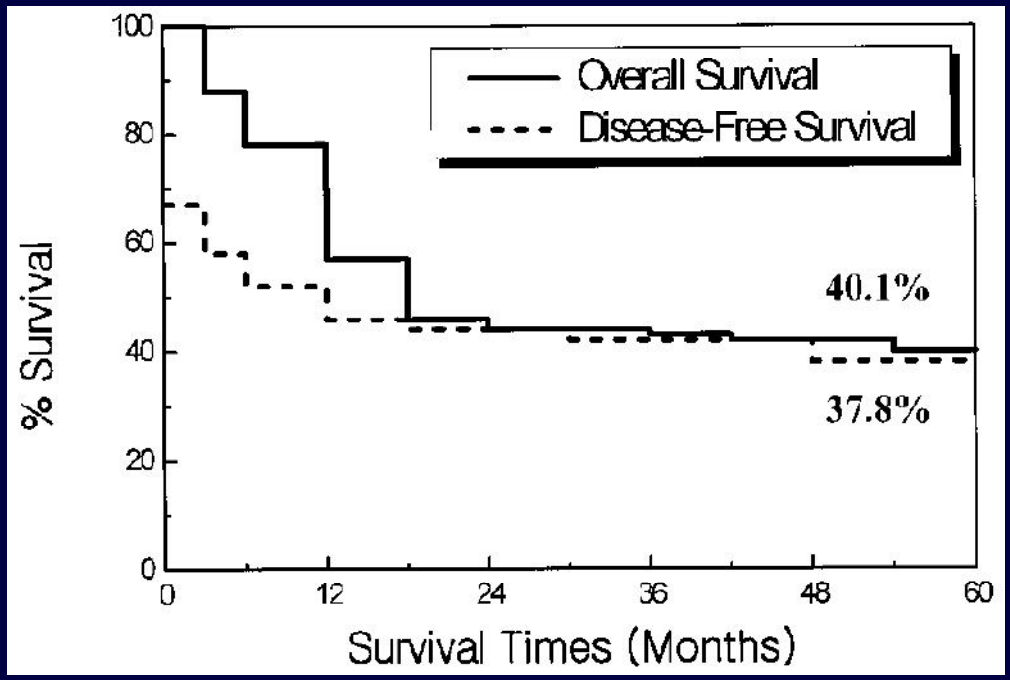
Stage I-II Extranodal Nasal-type NK/T-Cell Lymphoma

Korea (Yonsei): Local Failure and Survivals

- Median RT dose: 45 Gy
- RT field: Lesion + Margin

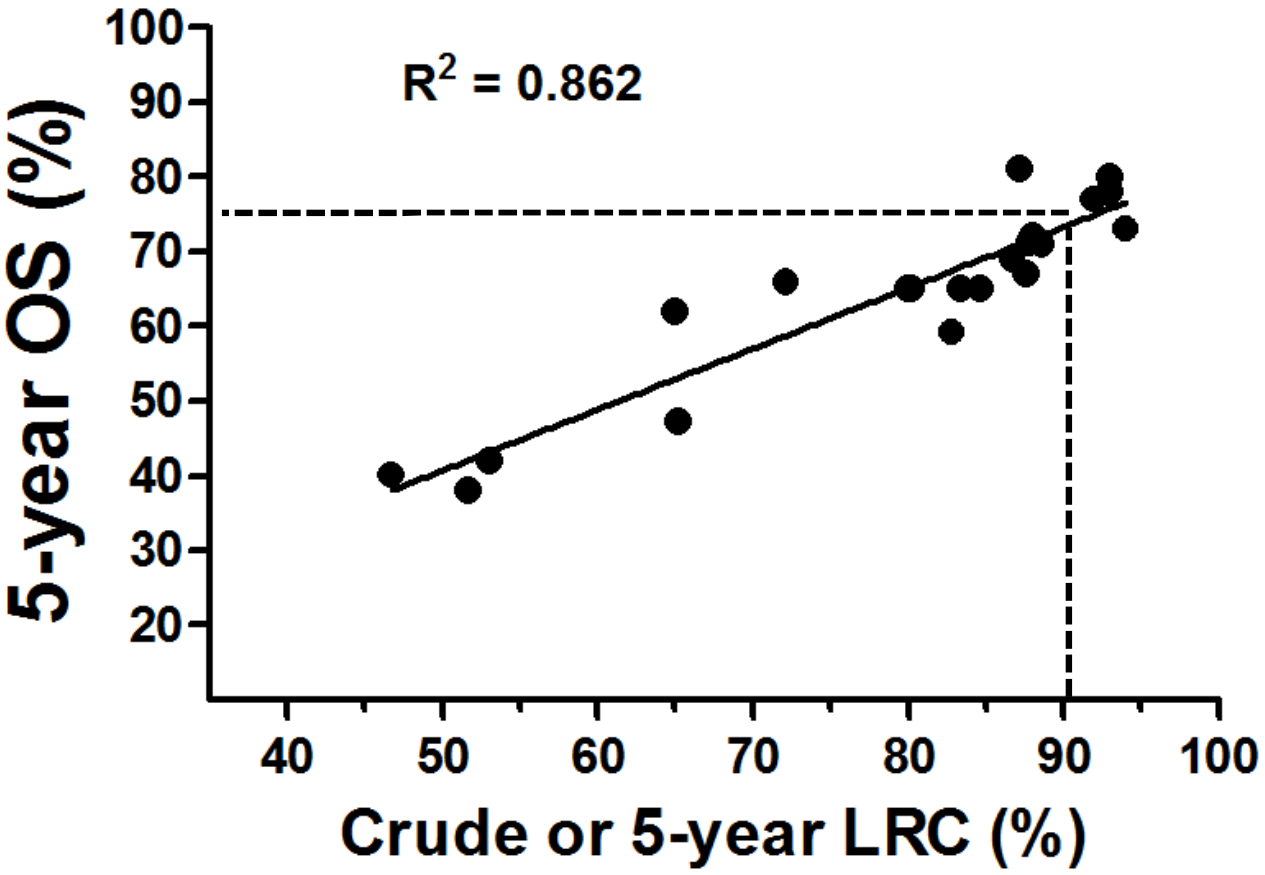


Kim GE, et al. JCO, 18:54-63, 2000



- 41 patients had local recurrence at or around the primary lesion
- 5 outside of the radiation field

早期NKTCL放疗局部控制率和生存率线性相关

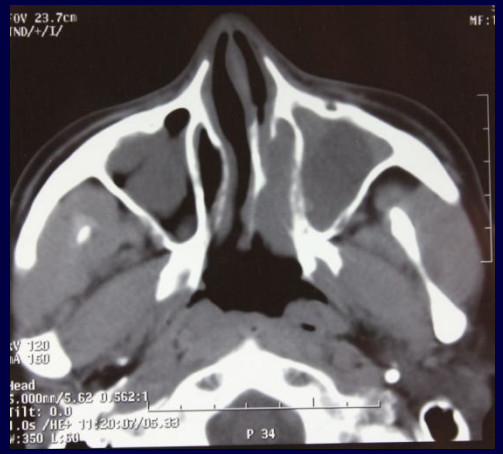


- 放疗±化疗
  - 大野或小野照射
  - 低剂量或高剂量
- 局部±区域控制率
- 2-5年总生存率

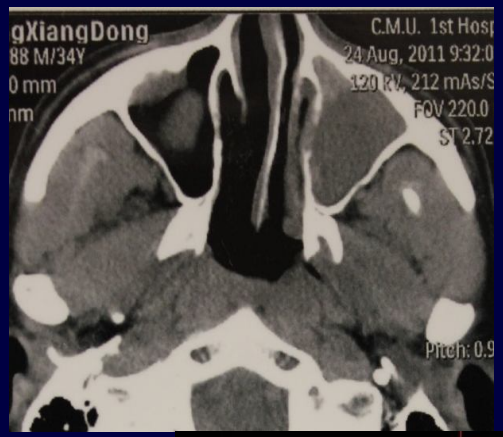
Kim 2000	Kim 2001
Koom 2004	Isobe 2006
Kim 2005	Bi 2013
Ma 2010	Wang 2012
Li 2006	Shen 2013
Li 2008	Li 2009CCR
Li 2011	Li 2009CCR
Li 2012	Li 2009CCR
Wang 2009	Yamaguchi 2009, 2012
Lee 2013	Li 1998
Lee 2011	

不适当照射野导致近期局部复发

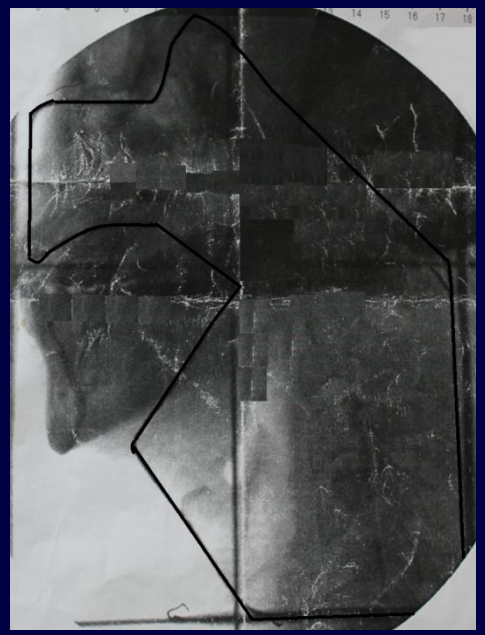
化疗前



CHOP化疗中



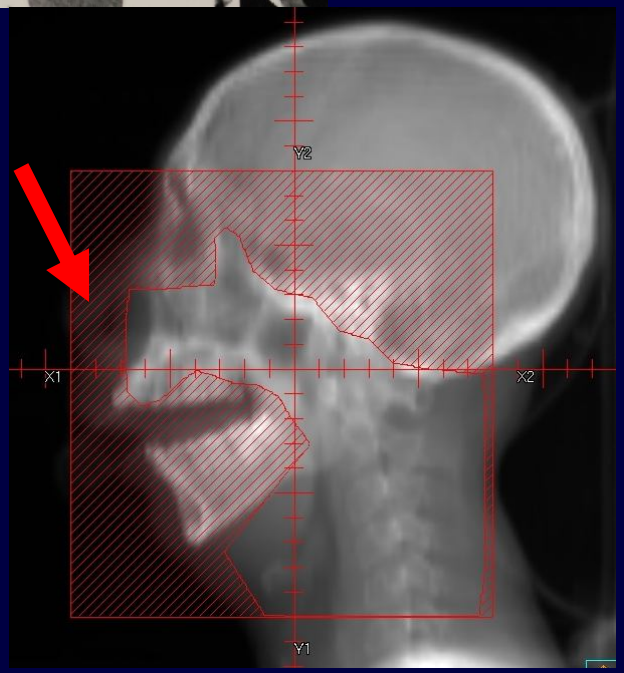
5周期CHOP达PR



遗漏

鼻腔

前部



面颈联合野 36Gy

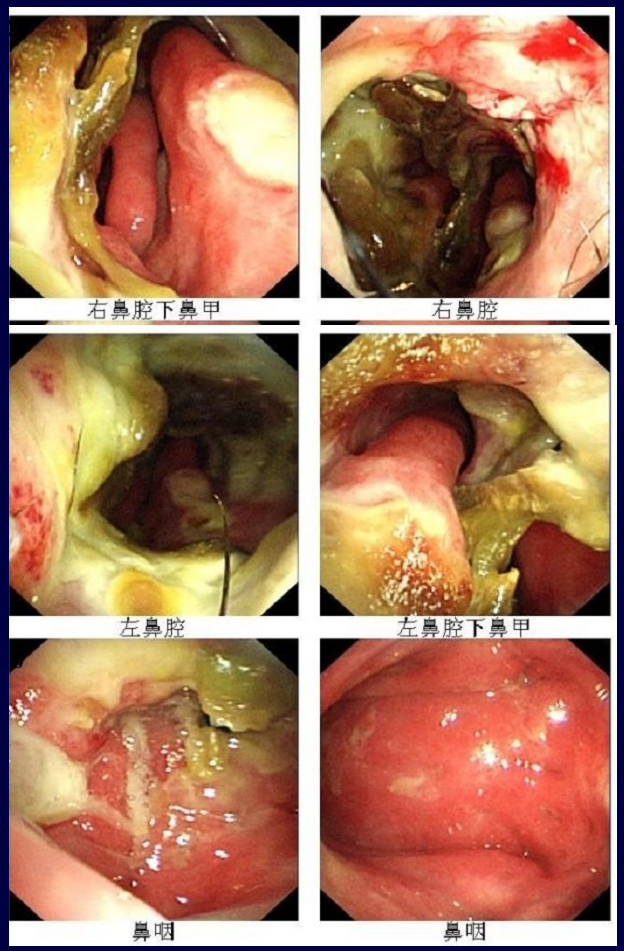
小面颈+颈后 14Gy

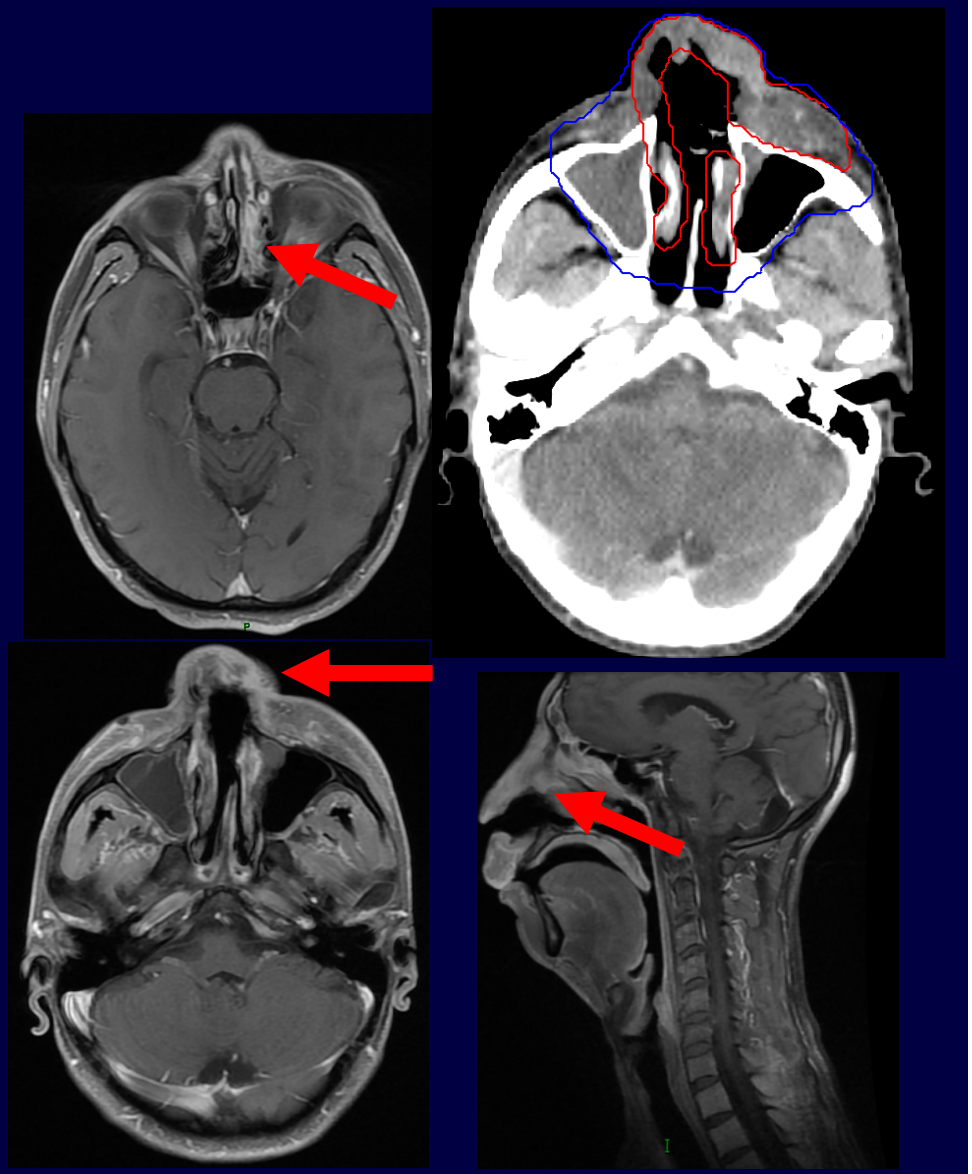
前组筛窦野

不适当照射野导致近期局部复发

放疗后6个月出现左鼻塞、症状进展、左颌面部肿胀。

放疗后10个月活检证实复发





结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤治疗建议

	预后因素	治疗	总生存率 (%)	描述
I期	无预后不良因素	单纯放疗(50Gy)	80-92	早期低危
I期	有年龄>60岁、ECOG≥2, LDH增高, 局部侵犯	放疗后化疗	60-70	早期高危
II期	任何因素	放疗后化疗或临床研究	60-70	早期高危
III-IV期		临床研究或化疗后放疗	0-20%	晚期

Li YX et al, JCO, 24:181-189, 2006
LI YX et al, Blood, 112:3057-3064, 2008
Yang Y, et al, Leukemia, 2015
LI YX et al, Blood, 2009

NKTCL治疗—小结

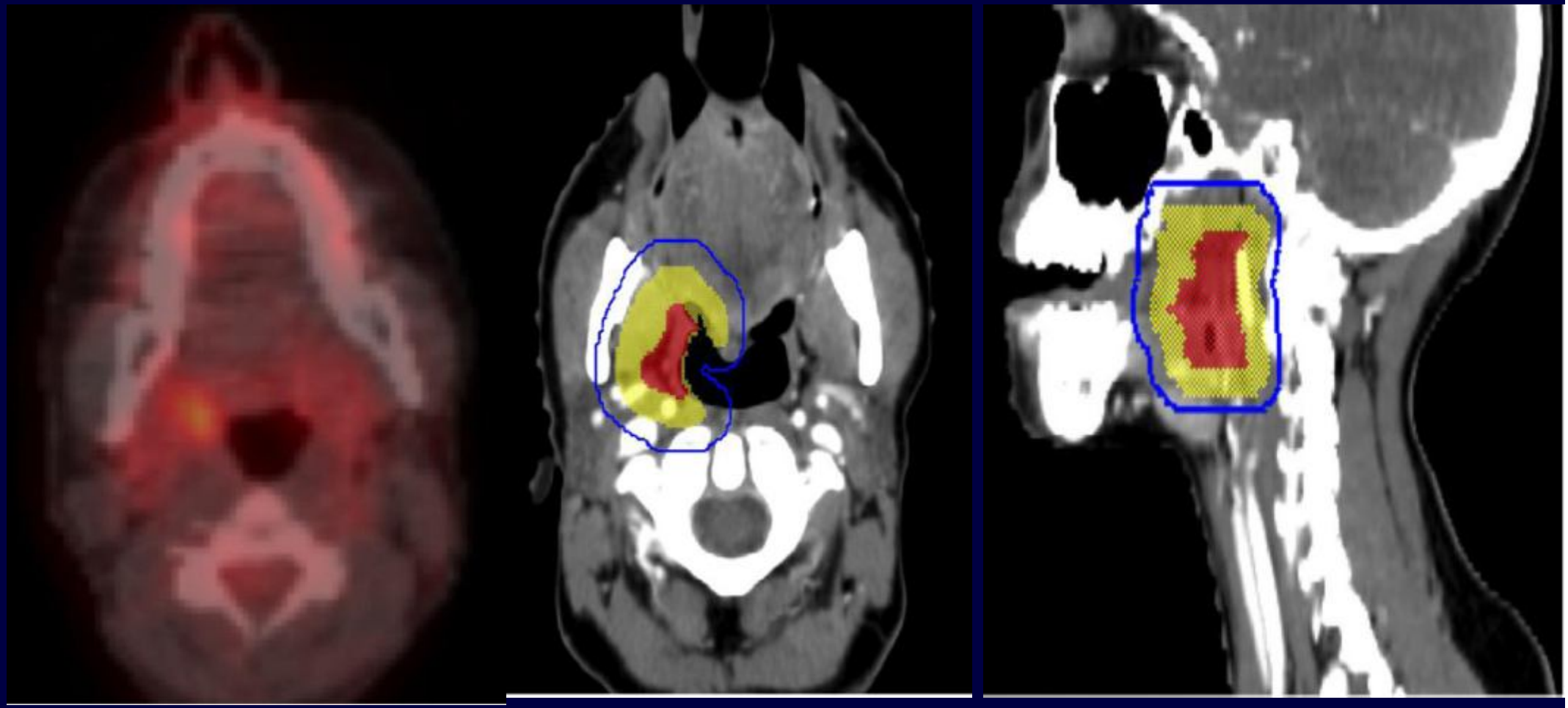
Take home message

- 放疗可以治愈大部分早期结外NK/T细胞淋巴瘤
  - 放疗是早期患者的必要治疗手段—早做
  - 需要使用正确的照射野和照射剂量
- 放疗联合更为有效的化疗方案以提高早期疗效
  - 寻找早期高危病人—疗效更好
  - 更有效低毒可耐受的化疗方案
- **PET-CT和EBV-DNA做为常规检查**

弥漫性大B细胞淋巴瘤化疗后放疗技术

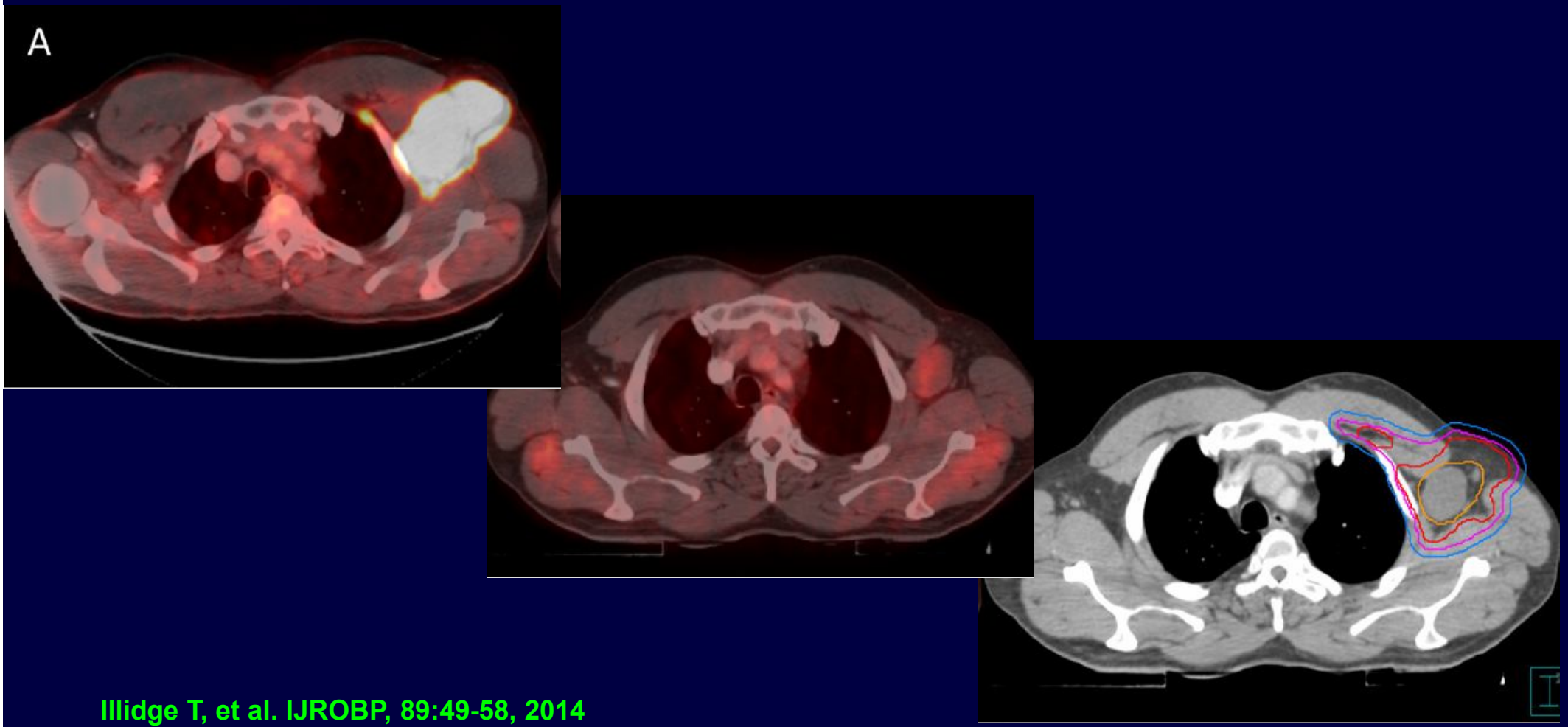
- **CTV: ISRT**
- 不做颈淋巴结预防照射
- 照射剂量: 化疗**PR: 40-46 Gy,**
  化疗**CR: 30-40 Gy**

结内淋巴瘤照射野--ISRT



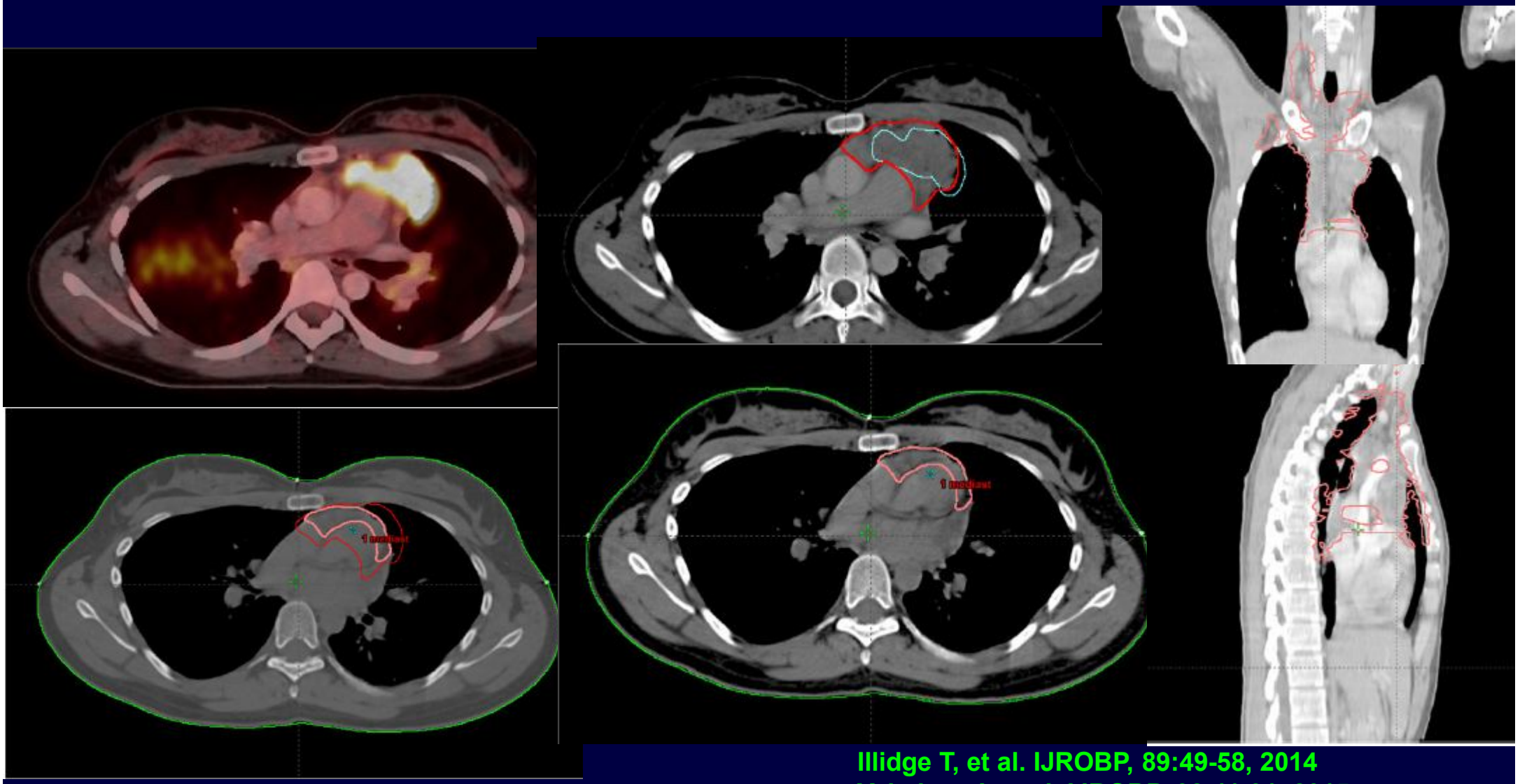
Illidge T, et al. IJROBP, 89:49-58, 2014
Yahalom J, et al. IJROBP, 92:11-31, 2015

结内淋巴瘤照射野--ISRT



Illidge T, et al. IJROBP, 89:49-58, 2014
Yahalom J, et al. IJROBP, 92:11-31, 2015

结内淋巴瘤照射野--ISRT

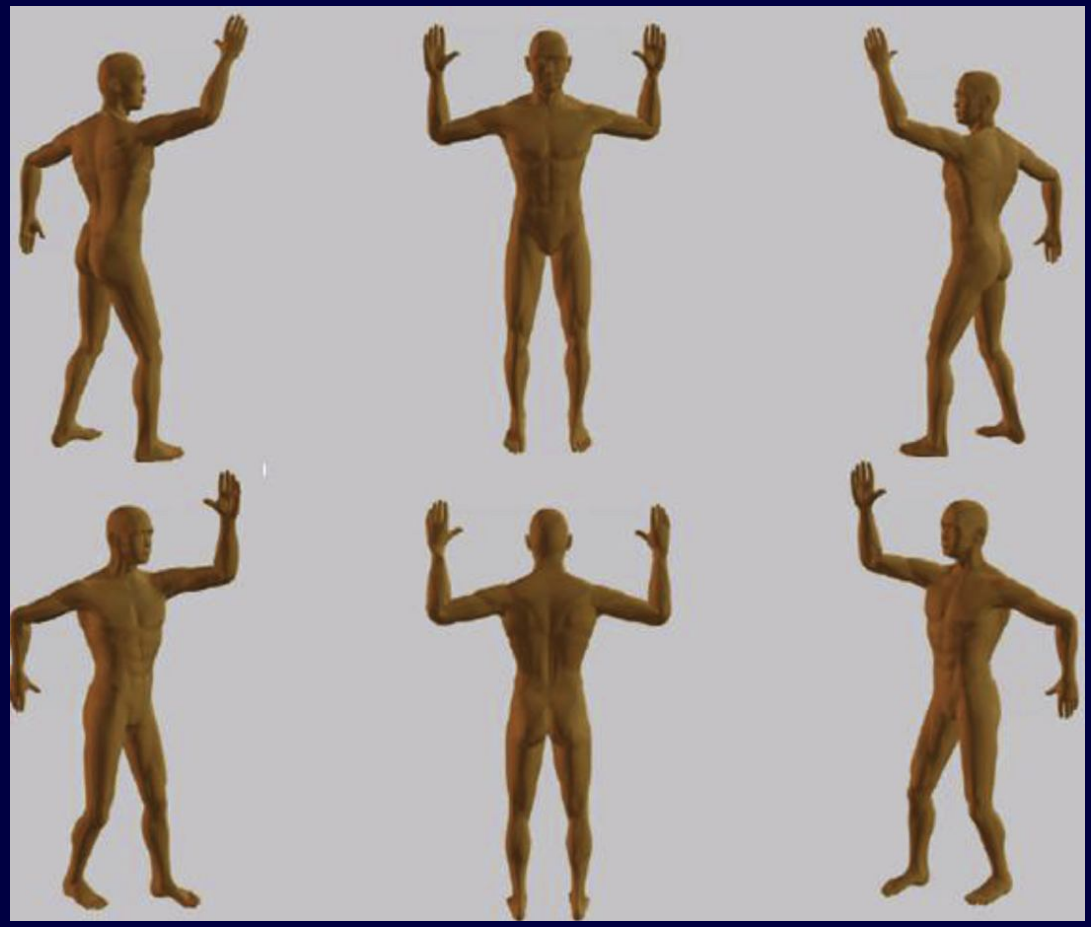


Illidge T, et al. IJROBP, 89:49-58, 2014
Yahalom J, et al. IJROBP, 92:11-31, 2015

特殊照射技术

- 全射皮肤电子线照射
- 全身照射
- 全脑全脊髓照射
- 全骨髓照射

全身皮肤电子线照射

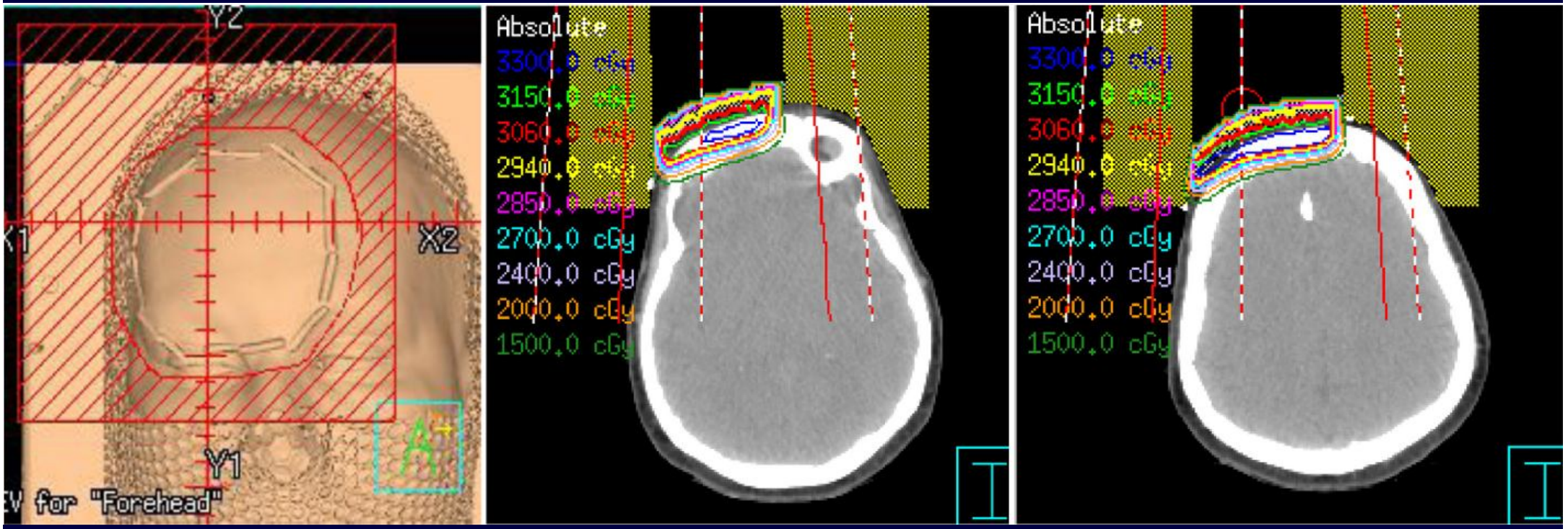


20 - 24 Gy

6 MeV 电子线

Specht L, et al. IJROBP, 92:32-39, 2015

皮肤电子线照射



Specht L, et al. IJROBP, 92:32-39, 2015

正常组织限制剂量

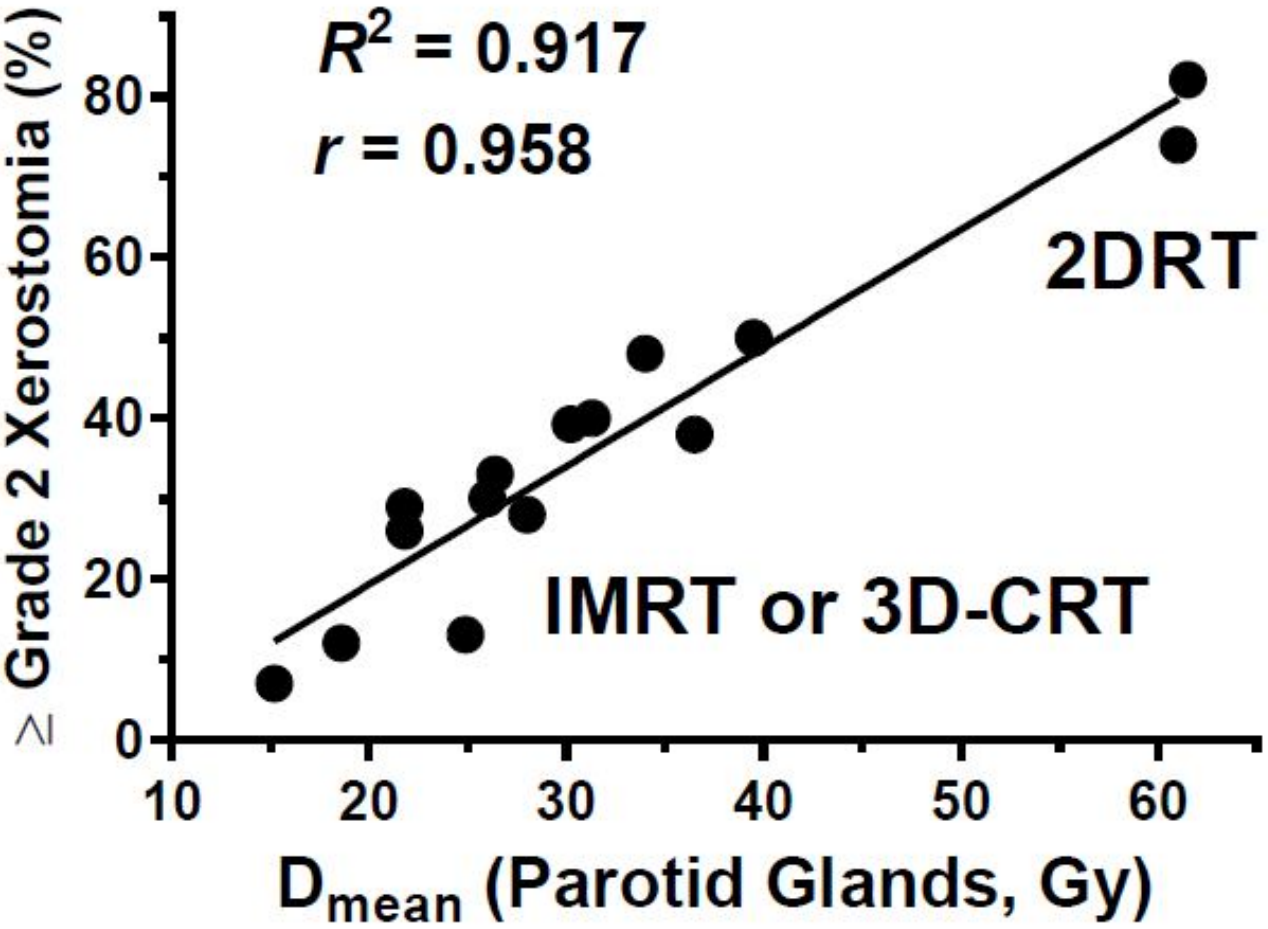
- 参照其他肿瘤的正常组织限制剂量
- 淋巴瘤相关部位正常组织照射剂量

腮腺平均剂量与晚期口干线性相关

作者	时间	肿瘤	例数	照射剂量 (Gy)	Dmean 腮腺(Gy)	RTOG ≥2级晚期口干 (%)		
						0-1	≥2	评价时间
Kam	2004	NPC	63 20	66 66	39.5 31.3	59 70	50* 40*	6 m
Lee	2002	NPC	67	65-70	34.0	52	48	6 m
Kam (RCT)	2007	NPC	28 28	IMRT 66 2D 66	30.2 61.5	60.7 17.9	39.3 82.1	12 m
Nutting (RCT)	2011	OPC85% HPC15%	49	IMRT 60-65 2D 60-65	25.4/47.6 61.0	62 26	38 74	12 m
Saleh-Ebrahimi	2013	NPC	49	66-70	一侧<26	70	30	3 m
Kim	2012	NPC	53	70	21.8	74	26	NA
Arruda	2006	OPC	50	70	26.4	67	33	9 m
Bi XW	2014	WR-NKTCL	30	50	28.0	72	28	6 m
Xu YG	2016	WR-DLBLC	61	40	24.9	80	13	6 m
Chao	2004	OPC	74	66-70	18.6	88	12	6 m
Wang	2012	N-NKTCL	42	50	15.2	93	7	6 m

*根据图的预测数据

腮腺平均剂量与晚期口干线性相关



6-12月II级口干和腮腺平均剂量线性相关

- ◆鼻咽癌
- ◆口咽癌
- ◆鼻腔NKTCL
- ◆鼻咽NKTCL
- ◆韦氏环DLBCL

淋巴瘤的放疗剂量

- **HD**
  - 根治剂量36-40 Gy
  - 化疗CR: 20-30 Gy
- **MALT淋巴瘤/FL: 24-30 Gy(根治)**
- **DLBCL: 30-40 Gy(辅助)**
- **结外NK/T细胞淋巴瘤: 50 Gy(根治)**

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 入组条件

- 年龄大于18岁
- 惰性或侵袭性淋巴瘤
- 早期或晚期
- 根治性或姑息放疗

Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 随机分组

随机分组

→ 40 Gy

→ 惰性: 24 Gy

→ 侵袭性: 30 Gy

Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 病理类型

	惰性 (n=289)	侵袭性 (n=476)
FL (Grade 1/2)	171 (59)	11 (2)
FL (Grade 3)	14 (5)	11 (2)
MZL/MALT	56 (19)	4 (1)
CLL/SLL/LPL	12 (4)	0
MCL	8 (3)	7 (2)
DLBCL	20 (7)	391 (82)
FL转化高度恶性	6 (2)	15 (3)
T-NHL	1 (<1)	24 (5)

Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 惰性淋巴瘤临床特征

	24 Gy (n=180), %	40-45 Gy (n=181), %
中位年龄	62	64
男性	47	54
I-II期比例	68	75
根治性放疗	66	72
放疗前化疗	26	20
既往放疗	8	13
卡氏评分≥90	87	88

Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

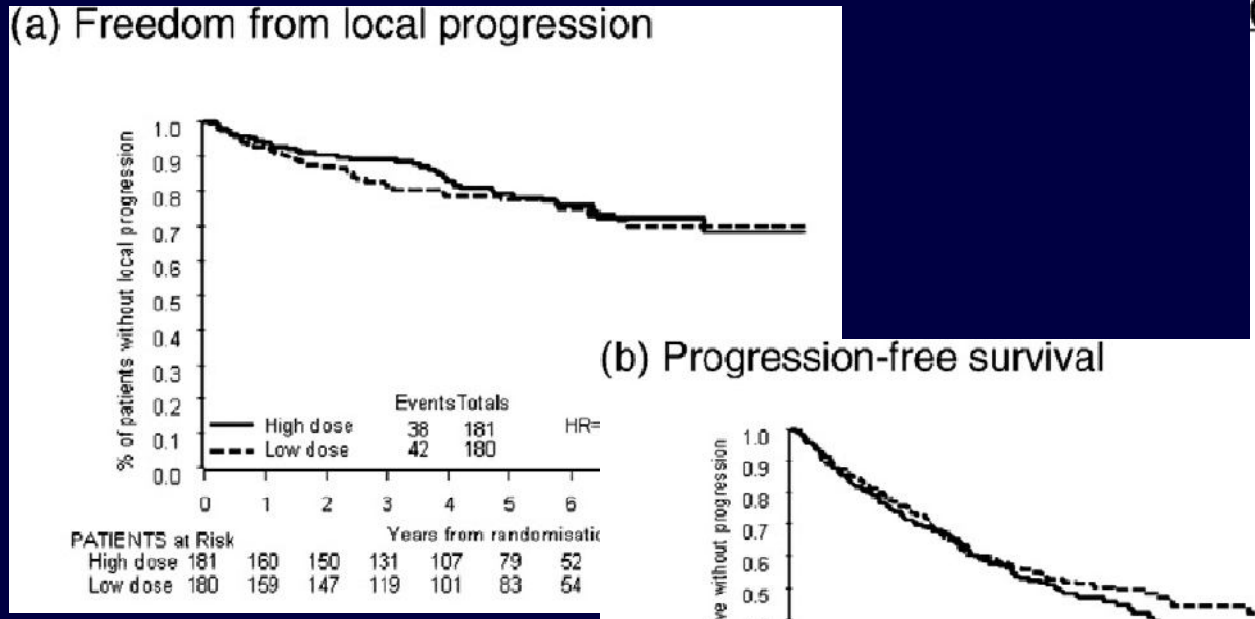
UK BNLI: 惰性淋巴瘤结果

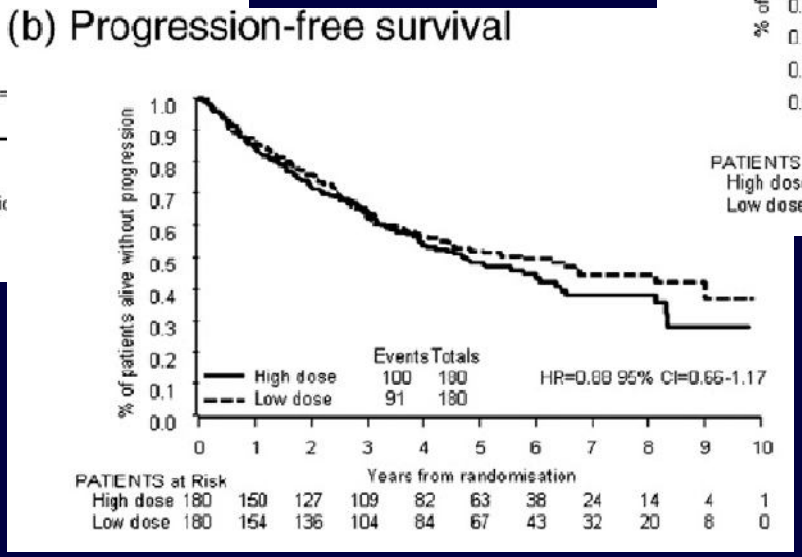
5年	24 Gy (n=180), %	40-45 Gy (n=181), %	P值
CR + PR	92	93	0.72
5年无局部进展FFLP	75.6	78.9	0.59
5年无进展生存PFS			0.37
5年总生存率OS	74	73	0.84

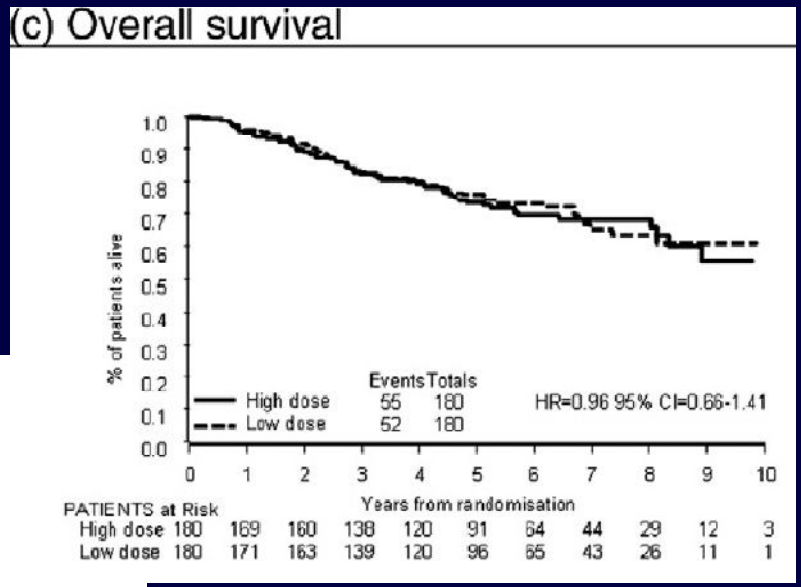
Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 惰性淋巴瘤结果







Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

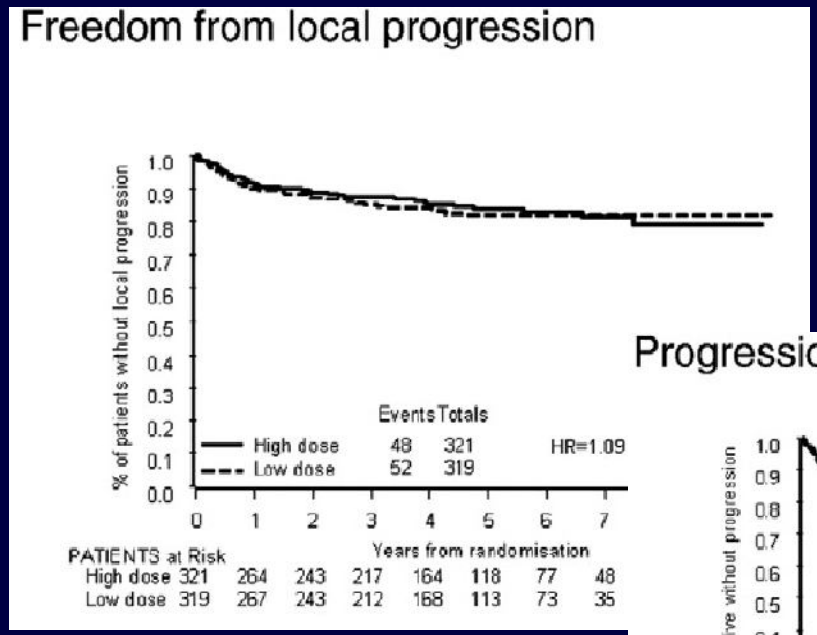
UK BNLI: 侵袭性淋巴瘤结果

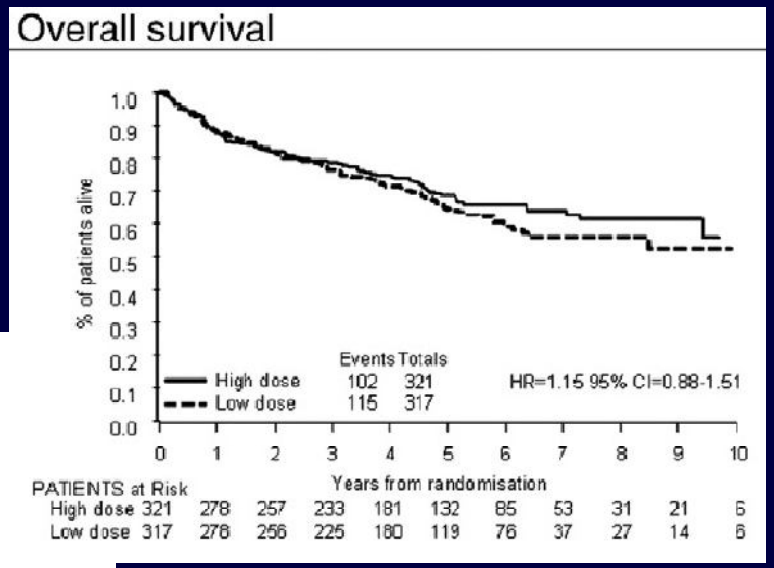
5年	30 Gy (n=319), %	40-45 Gy (n=321), %	P值
CR + PR	91	91	0.87
5年无局部进展FFLP	82.2	83.5	0.69
5年无进展生存PFS			0.66
5年总生存率OS	64	68	0.29

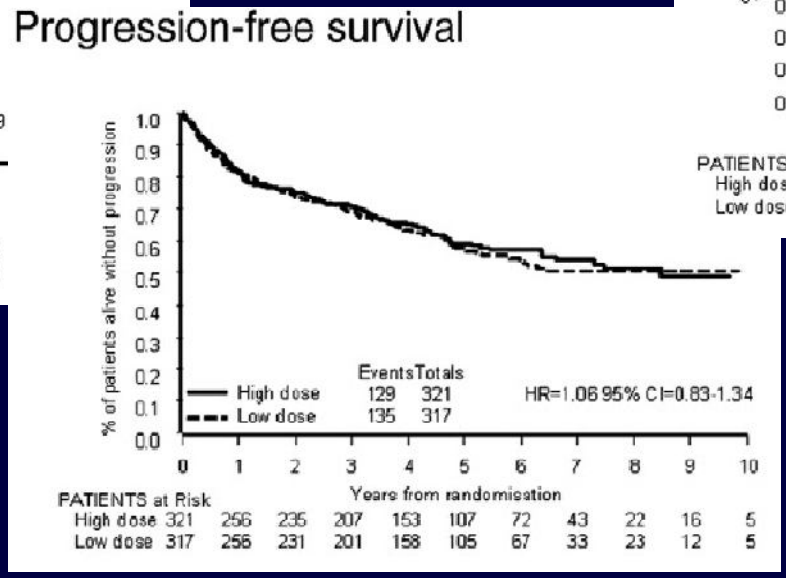
Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

NHL放疗剂量RCT

UK BNLI: 侵袭性淋巴瘤结果







Lowry, et al, Radiother Oncol, 100:86, 2011

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 入组条件

- 年龄大于18岁
- 惰性淋巴瘤FL或MZL
- 初诊为早期和晚期(I-IV)
- 根治性或姑息放疗

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 随机分组

548例病人614个部位

随机分组

4 Gy (2次)
(n = 299部位)

24 Gy (12次)
(n = 315部位)

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 临床特征

	24 Gy (n=315), %	4 Gy (n=299), %
中位年龄	66	66
男性	50	51
I-II期比例	60	60
病理类型		
FL	86	86
MZL	14	14
FLIPI (低危)	48	51
卡氏评分正常	50	59

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 治疗

	24 Gy (n=315), %	4 Gy (n=299), %
既往治疗	58	58
化疗	32	35
放疗	26	23
放疗原则		
根治性	40	41
姑息性	60	59

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

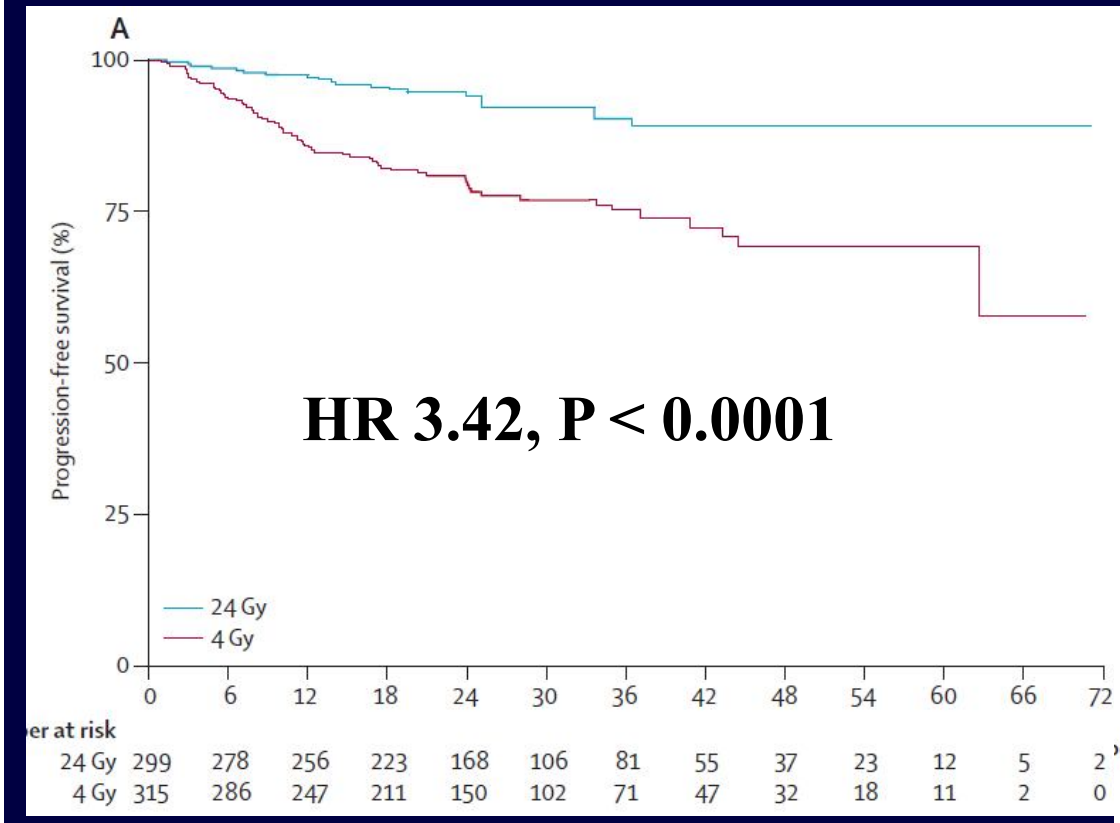
UK-FORT: 近期疗效

	24 Gy		4 Gy		
	CR (%)	CR+PR (%)	CR (%)	CR+PR (%)	P
所有病人	68	91	49	81	0.0095
FL	67	91	48	80	0.0096
MZL	71	91	55	87	0.71
I期	76	95	54	81	0.0015
II期	42	78	46	77	0.91
根治	75	95	54	82	0.0053
FL根治	83	96	58	78	0.011

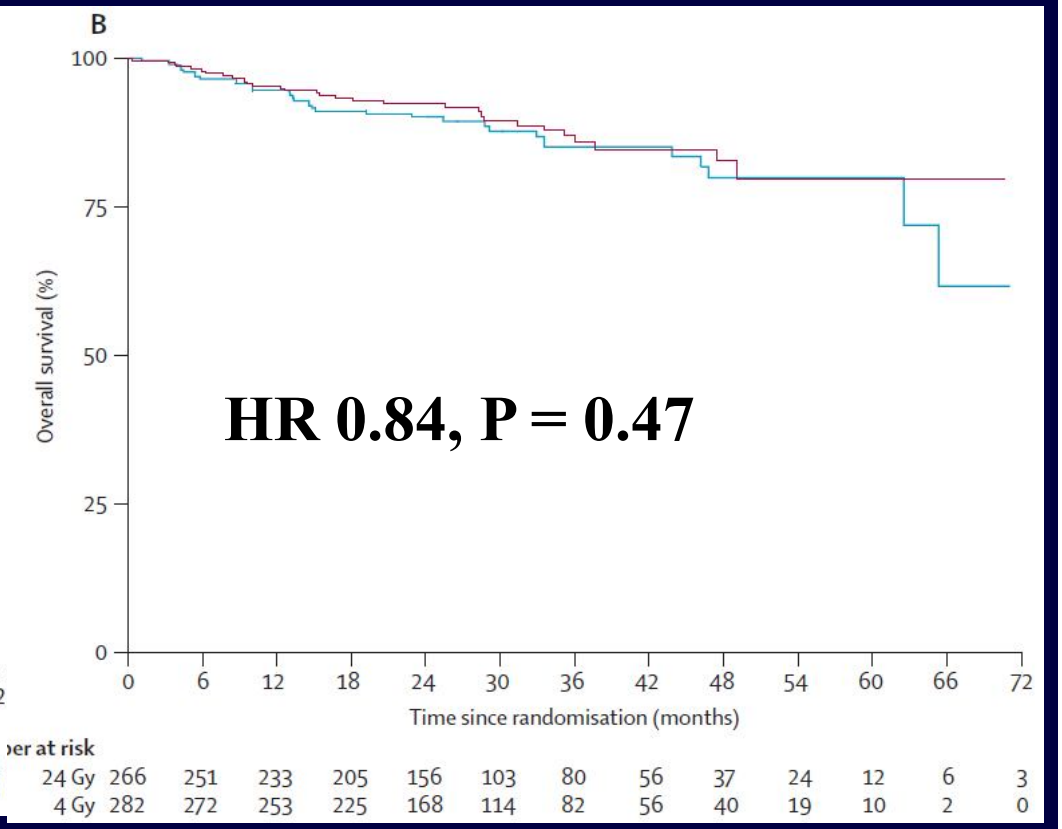
Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 远期疗效



HR 3.42, P < 0.0001



HR 0.84, P = 0.47

根治性FL亚组分析结果相似,
HR 6.37, P = 0.0051

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

惰性淋巴瘤放疗剂量RCT

UK-FORT: 远期疗效

- 24 Gy优于4 Gy
  - 近期疗效
  - 局部无进展生存率
- 24 Gy是根治性病人的标准剂量
- 4 Gy可用于姑息治疗

Hoskin PJ, et al, Lancet Oncol, 2014

霍奇金淋巴瘤靶区和照射剂量指南

	照射靶区	剂量 (Gy)
预后好早期ABVD	ISRT/INRT/IFRT	CR: 20
预后不良早期ABVD	ISRT/INRT/IFRT	CR: 30
早期或晚期	ISRT/INRT/IFRT	非CR: 36 - 40 Gy
早期根治或挽救放疗	EFRT	36 - 40 Gy

惰性淋巴瘤靶区和照射剂量指南

	照射靶区	剂量 (Gy)
局限期CLL/SLL	IFRT	24 - 30
滤泡淋巴瘤FL	IFRT	24 - 30
边缘带B细胞淋巴瘤(MALT)	IFRT	24 - 30
原发皮肤间变性大细胞淋巴瘤	ISRT	30 - 36
原发皮肤中心细胞淋巴瘤	ISRT	24 - 30
姑息性放疗	ISRT	2 x 2

侵袭性淋巴瘤靶区和照射剂量指南

	照射靶区	剂量 (Gy)
早期Tao细胞淋巴瘤(MCL)	ISRT	根治性: 30 - 36
弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或 外周T细胞淋巴瘤(PTCL)	ISRT	化疗后CR: 30-36 化疗后PR: 40-50
原发纵隔大B细胞淋巴瘤(PMBCL)	ISRT	化疗后CR: 30-36 化疗后PR: 45-56 挽救放疗: 50-56
结外鼻型NK/T细胞淋巴瘤(NKTCL)	鼻腔: 扩大受累野 韦氏环: 扩大野	根治放疗: 50-56 化疗后CR: 40-50

靶区勾画学习班

地点: 中国医学科学院肿瘤医院放疗科

时间: 定期举办，每年4期

人数: 每期40人

内容: 常见肿瘤靶区定义和勾画, 实习