

吉西他滨联合奥沙利铂和强的松治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤 20 例报告

陆文斌, 金建华, 杨玉薇, 王芳, 李献文, 张华, 顾小燕

Effect of Gemcitabine Plus Oxaliplatin and Prednisone (GPP) in Treatment of Twenty Patients with Relapsed or Refractory Non-hodgkin's Lymphoma

LU Wen-bin, JIN Jian-hua, YANG Yu-wei, WANG Fang, LI Xian-wen, ZHANG Hua, GU Xiao-yan

Department of Oncology, Wujin Hospital Affiliated of Jiangsu University, Changzhou 213002, China

Abstract :Objective To evaluate the short-term efficacy of low-dose Gemcitabine 24 h continuous infusion plus Oxaliplatin and Prednisone (GPP) regimen in the treatment with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** Twenty cases with relapsed or refractory NHL were treated with GPP regimen: Gem 120 mg/m², 24 h continuous infusion, d_{1,8}; L-OHP 80 mg/m², ivgtt, d_{1,8}; PDN 60 mg/m², p.o., d_{1~5}; Every 21 days is one cycle. Their clinical response was assessed after 2 cycles of chemotherapy. **Results** In the 20 cases, the complete response was 6 cases, the partial response was 8 cases, 3 cases was no change, 3 case was progressive, the overall response rate (CR + PR) was 70%. **Conclusion** GPP regimen can achieve a satisfied result in the treatment of relapsed or refractory NHL, and the toxicity was endurable.

Key words: Relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma; GPP regimen; Combine chemotherapy; Gemcitabine; Oxaliplatin; Prednisone

摘要:目的 观察低剂量吉西他滨 24 小时持续静脉滴注联合奥沙利铂、强的松 (GPP 方案) 治疗复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的近期疗效。方法 20 例复发性及难治性 NHL 患者, 应用 GPP 方案, 即: Gem 120 mg/m², 24 小时持续静脉滴注, d_{1,8}; L-OHP 80 mg/m², 静脉滴注, d_{1,8}; PDN 60 mg/m², 口服, d_{1~5}; 21d 为 1 周期, 完成 2 周期以上者做疗效评价。结果 20 例患者中, CR 6 例, PR 8 例, NC 3 例, PD 3 例, 总有效率 (CR + PR) 为 70%。结论 GPP 方案治疗复发性及难治性 NHL 的近期疗效满意, 毒性反应可耐受。

关键词:复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤; GPP 方案; 联合化疗; 吉西他滨; 奥沙利铂; 强的松

中图分类号: R33; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2008)02-0121-03

0 引言

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一种常见的恶性肿瘤, 目前常规采用以 CHOP 方案 (环磷酰胺 750 mg/m² 静脉注射, d₁; 长春新碱 1.4 mg/m² 静脉注射, d₁; 阿霉素 40 mg/m² 静脉注射, d₁; 强的松 100 mg/d, 口服, d_{1~5}) 为主的综合治疗, 患者经过联合化疗后部分可达到完全缓解, 但仍有部分患者治疗无效或缓解后很快复发。目前复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤的治疗仍是临床上的一个难题。因此, 寻找更有效的治疗方案就成为目前研究的热点。本科自 2002 年 4 月 ~ 2006 年 4 月采用

低剂量吉西他滨 (Gemcitabine, Gem) 24 小时持续静滴联合奥沙利铂 (Oxaliplatin, L-OHP)、强的松 (Prednisone, PDN) 组成的 GPP 联合化疗方案治疗 20 例复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤患者, 取得了比较好的近期效果, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

全组 20 例中, 男 12 例, 女 8 例; 中位年龄 44 岁 (25 ~ 76 岁)。全身功能状态评分按 Karnofsky 's 评分在 60 分以上, 均有可测量病灶。常规行骨髓穿刺活检及乳酸脱氢酶 (LDH) 检测。肝、肾、心脏功能基本正常, 全部病例均经病理确诊为中、高度非霍奇金淋巴瘤。其中 B 细胞性 15 例, T 细胞性 5 例。临床分期 (Ann Arbor): A 期 4 例, B 期 6 例, A 期 6 例, B 期 4 例。20 例中骨髓浸润 4 例,

收稿日期: 2006-12-19; 修回日期: 2007-03-02

作者单位: 213002 江苏常州, 江苏大学附属武进医院肿瘤科

作者简介: 陆文斌 (1974-), 男, 33 岁, 本科, 主治医师, 主要从事血液系统肿瘤的研究

LDH 升高 16 例。复发组 14 例,难治组 6 例。复发是指 CHOP 方案化疗 2 周期以上达到完全缓解(CR),并且持续应用至 6~8 周期后停药,停药至少 1 个月后复发。难治是指:(1)在治疗的任何时间都未达到 CR;(2)在治疗过程中或达到部分缓解(PR)后疾病进展;(3)在达到 CR 的第 1 个月内早期复发。

1.2 治疗方法

所有患者均经颈内静脉穿刺留置 ARROW 导管。应用 GPP 方案,即:GEM 120 mg/m²,24 h 持续静脉滴注, $d_{1,8}$,L-OHP 80 mg/m²,静脉滴注, $d_{1,8}$;PDN 60 mg/m²,口服, d_{1-5} ;21 d 为 1 周期。每例患者至少连用 2 个周期。化疗期间均给予格拉司琼、胃复安止吐治疗,化疗后白细胞 < 3.0 × 10⁹/L 者均给予 G-CSF 促中性粒细胞生长,并且在下一疗程化疗一结束即给予 G-CSF 预防白细胞下降。2 例Ⅲ 级血小板减少者给予重组人白介素-11(迈格尔)治疗,并各予输血小板 10 U。每次化疗前检查血常规、肝功能(含 LDH)、肾功能及心电图,化疗前后进行 B 超或 CT 及详细的体格检查。完成 2 周期以上者做疗效评价。

1.3 疗效标准及毒性评价

疗效以临床物理检查、影像学检查以及骨髓细胞学检查结果为依据(每 2 周期后评价疗效时作胸腹部 CT 检查),按 WHO 标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)四类。毒副反应按 WHO 标准,分为 0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ 度。

2 结果

2.1 近期疗效

20 例患者中,完全缓解(CR)6 例(30%),部分缓解(PR)8 例(40%),稳定(SD)3 例,进展(PD)3 例,总有效率(CR+PR)为 70%。

2.2 毒副反应

毒副反应主要为骨髓抑制,其中白细胞下降度 5 例,Ⅳ 度 4 例,Ⅲ 度 2 例,Ⅱ 度 1 例;贫血 Ⅳ 度 1 例,Ⅲ 度 2 例,Ⅱ 度 1 例;血小板下降 Ⅳ 度 6 例,Ⅲ 度 3 例,Ⅱ 度 2 例,Ⅰ 度 2 例。其他毒性反应有胃肠道反应 Ⅳ 度 5 例,Ⅲ 度 2 例,Ⅱ 度 1 例。肝功能损害 Ⅳ 度 2 例,Ⅲ 度 1 例(为乙肝病毒携带者)。肢端感觉异常 Ⅳ 度 5 例,Ⅲ 度 3 例。因采用颈内静脉穿刺留置 ARROW 置管后再进行化疗,故无一例发生静脉炎。另有轻度耳鸣 1 例。无尿素氮及肌酐的升高。无过敏反应及死亡者。

3 讨论

CHOP 方案作为化疗药物治疗 NHL 的经典组合被临床广泛采纳,但也只有 50%~60% 的患者能够获得完全缓解,且其中一半病例会复发。对于复发患者往往采取加大药物剂量和增加药物组合的补救性化疗方案,如 proMACE-CytaBOM、m-BACOD 等,其治疗难治性和复发性的进展型非霍奇金淋巴瘤完全缓解率为 20%~40%,但获得长时间的缓解不超过 10%^[1]。

由于本组复发的非霍奇金淋巴瘤患者都已经用 CHOP 方案化疗了 6~8 个疗程,肿瘤细胞对上述药物产生了不同程度的耐药,蒽环类药物的心脏毒性又限制其在进一步的化疗中使用更大剂量来克服肿瘤细胞的耐药性。所以,我们采用与 CHOP 不同类别的药物吉西他滨(Gem)低剂量 24 小时持续静滴联合奥沙利铂(L-OHP)、强的松(PDN)组成的 GPP 联合化疗方案治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤患者。

在恶性淋巴瘤的化学治疗方案中,抗代谢药阿糖胞苷常参与其中,而吉西他滨是阿糖胞苷新一代的嘧啶类似物,具有广谱抗肿瘤活性,属抗代谢类抗癌药,主要作用于 S 期细胞,抑制 DNA 合成,引起细胞凋亡。1998 年 Bernell 等^[2]用盐酸吉西他滨单药治疗 3 例难治性非霍奇金淋巴瘤,化疗 1~2 周期后,有 1 例完全缓解,2 例部分缓解并稳定 2~3 个月,提示盐酸吉西他滨在此种疾病治疗中有前景。Zinzani 等^[3]将吉西他滨用于复发及难治的皮肤 T 细胞淋巴瘤,结果 CR 11.5%,PR 59%。CR 和 PR 中位持续时间为 15 个月和 10 个月。治疗均可以良好耐受,未发生严重的血液和非血液系统毒性。

常规剂量的吉西他滨对 NHL 有效,降低剂量后是否同样有效呢?答案是肯定的。吉西他滨在细胞内酶的作用下转化为吉西他滨一磷酸盐(dFdC-MP),吉西他滨二磷酸盐(dFdCDP),吉西他滨三磷酸盐(dFdCTP),其中后两者为代谢活性产物。吉西他滨转变成 dFdCTP 的代谢过程受脱氧嘧啶激酶限制,这个激酶在吉西他滨低浓度时已经达到饱和状态,因此常规用法(30 分钟高浓度输注)并不能提高其代谢成 dFdCTP 的速率,这就为本文降低吉西他滨浓度但延长了输注时间提供了理论依据。国外 I、II 期临床试验已经评价了低剂量吉西他滨延长输注时间治疗恶性肿瘤的可行性及有效性^[4,5]。国内王丽等^[6]采用健择低剂量持续输注方法治疗 7 例晚期恶性肿瘤病例,有效率为 50%。

奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后的第 3 代铂类抗癌药,与前者相比,同为铂类抑制 DNA 合成的抗癌

药,但结构上存在差异,抗癌谱不完全相同,在体外及活体内的临床研究表明奥沙利铂对多种肿瘤有显著抑制作用^[7,8]。值得一提的是 L-OHP 对非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效。据 Germann 等报道^[9],22 例复发难治的 NHL 患者中,应用 L-OHP 治疗后总有效率为 40%(CR 1 例,PR 8 例),中位缓解期长达 27 个月(5~44 个月)。

强的松(Prednisone)属中效糖皮质激素,具有抗炎、免疫抑制及抗过敏活性;对淋巴细胞性白血病及淋巴瘤具有溶淋巴作用,为细胞周期非特异性药物,使淋巴细胞脂肪水解,阻止脂肪酸再酯化利用,导致细胞内脂肪酸堆积,引起细胞核破裂、细胞解体^[10],在 NHL 的治疗中起着重要的作用。

吉西他滨联合顺铂、强的松(简称 GPP 方案)治疗复发难治的 NHL 国内外近来常见报道。Waters 等^[11]在 2004 年 ASCO 会议报告了以吉西他滨联合甲基强的松龙和顺铂作复发性 HD 和 NHL 的解救治疗,4 周重复,共 6 个疗程。结果 CR 7 例,PR 21 例,NR 7 例,PD 2 例,ORR 达 76%。中位随访时间 10.6 个月,中位 TTP 6.2 个月,中位 OS 25.8 个月。马树东等^[11]报道用 GDP 方案治疗复发难治性 NHL 患者有效率为 73.3%。万莉娟等^[12]报道用 GDP 方案治疗复发难治性 NHL 患者总有效率为 75%。

吉西他滨联合奥沙利铂、强的松治疗复发难治的 NHL 国内外罕见报道,而且低剂量吉西他滨 24 小时持续静滴联合奥沙利铂、强的松治疗复发难治的 NHL 国内尚未见报道。本研究用奥沙利铂替代顺铂,是因为奥沙利铂较顺铂抑制 DNA 作用强,与 DNA 结合速率更快,且结合更牢固,有更强的细胞毒作用,与 DDP 无交叉耐药性,DDP 治疗失败者用奥沙利铂仍有效,并与吉西他滨有协同增效作用^[13],且无肾毒性。本组采用低剂量吉西他滨(Gem)24 小时持续静滴联合奥沙利铂(L-OHP)、强的松(PDN)组成的 GPP 联合化疗方案治疗 20 例复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤患者,CR 6 例,部分缓解 8 例,总有效率(CR + PR)为 70%,主要毒副反应为骨髓抑制,以白细胞和血小板下降为主,+ 度白细胞下降 3 例(15%);+ 度血小板下降 4 例(20%),无明显肝肾毒性,副反应可耐受。本组患者 LDH 水平治疗后较治疗前明显下降,根据血清

LDH 的动态变化,可以知道 LDH 能够作为 NHL 患者疗效及预后判断的一项可靠参考指标,而且血清 LDH 水平的测定简单易行,适合在各级医院开展,值得临床推广。根据本组观察结果,我们认为,GPP 方案可考虑作为复发性及难治性 NHL 患者的一线治疗方案。

参考文献:

- [1] 马树东,盛信秀,罗荣城,等.盐酸吉西他滨治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤[J].中华肿瘤杂志,2002,24(6):619~621.
- [2] Bernell P,Ohm L.Promising activity of Gemcitabine in refractory high-grade non-Hodgkin's lymphoma[J].Br J Haematol,1998,101(1):203~204.
- [3] Zinzani PL,Baliva G,Maganoli M,et al.Gemcitabine treatment in pretreated cutaneous T-cell lymphoma:Experience in 44 patients[J].J Clin Oncol,2000,18(13):2603~2606.
- [4] Joan Maurel,Miriam Zorrilla,Teresa Puertolas,et al.Phase I trial of weekly gemcitabine at 3-h infusion in refractory,heavily pretreated advanced solid tumors [J].Anti-Cancer drugs,2001,12(9):713~717.
- [5] Zwitser M,Kovac V,Smrdel U,et al.Phase I 3/II trial of low-dose gemcitabine in prolonged infusion and cisplatin for advanced non-small cell lung cancer [J].Anti-Cancer Drugs,2005,16(10):1129~1134.
- [6] 王丽,陆建伟,孙小峰,等.健择低剂量延长时间输注治疗恶性肿瘤的初步观察[J].临床肿瘤学杂志,2004,9(3):256~257.
- [7] Cvitkovic E.A historical perspective on Oxaliplatin:rethinking the role of platinum compounds and learning from near misses [J].Sem in Oncol,1998,25(2):1~3.
- [8] Pecteux M,Louret C,Bekradda M,et al.Oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer;future directions[J].Sem in Oncol,1998,25(2):47~53.
- [9] Germann N,Brienza S,Rotarski M,et al.Preliminary results on the activity of oxaliplatin (L-OHP) in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma patients [J].Ann Oncol,1999,10(3):351~354.
- [10] 何永明.吉西他滨联合方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤 5 例[J].白血病·淋巴瘤,2006,15(1):49~50.
- [11] Waters J,Chau I,Norman AR,et al.Gemcitabine (GEM),cisplatin (P) and methyprednisolone: A salvage regimen in relapsed Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma[J].J Clin Oncol,2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition),2004,22(14S):6589.
- [12] 万莉娟,鄢冰琪,陈建祥.吉西他滨等联合治疗复发性非霍奇金淋巴瘤[J].江西医学院学报,2006,46(2):152~154.
- [13] 谢春英,娄思源,王顺金,等.健择加国产草酸铂联合治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J].实用癌症杂志,2003,18(3):297~298.

[编辑:贺文;校对:安凤]