

吉西他滨联合方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察

陈晓梅, 陈世洪(四川省自贡市第一人民医院肿瘤科 643000)

【摘要】 目的 观察吉西他滨联合奥沙利铂、地塞米松治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的近期疗效和不良反应。**方法** 第 1、8 天, 吉西他滨 1 000 mg/m²; 第 2 天, 奥沙利铂 100 mg/m²; 第 1~4 天, 地塞米松 40 mg/d, 均采用静脉滴注, 21~28 d 为 1 个周期, 至少完成 2 个周期后评价疗效。**结果** 21 例患者中, 16 例获得缓解(76.2%), 其中完全缓解 7 例(33.3%), 部分缓解 9 例(42.9%)。主要不良反应表现为 I~III 度骨髓抑制和轻、中度的消化道反应。**结论** 吉西他滨联合奥沙利铂、地塞米松治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤近期疗效较好, 患者可以耐受其不良反应, 安全性较高, 是一个值得进一步验证的治疗方案。

【关键词】 非霍奇金淋巴瘤; 吉西他滨; 奥沙利铂; 地塞米松

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.01.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)01-0036-02

Observation of gemcitabine combination therapy of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma CHEN Xiao-mei, CHEN Shi-hong (Department of Oncology, First People's Hospital of Zigong City, Sichuan 643000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the effect and toxicity of gemcitabine combined with oxaliplatin and dexamethasone in the treatment of relapsed or refractory of non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** 21 patients with histologically confirmed relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma were enrolled in this study. The chemotherapy regimen consisted of gemcitabine(1 000 mg/m², iv, gtt, d1, 8), oxaliplatin(100 mg/m², iv, gtt, d2) and dexamethasone(40 mg/d, iv, gtt, d1-4) was given every three to four weeks, and every patient was treated for no less than 2 cycles. **Results** 16 out of the 21 patients (76.2%) showed response including 7 patients with complete response and 9 patients with partial response. The main drug related toxic effects were I-III degree bone marrow depression and mild gastrointestinal reactions in most patients. **Conclusion** The combination of gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone possesses better short term efficacy and acceptable toxicieity. This protocol is worthy to be further confirmed as salvage for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma.

【Key words】 non-Hodgkin's lymphoma; gemcitabine; oxaliplatin; dexamethasone

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一种常见的原发于淋巴组织的恶性异质性实体肿瘤,联合化疗是其主要的治疗手段,化疗后有 50%~60% 的患者能获得完全缓解,但达到完全缓解后仍有一部分患者会复发。另外约有 10%~25% 患者属于原发性难治患者,起始治疗时即对化疗不够敏感。目前复发性、难治性 NHL 的治疗仍是临床上的一道难题。本科自 2008 年 7 月至 2010 年 12 月采用吉西他滨联合奥沙利铂、地塞米松的方案治疗了 21 例复发或难治性 NHL 患者,取得了比较好的近期效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 7 月至 2010 年 12 月本科共收治了 21 例复发或难治性 NHL 患者,其中男 15 例,女 6 例,年龄 33~74 岁,中位年龄 56 岁,所有患者均经病理组织学确诊。临床分期(按 Ann Arbor-Cotswolds 分期标准): II 期 2 例, III 期 15 例, IV 期 4 例(包括常规骨髓穿刺显示骨髓侵犯及淋巴瘤白血病各 1 例)。病理类型(按 2001 年世界卫生组织分类):弥漫大 B 淋巴细胞型淋巴瘤 7 例,小淋巴细胞淋巴瘤 2 例,滤泡性淋巴瘤 2 例,套细胞淋巴瘤 1 例,外周 T 淋巴细胞淋巴瘤 3 例,结外自然杀伤细胞(NK)/T 淋巴细胞淋巴瘤 3 例,免疫母细胞 T 淋巴细胞淋巴瘤 1 例,未分类 2 例。全组患者中,曾给予 CHOP 方案(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)治疗 14 例, E-CHOP 方案治疗 5 例, DICE 方案治疗 2 例。经上述方案治疗 4~8 个周期,均于 2~6 个月内出现复发或进展。全组患者卡氏(KPS)评分大于或等于 60,化疗前均有可测量的

病灶,可以评价疗效。签署化疗知情同意后,给予本研究治疗方案治疗。

1.2 治疗方法 第 1、8 天,采用盐酸吉西他滨(Gemcitabine, 泽菲,江苏豪森药业)1 000 mg/m²; 第 2 天,奥沙利铂(Oxaliplatin, 艾恒,江苏恒瑞医药)100 mg/m²; 第 1~4 天,地塞米松 40 mg/d,均采用静脉滴注,21~28 d 为 1 个周期,至少完成 2 个周期后评价疗效。化疗前常规检查血常规、肝肾功能及心电图,如在正常范围内则按期进行化疗,如白细胞低于 4.0 × 10⁹/L 则给予重组质粒-巨噬细胞集落刺激因子治疗,酌情延期化疗。化疗期间常规使用格拉司琼止吐,西咪替丁抑酸,并给予适当水化及碱化尿液处理。

1.3 疗效判定 疗效以临床物理检查、影像学检查(如 X 线、B 超、CT 片)以及骨髓细胞学检查结果为依据,采用世界卫生组织标准测量病灶,按恶性淋巴瘤的疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病复发/进展(PD)。不良反应按世界卫生组织标准,分为 0、I、II、III、IV 度。生存期计算,自治疗日开始至死亡或末次随访日止,末次随访时间为 2010 年 7 月。

2 结果

2.1 近期疗效 21 例患者均完成 2 个治疗周期以上,平均(4.26 ± 1.63)个周期。2 个周期后评价, CR 7 例(33.3%), PR 9 例(42.9%), SD 2 例(9.5%), PD 3 例(14.3%), 总有效率(CR+PR)为 76.2%。其中 II 期患者, CR 1 例, PR 1 例, II 期有效率为 100%; III 期患者, CR 6 例, PR 7 例, SD 1 例, PD 1

例,Ⅲ期有效率为 86.7%;Ⅳ期患者 PR 1 例,SD 1 例(骨髓侵犯患者),PD 2 例(其中 1 例为淋巴瘤白血病患者),Ⅳ期有效率为 25%;末次随访 1 例 SD(骨髓侵犯患者)及 3 例 PD 患者均死亡。

2.2 不良反应 本联合化疗方案产生的不良反应较小,无治疗相关性死亡。主要不良反应表现为 I~Ⅲ度骨髓抑制和轻、中度的消化道反应,其次为转氨酶升高,但多为轻度、非进行性损害,无需停药。部分患者出现周围神经毒性及脱发反应。少数患者出现轻度蛋白尿与血尿,极少伴有临床症状及血清肌酐与尿素氮的变化(表 1)。

表 1 吉西他滨联合方案治疗 21 例复发、难治性 NHL 患者的不良反应(n)

项目	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
白细胞减少	0	5	9	5	2
贫血	4	10	7	0	0
血小板减少	1	8	9	3	0
恶心、呕吐	3	12	6	0	0
腹泻	18	3	0	0	0
黏膜炎	19	2	0	0	0
转氨酶升高	7	14	0	0	0
蛋白尿、血尿	17	4	0	0	0
尿素氮、肌酐升高	20	1	0	0	0
周围神经毒性	15	5	1	0	0
脱发	14	7	0	0	0
过敏反应	18	3	0	0	0
发热	18	3	0	0	0

3 讨 论

进展型 NHL,特别是高度恶性者,具有进展较快、跳跃性播散等生物学行为,常规采用以化疗为主,同时配合放疗等综合治疗模式^[1-2]。CHOP 方案是近 30 年来治疗进展性 NHL 的标准化疗方案^[3],50%~60%的患者可获得完全缓解,但其中一半患者会出现复发或发展为难治性患者。对复发或难治性 NHL 患者再采用 CHOP 方案治疗,CR 率仅 5%~10%^[4],而结合造血刺激因子(如 G-CSF 和 GM-CSF 等)采用第二代、第三代高强度化疗方案,如 m-BACOD,ProMACE-CytaBOM,MACOP-B,VOCOP-B,esc-BACOP 等的近期疗效并不优于第一代 CHOP 方案^[5-8],且高强度化疗的不良反应较大。作为二、三线治疗方案,主要围绕 Vp-16、Ara-C、IFO 等在一线治疗中没有经常使用的药物组合,如 IMVp-16、MIME 或 MINE、ESHAP 等,其治疗难治性和复发性的进展型 NHL 完全缓解率为 20%~40%,但获得长时间的缓解不超过 10%^[1,9-11]。近年来,大剂量化疗加自体造血干细胞移植(ASCT)、抗 CD20 单克隆抗体联合化疗治疗复发的低中度恶性 B 淋巴细胞 NHL 的研究取得进展,但费用昂贵,使其临床应用受到限制。

盐酸吉西他滨为近年被批准上市的国产抗肿瘤新药,主要用于非小细胞肺癌和胰腺癌的治疗。Bernell 等^[12]用盐酸吉西他滨单药治疗 3 例难治性非霍奇金淋巴瘤患者,化疗 1~2 个周期后,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的前景值得注意。此后逐渐出现吉西他滨单药或联合其他药物的研究报道^[13-15]。盐酸吉西他滨是一种具有广谱抗实体瘤活性的新的抗代谢类抗癌药,是阿糖胞苷类新一代的胞嘧啶核苷衍生物,具有细胞周期

特异性,主要作用于 G₁/S 期细胞,抑制 DNA 合成,引起细胞凋亡,和其他抗肿瘤药物联合治疗复发性或难治性进展型 NHL 的疗效值得进一步观察。

奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后开发的第三代铂类抗癌药物,作用机制与其他铂类化合物相似,均以 DNA 为靶点,通过形成铂化 DNA 加合物而抑制 DNA 的合成,并且抑制 DNA 的修复,最终导致细胞死亡。顺铂在进展型 NHL 二线治疗方案中的作用已被肯定^[11],而临床应用显示奥沙利铂的抗肿瘤活性优于顺铂,且无交叉耐药,无明显肾毒性,无心脏毒性。体内外实验表明,奥沙利铂具有与顺铂不同的广谱抗肿瘤活性,与顺铂和卡铂无交叉耐药性,且具有可重复性,患者能够耐受,早期该药用于淋巴瘤的治疗少见报道^[16]。Oki 等^[17]用奥沙利铂单药治疗 31 例难治性 NHL 患者,有效率为 27%,特别是对顺铂耐药的患者也有明显疗效,而且无明显的不良反应。

地塞米松是肾上腺皮质激素类药,其抗炎、抗过敏、抗休克作用比泼尼松更显著,而对水钠潴留和促进排钾作用很轻,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。

本研究结果显示,将盐酸吉西他滨、奥沙利铂和地塞米松组成联合化疗方案,在 21 例患者的近期疗效中,7 例 CR,9 例 PR,2 例 SD,3 例 PD,总有效率达 76.2%。而化疗相关不良反应主要为 I~Ⅲ度骨髓抑制和轻、中度的消化道反应,另外还有可逆性转氨酶升高、周围神经毒性及脱发反应,大部分患者可以耐受。本方法比盐酸吉西他滨单药治疗复发性或难治性 NHL 患者的疗效有显著提高,化疗毒性没有明显增加,相对提高了患者的生活质量,显示了较好的近期疗效。值得注意的是,本组 21 例复发性或难治性 NHL 患者中,2 例达到 CR 的患者经 6 个周期化疗,缓解期已分别达 15 个月和 11 个月,Ⅱ、Ⅲ期患者的预后相对较好,但在Ⅳ期患者中,没有获得 CR 者,说明有骨髓侵犯或白血病化及进入晚期者预后不佳。

综上所述,作者认为盐酸吉西他滨联合奥沙利铂、地塞米松的化疗方案可以作为治疗复发性或难治性进展型 NHL 的有效挽救方案之一,可为患者提供争取其他治疗时间的手段和提高治愈率、延长生存期的机会,而其远期疗效尚有待进一步观察。至于Ⅳ期 NHL 的患者,在 CHOP 方案治疗失败或复发后,随即运用本方案治疗是否会取得更好的疗效,还有待进一步临床验证。

参考文献

- [1] Kimby E, Brandt L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in aggressive non Hodgkin's lymphoma[J]. Acta Oncol, 2001, 40(2-3): 198-212.
- [2] Brandt L, Kimby E, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in indolent non-Hodgkin's lymphoma[J]. Acta Oncol, 2001, 40(2-3): 213-223.
- [3] McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxyldaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma[J]. Cancer, 1976, 38(4): 1484-1493.
- [4] Cabanillas F. Experience with salvage regimens at M. D. Anderson Hospital[J]. Ann Oncol, 1991, 2(Suppl 1): 31-32.
- [5] Meyer RM, Quirt IC, Skillings JR, et al. Escalated as compared with standard doses of doxorubicin (下转第 39 页)

表 2 NGH、CT、Uu、HSV-Ⅱ、HPV6,11 阳性患者的年龄构成[n(%)]

年龄(岁)	NGH(n=23)	CT(n=77)	UU(n=123)	HSV-Ⅱ (n=42)	HPV6,11(n=32)	合计
0~20	1(4.55)	1(1.30)	1(0.75)	1(2.38)	0(0.00)	4(1.35)
21~30	9(40.91)	37(48.05)	58(47.15)	14(33.33)	21(65.63)	139(46.80)
31~40	8(34.78)	32(41.56)	50(40.65)	17(40.48)	10(31.25)	117(39.39)
41~50	2(9.09)	4(5.19)	11(8.27)	9(21.43)	1(3.13)	27(9.09)
≥51	3(13.64)	3(3.90)	3(2.26)	1(2.38)	0(0.00)	10(3.37)

3 讨 论

近年来,我国 STD 的发病率呈逐年上升趋势^[3-7]。NGH、CT、Uu、HSV-Ⅱ、HPV6,11 是 STD 的主要病原体,男性患者可表现为急性尿道炎症状,轻重不一的尿频、尿痛和(或)出现尿道口分泌物甚至不育等。

本次研究中,本院 1 460 例门诊 STD 男性疑似患者阳性标本 297 例,占 20.34%。其中,HPV6,11 阳性率最高,为 69.57%,HSV-Ⅱ、Uu、CT 和 NGH 阳性率分别为 30.00%、24.21%、19.15%和 6.32%,说明 STD 在男性中占有较高的比例。从年龄构成分布显示,21~40 岁感染者占总数的 86.20%,与文献报道相似^[8],说明这一年龄段为性行为及生育活动的高峰年龄,该人群是防治工作和健康教育的重点人群。所以,在加强对 STD 诊断的同时应加强宣传教育,积极防治,减少危害。

参考文献

[1] 韩昌洪. 荧光定量 PCR 检测性传播疾病病原体结果分析[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(34):4284-4285.
 [2] 王宪灵,徐清华. 不孕不育者生殖道淋球菌、沙眼衣原体和解脲支原体检测结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志,

2007,15(3):105-106.
 [3] 陶晓海,孙颀,刘瑞华,等. 淋球菌、沙眼衣原体、解脲支原体感染与男性不育的相关分析[J]. 现代医院,2006,6(8):79-80.
 [4] 周顺祥,陈建勇. 1207 例门诊泌尿生殖道感染者性病病原学检测分析[J]. 海南医学院学报,2009,15(10):1262-1264.
 [5] Takahashi S, Takeyama K, Kunishima Y, et al. Analysis of clinical manifestations of male patients with urethritis [J]. J Infect Chemother,2006,12(5):283-286.
 [6] 高会广,王彩红,王景胜,等. 泌尿生殖道性传播疾病病原体检测结果分析[J]. 中国预防医学杂志,2008,9(11):990-992.
 [7] 肖正勤. 生殖道常见性传播疾病病原体混合感染的分析[J]. 检验医学与临床,2008,5(10):605-606.
 [8] 孙丽君,刘翠娥,王玉江,等. 性病门诊就诊者泌尿生殖道性传播疾病的病原学检测分析[J]. 中国艾滋病性病,2007,13(2):141-142.

(收稿日期:2011-06-07)

(上接第 37 页)

in BACOP therapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. N Engl J Med,1993,329(24):1770-1776.
 [6] O'Reilly SE, Hoskins P, Klimo P, et al. MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease[J]. Ann Oncol,1991,2(Suppl 1):17-23.
 [7] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med,1993,328(14):1002-1006.
 [8] 沈志祥,朱雄增. 恶性淋巴瘤[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:154-157.
 [9] De Lord C, Newland AC, Linch DC, et al. Failure of IM-VP-16 as second-line treatment for relapsed or refractory high grade non-Hodgkin's lymphoma[J]. Hematol Oncol, 1992,10(2):81-86.
 [10] Enblad G, Hagberg H, Glimelius B. Methyl-GAG, ifosfamide, methotrexate and etoposide (MIME) as salvage therapy for non-Hodgkin's lymphomas: a Swedish national prospective study. Swedish Lymphoma Study Group[J]. Acta Oncol,1996,35(2):165-170.
 [11] Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S, et al. ESHAP--an effective chemotherapy regimen in refractory and re-

lapsing lymphoma; a 4-year follow-up study[J]. J Clin Oncol,1994,12(6):1169-1176.
 [12] 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.
 [13] Fossa A, Santoro A, Hiddemann W, et al. Gemcitabine as a single agent in the treatment of relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 1999,17(12):3786-3792.
 [14] Savage DG, Rule SA, Tighe M, et al. Gemcitabine for relapsed or resistant lymphoma [J]. Ann Oncol, 2000, 11(5):595-597.
 [15] Zinzani PL, Magagnoli M, Bendandi M, et al. Therapy with gemcitabine in pretreated peripheral T-cell lymphoma patients[J]. Ann Oncol,1998,9(12):1351-1353.
 [16] 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.
 [17] Oki Y, McLaughlin P, Pro B, et al. Phase II study of oxaliplatin in patients with recurrent or refractory non-Hodgkin's lymphoma[J]. Cancer,2005,104(4):781-787.

(收稿日期:2011-06-01)