

长春地辛、吡柔比星、环磷酰胺、地塞米松联合治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效观察

潘胜美,杨序春,薛宏怡,邱雷,郭勇,高卫安,王辉(舟山市人民医院血液科,浙江 舟山 316000)

摘要:目的 观察应用长春地辛(VDS)、吡柔比星(THP)、环磷酰胺(CTX)、地塞米松(DXM)联合治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及不良反应。方法 患者予以 VDS $2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; THP $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; CTX $0.6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; DXM $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, d_{1-10} 。28 d 重复,2 个疗程予以评价。结果 总有效率(CR+PR)为 82.1%,不良反应为血液毒性,经 G-CSF 治疗可恢复,未见明显的外周神经毒性。结论 VDS、THP、CTX 和 DXM 联合治疗淋巴瘤安全有效。

关键词:淋巴瘤;长春地辛;吡柔比星

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:B

文章编号:1007-7693(2008)06-0547-03

Vindesine, Pirarubicin, Cyclophosphamide and Dexamethasone in Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma

PAN Sheng-mei, YANG Xu-chun, XUE Hong-yi, QIU Lei, GUO Yong, GAO Wei-an, WANG Hui (The Zhoushan People's Hospital, Zhoushan 316000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the efficacy and toxicity of vindesine(VDS), pirarubicin(THP), cyclophosphamide(CTX) and dexamethasone(DXM) combination therapy for non-Hodgkin's lymphoma. **METHODS** All patients received VDS $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; THP $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; CTX $0.6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; DXM $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, d_{1-10} . Every 28-days was one cycle, assessment was given after 2 cycles. **RESULTS** Overall response rate was 82.1% (10 CR and 13 PR). The main toxicity was hematologic toxicity that could be treated by G-CSF. No significant peripheral neurotoxicity was demonstrated. **CONCLUSION** Vindesine, pirarubicin, cyclophosphamide and dexamethasone combination therapy for non-Hodgkin's lymphoma is safe and response.

KEY WORDS: lymphoma; vindesine; pirarubicin

恶性淋巴瘤的是一种起源于淋巴组织的肿瘤,有部分患者可通过化疗获得长期生存。目前国际上推荐传统的 CHOP 化疗方案由环磷酰胺 CTX,多柔比星 ADM,长春新碱 VCR,泼尼松 Pred 组成,在非霍奇金淋巴瘤治疗由于此方案有不少的神经和心脏毒性等不良反应引起相当部分病例化疗而不能完成。自 2004 年 6 月以来,我科采用长春地辛(vindesine, VDS)、吡柔比星(pirarubicin, THP)、环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、地塞米松(dexamethasone DXM)组成改良 CHOP 治疗 NHL 28 例,取得较好疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

改良 CHOP 组共 28 例,男 18 例,女 10 例,中位年龄 56.5 岁(28~85 岁)。病理分类:弥漫小 B 细胞 4 例,弥漫大 B 细胞 5 例,滤泡性小裂细胞为主型 3 例,滤泡性大细胞为主型 2 例,弥漫性小裂细胞为主型 3 例,弥漫性小裂细胞和大细胞混合型 3 例,血管免疫母细胞型 3 例,淋巴瘤母细胞型 2 例,外周 T 淋巴细胞 3 例。免疫病理分型: B 细胞型 21 例, T 细胞型 7 例。临床分期检查中,按 Ann Arbor 国际分期标准: I 期 4 例(Ia 3 例, Ib 1 例), II 期 9 例(IIa 5 例, IIb 4 例), III 期 10 例(IIIa 4 例, IIIb 6 例), IV 期 5 例(IVa 1 例, IVb 4 例)。全组中原发淋巴结型 24 例,结外型 4 例。以往未接受化疗的初治患者 19 例,复发和难治者 9 例。

作者简介:潘胜美,男,硕士,主治医师

Tel: 13575603308

E-mail: lmyencil2000@yahoo.com.cn

以 2000 年以来我科采用 COTP(VCR, THP, CTX, DXM) 方案化疗的 22 例 NHL 作为历史对照。其中男 14 例, 女 8 例, 中位年龄 50.5 岁(24~77 岁)。病理分类: 小细胞型 1 例, 弥漫小 B 细胞 2 例, 弥漫大 B 细胞 4 例, 滤泡性小裂细胞为主型 2 例, 弥漫性小裂细胞为主型 3 例, 弥漫性小裂细胞和大细胞混合型 2 例, 血管免疫母细胞型 4 例, 淋巴母细胞型 2 例, 外周皮肤 T 淋巴细胞型 2 例。免疫病理分型: B 细胞型 15 例, T 细胞型 7 例。临床分期检查中, 按 Ann Arbor 国际分期标准: I 期 4 例(I a 3 例, I b 1 例), II 期 7 例(II a 3 例, II b 4 例), III 期 8 例(III a 2 例, III b 6 例), IV 期 3 例(IV b 3 例)。两组之间无统计学差异。

1.2 治疗方法

治疗组于患者颈静脉置入三腔中心静脉导管, 应用脉冲泵持续输注 VDS $2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$ (西艾克, 杭州民生药业集团有限公司, 批号 096, 0705199); THP $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; CTX $0.6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, $d_{1,8}$; DXM $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_{1,10}$ 。(每次化疗前常规血象生化检验, 白细胞低于 $3.5 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 或肝肾功能明显异常则停化疗)。

历史对照组为 COTP 方案: CTX $0.6 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 ; VCR $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 ; THP $40 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d_1 ; DXM $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, $d_{1,5}$ 。3 周为 1 个疗程。

对症支持: 两组患者皆每日给予 1 500 mL 以上液体水化, 化疗时静滴昂丹司琼(恩丹西酮) $8 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$, 化疗后白细胞低于 $2.0 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 则予以 G-CSF $150 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 常规予以还原型谷胱甘肽保护肝肾, 4 周为 1 个疗程, 2 个疗程后评价疗效。每疗程前后查血常规、肝、肾功能、心电图、全胸片、腹部 B 超以及胸、腹部 CT 等, 以便判定治疗效果。

1.3 疗效评定

根据国际工作组评价标准^[1], 完全缓解(CR): 症状缓解, 阳性体征消失。持续 4 周上, 部分缓解(PR): 肿块缩小 50% 以上并持续 4 周以, 无新的肿块出现, 稳定(NC): 症状减轻或缓解, 肿块缩小不足 50% 或增大 25% 以下, 无新病灶出现, 进展或恶化(PD): 肿块增大 25% 以上或出现新的病灶, 总有效为 CR 加 PR。

1.4 统计学方法

两组间的数据比较采用 *t* 检验, 个别药物不良反应采用确切概率。

2 结果

2.1 疗效

28 例患者中 CR 8 例, PR 15 例, NC/PD 4 例, 有效率(CR + PR) 为 82.1%。历史对照组为 COTP 方案 22 例患者中 CR 6 例, PR 11 例, NC/PD 4 例, 有效率(CR + PR) 为 77.3%。

2.2 不良反应

治疗组 28 例患者均骨髓抑制, 白细胞下降 [$(0.5 \sim 3.3) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$], 经 G-CSF $150 \mu\text{g} \cdot \text{d}^{-1}$, 治疗 2~5 d, 白细胞上升, 8 例患者合并感染, 其中 1 例因经济原因放弃后, 余 7 例经积极抗炎得到控制。脱发 5 例, 轻度口腔溃疡 3 例, 肝功能转氨酶升高 5 例, 胃肠道反应有 11 例, 声音嘶哑 1 例, 心

电图 ST 段改变 2 例, 肾功能肌酐升高 2 例。无一例出现明显的手脚麻木等周围神经毒性表现。COTP 方案对照组 8 例患者合并感染, 皆经积极抗炎得到控制。脱发 3 例, 轻度口腔溃疡 3 例, 肝功能转氨酶升高 8 例, 胃肠道反应有 11 例, 声音嘶哑 2 例, 心电图 ST 段改变 3 例, 肾功能肌酐升高 2 例, 出现明显的手脚麻木周围神经毒性表现者 4 例。

3 讨论

1976 年联合阿霉素 ADM, 长春新碱 VCR, 环磷酰胺 CTX 和泼尼松 PDN(CHOP) 方案被引入非霍奇金淋巴瘤的治疗, 临床证明 CHOP 方案是一种低毒性有效方案, 但患者长期生存率尚不够理想, 人们又在 CHOP 方案基础上增加新的药物, 但不能显示更多好处。近 30 年来, CHOP 一直是该类型的标准治疗方案, 特别是 1993 年美国 Fisher 等报道的多中心前瞻性随机对照结果表明^[2], 第一代方案 CHOP 的生存率, 与第二、第三代方案 m-BACOD、ProMACE-CytaBOM、MACOPB 相似, 从而进一步确立了 CHOP 为治疗 DLBCL 金标准的地位, 其 5 年生存率在 40% 左右。作为化疗敏感的恶性淋巴瘤, 由于 CHOP 方案有相当多的神经和心脏毒性等不良反应引起相当部分病例后继化疗失败。

VDS 为半合成的长春碱衍生物, 是一种周期特异性药物, 作用主要作用为抑制增殖细胞纺锤体形成, 使细胞停止有丝分裂中期(M 期)致细胞死亡。抗癌谱广, 是一种有效的抗癌药, 与 VCR 无明显交叉耐药性^[3], 其抗肿瘤作用较 VCR, VLB 皆强, 较低剂量的作用为长春新碱的 3 倍, 为长春碱的 10 倍, 近年来被有效用于多种肿瘤的治疗^[4]。文献报道^[5] VDS 神经毒性较 VCR 明显为弱。我科在传统 CHOP 方案的基础上将 VDS 取代 VCR, 结果表明未见明显周围神经毒性表现, 与 VCR 历史对照组有统计学差异(确切概率 $P = 0.032 < 0.05$), 表明 VDS 较 VCR 在神经毒性方面有显著性优势。同时还观察到治疗中出现了文献报道过的白细胞下降、感染、肝肾功能受损、胃肠道反应、口腔溃疡等情况^[5], 但与 VCR 历史对照组比较无统计学差异(确切概率 $P > 0.05$)。由于观察时间短, 未能观察长时间应用的不良反应^[6]。

非霍奇金淋巴瘤复发的原因有肿瘤细胞的多药耐药及化学药物的不良反应限制了药物的使用, 国内外学者遂在药物更新和药物使用等方面做了许多有益的探讨。药动学研究发现低浓度持续静脉滴注 ADM, 肿瘤细胞内药物有效浓度时间曲线高于高浓度静脉推注。La 等^[7] 研究认为药物持续暴露可能导致 D-gp 的三磷酸苷耗竭, 使细胞内药物外溢减少, 从而提高细胞内药物浓度, 起到增强抗肿瘤的作用。近年来, 已有国内外作者采用持续输注 ADM, VCR 联合 CTX、泼尼松方案治疗难治及复发性 NHL, 有效率有所提高^[8]。我科换用同类药物 VDS, THP 持续泵入治疗本组 28 例 NHL 患者, 取得了较好疗效, 尽管出现骨髓抑制等不良反应, 但经加强支持治疗, 防止了致命的并发症, 提高了生活质量, 延长了生存期。将此方法与过去我科常规方法 22 例患者作对照, 有效率提高(观察组 82.1% > 对照组 77.3%), 但

在统计学上 ($P > 0.05$) 无显著差异性, 考虑与患者年龄、条件、复发时间及病例数有关, 笔者将进一步更大规模和长时间的观察。

结合国内外文献报道及临床体会, 笔者认为 VDS, THP, CTX, DXM 联合非霍奇金淋巴瘤是一种有效、安全的方法。

REFERENCES

- [1] CHESON B D, HORNING S J, COIFFIER B, *et al.* Report of an international workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin's lymphomas. NCI Sponsored International Working Group [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17(4): 1244-1253.
- [2] FISHER R I, GAYNOR E R, 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.
- [3] TOSO C, LINDLEY C. Vinorelbine: a novel vinca alkaloid [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 1995, 52(12): 1287-1304.
- [4] VAN LUIJK I F, COENS C, VAN DER BURG M E, *et al.* Phase

II study of bleomycin, vindesine, mitomycin C and cisplatin (BEMP) in recurrent or disseminated squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 275-281.

- [5] BAYSSAS M, GOUVEIA J, DE VASSAL F, *et al.* Vindesine: a new vinca alkaloid. *Recent Results Cancer Res*, 1980, 74: 91-97.
- [6] MARC A, NICOLAS M, XAVIER L, *et al.* Second cancers and late toxicities after treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma with the ACVBP regimen a GELA cohort study on 2837 patients [J]. *Blood*, 2004, 103(4): 1222-1228.
- [7] LAI G M, CHEN Y N, MICRLEY L A, *et al.* P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines [J]. *Int Cancer*, 1991, 49(5): 696-703.
- [8] GORGUN A, HOWARDK, STEREN B, *et al.* Chemotherapy with etoposide, vincristine, doxorubicin, bolus cyclophosphamide, and oral prednisone in patients with refractory cutaneous T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 1999, 86(7): 1368-1376.

收稿日期: 2008-03-10