

· 临床研究 ·

吉西他滨联合地塞米松和顺铂方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效观察

李启英, 李代蓉[△], 项 颖

(重庆市肿瘤研究所肿瘤内科 400030)

摘要:目的 探讨吉西他滨联合地塞米松和顺铂(GDP 方案)治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效和安全性。方法 回顾性分析 2007 年 10 月至 2010 年 7 月该院收治的 25 例 NHL 患者的临床资料。结果 25 例患者中,完全缓解(CR)5 例(20.0%),部分缓解(PR)11 例(44.0%),总有效率为 64.0%,稳定(SD)4 例(16.0%),进展(PD)5 例(20.0%)。中位肿瘤进展时间(TTP)4.9 个月(3~28 个月),1 年生存率为 36%(9/25)。结论 GDP 是治疗复发或难治性 NHL 安全、有效的方案之一。

关键词:淋巴瘤,非霍奇金;复发;难治病;药物治疗,联合

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.14.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)14-1368-02

Clinical effective observation of gemcitabine combined with dexamethasone and cisplatin in treating relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma

Li Qiying, Li Dairong[△], Xiang Ying

(Department of Oncology, Chongqing Tumor Institute, Chongqing 400030, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy and safety of gemcitabine combined with dexamethasone and cisplatin (GDP) in treating relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** The clinical data in 25 patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma treated with GDP in our hospital from October 2007 to July 2010 were retrospectively analyzed. **Results** Among 25 cases, there were complete remission (CR) in 5 cases (20.0%), partial remission (PR) in 11 cases (44.0%), stable disease (SD) in 4 cases (16.0%) and progressive disease (PD) in 5 cases (20.0%), with the total effective rate of 64.0%. Median time to progression (TTP) was 4.9 months (3-28 months) and the one-year survival rate was 36% (9/25). **Conclusion** Gemcitabine combined with dexamethasone and cisplatin is one of safe and effective regimens in the treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma.

Key words: lymphoma, non-Hodgkin; recurrence; refractory diseases; drug therapy, combination

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一种常见的血液系统恶性肿瘤。对于复发性或难治性 NHL 目前尚无标准治疗方案。2007 年美国国家癌症综合网(national comprehensive cancer network, NCCN)指南将吉西他滨联合地塞米松和顺铂(GDP 方案)方案作为非霍奇金淋巴瘤的二线推荐方案^[1]。现将本院采用 GDP 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤 25 例的疗效报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 10 月至 2010 年 7 月本院收治的 NHL 患者 25 例,其中,男 17 例,女 8 例;年龄 21~65 岁,平均 46 岁;T 细胞来源 9 例,B 细胞来源 16 例。按 Ann Arbor 分期,II A 期 3 例,III A 期 5 例,III B 期 9 例,IV A 期 3 例,IV B 期 5 例。乳酸脱氢酶正常 6 例,升高 19 例。所有患者在接受 GDP 方案治疗前至少已接受过 1 种其他方案化疗。其中复发患者 16 例,难治性患者 9 例。所有患者 Karnofsky 评分均大于 60 分,化疗前检查白细胞大于 $4.0 \times 10^9/L$,血小板大于 $90 \times 10^9/L$,肝、肾功能及心电图基本正常,患者签署化疗知情同意书后,接受 GDP 方案治疗。

1.2 治疗方法 第 1~8 天给予患者吉西他滨 $1000 \text{ mg}/\text{m}^2$, 30 min 静脉滴注;第 1~4 天地塞米松 40 mg 静脉滴注;第 1~3 天顺铂 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注;化疗前常规予 5-羟色胺(5-hydroxyptamine, 5-HT)3 受体阻滞剂预防恶心等消化道反应。化疗 21 d 为 1 疗程,至少治疗 2 疗程。

1.3 疗效评价 患者均用 CT 检查评估疗效,按恶性淋巴瘤

的疗效评价标准,分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD),以 CR+PR 为有效。化疗不良反应评价参照美国国家癌症研究所(national cancer institute, NCI)抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应评价标准分为 0~IV 度^[2]。

2 结果

CR 5 例(20.0%), PR 11 例(44.0%),总有效率为 64.0%, SD 4 例(16.0%), PD 5 例(20.0%)。中位肿瘤进展时间(time to progression, TTP)4.9 个月(3~28 个月),1 年生存率 36%(9/25)。患者最长缓解期达 24 个月。不良反应主要表现为骨髓抑制和消化道反应(表 1)。

表 1 GDP 方案治疗难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤的毒性反应

毒性反应	I 度	II 度	III 度	IV 度	总发生率(%)
白细胞减少	8	7	5	3	92
中性粒细胞减少、发热	0	0	1	1	8
血小板减少	5	2	6	0	52
血红蛋白减少	5	3	1	0	36
恶心、呕吐	9	5	3	1	72
口腔炎	3	0	0	0	12
便秘	7	1	0	0	32
肝功能异常	4	1	0	0	20

[△] 通讯作者, Tel:13101235612; E-mail: lidairong@sohu.com。

3 讨 论

吉西他滨是一种阿糖胞苷类似物,属抗代谢类抗癌药,其进入人体后由脱氧胞嘧啶激酶活化,由胞嘧啶核苷脱氨酶代谢。其主要代谢产物在细胞内参入 DNA,还能作用于 G₁/S 期。还能抑制核苷酸还原酶,导致细胞内脱氧核苷三磷酸酯减少;并能抑制脱氧胞嘧啶脱氨酶,减少细胞内代谢物的降解,具有自我增效的作用。研究表明吉西他滨可以逆转 P-糖蛋白和多药耐药 (multi-drug resistance, MDR)-1 过表达产生 MDR^[3],而 MDR 的产生往往是一线化疗失败的主要原因之一。因具有较轻的不良反应及良好的化疗耐受性,已在众多实体瘤化疗中取得较好疗效。研究表明,吉西他滨和顺铂具有协同作用^[4]。顺铂是广谱、高效的抗癌药物,而地塞米松系糖皮质激素类药,具有抗炎、抗过敏及免疫抑制作用,对淋巴细胞白血病和淋巴瘤有溶淋巴作用,是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,在淋巴瘤的治疗中起着重要的作用。

吉西他滨联合顺铂、地塞米松在恶性淋巴瘤二线治疗中的作用现已得到肯定^[5-8]。Fossa 等^[5]应用吉西他滨单药治疗复发难治性 NHL 的有效率为 20%。2004 年 Crump 等^[6]报道了 GDP 方案治疗 51 例复发性或难治 NHL,其中 8 例获得 CR (16%),17 例 PR (33%),有效率为 49%,且不良反应轻。Arkenau 等^[7]报道用 GP 方案治疗 16 例外周 T 细胞复发性或难治性 NHL,有效率达 69%,中位 TTP 为 123 d。谢剑明等^[9]报道了 25 例难治性 DLBCL 患者,给予 GDP 方案治疗,获 CR 8 例,PR 10 例,有效率为 72%,中位 TTP 为 7.5 个月 (95% CI:7.17~7.82 个月)。国内范云等^[10]研究结果显示,24 例患者中完全缓解率 20.8%,总缓解率 58.3%;B 细胞 NHL 和 T 细胞 NHL 的缓解率分别为 57.1%和 60%,全组总 1 年生存率 41.7%。主要不良反应以白细胞减少、血小板减少及血红蛋白减少为主,非血液学不良反应较轻微,无治疗相关死亡病例。

本研究使用 GDP 方案治疗 25 例复发或难治性 NHL 患者,总治疗有效率达 64.0%,与国内外文献^[9-16]报道一致。本研究的有效率稍低,可能与入组患者的病理类型和 Ann Arbor 分期有关。88.0% (22/25) 的本组患者分期为 III 期和 IV 期,病期比较晚,且既往治疗效果欠佳。GDP 治疗中的主要不良反应是骨髓抑制和恶心、呕吐 (92%和 72%),其中骨髓抑制以白细胞和血小板减少为主,III~IV 度白细胞下降占 32% (8/25),III 度血小板下降占 24% (6/25),无 IV 度血小板减少,白细胞通常在化疗后的第 10~14 天降至最低,经粒细胞集落因子治疗后恢复正常,不影响下一疗程治疗;血小板减少者给予血小板生成素或白介素-2 治疗,无 1 例输血小板。25 例患者中,恶心、呕吐虽然占 72% (18/25),但是 III~IV 度恶心、呕吐则较少 16% (4/25),与化疗前后应用了高选择性 5-HT₃ 受体拮抗剂治疗有关,无 1 例因毒性反应而终止治疗。

本研究结果显示,GDP 是一安全、有效的治疗难治性或复发性非霍奇金淋巴瘤的方案,值得临床推广应用。

参考文献:

[1] NCCN 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南专家组. 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南 (中国版) [EB/OL]. 2007 (2008-06-11). [2011-12-05] <http://www.cncc.org>.

[2] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册 [M]. 5 版. 北京:人民卫

生出版社,2008.

- [3] Bergman AM, Pinedo HM, Talianidis I, et al. Increased sensitivity to gemcitabine of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein-overexpressing human cancer cell lines [J]. *Br J Cancer*, 2003, 88 (12): 1963-1970.
- [4] Peters GJ, Bergman AM, Ruiz van Haperen VW, et al. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo [J]. *Semin Oncol*, 1995, 22 (11): 72-79.
- [5] Fossa A, Santoro A, Hiddenman 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 (22): 3786-3792.
- [6] Crump M, Baetz T, Couban S, et al. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B-cell non-Hodgkin lymphoma: a phase II study by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC-CTG) [J]. *Cancer*, 2004, 101 (8): 1835-1842.
- [7] Arkenau HT, Chong G, Cunningham D, et al. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone for the treatment of patients with peripheral T-cell lymphoma: the Royal Marsden Hospital experience [J]. *Haematologica*, 2007, 92 (2): 271-272.
- [8] Aribi M, Mesli N, Remla N, et al. Gemcitabine and treatment of diffuse large B-cell lymphoma in relapsed or refractory elderly patients: a prospective randomized trial in Algeria [J]. *J Cancer Res Ther*, 2010, 6 (1): 41-46.
- [9] 谢剑明,郭晓红,曹梦苒,等. GDP 方案治疗难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15 (2): 150-152.
- [10] 范云,黄志煜,罗吕宏,等. GDP 方案治疗 24 例复发、耐药侵袭性非霍奇金淋巴瘤临床分析 [J]. *癌症*, 2008, 27 (11): 1222-1225.
- [11] 荣枫,刘勇,吕遐智,等. GDP 方案治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤临床分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19 (3): 543-545.
- [12] 吴巨峰,王华,黄昭前,等. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗复发性非霍奇金淋巴瘤 [J]. *广东医学*, 2011, 32 (13): 1758-1760.
- [13] 翟立广,马旭辉,李霞,等. GCP 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2011, 26 (2): 202-203.
- [14] 倪国华,吕真,袁锁娟. 吉西他滨联合顺铂加地塞米松治疗复发性或难治性非霍奇金淋巴瘤 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2008, 13 (10): 920-922.
- [15] 古力克孜·吾守尔,杨顺娥,闻淑娟. 吉西他滨联合奥沙利铂和地塞米松治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤 [J]. *新疆医科大学学报*, 2009, 32 (8): 1037-1040.
- [16] 窦红菊,邹丽芳,汪雷,等. GCD 方案治疗难治或复发性非霍奇金淋巴瘤疗效分析 [J]. *肿瘤防治研究*, 2008, 35 (8): 603-604.