

· 老年人血液疾病专栏 ·

GDP节拍方案对老年复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤的临床效果分析

王 浩, 刘 锋, 刘秋艳, 谢 佳, 宋艳萍*

(西安市中心医院西安市血液病研究所, 西安 710003)

【摘要】目的 探讨吉西他滨、地塞米松联合顺铂(GDP)节拍化疗方案对老年复发性及难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床效果及不良反应。**方法** 选择2012年1月至2015年1月西安市中心医院血液科收治的老年复发性及难治性NHL患者18例,明确诊断后采用GDP节拍化疗方案进行治疗,治疗后对临床疗效、不良反应进行评估。**结果** B细胞NHL患者中完全缓解(CR)3例、部分缓解(PR)2例,T细胞NHL患者CR 3例、PR 1例,总有效率(ORR)为50%,治疗过程中无治疗相关死亡。根据WHO制定的化疗药物毒副反应评价标准,患者治疗后主要不良反应主要集中在0~I级,IV级并未发生,肝肾毒性轻微。发生不良反应主要为骨髓抑制及胃肠道反应,未发生明显的神经毒性及心脏毒性。**结论** GDP节拍化疗方案是治疗老年复发性及难治性NHL的有效方案,具有更低的化疗毒副作用的发生,值得进一步推广。

【关键词】 节拍化疗; 非霍奇金淋巴瘤; GDP方案

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.11.188

Efficacy of GDP metronomic chemotherapy for relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma in the elderly

WANG Hao, LIU Feng, LIU Qiu-Yan, XIE Jia, SONG Yan-Ping*

(Xi'an Institute of Hematology, Xi'an Central Hospital, Xi'an 710003, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and side effects of metronomic chemotherapy of gemcitabine, dexamethasone and cisplatin (GDP) for elderly relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** Eighteen elderly patients with identified relapsed and refractory NHL admitted in our institute from January 2012 to January 2015 were enrolled in this study. They were all treated by GDP metronomic chemotherapy. Clinical efficacy and adverse reactions were evaluated. **Results** For the patients with B-cell NHL, there were 3 cases obtaining complete remission (CR), and 2 cases of partial remission (PR), and for those with T cell NHL, there were 3 cases of CR and 1 case of PR. The total effective rate of the cohort was 50%, and no treatment-related deaths were found during follow-up. According to the evaluation criteria for chemotherapy toxicity established by WHO, the major adverse reactions were mainly concentrated in 0-I degree, no IV degree was seen, and the liver and kidney toxicity was mild. The main side effects were myelosuppression as well as gastrointestinal reactions. No obvious neurotoxicity and cardiotoxicity occurred. **Conclusion** GDP metronomic chemotherapy is effective in the treatment of elderly relapsed and refractory NHL, which has a lower incidence of side effects and worthy of further promotion.

【Key words】 metronomic chemotherapy; non-Hodgkin's lymphoma; gemcitabine, dexamethasone and cisplatin

Corresponding author: SONG Yan-Ping, E-mail: xjtusyp@163.com

近年来,非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)发病率呈现逐渐增高趋势,在所有病理类型中弥漫大B细胞淋巴瘤占全部NHL的30%~40%,是目前发病率增长速度最快的恶性肿瘤^[1]。尽管NHL治疗已经进入靶向时代,治疗效果较以前有了巨大进步,但部分患者最终会出现复发、难治及耐药。吉西他滨、地塞米松联合顺铂

(gemcitabine, dexamethasone, cisplatin, GDP)的化疗方案对治疗失败的NHL患者显示出了约50%的反应率,但老年患者很多难以耐受严重不良反应^[2]。近年来,节拍化疗(metronomic chemotherapy)理念受到广泛关注,即采用常规药物剂量的1/10~1/3,通过增加给药次数,可以达到较好的治疗效果且有可能减轻患者化疗副作用^[3],尤其

对于老年患者具有较大的优势^[4]。西安市中心医院血液科收治的老年复发性及难治性NHL患者采用该方案进行化疗,取得较好的效果,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2012年1月至2015年1月我院收治的18例复发和难治性NHL患者为研究对象,男性患者11例,女性患者7例,年龄61~77(69.5±8.6)岁。所有入选患者均经病理及免疫组织化学染色明确诊断,其中弥漫性大B细胞淋巴瘤10例,前体T细胞淋巴瘤5例、外周T细胞淋巴瘤3例。入选患者均曾接受CHOP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱,泼尼松)方案化疗,其中8例弥漫大B细胞淋巴瘤患者曾接受R(利妥昔单抗)-CHOP方案治疗,难治性患者5例,经该方案化疗2个周期后病情进展;复发性患者13例,化疗4个周期,病情缓解后复发。根据肿瘤TNM分期标准诊断,Ⅱ期4例,Ⅲ期11例,Ⅳ期3例。

1.2 治疗方案

吉西他滨200mg,静脉滴注,隔日1次,连续治疗14d;顺铂10mg,静脉滴注,隔日1次,连续治疗14d;地塞米松2.5mg,静脉滴注,2次/d,连续治疗14d;每3周为1个治疗周期,2个周期后进行疗效评价。化疗前后充分评估患者血常规、肝肾功能、血乳酸脱氢酶水平,根据情况在化疗前抑制胃酸分泌减轻胃肠道反应,并根据骨髓抑制情况给予粒细胞集落刺激因子、IL-11等进行对症处理。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评价 每例患者化疗前均进行生化、超声、CT、MRI影像检查,2周期化疗后复查影像学检查评价疗效,按照恶性淋巴瘤的Cheson疗效判定标准^[5]。(1)完全缓解(complete remission, CR):治疗前出现的所有可监测病灶及疾病相关症状消失,即肿大淋巴结恢复正常;受累肝脾恢复正常大小,肝脾内结节

消失;骨髓像恢复正常。(2)部分缓解(partial remission, PR):6个最大淋巴结的最大直径乘积之和(sum of the products of the greatest diameters, SPD)缩小≥50%,肝脾病灶的SPD缩小≥50%,其他病灶、肝脾无增大,无新发病灶。(3)疾病复发或者疾病进展(progressive disease, PD):出现任何径线>1.5cm的新病灶,或多个病灶SPD增大≥50%,或治疗前短径>1cm的单病灶的最大径增大≥50%。(4)疾病稳定(stable disease, SD):未达CR、PR或PD。

1.3.2 化疗毒副作用 根据WHO制定的化疗药物毒副反应评价标准,分为0~Ⅳ级,0级为最轻,Ⅳ级为最严重。

2 结果

2.1 临床疗效

对18例老年患者进行疗效评价:10例B细胞NHL患者CR 3例(30.0%),PR 2例(20.0%),SD 4例(40.0%),PD 1例(10.0%);8例T细胞NHL患者CR 3例(37.5%),PR 1例(12.5%),SD 2例(25.0%),PD 2例(25.0%)。总有效率为50.0%。治疗过程中无治疗相关性死亡。

2.2 化疗毒副作用

18例患者治疗后主要不良反应为骨髓抑制以及胃肠道反应,主要表现为中性粒细胞减少、血小板减少及贫血、恶性呕吐等,主要集中在0级及Ⅰ级,未发生Ⅳ级。该方案肝肾毒性轻微,未发生明显的神经毒性及心脏毒性(表1)。

3 讨论

NHL是血液系统中发病率最高的实体肿瘤之一,随着新药尤其是利妥昔单抗类药物、放射免疫治疗(radioimmunotherapy, RIT)等技术手段的不断出现,NHL预后已较以往改善,但仍有近50%患者接受CHOP、R-CHOP类一线化疗方案后无法缓解,归入难治性病例。即使曾接受利妥昔单抗治疗

表1 毒副作用分析
Table 1 Analysis of the toxic side effects

[n(%)]

Item	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Neutropenia	4 (22.2)	9 (50.0)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
Thrombocytopenia	3 (16.7)	8 (44.4)	5 (27.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
Anemia	4 (22.2)	7 (38.9)	5 (27.8)	2 (11.1)	0 (0.0)
Nausea and emesis	4 (22.2)	9 (50.0)	4 (22.2)	1 (5.6)	0 (0.0)
Hypohepatia	17 (94.4)	1 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Renal dysfunction	16 (88.9)	2 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Peripheral neurotoxicity	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Cardiotoxicity	18 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

的弥漫性大B细胞淋巴瘤,复发后仍缓解率低,转而接受GDP等新方案化疗^[6]。老年人群在该类患者中所占比例较高,老年患者机体实质脏器多萎缩伴功能减退,对化疗的耐受能力较差,因而很多患者由于无法完成规范治疗导致疾病的进展。

1971年Folkman首次提出抑制肿瘤血管新生可以抑制肿瘤组织持续生长转移的假说,加拿大多伦多大学Kerbel在2002年提出节拍化疗,其实质就是抗肿瘤血管生成,也叫抗肿瘤血管生成化疗(anti-angiogenesis chemotherapy),采用剂量约为常规剂量的1/10~1/3,可抑制肿瘤内活化的血管内皮细胞^[7],通过持续抑制肿瘤内血管的增生,使肿瘤细胞失去营养来源,尤其对于体质虚弱及常规化疗无效的患者,可取得满意的疗效^[8]。节拍化疗是低剂量、短间歇、频繁密集给药^[8],与传统的高剂量冲击式化疗相比,节拍化疗具有肿瘤细胞毒效应,可促进肿瘤血管内皮细胞凋亡,杀灭循环血的内皮祖细胞,不良反应轻微^[9]。近年来GDP化疗方案对治疗失败的NHL患者显示出了约50%的反应率^[10],但目前尚缺乏对GDP节拍方案用于老年复发性及难治性NHL的相关研究。

由本研究可以看出,采用GDP节拍化疗的ORR为50%,且不良反应相对轻微,骨髓抑制主要集中在0级及I级,未发生IV级,未发生明显的神经毒性及心脏毒性。GDP化疗方案的选取主要是基于避免与一线NHL治疗方案交叉耐药,并考虑到累积的蒽环类所致心脏毒性。传统多采用最大耐受剂量(maximum tolerated dose, MTD)化疗,即给予一种或多种最大耐受剂量的细胞毒药物,以达到最大程度杀灭肿瘤细胞的目的^[11]。采用小剂量化疗药物较频繁的节拍化疗给药,化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用机制与常规化疗方式不同,节拍化疗通过抗肿瘤血管生成作用从而改变了传统用药的作用靶点,能够有效作用于对传统化疗无效的肿瘤。另一方面,相对于常规化疗,节拍化疗还可激活免疫反应,从而调动患者自身免疫功能,有效发挥抗肿瘤效应。与常规化疗方案相比,节拍化疗有较多的优势:对肿瘤间质细胞有作用^[12],也可对肿瘤细胞发生有效的杀伤作用;可增强抗肿瘤血管生成和促进凋亡活性;多次化疗可避免获得性抗药性的发生,较少的用药量是副作用和毒性较低的基础^[13]。

综上所述,GDP节拍化疗方案是治疗老年复发性及难治性NHL的有效方案,相较于常规化疗方案具有更低的化疗毒副作用。为优化老年复发性及难治性NHL的治疗,有必要做进一步研究,以明确采用该方案对患者远期生存率的影响。

【参考文献】

- [1] Izraelski J. Concussions in the NHL: a narrative review of the literature[J]. J Can Chiropr Assoc, 2014, 58(4): 346-352.
- [2] Kontny U, Oschlies I, Woessmann W, *et al.* Non-anaplastic peripheral T-cell lymphoma in children and adolescents—a retrospective analysis of the NHL-BFM study group[J]. Br J Haematol, 2015, 168(6): 835-844.
- [3] Pasquier E, Kavallaris M, André N. Metronomic chemotherapy: new rationale for new directions[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(8): 455-465.
- [4] Alagizy HA, Shehata MA, Hashem TA, *et al.* Metronomic capecitabine as extended adjuvant chemotherapy in women with triple negative breast cancer[J]. Hematol Oncol Stem Cell Ther, 2015, 8(1): 22-27.
- [5] Cheson BD, Horning SJ, 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.
- [6] Maiti R. Metronomic chemotherapy[J]. J Pharmacol Pharmacother, 2014, 5(3): 186-192.
- [7] Spugnini EP, Buglioni S, Carocci F, *et al.* High dose lansoprazole combined with metronomic chemotherapy: a phase I / II study in companion animals with spontaneously occurring tumors[J]. J Transl Med, 2014, 12(2): 225-231.
- [8] Kivrak SD, Mutlu H, Karakurt EM, *et al.* Metronomic maintenance chemotherapy in patients presenting with paraneoplastic autoimmune hepatitis with recurrent thymic carcinoma[J]. J Oncol Pharm Pract, 2014, 17(6): 562-574.
- [9] Digkila A, Voutsadakis IA. Combinations of vascular endothelial growth factor pathway inhibitors with metronomic chemotherapy: rational and current status[J]. World J Exp Med, 2014, 4(4): 58-67.
- [10] Ng M, Waters J, Cunningham D. Gemcitabine, cisplatin and methylprednisolone (GEM-P) is an effective salvage regimen in patients with relapsed and refractory lymphoma[J]. Br J Cancer, 2005, 92(8): 1352-1357.
- [11] Crump M, Baetz T, Couban S. Gemcitabine, dexamethasone, and cisplatin in patients with recurrent or refractory aggressive histology B cell non-Hodgkin's lymphoma: a phase II study by the National Cancer Institute of Clinical Trials Group (NCIC-CTG)[J]. Br J Cancer, 2004, 101(8): 1835-1842.
- [12] Scharovsky OG, Mainetti LE, Rozados VR. Metronomic chemotherapy: changing the paradigm that more is better[J]. Curr Oncol, 2009, 16(2): 7-15.
- [13] Lopez AD, Gallardo F, Sanchez-Gonzalez B, *et al.* Metronomic chemotherapy for advanced and refractory cutaneous T-cell lymphoma treatment[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014, 32(4): 406-413.

(编辑: 刘子琪)