

IEVD 方案治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤 32 例疗效分析

彭春芳, 孙贵银[△], 向德兵, 吴华英, 巩 茜, 曾健梅, 陈江艳(重庆市江津区中心医院肿瘤科 402260)

【摘要】 目的 探讨用异环磷酰胺(IFO,D)、足叶乙甙(VP-16,E)、长春地辛(VDS,V)、地塞米松(DXM,D)组成的 IEVD 方案治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效和不良反应。**方法** 32 例经 CHOP 方案治疗失败的患者予 IEVD 方案治疗, IFO 1.2 g·m⁻²·d⁻¹, 静脉滴注, d1~5, IFO 后配合美司那每次 400 mg, 0 h、4 h、8 h 静脉推注 3 次; VP-16 80 mg·m⁻²·d⁻¹, 静脉滴注, d1~3; VDS 3 mg·m⁻²·d⁻¹, 静脉注射, d1, 8; DXM 20 mg/d, 静脉滴注, d1~5, 平均每 28 天为 1 周期, 化疗 2 个周期后进行疗效评价, 有效者继续化疗 4 个周期, 无效者更改治疗方案。**结果** 32 例患者接受 IEVD 方案化疗, 完全缓解(CR)10 例, 未经确认的完全缓解(CRu)2 例, 部分缓解(PR)9 例, 总有效率 65.6%, 中位缓解期为 8 个月, 1 年生存率 78.1%(25/32), 不良反应主要为骨髓抑制、恶心呕吐和脱发。**结论** IEVD 方案是治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的有效方案, 不良反应可耐受。

【关键词】 复发和难治性非霍奇金淋巴瘤; 异环磷酰胺; 足叶乙甙; 长春地辛; 地塞米松

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.016 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0179-03

Analysis on effect of IEVD regimen for treating 32 cases of recurrent and refractory non-Hodgkin's lymphoma PENG Chun-fang, SUN Gui-yin[△], XIANG De-bing, WU Hua-ying, GONG Qian, ZENG Jian-mei, CHEN Jiang-yan (Department of Oncology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and adverse reactions of IEVD regimen composed of ifosfamide (IFO,D), etoposide (VP-16,E), vindesine (VDS,V), dexamethasone (DXM,D) in treating recurrent and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). **Methods** 32 cases of NHL with failure by CHOP regimen were given with IEVD regimen, IFO 1.2 g·m⁻²·d⁻¹, by intravenous drip on 1—5 d, then combined with mesna 400 mg by intravenous injection for 3 times at 0, 4, 8 h; VP-16 80 mg·m⁻²·d⁻¹, by intravenous drip on 1—3 d; VDS 3 mg·m⁻²·d⁻¹, by intravenous injection on 1, 8 d; DXM 20 mg/d, by intravenous drip on 1—5 d, with 28 d as one circle. The efficacy was evaluated after 2 treatment circles. The effective patients were continuously treated for 4 cycles of chemotherapy, and the ineffective patients were treated with regimens else. **Results** In 32 cases treated by IEVD regimen, 10 cases were complete remission (CR), 2 cases were complete remission unconfirmed (CRu), 9 cases were partial remission (PR), with the total effective rate of 65.6%. The median duration of remission was 8 months, and the 1-year survival rate was 78.1% (25/32). The adverse reactions were mainly myelosuppression, nausea, vomiting and hair loss. **Conclusion** The IEVD regimen is an effective regimen in the treatment of recurrent and refractory NHL with tolerable adverse reactions.

【Key words】 recurrent and refractory non-Hodgkin's lymphoma; chemotherapy; ifosfamide; etoposide; vindesine; dexamethasone

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是造血系统最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和病死率在我国呈逐年增长趋势,CHOP 方案是联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松对肿瘤细胞进行化学治疗^[1],是治疗 NHL 的经典化疗方案,尽管临床缓解率较高,但仍有约一半的患者会出现耐药、复发。肿瘤复发或对常规药物耐药是 NHL 治疗失败的主要原因。为了克服经典的 CHOP 方案治疗 NHL 带来的治疗失败,国内外学者常采用二线方案进行解救治疗,并取得了一定的效果,但针对复发和难治性 NHL 目前仍无标准治疗方案。本院 2010 年 6 月至 2012 年 12 月应用 IEVD 方案治疗 32 例用经典 CHOP 方案化疗后复发和难治性 NHL,取得了较好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 6 月至 2012 年 12 月在本院治疗的用经典 CHOP 方案化疗后复发和难治性 NHL 患者 32 例,其中男 19 例,女 13 例;年龄 24~72 岁,平均 54.6 岁。全部病例均有明确的病理学诊断。按 WHO(2008)淋巴瘤分类

标准,B 淋巴细胞型 24 例,T 淋巴细胞型 8 例;病理分型为弥漫大 B 细胞淋巴瘤 17 例,间变大细胞淋巴瘤 6 例,NK/T 淋巴瘤 3 例,滤泡性淋巴瘤 4 例,套细胞淋巴瘤 2 例;按 An Arbor 分期标准分期:ⅡB 期 7 例,ⅢA 期 14 例,ⅢB 期 6 例,Ⅳ期 5 例。12 例难治者均为初治病例,经 CHOP 方案化疗 3 个周期未能达到部分缓解(PR),20 例复发病例均化疗达到完全缓解(CR)后在最短 3 个月、最长 3 年 6 个月(平均 20.6 个月)复发。全部病例有临床、X 线、B 超和(或)CT 扫描、MRI 等疗效观察指标。治疗前血常规及肝、肾功能等检查无明显异常,心电图检查正常,用药前 1 个月内未进行过化疗和放射治疗。全组病例 Karnofsky 评分均不小于 60 分,预期生存时间超过 3 个月。

1.2 复发性和难治性 NHL 诊断标准^[2] 复发性 NHL 的确定标准:淋巴瘤在一线化学治疗方案治疗达完全缓解至少 1 个月复发者。难治性 NHL 的确定标准:(1)在治疗的任何时间不能达到完全缓解;(2)在治疗过程中达到部分缓解时疾病

进展;(3)达完全缓解后 1 个月内复发者。

1.3 治疗方法 异环磷酰胺(IFO)1.2 g·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,d1~5,配合美司那(mesna)每次 400 mg/次(IFO 后 0、4、8 h 各静脉注射一次);足叶乙甙(VP-16)80 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉滴注,d1~3;长春地辛(VDS)3 mg·m⁻²·d⁻¹,静脉注射,d1,8;地塞米松(DXM)20 mg/d,静脉滴注,d1~5,平均每 4 周为 1 个周期,连续用药 2 个周期评价疗效,如果获得病情缓解,则继续化疗 4 个周期,无效者更改治疗方案。化疗期间常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂(如盐酸格拉司琼、托烷司琼等)预防胃肠道反应;治疗过程中白细胞明显减少者应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗;血小板降低者,应用白细胞介素-11 治疗;若血小板低于 20×10⁹/L 或有出血倾向时,应用止血药物,必要时输注单采血小板悬液。化疗期间常规行心电图监测,治疗期间每周查血常规 2 次,每周期查心电图、肝肾功能各一次。

1.4 疗效及不良反应判断标准 临床疗效评价参照 1999 年国际工作组淋巴瘤疗效标准^[3],包括 CR、未经确认的完全缓解(CRu)、PR、稳定(SD)和进展(PD)。总有效率=[(CR+CRu+PR)病例数/总病例数]×100%。不良反应按照 WHO 抗癌药不良反应标准分为 0 度(无),I 度(轻度),II 度(中度),III 度(重度),IV 度(极重度)^[4]。

2 结果

2.1 治疗效果 32 例患者中 CR 10 例(31.2%),CRu 2 例(6.3%),PR 9 例(28.1%),SD 9 例(28.1%),PD 2 例(6.3%),总有效率 65.6%;21 例治疗有效的患者中,缓解期 2~25 个月,中位缓解期为 8 个月,1 年生存率 78.1%(25/32)。

2.2 不良反应 IEVD 方案治疗复发和难治性 NHL 的主要不良反应是骨髓抑制、胃肠道的反应和脱发。白细胞减少 29 例(90.6%),其中 III~IV 度 17 例(53.1%);血小板减少 13 例(40.6%),其中 III~IV 度 6 例(18.75%);血红蛋白减少 9 例(28.1%),其中 III~IV 度 3 例(9.4%);恶心呕吐 15 例(46.9%),多为 I~II 度,无 IV 度反应;脱发发生率为 100%,其中 III~IV 度 23 例(71.88%)。少数有头晕、肝功能轻度异常、肾功能轻度异常,无一例血尿。上述这些不良反应在给予针对性治疗后症状和体征均消失,无因此导致死亡者。

3 讨论

在 NHL 的治疗中,化疗是重要的治疗方法之一。20 世纪 70 年代中期,由于 CHOP 方案治疗 NHL 能够获得较高的完全缓解率以及较高的长时间无病生存率,此方案被广泛用于对 NHL 患者的治疗,并作为一线治疗方案用于临床治疗。但是 CHOP 方案只能使 50%~60% 的 NHL 患者能够获得完全缓解^[5],而且 CHOP 方案也仅能治愈 30%~40% 的患者。因此,NHL 是一组初治缓解率高、但易复发的恶性肿瘤。淋巴瘤复发难治的根源主要为耐药,其中又可分为初始耐药和继发性耐药,肿瘤耐药的分子机制很复杂,包括靶基因突变、靶基因扩增、DNA 损伤修复能力增强、药物进入肿瘤细胞内浓度减少等。研究显示,复发难治性 NHL 采用 CHOP 方案治疗的 CR 仅为 5%~10%^[6],以 CHOP 或类 CHOP 方案治疗无效的 NHL 患者绝大部分是因原发性耐药或疾病复发进展致继发性耐药而最终治疗无效死亡。因此,寻找避免交叉耐药的二线解救方案就显得特别重要。

目前对于复发难治性 NHL 的治疗国内外尚无标准的解救方案,治疗策略主要通过与一线标准治疗方案 CHOP 无交叉耐药的二线方案、持续小剂量化疗以延长药物作用时间、改变用药方法和途径、缩短化疗周期、提高化疗剂量或大剂量化

疗加造血干细胞移植治疗、免疫治疗和免疫化疗、放化疗联合应用等。其中,大剂量化疗加造血干细胞移植治疗,以及嵌合型抗 CD20 单抗靶向抗肿瘤作用的免疫治疗(利妥昔单抗)和免疫化疗(利妥昔单抗加化疗)能显著提高复发和难治性 NHL 的疗效。但由于药物使用的适应证、医疗条件及费用等原因,很大程度上限制其在临床上的应用。二线挽救方案设计的重要理论基础之一就是避免交叉耐药。国内外学者对此已进行了较多的研究,目前常用的二线解救药物有异环磷酰胺、米托蒽醌、足叶乙甙、顺铂、大剂量阿糖胞苷、大剂量甲氨蝶呤等,常见联合化疗方案有:DHAP、DICE、MINE-ESHAP、ICE、EP-OCH 等,但总体来说完全缓解率在 20%~50%,总有效率在 50%~85%^[7]。

本组 32 例复发和难治性 NHL 患者采用 IEVD 方案化疗结果显示,CR+CRu 12 例(37.5%),PR 9 例(28.1%),总有效率 65.6%,与上述文献报道结果相近。

IFO 为环磷酰胺的异构体,其抑瘤活性高于环磷酰胺,对人体多种肿瘤有良好效果,与环磷酰胺有不完全交叉耐药,对环磷酰胺耐药的肿瘤对异环磷酰胺也有一定疗效^[8]。IFO 较环磷酰胺有更强的抗肿瘤作用,表现在其药代动力学与环磷酰胺有所不同。IFO 在体内经酶的作用而活化,其代谢产物 4-羟基 IFO 抗癌作用较 4-羟基环磷酰胺强,同时因血浆半衰期长,激活的 IFO 烷化活性在血浆中存留更久。文献报道 IFO 单药治疗 NHL 总缓解率可达 57%,对一线 CHOP 方案化疗失败的 NHL,应用 IFO、VP-16、MTX 治疗,总有效率为 54%,CR 23%^[9],疗效肯定,目前 IFO 常用于淋巴瘤的挽救治疗中。

VP-16 是一种半合成的鬼臼毒衍生物,属细胞周期特异性药物,通过阻断 DNA 拓扑异构酶 II 的活性,导致 DNA 断裂,同时影响 DNA 的修复,抑制有丝分裂,使细胞分裂停止于晚 S 期或早 G₂ 期,是一种具有抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡双重抗肿瘤作用的药物^[10],是治疗肺癌和恶性淋巴瘤有效的药物,其中对淋巴瘤单药有效率可达 36%。DXM 属长效糖皮质激素,是细胞周期非特异性药物,对淋巴细胞性白血病及淋巴瘤具有溶淋作用,其作用主要为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 NHL 的治疗中起着重要的作用^[11]。同时,DXM 杀伤淋巴细胞的作用明显强于泼尼松,可用于泼尼松治疗失败后淋巴瘤的选择^[12]。有研究表明连续应用 VP-16 和 DXM 可以逆转由多药耐药基因过表达产生的耐药现象^[13]。

VDS 是将长春碱 Vindolin 环 17 位上去掉 1 个乙酰基,16 位上以氨基甲酰化得到的半合成衍生物,是一种细胞周期特异性药物,其抗肿瘤作用靶点为微管,主要与细胞内微管蛋白结合,阻止其聚合,进而影响微管装配和纺锤丝形成,从而通过阻滞微管蛋白聚合形成微管和诱导微管解聚,使细胞生长停止于有丝分裂中期(M 期),起到阻止肿瘤细胞增殖的作用。VDS 对小鼠 P388 白血病、Gandner 淋巴瘤、Ridgeway 成骨肉瘤和 CA755 乳腺癌的抑制作用与长春新碱相当,且与长春新碱之间无交叉耐药^[14],长春新碱可引起明显的神经毒性,而 VDS 的神经毒性只有长春新碱的二分之一。由此可见,VDS 是一种抗癌谱广,对恶性淋巴瘤有相当疗效,特别是在长春新碱由于神经系统毒性不能使用时可作为二线药物。以此组成 IEVD 联合方案对复发和难治性 NHL 有较好的效果,而且随访分析发现,中位缓解期及一年生存率均达到了较高水平。

不良反应方面主要是骨髓抑制引起的血液学毒性、胃肠道反应和脱发,全组无化疗相关的死亡发生。IEVD 方案中 IFO、

VP-16 及 VDS 均可出现不同程度的骨髓抑制,此三药组合不良反应方面,剂量限制性毒性为骨髓抑制,尽管 IFO 的毒性因分次给药而降低,但三药联用血液学毒性还是较明显,其中,白细胞减少率 90.6%,Ⅲ~Ⅳ度发生率 53.1%,血小板、血红蛋白减少率分别为 40.6%和 28.1%,并以 I~Ⅱ度多见,对于Ⅱ度以上白细胞减少者及时应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)升粒细胞治疗,对伴有粒细胞减少性感染者,给予抗生素治疗,对于既往行多程化疗、骨髓耐受性下降、骨髓储备功能下降者,为保护骨髓、缩短粒细胞恢复时间及有利于下一周期化疗按时进行,于化疗后 48 h 予以 G-CSF 保驾治疗,血小板低于 $20\times 10^9/L$ 或有出血倾向时,应用止血药物,重组人白细胞介素-11 升血小板治疗,必要时输注单采血小板悬液,Ⅲ~Ⅳ度贫血者输注红细胞悬液或重组人促红素注射液(rhEPO)予以纠正,经积极治疗后所有患者均安全度过骨髓抑制期。非血液学不良反应方面,恶心呕吐发生率占 46.9%,大多为 I~Ⅱ度,与本组化疗前后常规应用 5-HT₃ 受体拮抗剂如盐酸格拉司琼、托烷司琼等对症治疗有关。脱发发生率为 100%,其中Ⅲ~Ⅳ度发生率为 71.88%,少数有头晕、肝功能轻度异常、肾功能轻度异常,常规应用尿路保护剂 Mesna,无一例因 IFO 的丙烯醛代谢物引起出血性膀胱炎。

综上所述,目前对复发和难治性 NHL 的治疗还没有标准的解救方案,本文用 IEVD 方案治疗复发和难治性 NHL 患者近期疗效确切,尽管本方案骨髓抑制较重,但只要应用该方案时注意观察血象变化,及时采取干预措施,都能安全渡过危险期,因此,其不良反应可以耐受,是治疗复发和难治性 NHL 较好的二线解救方案,值得临床进一步推广应用。其远期疗效有待进一步随访观察。

参考文献

[1] 卢萍,宋容,吴立翔,等. 188 例非霍杰金淋巴瘤化疗前后骨髓象变化分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(17):2124-2127.

[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 2 版. 北京:科学出版社,1998:349-360.

[3] Cheson BD,Horning SJ,Coiffer B,et al. Report of an in-

ternational workshop to standardize response criteria for non-Hodgkin lymphoma[J]. J Clin Oncol,1999,17(4):1244-1253.

[4] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:994-997.

[5] 吕涛,郭淑利,徐晓燕. GDP 方案治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤临床疗效观察[J]. 中国医学工程,2013,21(4):62-63.

[6] 郝杰,李雪莲,李良群,等. MINE 与 ICE 方案治疗复发难治性淋巴瘤的疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2012,27(1):61-63.

[7] 唐文,罗勇忠. 复发性非霍奇金淋巴瘤应用 IEBP 治疗 35 例疗效观察[J]. 中国当代医药,2011,18(34):23-24.

[8] 朱尊民,周剑峰,袁晓莉. IVAG 方案治疗难治性复发性非霍奇金淋巴瘤 27 例近期疗效观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(1):98-99.

[9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2009:237.

[10] 韩锐. 肿瘤化疗的临床药理学[M]//张天泽,徐光炜. 肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社,1996:661-711.

[11] 李启英,李代蓉,项颖. 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[J]. 重庆医学,2012,41(14):1368-1369.

[12] 苏智祥,于滨,张燕军. MMAD 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. 海南医学,2012,23(15):60-61.

[13] 王伟,周学义,薛玉宝,等. 反应停联合 DICE 方案治疗难治性复发型非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J]. 现代肿瘤医学,2012,20(1):149-151.

[14] Dancey J,Steward WP. The role of vindesine in oncology recommendations after 10 years, experience[J]. Anticancer Drugs,1995,6(5):625-636.

(收稿日期:2014-04-21 修回日期:2014-08-22)

(上接第 178 页)

[4] Nair SK,Shah R,Petko M,et al. Pseudothrombocytopenia in cardiac surgical practice[J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg,2007,6(4):565-566.

[5] Carrillo-Esper R,Contreras-Domínguez V. Pseudo thrombocytopenia induced by ethylenediaminetetraacetic acid in burned patients [J]. Circulation,2004,72(4):335-338.

[6] Tu CH, Yang S. Olanzapine-induced EDTA-dependent pseudothrom-bocytopenia [J]. Psychosomatics,2002,43(5):421-423.

[7] Chiurazzi F, Villa MR, Rotoli B. Transplacental altransmission of EDTA-dependent pseudothrombocytopenia [J]. Haematologica,1999,84(7):664:665.

[8] 赵丽艳,刘昕鸣,庞孟煜,等. 硫酸阿米卡星对 EDTA 依赖性假性血小板减少症血小板聚集的解离作用[J]. 吉林大

学学报:医学版,2010,36(1):178-182.

[9] 张景全,陈骊婷,石厚荣,等. 两例 EDTA 依赖性假性血小板减少应用阿米卡星无效探讨[J]. 检验医学,2014,29(6):676-678.

[10] 赵凯华,周雄辉,刘强. 两种药物对 EDTA 依赖性血小板聚集的抑制作用比较[J]. 西南国防医药,2013,23(6):589-590.

[11] 胡先泳,张宏伟. 探讨药物对 EDTA 依赖性血小板聚集的抑制和解离作用[J]. 临床血液学杂志:输血与检验版,2014,11(2):272-274.

[12] Sinha SK,Mandal PK,Mallick J. Pseudothrombocytopenia—a caveat[J]. J Indian Med Assoc,2011,109(7):476-478.

(收稿日期:2014-04-22 修回日期:2014-09-13)