

DHAO_x方案治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤的研究

蔡清清, 高岩, 周颖, 卜庆, 林旭滨, 王潇潇, 林泽晓, 黄慧强*

(中山大学肿瘤防治中心内科//国家华南肿瘤学重点实验室, 广东广州 510060)

摘要:【目的】探讨 DHAO_x 方案(地塞米松、大剂量阿糖胞苷、奥沙利铂)治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的近期疗效和不良反应。【方法】中山大学肿瘤防治中心近年采用 DHAO_x ± R 方案(地塞米松 20 mg/d 静脉滴注 d1~4; 阿糖胞苷 2 000 mg/m² 3 h 静脉滴注, 12 h 重复一次 d2; 奥沙利铂 130 mg/m² 2 h 静脉滴注 d1; 加或不加抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗 375 mg/m², d0)治疗 20 例复发和难治性 NHL 患者, 其中 6 例缓解后接受了自体外周血造血干细胞移植支持下的超大剂量化疗。客观疗效评定参照 1998 年美国和国际淋巴瘤专家组制定的 NHL 疗效评价标准, 分为完全缓解(CR), 部分缓解(PR), 稳定(SD)和疾病进展(PD); 不良反应评价按照 WHO 不良反应评价标准分为 0~Ⅳ度。【结果】20 例患者共化疗 47 疗程, 接受 DHAO_x 方案 13 例(65%), DHAO_x + R 方案 7 例(35%), 20 例均可评价疗效, 总有效率 55% (11/20), 完全缓解率(CR) 35% (7/20), 既往接受过含铂类方案的患者再次接受 DHAO_x ± R 方案亦有效。主要的不良反应为骨髓抑制, 主要表现为中性粒细胞下降和血小板下降, Ⅲ~Ⅳ级的中性粒细胞下降占 35%(16/47), 其中粒细胞缺乏合并感染性发热占 17%(8/47); Ⅲ~Ⅳ级的血小板下降占 20%(9/47); 轻度的外周神经毒性占 17%(8/47)。中位随访 12 个月(1~32 个月), 1 年和 2 年生存率均为 70.6%。【结论】DHAO_x 治疗复发难治 NHL 有效率与传统 DHAP 方案(地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂)相似, 不良反应可耐受, 值得在更大宗病例中作进一步的研究。

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; 化学疗法; DHAO_x 方案

中图分类号: R733.1 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2010)02-0269-05

Clinical Outcomes of Patients with Relapse and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma Treated by DHAO_x Regimen

CAI Qing-qing, GAO Yan, ZHOU Ying, BU Qing, LIN Xu-bin, WANG Xiao-xiao,
LIN Ze-xiao, HUANG Hui-qiang*

(Department of Internal Medicine, State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate the clinical efficacy and side effects of DHAO_x ± R regimen in the patients with relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma (NHL). 【Methods】 Twenty patients with relapsed or refractory NHL were enrolled into this study in Cancer Center of Sun Yat-sen University. These patients were treated with DHAO_x ± R regimen (Dexamethasone 20 mg/day intravenous () on day 1 to day 4, cytarabine 2 000 mg/m² 3 h , every 12 hours on day 2; oxaliplatin 130 mg/m² 2 h on day 1; with or without rituximab 375 mg/m² on day 0). Six patients were followed by high dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation. Response to treatment was assessed according to The International Working Group Criteria, including CR, PR, SD and PD. Side effects were graded according to WHO criteria, including 0-IV grades. 【Results】 Twenty patients received 47 cycles chemotherapy, 13 patients(65%)received DHAO_x chemotherapy and 7(35%)received DHAO_x + R. The response rate (RR) for the whole group was 55% (11/20) with complete response (CR) rate 35% (7/20). The response can also be obtained in the patients who were already treated by platinum-based regimen before. The major toxicity was myelosuppression. The incidence of grade Ⅲ~Ⅳ neutropenia was 35%(16/47), and febrile neutropenia was 17%(8/47). The incidence of grade Ⅲ~Ⅳ thrombocytopenia was 20%(9/47). Eight cycles (17%) occurred mild neurotoxicity. With median

收稿日期: 2009-08-14

基金项目: 广东省自然科学基金(8151008901000043), 广东省科技计划项目(0711220600052)

作者简介: 蔡清清, 博士, 主治医师, 研究方向: 肿瘤化疗, E-mail: caiqingqing199@hotmail.com; * 通信作者: 黄慧强, 博士生导师, 教授, 主任医师, 研究方向: 恶性淋巴瘤的治疗, E-mail: huang_sysu@163.com

follow-up of 12 months, 1 and 2-year overall survival rate were 70.6%. 【Conclusion】 DHAOx was an effective regimen for recurrent and relapsed NHL patients with mild side effects and further investigation is needed.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma; chemotherapy; DHAOx regimen

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2010, 31(2):269-273]

复发和难治性非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)预后不良,目前对这类淋巴瘤最有效的治疗模式是在挽救方案获得 CR/PR 后给予大剂量化疗联合自体造血干细胞移植(Autologous hemopoietic stem cell transplantation, AHSCT)^[1-4]。目前常用的二线方案之一是 DHAP(地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂)方案,该方案治疗复发和难治性 NHL 的总有效率 44.4% ~ 58.5%, 2 年总生存率 19.3% ~ 25%^[5]。但 DHAP 仍存在不足之处,如顺铂可能对造血干细胞有一定毒性^[6],会降低后续外周血造血干细胞的动员效果,同时血小板下降明显,而且恶心、呕吐比较明显,部分复发患者不易耐受,另外,DDP 常需水化,门诊应用不够方便。奥沙利铂(Oxaliplatin, L-OHP)是第 3 代铂类药物,临床研究表明,单药奥沙利铂对复发 NHL 亦有较好的疗效,血液学毒性较轻,易耐受,而且不损伤造血干细胞^[7-8]。本研究将奥沙利铂取代顺铂,探讨 DHAOx ± R 方案(地塞米松、大剂量阿糖胞苷、奥沙利铂 ± 利妥昔单抗)治疗复发和难治性 NHL 的近期疗效和不良反应,是否 DHAOx 能够成为复发难治性 NHL 的新的标准治疗方案,并为随后的 AHSCT 提供机会,目前国内尚未见类似研究报道。

1 材料和方法

1.1 入选标准

经病理(WHO 标准)学检查确诊的复发或难治的中高度恶性 NHL 患者,复发是指淋巴瘤在一线治疗达到完全缓解(complete response, CR)至少一个月后复发,难治指在治疗的任何时间均不能达到 CR,或在治疗过程中达到部分缓解(partial response, PR)时疾病进展,或达到 CR 的第 1 个月内早期复发^[9];既往至少接受一个疗程的 CHOP(环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、强的松)或 CHOP 样的含蒽环类药物的化疗方案;具有可评价病灶;全身功能状态评分(ECOG) ≤ 2;外周血白细胞计数 > 2.5 × 10⁹/L, 血小板计数 > 100 × 10⁹/L;肝肾功能正常;预计生存期大于 6 个月。

1.2 临床资料

2006 年 2 月至 2008 年 9 月,本中心采用 DHAOx 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤共 20 例,其中男性 11 例,女性 9 例,中位年龄 39 岁(26 ~ 76 岁),复发 5 例,难治 15 例;病理分型包括滤泡性淋巴瘤(Ⅱ级)1 例,结内边缘区淋巴瘤 1 例,黏膜相关性淋巴瘤 1 例,间变 T 细胞淋巴瘤 1 例,转化性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 3 例,弥漫大 B 细胞性淋巴瘤 13 例;所有患者均接受过多种化疗方案化疗,中位化疗方案数为 3(1 ~ 6)种,其中 10 例患者既往接受过其他含铂方案的化疗(表 1)。

表 1 20 例患者临床特征

Table 1 Clinical characteristics of 20 patients

Items	No. of patients	Percentage(%)
Gender		
Male	11	55
Female	9	45
Age(years)		
≤ 60	17	85
> 60	3	15
LDH		
Normal	12	60
Elevated	8	40
Extranodal involvement		
0-1	14	70
≥ 2	6	30
Size of lesion		
< 6 cm	14	70
≥ 6 cm	6	30
Secondary International Prognostic Index (sIPI)		
Low(0-1)	7	35
Low intermediate(2)	7	35
High intermediate(3)	5	25
High(4-5)	1	5
Previous chemotherapy regimens		
1	7	35
2	2	10
3	7	35
≥ 4	4	20

1.3 治疗方法

所有患者均采用 DHAOx 方案化疗(地塞米松 20 mg/d 静脉滴注 d1~4; 阿糖胞苷 2 000 mg/m² 3 h 静脉滴注,12 h 重复一次 d2; 奥沙利铂 130 mg/m² 2 h 静脉滴注 d1;免疫组化提示 CD20 表达阳性及患者经济允许的情况下,联合使用抗 CD20 的单克隆抗体利妥昔单抗,化疗期间如外周血白细胞计数低于 1.5 × 10⁹/L,则每日皮下注射 G-CSF 至白细胞大于 10 × 10⁹/L。如出现 度不良反应,则下一疗程相关化疗药物剂量减少 15% ~ 25%。7 例完全缓解的病人有 6 例接受了 AHSCT。

1.4 疗效评价

客观疗效评定参照 1998 年美国和国际淋巴瘤专家组制定的 NHL 疗效评价标准,分为 CR, PR,稳定(Stable disease, SD)和疾病进展(Progress disease, PD),至少 2 个疗程进行一次临床体检,复查 CT 或 PET/CT 等;不良反应评价按照 WHO 不良反应评价标准分为 0 ~ 度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,将全部数据输入数据库并进行统计分析。采用 Kaplan-Meier 和寿命表法计算患者的生存期,并比较患者是否使用美罗华,既往接受方案数量,既往是否接受含铂方案化疗,sIPI 等与生存之间的关系。

2 结 果

2.1 近期疗效

20 例患者均可评价疗效,其中接受 DHAOx 方案 13 例(65%),DHAOx + R 方案 7 例(35%)。CR35%(7/20),PR 为 20%(4/20),总缓解率(Response rate, RR = CR + PR)为 55%(11/20)。既往接受过其他含铂方案化疗的 10 例,其中 8 例可评价疗效,CR 50%(4/8),PR 25%(2/8),RR 75%。既往未使用过含铂方案化疗的有 10 例患者,CR 30%(3/10),PR 10%(1/10),RR 40%。曾用过 3 个化疗方案以上的患者的 CR 为 20%(1/5),RR 40%(2/5);少于 3 个化疗方案的患者 CR 为 35.3%(6/17),PR 为 17.6%(3/17),RR 为 52.9%(9/17)。

2.2 不良反应

所有患者共接受 47 个疗程化疗,主要不良反应为骨髓抑制,其中白细胞和血小板下降最为严

重,白细胞下降者使用 G-CSF 或 GM-CSF 治疗后,患者外周血均恢复正常,17%出现粒缺合并感染,经抗感染等治疗后均可恢复,无患者死于严重不良反应。具体详见表 2。

表 2 不良反应(47 个疗程)

Table 2 Toxicities of DHAOx (47 cycles) (%)

Toxicities	+	+
Neutropenia	43.3	35
Febrile neutropenia		17
Anemia	46.7	1.7
Lower platelets	18.3	20
Nausea/vomiting	35	3.3
Alopecia	15	0
Elevated ALT	16.7	0
Elevated AST	16.7	0
Elevated creatinine	5	0
Elevated BUN	5	0
Neurotoxicity	17	0

2.3 远期生存情况

6 例接受了 AHSCT 的患者,1 例移植后半年复发,其余仍在缓解中;1 例滤泡性淋巴瘤患者缓解后接受 Zevalin 放射免疫治疗,1 年后进展。全组患者中位随访 12 个月(1 ~ 32 个月),1 年和 2 年生存率均为 70.6% (图 1)。分组分析,有 7 例患者联合使用利妥昔单抗,是否使用利妥昔单抗两组的生存期经统计学分析无明显差异($P = 0.535$);既往接受 1 个化疗方案数的有 7 例,2 个 2 例,3 个 7 例,≥4 个 4 例,各组患者的生存期经统计学分析无明显差异($P = 0.823$);既往接受含铂方案

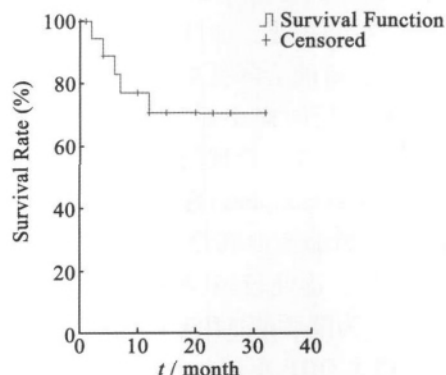


图 1 用 DHAOx 方案治疗的患者的生存曲线
Fig.1 Survival curve of the patients treated with DHAOx regimen

化疗的患者8例,是否接受含铂方案化疗患者的生存期无明显统计学差异($P = 0.306$);sIPI 0~1分8例,2分7例,3分5例,各组患者的生存期无明显统计学差异($P = 0.127$);以上研究结果考虑和病例数不够以及随访时间太短有关。6例接受AHSCT的患者至今仍存活,接受移植患者的生存期长于未接受移植的患者,但两者差异尚未达到统计学差异($P = 0.096$;图2)。

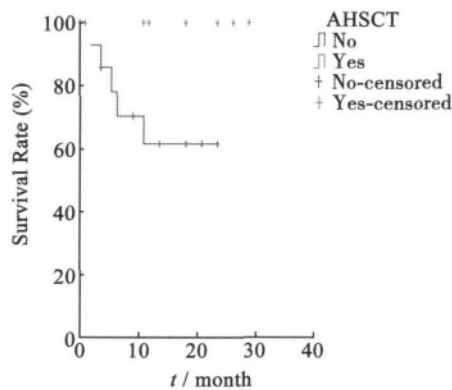


图2 接受AHSCT及不接受AHSCT患者生存曲线的比较
Fig.2 Comparison of Survival curves of the patients treated with AHSCT or not

3 讨论

目前治疗复发难治性NHL的有效治疗模式之一是自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, AHSCT)^[1-4],而找到一个有效低毒的挽救方案治疗是成功进行AHSCT的必要前提。DHAP方案是NCCN指南推荐的治疗复发难治NHL的标准二线化疗方案之一^[10]。但DHAP仍有不足之处,如顺铂对造血干细胞存在一定的毒性,可能会降低后续外周血造血干细胞的动员效果^[6],同时血小板下降明显,部分患者耐受性差,肾功能受损,并且门诊应用不够简便。

奥沙利铂(Oxaliplatin)是第3代铂类药物,临床研究表明,单药奥沙利铂对复发NHL亦有较好的疗效,血液学毒性较轻,易耐受,而且不损伤造血干细胞,可为随后的AHSCT提供机会。Germann等报道采用L-OHP单药治疗复发和难治性NHL 22例,RR达40%,其中CR 4.5%,PR 36.4%;中位缓解时间27个月(5~44)。治疗相关的毒性主要是1~2度的胃肠道反应以及1~2度的可逆性外

周神经病变^[7]。Yasuhiro等也报道了采用L-OHP单药治疗31例复发和难治的NHL,RR 27%,其中,在既往接受过其他含铂方案化疗的患者取得了和未接受过含铂方案化疗患者相似的疗效;主要的3/4度毒性反应是感觉性神经病变(10%),中性粒细胞下降(17%),血小板下降(20%)^[8]。在以上研究基础上,Woehrer等报道采用R-DHAOx(Rituximab, DXM, HD-Ara-C, Oxaliplatin)方案治疗20例复发的弥漫大B细胞淋巴瘤患者,CR 25%,RR 70%;中位生存11个月(1~13);主要的3/4度不良反应包括,血小板下降(56%),淋巴细胞下降(50%),一过性周围神经病变(45%)^[11]。Machover等^[12]报道采用DHAOx方案治疗15例复发和难治性NHL患者,其中CR 53%,PR 20%,RR 73%;主要的不良反应包括骨髓抑制及暂时的外周感觉神经病变。但目前国内尚无相关研究报道。

本研究中,共有20例患者接受DHAOx ± R方案化疗,RR 55%,其中CR 35%,本研究的DHAOx ± R方案总有效率较既往文献报道略低,考虑与本研究大部分患者均接受过多种化疗方案有关;本研究初步结果显示在复发难治NHL中,DDP与L-OHP之间不存在交叉耐药的现象。本临床研究的主要不良反应为骨髓抑制,其中白细胞和血小板下降最为常见,但无治疗相关死亡,与其他研究报道DHAOx的不良反应发生率类似。

比较传统的DHAP方案,本研究使用的DHAOx具有哪些优势呢? 1988年美国M.D Anderson医院的Velasquez等^[13]首次报道采用与CHOP方案无交叉耐药的DHAP方案治疗90例复发和难治性NHL,总有效率58.5%,2年总生存率25%,但DHAP方案导致比较明显的白细胞及血小板减少,其中31%患者发生细菌或真菌感染而需要住院治疗,10例患者死于败血症,6例患者发生不可逆的肾功能损害。1991年Press^[14]及2002年李宇红等^[5]也报道了使用DHAP方案治疗复发和难治的中高度NHL,取得了相似的结果。而本研究使用DHAOx方案(将奥沙利铂替代DHAP中的DDP)治疗复发难治NHL效果与传统DHAP方案类似,但骨髓抑制及肾功能的毒性均较DHAP方案低,没有患者死于化疗后骨髓抑制导致的败血症或肾功能衰竭;另外患者不需要水化以预防肾功能的损伤,门诊应用简便。

综上所述, DHAOx 治疗复发难治 NHL 效果与传统 DHAP 方案相似, 不良反应可耐受, 应用简便, 值得在大宗病例中进行进一步的研究。

参考文献:

- [1] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplant as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1540-1545.
- [2] Kewalramani T, Zelenetz AD, Hedrick EE, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplant for patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma: an intention-to-treat analysis [J]. *Blood*, 2000, 96(7): 2399-2404.
- [3] 邹外一, 董秀珍, 许多荣, 等. 自体与异基因造血干细胞移植治疗侵袭性非霍奇金氏淋巴瘤疗效比较 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2008, 29(5): 620-623.
- [4] 卜庆, 黄慧强, 林旭滨, 等. 侵袭性 T 细胞性非霍奇金淋巴瘤自体造血干细胞移植后长期随访结果 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2009, 30(3): 352-356.
- [5] 李宇红, 姜文奇, 黄慧强, 等. DHAP 方案治疗复发和难治中高度恶性淋巴瘤的初步观察 [J]. *癌症*, 2002, 21(8): 900-902.
- [6] Pannacciulli I, Castello G, Lerza R, et al. Cisplatin inhibits erythroid committed progenitor (BFU-E) mobilization in peripheral blood [J]. *Eur J Haematol*, 1998, 61(1): 65-70.
- [7] 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.

- [8] 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.
- [9] 许崇安, 李玉红, 刘世洲, 等. IEP 方案治疗难治、复发性非霍奇金淋巴瘤近期疗效观察 [J]. *中华血液学杂志*, 2003, 24(10): 553-554.
- [10] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Non-Hodgkin's Lymphoma. [2009-09-06]. <http://www.nccn.org>.
- [11] Woehrer S, Hejna M, Skrab C, et al. Rituximab, Ara-C, dexamethasone and oxaliplatin is safe and active in heavily pretreated patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Oncology*, 2005, 69(6): 499-502.
- [12] Machover D, Delmas-Marsalet B, Misra SC, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and oxaliplatin (DHAOx) as salvage treatment for patients with initially refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(10): 1439-1443.
- [13] Velasquez WS, Cabanillas F, Salvador P, et al. Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP) [J]. *Blood*, 1988, 71(1): 117-122.
- [14] Press OW, Livingston R, Mortimer J, et al. Treatment of relapsed non-Hodgkin's lymphomas with dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin before marrow transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 1991, 9(3): 423.

(编辑 张恩健)

(上接第 268 页 from page 268)

- histochemical, ultrastructural, and flow-cytometric study [J]. *Semin Diagn Pathol*, 1996, 13(7): 138-147.
- [8] Sironi M, Taccagni G, Assi A. A cytologic, immunocytochemical and ultrastructural study of a malignant parotid gland myoepithelioma [J]. *Cytopathology*, 1997, 8(6): 53-62.
- [9] Klumpp TR, Mohr RM, Silverman CL, et al. Malignant myoepithelioma of the parotid gland: case report and review of the literature [J]. *J Laryngol Otol*, 1995, 109(10): 995-998.
- [10] Raab-Traub N. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of NPC [J]. *Semin Cancer Biol*, 2002, 12(6): 431-441.
- [11] Lin JC, Chen KY, Wang WY, et al. Detection of

Epstein-Barr virus DNA the peripheral-blood cells of patients with nasopharyngeal carcinoma: relationship to distant metastasis and survival [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(10): 2607-2615.

- [12] Shotelersuk K, Khorprasert C, Sakdikul S, et al. Epstein-Barr virus DNA in serum/plasma as a tumor marker for nasopharyngeal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(3): 1046-1051.
- [13] Hwang TZ, Jin YT, Tsai ST. EBER in situ hybridization differentiates carcinomas originating from the sinonasal region and the nasopharynx [J]. *Anticancer Res*, 1998, 18(6B): 4581-4584.

(编辑 张恩健)