

DOI:10.3971/j.issn.1000-8578.2012.02.021

改良 ProMACE-CytaBOM 方案治疗复发、难治侵袭性 NHL 的疗效评价

俸艳英,胡晓桦,刘志辉,李永强,廖小莉

Evaluation of Modified ProMACE-CytaBOM Regimen in Treating Relapsed or Refractory Patients with Aggressive NHL

Feng Yanying, Hu Xiaohua, Liu Zhihui, Li Yongqiang, Liao Xiaoli

*The First Chemotherapy Department, The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China**Corresponding Author: Hu Xiao-hua, E-mail: hxhyh@yahoo.com.cn*

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of modified ProMACE-CytaBOM regimen for relapsed or refractory patients with aggressive NHL. **Methods** Twenty-seven patients with relapsed or refractory NHL from May 2005 to September 2010 were retrospectively analyzed. They were 19 male and 8 female patients with median age of 47 years (range 15 to 74) years old. All patients were treated by modified ProMACE-CytaBOM cycles were repeated every 21 days. **Results** The overall response rates of all patients were 51.9% (CR 22.2%). The median progression-free survival (PFS) was 7 months and the median overall survival (OS) was 19 months. The median PFS was longer in subgroups patients with B-cell and normal LDH NHL than that in those with T-cell and elevated serum LDH NHL. The median OS was longer in subgroups patients with B-cell, IPI ≤ 2 and normal LDH than that in those with T-cell, IPI > 2 and elevated serum LDH NHL. The major side effects were II ~ III grades of bone marrow suppression and I ~ II grades of non-myeloid toxicities. **Conclusion** Modified ProMACE-CytaBOM showed promising activity and acceptable toxicity in relapsed and refractory patients with aggressive NHL. However further investigation was required.

Key words: Modified ProMACE-CytaBOM regimen; Relapsed; Refractory; Aggressive non-Hodgkin's lymphomas

摘要:目的 评价改良 ProMACE-CytaBOM 方案治疗复发、难治侵袭性 NHL 的疗效及安全性。**方法** 回顾性分析 2005 年 5 月至 2010 年 9 月期间,我院收治的 27 例复发、难治性侵袭性淋巴瘤患者,其中男 19 例,女 8 例,中位年龄 47(15~74)岁;均采用改良 ProMACE-CytaBOM 方案;21 天为 1 周期。**结果** 27 例患者均可评价疗效,总有效率 51.8%(完全缓解率 22.2%)。中位无进展生存期为 7 月,中位总生存期为 19 月。B 细胞、LDH 正常 NHL 患者中位无进展生存期长于 T 细胞、LDH 高者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。B 细胞、IPI ≤ 2 、LDH 正常的 NHL 患者中位总生存期长于 T 细胞、IPI > 2 、LDH 高者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。不良反应主要有 II ~ III 度血液学毒性及 I ~ II 度非血液学毒性,6 例并发轻度感染,经一般抗生素治疗可控制。**结论** ProMACE-CytaBOM 改良方案治疗复发、难治侵袭性 NHL 疗效肯定,不良反应可耐受,值得进一步研究。

关键词: 改良 ProMACE-CytaBOM 方案;复发;难治;侵袭性非霍奇金淋巴瘤

中图分类号: R733.4; R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-8578(2012)02-0201-04

0 引言

侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas, NHL)临床表现为疾病进展迅速,自然生存期短,复发或耐药后的中位自然生存期仅有 3~4 月^[1]。自 20 世纪 80 年代 CHOP 方案治疗非霍奇

金淋巴瘤以来,随后也成为治疗侵袭性 NHL 的金标准,然而治愈率仅为 36%~52%^[2-4]。因此仍有相当部分患者初始治疗过程中表现为治疗抗拒或治疗后复发,常需解救治疗。目前对复发、难治侵袭性 NHL 尚未有标准方案,寻求更有效的治疗方法,一直是肿瘤临床工作者努力的目标。有学者尝试加入无交叉耐药药物以加强治疗强度, Fisher 等^[5]开展的 III 期临床试验证实 ProMACE-CytaBOM(prednisone、doxorubicin、cyclophosphamide、etoposide、cytarabine、bleomycin、vincristine、methotrexate、leucovorin)作为一线方案对晚期、侵袭性 NHL 患

收稿日期:2011-05-21;修回日期:2011-10-08

作者单位:530021 南宁,广西医科大学附属肿瘤医院化疗一科

通信作者:胡晓桦, E-mail: hxhyh@yahoo.com.cn

作者简介:俸艳英(1974-),女,硕士,主治医师,主要从事肿瘤内科工作

者的治疗安全有效,完全缓解率(CR)和总有效率(RR)分别为 56%和 87%。而大剂量 MTX 有较好的血脑屏障通透作用,联合或不联合用药在预防和治疗 NHL 侵犯中枢神经系统的疗效肯定^[6]。鉴于我院近几年收治 NHL 患者并发中枢神经侵犯发生率增多,尤其多见于复发、难治侵袭性 NHL。因此,将 ProMACE-CytaBOM 方案中甲氨蝶呤剂量增大至 ≥ 500 mg/m²,强的松剂量调整为同 CHOP 方案(60 mg/m²,d1~5)。

现将我院自 2005 年 5 月至 2010 年 9 月采用改良 ProMACE-CytaBOM 方案治疗的 27 例复发、难治侵袭性 NHL 患者的疗效及不良反应报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

27 例病例均为广西医科大学附属肿瘤医院收治病人,均有组织病理学诊断,并按 Ann Arbor 分期标准、侵袭性 NHL 国际预后指数(IPI)进行治疗前分期、评分,其临床病理特征见表 1。所有患者均接受 CHOP 或 CHOP 样方案化疗,其中有 11 例达到 CR/PR 持续时间不足 3 月,有 16 例对治疗无反应或进展;其中 3 例并有中枢神经侵犯,2 例因骨髓侵犯并发白细胞、血小板 I 度抑制和轻至中度贫血。所有患者治疗前行为评分(performance status, PS)为 0~3 分。

表 1 临床病理特征

Table 1 Clinicopathological characteristics datas

Gender	18/3
Male	19
Female	8
Age(years)	47(15~74)
Pathological types	
B-cell lymphoma	18
T-cell lymphoma	9
Stage	
II	10
III~IV	17
IPI	
0~2	17
3~5	10
LDH	
Normal	10
High	17
B symptoms	
No	17
Yes	10
Median cycles of CHOP as first-line treatment	3.3
Median cycles of ProMACE-CytaBOM	3.5

1.2 治疗方法

ProMACE-cytaBOM 方案:环磷酰胺(CTX) 650 mg/m²,静脉注射,第 1 天;阿霉素(ADM) 30 mg/m²或表柔比星(EPI) 50 mg/m²,静脉注射,第 1 天;足叶乙甙(VP-16) 120 mg/m²,静脉注射,第 1 天;泼尼松(PDN) 60 mg/m²,顿服,第 1~5 天;阿糖胞苷(Ara-C) 300 mg/m²,静脉注射,第 8 天;博来霉素(BLM) 10 mg/m²,静脉注射,第 8 天;长春新碱(VCR) 1.4 mg/m²,静脉注射,第 8 天;甲氨蝶呤(MTX) ≥ 500 mg/m²,有中枢神经系统侵犯或高侵袭者为(2.5~3.0)g/m²,静脉注射,第 8 天;亚叶酸钙(CF) 15 mg/m²静脉注射(MTX 静注 24 h 后开始),每 6 h 一次,共 6 次;21 天为 1 周期。化疗前后均作血常规、肝肾功能、骨髓、疑有中枢神经系统侵犯者予脑脊液检查、心电图、X 线摄片、彩色多普勒、CT 或 MRI 检查。

1.3 疗效评价

治疗后定期进行病灶测量、评估及疗效评价。按 1999 年国际工作组(the International Working Group, OWG)标准进行近期疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),CR + PR 为总有效率(RR)。总生存期(OS)为从改良 ProMACE-CytaBOM 方案化疗开始到死亡或最后随访的时间。疾病无进展生存期(PFS)为该方案化疗开始到疾病进展。

1.4 不良反应评价

按照 WHO 不良反应分级标准进行临床评估,不良反应分为 0~IV 度。

1.5 统计学方法

采用 SPSS17.0 软件分析,Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,亚组间生存比较用 Long-rank 检验。

2 结果

2.1 随访情况

27 例患者均获随访,截止随访日期为 2011 年 1 月 31 日,中位随访时间为 17.5 月(1.5~68 月)。其中仍有 3 人存活,并有 1 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者无进展生存 68 月;24 例死亡。

2.2 近期疗效

CR 6 例(22.2%),PR 8 例(29.6%),RR51.8%,SD 7 例,PD 6 例。其中 3 例并发中枢神经侵犯者,2 例 PR,1 例 SD;3 例均未给予鞘内注射用药,复查脑脊液由阳性转为可疑阳性,头颅 MRI 未见对比增强。

2.3 远期疗效

27 例患者中位无进展生存期为 7 月(95% CI

5.3~8.7 月), 见图 1。中位总生存期为 19 月(95% CI 17.0~21.0 月), 见图 2。

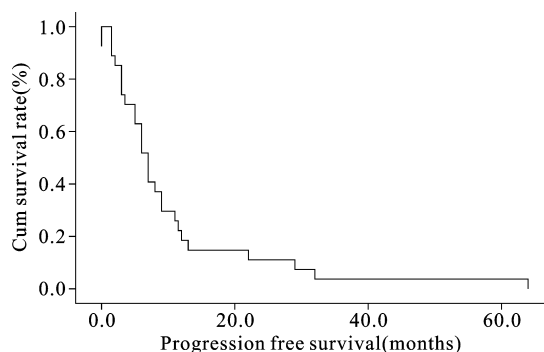


图 1 27 例患者无进展生存曲线

Figure 1 Progression-free survival of twenty-seven patients

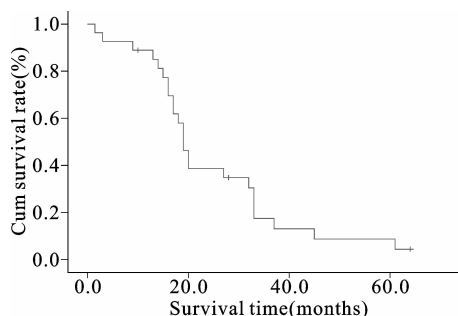


图 2 27 例患者总生存曲线

Figure 2 Overall survival curve of twenty-seven patients

2.4 不同亚组间无进展生存期比较

各亚组间, B 细胞、LDH 正常 NHL 患者 PFS 长于 T 细胞、LDH 高者比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。分期早、IPI 低、无 B 症状患者 PFS 较分期晚、IPI 高、有 B 症状者有较长的缓解期, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

2.5 不同亚组间总生存期比较

B 细胞、IPI ≤ 2 、LDH 正常的 NHL 患者 OS 长于 T 细胞、IPI > 2 、LDH 高者之间比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.6 不良反应

血液学不良反应主要为骨髓抑制, 表现为外周血白细胞减少、贫血及血小板减少, 其中白细胞减少以中性粒细胞减少最为明显, 给予粒细胞集落刺激因子治疗好转; 2 例 III~IV 贫血患者予输血处理、1 例 IV 度血小板抑制予输血小板治疗。非血液学不良反应主要表现为 I~II 度胃肠道反应、黏膜炎, 转氨酶升高; 6 例出现呼吸道感染均经一线、二线抗菌素治疗控制; 所有病例均耐受治疗, 上述不良反应均经对症支持治疗恢复。无病例因不良反应而终止治疗; 无治疗相关死亡, 见表 3。

表 2 不同亚组间预后比较

Table 2 Prognosis comparison among different subgroups

Items	Median PFS (95% CI)	P	Median OS (95% CI)	P
Pathological types		0.018*		0.040*
B-cell	7(2.8~11.1)		20(3.4~36.6)	
T-cell	3(2.3~3.7)		13(4.2~21.8)	
Stage		0.223		0.237
I~II	7(4.0~11.0)		22(14.5~35.5)	
III~IV	5(1.6~8.4)		18(15~21)	
IPI		0.096		0.011*
0~2	7(3.0~11.0)		27(14.9~39.1)	
3~5	3(1.5~4.6)		13(3.7~22.3)	
LDH		0.031*		0.011*
Normal	8(4.9~11.1)		28(21.8~34.2)	
High	3.5(1.5~5.5)		16(10.6~21.4)	
B symptoms		0.130		0.285
Yes	6(3.3~8.7)		20(17.3~22.7)	
No	3(1.8~4.2)		16(9.8~22.2)	

Note: * : $P < 0.05$

表 3 不良反应

Table 3 Adverse reaction

Cytotoxicity	Grade 0	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
WBC	2	5	10	8	2
Hb	8	12	5	1	1
PLT	13	5	6	2	1
Nausea/vomiting	3	18	5	1	0
Abnormality of liver function	17	8	2	0	0
Oral mucositis	3	13	10	1	0
Abnormality of ECG	23	4	0	0	0
Infection	21	4	2	0	0

3 讨论

目前对复发、难治性非霍奇金淋巴瘤耐药机制尚不明确, 其治疗亦无统一标准方案, 应选择非交叉耐药化疗方案解救治疗。ProMACE-CytaBOM 是目前较好的一个第三代化疗方案, 它根据肿瘤细胞不同增殖周期, 在 CHOP 方案基础上加用不同时相的抗肿瘤药, 具有药物数量多、剂量强度大、耐药概率小和无治疗间歇期短等优点, 阻碍了耐药肿瘤细胞进入细胞周期, 从而提高了近期和远期疗效, 临床用于一线治疗侵袭性、晚期 NHL 患者疗效较好^[7-8]。有学者将 ProMACE-CytaBOM 方案中除强的松和长春新碱外的细胞毒药物增至常规剂量的 2 倍, 用于一线治疗侵袭性、晚期 NHL, 完全缓解率为 69%、4 年无病生存率为 71%、4 年总生存率为

73%，增加剂量强度提高了治疗有效率，不良反应可接受，并没有增加治疗相关性死亡^[9]。本研究治疗复发、难治侵袭性患者中完全缓解率为 22.2%，中位无进展生存期 7 月，中位总生存期 19 月；疗效低于上述初治患者。然而有研究显示，利妥西单抗联合 EPOCH 方案解救治疗侵袭性 NHL 的完全缓解率为 28%，中位 EFS 11.8 月，中位总生存期为 17.9 月^[10]，与本研究相符。

对复发、难治高侵袭性非霍奇金淋巴瘤也有采用短疗程高剂量化疗，其中大剂量 MTX 在治疗中枢神经系统 NHL 及预防中枢神经系统侵犯中取得 70% 以上的 ORR^[11]。我们在 ProMACE/CytaBOM 方案基础上结合国外经验改良了此方案，加大了 MTX 的剂量，根据患者体能状态、化疗耐受程度、肿瘤负荷及生物学行为调整 MTX 剂量，大于 500 mg/m²，最大用量达 3 g/m²；减少强的松的剂量为 CHOP 方案相同。大剂量 MTX 对血脑屏障有很好的穿透性，并能产生较强的淋巴细胞毒作用，目前被认为是治疗和预防中枢神经系统淋巴瘤最主要的药物。本研究中 27 例其中有 3 例并发 CNS 侵犯，采用 ProMACE/CytaBOM 改良方案治疗，2 例获得 PR，1 例 SD，平均生存期为 7.3 月；疗效较好且明显延长了患者的生存期。3 例患者均未予鞘内注射给药，避免了鞘内注射容易引起化学性脑炎的发生。其余病例均未发现新增 CNS 侵犯。

远期疗效观察到 B 细胞、LDH 正常 NHL 的 PFS、OS 均高于 T 细胞、LDH 高者；IPI ≤ 2 组的 OS 高于 IPI > 2 组；差异均有统计学意义。这提示改良 ProMACE-CytaBOM 方案针对低危险组疗效较高危组好。

本研究结果显示改良方案的不良反应可耐受，未发现治疗相关死亡，其中 6 例并发感染均为可控性。加大 MTX 剂量可增加黏膜损害和肝毒性，我们及时予足量 CF 解救治疗，无明显的黏膜损害和肝毒性发生，且无严重的骨髓毒性。减少强的松使用时程，避免了糖皮质激素相关不良反应，尤其机会性感染中的真菌感染^[12]，从而提高了患者的治疗耐受性和依从性。

因此，我们观察到改良 ProMACE-CytaBOM 方案治疗复发、难治、侵袭性 NHL 是安全、有效的，且与常规一线方案 CHOP 无完全交叉耐药。尤其对侵袭性有中枢神经受侵危险患者，调整 MTX 剂量强度，达到更好预防和治疗效果。在 MTX 剂量加大过程中，我们发现并没有明显增加化疗不良反应；然而，强

的松剂量的减少，避免了长疗程的激素相关不良反应，尤其降低了机会性感染。因本研究例数较少，且为回顾性研究，因此，需进行扩大样本予以证实。

参考文献：

- [1] Shi YK, Liu SM, Wu N, et al. Lymphoma[M]. Beijing: Peking University Medical Press, 2007: 141. [石远凯, 刘尚梅, 吴宁, 等. 淋巴瘤[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 141.]
- [2] Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2004: 221-236.
- [3] Gregory SA, Trümper L. Chemotherapy dose intensity in non-Hodgkin's lymphoma: is dose intensity an emerging paradigm for better outcomes? [J]. Ann Oncol, 2005, 16(9): 1413-1424.
- [4] Lyman GH, Dale DC, Friedberg J, et al. Incidence and predictors of low chemotherapy dose-intensity in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a nationwide study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(21): 4302-4311.
- [5] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg 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.
- [6] Hifaga S, Arita N, Ohnishi T, et al. Rapid infusion of high-dose methotrexate resulting in enhanced penetration into cerebrospinal fluid and intensified tumor response in primary central nervous system lymphomas[J]. J Neurosurg, 1999, 91(2): 221-230.
- [7] Mihaljević B, Jancić-Nedeljković R, Sretenović M, et al. Treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphoma with the ProMACE-CytaBOM protocol[J]. Srpski Arhiv Celok Lek, 1998, 126(9-10): 345-348.
- [8] Hou M, Li L, Qiu M, et al. Clinical randomized comparative trial of proMACE-CytaBOM regimen and CHOP regimen in treating non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ai Zheng, 2005, 24(4): 461-464. [侯梅, 李潞, 邱萌, 等. ProMACE-CytaBOM 方案与 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的随机对照研究[J]. 癌症, 2005, 24(4): 461-464.]
- [9] Gordon LI, Young M, Weller E, et al. A phase II trial of 200% ProMACE-CytaBOM in patients with previously untreated aggressive lymphomas: analysis of response, toxicity, and dose intensity[J]. Blood, 1999, 94(10): 3307-3314.
- [10] Jermann M, Jost LM, Taverna CH, et al. Rituximab-EPOCH, an effective salvage therapy for relapsed, refractory or transformed B-cell lymphomas: results of a phase II study[J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 511-516.
- [11] Green MR, Chowdhary S, Lombardi KM, et al. Clinical utility and pharmacology of high-dose methotrexate in the treatment of primary CNS lymphoma[J]. Expert Rev Neurother, 2006, 6(5): 635-652.
- [12] Frey FJ, Speck RF. Glucocorticoids and infection[J]. Schweiz Med Wochenschr, 1992, 122(5): 137-146.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨 卉]