

美罗华联合GDP方案治疗复发和难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤疗效观察

段晓晖¹, 郝彩霞¹, 王健红¹, 唐海龙¹, 刘祥祥¹, 梁蓉¹, 邹晓荣²

1.空军军医大学第一附属医院西京医院血液内科, 陕西 西安 710032;

2.空军第九八六医院风湿免疫血液科, 陕西 西安 710054

【摘要】 目的 探讨美罗华联合GDP方案治疗复发和难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者的近远期疗效及安全性。方法 选取2012年1月至2017年1月期间西京医院和空军第九八六医院血液科收治的复发难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者68例,采用随机数表法将患者分为观察组和对照组,每组34例,对照组患者采用GDP方案化疗(吉西他滨1 000 mg/m² d1、d8,顺铂75 mg/m² d1,地塞米松20~40 mg d1~4,21 d为一个周期)4~6个疗程,观察组患者采用美罗华联合GDP化疗4~6个疗程,参照《弥漫大B细胞淋巴瘤的评价标准》,结合B超、CT或PET/CT等检查结果,比较两组的疗效和安全性。**结果** 观察组患者的总缓解率和完全缓解率分别为94.12%、82.35%,明显高于对照组的52.94%、67.65%,疾病稳定率与疾病进展率分别为2.94%、2.94%,明显低于对照组的17.65%、14.71%,差异均有统计学意义($P<0.05$);全部患者均获随访,随访期间,观察组患者的死亡率为17.65%,明显低于对照组的50.00%,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组患者的1年总生存率与1年无进展生存率分别为97.06%、85.29%,明显高于对照组的76.47%、58.52%,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的WBC下降、胃肠道反应、带状疱疹、转氨酶增高、便秘、贫血发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但观察组患者的畏寒发热发生率为44.12%,而对照组为0,差异有统计学意义($P<0.05$);全部患者的不良反应经对症处理后得以有效的缓解。**结论** 美罗华联合GDP化疗治疗复发难治性弥漫大B细胞性淋巴瘤患者的近远期疗效显著,且药物安全性较高,值得临床推广应用。

【关键词】 美罗华;吉西他滨;顺铂;弥漫大B细胞性淋巴瘤;疗效;安全性

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)04-0421-04

Efficacy of mabthera combined with GDP regimen in the treatment of relapsed and refractory diffused large B-cell lymphoma. DUAN Xiao-hui¹, HAO Cai-xia¹, WANG Jian-hong¹, TANG Hai-long¹, LIU Xiang-xiang¹, LIANG Rong¹, ZOU Xiao-rong². 1. Department of Hematology, Xijing Hospital, the First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, CHINA; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Air Force 986 Hospital, Xi'an 710054, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of mabthera combined with GDP in patients with relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** Sixty-eight patients with relapsed and refractory diffuse large B cell lymphoma were selected from Department of Hemopathology, Xijing Hospital and Air Force 986 Hospital during January 2012 and January 2017 were selected, which all were divided into observation group ($n=34$) and control group ($n=34$) by random number table. Patients in the control group were treated by GDP regimen (gemcitabine 1 000 mg/m², d1, 8, cisplatin 75 mg/m², d1, dexamethasone 20-40 mg d1-4, 21 d for a cycle) chemotherapy for 4 to 6

基金项目:陕西省科技研究社攻关项目(编号:2012SF2-24);2018年度学科助推计划资助项目(编号:XJZT18ML81)

通讯作者:邹晓荣, E-mail: zouxiaorong323@163.com

[10] PALLISERA-LLOVERAS A, PLANELLES-SOLER P, HANNAOUI N, et al. Dissection of the inferior mesenteric vein versus of the inferior mesenteric artery for the genitourinary function after laparoscopic approach of rectal cancer surgery: a randomized controlled trial [J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 25.

[11] MALISKE S, CHAU J, GINADER T, et al. Timing of surgery following neoadjuvant chemoradiation in rectal cancer: a retrospective analysis from an academic medical center [J]. J Gastrointest Oncol, 2019, 10(4): 597-604.

[12] 王志鹏, 张凤, 高守红, 等. 卡培他滨个体化治疗结肠癌研究进展 [J]. 中国医院药学杂志, 2017, 37(9): 885-891.

[13] MARGHICH O, DKHISSI Y, ALILA M, et al. Penile metastases of rectal adenocarcinoma after abdominoperineal resection: a case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 233.

[14] 武星, 杜敏, 蒋瑜婷, 等. 希罗达联合同步放疗治疗晚期直肠癌疗效分析 [J]. 海南医学, 2016, 27(12): 1951-1953.

[15] NAYERI M, ISKANDER O, TABCHOURI N, et al. Low Tie compared to high Tie vascular ligation of the inferior mesenteric artery in rectal cancer Surgery decreases postoperative complications without affecting overall survival [J]. Anticancer Res, 2019, 39(8): 4363-4370.

(收稿日期:2019-09-17)

courses. The patients in the observation group were treated with mabthera combined with GDP regimen for 4 to 6 courses. According to the evaluation criteria of diffused large B-cell lymphoma, combined with the results of B-ultrasound, CT or PET/CT, the efficacy and safety of the two groups were compared. **Results** The overall remission rate and complete remission rate of the patients in the observation group were 94.12% and 82.35%, respectively, which were significantly higher than 52.94% and 67.65% in the control group. The disease stability rate and disease progress rate were 2.94% and 2.94% respectively, which were significantly lower than 17.65% and 14.71% in the control group ($P < 0.05$). During the follow-up period, the mortality was 17.65% in the observation group and 50.00% in the control group, respectively ($P < 0.05$). The 1-year overall survival rate and 1-year progress-free survival rate in the observation group were 97.06% and 85.29%, respectively, which were significantly higher than 76.47% and 58.52% in the control group ($P < 0.05$). The rates of WBC decline, gastrointestinal tract reaction, herpes zoster, transaminase heighten, constipation, anemia incidence between two groups had no statistically significant difference ($P > 0.05$). The incidence of cold fever in the observation group and the control group was 44.12% and 0 respectively, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After symptomatic treatment, all patients can be effectively alleviated. **Conclusion** The immediate and long-term clinical curative effect of mabthera combined GDP chemotherapy is distinct for patients with relapsed refractory diffuse large B cell lymphoma, and drug safety is higher, which is worthy of clinical popularization and application.

【Key words】 Mabthera; Gemcitabine; Cisplatin; Diffuse large B cell lymphoma; Efficacy; Safety

弥漫大 B 细胞性淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是常见的非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 占 NHL 的 30%~40%^[1]。随着美罗华的应用, 该类型淋巴瘤缓解率明显提高, 在 CD20 阳性的初治与复发难治性 B 细胞淋巴瘤治疗中的临床疗效显著^[2]。DLBCL 患者经过一线化疗后依然有 50% 出现复发或难治, 这类患者经过二线治疗后如果没有达到缓解状态, 预后就非常差。故在患者的耐受范围内二线方案的选择显得尤为重要。2003 年 NCCN 指南将 R-GEMOX 方案作为 DLBCL 的一线标准化疗方案^[3]。相关文献证实, R-GDP 方案在复发难治 DLBCL 患者中安全、有效^[4]。本研究通过探讨美罗华联合 GDP 化疗对难治性 DLBCL 患者近远期疗效的影响, 旨在明确美罗华联合 GDP 方案用于改善难治性 DLBCL 化疗患者临床疗效和安全性, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1 月至 2017 年 1 月期间西京医院和空军第九八六医院血液科收治的复发难治 DLBCL 患者 68 例, 其中, 西京医院 42 例, 九八六医院 26 例。患者经过标准或常规一线方案 2 个周期后病情进展、或者 4 个周期后未能达到完全缓解(CR)、或者经过治疗后达到 CR 但是治疗结束后 1 年内出现复发。其中男性 39 例, 女性 29 例; 年龄 28~68 岁, 平均(45.13±8.26)岁; 合并症: 乙型肝炎 6 例, 糖尿病 3 例, 高血压 4 例; Ann Arbor 分期: I 期 6 例, II 期 17 例, III 期 35 例, IV 期 10 例; 疾病类型: 生发中心型 53 例, 非生发中心型 15 例。采用随机数表法将患者分为观察组与对照组各 34 例, 两组患者的性别、年龄、合并症、Ann Arbor 分期、疾病类型等一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者的一般资料比较

组别	例数	男/女(例)	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	合并症(例)			Ann Arbor 分期(例)				疾病类型(例)	
				乙型肝炎	糖尿病	高血压	I 期	II 期	III 期	IV 期	生发中心型	非生发中心型
观察组	34	20/14	45.16±8.21	3	1	0	3	9	17	5	26	8
对照组	34	19/15	45.11±8.28	3	2	2	3	8	18	5	27	7
χ^2 值		0.030	0.036	0.099	0.000	0.000			0.415			0.040
P 值		0.506	0.421	0.315	0.712	0.712			0.259			0.315

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准^[5] 影像学检查有可测量病灶; 病理符合 DLBCL 的诊断标准; 年龄 ≥ 14 岁; Ann Arbor 分期为 I~IV 期; 一线规范化疗失败或短期内出现疾病复发或进展, 预计生存期 1 年以上。

1.2.2 排除标准^[6] 存在化疗禁忌证; 肝肾指标明显异常; 合并有其他恶性肿瘤; HIV 抗体阳性; 外周血白细胞计数 $< 2.5 \times 10^9/L$, 血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$; 接受放疗与生物治疗等; 有精神疾病者。

1.3 治疗方法 对照组与观察组均治疗 4~6 个周期, 对照组患者采用 GDP 化疗(吉西他滨 1 000 mg/m² d1、d8, 顺铂 75 mg/m² d1, 地塞米松 40 mg d1~4, 21 d 为一个周期)。观察组患者采用美罗华联合 GDP 化疗, 化疗前 1 d 采用美罗华 375 mg/m², 静脉滴注, GDP 剂量换算同对照组。

1.4 观察指标

1.4.1 近期疗效 参照《弥漫大 B 细胞淋巴瘤的评价标准》的相关文献^[7], 将临床疗效分为 CR、部分缓

解(PR)、疾病稳定(SD)与疾病进展(PD),总缓解率(RR)=(CR+PR)×100%。

1.4.2 远期疗效 通过微信、打电话、患者管理APP、门诊等方式对患者进行随访,比较两组患者生存率、1年总生存(overall survival, OS)与无进展生存(progress free survival, PFS)^[8]的差异。

1.4.3 不良反应 参照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性反应评价标准^[9],比较两种化疗方案治疗原发病过程中出现的不良反应。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x}±s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较 观察组患者的完全缓解率和总缓解率明显高于对照组,疾病稳定率与疾病进展率明显低于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者的近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR
观察组	34	28 (82.35)	4 (11.76)	1 (2.94)	1 (2.94)	32 (94.12)
对照组	34	18 (52.94)	5 (14.71)	6 (17.65)	5 (14.71)	23 (67.65)
χ^2 值		14.898	0.673	4.525	9.127	14.517
P 值		0.006	0.215	0.021	0.007	0.006

表4 两组患者的药物毒性反应比较[例(%)]

组别	例数	WBC下降	胃肠道反应	带状疱疹	转氨酶增高	畏寒发热	便秘	贫血
观察组	34	20 (58.82)	15 (44.12)	2 (5.88)	8 (23.53)	15 (44.12)	11 (32.35)	7 (20.59)
对照组	34	18 (52.94)	14 (41.18)	0 (0)	10 (29.41)	0 (0)	10 (29.41)	5 (14.71)
χ^2 值		0.264	0.030	1.363	0.345	38.333	0.137	1.304
P 值		0.415	0.318	0.402	0.415	0.002	0.408	0.231

3 讨论

DLBCL是B细胞淋巴瘤中最常见的非霍奇金淋巴瘤,是有望治愈的,但通常有近一半的患者治疗后期出现复发、难治。目前对于复发难治DLBCL临床上并无统一的治疗方法,年轻的患者可能通过干细胞移植进一步清除肿瘤细胞获益,然而,对于年龄偏大、耐受性差、个脏器储备功能欠佳的患者,探索个体化的治疗、选择个体化的化疗方案显得尤为重要。相关文献曾报道对于复发难治DLBCL选择ICE方案化疗效果并不理想^[10]。AOTA等^[11]的研究显示,GDP方案用于年轻复发难治性NHL患者具有较好的疗效。也有研究认为GDP方案在T细胞和B细胞NHL患者疗效和生存方面差异有统计学意义^[12]。

虽然R-CHOP方案已成为DLBCL化疗的一线方案^[13],无论是NCCN指南还是ESMO指南中都将其作为一线临床推荐,但因该类型淋巴瘤复发率高,有一部分患者在早期即出现难治,鉴于美罗华联合化疗方

2.2 两组患者的远期疗效比较 全部患者均获随访,共随访32个月,随访期间,观察组患者死亡率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组患者1年总生存率与1年无进展生存率明显高于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者的远期疗效比较[例(%)]

组别	例数	死亡	生存	1年OS	1年PFS
观察组	34	6 (17.65)	28 (82.35)	33 (97.06)	29 (85.29)
对照组	34	17 (50.00)	17 (50.00)	26 (76.47)	20 (58.82)
χ^2 值		17.444	17.444	11.461	11.406
P 值		0.006	0.006	0.007	0.007

2.3 两组患者的药物毒性反应比较 两组患者治疗期间的WBC下降、胃肠道反应、带状疱疹、转氨酶增高、便秘、贫血的发生率比较差异均无统计学意义($P>0.05$),但观察组患者畏寒发热发生率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表4。全部患者经升细胞、止吐、抗病毒、保肝、通便、输血等对症处理后均得以恢复,美罗华作为一种生物制剂,输注是出现的畏寒、发热不适大多与输注速度相关,出现畏寒发热的15例患者经抗过敏及减缓输液速度等处理后临床不适均消失。

案可以显著提高CD20阳性的NHL患者的缓解率,提高缓解深度,进而减少复发风险、延长患者生存期。吉西他滨属于抗代谢类抗肿瘤药物,顺铂对DNA的复制、RNA及蛋白质合成均有一定程度的抑制作用,在各种恶性肿瘤的临床治疗中被广泛应用且疗效确切。R-GDP未来在治疗上可能有一定的优势。

高飞等^[14]研究显示对于复发难治的NHL行美罗华联合二线方案化疗,既往未应用过美罗华的患者的ORR明显高于既往采用美罗华联合化疗的患者。因此复发后是否需要再次联合利妥昔单抗仍是有待解决的问题,疗效欠满意可能与前期美罗华导致肿瘤细胞CD20表达缺失有关^[15]。本研究虽未对患者既往是否使用过美罗华做具体分析,但整体结果显示R-GDP组完全缓解率为82.35%,GDP组完全缓解率为52.94%,R-GDP组完全缓解率明显高于GDP组,疾病进展率(2.94%)明显低于对照组(17.65%、14.71%),两组差异具有统计学意义,依然揭示了美罗华联合GDP

化疗在改善复发难治 DLBCL 患者近期疗效中具有重要的价值。

本研究结果显示,持续 32 个月的随访期间,美罗华联合 GDP 方案化疗患者死亡率明显低于 GDP 方案化疗患者,生存率、1 年总生存率与 1 年无进展生存率明显高于 GDP 方案化疗患者,揭示了美罗华联合 GDP 化疗有助于明显改善复发难治 DLBCL 患者远期疗效。分析原因为:① DLBCL 患者 CD20 阳性,所以美罗华联合 GDP 化疗在改善 DLBCL 患者的远期疗效中有重要的作用;②美罗华可以提高化疗药物的敏感性;③美罗华能够克服肿瘤耐药,联合化疗有助于改善 PFS 与 OS^[16]。

本研究结果显示美罗华联合 GDP 方案化疗过程中,虽畏寒、发热发生率与对照组稍高,但其他不良反应,包括 WBC 下降、胃肠道反应、带状疱疹、转氨酶增高、便秘、贫血等发生率与单纯 GDP 方案化疗组比较差异均无统计学意义($P>0.05$),且上述不良反应经对症处理后得以有效缓解,揭示了美罗华联合 GDP 化疗用于复发难治 DLBCL 患者治疗期间的药物安全性较高,与相关文献相一致^[17]。但本研究尚存在的局限性主要表现在研究样本量偏小,导致结果有一定的偏差。因此,美罗华联合 GDP 化疗可否作为复发难治 DLBCL 患者的最佳治疗方案尚有待临床进一步探讨。

参考文献

- [1] XU PP, ZHONG HJ, HUANG YH, et al. B-cell function gene mutations in diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective cohort study [J]. *Ebiomedicine*, 2017, 25(2): 35-39.
- [2] BISHTON MJ, HUGHES S, RICHARDSON F, et al. Delineating outcomes of patients with diffuse large B cell lymphoma using the national comprehensive cancer network international prognostic index and positron emission tomography defined remission status; a population-based analysis [J]. *Br J Haematol*, 2015, 172(2): 246-254.
- [3] ZELENETZ AD. Guidelines for NHL: updates to the management of diffuse large B-cell lymphoma and new guidelines for primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders and T-cell large granular lymphocytic leukemia [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(5): 797-800.
- [4] 包芳, 景红梅. R-GDP 在复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的疗效及安全性[J]. *临床血液学杂志*, 2018, 31(3): 210-212.
- [5] 卢珂, 朱远, 刘建江, 等. I-II 期韦氏环弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗后辅助放疗价值探讨[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017, 26(2): 160-164.
- [6] 郭霖, 刘申香. 系统性护理干预对弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗患者满意度及不良反应的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(2): 134-135.
- [7] 马进标. 吉西他滨联合奥沙利铂方案二线治疗老年弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察[J]. *安徽医药*, 2014, 18(9): 1764-1765.
- [8] 范磊, 徐卫, 李建勇. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤预后新指标[J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(2): 81-84.
- [9] 方欢, 王静, 潘春峰, 等. 消癌平注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(2): 165-168.
- [10] 梁欢, 贾垂明, 王燕, 等. ICE 方案治疗复发难治性非霍奇金弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床观察[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(2): 274-276.
- [11] AOTA Y, TANAKA M, WATANABE N, et al. Outpatient preinduction therapy with gemcitabine, dexamethasone, cisplatin (GDP) for patients with relapsed and refractory lymphoma [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(1): 51-55.
- [12] 杨萍, 赵伟, 王伟, 等. GDP 方案治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤效果观察[J]. *白血病·淋巴瘤*, 2018, 27(1): 33-36.
- [13] KOMIYA I, TOMOYOSE T, OUCHI G, et al. Low level of serum HDL-cholesterol with increased sIL-2R predicts a poor clinical outcome for patients with malignant lymphoma and adult T-cell leukemia-lymphoma [J]. *Cytokine*, 2018, 105: 57-62.
- [14] 高飞, 杜明珠, 李光, 等. 二线方案联合利妥昔单抗治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2018, 45(10): 610-614.
- [15] MASCHIETTO M, WILLIAMS RD, CHAGTAI T, et al. TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia [J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e109924.
- [16] AVIV A, TADMOR T, POLLIACK A. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2236-2244.
- [17] 林东京, 傅迪, 彭梅, 等. 美罗华联合 CHOP 方案与依托泊苷联合 CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(1): 60-63.

(收稿日期:2019-07-24)