

TCOP 联合平阳霉素治疗中高度非霍奇金淋巴瘤的临床研究

陆紫敏 朱海平^① 修冰 付建非 薄兰君 顾凤英
同济大学附属同济医院血液科 (上海市 200065)

摘要 目的:探讨 TCOP-P(TCOP 联合平阳霉素)方案治疗中、高危非霍奇金淋巴瘤的疗效。方法:将 66 例患者随机分为两组。TCOP-P 方案 35 例(A 组)和 CHOP 方案 31 例(B 组)。每 21 天重复疗程,全部患者接受 6~8 个周期治疗。结果:A 组完全缓解(CR)、总有效率、3 年生存率分别为 57.1%、88.5%和 73.5%,均明显高于 B 组($P<0.05$);3 年复发率和心肌损害率均明显低于 B 组。结论:TCOP-P 方案治疗中高危非霍奇金淋巴瘤疗效明显优于 CHOP 方案,可以提高完全缓解率、延长生存时间、减少复发率。

关键词 淋巴瘤 化疗 疗效

中图分类号:R733.7 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2004)11-0617-03

Clinical Study on Treatment of Intermediate or High-grade Non-Hodgkin Lymphoma with a Combination of TCOP and Pingyangmycin

Lu Zimin Zhu Haiping Xu Bin et al

Department of hematology, Tongji hospital of Tongji University, Shanghai

Abstract Objective: To investigate a more effective method for treatment intermediate or high grade non-Hodgkin Lymphoma (NHL). **Methods:** According to the diagnostic criteria of International Working Formulation (IWF), sixty-six cases were divided into two groups randomly, with thirty-one cases for the CHOP group and thirty-five cases for the COP-P group. The CHOP and TCOP were given with Pingyangmycin (TCOP-P) one time three weeks for six to eight courses, respectively. **Results:** The data showed that the total complete remission (CR) rate, partials remission (PR) rate and three-year survival rate of TCOP-P group were significantly greater than those of CHOP group; three-year recurrence rate and myocardial damage of TCOP-P group were lower than those of CHOP group. **Conclusion:** TCOP-P is an effective method for treatment intermediate or high grade NHL. TCOP-P can improve the rate of CR and prolong the survival time with reducing recurrence rate.

Key words Lymphoma Chemotherapy Effects

从国际癌症研究中心资料显示,近年来全球范围内恶性淋巴瘤的发病有上升趋势,实体瘤生长比(GF)也明显影响着抗癌药物疗效。如何提高恶性淋巴瘤的远期疗效,减少短期内复发率,已成为治疗恶性淋巴瘤的难题^[1]。我院自 1998 年 1 月~2001 年 1 月治疗 66 例中、高危非霍奇金淋巴瘤(NHL),采用随机分组法,分别首选 TCOP-P 方案和 CHOP 方案治疗,取得一定疗效,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

本组 66 例均经病理组织学确诊中、高危 NHL,均为初治病例。其中中危 59 例,高危 7 例。男性 36 例,女性 30 例;年龄 14~79 岁,中位年龄 58 岁。诊断标准按 1982 年国际工作分类(IWF)分类,中度恶性 37 例,高度恶性为 29 例;根据 Ann Arbor 分期标准, I~II 期 26 例, III~IV 期 40 例,其中有 B 症状 23 例,骨髓受侵者 6 例。全部病例化疗前均做全面检查,包括骨髓检查、血常规、肝、肾功能、心电图、胸片

^① 上海市闸北区中心医院内科

或胸腹部 CT、腹部 B 超,必要时做骨扫描;治疗时均具有判断疗效的客观指标,卡氏评分 60 分以上。2 周期化疗后复查以上内容,观察疗效。

1.2 分组

66 例随机分为 2 组。两组病例性别、年龄、中位年龄数、病理类型、免疫表型和临床分期、生活状态等条件均具可比性。A 组 35 例:中危 31 例(54.3%),高危 4 例(45.7%),I~II 期 12 例(34.3%),III~IV 期 23 例(65.7%)。CHOP 组 31 例:中危 28 例(58.1%),高危 3 例(41.9%),I~II 期 14 例(45.2%),III~IV 期 17 例(54.8%)。两组的恶性程度和临床分期均无显著性差异(P>0.05)。

1.3 化疗方案

TCOP-P 方案(A 组):吡喃阿霉素(THP)60mg/d,环磷酰胺(CTX)800~1 000mg/d,长春新碱(VCR)1.4mg/m²,均为第一天静脉推注;强的松(P)50mg/m² d1~5,平阳霉素(PYM)8~16mg/d1、d4,加地塞米松 5mg 静滴^[2]。CHOP 方案(B 组):环磷酰胺(CTX)800~1 000mg/d,长春新碱(VCR)1.4mg/m²,阿霉素(ADR)60mg/d,均为第 1 天静脉推注;强的松(P)50mg/m² d1~5。化疗前均采用恩丹西酮或奈西雅止吐。每 21 天重复一疗程,全部患者接受 6~8 个疗程。

1.4 疗效评定和生存期计算

疗效评定标准按实体瘤客观近期疗效评定标准^[3]。1)完全缓解(CR):可见的肿瘤和转移灶完全消失超过 1 个月。2)部分缓解(PR):病灶的最大直径及其最大垂直径的乘积减少 50%以上,其它病灶无增大,持续超过 1 个月。3)无变化(NC):病灶两径乘积缩小不足 50%或增大不超过 25%,持续超过 1 个月。4)恶化(PD):病灶两径乘积增大 25%以上或出现新病灶。生存期计算:自治疗日开始至死亡或末次随访日止。以(CR+PR)/总例数×100%计算总有效率。应用 χ^2 检验进行有关数据的统计学分析。

1.4 不良反应

不良反应评价标准按照 WHO 制定的抗癌药毒性分度标准,分为 0~IV 度:0 度(无),I 度(轻度),II 度(中度,可耐受),III 度(重度,不可耐受),IV 度(严重并发症)。

2 结果

2.1 疗效

A 组: I~II 期共 12 例,均获 CR;III~IV 期共 23 例,8 例达 CR,11 例 PR,4 例 NC。B 组: I~II 期共 14 例,6 例 CR,6 例 PR,2 例 PD;III~IV 期共 17 例,4 例 CR,4 例 PR,3 例 PD,6 例 NC。近期总有效率: A 组 88.5%,B 组 64.5%, 两组比较差异显著 ($\chi^2=5.42, P<0.05$);CR 率: A 组 57.1%,B 组 33.3%,显著

差异($\chi^2=4.11, P<0.05$),见表 1。

2.2 不良反应

两组消化道反应均为 I~II 度,应用恩丹西酮或奈西雅后均能耐受;未发生化疗相关死亡,见表 2。

2.3 生存情况

两组均随访至 2004 年 1 月,失访 2 例(A、B 组各 1 例),随访率为 96.9%。A 组 3 年生存率高于 B 组,3 年复发率低于 B 组,两组比较差异有显著性,P 均<0.05,见表 3。

表 1 两组近期疗效比较 例

组别	例数	CR	PR	NC	PD	CR+PR %
A 组	35	10	10	6	5	20/31(64.5)
B 组	31	20	11	4	0	31/35(88.5)

表 2 两组不良反应比较 例

不良反应	A 组(度)				B 组(度)			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
胃肠道反应 [#]	23	3	0	0	18	5	1	0
骨髓抑制 [*]	24	6	0	0	5	0	0	0
发热 [#]	2	1	0	0	1	0	0	0
脱发 [*]	20	0	0	0	11	19	0	0
心肌损害 [*]	0	0	0	0	17	5	0	0
肝功能异常 [#]	3	0	0	0	3	0	0	0
肾功能异常 [#]	0	0	0	0	0	0	0	0

* 两组比较 P<0.05 # 两组比较 P>0.05

表 3 两组患者远期疗效比较 例(%)

组别	例数	1 年	3 年	3 年复发率
A 组	35	33/35(94.2)	25/34(73.5)	4/34(11.7)
B 组	31	26/31(83.7)	14/30(46.6)*	13/30(43.3) [#]

* 两组生存率比较: P<0.05 # 两组复发率比较: P<0.05

3 讨论

中、高危 NHL 病情发展迅速,危及患者生命。随着联合化疗的不断改进,使其临床疗效有一定提高。文献报道经典的 CHOP 方案治疗恶性淋巴瘤完全缓解率达 58.5%^[4],本组首选 CHOP 方案组完全缓解率 32.0%,低于文献报道,可能与入选的对象均为中、高危 NHL 有关。由于药物研究的不断进步,吡喃阿霉素、平阳霉素在淋巴瘤的治疗方面,拓展了一定的领域。作者根据淋巴瘤 GF 高的细胞群体动力学特点和它对细胞周期非特异性(CCNS)、细胞周期特异性(CCS)药物敏感性特点^[5],设计了 TCOP 联合平阳霉素(TCOP-P)方案。其具有下列优点:1)TCOP-P 方案和 CHOP 方案均具备联合化疗特点,而 TCOP-P 方案是在 CHOP 方案上进行改良。由新一代蒽环类抗癌药—吡喃阿霉素(THP)替代阿霉素(ADR)^[6],THP 为 ADR 的衍生物^[7],能迅速进入肿瘤细胞内^[8,9],抑制核酸合成,使肿瘤细胞由 G₂ 期中止增殖直至死

亡,故较阿霉素具有更高的抗癌活性。2)THP的不良反应,尤其是心脏毒性作用明显低于ADR^[10,11],利于对老年NHL伴心脏病患者完成长期化疗中每个疗程的化疗方案^[12]。3)PYM主要杀灭G₂期和M期肿瘤细胞^[13],抑制并切断肿瘤细胞的DNA链,促进肿瘤细胞变性坏死,使实体瘤内血管内皮细胞迅速萎缩退化,至瘤体缩小、消失^[14],适合于具有实体瘤性质的淋巴瘤。但是,该药须同时予以地塞米松联合,以改善其发热等不良反^[15]。4)TCOP-P方案化疗强度明显高于传统CHOP方案,提高各种对淋巴瘤治疗敏感药物,如CTX、VCR和蒽环类抗生素的协同作用。并使肿瘤细胞从不同环节受到抑制,提高对瘤细胞的杀伤力和覆盖率,减少瘤细胞耐药性的产生。5)TCOP-P方案虽然化疗强度明显提高,但患者均能承受。本组病例无一例因骨髓抑制而中断治疗,未发生明显的心肌损害和肾毒性,无治疗相关性死亡,可为佐证。因此,作者认为首选TCOP-P方案可以提高完全缓解率、延长生存时间、减少复发率,患者均能耐受,确为治疗中、高危NHL的高效、低毒、值得推广的理想方案。

参考文献

- 1 勇威本,高非,孙红,等.BCOPP/CHOP-B治疗非何杰金淋巴瘤疗效观察[J].北京医学,1995,17(2):65~68
- 2 许晨.异环磷酰胺等4种药物联合治疗24例复发性非霍奇金淋巴瘤[J].中国癌症杂志,2001,11(1):59~60
- 3 张之南,主编.血液病诊断及疗效标准[M].第二版.北京:科学出版社,1998.358~360
- 4 沙信山.异环磷酰胺联合吡喃阿霉素治疗非霍奇金淋巴瘤[J].现代医药卫生,2002,18(7):558~559
- 5 丁永为.序贯短程大剂量化疗治疗60例恶性淋巴瘤[J].中华血液学杂志,1993,14(9):488~489
- 6 张湘茹,孙燕,张和平,等.国产吡柔比星治疗恶性肿瘤的临床验证研究[J].中国新药杂志,2001,10(8):607~609
- 7 段婷,常瑛.吡喃阿霉素与表阿霉素治疗淋巴瘤的临床观察[J].中国肿瘤临床与康复,2000,7(1):77~78
- 8 庞丹梅,邓燕明,白永红.吡喃阿霉素、表阿霉素及阿霉素为主联合化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤[J].实用癌症杂志,2001,16(2):198~200
- 9 王晓英.吡喃阿霉素治疗急性白血病的疗效观察[J].白血病和淋巴瘤杂志,2002,11(2):114
- 10 邹善华,徐洁,程志强,等.以吡喃阿霉素为主化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J].中国临床医学,2001,8(6):680~681
- 11 蔡长春,李景苏,冯超英,等.非霍奇金淋巴瘤三种化疗方案成本-效果分析[J].医学导报,2002,21(7):443~445
- 12 张婷,张海青.吡喃阿霉素治疗淋巴瘤100例临床观察[J].山东医学,2001,41(16):13
- 13 季斌,蔡晶,马煌如,等.平阳霉素瘤内注射加放疗治疗晚期皮肤癌12例临床报告[J].中国肿瘤临床与康复,2000,7(6):71~72
- 14 张宪真,陈随芹.BEPP治疗复发与难治性非霍奇金淋巴瘤近期疗效[J].河南肿瘤学杂志,2002,15(3):180~181
- 15 朱金林,金杏泉,徐绮,等.改良COBDP方案治疗24例非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J].上海医学,2002,25(3):170~171

(2003-11-08 收稿)(2004-03-10 修回)

(杨红欣校对)

(上接第616页)

68个月。近年来美国仍有研究组致力于复发病例的细胞减灭术(cytoreductive surgery),采取腹膜切除,使残余病灶<3cm,然后加热灌注化疗,也取得一定疗效。本组13例患者中,4例多次手术病例2例分别于术后3年及6年内死亡。溃疡型间质瘤于术后2年死亡。8例首次完整切除的患者,6例生存2~4年以上,2例生存5年以上。可见合理的首次手术治疗及完整切除肿瘤致关重要。

参考文献

- 1 Berman J, O'Leary TJ. Gastrointestinal stromal tumor workshop [J]. Hum Pathol, 2001, 32(6):578~582
- 2 DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. Ann Surg, 2001, 231(1):51~58
- 3 Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach [J]. Hum Pathol, 2002, 33(5):459~465
- 4 Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal [J]. Am J Pathol, 1998, 152(5):1259~1269
- 5 Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors [J]. Science, 1998, 279(5350):577~580
- 6 Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, et al. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors [J]. Cancer Res, 1999, 59(17):4297~4300
- 7 Singer S, Rubin BP, Lux ML, et al. Prognostic value of KIT mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(18):3898~3905
- 8 Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging [J]. Ann Surg, 1992, 215(1):68~77
- 9 Plaat BE, Hollema H, Molenaar WM, et al. Soft tissue leiomyosarcomas and malignant gastrointestinal stromal tumors: differences in clinical outcome and expression of multidrug resistance proteins [J]. J Clin Oncol, 2000, 18(18):3211~3220
- 10 Demetri GD. Identification and treatment of chemoresistant inoperable or metastatic GIST: experience with the selective tyrosine kinase inhibitor imatinib mesylate (ST1571) [J]. Euro J Cancer, 2002, 38(sup5): s52~s59

(2003-11-26 收稿)(2004-02-22 修回)

(杨红欣校对)