

DHAP 方案治疗复发和难治性中、高度恶性非霍奇金淋巴瘤的初步观察

李宇红, 姜文奇, 黄慧强, 张 力, 刘冬耕, 徐瑞华,
周中梅, 孙晓非, 林桐榆, 徐光川, 何友兼, 管忠震*

(中山大学肿瘤防治中心内科, 广东 广州 510060)

【摘 要】背景和目的: 复发和耐药非霍奇金淋巴瘤的治疗十分棘手, 国外文献报道 DHAP 方案取得较好疗效, 但国内尚未见报道。我们采用 DHAP 方案治疗复发和难治性非霍奇金淋巴瘤, 进一步评价该方案的疗效及毒性。方法: 17 例复发和 10 例难治性非霍奇金淋巴瘤患者接受 DHAP 方案(顺铂 20 mg/m² 第 1~5 天, 阿糖胞苷 1 g/m², q12 h, 第 1~2 天, 地塞米松 40 mg, 第 1~4 天)化疗, 3~4 周重复一次。4 例患者进一步进行了自体外周血干细胞移植支持下的超大剂量化疗。结果: CR 8 例(29.6%), PR 4 例(14.8%), 有效率为 44.4% (12/27)。有效患者中位缓解时间 4.8 个月。DHAP 方案治疗后中位生存时间 8.3 个月, 1 年生存率为 30.8%, 2 年生存率为 19.3%。主要不良反应为骨髓抑制, 主要表现为白细胞下降和血小板下降, III~IV 度白细胞下降占 59.3% (16/27), 其中 3 例(11.1%)患者因粒细胞缺乏出现感染性发热; III~IV 度血小板下降占 81.5% (22/27), 5 例(18.5%)患者进行了预防性血小板输注。结论: DHAP 是治疗复发和难治性中高度恶性非霍奇金淋巴瘤的有效方案, 但仍存在有效率较低, 缓解期较短的缺点, 且骨髓毒性严重, 尤其是血小板和白细胞下降。对于敏感复发的患者, DHAP 方案取得完全缓解后, 应争取行外周血干细胞移植支持下的超大剂量化疗, 以延长缓解期和提高长期生存率。

关键词 淋巴瘤; 化学疗法; DHAP 方案

中图分类号 R733.1

文献标识码 A

文章编号: 1000-467X(2002)08-0900-03

Preliminary Study on DHAP Regimen for Patients with Relapsed and Refractory Non-Hodgkin's Lymphoma

LI Yu-hong, JIANG Wen-qi, HUANG Hui-qiang, ZHANG Li, LIU Dong-geng, XU Rui-hua,
ZHOU Zhong-mei, SUN Xiao-fei, LIN Tong-yu, XU Guang-chuan, HE You-jian, GUANG Zhong-zheng*
*Department of Medical Oncology, Cancer Center, Sun Yat-sen University,
Guangzhou 510060, P. R. China*

【Abstract】Background and Objective: The treatment of the patients with relapsed and refractory non-Hodgkin's lymphoma(NHL) remains difficult. It was reported that DHAP regimen(cisplatin + Ara-C + dexamthone) was an effective salvage therapy, but there was no report about it in China. The current study was designed to observe the efficacy and toxicity of DHAP regimen for the patients with relapsed and refractory NHL. Method: Seventeen patients with relapsed and 10 with refractory intermediate or high grade NHL was involved in this study. These patients were treated with cytarabine 1 g/m² intravenous(IV) every 12 hours on day 1 to 2, cisplatin 20 mg/m² IV on day 1 to 4, dexamethone 40 mg IV on day 1 to 4. Four patients with CR after DHAP were followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation(APBPCT).

Results: Overt responses to DHAP were seen in 12 patients (44.4%) including 8 complete responses(CR) (29.6%) and 4 partial responses (PR) (14.8%). The effective release time lasted a median of 4.8 months. Median survival time was 8.3 months. 1-year and 2-year survival rate were 30.8% and 19.3%,

收稿日期 2001-12-28; 修回日期 2002-03-18

* 通讯作者 Tel: 86-20-87765368-3230

Fax: 86-20-87761547

E-mail: zzguang@21cn.com

respectively. Myelosuppression was the major toxicity; 15 patients (57.7%) had grade III – IV neutropenia and 21 patients (80.8%) had grade III – IV thrombocytopenia, but there was no treatment-related death. **Conclusion:** The authors conclude that DHAP regimen is an effective salvage therapy for the patients with relapsed and refractory NHL, but the remission duration time is short and long-term prognosis remains poor. High dose chemotherapy supported by APBPCT is necessary for improvement in long-term survival.

Keyword: Lymphoma; Chemotherapy; DHAP regimen

中高度恶性非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的标准化疗方案以 CHOP 为主 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松), 但其治愈率仅为 40% 左右, 对其余经过足够疗程治疗后再复发或未能取得完全缓解的患者治疗十分棘手。从 1995 年 1 月至 2001 年 3 月, 我们采用 DHAP 方案 (地塞米松、大剂量阿糖胞苷、顺铂) 治疗复发和难治性中、高度恶性非霍奇金淋巴瘤 27 例, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

27 例患者中, 男性 20 例, 女性 7 例, 中位年龄 38 岁 (7 ~ 56 岁)。体力状态 (PS) I 级 15 例, II 级 9 例, III 级 3 例。分期: I 期 4 例, II 期 6 例, III 期 4 例, IV 期 3 例, 其中 6 例患者为骨髓受侵, 7 例患者有巨大肿块 (直径大于 5 cm)。所有患者均经病理证实。病理类型按 REAL 分型包括: 弥漫性大 B 细胞 11 例, 外周 T 细胞 5 例, 间变性大细胞 2 例, 鼻腔 T/NK 细胞 1 例, 弥漫性小无裂细胞 2 例, 淋巴母细胞 2 例, 其余 4 例未详细分型 (均为弥漫型)。既往接受局部放疗 10 例, 手术切除 3 例。全组患者既往均接受多疗程、多方案化疗, 既往平均化疗疗程数 8 个 (2 ~ 12), 其中 < 7 疗程 12 例, > 7 疗程 15 例。既往曾用 1 种化疗方案 9 例, 2 种化疗方案 16 例, 3 种化疗方案 2 例。27 例患者既往均接受过 CHOP 为主的一线方案, 其中标准 CHOP 方案化疗 22 例, M-BACOP (氨甲蝶呤、博来霉素、阿霉素、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松) 方案 2 例, BFM-B 方案 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、地塞米松、异环磷酰胺、鬼臼乙叉甙、阿糖胞苷、大剂量氨甲蝶呤) 2 例, BFM-T 方案 (环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、泼尼松、左旋门冬酰胺、阿糖胞苷、大剂量氨甲蝶呤) 1 例, 其中 10 例患者经初次足够疗程治疗后未取得完全缓解 (CR), 17 例患者 CR 后复发。既往接受的二线化疗主要以 IMVp-16 方案 (异环磷酰胺、鬼臼乙叉甙、氨甲蝶呤) 为主, 共 16 例, DICE 方案 (地塞米松、异环磷酰胺、顺铂) 1 例, IFO + HD-Ara-C + Dexamethsone + Vp-16 (异环磷酰胺、大剂量阿糖胞苷、地塞米松、鬼臼乙叉甙) 方案 1

例。既往接受的三线化疗有 Vm-26 + Ara-C 方案 (鬼臼噻吩甙、阿糖胞苷) 1 例, IFO + Taxol + Dexamethone 方案 (异环磷酰胺、泰素、地塞米松) 1 例。本组患者均在前次治疗停止 3 周后, 并且血常规、肝肾功能、心电图均正常时接受 DHAP 方案治疗。

1.2 治疗方法

全组 27 例患者均接受 DHAP 方案化疗。DHAP 剂量方案如下: 顺铂 20 mg/m², 静脉滴注, 第 1 ~ 4 天, 阿糖胞苷 1 g/m², 3 h 静脉滴注, 12 h 重复一次, 第 1 ~ 2 天, 地塞米松 40 mg, 静脉滴注, 第 1 ~ 4 天。该方案 3 ~ 4 周重复一个疗程。化疗前常规预防应用止吐药 (H₂ 受体拮抗剂), 第一疗程若患者出现 IV 度粒细胞缺乏和/或粒细胞缺乏所致感染, 应用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 支持, 并可于下一个疗程用药前预防性应用 G-CSF。血小板下降至 10 × 10⁹/L 以下或临床有出血倾向者, 予血小板输注。治疗一个疗程后病情进展或稳定者, 退出该方案, 治疗有效者继续用该方案 2 ~ 6 个疗程, 其中 4 例有效患者进一步进行了自体外周血干细胞移植支持下的超大剂量化疗。

1.3 疗效及不良反应评价

疗效评价按 WHO 标准分为 CR、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、病情进展 (PD), 不良反应评价按照 WHO 急性、亚急性不良反应评价标准进行。

2 结果

2.1 疗效

27 例患者经 DHAP 方案治疗后 CR 8 例 (29.6%), PR 4 例 (14.8%), SD 12 例 (44.4%), PD 3 例 (11.1%), 总有效率 (CR + PR) 为 44.4%。有效患者中位缓解时间 4.8 (1 ~ 57) 个月。DHAP 方案治疗后中位随访 7.5 (1.4 ~ 59) 个月, 中位生存时间 8.3 个月, 1 年总生存率为 30.8%, 2 年总生存率为 19.3%。生存曲线见图 1。

2.2 不良反应

按 WHO 不良反应分级标准, DHAP 方案的主要剂量限制性不良反应为骨髓抑制, 主要表现为血小板下降和白细胞下降。III ~ IV 度血小板下降占

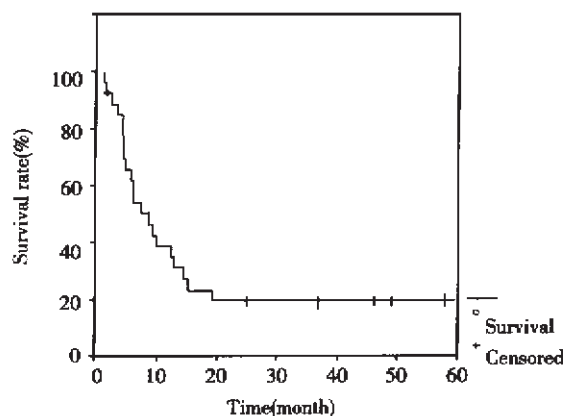


图1 用DHAP方案治疗的患者的生存曲线

Fig. 1 Survival curve of the patients treated with DHAP regimen.

81.5% (22/27), 5例 18.5% (5/27) 患者进行了预防性血小板输注, III~IV度白细胞下降占 59.3% (16/27), 3例 (11.1%) 患者因粒细胞缺乏出现感染发热。另有 44.4% (12/27) 患者出现 I~II度恶心、呕吐, 11.1% (3/27) 患者有 I度肝功能异常。

3 讨论

1988年美国 M. D Anderson 医院的 Velasquez 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, 取得总有效率为 58.5%, 2 年总生存率为 25%^[1]。1991 年 Press 再次报道用 DHAP 方案治疗 39 例复发的中高度 NHL, 取得了相似的结果^[2]。但在 2001 年美国的 ASCO 会议上波兰的 Jan Andrzej Walekwi 报道从 1989~1995 年用该方案治疗 112 例复发和难治的淋巴瘤, 其中 NHL 69 例, HD 43 例, 取得的疗效较前两位作者报道的低, 总有效率 38%, 其中 CR 率 10%, 中位缓解时间 6 个月, 5 年总生存仅为 6.5%^[3]。在本研究中, 我们用 DHAP 方案治疗 27 例复发和难治性 NHL, 总有效率为 44.4%, 其中 CR 29.6%, 中位缓解时间 4.8 个月, 中位生存时间 8.3 个月, 1 年总生存率为 30.8%, 2 年总生存率为 19.3%。取得的有效率与 Jan Andrzej 报道的相似, 较前两位作者报道的略低。这种治疗效果的差别可能与入组患者的不同有关。

本组中主要不良反应为骨髓抑制, 尤其是血小板和白细胞的下降, 其中 III~IV 度血小板下降占

81.5%, III~IV 度白细胞下降占 59.3%, 11.1% 患者因粒细胞缺乏出现感染发热。这与国外文献报道相似^[1~2]。

耐药和复发的 NHL 治疗上十分棘手, 目前较常使用的救援方案有 IMVp-16、DHAP、DICE、EPOCH、ESHAP 等, 但均存在有效率不高、缓解时间短、长期生存率低等问题。外周血干细胞移植支持下的大剂量化疗是目前治疗敏感复发的中高度恶性 NHL 的有效方法。Philip^[4]等对 DHAP 治疗取得 PR 以上者随机分成两组, 一组行 BMT 加放疗, 另一组行常规 4 个疗程化疗加放疗, 结果 BMT 组在改善预后方面有统计学意义。本组有 4 例患者用 DHAP 方案取得完全缓解后实施了外周血干细胞移植支持下的大剂量化疗, 目前 3 例患者仍生存, 且生存时间均超过 2 年, 但由于病例数较少, 尚需要积累经验。

总之, DHAP 方案是治疗复发、耐药 NHL 的有效救援方案, 但对经过多程、多方案化疗的复发和难治性中、高度恶性 NHL 仍存在完全缓解率不高, 缓解期短和长期生存率低的缺点。该方案的骨髓毒性严重, 尤其是粒细胞和血小板的下降, 应密切观察血象变化, 必要时予粒细胞集落刺激因子和血小板输注支持, 大多数患者可耐受。对于复发的患者, DHAP 方案取得完全缓解后, 应争取行外周血干细胞移植支持下的大剂量化疗, 以延长缓解期和提高长期生存率。

[参 考 文 献]

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Jan Andrzej Walewski, Joanna Romejko-Jarosinska, Jacek Zwolinski, et al. DHAP chemotherapy for recurrent/refractory lymphoma-Five year follow up of 112 Patients [C]. *ASCO abstract*, 2001: 1161.
- [4] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23): 1540-1545.

[编辑 张 菊 校对 杨允贵]