

COMxEP方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效观察

黄柱华, 周争光, 陈娟, 赵 论

[摘要]目的: 评价 COMxEP联合化疗方案 (VP₁₆, MTX, VCR, CTX, Pred)治疗非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 的疗效和毒性。方法: 37例采用鬼臼乙叉苷 (VP₁₆) 60~70 mg/m², 静脉滴注, 第 1~5天; 米托蒽醌 (MTX) 6~8 mg/m², 静脉滴注, 第 1天; 长春新碱 (VCR) 1.4 mg/m², 静脉推注, 第 1, 8天; 环磷酰胺 (CTX) 600~800 mg 静脉推注, 第 1, 8天; Pred 每天 40~60 mg 口服, 第 1~5天。每 4周为 1疗程, 均用 4疗程以上, 平均每例用 4.8疗程。结果: CR率为 67.6%, PR率为 21.6%, SD率为 14.3%, 无 PD, 总缓解率为 89.2%, 中位缓解期为 26个月; 13例 NHL 复发患者, CR率为 53.8%, PR率为 30.8%, SD率为 15.4%, 无 PD, 总缓解率为 84.6%。主要毒副反应为骨髓抑制、消化道反应和脱发。结论: COMxEP联合化疗方案治疗 NHL 初治或复发患者均有较高的缓解率, 毒副反应较轻, 可作为治疗 NHL 较理想的一线或二线化疗方案。

[关键词] 淋巴瘤, 非霍奇金; 肿瘤/药物疗法, 联合; 鬼臼乙叉苷; 米托蒽醌; 长春新碱; 环磷酰胺

[中国图书资料分类法分类号] R 733.4 R 730.53 [文献标识码] A

Effect of COMxEP regimen in treating non-Hodgkin's lymphoma

HUANG Zhuhua, ZHOU Zhengguang, CHEN Juan, ZHAO Lun

(Department of Medical Oncology, Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the therapeutic effect and toxicity of COMxEP regimen in treatment of non-Hodgkin's lymphoma (NHL). Methods: Thirty-seven patients with intermediate-high grade NHL were treated with a combination chemotherapy of COMxEP. COMxEP regimen consisted of VP₁₆ 60-70 mg/m² (iv gtt Day 1-5); MTX 6-8 mg/m² (iv gtt Day 1); VCR 1.4 mg/m² (iv Day 1, 8); CTX 600-800 mg (iv Day 1, 8); Pred 40-60 mg/day (po Day 1-5). One course lasted for 4 weeks and each patient received 4.8 courses on the average. Results: In the thirty-seven patients receiving COMxEP regimen, complete remission (CR) rate was 67.6%, partial remission (PR) rate 21.6%, SD rate 14.3% and PD was no, and the overall response rate was 89.2% (33/37), with a median duration of 26 months. In the patients with refractory disease, CR rate was 53.8%, PR rate 30.8%, SD rate 15.4% and PD was no, and the overall response rate was 84.6%. The main side effects were bone marrow depression, enteron reaction and appetite. Conclusion: COMxEP regimen is effective for patients with newly diagnosed or refractory disease, and the toxicity is tolerable. This regimen can be considered as a routine or salvage therapy for intermediate-high grade NHL.

[Key words] lymphoma non-Hodgkin's; neoplasms/drug therapy combination; etoposide; mitoxantrone; vincristine; cyclophosphamide

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 是常见的淋巴组织和造血组织恶性肿瘤。应用 CHOP 第一线联合化疗, 国内外报道完全缓解为 45%~55%, 总有效率为 70%~90%^[1]。但仍有约 50% 患者不能获长期缓解, 仍有必要探索新的一线化疗方案。1996年 10月~2005年 12月, 我科应用以米托蒽醌为主的 COMxEP 方案 (VP₁₆, MTX, CTX, VCR, Pred) 治疗 NHL 37例, 观察初治、复发患者的疗效和毒副反应。

1 资料与方法

1.1 病例选择 37例 NHL 患者中初治 24例, 复发者 13例。男 29例, 女 8例, 年龄 10~75岁 (中位年龄 57岁)。均细胞学和组织学检查确诊。37例化疗前均有可测客观指标, 心电图及肝肾功能正常, 血

常规正常, Karnofsky 评分 60分以上, 预计生存期 3个月以上, 患者未曾化疗或 1个月以上未用过抗癌药物和放疗。按照 WHO 2001年 NHL 最新分类法分类。病理类型: 中度恶性 19例, 高度恶性 17例。临床分期: I~II期 5例, II期 20例, IV期 12例; 有 B 症状者 22例, 其中 I~II期 1例, II期 12例, IV期 9例。13例完全缓解后复发患者中度恶性 8例, 高度恶性 5例, 既往应用 CHOP 方案等化疗初治时曾取得完全缓解 (CR), 巩固治疗停止后 2~15个月 后复发。

1.2 治疗方法 COMxEP 方案: 鬼臼乙叉苷 (VP₁₆) 60~70 mg/m², 静脉滴注, 第 1~5天; 米托蒽醌 (MTX) 6~8 mg/m², 静脉滴注, 第 1天; VCR 1.4 mg/m², 静脉推注, 第 1, 8天; CTX 600~800 mg 静脉推注, 第 1, 8天; Pred 每天 40~60 mg 口服, 第 1~5天。每 4周为 1疗程, 取得缓解后再用原方案巩固 2个疗程。肿瘤细胞中枢浸润患者, 同时予鞘内注射 MTX 10 mg+DXM 5 mg, 每周 1次, 直至浸

[收稿日期] 2006-02-20

[作者单位] 蚌埠医学院附属医院 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 黄柱华 (1964-) 男, 副主任医师。

润症状消失,实验室检查恢复正常。均用 4 疗程以上,共用 178 疗程,平均每例用 4.8 疗程。化疗前、后用止吐药物 5-HT 受体拮抗剂、甲氧氯普胺,化疗后口服地榆升白片或利血生片,如白细胞低于 $2.0 \times 10^9/L$ 给予 G-CSF $75 \sim 150 \mu g$ 皮下注射,每日一次,共 3~5 天。

1.3 疗效评价方法 患者均在化疗前后作全面检查,包括完整病史和体检,血常规、肝肾功能、骨穿、心电图、胸片、腹部 B 超或 CT 扫描等。按 WHO 标准评价客观疗效和毒副作用。

1.4 统计学方法 采用秩和检验。

2 结果

2.1 客观疗效 37 例患者中完全缓解 (CR) 25 例 (67.6%), 部分缓解 (PR) 8 例 (21.6%), 无变化 (SD) 4 例 (14.3%), 无进展 (PD) 的病例, 总有效率为 89.2% (33/37); 其中初治 24 例中 CR 率为 75.0% (18/24), PR 率为 16.7% (4/24), SD 率为 8.3% (2/24), PD 率为 0% (0/24), 有效率为 91.7% (22/24); 复治 CR 7 例 (53.8%), PR 4 例 (30.8%), SD 率为 15.4% (2/13), PD 率为 0% (0/13), 有效率为 84.6% (11/13)。初治与复治有效率无统计学意义 ($u=1.25$ $P>0.05$)。

2.2 毒副反应 主要毒副反应有骨髓抑制, 白细胞下降发生率为 54.1% (20/37), 其中 I 度 12 例, II 度 7 例, III 度 1 例, IV 度 0 例; BPC 下降发生率为 27.0% (10/37), 其中 I 度 5 例, II 度 4 例, III 度 1 例, IV 度 0 例; 恶心、呕吐发生率为 73.0% (27/37), 均为轻度恶心、呕吐, 可忍受; 其他副反应还有心电图改变 1 例, 丙氨酸氨基转移酶升高 I 度 1 例, 尿素氮升高 I 度 1 例, 指端麻木 1 例, 明显脱发 5 例。

2.3 随访 随访至 2005 年 12 月, CR 和 PR 患者 33 例, 缓解期为 5~60 个月, 中位缓解期为 26 个月; 25 例 CR 中有 5 例因意外或其他疾病死亡, 有 2 例失访以死亡计, 现有 15 例仍处于 CR 中。

3 讨论

CHOP 方案治疗 NHL 部分初治患者 CHOP 疗效不佳, 约有 60%~70% 治疗失败或复发, 远期疗效尚不理想, 提示 CHOP 方案对某些不良预后因素患者仍有所不足^[2], 而复发或难治性患者的治疗更是临床医师一大难题。Aessor 等^[3]通过 meta 分析报道, 中高度 NHL 1 982 例, 分别采用 PrtMAECYtBOM 等三代方案与 CHOP 方案治疗, 两者的生存率无统计学意义。

为进一步提高初治患者疗效, 或有效地治疗

CHOP 方案失败的患者, 近年来以米托蒽醌和表鬼臼毒素 (VP_{16} 或 VM_{26}) 为主的各种联合化疗在临床上得到了广泛应用。米托蒽醌是一种合成的蒽醌类细胞周期非特异性广谱抗癌药物, 该药能与碱基结合嵌入 DNA 引起 DNA 链间和链内的交叉联结, 使单链或双链断裂; 并能进入 DNA 的碱基对中, 造成结构变形, 使细胞死亡, 因此米托蒽醌的抗癌作用在理论上强于阿霉素^[4]。此外, 米托蒽醌还存在电性结合, 与阿霉素只有部分交叉耐药^[5], 因而 CHOP 方案治疗失败或复发的以及初治患者可考虑用米托蒽醌替代阿霉素治疗。 VP_{16} 为鬼臼毒的半合成衍生物, 是 DNA 拓扑异构酶 II 的阻断剂, 属于细胞周期特异性药物, 其主要对 M₂、S 期有杀伤作用, 治疗恶性淋巴瘤单药有效率约 60%^[6]。沈志祥等^[7]应用 EMCOP 方案治疗 33 例 NHL (VP_{16} 100 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天; $M\&T$ 6~8 mg/m², 静脉滴注, 第 1, 3, 5 天; VCR 2 mg 静脉推注, 第 1 天; CTX 600~800 mg 静脉推注, 第 1 天; Pred 每天 40~60 mg 口服, 第 1~5 天), 19 例初治患者 CR 率为 68.4%, PR 率为 15.8%, 总缓解率为 84.2%; 14 例复发和难治性 NHL 患者, CR 率为 28.6%, PR 率为 42.8%。我们考虑到 VP_{16} 为细胞周期特异性药物, 持续长时间的有效浓度能使 DNA 链造成不可逆的损害, 从而提高抗癌效应, 有效减少残留肿瘤复发机会^[8], $M\&T$ 为细胞周期非特异性药物, 我们把 VP_{16} 改为 5 天, $M\&T$ 改为一次给予, 取得初治患者 CR 率为 75.0%, 有效率达 91.7%, 复治者 CR 率为 53.8%, 有效率达 84.6%, 总有效率为 89.2% 的疗效, 与陈鸿等^[9]报道相似。该方案对初治、复治患者均能取得较为满意的疗效, 尤其是曾用 CHOP 方案治疗达 CR 后复发者仍能达到 53.8% CR, 说明其与 CHOP 方案无显著交叉耐药性, 可作为 NHL 的一线或二线治疗方案。王奇璐等^[10]报道 935 例 NHL, 完全缓解率与远期生存率呈正相关, 完全缓解组 5 年生存率 50.2%, 部分缓解组 5 年生存率 25.7%。因此在 NHL 治疗中, 尽量争取 CR 是提高治愈率的重要条件。本组缓解期为 5~60 个月, 中位缓解期为 26 个月, 其中有 15 例仍处于 CR 中, 尚需进一步观察。

COM \times EP 方案主要副作用为骨髓抑制, 白细胞下降发生率为 54.1% (20/37), 其中 I 度 12 例, II 度 7 例, III 度 1 例, IV 度 0 例; BPC 下降发生率为 27.0% (10/37), 但均无严重感染发生, 白细胞下降发生率与陈鸿等^[9]报道相似。患者的胃肠道副作用较轻, 多为食欲低下, 轻度恶心、呕吐, 均能忍受。

我们认为, COM \times EP 联合化疗方案治疗 NHL 初治或复发患者, 均有较高的缓解率, 副反应较轻, 均

全胃切除后早期肠内营养对肠黏膜屏障的影响

康 明¹, 汪淮莉², 马小庆¹

[摘要]目的: 观察全胃切除术后早期肠内营养支持对肠黏膜屏障的保护效果。方法: 将符合入选标准的 29例全胃切除术后患者随机分为肠外营养 (parenteral nutrition, PN)组及肠内营养 (enteral nutrition, EN)组。两组患者术后第 24 h开始至术后第 8 天接受等氮、等热卡的营养支持。观察患者血清免疫球蛋白及血清双胺氧化酶。结果: 血清双胺氧化酶活性两组都下降, EN 组术后第 7天即恢复正常 ($P > 0.05$), 而 PN组第 14天才恢复正常 ($P > 0.05$)。EN组营养支持后 IgA水平均显著高于术前和 PN组术后 ($P < 0.01$)。结论: 全胃切除术后, 早期肠内营养治疗可以保护肠黏膜的完整性和肠道的免疫屏障。

[关键词] 胃切除术; 肠内营养; 肠黏膜屏障; 免疫; 体液; 双胺氧化酶

[中国图书资料分类法分类号] R 656.61 [文献标识码] A

Influence of early enteral nutrition on intestinal mucosa barrier after total gastrectomy

KANG Ming, WANG Huaili, MA Xiaqing

(1 Department of General Surgery, 2 Department of Clinical Laboratory, Anqing First People's Hospital, Anqing 246003, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of early postoperative enteral nutrition (EN) on the function of intestinal mucosa after total gastrectomy. Methods: Twenty-nine patients undergoing total gastrectomy for gastric cancer were randomly divided into EN group and parenteral nutrition (PN) group. Both groups received the same amount of nitrogen and calorie from 24 hours to the eighth day after operation and the serum level of peripheral immunoglobulins and serum diamine oxidase (DAO) were measured. Results: DAO activity decreased in both groups. EN group recovered within 1 week but PN group did not recover until the 14th day. The level of IgA in EN group was significant higher than that in PN group as well as that of EN group before operation ($P < 0.01$). Conclusions: Early EN can alleviate the immune suppression and preserve the integrity of intestinal mucosa barrier after total gastrectomy.

[Key words] gastrectomy; enteral nutrition; intestinal mucosa barrier; immunity; humoral diamine oxidase

大部分胃癌患者术前均存在不同程度的营养不良、低蛋白血症及免疫损害, 全胃切除术后上述不良因素将加重, 易发生感染性并发症, 肠道屏障也易受损, 故术后患者需要营养支持, 营养支持有肠内营养 (enteral nutrition, EN) 和肠外营养 (parenteral nutrition, PN), 现代营养学的消化功能恢复概念则更提倡 EN, 本研究以 PN 作对照, 观察 EN 对全胃切

除术后肠黏膜屏障完整性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 29例为我院 2003年 5月 ~2004年 12月因胃癌而行全胃切除的患者, 男 19例, 女 10例; 年龄 42 ~67岁。所有患者均无内分泌及代谢疾病, 无恶病质, 肝肾功能正常, 按随机数字表随机分为两组, 两组临床参数均具有可比性 ($P > 0.05$) (见表 1)。

1.2 手术方式 全胃切除后均行食管空肠 Roux-

[收稿日期] 2006-01-12

[作者单位] 安徽省安庆市第一人民医院 1 外科, 2 检验科, 246003

[作者简介] 康 明 (1969-), 男, 主治医师。

可耐受, 是 NHL 临床治疗可选择的方案之一, 可作为治疗 NHL 较理想的一线或二线化疗方案。

[参 考 文 献]

- [1] 曹轶林, 王季芳, 屈元姣, 等. CHOP-PYM 与 CHOP 方案治疗 NHL 的疗效 [J]. 肿瘤研究与临床, 2002, 14(2): 107-108.
- [2] 陈绍锋, 劳 逸, 胡建新, 等. CHOP 联合口服 VP-16 方案与 CHOP 方案治疗具有不良预后因素的非霍奇金淋巴瘤 [J]. 肿瘤防治研究, 2004, 31(9): 576-578.
- [3] Aessori J, Vajani J, Trippil S, et al. Survival in patients with intermediate or high grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. Br J Cancer, 2001, 84(3): 303-307.
- [4] Baman F. New drugs in lymphoma [J]. A Review J Clin Pharmacol 1992, 32(4): 296.

- [5] 孙 燕, 周际昌主编. 临床肿瘤内科手册 [M]. 第 3 版, 北京: 人民卫生出版社, 1997: 358.
- [6] 王奇璐主编. 恶性淋巴瘤的诊断与治疗 [M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1997: 229.
- [7] 沈志祥, 王 瑾, 糜坚青, 等. EMCOI 联合化疗治疗非何杰金淋巴瘤疗效观察 [J]. 上海第二医科大学学报, 1997, 17(5): 338-340.
- [8] 陈绍锋, 劳 逸, 胡建新, 等. CHOP 联合口服 VP-16 强化方案治疗非霍奇金淋巴瘤临床观察 [J]. 实用肿瘤杂志, 2003, 18(3): 243-245.
- [9] 陈 鸿, 王孝英. 米托蒽醌、VP₁₆ 为主联合治疗非霍奇金淋巴瘤 30 例 [J]. 肿瘤研究与临床, 1999, 11(1): 48-49.
- [10] 王奇璐, 周立强, 何小慧, 等. 非霍奇金淋巴瘤 935 例临床分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 1999, 21(2): 153-155.