

# 利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效观察

宾燕成<sup>1</sup> 张华<sup>1</sup> 李虎生<sup>1</sup> 冯翠<sup>1</sup> 吕钊<sup>1</sup>

**【摘要】 目的:**观察利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的疗效和不良反应。**方法:**2009-01—2013-12 在我院住院的复发难治性 DLBCL 患者 28 例,采用利妥昔单抗联合 GDP 方案化疗(利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> d0,吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1、8,顺铂 25 mg/m<sup>2</sup> d1~3,地塞米松 40 mg/d d1~4),21 d 为一个疗程。完成 2 个疗程后评价疗效及不良反应。**结果:**随访 9~58 个月,28 例患者中 13 例获得完全缓解,9 例获得部分缓解,1 例疾病稳定,5 例疾病进展,总有效率为 78.6%;常见的不良反应为骨髓抑制和胃肠道反应。**结论:**利妥昔单抗联合 GDP 方案是治疗复发难治性 DLBCL 一个安全有效的挽救方案。

**【关键词】** 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性;利妥昔单抗;GDP

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.09.008

**【中图分类号】** R733.4 **【文献标志码】** A

## Observation of the curative effect of rituximab combined with GDP regimen in the treatment of recurrent and refractory diffuse large B-cell lymphoma

BIN Yancheng ZHANG Hua LI Husheng FENG Cui LV Zhao

(Department of Hematology, Guangxi Yulin City Red Cross Hospital, Yulin, 537000, China)

Corresponding author: BIN Yancheng, E-mail: binyancheng1980@163.com

**Abstract Objective:** To explore the effect of rituximab combined with GDP regimen in the treatment of recurrent and refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and adverse effect. **Method:** A total of 28 cases of refractory and relapsed DLBCL from January 2009 to December 2013 in our hospital, we used the combination of rituximab and GDP chemotherapy (rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> d0, gemcitabine 1 000 mg/m<sup>2</sup> d1, 8, cisplatin 25 mg/m<sup>2</sup> d1~3, dexamethasone 40 mg/d d1~4), 21 days for a course of treatment. Curative effect and adverse reaction evaluation completed after two courses. **Result:** Followed up for 9~58 months, 13 cases achieved complete remission, 9 cases achieved partial remission, 1 patients with stable disease, 5 patients with disease progression, the total efficiency was 78.6%. Common adverse reactions were myelosuppression and gastrointestinal tract reaction. **Conclusion:** Rituximab combined with GDP is a safe and effective saving scheme for relapsed refractory DLBCL.

**Key words** diffuse large B-cell lymphoma; rituximab; GDP

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是一组具有侵袭性的大 B 细胞增生性疾病,是非霍奇金淋巴瘤(NHL)中最常见的类型,占成人 NHL 中的 30%~40%。CHOP 或利妥昔单抗联合的 R-CHOP 方案为 DLBCL 的一线治疗方案,完全缓解(CR)率为 40%~65%,而缓解的患者中有 30%~40%会出现复发。复发难治的 DLBCL 患者往往预后不良,中位自然生存期仅有 3~4 个月,目前无标准的挽救方案。利妥昔单抗是人鼠嵌合型 CD20 单抗,其与 CHOP 方案联合提高了初治 DLBCL 患者的生存率。近年一些研究表明,利妥昔单抗联合二线方案同样可以提高复发难治性 DLBCL 患者的疗效<sup>[1]</sup>。我们采用利妥昔单抗联合 GDP 方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)治疗复发难治性 DLBCL 患者

28 例,取得较好的疗效,现报告如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 资料

选取 2009-01—2013-12 在我院住院的复发难治性 DLBCL 患者 28 例,均经临床和病理学检查确诊,有可以测量的病灶,预期的生存期均大于 3 个月。其中男 16 例,女 12 例;年龄 23~70 岁,中位 45 岁;通过 Ann Arbor 分期标准进行临床分期,ⅡB 期 6 例,ⅢA 期 9 例,ⅢB 期 6 例,ⅣA 期 4 例,ⅣB 期 3 例;复发患者 17 例,难治性患者 11 例;既往使用 R-CHOP 方案化疗 9 例,CHOP 方案化疗 14 例,其他方案化疗 5 例。

#### 1.2 治疗方法

28 例患者均采用利妥昔单抗联合 GDP 方案化疗。具体方案如下:利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,于 d0 静脉滴注;吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>,于 d1、8 静脉滴

<sup>1</sup> 广西玉林市红十字会医院血液科(广西玉林,537000)  
通信作者:宾燕成, E-mail: binyancheng1980@163.com

注;顺铂 25 mg/m<sup>2</sup>,于 d1~3 静脉滴注;地塞米松 40 mg/d,于 d1~4 静脉滴注。为预防利妥昔单抗过敏反应,用药前 30 min 口服布洛芬 0.1 g、肌肉注射苯海拉明 50 mg 和静脉滴注地塞米松 10 mg,用药期间常规给予心电监护,严密监测生命征,观察有无过敏反应。化疗期间充分水化、碱化尿液,同时常规应用 5-HT 止吐药格拉司琼预防胃肠道反应,定期复查血常规及肝肾功能等。21 d 为一个疗程,2 个疗程后评价疗效和不良反应,共化疗 4~6 个疗程。

### 1.3 疗效及不良反应的评价

患者化疗 2 个疗程后评价疗效。采用螺旋 CT 进行检查评估,病灶测量应用 RECIST 标准,疗效按张之南等<sup>[2]</sup>主编的《血液病诊断及疗效标准》,分为:CR、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效率(RR)=CR+PR。化疗不良反应的评价参照 NCI 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应评价标准,分为 0~Ⅳ度<sup>[3]</sup>。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计分析。率的比较采用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 临床疗效

28 例患者均完成 4~6 个疗程化疗,RR 为 78.6%(22/28),其中 CR 13 例(46.4%),PR 9 例(32.1%),见表 1。17 例复发患者中,CR 8 例,PR 5 例,RR 为 76.5%;11 例难治性患者中,CR 5 例,PR 4 例,RR 为 81.8%;经检验 2 组 RR 差异无统计学意义( $\chi^2=0.113, P>0.05$ )。既往使用过利妥昔单抗化疗的 9 例患者中,CR 2 例,PR 3 例,RR 55.6%;既往未使用过利妥昔单抗化疗的 19 例患者中,CR 11 例,PR 6 例,RR 89.5%;2 组 RR 差异有统计学意义( $\chi^2=4.173, P<0.05$ )。

表 1 利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗复发难治 DL-BCL 疗效

| 分期 | 例数 | CR | PR | SD | PD | RR/%  |
|----|----|----|----|----|----|-------|
| ⅡB | 6  | 4  | 2  | 0  | 0  | 100.0 |
| ⅢA | 9  | 5  | 3  | 0  | 1  | 88.9  |
| ⅢB | 6  | 3  | 2  | 0  | 1  | 83.3  |
| ⅣA | 4  | 1  | 1  | 0  | 2  | 50.0  |
| ⅣB | 3  | 0  | 1  | 1  | 1  | 33.3  |
| 合计 | 28 | 13 | 9  | 1  | 5  | 78.6  |

### 2.2 不良反应

常见的不良反应为骨髓抑制(85.7%)和不同程度的胃肠道反应(53.6%),见表 2。Ⅲ~Ⅳ度白细胞减少者给予粒细胞集落刺激因子治疗,均能在

2 周左右恢复,其中 3 例患者并发咽部、肺部感染,经抗感染治疗后症状消失。2 例Ⅲ度血小板减少者给予白细胞介素-2 治疗,不需输注血小板。应用 5-HT 处理胃肠道反应均能耐受,肝功能损害轻,加强护肝处理后好转。2 例患者在首次静脉滴注利妥昔单抗时出现寒战、发热,考虑为利妥昔单抗过敏,立即停用利妥昔单抗,给予静脉滴注地塞米松、肌肉注射异丙嗪等抗过敏治疗后患者症状消失,随后再次缓慢滴注利妥昔单抗,患者未再出现过敏症状。所有患者无一例发现肾功能损害及心功能损害。

表 2 利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗复发难治 DL-BCL 不良反应

| 不良反应  | Ⅰ度 | Ⅱ度 | Ⅲ度 | Ⅳ度 | 合计 |
|-------|----|----|----|----|----|
| 白细胞减少 | 13 | 6  | 4  | 1  | 24 |
| 贫血    | 9  | 2  | 0  | 0  | 11 |
| 血小板减少 | 5  | 3  | 2  | 0  | 10 |
| 胃肠道反应 | 10 | 2  | 3  | 0  | 15 |
| 肝功能损害 | 3  | 0  | 0  | 0  | 3  |
| 过敏    | 0  | 2  | 0  | 0  | 2  |

## 3 讨论

据文献报道,在过去的 40 年中全球恶性淋巴瘤的发病率正以 3%~4% 的速度逐年增加。DL-BCL 是最常见的淋巴瘤亚型,具有高度的侵袭性,并且在临床表现、组织形态学以及预后等方面具有显著的异质性<sup>[4]</sup>。经过 CHOP 或 R-CHOP 方案的一线治疗后,有 30% 以上的患者未取得缓解或复发<sup>[5-6]</sup>。复发难治性 DLBCL 患者的预后一般较差<sup>[7]</sup>,再次采用以 CHOP 化疗方案为基础的一线治疗效果很差。临床上对此类患者给予以挽救化疗缓解后序贯行自体造血干细胞移植,可使部分患者长期生存。移植前淋巴瘤最大限度地取得缓解成为治疗的关键,故挽救方案的化疗效果尤为重要,但目前无标准的挽救方案。寻找高效低毒的挽救方案一直是临床研究的热点。

吉西他滨为一种新型的胞嘧啶核苷类似物,对很多实体性肿瘤有不错的疗效,其为细胞周期特异性药物,主要作用于 DNA 合成阶段的 S 期,但对 G1/S 转换期亦有作用。Fossa 等(1999)报道吉西他滨单药应用治疗复发难治性淋巴瘤的有效率为 20%。随后 Crump 等(2004)报道应用 GDP 方案治疗复发难治性 NHL 的有效率为 49%,且不良反应少。2007 年 NCCN 指南把 GDP 方案列为治疗复发难治性 DLBCL 的二线方案之一。王梅等<sup>[8]</sup>报道对 22 例复发难治性 DLBCL 患者采用 GDP 方案挽救治疗,结果提示 4 例(18.2%)获 CR,8 例(36.4%)获 PR,RR 为 54.5%。刘永钟等<sup>[9]</sup>报道

应用 GDP 方案治疗 26 例复发难治性 DLBCL, 其中 4 例(15.4%)获 CR, 13 例(50.0%)获 PR, RR 为 65.4%。吉西他滨单药治疗淋巴瘤的效果欠佳, 采用 GDP 方案联合用药后虽然有效率提高, 但 CR 率仍较低。利妥昔单抗是一种人鼠嵌合型抗 CD20 的单克隆抗体, 为第一个被美国 FDA 批准用于临床的单抗, 其与 CHOP 方案联用为治疗 DLBCL 的一线方案。一些临床研究提示, 将利妥昔单抗联合挽救方案治疗复发难治性 DLBCL 可以提高缓解率。王潇潇等<sup>[1]</sup>报道应用利妥昔单抗联合挽救方案(包括 GDP、EPOCH、DHAP 等方案)治疗 64 例复发难治性 DLBCL 患者, 29 例(45.3%)获 CR, 18 例(28.1%)获 PR, RR 为 73.4%。郭晔等<sup>[10]</sup>应用利妥昔单抗联合 ICE 方案治疗复发 DLBCL, CR 率达 50.0%, RR 率达 78.1%。本研究采用利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗 28 例复发难治性 DLBCL 患者, 结果显示 CR 13 例(46.4%), PR 9 例(32.1%), RR 78.6%, 与以往的文献报道相似。本研究中复发组和难治组患者的 RR 分别为 76.5%(13/17)和 81.8%(9/11), 差异无统计学意义, 提示复发和难治性 DLBCL 患者采用利妥昔单抗联合 GDP 方案均有疗效。CORAL 研究发现对复发难治性 DLBCL 采用利妥昔单抗联合挽救方案治疗, 在一线治疗中既往使用过利妥昔单抗的患者疗效较未使用过利妥昔单抗的患者差。本研究亦观察到这一现象, 既往未使用利妥昔单抗患者的 RR 率为 89.5%(17/19), 既往使用过利妥昔单抗的患者 RR 为 55.6%(5/9), 2 组 RR 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

在不良反应方面, 本研究常见的不良反应为骨髓抑制(85.7%)和不同程度胃肠道反应(53.6%), 其中 I~II 度骨髓抑制占 67.9%, III~IV 度骨髓抑制占 17.9%, I~II 度胃肠道反应占 42.9%。黄慧强等(2004)对复发难治性 B 细胞 NHL 采用利妥昔单抗联合化疗治疗, 结果显示常见的不良反应亦为骨髓抑制和胃肠道反应, I~II 度骨髓抑制占 65.7%, III~IV 度骨髓抑制占 17.6%, I~II 度胃肠道反应占 38.2%。本研究的不良反应与以往文献报道相似, 毒副反应较轻、可控制, 耐受性好。

总之, 本研究结果显示利妥昔单抗联合 GDP 方案治疗复发难治性 DLBCL 的临床疗效好, 缓解率高, 不良反应较轻, 是一个值得推荐的安全有效的挽救方案。

#### 参考文献

- [1] 王潇潇, 黄慧强, 夏忠军, 等. 利妥昔单抗联合挽救化疗治疗复发或难治弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的长期随访结果[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(4): 867-874.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 220-227.
- [3] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 34-35.
- [4] Sabattini E, Bacci F, Sagranso C, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues in 2008: an overview[J]. Pathologica, 2010, 102: 83-87.
- [5] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trumper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group[J]. Lancet Oncol, 2011, 12: 1013-1022.
- [6] Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 378: 1858-1867.
- [7] Friedberg JW. Relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2011, 2011: 498-505.
- [8] 王梅, 李永梅, 傅国平, 等. GDP 方案治疗难治或复发弥漫性大 B 细胞非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2010, 17(6): 452-454.
- [9] 刘永钟, 梁淑仪, 彭杰文, 等. GDP 方案治疗复发和难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的疗效分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(6): 519-522.
- [10] 郭晔, 陈瑜, 洪小南, 等. R-ICE 挽救方案治疗复发弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床 II 期多中心研究[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 314-317.

(收稿日期: 2015-02-03)