

GemOx方案有效治疗难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤合并心肺功能不全1例

黄月容^{1,2}, 康举龄², 王亮¹, 徐萌¹, 李丽莎¹, 赵建夫¹, 李秋婷^{1,2}

1. 暨南大学附属第一医院肿瘤科, 广东广州 510630;
2. 暨南大学附属第一医院病理科, 广东广州 510630

[关键词] 难治性弥漫大B细胞淋巴瘤; 心肺功能不全; GemOx方案

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.10.015

中图分类号: R733.4 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2015)10-0838-03

GemOx induces a partial response in a patient with refractory diffuse large B-cell lymphoma complicated by cardiopulmonary insufficiency HUANG Yuerong^{1,2}, KANG Juling², WANG Liang¹, XU Meng¹, LI Lisha¹, ZHAO Jianfu¹, LI Qiuting^{1,2} (1. Department of Oncology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China; 2. Department of Pathology, First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China)

Correspondence to: WANG Liang E-mail: 15857266@qq.com

弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)亚型之一。近年随着靶向肿瘤性B细胞的单克隆抗体、新型靶向药物、高剂量联合化疗及造血细胞移植等综合治疗手段的发展和临床应用,患者预后获得明显改善。然而,仍有约半数患者最终不能治愈,成为难治性/复发性DLBCL。由于疾病进展快、肿瘤负荷高以及前期治疗毒性等因素的影响,导致部分患者合并重要器官功能不全,使得挽救治疗更为棘手。近期我们应用吉西他滨联合奥沙利铂(GemOx)方案治疗1例合并心肺功能不全的难治性DLBCL患者,疗效较满意。

1 病例资料

患者,女性,28岁,广西人,公务员,因“患DLBCL 8个月余,右颈肿物进行性增大并腹胀、纳差2个月余”于2014年10月28日收入暨南大学附属第一医院肿瘤科。患者2014年2月份因发现无痛性右颈部肿物在当地医院就诊,体检右颈部可触及2个肿大淋巴结,质韧,分别约3 cm×3 cm和2 cm×2 cm大小,活动度差。活检病理学诊断“弥漫大B细胞性淋巴瘤,生发中心B亚型(DLBCL, GCB型)”,免疫组化:CD20弥漫(+),PAX-5弥漫(+),CD3(-),UCHL1(-),Bcl-2(+),Bcl-6弥漫(+),CD21(FDC小灶弱+),CD23(FDC小灶弱+),CD5少许(+),CD10弥漫强(+),MUM-1(-),CyclinD1(-),Ki-67(80%+)。Ann-

Arbor分期Ⅱ_b期,遂开始接受R-CHOP21方案(利妥昔单抗500 mg 第1天,环磷酰胺 750 mg/m²第1天,多柔比星 50 mg/m²第1天,长春新碱1.4 mg/m²第1天,泼尼松 100 mg/d第1~5天,每21天为1个周期)化疗。化疗4个周期后患者自觉颈部肿物不再继续缩小,6个周期化疗后查PET-CT评估疗效为部分缓解(PR)。患者因化疗中出现明显呕吐、疲乏等不适为由拒绝进一步抗肿瘤治疗,而自行寻求中药治疗。入院前4个月余患者颈部肿物再次进行性增大,2个月余前开始出现腹胀、纳差、乏力、低热、盗汗,体质量进行性减低约10 kg。10月26日患者到广州某医院就诊,腹部彩超显示腹腔大量积液,予放置腹腔引流管,引流暗红色腹水约600 mL。2 d后患者转来我院。入院查体: T 37℃, P 106次/min, R 30次/min, BP 144/105 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),血氧饱和度(SpO₂) 90%。平车入院,消瘦体貌,神志淡漠,反应迟钝,对答困难。右颈部多枚淋巴结相互融合成巨块,约16 cm×8 cm×6 cm大小,表面欠光滑,质韧,触痛明显,表面皮肤绷紧伴明显充血及色素沉着,趋于破溃,肿块左极超过中线,压迫喉头及气管,气管受压向左侧偏移约0.8 cm,颈静脉明显充盈(图1A)。呼吸急促,依赖持续中流量吸氧,两肺呼吸音粗,两中下肺可闻及散在湿性啰音。心率106次/min, S1轻度减低,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。腹显著膨隆,右下腹可见留置腹腔引流管,抽

液可见血性腹水。腹肌无强直，剑突下可触及腹块，约8 cm×3 cm大小，压痛(+)，腹部其他部位无压痛及反跳痛。移动性浊音(+)。双下肢无水肿。KPS评分20分。入院行腹部增强CT(图2)检查：小肠系膜增厚水肿，空肠不完全梗阻，淋巴瘤浸润腹膜，腹膜后多发淋巴结，腹水。心脏彩超：左心室室壁运动普遍性低平，二尖瓣轻度反流，左室射血分数降低，左室射血分数(LVEF) 44%；心包极少量积液。血清乳酸脱氢酶(LDH) 2 425 U/L。骨髓检查未见异常细胞浸润。临床诊断：难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤(IV_B期，IPI 4分)，淋巴瘤侵犯小肠，恶性腹腔积液，心肺功能不全，恶病质。

患者家属强烈要求行抗肿瘤治疗，挽救患者生命。全科会诊讨论后于2014年11月1日开始予以GemOx方案化疗：吉西他滨1 000 mg/m² (第1天) + 奥沙利铂100 mg/m² (第1天)，每3周重复。化疗过程中出现中度恶心，无呕吐。化疗后第5天患者腹水开始逐渐消退，颈部肿块较前缩小变软。可进食半流质饮食。化疗后第7天查血常规：白细胞计数(WBC) 0.61×10⁹/L，中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count, ANC) 0.40×10⁹/L，血小板计数(BPC) 56×10⁹/L；查体未见皮肤黏膜出血，无发热、咳嗽等感染临床表现。评估为IV度血液系统毒性，予以重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)和重组人白介素11(rhIL-11)支持治疗，1周后复查血常规粒细胞和血小板计数均恢复。患者2014年11月22日按期接受第2周期GemOx方案化疗，化疗后患者颈部肿块进一步缩小变软(约6 cm×3 cm×2 cm)，腹部彩超示少量腹水，心脏彩超：LVEF 56%，血清LDH 225 U/L。患者食欲较前明显增加，脱离吸氧，可下床活动，KPS评分恢复至70(图1B)，疗效评估达到部分缓解。4个周期GemOx方案化疗后评估疗效仍为部分缓解，颈部肿块缩小至约3 cm×2 cm×1 cm大小，腹水消失，体质量较前增加5 kg，血清LDH 233 U/L。2015年2月底患者因经济原因转回当地医院接受自体外周血干细胞移植(Auto-PBSCT)巩固治疗。



图1 1例难治性DLBCL患者挽救治疗前(A)后(B)右颈部病变和一般状况的比较

Fig. 1 The comparison of enlarged right neck lymph node and systemic condition before (A) and after (B) receiving two cycles of GemOx salvage chemotherapy for a patient with refractory DLBCL

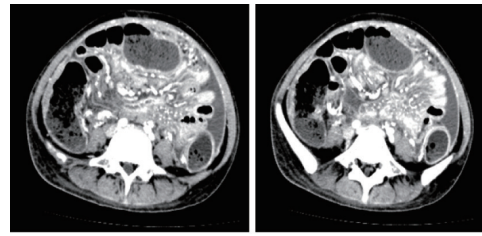


图2 1例难治性DLBCL患者挽救化疗前的腹部CT扫描
Fig. 2 The abdomen CT scan before salvage chemotherapy in a refractory diffused large B-cell lymphoma (DLBCL) patient with lymphoma-infiltrated small intestine and peritoneum, and enlarged multiple retroperitoneal lymph nodes

2 讨 论

DLBCL是一种侵袭性、生长迅速并具有临床异质性的中高度恶性淋巴瘤，R-CHOP方案是目前初治DLBCL的标准治疗方案^[1]。约10%的DLBCL患者对R-CHOP方案初始治疗原发耐药，另有30%~40%患者在接受R-CHOP方案治疗缓解后复发^[2-3]。难治或复发性弥漫性大B细胞淋巴瘤目前尚无标准二线治疗方案，治疗主要为进行挽救化疗缓解后接受自体造血干细胞支持下的高剂量化疗(ASCT/HDT)^[4]。由于部分患者进行一线化疗后体能状态已大大降低，特别是年老体弱、心肺功能不全和免疫缺陷严重的患者难以耐受高剂量化疗的毒性。因此，对于伴有严重合并症的难治/复发性DLBCL患者，需要高效、低毒的方案来进行挽救化疗。

本例患者在接受一线R-CHOP方案化疗第4周期时颈部肿物有增大，提示此时已经存在耐药的肿瘤克隆，是其难治的根本原因。本例停止治疗后疾病进展迅速，来我院时肿瘤负荷已极大，预后不良特征显著，肿瘤压迫气管影响呼吸，LDH 2 425 U/L。同时患者心肺功能差，LVEF 44%，肿块压迫气管呼吸困难，需高流量鼻导管供氧，体能状态极差，KPS评分20分，但考虑到患者系28岁年轻女性，肝肾功能无明显异常，血常规三系正常，通过积极挽救化疗有可能延长生存，此外，家属有积极挽救治疗的强烈意愿，因此，我们决定选择一种高效、低毒，尤其低心脏毒性方案挽救化疗。有研究^[5-7]报道，GemOx方案及其联合利妥昔单抗(R-GemOx)方案治疗体能状况较差(PS>2分)的难治复发性DLBCL患者具有高效、低毒等优势。本例接受R-CHOP方案一线化疗期间即出现疾病进展，提示肿瘤迅速获得耐药而演变为难治性患者，故其挽救化疗选择与一线化疗方案无重叠的GemOx方案化疗。患者第1周期化疗的第5天颈部肿物即缩小变软，2个周期化疗后颈部肿物进一步缩小，体能状

态较前明显好转, KPS评分回升至70分, 体质量回升, LVEF由治疗前的44%提高至56%, 疗效评估达到PR且心功能不全部分逆转。化疗期间虽出现IV度骨髓抑制, 予造血生长因子支持治疗可恢复, 且未出现严重感染和出血并发症。此外, 未见血液系统以外不良反应。其临床观察结果与文献报道相近。

总之, 本研究提示GemOx方案可能为体能状态较差及合并心肺功能不全的难治/复发性DLBCL患者提供一种高效、低毒的挽救治疗手段。患者挽救化疗后肿瘤负荷的降低、体能状况和重要脏器功能的改善, 可望为进一步接受ASCT/HDT或非清髓异基因造血干细胞移植, 争取长期生存创造必要的条件。

[参 考 文 献]

- [1] 曾爱屏, 于起涛, 周韶璋, 等. 美罗华联合CHOP方案治疗弥漫性大B细胞淋巴瘤的疗效观察 [J]. 中国癌症杂志, 2013(2): 151-154.
- [2] RAUT L S, CHAKRABARTI P P. Management of relapsed-refractory diffuse large B cell lymphoma [J]. South Asian J Cancer, 2014, 3(1): 66-70.
- [3] 姜文奇, 黄慧强. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤治疗方案的演变及疗效 [J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 357-360.
- [4] WANG X X, HUANG H Q, XIA Z J, et al. Long-term results of rituximab-based salvage chemotherapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2010, 30(4): 867-870.
- [5] CORAZZELLI G, CAPOBIANCO G, ARCAMONE M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2009, 64(5): 907-916.
- [6] LOPEZ A, GUTIERREZ A, PALACIOS A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study [J]. Eur J Haematol, 2008, 80(2): 127-132.
- [7] EL GNAOUI T, DUPUIS J, BELHADJ K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy [J]. Ann Oncol, 2007, 18(8): 1363-1368.

(收稿日期: 2015-06-11 修回日期: 2015-08-25)