

· 论著 ·

基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗对复发性弥漫大B细胞淋巴瘤患儿临床相关指标及预后的影响*

姚海娜 黄 闪*

河南省儿童医院血液肿瘤科 (河南 郑州 450018)

【摘要】目的 探讨基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗治疗复发性弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)患儿的效果。**方法** 回顾性分析2018年1月至2019年1月该院诊治的74例复发性DLBCL患儿的病历资料,按治疗方式的不同分为两组,采用基于吉西他滨的化疗方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)的37例患者为对照组,采用基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗(利妥昔单抗)治疗的37例患者为观察组。21d为1个周期,共治疗4个周期,并于治疗后随访3年。对比两组临床疗效、相关指标阳性表达率、不良反应、生存率。**结果** 观察组治疗总有效率[94.59%(35/37)]高于对照组[78.38%(29/37)],有统计学差异($P<0.05$);治疗前,两组叉头框蛋白P1(FOXP1)、B细胞淋巴瘤因子-6(Bcl-6)阳性表达率对比,无统计学差异($P>0.05$);治疗后,观察组FOXP1阳性表达率[21.62%(8/37)]低于对照组[54.05%(20/37)],Bcl-6阳性表达率[78.38%(29/37)]高于对照组[51.35%(19/37)],有统计学差异($P<0.05$);两组不良反应相当,无统计学差异($P>0.05$);观察组生存率[64.86%(24/37)]高于对照组[40.54%(15/37)],有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗治疗复发性DLBCL患儿效果确切,可有效改善临床相关指标,提高生存率,且无严重不良反应,临床应用价值较高。

【关键词】 复发性弥漫大B细胞淋巴瘤;吉西他滨;临床疗效;不良反应

【中图分类号】 R557+4

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20200670)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2023.03.040

Effect of Gemcitabine Based Chemotherapy Regimen Combined with Anti-CD20 Monoclonal Antibody on Clinical Related Indexes and Prognosis of Children with Recurrent Diffuse Large B-cell Lymphoma*

YAO Hai-na, HUANG Shan*

Department of Hematology and Oncology Post, Henan Children's Hospital, Zhengzhou 450018, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the effect of gemcitabine based chemotherapy regimen combined with anti-CD20 monoclonal antibody on children with recurrent diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** The medical records of 74 children with recurrent DLBCL diagnosed and treated in our hospital from January 2018 to January 2019 were retrospectively analyzed. According to the different treatment methods, they were divided into two groups. 37 patients with gemcitabine based chemotherapy regimen (gemcitabine + cisplatin + dexamethasone) were used as the control group, and 37 patients with gemcitabine based chemotherapy regimen combined with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) were used as the observation group. 21 days was one cycle, with a total of 4 cycles of treatment. The patients were followed up for 3 years after treatment. The clinical efficacy, positive expression rate of related indicators, adverse reactions and survival rate were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group [94.59% (35 / 37)] was higher than that of the control group [78.38% (29/37)], with statistical difference ($P<0.05$); Before treatment, the positive expression rates of forkhead box protein P1 (FOXP1) and B-cell lymphoma factor-6 (bcl-6) were not significantly different between the two groups ($P>0.05$); After treatment, the positive expression rate of FOXP1 in the observation group [21.62% (8/37)] was lower than that in the control group [54.05% (20/37)], and the positive expression rate of bcl-6 [78.38% (29/37)] was higher than that in the control group [51.35% (19/37)], with statistical difference ($P<0.05$); The adverse reactions of the two groups were similar, and there was no statistical difference ($P>0.05$); The survival rate of the observation group [64.86% (24/37)] was higher than that of the control group [40.54% (15/37)], with statistical difference ($P<0.05$). **Conclusion** Gemcitabine based chemotherapy regimen combined with anti-CD20 monoclonal antibody is effective in the treatment of recurrent DLBCL children, which can effectively improve the clinical related indicators and improve the survival rate, without serious adverse reactions, and has high clinical application value.

Keywords: Recurrent Diffuse Large B-cell Lymphoma; Gemcitabine; Clinical Efficacy; Adverse Reaction

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是较为严重的血液系统肿瘤之一,其发病原因与发病机制尚未完全明确^[1-2]。DLBCL病情进展较为迅速,若未能及时开展治疗,将对患儿的生命安全构成较多威胁^[3-4]。CHOP化疗方案是以往临床治疗DLBCL的一线疗法,对于延缓患儿病情进展效果确切,但远期复发率较高,预后较差^[5]。针对复发性DLBCL患儿,近年已吉西他滨为主的化疗方案成为治疗的常用手段,但部分患儿预后情况仍不尽如人意。利妥昔单抗为抗CD20单抗,在多种自身免疫疾病和血液系统疾病的治疗内均表现出令人满意的功效。临床研究表明,利妥昔单抗治疗DLBCL患儿效果显著^[6]。但临床关于基于吉西他滨的化疗方案联合利妥昔单抗治疗复发性DLBCL患儿的研究报道较为缺乏。基于此,本研究探究两者联合对复发性DLBCL患儿的具体影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2018年1月-2019年1月该院诊治的74例复发性DLBCL患儿的病历资料,按治疗方式的不同分为两组,采用基于吉西他滨的化疗方案(吉西他滨+顺铂+地塞米松)的37例患儿为对照组,采用基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗(利妥昔单抗)治疗的37例患儿为观察组。

纳入标准: 经病理检查证实为DLBCL;患儿病历有关资料齐全;具有相应的化疗适应症。排除标准:对本次化疗所用的药物过敏者;合并其他恶性肿瘤者;意识障碍,难以进行正常交流者;存在精神疾病者;合并严重的活动性感染疾病者;存在酒精、药物依赖史者;存在严重的脏器损伤者;近期接受过有关化疗者。对照组男24例,女13例;年龄4~13岁,平均年龄

【第一作者】姚海娜,女,住院医师,主要研究方向:血液科,白血淋巴瘤。E-mail: haina081101@163.com

【通讯作者】黄 闪,女,副主任医师,主要研究方向:临床,血液病。E-mail: huangshansu@126.com

(9.59±1.68)岁;临床分期:13例Ⅱ期,10例Ⅲ期,14例Ⅳ期。观察组男26例,女11例;年龄4~14岁,平均年龄(9.64±1.72)岁;临床分期:15例Ⅱ期,12例Ⅲ期,10例Ⅳ期。两组一般资料对比,无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法 对照组予以基于吉西他滨的化疗方案:第1、8d静滴100mg/m²吉西他滨(南京制药厂有限公司,国药准字H20183448,规格:0.2g);第1d静滴75顺铂mg/m²(云南植物药业有限公司,国药准字H53021740,规格:2ml:10mg);第1~4d静滴20mg地塞米松(吉林康乃尔药业有限公司,国药准字H22020042,规格:1ml:5mg),21d为1个化疗周期,共化疗4个周期。观察组在此基础上加以375mg/m²利妥昔单抗(上海复宏汉森生物制药有限公司,国药准字S20190021,规格:100mg/10mL/瓶)静滴,滴速控制于50mg/h内,21d1个周期,共治疗4个周期。

1.3 观察指标 (1)临床疗效:化疗结束后评估,完全缓解(CR):各项症状彻底消失,维持时间在4周之上;部分缓解(PR):病灶缩小50%以上,维持4周以上;疾病稳定(SD);病灶缩小<30%,或增加<20%;疾病进展(PD):病灶增大>25%,或有新病灶出现。总有效率=(CR+PR)例数/总例数×100%。(2)相关指标阳性表达率:治疗前、治疗后采集两组病理组织,以免疫组织化学染色法检查叉头框蛋白P1(FOXP1)、B细胞淋巴瘤因子-6(Bcl-6)阳性表达情况。染色评分:0分:无色;1分:浅黄色;2分:棕黄色;3分:棕褐色,分为0-2分为阴性表达,≥3分为阳性表达。阳性表达率=阳性例数/总例数×100%。(3)不良反应:记录两组腹泻、血小板减少等发生率。(4)生存率:于化疗结束后通过微信、电话、门诊等形式对所有患儿进行随访,随访3年,统计两组对比生存率。

1.4 统计学分析 选用SPSS 20.0分析数据,计数资料“n(%)”表达,以 χ^2 检验;计量资料“ $\bar{x} \pm s$ ”表达,以t检验;以 $P<0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 临床疗效 观察组治疗总有效率高于对照组,有统计学差异($P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效对比n(%)

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组(n=37)	18(48.65)	11(29.73)	6(16.22)	2(5.41)	29(78.38)
观察组(n=37)	20(54.05)	15(40.54)	2(5.41)	0	35(94.59)
χ^2	-	-	-	-	4.163
P	-	-	-	-	0.041

2.2 相关指标阳性表达率 治疗前,两组FOXP1、Bcl-6阳性表达率对比,无统计学差异($P>0.05$);治疗后,观察组FOXP1阳性表达率低于对照组, Bcl-6阳性表达率高于对照组,有统计学差异($P<0.05$),见表2。

表2 两组相关指标阳性表达率对比n(%)

组别	FOXP1		Bcl-6	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组(n=37)	32(86.49)	20(54.05)	10(27.03)	19(51.35)
观察组(n=37)	34(91.89)	8(21.62)	8(21.62)	29(78.38)
χ^2	0.140	8.273	0.294	5.930
P	0.708	0.004	0.588	0.015

2.3 不良反应 两组不良反应相当,无统计学差异($P>0.05$),见表3。

2.4 生存率 随访3年,观察组生存率[64.86%(24/37)]高于对照组[40.54%(15/37)],有统计学差异($\chi^2=4.391$, $P=0.036$)。

表3 两组不良反应对比n(%)

组别	腹泻	血小板减少	恶心、呕吐	总计
对照组(n=37)	1(2.70)	1(2.70)	3(8.11)	5(13.51)
观察组(n=37)	1(2.70)	0	2(5.41)	3(8.11)
χ^2	-	-	-	0.140
P	-	-	-	0.708

3 讨论

DLBCL是一组在形态学、免疫表型和分子生物学行为上均存在异质性的肿瘤,其发病机制涉及染色体异位、基因扩增等,且形态学较为复杂,在临床病理诊断中需联合免疫表型行精准判断^[7-8]。DLBCL的病情进展较快,若未采取有效的治疗,将危及患儿的生命安全。在临床治疗中,含有蒽环类药物的化疗方案使得DLBCL存有潜在可治愈性,其中CHOP方案的治愈率可达40%,但少数患儿仍会在短期内复发,转变为复发性DLBCL,从而增加治疗难度^[9-10]。尽管儿童DLBCL较成人存在高增殖指数、预后好的特点,但选择针对性较高的化疗方案仍为控制病情的重点。

吉西他滨是具有广谱抗实体瘤活性的抗癌药,进入机体经脱氧胞嘧啶脱氢酶活化之后,于细胞中磷酸化,其主要代谢产物二磷酸盐与三磷酸盐于细胞中掺入DNA,进而阻止DNA使得复制,从而促进细胞凋亡,达到杀灭肿瘤的效果^[11]。多项研究表明,以吉西他滨为基础的化疗方案治疗DLBCL可取得确切效果^[12]。但DLBCL的异质性较强,临床还需辅以其他药物行联合治疗,以增强疗效,最大程度控制患儿病情。本研究结果显示,观察组治疗总有效率高于对照组,提示基于吉西他滨的化疗方案联合抗CD20单抗治疗复发性DLBCL患儿疗效确切,可增强治疗效果。其原因为利妥昔单抗作为一种针对CD20抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体,通过与CD20抗原相互结合,针对癌细胞进行靶向治疗,更具针对性,通过介导抗体与补体依赖的细胞毒性效应,以此拽B细胞的生长,从而诱导癌细胞凋亡,提高治疗效果^[13-14]。FOXP1是B细胞发育过程中的关键转录调节因子,参与多种肿瘤的发生与发展。Bcl-6被认为是生发中心B细胞(GCB)的分子标志物之一,亦可表达在GCB细胞起源的淋巴瘤内,其阳性表达时DLBCL患儿预后良好的重要指标。本研究结果显示,治疗后,观察组FOXP1阳性表达率低于对照组, Bcl-6阳性表达率高于对照组;生存率高于对照组,无严重不良反应,提示基于吉西他滨的化疗方案联合利妥昔单抗治疗可改善复发性DLBCL患儿的临床相关指标,提高生存率。其原因为利妥昔单抗借助补体依赖细胞介导的细胞毒作用于凋亡机制,继而清除恶性B细胞,提高淋巴瘤细胞对化疗药物的敏感性,进而增强治疗效果,提高患儿生存率^[15]。本研究结果显示,两组不良反应相当,表明联合治疗不会增加药物不良反应,安全性较高。但本研究为回顾性研究,且样本量较小,可能在一定程度上影响研究结果的可信度。因此,后续临床还应扩大样本纳入量进行多中心、前瞻性研究,旨在为临床提供更为可靠的参考。

综上所述,基于吉西他滨的化疗方案联合利妥昔单抗在复发性DLBCL患儿治疗中疗效显著,可有效改善临床相关指标,延长患儿生存周期,改善患儿预后,且未增加严重不良反应。

参考文献

- [1]梁瑞华,王兮,杨峰,等.来那度胺联合利妥昔单抗治疗老年复发性弥漫大B细胞淋巴瘤的效果及安全性观察[J].中国医药,2020,15(12):1913-1916.
- [2]Castelli R, Gidaro A, Deliliers GL, et al. Bendamustine in association with rituximab for first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma in frail patients ineligible for R-CHOP/R-CHOP-like treatments[J]. Anticancer Drugs, 2021, 32(3): 323-329.
- [3]Eyre T A, Martinez-Calle N, Hildyard C, et al. Impact of intended and relative dose intensity of R-CHOP in a large, consecutive cohort of elderly diffuse large B-cell lymphoma patients treated with curative intent: No difference in cumulative incidence of relapse comparing patients by age[J]. J Intern Med, 2019, 285(6): 681-692.
- [4]温珍珍,潘学谊.血清微小RNA-451 a表达弥漫大B细胞淋巴瘤患者化疗效果的预测价值[J].中国医药,2020,15(12):1917-1920.
- [5]苏永宏,焦宁超.沙利度胺联合R-CHOP化疗方案对CD20阳性弥漫大B细胞淋巴瘤患者疗效及其对TNF- α 、PDGF-BB的影响[J].临床血液学杂志,2020,33(5):326-329.
- [6]周祺祺,王先火,张会来.利妥昔单抗治疗PD-L1阳性和阴性弥漫性大B细胞淋巴瘤患者的预后差异[J].肿瘤,2019,39(10):813-822,831.
- [7]孔繁聪,喻敏,周玉兰,等. Polatuzumab Vedotin联合利妥昔单抗和苯达莫司汀治疗复发/难治性弥漫大B细胞淋巴瘤的单一中心疗效和安全性分析[J].中华血液学杂志,2022,43(1):66-69.
- [8]Sun J J, Liu L, Wang JR, et al. Clinical outcomes of people living with human immunodeficiency virus (HIV) with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in Shanghai, China[J]. Chin Med J (Engl), 2020 Dec 5; 133(23): 2796-2802.
- [9]段晓晖,郝彩霞,王健红,等.美罗华联合GDP方案治疗复发和难治性弥漫大B细胞淋巴瘤疗效观察[J].海南医学,2020,31(4):421-424.
- [10]张丽娟,杨晶,曹丽萍,等. DHAP方案联合沙利度胺治疗复发/难治性弥漫性大B细胞淋巴瘤临床疗效观察[J].中国药物与临床,2020,20(16):2745-2747.
- [11]董红娟,高广刚,白庆成,等.吉西他滨组成方案挽救治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效与安全性分析[J].现代肿瘤医学,2019,27(7):1215-1218.
- [12]李俊霞,吴海霞,李勇.抗CD20单抗联合以吉西他滨为基础的化疗方案对儿童复发性弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效分析[J].中华实用儿科临床杂志,2022,37(11):842-846.
- [13]徐舟,韩亚丽,唐月佳,等.利妥昔单抗联合强化治疗儿童侵袭性成熟B细胞淋巴瘤/白血病的安全性研究[J].中华实用儿科临床杂志,2021,36(21):1628-1631.
- [14]葛晓雯,陈剑锋,朱娜,等. SOX2通过下调CD20表达水平诱导弥漫大B细胞淋巴瘤细胞对利妥昔单抗产生耐药[J].肿瘤,2020,40(5):317-328.
- [15]王聪,吴重阳,赵海涛,等.利妥昔单抗联合沙利度胺维持治疗老年弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效评价[J].实用药物与临床,2021,24(4):322-325.

(收稿日期:2022-08-17) (校对编辑:姚丽娜)