

## 吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗儿童外周 T 细胞淋巴瘤 1 例并文献复习

陆彬彬<sup>1</sup>, 李建勇<sup>2</sup>, 陆超<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学第一附属医院儿科, <sup>2</sup>血液科, 江苏 南京 210029)

[关键词] 外周 T 细胞淋巴瘤; 吉西他滨; 奥沙利铂

[中图分类号] R733.4

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2016)09-0385-04

doi:10.7655/NYDXBNS20170329

外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL)是指成熟 T 细胞和自然杀伤细胞的异质性淋巴瘤增生性疾病,目前尚未被完全认识清楚。PTCL 约占非霍奇金淋巴瘤的 10%<sup>[1]</sup>,常发生于淋巴结,但也可表现为结外受累,包括肝脏、骨髓、胃肠道和皮肤等。PTCL 各亚型具有明显的异质性,疗效和预后截然不同。目前尚没有标准的治疗方案。传统的治疗方案,CHOP 或 CHOP 样方案有时疗效欠佳<sup>[2]</sup>。现报道 1 例对传统治疗方案无效的 PTCL 患儿,使用吉西他滨联合奥沙利铂方案化疗后病情得到长期有效控制,并对相关文献进行复习。

### 1 病例资料

患儿,女,6 岁,因发现全身皮肤结节 1 个月伴发热 1 周起病。体格检查见额部、枕部、躯干部、上前臂多发散在皮肤结节,同时伴有左侧外耳道脓性分泌物,左侧牙龈增生。血常规:C 反应蛋白 7.00 mg/L,白细胞计数  $4.06 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比 73.90%,中性粒细胞计数  $3.00 \times 10^9/L$ ,血红蛋白 123 g/L,血小板计数  $259 \times 10^9/L$ 。凝血功能:凝血酶原时间 10.90 s,部分凝血活酶活化时间 19.10 s,纤维蛋白原 3.52 g/L,凝血酶时间 18.60 s,D-二聚体 1.40 mg/L。生化:钾 4.3 mmol/L,钠 135.1 mmol/L,氯 101.7 mmol/L,钙 1.46 mmol/L,肌酐  $31 \mu\text{mol/L}$ ,尿素 4.48 mmol/L,尿酸  $56.6 \mu\text{mol/L}$ ,丙氨酸氨基转移酶 18.3 U/L,天门冬氨酸基转移酶 26.0 U/L,甘油三酯 1.94 mmol/L,乳酸脱氢酶 366.6 U/L,铁蛋白 60.7 ng/mL。全身影像学检查未见明显占位或肿块。皮肤活检病理显示真皮及附属器周围异型淋巴样细胞浸润(图 1),免疫

组化表达(图 2):CD3(+),CD8(++),CD4 部分(+),CD43(++),CD5(+),CD30(-),CD56(-),CD20(-),PAX-5(-),CD68(-),TDT(-),MPO(-),TIA-1 少数(+),GB 少数(+),Perforin 少数(+),Ki67(+)(约 70%)。TCR 克隆性基因重排检测结果显示 TCR $\gamma$ (+),TCR $\beta$ (+),TCR $\delta$ (-)(图 3);EBER 原位杂交检测(-)。骨髓检查显示粒系、红系、巨核系增生活跃,血小板成簇可见,阅片可见组织细胞,偶见吞噬组织细胞(图 4)。确诊为 PTCL。

诊治经过:在完成骨髓穿刺及皮肤活检检查后即予地塞米松、环孢素及大剂量丙种球蛋白(2 g/kg)治疗,但体温下降不明显。诊断明确之后,予标准剂量的 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案,21 d 为 1 个疗程,使用 2 个疗程,体温控制不理想,反复发热,并出现新发皮肤结节。

经医院伦理委员会批准,家属知情同意后,更换吉西他滨联合奥沙利铂方案化疗。吉西他滨  $1\ 000 \text{ mg/m}^2$ ,d1、d8 使用;奥沙利铂  $1\ 00 \text{ mg/m}^2$ ,d1 使用;3 周为 1 个疗程。首疗程化疗后患儿体温控制,皮肤结节消退(图 5),左侧外耳道分泌物且左侧牙龈增生消退。序贯规律使用吉西他滨、奥沙利铂方案化疗 8 个疗程后,目前随访,患儿本病长期有效控制。

使用吉西他滨、奥沙利铂方案第 1 疗程后出现 4 级血液学毒性并合并肺部感染,抗感染及对症支

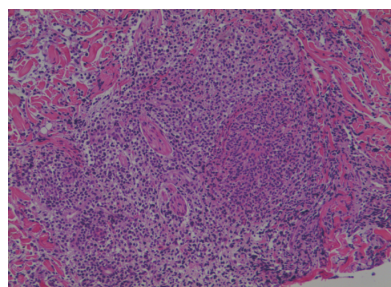
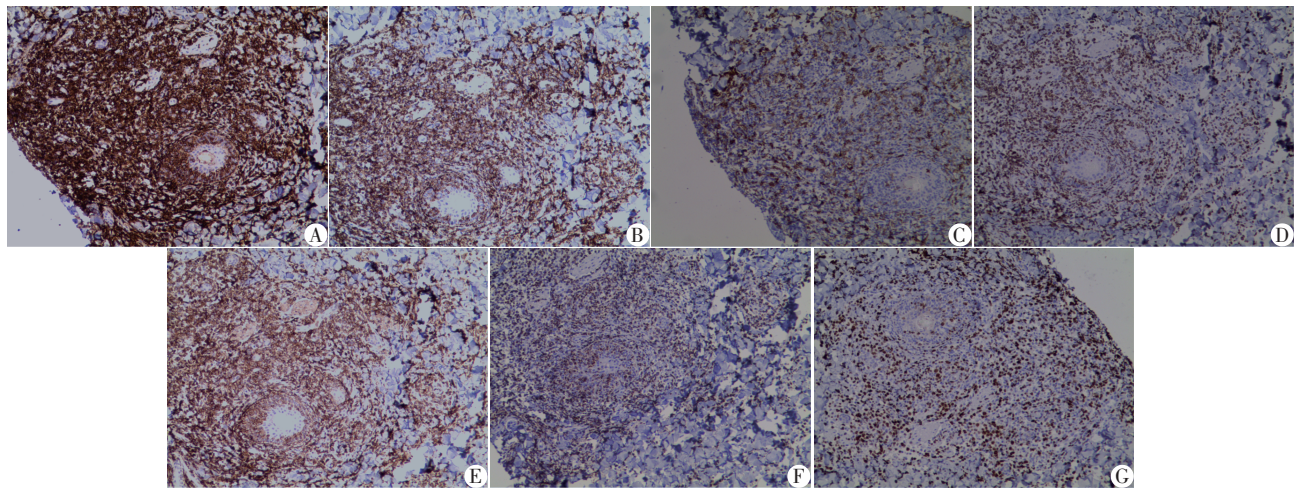


图 1 皮肤组织见异型淋巴细胞浸润(HE,×100)

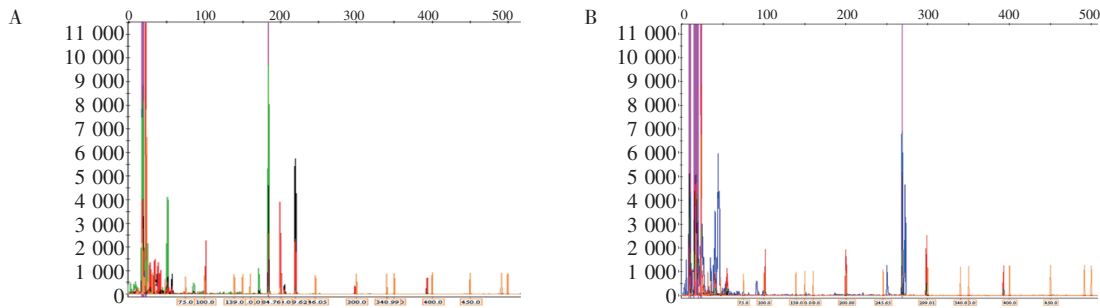
[基金项目] 国家自然科学基金(81170487)

\*通信作者(Corresponding author),E-mail:luchaodoctor@163.com



A:免疫组化 CD8(++);B:免疫组化 CD43(++);C:免疫组化 CD4 部分(+);D:免疫组化 CD3(+);E:免疫组化 CD5(+);F:免疫组化 TIA-1(+);G:免疫组化 Ki-67(+)(70%)

图 2 免疫组化检查结果(×100)



A:TCR $\gamma$  检测阳性;B:TCR $\beta$  检测阳性

图 3 TCR 克隆性基因重排检测结果

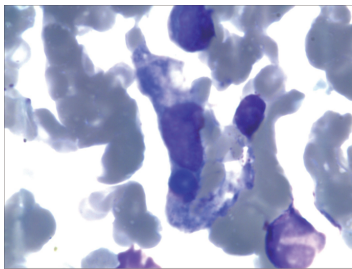


图 4 骨髓涂片中见吞噬组织细胞

持治疗后感染控制,骨髓抑制恢复。

对中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据知识服务平台及生物医学文献检索数据库(PubMed)收录的论文进行检索,检索关键词为“淋巴瘤”、“吉西他滨”和“奥沙利铂”。阅读标题及摘要,剔除相关性差的文献,最终共选取 8 篇进行分析<sup>[3-10]</sup>。目前文献报道显示吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗难治复发性非霍奇金淋巴瘤研究对象主要为成人,效果明显,不良反应少,吉西他滨剂量多为 1 000 mg/m<sup>2</sup>,奥沙利铂剂量多为 100~130 mg/m<sup>2</sup>。在难治复发性 PTCL 中总有效率为 38.0%~66.7%,不良反应主要为血液毒性及消化道反应。

## 2 讨论

PTCL 对治疗反应差,目前尚无明确有效的统一治疗方案。在传统治疗中,PTCL 与侵袭性 B 细胞淋巴瘤的一线治疗方案相同,多采用 CHOP 或 CHOP 样方案,但疗效令人失望。Schmitz 等<sup>[2]</sup>报道了德国非霍奇金淋巴瘤组的研究结果,采用 6~8 个疗程 CHOP 或 CHOEP 方案治疗 70 例 PTCL,3 年无事件生存率和总生存率分别为 41.1%和 53.9%。有学者对 PTCL 患者也进行了增强化疗方案的研究,Dunleavy 等<sup>[11]</sup>采用剂量增加的 EPOCH 方案治疗 38 例初治 PTCL 患者,结果显示采用比 CHOP 方案强度更高的加强化疗方案并未能显著改善 PTCL 患者预后。化疗联合造血干细胞移植常作为 PTCL 缓解后巩固治疗,也可作为难治复发性 PTCL 的挽救性治疗。D'amore 等<sup>[12]</sup>报道了 166 例初治 PTCL,2 周 1 次的密集 CHOEP 方案 6 个疗程后,以自体造血干细胞移植支持下的大剂量化疗巩固,中位随访 60.5 个月,83 例患者存活,5 年无进展生存率仅为 44%。

PTCL 新的联合治疗措施包括:以吉西他滨为基



A、B:治疗前(A)、后(B)额部皮肤结节改变;C、D 治疗前(C)、后(D)枕部皮肤结节改变;E、F:治疗前(E)、后(F)腹部皮肤结节改变。

图 5 治疗前后皮肤结节改变

础的联合化疗,单克隆抗体靶向联合化疗,如 CD52 单抗阿仑单抗、血管内皮细胞生长因子受体单抗贝伐单抗等<sup>[13]</sup>。Corradini 等<sup>[14]</sup>比较了阿仑单抗联合 CHOP 方案加或不加造血干细胞移植治疗初治 PTCL 的疗效,结果显示阿仑单抗明显提高了早期反应率,但对随访 4 年的总生存率、无病生存率没有益处。而贝伐单抗联合 CHOP 方案治疗 PTCL 也显示了较高的心脏不良事件发生率<sup>[15]</sup>。其他新药,如 CD30 单抗、组蛋白去乙酰酶抑制剂、叶酸拮抗剂、信号转导通路抑制剂等,在难治和复发患者的临床试验中显示出有益的疗效,目前正逐渐被整合到一线治疗的临床研究中<sup>[13,16-18]</sup>。

本例患儿在应用吉西他滨联合奥沙利铂方案化疗后病情控制,治疗有效。文献报道也显示包含吉西他滨、奥沙利铂的化疗方案在 PTCL 患者中有良好的效果。Guo 等<sup>[4]</sup>使用 GOLD 方案(吉西他滨、奥沙利铂、门冬酰胺酶、地塞米松)治疗初发 NK/T 细胞淋巴瘤,总反应率 91%(其中完全缓解率 62%,部分缓解率 29%),1 年、2 年和 3 年的无进展生存率分别为 86%、64%和 57%,1 年、2 年和 3 年的总生存

率分别为 91%、80%和 74%。GemOD 方案(吉西他滨、奥沙利铂、地塞米松)作为挽救性方案治疗难治复发 PTCL,总反应率为 38%<sup>[7]</sup>。包含吉西他滨、奥沙利铂的化疗方案被证明在 PTCL 治疗中有客观效果,在与传统方案的对照研究中也显示了优越性。Wang 等<sup>[8]</sup>回顾性分析了 227 例新诊断的 I/II 期结外 NK/T 细胞淋巴瘤,分别使用 GELOX(吉西他滨、奥沙利铂、门冬酰胺酶)、EPOCH 和 CHOP 作为诱导化疗方案,完全缓解率在 GELOX 组和 EPOCH 组分别为 68.4%和 42.6%,均高于 CHOP 组 31.8%,GELOX 组的 3 年总生存率及无进展生存率明显优于 EPOCH 组或 CHOP 组。

本例患儿在治疗过程中也观察了吉西他滨联合奥沙利铂化疗的不良反应,主要为血液毒性及并发感染,这与文献报道基本一致。文献资料显示吉西他滨、奥沙利铂方案广泛用于成人,但在儿童群体使用经验有限,国外少有报道,国内更是罕见。1 份欧洲多中心的研究报道<sup>[19]</sup>,使用吉西他滨、奥沙利铂治疗儿童难治和复发性实体瘤,包括神经母细胞瘤、骨肉瘤、髓母细胞瘤及其他中枢神经系统和非中枢神经

系统肿瘤,其最常见的治疗相关毒性为骨髓抑制(白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少)和神经毒性。Hartmann 等<sup>[20]</sup>报道使用奥沙利铂、伊立替康和吉西他滨联合化疗治疗儿童进展、复发、难治性恶性肿瘤,主要不良反应为血液毒性和胃肠道毒性。目前已有的文献资料均显示了吉西他滨、奥沙利铂在儿童肿瘤治疗中的可耐受性及安全性。本病例也显示吉西他滨、奥沙利铂方案对 PTCL 客观有效,但长期无病生存仍需要联合更多的治疗手段。

## [参考文献]

- [1] Savage KJ. Update: peripheral T-Cell lymphomas [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2011, 6(4): 222-230
- [2] Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group [J]. *Blood*, 2010, 116(18): 3418-3425
- [3] 陈碧玲, 赵哲, 覃仕海, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂治疗淋巴瘤患者的疗效及安全性评价 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2015, 23(2): 445-449
- [4] Guo HQ, Liu L, Wang XF, et al. Efficacy of gemcitabine combined with oxaliplatin, L-asparaginase and dexamethasone in patients with newly-diagnosed extranodal NK/T-cell lymphoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(6): 1172-1176
- [5] Wang H, Wuxiao ZJ, Zhu J, et al. Comparison of gemcitabine, oxaliplatin and L-asparaginase and etoposide, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide and prednisone as first-line chemotherapy in patients with stage IE to IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma: a multicenter retrospective study [J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4): 971-977
- [6] 杨建良, 石远凯, 何子慧, 等. 吉西他滨联合奥沙利铂对多种化疗方案治疗失败后淋巴瘤患者的疗效及安全性评价 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(2): 137-140
- [7] Yao YY, Tang Y, Zhu Q, et al. Gemcitabine, oxaliplatin and dexamethasone as salvage treatment for elderly patients with refractory and relapsed peripheral T-cell lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(6): 1194-1200
- [8] Wang L, Wang WD, Xia ZJ, et al. Combination of gemcitabine, L-asparaginase, and oxaliplatin (GELOX) is superior to EPOCH or CHOP in the treatment of patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T cell lymphoma: a retrospective study in a cohort of 227 patients with long-term follow-up [J]. *Med Oncol*, 2014, 31(3): 860
- [9] Wang L, Wang ZH, Chen XQ, et al. First-line combination of gemcitabine, oxaliplatin, and L-asparaginase (GELOX) followed by involved-field radiation therapy for patients with stage IE/IIE extranodal natural killer/T-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2013, 119(2): 348-355
- [10] 蔡守兵. 奥沙利铂、吉西他滨联合强的松化疗 6 例外周 T 细胞淋巴瘤报告 [J]. *大家健康(下旬版)*, 2012, 6(11): 25-26
- [11] Dunleavy K, Shovlin M, Pittaluga S, et al. DA-EPOCH chemotherapy is highly effective in ALK-positive and ALK-negative ALCL: results of a prospective study of PTCL subtypes in adults [J]. *Blood*, 2011, 118(21): 1618
- [12] D'amore F, Relander T, Lauritzen GF, et al. Up-front autologous stem-cell transplantation in peripheral T-cell lymphoma: NLG-T-01 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(25): 3093-3099
- [13] 刘霆. 外周 T 细胞淋巴瘤的诊断和治疗进展 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(4): 361-366
- [14] Corradini P, Vitolo U, Rambaldi A, et al. Intensified chemotherapeutic therapy with or without stem cell transplantation in newly diagnosed patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Leukemia*, 2014, 28(9): 1885-1891
- [15] Advani RH, Hong FX, Ganjoo KN, et al. Cardiac toxicity associated with the anti-VEGF monoclonal antibody bevacizumab (avastin) in combination with CROP (A-CHOP) chemotherapy for peripheral T cell lymphoma (PTCL): the ECOG 2404 trial [J]. *Blood*, 2009, 114(22): 667
- [16] Pro B, Advani R, Brice P, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) in patients with relapsed or refractory systemic anaplastic Large-Cell lymphoma: results of a phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(18): 2190-2196
- [17] Piekars RL, Frye R, Prince HM, et al. Phase 2 trial of romidepsin in patients with peripheral T-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2011, 117(22): 5827-5834
- [18] O'connor OA, Pro B, Pinter-Brown LA, et al. Pralatrexate in patients with relapsed or refractory peripheral T-Cell lymphoma: results from the pivotal PROPEL study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(9): 1182-1189
- [19] Geoerger B, Chisholm J, Le Deley MC, et al. Phase II study of gemcitabine combined with oxaliplatin in relapsed or refractory paediatric solid malignancies: An innovative therapy for children with Cancer European Consortium Study [J]. *Eur J Cancer*, 2011, 47(2): 230-238
- [20] Hartmann C, Weinel P, Schmid H, et al. Oxaliplatin, irinotecan, and gemcitabine: a novel combination in the therapy of progressed, relapsed, or refractory tumors in children [J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2011, 33(5): 344-349

[收稿日期] 2015-12-22