

ISSN 1009-0460

CN 32-1577/R

CHINESE CLINICAL ONCOLOGY

LINCHUANG
ZHONGLIXUE
ZAZHI



中国科技核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中国生物医学核心期刊
美国化学文摘 (CA) 收录期刊
波兰哥白尼索引 (IC) 收录期刊
英国 CABI 收录期刊
CSCO 团体会员期刊

临床肿瘤学杂志

第 21 卷 第 12 期 (卷终)

ISSN 1009-0460



9 771009 046160

12 月刊
2016

聚乙二醇化脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的中国专家共识(2016年)

中国临床肿瘤学会抗淋巴瘤联盟, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会,
中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中华血液学会白血病·淋巴瘤学组

【关键词】 恶性淋巴瘤; 多发性骨髓瘤; 聚乙二醇化脂质体阿霉素; 专家共识
中图分类号: R733 文献标识码: A 文章编号: 1009-0460(2016)12-1121-07

恶性淋巴瘤(以下简称淋巴瘤)是一组起源于造血淋巴组织的恶性肿瘤,分为霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)两大类。欧美国家淋巴瘤发病率为7.8~18.4/10万。2012年我国发布的肿瘤登记数据显示,淋巴瘤在我国发病率约为6.68/10万,男性高于女性,居常见恶性肿瘤的第8位,占全部癌症发病的2.34%^[1-2]。每年我国大约有10万例新发淋巴瘤患者,且每年仍以较高的速度递增,已经成为中国人健康的重大杀手。

1 淋巴瘤治疗现状

HL占淋巴瘤的9%~10%,在国外有15~34岁和50岁以后两个发病高峰。在我国一般认为没有类似国外的双峰现象,主要为年轻患者。近三十年来HL的发病率呈现稳定缓慢上升的趋势。NHL发病率高于HL,约占淋巴瘤的90%,发达国家和地区的发病率较高^[3]。1988年至1992年我国发病率为2~5/10万,1993年至1997年发病率为3~6/10万,1997年至2012年发病率为6.68/10万。观察发现,发病率增高多见于60~70岁患者。过去的20年中,NHL患者的中位年龄在升高。老年NHL患者可能患有严重的合并症(如冠心病、糖尿病等),使治疗的选择更加复杂。

多发性骨髓瘤(MM)是一种以骨髓中浆细胞异常增生并产生克隆性免疫球蛋白以及骨骼破坏为特征的恶性肿瘤性疾病,居血液肿瘤的第3位,仅次于白血病、淋巴瘤。我国MM的中位发病年龄为60岁,明显低于欧美中位发病年龄72岁。男性与女性之比约2:1,发病率为1~3/10万。随着对骨髓瘤细胞生物学特性的认识不断深入,新型靶向药物联合

传统化疗的应用使MM治疗有效率得以提高,生存期逐渐延长。

1.1 淋巴瘤的治疗 HL常用一线治疗方案为ABVD方案,治疗效果较好,远期生存率也比较高,到目前治愈率可达80%以上^[4-8]。NHL常用一线治疗方案为CHOP及类CHOP方案,B细胞淋巴瘤CHOP+R方案的10年生存率可达68%^[9],部分患者可达到临床治愈,而T/NK细胞淋巴瘤整体预后相对较差^[10-14]。

Dann等^[15]研究表明化疗强度是影响化疗效果的预测因素,对于接受CHOP方案治疗的患者,剂量强度在中位平均剂量以上患者的5年生存率优于中位平均剂量以下患者(80% vs. 32%),但这种获益在联合利妥昔单抗以后似乎变得不太明显。两项随机临床试验报告比较了R-CHOP-21和剂量密集型R-CHOP(CHOP-14)的数据。研究显示,利妥昔单抗联合化疗R-CHOP-14方案并未改善患者预后,这可能与化疗毒性不能耐受相关^[16-17]。事实上,随着淋巴瘤治愈率明显提高,治疗时首要考虑的因素往往是平衡疗效与如何减少其长期治疗的毒性,尤其是年轻患者与老年患者。在淋巴瘤的治疗中,继发性癌症、心脏损伤、甲状腺功能减退和生育功能障碍是患者长期生存较严重的迟发性不良反应,尤以心脏损伤为重。而在诱发心脏损伤的因素中,纵隔放疗和蒽环类药物化疗是发生心脏疾病的最高危险因素;患者在初期可能无明显症状,但这种心脏毒性通常在治疗结束5~10年后方表现出来,并且心衰一旦发生,目前尚无有效救治手段。对于左心室功能不全的弥漫大B细胞淋巴瘤或老年虚弱患者,需要充分评估蒽环类药物的毒性^[18-20]。

1.2 MM 的治疗 目前,MM 尚不能治愈,几乎所有的 MM 患者最终将复发,且复发的间隔会越来越短。因此对于 MM 的治疗,控制疾病进展和延长患者生存至关重要。此外,由于复发患者的基线情况复杂,对化疗耐受性好是治疗得以继续的保障,因此在选择方案时需要更多地平衡疗效和耐受性。传统化疗主要是含蒽环类药物的 VAD 方案。但随着蛋白酶体抑制剂以及免疫调节剂等新药的出现,MM 患者的缓解率明显提高;以阿霉素为代表的传统细胞毒药物与之联合具有协同作用,能进一步提高患者的缓解率和延长患者的生存。对于合并有髓外浆细胞瘤浸润的骨髓瘤患者,有研究表明应用含聚乙二醇化脂质体阿霉素(PLD)联合新药化疗方案的有效率可达 50% 以上,且不良反应可以耐受,未增加心脏和肾脏的毒性,为伴髓外浸润的患者提供了一个可选择的治疗策略^[21-23]。

总而言之,无论是淋巴瘤,还是 MM,化疗均为最重要的治疗手段,其一线化疗方案大多数为多药联合方案。其中,传统细胞毒药物——蒽环类药物因其出色的疗效,目前仍然广泛应用于淋巴瘤和 MM 治疗。

2 传统蒽环类药物概述

蒽环类药物疗效肯定,但以严重的心脏毒性而著称^[24-25]。这种心脏毒性可以分成急性、慢性和迟发性 3 类。多数患者在给药后较快发生心肌损伤,且随着时间的延长愈加明显。2013 年的 1 篇 meta 分析文献显示,49 017 例接受过传统蒽环类药物治疗的患者,随访的中位时间为 9 年,亚临床心脏损伤发生率为 17.9%,有症状的临床心脏损伤发生率为 6.3%^[24]。传统蒽环类药物的慢性和迟发性心脏毒性与其累积剂量呈正相关;但研究表明低剂量传统蒽环类药物也可能引起心脏毒性,一些接受低剂量阿霉素治疗的患者在长期随访时发现有心功能的异常^[19,20,24,26]。Mulrooney 等^[27]进行了一项大型肿瘤治疗的心脏毒性回顾性临床研究,在完整收集的 14 358 份问卷的患者中(所有肿瘤患者均在儿童或青少年时期确诊并治疗,其中 3899 例患者有同胞姐妹/兄弟),对比接受过蒽环治疗的患者与其未接受治疗的兄弟/姐妹的心脏状况。结果显示,接受蒽环类化疗药物治疗累积剂量 < 250 mg/m² 的患者中发生心力衰竭、心肌梗死、心包疾病、瓣膜疾病分别为 2.4%、1.3%、1.6%、1.4%;接受蒽环类药物治疗

累积剂量 > 250 mg/m² 的患者中发生心力衰竭、心肌梗死、心包疾病、瓣膜疾病分别为 5.2%、1.1%、1.8%、2.3%;所有患者的累积心脏疾病发病率达 17.2%,且研究表明,蒽环类药物累积治疗剂量在 250 mg/m² 以上者,严重心脏疾病发病率是未用蒽环药物治疗者的 2~5 倍,处于生长发育期的儿童和青少年肿瘤患者在接受蒽环类药物治疗时面临更大的心脏疾病风险。越来越多的研究证实,传统蒽环类药物对心脏的器质性损害从首次应用时就有可能出现,呈进行性加重,且不可逆。鉴于传统蒽环类药物严重的远期心脏毒性,从患者长期获益考虑,对于可以获得长期生存的患者均需要更加关注蒽环类药物的远期心脏毒性。选用几乎无心脏毒性的新型蒽环类药物—PLD,不失为一种更好的选择。

3 新型蒽环类药物-PLD 概述

3.1 PLD 药效药代学研究 脂质体是类似生物膜结构的双分子小囊,是具有单个或多个双层磷脂膜的囊泡,其主要成分是磷脂。从 1965 年 Bangham 发现脂质体后,1971 年 Gregoriadis 和 Rymen 首次报道将脂质体作为药物载体,上世纪 80 年代末脂质体开始作为蒽环类抗肿瘤药物的有效载体。但早期脂质体阿霉素因稳定性差、药物易渗漏、储存期限短、组织靶向性差和易被 RES 迅速清除等因素应用受限。直到 PLD 问世,其在传统脂质体外经聚乙二醇(PEG)修饰,PEG 高度亲水性,可阻止血浆蛋白吸附,调理于脂质体表面^[28],减少 RES 的吞噬吸收,逃避免疫系统的拦截,延长药物在体内的循环时间^[29]。

PLD 改变了普通阿霉素在体内的代谢分布,大量实验证实 PLD 具有以下 6 个方面的作用:(1)增加阿霉素对肿瘤的靶向作用;(2)减少阿霉素对正常组织的毒性,特别是对骨髓和心肌的毒性,可以减少脱发的发生;(3)防止阿霉素在体内运转过程中过早失活;(4)使阿霉素从载体上缓慢释放;(5)改进治疗方案;(6)可以透过血脑屏障和血睾屏障。临床研究结果显示,阿霉素由普通注射剂改为聚乙二醇化脂质体制剂后,其较普通阿霉素的清除率降低(1:93.86),半衰期延长至 55~70 h;血浆中 93%~98% 的阿霉素以聚乙二醇化脂质体形式存在。

评判脂质体最重要的指标是其粒径大小与均一程度。粒径过大的脂质体易被体内单核巨噬细

胞清除,粒径过小又达不到靶向富集、降低不良反应的目的。研究显示平均粒径在 100~200 nm 可以显著改善药物在体内的组织分布;通过 EPR 效应(增强的高通透性和滞留效应),药物持续向肿瘤组织聚集使得肿瘤组织内药物浓度超出正常组织药物浓度 20 倍,部分甚至达到 60 倍,显著增强了抗肿瘤活性同时也降低了对正常组织的毒性,包括心脏毒性、脱发及骨髓抑制。

根据国内外用药经验,PLD 可用作实体瘤或血液系统肿瘤的一线化疗,包括淋巴瘤、乳腺癌、卵巢癌、骨髓瘤等。

3.2 PLD 与普通阿霉素的对比临床研究 在一项 PLD 与普通阿霉素一线单药治疗转移性乳腺癌的临床研究中,分别入选 254 例和 255 例转移性乳腺癌患者,相应接受 PLD 50 mg/m²(每 4 周 1 次)和普通阿霉素 60 mg/m²(每 3 周 1 次);研究结果显示,两组的无进展生存期(6.9 个月 vs. 7.8 个月)、总生存期(21 个月 vs. 22 个月)及总反应(OR)率(33% vs. 38%)差异无统计学意义^[30]。

安全性方面,针对 PLD 的心脏毒性研究至少 1 年的 MUGA 随访评估中,PLD 组、阿霉素组分别有 10、48 例患者达到方案规定的左心室射血分数(LVEF)心脏毒性标准;并且,PLD 组 10 例达到 LVEF 心脏毒性标准的患者中,无 1 例出现心力衰竭(CHF)的症状和体征;而阿霉素组 48 例达到 LVEF 心脏毒性的患者中,有 10 例出现 CHF 症状和体征。两组均有 2 例患者出现 CHF 临床表现,但 LVEF 无下降,阿霉素组出现心脏毒性的危险性比 PLD 组高 7 倍。总之,PLD 组出现心脏毒性的危险性显著低于传统阿霉素组($P < 0.001$)。

除心脏毒性外,PLD 和阿霉素的毒性反应谱也有所差异。PLD 组的脱发发生率(20%)仅为阿霉素组(66%)的 1/3;更为重要的是,传统阿霉素组有 54% 的患者出现完全脱发,而 PLD 组仅为 7%。与传统阿霉素治疗组相比,PLD 组的常见毒性反应严重程度减轻,例如恶心(54% vs. 37%)、呕吐(31% vs. 19%)和中性粒细胞减少(10% vs. 4%)。PLD 最常见的不良反应是手足综合征(HFS,又称掌跖痛性红斑,PPE),Ⅲ级 17%,Ⅳ级 0,但因 PPE 停止治疗的仅占 7%。

该项研究提示,作为转移性乳腺癌的一线治疗药物,PLD(50 mg/m²,4 周 1 次)与阿霉素(60 mg/m²,3 周 1 次)表现出相同的有效性,同时又能明显

降低心脏毒性的危险性,降低脱发、恶心和呕吐的发生率。

4 NCCN 指南对 PLD 在淋巴瘤和 MM 治疗中的推荐

4.1 淋巴瘤

4.1.1 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 推荐 R-CDOP(利妥昔单抗+环磷酰胺+PLD+长春新碱+泼尼松)作为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤伴左心功能不全患者的一线治疗方案之一。

PLD 在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床治疗上取得了较好的治疗效果。Martino 等^[31]对 33 例中位年龄 74 岁的老年弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者进行的一项临床研究中,采用 PLD 为基础的 CDOP 方案(环磷酰胺、PLD、长春新碱、泼尼松)进行治疗,其中有 49% 的患者获得完全缓解(CR),客观有效率为 64%;WHO 血液学毒性 Ⅲ度 6 例,Ⅵ度 15 例,粒细胞减少症 Ⅲ~Ⅳ度 21 例,未发生有临床意义的心功能损伤。

意大利学者 Zaja 等^[32]的研究中共对 30 例 60~75 岁弥漫大 B 细胞性 NHL 患者进行了 R-CHOP 治疗,同样以 PLD 替代阿霉素,PLD 使用剂量为 30 mg/m²。结果显示,OR 为 76%,其中 CR 率占 59%,治疗前后心脏情况无明显差异;2 年的无事件生存率(EFS)和总生存率分别为 65.5% 和 68.5%,未发生治疗相关死亡;Ⅲ~Ⅳ度粒细胞减少和血小板减少的发生率分别为 86% 和 3%,LVEF 和血清肌钙蛋白-1 水平在整个治疗过程中未发现明显的变化。

Tsavaris 等^[33]对 25 例年龄在 75~82 岁的老年 NHL 患者的研究发现,以 40 mg/m² PLD 为基础的 CHOP 方案具有较低的不良反应该和很好的耐受性,且有效率接近 100%。

4.1.2 蕈样肉芽肿/Sezary 综合征(MF/SS) 指南指出,PLD 联合吉西他滨可作为治疗 MF/SS 的一线治疗方案之一,包括 PLD、吉西他滨、HDAC 抑制剂和普拉曲沙(低剂量或标准剂量)。

Wollina 等^[34]一项 PLD 单药治疗 34 例复发性或难治性皮肤 T 细胞淋巴瘤(CTCL)的多中心临床研究,其 OR 率为 88.2%,不良事件发生率为 41.2%,且大部分为暂时性或程度较轻的反应。

Quereux 等^[35]开展的 PLD 治疗进展性或难治性 MF 或 SS 的多中心临床研究提示,PLD 在难治性和进展性 CTCL 患者中具有一定疗效以及较低的不良反应该率,同样支持该项推荐。

4.1.3 复发或难治性 HL 推荐 GVD 方案为复发或难治性 HL 二线化疗方案之一。

Bartlett 等^[8]报道的 I ~ II 期组合研究 GVD 方案中未接受和接受干细胞移植组的 OR 率分别为 61% 和 75%; 常规治疗后复发组和移植后复发组的 4 年 EFS 分别为 52% 和 10%, 两组总生存率分别为 70% 和 34%。主要剂量限制性毒性为黏膜炎和粒细胞减少性发热, 与 HL 的其他挽救化疗方案相比疗效相当且不良反应减少。

4.2 MM

4.2.1 DVD 方案 (PLD+长春新碱+地塞米松) 为 MM 初治方案之一 Rifkin 等^[21] 一项非劣效性临床试验中, 初诊的活动性 MM 患者 (192 例) 随机接受 DVD 方案或 VAD 方案 (长春新碱+阿霉素+地塞米松), 主要研究终点为疗效和毒性。结果显示, 两组的客观疗效、无进展生存期、总生存期均相似; 然而, DVD 方案比 VAD 方案的毒性更低。

4.2.2 PD 方案作为难治/复发 MM 一线治疗 一项针对复发、难治性 MM 国际 III 期临床试验 (646 例) 的回顾性数据显示, 与单用硼替佐米相比, 联合用药可显著延长中位疾病进展时间 (9.3 个月 vs. 6.5 个月); 采用联合治疗使得中位缓解期由 7.0 个月延长至 10.2 个月^[22]。

5 PLD 在中国患者中的临床研究

朱军、高玉环等^[36]开展的临床研究“多美素®、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松 (CDOP) ± 利妥昔单抗治疗老年或患有心血管疾病的弥漫大 B 细胞淋巴瘤” 现已入组 171 例, 老年 (≥60 岁) 患者 63.8%, 患心血管疾病 74.5%, 多数难以耐受标准 CHOP 方案。可评价疗效患者 85 例, OR 85.9%, CR/CRu 69.4%; 其中老年患者 OR 87.3%, CR/CRu 67.3%。联合利妥昔单抗 (R-CDOP 组 60 例) OR 91.7%, CR/CRu 75.0%, 其中老年患者分别为 94.9% 和 74.4%。单纯 CDOP 组 25 例, OR 72%, CR/CRu 56%, 其中老年患者分别为 68.8% 和 50%。该研究显示, 老年患者的疗效并未受年龄影响, 与标准 CHOP±R 方案的疗效相当, 与国外类似的临床研究结果相似。多美素 (通用名: 盐酸多柔比星脂质体注射液) 常见不良反应有骨髓抑制、黏膜炎、手足综合征、胃肠道反应、输注反应以及心脏毒性等^[19]。除心脏毒性外, 该研究允许对临床常见化疗反应进行预防或对症治疗。入组患者的主要不良反应是

中性粒细胞计数降低, 3~4 级发生率为 43.6%, 但是仅 4.1% 的化疗周期因此治疗延迟; 输注反应 4 例, 口腔黏膜炎 3 例, 但均未影响患者的后续治疗; 通过 LVEF 和心电图检测未发现患者有明显心脏功能受损, 亦未出现手足综合征, 可能与多美素的剂量较低以及糖皮质激素的使用有关; 无治疗相关死亡事件。该项研究结果证实多美素替代标准 CHOP 方案中的蒽环类药物初治 DLBCL 的疗效显著, 不良反应明显降低。

杨清明等改良 MOPP 方案, 用多美素替代甲基苄胍治疗复发难治霍奇金淋巴瘤, 共入组 36 例患者, 既往接受过平均 12 周期的化疗, 并伴有多脏器受累。结果显示, 总有效率为 66.7%, 其中 7 例获 CR (19.4%), 17 例 PR (47.2%), 中位随访时间为 9.6 个月 (1.8~21.4 个月), 中位无进展生存期为 10 个月。主要不良反应为骨髓抑制, 可能与患者均为复发难治、多脏器受累、既往多次化疗以及部分行骨髓自体移植及放疗影响造血相关。本项研究结果表明, MVDP 方案治疗难治复发 HL 是有效而安全的, 尚需开展长期随访以了解患者的长期生存受益和远期不良反应情况。

王昭^[37]等采用 DEP 方案 (多美素+依托泊苷+甲强龙) 作为难治复发 HLH 的挽救方案。该研究入组 63 例患者, 其中 29 例为淋巴瘤相关噬血细胞综合症 (HLH), 总反应率为 76.2% (淋巴瘤相关 HLH 的总反应率为 75.7%), 完全缓解率为 27%, 部分缓解率 49.2%, 中位生存期为 28 周。该研究结果显示, DEP 方案是一种有效的用于难治性 HLH 的挽救治疗方案, 可能成为诱导治疗向病因治疗过渡的桥梁。目前一项关于 DEP 方案挽救治疗成人 HLH 的多中心、前瞻性、随机对照研究正在进行中 (ChiCTR-IPC-14005514), 以期进一步论证 DEP 方案的有效性、安全性。

6 PLD 的使用剂量

PLD 是更安全的蒽环类药物, 在降低心脏毒性方面以及增加患者耐受性方面已经得到公认。但是国际上还没有关于 PLD 最佳剂量的临床研究, 特别是在联合化疗方案中。因为 PLD 与传统阿霉素体内分布与代谢发生了根本性改变, 二者没有标准换算关系, 导致不能根据传统阿霉素的用量换算 PLD 的用量。2015 年 PLD 治疗恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的中国专家共识推荐的剂量也是主要参

照临床试验中采用的剂量。

为了探索 PLD 联合治疗的最佳剂量,郭晔、曹军宁等^[38]设计了剂量爬坡试验。目前已经完成 I 期研究,正在进行 II 期研究。该研究共入组 21 例患者,多美素剂量按 30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²、45 mg/m² 剂量递增。结果显示,45 mg/m² 组的 3 例患者中,2 例出现剂量限制性毒性(均为 3 度口腔黏膜炎);40 mg/m² 组共入组 12 例患者,其中 1 例出现剂量限制性毒性,为肺炎伴 4 度中性粒细胞下降。所有剂量组中,最常见的不良反应为中性粒细胞减少(19 例,90.4%)、口腔黏膜炎(8 例,38.1%)、皮疹(2 例,9.5%)、输液相关反应(3 例,14.3%)、血红蛋白下降(4 例,19.0%)、ALT 升高(4 例,19.0%),肌钙蛋白升高和室性心律失常各 1 例。最常见的 3~4 级毒性为中性粒细胞下降(10 例,47.6%)和口腔黏膜炎(2 例,9.5%)。因此,在联合环磷酰胺、长春新碱和强的松的治疗方案中,多美素的最大耐受剂量推荐 40 mg/m²。

7 PLD 的临床应用

对于下述患者,可用 PLD 替代传统化疗方案中的阿霉素:(1)体力状态评分较差患者(ECOG≥2);(2)器官功能低下,纽约心脏协会(NYHA)评分认定 II 级以下(尤其是伴有左心室功能不全的患者或具有心脏毒性风险高危因素)的患者;(3)≥60 岁的老年患者;(4)要注意远期毒性反应及需要保护心脏功能的儿童和青少年患者;(5)评估可以获得长期生存、需注意远期心脏毒性对未来生活影响的患者;(6)伴有髓外肿块的患者;(7)根据患者意愿,对生活质量要求较高者,特别要求保留头发的患者。

7.1 淋巴瘤

用于 NHL 的 R-CHOP 方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 天;环磷酰胺 750g/m²,iv.,第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m²,iv.,第 1 天;泼尼松 100 mg/d,口服,第 1~5 天;利妥昔单抗 375 mg/m²,iv.,第 0 天;q3w。

用于复发 HL 的 GVD 方案:PLD 15 mg/m²,iv.(>1h),第 1,8 天;吉西他滨 1000 mg/m²,iv.,第 1,8 天;长春瑞滨 20 mg/m²,iv.,第 1,8 天;q3w。

用于复发 HL 的 MVPD 方案:盐酸氮芥 6 mg/m²(最大剂量 10 mg),第 1,8 天;PLD 15 mg/m²(最大剂量 30 mg),第 1,8 天;长春地辛 2.5 mg/m²(最大剂量 4 mg),第 1,8 天;泼尼松 1 mg/kg,第 1~10

天;q4w。

用于皮肤 T 细胞淋巴瘤:PLD 20~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 天;q3w。

用于 HLH 挽救治疗的 DEP 方案:PLD 25 mg/m²,iv,第 1 天;依托泊苷 100 mg/m²,第 1 天,每周 1 次;甲强龙 15 mg/kg,第 1-3 天,2 mg/kg,第 4-6 天,1 mg/kg,第 7-10 天,0.75 mg/kg,第 11-14 天,0.5 mg/kg,第 15-21 天,0.4 mg/kg,第 22-28 天;q4w。

7.2 MM

DVD 方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 天;长春新碱 1.4 mg/m²,iv.,第 1 天;地塞米松 40 mg/d,口服,第 1~4 天;q4w。

PD 方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 或第 4 天;硼替佐米 1.3 mg/m²,第 1,4,8,11 天,iv.第 1 天。

PDD 方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 或第 4 天;硼替佐米 1.3 mg/m²,iv.,第 1,4,8,11 天;地塞米松 20~40 mg,口服,第 1,2,4,5,8,9,11,12 天。

TDD 方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 或第 4 天;沙利度胺 100 mg/d,口服;地塞米松 20~40 mg,口服,第 1,2,4,5,8,9,11,12 天。

其他方案:PLD 30~40 mg/m²,iv.(>1h),第 1 或第 4 天;其他非蒽环类药物。

8 PLD 的使用方法、注意事项及不良反应处理

8.1 使用方法 根据推荐剂量和患者的体表面积确定 PLD 的使用剂量,使用 5%葡萄糖注射液稀释。取用 PLD 时应严格谨慎并戴手套,若药液与皮肤或黏膜发生接触,立即用肥皂水清洗;不得与其他药物混合使用。因阿霉素由肝脏代谢和经胆汁排泄,肝功能不全患者的 PLD 给药量要减少;血清胆红素 12~30 mg/L 者用常用剂量 1/2,血清胆红素 >30 mg/L 者用常用剂量 1/4。肾功能不全患者无需调整 PLD 的使用剂量。PLD 起始给药速率应不大于 0.3 mg/min,若 10~30 min 无不良反应,剩余药物可在 60 min 内给药完毕。对 PLD 有滴注反应的患者,应进行如下调整:总剂量的 5%应在开始的 15 min 缓慢滴注,若患者可以耐受且无反应,接下来 15 min 的滴注速度可以加倍;若仍可耐受,滴注可以在之后的 1 h 内完成,总滴注时间为 90 min(前 10 min 内滴速 5~10 滴/min)。可以在滴注之前预防性使用地塞米松或抗组胺类药物。

8.2 不良反应处理 文献报道 PLD 的主要不良反应包括黏膜炎、PPE、胃肠道反应、超敏反应、骨髓抑制以及心脏毒性,其中骨髓抑制最常见;黏膜炎和 PPE 是 PLD 的主要剂量限制毒性。PPE 的发生率在实体瘤为 18%~49%,在血液肿瘤中发生率比较低,一般为 5%左右,与该药的剂量强度有关。PLD 的重度骨髓抑制发生率较传统蒽环类药物低,心脏毒性仍然较常见,但与普通蒽环类药物相比,发生率和严重程度明显下降,目前尚无确切的剂量限制。

心脏损害:PLD 使用前及治疗期间应定期复查心电图 QRS 复合波、超声心动图或多孔动脉造影术 (MUGA)。

骨髓抑制:每次 PLD 用药前必须检测血细胞计数。当中性粒细胞计数 $<1000/\text{mm}^3$ 时,可同时加用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)。

PPE:一般患者在 PLD 治疗 ≥ 6 周会出现这种反应。该反应与 PLD 剂量和用法有关,通过延长给药间期 1~2 周或减量后得以缓解。多数患者 1~2 周后会消除,可使用糖皮质激素及多种维生素。极少数严重患者可能需要停药。

口腔黏膜炎:不影响治疗,无需调整剂量,可以在化疗过程中服用维生素 C 和维生素 B₆;当影响患者饮食能力时,可延长给药间期。

9 结语

传统蒽环类药物目前依然广泛地用于治疗各种血液淋巴系统恶性肿瘤,可以与其他化疗药物及分子靶向药物联合应用,其骨髓抑制和心脏毒性等不良反应严重限制了临床应用。PLD 的心脏毒性、骨髓抑制、脱发等不良反应较传统蒽环类药物显著降低,是传统蒽环类药物的良好替代。

参考文献

- [1] 中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会抗淋巴瘤联盟,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会,中华血液学会白血病淋巴瘤学组. 2014 年脂质体阿霉素治疗恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤的中国专家共识[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(24): 1550-1555.
- [2] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [3] Groves FD, Linet MS, Travis LB, et al. Cancer surveillance series: non-Hodgkin's lymphoma incidence by histologic subtype in the United States from 1978 through 1995[J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(15): 1240-1251.
- [4] Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, et al. ABVD plus subtotanodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14): 2835-2841.
- [5] Advani RH, Hoppe RT, Baer D, et al. Efficacy of abbreviated Stanford V chemotherapy and involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin lymphoma: mature results of the G4 trial[J]. Ann Oncol, 2013, 24(4): 1044-1048.
- [6] Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(4): 607-614.
- [7] Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519)[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9208-9218.
- [8] Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804[J]. Ann Oncol, 2007, 18(6): 1071-1079.
- [9] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. Blood, 2010, 116(12): 2040-2045.
- [10] Escalón MP1, Liu NS, Yang Y, et al. Prognostic factors and treatment of patients with T-cell non-Hodgkin lymphoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience[J]. Cancer, 2005, 103(10): 2091-2098.
- [11] Schmitz N, Trumper 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.
- [12] Greer JP. Therapy of Peripheral T/NK Neoplasms[J]. Hematology, 2006; 331-337.
- [13] Horwitz SM. Management of peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. Curr Opin Oncol, 2007, 19(5): 438-443.
- [14] Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma[J]. Cancer, 2003, 98(5): 993-1001.
- [15] Dann EJ, Epelbaum R, Avivi I, et al. Fertility and ovarian function preserved in women treated with an intensified regimen of cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (Mega-CHOP) for non-Hodgkin lymphoma[J]. Hum Reprod, 2005, 20(8): 2247-2249.
- [16] Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treat-

- ment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma[abstract]. *J Clin Oncol* 2011, 29 (Suppl 15):a8000.
- [17] Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the interim analysis of the LNH03-6B GELA study[J]. *Blood*, 2009, 114:a406.
- [18] 马军, 秦叔逵, 沈志祥, 等. 蒽环类药物心脏毒性防治指南(2013年版)[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2013, 18(10):925-934.
- [19] Aleman BM, van den Belt-Dus about AW, De Bruin ML, et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma[J]. *Blood*, 2007, 109(5):1878-1886.
- [20] Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3139-3148.
- [21] Rifkin RM, Gregory SA, Mohrbacher A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine, and dexamethasone provide significant reduction in toxicity compared with doxorubicin, vincristine, and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma[J]. *Cancer*, 2006, 106(4):848-858.
- [22] Orlovski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(25):3892-3901.
- [23] Landau L, Pandit-Taskar N, Hassoun H, et al. Bortezomib, liposomal doxorubicin and dexamethasone followed by thalidomide and dexamethasone is an effective treatment for patients with newly diagnosed multiple myeloma with International Staging System stage II or III, or extramedullary disease[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(2):275-281.
- [24] Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Review and meta-analysis of incidence and clinical predictors of anthracycline cardio toxicity[J]. *Am J Cardiol*, 2013, 112(12):1980-1984.
- [25] Lipshutz SE, Colan SD, Gelber RD, et al. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood[J]. *N Engl J Med*, 1991, 324(12):808-815.
- [26] Lipshutz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12):2629-2636.
- [27] Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al. Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort[J]. *BMJ*, 2009, 339:4606.
- [28] Sadzuka YI, Sugiyama I, Tsuruda T, et al. Characterization and cytotoxicity of mixed polyethyleneglycol modified liposomes containing doxorubicin[J]. *Int J Pharm*, 2006, 312(1-2):83-89.
- [29] Cattel L, Ceruti M, Dosio F. From conventional to stealth liposomes: a new Fortier cancer chemotherapy[J]. *J Chemother*, 2004, 16(Suppl 4):94-97.
- [30] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX™/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(3):440-449.
- [31] Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study[J]. *Haematologica*, 2002, 87(8):822-827.
- [32] Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-R with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(10):2174-2180.
- [33] Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, et al. Pegylated liposomal doxorubicin in the CHOP regimen for older patients with aggressive (stages III/IV) Non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Anti-cancer Res*, 2002, 22(3):1845-1848.
- [34] Wollina U, Dummer R, Brockmeyer NH, et al. Multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin in patients with cutaneous T-cell lymphoma[J]. *Cancer*, 2003, 98(5):993-1001.
- [35] Quereux G, Marques S, Nguyen JM, et al. Prospective multicenter study of pegylated liposomal doxorubicin treatment in patients with advanced or refractory mycosis fungoides or Sézary syndrome[J]. *Arch Dermatol*, 2008, 144(6):727-733.
- [36] 高玉环, 宋玉琴, 薛宏伟, 等. 多美素®、环磷酰胺、长春新碱、泼尼松(CCOP)±利妥昔单抗治疗老年或患有心血管疾病的弥漫大 B 细胞淋巴瘤[C]//2015 年 CSCO 年会专刊, 2015:76.
- [37] Wang YN, Huang WQ, Hu LD, et al. Multi-center study of combination DEP regimen as a salvage therapy for adult refractory hemophagocytic lymphohistiocytosis[J]. *Blood*, 2015, 126(19):2186-2192.
- [38] 沈维娜, 郭晔, 曹军宁, 等. 聚乙二醇脂质体阿霉素、环磷酰胺、长春新碱和强的松联合治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤的 I 期剂量递增研究[C]//2015 年 CSCO 年会专刊, 2015:288.

收稿日期:2016-11-02

临床肿瘤学杂志

征稿启事

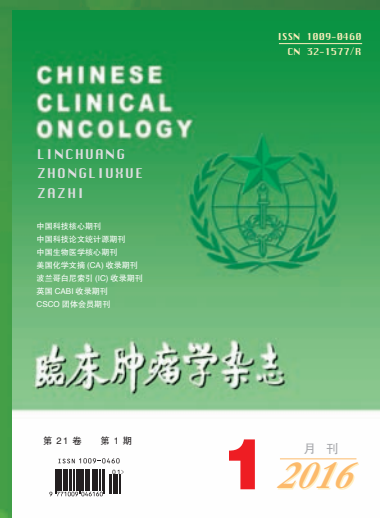
《临床肿瘤学杂志》是由国家新闻出版总署批准创办的肿瘤学专业高级学术期刊,主编为我国著名肿瘤学专家秦叔逵教授。本刊为月刊,是中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)、中国生物医学核心期刊和中国临床肿瘤学会(CSCO)团体会员期刊,被国际著名的检索系统美国《化学文摘》、《乌利希国际期刊指南》和波兰《哥白尼索引》收录。

本刊以“突出临床,兼顾基础,中西并蓄”为办刊特色,主要刊登肿瘤临床研究领域的最新研究成果和经验,国内外的最新研究动态与进展,以及与临床密切相关的基础研究等内容。主要栏目有:专家论坛、论著、临床应用、综述与讲座、指南与解读、短篇报道等。读者对象为广大的肿瘤工作者和相关的医药卫生人员。本刊不仅是广大读者获取新信息的窗口,也是众多作者施展才华的舞台,发行量在国内同类期刊中最高,学术影响广泛。

自2009年5月1日起本刊已启用网站在线投稿系统,广大读者和作者可以自由浏览本刊网站,并可免费下载本刊最新一期的部分文献全文,登录网址:www.lczlx.com。

- ★ 本刊为月刊,出版周期缩短至4~6个月;
- ★ 刊出稿件同步在中国知网在线出版;
- ★ 优先处理国家及省部级科研基金资助的稿件;
- ★ 在线作者投稿、专家审稿,方便快捷。

欢迎广大肿瘤学专业技术人员积极投稿,期待您的支持和参与。



《临床肿瘤学杂志》编辑部



联系方式

地址:南京市杨公井34标34号《临床肿瘤学杂志》编辑部

邮编:210002 电话:025-84400143、80864363 传真:025-84400143

E-mail:lcslx@vip.163.com lcslx@csc.org.cn 网址:www.lczlx.com

