

脂质体阿霉素联合 R-COP 方案治疗以左下肢静脉血栓为首发临床表现的 B 细胞淋巴瘤 1 例

Pegylated Liposomal Doxorubicin Combined with R-COP Regimen in the Treatment for B-cell Lymphoma with Venous Thrombosis of the Left Lower Extremity as the First Clinical Manifestation; A Case Report

ZHANG Li-ping, WU Tao, XUE Feng, HAN Ying, TIAN Ming-ming, WANG Cun-bang, BAI Hai

张丽萍, 吴涛, 薛锋, 汉英, 田明明, 王存邦, 白海

(兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃 兰州 730050)

关键词: 淋巴瘤; B 细胞; 脂质体阿霉素; 利妥昔单抗; 静脉血栓
中图分类号: R733 文献标识码: B
文章编号: 1671-170X(2020)06-0560-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.06.B018

淋巴瘤 (lymphoma) 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 (Hodgkin lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 两大类。欧美国家恶性淋巴瘤发病率为 7.8/10 万~18.4/10 万。2012 年我国发布的肿瘤登记数据显示, 恶性淋巴瘤在我国发病率约为 6.68/10 万, 男性高于女性, 居常见恶性肿瘤发病的第 8 位, 占全部癌症发病的 2.34%, 年发病率正在以 10%~20% 的速度递增^[1-2]。NHL 发病率高于 HL, 约占恶性淋巴瘤的 90%, 发达国家/地区发病率较高^[1]。脂质体阿霉素 (pegylated liposomal doxorubicin, PLD) 是阿霉素的衍生物, 其有心脏毒性低、脱发副作用小、组织渗透性强等特点^[1,3]。近期, 我科收治一例因盆腔包块致左下肢静脉血栓为首发临床表现的 B 细胞淋巴瘤患者, 经脂质体阿霉素联合 R-COP 治疗后效果良好, 现报道如下。

1 临床资料

患者, 女性, 60 岁, 已婚, 因“左下肢肿胀 7 个月, 加重 2 个月”于 2018 年 2 月 26 日就诊于我科。缘于 2017 年 8 月无明显诱因出现左下肢肿胀, 行走

时症状加重, 休息时缓解, 未引起重视。2 个月前下肢肿胀进行性加重, 就诊于当地医院, 门诊行血管彩超示: 左侧股静脉、腘静脉血栓形成, 建议转院治疗。于 2018 年 1 月 30 日就诊于我院, 查血常规: WBC $4.06 \times 10^9/L$, Neu $2.07 \times 10^9/L$, L 35%, HGB 141g/L, PLT $157 \times 10^9/L$; 肿瘤标志物: CA-125: 43.4U/ml; 尿便常规、血凝、肝肾功及电解质等未见明显异常。腹部彩超示: 脂肪肝。妇科彩超示: 左侧盆腔实性占位性病变, 大小约 7.8cm×7.1cm。下腹部增强 CT 示: 左侧盆腔不规则肿块, 病变范围约 12.5cm×4.7cm, 多考虑恶性肿瘤性病变, 肉瘤可能性大, 包绕侵犯髂内外动静脉主干、各级细小分支及股动脉起始, 另左侧髂静脉及股静脉血栓形成并闭塞。2018 年 2 月 5 日行超声引导下盆腔肿块穿刺活检术, 病理回报 (Figure 1): 淋巴样细胞呈弥漫片状分布, 考虑 B 系淋巴瘤, 肿瘤增殖活性较低。免疫组化示: CD3(+), CD5 散在(+), CD20 弥漫(+), CD79a(+), PAX-5(+), CD21 灶性(+), Ki67 20%, CKp(-)。予对症处理后出院, 为进一步治疗, 于 2018 年 2 月 26 日以“恶性淋巴瘤”收住我科。病程中, 患者无发热、盗汗、体重减轻等症状。

入院查体: 体温: 36.5℃, 脉搏: 80 次/min, 呼吸: 18 次/min, 血压: 130/70mmHg。咽部无充血水肿, 口腔未见溃疡, 右颈部可触及约 1cm×1cm 大小的淋巴结, 活动度可, 无压痛。心肺未见明显异常, 肝脾肋下未触及。左侧腹股沟区可触及约鸡蛋大小的肿块, 质地较韧, 活动度差, 与周围黏连, 边界不清, 无压痛。四肢肩关节无畸形, 活动自如, 左下肢明显水肿, 小腿段皮肤颜色加深, 皮肤温度略升高, 右下肢未见明显水肿, 皮肤颜色及温度未见明显异常。双侧桡动脉

基金项目: 甘肃省自然科学基金(145RJZA151)
通信作者: 吴涛, 副主任, 副主任医师, 博士; 兰州军区兰州总医院全军血液病中心, 甘肃省兰州市七里河区滨河南路 333 号 (730050); E-mail: wutaozhen@yeah.net
收稿日期: 2019-02-24; 修回日期: 2019-07-29

搏动正常。足背动脉搏动正常。左膝上 15cm 周径 45cm, 左膝下 15cm 周径 38cm, 右膝上 15cm 周径 41cm, 右膝下 15cm 周径 35cm。

入院后辅助检查:血常规:WBC $3.90 \times 10^9/L$, Neu $2.24 \times 10^9/L$, HGB 136g/L, PLT $148 \times 10^9/L$ 。临化全项示:乳酸脱氢酶 168IU/L, β_2 微球蛋白 2.73mg/L。浅表淋巴结 B 超示:左右侧颈部、腋部、腹股沟区可探及肿大淋巴结。腹部 B 超示:脂肪肝。PET-CT 检查示 (Figure 2A):左侧盆壁肿块 (11.2cm \times 5.4cm \times 7.5cm), 左侧腹股沟区及左侧闭孔内肌间隙多发淋巴结 FDG

代谢异常增高,结合病理考虑:淋巴瘤(左侧髂内动脉及左侧髂静脉受肿瘤组织包绕)。骨髓细胞学检查提示骨髓增生活跃,可见不典型淋巴细胞。骨髓活检示:造血组织增生活跃,幼红细胞比例偏高,粒、巨两系未见明显异常,淋巴细胞散在或小灶分布。Ig 基因重排检测、BCL-2/JH、BCL-1/JH 及染色体核型分析未见异常。诊断:非霍奇金淋巴瘤 B 细胞型 IV 期 A 组。

治疗:3月2日开始脂质体阿霉素联合 COP 同时联合利妥昔单抗方案联合化疗,疗程顺利,化疗结束后左下肢肿胀症状缓解,未见明显骨髓受抑,复查腹部 B 超提示左侧包块较前缩小(7.3cm \times 5.7cm)。3月30日、4月28日继续上述方案治疗,疗程顺利。3疗程后复查妇科 B 超示:左下腹探及 3.5cm \times 2.2cm 的低回声(较前明显缩小)。双下肢血管彩超示:左侧髂静脉及股静脉血栓消失,疗效显著。5月30日再次上述方案巩固治疗,4疗程后复查 PET-CT (Figure 2B)示:左侧盆壁肿块较前明显缩小。目前患者仍在后续治疗随访中。

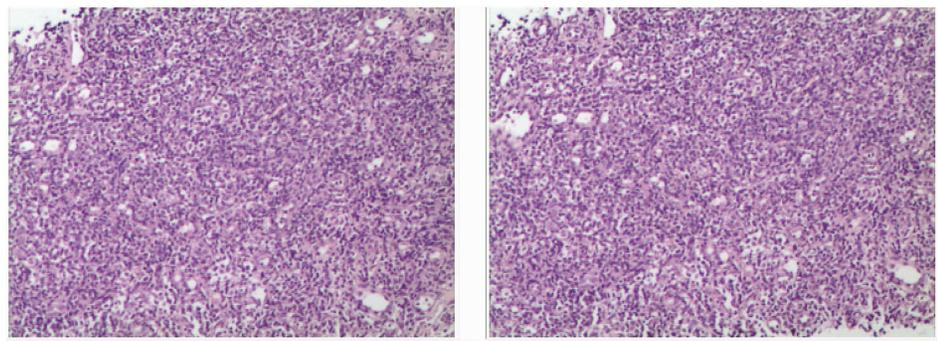
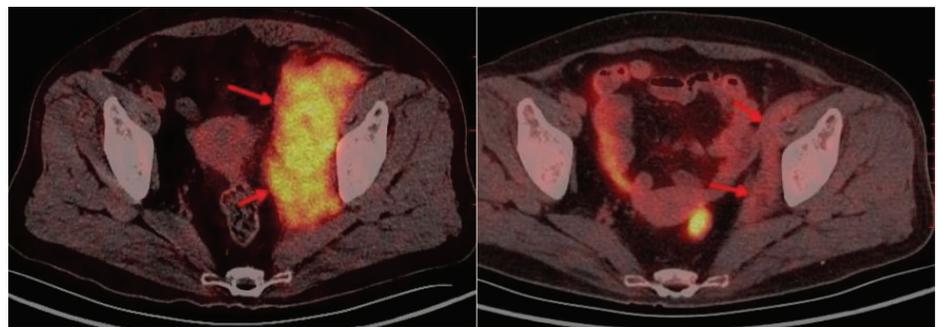


Figure 1 Pathological biopsy showed that lymphoid cells are diffuse and patchy in distribution($\times 100$)



A: Before treatment: large mass in left pelvic cavity

B: After treatment: the left pelvic mass was significantly smaller than before

Figure 2 PET-CT images of the patient

2 讨论

B 细胞淋巴瘤是恶性 B 细胞单克隆扩增的一组异质性肿瘤,是一种生物学和临床表现多样的疾病,约占非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的 85%^[4]。对于 B 细胞淋巴瘤,脂质体阿霉素联合 COP 同时联合抗 CD20 单克隆抗体(利妥昔单抗)即 R-CHOP 已成为一线治疗标准,能显著改善疾病缓解率、无疾病进展生存期和总生存率^[5-6]。在此方案中,阿霉素是关键的药物之一,脂质体阿霉素改善了药物的生物利用度,同时有可能减少药物对正常组织如骨骼、心肌细胞和皮肤毛囊组织的毒副作用^[7-8]。

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,20 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。脂质体是类似生物膜结构的双分子小囊,具有单个或多个双层磷脂膜囊泡,其主要成分为磷脂。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网状内皮

系统 (reticuloendothelial system, 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 (Polyethylene, PEG) 修饰, PEG 具有高度亲水性, 可阻止血浆蛋白的吸附, 调理于脂质体表面^[1,9], 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^[1]。大量的实验证实 PLD 具有以下作用: (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。

目前, 对于恶性淋巴瘤并发静脉血栓的具体机制尚未完全阐明, 恶性淋巴瘤可能通过多种途径使机体的凝血、抗凝、纤溶系统失衡, 从而导致纤维蛋白异常聚集, 纤维蛋白降解产物异常增加, 各种凝血酶也随之被激活, 血管内凝血倾向得到加强, 造成机体处于“易栓状态”^[10-11], 同时某些抗肿瘤治疗亦可加重上述失衡状态。本例患者形成下肢静脉血栓的原因除局部组织包块压迫外, 还可能如下机制: (1) 肿瘤细胞侵犯破坏血管内皮细胞直接刺激血栓形成; (2) 肿瘤细胞与机体免疫的相互作用引起患者血液处于高凝状态, 肿瘤细胞通过释放自身生成的促凝物质或刺激其他细胞的促凝活性、激活凝血和纤溶系统, 同时抗凝物质减少。本例患者明确诊断为非霍奇金淋巴瘤 B 细胞型 IV 期 A 组。且以下肢静脉血栓为首发临床表现, 经脂质体阿霉素联合 R-COP 方案化疗后, 下肢静脉血栓消失, 考虑与化疗后瘤体变小, 血流动力学改变相关。

综上所述, 脂质体阿霉素联合 R-COP 化疗方案治疗 B 细胞淋巴瘤具有显著疗效。根据国内外用药经验, 脂质体阿霉素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, 其心脏毒性、骨髓受抑、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] Anti-lymphoma alliance of Chinese society of clinical oncology, Hematologic oncology committee of Chinese anti-cancer association, Lymphoma professional committee of Chinese anti-cancer association, Leukemia lymphoma group, hematology branch, Chinese medical association. In 2016, Chinese experts agreed on the treatment of malignant lymphoma and multiple myeloma with liposome doxorubicin[J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21 (12): 1118-

1125.[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, 中华医学会血液学分会白血病·淋巴瘤学组. 2016 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]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(12): 1118-1125.]

[2] Ma J. New progress in the development of malignant lymphoma targeting drugs [J]. Chinese Journal of Hematology, 2014, 35(4): 353-356.[马军. 恶性淋巴瘤靶向药物研发的新进展[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 353-356.]

[3] Ma CD, Bu XQ, Wang ZR. Safety analysis of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in breast cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2017, 22 (7): 642-645.[马传栋, 步晓秋, 王忠锐. 含脂质体阿霉素方案在乳腺癌术后辅助化疗中的安全性评价 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2017, 22(7): 642-645.]

[4] Zhang MC, Zhao WL. Perspective on B-cell lymphoma treatment [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43(14): 607-612.[张慕晨, 赵维莅. B 细胞淋巴瘤之治疗展望[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(14): 607-612.]

[5] Wang Q, Zhu YF, Jia RF, et al. The risk factors and clinical features of interstitial pneumonia in B-cell non-Hodgkin's lymphoma patients who were treated with rituximab-CHOP regimen [J]. China Oncology, 2014, 24 (12): 936-943.[王倩, 朱玉芬, 贾荣飞, 等. B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者应用 R-CHOP 方案化疗后发生间质性肺炎的危险因素和临床特征 [J]. 中国癌症杂志, 2014, 24 (12): 936-943.]

[6] Feng JF, Wu JQ, Song YP, et al. Clinical features of rituximab plus chemotherapy as first-line treatment in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Chinese Journal of Hematology, 2014, 35(4): 309-313.[冯继锋, 吴剑秋, 宋永平等. 利妥昔单抗联合化疗一线治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床现状[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(4): 309-313.]

[7] Shen WN, Ji DM, Xue K, et al. A phase I dose-escalating trial of pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone for aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. Chinese Journal of Hematology, 2016, 37(12): 1044-1048. [沈维娜, 季冬梅, 薛凯, 等. 聚乙二醇脂质体阿霉素在 CHOP 方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤中的 I 期剂量递增试验的安全性探索[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(12): 1044-1048.]

[8] Wei ZZ, Chen YL, Li LS. Efficacy and safety of liposomal doxorubicin combined with oxaliplatin in the treatment of recurrent epithelial ovaries cancer [J]. Journal of Chinese Physician, 2016, 18(3): 446-448.[魏朝朝, 陈亦乐, 李乐赛. 脂质体阿霉素联合奥沙利铂治疗复发性上皮型卵巢癌的有效性及安全性 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(3): 446-448.]

[9] Sadzuka Y, 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.

[10] Bo AL, Shen G, Wang XG, et al. Clinical and hematological features of malignant lymphoma combined with venous thromboembolism [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(4): 226-230.[博爱林, 沈刚, 汪小葛, 等. 恶性淋巴瘤合并静脉血栓栓塞的临床特征及血液学指标检测 [J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(4): 226-230.]

[11] Chen YJ, Xie H, Guo SX. Hematology, coagulation and clinical features of malignant lymphoma combined with venous thromboembolism [J]. Journal of Experimental Hematology, 2018, 26(5): 1384-1388.[程燕洁, 谢辉, 郭树霞. ML 合并 VTE 患者的血液流变学、凝血功能变化与临床表现特点 [J]. 中国实验血液学杂志, 2018, 26 (5): 1384-1388.]