

# 耐药和复发的何杰金氏病化疗中剂量强度与疗效关系的分析

潘 峰 何小慧 石远凯 王奇璐

**摘要** 耐药和复发的何杰金氏病(HD)是否该作自体骨髓移植(ABMT)仍是颇有争议的问题。剂量强度与疗效的关系是 ABMT 的理论基础。本文研究了 1982~1994 年间有关 HD 挽救化疗资料中的剂量强度与疗效关系,没有得出所希望的结论。但常规化疗的结果并不满意,Ⅱ线方案的 CR 率仅 23%。ABMT 在Ⅰ线方案失败的患者中有很强适应症。

**关键词** 何杰金氏病;化疗;剂量强度

自体骨髓移植(ABMT)治疗耐药和复发 HD 的疗效颇有争议<sup>[1]</sup>。剂量强度与疗效关系是 ABMT 治疗恶性肿瘤的理论基础。事实上,各文献报道的常规挽救方案的剂量强度都是不一样的。本文研究了 1982~1994 年间有关常规挽救方案治疗耐药和复发 HD 的文献,以判断其中是否存在剂量强度与疗效关系,为 ABMT 治疗耐药和复发 HD 提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 资料来源

(1) 查阅 Cumulated Index Medicus (1982~1994)中 Hodgkin's disease 部分中有关复发和耐药 HD 治疗的文献。(2) 计算机光盘检索 Cancerlit, 主题为 Hodgkin's disease, relapse or recurrent, refractory or resistant 的文献。(3) 上述文献中的有关参考文献。

仔细阅读所有文献,符合以下标准者作进一步计算。(1) 为互不重复的非 ABMT 治疗的资料(2) 病例数至少 15 例(3) 入组病人均为耐药和复发 HD 患者,耐药指至少 3 周期方案的治疗失败(4) 提供详细的治疗方案,完全缓解(CR)率,有效(CR+PR)率,(5) 经通信索取,上述资料仍不全的文献不作统计学计算,仅作分析。

### 1.2 剂量强度计算

本文的剂量强度计算基于以下的理论假设:各种常用药物治疗 HD 的疗效是等价的<sup>[3]</sup>。

剂量强度的计算参考 W. Hryniuk 和 H. Bush

的方法并略作更改<sup>[2]</sup>。首先,参照标准的 MOPP 和 ABVD 方案及 COPP、BOPP、CHLVPP 等方案中各药的剂量制定一标准剂量表(药物缩写见表 1),其中 VLB、VDS、VCR 的效价比按 6:4:1.4 计算;强的松、强的松龙和甲基强的松龙的效价比按 5:5:4 计算,标准剂量的剂量强度定义为 1.0。挽救方案中各药物的剂量强度由其平均剂量与该药物标准剂量的比值得到,如 CEP 方案中 CCNU 的剂量为 80mg/m<sup>2</sup> 口服第 1 天,该方案为 4 周重复,则其平均剂量为 20mg/m<sup>2</sup>/w, CCNU 的标准剂量为 17mg/m<sup>2</sup>/w,故该方案中的 CCNU 的剂量强度为 20/17 即 1.235。一些使用频率较少的药物如 MTX、HMM、MEL、DDP 等,难以评价其疗效,剂量强度按 1.0 计算。每个方案的总剂量强度(TDI)为方案内各药物的剂量强度之和。

### 1.3 病人的既往治疗情况

Ⅰ线方案治疗失败的患者(F2)要比Ⅰ线方案治疗失败的患者的预后差得多。计算各组资料 F2 病人的比例,判断与疗效的关系。这里 F2 包括 MOPP/ABVD 交替方案治疗失败的患者。

### 1.4 统计学计算

用直线回归和 T 检验判断 TDI、F2 和 CR 率、有效率之间的关系。

## 2 结果

资料的收集和整理中发现,1989 年以后 ABMT 治疗 HD 的文献大量出现,而常规挽救方案治疗 HD 的文献显著减少。总共 24 篇符合标准的文献中,1990 年以后的 6 篇,1992 年以后的仅 2 篇。所有 24 组资料总 CR 率 38%,有效率 62%,TDI

表 1 标准剂量表(单位: mg/m<sup>2</sup>/w)

MOPP	HN2	3	VCR	0.7	PCB *	525	PDN *	140
ABVD	ADM	12.5	VLB	3	DTIC	187.5	BLM	5
	CHL	21	VDS	2				
	CTX	0.35	VP16	100				
	CCNU	17	VM26	60				
	BCNU	20						

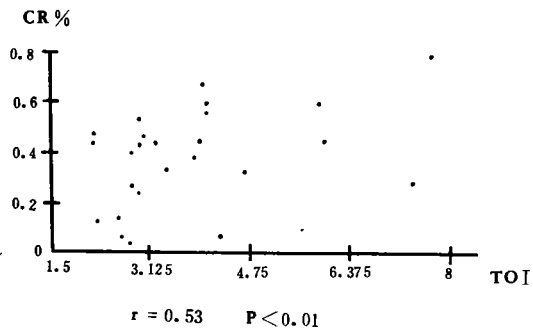
编写: HN2 氮芥 VCR 长春新碱 PCB 甲基苄肼 PDN 强的松 ADM 阿霉素 VLB 长春花碱 DTIC 氮烯咪氮  
BLM 博莱霉素 CCNU 环己亚硝脒 BCNU 卡氮芥 CHL 苯丁酸氮芥 CTX 环磷酰胺 VP16 鬼臼乙叉甙  
VDS 去甲长春花碱酰胺 VM26 鬼臼噻吩武

表 2 I 线(8 组)与 II 线(8 组)方案的比较

	I 线方案(F <sub>2</sub> =0)	II 线方案(F <sub>2</sub> =1) *	全部 24 组资料
CR	47%	23%	38%
CR+PR	70%	51%	62%
平均药物数目	5.5 个	3.5 个	4.3 个
TDI	4.18	2.68	3.61
TDI~CR	r=-0.20(P>0.5)	r=-0.004(P>0.3)	r=0.53(P<0.01)
TDI~(CR+PR)	r=0.51(P>0.1)	r=0.137(P>1.0)	r=0.59(P<0.01)
F <sub>2</sub> ~CR	-	-	r=0.51(P<0.02)

\* 包括 2 组 F<sub>2</sub>>0.8

平均为 3.57, 其中 I 线方案与 II 线方案的比较见表 2。经统计学处理, 发现 TDI 与疗效即 CR 率、有效率之间有非常显著的正相关性(图), F<sub>2</sub> 与疗效则有非常显著的负相关性(P<0.02), 为避免各组之间 F 引起的误差, 将 8 组 F<sub>2</sub>=0 的 I 线方案和 8 组 F<sub>2</sub>=1 的 II 线方案(包括 2 组 F<sub>2</sub>>0.8)分别进行计算, 则两组的 TDI 与 CR 率、有效率之间都无显著关系(表 2)。



3 讨论

初步的统计结果表明, 耐药和复发 HD 的化疗中存在着剂量强度与疗效的关系。进一步的分析提示其中存在 F<sub>2</sub> 分布不均的误差: TDI 较高的资料疗效较好可能与该组病人的预后较好有关(F<sub>2</sub> 病人比例较小), TDI 较低的资料疗效较差可能与该组病人的预后较差有关(F<sub>2</sub> 病人比例较大)。将 8 组

F<sub>2</sub>=0 的 I 线方案资料和 8 组 F<sub>2</sub>=1 的 II 线方案资料(包括 2 组 F<sub>2</sub>>0.8)分别进行计算, 则 TDI 与 CR、有效率之间都无显著性关系, 本文材料的统计结果未能得出所希望的结论。

本文并不否定 ABMT 治疗 HD, 由表 2 可见: 本文中 8 组 I 线方案治疗的平均 CR 率和有效率为 47%和 70%, 疗效类似或稍差于一般的 ABMT 资料。因此 I 线方案(MOPP 或 ABVD 及类似方案)治疗失败的 HD 作 ABMT 需要持谨慎的态度, 这也是 ABMT 治疗 HD 的最有争议之处。相比之下, 虽然本文中 8 组 II 线方案的组成都与 MOPP 或 ABVD 无交叉耐药, 其治疗的平均 CR 率和有效率仍仅 23%和 51%。这里 TDI 不够可能是原因之一, 8 组 II 线方案平均 TDI 仅 2.68(没有 TDI 大于 3.5 的方案), 比标准 MOPP 或 ABVD 方案的 TDI=4.0 低许多, 但进一步提高化疗强度又受所治疗病人的一般情况较差所限制。ABMT 已使强烈化疗的安全性大大提高, 按本文的计算方法, 将 ABMT 的时间定为 4 周, 则 ABMT 的 TDI 很容易达到 8.0 这一强度, 因此 ABMT 在 II 线方案治疗失败的病人中有很强的适应证。

绝大部分 ABMT 治疗 HD 的资料为非随机对照研究, 虽然其结果倾向于 ABMT, 但很勉强。不过本文所有 24 组资料的平均 CR 率和有效率仅 38%和 62%, 这结果对 HD 来说显然也不令人满

意。ABMT 作为一种新的治疗方法完全可以尝试耐药和复发 HD 的治疗。而且 Linch-DC 和 Pfreundschuh-MG 的随机分组研究的初步结果已支持 ABMT 治疗耐药和复发 HD<sup>[4,5]</sup>, 但例数也不多, 这方面进行多中心的协作研究很有必要。

### 参 考 文 献

- 1 潘峰等. 高剂量化疗合并自体骨髓(或外周血干细胞)移植治疗何杰金氏病. 癌症, 1995, 14(3): 215.
- 2 W. Hrynuik and H. Bush. The importance of dose intensity in chemotherapy of metastatic breast cancer. J Clin Oncol, 1984, 2(11): 1231.
- 3 Haskell CM and Parker RG: Hodgkin's disease. In Haskell CM eds: Cancer treatment (third edition). Philadelphia, 1990, 671.
- 4 Linch DC, Winireld D, Goldstone AH, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet, 1993, 341: 1051.
- 5 Pfreundschuh MG, Rueffer U, Lathan B, et al. DEXA-BEAM in patients with Hodgkin's disease refractory to multidrug chemotherapy regimens: A trial of the German Hodgkin's disease study group. J Clin Oncol, 1994, 12(3): 586.

## The analysis of dose-response relationship in the chemotherapy of refractory and relapsed Hodgkin's disease

Pan Feng, et al

*Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing. 100021*

The role of autologous bone marrow transplantation(ABMT) in the treatment of Hodgkin's disease(HD) remains controversial. Dose-response relationship is the theoretical basis of ABMT. 24 groups of conventional salvage chemotherapy(CSC) material of HD, which were published in 82-94, was analyzed in this article and dose-response relationship couldn't be found in it. But the outcome of CSC is disappointed, with only 23% CR response to MOPP and ABVD have a strong indication for ABMT.

**Key Words:** Hodgkin's disease; Dose-response relationship; Chemotherapy

## 胃癌根治术后的胆石症

李积德 李进章

近年来随着人们经济生活水平的提高和饮食习惯的改变, 胆囊结石的发病率有上升的趋势。B超检查自然人群中的胆石发生率达 10%<sup>[1]</sup>, 而胃癌根治术发生的胆石症报导尚少。现将我们 1993 年 1 月至 1994 年 2 月胃癌根治术后出现的 8 例胆石症报道如下:

**1 临床资料** 随机抽取的 60 例胃癌根治术后的患者中, R<sub>1</sub>48 例, R<sub>2</sub>12 例。男 49 例, 女 11 例; 年龄 28~72 岁, 平均 50 岁。肿块位于胃远端、胃中部、胃近端及全胃分别为 32、13、14 和 1 例。临床病理分期: I<sub>0</sub>期 9 例, II<sub>0</sub>期 21 例, III<sub>0</sub>期 8 例, IV<sub>0</sub>期 12 例, N 期 10 例。

**2 结果** 术前 B 超: 4 例有胆囊壁增厚, 3 例胆囊显影不良, 均未发现胆囊结石。术后 2 月~12 个月内经 2 至 3 次 B 超检查发现结石 8 例, 其中男 6 例, 女 2 例, 发病率为 13.3%。术后 2 月、4 月、6 月、10 月及 12 个月分别发生 1 例、2 例、1 例和 2 例。

**3 讨论** 胆囊结石多为胆固醇结石或以胆固醇为主的混合性结石, 胆汁酸减少或胆固醇增加会导致胆固醇呈过饱和状态而沉积析出结晶。良好的胆囊收缩功能, 有赖于植物神经及多种胃肠道激素的正常调节。由于癌肿外侵及局部淋巴结转移均可累及迷走神经而影响胆囊收缩功能。作胃癌根治术时, 为