

# MINE 方案治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤 23 例

林 峰,赵 晖,孙元珏,姚 阳

The Clinical Efficacy of MINE Regimen for the Treatment on 23 Case of Recurrent and Refractory Non Hodgkin's Lymphoma

LIN Feng,ZHAO Hui,SUN Yuanjue,YAO Yang

Department of Oncology, The Sixth Affiliated Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

**Abstract: Objective** To observe the antitumor effect and toxicities of MINE regimen based on mitoxantrone, etoposide, ifosfamide in the patients with recurrent and refractory non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** Total of 23 patients failing to respond to CHOP regimen were treated with MINE regimen and every patient had gotten at least 2 cycles treatment. MIT 6~8mg/m<sup>2</sup>/d, IV on d1; IFO 2.0 IV on d1-3, combined with mesna 400mg IV for 3 times (0h, 4h, 8h), d1-3; VP16 80mg/m<sup>2</sup>/d, IV on d1-3. The therapeutic effects and toxicity were evaluated according to the WHO criteria. **Results** In 23 patients, 65.2% of response rate were achieved with 5 case CR, 10 case PR, 3 case SD, 5 case PD. Main side-effect was myelosuppression. Neutropenia was reported in 73.9% of patients and it was mostly Grade I-III. All of them got G-CSF treatment and the counts of white blood cells became normal. No patient died of toxicity related to chemotherapy. **Conclusion** MINE regimen has a safe and higher therapeutic effect on resistant patients with NHL.

**Key words:** Non-Hodgkin's lymphoma; Refractory; Chemotherapy

**摘要:**目的 观察 MINE(MIT、VP16、IFO) 方案治疗复发及难治性非霍奇金淋巴瘤近期疗效及毒副反应。方法 23 例经 CHOP 方案治疗失败的 NHL 患者接受 MINE 方案化疗至少 2 个周期, MIT 6~8mg/m<sup>2</sup>/d, 静滴, d1; IFO 2.0 静滴, d1-3, 配合美司那 400mg/次, 0h, 4h, 8h 静推 3 次; VP16 80mg/m<sup>2</sup>/d, 静滴, d1-3。疗效及毒性判定按照 WHO 标准。结果 完全缓解(CR) 5 例, 部分缓解(PR) 10 例, 稳定(SD) 3 例, 进展(PD) 5 例, 总有效率(CR+PR) 65.2%, 毒副反应主要为骨髓抑制, 白细胞减少率 73.9%, 以 I~III 度为主。经 G-CSF 支持后恢复正常, 无与毒性相关的死亡发生。结论 MINE 方案治疗难治性 NHL 有较高疗效, 并较为安全, 患者可耐受。

**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤; 难治性; 化学治疗

中图分类号: R730.53; R733.1 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2007)01-0057-02

## 0 引言

恶性非霍奇金氏淋巴瘤(Non-Hodgkin lymphoma, NHL) 病理分类比较复杂, 病理类型及恶性程度与治疗计划及预后密切相关。对于初治中高度 NHL 一般均采用 CHOP 方案化疗, 完全缓解率可达 51%~54%<sup>[1]</sup>。但 CHOP 方案化疗后仍有部分患者无效或近期复发, 使临床难以达到预期效果。国内外已有多种解救方案用于复发病例, 主要药物有异环磷酰胺(IFO)、米托蒽醌(MIT)、依托泊甙(VP16)、顺铂等(DDP), 均报道有一定疗效<sup>[2]</sup>。本

文总结了我科 2003 年 1 月~2005 年 6 月用 MIT、IFO、VP16 组成的 MINE 方案治疗难治性中高度非霍奇金恶性淋巴瘤 23 例, 观察近期疗效及毒副反应, 现报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 所有病例均为复发难治性非霍奇金氏淋巴瘤, 均有病理诊断, 按国际分类法<sup>[3]</sup>分中度恶性 19 例, 高度恶性 4 例, I~II 期 6 例, III~IV 期 17 例, 均为 CHOP 方案治疗 2~6 个周期复发或无效的病例, 男 13 例, 女 10 例, 平均年龄 62.8 岁(45~78 岁), 所有病例均行常规性血清 LDH、B2-M 值测定及全身细致的体检和辅助检查, 并按国际淋巴瘤预后危险性(IPI) 分度<sup>[3]</sup>, 即按年龄、分期、结外病变数、体能状态、LDH 5 个方面因素进行评价, 每个因

收稿日期: 2005-12-30; 修回日期: 2006-04-03

作者单位: 200023 上海交通大学附属第六人民医院肿瘤内科

作者简介: 林峰(1968-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事肿瘤内科工作

素为 1 分,其中低危为 0、1 分,低、中危为 2 分,中高  
危为 3 分,高危为 4、5 分。本组低危 7 例,低中危 8  
例,高中危 5 例,高危 3 例。

1.2 MINE 方案实施 所有病例化疗前均详细询  
问病史,全面体格检查及必要的辅助检查。详细记  
录肿瘤大小,无化疗禁忌者行 MINE 方案化疗。具  
体方案:MIT 6~8mg/m<sup>2</sup>/d,静滴 d1;IFO 2.0 静  
滴,d<sub>1-3</sub>,配合美司那 400mg/次,0h、4h、8h 静推 3  
次;VP16 80mg/m<sup>2</sup>/d,静滴,d<sub>1-3</sub>。化疗期间辅  
以止吐及其他对症处理,3~4 周重复,2 周期观察疗效。

1.3 疗效及副作用评价标准 按 WHO 实体瘤疗  
效标准,完全缓解 CR,部分缓解 PR,稳定 SD,进展  
PD,CR+PR 为有效。

## 2 结果

2.1 疗效 23 例患者接受 2 周期以上 MINE 方案  
化疗共 72 个周期,每例 2~7 个周期,平均 3.1 个周  
期。23 例均进行有效性评价,总有效率为 65.2%,  
见表 1。

表 1 MINE 方案的临床疗效

临床病理特征	例数	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
预后危险性评分						
低度(0~1分)	7	3	2	1	1	5(71.4)
低中度(2分)	8	1	5	0	2	6(75.0)
中高度(3分)	5	1	2	1	1	3(60.0)
高度(4~5分)	3	0	1	1	1	1(33.3)
恶性程度						
中度恶性	19	5	8	2	4	13(68.4)
高度恶性	4	0	2	1	1	2(50.0)
合计	23	5	10	3	5	15(65.2)

2.2 毒副作用 主要为骨髓抑制,本组资料以白细  
胞 ~ 度下降多见, ~ 度共 3 例,均行 G-  
CSF 支持,后白细胞恢复正常。非血液性毒性主要  
为恶心、脱发,心脏毒性发生率低,见表 2。

表 2 MINE 方案治疗难治性 NHL 毒副作用

毒副作用	0	1	2	3	4	发生率 %
白细胞降低	6	6	8	2	1	73.9
血小板降低	15	7	1	0	0	34.8
血色素降低	18	4	1	0	0	21.7
肝功能异常	19	2	2	0	0	17.4
肾功能异常	16	5	2	0	0	34.8
恶心、呕吐	7	11	3	2	0	69.6
脱发	4	15	5	3	0	82.6
心脏毒性	21	2	0	0	0	7.5

2.3 随访 至本文总结时为止,在 15 例治疗有效  
的患者中,缓解期 2~22 个月,中位缓解期 7 个月。

其中 3 例仍处于 CR 中,最长缓解期为 22 个月。中  
位缓解期 11 个月,无效病例中已死亡 1 例。

## 3 讨论

近年来,NHL 的发病率在世界范围内呈上升趋势  
其中又以中高恶性程度多见,占 60% 以上。联合  
化疗是 NHL 的主要治疗手段。对中高度 NHL 患  
者,CHOP 方案是已被公认的初治的标准化疗方  
案,完全缓解率 51%~54%。但复治用 CHOP 方  
案 CR 仅 5%~10%<sup>[4]</sup>。临床上将对 CHOP 方案抗拒  
或治疗后短期内复发的病例称为复发难治性非霍奇  
金淋巴瘤。对于这类病例,有文献报道用 CHOP 方  
案基础上加入 VP16、博来霉素等药物<sup>[5]</sup>或缩短化  
疗周期<sup>[6]</sup>的方法来进行治疗,但疗效尚未确定。另  
有文献报道骨髓干细胞移植结合大剂量化疗有突出  
疗效,3 年无病生存率可达 20% 以上<sup>[7]</sup>,但该法费  
用高,推广尚有难度。临床上迫切需要找到一种新的  
补救方案,既经济又有高疗效、低副作用的特点,以  
满足普通患者的治疗需要。

目前对难治性淋巴瘤国内外有多种解救方案见  
报道。美国 MD Anderson 肿瘤中心对复发性 NHL  
前瞻性研究序贯应用两个方案,即 MINE-ESHAP,  
完全缓解率 48%,部分缓解率 21%,总有效率  
69%。国内有报道<sup>[4]</sup>用 MEAD(MIT、VP16、Ara-  
C、DXM) 方案治疗复法难治性 NHL 有效率为  
70%。本组使用 MINE(MIT 及 IFO、VP16) 治疗有  
效率为 65.2%,与 Mayer<sup>[8]</sup>使用该方案治疗难治性  
NHL 的有效率 64% 较接近。本组资料中按国际淋  
巴瘤预后指标分析,低度、低中度、中高度、高度危  
险组均有疗效,但高度危险组有效率明显低于其他 3  
组,可能与该组病人对治疗的耐受能力差有关,但病  
例少,有赖于大宗病例分析。本组有 4 例高度恶性  
非霍奇金淋巴瘤,治疗有效 2 例(50.0%) 有效率低  
于中度恶性组(68.4%),此类 NHL 就诊时大多已  
超过 IIa 期,在成人治疗效果较差。本研究中 1 例  
低度危险组患者总共接受了 7 周期 MINE 方案化  
疗,目前已维持 CR 1 年以上,未出现明显毒副反  
应。说明该方案有较好的耐受性。

与 CHOP 方案中的药物比较,MINE 方案中  
的异环磷酰胺是环磷酰胺的同分异构体,但其药  
效和药代学则有明显不同,异环磷酰胺的抗癌作  
用可有累积性,而毒性却因分次给药而降低,据此  
分次给药的方案已成功地应用于临床,提高了抗  
癌疗效和患者的耐受性。此外,异环磷酰胺的代谢  
产物 4-羟基环磷酰胺的抗肿瘤作用比环磷酰胺强,

(下转第 62 页)

目前发现 GISTs 与 Kit 激酶基因突变有关,伊马替尼(格列卫)是针对 c-Kit 基因产物的分子靶点药物。期临床研究表明,应用伊马替尼治疗进展期 GISTs,缓解率 48%~53%,疾病控制率约为 80%<sup>[12,13]</sup>;反应良好的患者,中位生存期约为 20~24 个月<sup>[2,4]</sup>。本文有 11 例晚期 GISTs 行伊马替尼治疗,10 例可评估,有效率 40%,其中完全缓解 1 例(10%),临床获益率 80%;中位生存时间已达 10 个月。

近几年,随着分子生物学的发展和伊马替尼的使用,对 GISTs 的了解不断深入。我们也将继续随访我院 GISTs 患者的情况,提高对这种疾病的诊断和治疗水平,加深对这种疾病的认识。

**参考文献:**

[1] Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis[J]. Am J Surg Pathol,1983,7(6):507-519.  
 [2] Shah R,Jonnalagadda S. The GIST of a stromal tumor[J]. Gastroenterology,2005,128(7):2170-2172.  
 [3] Saund MS, Demetri GD, Ashley SW. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) [J]. Curr Opin Gastroenterol,2004,20(2):89-94.  
 [4] Heinrich MC, Corless CL. Gastric GI Stromal tumors (GISTs): the role of surgery in the era of targeted therapy

[J]. J Surg Oncol,2005,90(3):195-207.  
 [5] Xie XY, Carter N, Darwin PE, et al. Gastrointestinal stromal tumors: update[J]. Arkh Patol,2004,66(2):36-40.  
 [6] Reichardt P, Pink D, Mrozek A, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GIST) [J]. Z Gastroenterol,2004,42(4):327-331.  
 [7] Sandrasegaran K, Rajesh A, Rushing DA, et al. Gastrointestinal stromal tumors: CT and MRI findings[J]. Eur Radiol,2005,15(7):1407-1414.  
 [8] 周建春,郭亮,沈海林,等. 胃肠道间质肿瘤的影像表现[J]. 中华放射学杂志,2003,37(2):131-134.  
 [9] Lewin KJ, Riddell RH, Weinstein WM. et al. Gastrointestinal pathology and its clinical implications[M]. New York: Igaku-shoin,1992.284-341.  
 [10] DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors:recurrence patterns and prognostic factors for survival[J]. Ann Surg,2000,231(1):51-58.  
 [11] Neuhaus SJ, Clark MA, Hayes AJ, et al. Surgery for gastrointestinal stromal tumour in the post-imatinib era[J]. ANZ J Surg,2005,75(3):165-172.  
 [12] Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors[J]. N Engl J Med,2002,347(7):472-480.  
 [13] Ryu M H, Kim T W, Chang H M, et al. Efficacy of imatinib mesylate in metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumors[J]. Proc Am Soc Clin Oncol,2003,22(3312A):824.

[编辑:周永红]

(上接第 58 页)

在多药方案中其效能明显优于环磷酰胺;MIT 和阿霉素(ADM)结构有差异,无交叉耐药,故可考虑用于复治性 NHL;VP16 为周期特异性药物,作用于 S 期、G<sub>2</sub> 期,有效率为 75.0%。此三药组合在治疗难治性 NHL 中能发挥一定优势。

毒副作用方面,剂量限制性毒性为骨髓抑制,白细胞下降发生率为 73.9%,但以 I~II 度为主,III~IV 度仅占 13.0%,对症治疗后 3~5 天均能恢复正常。血小板降低发生率为 34.8%,主要为 I 度降低,都能恢复正常,一般不影响下周期化疗的继续进行。其他毒副反应主要为恶心、呕吐、脱发和轻度肝肾功 能 损 害。心脏毒性发生率低,与 MIT 的心脏毒性小于 ADM 有关。全组无化疗相关的死亡发生。总之,MINE 方案治疗难治复发性 NHL 近期疗效肯定,毒副反应可以耐受,可作为 CHOP 方案耐药后的补救方案。其远期疗效有待进一步随访观察。

**参考文献:**

[1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 第 2 版. 上海:上海医科大学出版社,2000.1310-1311.  
 [2] 祝浩强,汪伟,郑秀立. IEPP 方案治疗难治性恶性淋巴瘤近期疗效观察[J]. 临床医学杂志,2005,5(1):26-27.  
 [3] 王奇璐. 恶性淋巴瘤诊断与治疗[M]. 第 1 版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1997.3-4.  
 [4] 刘杨清. MEAD 方案治疗复发难治性非霍杰金淋巴瘤 20 例[J]. 临床肿瘤学杂志,2003,8(6):417-419.  
 [5] 熊建萍,李跃生. CHOP-VP16 与 CHOP 方案治疗非何杰金淋巴瘤的疗效比较[J]. 癌症,1998,17(2):209-211.  
 [6] 林桐榆,管中震,姜文奇. 标准的 2 周期一疗程的 CHOP 方案治疗进展型非何奇金氏淋巴瘤随机对照研究[J]. 癌症,1999,18(6):697-701.  
 [7] Stiff PJ, Dahlberg S, Forman SJ, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggression non-Hodgkin's lymphoma: Value of augmented preparative regimens-a Southwest Oncology Group trial[J]. J clin Oncol,1998,16(1):48-55.  
 [8] Mayer, Koristok, Vasova, et al. Chemotherapy of resistant and recurrent lymphoma based on a combination of ifosfamide and etoposide[J]. Cas-lek-cest,1998,137(19):590-597.

[编辑:刘红武]