

· 论 著 ·

氟达拉滨联合米托蒽醌、地塞米松治疗惰性淋巴瘤的临床观察

王琛¹, 夏堪冀¹, 王玲², 舒琦¹, 何代英¹, 徐诣芝¹

(1. 重庆市第三人民医院血液科 400014; 2. 四川省疾病预防控制中心门诊部, 成都 610041)

摘要:目的 比较 FND(氟达拉滨+米托蒽醌+地塞米松)与 CHOP(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+强的松)方案治疗惰性淋巴瘤的疗效与安全性。方法 临床观察的内容包括缓解率[总有效率和完全缓解(CR)率], 无失败生存(FFS)及毒性反应。56 例患者随机分组, FND 和 CHOP 组各 28 例。FND 方案: 氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~3 静脉注射, 米托蒽醌 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射, 地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ~5 静脉注射。平均接受 6.7 个化疗方案。CHOP 方案: 环磷酰胺 $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射, 阿霉素 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射, 长春新碱 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射和强的松 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~5 口服。平均接受 7.1 个化疗方案。以上两方案均为 28 d 一次。结果 FND 方案的完全缓解率和总有效率显著优于 CHOP 方案(总有效率 82.1% vs 57.1%, CR 53.6% vs 32.1%; $P < 0.01$)。2 年无疾病进展生存(PFS)率 FND 组为 86.7% 而 CHOP 组为 66.7%。两种治疗方案的耐受性均较好。结论 FND 方案的 CR 率、总有效率均显著优于 CHOP 方案, 并可有效改善预后。

关键词: 氟达拉滨; 惰性淋巴瘤; 米托蒽醌

中图分类号: R733.1; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2010)12-1520-02

The clinical effect of treating indolent lymphoma by fludarabine combined with mitoxantrone and dexamethason

WANG Chen¹, XIA Kan-ji¹, WANG Ling², et al.

(1. Hematology Department, the Third People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400014, China;

2. Clinic, Center for Disease Control of Sichuan Province, Chengdu 610041, China)

Abstract: Objective To compare the efficacy and safety of fludarabine-mitoxantrone-dexamethason(FND) with CHOP regimen (cyclophosphamide doxorubicin, adriamycin, vincristine, prednisone) in the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** Totally 56 patients with identified indolent lymphoma who were admitted in our department from December 2002 to February 2007 were enrolled in this study and then randomized into 2 groups($n=28$), FND regimen group and CHOP regimen group. FND regimen: fludarabine $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, iv, day 1 to 3; mitoxantrone, 10 mg , iv, day 1; dexamethason 20 mg , iv, day 1 to 5. The patients of FND received 6.7 times of plans on average. CHOP regimen: cyclophosphamide doxorubicin $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, iv, day 1; adriamycin, $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, iv, day 1; vincristine $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, iv, day 1; prednisone $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, orally taken, day 1 to 5. These patients received an average of 7.1 times. The chemotherapeutic interval was 28 d. End points were remission rates, including overall response (OR) and complete response (CR), failure-free survival (FFS) and toxicity. **Results** FND therapy resulted in superior remission rates with OR accounting for 82.1% and CR for 53.6% (57.1% and 32.1% respectively in CHOP group, $P < 0.01$). The rate of progression-free survival (PFS) in 2 years for FND patients was 86.7%, compared with 66.7% for CHOP patients. Both treatments were well tolerated. **Conclusion** FND regimen is more effective than CHOP in achieving OR and CR for indolent lymphoma, and favorably improves the outcome.

Key words: fludarabine; indolent lymphoma; mitoxantrone

惰性淋巴瘤为一类恶性程度较低、进展缓慢的非何杰金淋巴瘤, 在世界范围内占非何杰金淋巴瘤的 22%。近年, 中国恶性淋巴瘤的发病率逐年上升, 女性升高 73%, 男性升高 45%。惰性淋巴瘤占非何杰金淋巴瘤的 5.5%~11%。该类淋巴瘤以多次复发、进展缓慢、中位生存期 7 年及缓解时间不断缩短为特征^[1]。除小部分局部病变的患者外, 多数惰性淋巴瘤用现有的治疗方法是难以治愈的, 化疗是晚期惰性淋巴瘤治疗的主要手段, 传统的治疗方法对惰性淋巴瘤患者的生存时间无明显改善。新药氟达拉滨的问世使低度恶性非何杰金淋巴瘤的疗效显著提高。其中氟达拉滨联合米托蒽醌、地塞米松(FND 方案)被视为治疗惰性淋巴瘤的具有里程碑意义的药物组合。作者 2002 年 12 月至 2007 年 2 月应用氟达拉滨联合米托蒽醌、地塞米松(FND 方案)对比传统 CHOP 方案治疗惰性非何杰金氏淋巴瘤共 56 例。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准符合 2001 年 WHO 关于淋巴瘤的诊断和分类标准^[2]。56 例惰性淋巴瘤患者进入本随机对照研究。临床分期按照 Ann Arbor 会议所建议的标准。入组患者化疗前外周血白细胞计数大于或等于 $3.0 \times 10^9/\text{L}$, 血小

板计数大于或等于 $75 \times 10^9/\text{L}$ (淋巴瘤所致的骨髓受累除外), Karnofsky 评分大于或等于 60, 足够的肝、肾和心脏功能储备。预计生存期大于或等于 6 个月。两组入组时的疾病特征相似, 性别、年龄、组织学类型分布差异无统计学意义。FND 组 28 例中, 男 12 例, 女 16 例, 中位年龄 62 岁; I~II 期 9 例, III~IV 期 19 例。平均接受 6.7 个化疗方案。CHOP 组 28 例中, 男 14 例, 女 14 例, 中位年龄 59 岁; I~II 期 10 例, III~IV 期 18 例。平均接受 7.1 个化疗方案。

1.2 治疗方法 FND 方案: 氟达拉滨 $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~3 静脉注射, 米托蒽醌 $10 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉注射, 地塞米松 $20 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ~5 静脉注射。CHOP 方案: 环磷酰胺 $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射, 阿霉素 $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射, 长春新碱 $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1 静脉注射和强的松 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ d1~5 口服。在第 1 个疗程治疗过程中充分水化以防肿瘤溶解综合征。上述方法每 4 周重复 1 次。每次化疗前要求白细胞计数大于 $3.5 \times 10^9/\text{L}$, 血小板计数大于 $90 \times 10^9/\text{L}$, 若达不到此标准, 则适当延长化疗间歇期。随访期的检查每 2 个月 1 次, 连续 2 年, 以后每 3 个月 1 次。反应率和终点评估参照国际工作组评价标准。

1.3 观察项目

1.3.1 疗效观察 化疗超过 2 个疗程者,按照 NHL 国际疗效评价标准进行疗效评价。完全缓解 (complete remission, CR):所有与淋巴瘤相关的临床和影像学征象全部消失,骨髓活检显示诊断时受累的骨髓恢复正常。部分缓解 (partial remission, PR):肿瘤病灶最大直径二维检测缩小大于或等于 50%,不考虑骨髓的反应情况;或者肿瘤病灶完全消失,但是骨髓内有持续存在的淋巴细胞浸润。CR+PR 为有效率。其他反应情况(稳定或进展)均视为治疗无效。

1.3.2 不良反应 按照 WHO 不良反应评价标准进行安全性评估。化疗 1 个疗程以上可评价不良反应。

1.4 统计学方法 用 SPSS10.0 统计软件进行统计学分析,数据采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 客观疗效 FND 治疗组 28 例总有效率为 82.1%(23/28)。CR 率 53.6%(15/28)。CHOP 治疗组 28 例总有效率为 57.1%(16/28),CR 率 32.1%(9/28)。两组总有效率、CR 差异均具有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 随访 随访从 2003 年 3 月起至 2009 年 12 月为止,FND 治疗组 28 例患者中位随访期 27 个月(6~70 个月)。1 例患者死于肿瘤,1 例死于感染;15 例 CR 患者中 2 例出现疾病复发;7 例 PR 患者中,3 例出现疾病进展 (progression disease, PD),余 4 例目前仍在缓解中。2 年无疾病进展生存 (progression-free survival, PFS) 率为 86.7%。CHOP 治疗组 28 例中位随访期 32 个月(8~56 个月)。3 例患者死于肿瘤;9 例 CR 患者中 3 例出现疾病复发;7 例 PR 患者中,4 例出现疾病进展,余 3 例目前仍在缓解中。2 年 PFS 率为 66.7%。两治疗组 2 年无疾病进展生存率差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 不良反应 FND 治疗方案不良反应主要是骨髓抑制,主要表现为外周血白细胞数减少、血小板减少,经 G-CSF、输血、对症治疗均能好转。非血液学不良反应主要为轻度恶心、呕吐等胃肠道反应,未发现严重心、肝、肾不良反应,总体不良反应低,容易耐受。CHOP 方案毒性反应轻微,主要为脱发、胃肠道反应。两组不良反应对比见表 1。至研究结束时,共有 5 例患者死亡,FND 组 2 例,CHOP 组 3 例。FND 组中 1 例死于疾病进展,1 例死于肺部感染。CHOP 组 3 例死于淋巴瘤进展。

表 1 FND 组和 CHOP 组 3~4 级不良反应比较 (n)

不良反应	FND 组	CHOP 组
中性粒细胞减少	65	55
贫血	31	17
血小板减少	15	12
脱发	20	53
恶心、呕吐	19	22
肝肾功能异常 2	3	
发热	16	11

3 讨论

惰性淋巴瘤由于起病隐袭,疾病进展缓慢,以前多采用观望和等待的态度,目前对此还有争议。而在就诊时,患者往往已处于疾病晚期(Ⅲ/Ⅳ期)。化疗或化疗联合放射治疗是现阶段治疗惰性淋巴瘤的主要手段。CHOP 化疗方案是最经典和常用的治疗方案,能够使大部分患者病情得到缓解。但是,对于绝大部分患者而言,惰性淋巴瘤仍是一种不可治愈的恶性疾病,存在疾病复发的高风险,而且,复发患者经过再次化疗达到缓解后,缓解持续时间越来越短。如何进一步提高治疗疗效和延长疾病缓解持续时间,提高患者总体生存率是现阶段研究的热点。

新药利妥昔通过多种机制包括补体介导的细胞毒作用、抗体依赖的细胞毒作用以及诱导细胞凋亡作用杀灭 CD20 阳性 B 淋巴瘤细胞。且可提高和恢复化疗耐药细胞对化疗的敏感性。在国外多主张利妥昔联合化疗治疗惰性淋巴瘤,但利妥昔价格昂贵,在国内难以普及。

氟达拉滨属嘌呤类的新抗癌药物,其作用机制:(1)通过抑制 DNA 多聚酶、连接酶、引物酶以及核苷酸还原酶等,从而强力抑制 DNA 损伤后的修复^[3]。(2)在肿瘤细胞内转化为 F-ara-ATP,从而抑制 DNA 和 RNA 合成,导致肿瘤细胞生存所必需的蛋白质缺失而引起的细胞毒作用,导致肿瘤细胞死亡^[4]。(3)可减少 DNA 聚合酶的天然底物并竞争性整合入 DNA,从而使启动细胞凋亡的激酶生成增加,促使肿瘤细胞凋亡^[5]。而与其他抗癌药物,如米托蒽醌等联合应用可产生协调作用^[6]。M. D. Anderson 肿瘤中心的资料显示,在 51 例复发的惰性淋巴瘤患者中,FND 方案可以获得 47% 的完全缓解率和 47% 的部分缓解率,表明在复发的患者中本方案具有很强的抗肿瘤活性。进而在 49 例新诊断的惰性淋巴瘤患者中将本方案作为一线治疗进行评价,患者可以取得 80% 的完全缓解率和 18% 的部分缓解率。而 CHOP 方案在滤泡性淋巴瘤中则很少取得分子水平的完全缓解。故作者采用氟达拉滨联合米托蒽醌、地塞米松对比经典的 CHOP 化疗方案进行临床研究。

本研究结果显示 FND 作为惰性淋巴瘤患者的一线治疗方案有着非常高的有效率(82.1%),和对照组 CHOP 方案治疗有效率 57.1% 相比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。FND 组的完全缓解率显著优于 CHOP 组(CR53.6% vs 32.1%, $P<0.01$)。FND 组 2 年无疾病进展生存缓解率优于 CHOP 组($P<0.01$)。在毒性方面,两组均有良好的耐受性。FND 联合化疗方案的主要毒性反应是骨髓抑制,经对症治疗可以缓解,预防性使用抗生素可以避免机会性感染。因此,FND 方案适合作为惰性淋巴瘤患者的一线治疗方案,可提供更高的缓解率和更长的无进展生存期,不良反应轻,患者大多可以耐受,疗效肯定,是适合中国国情的惰性淋巴瘤一线治疗方案。

参考文献:

[1] 王彦荣,任既晨,王立波. 福达华治疗惰性淋巴瘤 27 例临床观察[J]. 实用肿瘤学杂志,2005,19(5):370.
[2] 朱雄增. 恶性淋巴瘤 WHO 新分类的临床意义[J]. 上海医学,2001,24(3):134.
[3] Tallman MS, Hakimian D. Putine nucleoside analogs: emerging roles in indolent lymphoproliferative disorders [J]. Blood,1995,86(7):2463.
[4] Huang P, Sandoval A, Den NE, et al. Inhibition of RNA transcription: a biochemical mechanism of action against chronic lymphocytic leukemia cells by fludarabine [J]. Leukemia,2000,14:1405.
[5] Plate JM, Petersen KS, Buckingham L, et al. Gene expression in chronic lymphocytic leukemia B cells and changes during induction of Apoptosis [J]. Exp Hematol, 2000, 28:1214.
[6] Redman JR, Cabanillas F, Velaguetz WS, et al. Phase II trial of fludarabine phosphate in lymphoma: an effective new agent in low-grade lymphoma [J]. J Clin Oncol, 1992, 10: 790.