

# 氟达拉滨联合表柔比星治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤 60 例

赖金火, 王少元, 林小燕, 林碧娟

(福建医科大学附属协和医院, 福建 福州 350001)

**[摘要]** 目的: 探讨氟达拉滨联合表柔比星治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效。方法: 60 例复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者随机分 2 组, 实验组 30 例行氟达拉滨联合表柔比星治疗, 对照组 30 例行氟达拉滨治疗; 随访 1~3 年, 对比治疗后第 1 和第 4 疗程的疗效和不良反应发生率, 并统计第 1、2 及 3 年无病生存率。结果: 两组内相比, 治疗第 4 疗程后患者总有效率均优于治疗第 1 疗程后 ( $P < 0.05$ ); 两组间相比, 治疗第 4 疗程后实验组患者总有效率, 各项不良反应发生率, 无病生存率均优于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论: 氟达拉滨联合表柔比星治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤, 可以显著提高患者疗效, 延长患者的生存期, 提高患者的生命质量。

**[关键词]** 氟达拉滨; 表柔比星; 淋巴瘤, 非霍奇金; 抗肿瘤联合化疗方案

**[中图分类号]** R733 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1000-2707(2011)05-0514-03

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkins Slympoma, NHL) 是一种临床上常见的恶性肿瘤, 初始患者采用化疗后多可缓解, 但易复发, 治疗后的复发性和难治性是该病的难点, 而目前国际上推荐传统的 CHOP 化疗方案因不良反应较大而不能顺利完成治疗<sup>[1]</sup>。2008 年 1 月~2009 年 6 月, 应用氟达拉滨联合表柔比星治疗 30 例复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 60 例复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者, 均符合世界卫生组织 2008 淋巴瘤分类确诊标准<sup>[2]</sup>; 病理分类: 弥漫大 B 细胞 10 例, 弥漫小 B 细胞 10 例, 滤泡性大细胞为主型 7 例, 滤泡性小裂细胞为主型 8 例, 弥漫性小裂细胞为主型 8 例, 淋巴母细胞型 7 例, 血管免疫母细胞型 5 例, 外周 T 淋巴细胞 5 例。分为两组, 实验组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 年龄 24~79 岁, 平均  $(52.1 \pm 1.87)$  岁, 行氟达拉滨联合表柔比星治疗; 对照组 30 例, 其中男 16 例, 女 14 例, 年龄 23~80 岁, 平均  $(51.9 \pm 1.86)$  岁, 单纯氟达拉滨治疗。两组患者在性别、年龄、病程及严重程度等方面比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.2 治疗方法** 对照组氟达拉滨  $25 \text{ mg/m}^2$ , 每日

静滴 30 min, 连用 5 d, 每 28 d 重复给药。第 1~5 天同时加用保护胃黏膜、保肝的药物, 并动态监测血压、呼吸等生命体征变化。实验组在对照组的基础上加用表柔比星  $40 \text{ mg/m}^2$ , 第 1 天静脉滴注。两组均治疗 4 个疗程, 4 个疗程后依据患者情况观察一段时间后再做放疗和移植治疗。

**1.3 疗效判定** 随访 1~3 年, 对两组患者的临床分期与疗效进行比较, 疗效评价参考 WHO 制定的标准<sup>[3]</sup>。完全缓解 (CR): 治疗后临床症状缓解, 阳性体征消失; 部分缓解 (PR): 治疗后肿块缩小 50% 以上并持续 4 周, 且无新肿块出现; 无缓解 (NR): 出现新病灶或肿块增大 25% 以上; 总有效率 = CR + PR, 并统计两组患者的 1, 2, 3 年无病生存率。

**1.4 统计学方法** 所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件包进行处理, 评分数据以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 定量资料用  $t$  检验行组间显著性测试, 定性资料用  $\chi^2$  检验比较, 检验水准定为  $P < 0.05$ 。

## 2 结果

**2.1 总有效率** 随访期间, 两组治疗第 4 疗程后患者总有效率均优于同组治疗第 1 疗程后 ( $P < 0.05$ ); 两组间相比, 治疗第 4 疗程后实验组患者总有效率明显优于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效对比  
Tab. 1 Comparison of curative results  
of patients in the 2 groups

疗效	实验组		对照组	
	治疗 1 疗程	治疗 4 疗程	治疗 1 疗程	治疗 4 疗程
CR	1	21	1	16
PR	11	8	10	9
NR	18	1	19	5
总有效率(%)	40%	96. 7% <sup>(1)(2)</sup>	36. 3%	83. 3% <sup>(1)</sup>

注：<sup>(1)</sup> 与同组治疗 1 个疗程比较， $P < 0.05$ ；<sup>(2)</sup> 与对照组治疗 4 个疗程比较， $P < 0.05$ 。

2.2 无病生存率 随访期间两组相比，实验组患者 1 年、2 年及 3 年的无病生存率均高于对照组， $P < 0.05$ ，见表 2。

表 2 两组患者 1~3 年无病生存率比较  
Tab. 2 Comparison of disease free survival rates  
in 1~3 years of patients in the 2 groups

组别	n	无病生存率(n, %)		
		1 年	2 年	3 年
实验组	30	21(70) <sup>(1)</sup>	18(60) <sup>(1)</sup>	16(53. 3) <sup>(1)</sup>
对照组	30	18(60)	15(50)	12(40. 0)
P 值		<0. 05	<0. 05	<0. 05

注：<sup>(1)</sup> 与对照组比较， $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应发生率 两组间相比，治疗第 4 疗程后实验组患者的各项不良反应发生率低于对照组， $P < 0.05$ ，见表 3。

表 3 两组患者治疗后不良反应发生率对比  
Tab. 3 Comparison of adverse reaction  
rates of patients in the 2 groups

组别	n	感染	脱发	口腔 溃疡	胃肠道 反应	肝肾功 能异常
实验组 <sup>(1)</sup>	30	5	3	3	8	5
对照组	30	11	6	5	18	9

注：<sup>(1)</sup> 与对照组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

NHL 是由多病因引起的淋巴系统恶性肿瘤，近年来呈增长趋势<sup>[3]</sup>。复发难治性 NHL 发生的主要原因是由于化学药物的不良反应及肿瘤细胞的多药耐药性，其主要的临床治疗方案是通过选用新

药、改变用药方法和化疗方案、增加药物用量等<sup>[4]</sup>。氟达拉滨属于嘌呤类抗癌的新药，对于来源于淋巴细胞的恶性肿瘤有特异的敏感性，其作用机制是通过核苷酸还原酶和 DNA 聚合酶，对 DNA 的合成产生有效抑制，从而对肿瘤细胞产生抑制作用。氟达拉滨的这种作用不仅可作用于处于分裂期的淋巴细胞，还可通过阻止 DNA 的修复并介导 DNA 链的加速断裂，从而诱导处于静止期的淋巴细胞发生程序化细胞凋亡<sup>[5]</sup>。作为新一代蒽环类抗肿瘤药物，表柔比星对多种血液及实体肿瘤有良好的治疗作用，可通过直接嵌入 DNA 核碱对之间来干扰转录过程，并进一步阻止 mRNA 的形成从而起到抗肿瘤作用，且对细胞周期各阶段均有作用<sup>[6]</sup>。本研究中随访期间两组相比，实验组患者 1 年、2 年及 3 年的无病生存率均高于对照组， $P < 0.05$ ；对比发现，联合用药对骨髓、消化道等的毒副作用均较单独用氟达拉滨轻，应当可做为治疗老年 NHL 的首选方案。

随访期间，两组治疗第 4 疗程后患者总有效率均优于同组治疗第 1 疗程后，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，说明以氟达拉滨为主的抗肿瘤治疗对非霍奇金淋巴瘤起到了积极的作用；两组间相比，治疗第 4 疗程后实验组患者总有效率为 96. 7%，明显优于对照组的 83. 3%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，与国内最新文献报道一致<sup>[7]</sup>。因此认为，以主要抑制酶类活性为主的氟达拉滨和以主要干扰 DNA 序列为主的表柔比星联合应用，对于复发难治性非霍奇金淋巴瘤细胞的整个复制过程能起到进一步的抑制作用<sup>[8]</sup>。随访期间两组相比，实验组患者 1 年、2 年、3 年的无病生存率分别为 70%、60%、53. 50%，均高于对照组的 60%、50%、40%，差异有统计学意义( $P < 0.05$ )，与王华庆等研究结果基本一致<sup>[9,10]</sup>。虽然氟达拉滨治疗亦能起到一定的疗效，但联合化疗更能明显提高患者的生存率，本组研究中由于随访时间较短，因此远期疗效还有待进一步证实。此外，表柔比星的抗肿瘤疗效及抗肿瘤谱与阿霉素类似，但其骨髓、心脏毒性明显减低，在临床上已有逐渐取代阿霉素的趋势<sup>[10]</sup>。因此，在临床治疗上联合化疗可做为老年 NHL 化疗的首选化疗方案。

总之，应用氟达拉滨联合表柔比星早期治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤，可以显著提高患者疗效，延长患者的生存期，提高患者的生命质量，应当在临床中推广使用。

## 4 参考文献

- [1] 刘鹏飞,刘贤明,张会来,等. 氟达拉滨联合表柔比星治疗复发难治性惰性非霍奇金淋巴瘤[J]. 中国肿瘤临床,2010(22):1313-1316.
- [2] Mannina D, Luminari S, Dondi A, et al. Long term outcome of patients with localized aggressive non-Hodgkin lymphoma treated with PROMACE-CYTABOM plus involved-field radiation therapy: a study by the Gruppo Italiano Studio Linfomi[J]. Leuk-Lymphoma,2010(3):422-429.
- [3] Vallabhajosyula S, Baijal G, Vadhira BM, et al. Non-Hodgkin's lymphoma: is India ready to incorporate recent advances in day to day practice[J]. J Cancer Res Ther, 2010(1):36-40.
- [4] Galetta F, Franzoni F, Cervetti G, et al. In vitro and in vivo study on the antioxidant activity of dexrazoxane[J]. Biomed-Pharmacother,2010(4):259-263.
- [5] Laatiri MA, Elloumi M, Ali ZB, et al. Experience tunisienne dans la prise en charge des lymphomes agressifs de l'adulte: a propos de 337 patients[J]. Bull Cancer,2010(4):409-416.
- [6] Sieniawski M, Bhartia S, Wilkinson J, et al. Incidence and outcome of patients with diffuse large B cell lymphoma

with marrow involvement and preliminary experience of an adult acute lymphoblastic leukemia protocol (NEALL VI) in cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone-rituximab refractory patients[J]. Leuk Lymphoma,2009(10):1726-1730.

- [7] Fridrik MA, Hausmaninger H, Lang A, Drach J, et al. Dose-dense therapy improves survival in aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. Ann Hematol, 2010(3):273-282.
- [8] Ma X, Guo Y, Pang Z, et al. A randomized phase II study of CEOP with or without semustine as induction chemotherapy in patients with stage IE/IIIE extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type in the upper aerodigestive tract[J]. Radiother Oncol,2009(3):492-497.
- [9] 王华庆,邱立华,钱正子,等. 氟达拉滨联合吡柔比星治疗复发难治性惰性非霍奇金淋巴瘤[J]. 白血病·淋巴瘤,2009(10):609-611,615.
- [10] 徐晓红,杨磊,魏全芝,等. GDP 方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的临床分析[J]. 实用临床医药杂志,2010(17):49-50.
- [11] Aviles A, Nambo MJ, Cleto S, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy in primary testicular lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma,2009(5):386-389.
- (2011-07-01 收稿,2011-08-30 修回)

(上接第 513 页)

## 4 参考文献

- [1] Cox JT. Human papillomavirus testing in primary cervical screening and abnormal papanicolaou management[J]. Obstet Gynecol Surv,2006(6):15-25.
- [2] Ziegler A, Kastner C, Chng-Claude J. Analysis of pregnancy and other factors on detection of human papilloma virus(HPV) infection using weighted estimating equations for follow-up data[J]. StatMed,2003(13):2217-2233.
- [3] 王佐,张敏鸣,林晓华,等. 妊娠期与非妊娠期人乳头瘤病毒的感染率比较[J]. 现代妇产科进展,2008(17):6.
- [4] Garozzo G, Nuciforo G, Rocchi CM, et al. Buschke-Lowenstein tumor in pregnancy[J]. European Journal of Obstet-

rics, Gynecology and Reproductive Biology,2003(1):88-90.

- [5] 程晓东,谢幸. 女性生殖道人乳头瘤病毒感染的流行病学[J]. 实用妇产科杂志,2004(2):65.
- [6] Morales-Peza N, Auewajakul P, Juarez V, et al. In vivo tissue-specific regulation of the human papillomavirus type-18 early promoter by estradiol, progesterone, and their antagonist[J]. Virology,2002(294):135.
- [7] Rintais MA, Grenman SE, Puranen NH, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parent and infant: a prospective study of HPV in families in Finland[J]. J Clin Microbiol,2005(1):376-381.
- [8] 周月娣,黄亚娟. 妊娠与人乳头瘤病毒感染及其处理[J]. 上海交通大学学报,2006(12):1411-1413.
- (2011-04-26 收稿,2011-05-31 修回)