

· 短篇论著 ·

含氟达拉滨的化疗方案治疗慢性淋巴细胞白血病 25 例
长期随访分析

陆翔 王小超 陈诗强 揭旭日 黄丹 陶丽菊 吕丽娜 李红文 李金波

【摘要】 目的 评价含氟达拉滨(Flu)的化疗方案治疗慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)的长期疗效及特点。方法 25例 CLL患者,其中初治13例,复治9例,复发难治3例,分别予含氟达拉滨的化疗方案,F:氟达拉滨;FC:氟达拉滨+环磷酰胺;FCR:氟达拉滨+环磷酰胺+利妥昔单抗,观察疗效及特点,并与同期CHOP方案治疗对比。结果 25例 CLL患者共完成76个周期,平均3.5个周期,完全缓解(CR)率56.0%,部分缓解(PR)率28.0%,总有效(OR)率84.0%,疗效明显优于对照组($P < 0.05$),F、FC和FCR方案治疗组CR、OR无统计学差异($P > 0.05$)。常见毒副作用为骨髓抑制、感染和乏力。中位随访时间:59.9(5~158)个月,死亡7例,3年生存率(82.5±4.3)%,5年生存率(68.4±3.2)%,10年生存率(32.2±1.8)%;初治组与复治组的3、5年生存率差异有统计学意义($P < 0.05$);低中危组、高危组10年生存率有统计学差异($P < 0.05$)。结论 含氟达拉滨的化疗方案对CLL疗效好,长期生存率高,毒副作用轻,患者普遍耐受,可用于CLL的一线治疗。

【关键词】 白血病,淋巴细胞,慢性,B细胞; 抗肿瘤联合化疗方案; 氟达拉滨

慢性淋巴细胞白血病(chronic lymphocytic leukemia, CLL)为西方国家成年人最常见的白血病,我国发病并不罕见,是一种以B淋巴细胞克隆性增生为主的慢性血液系统恶性肿瘤,传统的治疗如含烷化剂或蒽环类方案治疗CLL临床缓解率低,持续缓解时间短。近年研究显示,嘌呤类似物氟达拉滨(fludarabine, F)治疗CLL可明显提高有效率及持续缓解时间,但有关含氟达拉滨方案治疗CLL的长期疗效及特点罕见报道。我院收治25例CLL患者并进行含氟达拉滨的方案治疗及临床随访,现总结如下。

一、资料与方法

1. 一般资料:2000年1月至2012年9月右江民族医学院附属医院住院治疗25例CLL患者,其中初治13例,复治9例,难治愈3例。男17例,女8例,男女比例2.12:1;年龄42~82岁(中位年龄58岁),>70岁5例,>60岁10例。确诊时病程0.25~96个月(中位病程21.2个月)。所有病例诊断均符合张之南2003年《血液病诊断及疗效标准》(第三版)。Binet分期:A期3例,B期7例,C期15例,典型CLL19例,不典型3例,混合型3例。免疫分型11例,CD5、CD19均表达阳性。B症状13例。合并症:高血压2例,肺结核2例,乙型肝炎病毒表面抗原阳性3例,糖尿病1例,脑梗死1例,其他3例;合并肺部感染8例,自身免疫性溶血性贫血2例,贫血性心脏病1例。白细胞 $\geq 30 \times 10^9/L$ 17例,淋巴细胞数目 $\geq 10 \times 10^9/L$ 15例,Hb $\leq 110 g/L$ 10例,PLT $\leq 100 \times 10^9/L$ 8例,淋巴结肿大20例,脾肿大16例,肝脾肿大4例,结外浸润0例,LDH水平 $\geq 260 U/L$ 18例, β_2 -MG $\geq 3.5 mg/L$ 13例。其中接受含氟达拉滨化疗方案治疗并有完整长期随访资料25例。对照组为同期非随机对照,接受CHOP方案治疗的13例CLL患者。两组研究对象在性别、年龄差异及临床特征具有可比性。

2. 方法:诊断明确后首先评估有无治疗指征,疾病进展期或

Rai临床分期属于B和C期制定个体化治疗方案。治疗方案:(1)F方案:氟达拉滨 $25 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~5,应用于初治或复治病例,共6例;(2)FC方案:氟达拉滨 $25 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~3,环磷酰胺 $200 \sim 300 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~3,应用于初治或复治病例,肝肾功能良好,年龄75岁以下病例,共16例;(3)FCR方案:氟达拉滨 $25 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~3,环磷酰胺 $200 \sim 300 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~3,利妥昔单抗 $375 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1,应用于难治愈复发,肝肾功能良好,年龄65岁以下病例,共3例。对照组:CHOP方案(环磷酰胺 $750 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1,长春新碱 $1.4 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1,阿霉素 $60 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1,醋酸泼尼松片 $40 mg \cdot (m^2)^{-1} \cdot d^{-1}$,d1~5)。所有方案均28d为1个疗程,25例患者分别接受2~6个疗程,总共76个疗程,中位化疗周期3.5个,坚持完成6个疗程14例。化疗如4周后持续骨髓抑制,药物剂量下调20%。若在治疗过程中不能耐受或完成2个疗程后疾病进展,终止本方案。治疗期间合并感染予抗感染治疗,Hb $\leq 60 g/L$ 输注浓缩红细胞,PLT $\leq 10 \times 10^9/L$ 或PLT低下并有临床出血症状时输注机采PLT,中性粒细胞 $< 1.5 \times 10^9/L$ 予升白细胞处理。部分病例间断使用丙种球蛋白治疗。所有病例均签署知情同意书。

3. 疗效观察及随访:化疗前后检查血常规、肝肾功能及临床症状体征评估,化疗2个周期结束后评估疗效,疗效评判标准参照张之楠2007年《血液病诊断及疗效标准》分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无效(NR)。所有病例随访至2013年2月,超过6个月未随访者为失访。毒副作用按照NCICTC 3.0版本进行评估。化疗2个周期以上可评价疗效,接受1个周期化疗以上的可评价毒副作用。

4. 统计学分析:以SPSS 15.0进行分析,计数资料采用卡方检验,对生存时间采用Kaplan-Meier检验。 $P < 0.05$ 为有统计学差异。

二、结果

1. 临床疗效:含氟达拉滨方案治疗组的CR和总生存率(OS)明显优于CHOP治疗组。见表1。

表1 含氟达拉滨方案治疗 CLL 的临床疗效[例, (%)]

组别	例数	CR	PR	OS	2 周期达 CR
含 Flu 组	25	14 (56.0)	7 (28.0)	21 (84.0)	9 (36.0)
CHOP 组	13	2 (15.4)	4 (30.8)	6 (46.2)	1 (7.7)
χ^2 值		4.24	0.04	5.96	0.07
P 值		0.04	0.84	0.01	0.79

2. 毒副作用:骨髓抑制 19 例,3 例较重,乏力 15 例,胃肠道反应 7 例,肝功能损害 4 例,胸闷 2 例,发热畏寒 1 例,脱发 0 例,WBC 下降 17 例, $WBC \leq 2.0 \times 10^9/L$ 10 例,Hb 下降 9 例, $Hb \leq 90 g/L$ 4 例,PLT 下降 10 例, $PLT \leq 20 \times 10^9/L$ 3 例。3 例乙肝病表面抗原阳性化疗前后坚持服用阿德福韦酯抗病毒,直至 1 年半后停止,1 例肝功能谷丙转氨酶升高,3 例检测 HBV-DNA 未见进行性升高。以上不良反应经对症处理大部分缓解,未影响治疗。但有 2 例骨髓抑制时间超过 4 周,伴肺部感染,经予细胞因子升白细胞后恢复正常。

3. 长期随访结果:21 例病例有完整的随访资料,失访 4 例。随访至 2013 年 2 月 28 日。7 例死亡,其中诊断后 1 年内死亡 1 例,2 年内死亡 2 例,3 年内死亡 2 例,5 年内死亡 2 例;其中 4 例死于肿瘤进展,1 例死于化疗后并发败血症,1 例继发第二肿瘤并死亡,另有 1 例转化为急性淋巴细胞白血病,按照急性淋巴细胞白血病化疗 2 周期后未缓解,合并严重感染死亡。合并自身溶血性贫血 2 例。存活 14 例,无病生存 7 例,其中 3 例已停止用药,停药时间 3~46 个月,停药后行骨髓细胞学检查,3 例均表现骨髓增生活跃,淋巴细胞百分率正常。复发 5 例(4 例过早停药后复发),其中 3 例放弃治疗,1 例存活 3 个月后死亡,失访 2 例;另 2 例再次化疗达 CR,已持续缓解 5~11 个月。25 例中位随访时间 59.9 个月,中位总 OS 期 83.2 个月,3 年、5 年、10 年 OS 率分别为 82.8%、69.1% 及 33.0%。缓解后中位 DFS 为 67.7 个月,2 年复发率 20%。初治组 3、5 年生存时间较复治组长。见表 2。低、中危组较高危组有较明显的生存优势,10 年生存率分别为 60.0% 和 13.3% ($\chi^2 = 4.05, P = 0.04$)。

表2 初治组与复治组 3、5 年生存率比较[例, (%)]

组别	例数	3 年生存率	5 年生存率
初治组	13	13 (100)	12 (92.3)
复治组	12	7 (58.3)	6 (50.0)
χ^2 值		6.77	5.54
P 值		0.01	0.02

三、讨论

CLL 作为一种异质性慢性恶性血液病,国内近年的报道逐渐增多,传统以烷化剂为主的化疗方案治疗完全缓解率低,尤其对于原发或继发耐药和复发难治的病例更无有效的方法。随着新的治疗 CLL 的药物如嘌呤类似物、单克隆抗体等应用,相当部分 CLL 病例从中受益,表现为获得更高的缓解率和持续缓解时间,然而随之而来的不良反应及继发的第二肿瘤,部分患者的耐受性下降,从而不能坚持 6 个周期的化疗。氟达拉滨是近年应用于 CLL 的常用嘌呤类似物,最早主要用于淋巴瘤、急性白血病及实体肿瘤治疗的研究。为细胞周期性非特异性药物,高度选择性作用于淋巴细胞,抑制处于分裂期细胞 DNA 的合成和静止

期细胞 DNA 的修复并诱导细胞的凋亡^[1],能提高治疗有效率及患者耐受性,不良反应小,短期疗效显著,因此受到 CLL 治疗的关注。自从 Grever 等^[2]于 1988 年首次报道进展期 CLL 使用氟达拉滨治疗有效以来,研究者对氟达拉滨在 CLL 的治疗方面研究工作屡见不鲜。从氟达拉滨单药到以氟达拉滨为基础的联合化疗方案治疗 CLL 都取得令人鼓舞的疗效。Rai 等^[3]于 2000 年发表的 CALGB 9011 多中心随机试验结果显示,与传统的苯丁酸氮芥治疗相比,氟达拉滨单药治疗 CLL,CR 率(3% vs. 20%)、PR 率(33% vs. 43%)两者均有明显提高,且无进展生存时间和缓解期亦显著延长。随后经过 10 年的随访结果显示,给予氟达拉滨治疗的 CLL 患者 OS 显著延长(中位 OS 期 63 个月 vs. 59 个月, $P < 0.05$),第二肿瘤的发生率亦未见增加^[4]。在氟达拉滨与 CAP 方案治疗进展期 CLL 的对比研究中发现^[5],初治组与复治组的有效率依次为 71% (CR 28%, PR 48%) 和 60% (CR 13%, PR 35%)。显示氟达拉滨对初、复治患者都有明显的疗效,初治患者 CR 更高。随后研究者不满足于氟达拉滨单药治疗,研究已证明,以氟达拉滨为主的联合化疗方案 FCR 的治疗 CLL 的疗效优于 FC 方案治疗,更优于氟达拉滨的单药治疗^[6]。近几年来,以氟达拉滨和利妥昔单抗为主的免疫化疗方案逐渐成为治疗 CLL 的一线方案^[7]。本研究发现,含氟达拉滨治疗组疗效显著优于对照组,CR 率 56.00% vs. 15.39%,有效率 84.00% vs. 46.15%,但含氟达拉滨 3 种方案疗效无明显差异,CR 率 33.33%、62.50% 和 66.67%,有效率 100% vs. 87.50% vs. 66.67%,结果与文献^[6]不一致,可能与样本例数太少及病例选择不一样有关。说明具有治疗指征的 CLL 选用含氟达拉滨化疗方案的疗效优于传统的 CHOP 方案。由于 CLL 是一种异质性疾病,更加强个体化的治疗方案的选择。有学者采用 FCR 方案治疗 177 例复发难治的 CLL 患者共 6 个疗程,CR 率为 25%,PR 率为 32%,OR 率为 73%。CR、PR 的中位疾病进展时间分别是 39 个月,15 个月。我们采用 FCR 治疗 3 例难治、复发的 CLL,3 例均为既往未曾接受含氟达拉滨方案,多次接受一线其它化疗方案治疗效果不佳或治疗后复发的病例。其中合并 AIHA 1 例,并发反复肺部感染 1 例。临床分期均为 C 期,合并 B 症状。CR 2 例,PR 1 例,总有效率 100%。临床疗效与肿瘤负荷及骨髓衰竭状态无相关性。中位随访时间 8 个月,中位 OS 和 PFS 分别为 10 个月和 4 个月。

CLL 患者存在骨髓衰竭及免疫受损,易并发感染,一些病例因感染死亡。因此防治感染对化疗的顺利进行及无病生存起到举足轻重作用。尤其在化疗前后免疫状态的评估。本组显示,大部分病例化疗后存在不同程度免疫受损,感染风险增高。故化疗前后注意加强免疫功能以减少感染机会,提高患者的生存质量和生存时间。同时我们发现,本组病例毒副作用在非血液系统方面不明显,对症处理可缓解。但血液系统毒副作用较常见,主要表现为骨髓抑制,少部分病例血常规恢复慢,需加强支持疗法。

我们对可能与预后和临床疗效相关的临床指标进行分析发现,年龄、性别、病程、合并症、淋巴细胞数目、肝脾肿大、乳酸脱氢酶(LDH)、骨髓增生程度、含氟达拉滨的一线治疗方案与预后及疗效无关。淋巴结受累区域数、临床分期、B 症状、 $\beta 2$ -MG 与预后有关。临床诊断明确后应常规评估这些指标了解预后指导治疗方案,以取得最大的疗效。本研究显示:(1)化疗达 3 个疗程,一般可达 CR 或 PR;(2)2 个疗程后未达 CR,建议行细胞遗传学及分子生物学等检查以指导化疗方案调整,以求 CR,减少

疾病进展机会;(3)大多数病例耐受性良好,建议坚持6个周期化疗以巩固疗效,同时注意检测血象及肝肾功能,延长无病生存时间甚至治愈;(4)注意化疗前后免疫状态的评估,间断使用丙种球蛋白增强免疫功能。本组8例间断使用丙种球蛋白,感染发生率13%;(5)常见骨髓抑制及感染发生,注意监测血象及预防感染。本研究认为有治疗指征的CLL患者可首先应用含氟达拉滨方案治疗,其优势在于:(1)有效率高,对复发难治病例亦有效;(2)非血液毒性小,患者耐受性良好,(3)血液毒性常见但不严重,很少影响治疗的进行;(4)复发率低,再用原方案仍有效;(5)中位生存期明显提高。

目前,CLL尚无理想的治疗方案,通过遗传学及分子学特性结合临床进行分层治疗是较好的办法。然而对于大多数基层医院难以开展和应用,因此,如果能找到既实用又经济的综合评价临床疗效与预后的评价体系,将会对CLL的分层治疗带来新的希望。而含氟达拉滨治疗方案疗效确切,远期并发症及疗效佳,值得临床推广与使用。

参 考 文 献

[1] Pepper C, Lowe H, Fegan C, et al. Fludarabine-mediated suppression of the excision repair enzyme ERCC1 contributes to the cytotoxic synergy with the DNA minor groove crosslinking agent SJG-136 (NSC 694501) in chronic lymphocytic leukaemia cells. *Br J Cancer*, 2007,

97:253-259.

- [2] Grever MR, Kopecky KJ, Coltman CA, et al. Fludarabine monophosphate: A potentially useful agent in chronic lymphocytic leukemia. *Nouv Rev Fr Hematol*, 1988, 30:457-459.
- [3] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*, 2000, 343:1750-1757.
- [4] Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Long-term survival analysis of the North American Intergroup Study C9011 comparing fludarabine (F) and chlorambucil (C) in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*, 2009, 114:224.
- [5] Johnson S, Smith AG, Loffler H, et al. Multicentre prospective randomised trial of fludarabine versus cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone (CAP) for treatment of advanced-stage chronic lymphocytic leukaemia: the French Cooperative Group on CLL. *Lancet*, 1996; 347: 1432-1438.
- [6] Hillmen P. Advancing therapy for chronic lymphocytic leukemia the role of rituximab. *Semin Oncol*, 2004, 31:22-26.
- [7] Lin TS. What is the optimal initial treatment for chronic lymphocytic leukemia? *Oncology (Williston Park)*, 2007, 21:1641-1649.

(收稿日期:2013-04-22)

(本文编辑:梁雷)

陆翔,王小超,陈诗强,等.含氟达拉滨的化疗方案治疗慢性淋巴细胞白血病25例长期随访分析[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(10):4576-4578.

中 华 临 床 医 生 杂 志