

DOI:10.3781/j.issn.1000-7431.2011.01.012

Clinical Research • 临床研究

氟达拉滨联合化疗治疗初治滤泡型淋巴瘤的临床观察

涂梅峰, 郑文, 林宁晶, 张运涛, 王小沛, 宋玉琴, 谢彦, 平凌燕, 应志涛, 朱军

北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院暨北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科暨恶性肿瘤发病机制及转化研究教育部重点实验室, 北京 100142

[摘要] **目的:** 评价氟达拉滨联合化疗治疗初治滤泡型淋巴瘤的疗效和不良反应。**方法:** 研究对象为本院确诊的30例初治滤泡型淋巴瘤患者, 其中17例接受FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案治疗, 13例接受R-FC(利妥昔单抗+氟达拉滨+环磷酰胺)方案治疗。所有患者均接受2~6个周期的化疗, 中位化疗周期数为4.5个周期。**结果:** 30例患者中达完全缓解者26例(86.7%), 部分缓解者1例(3.3%), 总有效率为90.0%。在各项临床因素中, 只有Ki-67表达阳性率对完全缓解有明显影响($P=0.031$)。全部30例患者的1、2、3和4年无进展生存率分别为90%、85%、85%和63%。单因素分析发现, 国际预后指数评分、Ki-67阳性率、血清乳酸脱氢酶及能否获得完全缓解对无进展生存的影响有统计学意义($P<0.05$)。主要不良反应为骨髓抑制、免疫抑制和轻度胃肠道反应。有51.0%的化疗周期发生白细胞计数下降, 10.5%的化疗周期发生血小板减少, 33.0%的化疗周期发生胃肠反应。全组患者的带状疱疹发生率为30.0%, 其中R-FC组的带状疱疹发生率为46.2%, FC组的带状疱疹发生率为17.6%。**结论:** 氟达拉滨为主的联合化疗方案治疗初治滤泡型淋巴瘤的临床缓解率较高, 无病生存时间较长, 且不良反应可以耐受。

[关键词] 淋巴瘤, 滤泡型; 氟达拉滨; 抗肿瘤联合化疗方案; 治疗结果

[中图分类号] R733.41

[文献标志码] A

[文章编号] 1000-7431(2011)01-0058-06

Efficacy and safety of fludarabine-based combination chemotherapy in patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma

TU Mei-feng, ZHENG Wen, LIN Ning-jing, ZHANG Yun-tao, WANG Xiao-pei, SONG Yu-qin, XIE Yan, PING Ling-yan, YING Zhi-tao, ZHU Jun

Key Laboratory of Carcinogenesis and Translational Research (Ministry of Education), Department of Lymphoma, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Hospital, Beijing Institute for Cancer Research, Beijing 100142, China

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of fludarabine-based combination chemotherapy in patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma. **Methods:** Thirty patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma were enrolled into this study. Seventeen of 30 patients received FC regimen (fludarabine plus cyclophosphamide), and 13 received rituximab (R)-FC regimen. The average number of chemotherapy cycles was 4.5 (range: 2-6). **Results:** Of thirty patients, twenty-six (86.7%) achieved complete remission (CR) and 1 (3.3%) achieved partial remission (PR). The overall response rate was 90.0%. Ki-67 proliferation index was the only predictive factor associated with CR ($P=0.031$) among many clinicopathological factors. One-, two-, three- and four-year progressive-free survival (PFS) rates were 90%, 85%, 85% and 63%, respectively. Univariate analysis showed that the international prognostic index, positive expression rate of Ki-67, serum lactate dehydrogenase level and achieving complete remission had significant effects on PFS ($P<0.05$). The major adverse effects were myelosuppression, immunosuppression and mild gastrointestinal toxicity. The incidence rates of leucopenia, thrombocytopenia and nausea/vomiting were 51.0%, 10.5% and 33.0%, respectively. Nine patients (30.0%) developed herpes zoster infection after chemotherapy, with an incidence rate of 46.2% (6/13) in R-FC group and 17.6% (3/17) in FC group. **Conclusion:** Fludarabine-based chemotherapy regimen exerts good therapeutic effects on patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma, and it is well-tolerated.

[KEY WORDS] Lymphoma, follicular; Fludarabine; Antineoplastic combined chemotherapy protocols; Treatment outcome

[Tumor, 2011, 31(1):58-63]

Correspondence to: ZHU Jun (朱军)
E-mail: zj@bjcancer.org

滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是惰性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)中较为常见的一种类型,至今仍被认为是一种难以治愈的肿瘤。大多数FL患者在诊断时已达Ⅲ或Ⅳ期,以往的化疗或放疗方案未能明显改善患者的长期生存。尽管FL通常对最初的化疗敏感,但传统化疗不容易达到完全缓解(complete remission, CR),表现为进展复发与缓解相互交替的演变过程。

氟达拉滨是一种嘌呤类似物,对惰性NHL的治疗效果较好,缓解率较高^[1]。目前氟达拉滨单药或联合其他药物化疗是美国国家癌症综合网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的FL治疗一线方案。

既往国内针对氟达拉滨的临床研究大多针对惰性NHL(包括各种亚型、初治及复治患者)的治疗,而对于FC(氟达拉滨+环磷酰胺)方案或利妥昔单抗(rituximab, R)-FC方案治疗初治FL患者的疗效,国内尚未见系统性报道。本研究旨在探讨以氟达拉滨为主的联合化疗治疗初治FL的疗效和不良反应。

1 资料与方法

1.1 病例纳入标准 (1) 2005年3月—2009年11月北京肿瘤医院收治的病理诊断明确的初治FL患者;(2) 美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体能状态评分 ≤ 2 分;(3) 无严重心血管疾病和肺部疾病,肝、肾功能均正常;(4) 具备明确的组织病理学和免疫组织化学染色诊断结果,或应用FCM明确细胞表面抗原免疫类型。根据WHO 2001年造血与淋巴组织肿瘤分类方案进行病理学分型。

1.2 一般资料 共30例患者符合病例纳入标准(表1),其中男性14例,女性16例;发病年龄24~79岁,中位年龄55岁。所有患者均接受了全面体检,包括血常规、红细胞沉降率、血清乳酸脱氢酶、血清 β_2 微球蛋白、超声检查、骨髓穿刺以及胸部、腹部和盆腔CT等。

1.3 治疗方法 17例患者接受FC方案化疗(氟达拉滨每天25~30 mg/m²静脉注射d 1~3,环磷酰胺每天300 mg/m²静脉注射d 1~3,每4周为1个化疗周期)。13例患者接受R-FC方案治疗(利妥昔单抗375 mg/m²,于每次化疗周期开始前1 d用药)。

1.4 近期疗效和不良反应评价 按照恶性淋巴瘤疗效评价标准^[2]评价本组患者的近期疗效,包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解

(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD),CR+PR所占比率为总有效率(response rate, RR)。化疗2个周期后评价近期疗效,CR和PR患者继续原方案治疗直至PD或无法耐受不良反应为止,PD患者改换其他化疗方案,SD患者化疗2~3个周期后改换其他化疗方案。

按照WHO抗癌药物急性与亚急性不良反应分度标准对不良反应进行评价。化疗期间,如果血细胞计数水平严重低下或发生感染,则延迟治疗;若外周血粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9$ 个/L,则给予粒细胞-集落刺激因子治疗。

1.5 生存评价 所有患者均随访至2010年6月。总生存(overall survival, OS)时间为从诊断之日起至任何原因导致的死亡或随访终点的间隔时间。无病生存(disease-free survival, DFS)时间为从CR起至肿瘤复发、患者死亡或随访终点的间隔时间。无进展生存(progression-free survival, PFS)时间为从诊断之日起至首次发现肿瘤进展、患者死亡或随访终点的间隔时间。对于失访患者,生存时间截止至末次随访时间。

1.6 统计学方法 应用SPSS 13.0软件对数据进行统计学分析。采用单因素分析评价近期疗效的影响因素,Kaplan-Meier法和寿命表法计算患者生存率,log-rank检验比较生存率。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 30例初治FL患者均接受了2~6个周期的化疗,其中19例化疗4~5个周期,6例化疗6个周期,中位化疗周期数为4.5个。13例接受R-FC方案治疗的患者中,男性8例,女性5例;中位年龄49岁(24~70岁),其中 ≥ 60 岁者2例;共完成54个周期的化疗,中位化疗周期数为4个。17例接受FC方案治疗的患者中,男性6例,女性11例;中位年龄57岁(36~79岁),其中 ≥ 60 岁者7例;共完成79个周期的化疗,中位化疗周期数为5个。

2.2 近期疗效 30例患者中,达CR者26例(86.7%),PR者1例(3.3%),PD者3例(10.0%),总RR为90.0%(27/30)。R-FC组13例患者均达CR(100%);FC组17例患者中,CR者13例(76.5%),PR者1例(5.9%),PD者3例(17.6%)。R-FC组与FC组的CR差异无统计学意义($P > 0.05$,表1)。在各项临床因素中,只有Ki-67表达阳性率对CR有明显影响($P = 0.031$,表1)。

表 1 30 例初治滤泡型淋巴瘤患者的临床特征与疗效的关系

Table 1 Relationships between treatment outcomes and clinical characteristics in 30 patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma

Characteristic	Case/N	Therapeutic response		P value
		Complete remission	Non-complete remission	
Gender				1.000
Male	14	12 (85.7)	2 (14.3)	
Female	16	14 (87.5)	2 (12.5)	
Age /year				0.069
< 60	21	20 (95.2)	1 (4.8)	
≥ 60	9	6 (66.7)	3 (33.3)	
Pathological grading				1.000
I	15	14 (93.3)	1 (6.7)	
II	9	7 (77.8)	2 (22.2)	
III A	6	5 (83.3)	1 (16.7)	
ECOG PS score				1.000
0	23	20 (87.0)	3 (13.0)	
1	6	5 (83.3)	1 (16.7)	
2	1	1 (100.0)	0 (0.0)	
Ann Arbor staging				0.268
I	4	4 (100.0)	0 (0.0)	
II	7	7 (100.0)	0 (0.0)	
III	8	6 (75.0)	2 (25.0)	
IV	11	9 (81.8)	2 (18.2)	
B symptoms				0.284
Yes	8	6 (75.0)	2 (25.0)	
No	22	20 (90.9)	2 (9.1)	
Bulky disease				0.169
Yes	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
No	24	22 (91.7)	2 (8.3)	
International prognostic index				0.133
0-3	29	26 (89.7)	3 (10.3)	
4-5	1	0 (0.0)	1 (100.0)	
Original lesion site				1.000
Lymph node	17	15 (88.2)	2 (11.8)	
Extranodal	13	11 (84.6)	2 (15.4)	
Number of nodal sites(n)				1.000
< 5	16	14 (87.5)	2 (12.5)	
≥ 5	14	12 (85.7)	2 (14.3)	
Hemoglobin level $\rho /(\text{g} \cdot \text{L}^{-1})$				0.360
≥ 120	27	24 (88.9)	3 (11.1)	
< 120	3	2 (66.7)	1 (33.3)	
Serum lactate dehydrogenase level				0.080
Normal	25	23 (92.0)	2 (8.0)	
Elevated	4	2 (50.0)	2 (50.0)	
Unknown	1	1 (100.0)	0 (0.0)	
Erythrocyte sedimentation rate				0.204
Normal	21	19 (90.5)	2 (9.5)	
Elevated	6	4 (66.7)	2 (33.3)	
Unknown	3	3 (100.0)	0 (0.0)	
β_2 -microglobulin level				0.539
Normal	6	6 (100.0)	0 (0.0)	
Elevated	18	14 (77.8)	4 (22.2)	
Unknown	6	6 (100.0)	0 (0.0)	
Ki-67 positive expression rate/%				0.031
< 50	21	21 (100.0)	0 (0.0)	
≥ 50	5	3 (60.0)	2 (40.0)	
Unknown	4	2 (50.0)	2 (50.0)	
bcl-2 expression				0.298
Negative	3	2 (66.7)	1 (33.3)	
Positive	25	23 (92.0)	2 (8.0)	
Unknown	2	1 (50.0)	1 (50.0)	
Bone marrow involvement				0.538
No	25	22 (88.0)	3 (12.0)	
Yes	5	4 (80.0)	1 (20.0)	
Chemotherapy regimen				0.113
R-FC	13	13 (100.0)	0 (0.0)	
FC	17	13 (76.5)	4 (23.5)	

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; FC regimen: Fludarabine plus cyclophosphamide; R-FC: Rituximab-FC

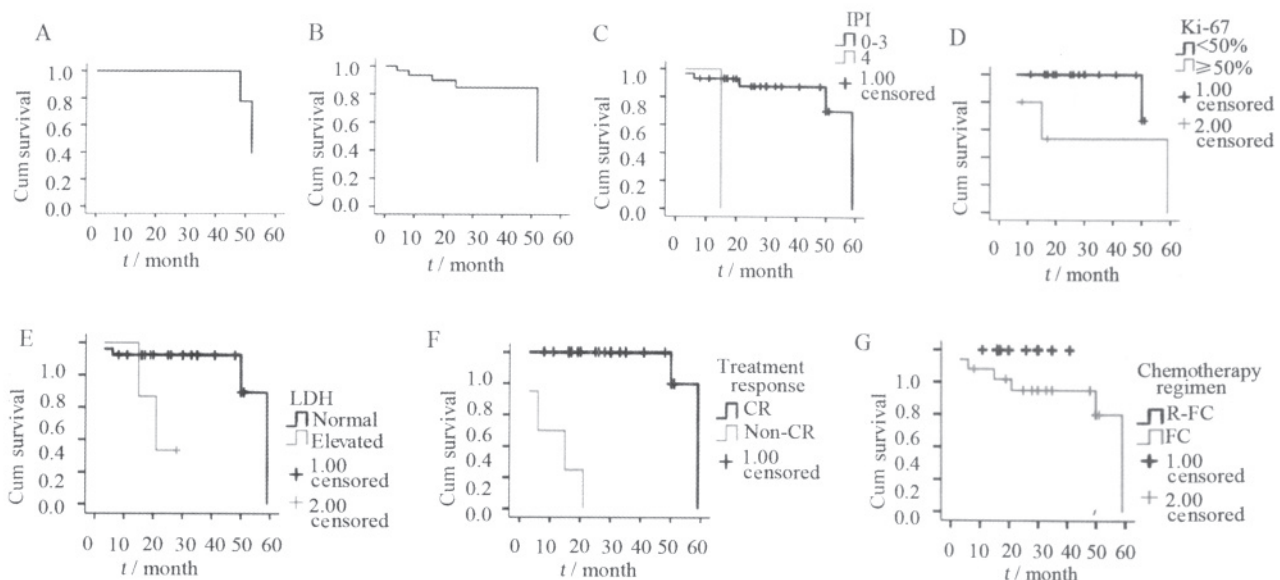
2.3 生存情况 所有患者均随访至2010年6月, 中位随访时间28.5个月(范围8~60个月), 有2例患者死亡, 1例失访, 其余患者均存活。

FC组中, 2例患者化疗4个周期后评价疗效为PD, 其中1例患者改为CH0方案化疗4个周期后达CR, 另1例患者改为R-CHOP方案化疗6个周期后达CR; 1例患者FC化疗5个周期后评价疗效为PD, 于诊断FL后20个月重新进行病理活检, 结果显示FL转化为弥漫大B细胞淋巴瘤, 给予放疗和挽救化疗后疗效不佳, 自动出院后失访; 1例患者FC化疗2个周期后评价疗效为PR, 患者自行停止治疗, 随访1年7个月后复查提示为PD, 鉴于患者年龄较大(82岁), 给予COP方案挽救治疗, 疗效不佳且合并肺部感染, 随访2年3个月后发现PD而死亡; 1例患者FC化疗6个周期后评价疗效为CR, 停止治疗52个月后发现病情复发而死亡。R-FC组随访期间无一例患者复发, 均为无病生存。

全组30例患者的1、2、3和4年OS率分别

为100%、100%、93%和93%, 1、2、3和4年DFS率分别为100%、100%、100%和78%(图1A), 1、2、3和4年PFS率分别为90%、85%、85%和63%(图1B)。R-FC组患者的1、2和3年OS率、DFS率和PFS率均为100%; FC组患者的1、2、3和4年OS率分别为100%、100%、91%和91%, 1、2、3和4年DFS率分别为100%、100%、100%和78%, 1、2、3和4年PFS率分别为82%、75%、75%和56%。

单因素分析发现, 国际预后指数评分、Ki-67表达阳性率和血清乳酸脱氢酶以及能否获得CR对PFS的影响有统计学意义($P < 0.05$, 图1C~F), 而性别、年龄、病理组织分级、ECOG体能状态评分、Ann Arbor分期、B症状、大肿块、结外病灶、受累淋巴结数目、血红蛋白水平、血沉、 β_2 微球蛋白、bcl-2表达阳性率和骨髓侵犯均对PFS无明显影响($P > 0.05$)。治疗方案R-FC或FC对PFS也无明显影响($P = 0.093$, 图1G)



DFS: Disease-free survival; PFS: Progression-free survival; IPI: International prognostic index; LDH: Lactate dehydrogenase; CR: Complete remission. A: Overall DFS; B: Overall PFS; C: PFS according to IPI ($P < 0.05$); D: PFS according to Ki-67 expression ($P < 0.05$); E: PFS according to LDH level ($P < 0.05$); F: PFS according to CR or non-CR ($P < 0.05$); G: PFS according to R-FC or FC regimen ($P = 0.093$)

图1 30例初治滤泡型淋巴瘤患者的生存曲线

Fig. 1 Survival curves of 30 patients with previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma

2.4 不良反应 主要不良反应为骨髓抑制、免疫抑制和轻度胃肠反应。全组有51.0%的化疗周期发生白细胞计数下降, 其中III~IV度的发生率为15.7%。R-FC组有48.1%的化疗周期发生白细胞计数下降, 其中III~IV度的发生率为18.5%; FC

组有53.2%的化疗周期发生白细胞计数下降, 其中III~IV度的发生率为13.9%。全组有10.5%的化疗周期发生血小板减少, 其中III~IV度的发生率为1.5%。33.0%的化疗周期有恶心和呕吐等轻度胃肠反应(III度的发生率为5.0%), 其中R-FC

组的发生率为 27.8%, FC 组的发生率为 36.7%。5 例患者于化疗期间出现感染性发热, 包括 1 例肺部感染、1 例口腔溃疡感染、1 例泌尿系感染和 2 例上呼吸道感染, 经抗生素和对症治疗好转。2 例患者发生肝损害(其中 I 和 II 度各 1 例)。化疗期间, 对 4 例合并慢性乙型肝炎以及 1 例合并丙型肝炎的患者, 同时给予抗病毒治疗, 并监测乙型肝炎病毒 DNA 或丙型肝炎病毒 RNA 拷贝数, 未发现肝炎病毒活动。

全组带状疱疹发生率为 30.0% (9/30), 其中 R-FC 组的带状疱疹发生率为 46.2% (6/13), FC 组为 17.6% (3/17)。R-FC 组的 6 例发生带状疱疹的患者中位年龄为 53.5 岁, 共化疗 21 个周期, 中位化疗周期数为 3.5 个 (2 ~ 5 个周期), 出现疱疹的中位时间为化疗结束后 4 个月, ≥ 60 岁的 2 例患者均获得感染; 其余 7 例未出现带状疱疹的患者中位年龄为 40.0 岁, 共化疗 33 个周期, 中位化疗周期数为 5.0 个 (4 ~ 6 个周期)。FC 组有 3 例患者出现带状疱疹, 中位化疗周期数为 5.0 个, 中位年龄为 59 岁 (56 ~ 67 岁), 出现疱疹的中位时间为化疗结束后 9 个月, 7 例 ≥ 60 岁的患者中只有 1 例出现带状疱疹; 未出现带状疱疹患者的中位年龄为 53 岁 (36 ~ 79 岁), 中位化疗周期数为 4.5 个。

3 讨论

氟达拉滨是一种嘌呤类似物, 通过抑制 DNA 多聚酶、连接酶、引物酶以及核苷酸还原酶等, 抑制 DNA 损伤后修复。一项随机对照研究^[3]比较了氟达拉滨单药和 CVP 方案 (环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松) 治疗初治 FL 患者的疗效, 结果显示总反应率分别为 68% (CR 率为 38%) 和 50% (CR 率为 15%), 由此提示氟达拉滨治疗惰性 NHL 的疗效较好。此外, 氟达拉滨能够抑制环磷酰胺所致的 DNA 损伤后修复, 两药联合可协同诱导肿瘤细胞凋亡。FC 方案治疗初治惰性 NHL 的 I 期临床试验^[4]显示, 有效率为 100% (其中 CR 率为 89%, PR 率为 11%), 主要不良反应为血液相关毒性。Flinn 等^[5]开展了 FC 方案治疗 FL 的 II 期临床试验, 结果显示, CR 率为 60%, PR 率为 32%。

氟达拉滨能够下调细胞表面补体调节蛋白 CD55 和 CD59, 可增强利妥昔单抗诱导的补体依赖的细胞毒作用。利妥昔单抗联合氟达拉滨可产生潜在的叠加效应, 提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[6]。氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗的耐受性较好, CR 率较高。II 期研究结果显示, 总

RR 为 90%, CR 率为 80%^[7]。Tam 等^[6]采用 R-FC 方案治疗初治 FL 患者, CR 率为 86%, 总 RR 为 100%, 主要不良反应为粒细胞减少和感染。

本研究结果表明, FC 方案或 R-FC 方案治疗初治 FL 患者的疗效较好, CR 率高达 86.7%, 总 RR 为 90.0%。全组患者的 4 年 OS 率、DFS 率和 PFS 率分别为 93%、78% 和 63%, 与国外相关报道的结果类似^[4-7]。R-FC 组的 CR 率和 3 年 PFS 率 (均为 100%) 均高于 FC 组 (分别为 76.5% 和 75%), 但差异无统计学意义, 这可能与本研究样本量较少以及随访时间较短有关。Forstpointner 等^[8]报道了 R-FCM (氟达拉滨、环磷酰胺和米托蒽醌) 与 FCM 治疗复发难治 FL 的疗效, 总 RR 分别为 94% 和 70%, 且 R-FCM 组的 PFS 较 FCM 组明显延长, 这与本研究的结果相似。

以往研究报道, FL 病理分级为 I / II 级者的 Ki-67 表达阳性率低于 III 级者^[9]。本研究中, 5 例 Ki-67 表达阳性率 $\geq 50\%$ 患者的 CR 率为 60%, 其中 3 例病理分级为 III a 级; 而 Ki-67 表达阳性率 $< 50\%$ 的 21 例患者的 CR 率为 100% ($P = 0.031$)。单因素分析发现, Ki-67 表达阳性率对 PFS 的影响有统计学意义 ($P < 0.05$), 由此提示氟达拉滨联合化疗治疗初治的 Ki-67 低表达 FL 患者的疗效要优于 Ki-67 高表达者。FC 组中有 3 例患者达 PD, 其中 2 例患者的 Ki-67 表达阳性率 $\geq 50\%$, 除 1 例患者转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤失访以外, 其余 2 例患者接受 CHOP-like 方案挽救化疗, 至随访结束均已达 CR。因此, 对于氟达拉滨治疗无效的 FL 患者使用 CHOP-like 方案治疗仍有可能达到 CR。

本研究中的主要不良反应为骨髓抑制和免疫抑制, 而白细胞计数下降和血小板减少发生率与文献报道的结果^[4, 6]相似。尽管白细胞计数下降的发生率较高, 但其中 III ~ IV 度的发生率较低, 无一例患者发生治疗相关性死亡。本研究中肝损伤的发生率为 6.7%, 远低于文献报道的结果^[6], 这可能与加强保肝治疗有关。R-FC 组的带状疱疹发生率 (46.2%) 高于 FC 组 (17.6%), 这可能是因为利妥昔单抗可以加重氟达拉滨的免疫抑制作用。R-FC 组中 ≥ 60 岁患者的带状疱疹发生率为 100%, 提示年龄较大者更易并发带状疱疹; 而 FC 组的免疫抑制作用相对较弱, 因此 ≥ 60 岁患者的带状疱疹发生率为 14.3%。FC 组中年龄越大的患者以及化疗周期数越多的患者, 更易并发带状疱疹; 感染组和未感染组的中位年龄和化疗周期数分别为 59 岁和 5.0 个周期以及 53 岁和 4.5 个周期。Czuczman 等^[7]报道氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗 FL 的带状疱疹发生率为 15%, 因此

建议在停止化疗后给予阿昔洛韦预防性抗病毒治疗 6 ~ 12 个月; 而接受预防性抗病毒治疗的患者, 无一例发生带状疱疹。氟达拉滨化疗后可出现 T 淋巴细胞减少 (以 CD4⁺ 为主), 且这种减少现象可持续至少 6 个月^[6], 由此可以解释本研究中 R-FC 组和 FC 组患者出现疱疹的中位时间分别为化疗结束后 4 和 9 个月。

本研究结果表明, FC 或 R-FC 方案治疗国内初治 FL 患者的疗效与国外报道的西方人种的疗效相似; R-FC 方案可提高 CR 率, 并延长 PFS, 氟达拉滨 + 利妥昔单抗已成为 NCCN 推荐的 FL 一线治疗方案。不过, 考虑到利妥昔单抗的医疗费用过高, 而 FC 方案治疗 FL 的 CR 率较高且 DFS 较长, 耐受性也较好, 因此 FC 方案是治疗初治 FL 的较好选择之一。在治疗过程中需注意如下几点: 化疗周期数一般为 4 ~ 6 个; 年龄较大者接受 R-FC 方案化疗时, 化疗周期数不宜太多, 并注意观察免疫抑制不良反应, 预防带状疱疹; Ki-67 阳性表达率较低者接受氟达拉滨治疗的疗效较好。今后需要进一步阐明 Ki-67 阳性表达率较高的患者接受蒽环类方案化疗是否会取得更好的疗效以及 R-FC 方案能否提高总生存率等问题。

[参考文献]

- [1] MORSCHHAUSER F, MOUNIER N, SEBBAN C, *et al.* Efficacy and safety of the combination of rituximab, fludarabine, and mitoxantrone for rituximab-naïve, recurrent/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden: a multicenter phase 2 trial by the Groupe d' Etude des Lymphomes de l' Adulte (GELA) and Groupe Ouest Est des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS)[J]. *Cancer*, 2010, 116(18): 4299-4308.
- [2] CHESON B D, PFISTNER B, JUWEID M E, *et al.* Revised response criteria for malignant lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(5): 579-586.
- [3] HAGENBEEK A, EGHBALI H, MONFARDINI S, *et al.* Phase III intergroup study of fludarabine phosphate compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone chemotherapy in newly diagnosed patients with stage III and IV low-grade malignant Non-Hodgkin's lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(10): 1590-1596.
- [4] HOCHSTER H S, OKEN M M, WINTER J N, *et al.* Phase I study of fludarabine plus cyclophosphamide in patients with previously untreated low-grade lymphoma: results and long-term follow-up— a report from the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(5): 987-994.
- [5] FLINN I W, BYRD J C, MORRISON C, *et al.* Fludarabine and cyclophosphamide with filgrastim support in patients with previously untreated indolent lymphoid malignancies[J]. *Blood*, 2000, 96(1): 71-75.
- [6] TAM C S, WOLF M, PRINCE H M, *et al.* Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia or indolent non-Hodgkin lymphoma[J]. *Cancer*, 2006, 106(11): 2412-2420.
- [7] CZUCZMAN M S, KORYZNA A, MOHR A, *et al.* Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4): 694-704.
- [8] FORSTPOINTNER R, DREYLING M, REPP R, *et al.* The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group[J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3064-3071.
- [9] BUSKE C, GISSELBRECHT C, GRIBBEN J, *et al.* Refining the treatment of follicular lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2008, 49(Suppl 1): 18-26.

[收稿日期] 2010-08-15 [修回日期] 2010-09-21

[本文编辑] 黄文华