

CTOP与CHOP方案 治疗老年初治非霍奇金淋巴瘤的临床对照研究

杨付珍,王开云,田智萍

(攀枝花市第二人民医院血液肿瘤科,四川 攀枝花 617068)

【摘要】 目的 评价CTOP与CHOP方案治疗老年初治非霍奇金淋巴瘤的临床疗效与不良反应。方法 选取攀枝花市第二人民医院血液肿瘤科2013年1月至2015年1月收治的160例老年初治非霍奇金淋巴瘤患者,采用随机数表法将其分为观察组和对照组,每组80例。观察组患者给予CTOP (CTX+THP+VCR+Pred)方案化疗,对照组给予CHOP (CTX+ADM+VCR+Pred)方案化疗。两种方案均21 d为一个周期,所有患者均化疗4~6个周期。比较两组患者化疗结束后2个月的近期疗效、远期生存率及毒副反应。**结果** 随访至化疗结束2个月时,观察组患者的完全缓解率和客观有效率分别为73.1%和88.5%,分别与对照组的67.5%和83.1%比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组和对照组患者的1年、2年无进展生存期分别为82.9%、70.1%和78.7%、66.7%,1、2年总生存期分别为88.2%、75.0%和81.3%、69.3%,两组的无进展生存期和总生存期比较差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的心电图异常和脱发的发生率分别为17.9%和24.4%,明显低于对照组的40.0%和41.3%,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的骨髓抑制、胃肠道反应及肝肾功异常的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CTOP方案治疗老年初治非霍奇金淋巴瘤患者疗效与CHOP方案相当,但心脏毒性及脱发的发生率比CHOP方案低。

【关键词】 淋巴瘤;非霍奇金;老年;CTOP方案;CHOP方案

【中图分类号】 R733.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)03-0309-04

A comparative study of CTOP and CHOP regimen in the treatment of elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. YANG Fu-zhen, WANG Kai-yun, TIAN Zhi-ping. Department of Hematology and Oncology, the Second People's Hospital of Panzhihua, Panzhihua 617068, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical efficacy and adverse reactions of CTOP and CHOP regimen in the treatment of elderly patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** From January 2013 to January 2015 in the Second People's Hospital of Panzhihua, 160 elderly patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma were randomly divided into the observation group and the control group, with 80 cases in each group. Patients in the observation group were given CTOP regimen (CTX+THP+VCR+Pred) chemotherapy for 4-6 cycles, and the patients in the control group were given CHOP regimen (CTX+ADM+VCR+Pred) chemotherapy for 4-6 cycles, with 21 d as one cycle. The short-term efficacy, long-term survival rate and toxicity were compared between the two groups at 2 months after chemotherapy. **Results** At 2 months after chemotherapy, the complete remission rate and objective effective rate were 73.1% and 88.5% in the observation group versus 67.5% and 83.1% in the control group ($P>0.05$). The 1-, 2-year progression free survival was 82.9%, 70.1% in the observation group versus 78.7%, 66.7% in the control group ($P>0.05$), and the 1-, 2-year overall survival were 88.2%, 75.0% in the observation group versus 81.3%, 69.3% in the control group ($P>0.05$). The incidence of ECG abnormality and that of alopecia were 17.9% and 24.4% in the observation group, which were significantly lower than 40.0% and 41.3% in the control group ($P<0.05$). The two groups of patients showed no statistically significant difference in bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, and the incidence of abnormal liver and kidney function ($P>0.05$). **Conclusion** The efficacy of CTOP regimen in the treatment of elderly patients with newly diagnosed non-Hodgkin's lymphoma is similar to that of CHOP regimen, but the incidence of cardiotoxicity and alopecia is lower than that of CHOP regimen.

【Key words】 Lymphoma; Non-Hodgkin's; Elderly; CTOP regimen; CHOP regimen

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)是一种常见的恶性肿瘤,其亚型中有一半的亚型发病年龄超过50岁,CHOP方案是公认的初治NHL患者的标准化疗方案^[1],效果显著,但方案中的阿霉素(ADM)因具有潜在的毒性,且这种毒性具有剂量累积性,这就限制了其在部分患者中的应用,特别是伴有心脏病的老年患者。吡喃阿霉素(吡柔比星,THP)是一种新的蒽环类药物,研究表明其心脏毒性和脱发

等副作用较阿霉素低^[2],但其抗肿瘤活性并不比阿霉素低。我院近年来应用含THP的CTOP方案治疗老年NHL,临床疗效显著,现将结果报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取攀枝花市第二人民医院血液肿瘤科2013年1月至2015年1月收治的老年初治NHL患者160例,年龄60~82岁,平均(69.3±5.6)岁。采用随机数表法将患者均分为观察组与对照组,每组80例,观

基金项目:四川省攀枝花市科技局科研基金(编号:2013CY-S-18-15)

通讯作者:杨付珍。E-mail:renjing35@163.com

察组给予CTOP方案化疗,对照组给予CHOP方案化疗。入组标准:①所有患者符合非霍奇金淋巴瘤诊断标准,并行病理组织学及免疫分型(REAL分型)确诊;②血常规、肝肾功能及心电图正常,无化疗禁忌证;③KPS评分 ≥ 60 分。两组患者的性别、年龄、KPS评分、Ann Arbor分期、结外侵犯比例、骨髓侵犯比例、LDH水平、IPI评分、B症状、淋巴瘤类型等临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会批准,且患者签署治疗知情同意书。

表1 两组患者的临床资料比较(例)

指标	观察组(n=80)	对照组(n=80)	χ^2 值	P值
性别			1.609	0.205
男	47	39		
女	33	41		
年龄(岁)			1.006	0.316
60~70	56	50		
≥ 71	24	30		
KPS评分			1.815	0.404
≥ 90	48	54		
80	27	24		
70	5	2		
Ann Arbor分期			1.953	0.162
I/II	61	53		
III/IV	19	27		
结外侵犯			1.345	0.246
是	66	60		
否	14	20		
骨髓侵犯			0.879	0.349
是	7	4		
否	73	76		
LDH水平			1.249	0.264
正常	42	49		
升高	38	31		
IPI评分			2.506	0.474
低危(0~1分)	57	52		
中低危(2分)	15	13		
中高危(3分)	7	13		
高危(4~5分)	1	2		
B症状			0.488	0.485
有	25	21		
无	55	59		
淋巴瘤类型			2.041	0.153
B细胞性	48	39		
T细胞性	32	41		

1.2 治疗方法 观察组应用CTOP方案化疗,具体为:环磷酰胺(CTX) 750 mg/m² d1,吡柔比星(THP) 50 mg/m² d1,长春新碱(VCR) 1.4 mg/m² d1,泼尼松(Pred) 100 mg/d po d1~5。对照组应用CHOP方案化疗,具体为:CTX 750 mg/m² d1,多柔比星(ADM) 50 mg/m² d1, VCR 1.4 mg/m² d1,泼尼松 60 mg/m² po d1~5。两种方案均21 d为一个周期,所有患者均化疗4~6个周期。化疗第1天进行心电监护和血压监测,化疗期间给予

抑酸、止吐、保护心脏等对症支持治疗。每化疗两个周期复查一次影像学(CT/MR),并根据需要应用G-CSF、IL-11。两组患者均在治疗结束后第一年每3个月及第二年每4个月进行一次复查CT或MRI。

1.3 观察指标 观察两组患者的近期疗效、远期生存率及毒副反应。

1.4 疗效判定标准 化疗结束后2个月,依据UICC实体瘤疗效评价标准对患者近期疗效进行判定:①完全缓解(complete response, CR);②部分缓解(partial response, PR);③无变化(no change, NC);④进展(progressive disease, PD)。客观有效率(response rate, RR)的计算公式为:RR=(CR+PR)/可评价的总例数 $\times 100\%$ 。肿瘤大小的判定方法:在治疗结束后2个月行CT或MRI评定治疗前后的肿瘤大小。对患者的无进展生存期(progression-free survival, PFS)及总生存期(overall survival, OS)进行评价。副反应的分级依据RTOG常用毒性标准(CTC2.0版)进行判定。

1.5 统计学方法 应用SPSS18.0统计软件包进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,生存分析采用Kaplan-Meier法,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较 观察组有2例患者因主观原因未完成治疗,可评价疗效的患者78例,对照组有3例患者因不能耐受毒副反应而终止治疗,可评价疗效的患者77例。随访至治疗结束2个月时,观察组和对照组的完全缓解率和客观有效率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 两组患者的近期疗效比较[例(%)]

组别	例数	CR	PR	NC	PD	RR
观察组	78	57 (73.1)	12 (15.4)	7 (8.9)	2 (2.6)	69 (88.5)
对照组	77	52 (67.5)	12 (15.6)	8 (10.4)	5 (6.5)	64 (83.1)
χ^2 值		0.571	0.001	0.089	1.387	0.909
P值		0.450	0.973	0.766	0.239	0.340

2.2 两组患者的远期疗效比较 随访时间截止至2017年5月,所有患者随访时间均为2年,其中观察组78例可评价疗效的患者中有2例出现失访,对照组77例可评价疗效的患者有2例出现失访,随访率为97.4% (151/154)。两组患者的1年、2年无进展生存期和总生存期比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者的远期疗效比较[例(%)]

组别	例数	1年PFS	2年PFS	1年OS	2年OS
观察组	76	63 (82.9)	54 (70.1)	67 (88.2)	57 (75.0)
对照组	75	59 (78.7)	50 (66.7)	61 (81.3)	52 (69.3)
χ^2 值		0.435	0.339	1.362	0.604
P值		0.510	0.561	0.243	0.437

2.3 两组患者的毒副反应比较 两组患者的毒副反应主要表现为骨髓抑制(白细胞下降、贫血、血小

板下降)、胃肠道反应(恶心、呕吐)、肝肾功能损伤、心电图异常及脱发。其中观察组患者的心电图异常和脱发的发生率明显低于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$),而两组患者的骨髓抑制、胃肠道反应及肝肾功能损伤的发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表4。

表4 两组患者的毒副反应比较[例(%)]

组别	例数	白细胞下降	贫血	血小板下降	恶心、呕吐	肝功异常	肾功异常	心电图异常	脱发
观察组	76	55 (70.5)	27 (34.6)	31 (39.7)	57 (73.1)	16 (20.8)	13 (16.7)	14 (17.9)	19 (24.4)
对照组	75	58 (72.5)	29 (36.3)	34 (42.5)	60 (75.0)	17 (21.3)	18 (22.5)	32 (40.0)	33 (41.3)
χ^2 值		0.454	0.156	0.310	0.492	0.057	1.090	10.349	5.947
P 值		0.500	0.693	0.578	0.483	0.812	0.269	0.001	0.015

3 讨论

目前淋巴瘤流行病学资料显示,淋巴瘤患者中约有50%的患者年龄超过60岁。60岁以上人群的发病率明显高于60岁以下人群,老年人的发病率逐年增高可能与社会的老龄化有关。在WHO分类中的淋巴瘤亚型中显示,约有一半的亚型发病患者的中位年龄大于50岁,说明该病的老年患者居多^[3]。

淋巴瘤虽然是一种恶性肿瘤,但是其是潜在可治愈的肿瘤类型,临床上一直采用积极的治疗的方式^[4]。老年淋巴瘤患者与年轻淋巴瘤患者在从淋巴瘤的形态学和临床表现来看没有本质差别,但是老年人的化疗效果相对于年轻人而言更差。从侵袭性淋巴瘤中常用的IPI预后指数以及在进展期霍奇金淋巴瘤的预后分析上来看,都把年龄作为不良预后因素^[5]。老年患者作为一个特殊的群体,往往伴有各种慢性疾病,如冠心病、高血压、糖尿病,这就使得老年患者对化疗的耐受性更差。临床研究显示,为了减少化疗药物的毒副作用而降低药物剂量是不可取的^[6]。因此,如何在疗效的情况下,提高化疗药物的剂量强度,降低化疗药物的毒副作用,提高患者的耐受性,首次治疗争取达到完全缓解,然后进一步改善患者的远期生存,这是治疗成功的关键^[7-8]。

目前采用CHOP方案依旧是大部分NHL的标准治疗方案。使用阿霉素作为细胞周期非特异性药物,能够对S期及M期产生较强的作用,但作为传统的蒽环类药物,其累积心脏毒性比较明显,随着阿霉素累积剂量的增加,心脏毒性的发生率明显增高。有研究调查结果显示采用蒽环类药物化疗的607例淋巴瘤患者中,在经过平均6.3年的心脏功能监测及随访后,有患者在开始化疗的2年内就出现了蒽环类药物引起的充血性心力衰竭,其发生率为2%,随着时间的延长,5年后的发生率高达5%^[9]。因此在开始化疗的早期就尽量减少心脏毒性的发生对改善远期预后尤为重要。近年来研制的新一代蒽环类广谱抗癌药物吡喃阿霉素(pirarubicin, THP)是一种结构在ADM的4'-O'位上接上四氢吡喃基的ADM异构体,能够大大增加THP的脂溶性,迅速透过细胞膜进入癌细胞,分布于细胞体,细胞内浓度增高,然后再进入细胞核,研究表明体内抗癌活性等于或优于ADM,但心脏毒性明显降低^[10]。

多项研究发现使用THP后充血性心力衰竭的发生

率较ADM明显降低,在老年患者中应用更加安全^[11-12]。韩利杰等^[13]对CTOP方案和CHOP方案治疗NHL的疗效及心脏毒性进行研究,两组患者在临床疗效上差异无统计学意义,但是CTOP方案对心脏的毒性则明显低于CHOP方案。余延芳等^[14]比较CTOP方案与CHOP方案治疗外周T细胞淋巴瘤,结果发现两组的总有效率和完全缓解率分别为78.6%和72.7% ($P > 0.05$)、57.1%和54.5% ($P > 0.05$),3、5年总生存率分别为57.7%和46.3%、32.1%和22.1% ($P = 0.012$),CTOP组心脏毒性、脱发发生率明显低于CHOP组($P < 0.05$)。王彦艳等^[15]等研究也得出了类似的结果。本研究中观察组的心脏毒性的发生率明显低于对照组,这说明在老年淋巴瘤的治疗中THP比较安全。观察组1年和2年的PFS和OS亦高于对照组,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),这与既往研究结果有一定出入,考虑与本研究的观察时间较短有一定的关系,相信随着随访时间的延长,CTOP一定会在老年淋巴瘤的治疗中显示出更佳的生存优势。

综上所述,CTOP方案治疗老年初治非霍奇金淋巴瘤患者疗效与CHOP方案相当,但心脏毒性及脱发的发生率比CHOP方案低。随着老年淋巴瘤患者比例的增加及新的化疗药物的出现,相信会涌现出更多有关老年淋巴瘤患者研究成果,会对治疗老年淋巴瘤患者的方案产生更深的影

参考文献

- [1] Illidge T, Specht L, Yahalom J, et al. Modern radiation therapy for nodal non-hodgkin lymphoma-target definition and dose guidelines from the international lymphoma radiation oncology group [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 89(1): 49-58.
- [2] Hagemester FB, Rodriguez MA, Deitcher SR, et al. Long term results of a phase 2 study of vincristine sulfate liposome injection (Marqibo) substituted for non-liposomal vincristine in cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone with or without rituximab for patients with untreated aggressive non-Hodgkin lymphomas [J]. *Blood*, 2013, 122(21): 3033.
- [3] Ahlgrim M, Pfreundschuh M, Kreuz M, et al. The impact of Fc- γ receptor polymorphisms in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP with or without rituximab [J]. *Blood*, 2011, 118(17): 4657-4662.
- [4] 杜建伟,魏旭东.非霍奇金淋巴瘤治疗现状[J].*临床荟萃*,2015,30(10):1110-1119.
- [5] 陈晓梅,陈世洪.吉西他滨联合方案治疗复发或难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J].*检验医学与临床*,2012,9(1):36-37.

老年痴呆症患者血清中miR-132的表达及临床意义

蒋娟莉¹,喻良²,刘爱东¹,张建³

(1.成都医学院第一附属医院神经内科,四川 成都 610500;

2.四川省人民医院神经内科,四川 成都 610041;

3.成都市青白江区弥牟镇卫生院大内科,四川 成都 610300)

【摘要】 目的 探究微小RNA-132(miR-132)在老年痴呆症患者血清中的表达水平及临床意义。方法 选择我院80例老年痴呆症患者进行研究,其中阿尔茨海默病(AD)组37例,轻度认知功能障碍(MCI)组43例,另选取同期在我院正常体检者48例作为对照组,实时荧光定量聚合酶链反应法(RT-PCR)测定血清中miR-132水平,比较三组间临床指标以及血清中同型半胱氨酸(Hcy)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、脂联素(ANP)水平、miR-132水平。**结果** 三组受检者在教育程度、血清LDL-C水平、Hcy、ANP、MMSE评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AD组患者的血清LDL-C水平、Hcy水平高于对照组与MCI组,MCI组血清LDL-C水平、Hcy水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AD组患者的血清ANP水平、精神状态评分(MMSE)低于对照组和MCI组,MCI组血清ANP水平、MMSE评分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。AD组血清miR-132水平低于对照组、MCI组,MCI组miR-132水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。直线相关性分析显示血清miR-132水平与血清Hcy水平呈负相关($r=-0.586, P=0.034$),血清miR-132水平与ANP水平、MMSE评分呈正相关($r=0.562, P=0.041; r=0.624, P=0.023$)。**结论** miR-132可能参与老年痴呆症的发病过程,可作为老年痴呆症诊断和治疗的血清指标。

【关键词】 老年痴呆;微小RNA-132;同型半胱氨酸;实时荧光定量聚合酶链反应;临床意义

【中图分类号】 R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)03-0312-04

MiR-132 expression in serum of senile patients with dementia and its clinical significance. JIANG Juan-li¹, YU Liang², LIU Ai-dong¹, ZHANG Jian³. 1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical College, Chengdu 610500, Sichuan, CHINA; 2. Department of Neurology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, CHINA; 3. Department of Internal Medicine, Chengdu Qingbaijiang District Mi Mou Town Health Center, Chengdu 610300, Sichuan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the expression of miR-132 in senile dementia patients and its clinical significance. **Methods** Eighty patients with senile dementia in our hospital were selected for the study, including 37 patients of Alzheimer disease (AD group) and 43 patients of mild cognitive impairment (MCI group). Another 48 cases of normal physical examination in our hospital were selected as control group. MiR-132 levels in serum were determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). The serum homocysteine (Hcy), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein (HDL-C) and low density lipoprotein (LDL-C), adiponectin (ANP) and

通讯作者:蒋娟莉。E-mail:jiangjuanlis@163.com

[6] Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri AJ, et al. Mantle cell lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(1): 78-101.

[7] 闫铁鹏. 吡柔比星为主联合化疗方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤[J]. 中国临床实用医学, 2012, 4(2): 151-152.

[8] 刘悦. 吡柔比星为主联合化疗治疗老年非霍奇金淋巴瘤的临床效果观察[J]. 中国实用医药, 2016, 11(32): 153-154.

[9] Strobbe L, Van der Schans SA, Heijker S, et al. Evaluation of a panel of expert pathologists:review of the diagnosis and histological classification of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in a population-based cancer registry [J]. Leuk Lymphoma, 2014, 55(5): 1018-1022.

[10] Deng Z, Yan F, Jin Q, et al. Reversal of multidrug resistance phenotype in human breast cancer cells using doxorubicin-liposome-microbubble complexes assisted by ultrasound [J]. J Control Release, 2014, 174(4): 109-116.

[11] 巩箫音, 庄军, 陈亮. 吡柔比星、多柔比星治疗非霍奇金淋巴瘤疗效的超声检查对比研究[J]. 医学信息, 2012, 25(12): 127-128.

[12] 王羽. CTOP与CHOP方案治疗老年非霍奇金淋巴瘤的对比分析[J]. 中国实用医药, 2013, 8(15): 76-77.

[13] 韩利杰, 赵晓武, 董秀娟, 等. CTOP与CHOP治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及心脏毒性临床观察[J]. 临床荟萃, 2011, 26(3): 208-211.

[14] 余延芳, 方志坚, 田小园, 等. CTOP和CHOP方案治疗外周T细胞淋巴瘤的临床随访分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2011, 18(4): 356-368.

[15] 王彦艳, 张晋林, 王椿, 等. CTOP与CHOP方案治疗初治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者疗效分析——一项前瞻、开放、随机、多中心临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2010, 31(10): 649-653.

(收稿日期:2017-07-16)