

利妥昔单抗联合 CHOP 与单用 CHOP 方案治疗 初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效及安全性对比*

陈艳欣¹ 郑晓云¹ 刘庭波¹ 郑静¹ 郑志宏¹ 胡建达¹

【摘要】 目的:探讨使用利妥昔单抗联合 CHOP 或单用 CHOP 方案化疗治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)的疗效及安全性。**方法:**回顾性分析 144 例初治 DLBCL 患者的临床资料,分为利妥昔单抗联合化疗(R-CHOP 组,99 例)和单用化疗(CHOP 组,45 例),至少化疗 4 个疗程,中位随访 25(2~74)个月,比较 2 组疗效及不良反应。**结果:**99 例 R-CHOP 组中,66 例(66.7%)达完全缓解(CR),23 例(23.2%)达部分缓解(PR),1 例(1.0%)疾病稳定(SD),9 例(9.1%)疾病进展(PD),总有效率(ORR)为 89.9%,3 年总生存(OS)、无进展生存(PFS)率分别为 82.1%和 69.6%。45 例 CHOP 组中,22 例(48.9%)达 CR,18 例(40.0%)达 PR,5 例(11.1%)PD,ORR 为 88.9%,3 年 OS、PFS 率分别为 60.7%和 57.9%。R-CHOP 组较 CHOP 组 CR 率显著增高($P=0.043$),OS 和 PFS 显著延长(P 值分别为 0.041、0.046)。年龄 ≤ 60 岁的 R-CHOP 组较 CHOP 组 CR 率及 OS、PFS 率显著提高(P 值分别为 0.014、0.004、0.007)。非生发中心型的 R-CHOP 组 CR 率较 CHOP 组显著增高($P=0.012$)。生发中心型的 R-CHOP 组较 CHOP 组 OS、PFS 显著延长(P 值分别为 0.025、0.004)。不良反应主要为骨髓抑制和胃肠道反应,2 组不良反应相似。**结论:**利妥昔单抗联合 CHOP 化疗较单用 CHOP 化疗可以明显提高初治 DLBCL 的缓解率并延长生存期,且安全性好。

【关键词】 淋巴瘤,大 B 细胞,弥漫性;利妥昔单抗;化疗;疗效

doi:10.13201/j.issn.1004-2806.2015.09.007

【中图分类号】 R733.4 **【文献标志码】** A

Comparison of the efficacy and safety of rituximab plus CHOP and CHOP alone regimens in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

CHEN Yanxin ZHENG Xiaoyun LIU Tingbo
ZHENG Jing ZHENG Zhihong HU Jianda

(Department of Hematology, Fujian Medical University Union Hospital, Fujian Institute of Hematology, State and Fujian Province Key Clinical Department, Fuzhou, 350001, China)

Corresponding author: HU Jianda, E-mail: jdhu@medmail.com.cn

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of rituximab plus CHOP and CHOP alone regimens in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Method:** A total of 144 patients with newly diagnosed DLBCL were retrospectively studied. Ninety-nine cases were treated with rituximab plus chemotherapy (R-CHOP group) and 45 cases with chemotherapy alone (CHOP group) regimen for at least four cycles, with a median follow-up for 25 (2 to 74) months. The efficacy and adverse effects between two groups were compared. **Result:** Among 99 patients with rituximab plus CHOP chemotherapy, 66 (66.7%) achieved complete remission (CR), 23 (23.2%) achieved partial remission (PR), 1 (1.0%) had stable disease (SD), 9 (9.1%) had progressive disease (PD), with 89.9% overall response rates (ORR). Overall survival (OS) and progression free survival (PFS) at 3 years were 82.1% and 69.6%. Among 45 patients in CHOP group, 22 (48.9%) achieved CR, 18 (40.0%) achieved PR, 5 (11.1%) had PD; ORR were 88.9%, OS and PFS at 3 years were 60.7% and 57.9%. Patients in R-CHOP group showed superior CR rates, OS and PFS ($P=0.043, 0.041, 0.046$, respectively). Patients at 60 years of age or younger treated with R-CHOP regimen displayed a significant better CR rates, OS and PFS ($P=0.014, 0.004, 0.007$, respectively) than CHOP therapy. After R-CHOP treatment, CR rates were improved for patients with non-GCB type ($P=0.012$) and OS, PFS were improved for patients with GCB type ($P=0.025, 0.004$, respectively). Common adverse events were myelosuppression and gastrointestinal reaction. Adverse effects were similar between two groups. **Conclusion:** The treatment of rituximab plus CHOP lead to higher CR

* 基金项目:卫生行业科研专项(No:201202017,重大血液病诊断规范化和治疗策略优化的研究)

¹ 福建医科大学附属协和医院血液科,福建省血液病研究所,国家及福建省临床重点专科(福州,350001)

通信作者:胡建达, E-mail: jdhu@medmail.com.cn

rates and longer survival than CHOP alone regimen with well safety in patients with newly diagnosed DLBCL.

Key words diffuse large B-cell lymphoma; rituximab; chemotherapy; efficacy

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤(NHL)亚型,占欧美成人 NHL 的 31%~34%,在亚洲>40%。DLBCL 异质性、侵袭性高,对化疗效果好,部分患者通过恰当的治疗可望治愈。CHOP 方案曾是 DLBCL 的一线治疗方案,治愈率为 30%~35%,5 年总生存率为 30%~40%。1997 年抗 CD20 单抗利妥昔单抗(rituximab,R)被美国 FDA 批准用于治疗 NHL,利妥昔单抗的加入对 DLBCL 显示出更好的疗效,完全缓解(CR)率为 70%~80%,5 年总生存率为 50%~60%。目前 R-CHOP 是国内外 DLBCL 指南推荐的一线治疗方案,本文回顾性对比分析我院使用 R-CHOP 及 CHOP 方案治疗初治 DLBCL 患者的情况,探讨利妥昔单抗联合化疗治疗 DLBCL 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 资料

选取 2008-01-01—2012-12-31 福建医科大学附属协和医院收治的 DLBCL 患者 144 例,男 76 例,女 68 例,中位年龄 53(18~85)岁。纳入标准:符合 DLBCL 诊断标准^[1];初治 DLBCL;性别不限,年龄≥14 岁;CD20 阳性;预计生存期至少 3 个月,ECOG 评分≤2;签署化疗同意书,至少化疗 4 个疗程。排除标准:难治、复发 DLBCL;合并严重脏器功能不全、其他恶性肿瘤、妊娠或哺乳期妇女。据 Ann Arbor-costwald 分期行临床分期分组。据 NCCN 指南,>60 岁根据国际预后指数评分(IPI)、≤60 岁根据年龄调整的国际预后指数评分(aaIPI)确定危险度分层。病理分型根据 Han's 分型分为生发中心(GCB)和非生发中心(non-GCB)型。

1.2 治疗方法

R-CHOP 组(99 例):利妥昔单抗(R)375 mg/m²,静脉滴注,d1;环磷酰胺(CTX)750 mg/m²,静脉滴注,d1 或 d2;长春新碱(VCR)1.4 mg/m²(最多 2 mg)或长春地辛(VDS)4 mg/次,静脉推注,d1 或 d2;阿霉素(ADM)50 mg/m²或表阿霉素(EPI)70~80 mg/m²,静脉滴注,d1 或 d2;泼尼松(Pred)60 mg/m²,d1~5 或 d2~6。

CHOP 组(45 例):不使用 R,余 CTX、VCR/VDS、ADM/EPI、Pred 用法同上。

每例患者至少接受 4 个疗程化疗,每 3 周为一个疗程。利妥昔单抗使用前常规预用抗组胺药及糖皮质激素预防过敏。若患者在治疗中出现粒细胞缺乏或局部感染症状,给予粒细胞集落刺激因子或抗感染治疗,若粒细胞减少持续到下次疗程,则酌情延迟化疗至血常规恢复。

1.3 疗效及不良反应评价

定期行 B 超、胸腹部 CT 或 PET/CT 等监测病灶大小判定疗效,据 NHL 国际疗效评价标准评价近期疗效^[2]。分为 CR,部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。以 CR+PR 率计算总有效率(ORR)。化疗过程中详细记录分析患者临床反应,定期监测血常规、肝肾功能,不良反应评价据 WHO 抗癌药物常见毒副反应分级标准。通过住院病历资料和电话随访,计算总生存期(OS),无进展生存期(PFS)。中位随访 25(2~74)个月,末次随访时间 2014 年 2 月 28 日。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。率的检验采用 χ^2 检验;等级计数资料采用 Wilcoxon 检验;Kaplan-Meier 法进行单因素生存分析;Log-Rank 法进行组间生存率显著性检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床资料比较

R-CHOP 组和 CHOP 组各有 79、36 例检测 CD10、BCL-6、MUM1;各有 74、31 例检测 Ki-67 阳性率。2 组在性别、年龄、疾病分期、B 症状等方面均差异无统计学意义($P>0.05$),仅 LDH 差异有统计学意义($P=0.047$),具有一定可比性。

2.2 2 组疗效比较

2.2.1 组间分析 R-CHOP 组的 CR 率较 CHOP 组显著增高($P=0.043$),ORR 差异无统计学意义($P=0.070$),见表 1。R-CHOP 组和 CHOP 组各有 8 例、5 例失访,失访患者以末次出院日期为截尾日期。R-CHOP 组未达中位 OS、PFS 时间,3 年 OS、PFS 率分别为 82.1%和 69.6%。CHOP 组中位 OS、PFS 时间分别为 50(3~73)、49(3~73)个月,3 年 OS、PFS 率为 60.7%和 57.9%。R-CHOP 组的 OS、PFS 较 CHOP 组显著延长(P 值分别为 0.041、0.046),见图 1。

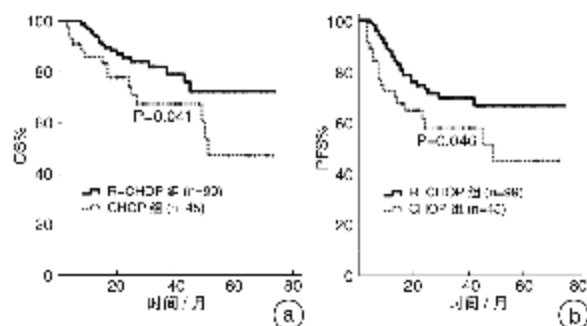
表 1 2 组疗效比较

组别	CR	PR	SD	PD	ORR
CHOP 组 (45 例)	22 (48.9)	18 (40.0)	0	5 (11.1)	40 (88.9)
R-CHOP 组 (99 例)	66 (66.7) ¹⁾	23 (23.2)	1 (1.0)	9 (9.1)	89 (89.9)

与 CHOP 组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。

2.2.2 亚组分析 根据预后相关因素,对 2 组患者在不同年龄、危险度分层、病理分型、Ki-67 阳性

率的 CR 率、OS 及 PFS 分层分析疗效。年龄 ≤ 60 岁的 R-CHOP 组患者较 CHOP 组有更高的 CR 率 ($P=0.014$), OS、PFS 时间显著延长 (P 值分别为 0.004、0.007)。non-GCB 型患者使用 R-CHOP 方案治疗的 CR 率较 CHOP 组显著升高 ($P=0.012$)。GCB 型患者使用 R-CHOP 方案的 OS、PFS 较 CHOP 组显著延长 (P 值分别为 0.025、0.004)。详见表 2。



a: OS 曲线; b: PFS 曲线。

图 1 2 组 OS 曲线和 PFS 曲线分析

2.3 不良反应

R-CHOP 组中有 12 例 (12.1%) 在首次输注利妥昔单抗时出现胸闷、畏冷、寒战等输注综合征, 给予对症处理后症状消失, 再次输注时均无明显不适。常见不良反应为血液学和胃肠道反应。R-CHOP 组和 CHOP 组分别有 23.2% 和 22.2% 出现骨髓抑制, 差异无统计学意义 ($P=0.826$), 经输血、输注细胞因子等处理后均恢复。R-CHOP 组和 CHOP 组的非血液学反应主要为胃肠道反应 (5.1% : 8.8%)、肝毒性 (3.0% : 2.2%)、感觉异常 (2.0% : 2.2%), 差异无统计学意义 ($P=0.784$), 在对症治疗后大部分症状可改善, 未

严重影响化疗。

3 讨论

CHOP 方案对 DLBCL 的治愈率仅 30% ~ 35%, 存在部分患者治疗无效或复发的情况。随着分子靶向药物研究的进展, 利妥昔单抗靶向联合化疗为 DLBCL 的治疗打开了新局面。95% 的 B 细胞型 NHL 细胞表达 CD20。利妥昔单抗是由人 IgG1-6 恒定区与小鼠 IgG 可变区嵌合而成的免疫球蛋白, 与 CD20 抗原特异性结合, 通过 ADCC 等效应破坏 B 细胞型 NHL, 在体外可诱导 B 细胞型 NHL 细胞凋亡、提高细胞毒药物敏感性。

LNH98.5^[3]、GELA 试验肯定 R-CHOP 可提高老年 DLBCL 患者的 CR 率, 并延长 OS、PFS; MInT 试验^[4]证实利妥昔单抗具有延长无病生存期 (EFS) 的作用。本研究 R-CHOP 组较 CHOP 组具有更高的 CR 率 (66.7% : 48.9%, $P=0.043$), 3 年 OS 率 (82.1% : 60.7%, $P=0.041$)、3 年 PFS 率 (69.6% : 57.9%, $P=0.046$) 与文献报道的利妥昔单抗联合化疗的优势相符^[3-6]。本研究中 CR 率较国外 LNH98.5 等试验偏低, 可能因为临床试验的患者均规则化疗 8 个标准疗程、年轻人的 IPI 评分较低 (0~1 分); 而本研究中患者 IPI 评分为 0~4 分, 化疗疗程数相对少 (4~8 个), 部分患者未规则按时化疗等造成差异。

年龄 ≤ 60 岁的患者使用利妥昔单抗在 CR 率、OS、PFS 方面有显著优势, 符合 MInT 试验^[4]得到的结果。对本文年龄 >60 岁的患者, 文献报道的利妥昔单抗联合化疗的疗效优势未得到证实, 可能因为老年人器官功能衰退, 对化疗耐受程度差等使疗效差异大, 且本研究老年患者例数少, 对统计分析可能造成偏移, 有待扩大样本含量完善数据再行探讨。IPI 评分在免疫化疗时代的预后评估中仍具

表 2 不同分层因素间的 R-CHOP 组和 CHOP 组 CR 率及 OS、PFS 比较

分层因素	CHOP 组 (45 例)				R-CHOP 组 (99 例)			
	达 CR /例 (%)	未达 CR /例	3 年 OS 率/%	3 年 PFS 率/%	达 CR /例 (%)	未达 CR /例	3 年 OS 率/%	3 年 PFS 率/%
年龄								
≤ 60 岁	15 (46.9)	17	65.6	52.4	47 (72.3) ¹⁾	18	82.7 ¹⁾	73.1 ¹⁾
>60 岁	7 (53.8)	6	71.4	69.2	19 (55.9)	15	62.6	61.6
危险度分层								
低危/低中危组	17 (60.7)	11	78.0	66.6	46 (75.4)	15	98.3	90.1
高中危/高危组	5 (29.4)	12	48.4	44.9	20 (52.6)	18	86.8	61.2
病理分型								
GCB 型	6 (50.0)	6	60.0	41.7	21 (61.8)	13	81.1 ¹⁾	77.0 ¹⁾
non-GCB 型	9 (37.5)	15	35.4	68.5	31 (68.9) ¹⁾	14	75.6	60.5
Ki-67 阳性率								
$\leq 80\%$	8 (44.4)	10	71.3	64.5	29 (63.0)	17	87.0	73.9
$>80\%$	5 (38.5)	8	62.9	51.3	21 (75.0)	7	61.9	62.2

与 CHOP 组比较, ¹⁾ $P<0.05$ 。

有指导意义。Ziepert 等^[7]对 MInT(aaIPI 评分)、RICOVER(IPI 评分)^[8]等试验分析发现,在不同 IPI 分值中 R-CHOP 较 CHOP 均具有更长的 OS、PFS、EFS。本文在各危险度分层中,2 组的 CR 率、OS 及 PFS 差异无统计学意义,但高中危/高危组的 PFS 接近显著性差异($P=0.059$)。可能由于低危/低中危组患者的危险度较低,预后相对好而使 2 组预后差异小。随着免疫分子生物学的发展,免疫标志等也成为指导预后的工具,Hans 等(2004)指出 GCB 型较 non-GCB 型有更好预后,本研究中 GCB 型 R-CHOP 组患者具有更长的 OS 和 PFS。Ki-67 阳性率表示处于分裂期的细胞比例,高阳性率或低阳性率均有与预后不良呈正相关的报道^[9-10]。本文中无论是高或低 Ki-67 阳性率组使用 2 种方案在 CR 率及 OS、PFS 方面均差异无统计学意义,关于 Ki-67 的预后意义有待更多研究。

本研究中 R-CHOP 与 CHOP 方案在不良反应上差异无统计学意义,输注相关不良反应均在对症处理后消失,再次应用时未见明显不适,表明 R-CHOP 使用的安全性良好。

综上,本研究证实利妥昔单抗联合化疗较单用化疗治疗初治 DLBCL 具有更好的 CR 率、OS 和 PFS,特别是对于年轻患者,同时可以提高 non-GCB 型患者的 CR 率及延长 GCB 型患者的 OS 和 PFS。利妥昔单抗联合化疗提高疗效并不增加不良反应,是疗效可靠、安全性好的 DLBCL 一线治疗方案。

参考文献

- [1] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京:科学出版社,2007:131—132.
- [2] Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. International harmonization project on lymphoma: revised response criteria for malignant lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 579—586.
- [3] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Grouped Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. Blood, 2010, 116: 2040—2045.
- [4] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group[J]. Lancet Oncol, 2006, 7: 379—391.
- [5] 夏忠军,王风华,黄慧强,等. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效观察[J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(4): 273—275.
- [6] 程志祥,邹善华,李军民,等. 评价 R-CHOP 方案对初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的有效性、安全性及预后的影响: 一项回顾性多中心长期随访研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(4): 257—260.
- [7] Ziepert M, Hasenclever D, Kuhnt E, et al. Standard International prognostic index remains a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. J Clin Oncol, 2010, 28: 2373—2380.
- [8] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60)[J]. Lancet Oncol, 2008, 9: 105—116.
- [9] 周颖,赵瑜,薄剑,等. Ki-67 在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的表达及临床意义[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(5): 1162—1166.
- [10] Hasselblom S, Ridell B, Sigurdardottir M, et al. Low rather than high Ki-67 protein expression is an adverse prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma[J]. Leuk Lymphoma, 2008, 49: 1501—1509.

(收稿日期:2015-02-26)