

非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失败后利用妥昔单抗联合化疗的临床效果研究

Clinical Effect of Rituximab Combined with Chemotherapy in the Treatment for Non-Hodgkin's Lymphoma After Failure with CHOP // WANG Lei, SUN Ming-ling, LIU Ying, et al.

王 蕾, 孙明玲, 刘 颖, 王新有, 郭新红
(新疆医科大学第一附属医院, 新疆血液病研究所, 新疆 乌鲁木齐 830054)

摘 要: [目的] 探讨非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失败后采用利妥昔单抗联合化疗的临床效果。[方法] 选取 CHOP 方案治疗失败的非霍奇金淋巴瘤患者 78 例, 随机分为观察组和对照组, 每组患者 39 例。对照组患者改用二线 ICE 方案治疗, 第 1~3 天静脉注射依托泊苷 (VP-16) 100mg/m², 第 2 天静脉注射异环磷酰胺 (IFO) 5g/m² 和卡铂 (CBP) 按曲线下面积 (AUC)=5, max=800mg, 每隔 3 周重复上述疗程。观察组给予利妥昔单抗联合化疗, 第 1 天静脉注射利妥昔单抗 375mg/m², 第 2 天静脉注射环磷酰胺 600mg/m²、表阿霉素 70mg/m² 和长春新碱 1.4mg/m², 第 1~5 天口服强的松 40mg/m², 每隔 3 周重复上述疗程, 两组均给予 6 个疗程, 对比治疗后安全性以及临床疗效。[结果] 观察组治疗后总有效率 92.32%, 明显高于对照组 (66.67%), 两组比较有显著统计学差异 ($\chi^2=7.86, P<0.01$); 观察组治疗后生存时间超过 30 个月患者占 82.05%, 对照组仅为 43.59%, 两组比较有显著统计学差异 ($\chi^2=7.99, P<0.01$); 观察组不良反应 I 级程度 4 例, II 级 2 例, III 和 IV 级均为 0 例, 对照组 I 级程度 9 例, II 级 16 例, III 和 IV 级分别为 7 例和 8 例, 两组比较有统计学差异 ($Z=2.23, P<0.05$)。[结论] 非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失败后采用利妥昔单抗联合化疗能够有效提高患者生存率, 在提高临床疗效的同时不良反应发生率明显减少。
关键词: 非霍奇金淋巴瘤; CHOP 方案; 利妥昔单抗
中图分类号: R733 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2016)02-0158-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.02.B017

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL) 是一种淋巴造血系统的恶性肿瘤, 占所有淋巴瘤的 90%^[1]。其发病率以每年 3% 的速度增长, 在所有癌症中增长速度最快^[2]。传统的 CHOP 方案一直作为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤治疗标准。作为临床的标准治疗方案, 但其治疗后完全缓解率尚不足 50%^[3]。近年来临床在 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤失败后, 常采用二线化疗方案, 如 ICE 方案、DHAP 方案, 并取得一定的临床效果, 同时明显提高了患者的生存率, 但治疗后血液学毒性及感染明显升高。随着医疗水平提高, 利妥昔单抗作为一种淋巴瘤抗体靶向治疗药物, 开启了淋巴瘤抗体靶向治疗的新时代。本研究主要对非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失败后采用利妥昔单抗联合化疗的安全性及临床效果进行分析。

通讯作者: 郭新红, 主任医师, 硕士; 新疆医科大学第一附属医院血液病中心, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市鲤鱼山南路 137 号 (830054); E-mail: guoxinhong222@sina.cn
收稿日期: 2015-11-05; **修回日期:** 2015-12-23

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取我院 2009 年 2 月至 2012 年 2 月收治采用 CHOP 方案治疗后失败的非霍奇金淋巴瘤患者 78 例 (Table 1), 随机分为观察组和对照组, 其中男性 40 例, 女性 38 例, 年龄 27~68 岁, 平均 (56.22±5.35) 岁。CHOP 治疗后病情未控制反而进展患者 13 例、3 个疗程后肿块缩小 <50% 患者 38 例、治疗后 6 个月内复发患者 27 例。纳入标准: ①非霍奇金淋巴瘤均由病理及免疫组织化学确诊^[4]; ②接受过 CHOP 方案治疗后无缓解或复发者; ③预计生存期超过 6 个月者; ④同意并签署知情同意书者。排除标准: ①霍奇金淋巴瘤者; ②伴有严重脏器功能不全者; ③精神异常者; ④伴有严重其他恶性肿瘤者; ⑤依从性差者。

Table 1 Comparison of the basic clinical features

Characteristics	Observation group (n=39)	Control group (n=39)	χ^2/t	P
Gender (male/female)	21/18	19/20	0.21	0.65
Age (years)	55.98±6.23	57.02±7.12	0.48	0.69
Ann arbor				
I ~ II	12	11		
III	18	20	0.21	0.90
IV	9	8		
Mass (≥10cm)				
Yes	13	14	0.06	0.81
No	26	25		

1.2 方 法

所有符合条件的患者入组后分别进行不同治疗, 其中对照组患者给予改用二线 ICE 方案治疗, 第 1~3 天静脉注射依托泊苷 (VP-16) 100mg/m², 第 2 天静脉注射异环磷酰胺 (IFO) 5g/m² 和卡铂 (CBP) 按曲线下面积 (AUC)=5, max=800mg, 每隔 3 周重复上述疗程。观察组给予利妥昔单抗联合化疗, 第 1 天静脉注射利妥昔单抗 375mg/m², 第 2、9 天静脉注射环磷酰胺 600mg/m²、表阿霉素 25mg/m² 和长春新碱 1.4mg/m², 第 1~14

天口服强的松 40mg/m²,每隔 3 周重复上述疗程,两组均给予 6 个疗程。其中依托泊苷(齐鲁制药有限公司生产,批号:国药准字 H37023183,规格:5ml/0.1g);异环磷酰胺(齐鲁制药有限公司生产,批号:国药准字 H20093079,规格:1.0g);卡铂(齐鲁制药有限公司生产,批号:国药准字 H20020181,10ml/50mg);利妥昔单抗(瑞士罗氏制药生产,批号:S20020057,规格:500mg/500ml),异环磷酰胺(江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批号:05012221,规格:每支 1g),长春新碱(浙江海正药业股份有限公司生产,批号:021006,规格:每支 1mg),表阿霉素(辉瑞制药(无锡)有限公司生产,批号:国药准字 X20000496,规格:10mg),强的松(浙江仙琚制药股份有限公司生产,批号:030605,规格:每片 5mg)。所有患者治疗期间监测血象、肝肾指标以及生命体征,随时采取各种对症治疗。

1.3 评价指标

①疗效评价:参考非霍奇金淋巴瘤国际疗效判断标准^[5]。完全缓解(CR):无可触及的淋巴结或活检或细针穿刺阴性,扫描可见的淋巴结直径≤1.5cm,骨髓形态学或组织学检查正常,至少稳定 28d;部分缓解(PR):全部可测的病灶较原先缩小 50%以上;稳定(SD):病灶增大不超过 25%或缩小不超过 50%;进展(PD):全部可测量病灶较原先增大 25%以上,或出现新的病灶,总有效率=(CR+PR)/总例数×100%。

②不良反应:参照 WHO 抗癌药物毒性作用的分级标准评定其血液学毒性,分 I~IV 级^[6]。

③生存期:所有患者随访截止至 2015 年 2 月,3~6 个月随访 1 次,随访过程中体格检查以血液检查以及影像学检查综合评价患者病情,分析统计疾病无进展生存期(PFS)及总生存期(OS)。PFS:指开始治疗至下列任何事件的时间,包括 PD、复发、采用新的抗淋巴瘤治疗或任何原因死亡。OS:指从疾病确诊开始至因任何原因死亡或未次随访的时间。

1.4 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件包进行资料的统计分析,对于资料符合正态分布的定性资料,统计方法采用 χ^2 检验;对于定量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用方差分析或者两独立样本 t 检验;对于资料不符合正态分布或等级资料,采用非参数秩和检验;生存率分析统计采用 Kaplan-Meier 法, $P < 0.05$ 为有统计学差异。

2 结果

2.1 疗效比较

对比两组治疗后疗效,结果提示观察组治疗后总有效率

92.32%,明显高于对照组(66.67%),经统计学分析,有显著性统计学差异($P < 0.01$)(Table 2)。

2.2 生存期比较

两组进行随访后,对比生存率,结果提示观察组生存率明显高于对照组,有显著统计学差异($P < 0.01$)(Table 3, Figure 1)。

2.3 不良反应

两组不良反应比较,其中观察组不良反应 I 级程度 4 例,II 级 2 例,III 和 IV 级均为 0 例,对照组 I 级程度 9 例,II 级 16 例,III 和 IV 级分别为 7 例和 8 例,两组比较有统计学意义($Z = 2.23, P < 0.05$)(Table 4)。

3 讨论

NHL 是全球发病率最高的恶性血液病,也是我国发病率最高的恶性肿瘤之一,其死亡率为 1.5/10 万^[7]。传统的 CHOP

Table 2 Comparison of the efficacy of the two group [N (%)]

Groups	N	CR	PR	SD	PD	Total effective rate
Observation group	39	13(33.34)	23(58.98)	2(5.12)	1(2.56)	36(92.32)
Control group	39	10(25.64)	16(41.03)	4(10.26)	9(23.07)	26(66.67)

Note: compared with control group, $\chi^2 = 7.86, P < 0.01$.

Table 3 Survival comparison between the two groups [N (%)]

Groups	N	6 months	12 months	18 months	24 months	30 months
Observation group	39	39(100.00)	31(82.05)	31(82.05)	31(82.05)	31(82.05)
Control group	39	33(84.62)	27(69.23)	17(43.59)	17(43.59)	17(43.59)

Note: compared with control group, $\chi^2 = 7.99, P < 0.01$.

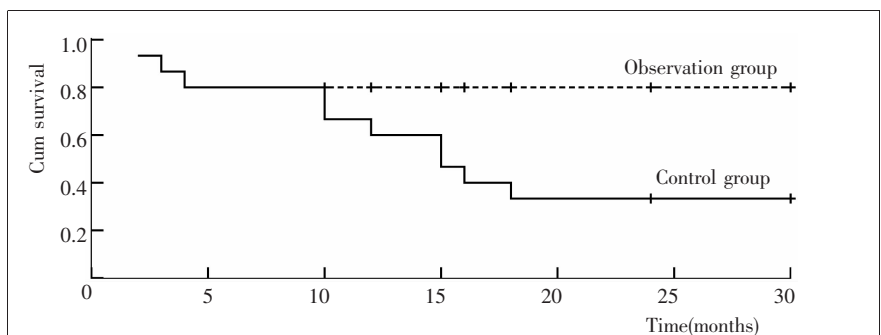


Figure 1 Survival curves of the two groups

Table 4 Comparison of hematology toxicity grade between the two groups

Groups	Level	Blood platelet	Leukocyte	Hemoglobin
Observation group	I	0	2	2
	II	1	1	0
	III	0	0	0
	IV	0	1	0
Control group	I	2	5	2
	II	1	13	2
	III	1	5	1
	IV	2	4	2

一直作为治疗 NHL 的标准一线化疗方案,但临床上效果并不理想,因此一些学者近年来希望通过采用二线化疗方案进行治疗,以此提高治疗效果。陈施婧等^[8]研究发现二线化疗方案中 ICE 化疗方案治疗后能够有效改善病情。利妥昔单抗被美国食品和药物管理局(FDA)批准用于临床,近十余年才逐渐被应用。本研究主要通过分析对非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失效后分别采用 ICE 化疗方案和利妥昔单抗联合化疗进行干预,对比两种方案在治疗 NHL 的优缺点。

研究初步对两组临床效果进行对比,其中观察组完全缓解 13 例,部分缓解 23 例,稳定 2 例,进展 1 例,总有效率为 92.32%。对照组完全缓解 10 例,部分缓解 16 例,稳定 4 例,进展 9 例,总有效率为 66.67%,说明观察组治疗后临床效果明显高于对照组。李旻等^[3]对 R-CHOP 和 CHOP 治疗方案进行了 Meta 分析,结果显示 R-CHOP 方案化疗较单一 CHOP 方案能提高 NHL 的总有效率。张燕萍等^[9]发现利妥昔单抗联合改良 CHOP 方案治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤临床的疗效确切,可显著延长患者的疾病缓解时间。均证实利妥昔单抗联合 CHOP 化疗能够取得更好的临床效果。化疗后生存时间延长一直是研究的主要热点,传统的 CHOP 治疗后患者 3 年的生存率不超过一半。本研究结果发现观察组治疗后生存时间超过 30 个月患者占 82.05%,对照组仅为 43.59%,说明观察组能够更好地提高患者的生存率。黄强等^[10]通过增强 CHOP 药物剂量治疗 NHL,结果发现患者 3 年生存率提高到 77.9%。分析结果不一致可能有两个原因,其一是本研究时间和随访时间偏短,其二是本研究样本量过小,需要加大样本量以及随访时间进一步证实研究结果。化疗一直存在不良事件。姜莉等^[11]采用多种化疗方案治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤结果发现血液学毒性、感染发生率均 ICE 组最高。本研究进一步对血液学毒性等级分析,结果发现观察组不良反应 I 级 4 例,II 级 2 例,III 和 IV 级均为 0 例,对照组 I 级程度 9 例,II 级 16 例,III 和 IV 级分别为 7 例和 8 例,说明观察组治疗期间血液学毒性不良反应发生率明显低于对照组。

总之,非霍奇金淋巴瘤 CHOP 方案失效后可通过采用利妥昔单抗联合化疗进行补救,本研究需要进一步扩大样本量进行前瞻性随机大型临床研究探讨利妥昔单抗联合化疗对非霍奇金淋巴瘤患者长期的临床效果以及生存时间影响。

参考文献:

- [1] Sun YK, Liu GE, Li YP. The Meta analysis of chemotherapy combination with rituximab in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2013, 13 (6): 700-708.[孙艳坤, 刘国恩, 李幼平. 化疗与利妥昔单抗联用治疗非霍奇金淋巴瘤的药物经济学系统评价 [J]. 中国循证医学杂志, 2013, 13(6): 700-708.]
- [2] Marcucci F, Mele A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities [J]. Blood, 2011, 117 (6): 1792-1798.
- [3] Li Y, Liu ZG, Hao LC, et al. Meta analysis of China's non-Hodgkin's lymphoma patients with rituximab in combination with CHOP chemotherapy efficacy and safety [J]. Evidence-Based Medicine, 2011, 11(2): 112-115.[李旻, 刘卓刚, 郝良纯, 等. 中国非霍奇金淋巴瘤患者行利妥昔单抗联合 CHOP 方案化疗疗效与安全性的 Meta 分析 [J]. 循证医学, 2011, 11(2): 112-115.]
- [4] Blood disease diagnosis and treatment standards [M]. Version 3. Beijing: Science and Technology Press, 2007. 220-224.[血液病诊断及疗效标准 [M]. 第 3 版. 北京: 科学技术出版社, 2007. 220-224.]
- [5] Wennekes L, Ottevanger PB, Raemaekers JM, et al. Development and measurement of guideline-based indicators for patients with non-Hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(2): 1436-1444.
- [6] Zhou JC. Practical oncology [M]. Beijing: People's Health Press, 2003. 29-47.[周际昌. 实用肿瘤内科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003. 29-47.]
- [7] Li Q, Ma AX. Meta-analysis of efficacy of rituximab combined chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma [J]. Chinese Journal of Drug Evaluation, 2014, 31 (3): 159-164.[李倩, 马爱霞. 利妥昔单抗联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤疗效的 Meta 分析 [J]. 中国药物评价, 2014, 31(3): 159-164.]
- [8] Chen SJ, Zhu Y, Lei F, et al. (R)-CHOP program average weekly dose of epirubicin strength of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma patient outcomes [J]. Journal of Nanjing Medical University, 2015, 35(4): 529-533.[陈施婧, 朱彦, 雷芳, 等. (R)-CHOP 方案中表阿霉素平均每周剂量强度影响初诊弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的治疗效果 [J]. 南京医科大学学报, 2015, 35(4): 529-533.]
- [9] Zhang YP, Zhou XH, Zhang L, et al. The efficacy and safety evaluation of rituximab combined with CHOP improved treatment of non-Hodgkin's lymphoma [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2015, 31(12): 1109-1112.[张燕萍, 周晓慧, 张丽, 等. 利妥昔单抗联合改良 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(12): 1109-1112.]
- [10] Huang Q, Sun CJ, Wang LM, et al. Enhanced dose CHOP in the treatment of 51 cases with non-Hodgkin's lymphoma [J]. Zhejiang Tumor, 1998, 4 (4): 245-246.[黄强, 孙酬经, 汪涟明, 等. 增强剂量 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤 51 例 [J]. 浙江肿瘤, 1998, 4(4): 245-246.]
- [11] Jiang L, Tian YY, Jia CM, et al. Gemox, ICE, DICE regimen in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma [J]. Modern Oncology, 2015, 23 (13): 1888-1891.[姜莉, 田浴阳, 贾垂明, 等. Gemox, ICE, DICE 方案治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(13): 1888-1891.]