

环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病的疗效与安全性的 Meta 分析

葛星瑶¹, 鄢金柱², 张超³, 徐丹⁴, 艾一玫⁴, 王伟⁴

(1. 北华大学第一临床医学院, 吉林 吉林 132000; 2. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆 石河子 832000; 3. 十堰市太和医院循证医学中心, 湖北 十堰 442000; 4. 北华大学附属医院, 吉林 吉林 132000)

摘要: [目的] 系统评价环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病 (CLL) 疗效与安全性。[方法] 计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data, 并手工检索相关期刊, 全面收集环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病的临床相关研究, 检索时限均为建库至 2016 年 12 月。由 2 位评价员按照纳入与排除标准独立筛选文献、提取资料, 并评价纳入研究的偏倚风险后, 采用 Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。[结果] 共纳入 7 篇文献, 共 1987 例患者。Meta 分析结果显示: FCR 方案与 FC 方案相比, 两者无进展生存期 (HR=0.65, 95%CI: 0.56~0.74, $P<0.001$)、总体生存率 (HR=0.68, 95%CI: 0.52~0.85, $P<0.001$)、完全缓解率 (RR=1.882, 95%CI: 1.631~2.171, $P<0.001$)、总反应率 (RR=1.141, 95%CI: 1.085~1.200, $P<0.05$)、Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症发生率 (RR=1.250, 95%CI: 1.005~1.555, $P<0.05$) 差异均有统计学意义; 两者Ⅲ/Ⅳ级血小板减少症 (RR=0.979, 95%CI: 0.554~1.731, $P=0.94$)、自身免疫性溶血性贫血 (RR=0.60, 95%CI: 0.23~1.55, $P=0.29$)、恶心 (RR=0.937, 95%CI: 0.566~1.552, $P=0.80$)、肺炎 (RR=0.567, 95%CI: 0.256~1.262, $P=0.16$) 发生率差异均无统计学意义。[结论] 利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺组成的 FCR 方案可明显提高 CLL 患者的疗效, 但需要注意不良反应的发生。

关键词: 慢性淋巴细胞白血病; 环磷酰胺; 氟达拉滨; 利妥昔单抗; 随机对照试验; 队列研究; Meta 分析; 系统评价
中图分类号: R733.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2018)02-0129-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.02.B010

Effectiveness and Safety of Fludarabine, Hosphamide, and Rituximab for Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis

GE Xing-yao¹, YAN Jin-zhu², ZHANG Chao³, et al.

(1. Department of First Clinical Medical College, Beihua University, Jilin 132000, China; 2. The First Affiliated Hospital of the Medical College, Shihezi University, Shihezi 832000, China; 3. Center for Evidence-based Medicine and Clinical Research, Taihe Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, China)

Abstract: [Objective] To perform a systematic review with meta-analysis of clinical trials comparing FC and FCR in patients with CLL. [Methods] The databases such as PubMed, EMbase, The Cochrane Library, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data were searched from inception to December 2016. Two reviewers screened literature according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data, and assessed the quality of included studies. Meta-analyses were performed using Stata 13.0 software. [Results] Seven RCTs involving 1987 patients with CLL were included. The results of meta-analyses showed that significant differences were found in the progression-free survival (PFS) (HR=0.65, 95%CI: 0.56~0.74, $P<0.001$), overall response (HR=0.68, 95%CI: 0.52~0.85, $P<0.001$), complete remission (RR=1.88, 95%CI: 1.63~2.17, $P<0.001$), and grade III or IV neutropenia (RR=1.250, 95%CI: 1.005~1.555, $P<0.05$); but no significant differences were found in grade III or IV thrombocytopenia (OR=0.979, 95%CI: 0.554~1.731, $P=0.94$), autoimmune hemolytic anemia (RR=0.60, 95%CI: 0.23~1.55, $P=0.29$), nausea (RR=0.937, 95%CI: 0.566~1.552, $P=0.80$) and Pneumonia (RR=0.567, 95%CI: 0.256~1.262, $P=0.16$) between FCR and FC regimen. [Conclusion] The FCR regimen can improve the progression-free survival, overall response and complete remission, it need take care about adverse reactions.

Subject words: chronic lymphocytic leukemia; rituximab; fludarabine; cyclophosphamide; randomized controlled trial; cohort study; meta-analysis; systematic review

通讯作者: 王伟, 教授, 主任医师, 学士; 北华大学附属医院血液内科, 吉林省吉林市船营区解放中路 12 号 (132000); E-mail: xynkwangwei@163.com

收稿日期: 2017-03-12; 修回日期: 2017-05-30

慢性淋巴细胞白血病 (chronic lymphocytic leukemia, CLL) 是欧洲国家最常见的成人白血病类型,相对而言其在我国发病率低,我国慢性淋巴细胞白血病发病率为 4.2/10 万,发病年龄一般大于 50 岁,且随年龄增长而增加,60~80 岁达高峰^[1,2]。治疗慢性淋巴细胞白血病以化疗为主。在过去,CLL 的治疗以烷化剂、蒽环类药物治疗为主,但治疗有效率并无明显提高,生存情况无明显改善^[3]。蒽环类药物苯丁酸氮芥常用于身体情况较差的老年患者姑息治疗,而对于年轻患者或者身体情况较好的老年患者,需采取积极治疗方案。氟达拉滨能特异性作用于淋巴细胞,目前含有氟达拉滨的治疗方案已取代传统治疗方案,成为一线治疗^[4]。氟达拉滨与烷化剂环磷酰胺联合组成的 FC 方案运用最广泛。随着单克隆抗体的应用,利妥昔单抗被利用于 B 细胞淋巴瘤的有效性及安全性在国内外已取得了许多循证医学证据。虽然美国国立综合癌症网(national comprehensive cancer network, NCCN) 已推荐氟达拉滨和环磷酰胺联合利妥昔单抗方案(FCR)作为治疗 CLL 的一线方案^[5],但是关于 FCR 方案在我国运用的相关循证医学证据仍缺乏。目前已经有多项临床研究报告了 FCR 对比 FC 方案的临床研究,但是由于不同的研究结果之间存在较大差异,难以为临床提供可靠的参考。因此本研究采用系统评价的方法对比 FCR 方案与 FC 方案治疗慢性淋巴细胞白血病患者的疗效与安全性,以期为临床医师提供参考并指导临床。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

国内外公开发表的关于环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病患者疗效与安全性的随机对照研究及队列研究。语种不限。

1.1.2 研究对象

已确诊为慢性淋巴细胞白血病的患者;国籍、种族、年龄不限。

1.1.3 干预措施

试验组采用 FCR 方案治疗,对照组采用 FC 方案治疗。FCR 组:每个疗程第 1~3d 静脉滴注氟达拉

滨 25mg/m²,环磷酰胺250mg/m²;第 1d 静脉滴注利妥昔单抗 375mg/m²,第 2 到第 6 个疗程增加到 500mg/m²。每个疗程 28d,共 6 个疗程。FC 组:每个疗程第 1~3d 静脉滴注氟达拉滨 25mg/m²,环磷酰胺 250mg/m²,治疗 6 个疗程。

1.1.4 结局指标

无进展生存期、总生存率、完全缓解、总反应率、Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症、血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血、肺炎、恶心等不良反应。

1.1.5 排除标准

①无可利用数据或无法提取数据的研究;②会议报告、综述、评论;③重复发表的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data,并手工检索相关期刊,全面收集全面收集环磷酰胺和氟达拉滨联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病的相关临床研究,检索时限均为建库至 2016 年 12 月。中文检索词包括:慢性淋巴细胞白血病、利妥昔单抗、氟达拉滨、环磷酰胺、随机对照试验和队列研究。英文检索词包括:Chronic lymphocytic leukemia, Rituximab, Cyclophosphamide, Fludarabine, randomized clinical trial 和 Cohort study。

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 位评价员独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险,如遇分歧则讨论解决或交由第三方协助裁定。文献筛选是首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以确定最终是否纳入。提取资料的主要内容包括:①一般资料:文献的题目、作者、发表时间和文献来源;②试验设计的一般特征,如:研究对象的纳入标准、排除标准、干预措施、盲法、分配隐藏等;③结局指标:无进展生存期、总体生存率、完全缓解率、部分缓解率、Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症、自身免疫性溶血性贫血、恶心、肺炎。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究的方法学质量评价采用队列研究评价工具纽卡斯尔-渥太华量表(The Newcastle-Ottawa Scale, NOS)^[6,7] 的 8 个给分条目,9 个给分点进行评价,具体得分见 Table 1;随机对照试验方法学质量评价见 Table 2。

Table 1 The characteristics of the study

Author/year	Country	No. patients	Mean age FC/FCR	Median follow up time(month)	NOS score	Outcome*
Wierda 2006 ^[8]	America	111/143	59/58	32	8	12345678
Hallek 2010 ^[9]	Germany	408/409	61/61	36	/	1234567
Robak 2010 ^[10]	Poland	276/276	62/63	25	/	12345689
Li 2014 ^[11]	China	31/27	53/54	28	7	1234
Fu 2014 ^[12]	China	53/53	63/65	36	/	12
Zhang 2016 ^[13]	China	30/30	62/62	36	/	129
Cheng 2014 ^[14]	China	78/62	70/70	12	/	12569

Note:*.1,Complete response rates;2,overall response rate ;3,disease free survival;4,overall survival;5, III/IV grade thrombocytopenia;6, III/IV grade neutrophilic granulocytopenia;7,autoimmune hemolytic anemia;8,nausea;9,pneumonia

Table 2 Methodological quality evaluation of included randomized controlled trials

Study	Random method	Allocation concealment	Blind method	The integrity of results data	Selective reporting of findings	Other bias
Hallek 2010 ^[9]	Computer random assignment	Yes	No	Yes	No	Unclear
Robak 2010 ^[10]	Random assignment based diagnosis time	Yes	No	Yes	No	Unclear
Fu 2014 ^[12]	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	Unclear
Zhang 2016 ^[13]	Unclear	Unclear	Unclear	Yes	No	Unclear
Cheng 2014 ^[14]	Digital table random method	Unclear	Unclear	Yes	No	Unclear

1.5 数据分析

采用 Stata 13.0 软件进行 Meta 分析。计数资料用相对危险度 (RR) 为效应量, 各效应量均给出其点估计值和 95%CI。首先采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验, 检验水准设为 $\alpha=0.10$, 同时结合 I^2 定量判定异质性的。若各研究结果间无统计学异质性, 采用固定效应模型进行合并分析; 若各研究结果间存在异质性, 则采用随机效应模型进行合并分析。Meta 分析采用倒方差法 (inverse-variance method)。采用漏斗图分析纳入的研究是否存在发表偏倚。

2 结果

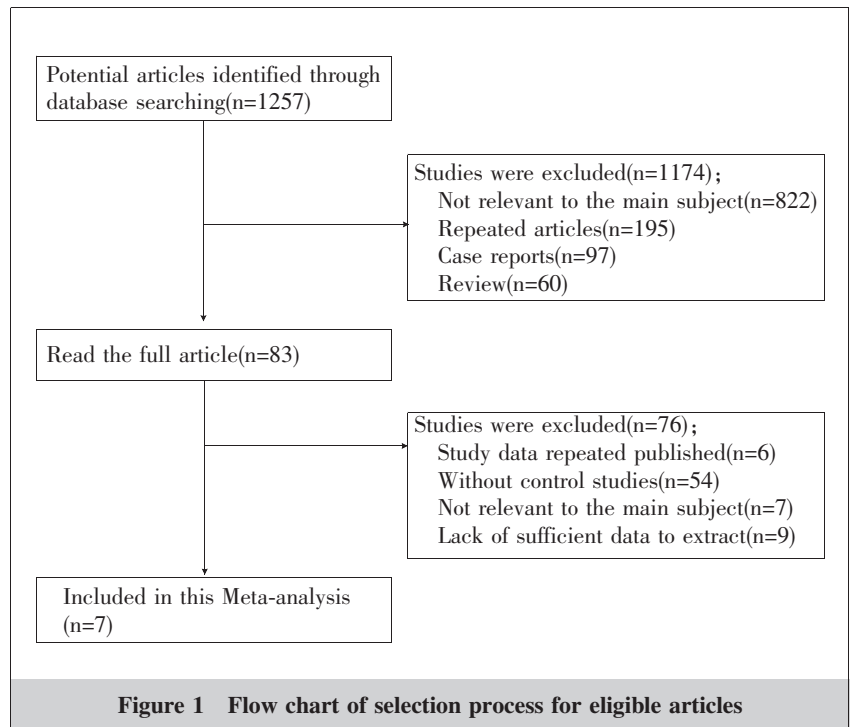
2.1 文献检索结果

初检出相关文献 1257 篇, 经过逐层筛选后, 最终纳入 7 篇文献^[8-14], 共 1987 例患者, 其中 2 篇^[8,11]回顾性队列研究, 5 篇^[9,10,12-14]随机对照研究。文献筛选流程图及结果见 Figure 1, 纳入研究的基本特征及纳入研究的方法学质量评价见 Table 1~2。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 完全缓解率

7 篇文献^[8-14]均报道了完全缓解率, 各研究结果间无统计学异质性 ($P=0.6, I^2=0$), 故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组完全缓解率差异有统计学意义 ($RR=1.882, 95\%CI: 1.631 \sim 2.171, P<0.001$) (Figure 2)。



2.2.2 总反应率

7 篇文献^[8-14]报道了总反应率,两个研究间有统计学异质性($P<0.001, I^2=58.2\%$),采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组总反应率差异有统计学意义($RR=1.141, 95\% CI: 1.085\sim 1.200, P<0.05$)(Figure 3)。

2.2.3 无进展生存期

两篇文献^[9,10]报道了总体生存率,两个研究结果间无统计学异质性($P=1, I^2=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组无进展生存期差异有统计学意义($HR=0.65, 95\% CI: 0.56\sim 0.74, P<0.001$)(Figure 4)。

2.2.4 总生存率

两篇文献^[8,9]报道了总体生存率,两个研究结果间无统计学异质性($P=0.84, I^2=0$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示两组总生存率差异有统计学意义($HR=0.68, 95\% CI: 0.52\sim 0.85, P<0.001$)(Figure 5)。

2.3 安全性评价

有 4 篇文献^[8,9,10,14]报道了Ⅲ / Ⅳ级血小板减少症发生率;4 篇文献^[8,9,10,14]报道了Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症发生率;2 篇文献^[8,9]报道了自身免疫性溶血性贫血发生率;3 篇文献^[10,13,14]报道了恶心发生率;2 篇文献^[8,10]报道了肺炎发生率。其中Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少症的发生率差异有统计学意义。详细结果见 Table 3。

2.4 发表偏倚

基于完全缓解率的漏斗图显示,各研究在漏斗两侧的分布基本对称,提示发表偏倚的可能性较小。见 Figure 6。

3 讨 论

利妥昔单抗(rituximab,美罗华)是美国 FDA 批准用于肿瘤治疗的第一个单克隆抗体,它以 B 细胞表面的 CD20 为靶抗原,通过抗体依赖性细胞毒作用和补体介导细胞毒作用两种途径杀伤 CD20 阳性的 B 淋巴细胞^[15]。早期的临床前试验^[16]已经表明,利妥昔单抗可以增加细胞毒类药物对肿瘤细胞的敏感性。多数 CLL 细胞表达全 B 细胞

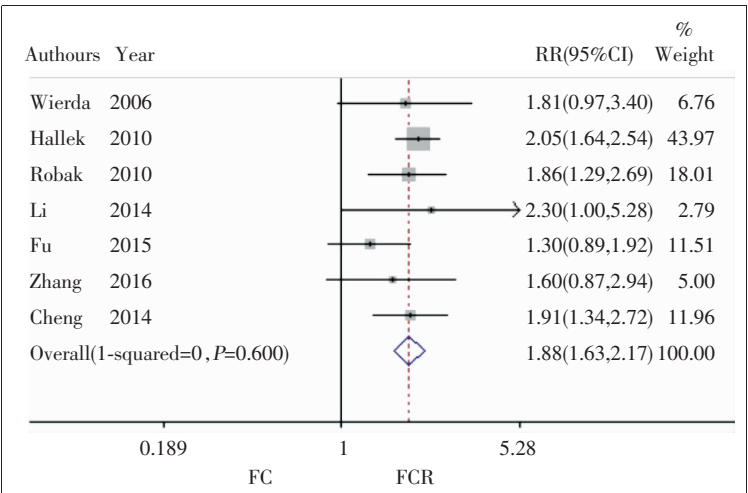


Figure 2 Forest plot of complete remission rate

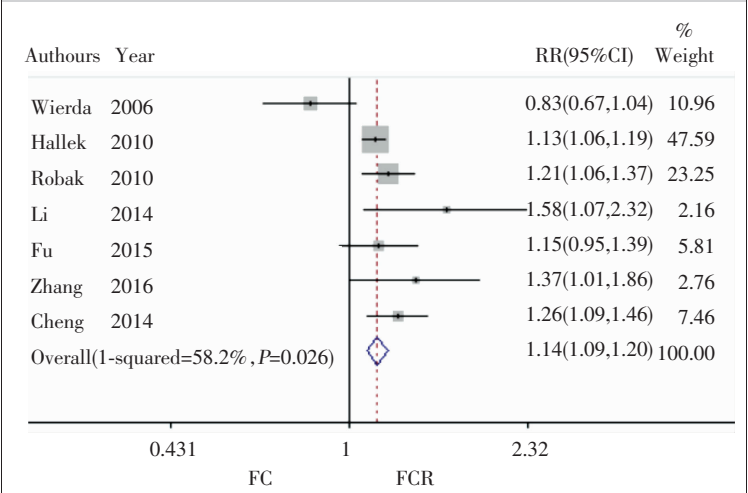


Figure 3 Forest plot of overall response rate

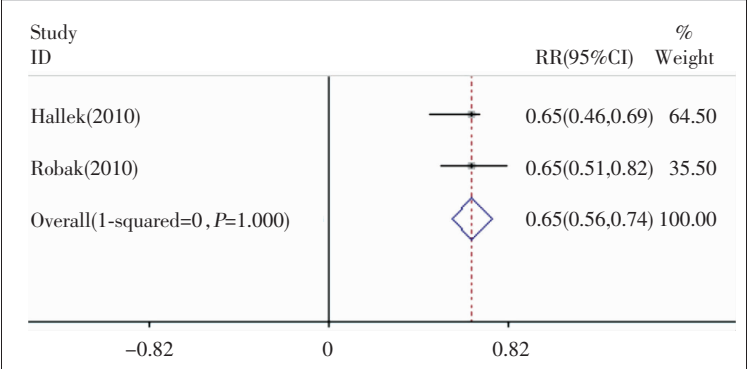


Figure 4 Forest plot of PFS

抗原 CD19 和 CD20, 在过去的应用及研究表明,抗 CD20 单克隆抗体作为一个靶向治疗在慢性淋巴细胞白血病的治疗取得了确切的效果^[17]。CLL 目前仍是一种不可治愈的疾病,目前治疗仍以化疗为主。从 2000 年起,随着氟达拉滨、环磷酰胺联合利妥昔单

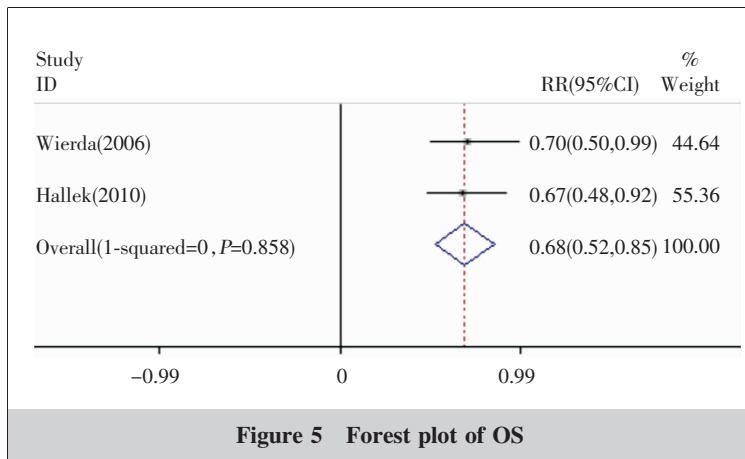
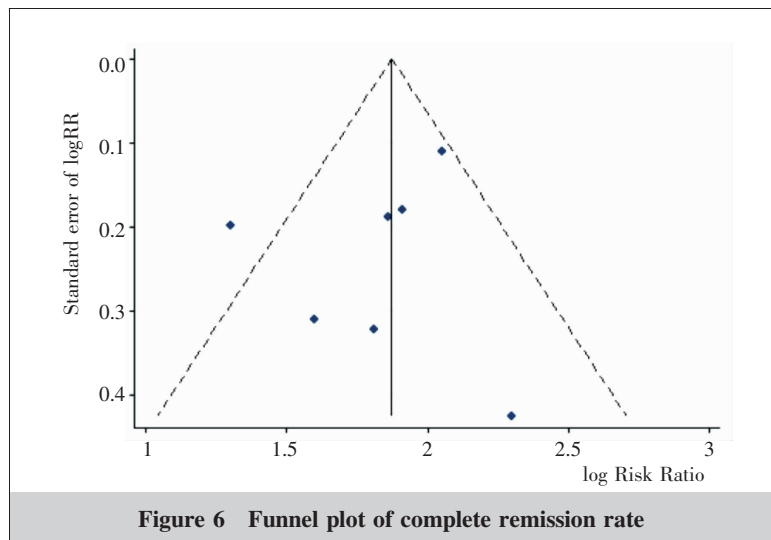


Table 3 Safety evaluation between the 2 groups

Adverse reactions	RR	95%CI	P
III / IV grade thrombocytopenia ^[8,9,10,14]	0.979	0.554~1.731	0.94
III / IV grade neutrophilic granulocytopenia ^[8,9,10,14]	1.250	1.005~1.555	<0.05
Autoimmune hemolytic anemia ^[8,9]	0.60	0.23~1.55	0.29
Anemia ^[9,10]	0.883	0.624~0.247	0.48
Nausea ^[10,13,14]	0.937	0.566~1.552	0.80
Pneumonia ^[8,10]	0.567	0.256~1.262	0.16



抗组成的 FCR 方案的使用,CLL 的治疗开启了化学免疫疗法。有研究表明FCR 方案比自体或异体造血干细胞移植疗效要更好。但是许多研究者报道了 FCR 方案产生了严重的不良反应,例如自身免疫性贫血、血小板减少、粒细胞减少,甚至最后因细菌、真菌或病毒感染导致死亡。然而,本系统评价结果显示,FCR 治疗 CLL 完全缓解率、无进展生存时间、总生存时间均较 FC 方案效果较好。研究还发现除血小板减少症较 FC 明显外,在自身免疫性溶血性贫血、粒细胞减少、肺炎、恶心等方面均无统计学差异。说明利妥昔单抗的加入在近期及远期效果均取得了明显的提高,而且不良反应并没有明显变化,尤其在粒细胞减少引起感染甚至导致死亡发生方面。纳入的 7 项研究还报道有感染、发热、皮疹、肿瘤溶解综合征等不良反应,因此应在输注前可以预防性给予充分水化、碱化尿液、抗组织胺药等治疗,出现并发症后做好相关对症支持治疗,治疗相关死亡率并没有提高。对于这些不良反应的担忧,2011 年版中国 CLL 诊治指南明确提出应依据年龄及身体适应、FISH 等对患者进行危险分层,对 ≥ 70 岁或存在严重伴随疾病的 <70 岁患者,可选用减低剂量的 FCR。

本文存在的局限:(1) 虽然纳入文献质量均较高,但该 Meta 分析是二次研究,受限于原始研究固有的一些潜在偏倚,比如随机对照方法、分配隐藏、盲法等方面有选择偏倚,纳入研究患者未进行明确的性别、年龄及危险分层;(2)影响疗效的有临床分期、分级、IgVH 突变状态测定、染色体检查、ZAP-70 与 CD38 测定、 $\beta 2$ 微球蛋白、LDH、血清胸苷激酶等因素,可能会对合并结果造成一定影响;(3) 纳入的 7 篇研究中,有 5 篇文献展示了生存问题,但能提取出来数据进行 meta 分析的研究只有 2 篇。

综上所述,当前证据显示,FCR 在疗效上较 FC 方案明显提高,值得在我国推荐使用。不良反应虽较 FC 方案无明显差异,但仍存在骨髓抑制,感染等不良反应,所以应根据患者具体病情及对药物耐受情况选择,应同时做好不良反应的处理。受纳入研究质量所限,上述结论尚需进一步开展大样本、高质量的 RCT 或队列研究进行验证。

参考文献:

- [1] Cui JW. Treatments of chronic lymphocytic leukemia[J]. Clinical Focus,2014,29(10):1119-1125.[崔久嵬. 慢性淋

- 巴细胞白血病的治疗[J]. 临床荟萃, 2014, 29(10): 1119-1125.]
- [2] Han HJ, Lu YW, Xia RX. Clinical efficacy and safety of rituximab combined with fludarabine and cyclophosphamide for treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. Journal of Experimental Hematology, 2016, 24 (1): 25-29. [韩慧杰, 陆跃武, 夏瑞祥. 利妥昔单抗联合氟达拉滨和环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病的临床疗效及安全性分析 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(1): 25-29.]
- [3] Gu WJ, Xu W, Qian SX, et al. Treatment of chronic lymphocytic leukemia with regimen of fludarabine, cyclophosphamide and rituximab[J]. Journal of Experimental Hematology, 2008, 16(4): 938-942. [顾卫军, 徐卫, 钱思轩, 等. 利妥昔单抗联合氟达拉滨及环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病[J]. 中国实验血液学杂志, 2008, 16(4): 938-942.]
- [4] Zhao LB, Shen LY. Clinical observation of fludarabine or fludarabine combined with cyclophosphamide in chronic lymphocytic leukemia [J]. Medical Innovation of China, 2013, 10(7): 6-7. [赵兰滨, 申莲玉. 氟达拉滨单药或联合环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病临床观察[J]. 中国医学创新, 2013, 10(7): 6-7.]
- [5] Lin TS. What is the optimal initial treatment for chronic lymphocytic leukemia[J]. Oncology, 2007, 21(14): 1641-1649.
- [6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
- [7] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analysis [J/OL]. [http:// www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm), 2017-02-10.
- [8] Wierda W, O'Brien S, Faderl S, et al. A retrospective comparison of three sequential groups of patients with recurrent/refractory chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine-based regimens[J]. Cancer, 2006, 106(2): 337-345.
- [9] Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia : a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2010, 376 (9747): 1164-1174.
- [10] Robak T, Dmoszynska A, Solal-Celigny P, et al. Rituximab plus fludarabine and cyclophosphamide prolongs progression-free survival compared with fludarabine and cyclophosphamide alone in previously treated chronic lymphocytic leukemia [J]. J Clin Oncol, 2010, 28 (10): 1756-1765.
- [11] Li F, Li ZJ, Yi SH, et al. Retrospective clinical analysis of fludarabine and cyclophosphamide with or without rituximab for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia[J]. Chin J Clin Oncol, 2014, 41(9): 556-570. [李菲, 李增军, 易树华, 等. FC 与 FCR 方案治疗慢性淋巴细胞白血病的临床回顾性分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(9): 556-570.]
- [12] Fu K. Fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab efficacy of the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. China & Foreign Medical Treatment, 2014, 7(3): 105-106. [付堃. 氟达拉滨和环磷酰胺联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病疗效分析 [J]. 中外医疗, 2014, 7(3): 105-106.]
- [13] Zhang ZJ. Fludarabine and cyclophosphamide combined with rituximab efficacy of the treatment of chronic lymphocytic leukemia [J]. Public Medical Forum Magazine, 2016, 20(28): 3929-3930. [张振江. 氟达拉滨与环磷酰胺联合利妥昔单抗治疗慢性淋巴细胞白血病疗效分析[J]. 基层医学论坛, 2016, 20(28): 3929-3930.]
- [14] Cheng SD, Lou SF. Clinical observation of rituximab combined with fludarabine and cyclophosphamide in the treatment of chronic lymphocytic leukemia[J]. China Pharmacy, 2014, 25(28): 2631-2633. [程诗迪, 娄世锋. 利妥昔单抗联合氟达拉滨、环磷酰胺治疗慢性淋巴细胞白血病的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2631-2633.]
- [15] Reff ME, Carner K, Chambers KS, et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD20[J]. Blood, 1994, 83(2): 435-445.
- [16] Demidem A, Lam T, Alas S, et al. Chimeric anti-CD20 (IDECC2B8) monoclonal antibody sensitizes a B cell lymphoma cell line to cell killing by cytotoxic drugs[J]. Cancer Biother Radiopharm, 1997, 12(3): 177-186.
- [17] Bagacean C, Zdrengea M, Tempescul A, et al. Anti-CD20 monoclonal antibodies in chronic lymphocytic leukemia: from uncertainties to promises [J]. Immunotherapy, 2016, 8(5): 569-581.