

(R)-CHOP 方案中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

陈施婧¹,朱彦¹,雷芳¹,吴玉姣¹,汤郁²,王丽霞¹,余先球¹,费小明^{1*}

(¹江苏大学附属医院血液科,²风湿科,江苏 镇江 212001)

[摘要] 目的:CHOP 方案是目前治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)的标准方案。CD20 单抗美罗华(rituximab, R)与 CHOP 方案联合后, R-CHOP 方案的治疗效果进一步的提高。本研究着重分析治疗过程中药物的每疗程剂量、时间剂量强度等与治疗结果的关系。方法:回顾性研究经(R)-CHOP 方案治疗的 DLBCL 初诊患者 52 例。分析国际预后指数(IPI)评分、CHOP 方案中的强的松、环磷酰胺和阿霉素的平均每疗程剂量强度(DIPC)和平均每周剂量强度(DIPW)与疗效的关系。结果:病例的中位随诊时间为 34 个月(6~95 个月),在经 Pearson Chi-Square 统计后发现,患者起病时的强的松 DIPW<166.7 mg/m²、IPI 评分、Ann Arbor 分期(A 或 B)可以影响患者的完全缓解(CR)率(均 $P < 0.05$)。在将上述与 CR 有关的因素进行 Logistic 回归分析后,发现强的松 DIPW<166.7 mg/m² 和 IPI 积分为与 CR 相关的独立预后因素(均 $P < 0.05$)。对患者总生存(OS)资料进行 Kaplan-Meier 分析发现,经 Log-rank 检验后,IPI 积分、阿霉素<16.7 mg/(m²·周)、环磷酰胺<250 mg/(m²·周)与 DLBCL 患者的 OS 有关。在将上述与 OS 有关的因素进行 Cox regression 分析后,发现阿霉素<16.7 mg/(m²·周)、IPI 积分为与 OS 相关的独立预后因素(P 均 < 0.05)。结论:对于用(R)-CHOP 方案的初诊 DLBCL 患者,不但起病时的 IPI 积分、Ann Arbor 分期(A 或 B)等与治疗结果相关,而且治疗因素如环磷酰胺和阿霉素的平均每周剂量强度也影响预后。在治疗过程中,应尽可能地按预定治疗方案给药。

[关键词] 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; (R)-CHOP; 每周剂量强度; 预后

[中图分类号] R733

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2015)04-529-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150416

Average weekly dose intensity of doxorubicin in (R)-CHOP regimen a prognostic factor for the overall survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma

Chen Shijing¹, Zhu Yan¹, Lei Fang¹, Wu Yujiao¹, Tang Yu², Wang Lixia¹, Yu Xianqiu¹, Fei Xiaoming¹

(¹Department of Hematology, ²Department of Rheumatology, Affiliated Hospital of Jiansu University, Zhenjiang 212001, China)

[Abstract] **Objective:** CHOP is the standard regimen to treat diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). With the anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, R) combined with CHOP regimen, the therapeutic effect of R-CHOP regimen is further improved. To investigate the clinical significances of treatment-related variables for the diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients who treated with front-line (R)-CHOP regimen. **Methods:** This retrospective study evaluated 52 conservative newly diagnosed patients who were treated with (R)-CHOP regimen. The prognostic roles of international prognostic index (IPI), average dose intensity per cycle (DIPC) and dose intensity per week (DIPW) of cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone in (R)-CHOP regimen were evaluated. **Results:** The median follow-up period of this study was 34 months (from 6 to 95 months). Pearson Chi-Square analysis showed that complete response (CR) rates were significantly affected by average DIPW of prednisone <166.7 mg/m², IPI scores and Ann Arbor stage (A or B group) (all $P < 0.05$). When the two factors were subsequently tested by multifactorial Logistic stepwise regression, average DIPW of prednisone < 166.7 mg/m² and IPI scores were again showed to be independent risk factors for CR rate. With regards to OS, it was showed to be significantly affected by IPI scores, average DIPW of cyclophosphamide <250 mg/m² and doxorubicin <16.7 mg/m² (all $P < 0.05$). In the subsequent Cox regression test, only IPI scores and average DIPW of doxorubicin <16.7 mg/m² were showed to be independent

[基金项目] 国家自然科学基金(81202358); 镇江市社会发展项目(SH2011021)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: feixiaomingujs@gmail.com

prognostic factor for OS rate. **Conclusion:** In addition to IPI scores and Ann Arbor stage (A or B group), average DIPW of doxorubicin was also showed to be an important prognostic factor for the clinical outcome of newly diagnosed DLBCL patients who were first-line treated with (R)-CHOP regimen. It is strongly recommended to strictly adhere to planned (R)-CHOP regimen schedule in every possibility. **[Key words]** DLBCL; (R)-CHOP; dose intensity per week; prognostic factor

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(04): 529-533]

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B cell lymphoma, DLBCL) 是一种临床上常见的侵袭性淋巴瘤, 随着含阿霉素的 CHOP 方案和抗-CD20 单克隆抗体美罗华 (rituximab, R) 的联合治疗, 目前相当一部分患者可以取得完全缓解 (complete response CR) 和达到较长的总生存 (overall survival, OS), 但临床依然有部分患者表现为复发或难治^[1-2]。虽然当前临床资料显示, 患者的肿瘤生物学行为、肿瘤负荷和患者各项生理机能等治疗前因素与预后有关^[3-4], 但关于治疗过程中药物时间强度与预后关系的研究并不多。为了研究治疗过程中单位时间内药物强度对治疗结果的影响, 我们就本治疗中心初诊后, 经 (R)-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者作回顾性的统计分析。

1 对象和方法

1.1 对象

本研究的病例均来自江苏大学附属医院 2006 年 9 月~2014 年 8 月间的资料。所有病例均经病理和免疫组织化学检查确诊为 DLBCL。入选病例均为初诊 DLBCL, 且有完整的诊断、治疗和随诊资料。患者在初诊时的评估均包括全身 CT (平扫和增强) 或 PET-CT、血清生化等必要检查。所有病例在确诊后, 均给予 CHOP (环磷酰胺 750 mg/m² d1, 阿霉素 50 mg/m² d1, 长春新碱 2 mg d1, 强的松 100 mg/d d1~d5) 方案化疗, 联合或不联合美罗华。采用 Ann Arbor 分期和国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 对患者进行分级和评分。治疗后是否达到 CR 根据 2013 年美国非霍奇金淋巴瘤 NCCN 诊疗指南推荐标准进行评估。本研究中病例不包括复发、或由其他类型淋巴瘤基础上转化而来的、或伴有人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染的 DLBCL, 也除外非 CHOP 方案作为一线治疗方案、或 CHOP 方案治疗疗程少于 3 个疗程、或随诊过程中失诊的患者。

1.2 方法

为了计算患者在治疗过程中的每疗程和每周剂量强度, 首先将 CHOP 方案中的环磷酰胺、阿霉素和强的松这 3 个药物每个疗程的剂量分别相加

后, 得到每个药物的总剂量。每个标准 CHOP 方案的疗程按 3 周计算, 将疗程数乘以 3 周得到治疗的标准总周数。实际总周数为治疗起始至结束时的总周数。

单药物的平均每疗程剂量强度 (dose intensity per cycle, DIPC) 计算方法为总剂量先除以患者的体表面积, 再除以治疗的总疗程数。根据标准 CHOP 方案计算得到环磷酰胺 (CTX)、阿霉素和强的松的单药标准的 DIPC 分别为 750、50 和 500 mg/m²。

单药物的平均每周剂量强度 (dose intensity per week, DIPW) 的计算方法为总剂量先除以患者的体表面积, 再除以治疗总周数。根据标准 CHOP 方案得出的 CTX、阿霉素和强的松的单药标准的 DIPW 分别为 250、16.7 和 166.7 mg/m²。

1.3 统计学方法

数据的统计分析由 SPSS12.0 统计软件处理。Chi-square 和 Fisher 确切检验用来比较各组间 CR 率的统计学差异。对于和 CR 有关的变量, 进一步用多因素 Logistic regression 检验来确定是否为独立危险因素。Kaplan-Meier 检验用来估计不同组间的 OS, Log rank 检验比较不同组间 OS 的统计学差异。对于经检验和 OS 相关的因素, 进一步用多因素 Cox regression 分析确定是否为独立危险因素。

2 结果

本回顾性研究中一共有 52 例初诊的、经 CHOP 或 R-CHOP 方案一线治疗的 DLBCL 患者 (表 1)。患者起病时的中位年龄为 59.5 岁 (19~85 岁)。病例的中位随诊时间为 34 个月 (6~95 个月)。中位 (R)-CHOP 疗程为 3 个疗程 (3~8 个疗程)。中位美罗华使用次数为 2 次 (0~8 次)。截至 2014 年 8 月最后 1 次随访时, 本研究中病例的中位生存期为 34 个月 (6~95 个月)。

2.1 各因素与 CR 的关系

患者根据不同的 Ann Arbor 分期 (A 或 B 期)、IPI 低中危 (0~2) 和中高危 (3~4)、阿霉素的平均 DIPC 和 DIPW、环磷酰胺的平均 DIPC 和 DIPW、强的松的平均 DIPC 和 DIPW 分组后, 经 Chi-square 和

表 1 52 例初诊后经 (R)-CHOP 方案治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特点

Table 1 Characteristics of 52 patients with DLBCL who treated with (R)-CHOP regimen [n(%)]

因素	例数
性别	
男	26(50.0)
女	26(50.0)
年龄(岁)	
≤60	26(50.0)
>60	26(50.0)
Ann Arbor 分期	
A	35(67.3)
B	17(32.7)
IPI 评分	
低中危(0~2)	41(78.8)
中高危(3~4)	11(21.2)
骨髓侵犯	
否	47(90.4)
是	5(9.6)

Fisher 确切检验发现性别、阿霉素的 DIPC<50 mg/m² 和 DIPW <16.7 mg/m²、环磷酰胺的 DIPC<750 mg/m² 和 DIPW <250 mg/m²、强的松的 DIPC<500 mg/m² 与 CR 无关(*P*均 > 0.05)。除了前述因素外,IPI 低中危(0~2)和中高危(3~4)、强的松的 DIPW<166.7 mg/m² 或 ≥166.7 mg/m² 分组后,两组 DLBCL 患者间的 CR 率有统计学差异(*P*均 < 0.05,表 2)。

为了检验年龄、IPI、强的松是否为独立的危险因素。将上述变量代入多因素的 Logistic regression 检验,结果提示这 3 个因素为 DLBCL 是否取得 CR 的独立危险因素(*P*均 < 0.05,表 3)。

2.2 各因素与 OS 的关系

对于 DLBCL 这一侵袭性淋巴瘤,仅仅取得 CR 并不一定意味可以达到长 OS。按各因素分组作 Kaplan-Meier 生存曲线,经 Log rank 检验后结果提示:Ann Arbor 分期中 A 或 B、阿霉素 DIPC<50 mg/m²、环磷酰胺 DIPC<750 mg/m²、强的松 DIPC<500 mg/m²、强的松 DIPW<166.7 mg/m² 均与 OS 无关 (*P*均 > 0.05)。而阿霉素 DIPW 是否<16.7 mg/m²、环磷酰胺的 DIPW 是否<250 mg/m²、IPI 低中危(0~2)和中高危(3~4)积分组间 OS 有统计学差异(*P*均 < 0.05,图 1~3,表 2)。

为了进一步检验上述几个因素是否为独立的预后相关因子,将上述有统计学意义的因子代入 Cox regression 分析。结果提示阿霉素的 DIPW 是否<16.7 mg/m²、IPI 积分是(R)-CHOP 方案治疗的初诊 DLBCL 患者的独立预后相关因素(*P*均 < 0.05,表 4)。

表 2 各因素与治疗后 CR 和 1 年 OS 的关系
Table 2 Correlation among CR rate after treatment, 1-year OS rate and each factors

因素	CR 率(%)	<i>P</i> 值	1 年 OS 率(%)	<i>P</i> 值
Ann Arbor 分期		0.081		0.127
A	54.0		87.7	
B	29.0		61.2	
IPI 评分		0.006		0.005
低中危(0~2)	56.0		89.7	
中高危(3~4)	9.0		44.2	
环磷酰胺 DIPW(mg/m ²)		0.248		0.028
<250	50.0		92.0	
≥250	33.3		58.4	
环磷酰胺 DIPC(mg/m ²)		0.100		0.188
<750	38.2		88.1	
≥750	61.1		72.9	
阿霉素 DIPW(mg/m ²)		0.407		0.031
<16.7	43.0		96.3	
≥16.7	50.0		74.2	
阿霉素 DIPC(mg/m ²)		0.190		0.299
<50	37.5		83.8	
≥50	53.6		85.6	
强的松 DIPW(mg/m ²)		0.049		0.486
<166.7	55.9		87.5	
≥166.7	27.8		74.9	
强的松 DIPC(mg/m ²)		0.525		0.616
<500	47.8		86.5	
≥500	44.8		81.1	

表 3 多因素 Logistic regression 检验提示强的松平均 DIPW 和 IPI 评分为是否治疗后达到 CR 的独立预后相关因素

Table 3 Statistically significant, independent factors found in Logistic regression to be correlated with CR rate

预后因素	<i>B</i> 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
强的松 DIPW	2.204	6.919	0.009	9.063	1.754~46.829
IPI 评分	2.343	3.858	0.050	10.418	1.005~107.974

表 4 Cox regression 检验提示阿霉素 DIPW 和 IPI 评分与 OS 的独立预后相关

Table 4 Statistically significant, independent factors found in Cox regression to be correlated with OS

预后因素	<i>B</i> 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
阿霉素 DIPW	1.988	5.470	0.019	7.300	1.380~38.614
IPI 评分	2.038	8.496	0.004	7.672	1.949~30.194

3 讨论

DLBCL 是起源于 B 淋巴细胞一组异质性的侵袭性肿瘤,病理上表现为正常的淋巴结结构被全部或部分破坏,由弥漫性增生的大淋巴细胞取代。自从 IPI 的提出以后,现在已经作为广泛采用的对初

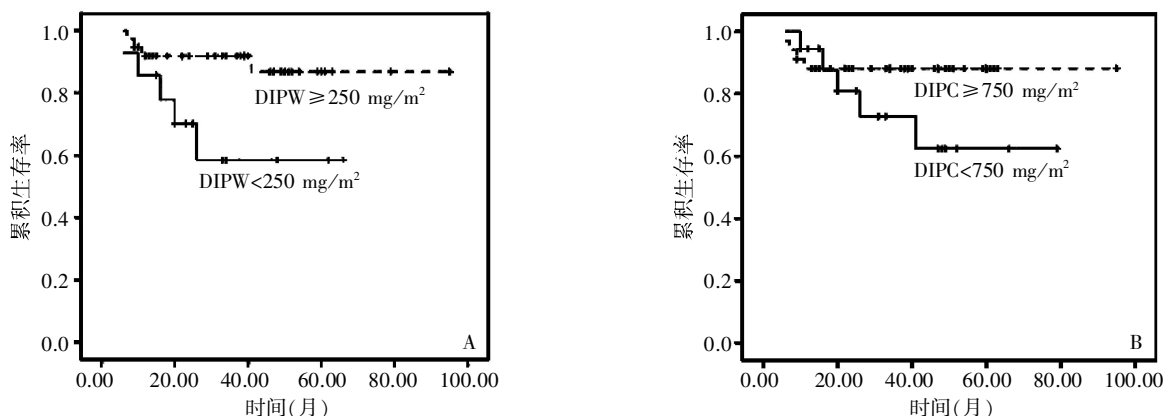


图 1 按(R)-CHOP 方案中环磷酰胺不同平均每周剂量强度(A)或平均每疗程剂量强度分组(B)后各组的 OS 曲线

Figure 1 Overall survival of 52 DLBCL patients who treated with (R)-CHOP regimen according to average dose intensity of cyclophosphamide per week (DIPW, A) or per cycle (DIPC, B)

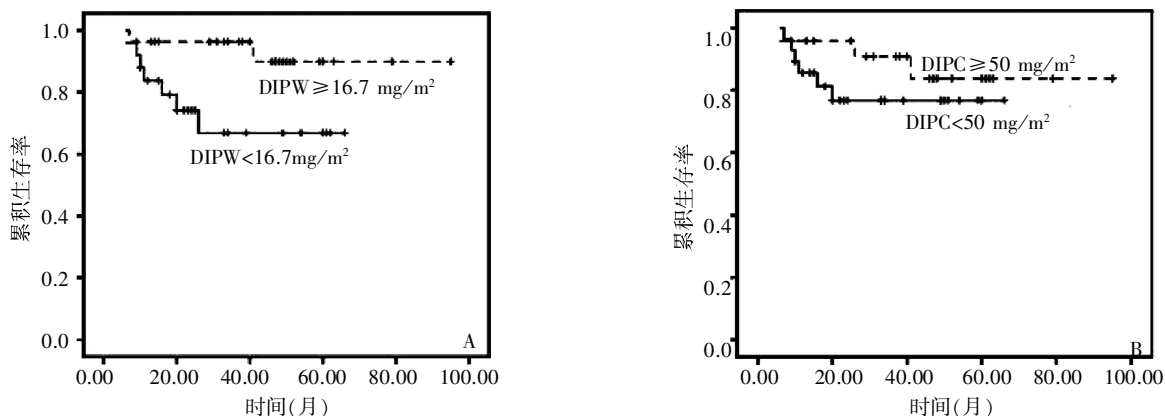


图 2 按(R)-CHOP 方案中阿霉素不同平均每周剂量强度(A)或平均每疗程剂量强度分组(B)后各组的 OS 曲线

Figure 2 Overall survival of 52 DLBCL patients who treated with (R)-CHOP regimen according to average dose intensity of doxorubicin per week (DIPW, A) or per cycle (DIPC, B)

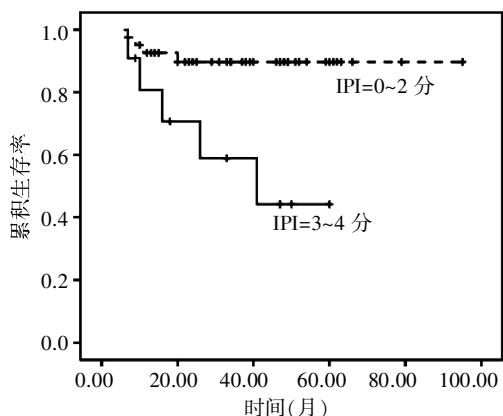


图 3 52 例经 (R)-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者, 按 IPI 评分(0~2 分和 3~4 分)分组后的 OS 曲线

Figure 3 Overall survival of 52 DLBCL patients who treated with (R)-CHOP regimen according to IPI(0~2 and 3~4)

诊患者进行预后分层的指标^[4]。但是 IPI 仅仅反映患者治疗前的肿瘤和个体生理机能的指标, 而无法反映不同的治疗变量对治疗结果的影响。对于临床医生而言, 只能被动地接受患者的 IPI 评分。而提高

DLBCL 患者的疗效, 只能依靠治疗的改进。

自 CHOP 方案用于治疗 DLBCL 以来^[5], 希望通过改进不同化疗药物组合, 进一步提高治疗效果的尝试一直在进行。其中一个方向是希望通过提高化疗药物的强度, 更大限度地杀伤肿瘤细胞和(或)克服耐药, 以此提高治疗效果。但是美国 Intergroup 的临床研究结果发现, 采用更高化疗强度的方案如 m-BACOD、ProMACE-CytaBOM 和 MACOPB, 并不优于 CHOP 方案治疗结果。这其中的原因一部分是由于高强度方案组中各种感染、出血等不良事件发生率增高, 抵消了其更强的肿瘤杀伤效果^[6]。在血液系统恶性肿瘤的治疗过程中, 各种不良事件的发生率较高, 而高强度方案组的不良事件发生率明显高于非高强度组^[7]。另外有研究报道, 在一定条件下, 单个药物剂量强度又与患者的生存相关^[8-9]。

在 DLBCL 的治疗过程中, 出现各种不良事件后, 常常导致下一疗程治疗的推迟和(或)化疗药物的减量, 不利于淋巴瘤细胞的完全清除。在治疗过程

中,不但各种药物的累积剂量与治疗结果相关,单位时间内的药物剂量更加影响治疗的结果^[8-9]。在本单中心病例中,统计结果提示 IPI 评分和强的松平均 DIPW<166.7 mg/m²均与患者是否达到 CR 有关。将与 CR 有统计学意义的因素进入 Logistic 回归:显示强的松<166.7 mg/m²和 IPI 为独立预后因素。关于 IPI 的结果与既往报道相类似。而关于强的松的结果也许提示过高剂量的方案,将增加各种与激素相关的不良事件^[10]如感染、高血糖等,干扰化疗的进行,最终影响 DLBCL 的治疗效果。

在对 OS 的统计分析中发现,环磷酰胺平均 DIPW<250 mg/m²、阿霉素平均 DIPW<16.7 mg/m²、Ann Arbor 分组的 A/B、IPI 评分均与患者的 OS 相关。而在随后的 Cox regression 分析中确定,阿霉素平均 DIPW<16.7 mg/m²和 IPI 评分为经 R-CHOP 方案治疗的 DLBCL 患者的独立预后相关因素。IPI 根据患者的年龄、血乳酸脱氢酶(LDH)、体能指数等 5 项指标累加得出的综合积分,已被证实与 DLBCL 的预后明显相关^[4]。但 IPI 仅反映起病时的肿瘤负荷和患者的生理机能等情况,单独用 IPI 无法反映治疗过程中的变量对结果的影响。本研究结果在验证了 IPI 对 DLBCL 预后作用的同时,还提示对于 DLBCL 的治疗,CHOP 方案中的各化疗药物的单位时间内剂量,与治疗结果相关性比累积剂量更高。与本结果相类似,近年也有研究报道通过增加单位时间内美罗华的用量,可以提高 DLBCL 的疗效^[11]。

综上所述,本中心初诊 DLBCL 患者的结果显示,在用(R)-CHOP 作为一线方案治疗时,单位时间内的 CTX 和阿霉素的剂量强度影响治疗的结果。这一结果提示,在用(R)-CHOP 方案治疗 DLBCL 时,需要临床医生通过充分告知、积极预防和处理各种并发症,避免各种原因导致的治疗延迟。

[参考文献]

[1] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002, 346(4): 235-242

[2] Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Ritux-

imab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(19): 3121-3127

[3] Vaidya R, Witzig TE. Prognostic factors for diffuse large B-cell lymphoma in the R(X)CHOP era [J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(11): 2124-2133

[4] Wilder RB, Rodriguez MA, Medeiros LJ, et al. International prognostic index-based outcomes for diffuse large B-cell lymphomas [J]. *Cancer*, 2002, 94(12): 3083-3088

[5] McKelvey EM, Gottlieb JA, Wilson HE, et al. Hydroxydaunomycin (Adriamycin) combination chemotherapy in malignant lymphoma [J]. *Cancer*, 1976, 38(4): 1484-1493

[6] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOP-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the National High-Priority Lymphoma Study [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(Suppl 2): 91-95

[7] 雷芳, 朱彦, 王丽霞, 等. 血液系统恶性肿瘤化疗后不良事件发生的危险因素分析及其风险预测模型的建立 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(7): 1073-1075

[8] Abdelhamid T, Samra M, Ramadan H, et al. Clinical prognostic factors of diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma: a retrospective study [J]. *J Egypt Natl Canc Inst*, 2011, 23(1): 17-24

[9] Lee KW, Kim DY, Yun T, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcome between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage [J]. *Cancer*, 2003, 98(12): 2651-2656

[10] Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, et al. Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 29-37

[11] Pfreundschuh M, Zeynalova S, Poeschel V, et al. Improved outcome of elderly patients with poor-prognosis diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after dose-dense rituximab: Results of the DENSE-R-CHOP-14 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(15S): 8508

[收稿日期] 2014-11-12