

· 临床研究 ·

## R-CHOP 方案初治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 34 例临床分析

王 华,姚红霞,吴巨峰

(海南省人民医院血液内科,海口 570311)

**摘要:**目的 观察 R-CHOP 方案治疗初治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的疗效、安全性及不良反应。方法 回顾性分析 2003 年 1 月至 2008 年 1 月采用 R-CHOP 方案治疗 34 例初治 B 细胞 NHL 的疗效、安全性及不良反应。结果 CR21 例(61.8%),PR 10 例(29.4%),CR+PR 31 例(91.2%),SD 1 例,PD 2 例。结论 R-CHOP 方案治疗初治 B 细胞 NHL 疗效显著,效价比高,不良反应小,耐受好。

**关键词:**淋巴瘤;B 细胞;药物疗法;联合;利妥昔单抗克隆抗体

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2010.23.046

中图分类号:R733.1;R730.53

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2010)23-3254-02

### Clinical analysis of initial CHOP regimen treatment for 34 cases of B cell non-Hodgkin lymphoma

WANG Hua, YAO Hong-xia, WU Ju-feng

(Department of Hematology, Hainan Provincial People's Hospital, Haikou 570311, China)

**Abstract: Objective** To evaluate the efficacy of R-CHOP therapy in previously untreated patients with B cell non-Hodgkin lymphoma(NHL), and observe the adverse events. **Methods** we have retrospectively analysed the efficacy and adverse events with R-CHOP in 34 previously untreated patients with B-cell NHL between January 2003 and January 2008. **Results** There were twenty one patients CR(61.8%), ten PR(29.4%), one SD and two PD, for an overall response rate of 91.2%. **Conclusion** R-CHOP chemotherapy was effective, pharmaco-economically beneficial and well tolerated in previously untreated patients with B-cell NHL.

**Key words:** lymphoma; B cell; drug therapy; combin; rituximab

利妥昔单抗克隆抗体(rituximab,商品名美罗华)是一作用于细胞表面 CD20 抗原的嵌合型单克隆抗体,利妥昔单抗的应用大大提高了 CD20 阳性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者的缓解率和生存期。现将本科 2003 年 1 月至 2008 年 1 月应用 R-CHOP 方案治疗的初治 B 细胞 NHL 34 例报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2003 年 1 月至 2008 年 1 月,本院应用 R-CHOP 方案治疗了 34 例初治 B 细胞 NHL 患者,其中男 21 例,女 13 例,年龄 19~73 岁,中位 48 岁,超过 60 岁的老年患者 6 例。所有患者均经组织病理学检查明确诊断为 CD20 阳性 B 细胞 NHL。按 2001 年 WHO 诊断标准,其中弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)26 例,滤泡淋巴瘤(FL)3 例,套细胞淋巴瘤(MCL)3 例,小淋巴细胞淋巴瘤(SLL)2 例。其中 2 例患者乙型肝炎表面抗原(HBsAg)阳性。排除标准:有严重并发症,如不能耐受阿霉素治疗、严重肝肾功能损害者。

**1.2 心脏治疗方法** 所有患者均接受 6 个周期的 R-CHOP 方案治疗。具体用法:第 1 天,利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,用生理盐水稀释至 1 g/L 静脉滴注,首次输注开始速度为 50 mg/h,逐渐加大速度,最大速度可达 400 mg/h;利妥昔单抗输注前 30 min 静脉注射地塞米松 5 mg、肌肉注射非那根 25 mg 以预防利妥昔单抗输注的相关不良反应,如发热、寒战、低血压等。第 2 天,环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射,多柔比星 50 mg/m<sup>2</sup> 或吡柔比星 40 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射,长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup> 静脉注射。泼尼松 60 mg/m<sup>2</sup> 口服,第 2~6 天,每 21 天为 1 个循环周期。2 例乙型肝炎病毒携带患者用药前 3 个月均抗病毒治疗至用药结束后 2 年,化疗前经乙型肝炎 DNA 检测提示无病毒复制。

**1.3 疗效判断标准** R-CHOP 方案化疗 6 个疗程的 1 个月后

进行疗效评估。所有患者进行颈、胸、腹部 CT 扫描或 PET/CT。按照 NHL 国际疗效判断标准<sup>[1]</sup>,将反应分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progressive disease, PD)。

## 2 结果

**2.1 疗效** 34 例初治 B 细胞 NHL 患者经 R-CHOP 化疗 6 疗程后,21 例(61.8%)获得 CR,10 例(29.4%)获得 PR,CR+PR 31 例(91.2%),SD 1 例,PD 2 例。治疗后随访 4~60 个月,中位缓解期 31 个月,2 年总生存率为 81.4%,3 年总生存率为 76.2%。

**2.2 不良反应** 利妥昔单抗静脉滴注时 2 例出现发热,1 例出现皮疹,上述不良反应经对症治疗后均得到缓解。所有病例未发生与之相关的心、肝、肾功能损害。联合化疗的不良反应包括:恶心、呕吐 7 例,轻度骨髓抑制 30 例,多自行恢复,部分患者给予粒细胞集落刺激因子后粒细胞恢复,不影响治疗;2 例乙型肝炎病毒携带患者中 1 例有轻度丙氨酸氨基转移酶升高,经护肝治疗后恢复正常,治疗过程中监测乙型肝炎病毒 DNA 水平均提示无乙型肝炎病毒复制。

## 3 讨论

CD20 抗原几乎在所有前 B 和成熟 B 细胞表面都表达,但在造血干细胞及其他正常组织中不表达,是一种膜嵌入蛋白,约 90% 以上的 B 细胞 NHL 表达 CD20 抗原。利妥昔单抗是针对 B 细胞 CD20 抗原的一种人/鼠嵌合型单克隆抗体。1997 年被美国食品与药品管理局(FDA)首次批准用于治疗难治或复发的惰性淋巴瘤。美罗华联合 FMD 方案治疗复发、难治性 B 细胞淋巴瘤的有效率达 90%<sup>[2]</sup>。谢家印等<sup>[3]</sup>用美罗华鞘注治疗难治、复发性中枢神经系统 B 细胞 NHL,认为安全、有效。2006 年被 NCCN 指南推荐为多种类型恶性淋巴瘤的一线化疗方案。Mounier 等<sup>[4]</sup>报道 R-CHOP 方案能克服老年 DLBCL

患者 Bcl-2 所致的对化疗药物的耐药,从而提高疗效。Pfreundschuh 等<sup>[5]</sup>证实了 6 个疗程的 2 周 R-CHOP 方案可明显改善老年患者的预后。2007 年的 NCCN 指南中,将利妥昔单抗推荐作为老年 DLBCL 患者的一线治疗方案。

Pfreundschuh 等<sup>[6]</sup>的 MInT 研究表明利妥昔单抗联合 CHOP 样方案治疗初治年轻低危 DLBCL,CR 率为 86%,3 年无事件生存率为 79%,明显优于 CHOP 方案对照组。谢彦等<sup>[7]</sup>用利妥昔单抗联合化疗治疗 DLBCL,其中 72 例初治患者 CR 率为 55.6%,PR 率为 36.1%,总有效率为 91.7%。夏忠军等<sup>[8]</sup>报道了 48 例初治 DLBCL 患者经 R-CHOP 治疗后,其 CR 率为 68.8%,OR 率为 91.7%,1 年生存率为 84.3%。本研究中 CR 率为 61.8%,OR 率为 91.2%,2 年总生存率为 81.4%,3 年总生存率为 76.2%,与以上报道相似。由于首次治疗的有效率是治疗 DLBCL 的关键,R-CHOP 方案治疗的有效率的提高,使得尽管利妥昔单抗价格昂贵,R-CHOP 方案治疗初治老年 DLBCL 比 CHOP 方案有更好的成本效益<sup>[9-10]</sup>。因此,对于经济条件允许的患者,应首选 R-CHOP 方案治疗。

利妥昔单抗作为生物制剂,主要不良反应为输注相关不良反应,多在第 1 次静脉滴注时发生,临床表现为发热、寒战、恶心、呕吐、皮疹、血管神经性水肿等,极少数出现支气管痉挛、暂时性血压下降,但在注射利妥昔单抗前 30 min 给予地塞米松及非那根等预防后,以上反应发生率低,且多能耐受。其他不良反应如进行性多灶性白质脑病等罕见。本研究中输注利妥昔单抗过程中仅有 3 例有轻度不良反应,所有患者均可完成 6 个化疗周期。本研究中超过 60 岁的老年患者 6 例,年龄最大者 76 岁,对 R-CHOP 方案耐受好。由于利妥昔单抗减少 CD20 阳性 B 细胞可能会影响人的免疫功能,从而增加机体的易感性,R-CHOP 方案化疗后可以引发乙型肝炎病毒的激活。有研究表明,口服拉米夫定可有效预防淋巴瘤患者在化疗过程中相关乙型肝炎病毒激活<sup>[11-13]</sup>。但究竟化疗完成后拉米夫定还需要维持多久,目前尚无统一标准。有学者建议至少用至化疗完成后半年<sup>[12]</sup>。但也有报道,R-CHOP 化疗完成后 8 个月仍可能会出现乙型肝炎病毒复制<sup>[13]</sup>。因此,确切疗程还有待于进一步探讨。本研究中 2 例乙型肝炎表面抗原阳性患者化疗前后均未发现乙型肝炎病毒激活,考虑与口服拉米夫定预防有关。

综上所述,R-CHOP 方案治疗 CD20 阳性的初治 B 细胞淋巴瘤疗效显著,效价比高,不良作用轻,患者耐受好,可作为治疗初治 B 细胞 NHL 的首选方案。

#### 参考文献:

- [1] Grillo-López AJ, Cheson BD, Horning SJ, et al. Response criteria for NHL; importance of 'normal' lymph node size and correlations with response rates [J]. *Ann Oncol*, 2000, 11(4):399.
- [2] 刘红,孔佩艳,陈幸华,等.美罗华联合 FMD 方案治疗难治性 B 细胞淋巴瘤的疗效[J]. *重庆医学*, 2005, 34(9):

1336.

- [3] 谢家印,李毅,向德兵,等.3 例美罗华鞘注治疗中枢神经系统非霍奇金淋巴瘤临床分析[J]. *重庆医学*, 2007, 36(20):2059.
- [4] Mounier N, Briere J, Gisselbrecht C, et al. Rituximab plus CHOP(R-CHOP) overcomes bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)[J]. *Blood*, 2003, 101(11):4279.
- [5] 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(2):105.
- [6] 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(5):379.
- [7] 谢彦,朱军,郑文,等.利妥昔单抗联合化疗治疗弥漫型大 B 细胞淋巴瘤的临床观察[J]. *癌症*, 2009, 29(1):53.
- [8] 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.
- [9] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(18):4117.
- [10] Hornberger JC, Best JH. Cost utility in the United States of rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2005, 103(8):1644.
- [11] He YF, Li YH, Wang FH, et al. The effectiveness of lamivudine in preventing hepatitis B viral reactivation in rituximab-containing regimen for lymphoma [J]. *Ann Hematol*, 2008, 87(6):481.
- [12] Coiffier B. Hepatitis B virus reactivation in patients receiving chemotherapy for cancer treatment: role of Lamivudine prophylaxis [J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(5):548.
- [13] Dai MS, Chao TY, Kao WY, et al. Delayed hepatitis B virus reactivation after cessation of preemptive lamivudine in lymphoma patients treated with rituximab plus CHOP [J]. *Ann Hematol*, 2004, 83(12):769.

(收稿日期:2010-06-12 修回日期:2010-07-08)

**《重庆医学》——中文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!**