

R-CHOP方案和R-DA-EPOCH方案一线治疗 non-GCB型弥漫大B细胞淋巴瘤回顾性研究

何孜岩¹ 俞文娟² 索珊珊² 王敬翰² 孟海涛² 麦文渊² 韦菊英² 杨敏²
毛莉萍² 金洁²

¹杭州市临安区第一人民医院,杭州 311300;²浙江大学医学院附属第一医院,杭州 310003

通信作者:俞文娟,Email:drwjyu@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.04.014

A comparison of R-CHOP and R-DA-EPOCH as a first-line regimen treatment of diffuse large B cell lymphoma with non-GCB subtypes: a retrospective study

He Ziyang¹, Yu Wenjuan², Suo Shanshan², Wang Jinghan², Meng Haitao², Mai Wenyuan², Wei Juying², Yang Min², Mao Liping², Jin Jie²

¹The First People's Hospital of Lin'an District, Hangzhou 311300, China; ²The First Affiliated Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Yu Wenjuan, Email: drwjyu@163.com

弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的非霍奇金淋巴瘤亚型,具有高度异质性,基于免疫组化的Hans分型分为生发中心来源型(GCB)和非生发中心来源型(non-GCB)。Alizadeh等^[1]研究显示,同样使用R-CHOP方案治疗,GCB型DLBCL具有更长的总生存(OS)期,non-GCB型相对GCB型治疗难度大、预后差。本研究我们回顾性分析88例一线方案采用R-CHOP或R-DA-EPOCH治疗的non-GCB型DLBCL患者资料,比较两种方案的疗效及预后。

病例与方法

1. 病例资料:收集浙江大学医学院附属第一医院经病理及免疫组化确诊的初发non-GCB型DLBCL患者临床资料,选取一线方案采用R-CHOP或R-DA-EPOCH方案治疗至少3个疗程的患者,依照Ann Arbor分期标准进行临床分期。将2013年1月1日至2015年6月30日一线采用R-CHOP方案治疗的48例患者临床资料归为R-CHOP组,中位年龄59(20~78)岁,男24例、女24例,Ann Arbor I~II期19例、III~IV期29例,国际预后指数(IPI)评分0~2分36例、3~5分12例。将2015年7月1日至2017年12月31日一线采用R-DA-EPOCH方案治疗的40例患者临床资料归为R-DA-EPOCH组,中位年龄48.5(24~71)岁,男21例、女19例,Ann Arbor I~II期9例、III~IV期31例,IPI评分0~2分24例、3~5分16例。所有患者均行骨髓穿刺检查以明确有无骨髓侵犯。所有患者人类免疫缺陷病毒(HIV)阴性。

2. 治疗方法:R-CHOP方案:利妥昔单抗375 mg/m²,d 0;环磷酰胺750 mg/m²,d 1;表柔比星70 mg/m²,d 1;长春地辛

2.8 mg/m²,d 1;泼尼松60 mg·m⁻²·d⁻¹,d 1~5;每3周为1个疗程。R-DA-EPOCH方案:利妥昔单抗375 mg/m²,d 0;依托泊苷50 mg·m⁻²·d⁻¹、长春地辛0.8 mg·m⁻²·d⁻¹、表柔比星15 mg·m⁻²·d⁻¹持续静脉滴注96 h;环磷酰胺750 mg/m²,d 5;泼尼松60 mg·m⁻²·d⁻¹,d 1~5;每3周为1个疗程。IPI 4~5分患者常规行鞘内注射地塞米松及阿糖胞苷预防中枢神经系统侵犯。若规律化疗中无疾病进展,均化疗6~8个疗程。

3. 疗效评价:疗效判断主要依据全身PET/CT或CT检查结果,初诊时有骨髓侵犯的患者,评价疗效时包括治疗后骨髓形态学±病理学结果。疗效判断依据国际工作组2014修订版标准分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总反应率(ORR)为CR率+PR率。

4. 随访:治疗后半年内每月复查1次,之后1年半内每3个月复查1次,再后3年内每半年复查1次,5年后每年复查直至疾病进展。主要监测患者的血常规、LDH、淋巴系统彩超或CT及患者首诊时的不适症状有无再次出现等。随访截止日期为2020年9月,中位随访55(33~92)个月。无进展生存(PFS)时间定义为开始化疗至有客观证据表明疾病进展的时间。总生存(OS)时间定义为开始化疗至死亡或末次随访时间。

5. 统计学处理:应用SPSS 23.0软件进行统计分析,计数资料组间比较采用卡方检验或Fisher精确概率法;采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,OS及PFS的组间比较采用Log-rank检验,P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 近期疗效: 88 例病例均可评价疗效, 其中 CR 57 例 (64.8%)、PR 19 例 (21.6%)、SD 5 例 (5.7%)、PD 7 例 (7.9%), ORR 为 86.4% (76/88)。R-CHOP 组和 R-DA-EPOCH 组 CR 率、ORR 分别为 70.8% (34/48)、89.6% (43/48) 和 57.5% (23/40)、82.5% (33/40), 差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.192、0.367)。我们对其中 BCL-2、BCL-6、CD5 蛋白表达及骨髓是否受累资料完整的 77 例患者, 以 BCL-2 \geq 50%、BCL-6 \geq 30%、CD5 $>$ 10% 者为阳性进行分析, 两种治疗方案在各临床因素中 CR 率差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 R-CHOP 方案和 R-DA-EPOCH 方案一线治疗 77 例 DLBCL non-GCB 型患者不同临床特征近期疗效比较

临床特征	R-CHOP 组		R-DA-EPOCH 组		P 值
	例数	完全缓解 [例(%)]	例数	完全缓解 [例(%)]	
性别					
男	21	12(57.1)	17	9(52.9)	1.000
女	22	18(81.8)	17	11(64.7)	0.282
年龄					
>60 岁	19	12(63.2)	7	2(28.6)	0.190
\leq 60 岁	24	18(75.0)	27	18(66.7)	0.554
Ann Arbor 分期					
I~II 期	17	14(84.2)	8	8(100.0)	0.527
III~IV 期	26	16(61.5)	26	12(46.2)	0.404
IPI 评分					
0~2 分	31	23(74.2)	20	16(80.0)	0.743
3~5 分	12	7(58.3)	14	4(28.6)	0.233
骨髓是否受累					
是	8	4(50.0)	6	3(50.0)	1.000
否	35	26(74.3)	28	17(60.7)	0.286
BCL-2 表达					
阳性	33	24(72.7)	27	15(55.6)	0.186
阴性	10	6(60.0)	7	5(71.4)	1.000
BCL-6 表达					
阳性	27	19(70.4)	28	17(60.7)	0.573
阴性	16	11(68.8)	6	3(50.0)	0.624
CD5 表达					
阳性	10	7(70.0)	6	3(50.0)	0.607
阴性	33	23(69.7)	28	17(60.7)	0.590

注: R-CHOP: 利妥昔单抗+环磷酰胺+表柔比星+长春地辛+泼尼松; R-DA-EPOCH: 利妥昔单抗+依托泊苷+长春地辛+表柔比星+环磷酰胺+泼尼松; DLBCL: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; non-GCB: 非生发中心来源型; IPI: 国际预后指数

2. 生存分析: R-CHOP 组和 R-DA-EPOCH 组 1 年、3 年 OS 率分别为 (89.6 \pm 4.4)%、(83.3 \pm 5.4)% 和 (92.5 \pm 4.2)%、(89.9 \pm 4.8)%、1 年、3 年 PFS 率分别为 (79.2 \pm 5.9)%、(68.8 \pm

6.7)% 和 (77.0 \pm 6.7)%、(63.5 \pm 7.8)%、组间比较差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.310、0.889)。单独分析 58 例年龄 \leq 60 岁患者生存情况, R-CHOP 组和 R-DA-EPOCH 组 1 年、3 年 OS 率分别为 (92.3 \pm 5.2)%、(84.6 \pm 7.1)% 和 (90.6 \pm 5.2)%、(87.5 \pm 5.8)%、1 年、3 年 PFS 率分别为 (80.8 \pm 7.7)%、(69.2 \pm 9.1)% 和 (74.8 \pm 7.7)%、(65.0 \pm 8.5)%、组间比较差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.794、0.826)。

讨 论

DLBCL 是一种生物异质性非常强的肿瘤, 不同亚型的临床特征、治疗反应等方面表现不同, 预后差异大。刘薇等^[2]回顾性分析 27 例双表达淋巴瘤患者, 其结外侵犯的比例为 70.4%, non-GCB 型占 80.0%, 预后更差。目前 R-CHOP 方案仍然是初治 DLBCL 患者的标准治疗方案。但 R-CHOP 治疗 DLBCL IPI/年龄调整 IPI (aaIPI) 中高危患者疗效仍不理想, 大于 30% 的 DLBCL 患者最终复发, 大部分在治疗后早期复发, 一部分患者在治疗后 5 年甚至更长时间复发, 晚期复发患者即使初治时临床特征较好, 但复发后仍然预后较差^[3]。对年轻、aaIPI $>$ 1 分的 DLBCL 患者, 中国 DLBCL 诊断治疗指南^[4]则推荐采用利妥昔单抗联合强化疗, EPOCH 方案是提高化疗效果的一项新策略。早在 2006 年 Julio 等^[5]一项前瞻性研究, 对 31 例 aaIPI 评分在 2~3 分的 DLBCL 患者一线使用 R-DA-EPOCH 治疗, CR 率为 83.8%, PR 率为 12.9%, 2 年的无事件生存 (EFS) 及 OS 率分别为 68% 和 75%。2013 年 R-DA-EPOCH 在治疗原发纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL) 已得到普及。何靖等^[6]报道 DA-EPOCH (\pm R) 方案治疗 19 例高危 DLBCL 患者, CR 率为 57.9%、ORR 为 84.2%。国外 Pejša 等^[7]的一项回顾性研究对 75 例预后不良的 DLBCL 患者予以 R-DA-EPOCH 方案化疗, CR、PR、PD 率分别为 55%、25%、7%, 患者的 3 年、5 年 OS 率分别为 75%、70%, PFS 率均为 61%。本研究 R-DA-EPOCH 方案一线治疗 non-GCB 型 DLBCL 的 CR 率为 57.5% (23/40)、ORR 为 82.5% (33/40), 3 年 OS 率为 (89.9 \pm 4.8)%, PFS 率为 (63.5 \pm 7.8)%, 与上述报道类似。杨萍等^[8]回顾性分析 2000 年 1 月至 2015 年 4 月在北京大学第三医院就诊的 122 例年轻高危的 DLBCL 患者的临床资料, 发现利妥昔单抗的应用及高剂量的化疗能够改善患者生存。但 Wilson 等^[9]以年龄 \geq 18 岁、ECOG 0~2 分的初治 DLBCL 患者为研究对象, 比较 R-DA-EPOCH (241 例) 和 R-CHOP (250 例) 方案 (21 d 为 1 个周期共 6 个周期) 一线治疗疗效与安全性, 结果显示 2 年 PFS 率分别为 78.9%、75.5% ($P=0.652$), 2 年 OS 率分别为 86.5%、85.7% ($P=0.641$), 3~5 级不良事件发生率分别为 16.9%、10.7% ($P=0.001$), 且根据年龄或 IPI 分类的各临床亚组, 均不能从 R-DA-EPOCH 方案治疗中获益。Shah 等^[10]回顾性分析了年龄 \geq 18 岁的 PMBCL 患者分别接受 R-CHOP (56 例) 与剂量调整后的 R-EPOCH 方案 (76 例) 一线治疗, 虽然剂量调整后的 R-EPOCH 方案提高了 CR 率, 但毒副作用增加, 其 2 年 OS 率分别为 89% 和 91%, 差异无统计学意义。上述

文献显示,在非霍奇金淋巴瘤治疗中,与R-CHOP相比,R-DA-EPOCH方案化疗毒性更大,在改善患者的PFS或OS上并未显示明显优势。本研究一线治疗初发的non-GCB型DLBCL,R-CHOP方案和R-DA-EPOCH方案1年、3年OS及PFS率差异也无统计意义。即便年轻患者R-CHOP方案和R-DA-EPOCH方案1年、3年OS及PFS率差异也无统计意义。

除了Hans分型中的non-GCB,决定DLBCL不良预后因素还有很多。傅志英等^[11]对525例DLBCL预后影响因素进行分析,认为性别、年龄、初期分期、B症状、LDH水平、是否使用利妥昔单抗治疗与DLBCL的预后存在关系。俞文娟等^[12]回顾性分析223例DLBCL患者的临床资料,认为Myc/Bcl-2双表达及TP53高表达是DLBCL患者的独立预后不良因素,进一步分析发现TP53蛋白表达组non-GCB型居多。许亚茹等^[13]对148例原发性DLBCL进行生存分析,认为年龄>60岁是预测DLBCL总生存和无进展生存的一个重要独立不良预后因素。方妹等^[14]认为异常升高的 β_2 微球蛋白是影响DLBCL患者OS的独立因素,aaIPI评分2~3分与初治骨髓受累的患者OS与PFS更差。有报道CD5阳性的DLBCL呈侵袭性病程,预后差^[15]。我们的研究提示:两种治疗方案在不同的性别,年龄分组,Ann Arbor分期,IPI评分,骨髓是否受累及BCL-2、BCL-6、CD5蛋白表达高低的患者中CR率差异均无统计学意义,也可能与样本量小且所选病例均为non-GCB型有关。

因此,本研究提示,一线治疗初发non-GCB型DLBCL,R-DA-EPOCH方案可能并不优于R-CHOP方案,在年轻患者中亦未显示优势。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 何孜岩: 酝酿和设计实验、实施研究、采集数据、分析/解释数据、起草文章、统计分析;俞文娟、金洁: 酝酿和设计实验、实施研究、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导;其他作者: 实施研究、采集数据、支持性贡献

参考文献

- [1] Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling[J]. *Nature*, 2000, 403(6769):503-511. DOI: 10.1038/35000501.
- [2] 刘薇,李健,黄文阳,等. 剂量调整的EP(D)OCH方案联合利妥昔单抗治疗新诊断双表达淋巴瘤的疗效分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(6):548-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.06.017.
- [3] Glass B, Dohm AJ, Truemper LH, et al; German High-grade Lymphoma Study Group (DSHNHL). Refractory or relapsed aggressive B-cell lymphoma failing (R)-CHOP: an analysis of patients treated on the RICOVER-60 trial[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(12):3058-3064. DOI: 10.1093/annonc/mdx556.
- [4] 中华医学会血液学分会. 中国弥漫大B细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(9):816-819. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.09.019.
- [5] García-Suárez J, Bañas H, Arribas I, et al. Dose-adjusted EPOCH plus rituximab is an effective regimen in patients with poor-prognostic untreated diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective observational study[J]. *Br J Haematol*, 2007, 136(2):276-285. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2006.06438.x.
- [6] 何靖,刘安平,蓝海,等. DA-EPOCH方案±美罗华治疗高危弥漫性大B细胞淋巴瘤[J]. *长春中医药大学学报*, 2019, 35(6):1149-1151. DOI: 10.13463/j.cnki.cczyy.2019.06.038.
- [7] Pejša V, Prka Ž, Lucijanić M, et al. Rituximab with dose-adjusted EPOCH as first-line treatment in patients with highly aggressive diffuse large B-cell lymphoma and autologous stem cell transplantation in selected patients[J]. *Croat Med J*, 2017, 58(1):40-48. DOI: 10.3325/cmj.2017.58.40.
- [8] 杨萍,景红梅,赵伟,等. 年轻高危弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床特征及疗效分析[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(32):2485-2490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.32.003.
- [9] Wilson WH, sin-Ho J, Pitcher BN, et al. Phase III randomized study of R-CHOP versus DA-EPOCH-R and molecular analysis of untreated diffuse large B-cell lymphoma:CALGB/Alliance 50303[J]. *Blood*, 2016, 128: 496. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V128.22.469>.
- [10] Shah NN, Szabo A, Huntington SF, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis[J]. *Br J Haematol*, 2018,180(4):534-544. DOI: 10.1111/bjh.15051.
- [11] 傅志英,朱军,宋玉琴,等. 525例弥漫大B细胞淋巴瘤预后影响因素分析[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2014(3):405-411. DOI:10.3969/j.issn.1671-167X.2014.03.013.
- [12] 俞文娟,曹利红,王敬瀚,等. 弥漫大B细胞淋巴瘤患者蛋白表达检测的预后意义[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9):784-788. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.010.
- [13] 许亚茹,刘莉,任秀红,等. 148例原发性弥漫大B细胞淋巴瘤的生存分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(1):61-66. DOI: 10.7534/j.issn.1009-2137.2019.01.010.
- [14] 方妹,赵莎莎,朱成英,等. 年轻弥漫大B细胞淋巴瘤患者的临床病理特征与预后分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2019, 27(3):802-808. DOI: 10.19746/j.cnki.issn1009-2137.2019.03.026.
- [15] Jain P, Fayad LE, Rosenwald A, et al. Recent advances in de novo CD5+ diffuse large B cell lymphoma[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(9):798-802. DOI: 10.1002/ajh.23467.

(收稿日期:2021-06-23)

(本文编辑:刘爽)