

## PEG-rhG-CSF应用于DA-EPOCH-R方案一线治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤的可行性研究

王海英 姚志华 姚书娜 褚俊峰 严正 王珂 刘艳艳

郑州大学附属肿瘤医院, 郑州 450008

通信作者: 姚志华, Email: zlyyyaozhihua1260@zzu.edu.cn

基金项目: 北京市希思科临床肿瘤学研究基金(Y-Q201801-037)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.016

### Feasibility of PEG-rhG-CSF in the first-line treatment of diffuse large B-cell lymphoma receiving dose-adjusted EPOCH plus rituximab

Wang Haiying, Yao Zhihua, Yao Shuna, Chu Junfeng, Yan Zheng, Wang Ke, Liu Yanyan

Department of internal medicine, The Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Yao Zhihua, Email: zlyyyaozhihua1260@zzu.edu.cn

全球范围内,弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性非霍奇金淋巴瘤,在临床表现、生物学特征及临床预后方面具有高度异质性<sup>[1-2]</sup>。利妥昔单抗联合经典的CHOP方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)组成的R-CHOP方案较单独化疗显著改善了患者的预后,但仍有30%的DLBCL经R-CHOP方案治疗后表现原发或继发耐药而导致疾病复发进展,因此,识别不良预后人群并据此调整治疗方案是临床上的重大挑战<sup>[3-4]</sup>。国内外已有多项研究表明,DA-EPOCH-R方案(环磷酰胺+表阿霉素+依托泊苷+长春新碱+泼尼松+利妥昔单抗)在一线治疗DLBCL尤其是具有不良预后因素的DLBCL中显示出较好疗效。因此,该方案也被NCCN指南推荐为治疗DLBCL的一线化疗方案<sup>[5-6]</sup>。患者化疗结束后24 h即开始每日皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF),直至ANC大于最低值且达 $5 \times 10^9/L$ 以上。化疗后重复行全血细胞计数评估疗效并调整下一周期化疗药物剂量。聚乙二醇化rhG-CSF(PEG-rhG-CSF)是单甲氧聚乙二醇与rhG-CSF的共价结合体。已有报道显示,PEG-rhG-CSF预防肿瘤患者常规化疗后中性粒细胞减少症的疗效与连续每日使用rhG-CSF相当<sup>[7-8]</sup>。

本研究回顾性地纳入郑州大学附属肿瘤医院2010年1月至2019年3月收治的一线采用DA-EPOCH-R方案治疗的DLBCL患者62例,其中33例患者化疗后给予PEG-rhG-CSF单次皮下注射,29例患者化疗后采用rhG-CSF连续皮下注射,比较两组患者化疗剂量爬升所达到的中位最高剂量水平(Dose Level, DL)、客观缓解率(ORR)、完全缓解(CR)率、无进展生存(PFS)率、非计划住院率、不良反应。

### 病例与方法

1. 一般资料:回顾性分析2010年1月至2019年3月河南省肿瘤医院62例一线使用DA-EPOCH-R方案化疗的DLBCL患者,男30例,女32例,中位年龄58(20~75)岁。所有患者均经病理组织确诊,至少接受了4个疗程的DA-EPOCH-R方案治疗,美国东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态评分 $\leq 2$ 分,患者或家属均已签署化疗知情同意书。

2. 治疗方案和研究药物:DA-EPOCH-R方案具体剂量和用法:利妥昔单抗 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,第0天;依托泊苷 $50 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 、长春新碱 $0.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 、多柔比星 $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 或表柔比星 $15 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第1~4天持续输注96 h;环磷酰胺 $750 \text{ mg}/\text{m}^2$ ,第5天;泼尼松 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,第1~5天,化疗药物剂量爬升及降低的具体原则见表1。药物剂量调整方法:上一个周期化疗结束后,每周测定2次全血细胞计数,根据ANC最低值决定下一个周期化疗药物剂量:①ANC均 $\geq 0.5 \times 10^9/L$ ,下一个周期上调1个化疗药物DL(增加20%);②有1次ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ ,下一个周期所有化疗药物保持原DL;③有2次及以上ANC $< 0.5 \times 10^9/L$ 或有1次PLT $< 25 \times 10^9/L$ ,下一个周期下调1个化疗药物DL(降低20%);④上一化疗周期的第21天ANC $< 1.0 \times 10^9/L$ 或PLT $< 80 \times 10^9/L$ ,下一周期化疗的开始时间可推迟至多1周,若1周后复查全血细胞计数仍低,则下一周期化疗药物剂量下调1个DL。

PEG-rhG-CSF组(33例):应用PEG-rhG-CSF(商品名新瑞白,齐鲁制药有限公司),规格: $1.35 \times 10^8 \text{ IU}$ (3 mg)/ml,用法:化疗结束后24 h予PEG-rhG-CSF  $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 或6 mg单次皮下注射(体重 $\geq 45 \text{ kg}$ 的患者每个化疗周期予6 mg单次皮

表1 DA-EPOCH-R方案的药物剂量爬升规则(mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>)

药物名称	药物剂量级别							
	DL-2	DL-1	DL1	DL2	DL3	DL4	DL5	DL6
表阿霉素	12.0	12.0	12.0	14.4	17.3	20.7	24.8	29.8
依托泊苷	50.0	50.0	50.0	60.0	72.0	86.4	103.7	124.4
环磷酰胺	480.0	600.0	750.0	900.0	1 080.0	1 296.0	1 555.0	1 866.0
长春新碱	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

注:DA-EPOCH-R方案:环磷酰胺+表阿霉素+依托泊苷+长春新碱+泼尼松+利妥昔单抗;DL:剂量水平

下注射, <45 kg的患者每个化疗周期予3 mg单次皮下注射)。rhG-CSF组(29例):应用rhG-CSF(商品名瑞白,齐鲁制药有限公司产品),规格:300 μg/ml,用法:化疗结束后24 h开始每日予rhG-CSF 5 μg/kg,连续多日皮下注射,直至外周血ANC由最低值回升至连续2次≥5×10<sup>9</sup>/L或1次≥10×10<sup>9</sup>/L。

3. 观察指标、疗效及不良反应判定标准:接受化疗及升白细胞治疗后的观察指标包括:平均疗程数,两组化疗药物中位最高DL,达到DL3、DL4、DL5、DL6的患者比例,非计划住院率,治疗后ORR、CR率、PFS率,骨骼、肌肉疼痛发生率,乏力发生率。化疗前后均采用增强CT或PET-CT进行疗效评价。依据2014年修订的Lugano疗效评价标准将疗效分为CR、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)<sup>[9]</sup>,PFS时间指患者自接受治疗至疾病进展或因任何原因导致死亡的时间。按照美国国立癌症研究所常规不良反应判定标准2.0版评价不良反应,分为0~4级<sup>[10]</sup>。

4. 统计学处理:所有患者均随访至2019年7月,应用SPSS 17.0软件进行统计学分析。组间比较采用χ<sup>2</sup>检验,生存分析用Kaplan-Meier法,P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:全部62例患者中,32例(52%)为女性,30例(48%)为男性,平均年龄56(20~75)岁。其中53例为DLBCL(生发中心B细胞来源者27例,非生发中心B细胞来源者26例),9例为纵隔大B细胞淋巴瘤。Ann Arbor分期:I~II期20例(32%),III~IV期42例(68%)。IPI评分低危、低中危、中高危、高危患者所占比例分别为24%、27%、37%、12%、51%,32例患者IPI评分为0~2分,10例患者一线治疗CR后行自体造血干细胞移植巩固治疗。两组患者在性别、年龄、ECOG体能状态评分、疾病分期、IPI评分、病理类型、双表达淋巴瘤所占比例及接受自体造血干细胞移植比例等方面的差异均无统计学意义(P>0.05),两组患者的基线特征见表2。

2. 疗效:所有患者平均接受了5(4~8)个周期DA-EPOCH-R方案化疗,其中81%的患者接受了6个周期DA-EPOCH-R方案化疗。62例患者中有43例(69%)患者达到DL2,两组患者化疗剂量爬升中位最高DL均为DL3,差异无统计学意义。患者的具体DL见表3。PEG-rhG-CSF组和

rhG-CSF组的中位PFS时间分别为35个月和33个月,差异无统计学意义(P>0.05)(图1)。

表2 PEG-rhG-CSF组和rhG-CSF组DLBCL患者的临床特征[例(%)]

项目	PEG-rhG-CSF组 (33例)	rhG-CSF组 (29例)	χ <sup>2</sup> 值	P值
性别(男/女)	14(42)/19(58)	16(55)/13(45)	1.004	0.316
年龄			0.079	0.778
≤60岁	24(73)	22(76)		
>60岁	9(27)	7(24)		
ECOG体能状态评分			0.100	0.752
0~1分	30(91)	27(93)		
2分	3(9)	2(7)		
分期			0.037	0.847
I~II期	11(33)	9(31)		
III~IV期	22(67)	20(69)		
IPI评分			0.527	0.880
低危(0~1)	7(21)	8(28)		
中低危(2)	10(30)	7(24)		
中高危(3)	12(37)	11(38)		
高危(4~5)	4(12)	3(10)		
DLBCL	28(85)	25(86)	0.021	0.884
生发中心来源	14(50)	13(52)		
非生发中心来源	14(50)	12(48)		
纵隔大B细胞淋巴瘤	5(15)	4(14)	0.023	0.880
双表达	4(12)	5(17)	0.326	0.568
自体造血干细胞移植	6(18)	4(14)	0.220	0.639

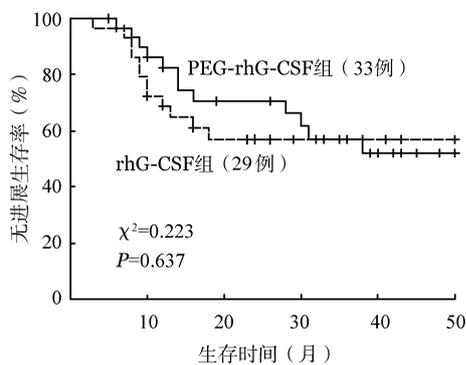
注:PEG-rhG-CSF:聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;rhG-CSF:重组人粒细胞集落刺激因子;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;ECOG:美国东部肿瘤协作组

3. 不良反应:PEG-rhG-CSF组和rhG-CSF组分别有7例(21%)和9例(31%)出现1~2级骨骼和肌肉酸痛,差异无统计学意义(P>0.05)。PEG-rhG-CSF组和rhG-CSF组分别有14例(42%)和15例(52%)出现乏力,差异无统计学意义(P>0.05)。经对症治疗后上述不良反应均明显缓解,未见其他严重不良反应。

**表3** PEG-rhG-CSF组和rhG-CSF组弥漫大B细胞淋巴瘤患者的化疗剂量水平及疗效

项目	PEG-rhG-CSF (33例)	rhG-CSF (29例)	$\chi^2$ 值	P值
平均疗程数	5	5		
平均DL	DL3	DL3		
达到DL3[例(%)]	14(42)	14(48)	0.213	0.644
达到DL4[例(%)]	7(21)	5(17)	0.156	0.693
达到DL5[例(%)]	2(6)	2(7)	0.018	0.894
达到DL6[例(%)]	1(3)	1(3)	0.009	0.926
非计划住院[例(%)]	13(39)	10(34)	0.160	0.690
客观缓解[例(%)]	31(94)	26(89)	0.382	0.536
完全缓解[例(%)]	27(81)	22(76)	0.330	0.565

注:PEG-rhG-CSF:聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子;rhG-CSF:重组人粒细胞集落刺激因子;DL:剂量水平

**图1** 聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子(PEG-rhG-CSF)组和重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)组弥漫大B细胞淋巴瘤患者的无进展生存曲线

## 讨 论

2002年Wilson等<sup>[11]</sup>连续予DA-EPOCH方案治疗50例初治DLBCL患者96h,根据造血最低点的剂量调整治疗策略,以补偿年轻患者的血浆药物浓度。结果显示,CR率为92%,中位随访62个月,PFS率和总生存(OS)率分别为70%和73%。进一步研究发现,DA-EPOCH-R方案治疗DLBCL能显著提高高危患者的长期生存率<sup>[12]</sup>。近十年来,我中心越来越多的DLBCL患者使用DA-EPOCH-R方案治疗。本研究回顾性分析62例一线使用DA-EPOCH-R方案治疗的DLBCL患者,53%患者化疗后单次使用PEG-rhG-CSF,47%患者每日连续使用rhG-CSF。PEG-rhG-CSF组达到DL3的患者比例与每日rhG-CSF组相比差异无统计学意义(42%对48%, $P=0.644$ ),PEG-rhG-CSF组达到DL4的患者比例与每日rhG-CSF组相比差异无统计学意义(21%对17%, $P=0.693$ )。两组各有2例患者达到DL5,各有1例患者达到DL6。62例患者中有23例(37%)发生发热性中性粒细胞减少导致非计划住院,包括PEG-rhG-CSF组13例(39%)患者和每日rhG-CSF组10例(34%)患者,两组差异无统计学意

义。PEG-rhG-CSF组的CR率(81%)和ORR(94%)高于rhG-CSF组的CR率(76%)和ORR(89%),但两组CR率及ORR的差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗组的中位PFS时间(35个月)高于对照组(33个月),但两组PFS时间的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

Wilson等<sup>[13]</sup>报道的50303研究的初步结果显示,25%的DLBCL患者一线使用DA-EPOCH-R方案达到的中位最高DL为DL4,平均年龄58岁。另一项Reddy等<sup>[14]</sup>报道的研究纳入73例一线应用DA-EPOCH-R方案治疗的B细胞淋巴瘤患者,PEG-rhG-CSF组与每日rhG-CSF组的剂量强度、非计划住院风险、疾病控制率、存活率的差异均无统计学意义。73例患者中11例(15%)达到DL4,低于其他研究,考虑与患者的平均年龄较大(60岁)相关,且生长因子的选择并未影响PFS率和OS率。本研究中19%的患者达到DL4,低于50303研究<sup>[13]</sup>,高于Reddy等<sup>[14]</sup>报道的研究,考虑与东、西方人种的体质差异相关。本研究的平均年龄为56岁,高龄患者比例较高,大于60岁的患者占26%,70~75岁患者占6%。一项前瞻性II期临床研究纳入一线DA-EPOCH-R方案治疗的初治纵隔大B细胞淋巴瘤患者,患者中位年龄30岁,超过50%的患者达到DL4<sup>[15]</sup>。上述结果表明,年龄可以预测患者耐受DA-EPOCH-R方案的剂量强度,此方案化疗药物的剂量强度与年龄呈负相关,多柔比星和依托泊苷的药物清除率也与年龄呈负相关,年龄越大,药物提升的DL越低<sup>[16]</sup>。

在安全性方面,非造血系统的不良反应与既往报道相似<sup>[17-18]</sup>。两组患者使用升白针后未出现明显影响生活质量的不良反应,常见的不良反应为骨关节酸痛,使用非甾体类抗炎药物后症状明显减轻,未见明显后遗症,另一常见不良反应为乏力,休息后可缓解,两组患者不良反应的差异无统计学意义。

迄今为止,对于既往应用DA-EPOCH-R方案治疗的DLBCL患者,本研究是样本量最大的对比PEG-rhG-CSF和rhG-CSF疗效及安全性的回顾性临床研究。我们的数据显示,对于一线应用DA-EPOCH-R方案的DLBCL患者,PEG-rhG-CSF与rhG-CSF对于化疗剂量爬升、非计划住院风险、疾病控制程度的差异无统计学意义。PEG-rhG-CSF在临床中应用更方便,与短效rhG-CSF相比,PEG-rhG-CSF仅需单次注射且能保证化疗的剂量强度和疗效,减少多次给药带来的不便和痛苦,提高了患者的依从性,值得临床推广。本研究提示单次PEG-rhG-CSF给药可作为rhG-CSF连续给药的替代药物。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会血液学分会,中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会.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.
- [2] Farooq U, Maurer MJ, Thompson CA, et al. Clinical heterogene-

- ity of diffuse large B cell lymphoma following failure of front-line immunochemotherapy[J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(1):50-60. DOI: 10.1111/bjh.14813.
- [3] Seo S, Hong JY, Yoon S, et al. Prognostic significance of serum beta-2 microglobulin in patients with diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47):76934-76943. DOI: 10.18632/oncotarget.12734.
- [4] Yu S, Luo H, Pan M, et al. High frequency and prognostic value of MYD88 L265P mutation in diffuse large B-cell lymphoma with R-CHOP treatment [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):1707-1715. DOI: 10.3892/ol.2017.7472.
- [5] Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2717-2724. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1391.
- [6] Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype [J]. *Haematologica*, 2012, 97(5):758-765. DOI: 10.3324/haematol.2011.056531.
- [7] Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim [J]. *Oncologist*, 2007, 12(12):1416-1424. DOI: 10.1634/theoncologist.12-12-1416.
- [8] Naeim A, Henk HJ, Becker L, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) [J]. *BMC Cancer*, 2013, 13:11. DOI: 10.1186/1471-2407-13-11.
- [9] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(27):3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [10] Trotti A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. an improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact on radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 47(1):13-47. DOI: 10.1016/s0360-3016(99)00559-3.
- [11] Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy [J]. *Blood*, 2002, 99(8):2685-2693. DOI: 10.1182/blood.v99.8.2685.
- [12] Zhang XY, Liang JH, Wang L, et al. DA-EPOCH-R improves the outcome over that of R-CHOP regimen for DLBCL patients below 60 years, GCB phenotype, and those with high-risk IPI, but not for double expressor lymphoma [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2019, 145(1):117-127. DOI: 10.1007/s00432-018-2771-9.
- [13] 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(22):469. DOI: 10.1182/blood.V128.22.469.469.
- [14] Reddy P, Kanan S, Cowan A, et al. Pegylated G-CSF Can Be Used With First-Line da-EPOCH-R Without Compromising Dose Intensity, Safety, or Efficacy [J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(12):e87-e90. DOI: 10.1016/j.clml.2017.08.098.
- [15] Dunleavy K, Pittaluga S, Maeda LS, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(15):1408-1416. DOI: 10.1056/NEJMoa1214561.
- [16] Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S, et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B-cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy [J]. *Blood*, 2002, 99(8):2685-2693. DOI: 10.1182/blood.v99.8.2685.
- [17] Wilson WH, Jung SH, Porcu P, et al. A Cancer and Leukemia Group B multi-center study of DA-EPOCH-rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of outcome by molecular subtype [J]. *Haematologica*, 2012, 97(5):758-765. DOI: 10.3324/haematol.2011.056531.
- [18] Wilson WH, Dunleavy K, Pittaluga S, et al. Phase II study of dose-adjusted EPOCH and rituximab in untreated diffuse large B-cell lymphoma with analysis of germinal center and post-germinal center biomarkers [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16):2717-2724. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.1391.

(收稿日期:2019-09-26)

(本文编辑:律琦)