

R-CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤与 CHOP 方案对比的 Meta 分析

王建华

(内蒙古医科大学第三附属医院/内蒙古包头医院血液科, 内蒙古 包头 014010)

摘要:目的 以 Meta 分析的方法来评价利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效。方法 计算机检索维普数据库、中国知网、万方数据库、pubmed 数据库等,检索利妥昔单抗联合化疗治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的随机对照试验,并手工检索相关会议记录及纸质文献,应用国际 Cochrane 协作网的系统评价方法对所得数据进行质量评分,进行资料提取后,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。结果 共检索到 14 个随机对照试验,共包括 2433 例患者,异质性检验 $P>0.1$,基线具有可比性,选择固定效应模型分析所得结果显示 R-CHOP 方案化疗组的完全缓解率高于单纯 CHOP 化疗组($RR=1.3, 95\%CI$ 为 1.3~1.41),差异有统计学意义($P<0.05$);R-CHOP 方案总有效率高于 CHOP 组($RR=1.32, 95\%CI$ 为 1.22~1.42),差异有统计学意义($P<0.05$);其不良反应与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 R-CHOP 方案相对 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤来说具有更高的完全缓解率和总有效率,进一步证明其治疗效果需开展更多的随机对照试验。

关键词: B 细胞性非霍奇金淋巴瘤;利妥昔单抗;随机对照试验

中图分类号:R551.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.10.027

文章编号:1006-1959(2019)10-0081-04

Meta-analysis of R-CHOP Regimen in the Treatment of B-cell Non-Hodgkin's Lymphoma Versus CHOP Regimen

WANG Jian-hua

(The Third Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University/Department of Hematology, Inner Mongolia Baotou Steel Hospital, Baotou 014010, Inner Mongolia, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of rituximab combined with CHOP regimen in the treatment of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma by meta-analysis. Methods A computer-based search of the Vip database, China Knowledge Network, Wanfang database, pubmed database, etc., search for randomized controlled trials of rituximab combined with chemotherapy for B-cell non-Hodgkin's Lymphoma, and manually retrieve relevant meeting minutes and paper in the literature, the systematic evaluation method of the international Cochrane Collaboration Network was used to score the quality of the data, after data extraction, Meta analysis was performed using RevMan5.3 software. Results A total of 14 randomized controlled trials were included, including a total of 2,433 patients. The heterogeneity test was $P>0.1$, and the baseline was comparable. The results of the selected fixed-effects model showed that the complete response rate of the R-CHOP regimen was higher than that of CHOP alone. The chemotherapy group ($RR=1.3, 95\% CI 1.3-1.41$), the difference was statistically significant ($P<0.05$); the total effective rate of R-CHOP regimen was higher than that of CHOP group ($RR=1.32, 95\% CI$ was 1.22~1.42), the difference was statistically significant ($P<0.05$); the adverse reactions were not significantly different from the control group ($P>0.05$). Conclusion The R-CHOP regimen has a higher complete response rate and total effective rate than the CHOP regimen in the treatment of B-cell non-Hodgkin's Lymphoma. It is further proved that the therapeutic effect requires more randomized controlled trials.

Key words: B-cell non-Hodgkin's lymphoma; Rituximab; Randomized controlled trial

B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 (B-cell non-Hodgkin's Lymphoma, B-NHL) 是我国常见的恶性疾病,每年发病人数为 2/10 万~15/10 万人口,男性多于女性,发病年龄的高峰为 60~70 岁,发病率随年龄升高。大于 90% 的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤免疫组化显示 CD20⁺, CD20 抗原是进行免疫联合化疗的一个理想的靶点。利妥昔单抗 (rituximab) 商品名为美罗华,是一种人鼠嵌和单克隆抗体,于 1991 年研制成功,1997 年由美国食品药品监督管理局 (FDA 批准) 应用于 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的治疗^[1]。虽采用 CHOP 方案 CR 率可达 66%^[2],有研究表明 CHOP 方案治疗 B-NHL 疗效欠佳且治疗后易复发并产生耐药,加大药物剂量不仅不能改善疗效,还有可能增大毒副作用。目前, NHL 的标准治疗方案是利妥昔单抗联合环磷酰胺、柔红霉素、长春新碱、泼尼松的

方案 (R-CHOP)^[3], 欧美国家的临床试验提示,利妥昔单抗联合化疗的有效率可达 90%。本研究收集 R-CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的相关随机对照试验,旨在以 Meta 分析的方法来比较 CHOP 方案和 R-CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床效果。

1 资料和方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①未见其他禁忌证及其他合并症的 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤病例; ②中位年龄 18~70 岁; ③非过敏体质病例; ④性别、国籍不限; ⑤我国或国外发表的 R-CHOP 方案的随机对照试验,包括单盲、双盲、非盲的临床试验; ⑥治疗组为 R-CHOP 方案,对照组为 CHOP 方案。

1.1.2 排除标准 ①存在其他严重合并症的患者; ②一般情况无法耐受化疗; ③剂量、经济效益或动物实验; ④重复文献。

作者简介:王建华(1991.9-),女,内蒙古包头人,硕士研究生,住院医师,主要从事血液内科方向的研究

1.2 评价标准 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)、总有效率(R/C)。

1.3 检索方法 计算机检索中国知网、万方、维普、Em-base、OVID、Cochrane library、PubMed,检索关键词“B 细胞性非霍奇金淋巴瘤”“利妥昔单抗”“随机对照试验”“Meta 分析”。手动检索《中华血液学杂志》《白血病·淋巴瘤》《中华肿瘤学杂志》并对重要会议进行手工检索,以弥补计算机检索的不足,语种不限。

1.4 资料筛选及质量评价 由两名研究人员初筛研究资料,选取出符合要求的文献,排除信息不全的、不符合标准的文献,通过讨论来解决存在的分歧,必要时加入第 3 位研究人员进行讨论分析。用 Cochrane 随机对照的标准进行质量评价:是否是随机分配方法及是否正确、是否遵循盲法原则、是否进行分配隐藏、基线情况、有无失访及退出、若有失访及退出、原因是否描述清楚。通过上述方法对所选取的资料进行文献质量的评分。

1.5 统计学方法 本次数据的 Meta 分析采用的是 RevMan5.3 软件。异质性检验:用 I^2 检验的方法来确认研究间的同质性,假如 $I^2 < 50\%$,认为研究之间具有同质性,采用固定效应模型分析; $I^2 > 50\%$ 认为研究之间具有异质性,采用随机效应模型来描述。当存在明显异质性时,采用描述性分析。计数资料选取相对危险度(RR)及其 95%可信区间(95% CI)作为效应量度。若结果 $RR > 1$ 表示 R-CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤优于 CHOP 方案,反之亦然。当存在严重异质性时,需要进行敏感性分析和发表偏倚, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索与纳入文献的特征 共检索出有关文章 342 篇,经过阅读题目及摘要,排除重复发表的文

献、非随机对照试验、非临床治疗研究等,初步筛选出 60 篇文献,进一步仔细阅读全文,排除无数据或不相关的研究,最终纳入 14 篇文献,纳入文献流程图见图 1, 所得研究未进行成本效益分析。总有 2433 例患者,对照组 1202 例,治疗组 1231 例。两组的年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

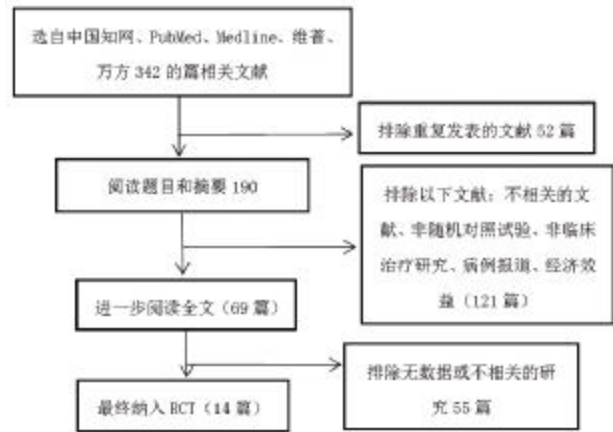


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的质量评价 纳入的 14 篇文章中,均对患者的基线情况进行了报道,均在文献当中提及“随机”,但未进行详细的描述;部分文献提及盲法,部分文献提到分配隐藏情况及描述失访。

2.3 疗效评价 14 篇文献均对 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的 R-CHOP 方案(治疗组)与 CHOP 方案(对照组)的疗效进行了评价。采用固定效应模型,分析所得结果显示 R-CHOP 方案化疗组的完全缓解率高于单纯 CHOP 化疗组($RR = 1.3, 95\%CI$ 为 1.3~1.41),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(图 2);R-CHOP 方案总有效率高于 CHOP 组 ($RR = 1.32, 95\%CI$ 为 1.22~1.42),差异有统计学意义 ($P < 0.05$)(图 3)。

表 1 纳入研究的特征

纳入研究	发表时间 (年)	中位年龄		n		干预措施		疗效(治疗组/对照组)				总有效率(%)	
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组	CR	PR	SD	PD	治疗组	对照组
Pferundsc-huh ^[5]	2008	/	/	306	307	R-CHOP	CHOP	238/209	11/20	0/2	20/25	/	/
钱海洪 ^[6]	2010	52	52	11	12	R-CHOP	CHOP	7/2	2/3	0/0	1/2	85	42
Coiffier ^[7]	2002	/	/	202	197	R-CHOP	CHOP	152/124	15/11	2/1	19/43	/	/
李俊 ^[8]	2013	45	/	35	30	R-CHOP	CHOP	13/6	14/9	6/6	2/9	71	50
郭丽莹 ^[9]	2012	47	46	32	32	R-CHOP	CHOP	17/9	8/7	4/8	3/8	78	50
汤虎成 ^[10]	2014	39	36	15	15	R-CHOP	CHOP	7/5	5/4	1/2	2/4	80	60
黄泉 ^[11]	2013	54	56	36	36	R-CHOP	CHOP	16/13	8/6	3/10	2/4	82	57
邱立丹 ^[12]	2015	62	59	15	15	R-CHOP	CHOP	8/5	4/2	1/1	2/7	87	53
Hiddemann ^[13]	2005	/	/	222	205	R-CHOP	CHOP	44/35	170/150	4/11	2/7	/	/
王玮 ^[14]	2016	47	50	49	47	R-CHOP	CHOP	32/21	12/13	3/8	2/5	90	72
Van Oers ^[15]	2006	/	/	234	231	R-CHOP	CHOP	29.5/15.6	55.6/56.7	5.6/10.4	2.6/9.5	85.1	72.3
徐志巧 ^[16]	2007	28	29	11	11	R-CHOP	CHOP	7/3	3/3	1/5	/	/	/
李颖等 ^[17]	2015	/	/	35	35	R-CHOP	CHOP	22/8	6/5	6/15	1/7	80	37
林桐榆 ^[18]	2005	/	/	28	29	R-CHOP	CHOP	13/12	13/9	1/1	1/7	84	66

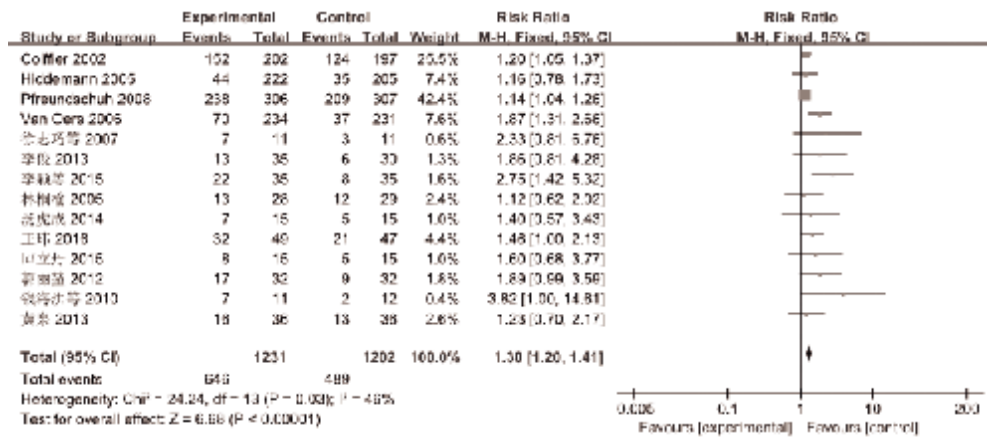


图 2 R-CHOP 方案与 CHOP 方案完全缓解率的 Meta 分析

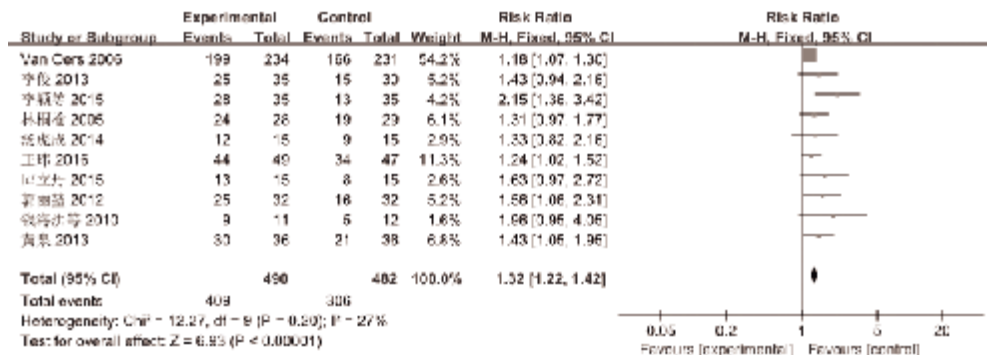


图 3 R-CHOP 方案与 CHOP 方案总有效率的 Meta 分析

2.4 不良反应 常见不良反应:感染、白细胞下降、血小板下降、恶心、呕吐、肝损害、便秘、腹泻、脱发。R-CHOP 方案与 CHOP 方案不良反应的发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

美罗华是第 1 个被允许用于治疗癌症的单克隆抗体^[19],目前已在 50 多个国家被批准用于临床,非霍奇金淋巴瘤也在全球范围内开展治疗研究项目。B 细胞非霍奇金淋巴瘤有结外侵犯的特征,因此其主要治疗方式是化疗,CHOP 方案作为非霍奇金淋巴瘤的标准治疗方案,具有疗效高且毒性低的特点,然而其长期缓解率并不高。CD20 在 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤 CD20 抗原表达率超过 95%的都有 CD20 抗原的表达^[20]。

有研究表明^[21],美罗华可以提高细胞毒类药物对肿瘤细胞的敏感性。本文通过分析比较得出 R-CHOP 方案相对 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤来说具有更高的完全缓解率和总有效率,且不良反应发生率无统计学差异。有研究^[22,23]比较了美罗华联合常规化疗与单纯化疗的成本分析,推选美罗华用于临床。

本研究纳入的 14 篇文献均符合纳入及排除标准,基线情况均具有可比性,部分文献提及随机方法及盲法,均未对分配隐藏进行描述。对两种化疗方案其他判断疗效的指标,例如无进展生存期(PFS)、疾

病的复发时间、生存时间、预后因素等数据未进行分析,研究质量评分为 C 级,总体研究质量不高,对影响疗效的因素例如病理类型、临床分期、瘤体大小等,纳入研究病例的基本特征不全相同,仅根据目前所得的文献做判断,依据欠充分。且漏斗图的对称与否只能用肉眼观察进行判断,RevMan5.3 软件中并没有提供检验的方法,观察者的不同可能会影响观察结果。可能会对本研究的结论的论证强度产生一定的影响。因此,开展随访时间足够长的、大样本的、前瞻性、多中心、采用盲法的进一步研究是十分必要的,有利于为进一步系统评价提供高质量的论据。

参考文献:

- [1]包维莺,胡喜梅,周水阳,等.非霍奇金淋巴瘤免疫功能的变化及临床意义[J].广西医学,2014,36(12):1703-1705.
- [2]Marcus R,Davies A,Ando K,et al.Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma[J].N Engl J Med, 2017,377(14):1331-1344.
- [3]Fowler N,Nastoupil L,de Vos S,et al.Ibrutinib plus rituximab in treatment-naive patients with follicular lymphoma:results from a multicenter,phase 2 study[J].Blood,2015,126(23):470.
- [4]Matsumoto K,Takayama N,Aisa Y,et al.A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma previously treated with rituximab:BRB study[J].International Journal of Hematology,2015,101(6):554-562.

- [5]Pfreundschuh ML,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):379-391.
- [6]钱海洪,孟海萍,逯凤媛,等.利妥昔单抗联合 CHOP 化疗方案治疗非霍奇金淋巴瘤[J].中国临床医学,2010,17(3):392-393.
- [7]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 [J].N Engl J Med,2002,346(4):235-242.
- [8]李俊,苏永强,刘英杰.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗初治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J].中国医药科学,2003(13):40-42.
- [9]郭丽莹,黎民君,罗华山,等.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞型非霍奇金淋巴瘤的疗效评价[J].肿瘤药学,2012,2(2):120-122.
- [10]汤虎成,曾慧.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗非霍奇金淋巴瘤的效果观察[J].中国当代医药,2014(26):101-102,105.
- [11]黄泉,季美华,张瑾,等.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤疗效观察 [J]. 海南医学,2013,24(19):2824-2827.
- [12]邱立丹.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤疗效观察[J].中国现代药物应用,2015,9(20):117-118.
- [13]Hiddemann W,Kneba M,Dreyling M,et al.Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: Results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group[J].Blood,2005(106):3725-3732.
- [14]王玮.利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效分析[J].中南医学科学杂志,2016,44(4):428-431.
- [15]Van Oers MH,Klasa R,Marcus RE,et al.Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 inter-group trial[J].Blood,2006,108(10):3295-3301.
- [16]徐志巧,刘培杰,高岭美,等.美罗华联合 CHOP 治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J].东南大学学报(医学版),2007,26(5):371-373.
- [17]李颖,李梅君,廉明.35 例利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效及其安全性[J].中国生物药物杂志,2015,(12):168-170.
- [18]林桐榆,张红雨,黄岩,等.R-CHOP 与 CHOP 方案治疗初治弥漫大 B 细胞型淋巴瘤在中国的多中心随机对照研究[J].癌症,2005,24(12):1421-1426.
- [19]Swerdlow SH,Campo E,Pileri SA,et al.The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms[J].Blood,2016,127(20):2375-2390.
- [20]Spina V,Rossi D.Molecular pathogenesis of splenic and nodal marginal zone lymphoma [J].Best Pract Res Clin Haematol,2017,30(1-2):5-12.
- [21]Chen J,Kinoshita T,Sukbuntherng J,et al.Ibrutinib inhibits ERBB receptor tyrosine kinases and HER2-amplified breast cancer cell growth[J].Mol Cancer Ther,2016,15(12):2835-2844.
- [22]Nabhan C,Zhou X,Day BM,et al.Disease,treatment and outcome differences between men and women with follicular lymphoma in the United States [J].Am J Hematol,2016,91(8):770-775.
- [23]Vargo JA,Gill BS,Balasubramani GK,et al.What is the optimal management of early-stage low-grade follicular lymphoma in the modern era[J].Cancer,2015,121(18):3325-3334.

收稿日期:2019-1-19;修回日期:2019-2-18

编辑/肖婷婷