

我国美罗华联合 CHOP 方案化疗对非霍奇金淋巴瘤疗效的 Meta 分析

侯思远, 杨威

【摘要】 目的 评价国内美罗华联合 CHOP 方案化疗对非霍奇金淋巴瘤的疗效。方法 应用国际 Cochrane 协作网的系统评价方法, 经计算机检索, 纳入美罗华联合 CHOP 方案治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的随机对照试验。评价纳入研究的质量, 并进行资料提取后, 采用 RevMan 4.2 软件进行 Meta 分析。结果 共纳入 7 篇文献, 包括 357 例患者, 文献间具有同质性, 采用固定效应模型, 结果: OR = 3.02, 95% CI (1.94-4.72)。美罗华联合 CHOP 方案治疗组与单纯 CHOP 方案对照组的完全缓解率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 目前国内美罗华联合 CHOP 方案化疗对非霍奇金淋巴瘤有一定疗效, 但由于纳入研究样本量小且质量较低, 上述结论尚需要高质量、大样本的随机对照试验加以证实。

【关键词】 淋巴瘤, 非霍奇金; 美罗华; 治疗结果; Meta 分析

【中图分类号】 R 773.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-9572 (2011) 04-1331-03

Rituximab Combined with CHOP Chemotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-analysis HOU Si-yuan, YANG Wei. Department of Hematology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the curative effect of rituximab combined with CHOP chemotherapy on non-Hodgkin Lymphoma in China. **Methods** Systematic review method of "The Cochrane Collaboration" was used to collect by computer retrieves randomized controlled trials of rituximab combined with CHOP for non-Hodgkin Lymphoma. The methodological quality of the included studies was evaluated and data analyses were performed using RevMan 4.2 software. **Results** A total of 7 literatures were enrolled including 357 patients. There was homogeneity among all literatures using fixed effect model. OR = 3.02, 95% CI (1.94-4.72). There was significant difference in complete remission rate between combined CHOP group and single-used CHOP protocol group ($P < 0.01$). **Conclusion** So far, domestic protocol of combined rituximab and CHOP chemotherapy is of some curative effects on non-Hodgkin lymphoma. But due to small and low-quality samples, large and high-quality samples are needed to confirm the above conclusions.

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Rituximab; Treatment outcome; Meta-analysis

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是一组起源于淋巴结或其他淋巴组织的恶性肿瘤, 其中大多数来源于 B 淋巴细胞, 其中 90% 以上 B 细胞性 NHL 细胞上有 CD₂₀ 的表达。目前, 侵袭性 NHL 的标准治疗方案是以 CHOP (环磷酰胺、长春新碱、柔红霉素、泼尼松) 方案为主的常规根治性化疗, 但长期缓解率仅为 40%^[1]。美罗华 (Rituximab) 是一种人鼠嵌合的单克隆抗体, 它能特异性地与 CD₂₀ 抗原结合杀伤肿瘤细胞。1997 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准美罗华作为抗 CD₂₀ 抗原的单克隆抗体应用于 CD₂₀ 阳性的 B 细胞

性 NHL 的治疗^[2]。欧美国家的临床试验表明, 美罗华联合化疗有效率达 90% 以上, 且患者总生存期延长而不良反应无明显增加。本文对有关的随机临床试验 (randomized controlled trials, RCT) 研究进行系统分析, 以便对美罗华联合 CHOP 方案化疗治疗 B 细胞性 NHL 的疗效进行评价。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 我国已发表的美罗华联合化疗与单纯化疗治疗 B 细胞性 NHL 疗效比较的随机或半随机对照试验。

1.1.2 研究对象 经病理确诊为 B 细胞性 NHL, 且任何时间未接受过放疗、免疫治疗和生物治疗者。

1.1.3 干预措施 平行对照组仅行 CHOP 方案单纯化疗; 治疗组为美罗华联合 CHOP 方案化疗。

1.1.4 观察指标 按照 WHO 疗效标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD)。

作者单位: 110004 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院血液病治疗中心

通讯作者: 杨威, 110004 辽宁省沈阳市, 中国医科大学附属盛京医院血液病治疗中心; E-mail: yangw@sj-hospital.org

1.2 检索方法 计算机检索中国期刊全文数据库 (1979—2010年)、中国生物医学文献数据库 (1979—2010年)、中文科技期刊全文数据库 (1989—2010年)。文献检索以美罗华、非霍奇金淋巴瘤为检索词进行检索。

1.3 质量评价 对检索到的研究资料进行初筛, 选取试验中包括上述治疗组和对照组的文献, 根据 Cochrane 系统评价员手册随机对照试验的质量评价标准进行评估: (1) 采用何种随机分配方法, 方法是否正确; (2) 是否进行分配隐藏, 方法是否正确; (3) 是否采用盲法, 对哪些人实施了盲法; (4) 有无失访和退出, 是否采用意向性分析。

1.4 资料提取 (1) 用统一表格提取各研究纳入的分组情况及治疗结束时的完全缓解率; (2) 美罗华联合 CHOP 方案化疗组与单纯 CHOP 方案化疗组患者的基线情况, 包括治疗的药物选择、治疗的剂量、化疗周期等; (3) 两组的副作用; (4) 由两位评价员独立分析纳入的临床试验, 通过讨论解决所有分歧, 必要时由第 3 位研究人员参与解决。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的软件包 (Rev Man 4.2) 进行 Meta 分析, 将资料进行定量综合。首先进行异质性检验, 采用 χ^2 检验, $P \geq 0.1$ 为研究间具有同质性, 采用固定效应模型描述; $P < 0.1$ 为研究间具有异质性, 采用随机效应模型描述。计数资料选取 OR 及其 95% CI 作为效应量的结果表示, OR 值 > 1 表明美罗华联合 CHOP 方案化疗对 B 细胞性 NHL 疗效更佳, 若 OR 值 < 1 则反之。

2 结果

2.1 纳入文献的特征 根据检索策略, 共查到相关文献 155 篇, 经阅读文题、摘要后, 排除重复、非临床研究及非治疗性文献, 初步筛选得到 39 篇, 进一步阅读全文, 最终纳入 7 篇 RCT 文献^[3-9], 合计 357 例 B 细胞性 NHL 患者, 其中治疗组 178 例, 对照组 179 例。各纳入研究的特征见表 1。其治疗组及对照组的性别、年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

表 1 纳入文献的特征

Table 1 Characteristics of included studies

作者 (发表时间)	性别 (男/女)	中位年龄 (最大~最小) (岁)	干预措施		疗效 (例)						
			对照组 (C)	治疗组 (T)	例数	CR	PR	SD	PD	退出	
徐才刚等 (2004年) ^[3]	39/29	53 (36~69)	G: 600 mg/m ² , 第 1 天; H: 30 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.5 mg/m ² , 第 1 天; P: 1 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ , 第 1~5 天。3~6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 3 d 1 次, 余同对照组	T	32	18	10			
吴宏菊等 (2005年) ^[4]	35/37	(20~79)	G: 750 mg/m ² , 第 1 天; H: 50 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4~2 mg/m ² , 第 1 天; P: 100 mg, 第 1~5 天。6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 2 d 1 次, 余同对照组	T	34	23	7	0	2	2
王彦华等 (2006年) ^[5]	29/19	T: 61 (24~75) C: 63 (29~78)	G: 750 mg/m ² , 第 1 天; H: 30~50 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4 mg/m ² , 第 1 天; P: 60 mg/d 第 1~5 天。6~8 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 2 d 1 次, 余同对照组	T	26	20	2	0	1	3
双跃荣等 (2007年) ^[6]	33/12	45 (25~79)	G: 750 mg/m ² , 第 1 天; H: 60 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4 mg/m ² , 第 1 天; P: 100 mg, 第 1~5 天。4~6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 2 d 1 次, 余同对照组	T	22	15	3			
徐志巧等 (2007年) ^[7]	14/8	(28~79)	G: 600 mg/m ² , 第 1 天; ADM: 60 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4 mg/m ² , 第 1 天; P: 100 mg/m ² , 第 1~5 天。6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 2 d 1 次, 余同对照组	T	11	7	3	1		
戴朝霞等 (2009年) ^[8]	24/16	T: 49 C: 48	G: 750 mg/m ² , 第 1 天; ADM: 50 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4 mg/m ² , 第 1 天; P: 100 mg, 第 1~5 天。6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 1 d 1 次, 余同对照组	T	19	10	7			
黄小兵等 (2009年) ^[9]	32/30	49 (21~65)	G: 600 mg/m ² , 第 1 天; ADM: 60 mg/m ² , 第 1 天; O: 1.4 mg/m ² , 第 1 天; P: 100 mg/m ² , 第 1~5 天。6 个疗程	R: 375 mg/m ² , CHOP 方案给药前 2 d 1 次, 余同对照组	T	34	27	4	2	1	
					C	28	16	4	4	4	

注: C: 环磷酰胺; H: 阿霉素; O: 长春新碱; P: 泼尼松; R: 美罗华; ADM: 多柔比星; 均 21 d 为 1 个疗程

2.2 纳入文献的质量评价 本研究纳入的 7 篇文献中, 均对患者的基线情况进行了报道, 部分文献在文中提及“随机”, 但均未进行详细描述; 所有文献均未报道盲法及分配隐藏情况; 所有文献均有失访报道, 所有文献评分均为 C 级。

2.3 疗效评价 7 篇文献均报道了美罗华联合 CHOP 方案治疗组与 CHOP 对照组对 B 细胞性 NHL 的疗效评价, 各研究结果均显示美罗华治疗组与对照组的完全缓解率有统计学意义。异质性检验 $\chi^2 = 5.05$, $P = 0.54$, 文献间具同质性, 采用固定效应模型, 结果: OR = 3.02, 95% CI (1.94~4.72), 美罗华联合 CHOP 方案治疗组与单纯 CHOP 方案对照组的 CR 率有统

计学意义 ($P < 0.00001$, 见图 1)。通过漏斗图观察发现, Meta 分析的漏斗图对称性较好 (见图 2), 提示发表偏倚对 Meta 分析结果的影响较小。但根据仅有的 7 篇文献作出判断显然是依据不够充足的, 因为通过“漏斗图”下结论的前提是入选研究数量足够多。而且漏斗图的对称与否没有正式的定义, Rev Man 4.2 软件中也没有提供任何检验的方法, 所以只能通过视觉的观察作出判断, 判断结果在不同的观察者之间往往存在差异。

2.4 副作用 7 个试验中均观察了副作用, 多表现为: 静脉滴注化疗药物的相关反应、中性粒细胞减少、血小板减少、贫

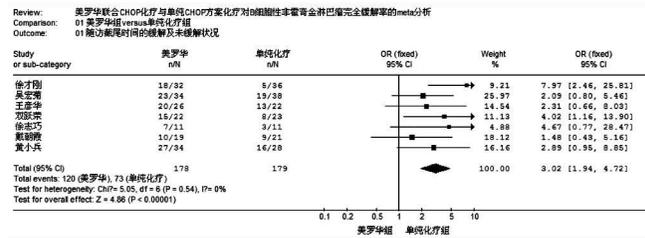


图 1 美罗华治疗组与对照组对 B 细胞性 NHL 完全缓解率的 Meta 分析

Figure 1 Meta-analysis of treatment group and control group on the complete remission rate of B-cell NHL

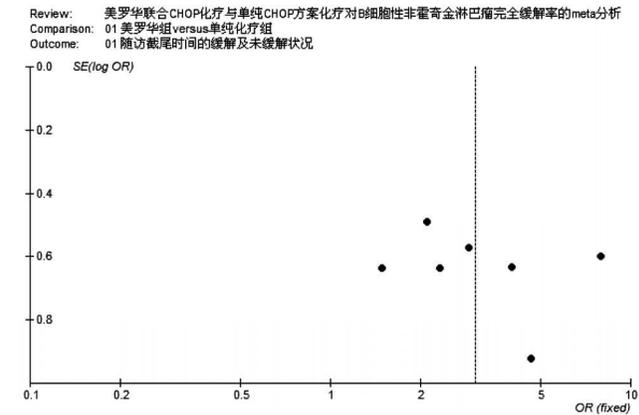


图 2 文献发表偏倚评价的漏斗图

Figure 2 Funnel plot of studies publication bias evaluation

血、胃肠道反应、肝功能损害等。与美罗华相关的静脉滴注相关反应，多在第 1 次静脉滴注时发生，表现为发热、寒战、皮疹、面色潮红等，大多为轻度到中度，患者可以耐受。且在美罗华静脉滴注前进行吸氧、口服对乙酰氨基酚，静脉注射激素等抗变态反应等治疗，以及减慢静脉滴注速度等进行预防，可减少美罗华静脉滴注相关的不良反应，给予干预后均可缓解，无治疗相关死亡。除静脉滴注相关反应主要发生在美罗华组外，余副作用在两组间无明显差异。

3 讨论

由于 NHL 有远处扩散和结外侵犯倾向，决定了其治疗策略应以化疗为主，而 CHOP 方案与其他化疗方案比较，疗效高而毒性低，因此，该方案为侵袭性 NHL 的标准治疗方案，但其长期缓解率不高。而美罗华是通过基因重组技术生产的一种小鼠-人嵌合的抗 CD₂₀ 单克隆抗体，其高纯度部分可变区 (V 区) 是鼠源，其他部分和稳定区 (C 区) 是人源。进入人体后美罗华能特异性地与 B 淋巴细胞上 CD₂₀ 相结合，通过补体依赖的细胞毒作用、抗体依赖细胞介导的细胞毒作用以及诱导肿瘤细胞凋亡、化疗增敏等多种途径杀伤 B 细胞，产生抗肿瘤效应^[10]。而美罗华联合 CHOP 的 R-CHOP 方案目前已作为

治疗 NHL 的一线方案写入美国国家癌症综合网 NHL 治疗指南中。

本研究将我国有关美罗华联合 CHOP 方案化疗组与单纯 CHOP 方案化疗组疗效对比的随机对照试验进行总结和评价。通过 Meta 分析得出美罗华联合 CHOP 方案化疗的疗效优于 CHOP 方案单纯化疗。且不良反应发生率无差异。纳入的 7 个文献均符合纳入、排除标准，各研究均对基线进行了详细描述，试验组与对照组具有可比性，且均有随访报道，说明本研究的系统评价得出的结论较为可靠。但所有文献均未报道随机方法，均未说明是否采用盲法，均未提到分配隐藏，均未提供成本效益分析，因此总体研究质量较低，均为 C 级。这些原因可能会影响本研究的结论，使结论的论证强度受到一定程度的限制。因此，有必要继续开展一系列多中心、前瞻性、随机分组并进行随机方案的隐藏，采用盲法，随访期足够长的研究，为进一步系统评价提供高质量的证据。

参考文献

- Marcus R. Current treatment options in aggressive lymphoma [J]. Leuk Lymphoma 2003; 44 (Suppl4): S15-27.
- Foreo A, Lobuglio AF. History of antibody therapy for non-Hodgkin's lymphoma [J]. Semin Oncol 2003; 30 (6): 1-5
- 徐才刚, 吴误, 陈心传, 等. 美罗华治疗 32 例弥漫型大 B 细胞性非何杰金氏淋巴瘤 [J]. 华西药学杂志, 2004, 19 (2): 147-149.
- 吴宏菊, 张清媛, 陈德发, 等. 美罗华联合 CHOP 方案与 CHOP 方案治疗初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床对比研究 [J]. 癌症, 2005, 24 (12): 1498-1502.
- 王彦华, 蔡华, 翁香勤, 等. CHOP 方案单用或联合美罗华治疗 48 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤的随机对照临床研究 [J]. 中国综合临床, 2006, 22 (11): 1030-1032.
- 双跃荣, 叶大茜, 陈建祥, 等. 美罗华联合 CHOP 方案治疗侵袭性 B 细胞淋巴瘤 45 例临床疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2007, 34 (24): 1414-1417.
- 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
- 戴朝霞, 乌左翔, 徐丽叶, 等. 美罗华联合 CHOP 方案与 CHOP 方案治疗侵袭性 B 细胞性淋巴瘤的临床对比研究 [J]. 大连医科大学学报, 2009, 31 (3): 299-301.
- 黄小兵, 符成杰, 刘骅, 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]. 白求恩军医学院学报, 2009, 7 (5): 288-289.
- Dalles S, Dumontet C. Rituximab: mechanism of action and resistance [J]. Bull Cancer 2007; 94 (2): 198-202.

(收稿日期: 2010-12-25; 修回日期: 2011-03-17)

(本文编辑: 丁云)