

# CHOP 联合口服 VP-16 方案与 CHOP 方案治疗具有不良预后因素的非霍奇金淋巴瘤临床比较

陈绍锋, 劳逸, 胡建新, 钟海鸣

Clinical Comparison of CHOP Plus Oral VP-16 Regimen and CHOP Regimen for Adverse Prognostic Factor Non-Hodgkin's Lymphoma

CHEN Shao-feng, LAO Yi, HU Jian-xin, ZHONG Hai-ming

Department of Medical Oncology, The Central Hospital of Guangdong Province Agricultural Reclamation, Zhanjiang 524002, China

**Abstract: Objective** Comparison of the clinical results of CHOP plus oral VP-16 regimen and standard CHOP regimen for the treatment of intermediate or high grade Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with adverse prognostic factor. **Methods** 72 cases of pathologically proved intermediate or high grade NHL patients in international prognostic index (IPI) high-intermediate risk and high risk groups were enrolled and randomly treated with CHOP plus oral VP-16 (intensive regimen group) or CHOP (Standard regimen group). **Results** Complete response rates were 67.6% (25/37) and 45.7% (16/35), respectively. There were no statistically significant differences between the two groups ( $P > 0.05$ ). But two-year OS and two-year DFS of intensive regimen group were 59.5% (22/37) and 43.2% (16/37), respectively. Superior over 34.3% (12/35), 20.0% (7/35) for standard regimen group ( $P < 0.05$ ). About the side effects, leukopenia of intensive regimen was more serious than standard regimen ( $P < 0.01$ ), especially for leukopenia and thrombocytopenia ( $P < 0.01$ ). And the incidence of related fever from leukopenia of intensive regimen was higher than standard regimen ( $\chi^2 = 4.66, P < 0.05$ ). The relative dose intensity of two groups was 93.7% and 96.6%, respectively. **Conclusion** CHOP plus oral VP-16 intensive regimen had superior therapeutic efficacy over standard CHOP regimen for intermediate or high grade Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) with adverse prognostic factor and was feasible in clinical status.

**Keywords:** Non-Hodgkin's lymphoma; CHOP regimen; Prognostic factor; Dose intensity

**摘要:**目的 比较 CHOP 联合口服 VP-16 方案和 CHOP 标准方案治疗具有不良预后因素的中、高度恶性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床疗效和毒性。方法 选择 NHL 国际预后指数(IPI)为高中度、高度危险组的中、高度恶性 NHL 72 例,随机分为强化方案及标准方案两组,分别采用上述两方案治疗。结果 两组 CR 率分别为 67.6% (25/37) 和 45.7% (16/35),无显著差异( $P > 0.05$ ),但强化方案组二年生存率和二年无病生存率分别为 59.5% (22/37) 和 43.2% (16/37),明显优于标准方案组的 34.3% (12/35)、20.0% (7/35),差异显著( $P < 0.05$ )。毒副反应方面,强化方案组 WBC 降低发生率高于标准方案组( $\chi^2 = 4.67, P < 0.05$ ),其中中度 WBC 降低及 PLT 降低均明显高于标准方案组( $P < 0.01$ ),因 WBC 降低发热亦明显多见( $\chi^2 = 4.66, P < 0.05$ )。两组给药的相对剂量强度分别为 93.7% 和 96.6%。结论 强化方案对具有不良预后因素的中、高度 NHL 有较好的疗效,临床可行。

**关键词:** 非霍奇金淋巴瘤; CHOP 方案; 预后因素; 剂量强度

中图分类号: R733.1; R730.53

文献标识码: A

文章编号: 1000-8578(2004)09-0576-03

## 0 引言

CHOP 方案是中、高度恶性非霍奇金淋巴瘤(NHL)的基本化疗方案,但最终仅有三分之一患者

能达到长期缓解或治愈<sup>[1]</sup>。未能治愈者考虑与某些不良预后因素有关,提高化疗的强度或许是影响这类患者远期疗效的关键。我们自 1996 年 6 月至 2003 年 6 月,随机采用 CHOP 联合口服 VP-16 强化方案和 CHOP 标准方案治疗 NHL 国际预后指数(IPI)分组为高中度、高度危险组的中、高度恶性 NHL 共 72 例,现报告如下。

收稿日期: 2003-12-10; 修回日期: 2004-03-04

作者单位: 524002 广东湛江,广东省农垦中心医院肿瘤内科

1 资料与方法

1.1 病例入选标准

根据 NHL 的 IPI<sup>[2]</sup> 包括年龄 (>60 岁)、临床分期 ( ~ )、血清 LDH 水平 ( 500μ/L )、活动能力评分 (PS 评分 2)、多处结外器官侵犯 (>1) 等 5 个危险因素,按 IPI 分为高中度危险组 (3 个因素) 和高度危险组 (4 ~ 5 个因素) 两组;有明确病理学诊断的中、高度恶性 NHL; 心、肺、肝、肾等重要脏器功能正常;无中枢神经系统侵犯。

全组共 72 例患者符合入选标准,随机分为强化方案组和标准方案组,强化方案组 37 例,标准方案组 35 例。

1.2 治疗方法

强化方案组:在保持标准的 CHOP 方案剂量不变的基础上联合口服 VP-16 胶囊。治疗方法为 CTX750m g/m<sup>2</sup>,ADM50m g/m<sup>2</sup>,VCR 1.4 mg/m<sup>2</sup>,均在第一天静注;PDN60m g/m<sup>2</sup> 连服 5 天,VP-16 胶囊总剂量 600mg/m<sup>2</sup>,分 10 天口服,G-CSF75 μg,皮下注射,第 11 ~ 20 天。标准方案组:使用标准的 CHOP 方案。以上方案每三周为一疗程,如 WBC 及 PLT 尚未恢复,则化疗延迟至恢复正常。化疗期间给予常规的止呕治疗。凡治疗二疗程以上者列入本组统计。治疗组共化疗 140 疗程,其中 2 疗程 5 例,3 疗程 11 例,4 疗程 12 例,5 疗程 5 例,6 疗程 4 例。对照组共化疗 144 疗程,其中 2 疗程 4 例,3 疗程 5 例,4 疗程 14 例,5 疗程 7 例,6 疗程 5 例。

1.3 疗效评价

全部病例化疗前后均作全身体检、肝、肾功能、心电图及胸部 X 线、腹部 B 超、CT 扫描等检查,每周查血象 1 ~ 2 次。客观疗效评定和毒副反应判定依照 WHO 制定的标准。

全程治疗结束后计算两组给药的相对剂量强度。由于两组每疗程均按设计标准剂量给药,相对剂量强度与每疗程实际时间成反比,即:相对剂量强度 = 每疗程标准时间 / 每疗程实际时间 × 100%。

疗效分析及毒副反应分析采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$ , 差异有显著性。

2 结果

2.1 一般临床资料

全组 72 例中,男 49 例,女 23 例;按工作分类法统一分型:中度恶性 46 例 (滤泡性大细胞型 7 例,弥漫性小裂细胞型 9 例,弥漫性混合细胞型 15 例,弥漫性大细胞型 15 例),高度恶性 26 例 (免疫母细胞型 12 例,淋巴瘤细胞型 6 例,弥漫性小无裂 8 例)。根据 AnnArbor 分期: A 期 10 例, B 期 4 例,

A 期 13 例, B 期 10 例, A 期 11 例, B 期 13 例, A 期 7 例; B 期 3 例;初治 65 例,复治 7 例。两组临床资料,见表 1。

2.2 客观疗效

强化方案组 CR 率 67.6%, 高于标准方案组的 45.7%, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。截至 2003 年 6 月止,所有患者均随访 2 年以上,失访 3 例按死亡计。强化方案组二年生存率 (OS) 及二年无病生存率 (DFS) 分别为 59.5%、43.2%, 均显著高于标准方案组的 34.3%、20.0%, ( $P < 0.05$ )。两组中位生存期仍在继续随访中。

表 1 两组患者临床资料

项目	强化方案	标准方案
中位年龄	44.6	47.5
性别		
男/女(例)	24/13	25/10
病理类型		
中度恶性	24	22
高度恶性	13	13
临床分期		
~ 期	18	20
~ 期	19	15
治疗情况		
初治/复治	32/5	33/2

表 2 两组近期疗效比较

方案	例	CR	PR	S	P	CR 率 (%)	有效率 (%)
强化方案	37	25	9	2	1	67.6	91.9
标准方案	35	16	14	3	2	45.7	85.7
P						>0.05	>0.05

2.3 毒副反应

本文根据疗程数计算毒副反应发生率。两组恶心呕吐、肝功 SGPT 升高、粘膜炎等消化系统毒性相似,但强化方案组 WBC 降低发生率高于标准方案组,差异有显著性 ( $\chi^2 = 4.67, P < 0.05$ ), 其中 ~ 度 WBC 降低及 PLT 降低均明显高于标准方案组,差异有极显著性 ( $P < 0.01$ )。另外,强化方案组因 WBC 降低发热有 26 疗程 (18.6%), 亦高于标准方案组的 14 疗程 (9.7%), 差异有显著 ( $\chi^2 = 4.66, P < 0.05$ )。其他毒副反应两组无显著差异,见表 3。两组均无治疗相关死亡。

2.4 给药的相对剂量强度

强化方案组在 140 疗程化疗中,因毒副反应而延迟化疗 48 疗程,平均延迟时间约 4.1 天,给药的相对剂量强度为 93.7%;标准方案组 144 疗程中因毒副反应而延迟化疗 36 疗程,平均延迟时间约 3 天,给药的相对剂量强度为 96.6%。两组均能保持较高的给药剂量强度。

表 3 两组主要毒副反应比较 (按疗程)

项目	强化方案				标准方案				P
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
造血系统									
WBC	9(6.4)	60(42.9)	35(25.0)*	23(16.4)*	25(17.4)	62(43.1)	25(17.4)*	6(4.2)*	<0.05
PLT	19(13.6)	13(9.3)	10(7.1)	2(1.4)	11(7.6)	3(2.1)			<0.01
消化系统									
恶心呕吐	31(22.1)	39(27.9)	20(14.3)	10(7.1)	34(23.6)	36(25.0)	15(10.4)	12(8.3)	
SGPT	6(4.3)	6(4.3)			4(2.8)	5(3.5)			
粘膜炎	6(4.3)	3(2.1)			3(2.1)				
其他									
脱发	18(12.9)	60(43.9)	46(32.9)	14(10.0)	25(17.4)	55(38.2)	54(37.5)	9(6.3)	
BUN	3(2.1)				2(1.4)				
心电图异常	32(22.9)				36(25.0)				

\*WBC ~ 度反应  $\chi^2 = 13.3$ ,  $P < 0.01$

### 3 讨论

以 CHOP 方案为代表的联合化疗使中、高度恶性 NHL 的 CR 率达到 60% ~ 70%, 5 年生存率 30% ~ 40%, 成为中、高度恶性 NHL 的标准化疗方案。但仍有 60% ~ 70% 治疗失败或复发, 远期疗效尚欠理想, 提示 CHOP 方案对某些不良预后因素患者, 仍有所不足。林桐榆等<sup>[3]</sup> 在采用 (IPI) 对中国人进展型 NHL 的适用性研究中发现, IPI 属高中度/高度危险组患者用常规的 CHOP 方案化疗无论近期疗效或远期生存均明显低于低度/低中度危险组 ( $P < 0.05$ )。随后进一步的研究证实强化剂量强度的 2 周一疗程 CHOP 方案对高中度/高度危险组的进展型 NHL 优于标准的 CHOP 方案<sup>[4]</sup>, 表明强化化疗对这类患者的重要性。本研究选择按 IPI 属高中度/高度危险组的中、高度恶性的 NHL 患者, 随机比较在 CHOP 方案基础上联用 VP-16 方案与标准 CHOP 方案的疗效及临床可行性。在 VP-16 的给药方式和时间安排上, 采用长时间、低剂量口服给药法, 是基于 VP-16 有显著的时-效关系的药理学特征, VP-16 长时间给药方案比标准给药方案有较佳的疗效及较低的毒性<sup>[5]</sup>。另外, VP-16 长时间给药法大大地缩短方案的治疗间隔期, 有效减少残留肿瘤复发机会。结果强化方案组 CR 率 67.6%, 略优于标准方案组的 45.7% ( $P > 0.05$ ), 但强化方案组 2 年总生存率及 2 年无病生存率分别为 59.5%、43.2%, 均显著优于标准方案组的 34.3% 及 20.0% ( $P < 0.05$ )。毒副反应方面, 两组消化系毒性、肾功能损害及心电图异常等方面均相似, 但强化方案组的骨髓抑制反应较重, WBC 降低发生率明显多于标准方案 ( $P < 0.05$ ), 尤其以 ~ 度 WBC 降低及

PLT 降低为甚, ( $P < 0.01$ )。因 WBC 降低致感染发热亦明显多见, ( $P < 0.05$ )。由于强化方案是在保持原 CHOP 方案给药剂量强度的基础上联合长时间口服 VP-16 胶囊, 用药时间长, 化疗强度相对较大, 考虑患者较高的疗效和较严重的骨髓抑制均与此有关, 但在小剂量 G-CSF 支持下, 强化方案组患者 WBC 均能恢复正常, 感染也能有效控制。两组均未出现治疗相关死亡, 强化方案组给药的相对剂量强度达到 93.7%, 接近标准方案组的 96.6%。

CHOP 联合口 VP-16 方案对某些具有不良预后因素的中、高度恶性 NHL 有较好的近期疗效和远期生存率, 骨髓抑制较重, 但在小剂量 G-CSF 支持下毒性可耐受, 并能保持较高的剂量强度, 有较高的临床可行性。

### 参考文献:

- [1] Devita VT Jr, Hellman S, Rosenber g SA. Lymphocytic lymphomas [A]. Devita VT Jr, Jaffe ES, Mauch P, et al. Cancer, Principles and Practice of Oncology [M]. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott, 1989, 1741-1798.
- [2] Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, et al. The international Non-Hodgkin's lymphoma prognostic factor project: A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's lymphomas [J]. N Engl J Med, 1993, 329 (14): 987-994.
- [3] 林桐榆, 管忠震, 何友兼, 等. 淋巴瘤国际预后指征对中国进展型非何杰金氏淋巴瘤的适用性研究 [J]. 癌症, 1999, 18 (3): 320-323.
- [4] 林桐榆, 管忠震, 姜文奇, 等. 标准的和 2 周一疗程 CHOP 方案治疗进展型非霍奇金氏淋巴瘤的随机对照研究 [J]. 癌症, 1999, 18 (6): 697-701.
- [5] Anthony F, Greco MD. Future directions for topoisomerase II inhibitors [J]. Cancer, 1991, 67 (1): 315-318.

[编辑:周永红;校对:贺文]