

大剂量序贯化疗联合自体造血干细胞移植一线治疗 预后不良的侵袭性非霍奇金淋巴瘤的结果： HOVON 27 和 HOVON 40 研究的对比分析

评价者：谢彦，朱军

(北京大学临床肿瘤学院、北京肿瘤医院、北京市肿瘤防治研究所淋巴瘤科，北京 100036)



朱军，北京大学临床肿瘤学院及北京肿瘤医院肿瘤内科主任医师，淋巴瘤科主任，肿瘤内科副主任，副院长。中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会副主任委员；中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会常委；CSCO 执委会委员；《中国医院用药与评价》杂志编委会副主任；《淋巴瘤·白血病》杂志编委；北京市劳动能力鉴定委员会医疗卫生专家库成员；北京市海淀区医学会医疗事故技术鉴定专家。

主要学术方向及工作重点为恶性淋巴瘤诊断治疗。二十余年来，专注于淋巴血液恶性肿瘤的诊断治疗、造血干细胞移植、生物免疫及细胞治疗，使该院淋巴瘤科成为国内重要的淋巴瘤专业病区之一。在临床工作中，积极推广和促进淋巴瘤的规范化诊断和治疗，结合 NCCN 淋巴瘤诊治指南和实际临床经验，坚持个体化治疗原则，改良并创新治疗方案、参加国内和国际新药临床试验、开展造血干细胞移植、同位素标记抗体示踪及治疗等新方法和新技术。在某些类型淋巴瘤的诊断治疗方面接近和达到国际水平，在淋巴瘤规范化诊断和治疗方面保持了国内领先地位。重视临床与基础研究相结合，建立淋巴瘤病例组织及血清标本库，作为主要成员建立中国淋巴瘤网络数据库，促进了国内淋巴瘤研究领域的发展。

[关键词] 侵袭性非霍奇金淋巴瘤；大剂量序贯化疗；治疗
[中图分类号] R733.41
[文献标识码] A
[文章编号] 1671-5144(2008)05-0276-03

High-Dose Sequential Therapy Followed by Autologous Stem-Cell Transplantation as First-Line Treatment in Poor-Risk, Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma: Comparative Analysis of HOVON 27 and 40 // Reviewers: XIE Yan, ZHU Jun

Key words: aggressive non-Hodgkin's lymphoma; high-dose sequential therapy; therapy

Reviewers' address: Department of Medical Oncology, Beijing Cancer Hospital, Peking University School of Oncology, Beijing Cancer Institute, Beijing 100036, China

1 文献来源

van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Impact of three courses of intensified CHOP prior to high-dose sequential therapy followed by autologous stem-cell transplantation as first-line treatment in poor-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Comparative analysis of dutch-belgian Hemato-Oncology Cooperative Group Studies 27 and 40. [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16):3793-3801.

2 证据水平

3a。

3 背景

44%的预后不良侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)患者经 CHOP 样方案化疗可能获完全缓解(complete remission, CR),但5年总生存率仅为26%。一线治疗后1年以上复发的年轻患者经大剂量化疗联合自体干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT),可能有40%患者再获CR。对这类患者大剂量序贯化疗联合ASCT可否作为一线治疗?

4 目的

探讨在进行大剂量化疗联合ASCT前,选用何种方案和几个周期化疗能延长患者的缓解时间和生存时间。

5 研究设计

- 条件: 丹麦-比利时血液-肿瘤合作研究组(Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group, HOVON)。

- 研究起止时间: HOVON 27 研究时间为1994年12月至1999年1月; HOVON 40 研究时间为1999年2月至2001年11月。

- 方法: 2个相关的非随机对照的多中心 期临床试验。

- 研究对象:

入组标准: 初治侵袭性淋巴瘤患者; HOVON 27 为工作分类的 D、E、F、G、H 组; HOVON 40 为 REAL 分类的弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 滤泡淋巴瘤(follicular lymphoma, FL) 级, 间变大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL) 和外周 T 细胞淋巴瘤(peripheral T-cell lymphoma, PTCL); 有预后不良因素如 Ann Arbor 分期为 期或 期和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH) > 1.5 倍正常值上限; 年龄 18~65 岁。

排除标准: 血清人体免疫缺损病毒(human immunodeficiency virus, HIV) 阳性; WHO 体力状况评分为 3 分或 4 分; 中枢神经系统淋巴瘤; 严重合并症; 曾患其它恶性肿瘤; 与淋巴瘤侵犯或梗阻无关的重要脏器功能损害。

- 干预措施:

HOVON 27: 两个连续的大剂量联合化疗, 诱导 (环磷酰胺 1 g/m² 每 12 小时, d1、d2, 总量 4

g/m²; 阿霉素 35 mg/m², d1、d2, 总量 70 mg/m²; 泼尼松 100 mg, d1~d5) 和诱导 (依托泊苷 250 mg/m² 每 12 小时, d1~d4, 总量 2 g/m²; 米托蒽醌 30 mg/m² d1; 泼尼松 100 mg, d1~d5)。若无淋巴瘤骨髓侵犯证据, 即在诱导 或诱导 后采集外周血干细胞。不做 CD34⁺分选或纯化。CR 或部分缓解(partial remission, PR) 患者, 采集的 CD34⁺细胞大于 2.5 × 10⁶/kg, 即进行大剂量化疗联合 ASCT。预处理方案为 BEAM 方案(卡莫司汀 300 mg/m², ASCT 前第 6 天; 依托泊苷 100 mg/m² 每 12 小时, ASCT 前第 5 天到第 2 天; 阿糖胞苷 100 mg/m² 每 12 小时, ASCT 前第 5 天到第 2 天; 美尔法兰 140 mg/m², ASCT 前 1 天)。诊断时有大包块患者在 ASCT 后加做侵犯野放疗。之后不做其它维持治疗。

HOVON 40: 先接受 3 个周期增强 CHOP 方案治疗(环磷酰胺 1 g/m² d1, 阿霉素 70 mg/m² d1, 长春新碱 2 mg d1, 泼尼松 100 mg d1~d5, 每 2 周重复)。之后的治疗同 HOVON 27。

- 评价指标: 研究终点为 CR 率, 反应率(CR+PR), 无事件生存率(event-free survival, EFS), 无病生存率(disease-free survival, DFS) 和总生存率(overall survival, OS)。

6 主要结果

HOVON 27 和 HOVON 40 两个试验分别入选 66 例和 81 例患者。入选患者在临床特征上具有较好的可比性: 80% 为 DLBCL, 77% 为 期患者, 中位 LDH 水平为 3.1 倍正常值。疗效见表 1, 两个试验的治疗失败率均为 27%。两个试验的血液学毒性和非血液学毒性发生率无显著差异。多变量分析发现 HOVON 40 组在 EFS、DFS 和 OS 方面显著优于 HOVON 27 组。

表 1 两组疗效情况

	HOVON 27	HOVON 40	P 组
入选患者(例)	66	81	
CR(%)	45	51	
ASCT前 CR(%)	14	28	0.03
4年预计总 OS(%)	21	50	0.007
EFS(%)	15	49	0.000 1
DFS(%)	34	74	0.008
治疗相关死亡(%)	9	6	

7 结论

对于预后不良的侵袭性 NHL 在大剂量序贯化

疗联合 ASCT 前加用增强的 CHOP 方案治疗可显著延长缓解时间和生存时间。

8 评论

如何提高具有预后不良因素的侵袭性淋巴瘤的治愈率一直是临床研究的重点。GELA 研究组的 LNH87 27 研究发现对接受足够疗程的 CHOP 样方案获第一次完全缓解的预后不良患者行 ASCT, 疗效优于单纯标准 CHOP 样方案治疗组。意大利的研究也提示对无骨髓侵犯的预后不良患者, 短期、大剂量、序贯化疗后进行 ASCT 的疗效优于标准化疗组。但 GELA 研究组的 LNH 93-3 研究则提示对于预后不良患者标准化疗的疗效要优于短期、大剂量、序贯的化疗联合 ASCT。

2005 年 JCO 发表的 HOVON 27 和 HOVON 40 研究对比分析。两个试验均在同样的中心完成, 入选标准一致, 只是入选时间不同。临床方案设计简便易行, 可操作性强。多变量分析发现接受 HOVON 40 治疗的患者在 EFS、DFS 和 OS 方面显著优于 HOVON 27 治疗的患者。提示对于预后不良侵袭性 NHL 在大剂量序贯化疗联合 ASCT 前加用 3 周期强化 CHOP 方案治疗可显著延长缓解时间和生存时间。

但该报告存在一些不足之处: ①该研究是一个非随机对照的临床试验, 入选患者可能存在一些不

可比的因素; ②该研究的预后不良因素只定义为 Ann Arbor 分期 期或 期及 LDH>1.5 倍正常值上限, 而不是按照通用的 IPI 评分筛选; ③该报告中 HOVON 27 组的疗效甚至低于标准的 CHOP 方案的疗效, 其结果值得推敲; ④更为重要的是目前 DLBCL 推荐的一线治疗方案是 R-CHOP 方案。如果要回答大剂量序贯化疗联合 ASCT 是否可以作为一线治疗这个问题, 应该在研究中设立一组患者接受标准的 R-CHOP 方案治疗来进行比较, 另外还可增设一组患者接受 HOVON 40 联合利妥昔单抗 (美罗华) 治疗与之进行比较可能更符合目前治疗的策略; ⑤HOVON 27 研究在两个诱导方案后即行 ASCT, 其移植时机的把握上值得商榷。

GELA 和 MInT 等试验均已证实利妥昔单抗 (美罗华) 联合化疗可明显提高 DLBCL 的 CR 和 DFS。但部分高危 DLBCL 患者即使接受 R-CHOP 方案一线治疗, 其疗效仍待提高。其它类型的侵袭性 NHL, 如套细胞淋巴瘤 (mantle cell lymphoma, MCL)、外周 T 细胞淋巴瘤等, 目前的疗效较差, 需要寻找更好的治疗方案。该报告提示对于预后不良的侵袭性 NHL, 在大剂量序贯化疗联合 ASCT 前加用强化的 CHOP 方案治疗可能会显著延长缓解时间和生存时间, 值得进一步研究。

[收稿日期] 2008-10-04

(上接第 275 页) Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol-A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study [J]. J Clin Oncol, 2000,18: 3025-3030.

[4] Reimer P, Ruediger T, Schertlin T, et al. Autologous stem cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas. A prospective multicenter study [J]. ASH Annual Meeting Abstracts, 2005, 106:2074.

[5] Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation [J]. Blood, 2002, 100(13):4310-4316.

[6] Nademanee A, Molina A, Dagens A, et al. Autologous stem-cell transplantation for poor-risk and relapsed intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. Clin Lymphoma, 2000, 1(1):46-54.

[7] Bertz H, Zeiser R, Lange W, et al. Long-term follow-up after

high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for high-grade B-cell lymphoma suggests an improved outcome for high-risk patients with respect to the age-adjusted International Prognostic Index [J]. Ann Oncol, 2004, 15(9): 1419-1424.

[8] Wadhwa PD, Fu P, Koc ON, et al. High-dose Carmustine, Etoposide, and Cisplatin for autologous stem cell transplantation with or without involved-field radiation for relapsed/refractory lymphoma: An effective regimen with low morbidity and mortality [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(1): 13-22.

[9] Pocali B, De Simone M, Annunziata M, et al. Ifosfamide, Epirubicin and Etoposide (IEV) regimen as salvage and mobilization therapy for refractory or early relapsing patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2004, 45(8):1605-1609.

[10] Atta J, Chow KU, Weidmann E, et al. Dexa-BEAM as salvage therapy in patients with primary refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2007, 48(2):349-356.

[收稿日期] 2008-08-25