

聚乙二醇脂质体阿霉素在CHOP方案 治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤中的 I期剂量递增试验的安全性探索

沈维娜 季冬梅 薛恺 张群岭 吕方芳 洪小南 曹军宁 郭晔

【摘要】 目的 探索聚乙二醇脂质体阿霉素(PLD)在联合环磷酰胺、长春新碱和泼尼松组成改良CHOP方案中的最大耐受剂量(MTD)。方法 研究纳入21例初治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者。患者第1个周期使用PLD,分为4个剂量水平(30、35、40、45 mg/m²第1天)按照3+3方法进行剂量递增,第2~6个周期使用阿霉素(50 mg/m²第1天)。而联合方案中环磷酰胺(750 mg/m²第1天)、长春新碱(1.4 mg/m²第1天,最大剂量不超过2 mg)和泼尼松(100 mg/d 第1~5天)的剂量保持不变,仅统计第1个周期的不良反应。结果 21例患者中男14例,女7例,中位年龄49(25~67)岁。T细胞淋巴瘤15例,B细胞淋巴瘤6例。在PLD剂量递增至45 mg/m²剂量组时,3例患者中2例出现3级口腔黏膜炎,达到剂量限制性毒性,因此剂量下调一个等级。在40 mg/m²剂量组时,12例患者中仅有1例出现肺炎伴4级中性粒细胞下降。所有剂量组中,观察到的3~4级不良反应为中性粒细胞下降(13例,61.9%)、口腔黏膜炎(2例,9.5%)、血小板下降(1例,4.8%)和肺炎(1例,4.8%),经过抗感染、口腔护理、支持治疗后症状均可缓解。结论 在联合环磷酰胺、长春新碱和泼尼松治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤的治疗方案中,PLD的最大耐受剂量为40 mg/m²,不良反应经对症处理后症状可缓解。

【关键词】 淋巴瘤,非霍奇金; 聚乙二醇脂质体阿霉素; 临床试验,I期

A phase I dose-escalating trial of pegylated liposomal doxorubicin in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone for aggressive non-Hodgkin lymphoma Shen Weina, Ji Dongmei, Xue Kai, Zhang Qunling, Lyu Fangfang, Hong Xiaonan, Cao Junning, Guo Ye. Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Guo Ye, Email: patrickguo@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the maximum tolerated dose of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination with cyclophosphamide, vincristine and prednisone as a modified CHOP regimen for aggressive non-Hodgkin lymphoma. **Methods** Patients with newly diagnosed aggressive non-Hodgkin lymphoma were eligible for this trial. PLD was administered in cycle 1 and categorized into 4 dose level (30 mg/m², 35 mg/m², 40 mg/m², 45 mg/m² D1) according to a 3+3 approach for dose-escalation. Doxorubicin was used in cycles 2-6. In this combination regimen, the doses of cyclophosphamide (750 mg/m² D1), vincristine (1.4 mg/m² D1, maximum dose of 2 mg) and prednisone (100 mg D1-5) were fixed. Toxicities of cycle 1 were documented. **Results** Totally, 21 patients were enrolled in this trial. Among them, 15 patients had T-cell lymphoma and 6 had B-cell lymphoma. When the dose of PLD was escalated to the level of 45 mg/m², 2 of 3 patients developed grade 3 mucositis, which met the criteria of dose-limiting toxicity. Therefore, the dose was de-escalated for one level. At the level of 40 mg/m², only one among 12 patients had pneumonia and grade 4 neutropenia. In all dose levels, the grade 3/4 toxicities observed were neutropenia (13 cases, 61.9%), mucositis (2 cases, 9.5%), thrombocytopenia (1 case, 4.8%) and pneumonia (1 case, 4.8%). **Conclusion** When combined with cyclophosphamide, vincristine and prednisone as a combination regimen, the maximum tolerated dose of PLD was 40 mg/m².

【Key words】 Lymphoma, non-Hodgkin; Pegylated liposomal doxorubicin; Clinical trial, phase I

CHOP(阿霉素、环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)方案一直是治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL)的标准化疗方案^[1]。对于B细胞淋巴瘤,特别是弥漫大B细胞淋巴瘤(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL),在CHOP方案基础上联合抗CD20单克隆抗体(利妥昔单抗)显著改善了肿瘤缓解率和生存率^[1-5]。而对于T细胞淋巴瘤,目前含蒽环类药物的化疗方案如CHOP和CHOP样化疗方案仍是最常用的一线方案。

在CHOP方案中,阿霉素是最为关键的药物之一,但其导致的心脏毒性是临床应用的主要障碍^[6-8]。聚乙二醇脂质体阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)由于其脂质体采用了聚乙二醇进行修饰,与普通阿霉素相比,其半衰期延长10余倍,改善了药物的生物利用度,同时有可能减少药物对正常组织如骨髓、心肌细胞和皮肤毛囊组织的毒副作用^[9-14]。目前批准的PLD适应证包括卡波西肉瘤、卵巢癌、多发性骨髓瘤和乳腺癌。在一项比较PLD(50 mg/m²,每4周重复1次)和传统阿霉素(60 mg/m²,每3周重复1次)单药治疗晚期乳腺癌的Ⅲ期随机对照研究中,接受普通阿霉素治疗的患者发生心脏毒性的风险是接受PLD患者的3.16倍($P<0.001$),而两组患者在疗效上差异无统计学意义^[11]。在PLD联合环磷酰胺、长春新碱和泼尼松治疗淋巴瘤的方案中,PLD的使用剂量范围为20~45 mg/m²^[15-20],而在治疗NHL方案中最佳的使用剂量尚不明确。鉴于上述背景,我们开展一项针对PLD的Ⅰ期剂量递增试验,联合标准剂量的环磷酰胺、长春新碱和泼尼松治疗侵袭性NHL,以明确PLD在该方案中的最大耐受剂量,从而为今后的Ⅱ、Ⅲ期临床试验奠定基础。

对象与方法

1. 对象:入组标准包括18~70岁的患者;PS 0~1分,组织学证实的初治侵袭性NHL,并分为B细胞淋巴瘤(无法接受利妥昔单抗治疗)和T细胞淋巴瘤(NK/T细胞淋巴瘤除外);患者均有良好的心脏、骨髓造血、肝肾功能等。排除标准为原发或继发中枢DLBCL,需要联合接受鞘内化疗,合并需要治疗的 cardiac 疾病等。研究通过我院临床试验机构和伦理委员会的批准(批准号:IRB1403132-5),研究符合赫尔辛基宣言和GCP的标准,所有患者均签署知情同意书。

2. 研究方案:PLD为石家庄制药集团有限公司

产品。按照3+3原则,在4个剂量水平(30、35、40、45 mg/m²)进行PLD剂量,并在第1天使用。本次研究入组人群为有潜在治愈可能的初治侵袭性NHL,为防止低剂量组治疗强度不足,故PLD仅在第1个周期使用,后续第2~6个周期使用阿霉素50 mg/m²。在此同时,联合环磷酰胺750 mg/m²第1天,长春新碱1.4 mg/m²第1天(最大剂量2 mg)和泼尼松50 mg第1~5天治疗。每3周重复1次。

3. 剂量限制性毒性(DLT)的定义:血液学毒性:出现发热性粒细胞缺乏 ≥ 3 d、4级中性粒细胞下降 ≥ 5 d、4级血小板下降 ≥ 3 d、PLT $<10 \times 10^9/L$;非血液学毒性:出现任何3~4级不良反应(恶心、呕吐、脱发除外);任何毒性导致的化疗延迟超过2周。

4. 剂量递增方案:按照入组时间先后,在由低到高的剂量等级,每一个剂量等级治疗3例患者,并观察第1个周期的毒性。如果没有出现DLT,进行下一个剂量等级的治疗;如果出现1例DLT,则需要额外治疗3例患者,如果没有DLT发生则继续进行剂量递增,如果出现DLT则剂量递增终止;如果3例中出现1例以上DLT,则剂量递增终止。确定DLT的低一等级剂量为最大耐受剂量(MTD),如果第1等级(30 mg/m²)就确定出现DLT,则进行第-1等级(25 mg/m²)的研究。在MTD的剂量等级需要额外治疗6例患者,如果出现 ≤ 1 例的DLT,则确定为最终MTD,如果出现 > 1 例的DLT,研究者讨论决定最终MTD。如果剂量递增至第4等级仍未出现确定MTD,则该等级的剂量(45 mg/m²)确定为最终MTD(图1)。

5. 安全性评价:本研究的主要研究终点是在联合方案中PLD的最大耐受剂量,所有不良反应按照NCI CTCAE 4.0标准进行评价。次要研究终点为肿瘤缓解率,按照Cheson 2007版标准进行评价。

6. 统计学处理:本研究为Ⅰ期剂量递增研究,采用标准3+3的入组设计,具体样本量取决于在那个等级确定MTD。疗效、不良反应采用百分率表示。考虑到本研究只使用1个周期的PLD,所有安全性数据只收集第1个周期。

结 果

1. 入组患者一般临床特征:从2014年4月至2015年5月,本试验共入组21例初治侵袭性NHL患者,其中T细胞淋巴瘤15例(外周T细胞淋巴瘤,非特指型12例、ALK阳性间变大细胞淋巴瘤3例),B细胞淋巴瘤6例(DLBCL 5例,滤泡淋巴瘤1例)。

21例患者中男14例,女7例,中位年龄49(25~67)岁。有B症状(发热、盗汗、体重减轻)者3例;LDH>正常值上限者2例;Ann Arbor分期I/II者12例,III/IV者9例;结外受累者6例;IPI评分0~1分者18例,2分者3例。

2. I期剂量递增试验:采用了标准3+3的入组。前两个剂量等级30、35 mg/m²的6例患者未出现DLT。在第3个剂量等级(40 mg/m²),1例患者出现发热性粒细胞缺乏超过3 d被判定为DLT,此例患者最终被诊断为肺炎。后在这个剂量组扩展至6例患者,未出现其他DLT事件,故剂量递增至第4个剂量等级(45 mg/m²)。在此剂量等级有2例患者均出现3级口腔黏膜炎,被判定为DLT,故剂量递增试验终止,确定DLT的低一等级剂量即40 mg/m²为MTD。并根据方案在这个剂量等级再扩组6例患者,均未出现DLT(图1)。

3. 第1个周期的不良反应:观察到的最常见3~4级不良反应为中性粒细胞下降(13例,61.9%)、口腔黏膜炎(2例,9.5%)、血小板下降(1例,4.8%)和肺炎(1例,4.8%),经过抗感染、口腔护理、支持治疗后症状均可缓解(表1)。

4. 发生DLT患者的治疗及转归:本次临床试验中,总共有3例患者发生DLT。在40 mg/m²剂量组中出现的1例患者为4级中性粒细胞减少,予以升白细胞及莫西沙星、注射用亚胺培南西司他丁钠、氟康唑、卡泊芬净抗感染治疗2周后症状缓解,下次化疗减量治疗后要求回当地治疗退出临床试验。在45 mg/m²剂量组中出现的2例患者均为3级口腔

黏膜炎,经过抗感染、口腔护理、支持治疗后症状均缓解。其中1例患者在不良反应症状缓解后要求退出试验,更换为DICE化疗方案。

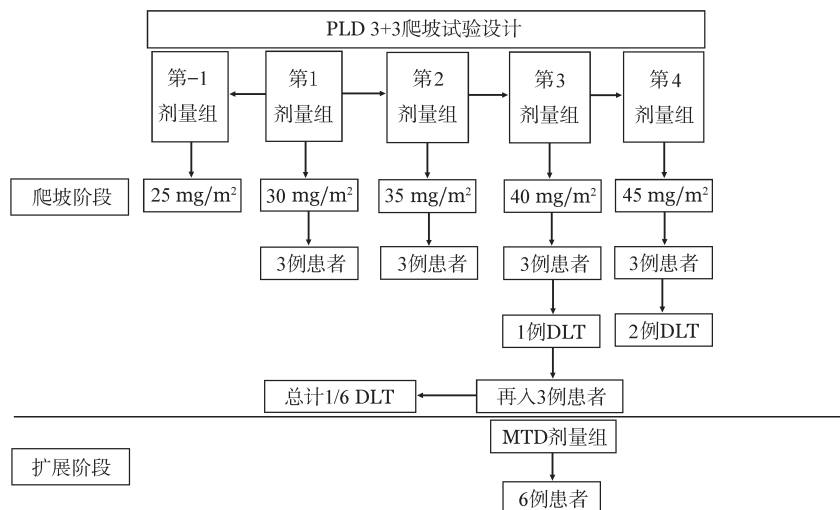
表1 聚乙二醇脂质体阿霉素I期剂量递增试验中21例初治侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者的不良反应[例(%)]

不良反应	1级	2级	3级	4级
中性粒细胞减少	3(14.3)	3(14.3)	3(14.3)	10(47.6)
血红蛋白减少	4(19.0)	0	0	0
血小板下降	0	0	1(4.8)	0
口腔黏膜炎	4(19.0)	2(9.5)	2(9.5)	0
输液相关反应	1(4.8)	2(9.5)	0	0
ALT升高	4(19.0)	1(4.8)	0	0
肺炎	0	0	1(4.8)	0
室性早搏	1(4.8)	0	0	0
皮疹	1(4.8)	1(4.8)	0	0

5. 疗效:在完成2个周期并具有可测量病灶的19例患者中,完全缓解(CR)14例,部分缓解(PR)4例,疾病进展(PD)1例,总体缓解率为94.74%(18/19)。在病理分型中,5例B细胞淋巴瘤和3例ALK阳性间变大细胞淋巴瘤均获得CR,而在11例外周T细胞淋巴瘤中,6例患者获得完全缓解,4例患者获得部分缓解但疾病迅速进展进行挽救治疗,1例患者出现疾病进展并接受了挽救化疗。

讨论

本项I期临床试验探索了PLD在联合方案中的合适剂量,我们采用了3+3的入组设计进行剂量



DLT:剂量限制性毒性;MTD:最大耐受剂量

图1 聚乙二醇脂质体阿霉素(PLD)I期剂量递增试验方案实施示意图

递增研究,最初设计本次试验时,计划使用6个周期PLD替代阿霉素,但考虑入组人群为有潜在治愈可能的初治侵袭性NHL,为防止低剂量组治疗强度不足,故最终方案决定PLD仅在第1个周期使用,后续周期使用阿霉素,故只能观察使用1个周期PLD的不良反应。

在研究中,我们观察到在45 mg/m²剂量组中出现2例DLT,均为3级口腔黏膜炎,而在所有21例患者中,所有等级的口腔黏膜炎为8例(38.1%),为最常见的非血液学毒性。而在其他研究中,不同剂量的脂质体阿霉素发生口腔黏膜炎的比例高低不一。Uziely等^[21]进行脂质体阿霉素的I期临床试验,在单药80 mg/m² 3周方案中,3例患者中2例发生4级黏膜炎;在单药60 mg/m² 3周方案中,26例患者中出现1例4级和2例3级黏膜炎。而在联合方案中,其中一项针对HIV阳性B细胞NHL患者的前瞻性II期临床试验中,PLD(40 mg/m²)被用来代替普通阿霉素组成R-CHOP方案,40例患者中5例出现1级黏膜炎^[16]。另一项研究中,采用30 mg/m²的PLD为基础的CDOP(环磷酰胺、PLD、长春新碱、泼尼松)方案进行老年DLBCL治疗的II期临床试验,3%的患者出现1级的口腔黏膜炎^[17]。意大利研究者也曾采用30 mg/m²的PLD替代阿霉素进行了R-CHOP治疗,总共30例患者中仅有1例2级和1例3级口腔黏膜炎^[18]。Oki等^[19]以80例年龄在61~91岁的NHL患者为研究对象,进行40 mg/m² PLD为基础的CHOP方案II期临床试验,结果未见口腔黏膜炎的发生。在我们的研究中,口腔黏膜炎发生的比例相对较高,猜测可能与不同工艺进行脂质体包裹,导致组织中药物浓度不同有关。

在既往研究中,另一个相对常见的非血液性毒性是手足综合征,但各项研究中发生比例不等。在一项每3周PLD 60 mg/m²单药研究中指出手足综合征一般在2~3个周期用药后出现^[21]。Schmitt等^[20]回顾性分析了21例具有LVEF功能不全或者具有心脏毒性高危因素的NHL患者,手足综合征是导致停药的主要原因,特别是对于每周剂量强度超过15 mg/m²的患者。联合方案使用PLD剂量为40 mg/m²时,有研究指出20%的患者出现不同程度的手足综合征。Zaja等^[18]在R-CHOP方案中以30 mg/m²的PLD替代阿霉素进行治疗,则未见手足综合征的发生。Oki等^[19]在研究中观察到有4%的患者出现手足综合征。我们在研究中未观察到任何程度的手足综合征发生,考虑到PLD仅在第1个周期使用,其

远期或累积毒性需要在接下来的II、III期临床试验中进一步了解。

通过研究,我们确定PLD在联合环磷酰胺、长春新碱和泼尼松方案中的最大耐受剂量为40 mg/m²,而组成的联合方案治疗侵袭性NHL的疗效也需要在今后开展的II、III期临床试验中进行验证。

参考文献

- [1] Fisher RI, Gaynor ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1993, 328 (14): 1002-1006. doi: 10.1056/NEJM199304083281404.
- [2] 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. doi: 10.1056/NEJMoa011795.
- [3] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte[J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045. doi: 10.1182/blood-2010-03-276246.
- [4] Pfreundschuh M, 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. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70664-7.
- [5] Pfreundschuh M, Kuhnt E, Trümper L, et al. CHOP-like chemotherapy with or without rituximab in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: 6-year results of an open-label randomised study of the MabThera International Trial (MInT) Group[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (11): 1013-1022. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70235-2.
- [6] Singal PK, Deally CM, Weinberg LE. Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1987, 19(8): 817-828.
- [7] Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure[J]. *Ann Intern Med*, 1979, 91(5): 710-717.
- [8] Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials[J]. *Cancer*, 2003, 97(11): 2869-2879. doi: 10.1002/cncr.11407.
- [9] Bennett CL, Calhoun EA. Pharmacoeconomics of liposomal anthracycline therapy[J]. *Semin Oncol*, 2004, 31 (6 Suppl 13): 191-195.
- [10] van Dalen EC, Michiels EM, Caron HN, et al. Different anthracycline derivatives for reducing cardiotoxicity in cancer patients

[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2006, (4): CD005006. doi: 10.1002/14651858. CD005006.pub2.

[11] O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol, 2004, 15(3): 440-449.

[12] Markman M. Disease management of solid tumors and the emerging role of pegylated liposomal doxorubicin [J]. Drugs, 1997, 54(Suppl.4):1-35.

[13] Alberts DS. Single agent pegylated liposomal doxorubicin in cancer: current status and future applications [J]. Oncology, 1997, 11(Suppl.11): 9-67.

[14] Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma [J]. Cancer, 2000, 89(5): 1037-1047.

[15] Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1997, 15(4): 1318-1332.

[16] Levine AM, Noy A, Lee JY, et al. Pegylated liposomal doxorubicin, rituximab, cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in AIDS-related lymphoma: AIDS Malignancy Consortium Study 047 [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(1): 58-64. doi: 10.1200/JCO.2012.42.4648.

[17] Martino R, Perea G, Caballero MD, et al. Cyclophosphamide, pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx), vincristine and prednisone (CCOP) in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: results from a prospective phase II study [J]. Haematologica, 2002, 87(8): 822-827.

[18] Zaja F, Tomadini V, Zaccaria A, et al. CHOP-rituximab with pegylated liposomal doxorubicin for the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Leuk Lymphoma, 2006, 47(10): 2174-2180. doi: 10.1080/10428190600799946.

[19] Oki Y, Ewer MS, Lenihan DJ, et al. Pegylated liposomal doxorubicin replacing conventional doxorubicin in standard R-CHOP chemotherapy for elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: an open label, single arm, phase II trial [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2015, 15(3): 152-158. doi: 10.1016/j.clml.2014.09.001.

[20] Schmitt CJ, Dietrich S, Ho AD, et al. Replacement of conventional doxorubicin by pegylated liposomal doxorubicin is a safe and effective alternative in the treatment of non-Hodgkin's lymphoma patients with cardiac risk factors [J]. Ann Hematol, 2011, 91(3): 391-397. doi:10.1007/s00277-011-1308-y.

[21] Uziely B, Jeffers S, Isacson R, et al. Liposomal doxorubicin: antitumor activity and unique toxicities during two complementary phase I studies [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(7): 1777-1785.

(收稿日期:2016-06-22)

(本文编辑:刘志红)

·读者·作者·编者·

2016年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

磷酸盐缓冲液	PBS	乳酸脱氢酶	LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子	GM-CSF
胎牛血清	FBS	凝血酶原时间	PT	巨噬细胞集落刺激因子	M-CSF
血红蛋白	HGB	部分激活的凝血活酶时间	APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位	CFU-GM
红细胞计数	RBC	EB病毒	EBV	细胞毒性T淋巴细胞	CTL
白细胞计数	WBC	巨细胞病毒	CMV	噻唑蓝实验	MTT实验
血小板计数	PLT	乙型肝炎病毒	HBV	弥漫性血管内凝血	DIC
中性粒细胞绝对计数	ANC	丙型肝炎病毒	HCV	磁共振成像	MRI
核因子-κB	NF-κB	人类免疫缺陷病毒	HIV	正电子发射断层扫描	PET
聚合酶链反应	PCR	自然杀伤细胞	NK细胞	乙二胺四乙酸	EDTA
逆转录-聚合酶链反应	RT-PCR	白细胞介素	IL	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳	SDS-PAGE
酶联免疫吸附实验	ELISA	干扰素	IFN	二甲基亚砷	DMSO
辅助性T淋巴细胞	Th	肿瘤坏死因子	TNF	荧光原位杂交	FISH
丙氨酸转氨酶	ALT	红细胞生成素	EPO	美国国家综合癌症网络	NCCN
天冬氨酸转氨酶	AST	血小板生成素	TPO	国际预后积分系统	IPSS
谷氨酰转氨酶	GGT	干细胞生长因子	SCF	常见不良反应事件评价标准	CTCAE
碱性磷酸酶	ALP	粒细胞集落刺激因子	G-CSF		