

R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤有效性和安全性的单臂 Meta 分析



黄国鑫^{1,2}, 曹启龙³, 田建洲⁴, 艾金伟¹, 屈高静¹, 裴斌¹

1. 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院循证医学中心 (湖北襄阳 441000)
2. 湖北医药学院公共卫生与健康学院 (湖北十堰 442000)
3. 青岛海尔生物科技有限公司 (山东青岛 266000)
4. 湖北医药学院附属十堰市人民医院 (湖北十堰 442000)

【摘要】目的 系统评价利妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂 (R-GemOx) 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性, 为临床用药提供依据。**方法** 系统检索 PubMed、Embase、CNKI、CBM、VIP 及万方数据库中关于 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的试验性研究和观察性研究, 检索时限为各数据库建库至 2022 年 9 月 13 日。提取文献数据并行质量评价, 运用 R 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 13 篇文献, 涉及 526 例复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者。Meta 分析结果显示, 患者完全缓解率为 37.48% [95%CI (30.25%, 46.45%)], 部分缓解率为 28.62% [95%CI (21.06%, 38.90%)], 疾病稳定率为 12.03% [95%CI (7.03%, 17.93%)], 疾病进展率为 21.20% [95%CI (15.73%, 27.22%)], 总缓解率为 62.19% [95%CI (52.25%, 74.02%)], 临床获益率为 79.40% [95%CI (72.49%, 85.62%)]. 安全性方面, 以血液系统毒性、消化系统毒性和神经系统毒性为主。**结论** R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤是一种有效、药物毒性可耐受的治疗方案。

【关键词】 R-GemOx 方案; 复发难治性 B 细胞淋巴瘤; 单臂 Meta 分析; 有效性; 安全性

Efficacy and safety of R-GemOx regimen for relapsed refractory B-cell lymphoma: a single-arm Meta analysis

Guo-Xin HUANG^{1,2}, Qi-Long CAO³, Jian-Zhou TIAN⁴, Jin-Wei AI¹, Gao-Jing QU¹, Bin PEI¹

1. Center of Evidence-based Medicine, Xiangyang No.1 People's Hospital, Hubei University of Medicine, Xiangyang 441000, Hubei Province, China

2. School of Public Health, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei province, China

3. Qingdao Haier Biotech Co., Ltd., Qingdao 266000, Shandong province, China

4. Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei province, China

Corresponding author: Bin PEI, Email: binpei@hbmhmu.edu.cn

【Abstract】Objective Systematic evaluation of the efficacy and safety of the

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202212027

基金项目: 湖北省“323”攻坚行动襄阳市第一人民医院重点专项科研基金 (XY2022-323); 襄阳市第一人民医院科技创新项目 (XY2023SD06)

通信作者: 裴斌, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: binpei@hbmhmu.edu.cn

Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin(R-GemOx) regimen for the treatment of relapsed refractory B-cell lymphoma. **Methods** The PubMed, Embase, CNKI, CBM, VIP and Wan-Fang databases were systematically searched for experimental and observational studies on the R-GemOx regimen for relapsed refractory B-cell lymphoma. The search time frame is from the establishment of each database to September 13, 2022. After extracting the literature and evaluating the quality of the literature in parallel, Meta-analysis was performed using R(4.2.1) software. **Results** A total of 526 cases of relapsed refractory B-cell lymphoma were included in 13 studies. Meta-analysis showed that the complete response rate(CRR) was 37.48% [95%CI(30.25%, 46.45%)] ; partial response rate(PRR) was 28.62% [95%CI(21.06%, 38.90%)] ; stable disease rate(SDR) was 12.03% [95%CI(7.03%, 17.93%)] ; progressive disease rate(PDR) was 21.20% [95%CI(15.73%, 27.22%)] ; over response rate(ORR) was 62.19% [95%CI(52.25%, 74.02%)] ; clinical benefit rate(CBR) was 79.40% [95%CI(72.49%, 85.62%)]. Safety was dominated by hematological system toxicity, digestive system toxicity and nervous system toxicity. **Conclusion** The R-GemOx regimen for relapsed refractory B-cell lymphoma is an effective treatment option with tolerable drug toxicity.

【Keywords】 R-GemOx; Relapsed refractory B-cell lymphoma; Single-arm Meta analysis; Efficacy; Safety

淋巴瘤是起源于淋巴系统的恶性肿瘤，临床症状以无痛性淋巴结肿大为主，可伴有发热、盗汗、消瘦等症状^[1-2]。2021 年全球新发淋巴瘤 627 439 例，死亡 283 169 例，给患者家庭和社会带来了极大的负担^[3]。淋巴瘤按淋巴细胞来源可分为 B 细胞、T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤，其中 B 细胞淋巴瘤为常见类型^[4]。随着利妥昔单抗药物的使用，淋巴瘤的治疗效果得到了显著的提高，但在使用过利妥昔单抗的一线治疗方案患者中，仍有 10%~15% 的患者会出现原发性难治性疾病，另有 20%~25% 的患者会在初治后复发，而复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者的 3 年无进展生存率和 3 年总生存率仅为 37% 和 49%^[4-5]。复发难治性 B 细胞淋巴瘤现有二线治疗方案包括利妥昔单抗联合吉西他滨和奥沙利铂 (R-GemOx) 方案、R-ICE 方案、R-ESHAP 方案等，目前尚无既定的标准治疗方法，虽然 R-GemOx 方案被广泛应用于复发难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗，但因地区、人种、疾病分期等不同导致治疗效果不尽相同，得出的结论差异较大。因此本研究采用单臂 Meta 分析的方法对 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性数据进行合并，以期得出更可靠的结论。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

关于 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的试验性研究和观察性研究。

1.1.2 研究对象

(1) 复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者；(2) B 细胞淋巴瘤经病理学证实；(3) 复发指经充分治疗达到缓解后疾病进展，至少有一种方案包含利妥昔单抗；(4) 难治性指经包含利妥昔单抗方案 (联合化疗或单药) 充分治疗未获得缓解，或治疗期间 / 充分治疗结束 6 个月内疾病进展。

1.1.3 治疗措施

试验性研究和观察性研究的治疗措施采用 R-GemOx 方案，包含利妥昔单抗、吉西他滨、奥沙利铂，不论剂量和疗程。

1.1.4 结局指标

有效性指标采用非霍奇金淋巴瘤疗效评价标准，包括：完全缓解率 (complete response rate, CRR)：所有靶病灶消失，无新病灶出现，且肿瘤标志物正常，至少维持 4 周的患者比例；部分缓解率 (partial response rate, PRR)：靶病灶最

大径之和减少 $\geq 30\%$, 至少维持 4 周; 疾病稳定率 (stable disease rate, SDR): 靶病灶最大径之和缩小未达 PRR, 或增大未达 PDR; 疾病进展率 (progressive disease rate, PDR): 靶病灶最大径之和至少增加 $\geq 20\%$, 或出现新病灶。总缓解率 (overall response rate, ORR): 经过治疗完全缓解和部分缓解占总治疗人数的比例。临床获益率 (clinical benefit rate, CBR): 经过治疗完全缓解、部分缓解、疾病稳定占总治疗人数的比例^[6]。安全性结局指标包括文献中包含的所有安全性结局指标。

1.1.5 排除标准

(1) 非英文和中文文献; (2) 学位论文、会议论文、信件; (3) 重复发表的文献; (4) 结局指标无法提取数据。

1.2 文献检索策略

系统检索 PubMed、Embase、中国知网、万方数据库、维普期刊数据库、中国生物医学文献服务系统, 同时对检索到的综述和纳入文献的参考文献进行追溯。检索时限为各数据库建库至 2022 年 9 月 13 日。检索方式采用主题词结合自由词, 中文检索词包括: 利妥昔单抗、美罗华、利妥昔、B 细胞淋巴瘤、B 细胞非霍奇金淋巴瘤等; 英文检索词包括: rituximab、rituximab CD20 antibody、mabthera、IDEC-C2B8、GP2013、rituxan、B-cell lymphomas、B cell lymphoma 等。以 PubMed 为例, 具体检索策略见框 1。

```
#1 "rituximab" OR "rituximab CD20 antibody" OR
  "mabthera" OR "IDEC-C2B8 antibody" OR "IDEC C2B8
  antibody" OR "IDEC-C2B8" OR "IDEC C2B8" OR
  "GP2013" OR "rituxan"
#2 "rituximab" [Mesh]
#3 #1 OR #2
#4 "B-cell lymphomas" OR "B cell lymphoma" OR "B-cell
  lymphoma" OR "lymphoma, B-cell"
#5 "lymphoma, B-cell" [Mesh]
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
```

框1 PubMed数据库检索策略

Box1. Search strategy in PubMed

1.3 文献筛选与资料提取

由 2 名研究者根据纳排标准独立筛选文献, 并进行交叉核对, 以确定最终纳入文献。2 名研

究者运用数据提取表分别提取相关数据, 若存在争议, 则通过双方讨论进行确定, 必要时寻求第 3 名研究者协商判断。提取数据包括: 纳入文献题目、作者、发表年份、国家、总样本量、年龄、性别、疾病诊断、研究类型、利妥昔单抗使用剂量及天数、吉西他滨使用剂量及天数、奥沙利铂使用剂量及天数、治疗疗程、结局指标等相关数据。

1.4 纳入研究的偏倚风险评价

由 2 名研究者采用牛津评分系统 (Jadad 量表) 对纳入的 RCT 研究进行质量评价^[7], 改良 Jadad 量表包含 4 个条目, 分别为随机序列的产生、分配隐藏、盲法、撤出与退出, 每一条为 0~2 分, 1~3 分为低质量文献, 4~7 分为高质量文献; 采用非随机对照试验方法学评价指标 (methodological index for non-randomized studies, MINORS) 对单臂试验及回顾性研究进行质量评价^[8], 评价指标共 12 条, 每一条为 0~2 分, 16 分制 (适用于无对照研究) 和 24 分制 (适用于有对照组研究) 评价标准如下: 0~8 分或 0~12 分为低质量文献, 9~12 分或 13~18 分为中等质量文献, 13~16 分或 19~24 分为高质量文献。

1.5 统计学分析

采用 R 软件 (4.2.1) 的 Meta 包进行统计分析。本研究仅分析 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤单组事件发生数。应用 χ^2 检验及 I^2 定量分析各研究结果间异质性 (检验水准为 $\alpha=0.1$), 当 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 时, 说明研究间异质性较大, 采用随机效应模型进行统计分析, 否则采用固定效应模型进行统计分析, 并绘制森林图。发表偏倚运用 Egger 检验, 如果存在发表偏倚采用剪补法进一步分析。采用逐一排除法分析敏感性。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检获得相关文献 11 083 篇, 排除重复发表文献后剩余 7 206 篇, 通过阅读文献题目及摘要, 剩余 26 篇, 通读全文后纳入文献 12 篇^[9-20], 后经过纳入文献的参考文献追溯得到 1 篇^[21], 共计纳入文献 13 篇。其中英文文献 8 篇, 中文文献 5 篇。文献筛选流程及结果见图 1。

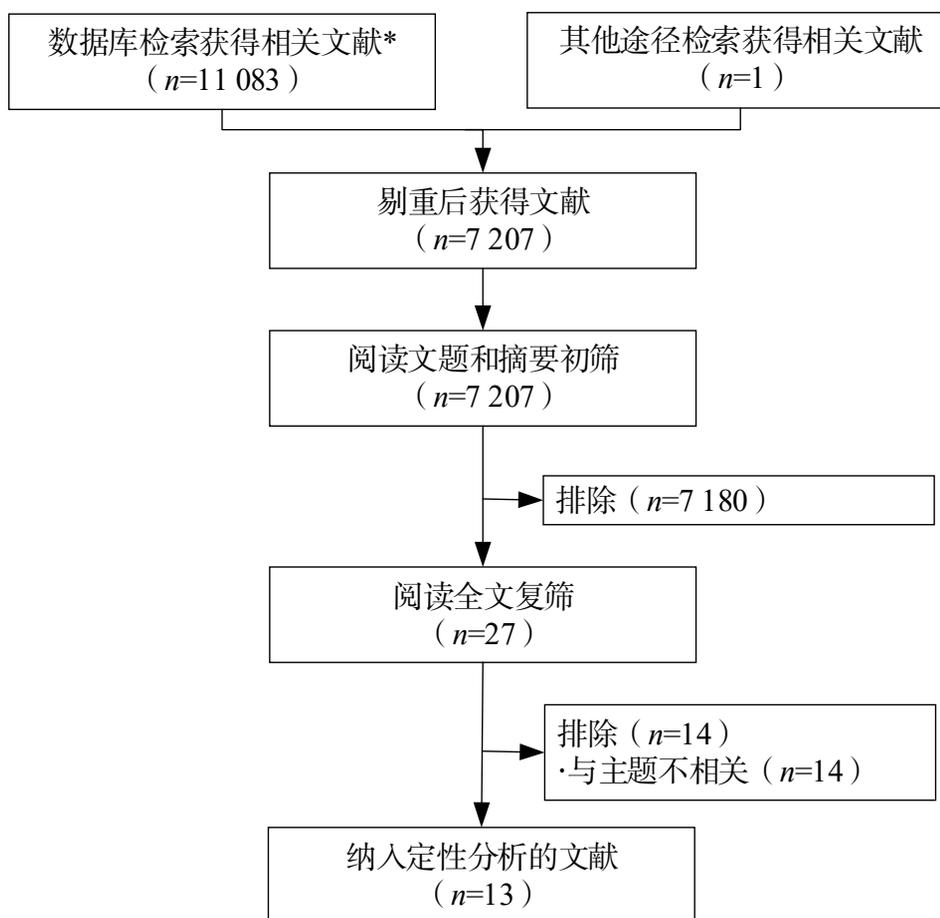


图1 文献筛选流程与结果

Figure 1. Flow chart of literature screening

注：*检索的数据库及检出文献数具体为PubMed (n= 4 259)、Embase (n=4 901)、中国知网 (n=486)、万方数据库 (n=567)、维普期刊数据库 (n=348)、中国生物医学文献服务系统 (n=522)

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

共纳入 13 篇符合标准的文献，包括 526 例复发难治性 B 细胞淋巴瘤患者。研究类型包括回顾性研究 8 篇、单臂试验 4 篇和 RCT1 篇。13 篇文献中，1 篇采用 Jadad 量表，评分为 2 分；1 篇采用 MINORS 量表（24 分制），评分为 20 分；11 篇采用 MINORS 量表（16 分制），1 篇为高质量文献，10 篇为中等质量文献，纳入研究的基本特征和偏倚风险评价结果见表 1。

2.3 有效性Meta分析结果

2.3.1 完全缓解率

11 项研究^[9-12, 14-18, 20-21]评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 CRR，其中中文文献 4 篇，英文文献 7 篇，合计患者 503 人。各

研究间异质性较大 ($I^2=62\%$ 、 $P < 0.01$)，故采用随机效应模型，CRR 合并结果为 37.48%[95%CI (30.25%，46.45%)]。森林图见图 2。

2.3.2 部分缓解率

10 项研究^[9, 11, 12, 14-18, 20-21]评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 PRR，其中中文文献 4 篇，英文文献 6 篇，合计患者 307 人。各研究间异质性较大 ($I^2=62\%$ 、 $P < 0.01$)，故采用随机效应模型，PRR 合并结果为 28.62%[95%CI (21.06%，38.90%)]。森林图见图 3。

2.3.3 疾病稳定率

5 项研究^[14-16, 20-21]评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 SDR，其中中文文献 3 篇，英文文献 2 篇，合计患者 165 人。各研究间异质性较小 ($I^2=8\%$ 、 $P=0.36$)，故采用固定

表1 纳入文献基本特征及质量评价
Table 1. Characteristics of included studies and results of quality evaluation

作者	国家	研究类型	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	诊断	利妥昔单抗 (mg/m ²)		吉西他滨 (mg/m ²)		奥沙利铂 (mg/m ²)	疗程	结局指标	质量评价	
							剂量	注射时间	剂量	注射时间					剂量
Lopez 2008 ^[9]	西班牙	单臂试验	32	69 (32~85)	19/13	弥漫大细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d1	130	d1	2~3周* 6~8次	①②⑤⑦	12 [§]
Cazelles 2021 ^[10]	法国	回顾性研究	196	72 (24~89)	107/89	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2	100	d2	14 d*8次	①⑤⑦	10 [§]
Corazzelli 2009 ^[21]	意大利	回顾性研究	32	65 (32~79)	18/14	B细胞淋巴瘤	375	d1	1 200	d1	120	d1	14 d*6次	①②③④⑤⑥⑦	20*
Dhanapal 2017 ^[11]	英国	回顾性研究	30	-	-	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d1	100	d1	15 d*8次	①②⑤	10 [§]
El Gnaoui 2007 ^[18]	法国	单臂试验	46	64 (43~78)	31/15	B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2	100	d2	14 d*8次	①②④⑤⑦	12 [§]
Ionescu-Iltu 2019 ^[10]	加拿大	回顾性研究	10	64 (62~70)	10/0	弥漫大B细胞淋巴瘤	-	-	-	-	-	-	-	-	10 [§]
Mounier 2013 ^[16]	美国	单臂试验	49	69 (41~77)	22/27	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2	100	d2	15 d*4次	①②③④⑤⑥⑦	14 [§]
Rodriguez 2007 ^[17]	西班牙	单臂试验	14	69.5 (38~82)	13/1	套细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d1	100	d1	15~21 d* 5次	①②⑤⑦	12 [§]
王汉蛟 2012 ^[13]	中国	回顾性研究	11	54 (18~75)	7/4	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2、9	130	d3	21 d*3次	①②⑤⑦	10 [§]
王潇潇 2010 ^[20]	中国	回顾性研究	7	-	-	弥漫大B细胞性 非霍奇金淋巴瘤	-	-	-	-	-	-	-	①②③⑤⑥	10 [§]
张会来 2011 ^[15]	中国	RCT	32	-	-	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2、9	130	d2	21 d*2次	①②③④⑤⑥⑦	2 [#]
张呈 2018 ^[12]	中国	回顾性研究	20	16~67	13/7	B细胞性非霍奇金 淋巴瘤	375	d1	1 000	d2、9	130	d2	21 d*4次	①②⑤⑦	10 [§]
赵蓉蓉 2021 ^[14]	中国	回顾性研究	47	-	32/15	弥漫大B细胞淋巴瘤	375	d1	1 000	d2、9	130	d2	-	①②③④⑤⑥⑦	10 [§]

注：[#]质量评价采用Jadad质量评价工具；[§]质量评价采用MINORS质量评价工具（16分制）；^{*}质量评价采用MINORS质量评价工具（24分制）；d：天；-：未知数据；结局指标：①CRR；②PRR；③SDR；④PDR；⑤ORR；⑥CBR；⑦安全性；王汉蛟一文结局指标的①②⑤⑦采用评估方法为RECIST实体瘤治疗疗效的评价标准，与其他文献评价标准不同，故未进行结局合并

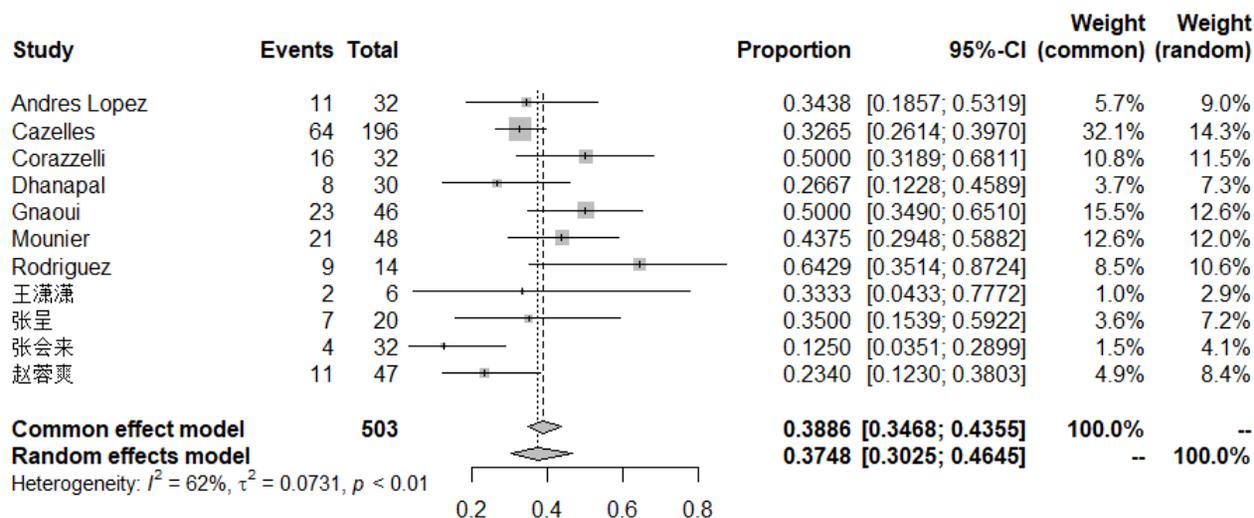


图2 完全缓解率森林图

Figure 2. Forest plot of complete response rate

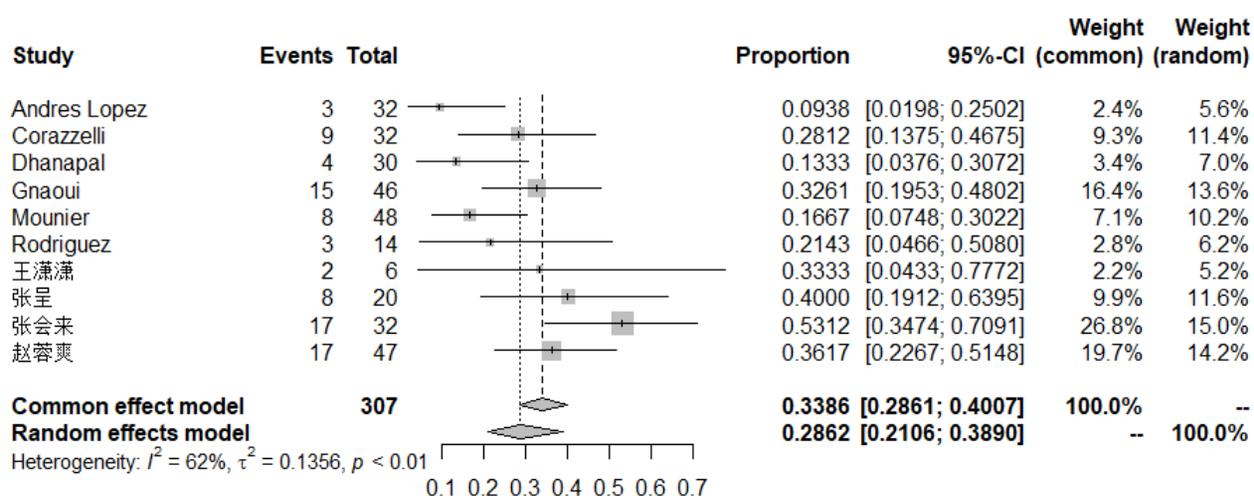


图3 部分缓解率森林图

Figure 3. Forest plot of partial response rate

效应模型, SDR 合并结果为 12.03% [95%CI (7.03%, 17.93%)]。森林图见图 4。

2.3.4 疾病进展率

5 项研究 [14-16, 18, 21] 评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 PDR, 其中中文文献 2 篇, 英文文献 3 篇, 合计患者 205 人。各研究间异质性较小 ($I^2=0\%$ 、 $P=0.47$), 故采用固定效应模型, PDR 合并结果为 21.20% [95%CI (15.73%, 27.22%)]。森林图见图 5。

2.3.5 总缓解率

11 项研究 [9-12, 14-18, 20-21] 评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 ORR, 其中中文文献 4 篇, 英文文献 7 篇, 合计患者 503 人。各

研究间异质性较大 ($I^2=85\%$ 、 $P < 0.01$), 采用随机效应模型, ORR 合并结果为 62.19% [95%CI (52.25%, 74.02%)]。森林图见图 6。

2.3.6 临床获益率

5 项研究 [14-16, 20-21] 评估了 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 CBR, 其中中文文献 3 篇, 英文文献 2 篇, 合计患者 165 人。各研究间异质性较小 ($I^2=25\%$ 、 $P=0.25$), 故采用固定效应模型, CBR 合并结果为 79.40% [95%CI (72.49%, 85.62%)]。森林图见图 7。

2.4 安全性分析

6 项研究 [9, 12, 14-17] 按照发生人数 / 总人数报道了安全性结局指标, 主要包括肾膀胱副反应

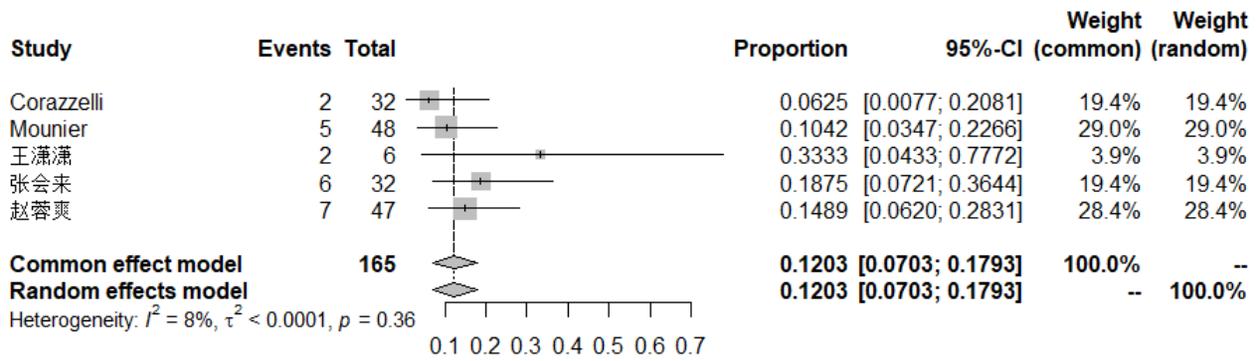


图4 疾病稳定率森林图

Figure 4. Forest plot of stable disease rate

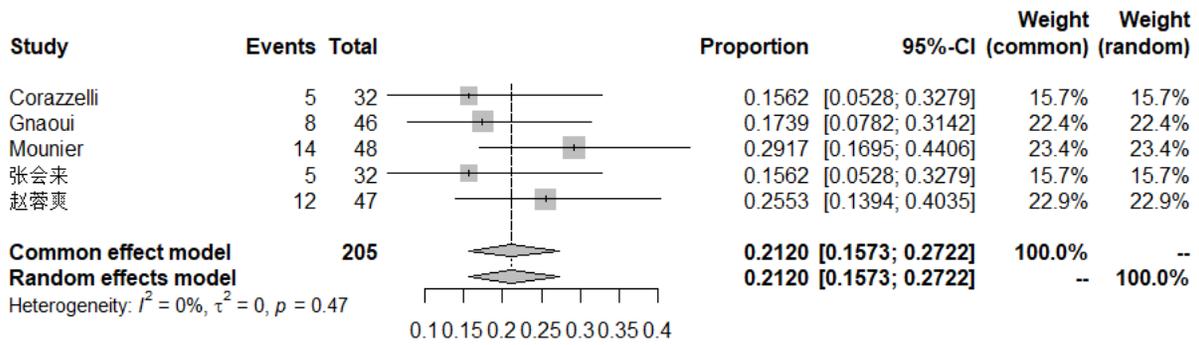


图5 疾病进展率森林图

Figure 5. Forest plot of progressive disease rate

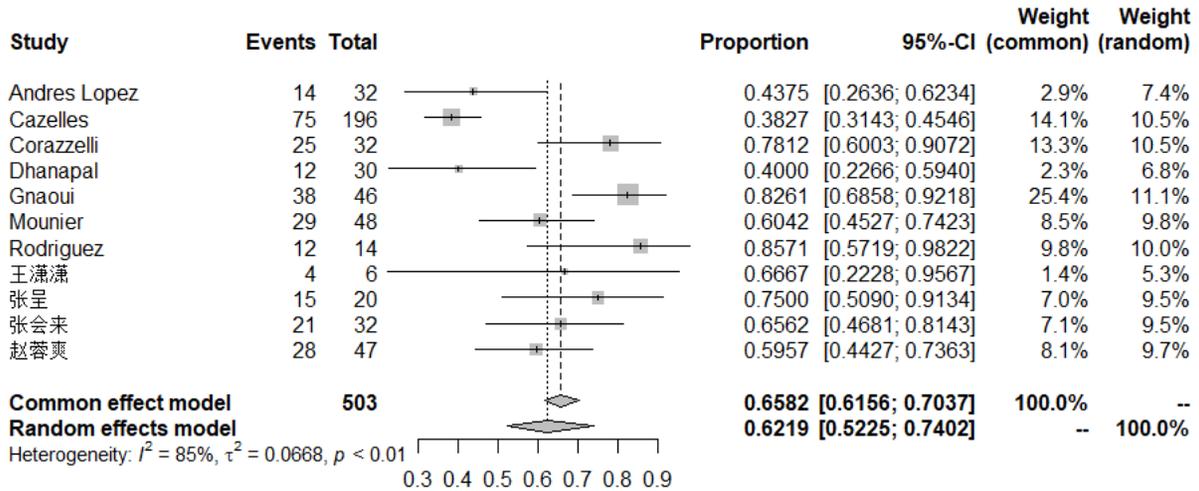


图6 总缓解率森林图

Figure 6. Forest plot of over response rate

(2/20)、感染(15/67)、粒细胞减少(54/274)、恶心/呕吐(93/145)、肝功能受损(13/99)、末梢神经感觉异常(6/32)、白细胞减少(50/67)、血小板减少(74/145)、贫血(57/113)、神经性毒性(89/242),若安全性指标相关的研究数为3篇及以上,则对其进行Meta分析,结果见表2。4项研究^[13, 16, 18, 21]按照发生不良事件周期次数/总治疗周期次数报道了安全性结局指标,主要

包括感染(40/162)、粒细胞减少(519/749)、恶心/呕吐(116/359)、肝功能受损(2/45)、白细胞减少(40/45)、血小板减少(325/794)、贫血(50/162)、神经性毒性(50/587),若安全性指标相关的研究数为3篇及以上,则对其进行Meta分析,结果见表2。

2.5 发表偏倚及敏感性分析

发表偏倚运用 Egger 检验。有效性结局指标

中 CRR、PRR、SDR、PDR、ORR、CBR 发表偏倚 Egger 检验 P 值分别为 0.22、0.24、0.28、0.28、0.25、0.10。安全性结局指标中贫血 I-II 度和恶性 / 呕吐发表偏倚 Egger 检验 P 值小于 0.05，采

用剪补法进行分析后 P 值依然小于 0.05，没有发生逆转，因此合并结果稳健。敏感性分析采用逐一排除法，结果性质均未发生明显变化。

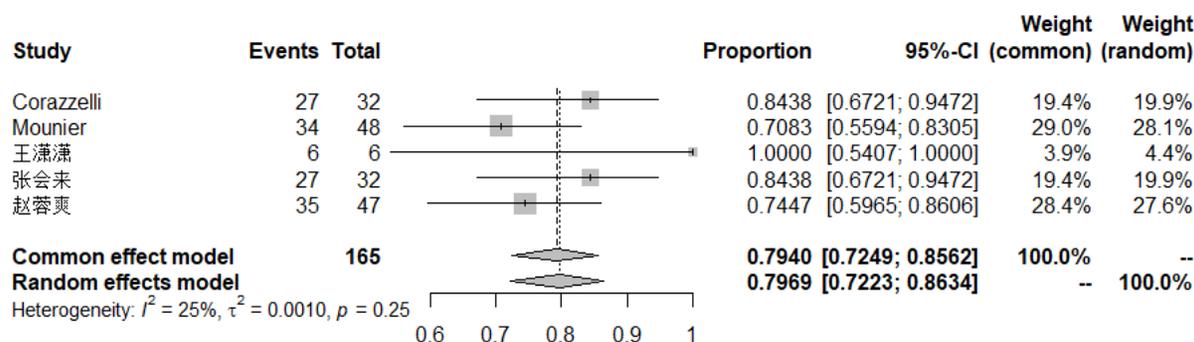


图7 临床获益率森林图

Figure 7. Forest plot of clinical benefit rate

表2 安全性Meta分析结果

Table 2. Meta-analysis results of safety

安全性	研究数	发生数/总数	发生率 (95%CI)	I^2 值 (%)	P 值	P_{Egger}
按人数						
粒细胞减少I-II度	3	22/95	0.23 (0.10, 0.40)	58.50	0.09	0.64
粒细胞减少III-IV度	4	58/127	0.38 (0.12, 0.64)	92.70	<0.01	0.25
血小板减少I-II度	5	66/162	0.38 (0.26, 0.52)	62.70	0.03	0.41
血小板减少III-IV度	6	53/194	0.26 (0.14, 0.39)	73.80	0.02	0.84
贫血I-II度	4	46/113	0.34 (0.17, 0.64)	68.00	0.02	<0.01
贫血III-IV度	3	11/99	0.14 (0.08, 0.23)	31.70	0.23	0.16
肝功能受损	3	13/99	0.13 (0.08, 0.22)	0.00	0.86	0.06
恶心/呕吐	5	93/145	0.66 (0.42, 1.00)	91.30	<0.01	0.03
神经性毒性	3	89/242	0.37 (0.31, 0.43)	0.00	0.77	0.09
按周期次数						
粒细胞减少III-IV度	3	414/749	0.55 (0.36, 0.73)	96.70	<0.01	0.93
血小板减少I-II度	3	100/521	0.24 (0.12, 0.50)	94.20	<0.01	0.85
血小板减少III-IV度	4	226/794	0.24 (0.12, 0.38)	94.30	<0.01	0.49

3 讨论

R-GemOx 方案是治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤众多方案中应用最为广泛的方案之一，于 2004 年首次被应用于耐药性套细胞淋巴瘤患者，并取得了一定的疗效^[22]，已被写入相关指南和专家共识^[23-24]。复发难治性 B 细胞淋巴瘤在缺乏有效治疗的情况下，患者生存时间短，大样本的随机对照试验则会导致可能有效的药物被应用于临

床的时间周期较长，急需有效新治疗的患者难以接受，而单臂试验可有效的缩短疗效评估时间，促进新的有效的治疗方法被应用于临床，因此复发难治性 B 细胞淋巴瘤多以单臂研究或回顾性研究为主。目前，R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的循证医学证据较少，故本研究采用了单臂 Meta 分析的方法对 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的有效性和安全性进行分析。

R-GemOx 方案中利妥昔单抗是一种采用基因工程技术合成的人鼠嵌合单克隆抗体^[25]；吉西他滨是新一代的嘧啶类抗代谢物，具有广谱抗肿瘤活性^[26-27]；奥沙利铂是铂类抑制 DNA 合成药物，是继顺铂和卡铂之后的第 3 代铂类抗癌药^[28]。本研究结果显示，有 37.48% [(95%CI (30.25%, 46.45%))] 的患者可以得到完全缓解，28.62% [95%CI (21.06%, 38.90%)] 的患者可以得到部分缓解，79.40% [95%CI (72.49%, 85.62%)] 的患者可以获得临床获益，但仍有 21.20% [95%CI (15.73%, 27.22%)] 的患者病情继续进展，可见 R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤是一种有效的治疗方案，但依然有大部分患者未取得完全缓解，急需新的治疗方案被应用于复发难治性 B 细胞淋巴瘤的治疗中。安全性方面，纳入研究多以发生人数和发生周期次数方式进行报道，主要集中在血小板减少、粒细胞减少、白细胞减少、肝功能受损、恶心/呕吐、神经系统毒性等方面，大致可概括为血液系统毒性、消化系统毒性和神经系统毒性，因此临床医生在使用治疗方案时需重点关注该三类系统药物毒性。对研究数为 3 篇及以上安全性指标进行数据合并，按发生人数合并结果显示，恶心/呕吐发生率最高，为 66%，提示需提前给予护胃止吐类药物进行预防，其次为血小板减少 I-II 度 (38%)、粒细胞减少 III-IV 度 (38%)、神经性毒性 (37%) 等；按发生周期次数合并结果显示，发生率最高的前三项为粒细胞减少 III-IV 度 (55%)、血小板减少 I-II 度 (24%)、血小板减少 III-IV 度 (24%)，故在给予 R-GemOx 方案治疗中，预防血液系统毒性和神经系统毒性的药物也需要提前运用，避免患者出现严重的不良事件。同时，感染情况的发生也值得关注。R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤虽然存在较多的不良反应，但大部分不良反应均可耐受，因此针对部分不良反应应提前做好预防工作，给予对症治疗。

复发难治性 B 细胞淋巴瘤现有二线治疗方案包括 R-GemOx 方案、R-DHAP 方案 (利妥昔单抗、顺铂、阿糖胞苷、地塞米松)、R-ESHAP 方案 (利妥昔单抗、顺铂、依托泊苷、甲基泼尼松龙、阿糖胞苷)、R-ICE 方案 (利妥昔单抗、吉西他滨、地塞米松、顺氯氨铂)、R-GDP 方案 (利妥昔单抗、吉西他滨、顺铂、地塞米松) 等。前期研究中，

R-DHAP 方案在治疗复发或难治性侵袭性非霍奇金淋巴瘤患者中显示，PRR 为 30.2%，SDR 为 7.5%，PDR 为 24.5%^[29]；在治疗复发或难治性弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者中显示，CRR 为 43.5%，ORR 为 73.9%，PDR 为 13%，安全性主要以骨髓抑制为主^[30]。R-ESHAP 方案在治疗复发/难治性侵袭性 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者中显示，CRR 为 54%，PRR 为 23%，ORR 为 77%，安全性最常见的为中性粒细胞减少和血小板减少^[31]。R-ICE 方案治疗复发弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者显示，CRR 为 36%，PRR 为 28%，SDR 为 8%，PDR 为 26%，安全性方面 75% 的患者至少有一次严重程度为 III 级或更高不良事件^[32]。王潇潇等研究了利妥昔单抗联合多种挽救化疗的治疗效果，其中 CRR 最高的为 R-DHAP 方案 (71.4%)，其次为 R-ICE 方案 (36.3%)、R-GemOX 方案 (33.3%)；PRR 最高的为 R-GDP 方案 (100%)、R-GemOX 方案 (66.6%) 和 R-ICE 方案 (63.6%)^[20]。相较于 R-GemOx 方案，R-DHAP 方案、R-ESHAP 方案、R-ICE 方案、R-GDP 方案在有效性方面均优于 R-GemOx 方案，但相关方案的文献均为一次研究，未检索到治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤的 Meta 分析文献，同时 B 细胞淋巴瘤所包含的类型也存在差异，进而导致可比性较差，需要进一步研究以明确不同方案的治疗效果。安全性方面，R-GemOx 方案的不良事件相对于其他方案反应程度轻，不良反应严重程度低，对于肿瘤患者具有较好的耐受性，较少因严重的不良反应导致患者无法或拒绝接受治疗，因此，R-GemOx 方案是治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤众多方案中应用最为广泛的方案之一。

本研究存在一定局限性。受限于纳入文献数据，未能对复发和难治性患者分开进行分析；部分文献的淋巴瘤包含有多种病理分类，无法提取到具体的复发难治性 B 细胞淋巴瘤数据；纳入的文献间存在一定的异质性，受限于纳入文献的数据限制，对异质性较大的结局指标未能进行亚组分析，以探索其异质性来源。

综上所述，R-GemOx 方案治疗复发难治性 B 细胞淋巴瘤可使 37.48% 患者达到完全缓解，28.62% 患者达到部分缓解，79.40% 患者获得临床获益。安全性方面以血液系统毒性、消化系统毒性和神经系统毒性为主，因此 R-GemOx 方

案是一种有效、药物毒性可耐受的治疗方案，但仍需大样本随机对照试验或队列研究对结论进行验证。

参考文献

- 1 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会, 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国医疗保健国际交流促进会肿瘤内科分会. 中国淋巴瘤治疗指南(2021年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(7): 707-735. [Lymphoma Committee of China Anti-Cancer Association, The Society of Oncology of Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society for the Promotion of International Exchanges in Health Care Oncology Medical Branch. Clinical practice guideline for lymphoma in China (2021 Edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2021, 43(7): 707-735.] DOI: [10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112152-20210516-00382).
- 2 肖慧, 吴凡, 安福润, 等. 1990—2019 年中国非霍奇金淋巴瘤疾病负担分析. 中国循证医学杂志, 2023, 23(8): 880-886. [Xiao H, Wu F, An FR, et al. Disease burden analysis of non-Hodgkin lymphoma in China from 1990 to 2019[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine, 2023, 23(8): 880-886.] DOI: [10.7507/1672-2531.202303171](https://doi.org/10.7507/1672-2531.202303171).
- 3 Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660).
- 4 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 淋巴瘤诊疗指南(2022年版)[EB/OL]. (2022-04-19) [2022-12-01]. <http://www.nhc.gov.cn/zyygj/s7659/202204/a0e67177df1f439898683e1333957c74/files/abfc8aae54a4c3bbfc5c6ee a87cb71.pdf>
- 5 Adami HO, Hunter DJ, Lagiou P. Textbook of cancer epidemiology(1st edn)[M]. New York: Oxford University Press, 2008.
- 6 Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(27): 3059-3068. DOI: [10.1200/JCO.2013.54.8800](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800).
- 7 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta 分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(3): 183-185. [Zeng XT, Bao CP, Cao SY, et al. Quality assessment tools for randomized controlled trial: meta analysis III[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4(3): 183-185.] DOI: [10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003](https://doi.org/10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003).
- 8 Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument[J]. ANZ J Surg, 2003, 73(9): 712-716. DOI: [10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x](https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2003.02748.x).
- 9 López A, Gutiérrez A, Palacios A, et al. GEMOX-R regimen is a highly effective salvage regimen in patients with refractory/relapsing diffuse large-cell lymphoma: a phase II study[J]. Eur J Haematol, 2008, 80(2): 127-132. DOI: [10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00996.x).
- 10 Cazelles C, Belhadj K, Velleman H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin (RGemOx) in refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma: a real-life study in patients ineligible for autologous stem-cell transplantation[J]. Leuk Lymphoma, 2021, 62(9): 2161-2168. DOI: [10.1080/10428194.2021.1901090](https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1901090).
- 11 Dhanapal V, Gunasekara M, Lianwea C, et al. Outcome for patients with relapsed/refractory aggressive lymphoma treated with gemcitabine and oxaliplatin with or without rituximab: a retrospective, multicentre study[J]. Leuk Lymphoma, 2017, 58(9): 1-9. DOI: [10.1080/10428194.2016.1276288](https://doi.org/10.1080/10428194.2016.1276288).
- 12 张呈, 苏铭俊, 容庭杰, 等. R-GEMOX 方案治疗复发难治 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(24): 4008-4010. [Zhang C, Su MJ, Rong TJ, et al. Efficacy of R-GEMOX regimen in the treatment of relapsed/refractor B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2018, 26(24): 4008-4010.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2018.24.030](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2018.24.030).
- 13 王汉姣, 曹爱玲. R-GEMOX 方案补救治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(11): 2376-2378. [Wang HJ, Cao AL. Salvage therapy with rituximab, gemcitabine and oxaliplatin (R-GEMOX) for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. Journal of Modern Oncology, 2012, 20(11): 2376-2378.] DOI: [10.3969/j.issn.1672-4992.2012.11.54](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-4992.2012.11.54).
- 14 赵蓉爽, 张明智. R-GemOx 方案和 R-GDP 方案二线治疗复发难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床比较观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2021, 34(3): 203-207. [Zhao RS, Zhang MZ. Clinical comparative study

- of R-GemOx regimen and R-GDP regimen as second-line regimens for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Journal of Basic and Clinical Oncology*, 2021, 34(3): 203-207. DOI: [10.3969/j.issn.1673-5412.2021.03.005](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5412.2021.03.005).
- 15 张会来, 王华庆, 付凯, 等. R-GemOx 与 RICE 方案二线治疗复发或难治性弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床对比研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2011, 38(18): 1107-1110. [Zhang HL, Wang HQ, Fu K, et al. Comparative study of R-GemOx and RICE regimens as second-line treatments for refractory or relapsed DLBCL[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2011, 38(18): 1107-1110.] DOI: [10.3969/j.issn.1000-8179.2011.18.013](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2011.18.013).
- 16 Mounier N, El Gnaoui T, Tilly H, et al. Rituximab plus gemcitabine and oxaliplatin in patients with refractory/relapsed diffuse large B-cell lymphoma who are not candidates for high-dose therapy. A phase II lymphoma study association trial[J]. *Haematologica*, 2013, 98(11): 1726-1731. DOI: [10.3324/haematol.2013.090597](https://doi.org/10.3324/haematol.2013.090597).
- 17 Rodríguez J, Gutierrez A, Palacios A, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in patients with refractory and relapsing mantle cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2007, 48(11): 2172-2178. DOI: [10.1080/10428190701618268](https://doi.org/10.1080/10428190701618268).
- 18 El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: an effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(8):1363-1368. DOI: [10.1093/annonc/mdm133](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm133).
- 19 Ionescu-Ittu R, Shang A, Velde NV, et al. Second-line rituximab-bendamustine versus rituximab-gemcitabine-oxaliplatin in diffuse large B-cell lymphoma in the real world[J]. *J Comp Eff Res*, 2019, 8(13): 1067-1075. DOI: [10.2217/cer-2019-0062](https://doi.org/10.2217/cer-2019-0062).
- 20 王潇潇, 黄慧强, 夏忠军, 等. 利妥昔单抗联合挽救化疗治疗复发或难治弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的长期随访结果 [J]. *南方医科大学学报*, 2010, 30(4): 867-870, 874. [Wang XX, Huang HQ, Xia ZJ, et al. Long-term results of rituximab-based salvage chemotherapy for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Journal of Southern Medical University*, 2010, 30(4): 867-870, 874.] DOI: [10.12122/j.issn.1673-4254.2010.04.058](https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2010.04.058).
- 21 Corazzelli G, Capobianco G, Arcamone M, et al. Long-term results of gemcitabine plus oxaliplatin with and without rituximab as salvage treatment for transplant-ineligible patients with refractory/relapsing B-cell lymphoma[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 64(5): 907-916. DOI: [10.1007/s00280-009-0941-9](https://doi.org/10.1007/s00280-009-0941-9).
- 22 Sampol A, Rodriguez J, Galmés B, et al. Gemcitabine and oxaliplatin: an effective regimen in a patient with progressive refractory mantle cell lymphoma[J]. *Leuk Lymphoma*, 2004, 45(6): 1289-1291. DOI: [10.1080/1042819032000159852](https://doi.org/10.1080/1042819032000159852).
- 23 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 中国抗淋巴瘤联盟, 中国医师学会血液科医师分会. 中国淋巴瘤患者全程管理模式专家共识 (2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42(5): 364-368. [Chinese Society of Clinical Oncology(CSCO) China Anti-lymphoma Alliance, Branch of Haematologist of Chinese Medical Association. Expert consensus on the whole-process management model of lymphoma patients in China (2021)[J]. *Chinese Journal of Hematology*, 2021, 42(5): 364-368.] DOI: [10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.003](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.05.003).
- 24 孙燕. 2010 非霍奇金淋巴瘤临床实践指南 (NCCN 中文版) [EB/OL]. (2010)[2022-12-10]. http://www.elseviermed.cn/guide/detail/2011_breast_cancer_NCCN_guidelines_Chinese_version.
- 25 Pierpont TM, Limper CB, Richards KL. Past, present, and future of rituximab—the world's first oncology monoclonal antibody therapy[J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 163. DOI: [10.3389/fonc.2018.00163](https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00163).
- 26 Mini E, Nobili S, Caciagli B, et al. Cellular pharmacology of gemcitabine[J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 Suppl 5: v7-v12. DOI: [10.1093/annonc/mdj941](https://doi.org/10.1093/annonc/mdj941).
- 27 Rizzuto I, Ghazaly E, Peters GJ. Pharmacological factors affecting accumulation of gemcitabine's active metabolite, gemcitabine triphosphate[J]. *Pharmacogenomics*, 2017, 18(9): 911-925. DOI: [10.2217/pgs-2017-0034](https://doi.org/10.2217/pgs-2017-0034).
- 28 Zhu L, Li H, Du Q, et al. Meta-analysis of risk factors associated with oxaliplatin hypersensitivity reactions in cancer patients[J]. *Int J Clin Oncol*, 2021, 26(12): 2194-2204. DOI: [10.1007/s10147-021-02034-3](https://doi.org/10.1007/s10147-021-02034-3).
- 29 Mey UJ, Orlopp KS, Flieger D, et al. Dexamethasone, high-dose cytarabine, and cisplatin in combination with rituximab as salvage treatment for patients with relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's

- lymphoma[J]. *Cancer Invest*, 2006, 24(6): 593–600. DOI: [10.1080/07357900600814490](https://doi.org/10.1080/07357900600814490).
- 30 Mey UJ, Olivieri A, Orloff KS, et al. DHAP in combination with rituximab vs DHAP alone as salvage treatment for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: a matched-pair analysis[J]. *Leuk Lymphoma*, 2006, 47(12): 2558–2566. DOI: [10.1080/10428190600926572](https://doi.org/10.1080/10428190600926572).
- 31 Harting R, Venugopal P, Gregory SA, et al. Efficacy and safety of rituximab combined with ESHAP chemotherapy for the treatment of relapsed/refractory aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Lymphoma Myeloma*, 2007, 7(6): 406–412. DOI: [10.3816/CLM.2007.n.019](https://doi.org/10.3816/CLM.2007.n.019).
- 32 Fayad L, Ansell SM, Advani R, et al. Dacetuzumab plus rituximab, ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell lymphoma relapsing after rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisolone: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(9): 2569–2578. DOI: [10.3109/10428194.2015.1007504](https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1007504).

收稿日期: 2022 年 12 月 16 日 修回日期: 2023 年 04 月 22 日
本文编辑: 桂裕亮 曹越

引用本文: 黄国鑫, 曹启龙, 田建洲, 等. R-GemOx方案治疗复发难治性B细胞淋巴瘤有效性和安全性的单臂Meta分析[J]. 医学新知, 2023, 33(6): 438–449. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202212027
Huang GX, Cao QL, Tian JZ, et al. Efficacy and safety of R-GemOx regimen for relapsed refractory B-cell lymphoma: a single-arm Meta analysis[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2023, 33(6): 438–449. DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202212027