

利妥昔单抗维持治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的初步研究

金 花 谭淑瑜 冯天举 刘爱学 李美香 林 琳 庞雄昊

(深圳市第二人民医院 广东 深圳 518035)

摘要 目的:对弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者进行利妥昔单抗维持治疗(Maintenance Rituximab,MR)的安全性及疗效的研究和探讨。方法:38 例患者诱导治疗结束后根据患者及家属意见和经济条件分为 MR 组和观察组。每组 19 例。诱导治疗阶段两组患者均接受 6~8 个疗程 R-CHOP(每 3 周)或 R-EPOCH 方案治疗。维持阶段,利妥昔单抗在诱导治疗完成后 4-8 周开始,375mg/m²,每 3 个月 1 次共 2 年(8 次)或直至疾病复发、进展、死亡。维持前均经影像学检查证实无复发。结果与结论:MR 对 R-EPOCH 或 R-CHOP 的诱导治疗后达到 CRu/CR 初治 DLBCL 病人,有很好的近期疗效,能提高其 DFS 率,但 OS 率无改善,而且其毒副反应小,可以耐受。

关键词 弥漫型大 B 细胞淋巴瘤 利妥昔单抗 维持治疗

中图分类号:R733 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)27-5277-04

Rituxan Maintenance Treatment Diffuse Large B Cell Lymphoma Preliminary Research

JIN Hua, TAN Shu-yu, FENG Tian-ju, LIU Ai-xue, LI Mei-xiang, LIN Lin, PANG Xiong-hao

(The Second people's Hospital in Shenzhen City Guangdong, Shenzhen, Guangdong, 518035, China)

ABSTRACT Objective: To diffuse large B cell lymphoma of patients with rituxan safety maintenance treatment and curative effect is studied and discussed. **Methods:** 38 patients with induction after treatment according to the patient and family to opinions and economic conditions are divided into MR group and the observation group. Each group of 19 cases. The induction therapy stage two groups of patients will receive 6 ~ 8 a course R-CHOP (every three weeks) or R-EPOCH treatment plan. Maintain stage, rituxan in the induction therapy after the completion of the 4, 8 weeks, 375 mg/m², once every 3 months of 2 years (eight) or until disease recurrence, progression, and death. Maintain both by imaging examination before shows no recurrence. **Results and Conclusion:** MR after R-EPOCH or R-CHOP induction therapy achieve after the CRu/CR DLBCL treated first patient, a very good short-term curative effect, can improve the DFS rate, but OS rate without improving, and its adverse reaction is small, can tolerate.

Key words: Diffuse large B cell lymphoma type; Rituxan; Maintenance treatment

Chinese Library Classification: R733 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)27-5277-04

前言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large-B-cell lymphoma, DLBCL)恶性程度高、侵袭性强,近年来随着利妥昔单抗的广泛使用,利妥昔单抗联合 CHOP 类化疗方案极大地提高了 DLBCL 患者的疗效^[1-5],DLBCL 患者的生存期明显延长。然而,仍旧有 30%—40%的患者会在治疗结束后的 2-4 年复发^[6],因此如何在诱导治疗的基础上有效地巩固及延长疗效,是临床医生需要解决的问题。利妥昔单抗(Mabthera, rituximab)最初用于治疗复发或化疗耐药的低度或滤泡型非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL),近年来证实利妥昔单抗对侵袭性淋巴瘤也有显著的疗效。利妥昔单抗维持治疗可使滤泡性淋巴瘤患者获得生存期的延长,毒性可以耐受,已得到了多项 III 期临床试验的肯定^[7-8]。然而,利妥昔单抗维持治疗对于 DLBCL 患者尚无明确延长生存期的临床研究证据。国内这方面维持治疗的研究目前很少,利妥昔单抗维持治疗对获得完全缓解(CR)的 DLBCL

患者能否提高生存率尚无定论,维持治疗还不能作为一个标准方案使用,在临床实验中的使用也受到一定的限制^[9],我们对利妥昔单抗联合化疗治疗后获得 CR 的 19 例初治 DLBCL (包括 4 例滤泡级淋巴瘤, Follicular lymphoma, FL)患者进行 MR 治疗,并与诱导治疗后未进行维持治疗的 19 例观察组患者做对照,探索 MR 在 DLBCL 患者中的治疗价值及安全性,以期达到进一步维持疗效,减少复发,提高患者生活质量的目的。

1 病例方法

1.1 一般资料

通过对 2006 年 1 月~2012 年 4 月,已经确诊为 CD20 阳性 DLBCL(包括 4 例 FL 级),38 例患者诱导治疗结束后根据患者及家属意见和经济条件分为 MR 组和观察组。每组 19 例。

1.2 入组标准

①年龄≥18 岁,6~8 个疗程 R-CHOP(每 3 周)或 R-EPOCH(每 3 周)(或+侵犯野放射治疗);②初治 CD20+ 的 DLBCL、FL 级患者;③IPI≥2 分;或 IPI≥1 分, <2 分合并大肿块者(直径≥7cm);④诱导化疗后疗效达 CR/不确定的 CR(CRu)。经我院病理科检查所有入组的患者均确诊为 DLBCL 或者 FL 级。

作者简介:金花(1963-),女,硕士,副主任医师,主要研究方向:淋巴瘤, Tel:15976881782, E-mail:jmc601@126.com
(收稿日期:2012-02-23 接受日期:2012-03-20)

1.3 方案设计

非随机、前瞻性研究。所有患者都在知情同意书上签字。对19例患者诱导治疗结束后进行MR。

1.4 治疗方案

诱导治疗阶段患者均接受6~8个疗程R-CHOP(每3周)或R-EPOCH方案治疗(每3周)。具体如下:利妥昔单抗375mg/m²,第1天。CHOP环磷酰胺(CTX)750mg/m²,第2天。阿霉素(ADM)50mg/m²或吡喃阿霉素(THP)50mg/m²或表阿霉素(EPI)75mg/m²,第2天。长春新碱(VCR)1.4mg/m²(最大2mg),第2天。泼尼松(PDN)60mg/m²,第2~6天。EPOCH:ADM10mg/m²,第2~5天;足叶乙甙(Vpl6)50mg/m²,第2-5天;VCR0.4mg/m²,第2~5天;CTX750mg/m²,第6天;PDN60mg/m²,第2-6天。放疗在化疗结束后3周开始。维持阶段,利妥昔单抗在诱导治疗完成后4-8周开始,375mg/m²,每3个月1次,共2年(8次)或直至疾病复发、进展、死亡。维

持前均经影像学检查证实无复发。

1.5 不良反应和疗效的评价

疗效评价采用1999年版国际工作组(IWG)疗效评价指南联合PET/CT检查。分为CR或CRu、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。远期疗效评价采用无病生存(DFS)期、总体生存(OS)期。自确诊疾病至患者死亡或者最后一次随访(2012年4月)的期间内为患者的总生存时间。诱导治疗结束后3周为起点称为DFS期,直至肿瘤死亡、进展或复发。患者诱导治疗结束后前2年每3个月随访1次,第3年半年随访1次,此后每年随访1次。使用CTC AE 3.0标准来评价不良反应。

1.6 统计学方法

使用统计学进行分析时采用的是SPSS16.0软件系统,患者的生存率用寿命表法和Kaplan-Meier生存曲线来计算,使用log-rank来比较组与组之间的生存率。

表1 38例患者一般临床特征[例数(%)]
Table 1 The general clinical features of 38 patients [cases (%)]

特征 Features	利妥昔单抗维持治疗组(MR组) Rituximab maintenance therapy group (MR group)	观察组 Observation group
年龄 Age≥ 60	10(53)	10(53)
<60	9(47)	9(47)
性别 Gender		
男 Male	11(58)	12(63)
女 Female	8(42)	7(37)
病理类型 Pathological type		
DLBCL	15(79)	19(100)
FL	4(21)	
Ann Arbor 分期 Staging		
I/II 期	5(21)	6(32)
III/IV 期	14(79)	13(68)
ECOG 评分(Score)0-1 分	17(89)	15(79)
≥ 2	2(19)	4(21)
LDH 升高(Rise)	6(32)	7(37)
IPI 或 FLIPI :		
1-2	10(53)	9(47)
≥ 3	9(47)	10(53)
B 症状(Symptom)	6(32)	7

2 结果

2.1 MR 完成情况

截至2012年4月,19例患者共完成MR104个疗程,已有8例(42.1%)患者按时完成8个疗程MR治疗,1例患者完成4个疗程MR后肿瘤复发而死亡,1例患者完成1个疗程MR后肿瘤复发而死亡;1例高龄FL 级患者完成4个疗程MR后出现胸闷、气紧,考虑利妥昔单抗治疗相关副反应,改为干扰素维持治疗;1例患者完成4个疗程MR后肿瘤复发,1例患者完成

3个疗程MR后肿瘤复发,1例患者完成1个疗程MR后肿瘤复发,此3例均改为化疗,其余5例患者仍在维持治疗期间,具体如下:1例(5.3%)已完成7个疗程,1例(5.3%)已完成5个疗程,2例(10.5%)已完成4个疗程,1例(5.3%)已完成3个疗程。

2.2 远期疗效

全组38例患者均可评价疗效及有随访资料。截至2012年4月,16(3~40)个月是以诱导治疗结束后3周为起点的中位随访时间。18(10~43)个月是以首次确诊时间为起点的中位随访时间。1例患者完成4个疗程MR后肿瘤复发,1例患者完

成 3 个疗程 MR 后肿瘤复发 ,1 例患者完成 1 个疗程 MR 后肿瘤复发 ,共有 3 例(15.8%)患者在维持治疗过程中复发 ,预计 1 年、2 年 DFS 率分别为 89.5%、89.5% , 预计 1 年、2 年 OS 率分别为 100%、94.7%。观察组预计 1 年、2 年 DFS 率分别为 73.8%、67.3% ,预计 1 年、2 年 OS 率分别为 91.2%、86.7% ,两组

中位 DFS、OS 期均未达到。两组 DFS 率比较差异有统计学意义(P= 0.05) ,但 OS 率差异无统计学意义(P= 0.01) ,在维持治疗过程中共有 3 例(15.8%)患者复发 ,完成 4 个疗程 MR 后 1 例患者肿瘤复发 ,完成 3 个疗程 MR 后 1 例患者肿瘤复发 ,完成 1 个疗程 MR 后 3 例患者肿瘤复发。

表 2 38 例弥漫型大 B 细胞淋巴瘤患者的临床特征和疗效的关系 [n(%)]

Table 2 The relationship of clinical features and curative effects in 38 patients with diffuse large B cell lymphoma [n (%)]

特征 Features	n	CR+PR	SD+PD	P
性别 Gender				>0.05
男 Male	21	15	6	
女 Female	17	14	3	
年龄 Age				>0.05
≥ 60	9	6	3	
<60	29	22	7	
初始患者 The initial patients				>0.05
淋巴结 Lymph node	18	14	4	
节外 Festival	20	16	4	
状况评分 Status score				>0.05
0.1	34	28	6	
≥ 2	4	3	3	

2.3 MR 不良反应

本文分析了维持治疗的不良反应。MR 组所有病人都可评价不良反应。主要为 I~ 级血液学不良反应(104 个疗程中 55 个疗程) ,分别为贫血(17 个疗程)、中性粒细胞下降(19 个疗程)、淋巴细胞减少(13 个疗程)。I- 级非血液学不良反应(乏力、疲劳、免疫球蛋白下降、肌酐升高、转氨酶升高)发生率均不超过 10%。但是值得注意的是 MR 治疗期间 1 例 HBV 感染者因未服用抗 HBV 药物引起 HBV 激活,显现 III 度转氨酶升高 ,经过治疗后恢复。19 例患者未见发热、感染、输液反应及消化道反应。

3 讨论

在初治、复发、难治 CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤中利妥昔单抗已成为首选治疗药物。我们从研究结果可以得出 ,超过半数的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者使用 R-CHOP 方案能够得到治愈 ,但是在治疗结束后仍然还有 3-4 成的 DLBCL 患者会在两年后复发 ,复发时的肿瘤将会发展的更快 ,有更强的侵袭力 ,而且预后也很差^[6]。所以 ,在肿瘤复发率较高的那几年中 ,临床医生最为关心的是运用什么手段治疗才是最有效的 ,保持始终缓解的状态 ,清除或者减少微小的残余病灶 ,使患者的生存质量提高 ,生存期延长 ,提高淋巴瘤患者的痊愈机会。想要维持治疗就必须做到维持的药物是有效、低毒而且能够长时间用药。利妥昔单抗恰恰符合这些要求。MR 在惰性淋巴瘤中的研究已明确证实能改善生存、延长缓解时间^[10-11] ,最新的研究表明 :在经过 R-CHOP 治疗后的弥漫大 B 细胞淋巴瘤 ,进行 MR 可提升 PFS ,如果按照病人预后的风险进行分层 ,对于 IPI 不小于 3 分

的进行 MR 可提高 OS^[12]。目前尚无统一的标准的是关于利妥昔单抗维持治疗的给药方案 ,据 FL 的研究资料分析 ,利妥昔单抗在血中一次给药的有效治疗浓度可维持 2-5 个月。所以 ,我们使用了两年治疗的方案 ,期间每 3 个月给药一次^[13]。结果显示大多数病人都能按时完成治疗 ,维持治疗的耐受性良好而且不良反应轻微 ,I- 级血液学反应为最常见的不良反应 ,文献的报道和其实验证明的发生率一致^[14] ,非血液学不良反应及 I- 级血液学不良反应不超过 6% ,明显比文献低。这个研究中我们运用了非随机、前瞻性的方法一共 38 例病人 ,MR 组只有 42.1 %的病人完成了治疗 ,预计 1 年、2 年 OS 率分别为 100%、94.7 % ,预计 1 年、2 年 DFS 率分别为 89.5%、89.5% ,观察组预计 1 年、2 年 DFS 率分别为 73.8%、67.3% ,预计 1 年、2 年 OS 率分别为 91.2%、86.7% ,两组中位 DFS、OS 期均未达到。两组 DFS 率比较差异有统计学意义(P>0.05) ,但 OS 率差异无统计学意义(P<0.05)。

以上归纳 ,这个研究显示 MR 对 R-EPOCH 或 R-CHOP 的诱导治疗后达到 CRu/CR 初治 DLBCL 病人 ,有很好地近期疗效 ,能提高其效 ,能提高其 DFS 率 ,但 OS 率无改善 ,而且其毒副反应小 ,可以耐受^[15]。因为样本量小 ,随访时间不长 ,IPI 分层情况与其他临床研究不同 ,该药维持治疗 DLBCL 是否能够延长生存期还需要前瞻性、大样本的随机对照临床研究明确。

参 考 文 献(References)

[1] Morton LM, Wang SS, Devesa SS, et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in United States,1992-2001 [J]. Blood,2006,107(1): 265-276
[2] Forero A, Lobuglioaf. History of antibody therapy for non-Hodgkin's

- lymphoma[J]. Semin Oncol,2003,30(6 Suppl17):1-5
- [3] 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
- [4] Feugier P, Van Hoof A, Sebban V, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(18): 4117-4126
- [5] Pfreundschuh M, Truempner L, Gill D, et al. First analysis of the completed MabThera International (MInT) trial in young patients with low-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): addition of rituximab to a CHOP-like regimen significantly improves outcome of all patients with the identification of a very favorable subgroup with IPI=0 and no bulky disease[J]. Blood, 2004, 104(48a): Abstract 157
- [6] 夏忠军, 王风华, 黄慧强, 等. 利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗初治弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者的疗效观察 [J]. 中华血液学杂志, 2006, 27(4): 273-275
- Xia Zhong-jun, Wang Feng-hua, Huang Hui-qiang, et al. Rituximab monoclonal antibody combined with CHOP regimen for treatment of primary diffuse large B cell lymphoma patients [J]. Chinese Journal of Hematology, 2006, 27(4): 273-275
- [7] 韩晓凤, 黄洪晖, 钟璐, 等. 美罗华治疗 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床观察 [J]. 临床血液学杂志, 2007, 20(6): 326-328
- Han Xiao-feng, Huang Hong-hui, Zhong Lu, et al. In the treatment of B cell non Hodgkin lymphoma [J]. Journal of clinical hematology, 2007, 20(6): 326-328
- [8] 杨勃彦, 勇威本, 朱军, 等. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的临床特征及预后影响因素分析 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(3): 174-176
- Yang Bo-yan, Yong Wei-ben, Zhu Jun, et al. Diffuse large B cell lymphoma: clinical features and prognostic factors of [J]. Chinese Journal of cancer, 2005, 27(3): 174-176
- [9] 张轶文, 赵维莅. 利妥昔单抗靶向治疗非霍奇金淋巴瘤中存在的问题 [J]. 白血病·淋巴瘤, 2008, 4 (17) : 312-315
- Zhang Yi-wen, Zhao Wei-li. The rituximab targeted therapy in non Huo Qijin lymphoma problems [J]. Leukemia, lymphoma, 2008, 4(17): 312-315
- [10] 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
- Wu Hong-ju, Zhang Qing-yuan, Chen De-fa, et al. Combined with CHOP and CHOP regimen for treatment of primary diffuse large B cell lymphoma a clinical comparative study of [J]. Cancer, 2005, 24(12): 1498-1502
- [11] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 4117-4126
- [12] How to determine post-RCHOP therapy for risk-tailored adult patients with diffuse large B-cell lymphoma, addition of maintenance rituximab or observation: multicenter experience [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138: 125-132
- [13] Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 4117-4126
- [14] Pfreundschuh M, Truempner 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: 379-391
- [15] Pfreundschuh M, Ho AD, Cavallin Stahl E, et al. Prognostic significance of maximum tumour (bulk) diameter in young patients with good prognosis diffuse large-B-cell lymphoma treated with CHOP-like chemotherapy with or without rituximab: an exploratory analysis of the MabThera International Trial Group (MInT) study [J]. Lancet Oncol, 2008, 9: 435-444

(上接第 5379 页)

- [4] 余淑嫻, 郑湘娟, 余祖兵, 等. 正交实验法优选虎杖中白藜芦醇的提取工艺 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(4): 594-595
- Yu Shu-xian, Zhang Xiang-juan, Yu Zu-bing, et al. Optimization of the extraction process for resveratrol from polygonum cuspidatum by orthogonal design [J]. Lishizhen Med & Mat Med Res, 2006, 17 (4): 594-595
- [5] 谭毓治. 药物毒理学 [M]. 北京: 科学出版社, 2010: 682-686
- Tan Yu-zhi, Drug toxicology [J]. Beijing: Science Press House, 2010: 682-686
- [6] 林赤, 陈康远, 周俊德, 等. 骨伤科外用中药驳骨黄水毒理学研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(33): 5-7
- Lin Chi, Chen Kang-yuan, Zhou Jun-de, et al. Toxicological study of the traditional Chinese medicine for external application Bogu Huang-shui in tramatology and orthopedics [J]. China Medical Herald, 2008, 5 (33): 5-7
- [7] 胡志飞, 李鹏. 复方益肤乳膏对家兔皮肤刺激性试验 [J]. 西南国防医药, 2010, 20(10): 1076-1077
- Hu Zhi-fei, Li Peng. Skin irritation test of Compound Yifu Cream in rabbits [J]. Southwest National Defence Medical, 2010, 20(10): 1076-1077
- [8] 陈方, 张生枝, 陈卫琴, 等. 黄蜀葵对实验性脂溢性脱发的影响初探 [J]. 赣南医学院学报, 2009, 29(3): 327-328
- Chen Fang, Zhang Sheng-zhi, Chen Wei-qin, et al. Effect and mechanism of Abelmoschus manihot on the seborrheic alopecia of experimental rats [J]. Journal of Gannan Medical University, 2009, 29(3): 327-328
- [9] 曾昭贤, 陈嘉钰, 刘光谱, 等. 云宝生发灵的生发作用 [J]. 中药材, 1995, 18(2): 91-93
- Zeng Zhao-xian, Chen Jia-yu, Liu Guang-pu, et al. Effects of Yun Bao Sheng Fa Ling (FBSFN) on Hair Growth [J]. Chinese Herbal Medicines, 1995, 18(2): 91-93