

利妥昔单抗联合化疗对惰性 B 细胞淋巴瘤的疗效分析

陶盛能,王小华,赵敏,邹昭玲,王尚君,倪平,张伶俐,程之明
(芜湖市第二人民医院,安徽 芜湖 241000)

摘要: [目的] 分析利妥昔单抗联合化疗对惰性 B 细胞淋巴瘤(indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma, iNHL)的疗效。[方法] 收集 2010 年 4 月至 2014 年 7 月接受治疗的经病理确诊的 82 例 iNHL 患者,随机分为两组,对照组 42 例,观察组 40 例。两组均给予常规化疗,观察组在对照组基础上给予利妥昔单抗。[结果] 治疗前后,两组 CD₃⁺、CD₄⁺和 CD₄⁺/CD₈⁺水平均无明显差异($P>0.05$);治疗后,两组 CD₁₉⁺、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)均明显降低($P<0.05$),且与对照组相比,观察组 CD₁₉⁺、LDH 降低更明显($P<0.05$)。对照组有效率为 64.2%,观察组为 85.0%,观察组有效率较对照组高($P<0.05$)。观察组 1~3 年无进展生存和总生存均较对照组明显高($P<0.05$)。两组不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。[结论] 利妥昔单抗辅助化疗能有效控制 iNHL,对机体 T 淋巴细胞亚群的影响不明显,可有效抑制 CD₁₉⁺和 LDH,无明显毒副作用。

关键词: 利妥昔单抗;药物疗法;惰性 B 细胞淋巴瘤;疗效

中图分类号: R733 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)12-1191-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.12.B010

Efficacy of Rituximab Combined with Chemotherapy for Patients with Indolent Non-Hodgkin's B-cell Lymphoma

TAO Cheng-neng, WANG Xiao-hua, ZHAO Min, ZOU Zhao-ling, WANG Shang-jun, NI Ping, ZHANG Ling-ling, CHENG Zhi-ming
(Wuhu Second Hospital, Wuhu 241000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy of rituximab combined with chemotherapy in treatment of patients with indolent non-Hodgkin's B-cell lymphoma(iNHL). [Methods] Eighty two patients with iNHL admitted from April 2010 to July 2014 were randomly divided into control group (42 cases) and study group (40 cases). Both groups received routine chemotherapy, and additional rituximab therapy was given to patients in study group. [Results] There were no significant differences in CD₃⁺, CD₄⁺ and CD₄⁺/CD₈⁺ levels in two groups before and after treatment. Compared with before treatment, the CD₁₉⁺ and lactate dehydrogenase(LDH) levels were decreased in both groups ($P<0.05$). Compared with the control group, the CD₁₉⁺ and LDH in the study group were decreased more significantly($P<0.05$). The progress-free survival and overall survival within 3 years in the study group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). There were significant differences in adverse effect rate between the two groups($P>0.05$). [Conclusion] Rituximab combined with chemotherapy is more effective in treatment of iNHL without serious side effects, with the decrease of CD₁₉⁺ and LDH, and little effect on T lymphocyte subsets.

Subject words: rituximab; chemotherapy; indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma; efficacy

惰性 B 细胞淋巴瘤(indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma, iNHL)是非霍奇金淋巴瘤其中一种,具有恶性程度低、进展较慢及组织类型向侵袭性淋巴瘤转化等病理特点。常规化疗方案的总有效率不到 70%,完全缓解率不到 35%,尤其对老年患者,一定

程度影响了患者的生活和工作^[1-3]。iNHL 的细胞可表达抗原 CD20,但血液及造血干细胞的 CD20 表达水平较低或不表达。作为 CD20 抗原的人-鼠嵌合型单克隆抗体,利妥昔单抗(rituximab, RTX)现主要应用于 iNHL 辅助化疗,是美国 FDA 批准用于肿瘤治疗的第一个单克隆抗体,疗效较好,安全性高,与化疗无毒性叠加效应^[4,5]。但因利妥昔单抗的费用较高,国内临床使用患者较少,系统地报道利妥昔单抗

通讯作者: 陶盛能,主治医师,硕士;安徽省芜湖市第二人民医院血液内科,安徽省芜湖市镜湖区九华中路 259 号(241000);E-mail:tsn_1984@163.com

收稿日期: 2017-08-22; **修回日期:** 2017-11-24

也较少。本课题拟考察和分析利妥昔单抗联合化疗对惰性 B 细胞淋巴瘤的疗效与安全性,为利妥昔单抗在临床的应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

经医院伦理委员会同意,收集 2010 年 4 月至 2014 年 7 月在我院血液科接受治疗的 82 例经病理确诊的 iNHL 患者。根据入院顺序,随机分为 2 组,观察组 40 例,对照组 42 例,两组患者均签署知情同意书。

入组标准:初治的 iNHL 患者;无心、肾和肺等脏器功能障碍者;资料完整,精神状态正常者。排除标准:存在第二肿瘤病史;合并其他血液系统疾病;存在免疫缺陷性疾病或相关疾病史者;存在本课题内的治疗药物的过敏史;半年内曾接受手术者。

两组患者性别、年龄、体质指数、卡式功能状态评分、淋巴瘤国际预后指数、病理类型和分期等一般情况具有可比性,见 Table 1。

1.2 治疗

所有组别均接受化疗: d_0 :环磷酰胺($750\text{mg}/\text{m}^2$)+阿霉素($50\text{mg}/\text{m}^2$)+长春新碱($4\text{mg}/\text{m}^2$),静脉注射; d_{1-5} :泼尼松(60mg),口服,4 个疗程。观察组在化疗基础上,在化疗前 1d 给予利妥昔单抗(国药准字:J20080053,上海罗氏制药有限公司) $375\text{mg}/\text{m}^2$,缓慢静滴。两组患者均至少治疗 4 个疗程,1 个疗程 28d。

1.3 观察指标

1.3.1 淋巴细胞亚群

收集所有患者治疗前和 4 个疗程结束后 1 周内空腹静脉血 5ml,检测外周血淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 $\text{CD}_4^+/\text{CD}_8^+$ 。

1.3.2 乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)

收集所有患者治疗前和 4 个疗程结束后 1 周内空腹静脉血 5ml,离心获得血清,检测血清中 LDH 含量,应用 AU400 型生化分析仪(日本 OLYMPUS 公司)进行分析。

1.3.3 疗效

4 个疗程结束后 1~2 个月内,依据 NHL 的国际疗效评判:完全缓解(CR):临床症状彻底消失,累及的淋巴结、肝和脾恢复正常,外周血白细胞计数 $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$,血红蛋白和血小板恢复正常,骨髓形态无异常,穿刺活检(-),CT 结果提示淋巴结直径 $\leq 1.5\text{cm}$,维持时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR):临床症状减轻明显,累及的淋巴结、肝和脾体积较治疗前减少 $\geq 50\%$,外周血白细胞计数、血红蛋白和血小板较治疗前减少 $\geq 50\%$,病灶缩小 $>50\%$,维持时间 ≥ 4 周;稳定(SD):临床症状有减轻,累及的淋巴结、肝和脾体积较治疗前减少 $\geq 25\%$ 但 $\leq 50\%$,外周血白细胞计数、血红蛋白和血小板较治疗前减少 $\geq 25\%$ 但 $\leq 50\%$,病灶缩小 $<50\%$ 或增大 $\leq 25\%$;进展(PD):临床症状无减轻甚至加重,累及的淋巴结、肝和脾体积较治疗前无变化甚至增大,外周血白细胞计数、血红蛋白和血小板较治疗前无减少甚至增大,出现新病灶或原病灶增大 $>25\%$ 。总有效率(%)=(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 随访

通过电话、微信、短信、电子邮件和纸质邮件等方式记录两组患者 3 年的无进展生存和总生存。随访截止日期为 2017 年 4 月。

1.3.5 不良反应

依据 WHO 抗肿瘤药物的毒性反应分级标准进行评估。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件包进行数据处理,计量数据以均

Table 1 The general information of 2 groups

Parameter	Control group (n=42)	Observation group(n=40)	t/χ^2	P
Gender				
Male	26	20	1.179	0.278
Female	16	20		
Age(years)	62.4 $\pm$ 6.9	63.9 $\pm$ 7.5	0.954	0.346
Body mass index (kg/m ²)	22.4 $\pm$ 2.1	23.6 $\pm$ 1.8	1.406	0.167
KPS (point)	84.6 $\pm$ 14.4	85.9 $\pm$ 13.8	0.422	0.645
Lymphoma international prognosis index (point)	2.9 $\pm$ 0.8	3.0 $\pm$ 0.8	0.573	0.570
Pathological type				
CLL	15	15	0.067	0.967
SLL	21	20		
MZL	6	5		
Staging				
I ~ II	24	24	0.031	0.860
III ~ IV	18	16		

数±标准差表示,组间比较采用方差分析。生存资料采用 Kaplan-Meier 法分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后淋巴细胞亚群和 LDH 比较

治疗前后,两组的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 和 CD_4^+/CD_8^+ 均无明显差异 ($P>0.05$),治疗后,两组 CD_{19}^+ 和 LDH 均明显降低($P<0.05$),且与对照组比,观察组的 CD_{19}^+ 和 LDH 降低更明显($P<0.05$)。见 Table 2。

2.2 两组疗效比较

所有患者均完成 4 个疗程治疗。对照组有效率为 64.3% (27/42),观察组有效率为 85.0% (34/40),与对照组相比,观察组的有效率明显较高 ($P<0.05$)。见 Table 3。

2.3 两组患者 1~3 年生存情况比较

两组无 1 例随访脱落。对照组 1~3 年的无进展生存分别为 22 例 (52.38%)、16 例 (38.10%) 和 11 例 (26.19%),总生存分别为 27 例 (64.29%)、22 例 (52.38%)和 15 例(35.71%),观察组的无进展生存分别为 30 例 (75.00%)、24 例 (60.00%) 和 19 例 (47.50%),总生存分别为 34 例 (85.00%)、29 例 (72.50%)和 23 例(57.50%),与对照组比,观察组的 1~3 年的无进展生存和总生存率均明显较高($P<0.05$)。见 Table 4, Figure 1。

2.4 不良反应

治疗期间,对照组发生 I 度骨髓抑制 6 例 (14.29%), II 度 11 例(26.19%)、III 度 11 例(26.19%)

和 IV 度 6 例(14.29%),感染 5 例(11.90%); I 度肝损害 7 例 (16.67%), II 度 6 例 (14.29%), III 度 1 例 (2.38%)。观察组发生 I 度骨髓抑制 5 例(12.50%), II 度 10 例(25.00%), III 度 10 例(25.00%), IV 度 5 例 (12.50%);感染 4 例(10.00%); I 度肝损害 6 例 15.00 (%), II 度 5 例(12.50%), III 度 0 例(0);3 例(7.50%)输入妥昔单抗发生寒战、发热和皮疹等 I 度输液反应,减慢输液速度、暂停输液或给予抗过敏治疗,均可恢

Table 2 Comparison of lymphocyte subsets and LDH between the 2 groups before and after treatment

Groups	CD_3^+ (%)	CD_4^+ (%)	CD_4^+/CD_8^+	CD_{19}^+ (%)	NK cell(%)	LDH(U/L)
Control group (n=42)						
Before treatment	68.5±7.5	35.9±4.2	1.3±0.4	11.8±6.2	28.7±4.3	256.7±23.5
After treatment	69.0±8.0	36.1±4.3	1.2±0.4	9.1±3.4	28.1±4.5	192.5±22.0
<i>t</i>	0.296	0.216	0.154	2.475	0.625	12.925
<i>P</i>	0.769	0.830	0.879	0.018	0.536	<0.001
Observation group (n=40)						
Before treatment	69.1±7.6	35.4±4.5	1.3±0.4	12.4±5.9	28.8±4.6	267.9±29.5
After treatment	73.1±8.1	36.3±4.6	1.4±0.3	3.3±0.8	25.7±4.0	105.5±18.5
<i>t</i>	2.278	0.884	1.265	9.773	3.216	30.225
<i>P</i>	0.028	0.382	0.213	<0.001	0.003	<0.001

Table 3 Comparison of the effect between 2 groups

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Total effective rate(%)	χ^2	<i>P</i>
Control group	42	7	20	7	8	27(64.2)	4.614	0.032
Observation group	40	12	22	2	4	34(85.0)		

Table 4 Comparison of 1~3 years' survival between 2 groups

Groups	1 st year		2 nd year		3 rd year	
	Progression-free survival	Total survival	Progression-free survival	Total survival	Progression-free survival	Total survival
Control group	22(52.38)	27(64.29)	16(38.10)	22(52.38)	11(26.19)	15(35.71)
Observation group	30(75.00)	34(85.00)	24(60.00)	29(72.50)	19(47.50)	23(57.50)
χ^2	4.518	4.614	3.935	4.358	4.010	3.910
<i>P</i>	0.034	0.032	0.047	0.037	0.045	0.048

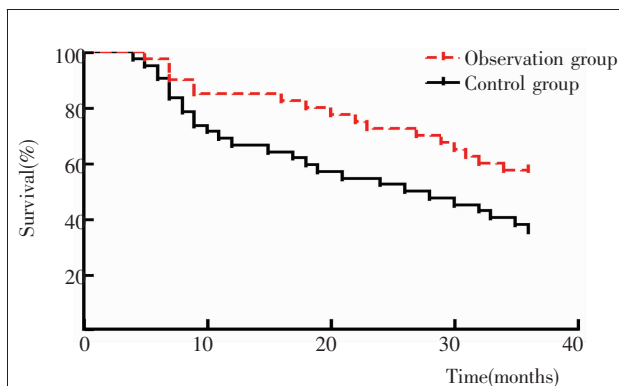


Figure 1 The survival curves of the 2 groups

复,无 1 例因发生治疗相关不良反应而停止治疗。两组不良反应发生情况差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

3 讨 论

利妥昔单抗的化学本质是将人 IgG1-6 恒定区嵌合小鼠 IgG 可变区的免疫球蛋白,在人体内可与 CD20 抗原特异性结合。CD20 抗原作为跨膜的非糖基化蛋白,在前 B 细胞及成熟的 B 细胞表达,几乎所有的 B 细胞 iNHL 细胞均可表达 CD20 抗原,因此利妥昔单抗与 CD20 抗原结合,激活补体而靶向破坏 iNHL^[6-8];另一方面,利妥昔单抗的代谢较慢,给药后数月仍可以在人体内检出残留量,可见利妥昔单抗的疗效可持续数月,提示利妥昔单抗辅助化疗可持续有效地靶点性抑制 iNHL 恶性克隆增殖,显著提高 iNHL 患者总生存率,延长患者的生存时间^[7-9]。如本研究结果显示,与对照组比,给予利妥昔单抗辅助化疗的观察组 1~3 年的无进展生存和总生存率均明显增高,与文献报道相似^[10,11]。平凌燕等^[12]考察 18 例 iNHL 的总有效率为 27.8%,本文对照组 3 年的无进展生存 11 例(25.58%),与上述文献报道类似。

同时,利妥昔单抗不会产生明显的毒副作用,利妥昔单抗联合化疗治疗乙肝病毒感染弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者有较好的疗效,且不会加重患者不良症状^[7,9]。而本研究出现的注射相关的如寒战、发热和皮疹等不良反应,给予对症治疗,患者均可耐受,且均可控。但利妥昔单抗的价格较高,医保并未覆盖,限制了其临床应用。

肿瘤的发生发展与机体的免疫功能,尤其与 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞功能密切相关。T 淋巴细胞亚群的动态平衡是评估免疫系统稳定的关键,其中 CD3⁺T 细胞提示机体总的细胞免疫状态,是抗肿瘤免疫的主体,CD4⁺T 细胞为辅助性 T 细胞,辅助机体完成抗肿瘤免疫,CD8⁺T 细胞是抑制性 T 细胞,对 CD4⁺细胞有调节性抑制作用,也可抵制靶细胞产生细胞介导作用,在 T 淋巴细胞亚群中,CD4⁺/CD8⁺的相对平衡可提示机体细胞的免疫功能稳定,当 CD4⁺/CD8⁺降低,机体免疫功能降低可为肿瘤细胞增殖提供良好的体环境。与 T 淋巴细胞不同,NK 细胞是机

体先天性免疫系统中具有抑制感染与抵制细胞恶化功能的调节细胞,可绕过肿瘤特异性抗原识别,直接杀伤肿瘤细胞,因此在抗肿瘤免疫占有重要地位^[10,11]。本研究结果显示,与治疗前相比,iNHL 患者治疗后的 T 淋巴细胞免疫功能未受到明显影响,提示机体的抗肿瘤功能没有明显降低。该结果与文献报道相似,但毛敏等^[13]研究认为,虽然 iNHL 患者治疗后的细胞免疫功能未受到明显影响,但 NK 细胞会显著增高,因为疾病早期 NK 细胞被激活,本研究未显示 NK 细胞的明显变化可能与患者多为中晚期有关。

B 细胞性淋巴瘤患者存在细胞免疫的缺陷,原因在于 iNHL 瘤细胞可产生或分泌如白介素-10 和转化生长因子- β 等可溶性免疫抑制因子,致使机体的免疫功能处于抑制状态^[14,15],当给予利妥昔单抗后,体内的 B 细胞性淋巴瘤细胞,主要为 CD19⁺淋巴细胞,受到抑制,免疫抑制因子释放降低,机体的免疫功能改善,一定程度促进了淋巴瘤细胞的凋亡。

LDH 作为机体重要的糖降解酶,广泛存在于人类细胞和体液中,以心、肾、肝脏和骨骼肌含量最高。当正常细胞恶变后,体内肿瘤细胞中基因控制失调,细胞损伤明显增多,再加上能量代谢障碍,肿瘤细胞内 LDH 合成增多,引起 LDH 血清水平增高,因此 LDH 在国际淋巴瘤预后指标中具有重要的预后评估价值。iNHL 瘤细胞的增殖活性明显,以 CD20 阳性淋巴瘤明显,因此瘤细胞容易向周围组织扩散和浸润,刺激周围正常组织释放 LDH,因此 LDH 水平可反映 iNHL 瘤细胞的增殖活性,还是 iNHL 重要的独立预后因素,在预测长期生存方面比病理分期更为精准^[16,17]。给予 iNHL 患者利妥昔单抗,特异性结合 CD20 抗原,抑制瘤细胞扩散,进而抑制组织释放 LDH,因此外周血的 LDH 水平降低。

综上所述,利妥昔单抗辅助化疗能够迅速有效地控制 iNHL,对机体 T 淋巴细胞亚群的影响不明显,可有效抑制 CD19⁺和 LDH,无明显的毒副作用。

参考文献:

- [1] Bao Y, Dai Z. Comparison of efficacy between rituxan different joint regimens for elder patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Practical Journal of Clinical Medicine, 2017, 14(01): 83-86. [鲍颖, 代喆. 利妥昔单抗不同联合方案在老年惰性 B 细胞淋巴瘤中的疗效比

- 较[J].实用医院临床杂志,2017,14(01):83-86.]
- [2] Xue JW, Yu SL, Ma DS, et al. Clinical characteristics and survival status of patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. China Medicine and Pharmacy, 2017, 7(5): 158-160, 168. [薛久巍, 于生龙, 马德爽, 等. 惰性 B 细胞淋巴瘤的临床特点与生存状况研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(5): 158-160, 168.]
 - [3] Wei Z, Li J, Cheng Z, et al. A single center experience: rituximab plus cladribine is an effective and safe first-line therapy for unresectable bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma[J]. J Thorac Dis, 2017, 9(4): 1081-1092.
 - [4] Rosenthal A, Dueck AC, Ansell S, et al. A phase 2 study of lenalidomide, rituximab, cyclophosphamide, and dexamethasone (LR-CD) for untreated low-grade non-Hodgkin lymphoma requiring therapy [J]. Am J Hematol, 2017, 92(5): 467-472.
 - [5] Cowan AJ, Stevenson PA, Gooley TA, et al. Results of a phase I-II study of fenretinide and rituximab for patients with indolent B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. Br J Haematol, 2017, 176(4): 583-590.
 - [6] Ogura M, Ishizawa K, Maruyama D, et al. Bendamustine plus rituximab for previously untreated patients with indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma or mantle cell lymphoma: a multicenter phase II clinical trial in Japan[J]. Int J Hematol, 2017, 105(4): 470-477.
 - [7] Zhu SJ. Clinical efficacy of B cell lymphoma inert bendamustine rituximab therapy drug injection[J]. China Journal of Pharmaceutical Economics, 2015, 10 (7): 35-36. [朱淑姣. 注射用盐酸苯达莫司汀治疗利妥昔单抗耐药 B 细胞惰性淋巴瘤患者的临床疗效 [J]. 中国药物经济学, 2015, 10(7): 35-36.]
 - [8] Igarashi T, Ogura M, Itoh K, et al. Erratum to: Japanese phase II study of rituximab maintenance for untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden[J]. Int J Hematol, 2017, 105(1): 109-110.
 - [9] Song T, Wang HQ. Advances and the current status in chemotherapy-free management for indolent lymphomas [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43 (5): 216-219. [宋腾, 王华庆. 惰性淋巴瘤非化疗药物的治疗现状及进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(5): 216-219.]
 - [10] Igarashi T, Ogura M, Itoh K, et al. Japanese phase II study of rituximab maintenance for untreated indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma with high tumor burden [J]. Int J Hematol, 2016, 104(6): 700-708.
 - [11] Advani RH, Lebovic D, Chen A, et al. phase i study of the anti-cd22 antibody-drug conjugate pinatuzumab vedotin with/without rituximab in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. Clin Cancer Res, 2017, 23(5): 1167-1176.
 - [12] Ping LY, Song YQ, Zheng W, et al. Clinical Analysis of Cladribine in 18 Heavily Retreated Patients with Indolent B-cell Lymphoma[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2011, 38(18): 1120-1123. [平凌燕, 宋玉琴, 郑文, 等. 克拉屈滨治疗 18 例复治惰性 B 细胞淋巴瘤的临床分析[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(18): 1120-1123.]
 - [13] Mao M, Lang T, Wang XM, et al. Detection of lymphocyte subsets in non-Hodgkin's lymphoma patients with the regimen of rituximab combined chemotherapy[J]. Medical Recapitulate, 2011, 17(19): 3018-3020. [毛敏, 郎涛, 王晓敏, 等. 利妥昔单抗联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤后淋巴细胞亚群的动态观察[J]. 医学综述, 2011, 17(19): 3018-3020.]
 - [14] Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(6): 540-549.
 - [15] Ribrag V, Dupuis J, Tilly H, et al. A dose-escalation study of SAR3419, an anti-CD19 antibody maytansinoid conjugate, administered by intravenous infusion once weekly in patients with relapsed/refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(1): 213-220.
 - [16] Liu WP, Song YQ, Zheng W, et al. Aggressive behavior and elevated lactate dehydrogenase at baseline confer inferior prognosis in patients with primary cutaneous lymphoma[J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2013, 3(5): 534-540.
 - [17] Sancho JM, Ribera JM. Central nervous system relapse in diffuse large B cell lymphoma: Risk factors [J]. Med Clin (Barc), 2016, 146(2): 74-80.