

利妥昔单抗在治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用

田培军, 王晓军, 陈士军, 陈芳, 朱卫民, 周雪, 宦敏, 闫小英

陕西省安康市中心医院血液科, 陕西 安康 725000

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗在治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用价值。**方法** 2008 年 2 月到 2014 年 6 月选择在安康市中心医院进行诊治的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 81 例, 根据随机数字表法, 将患者分为两组, 治疗组 41 例, 对照组 40 例, 对照组患者给予 CHOP 方案进行化疗, 治疗组在对照组基础上给予利妥昔单抗治疗。观察两组的临床疗效; 所有患者随访至 2015 年 6 月, 观察与记录两组的无进展生存期与总生存期; 观察两组在治疗期间出现的毒副反应情况, 主要包括骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等。**结果** 治疗组的有效率 (78.0%) 明显高于对照组 (50.0%) ($P < 0.05$)。治疗期间治疗组的骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等毒副反应情况明显少于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组的无进展生存期与总生存期分别为 (22.34 ± 2.11) 月和 (33.14 ± 3.19) 月, 而对照组分别为 16.23 ± 1.98 个月和 24.45 ± 3.15 个月, 治疗组的无进展生存期与总生存期都明显多于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间治疗组的骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等毒副反应情况明显少于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗在治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤中能提高治疗总体疗效与总体生存期, 应用安全性较好, 值得在临床上推广使用。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 利妥昔单抗; 生存期; 毒副反应

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2015)05-0550-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2015.05.018

Application of rituximab in treatment of diffuse large B-cell lymphoma

TIAN Pei-jun, WANG Xiao-jun, CHEN Shi-jun, CHEN Fang, ZHU Wei-min, ZHOU Xue, HUAN Min, YAN Xiao-ying

Hematology Department, The Center Hospital of Ankang City, Ankang 725000, China

Abstract: **Objective** To investigate the application value of rituximab in treatment of diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** From February 2008 to June 2014 in the Center Hospital of Ankang City, 81 diffuse large B-cell lymphoma patients were selected, and equally divided into treatment group of 41 patients and control group of 40 patients according to a random number table. The patients in the control group received chemotherapy with CHOP, and the patients in the treatment group received rituximab treatment on the basis of the control group. To observe the clinical efficacy of the two groups, all patients were followed up until June 2015, the progress in survival and overall survival of the two groups and the toxic and side effects including bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, nervous system toxicity, blood system toxicity, etc were observed during the treatment. **Results** The effective rates in the treatment and control groups were 78.0% and 50.0% that the treatment group had significantly higher effective rate ($P < 0.05$). The bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, nervous system toxicity, hematologic toxicity, and other adverse reactions in the treatment group during treatment were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). All patients were followed until June 2015. The progression-free survival and overall survival time in the treatment group were (22.34 ± 2.11) and (33.14 ± 3.19) months, while those in the control group were (16.23 ± 1.98) and (24.45 ± 3.15) months that the treatment group were significantly more than the control group ($P < 0.05$). In the treatment group, the toxicity of the bone marrow suppression, digestive tract reaction, nervous system toxicity, blood system toxicity, and other adverse reactions in the treatment group was significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Rituximab treatment in diffuse large B-cell lymphoma can improve overall treatment efficacy and overall survival, but also has very good application security that should be introduced in clinical practice.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma; rituximab; survival; toxicity

收稿日期: 2015-06-18

作者简介: 田培军 (1970—), 男, 本科, 副主任医师, 研究方向为血液系统恶性肿瘤。Tel: 13509152099 E-mail: tianpeijun_2099@163.com

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是比较常见的非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphoma, NHL), 占比在 50.0% 左右^[1]。因弥漫大 B 细胞淋巴瘤的发病部位及其临床特征与胃肠道疾病难以鉴别, 因此发现时分期较晚、误诊率较高, 同时对于治疗的要求更高。目前弥漫大 B 细胞淋巴瘤尚无有效的标准治疗方案, 治疗方法包括单纯手术、化疗、放疗、手术加化疗或放疗、化疗加放疗等^[2-4]。CHOP 方案 (包括环磷酰胺、阿霉素及长春新碱加强的松) 是弥漫大 B 细胞淋巴瘤的标准化疗方案, 不过完全缓解率在 50.0% 左右, 5 年总体生存率在 35.0% 左右^[5]。随着分子生物学研究的深入发展, 研究发现 B 细胞淋巴瘤细胞 CD20 抗原表达阳性, 因此对 CD20 抗原的靶向治疗也成为改善弥漫大 B 细胞淋巴瘤的潜在机会^[6]。利妥昔单抗是通过基因工程方法研制的抗 B 细胞 CD20 抗原的人/鼠嵌合型单克隆抗体, 通过补体介导的细胞毒性作用 (CDC) 和抗体依赖性细胞毒性作用 (ADCC), 能特异性结合 B 细胞的 CD20 抗原,

杀伤 CD20 阳性的肿瘤细胞, 并能诱导 B 淋巴细胞凋亡, 提高肿瘤细胞对化疗的敏感性^[7-8]。本文具体探讨了利妥昔单抗在治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 2 月到 2014 年 6 月选择在安康市中心医院进行诊治的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 81 例, 纳入标准: 经病理组织学检查并证实为 CD20 阳性的弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 预计生存期大于 3 个月; 年龄 20~80 岁; 临床表现为上腹痛及上腹部不适感; 知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。排除标准: 合并心肝肾异常; 合并其他恶性肿瘤; 妊娠与哺乳期妇女; 精神病患者。根据随机数字表法, 将患者分为 2 组, 其中治疗组 41 例, 对照组 40 例, 两组的性别、年龄、骨髓侵犯、临床分期、临床表现、体重指数等基线资料对比差异无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

表 1 两组基线资料对比
Table 1 Baseline data of two groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄/岁	骨髓侵犯 (有/无)	临床分期 (I 期/II 期/III 期)	临床表现 (消瘦/纳差/恶心呕吐)	体重指数 ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)
对照组	40	20/20	45.19±4.98	21/19	4/21/15	33/29/33	20.87±3.98
治疗组	41	21/20	45.22±3.19	21/20	3/22/16	34/28/31	20.72±3.13

1.2 治疗药物

环磷酰胺, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 规格 0.8 g, 批号 200802036; 表阿霉素, 辉瑞制药有限公司, 规格 10 mg, 批号 200704096; 长春新碱, 浙江海正药业股份有限公司, 规格 1 mg, 批号 200802031; 泼尼松, 阿特维斯制药有限公司, 规格 5 mg, 批号 200802120; 利妥昔单抗, 上海罗氏制药有限公司, 规格 100 mg/10 mL, 批号 20080019。

1.3 治疗方法

对照组患者给予 CHOP 方案, 包括环磷酰胺 $750\text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1 天; 表阿霉素 $50\text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1 天; 长春新碱 $1.4\text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1 天; 泼尼松 100 mg , 第 1~5 天。治疗组在对照组治疗的基础上给予利妥昔单抗治疗, 在 CHOP 方案化疗前 1 天使用利妥昔单抗, 使用剂量为 $375\text{ mg}/\text{m}^2$, 每 3 周重复 1 次, 持续 4 个周期。两组在治疗期间都给予止吐、保肝等支持

治疗, 积极监测血常规、肝肾功能, 并给予患者对症治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 疗效标准 在化疗 4 个周期后根据实体瘤 RECIST 评价标准^[9], 对两组疗效进行评价, 包括完全缓解、部分缓解、无变化、进展 4 个方面。完全缓解 (CR): 除结节性疾病外, 所有目标病灶完全消失, 所有目标结节须缩小至正常大小 (短轴 $<10\text{ mm}$)。部分缓解 (PR): 所有可测量目标病灶的直径总和减少 $\geq 30\%$ 。目标结节总和和使用短径, 而所有其它目标病灶的总和和使用最长直径。无变化: 不符合 CR、PR 或进展。进展: 可测量目标病灶的直径总和增大超过 20%。

有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 总例数

1.4.2 生存期间 所有患者随访至 2015 年 6 月, 观察与记录两组的无进展生存期与总生存期, 无进展生存时间指治疗开始至疾病进展的时间, 总生存时

间为治疗开始至死亡的时间,或末次随访时间。

1.4.3 毒副反应情况 观察两组在治疗期间出现的毒副反应情况,主要包括骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等。

1.5 统计方法

选择 SPSS14.00 软件对本文数据进行分析处理,采用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量数据,采用 t 检验进行对比分析;而计数数据对比采用 Fisher's 精确概率检验或者卡方 χ^2 检验,采用秩和检验对比分析等级数据。

2 结果

2.1 疗效对比

经过观察,治疗期间治疗组有效率为 78.0%,对照组有效率为 50.0%,治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组疗效对比

Table 2 Comparison on curative effect in two groups

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无变化	进展	有效率/%
对照	40	10	10	14	6	50.0
治疗	41	20	12	7	2	78.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.2 毒副反应对比

经过观察,治疗期间治疗组的骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等毒副反应情况明显少于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。所有毒副反应患者进行对症处理,没有 1 例因不良反应而停止治疗。

表 3 两组治疗期间毒副反应对比

Table 3 Comparison on toxic and adverse reactions during treatment in two groups

组别	例数	骨髓抑制	消化道反应	神经系统毒性	血液系统毒性
对照	40	6	12	3	8
治疗	41	2*	4*	1*	3*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 生存情况对比

所有患者随访至 2015 年 6 月,治疗组的无进展生存期与总生存期分别为 (22.34 ± 2.11) 月和 (33.14 ± 3.19) 月,而对照组分别为 (16.23 ± 1.98) 月和 (24.45 ± 3.15) 月,治疗组的无进展生存期与总生存期都明显多于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组生存情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison on survival time in two groups

组别	例数	无进展生存期/月	总生存期/月
对照	40	16.23 ± 1.98	24.45 ± 3.15
治疗	41	$22.34 \pm 2.11^*$	$33.14 \pm 3.19^*$

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

恶性淋巴瘤是指原发于淋巴结或淋巴结外组织或器官的一种恶性肿瘤,来源于 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞或 NK 细胞的非正常克隆性增殖^[10]。其中非霍奇金淋巴瘤的发病率已经接近 7/10 万,其中以胃受累最多,是仅次于胃癌的第二位高发胃肿瘤,弥漫大 B 细胞淋巴瘤为主要的非霍奇金淋巴瘤类型。弥漫大 B 细胞淋巴瘤的发病部位及其临床特征特异性比较低,往往需通过手术病理活检而确诊,因此发现时分期较晚、误诊率较高,对于治疗的要求比较高^[11]。现代研究表明弥漫大 B 细胞淋巴瘤的可能诱因包括病毒和细菌的感染、免疫缺陷先天所致的凋亡。免疫缺陷是弥漫大 B 细胞淋巴瘤发生较为确定的危险因素,而吸烟、家族肿瘤史、乙肝病毒感染是影响弥漫大 B 细胞淋巴瘤发生的危险因素^[12]。

弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的临床表现为非特异性的消化道症状,主要包括上腹部疼痛、消瘦、食欲下降、纳差、恶心呕吐等。当前对于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的治疗一直存在争议,其中非手术治疗模式保留患者器官功能,避免胃切除术后对患者产生的长期不良反应^[13]。而在化疗方案中,以含蒽环类药物的 CHOP 或 CHOP 样的联合化疗方案为主,特别是对于年老体弱的、病灶范围较广泛以及高度恶性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,应首先考虑合适的化疗方案治疗。尽管弥漫大 B 细胞淋巴瘤亚型较多,但弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的瘤细胞表面均表达 CD20 抗原,利妥昔单抗可以抑制 B 淋巴细胞增殖^[14]。研究显示利妥昔单抗的 FC 片段可与各种效应细胞的 FC 受体结合,可介导抗体依赖的细胞毒作用^[15]。同时利妥昔单抗可与补体的蛋白片段结合,介导补体依赖的细胞毒作用。利妥昔单抗也可诱导肿瘤细胞凋亡,促进补体反应的发生^[16]。本研究显示治疗期间治疗组的有效率明显高于对照组 ($P < 0.05$),说明利妥昔单抗的应用能提高治疗总体疗效。

研究表明对于发病率较高,侵袭性较强的弥漫大 B 细胞淋巴瘤单用化疗有效率低,主要在于淋巴

瘤的增长由恶性 B 细胞和 Hp 特异性肿瘤内 T 细胞相互接触而驱动, 瘤内 T 淋巴细胞能识别 Hp 抗原^[17]。而由胃 MALT 淋巴瘤细胞产生的免疫球蛋白却不能识别 Hp 抗原, 导致化疗效果不佳^[18]。利妥昔单抗能特异性地与 CD20 抗原结合导致肿瘤细胞溶解, 且能提高肿瘤细胞对化疗药物的敏感性^[19]。本研究所有患者随访至 2015 年 6 月, 治疗组的无进展生存期与总生存期分别为 (22.34 ± 2.11) 月和 (33.14 ± 3.19) 月, 而对照组分别为 (16.23 ± 1.98) 月和 (24.45 ± 3.15) 个月, 治疗组的无进展生存期与总生存期都明显多于对照组 ($P < 0.05$), 说明利妥昔单抗的应用能提高总体生存期。从毒副反应进行分析, 两组常见的毒副反应包括腹痛、腹泻、肝功能损害、白细胞下降、贫血、恶心及呕吐等, 治疗期间治疗组的骨髓抑制、消化道反应、神经系统毒性、血液系统毒性等毒副反应情况明显少于对照组 ($P < 0.05$)。不过发生毒副反应的患者均经对症处理后耐受良好, 未影响继续化疗, 说明利妥昔单抗的应用具有很好的安全性。

总之, 利妥昔单抗在弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的治疗应用能提高治疗总体疗效与总体生存期, 也有很好的应用安全性, 值得在临床上推广使用。

参考文献

- [1] 崔莹莹, 张明智, 李鑫, 等. 利妥昔单抗在初治原发性胃 B 细胞淋巴瘤中的作用 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(8): 42-43.
- [2] 罗必华, 黄建清, 闫子勋, 等. 21 例原发乳腺淋巴瘤患者疗效及预后分析 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(4): 277-281.
- [3] Yoon J H, Kim J W, Jeon Y W, *et al.* Role of frontline autologous stem cell transplantation in young, high-risk diffuse large B-cell lymphoma patients [J]. *Korean J Intern Med*, 2015, 30(3): 362-371.
- [4] 刘建江, 张娜, 刘鲁迎, 等. 放疗对早期弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗后 CR 患者的价值研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2): 138-142.
- [5] 杜天赢, 袁长吉. 美罗华治疗初治 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤 39 例疗效及不良反应评价 [J]. 中国药业, 2015, 9(12): 39-40.
- [6] 刘明阁, 宋魏, 张建波, 等. 美罗华联合化疗对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者临床病理的影响分析 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(8): 1-2.
- [7] Tzankov A, Leu N, Muenst S, *et al.* Multiparameter analysis of homogeneously R-CHOP-treated diffuse large B cell lymphomas identifies CD5 and FOXP1 as relevant prognostic biomarkers: report of the prospective SAKK 38/07 study [J]. *J Hematol Oncol*, 2015, 8(1): 70-72.
- [8] 王思力, 黄耘, 苏蕊, 等. 利妥昔单抗联合化疗对高龄弥漫大 B 细胞性非霍奇金淋巴瘤的疗效探究 [J]. 中国生化药物杂志, 2015, 2(7): 110-112.
- [9] Eisenhauer E A, Therasse P, Bogaerts J, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) . *Eur J Can*, 2009, 45(2): 228-247.
- [10] 阿茹娜, 李丽梅, 王颖, 等. 沙利度胺联合利妥昔单抗治疗 CLL/SLL 的近期疗效 [J]. 西北药学杂志, 2015, 2(12): 193-194.
- [11] 栾宏辉, 纪少春, 李生兰, 等. I 和 II 级滤泡淋巴瘤单纯放疗的随访研究 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(1): 79-80.
- [12] Kawata E, Isa R, Yamaguchi J, *et al.* Diffuse large B-cell lymphoma presenting with central pontine myelinolysis: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2015, 9(1): 131-133.
- [13] 平宝红, 岳春燕, 朱阳敏, 等. 利妥昔单抗相关的间质性肺炎文献复习: 附 2 例报告 [J]. 南方医科大学学报, 2015, 1(16): 129-132.
- [14] 张琰琰, 高波, 段月勋, 等. HIV 感染相关性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者组织中 miRNA 表达谱的初步研究 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(4): 337-340.
- [15] 孙晓林, 杜振宗, 王海永, 等. 手术切除右心房弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 1 例 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2015, 31(3): 188-190.
- [16] 王静, 吴天勤, 沈红石, 等. 利妥昔单抗治疗特发性血栓性血小板减少性紫癜的临床研究 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(4): 316-320.
- [17] Ho C L, Lu C S, Chen J H, *et al.* Neutrophil/lymphocyte ratio, lymphocyte/monocyte ratio, and absolute lymphocyte count/absolute monocyte count prognostic score in diffuse large B-cell lymphoma: Useful prognostic tools in the rituximab era [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(24): 993-995.
- [18] 闫志凌, 李振宇, 张焕新, 等. 大剂量地塞米松联合小剂量利妥昔单抗作为二线方案治疗 65 例原发免疫性血小板减少症患者的临床观察 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(3): 206-209.
- [19] 刘建江, 张娜, 刘鲁迎, 等. 放疗对早期弥漫大 B 细胞淋巴瘤化疗后 CR 患者的价值研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(2): 138-142.