

利妥昔单抗联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤的疗效观察

王瑞环, 沈 杰, 王 庆, 张敏娟

沧州市中心医院 血液二科, 河北 沧州 061001

摘要: **目的** 探讨利妥昔单抗注射液联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效和不良反应。**方法** 选取2014年1月—2015年1月沧州市中心医院收治的复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者60例为研究对象, 所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组静脉滴注盐酸多柔比星脂质体注射液, 20 mg/m², 1次/2周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注利妥昔单抗注射液 375 mg/m², 1次/周。两组患者均连续治疗6周。观察两组的临床疗效, 比较两组的无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和患者Karnofsky(KPS)评分。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为36.67%、66.67%, 疾病控制率分别为56.67%、80.00%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组PFS、OS和KPS评分均显著高于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组发生白细胞计数降低、贫血的例数显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 利妥昔单抗注射液联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤具有较好的临床疗效, 可延长患者生存时间, 改善生活质量, 安全性较好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 利妥昔单抗注射液; 盐酸多柔比星脂质体注射液; 复发难治性非霍奇金淋巴瘤; 无进展生存期; 总生存期; 生活质量评分

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)05-1189-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.05.041

Clinical observation of rituximab combined with doxorubicin liposomal in treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma

WANG Rui-huan, SHEN Jie, WANG Qing, ZHANG Min-juan

Department of Hematology, Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061001, China

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of Rituximab Injection combined with Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection in treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. **Methods** Patients (60 cases) with cerebral infarction in Cangzhou Central Hospital from January 2014 to January 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 30 cases. Patients in the control group were iv administered with Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection, 20 mg/m², once weekly. Patients in the treatment group were iv administered with Rituximab Injection on the basis of the control group, 375 mg/m², once every two weeks. Patients in two groups were treated for 6 weeks. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and PFS, OS, KPS scores in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 36.67% and 66.67%, respectively, and the disease control rates in the control and treatment groups were 56.67% and 80.00%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, PFS, OS, KPS scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). The number of white blood cell count and anemia in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Rituximab Injection combined with Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection has clinical curative effect in treatment of relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma, can prolong survival time and improve quality of life, with good safety, which has a certain clinical application value.

Key words: Rituximab Injection; Doxorubicin Hydrochloride Liposome Injection; relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma; PFS; OS; KPS score

收稿日期: 2018-03-04

作者简介: 王瑞环(1979—), 女, 河北南皮人, 主治医师, 硕士, 主要研究方向为血液疾病研究、诊疗。E-mail: wangruihuan187rui@qq.com

非霍奇金淋巴瘤是青年人中较为常见的恶性肿瘤疾病之一。随着我国医药领域的不断发展,非霍奇金淋巴瘤的化疗方案得到不断改进,特别是达卡巴嗪、长春新碱、博来霉素等方案的应用,使得非霍奇金淋巴瘤患者生存时间显著延长,但仍然有部分患者治疗效果不尽人意,甚至出现进展或原发耐药^[1-2]。对于复发难治性或原发耐药非霍奇金淋巴瘤患者的治疗,目前临床上尚无统一的标准化治疗方案,研究这类患者的治疗方案成为非霍奇金淋巴瘤的研究热点。利妥昔单抗在治疗淋巴瘤方面已表现出显著的疗效^[3-4]。研究结果显示,利妥昔单抗还可对复发的非霍奇金淋巴瘤患者有效^[5]。多柔比星容易通过细胞膜,抑制DNA聚合酶,阻碍核酸合成,阻断G2期肿瘤细胞,从而达到杀死肿瘤细胞的目的。多柔比星脂质体是多柔比星的一种新剂型,由于剂型的优势,在淋巴瘤上已有显著效果^[6]。因此,本研究选取2014年1月—2015年1月沧州市中心医院收治的60例复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者,探讨采用利妥昔单抗注射液联合多柔比星脂质体治疗的疗效和预后,为临床上复发难治性非霍奇金淋巴瘤的治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2015年1月沧州市中心医院收治的复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者60例为研究对象。其中男29例,女31例;年龄20~36岁,平均 (27.3 ± 2.9) 岁;Ann Arbor分期:I~II期18例,III~IV期42例;淋巴瘤国际预后指数(IPI)评分: ≤ 2 分18例, > 2 分42例。

纳入标准:临床诊断结果均符合非霍奇金淋巴瘤的诊断标准^[7];患者均无严重肝脏、心脏、肾脏等疾病;体力状况(PS)评分0~2分,预计生存期 > 3 个月。

排除标准:妊娠期女性;有利妥昔单抗、多柔比星药物禁忌的患者;合并精神障碍或其他系统重大疾病的患者。

1.2 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各30例。对照组男15例,女15例;年龄21~34岁,平均 (26.9 ± 3.1) 岁;Ann Arbor分期:I~II期8例,III~IV期22例;IPI评分: ≤ 2 分10例, > 2 分20例。治疗组男14例,女16例;年龄20~36岁,平均 (28.3 ± 2.9) 岁;Ann Arbor分期:I~II期10

例,III~IV期20例;IPI评分: ≤ 2 分8例, > 2 分22例。两组患者的性别、年龄、体力状况等一般资料比较无明显差异,具有可比性。

对照组静脉滴注盐酸多柔比星脂质体注射液(上海复旦张江生物医药股份有限公司生产,规格20 mg:10 mL,产品批号20140101、20150101),20 mg/m²,1次/2周。治疗组在对照组的基础上静脉滴注利妥昔单抗注射液(上海罗氏制药有限公司分包装,规格100 mg:10 mL,产品批号20140101、20141201),375 mg/m²,1次/周。两组患者均连续治疗6周。

1.3 临床疗效评价标准^[8]

完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失,且维持时间 > 1 个月;部分缓解(PR):肿瘤病灶体积小 $> 50\%$,且维持时间 > 1 个月;疾病稳定(SD):肿瘤病灶缩小25%~50%;疾病进展(PD):肿瘤病灶增大 $> 25\%$ 或出现新的病灶。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率(DCR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.4 观察指标

观察两组患者的肿瘤无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)和患者Karnofsky(KPS)评分。KPS评分总分为100分,分数越低,表示患者健康状态越差,若低于60分,表示患者对抗肿瘤的化疗方案难以忍受^[9]。

1.5 不良反应观察

观察两组患者不良反应发生情况,包括转氨酶升高、便秘、发热、恶心呕吐、贫血、白细胞计数降低、感染等。

1.6 统计学方法

实验数据使用SPSS 17.0软件进行统计分析。采用 t 检验分析两组间计量资料的比较。采用 χ^2 检验分析两组间计数资料的比较。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组CR为2例,PR为9例,SD为6例,总有效率为36.67%,疾病控制率为56.67%;治疗组CR为6例,PR为14例,SD为4例,总有效率为66.67%,疾病控制率为80.00%,两组总有效率和疾病控制率比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组PFS、OS和KPS评分比较

治疗后,治疗组PFS、OS和KPS评分均显著

高于对照组，两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表2。

2.3 两组不良反应比较

在治疗期间，两组患者发生转氨酶升高、便秘、

发热、恶心呕吐、感染的例数无明显差异，而治疗组发生白细胞计数降低、贫血的例数显著低于对照组，两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%	疾病控制率/%
对照	30	2	9	6	13	36.67	56.67
治疗	30	6	14	4	6	66.67*	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组PFS、OS和KPS评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on PFS, OS, and KPS between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PFS/月	OS/月	KPS评分
对照	30	15.21 $\pm$ 1.32	26.21 $\pm$ 1.32	63.21 $\pm$ 1.62
治疗	30	19.21 $\pm$ 1.32*	32.21 $\pm$ 1.32*	84.21 $\pm$ 1.34*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	转氨酶升高/例	便秘/例	白细胞计数降低/例	恶心呕吐/例	贫血/例	发热/例	感染/例
对照	30	2	3	6	2	8	3	2
治疗	30	1	2	1*	1	2*	2	1

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤在临床上恶性肿瘤疾病之一，目前临床以CHOP方案作为常用的治疗方案，其临床治疗有效率可达到65%~70%，但大多数非霍奇金淋巴瘤患者易出现复发难治、甚至出现耐药的情况，导致治疗效果不理想。临床上对于这类复发难治性非霍奇金淋巴瘤的治疗尚无统一的标准化方案。

美国食品和药品管理局自1997年批准将利妥昔单抗应用于非霍奇金淋巴瘤的治疗以来，利妥昔单抗在治疗淋巴瘤方面已表现出显著的疗效，同时也为临床非霍奇金淋巴瘤患者带来了新的曙光。较多研究表明，利妥昔单抗治疗非霍奇金淋巴瘤患者疗效显著。陈杏梅等^[10]进行的研究结果显示，利妥昔单抗治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤总有效率达91%。王潇潇等^[11]研究69例复发难治非霍奇

金淋巴瘤患者采用利妥昔单抗治疗结果发现，其总体客观有效率为73.4%，完全缓解率为45.3%，中位随访40.6(3.7~179.9)个月，中位生存时间为51.6(3.7~179.9)个月，第1、3、5年生存率分别为92%、62%、37%，说明利妥昔单抗联合挽救化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效较好。这些临床试验结果提示利妥昔单抗对治疗非霍奇金淋巴瘤亦有一定的临床疗效，可能是因为非霍奇金淋巴瘤患者约35%的肿瘤细胞可表达CD20，利妥昔单抗可针对这些肿瘤细胞发挥抗肿瘤疗效^[12]。多柔比星脂质体是多柔比星的一种新剂型，由于剂型的优势，在淋巴瘤治疗上已有显著效果。一项研究结果表明，含多柔比星脂质体的类似CHOP方案治疗淋巴瘤，相比多柔比星普通剂型，疗效更显著、心脏毒性更小的特点^[13]。

本研究结果表明，治疗组采用利妥昔单抗联合

多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者,总有效率高于对照组,疾病控制率亦高于对照组,提示采用利妥昔单抗联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者更能提高临床疗效。治疗组患者的PFS、OS和KPS评分较对照组升高,提示采用利妥昔单抗联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤患者更能改善患者疾病的预后。治疗组贫血、白细胞计数降低发生率降低,提示采用利妥昔单抗联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤更能降低患者的不良反应发生率。

综上所述,利妥昔单抗注射液联合多柔比星脂质体治疗复发难治性非霍奇金淋巴瘤具有较好的临床疗效,可延长患者生存时间,改善生活质量,安全性较好,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 石远凯,于燕霞.非霍奇金淋巴瘤治疗进展[J].临床肿瘤学杂志,2006,11(7):481-485.
- [2] 徐吉兵,王季石,惠阳.难治性非霍奇金淋巴瘤的治疗进展[J].中西医结合研究,2012,4(3):160-162.
- [3] 吴昊.利妥昔单抗联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效分析[J].中国社区医师,2016,32(33):71-72.
- [4] 尹青松,袁芳芳,熊媛媛,等.来那度胺联合利妥昔单抗治疗13例老年或复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的疗效观察[J].中华血液学杂志,2017,38(7):634-636.
- [5] Nguyen J, Solimando D A Jr, Waddell J A. Carboplatin and Liposomal Doxorubicin for Ovarian Cancer [J]. *Hosp Pharm*, 2016, 51(6): 442-449.
- [6] 谢雨礼,苏红.抗肿瘤药物多柔比星脂质体[J].药学与临床研究,2010,18(2):107-111.
- [7] 苗雨青,徐浩,李建勇,等.2015年第2版美国国立综合癌症网络(NCCN)非霍奇金淋巴瘤诊疗指南Castleman病解读[J].白血淋巴瘤,2015,24(10):628-631.
- [8] Palmer M K. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* [M]. WHO Offset Publication No. 48. WHO, 1979.
- [9] Friendlander A H, Ettinger R L. Karnofsky performance status scale [J]. *Spec Care Dentist*, 2009, 29(4): 147-148.
- [10] 陈杏梅,覃艳琼,万里鹏.利妥昔单抗联合CHOP方案治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效分析[J].癌症进展,2016,14(5):486-488.
- [11] 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.
- [12] 陈永升,孔佩艳,曾东风,等.利妥昔单抗免疫化疗联合自体外周血干细胞移植治疗CD20⁺B细胞性非霍奇金淋巴瘤的临床研究[J].解放军医学杂志,2013,38(7):591-596.
- [13] 桂琳,石远凯,杨建良,等.含聚乙二醇脂质体多柔比星的CHOP样方案治疗初治老年晚期弥漫大B细胞淋巴瘤的II期临床研究[J].中国肿瘤临床,2015,42(3):162-166.