

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.015

## • 临床研究 •

## 利妥昔单抗联合 CHOP 化疗治疗感染乙肝病毒的非霍奇金淋巴瘤患者的安全性分析

陈颖 王瑾<sup>△</sup> 刘元昉 张佼佼 陈丽

(上海瑞金医院血液科 上海 200025)

**摘要 目的:**观察利妥昔单抗与 CHOP 化疗联合治疗感染乙肝病毒(HBV)的非霍奇金淋巴瘤(NHL)患者的有效性及安全性。**方法:**选取 2010 年 6 月至 2013 年 6 月 35 例 B 细胞 NHL 住院患者,分为两组,观察组(n=13)为感染 HBV 患者,接受利妥昔单抗-CHOP 化疗方案;对照组(n=22)为非感染 HBV 的患者,单纯接受 CHOP 化疗方案,两组治疗 4~6 疗程,观察两组患者治疗的疗效及肝功能。**结果:**观察组完全缓解率(CR 率)为 76.92%,对照组 CR 率为 40.91%( $P < 0.05$ ),两组差异有统计学意义。观察组肝功能损害 I~II 级发生率为 23.07%,对照组肝功能损害 I~II 级发生率 18.18%( $P > 0.05$ ),观察组毒副反应发生率为 30.77%,对照组毒副反应发生率为 22.72%( $P > 0.05$ ),两组在肝功能损害及毒副反应上差异无统计学意义。两组患者 HBV 均未再激活。**结论:**感染 HBV 的 B 细胞 NHL 患者用 R-CHOP 联合化疗方案治疗,以及在化疗时预防性、足疗程的抗病毒治疗,可以减少 HBV 再激活的发生,并且可以降低肝功损害率。

**关键词:**利妥昔单抗;乙肝病毒;非霍奇金淋巴瘤;化疗

**中图分类号:**R733,R512.62 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1871-04

## Safety Analysis of Rituximab Combined with Chemotherapy in the Treatment of B cell non-Hodgkin S lymphoma Patients Plicated with HBV Infection

CHEN Ying, WANG Jin<sup>△</sup>, LIU Yuan-fang, ZHANG Jiao-jiao, CHEN Li

(Department of Hematology, Shanghai Ruijin Hospital, Shanghai, 200025, China)

**ABSTRACT Objective:** To observe the effectiveness and safety of the treatment about rituximab combined with CHOP chemotherapy on the non-hodgkin's lymphoma (NHL) patients with HBV infection. **Methods:** 35 B-cell NHL patients (from 2010 to 2013) were divided into two groups: observation group (patients with HBV infection, n=13), They were all treated four to six periods of treatment with R-CHOP regimen, and matched group (patients without HBV infection, n=22), They were all treated four to six periods of treatment with CHOP regimen. Then, the treatment about the effect and liver function were observed. **Results:** The complete response rate Was 76.92% in the observation group, while 40.91% in the matched group ( $P < 0.05$ ). There was statistically significant difference in both groups. The rate of I-II class hepatic damage Was 23.07% in the observation group, and 18.18% in the matched group ( $P > 0.05$ ). The incidence of adverse reaction was 30.77% in the observation group and 22.72% in the matched group ( $P > 0.05$ ). There was no statistically significant difference about hepatic damage or incidence of adverse reaction in both groups. **Conclusion:** It can reduce the incidence of HBV reactivation and the rate of hepatic damage, While HBV infection of B cell NHL patients use the R-CHOP treatment Combined chemotherapy scheme, and full course of antiviral treatment during the chemotherapy.

**Key words:** Rituximab; Hepatitis B virus; Non-Hodgkin S lymphoma; Chemotherapy

**Chinese Library Classification(CLC):** R733, R512.62 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)10-1871-04

## 前言

非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL)是一种常

见的恶性肿瘤,大部分来源于表达 CD20 的 B 淋巴细胞<sup>[1-3]</sup>。利妥昔单抗(美罗华)是一种嵌合鼠/人的单克隆抗体,该抗体与纵贯细胞膜的 CD20 抗原特异性结合,从而引发 B 细胞溶解的免疫反应,美国食品药品监督管理局于 1997 年批准利妥昔单抗可应用于 CD20 为阳性的 B 细胞 NHL 治疗<sup>[4]</sup>。但免疫抑制剂或者化疗可使大约 20%~50%伴 HBV 感染的 NHL 患者乙肝病毒再活<sup>[5]</sup>。本研究就利妥昔单抗联合 CHOP 化疗治疗感染乙肝病毒的非霍奇金淋巴瘤患者其安全性进行分析。

作者简介:陈颖(1976-),女,大学本科,主治医师,主要从事临床血液学方向的研究,E-mail:yichen1994@gmail.com

△通讯作者:王瑾(1972-),女,博士,副主任医师,主要从事临床血液学方向的研究,E-mail:wangyingyan123@126.com

(收稿日期:2013-10-25 接受日期:2013-11-21)

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2010 年 6 月至 2013 年 6 月 35 例 B 细胞 NHL 住院患者,均行乙肝五项检查:乙肝病毒表面抗原(HBsAg)、表面抗体(HBsAb)、e 抗原(HBeAg)、e 抗体(HBeAb)、核心抗体(HBcAb),根据有无 HBV 感染分为 2 组,观察组(n=13):感染 HBV 患者,对照组(n=22)为非感染 HBV 的患者。观察组患者年龄 25~59 岁,M=37 岁。男患者 9 例,女患者 4 例,病程约 2~8 年。其中 1 例患者仅 HbsAg 阳性,5 例患者 HbsAg 阳性、HbeAb 阳性、HbcAb 阳性,7 例患者 HbsAb 阳性,但无乙肝疫苗接种史,或者 HbeAb 阳性或 / 及 HbcAb 阳性。对照组患者年龄 23~70 岁,M=41 岁。男患者 16 例,女患者 6 例,其乙肝五项检查均为阴性或者虽 HbeAb 阳性但有乙肝疫苗接种史。所有患者的 HBV-DNA <10 copies/mL。

### 1.2 诊断及排除标准

NHL 的诊断标准:参照 WHO 诊断分类标准(2008 年)<sup>[6]</sup>,所有 NHL 患者均通过病理组织学及影像学检查(如:全身淋巴结彩色超声、X 线、CT 或 MRI 等),且行骨髓穿刺等证实均为 B 细胞型 NHL 患者。排除标准:①不符合诊断标准;②第一次化疗前发现肝功异常者;③ HBV-DNA>10 copies/mL 者;④有大三阳者;⑤有肝转移灶者;⑥合并感染其他型肝炎病毒者。

### 1.3 治疗方法

观察组患者给予利妥昔单抗与 CHOP 联合化疗方案,化疗前 1 天,利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>,缓慢静脉滴注,用利妥昔单抗前 30 分钟予以甲基强的松龙 40mg 静脉滴注和扑尔敏 10mg 肌肉注射。CHOP 化疗方案:化疗第 1 天,分别给予长春新碱 1.4 mg/m<sup>2</sup>(最大剂量 2.0mg),静推;环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup>,静推;阿霉素 50mg/m<sup>2</sup>,静推;泼尼松为 100mg/d,口服 1~5 天。对照组患者给予 CHOP 化疗方案。以 3 周为一疗程,化疗 4~6 疗程。HbsAg 阳性患者从化疗前 1 周开始使用拉米夫定 100mg/d,直到化疗结束后半年以上。两组治疗前后均行乙肝五项,每疗程化疗前后监测 HBV-DNA 水平,ALT、AST 及总胆

红素及毒副反应。

### 1.4 疗效标准

①疗效评价标准:按照非霍奇金淋巴瘤国际疗效判断标准<sup>[7]</sup>:完全缓解(CR):无可触及的淋巴结或活检或细针穿刺阴性,CT 扫描可见的淋巴结直径≤1 cm,骨髓形态学或组织学检查正常,至少稳定 28 d;部分缓解(PR):全部可测的病灶较原先缩小 50%以上;稳定(SD):病灶的增大不超过 25%以上或缩小不超过 50%以上;进展(PD):全部可测病灶较原先增大 25%以上,或出现新的病灶。②HBV 激活诊断判定,主要参照 2 点<sup>[8,9]</sup>:一是化疗后患者的 HBsAg 由阴性转为阳性(本研究均为 HBsAg 阳性患者,故此条排除)。二是 HBsAg 阳性者血清中的 HBsAg 滴度增加。或者在化疗期间或之后出现肝炎伴随血清 HBV-DNA 拷贝数>105 opies/mL(实时 PCR 法),并排除其他感染,也诊断为 HBV 再激活。③肝功能损害评价标准:参照 WHO 关于肝功能评定标准拟定<sup>[10]</sup>。0 度:丙氨酸氨基转移酶(ALT)或天冬氨酸氨基转移酶(AST)或总胆红素≤1.25 倍正常上限;I 度:正常上限 1.26~2.50 倍;II 度:正常上限 2.6~5.0 倍;III 度:正常上限 5.1~10.0 倍;IV 度:>10.0 倍正常上限。④毒副反应参照 WHO 抗癌药物毒副反应分度标准制定<sup>[6]</sup>:0 级(无)、I 级(轻度)、II 级(中度)、III 级(重度)和 IV 级(威胁患者生命)。

### 1.5 统计学处理

将所得数据导入 SPSS13.0 软件进行分析,用 X<sup>2</sup> 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组疗效评价

观察组 13 例患者 CR 9 例、PR 2 例、SD 1 例,对照组 22 例患者 CR 13 例、PR 6 例、SD 3 例。两组均无 PD 患者。观察组 CR 率为 76.92%,对照组 CR 率为 40.91%,P<0.05,两组差异有统计学意义,表明 R-CHOP 方案优于 CHOP 方案。具体如表 1 所示。

表 1 两组化疗后疗效评价(n,%)  
Table 1 Clinical evaluation after chemotherapy of two groups(n,%)

| 组别<br>Groups                         | CR        | PR                 | SD                 | PD |
|--------------------------------------|-----------|--------------------|--------------------|----|
| 观察组(n=13)<br>Observation group(n=13) | 10(76.92) | 2(15.38)           | 1(7.69)            | 0  |
| 对照组(n=22)<br>Control group(n=22)     | 9(40.91)  | 7(31.82)           | 6(27.27)           | 0  |
| X <sup>2</sup>                       | 4.271     | 0.455 <sup>a</sup> | 0.925 <sup>a</sup> |    |
| P                                    | 0.039     | 0.500 <sup>a</sup> | 0.336 <sup>a</sup> |    |

注:a 为连续校正后。

Note:a was the continuous correction.

### 2.2 两组 HBV 再激活情况

观察组及对照组 HBV 再激活均未发生,其 HBV-DNA 均小于 10copies/mL。

### 2.3 两组 HBV 肝功能损害情况

观察组 13 例患者中肝功无损害 10 例,I 度损害 2 例,II 度损害 1 例;对照组 22 例中肝功无损害 18 例,I 度损害 2 例,II 度损害 2 例;观察组中的 3 例患者(23.07%)在第 3 或 4 疗程化疗后出现肝功能 I~II 级损害,治疗组 4 例患者(18.18%)第 4

或5疗程化疗后出现肝功能I~II级损害。其ALT、AST升高,乙肝标志物及HBV-DNA拷贝数无明显变化,延迟化疗并予保肝后肝功恢复正常,顺利完成后续化疗疗程。两组肝功损害情况比较, $P>0.05$ ,差异无统计学意义。详见表2。

#### 2.4 两组毒副反应情况

观察组13例患者中无毒副反应9例,I级反应3例,II级

反应1例,无III级及IV级毒副反应发生。对照组22例中无毒副反应17例,I级反应5例,无II级、III级及IV级毒副反应发生。观察组中的4例患者(30.77%)发生毒副反应,对照组中的5例患者(22.72%)发生毒副反应,两组毒副反应情况比较, $P>0.05$ ,差异无统计学意义。详见表3。

表2 两组HBV肝功能损害情况(n,%)  
Table 2 HBV liver damage of two groups(n,%)

| 组别<br>Groups                             | 无损害<br>No damage | I度<br>Degree I | II度<br>Degree II | III度<br>Degree III | IV度<br>Degree IV |
|------------------------------------------|------------------|----------------|------------------|--------------------|------------------|
| 观察组(n=13)<br>Observation group<br>(n=13) | 10(76.69)        | 2(15.38)       | 1(7.69)          | 0                  | 0                |
| 对照组(n=22)<br>Control group(n=22)         | 18(81.81)        | 2(9.09)        | 2(9.09)          | 0                  | 0                |
| $\chi^2$                                 | 0.000            | 0.000          | 0.000            |                    |                  |
| P                                        | 1.000            | 0.987          | 1.000            |                    |                  |

注:a为连续校正后。

Note:a was the continuous correction.

表3 两组毒副反应情况(n,%)  
Table 3 The toxicity of two groups(n,%)

| 组别<br>Groups                             | 无损害<br>No damage | I级<br>Class I | II级<br>Class II | III级<br>Class III | IV级<br>Class IV |
|------------------------------------------|------------------|---------------|-----------------|-------------------|-----------------|
| 观察组(n=13)<br>Observation group<br>(n=13) | 9(69.23)         | 3(23.07)      | 1(7.69)         | 0                 | 0               |
| 对照组(n=22)<br>Control group(n=22)         | 17(77.27)        | 5(22.72)      | 0               | 0                 | 0               |
| $\chi^2$                                 | 0.016            | 0.000         | 0.073           |                   |                 |
| P                                        | 0.900            | 1.000         | 0.787           |                   |                 |

### 3 讨论

非霍奇金淋巴瘤是淋巴系统最常见的恶性肿瘤,绝大多数来源于B型细胞,其中95%以上的细胞表达为CD20抗原<sup>[11-12]</sup>。单用利妥昔单抗的有效率为50%左右,而采用利妥昔单抗联合CHOP化疗方案,其有效率高达95%,且联合应用的情况下并不会增加化疗的不良反应,所以一直以来R-CHOP联合方案是CD20阳性B型细胞NHL患者的一线治疗方案。

非霍奇金淋巴瘤患者中HbsAg阳性者具有一定比例,因地域而异,国外相对较高,据有关报道,国外NHL患者中HbsAg阳性者占30%,国内为22%<sup>[13]</sup>。相关研究表明<sup>[14-16]</sup>淋巴瘤患者HBV感染率明显高于其他恶性肿瘤(但肝癌除外)与普通人群,这可能是和HBV与淋巴组织有亲嗜性有关系,该类患者在化疗期间常出现HBV再激活,轻者常表现为无症状的自限性肝炎,重者常出现急性肝功能衰竭,继而死亡。据临床观察<sup>[17-18]</sup>,利妥昔单抗与CHOP联合治疗感染乙肝病毒的NHL患者,其疗效显著,肝功能损害较小,副作用少。

李旻等<sup>[19]</sup>收集流行病学的资料,结果显示出中国人群与欧

美国人群在的淋巴瘤构成上差别很大,近几年我国才开始广泛应用利妥昔单抗治疗NHL患者,且有关医疗机构渐将利妥昔单抗与化疗药物联合应用进行了随机对照的临床试验。李旻等人进行回顾性研究,将4~8个疗程化疗后疾病完全缓解率和总有效率作为临床观察指标,统计了相关化疗药物的不良反应进行了统计。其结论是:利妥昔单抗联合CHOP方案化疗比单纯CHOP方案更能提高CD20阳性的NHL的CR率与总有效率,且同时未发现药物的不良反应增加。据此得出利妥昔单抗对于治疗中国人群的NHL也有同样具有疗效与优势。黄晶等<sup>[20]</sup>用拉米夫定预防性治疗HBV后可明显降的NHL HBV感染患者的HBV再激活率(13% vs 38%, $P=0.02$ ),其化疗中断率也随之降低(43% vs 4%, $P=0.02$ ),并且总生存趋势延长,故治疗前检测HBV感染情况,并且预防性使用拉米夫定,可降低感染HBV的NHL患者的HBV再激活率。

本研究表明,采用R-CHOP联合方案治疗B细胞型乙肝感染NHL患者的同时进行预防性与足疗程的抗病毒治疗,可以减少HBV再激活的发生,并且可以降低肝功损害率其肝功能损害小。

## 参考文献(References)

- [1] Chaabna K, Soerjomataram I, Rouabhia S, et al. Co-occurrence of diffuse large B cell non-hodgkin lymphoma and chronic hepatitis C in Algerian patients: Two case reports[J]. J Cancer Res Ther, 2013, 9(3): 532-533
- [2] Wang HW, Yang W, Wang L, et al. Composite diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin's lymphoma of the stomach: Case report and literature review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19 (37): 6304-6309
- [3] Iványi JL, Marton E, Plander M, et al. Treatment outcome of primary testicular non-Hodgkin's lymphoma[J]. Orv Hetil, 2013, 154(42):1666-1673
- [4] 杨昌云, 陈少谊, 陈志民, 等. 氟达拉滨联合化疗方案对复发性非霍奇金淋巴瘤的疗效研究[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(14):2685-2687  
Yang Chang-yun, Chen Shao-yi, Chen Zhi-min, et al. Clinical Study on Fludarabine-based combined chemotherapy in patients with relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(14):2685-2687
- [5] 吴若淇, 乔纯, 童奕, 等. 非霍奇金淋巴瘤患者免疫球蛋白及 T 细胞受体基因重排研究[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(1):10-15  
Wu Ruo-qi, Qiao Chun, Tong Yi, et al. Study of immunoglobulin and T-cell receptor gene rearrangements in patients with non-Hodgkin's lymphoma[J]. Chinese Journal of Hematology, 2012, 33(1):10-15
- [6] 李云涛, 石琳熙. 利妥昔单抗联合化疗治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤合并乙肝病毒感染的临床观察[J]. 内科, 2011, 6(5):406-408  
Li Yun-tao, Shi Lin-xi. Clinical observation of Rituximab combined with chemotherapy in the treatment of B cell non-Hodgkin's lymphoma patients complicated with HBV infection [J]. Chinese Medical Digest Internal Medicine, 2011, 6(5):406-408
- [7] 阳文捷, 林金盈. 非霍奇金淋巴瘤临床分型、分期与预后的关系分析[J]. 广西医学, 2009, 31(6):800-802  
Yang Wen-jie, Lin Jin-ying. The Analysis to Relationship of Clinical Classification, Stage and Prognosis in Non Hodgkin's Lymphoma[J]. Guangxi Medical Journal, 2009, 31(6):800-802
- [8] 王懿杰, 李学祥, 韩彬彬, 等. 10724 例肿瘤患者 HBsAg 检测结果分析[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(9):623-625  
Wang Min-jie, Li Xue-xiang, Han Bin-bin, et al. A Retrospective Analysis of HBsAg Detection in 10 724 Cases with Cancer [J]. China Cancer, 2010, 19(9):623-625
- [9] Sugauchi F, Tanaka Y, Kusumoto S, et al. Virological and Clinical Characteristics on Reactivation of Occult Hepatitis B in Patients With Hematological Malignancy[J]. J Med Virol, 2011, 83(3):412-418
- [10] 黄燕华, 何小慧, 秦燕, 等. HBsAg 阴性 HBcAb 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 CHOP 与 R-CHOP 方案化疗的肝功能损害分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(5):385-389  
Huang Yan-hua, He Xiao-hui, Qin Yan, et al. Comparative analysis of liver function in HBsAg -/HBcAb + patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and R-CHOP regimens [J]. Chinese Journal of Oncology, 2012, 34(5):385-389
- [11] Rezvani AR, Sandmaier BM. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for indolent non-Hodgkin lymphoma: indications and outcomes[J]. Curr Opin Hematol, 2013, 20(6):509-514
- [12] Schuetz JM, Daley D, Leach S, et al. Non-Hodgkin Lymphoma Risk and Variants in Genes Controlling Lymphocyte Development[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e75170
- [13] Lu R, Jiang M, Chen Z, et al. Lactate Dehydrogenase 5 Expression in Non-Hodgkin Lymphoma Is Associated with the Induced Hypoxia Regulated Protein and Poor Prognosis[J]. PLoS One, 2013, 8(9):e74853
- [14] Dong HJ, Ni LN, Sheng GF, et al. Risk of hepatitis B virus (HBV) reactivation in non-Hodgkin lymphoma patients receiving rituximab-chemotherapy: a meta-analysis[J]. J Clin Virol, 2013, 57(3):209-214
- [15] Dalia S, Chavez J, Castillo JJ, et al. Hepatitis B infection increases the risk of non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis of observational studies[J]. Leuk Res, 2013, 37(9):1107-1115
- [16] Tonziello G, Pisaturo M, Sica A, et al. Transient reactivation of occult hepatitis B virus infection despite lamivudine prophylaxis in a patient treated for non-Hodgkin lymphoma[J]. Infection, 2013, 41(1): 225-229
- [17] 季冬梅, 曹军宁, 洪小南, 等. 类 RCHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤后乙型肝炎病毒的激活情况: 一项多中心回顾性研究[J]. 肿瘤, 2010, 30(7): 608-612  
Ji Dong-mei, Cao Jun-ning, Hong Xiao-nan, et al. HBV activation after RCHOP-like immunochemotherapy in diffuse large B cell lymphoma patients: a retrospective multicenter study[J]. Tumor, 2010, 30 (7):608-612
- [18] Becker N, Schnitzler P, Boffetta P, et al. Hepatitis B virus infection and risk of lymphoma: results of a serological analysis within the European case-control study Epilymph [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(12):1993-2001
- [19] 李旻, 刘卓刚, 郝良纯, 等. 中国非霍奇金淋巴瘤患者行利妥昔单抗联合 CHOP 方案化疗疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 循证医学, 2011, 11(2):113-116  
Li Yang, Liu Zhuo-gang, Hao Liang-chun, et al. Effectiveness and Safety of Rituximab Plus CHOP Chemotherapy for Treating Non-Hodgkin Lymphoma Among Chinese People A Meta-Analysis[J]. Journal of Evidence-Based Medicine, 2011, 11(2):113-116
- [20] 黄晶, 陈小苹, 陈学福, 等. 拉米夫定及恩替卡韦预防和治疗非霍奇金淋巴瘤相关性 HBV 再激活的疗效对比 [J]. 实用医学杂志, 2011, 27(12):2225-2227  
Huang Jing, Chen Xiao-ping, Chen Xue-fu, et al. Clinical observation of preventing and treating HBV reactivation by Lamivudine and Entecavir in patients with non-Hodgkin lymphoma[J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27(12):2225-2227