

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.33.039

利妥昔单抗联合化疗治疗弥漫型大 B 细胞淋巴瘤患者的临床研究

宋 浩 汪晓虹 吴国林 胡茂贵 范丹丹

(安徽省肿瘤医院 / 省立医院西区血液科 安徽 合肥 230031)

摘要 目的:探讨利妥昔单抗与化疗相结合治疗弥漫型大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)患者的可行性。**方法:**选取 2002 年 1 月至 2011 年 5 月我院收治的 84 例 CD20 阳性的 DLBCL 患者,采用利妥昔单抗与化疗相结合的方法治疗,对其疗效及安全性进行评价,并对其影响因素进行分析。**结果:**有 56 例患者治疗 ≥ 6 个周期,占 66.67%;有 28 例患者治疗 < 6 个周期,占 33.33%。84 例患者治疗的总有效率为 83.33%。其中,初治组的总有效率为 91.67%,明显高于复治组的 62.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。红细胞沉降率、国际预后指数评分、是否为初治、是否存在 B 症状以及利妥昔单抗的治疗周期等变量成为影响治疗效果的独立危险因素($P < 0.05$)。随访 5 年,治疗后第 1 年、2 年、3 年和 5 年患者的生存率分别为 88.1%(74/84)、72.62%(61/84)、60.71%(51/84)、60.71%(51/84)。国际预后指数评分、利妥昔单抗的治疗周期以及治疗效果等变量是影响患者生存的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**对于弥漫型大 B 细胞淋巴瘤患者尤其是对初治患者而言,利妥昔单抗联合化疗治疗具有更好的治疗效果,临床应用时不会加重患者的不良反应。

关键词:利妥昔单抗;化疗;弥漫型大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)

中图分类号:R733.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)33-6544-04

Clinical Studies of Rituximab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Patients with Diffuse Large B Cell Lymphoma

SONG Hao, WANG Xiao-hong, WU Guo-lin, HU Mao-gui, FAN Dan-dan

(Department of Hematology, West of Provincial Hospital/Anhui Tumour Hospital, Hefei, Anhui, 230031, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of rituximab combined with chemotherapy in the treatment of patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL). **Methods:** 84 cases of CD20-positive DLBCL patients were selected from January 2002 to May 2011 in our hospital and were treated with rituximab combined with chemotherapy. The efficacy and safety and the influencing factors were evaluated and analyzed. **Results:** 56 patients were treated with rituximab therapy for more than 6 cycles, accounting for 66.67%; 28 patients were treated for less than 6 cycles, accounting for 33.33%. The total effective rate for the 84 cases of patients treated was 83.33%. Among them, the total effective rate of initial treatment group was 91.67%, which was significantly higher than that of the retreatment group(62.5%), the difference was statistically significant($P < 0.05$). Erythrocyte sedimentation rate, international prognostic index score, whether the initial treatment, whether presence of B symptoms and rituximab treatment cycle variables were independent risk factors impact on the therapeutic effect ($P < 0.05$). Follow-up of 5 years after treatment, the survival rates for 1 year, 2 years, 3 years and 5 years after treatment were 88.1% (74/84), 72.62% (61/84), 60.71% (51/84), and 60.71% (51/84). International prognostic index score, rituximab treatment cycles, and treatment variables were independent risk factors for survival ($P < 0.05$). **Conclusions:** For patients with diffuse large B cell lymphoma, especially for newly diagnosed patients, rituximab combined with chemotherapy presents a better therapeutic effect, without increasing adverse reactions in patients in clinical applications.

Key words: Rituximab; Chemotherapy; Diffuse large B-cell lymphoma(DLBCL)

Chinese Library Classification(CLC): R733.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)33-6544-04

前言

弥漫型大 B 细胞淋巴瘤 (Diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)被认为是非霍奇金淋巴瘤(Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)最为常见的一种亚型^[1-3],近年来发病率一直居高不下^[4,5]。利妥昔单抗作为一种基因重组^[6-8]的抗 CD20 单克隆抗体^[9,10],在 CD20 阳性的 DLBCL 治疗中的作用逐渐成为临床研究的焦点^[11],对此,我院亦进行了大量研究,探讨利妥昔单抗联合化疗

疗弥漫型大 B 细胞淋巴瘤的临床疗效及安全性,旨在为临床治疗提供有效指导。现将研究情况报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2002 年 1 月至 2011 年 5 月我院收治的 84 例 CD20 阳性的 DLBCL 患者。患者的诊断均经病理免疫组化检查证实。除外曾采用利妥昔单抗治疗的复治患者。复治患者既往主要采取 COP 以及 CHOP 化疗方案治疗。COP 方案主要采取环磷酰胺、多柔比星以及泼尼松等药物治疗;CHOP 方案主要采取环磷酰胺、长春新碱、多柔比星以及泼尼松等药物治疗。入院时与患者签署知情同意书。患者的一般临床资料见表 1。

作者简介:宋浩(1972-),女,本科,主治医师,从事血液科临床方面的研究, E-mail: songjie2453@126.com

(收稿日期:2014-04-12 接受日期:2014-05-08)

表 1 两组一般临床资料

Table 1 Comparison of clinical data between two groups

临床资料 Clinical data		N(%)
性别 Gender	男性 Male	38(45.24)
	女性 Female	46(54.76)
年龄(岁) Age(years)	<60	55(65.48)
	≥ 60	29(34.52)
临床分期 Clinical stage	I	7(8.33)
	II	23(27.38)
	III	17(20.24)
	IV	37(44.05)
美国东部肿瘤协作组体能状 态分级 USA fitness Eastern Cooperative Oncology Group Classification		
国际预后指数 International prognostic index	0,1	36(42.86)
	2,3	39(46.43)
	4,5	9(10.71)
淋巴结 Lymph node		
原发部位 Primary site	Lymph node	40(47.62)
	淋巴结外 Outside lymph nodes	44(52.38)
治疗 Treatment	初治 Initial treatment	60(71.43)
	复治 Retreatment	24(28.57)
乳酸脱氢酶水平 Levels of lactate dehydrogenase	正常 Normal	53(63.10)
	升高 Rise	31(36.90)
红细胞沉降率 Erythrocyte sedimentation rate	正常 Normal	24(28.57)
	升高 Rise	54(64.29)
	未知 Unknown	6(7.14)
B 症状 B symptoms	有 Has	32(38.10)
	无 No	52(61.90)

表 2 84 例患者的疗效情况分布 [n(%)]

Table 2 The curative effects distribution of 84 cases patients [n(%)]

治疗情况 Treatment	N	CR	PR	SD	PD	总有效率 Total efficiency
初治 Initial treatment	60	33(55)	22(36.67)	3(5)	2(3.33)	91.67
复治 Retreatment	24	6(25)	9(37.5)	4(16.67)	5(20.83)	62.5*
合计 Totals	84	39(46.43)	31(36.9)	7(8.33)	7(8.33)	83.33

注:与初治相比较,*P<0.05。

Note: Compared with initial treatment,*P<0.05.

2.3 生存情况及影响因素分析

随访 5 年,治疗后第 1 年、2 年、3 年和 5 年患者的生存率分别为 88.1%(74/84)、72.62%(61/84)、60.71%(51/84)、60.71%(51/84)。以患者的生存或是死亡为因变量,以表 1 中的临床资

1.2 方法

化疗周期开始前 1d 采用苯海拉明以及地塞米松常规肌肉注射防止过敏,按照 375 mg/m² 的剂量静脉滴注利妥昔单抗,化疗主要采取 ICE 方案、CHOP 或 CHOP 样方案。CHOP 样方案主要包括药物环磷酰胺、长春新碱、鬼臼乙叉甙、多柔比星以及泼尼松;ICE 方案主要药物包括异环磷酰胺、鬼臼乙叉甙以及顺铂。

1.3 观察评价指标

依据 WHO 制定的实体瘤的相关标准进行疗效评定,完全缓解(complete remission,CR):肿瘤消失 1 个月以上;部分缓解(partial remission,PR):肿瘤最大直径乘以最大垂直直径缩小不低于 50%,其他病变未发生增大的情况,持续 1 个月以上;疾病稳定(stabledisease,SD):肿瘤两径乘积减小 50%以下,其他病变增大 25%以下,持续 1 个月以上;疾病进展(progressive disease,PD):肿瘤两径乘积增大不低于 25%。总有效率=CR 率+PR 率。随访 5 年,分别计算治疗后 1 年、2 年、3 年及 5 年生存率。观察并记录治疗过程中及治疗后患者出现的不良反应。

1.4 统计学处理

将所得数据导入 SPSS15.0 软件进行分析,计数资料采用 χ^2 检验,危险因素采取多因素 Logistic 回归分析,以 P<0.05 作为有统计学差异的标准。

2 结果

2.1 84 例患者的疗效情况分布

有 56 例患者采用利妥昔单抗治疗≥ 6 个周期,占 66.67%;有 28 例患者治疗 <6 个周期,占 33.33%。84 例患者治疗的总有效率为 83.33%。其中,初治组的总有效率为 91.67%,明显高于复治组的 62.5%,差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

2.2 影响治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

以是否能够达到部分缓解或者完全缓解为因变量,以表 1 中的临床资料以及利妥昔单抗的治疗周期为自变量进行 Logistic 回归分析发现,红细胞沉降率、国际预后指数评分、是否为初治、是否存在 B 症状以及利妥昔单抗的治疗周期等变量进入方程,成为影响其治疗效果的独立危险因素(P<0.05)。见表 3。

料、利妥昔单抗的治疗周期以及治疗效果等为自变量进行 Logistic 回归分析发现,国际预后指数评分、利妥昔单抗的治疗周期以及治疗效果等变量进入方程,成为影响患者生存的独立危险因素(P<0.05)。见表 4。

表 3 影响治疗效果的多因素 Logistic 回归分析

Table 3 Logistic regression analysis of multiple factors affecting the treatment effect

危险因素 Risk factors	OR	95%CI	SE	P
红细胞沉降率 Erythrocyte sedimentation rate	2.164	1.084~4.320	0.353	0.029
国际预后指数评分 International prognostic index score	1.971	1.011~3.843	0.341	0.046
是否为初治 Whether the initial treatment	2.867	1.315~6.251	0.398	0.008
是否存在 B 症状 The presence of B symptoms	3.211	1.327~7.770	0.451	0.010
利妥昔单抗的治疗周期 Rituximab treatment cycle	3.092	1.285~7.440	0.448	0.012

表 4 影响患者生存情况的多因素 Logistic 回归分析

Table 4 Logistic regression analysis of multiple factors affecting the survival situation

危险因素 Risk factors	OR	95%CI	SE	P
国际预后指数评分 International prognostic index score	3.071	1.272~7.414	0.450	0.013
利妥昔单抗的治疗周期 Rituximab treatment cycle	2.447	1.079~5.549	0.418	0.032
治疗效果 Treatment efficacy	3.071	1.272~7.414	0.450	0.013

2.4 不良反应情况

84 例患者中,70 例发生骨髓抑制,占 83.33%;13 例患者合并感染,占 15.48%;12 例合并乙型病毒性肝炎的患者中,有 7 例肝功能受损;9 例患者在首次利妥昔单抗给药时出现寒战、发热、咽部不适或者皮疹等输液反应,占 10.71%,降低静脉输注速度或者抗过敏治疗后输液反应明显好转。

3 讨论

弥漫型大 B 细胞淋巴瘤近年来的发病率不断上升。利妥昔单抗作为首个被美国批准的可以治疗 B 细胞非霍奇金淋巴瘤的一种基因重组的抗 CD20 单克隆抗体,逐渐成为临床研究的焦点,有研究认为^[12-14],将其与化疗药物相结合,不仅能够有效增强化疗药物的疗效,而且不会加重化疗的毒副作用^[15]。对此,我院亦进行了大量研究,探讨利妥昔单抗与化疗相结合治疗 DLBCL 的临床疗效及安全性,旨在为临床治疗提供有效指导。

在本研究中,84 例患者治疗的总有效率以及生存率均低于国外相关研究中的结果^[16,17],主要考虑是由于我院选取的病例中包含有 24 例复治患者所导致,复治患者占总病例的 28.57%;研究表明,复治组患者治疗的总有效率明显低于初治组,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明,初治患者采用利妥昔单抗联合化疗治疗的效果明显优于复治患者。进一步提示,在初治弥漫型大 B 细胞淋巴瘤时即可采用利妥昔单抗与化疗相结合的方法。有学者^[18]认为对于初治患者,以上两种治疗方法相结合,相比于单纯采用化疗药物治疗具有更好的临床疗效。并且,在本组研究中,仅有 66.67%(56/84)的患者治疗达到 6 个周期,对临床疗效亦有影响。经分析发现,红细胞沉降率、国际预后指数评分、是否为初治、是否存在 B 症状以及利妥昔

单抗的治疗周期等成为影响其治疗效果的独立危险因素($P<0.05$),提示对于采用利妥昔单抗与化疗相结合治疗 DLBCL 的患者而言,治疗周期达到 6 个周期或以上可能疗效更佳。对患者的临床资料以及治疗情况进行多因素分析发现,国际预后指数评分、利妥昔单抗的治疗周期以及治疗效果等成为影响患者生存的独立危险因素($P<0.05$)。说明对于国际预后指数较高的复治患者以及无法达到部分或者完全缓解的患者而言,应当及时采取以干细胞为支持的大剂量化疗等更为有效的方法进行治疗。

在本研究中,84 例患者中,发生严重骨髓抑制的患者多处于治疗 4 个周期之后,合并乙型病毒性肝炎的患者中,多数出现肝功能受损,提示对于合并此类疾病的患者而言,治疗时应当密切监测肝功能。虽有 10.71%患者在首次利妥昔单抗给药时出现输液反应,但降低静脉输注速度或者抗过敏治疗后输液反应明显好转,与国外研究结果相似^[19,20]。提示,患者对利妥昔单抗具有较好的耐受性。

综上所述,对于 DLBCL 患者尤其是对初治患者而言,利妥昔单抗联合化疗治疗具有更好的治疗效果,临床应用时不会加重患者的不良反应。

参考文献(References)

- [1] Abdullah HN, Nowalid WK. Infiltrative cardiac lymphoma with tricuspid valve involvement in a young man[J]. World J Cardiol, 2014, 6(2): 77-80
- [2] Rasmussen PK. Diffuse large B cell lymphoma and mantle cell lymphoma of the ocular adnexal region, and lymphoma of the lacrimal gland: An investigation of clinical and histopathological features[J]. Acta Ophthalmol, 2013, 91(5): 1-27

- [3] Kim TM, Paeng JC, Chun IK, et al. Total lesion glycolysis in positron emission tomography is a better predictor of outcome than the International Prognostic Index for patients with diffuse large B cell lymphoma[J]. *Cancer*, 2013, 119(6): 1195-1202
- [4] Spira D, Adam P, Linder C, et al. Perfusion and flow extraction product as potential iscriminators in untreated follicular and diffuse large B cell lymphomas using volume perfusion CT with attempt at histopathologic explanation.[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 198(6): 1239-1246
- [5] Armand P1, Welch S, Kim HT, et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(5): 608-617
- [6] Erkan D, Vega J, Ramó n G, et al. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome[J]. *Arthritis Rheum*, 2013, 65(2): 464-471
- [7] Parziale N, Kovacs SC, Thomas CB, et al. Rituximab and mycophenolate combination therapy in refractory dermatomyositis with multiple autoimmune disorders [J]. *J Clin Neuromuscul Dis*, 2011, 13(2): 63-67
- [8] Nikam BP, Singh NJ, Shetty DD. Primary benign hypergammaglobulinemic purpura of Waldenstrom masquerading as disseminated Schamberg's purpura [J]. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 2011, 77(2): 205-208
- [9] Patel J, Ho M, Ho V, et al. Rapid infusion rituximab for maintenance therapy: is it feasible [J]. *Leuk Res Treatment*, 2013, 2013: 629283
- [10] Chellapandian D1, Das R, Zelle K, et al. Treatment of Epstein Barr virus induced haemophagocytic lymphohistiocytosis with rituximab containing chemo immunotherapeutic regimens [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(3): 76-82
- [11] Treon SP1, Hanzis C, Manning RJ, et al. Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab containing regimen[J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(3): 357-362
- [12] Puisset F, White-Koning M, Kamar N, et al. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2013, 76(5): 734-740
- [13] Wildes TM, Farrington L, Yeung C, et al. Rituximab is associated with improved survival in Burkitt lymphoma: a retrospective analysis from two US academic medical centers [J]. *Ther Adv Hematol*, 2014, 5(1): 3-12
- [14] Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, ten Berg MJ, et al. Rituximab-induced thrombocytopenia: a cohort study [J]. *Eur J Haematol*, 2012, 89(3): 256-266
- [15] Jezersek Novakovi c B, Benigar A. Treatment of non-Hodgkin's lymphomas with rituximab in Slovene patients [J]. *Med Oncol*, 2010, 27(2): 167-176
- [16] Fowler N, Kahl BS, Lee P, et al. Bortezomib, bendamustine, and rituximab in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase II VERTICAL study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(25): 3389-3395
- [17] Griffiths RI, Gleeson ML, Mikhael J, et al. Comparative effectiveness and cost of adding rituximab to first-line chemotherapy for elderly patients diagnosed with diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Cancer*, 2012, 118(24): 6079-6088
- [18] Takahashi H, Tomita N, Yokoyama M, et al. Prognostic impact of extranodal involvement in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era[J]. *Cancer*, 2012, 118(17): 4166-4172
- [19] Vital EM, Rawstron AC, Dass S, et al. Reduced-dose rituximab in rheumatoid arthritis: efficacy depends on degree of B cell deplet[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63(3): 603-608
- [20] Kelesidis T, Daikos G, Boumpas D, et al. Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review [J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(1): e2-16

(上接第 6540 页)

- Jin Shen-xin, Shi Hai-fan, Li Wei, et al. Value of procalcitonin hs-CRP and Interleukin-6 in diagnosis of early neonatal infections[J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2013, 23(7): 1600-1601, 1637
- [16] 余敏敏, 顾小军, 夏茵, 等. 人卵巢组织中 HBV DNA 和 HBV cccDNA 的表达与 HBV 宫内感染的相关性研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2013, 34(2): 178-182
- Yu Min-min, Gu Xiao-jun, Xia Jun, et al. Relationship between the expression of HBV DNA, HBV cccDNA in human ovary tissues and the HBV intrauterine infection [J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2013, 34(2): 178-182
- [17] 李绍锦, 李上森, 杨娇娇, 等. 检测降钙素原及超敏 C-反应蛋白在新生儿感染的临床意义 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(10): 2104-2105
- Li Shao-jing, Li Shang-miao, Yang Jiao-jiao, et al. Clinical significance of procalcitonin and high-sensitivity C-reactive protein in neonatal infections [J]. *Chinese Journal of Nosocomiology*, 2012, 22(10): 2104-2105
- [18] 梅燕, 廖滔, 邓新琼, 等. 宫内感染 HBV 婴儿免疫失败与 IL-2、IFN- γ 表达的相关性研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2012, 28(12): 1107-1109, 1114
- Mei Yan, Liao Tao, Deng Xin-qiong, et al. Research on relevance between newborn immune failure with intrauterine infection HBV and IL-2, IFN- γ expression[J]. *Chinese Journal of Immunology*, 2012, 28(12): 1107-1109, 1114
- [19] 白桂芹, 付逢萍, 唐瑶, 等. 乙型肝炎病毒 x 抗原在 HBV 宫内感染中的作用机制[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2012, 33(5): 631-635, 639
- Bai Gui-qing, Fu Feng-ping, Tang Yao, et al. Role of hepatitis B virus X antigen in the intrauterine infection [J]. *Journal of Xi'an Jiaotong University(Medical Sciences)*, 2012, 33(5): 631-635, 639
- [20] 张琳, 王淮燕. 新生儿先天性巨细胞病毒感染的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2013, 40(16): 3031-3033, 3036
- Zhang Lin, Wang Huai-yan. Research progress on congenital cytomegalovirus infection in newborn infants [J]. *Modern Preventive Medicine*, 2013, 40(16): 3031-3033, 3036