doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.13.026

国产利妥昔单抗治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的疗效及安全性 *

杨友卫 李玲玲 李萨萨 侯小芳 许 力△

（安徽省第二人民医院血液内科 安徽 合肥 230001）

摘要 目的：探讨弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者采用国产利妥昔单抗为基础的化疗方案的疗效及安全性。**方法：**回顾性分析 2020 年 3 月至 2022 年 5 月份在安徽省第二人民医院血液内科诊治的弥漫大 B 淋巴瘤患者 31 例，均接受国产利妥昔单抗为基础的联合方案化疗，其中非生发中心来源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 25 例，生发中心来源的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 6 例。21~28 d 为一个疗程，这些患者至少接受 2~8 个疗程的联合化疗，并且 2 个疗程以后进行疗效评估及不良反应监测。**结果：**① 本研究 31 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者接受利妥昔单抗为基础的联合化疗方案治疗后，疗效评估为完全缓解 CR 16 例（51.6%），部分缓解 PR 10 例（32.3%），疾病稳定 SD 2 例（6.5%），疾病进展 PD 3 例（9.7%），总体反应率 ORR 83.9%。② 31 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者接受国产利妥昔单抗治疗后，常见的不良反应发生率依次为：血液学毒性 29.0%（9/31），包括中性粒细胞减少、血小板减少等等。其次为感染 19.4%（6/31）、消化道症状 16.1%（5/31），包括腹痛、腹泻、便秘等等。所有常见不良反应经过对症处理后均可好转。仅有 1 例患者发生过敏反应 3.2%（1/31），1 例患者因病情严重而死亡。**结论：**国产利妥昔单抗在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的治疗中具有良好的临床疗效及安全性，不良反应较少，值得进一步探讨和应用。

关键词：国产利妥昔单抗；弥漫大 B 细胞淋巴瘤；生物类似药；不良反应

中图分类号：R733.4 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2023)13-2533-04

To Evaluate the Efficacy and Safety of Domestic Rituximab in the Treatment of DLBCL*

YANG You-wei, LI Ling-ling, LI Sa-sa, HOU Xiao-fang, XU Li△

(Department of Hematology, Anhui No.2 Provincial People's Hospital, Anhui Province, Hefei, Anhui, 230001, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the efficacy and safety of domestic rituximab-based chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. **Methods:** A total of 31 patients with diffuse large B cell lymphoma diagnosed in the Department of Hematology of Anhui No2 Provincial People's Hospital from March 2020 to May 2022 were retrospectively analyzed. All patients received domestic rituximab-based chemotherapy, including 25 patients with non-germinal center diffuse large B cell lymphoma and 6 patients with germinal center diffuse large B cell lymphoma.These patients received at least 2-8 cycles of combination chemotherapy for 21-28 days as a cycle, and the efficacy was evaluated and adverse events were monitored after 2 cycles. **Results:** In this study, 31 patients with diffuse large B-cell lymphoma were treated with rituximab-based combined chemotherapy, and the efficacy was evaluated as complete remission (CR) in 16 cases (51.6%), partial remission (PR) in 10 cases (32.3%), stable disease (SD) in 2 cases (6.5%), progressive disease (PD) in 3 cases (9.7%). The overall response rate was 83.9%. Among 31 patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with domestic rituximab, the incidence of common adverse reactions was as follows: hematologic toxicity 29.0% (9/31), including neutropenia, thrombocytopenia, etc. Followed by infection 19.4% (6/31), gastrointestinal symptoms 16.1% (5/31), including abdominal pain, diarrhea, constipation and so on. All the common adverse reactions were improved after symptomatic treatment. Only 1 patient had anaphylaxis (3.2%, 1/31), and 1 patient died due to severe illness. **Conclusion:** Domestic rituximab has good clinical efficacy and safety in the treatment of patients with diffuse large B-cell lymphoma, with few adverse reactions, which is worthy of further exploration and application.

Key words: Domestic rituximab; Diffuse large B-cell lymphoma; Biosimilar drugs; Adverse reactions

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

Article ID: 1673-6273(2023)13-2533-04

前言

弥漫大 B 细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma，DLBCL）是一种来源于血液系统的高度侵袭性 B 细胞肿瘤，占所有

* 基金项目：安徽省高校自然科学研究重点项目（KJ2019A1105）

作者简介：杨友卫（1986-），男，硕士研究生，主治医师，研究方向：造血衰竭性疾病、恶性血液病，E-mail: edu1926@126.com

△ 通讯作者：许力（1973-），男，博士研究生，主任医师，研究方向：造血干细胞移植，E-mail: xuli943119@163.com

（收稿日期：2022-12-31 接受日期：2023-01-27）

非霍奇金淋巴瘤的 30-40%,可累及全身淋巴结或淋巴系统外的组织器官,临床表现以进行性无痛性淋巴结肿大为特征[1]。尽管具有侵袭性,但仍然有 60%的患者可以通过诱导化疗、放疗、造血干细胞移植的治疗方式达到缓解或临床治愈，几乎所有的 DCBCL 细胞均表达 CD20 分子,目前靶向 CD20 单抗(R)联合环磷酰胺、蒽环类药物、长春碱类及糖皮质激素组成经典的 R-CHOP 方案是临床上治疗 DLBCL 的首选化疗方案[2]。进口的 CD20 单抗美罗华价格昂贵,一定程度上限制了其临床应用,随着 CD20 单抗的生物类似物问世,为许多经济困难患者带来福音,其相对美罗华价格更便宜,但其疗效和安全性尚未获得大量临床数据支持 [3]，本研究拟探讨国产利妥昔单抗在 DCBCL 中的疗效及安全性,为后续的临床推广提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 病例

回顾性分析 2020 年 3 月至 2022 年 5 月份在安徽省第二人民医院血液内科诊治的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 31 人,其中男性 20 人,女性 11 人,年龄 31～87 岁,平均年龄(66.78±13.76）岁。根据《中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版)》[4] 进行分型：通过检测生发中心 B 细胞标志(CD10、BCL-6、GCET1)和非生发中心的 B 细胞标志(FOXP1、MUM1)可将 DLBCL 分为 GCB 亚型和 nonGCB 亚型,采用国际预后指数(international prognostic index,IPI)判断疾病预后。31 例患者纳入研究，其中 6 例为 GCB 亚型,25 例为 nonGCB 亚型。纳入标准:1)符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断标准;2)出院后随访资料完整,获得患者或者家属同意并签署相关知情同意书。排除标准:1)合并有其他血液系统疾病、骨髓造血功能障碍疾病、恶性肿瘤的患者;2)同时使用其他免疫抑制剂或者化疗药物的患者。

1.2 化疗方案

采用国产利妥昔单抗为基础的联合化疗方案,所有患者至少完成 2 个疗程治疗,R-CHOP(利妥昔单抗、环磷酰胺、蒽环类药物、长春碱类及糖皮质激素)方案 22 例,R-COP(利妥昔单抗、环磷酰胺、长春碱类及糖皮质激素)方案 5 例，BR(利妥昔单抗、苯达莫司汀)方案 4 例。利妥昔单抗均在化疗首日使用，按照标准剂量给予患者 375 mg/m^2，使用前予以患者抗组胺药物或者糖皮质激素预防输液反应。

1.3 临床疗效和不良反应

每 2 个疗程结束后观察比较所有纳入患者治疗反应,临床疗效依据指南[4]分为:完全缓解(CR):所有病灶证据均消失;部分缓解(PR):可测量病灶缩小,没有新病灶;疾病稳定(SD):未达到 CR、PR 或 PD;复发或疾病进展(PD):任何新增加的病灶或原病灶直径增大≥50%;总体反应率(ORR)= CR 率 +PR 率。根据美国国立癌症研究所不良事件常用术语标准，主要观察一些常见不良反应,包括血液学毒性、过敏、感染、消化道症状等等。

1.4 统计学分析

采用统计软件 SPSS26.0 进行数据分析，对一般临床资料进行描述性统计分析,计数资料采用百分比(%)表示,计量资料采用中位数(范围)表示,计数资料组间比较采用卡方检验进行,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

31 例接受国产利妥昔单抗治疗的 DLBCL 患者中,非生发中心来源的患者 25 例（80.65%），生发中心来源的患者 6 例(19.35%)。依据改良的 Ann Arbor 国际分期：Ⅰ～Ⅱ期患者 7 例(22.58%),Ⅲ～Ⅳ期患者 24 例(77.42%)。10 例患者乳酸脱氢酶水平升高,中位 LDH 值为 217U/L(97~763U/L)。

2.2 临床疗效

本研究 31 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者接受利妥昔单抗为基础的联合化疗方案治疗后，疗效评估为 CR 16 例（51.6%)，PR 10 例(32.3%),SD 2 例(6.5%),PD 3 例(9.7%),总体反应率 ORR 83.9%。不同年龄患者间 ORR 率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。不同疾病分型和分期的患者间 ORR 率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)(表 2,表 3)。LDH 升高的患者与 LDH 正常的患者间 ORR 率比较，差异无统计学意义($P>0.05$)(表 4)。

表 1 不同年龄患者采用利妥昔单抗治疗后临床疗效的比较[例(%)]

Table 1 Comparison of clinical efficacy after Rituximab treatment in patients of different ages [Case (%)]

Ages	Cases	CR	PR	SD	PD	ORR	x^2	*P* value
≤60	9	6(66.7)	2(22.2)	0(0)	1(11.1)	8(88.9)		
60~75	12	7(58.3)	2(16.7)	2(16.7)	1(8.3)	9(75.0)	1.143	0.565
≥75	10	3(30.0)	6(60.0)	0(0)	1(10.0)	9(90.0)		

表 2 不同分期患者采用利妥昔单抗治疗后临床疗效的比较[例(%)]

Table 2 Comparison of clinical efficacy after Rituximab treatment in patients with different stages [Case (%)]

Stages	Cases	CR	PR	SD	PD	ORR	x^2	*P* value
Phase Ⅱ	7	4(57.1)	3(42.9)	0(0)	0(0)	7(100)		
Phase Ⅲ	11	8(72.7)	2(18.2)	0(0)	1(9.1)	10(90.9)	3.809	0.149
Phase Ⅳ	13	4(30.8)	5(38.4)	2(15.4)	2(15.4)	9(69.2)		

表 3 不同病理分型患者采用利妥昔单抗治疗后临床疗效的比较[例(%)]

Table 3 Comparison of clinical efficacy of Rituximab treatment in patients with different pathological types [Case (%)]

Pathological subtypes	Cases	CR	PR	SD	PD	ORR	x^2	*P* value
GCB	6	4(66.6)	1(16.7)	0(0)	1(16.7)	5(83.3)	0.002	0.968
nonGCB	25	12(48.0)	9(36.0)	2(8.0)	2(8.0)	21(84.0)		

表 4 不同 LDH 值患者采用利妥昔单抗治疗后临床疗效的比较[例(%)]

Table 4 Comparison of clinical efficacy after Rituximab treatment in patients with different LDH values [Case (%)]

LDH(U/L)	Cases	CR	PR	SD	PD	ORR	x^2	*P* value
<250	21	11(52.4)	8(38.0)	1(4.8)	1(4.8)	19(90.5)	2.100	0.147
≥250	10	5(50.0)	2(20.0)	1(10.0)	2(20.0)	7(70.0)		

2.3 不良反应

31 例 DLBCL 患者接受国产利妥昔单抗治疗后，常见的不良反应发生率依次为：血液学毒性 29.0%(9/31)，包括中性粒细胞减少、血小板减少等等。其次为感染 19.4%(6/31)、消化道症状 16.1%(5/31)，包括腹痛、腹泻、便秘等等。所有常见不良反应经过对症处理后均可好转。仅有 1 例患者发生过敏反应 3.2%(1/31)，1 例患者因病情严重而死亡(表 5)。除了 5 例患者发生 3~4 级不良反应，14 例患者发生 1~2 级不良反应，12 例患者未发生任何治疗相关不良反应及不适主诉。

表 5 DLBCL 患者接受国产利妥昔单抗治疗后的不良反应[例(%)]

Table 5 Adverse reactions of DLBCL patients treated with domestic Rituximab [Cases (%)]

Adverse reactions level	Hematologic toxicity	Anaphylaxs	Infection	Herpes zoster	Gastrointestinal symptoms
1~2	5(16.1)	0(0)	6(19.4)	0(0)	5(16.1)
3~4	4(12.9)	1(3.2)	0(0)	0(0)	0(0)
Total	9(29.0)	1(3.2)	6(19.4)	0(0)	5(16.1)

3 讨论

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma，NHL)是最常见的成人血液系统恶性肿瘤，非霍奇经淋巴瘤中最常见的是弥漫大 B 细胞淋巴瘤。DLBCL 经典的治疗方法包括放疗和化疗，放疗主要作为一些复发 / 难治性 DCBCL 患者的挽救性治疗，或者造血干细胞移植 /CAR-T 治疗前的桥接治疗[5]。化疗药物通过靶向 B 细胞表面分子标志物，如表达的 CD19、CD20 和 CD79b 分子等，激活补体依赖的细胞毒性(CDC)和抗体依赖的细胞毒性(ADCC)等细胞凋亡途径，促进 DCBCL 细胞凋亡[2,6]。研究表明[7-10]，针对 CD20 的单克隆抗体开发对 DCBCL 的治疗产生了巨大的影响，可以显著提高患者的长期生存率和改善临床预后。利妥昔单抗(RTX)是第一个抗 CD20 的单克隆嵌合单抗，1997 年被 FBA 批准联合 CHOP 方案治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤，早期临床试验显示其较高的临床疗效和较小的不良发应。

然而，利妥昔单抗价格昂贵，在一定程度上限制了其进一步的临床应用。利妥昔单抗生物类似药汉力康具有与其相似的药代动力学，一项多中心的随机双盲试验显示，汉力康与美罗华在407 例 CD20 阳性 DLBCL 患者中的具有相似的总体反应率(ORR)和安全性，不良事件的发生率相似。此研究确立了国产利妥昔单抗与美罗华在疗效和安全性方面的生物等效性[11]。在本研究中，我们发现，31 例弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者接受国产利妥昔单抗为基础的联合化疗方案治疗后，疗效评估为 CR 16 例(51.6%)，PR 10 例(32.3%)，SD 2 例(6.5%)，PD 3 例(9.7%)，总体反应率 ORR 83.9%。这与前人研究结论基本一致[12,13]。欧洲一项研究表明，接受美罗华或其生物类似药治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 3 年总体生存率 OS 无明显差异(73% vs 73%，P=0.855)[3]。国内有报道显示，在初次诊断的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中，国产利妥昔单抗也同样具有较好的疗效及安全性，与我们研究中的疗效类似[14]。不同的是，本文研究样本量较小，未能达到报道中更高的总体反应率，需要后期进一步的扩大样本量及随访时间，进一步研究。弥漫大 B 细胞淋巴瘤应遵循Ann Arbor 分期和 lugano 分期标准进行临床分期和缓解评估[15-17]。研究发现 [18,19]，在初诊的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者中，年龄、LDH 值、ECOG PS、Ann Arbor 分期和结外部位是影响 OS 的显著预测因素(P<0.001)。Non-GCB 型、$BCL2^+$ 和 $CD5^+$、B 症状、AMC、CRP、β2M 升高、ALC 降低也与 OS 相关[18]。另有研究显示[20]，高龄、低 BMI、高 CA125 和未应用利妥昔单抗是弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的独立危险因素，可以简化预后评分系统，评估患者预后。本研究中，不同年龄、分期、病理分型、LDH 值患者使用利妥昔单抗治疗后的临床疗效，差异无明显统计学意义，也可能与样本量较小有关，需要入组更多的患者评估国产利妥昔单抗的治疗及预后。

研究显示[21,22]，利妥昔单抗使用过程中相关的不良反应，主

要包括:输液相关的不良反应,如过敏性休克、发热等,血液学不良反应,非血液学不良反应(心血管、胃肠道、皮肤、中枢神经系统、感染等不良反应)。大多数的输液相关不良反应均可以通过提前给予糖皮质激素、抗组胺药物等预防[23]。Videau M 等[24]发现利妥昔单抗生物类似药在成人和儿童血液病中的不良反应主要有输液相关的急性反应、各种血细胞减少症、感染等等。研究结果显示,利妥昔单抗生物类似药对成人和儿童具有同样的安全性。我们的研究表明,所有患者使用前予以抗组胺药物或者糖皮质激素,均未发生急性输液相关不良反应。其他不良反应发生率依次为:血液学毒性 29.0%(9/31),感染 19.4%(6/31)、消化道症状 16.1%(5/31),过敏反应 3.2%(1/31),经过积极的对症治疗后均有所改善,仅有 1 例患者因病情严重而死亡。因此,国产利妥昔单抗在 DCBCL 患者的联合化疗中安全性良好,不良反应较少且经过积极对症处理可逆转。

综上所述,国产利妥昔单抗在弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者的治疗中具有良好的临床疗效及安全性,不良反应较少且更加经济实惠。但由于上市时间较短,相关报道较少,需要我们更进一步的扩大样本研究及长期随访,值得进一步探讨。

参 考 文 献(References)

[1] Wight J, Hamad N, Campbell BA, et al. Diffuse large B-cell lymphoma: a consensus practice statement from the Australasian Lymphoma Alliance[J]. Intern Med J, 2022, 52(9): 1609-1623

[2] Poletto S, Novo M, Paruzzo L, et al. Treatment strategies for patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102443

[3] Brink M, Kahle XU, Vermaat JSP, et al. Impact of rituximab biosimilars on overall survival in diffuse large B-cell lymphoma: a Dutch population-based study[J]. Blood Adv, 2021, 5(15): 2958-2964

[4] 中华医学会血液学分会, 中国抗癌协会淋巴瘤专业委员会. 中国弥漫大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南(2013 年版) [J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(9): 816-819

[5] Ng AK, Yahalom J, Goda JS, et al. Role of Radiation Therapy in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2018, 100(3): 652-669

[6] Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858

[7] Babiker HM, Glode AE, Cooke LS, et al. Ublituximab for the treatment of CD20 positive B-cell malignancies [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2018, 27(4): 407-412

[8] WangL, Li LR, Young KH. New agents and regimens for diffuse large B cell lymphoma[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 175

[9] TillyH, MorschhauserF, SehnLH, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse LargeB Cell Lymphoma [J]. NEngl JMed, 2022, 386(4): 351- 363

[10] Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-Adjusted EPOCH-R Compared With R-CHOP as Frontline Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Clinical Outcomes of the Phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303 [J]. J Clin Oncol, 2019, 37 (21): 1790-1799

[11] Shi Y, Song Y, Qin Y, et al. A phase 3 study of rituximab biosimilar HLX01 in patients with diffuse large B-cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 38

[12] 何欣, 庄丽萍, 黎绮栅, 等. 利妥昔单抗原研药与生物类似药在 CHOP 联用方案中疗效及不良反应的回顾性分析 [J]. 中国新药杂志, 2022, 31(11): 1080-1084

[13] 章琴, 冯玉虎, 张苗. 进口序贯国产利妥昔单抗治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及成本 - 效果分析[J]. 安徽医学, 2022, 43(4): 400-404

[14] 潘莹, 吴凡, 秦慧, 等. 国产利妥昔单抗治疗初诊弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的近期疗效及安全性 [J]. 中国临床研究, 2022, 35(9): 1301-1304

[15] Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, et al. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group[J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 3048-3058

[16] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. J Clin Oncol, 2014, 32: 3059-3068

[17] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy[J]. Blood, 2016, 128: 2489-2496

[18] Cai J, Tian X, Ma S, et al. A nomogram prognostic index for risk-stratification in diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era: a multi-institutional cohort study [J]. Br J Cancer, 2021, 125(3): 402-412

[19] Ruppert AS, Dixon JG, Salles G, et al. International prognostic indices in diffuse large B-cell lymphoma: a comparison of IPI, R-IPI, and NCCN-IPI[J]. Blood, 2020, 135(23): 2041-2048

[20] Yang Y, Liu Z, Zhang G, et al. A concise prognostic score system for diffuse large B-cell lymphoma: a retrospective study with long-term follow-up[J]. Future Oncol, 2021, 17(32): 4299-4306

[21] 刘澍, 黄河, 张璋, 等. 淋巴瘤患者利妥昔单抗药物不良反应的发生与血药浓度的关系的研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38 (18): 2115-2119

[22] Alwan AF, Abdulsahib MA, Abbas DD, et al. Efficacy and safety of biosimilar rituximab (ZytuxTM) in newly diagnosed patients with non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukemia [J]. Hematol Rep, 2020, 12(3): 8296

[23] 中国老年保健协会淋巴瘤专业委员会, 中华医学会血液学分会. 利妥昔单抗静脉快速输注中国专家共识(2020 年版) [J]. 白血病·淋巴瘤, 2021, 30(1): 1-4

[24] Videau M, Cotteret C, Sibon D, et al. Etude de cohorte rétrospective sur les effets indésirables du biosimilaire du rituximab (Rixathon®) en hématologie adulte et néphrologie pédiatrique [Retrospective cohort study of rituximab biosimilar (Rixathon®) adverse events in adult hematology and pediatric nephrology] [J]. Rev Med Liege, 2020, 75(3): 185-189