

· 论 著 ·

含利妥昔单抗方案治疗晚期套细胞淋巴瘤临床分析

单欣¹, 郭赛赛²

1. 丹东市第一医院血液科, 辽宁 丹东 118000; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044

摘要: 目的 探讨含利妥昔单抗化疗方案治疗晚期套细胞淋巴瘤 (MCL) 患者临床疗效及预后。方法 回顾性分析 2011 年 7 月至 2021 年 7 月丹东市第一医院收治的 42 例晚期 MCL 患者的临床资料, 化疗方案中均包括利妥昔单抗。采用 MCL 国际预后指数 (MIPI) 评估患者预后, ECOG 评分评估患者功能状态, 评估治疗疗效、疾病控制率 (DCR)、客观缓解率 (ORR) 及不良反应发生率, 采用 Kaplan-Meier 法评估无进展生存期 (PFS) 及总生存期 (OS), 应用 Cox 回归对筛选的临床特征、分子病理、治疗反应以及预后因素进行分析。结果 42 例患者中位发病年龄为 70 岁, 其中男性 31 例、女性 11 例。27 例接受利妥昔单抗联合 CHOP 方案化疗, 6 例接受利妥昔单抗联合苯达莫司汀方案化疗, 9 例接受利妥昔单抗联合伊布替尼方案化疗。42 例晚期 MCL 的客观缓解率为 42.8%, 疾病控制率为 61.9%, 中位 OS 为 63 个月 (95%CI: 50.030~75.930), 中位 PFS 为 18 个月 (95%CI: 6.645~29.355)。皮疹和间质性肺炎为最常见的不良反应。结论 晚期 MCL 患者应用含利妥昔单抗方案治疗具有较好的近期疗效, 不良反应可耐受。利妥昔单抗联合苯达莫司汀联合治疗可获得更高的疾病缓解率。

关键词: 套细胞淋巴瘤; 利妥昔单抗; 苯达莫司汀; 伊布替尼; 生存时间

中图分类号: R733.1 R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2022)02-0167-05

Clinical analysis of terminal mantle cell lymphoma treated with rituximab regimen

SHAN Xin*, GUO Sai-sai

* Department of Hematology, Dandong First Hospital, Dandong, Liaoning 118000, China

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and prognosis of rituximab chemotherapy in patients with mantle cell lymphoma (MCL). Methods The clinical data of 42 patients with advanced MCL admitted to the Dandong First Hospital from July 2011 to July 2021 were analyzed retrospectively. All patients were treated with rituximab. The MCL International Prognostic Index (MIPI) was used to evaluate the prognosis of the patients, the ECOG score was used to evaluate the functional status of the patients, the treatment efficacy, disease control rate (DCR), objective response rate (ORR) and incidence of adverse reactions were evaluated, and the Kaplan-Meier method was used to evaluate the progression free survival (PFS) and overall survival (OS). The clinical features, molecular pathology, treatment response and prognostic factors were analyzed by Cox regression. Results The median age of 42 patients was 70 years old, 31 males and 11 females. Twenty-seven patients received rituximab combined with CHOP chemotherapy, 6 received rituximab combined with bendamustine chemotherapy, and 9 received rituximab combined with ibrutinib chemotherapy. The objective remission rate of 42 patients with advanced MCL was 42.8%, the disease control rate was 61.9%, the median total survival time was 63 months (95%CI: 50.030~75.930), and the median progression free survival (PFS) was 18 months (95%CI: 6.645~29.355). Skin rash and interstitial pneumonia were the most common adverse events. Conclusions Treatment with rituximab for advanced MCL has a good short-term effect and tolerable side effects, the disease remission rate of rituximab combined with Bendamustine was better than that of the other two regimens.

Keywords: Mantle Cell Lymphoma; Rituximab; Bendamustine; Ibrutinib; Survival

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是一种罕见的B细胞非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin lymphoma, NHL),约占非霍奇金淋巴瘤3%~10%,主要遗传改变是染色体易位(11;14)导致细胞周期蛋白D1(CyclinD1)过表达和细胞增殖的失控^[1]。MCL主要发生于老年人,男性略多于女性。MCL兼具侵袭性淋巴瘤的生物学特征及惰性淋巴瘤的不可治愈性,临床进展快,预后差,高危患者5年生存率仅34%。临幊上目前多选用CHOP联合化疗方案,但易复发,并导致难治性MCL。因此,深入探究MCL最佳治疗方案来改善MCL患者预后尤为重要^[2-4]。

目前MCL的治疗尚无确定的特定化疗方案作为标准,一线治疗包括对符合适应症的患者进行强化治疗,对适合移植的患者进行自体干细胞移植,对不适合强化治疗和移植的患者进行低强度化疗。传统的化疗方案为环磷酰胺、阿霉素、长春新碱及泼尼松组成的CHOP方案,随着临床病程的进展,CHOP方案治疗疾病缓解率较低,患者最终会出现复发及耐药。在过去的几年中逐渐探索了不同的治疗方法,包括靶向治疗,如布鲁顿氏酪氨酸激酶(Bruton's tyrosine kinase,BTK)抑制剂(伊布替尼,ibrutinib)和B淋巴细胞瘤BCL2抑制剂,是较早被批准用于治疗MCL的新药,显著地改变了MCL的治疗格局,提供持久的治疗反应^[5]。近年来,利妥昔单抗常用于晚期MCL患者,利妥昔单抗是一类靶向CD20的单克隆抗体,通过补体及抗体依赖的细胞毒过程发挥作用。利妥昔单抗联合CHOP方案组成的R-CHOP方案作为MCL一线推荐治疗方案,但临幊实践证实仍仅有少数患者可获得临床缓解^[6-8]。本文回顾性分析丹东市第一医院2011年7月至2021年7月42例经含利妥昔单抗方案治疗晚期MCL患者的临幊资料。分析利妥昔单抗联合化疗方案对患者临幊特征、疗效及对总生存(OS)和无进展生存(PFS)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2011年7月至2021年7月丹东市第一医院收治的42例Ⅲ、Ⅳ期MCL患者的临幊资料。分期标准:根据Ann Arbor分期,Ⅲ期为横膈上下均出现淋巴结病变。可伴随有脾脏累及(ⅢS)、淋巴结以外的器官局限受到病变累及(ⅢE),或脾脏与局限性的淋巴结以外器官的受到病变累及(ⅢSE)。Ⅳ期为1个或多个淋巴结以

外的器官受到广泛性或播散性的侵犯,伴随或不伴随淋巴结的肿大。肝或骨髓只要受到病变累及均属Ⅳ期。此外,每一期再分为A和B。A为无全身症状;B为有以下一种全身症状:38℃以上不明原因发热、盗汗,6个月内原因不明的体重减轻10%。

1.2 纳入标准 (1)年龄≥40周岁;(2)原发病灶病理均由高年资医师确诊,明确诊断为MCL;(3)临床Ⅲ、Ⅳ期患者,具有明确的化疗指征;(4)接受含利妥昔单抗方案药物化疗。

1.3 排除标准 (1)临幊资料不完全者;(2)伴随严重心功能障碍、代谢性疾病及免疫系统疾病,ECOG评分>2级,不能耐受化疗药物者;(3)含有利妥昔单抗药物化疗1个月内死亡者;(4)化疗后1年内未随访者;(5)临幊治疗配合度欠佳者。

1.4 化疗方案 通过对42例患者的治疗方案进一步分析,发现含利妥昔单抗的治疗方案包括以下三种。(1)利妥昔单抗(375 mg/m²,d1)联合苯达莫司汀(90 mg/m²,d1~d2);(2)利妥昔单抗(375 mg/m²,d1)联合CHOP[环磷酰胺(750 mg/m²,d1);多柔比星(50 mg/m²,d1);长春新碱(1.5 mg/m²,d1);泼尼松(100 mg,d1~d5)];(3)利妥昔单抗(375 mg/m²,d1)联合伊布替尼(560 mg)。

药品生产厂家及生产批号如下:利妥昔单抗, Roche Pharm(Schweiz) Lt ,J2017003;苯达莫司汀,正大天晴药业,H20193358;环磷酰胺,江苏盛迪医药,H32020856;多柔比星,Actavis Italy S. p. a, H20130186;长春新碱,浙江海正药业,H20043326;泼尼松龙,上海上药信谊药厂,H31020605;伊布替尼, Pharmacyclics LLC,H20181066。

1.5 研究指标 采用MCL国际预后指数(MIPI)评估患者预后,ECOG评分评估患者功能状态,评估疾病进展及缓解率、不良反应发生率。每两个治疗周期进行疗效评估,根据WHO近期疗效评价标准将近期疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。用CR+PR计算客观缓解率(ORR),用CR+PR+SD计算疾病控制率(DCR)。疾病无进展生存期(PFS)定义为首次经利妥昔单抗治疗后直至PD或死亡的时间。远期疗效评估指标为总生存期(OS),OS定义为首次确诊后至任何原因死亡或末次访问的时间。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 描述,组间比较采用方差分析;计数资料采用例(%)描述,比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 晚期 MCL 临床基线资料分析 42例晚期MCL患者基本临床资料见表1。中位发病年龄为70岁，其中男性31例，女性11例。27例接受利妥昔单抗联合CHOP方案化疗，6例接受利妥昔单抗联合苯达莫司汀方案化疗，其余9例接受利妥昔单抗联合伊布替尼方案化疗。70.8%的患者临床分期IV期，68.7%患者同时伴有骨髓侵犯。三组患者年龄、MIPI评分比较差异有统计学意义($P<0.01$)；三组ECOG评分、临床分期、B症状、骨髓侵犯、大病灶所占比例差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 利妥昔单抗联合不同化疗方案治疗晚期 MCL 临床疗效 在含利妥昔单抗药物方案化疗后，9位患者达CR(21.4%)，9位患者达PR(21.4%)，8位患者达SD(19.0%)，ORR为42.8%，DCR为61.9%。在三种化疗方案中，利妥昔单抗联合苯达莫司汀化疗方案ORR为66.7%，高于联合CHOP化疗方案的40.7%及联合伊布替尼化疗方案的33.3%，但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2

2.3 晚期 MCL 经利妥昔单抗治疗生存分析 42例患者中位OS为63个月(95%CI:50.030~75.930)，中位PFS为18个月(95%CI:6.645~29.355)。PFS及OS生存曲线见图1。

2.4 利妥昔单抗药物联合不同化疗方案不良反应

患者总体不良反应发生率为40.5%。其中最多见于皮疹及双肺间质性改变。此外还有少数患者出现淋巴细胞减少和发热等，由相关药物引起，均安全可控，无治疗相关死亡事件发生。利妥昔单抗药物联合不同化疗方案不良反应均可耐受，其中联合苯达莫司汀化疗不良反应发生率最低。但各治疗方案的不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.5 晚期 MCL 生存预后影响因素 单因素 COX 回

归分析结果显示，ECOG评分、危险组别及年龄对OS影响有统计学意义($P<0.05$)。见表4。将单因素COX回归分析中 $P<0.05$ 的临床因素及可能与预后相关的因素纳入多因素COX回归分析，结果发现ECOG评分是影响晚期MCL生存预后的独立因素[$HR=5.389, 95\%CI(1.431~20.299), P=0.013$]。

表1 42例晚期MCL患者临床基线资料 [例(%)]

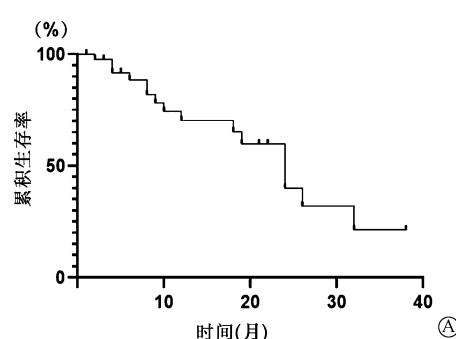
Tab. 1 Clinical baseline data of 42 patients with advanced MCL [case (%)]

项目	利妥昔单抗联合 CHOP (n=27)	利妥昔单抗联合 苯达莫司汀 (n=6)	利妥昔单抗联合 伊布替尼 (n=9)	χ^2/F 值	P 值
性别					
男	20(74.1)	5(83.3)	6(66.7)		
女	7(25.9)	1(16.7)	3(33.3)	0.520	0.771
年龄($\bar{x}\pm s$)	67.89±1.18	66.92±1.41	69.67±1.96	8.037	0.001
MIPI 评分	3.74±0.36	4.67±0.88	4.33±0.78	8.855	0.001
ECOG 评分					
<1 级	16(59.2)	5(83.3)	6(66.7)		
≥1 级	11(40.8)	1(16.7)	3(33.3)	1.267	0.531
临床分期					
Ⅲ期	6(22.2)	1(16.7)	1(11.1)		
Ⅳ期	21(77.8)	5(83.3)	8(88.9)	0.566	0.753
B 症状	13(48.1)	1(16.7)	6(66.7)	3.617	0.164
骨髓侵犯	22(81.5)	4(66.7)	7(77.8)	0.644	0.725
大病灶	8(29.6)	2(33.3)	2(22.2)	0.259	0.878

表2 42例晚期MCL患者治疗方案临床疗效评价 [例(%)]

Tab. 2 Clinical evaluation of therapeutic regimen in 42 patients with advanced MCL [case (%)]

项目	利妥昔单抗联合 CHOP (n=27)	利妥昔单抗联合 苯达莫司汀 (n=6)	利妥昔单抗联合 伊布替尼 (n=9)	χ^2/H 值	P 值
疗效					
CR	4(14.8)	3(50.0)	2(22.2)		
PR	7(25.9)	1(16.7)	1(11.1)	2.834	0.242
SD	6(22.2)	1(16.7)	1(11.1)		
PD	10(37.0)	1(16.7)	5(55.5)		
DCR	17(62.9)	5(83.4)	4(44.4)	2.345	0.310
ORR	11(40.7)	4(66.7)	3(33.3)	1.772	0.412



注：A为PFS；B为OS。

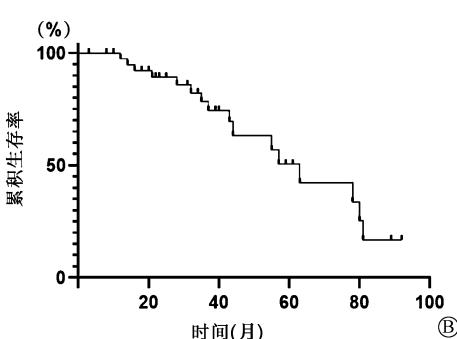


图1 42例晚期MCL患者PFS、OS生存曲线

Fig. 1 Survival curves of PFS and OS in 42 patients with advanced MCL

表3 42例晚期MCL患者用药期间的不良反应 [例(%)]**Tab. 3** Adverse drug reactions in 42 patients with advanced MCL [case (%)]

不良反应	利妥昔单抗联合	利妥昔单抗联合苯达莫司汀	利妥昔单抗联合伊布替尼	χ^2 值	P值
	CHOP (n=27)	(n=6)	(n=9)		
恶心	1(3.7)	0	0		
发热	2(7.4)	0	0		
咯血	1(3.7)	0	0		
口腔炎	2(7.4)	0	0		
皮疹	3(11.1)	0	1(11.1)		
胸闷	0	0	1(11.1)		
淋巴细胞数量下降	1(3.7)	0	0		
双肺间质性改变	1(3.7)	2(33.3)	2(22.2)		
合计	11(40.1)	2(33.3)	4(44.4)	0.187	0.911

表4 42例晚期MCL单因素COX回归分析模型**Tab. 4** Single factor Cox regression analysis model for 42 cases of advanced MCL

变量名	变量值	HR(95%CI)	P值
性别	男性=1;女性=2	2.421(0.870~6.739)	0.090
分期	Ⅲ期=1;Ⅳ期=2	1.158(0.354~3.793)	0.808
年龄	≤70岁=1;>70岁=2	3.535(1.230~10.157)	0.019
BMI	<20=2;20~25=2; >25=3	0.915(0.400~2.095)	0.834
B症状	A=1;B=2	1.078(0.385~3.022)	0.886
MIPI评分	≤4分=1;>4分=2	2.340(0.698~7.844)	0.168
危险组别	低危=1;中危=2; 高危=3	2.173(1.013~4.582)	0.041
骨髓侵犯	无=1;有=2	0.765(0.243~2.407)	0.647
大器官受累	无=1;有=2	1.486(0.520~4.251)	0.460
不良反应	无=1;有=2	1.244(0.455~3.406)	0.670
ECOG评分	≤1分=1;>1分=2	6.333(1.746~22.968)	0.005
DCR	PR+CR+SD=1;PD=2	0.692(0.239~2.006)	0.498
治疗方案	方案1=1,2=2, 方案3=3	1.075(0.488~2.368)	0.857

注:方案1为利妥昔单抗联合CHOP;方案2为利妥昔单抗联合苯达莫司汀;方案3为利妥昔单抗联合伊布替尼。

3 讨论

MCL是一种B细胞非霍奇金淋巴瘤,其发病率较高,起病迅速且易复发,同时具有难治性及侵袭性特征,常常发现时已处于疾病的晚期。研究表明超过90%的MCL患者体内具有CD20阳性细胞,利妥昔单抗作为一种靶向于CD20的单抗隆抗体,通过免疫反应破坏CD20阳性的B细胞达到治疗效果。利妥昔单抗联合CHOP方案目前推荐作为MCL的一线治疗方案。然而易产生耐药性,引起疾病进展。因此,深入探究MCL最佳治疗方案改善MCL患者预后尤为重要^[2-4]。

苯达莫司汀是一种新型烷化剂,可以限制其他烷

化剂的交叉耐药性。研究表明,其与利妥昔单抗具有明显的协同效应,两者联合对于治疗恶性淋巴瘤产生较佳的治疗效果。本研究对晚期MCL的预后影响因素进行分析,结果显示,苯达莫司汀联合利妥昔单抗客观缓解率为66.7%,明显优于R-CHOP方案的40.7%。同时,已有研究表明苯达莫司汀联合利妥昔单抗的治疗效果明显优于R-CHOP方案^[9-10]。

BTK是B细胞抗原受体(BCR)和细胞因子受体通路的信号分子。BTK通过B细胞表面受体活化的信号通路为B细胞迁徙、趋化和黏附的必需途径^[11-13]。目前,小分子BTK(Bruton酪氨酸激酶)抑制剂为主的靶向治疗同样被广泛应用在复发难治性MCL中。伊布替尼是较早被批准用于MCL的新药,显著地改变了MCL的治疗格局,提供持久的治疗反应。本研究表明利妥昔单抗联合伊布替尼的客观缓解率33.3%,低于R-CHOP方案。然而,利妥昔单抗联合CHOP方案的疾病进展率及不良反应发生率均高于其余两种治疗方案。在苯达莫司汀同伊布替尼的对比中发现,苯达莫司汀联合利妥昔单抗的具有更高的客观缓解率,无进展生存期显著延长。

对42例患者单因素COX回归模型分析的结果发现,患者年龄、危险组别及ECOG评分具有统计学意义,性别、分期、有无B症状以及有无骨髓侵犯无统计学意义,表明年龄、危险组别及ECOG评分可能影响患者预后。进一步进行多因素COX回归分析,表明ECOG评分仍具有统计学意义,提示ECOG评分是患者独立预后影响因素。进一步对比三种治疗方案,利妥昔单抗联合CHOP方案及利妥昔单抗联合苯达莫司汀方案的客观缓解率均优于利妥昔单抗加伊布替尼方案,但预后分析无统计学差异,可能受到实验样本量不足的影响,可进一步扩大样本量探究比较这两种化疗方案的临床疗效及不良反应情况,以筛选最佳联合化疗方案^[14-15]。

本研究通过对42例含有利妥昔单抗的化疗方案的晚期MCL患者的研究表明,晚期MCL患者应用含有利妥昔单抗方案治疗具有较好的近期疗效不良反应可耐受。同时,利妥昔单抗联合苯达莫司汀联合治疗可获得更高的疾病缓解率。

参考文献

- Halldórsdóttir AM, Lundin A, Murray F, et al. Impact of TP53 mutation and 17p deletion in mantle cell lymphoma[J]. Leukemia, 2011, 25(12):1904-1908.
- Jain AG, Chang CC, Ahmad S, et al. Leukemic non-nodal mantle cell lymphoma: diagnosis and treatment[J]. Curr Treat Options Oncol,

- 2019, 20(12):85.
- [3] Maddocks K. Update on mantle cell lymphoma [J]. Blood, 2018, 132(16):1647-1656.
- [4] Diamond B, Kumar A. Mantle cell lymphoma: current and emerging treatment strategies and unanswered questions [J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2019, 33(4):613-626.
- [5] Hanel W, Epperla N. Emerging therapies in mantle cell lymphoma [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1):79.
- [6] Tam CS, O'Brien S, Plunkett W, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab) [J]. Blood, 2014, 124(20):3059-3064.
- [7] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group [J]. Blood, 2005, 106(12):3725-3732.
- [8] Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma [J]. Blood, 2005, 105(4):1417-1423.
- [9] Leoni LM, Bailey B, Reifert J, et al. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(1):309-317.
- [10] Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial [J]. Lancet, 2013, 381(9873):1203-1210.
- [11] Woyach JA, Blachly JS, Rogers KA, et al. Acalabrutinib plus obinutuzumab in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia [J]. Cancer Discov, 2020, 10(3):394-405.
- [12] Duarte DP, Lamontanara AJ, la Sala G, et al. Btk SH₂-kinase interface is critical for allosteric kinase activation and its targeting inhibits B-cell neoplasms [J]. Nat Commun, 2020, 11(1):2319.
- [13] Owen C, Berinstein NL, Christofides A, et al. Review of Bruton tyrosine kinase inhibitors for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma [J]. Curr Oncol, 2019, 26(2):e233-e240.
- [14] Obr A, Procházka V, Jirkuvová A, et al. TP53 mutation and complex karyotype portends a dismal prognosis in patients with mantle cell lymphoma [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2018, 18(11):762-768.
- [15] Mareckova A, Malcikova J, Tom N, et al. ATM and TP53 mutations show mutual exclusivity but distinct clinical impact in mantle cell lymphoma patients [J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(6):1420-1428.

收稿日期:2021-10-09 修回日期:2021-11-13 编辑:叶小舟

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国临床研究》可直接采用缩略语的常用词汇

按英文缩略语的首字母顺序排列如下:

AFP(甲胎蛋白)	ELISA(酶联免疫吸附试验)	PCR(聚合酶链反应)
AIDS(获得性免疫缺陷综合征)	ESR(红细胞沉降率)	PLT(血小板计数)
ALT(丙氨酸氨基转移酶)	FBG(空腹血糖)	RBC(红细胞计数)
ALP(碱性磷酸酶)	Hb(血红蛋白)	RNA(核糖核酸)
AST(门冬氨酸氨基转移酶)	HBV(乙型肝炎病毒)	ROC 曲线(受试者工作特征曲线)
AUC(曲线下面积)	HCV(丙型肝炎病毒)	RT-PCR(逆转录-聚合酶链反应)
BMI(体质指数)	HDL-C(高密度脂蛋白胆固醇)	SCr(血肌酐)
BUN(尿素氮)	HIV(人类免疫缺陷病毒)	TC(总胆固醇)
CRP(C反应蛋白)	ICU(重症监护病房)	TG(三酰甘油)
CT(X线计算机断层扫描)	IFN(干扰素)	WBC(白细胞)
DNA(脱氧核糖核酸)	IL(白细胞介素)	WHO(世界卫生组织)
DSA(数字剪影血管造影)	LDL-C(低密度脂蛋白胆固醇)	95%CI(95%置信区间)
ECG(心电图)	MRI(磁共振成像)	