

· 临床研究 ·

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

潘莹, 吴凡, 秦慧, 李迎伟, 翟志敏

安徽医科大学第二附属医院血液科, 安徽 合肥 230601

摘要: **目的** 探讨初诊弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL) 患者使用国产利妥昔单抗 (汉利康) 治疗的近期疗效及安全性。**方法** 收集 2019 年 7 月至 2021 年 3 月安徽医科大学第二附属医院血液科明确诊断并采用国产利妥昔单抗为基础化疗方案治疗的 14 例初诊 DLBCL 患者的临床资料。化疗 3~4 个周期后评估临床疗效, 每个化疗周期均进行不良事件评估, 检测化疗前后患者外周血免疫球蛋白 G (IgG) 水平和 CD20⁺ B 淋巴细胞百分比。**结果** 所有患者均接受 3~8 个疗程的化疗, 中位化疗周期为 6 个疗程。化疗 3~4 个疗程后, 7 例 (50.0%) 患者完全缓解, 6 例 (42.9%) 患者部分缓解, 总体反应率为 92.9%。所有患者均未出现急性输液反应、胃肠道不良反应, 仅 1 例患者首次化疗期间出现一过性房性早搏, 1 例出现转氨酶升高; 有 10 例患者在治疗过程中出现不同程度的血液学毒性, 其中 2 例为 4 级骨髓抑制, 经积极对症治疗均获得逆转缓解。9 例患者在化疗前后外周血 CD20⁺ B 淋巴细胞中位数分别为 11.6% 和 0.0%, 差异有统计学意义 ($Z=2.666, P=0.008$)。11 例患者在化疗前后外周血 IgG 水平中位数分别为 10.35 g/L 和 8.56 g/L, 差异有统计学意义 ($Z=2.312, P=0.021$)。**结论** 以国产利妥昔单抗为基础的化疗方案治疗初诊 DLBCL 的近期疗效及安全性均较好, 较原研利妥昔单抗更加经济实惠, 且外周血 IgG 及 CD20⁺ B 淋巴细胞的变化也反映了国产利妥昔单抗的靶向治疗作用。

关键词: 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤; 国产利妥昔单抗; 近期疗效; 不良反应

中图分类号: R733.4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1301-04

Short term efficacy and safety of domestic rituximab (Hanlikang[®]) in the treatment of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma

PAN Ying, WU Fan, QIN Hui, LI Yin-wei, ZHAI Zhi-min

*Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230601, China**Corresponding author: ZHAI Zhi-min, E-mail: zzzm889@163.com*

Abstract: **Objective** To investigate the short-term efficacy and safety of domestic rituximab (Hanlikang[®]) in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). **Methods** The clinical data of 14 newly diagnosed DLBCL patients who were definitely diagnosed and treated with domestic rituximab-based chemotherapy in the Department of Hematology, the Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University from July 2019 to March 2021 were collected. The clinical efficacy was evaluated after 3-4 courses of chemotherapy. Adverse events were evaluated in each chemotherapy course. The level of peripheral blood immunoglobulin G (IgG) and the percentage of CD20⁺ B lymphocytes were detected before and after chemotherapy. **Results** All patients received 3-8 courses of chemotherapy, with a median chemotherapy cycle of 6 courses. After 3-4 courses of chemotherapy, 7 patients (50%) had complete remission and 6 patients (42.9%) had partial remission, and the overall response rate was 92.9%. All patients did not have acute infusion reaction and gastrointestinal adverse reaction, only one patient had transient atrial tachycardia during the first chemotherapy, and one patient had elevated transaminase. There were 10 patients with hematological toxicity of

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.025

基金项目: 国家自然科学基金 (81670179); 安徽省教育厅高校自然科学研究项目 (KJ2021A0324)

通信作者: 翟志敏, E-mail: zzzm889@163.com

出版日期: 2022-09-20

different degrees during the treatment, including 2 cases of grade 4 bone marrow suppression, which were reversed and relieved after active symptomatic treatment. The median of CD20⁺ B lymphocytes in the peripheral blood of 9 patients before and after chemotherapy was 11.6% and 0.0% respectively, with a statistically significant difference ($Z=2.666$, $P=0.008$). The median of IgG level in the peripheral blood of 11 patients before and after chemotherapy was 10.35 g/L and 8.56 g/L respectively, with a statistically significant difference ($Z=2.312$, $P=0.021$). **Conclusion** The chemotherapy regimen based on domestic rituximab has better short-term efficacy and safety in the treatment of newly diagnosed DLBCL, which is more economical than the original rituximab, and the changes of peripheral blood IgG and CD20⁺ B lymphocytes also reflect the targeted therapeutic effect of domestic rituximab.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma; Domestic rituximab; Short term curative effect; Adverse reaction

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670179); University Natural Science Research Project of Anhui Provincial Department of Education (KJ2021A0324)

弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) 是最常见的侵袭性淋巴瘤类型,全球每年发病约为 15 万例,占有非霍奇金淋巴瘤 30% 左右^[1-2]。其特征是进行性淋巴结和/或淋巴结外病变,目前其治疗仍以化疗为主,利妥昔单抗 (R) 联合环磷酰胺、蒽环类药物、长春碱类及糖皮质激素组成的 R-CHOP 方案是目前临床上治疗 DLBCL 的一线化疗方案,与传统的 CHOP 方案相比,R-CHOP 方案能显著改善 DLBCL 患者的无进展生存和总生存时间^[2-4]。然而,原研利妥昔单抗价格相对较贵,使其临床应用受到一定程度的限制。2019 年初,国内首个生物类似药国产利妥昔单抗 (汉利康,HLX01,复星医药) 在国内获批上市,价格相对便宜。但是,由于其上市时间较短,其实际临床疗效及安全性研究报道极少。本研究对安徽医科大学第二附属医院使用国产利妥昔单抗为基础化疗方案治疗的 14 例初诊 DLBCL 患者进行回顾性分析及总结。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析安徽医科大学第二附属医院血液科 2019 年 7 月至 2021 年 3 月采用上述国产利妥昔单抗为基础化疗方案治疗的 14 例初诊 DLBCL 患者的临床资料。所有患者均经病理学明确诊断,且至少进行了 3 个疗程化疗并完成疗效评估。DLBCL 的诊断参照《中国弥漫性大 B 细胞淋巴瘤诊断与治疗指南 (2013 年版)》^[4],预后分层则采用国际预后指数 (IPI) 或年龄调整的 IPI (aaIPI)^[5]。本研究经医院伦理委员会审核批准 (批号: YX2022095),患者均签署了知情同意书。

1.2 化疗方案 患者均采用国产利妥昔单抗 (HLX01) 为基础的化疗方案,其中 R-CHOP 方案 9 例,R-miniCHOP 方案 1 例,R-CDOP (汉利康、环磷酰胺、长春碱类、多柔比星脂质体及糖皮质激素) 方案 3

例,R-CHOPE (R-CHOP+依托泊苷) 方案 1 例。国产利妥昔单抗剂量为 375 mg/m²,在化疗的首日使用;CHOP 及 miniCHOP 按照标准方案应用,依托泊苷 75~100 mg/m²,多柔比星脂质体 20~25 mg/m²,静脉注射,在化疗的第 2 或第 3 天开始使用。每 3~4 周为 1 个化疗周期。国产利妥昔单抗在输注前常规给予糖皮质激素和/或抗组胺药物预防其急性输液反应。

1.3 临床疗效评估 化疗 3~4 个周期后进行临床疗效评估,疗效评估标准参照参考文献^[4],包括完全缓解 (CR): 所有病灶证据均消失;部分缓解 (PR): 可测量病灶缩小,无新病灶;疾病稳定 (SD): 未达到 CR、PR;复发或疾病进展 (PD): 任何新增加的病灶或原病灶直径增大 $\geq 50\%$;总体反应率 (ORR) = CR 率 + PR 率。

1.4 不良反应评估 参照 2017 年 11 月份美国国立癌症研究所常用不良事件术语标准 (NCI CTCAE) 5.0 版,在每个化疗周期均进行不良事件的评估和分级。主要观察输注相关不良事件、血液学毒性、心脏毒性及胃肠道不良反应。同时,检测化疗前、化疗 3~4 个周期后患者外周血免疫球蛋白 G (IgG) 变化和 CD20⁺ B 淋巴细胞百分比。

1.5 统计学方法 应用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计数资料采用例 (%) 表示;不符合正态分布的计量资料采用中位数表示,同一患者治疗前后比较采用配对样本非参数检验 (Wilcoxon 符号秩检验)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 14 例患者中,男性 8 例,女性 6 例;年龄 15~80 岁,中位年龄 56.5 岁;Ann Arbor 分期: I~II 期 5 例,III~IV 期 9 例;危险度分层: 高危 3 例,高中危 4 例,低中危 2 例,低危 5 例。见表 1。

2.2 临床疗效 所有患者均接受 3~8 个疗程的化疗,

中位化疗周期为6个疗程。疗效评估选在第3或4个化疗周期后进行,7例患者达到CR(50.0%),6例患者达到PR(42.9%),ORR为92.9%。见表2。

2.3 安全性评估 所有患者在治疗过程中均未出现急性输液反应、胃肠道不良反应,仅1例患者首次治疗期间出现一过性房性早搏,1例出现转氨酶升高;有10例患者在第3或4个化疗周期出现血液学毒性即骨髓抑制,其中2例为4级骨髓抑制,经积极对症治疗均获得逆转缓解。此外,有9例患者进行了外周血CD20⁺B淋巴细胞百分比的测定,结果显示,9例患者在化疗前后外周血CD20⁺B淋巴细胞中位数分别为11.6%和0.0%,差异有统计学意义($Z=2.666, P=0.008$)。11例患者在化疗前后外周血IgG水平中位数分别为10.35 g/L和8.56 g/L,差异有统计学意义($Z=2.312, P=0.021$)。见表2。

表1 14例初诊DLBCL患者一般临床资料

Tab. 1 General clinical data of 14 newly diagnosed DLBCL patients

序号	性别	年龄	分期	预后分层	主要化疗方案
1	男	36岁	I E期	低危	R-CDOP
2	男	77岁	II期	低中危	R-CHOP
3	男	47岁	IV期	高中危	R-CHOP
4	男	51岁	IV期	低中危	R-CHOPE
5	女	56岁	IV期	高中危	R-CDOP
6	男	46岁	I E期	低危	R-CHOP
7	男	67岁	IV期	高中危	R-CHOP
8	女	66岁	IV期	高危	R-CHOP
9	女	80岁	III期	高危	R-miniCHOP
10	女	24岁	IV期	低危	R-CDOP
11	女	76岁	IV期	高危	RCHOP
12	男	57岁	I期	低危	RCHOP
13	女	58岁	IV期	高中危	RCHOP
14	男	15岁	II期	低危	RCHOP

表2 14例患者化疗安全性评估

Tab. 2 Safety evaluation of 14 patients after chemotherapy

序号	疗效	血液学毒性	CD20 ⁺ B(%)		IgG(g/L)	
			治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
1	CR	0级	10.0	0.0	10.14	7.73
2	PR	0级	—	—	16.85	6.88
3	CR	4级	—	—	10.21	8.92
4	CR	0级	—	—	10.98	8.56
5	CR	2级	14.9	0.0	10.35	8.84
6	CR	2级	19.0	0.1	14.52	13.53
7	CR	1级	—	—	—	—
8	PR	4级	3.3	0.0	—	—
9	PR	2级	17.8	0.1	13.44	9.76
10	PR	2级	10.8	0.0	9.29	10.27
11	PR	3级	18.8	0.0	5.54	6.85
12	PD	2级	11.6	0.0	11.65	8.18
13	PR	0级	5.0	0.0	2.56	2.19
14	CR	2级	—	—	—	—

3 讨论

DLBCL是成人淋巴瘤的常见类型,其诊断中位年龄为60岁,其治疗以化疗为主,既往的化疗方案首选CHOP方案。原研利妥昔单抗为抗CD20单抗,可以靶向结合淋巴瘤细胞上的CD20抗原,启动介导肿瘤细胞溶解的免疫反应,其联合CHOP方案组成的R-CHOP方案是DLBCL的首选方案^[2,6]。研究表明,以原研利妥昔单抗为基础的联合化疗可有效提高DLBCL患者的缓解率及长期生存率,60%以上的患者经R-CHOP方案化疗能达到疾病的治愈,且不明显增加不良反应^[2]。研究报道6个疗程原研利妥昔单抗联合CHOP方案在DLBCL中的ORR为92.8%,CR率为52.1%^[7]。然而,由于原研利妥昔单抗价格高昂,限制了其在国内的使用。

2019年初,国家药品监督管理局批准国内首个生物类似药汉利康用于NHL的治疗。由于上市时间较短,目前关于其临床国产利妥昔单抗的疗效及安全性报道极少。本研究结果显示患者使用3~4个周期以国产利妥昔单抗为基础的联合化疗的CR率为50%,ORR为92.9%,其临床疗效与原研利妥昔单抗为基础的化疗方案相当^[7-9]。

由于是人-鼠嵌合型单克隆抗体,原研利妥昔单抗在输注过程中可能会出现畏寒、寒战、发热、喉头痉挛、喉头水肿、支气管痉挛,甚至过敏性休克等输注相关不良事件^[9-10],原研利妥昔单抗输注相关不良事件发生率约5%左右,若在输注前给予抗组胺药物、解热镇痛药或糖皮质激素等药物可以有效预防输注相关不良事件^[11]。本研究患者使用国产利妥昔单抗前均给予异丙嗪及地塞米松,所有患者在用药过程中及用药后均未观察到上述急性输液反应。原研利妥昔单抗为基础的R-CHOP或R-CHOP方案在治疗期间其他常见不良反应主要有心脏毒性、胃肠道不良反应及血液学毒性。本研究在第3或4个周期化疗期间仅1例患者在首次输注时出现一过性房性早搏;血液学毒性发生率为71.4%,主要为血小板及中性粒细胞减少,其中4级血液学毒性发生率较低,仅14.3%,且经过积极的对症治疗均获得逆转缓解;仅1例出现转氨酶升高,对症处理后好转,所有患者均未出现恶心、呕吐、腹痛、消化道出血等胃肠道不良反应。由此可见,以国产利妥昔单抗为基础的联合化疗在初诊DLBCL患者治疗中的安全性良好。

本研究中观察到初诊DLBCL患者在化疗3~4个周期后外周血B淋巴细胞显著低于化疗前,与原

研利妥昔单抗研究结果类似^[12]。然而,原研利妥昔单抗对患者血清免疫球蛋白 IgG 的影响,各研究中心报道不一^[12-13]。部分研究认为原研利妥昔单抗治疗后多数患者血清 IgG 水平仍处于正常范围^[13],亦有研究发现治疗后患者外周血 IgG 水平显著降低^[12]。本研究中,13 例使用国产利妥昔单抗的患者中仅 4 例化疗 3~4 个周期后外周血 IgG 水平低于正常范围,但与化疗前相比,9 例外周血 IgG 水平有下降。初诊 DLBCL 患者治疗后外周血 CD20⁺B 淋巴细胞及 IgG 水平的下降,也从另一个角度反映了国产利妥昔单抗的靶向治疗作用。

综上所述,以国产利妥昔单抗为基础的联合化疗方案在初诊 DLBCL 患者中近期疗效较好、安全性良好,且较原研利妥昔单抗更加经济实惠。但国产利妥昔单抗上市时间较短,其长期疗效及安全性需要更多的病例累积和更长时间的随访观察加以验证。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Sehn LH, Salles G. Diffuse large B-cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(9): 842-858.
- [3] Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma; a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(5): 379-391.
- [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.
Hematology branch of Chinese Medical Association, Lymphoma Professional Committee of China Anti Cancer Association. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of diffuse large B cell lymphoma (2013) [J]. *Chin J Hematol*, 2013, 34(9): 816-819.
- [5] Coiffier B, Thieblemont C, van den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2040-2045.
- [6] Pérez-Callejo D, González-Rincón J, Sánchez A, et al. Action and resistance of monoclonal CD20 antibodies therapy in B-cell Non-Hodgkin Lymphomas [J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(8): 680-689.
- [7] Shi YK, Song YP, 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.
- [8] 陶千山, 董毅, 张青, 等. R-CHOP 序贯 H-CHOP 治疗弥漫大 B 细胞淋巴瘤的研究 [J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22(4): 355-357.
Tao QS, Dong Y, Zhang Q, et al. Real-world study of R-CHOP followed by H-CHOP in the treatment of newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma [J]. *Chin J Heal Care Med*, 2020, 22(4): 355-357.
- [9] 刘飞飞, 刘阳, 王彦, 等. 中国弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者行 R-CHOP 化疗方案和 CHOP 化疗疗效和安全性比较的 Meta 分析 [J]. *海峡药学*, 2018, 30(4): 90-93.
Liu FF, Liu Y, Wang Y, et al. The analysis the efficacy and safety of R-CHOP regimen and CHOP chemotherapy in the treatment of diffuse large B-cell lymphoma for Chinese patients: a meta-analysis [J]. *Strait Pharm J*, 2018, 30(4): 90-93.
- [10] 张春燕, 邢丽秋, 钟蕾, 等. 2003—2019 年北京市利妥昔单抗不良反应报告分析 [J]. *中国新药杂志*, 2020, 29(18): 2157-2160.
Zhang CY, Xing LQ, Zhong L, et al. Analysis of rituximab-induced adverse drug reactions during 2003—2019 in Beijing [J]. *Chin J New Drugs*, 2020, 29(18): 2157-2160.
- [11] 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.
Lymphoma Committee of China Geriatric Health Association, Hematology Branch of Chinese Medical Association. Chinese expert consensus on rapid infusion of rituximab (2020 version) [J]. *J Leuk Lymphoma*, 2021, 30(1): 1-4.
- [12] 许旋旋, 吴凡, 张家奎, 等. 利妥昔单抗对 B 细胞非霍奇金淋巴瘤患者体液免疫的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2019, 29(9): 27-33.
Xu XX, Wu F, Zhang JK, et al. Effect of Rituximab on humoral immunity in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma [J]. *China J Mod Med*, 2019, 29(9): 27-33.
- [13] Koo S, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating monoclonal antibodies used in the treatment of hematologic malignancy [J]. *J Natl Compr Cancer Netw*, 2008, 6(2): 202-213.

收稿日期: 2022-04-21 编辑: 王娜娜