



利妥昔单抗治疗 B细胞淋巴瘤现状

作者

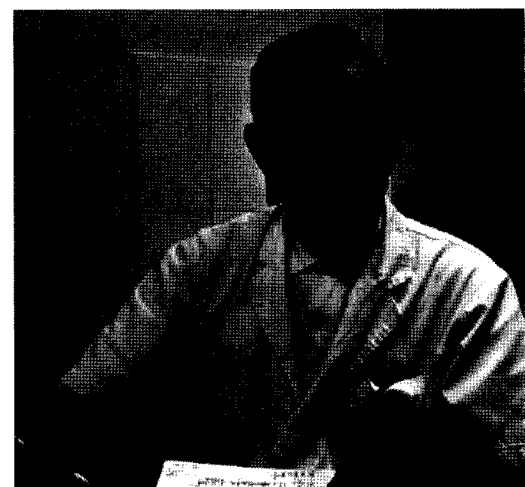
北京大学临床肿瘤学院北京肿瘤医院 肿瘤内科 勇威本

摘要

抗CD20单抗利妥昔单抗(rituximab)是治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的单克隆抗体药物。文章介绍利妥昔单抗单药治疗、联合其他化疗药物治疗以及靶向放射免疫治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤的疗效,研究提示,利妥昔单抗与其他化疗药物联合应用治疗B-NHL具有增效或协同作用,可显著提高疗效,延长缓解期。

关键词

利妥昔单抗; B细胞非霍奇金淋巴瘤; 化疗



作者简介

勇威本: 内科肿瘤学教授、主任医师、博士生导师。近40余年从事肿瘤化学治疗,重点从事恶性淋巴瘤临床研究。现任北京医学会肿瘤学会名誉主任委员,北京抗癌协会理事,北京肿瘤医院学术委员会委员。

抗 CD20单抗利妥昔单抗(rituximab)是美国FDA批准的第一个用于治疗B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)的单克隆抗体药物。抗原CD20是37kd跨膜磷蛋白,其功能与细胞周期进展及细胞生长分化有关。正常淋巴细胞自前体B淋巴细胞至活化B淋巴细胞阶段表达抗原CD20,浆细胞、干细胞和其他谱系细胞均不表达此抗原。约90%非霍奇金淋巴瘤(NHL)来源于B淋巴细胞,90%以上B-NHL表达抗原CD20。抗原CD20不易发生脱落、修饰和内化^[1],因此一直是极受重视的B-NHL的治疗靶点。利妥昔单抗是人/鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体,为人IgG1 κ 抗体。通过抗体依赖细胞毒作用、补体依赖细胞毒作用以及促进细胞凋亡等机制发挥治疗作用。近10年来临床应用日益增多,并取得了明确疗效。

[中图分类号] R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-9188(2007)05-

274-04

利妥昔单抗单药治疗

利妥昔单抗单药治疗惰性B-NHL总有效率(OR)为50%~73%,完全缓解率(CR)为6%~37%。中位缓解时间约为1年^[1,2],治疗慢性B淋巴细胞白血病/弥漫性小B细胞淋巴瘤的OR为13%,CR为0^[1];治疗滤泡性淋巴瘤(FL)OR为60%~73%,CR为6.0%~26%,治疗至疾病进展中位时间为13月^[1,3];治疗结外边缘带黏膜相关淋巴组织淋巴瘤34例,OR为73.5%,CR为44.1%^[4],治疗至疾病进展中位时间为14.2月。套细胞淋巴瘤OR为27%~30%,CR为2.0%~8.3%^[5,6]。Gheilmini等报道^[7]初治、难治和复发FL患者202例,全部接受标准的利妥昔单抗(375mg/m²,每周1次,共4周)治疗。可作有效性评价的185例患者中初治患者占67%。151例治疗有效或稳定的患者随机分为利妥昔单抗延长治疗组(利妥昔单抗375mg/m²,每2月1次,共4次)和对照组。所有患者随诊35个月,两组患者无病生存中位时间分别为23.2和11.8月($P=0.02$)。研究提示,延长利妥昔单抗治疗可明显延长患者的无病生存时间。

Coiffier等报道^[8]利妥昔单抗治疗复发和难治性侵袭性B细胞淋巴瘤30例,OR为37%,CR为9%。

以上临床研究提示,利妥昔单抗单药治疗B-NHL虽然有效,但缓解率较低,尤其是慢性B淋巴细胞白血病/弥漫性小B细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤,疗效并不令人满意。进一步研究评价了利妥昔单抗联合化疗治疗B-NHL的疗效。

利妥昔单抗联合化疗

» 用于惰性B-NHL治疗

Czuczman等报道^[9]初治和复发惰性淋巴瘤38例,接受利妥昔单抗联合CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)方案即R-CHOP方案,治疗6个周期,随访观察9年,结果OR达100%,确定和不确定完全缓解(CR+CR_u)率为87%。至疾病进展中位时间为82个月。Czuczman等报道^[10]利妥昔单抗联合氟达拉

滨(一日25mg/m²,治疗5天)28天为一周期,共6个周期,初治和复发性惰性B-NHL患者40例,OR为90%,CR为80%。中位随诊时间为44个月,尚未到达缓解中位时间。 $t(14;18)$ 染色体易位阳性的16例患者中,14例(88%)治疗后转化为阴性,并随访4年之久均持续保持阴性。Hiddemann等报道^[11]CHOP方案(205例)与R-CHOP(223例)治疗晚期FL的随机比较研究,结果显示,两组OR分别为90%和96%($P=0.011$),CHOP方案组至治疗失败中位时间为31个月,R-CHOP组尚未达到治疗失败时间($P<0.0001$)。Marcus等报道^[12]晚期滤泡性淋巴瘤患者321例,随机分为CVP组(159例)和R-CVP组(162例),结果OR分别为57%和81%($P<0.0001$),从治疗开始到治疗失败的中位时间分别为7和27月($P<0.0001$)。Forstpointner等报道^[13]难治和复发性滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤患者,随机分别单独接受FCM(氟达拉滨25mg/m²第1~3天给药,环磷酰胺200mg/m²,第1~3天给药,米托蒽醌8mg/m²第1天给药)和FCM联合利妥昔单抗(R-FCM)治疗,其中FCM组30例,R-FCM组35例,治疗有效率分别为70%和94%($P=0.011$);CR为23%和40%,FL患者疾病无进展生存中位时间FCM组为21个月,R-FCM组尚未达疾病进展时间($P=0.0139$)。2年总生存率(OS)分别为70%和90%($P=0.0943$),说明R-FCM方案明显延长难治和复发性滤泡性淋巴瘤患者的疾病无进展生存中位时间,但2年OS无明显差异。该研究中套细胞淋巴瘤患者48例随机分入FCM组和R-FCM组各24例,两组OR分别为46%和58%($P=0.282$),CR分别为0和29%,疾病无进展生存中位时间分别为4和8个月($P=0.3887$),前者生存中位时间为11个月,后者尚未达到疾病进展时间($P=0.0042$)。Lenz等报道^[14]晚期套细胞淋巴瘤122例随机分为CHOP组和R-CHOP组,治疗后OR分别为75%和94%($P=0.0054$),CR分别为7%和34%($P=0.00024$),从开始治疗至治疗失败的中位时间分别为14和21月($P=0.0131$),差异显著。以上结果提示,利妥昔单抗联合化疗治疗晚期惰性B-NHL具有增效或协同作用,可提高治疗的有效率,延长缓解期。

用于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)治疗

Vose等报道^[15] II期研究应用利妥昔单抗加CHOP方案化疗持续治疗6个周期, 33例初治患者参与该研究。结果OR为94%, CR为61%。Coiffier等报道^[16] GELA研究, 399例初治患者随机分为R-CHOP组(197例)和标准CHOP组(202例), 结果两组CR分别为76%和63% ($P=0.005$), 2年OS率分别为70%和57% ($P=0.007$), R-CHOP组均显著高于CHOP组。Feugier等进一步报道^[17] 上述GELA研究的长期观察结果, 5年无病存活率(EFSR)R-CHOP组为47%, 显著高于CHOP组的29% ($P=0.00002$), 5年总生存率R-CHOP组为58%, 也显著高于CHOP组的45% ($P=0.0073$)。全组399例患者在治疗过程中有202例出现复发或疾病进展, 其中CHOP组125例, R-CHOP组77例。复发或疾病进展病例再给予挽救化疗, 随机分为加利妥昔单抗组和不加利妥昔单抗组。CHOP组复发或进展病例加利妥昔单抗组的5年OS(58%)高于不加利妥昔单抗组(24%, $P=0.00067$); R-CHOP组复发或进展病例接受加利妥昔单抗组与不加利妥昔单抗组5年OS分别为31%和26%, 两者无显著差异 ($P=0.83$)。提示CHOP方案化疗后复发再给予挽救化疗加利妥昔单抗可改善疗效; 但R-CHOP方案化疗后复发病例再给予挽救化疗加利妥昔单抗疗效无改善^[17]。

Mounier等^[18]进一步分析了GELA研究中BCL-2蛋白表达对利妥昔单抗疗效的影响。上述399例分别随机接受8个周期的CHOP或R-CHOP方案治疗。其中292例进行了BCL-2蛋白表达检测, 193例(占66%)为BCL-2(+), 99例(占34%)为BCL-2(-)。随访中位时间2年, BCL-2(+)组中的CHOP组和R-CHOP组的CR率分别为60%和78% ($P=0.01$), OS率为48%和67% ($P=0.004$), EFS为32%和58% ($P<0.001$)。BCL-2(-)组中的CHOP组和R-CHOP组的CR率分别为73%和76% ($P=0.7$), OS率分别为67%和72% ($P=0.6$), 长期无病生存率(EFS)分别为40%和60% ($P=0.13$)。提示R-CHOP方案可显著提高BCL-2(+)患者疗效, 但对BCL-2(-)患者疗效不显著^[18]。

CHOP方案作为治疗DLBCL的金标准已有30年, 上述结果证明R-CHOP方案治疗DLBCL疗效较CHOP方案明显提高, 尤适宜于老年患者^[15-17]。

抗CD20单抗的靶向放射免疫治疗

鉴于B-NHL既具有高放射敏感性又具有B细胞表面抗原CD20, 抗CD20单抗放射免疫治疗有望成为B细胞淋巴瘤的有效治疗方法。美国FDA已批准⁹⁰Y-ibritumomabl和¹³¹I-tositumomab用于临床。⁹⁰Y-ibritumomabl(替伊莫单抗)是⁹⁰Y和抗体ibritumomabl的交联药物, ibritumomabl是鼠IgG1 κ 单抗, 靶向CD20。¹³¹I-tositumomab是¹³¹I和抗体tositumomab的交联药物, tositumomab是鼠IgG2a单抗, 能特异性与抗原CD20结合。近8~9年来这两种药临床主要应用于治疗复发和难治性惰性淋巴瘤特别是滤泡性淋巴瘤^[19-23]。治疗有效率达57%~80%, CR+CR_u为15%~44%, 疾病无进展生存中位时间为8.4~11.6月, 至治疗失败的中位时间为11.2~12.9月。一线治疗有效率为90%~95%, CR+CR_u为67%~74%^[24,25]。Connors等^[26]报道应用¹³¹I-tositumomab作为一线治疗Ⅲ、Ⅳ期滤泡性淋巴瘤76例, CR为75%, PR为20%, 5年疾病无进展生存率(PFS)为59%, 5年OS为89%。近临床床研究CD20单抗放射免疫治疗用作复发和难治性FL的非骨髓清除性挽救治疗, 有效率达57%~84%, CR+CR_u为15%~44%, 疾病无进展生存中位时间为8.7~11.6个月。Gopal等^[27]报道应用¹³¹I-tositumomab联合自体造血干细胞移植的骨髓清除性治疗, 有效率达93%, CR+CR_u为85%, 5年PFS为48%。OS为67%。放射免疫治疗的近期不良反应主要包括即刻输注反应、流感样反应和中度骨髓抑制, 骨髓抑制低谷出现在用药后第4~6周, 第8~9周恢复; 远期并发症可有第二肿瘤——骨髓增生不良综合征和急性髓性白血病等, 治疗7~8年的发生率为0~8.5%^[18-25]。放射免疫治疗目前尚处于临床研究阶段, 有待于与传统的化疗等进行前瞻性随机比较研究。

综上所述,利妥昔单抗与其他化疗药物联合应用治疗惰性B-NHL具有增效或协同作用,可显著提高效率和延长缓解期,但是否提高长期生存率尚不能确定。CHOP作为金标准方案治疗侵袭性淋巴瘤已30年,R-CHOP方案是改进CHOP方案提高DLBCL疗效的成功范例,且毒性反应无明显增加,适合老年患者。抗CD20单抗为B-NHL的靶向治疗翻开了新的一页,临床应用日益增多,但约50%以上B-NHL患者对CD20单抗无明显疗效。研究其耐药机制、探讨提高疗效的方法,特别是合理的应用CD20单抗,已成为实验研究和临床研究的新课题。应当说明迄今非霍奇金淋巴瘤包括B细胞淋巴瘤化学治疗仍然是治愈性主体治疗,CD20单抗可作为辅助治疗提高B细胞淋巴瘤的疗效。

参考文献

- McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, *et al.* Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma. *J Clin Oncol*, 1998,16(8): 2825-2833
- Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA 3rd, *et al.* Rituximab as firstline and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkins lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002,20(20):4261-4267
- Colombat P, Salles G, Brousse N, *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden. *Blood*, 2001,97(1):101-106
- Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, *et al.* Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*, 2003, 102(8): 2741-2745
- Ghielmini M, Schmitz SF, Cogliatti S, *et al.* Effect of single-agent rituximab given at the standard schedule or as prolonged treatment in patients with mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005,23(4):705-711
- Foran JM, Rohatiner AZ, Cunningham D, *et al.* European Phase II Study of Rituximab (Chimeric Anti-CD20 Monoclonal Antibody) for Patients With Newly Diagnosed Mantle-Cell Lymphoma and Previously Treated Mantle-Cell Lymphoma, Immunocytoma, and Small B-Cell Lymphocytic Lymphoma. *J Clin Oncol*, 2000,18(2):317-324
- Gheilmini M, Schmitz SF, Cogliatti SB, *et al.* Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly x 4 schedule. *Blood*, 2004,103(12):4416-4423
- Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma. *Blood*, 1998,92(6):1927-1932
- Czuczman MS, Weaver R, Alkuzweny B, *et al.* Prolonged clinical and molecular remission in patients with low-grade or follicular non-Hodgkin's lymphoma treated with rituximab plus CHOP chemotherapy: 9-year follow-up. *J Clin Oncol*, 2004,22(23):4711-4716
- Czuczman MS, Koryzna A, Mohr A, *et al.* Rituximab in combination with fludarabine chemotherapy in low-grade or follicular lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(4):694-704
- 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. *Blood*, 2005,106(12):3725-3732
- Marcus R, Imrie K, Belch A, *et al.* CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood*, 2005,105(4):1417-1423
- Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, *et al.* The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas. *Blood*, 2004,104(10):3064-3071
- Lenz G, Dreyling M, Hoster E, *et al.* Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005, 23(9): 1984-1992
- Vose JM, Link BK, Grossbard ML, *et al.* Phase II study of rituximab in combination with CHOP chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2001,19(14): 389-397
- Coiffier B, Lepage e, Briere J, *et al.* CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, 2002,346(4):235-242
- Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, *et al.* Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, 2005,23(18):4117-4126
- Mounier N, Briere L, Gisselbrecht C, *et al.* Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes BCL-2--associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). *Blood*, 2003, 101(11):4279-4284
- Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas. *Curr Drug Targets*, 2006,7(10):293-300
- Witzig TE, White CA, Wiseman GA, *et al.* Phase I/II trial of IDEC-Y2B8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 1999,17:3793-3803
- Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, *et al.* Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002,20(15):3262-3269
- Witzig TE, Gordon LI, Cabanillas F, *et al.* Randomized controlled trial of yttrium-90-labeled ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy versus rituximab immunotherapy for patients with relapsed or refractory low-grade, follicular, or transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2002,20(10): 2453-2463
- Wiseman GA, Gordon LI, Multani PS, *et al.* Ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma and mild thrombocytopenia. *Blood*, 2002,99(12):4336-4342
- Davies AJ, Rohatiner AZ, Howell S, *et al.* Tositumomab and iodine I 131 tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 2004,22(8):1469-1479
- Kaminski M S, Tuck M, Estes J, *et al.* ¹³¹I-Tositumomab Therapy as Initial Treatment for Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*, 2005,352(5):441-449
- Connors JM. Radioimmunotherapy--hot new treatment for lymphoma. *N Engl J Med*, 2005,352(5):496-498
- Gopal AK, Gooley TA, Maloney DG, *et al.* High-dose radioimmunotherapy versus conventional high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2003, 102(7):2351-2357

[收稿日期: 2006-10-13]