

利妥昔单抗联合氨甲蝶呤治疗非霍奇金淋巴瘤的临床研究

安世兴

(湖北省老河口市第一医院肿瘤科 441800)

摘要:目的 探讨利妥昔单抗联合氨甲蝶呤治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的临床疗效。方法 收集 2010 年 1 月至 2014 年 1 月该院收治的 B 细胞型 NHL 患者 71 例作为研究对象,根据治疗方式不同分为试验组 36 例和对照组 35 例。对照组患者使用 CHOP 方案(第 1 天静脉注射 750 mg/m² 环磷酰胺+第 1 天静脉注射 50 mg/m² 表柔比星+第 1 天静脉注射 1.4 mg/m² 长春新碱+第 1~5 天口服 100 mg/d 泼尼松),此外每次 CHOP 方案治疗前 1 d 静脉注射利妥昔单抗注射液 375 mg/m²。试验组患者在对照组 CHOP 方案结合利妥昔单抗治疗的基础上,联合静脉输入氨甲蝶呤 2 g/m²。氨甲蝶呤对两组患者均治疗 3 周为 1 个周期,共治疗 5 个周期。治疗后评估分析两组患者治疗有效率、药物不良反应率,同时对两组患者进行 3 年随访。结果 治疗结束试验组患者客观缓解率(83.3%)高于对照组(60.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$),试验组患者第 1、2、3 年生存率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者肾功能损害,白细胞及中性粒细胞、血红蛋白、血小板下降,脱发、乏力等发生例数比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但试验组患者消化道反应、黏膜感染、肝功能损坏、皮疹例数明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中试验组仅有 1 例患者因黏膜感染合并 IV 度骨髓抑制最后死亡,两组发生其他不良反应的患者均在化疗结束予以相应处理后,于下 1 个周期化疗前指标转归正常。结论 在使用 CHOP 方案的基础上,利妥昔单抗联合氨甲蝶呤治疗 NHL 的疗效较利妥昔单抗好,虽增加了消化道反应、黏膜感染、肝功能损坏、皮疹的发生率,但绝大部分患者发生的不良反应予以相应处理后指标转归正常,临床上可根据患者耐受情况区别使用。

关键词:利妥昔单抗; 氨甲蝶呤; 非霍奇金淋巴瘤**中图分类号:**R733.4**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)12-1850-03

非霍奇金淋巴瘤(NHL)是一种具有很强异质性的恶性肿瘤,其病变主要发生在淋巴结、脾脏、胸腺等淋巴器官,也可能发生在淋巴结外的其他器官或组织中,其中 B 细胞型 NHL(DLBCL)在临床上占绝大多数,且发病率呈不断上升趋势^[1-3]。临床上 CHOP(环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松)方案一直是治疗 NHL 的标准方案,疗效较其他联合方案明显,但也存在一些缺陷和诸多不良反应^[4-5]。临床上为改善疗效和患者生存状况已进行了诸多尝试,如 CHOP 方案联合利妥昔单抗等,且取得较好疗效^[3-8]。但是任何一种治疗方法或多或少都可能存在一定的局限性,临床上针对 NHL 患者还需进一步探讨更为合适、有效的治疗方法,以进一步改善患者生存质量,为临床 NHL 的治疗提供更多的参考依据。鉴于此,本研究探讨利妥昔单抗联合氨甲蝶呤用于治疗 DLBCL 的疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 1 月至 2014 年 1 月本院收治的 DLBCL 患者 71 例作为研究对象,根据治疗方式不同分为试验组和对照组,对照组 35 例,其中男 19 例,女 16 例;年龄 39~60 岁,平均(39.3±10.7)岁;第 2 次复发 13 例,其余均为第 1 次发病的 DLBCL 患者。试验组 36 例,其中男 20 例,女 16 例;年龄 40~60 岁,平均(40.1±10.5)岁;第 2 次复发 12 例,其余均为第 1 次发病的 DLBCL 患者。两组患者的年

龄、性别、病况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获得本院伦理委员会批准,且所有患者(或患者家属)均签署自愿参与本研究的书面知情同意书。

1.2 纳入标准 均经病理检查确诊为 DLBCL 患者;入院时 Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)大于 70 分者;心电图及肝、肾功能检查均未见明显异常者;无合并其他恶性肿瘤者;3 个月内未接受过利妥昔单抗、氨甲蝶呤或 CHOP 方案抗肿瘤治疗者;无其他如造血功能低下、全身衰竭等化疗禁忌证者。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 对照组患者使用 CHOP 方案(第 1 天静脉注射 750 mg/m² 环磷酰胺+第 1 天静脉注射 50 mg/m² 表柔比星+第 1 天静脉注射 1.4 mg/m² 长春新碱+第 1~5 天口服 100 mg/d 泼尼松),此外,每次 CHOP 方案治疗前 1 d 静脉注射利妥昔单抗注射液 375 mg/m²,3 周为 1 个治疗周期,CHOP 方案持续治疗 5 个周期;治疗过程中及治疗后对患者生命体征、不良反应予以密切监测,定期进行肝肾功能、心电图、血常规、尿常规、体格检查,必要时进行 X 线片、B 超或 CT 检查。试验组患者予以同上的 CHOP 方案辅以利妥昔单抗静脉注射,并联合氨甲蝶呤治疗,每 3 周重复用药 1 次。用药方式:患者肝肾功能、血常规、心电图等检查指标均正常时,第 8 天予以静脉输入 2 g/m² 氨甲蝶呤,持续滴注 6~12 h,滴注时给予 5%碳

酸氢钠预碱化、水化等支持治疗,同时建议并鼓励患者多喝水,氨甲蝶呤滴注 12 h 后给予四氢叶酸(CF)预防黏膜反应(CF 剂量 12 毫克/次,每 6 小时 1 次,共 12 次)。

1.3.2 疗效评估 治疗周期结束后对所有患者进行疗效评估,根据 1999 年由专门从事 NHL 患者评估和治疗的临床医生、放射学、病理学专家组成的国际工作组制订的恶性淋巴瘤疗效评价标准:完全缓解(CR)为治疗前出现的所有可测量的临床病灶完全消失,治疗后 CT 提示所有淋巴结肿块缩小至正常大小,其最大直径 ≤ 1.5 cm,重复骨髓活检时已消除、可触及的淋巴结细针穿刺阴性;部分缓解(PR)为治疗前所有可测量病灶在治疗后至少缩小 50%,无其他淋巴结增大或新病灶出现;疾病稳定(SD)为治疗前发现的病灶在治疗后缩小不足 50%或增大不足 25%(即未达到 CR 或 PR 标准);疾病进展(PD)为治疗前发现的所有病灶增大 25%以上,或出现新病灶。以 CR+PR 计为客观缓解率。治疗后对两组患者进行 3 年随访。

1.3.3 不良反应评估 治疗后根据 NCI-CTC4.0 版毒性评价标准评价所有患者不良反应情况。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS18.0 对相关数据进行统计分析,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 1。试验组患者治疗后 CR 27 例(75.0%),明显多于对照组的 18 例(51.4%),差异有统计学意义($P < 0.05$),且试验组客观缓解率(83.3%)高于对照组(60.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	客观缓解
对照组	35	18(51.4)	3(8.6)	9(25.7)	5(14.3)	21(60.0)
试验组	36	27(75.0)	3(8.3)	4(11.1)	2(5.6)	30(83.3)
χ^2		4.25	0.00	2.53	1.51	4.78
P		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.2 两组患者治疗后不良反应比较 见表 2。(1)治疗后试验组患者出现消化道反应、黏膜感染、肝功能损害、皮疹例数明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);(2)两组患者在其他不良反应(如肾功能损害、白细胞及中性粒细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、脱发、乏力)发生例数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);(3)试验组仅有 1 例患者因黏膜感染合并 IV 度骨髓抑制最后死亡,两组患者其他不良反应均在化疗结束予以相应处理后,下 1 个周期化疗前转归正常。

表 2 两组患者治疗后不良反应比较[n(%)]

组别	n	消化道反应				黏膜感染				肝功能损害			肾功能损害
		I	II	III~IV	合计	I	II	III~IV	合计	I	II	合计	
对照组	35	5(14.3)	4(11.4)	0(0.0)	9(25.7)	4(11.4)	3(8.6)	0(0.0)	7(20.0)	3(8.6)	1(2.9)	4(11.4)	0(0.0)
试验组	36	14(38.9)	6(16.7)	1(2.8)	21(58.3)	11(30.6)	2(5.6)	2(5.6)	15(41.7)	10(27.8)	3(8.3)	13(36.1)	3(8.3)
χ^2		—	—	—	7.74	—	—	—	3.90	—	—	5.94	3.05
P		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

组别	n	白细胞及中性粒细胞下降				血红蛋白下降				血小板下降	皮疹	脱发	乏力
		I	II	III~IV	合计	I	II	III~IV	合计				
对照组	35	11(31.4)	5(14.3)	3(8.6)	19(54.3)	7(20.0)	2(5.7)	0(0.0)	9(25.7)	6(17.1)	0(0.0)	19(54.3)	28(80.0)
试验组	36	12(33.3)	3(8.3)	5(13.9)	20(55.6)	8(22.2)	3(8.3)	1(2.8)	12(33.3)	7(19.4)	6(16.7)	22(61.1)	30(83.3)
χ^2		—	—	—	0.01	—	—	—	0.49	0.06	6.37	0.34	0.13
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:—表示无数据

表 3 两组患者随访 3 年生存结果比较[n(%)]

组别	n	第 1 年	第 2 年	第 3 年
对照组	35	23(65.7)	18(51.4)	13(37.1)
试验组	36	31(86.1)	27(75.0)	22(61.1)
χ^2		4.05	4.25	4.08
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者随访 3 年生存结果比较 见表 3。试验组第 1、2、3 年生存率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。在随访期间,试验组 36 例 DLBCL 患者死亡 14 例,1 例死于用药后黏膜感染合并 IV 度骨髓抑制,其他 13 例死于 DLBCL 复发;对照

组 35 例 DLBCL 患者死亡 22 例,2 例死于 DLBCL 合并其他疾病,20 例死于 DLBCL 复发。

3 讨论

NHL 是一组淋巴造血系统恶性肿瘤的总称,不同病理类型、受侵袭的部位和范围存在很大差异,NHL 基本属于全身性疾病,病因复杂,且临床上多以 DLBCL 为主^[9]。NHL 不同年龄段患者呈逐年增多趋势,且属增长速度最快的癌症,作为 NHL 一线治疗方法的 CHOP 方案,患者完全缓解率尚存在一定缺陷^[8,10-12]。并且临床上 NHL 患者经初治后存在复发的风险,因而探索更为有效的复治方法是医学工作者

面临的主要问题^[13]。

氨甲蝶呤属抗叶酸代谢类抗肿瘤药物,临床上氨甲蝶呤剂量增加至1~5 mg/m²时药物可穿过各种生理屏障,达到消灭传统剂量下耐药肿瘤细胞的目的。本研究通过利妥昔单抗联合大剂量氨甲蝶呤用于DLBCL患者的治疗,5个治疗周期结束后发现,试验组CR例数明显多于对照组,且客观缓解率(83.3%)亦高于对照组(60.0%),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。此外,后续随访结果表明,试验组第1、2、3年生存率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),表明在CHOP化疗方案的基础上,大剂量氨甲蝶呤联合利妥昔单抗治疗DLBCL的疗效优于单一利妥昔单抗联合CHOP方案,与文献[14-15]相关研究结果基本相似。本研究还发现,氨甲蝶呤虽在单一CHOP化疗方案的基础上改善了疗效,但是试验组患者出现消化道反应、黏膜感染、肝功能损害、皮疹的例数明显多于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这可能是因为试验组患者选用的药物氨甲蝶呤在抑制癌细胞的同时也干扰了正常细胞的新陈代谢,特别是该药物主要是作用于细胞周期的S期,并对增殖较快的细胞(如胃肠黏膜、干细胞等)产生了严重的毒副作用,因而本研究中试验组患者出现消化道、黏膜感染及肝功能损害等不良反应的例数比对照组多也是可以接受的。值得一提的是,即便如此,试验组仅有1例患者因黏膜感染合并IV度骨髓抑制最后死亡,其他不良反应(如肾功能损害、白细胞及中性粒细胞下降、血红蛋白下降、血小板下降、脱发、乏力)方面,两组例数差异无统计学意义($P > 0.05$),并且两组出现其他不良反应的患者均在采取相应处理措施后、化疗结束并于下1个周期化疗前指标转归正常。此外,对照组无肾功能损害患者,试验组肾功能损害患者占11.1%,这一比率在可接受范围内且指标最后转归正常,可能得益于治疗过程中鼓励患者多饮水及一系列合适的处理措施(水化、碱化等)。

本研究在治疗周期结束后对两组患者客观缓解率、3年生存率进行了评估分析,并对两组患者出现的不良反应进行了分级(I~IV级)比较,此举有利于在评估利妥昔单抗联合氨甲蝶呤疗效的同时对其所致不良反应予以客观分析,是本研究的优势所在。然而本研究也存在一定局限,首先样本量不足,其次两组患者随访期相对较短。未来的研究应尽可能优化研究设计、延长随访时间,以探索适合不同患者的、更为有效的治疗方案。

总之,在使用CHOP方案的基础上,利妥昔单抗联合大剂量氨甲蝶呤治疗NHL的疗效较利妥昔单抗好,然而增加了消化道反应、黏膜感染、肝功能损害、皮疹发生率,但是绝大部分患者出现的不良反应予以相应处理后指标转归正常。因患者存在个体差异,故

临床上可根据患者耐受情况进行区别使用。

参考文献

- [1] JO J C, YOON D H, HUH J, et al. Interim 18F-fgd PET/CT may not predict the outcome in primary central nervous system lymphoma patients treated with intensive methotrexate and cytarabine[J]. *Haematologica*, 2015, 100(1):392-393.
- [2] CHIAPPELLA A, MARTELLI M, ANGELUCCI E A, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(8):1076-1088.
- [3] 闫秀云. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤临床研究[J]. *中国医刊*, 2012, 47(3):64-65.
- [4] 魏涛, 龚忠义. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J]. *河北医学*, 2014, 20(1):108-110.
- [5] 王莹. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2015, 13(1):73-74.
- [6] 张燕萍, 周晓慧, 张丽, 等. 利妥昔单抗联合改良CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(12):1109-1111.
- [7] 陈磊. 解毒散结合剂联合CHOP方案治疗非霍奇金淋巴瘤的临床研究[D]. 青岛:青岛大学, 2015.
- [8] 汪笑秋, 方炳木, 江锦红, 等. 沙利度胺联合CHOP方案治疗侵袭性非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(16):1588-1590.
- [9] 杨小芸, 沈丽达, 龙庭凤, 等. 1326例非霍奇金淋巴瘤临床病理特点分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2016, 23(9):605-609.
- [10] MARCUCCI F, MELE A. Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities[J]. *Blood*, 2011, 117(6):1792-1798.
- [11] 王蕾, 孙明玲, 刘颖, 等. 非霍奇金淋巴瘤CHOP方案失败后用利妥昔单抗联合化疗的临床效果研究[J]. *肿瘤学杂志*, 2016, 22(2):158-160.
- [12] 张红霞, 吴广胜, 郭蔚玲. 利妥昔单抗联合CHOP方案治疗B细胞性非霍奇金淋巴瘤疗效及影响分析[J]. *贵州医药*, 2016, 40(12):1268-1270.
- [13] COIFFIER B. Rituximab in combination with CHOP improves survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *Tumori*, 2002, 88(11):S26-S28.
- [14] 刘红, 张怡, 孔佩艳, 等. 大剂量甲氨蝶呤联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤疗效分析[J]. *重庆医学*, 2003, 32(10):1298-1299.
- [15] 徐宁. 非霍奇金淋巴瘤应用大剂量甲氨蝶呤联合化疗的临床分析[J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(15):111-112.