

# 滤泡型淋巴瘤的治疗进展

于亚平

【关键词】滤泡型淋巴瘤; 单克隆抗体; 干细胞移植

【中图分类号】R730.59 【文献标识码】A

【文章编号】1672-4992-(2009)10-2001-05

滤泡型淋巴瘤 (Follicular lymphoma, FL) 是最常见的惰性淋巴瘤, 通常认为单纯化疗不能治愈该病。单克隆抗体的引入使 FL 治疗发生了革命性变化, 多个临床试验显示 FL 病人的无病生存率和总体生存率明显提高<sup>[1]</sup>。

## 1 美罗华在诱导化疗中作用

四个随机临床试验已证实, 诱导治疗时在联合化疗方案中加入抗 CD20 单克隆抗体美罗华可明显提高无进展生存率和总生存率。

Marcus 等<sup>[2]</sup>对初治 III/IV 期 FL 病人随机给予单纯 CVP (159 例) 或 CVP 加美罗华 (R-CVP, 162 例) 治疗 8 疗程。中位随访 53 个月后, 至治疗失败时间 (time to treatment failure, TTF) 在 R-CVP 组为 27 个月, 而 CVP 组仅 7 个月 ( $P < 0.0001$ ), 总有效率 (overall response, OR) 和完全缓解率 (complete response, CR) 在 R-CVP 组为 81% 和 41%, CVP 组为 57% 和 10% ( $P < 0.0001$ ), 中位有效时间 (duration of response, DR) 分别为 38 和 14 个月 ( $P < 0.0001$ )。至疾病进展时间 (time to progression, TTP) 的中位数分别为 34 和 15 个月 ( $P < 0.0001$ ); 至下次治疗的时间分别为 46.3 和 12.3 个月 ( $P < 0.0001$ ); 无病生存时间 (DFS) 分别为 44.8 和 20.5 个月 ( $P = 0.0005$ )。在 48 个月时估计的总生存率分别为 83% 和 77% ( $P = 0.029$ )。FLIPI 确定的三个危险组的治疗效果均有明显提高。在联合化疗中加入美罗华并不增加治疗相关毒性, 因淋巴瘤死亡的病例数在 R-CVP 和 CVP 组分别为 12 例和 25 例。

德国 Hildemann 等<sup>[3]</sup>进行的前性多中心 III 期试验共纳入 428 例未接受过治疗的晚期 FL 病人, 病人随机接受 6-8 疗程的 R-CHOP (223 例) 或 CHOP (205 例) 治疗, 初治有效病人进行第二次随机, 年龄低于 60 岁者随机给予干扰素维持治疗或自体外周血干细胞移植 (PBSCT) 治疗, 年龄大于 60 岁者随机给予干扰素维持治疗或加强的干扰素维持治疗。在中位随访 18 个月后, R-CHOP 组的 TTF 减少 60% ( $P < 0.0001$ ), R-CHOP 和 CHOP 组的 OR 分别为 96% 和 90% ( $P = 0.011$ ), CR 分别为 21% 和 18%。R-CHOP 组的 DR 亦显著长于 CHOP 组 ( $P = 0.001$ ), OS 也有明显改进, 两组各有 6 例和 17 例于三年内死亡 ( $P = 0.016$ )。当分析 60 岁以下组的 PFS 时发现, 接受 CHOP 治疗和随后行 PBSCT 者 PFS 延长, 而接受 R-CHOP 治疗者不管是否行 PBSCT, PFS 相似。

【收稿日期】2008-12-05

【作者单位】南京军区南京总医院血液科, 江苏 南京 210002

【作者简介】于亚平 (1963-), 男, 湖南岳阳人, 医学博士, 主任医师, 主要从事内科血液病研究。E-mail: nyyping@

ilongline.com

Herold 等<sup>[4]</sup>进行的随机临床试验比较了 R-MCP (米托蒽醌、瘤可然、泼尼松龙) 和 MCP 治疗初治 III 或 IV 期 CD20 阳性的惰性或套细胞淋巴瘤的结果, 病人随机接受 8 疗程的 R-MCP 或 MCP (28 天一疗程) 治疗, 201 例 FL 病人中, R-MCP 组 105 例, MCP 组 96 例。获得完全或部分缓解者予干扰素维持治疗直至复发。结果再次肯定了加入美罗华的有益作用。R-MCP 和 MCP 组的 OR 分别为 92% 和 75% ( $P = 0.0009$ ), CR 分别为 50% 和 25% ( $P = 0.004$ )。在中位随访 47 个月后, MCP 组的 EFS 为 26 个月, PFS 为 28.8 个月, 而 R-MCP 组均尚未达到 ( $P < 0.0001$ )。R-MCP 组的 OS 明显改进, 4 年 OS 为 87%, 而 MCP 组为 74% ( $P = 0.0096$ )。

GELA-GOELAMS FL2000<sup>[5]</sup>研究为前瞻性随机研究, 358 例高肿瘤负荷的初治 FL 患者随机接受两组治疗, 即在 18 个月内予 12 疗程的 CHVP (环磷酰胺、阿霉素、依托泊苷和泼尼松龙) 加干扰素治疗 (CHVP+I 组) 或 6 疗程相同的 CHVP 方案加 6 次美罗华及相同的干扰素治疗 (R-CHVP+I 组)。治疗开始 6 个月后, CHVP+I 和 R-CHVP+I 组的有效率分别为 83% (156/183) 和 94% (164/175) ( $P = 0.009$ )。在 18 个月的治疗期结束后, CHVP+I 和 R-CHVP+I 组的 CR 或 CRu 分别为 59% 和 75% ( $P < 0.05$ ), 在中位随访 5 年后, 估计的 EFS 分别为 37% 和 53% ( $P = 0.0004$ )。5 年 OS 并无显著性差异, CHVP+I 和 R-CHVP+I 组分别为 79% 和 84%。多因素分析发现 FLIPI 和治疗方案明显影响 EFS。高危病人从联合方案中受益最明显, OS 显著改进。

两个 meta-analysis<sup>[6-7]</sup>也均显示在化疗方案中加入美罗华有肯定的益处。Schulz 等<sup>[6]</sup>分析了 7 个随机对照临床试验共 1943 例惰性淋巴瘤治疗结果, R+ 化疗组 OS、OR 和疾病控制均优于单纯化疗组。Sacchi 等<sup>[7]</sup>分析了 18 年间连续 GISSL 试验治疗的 438 例晚期 FL 患者, 加入美罗华使 DFS 明显提高, 死亡的危险比明显下降。OS 和 SAR 显著改进。

尽管目前一致认为, 根据已确定的标准如 GELF 标准, 对所有需要治疗的患者采用化疗联合美罗华治疗可提高生存率, 但何种化疗方案适合与美罗华联合治疗仍有相当的分歧和争论。就有效率来看, 蒽环类联合化疗方案有一定优势, 但不含蒽环类药物的 R-CVP 方案是否一定比含蒽环类药物的 R-CHOP 或 R-MCP 效果差仍不清楚, 再者加入蒽环类药物后的急性或晚期毒性与其有益作用相比是否值得, 尚需观察。英国国家癌症研究所和 HOVON 组正在进行直接比较 R-CVP 和 R-CHOP 的临床试验。

## 2 放射免疫治疗

有充分的理论依据提示, 放射免疫治疗 (radioimmunotherapy, RIT) 可改进 FL 的治疗效果。因为 FL 对放射治疗极其敏感, 即使对化疗难治者亦如此, 故应用靶向或全身放疗

是一种合理的治疗途径。在抗 CD20 单克隆抗体上结合放射核素即可直接杀伤与单克隆抗体结合的肿瘤细胞,又能通过交叉火力放射 (cross fire radiation) 作用致数以百计的毗邻肿瘤细胞产生 DNA 损伤而死亡。抗体效应机制是成功清除淋巴瘤细胞的重要机理,这种机理与放疗诱导细胞死亡共同作用是 RIT 治疗淋巴瘤高效的原因所在<sup>[8]</sup>。

## 2.1 RIT 治疗复发 FL

RIT 在复发淋巴瘤治疗中的作用已经确立,<sup>131</sup>I 标记的 Tositumomab (Bexxar<sup>TM</sup>) 和 <sup>90</sup>Y 标记的 ibritumomab tixetan (Zevalin) 在美国已获准用于复发 FL 的治疗,后者在欧共体亦获批准。两种 RIT 治疗均较单纯美罗华治疗显著提高 OR 和 CR 率,有效率也优于多疗程的多药联合化疗。除了较高的有效率外,两药还能使部分病人长期持久缓解。

自 1990 年以来进行的 5 个临床试验共使用 Bexxar 治疗 250 例复发或难治性淋巴瘤<sup>[9]</sup>, OR 率为 47% - 68%, CR 率为 20% - 38%。中位随访 5.3 年后,32% 的病人 TTP 长于一年,该组病人中,44% 在 2.5 - 9.5 年间疾病未进展,中位 DR 期 45.8 月。值得注意的是,有较长 TTP 的病人中包括一些具有不良预后特征的病人,如巨块 > 5cm (49%)、组织学转化 (23%)、进入研究前接受过 4 种以上方案的治疗 (43%) 等。

应用 Zevalin 治疗亦得到同样有益的结果。四个临床试验共 211 例病人的回顾性分析显示<sup>[10]</sup>, OR 率 73% - 83%、CR 率 15% - 51%。在中位随访 49.8 个月后,37% 的病人长期缓解,其中 76% 为 FL。该组病人也包括一些有不良预后因素者如 41% 有骨髓受累、30% 有巨大肿块、33% 曾接受过 3 种以上的治疗及 37% 对最近一次治疗无效。在结果分析时,总的中位 DR 为 28.1 月、中位 TTP 为 29.3 月,获得 CR 者的中位 TTP 达 53.9 月。

## 2.2 RIT 治疗初治 FL

鉴于 RIT 在治疗复发淋巴瘤时的高效和相对低毒的特点,有必要研究其在 FL 一线治疗中的作用。Kaminski 等<sup>[11]</sup>在 II 期临床研究中应用 Bexxar 作为初始治疗,治疗 76 例 III 或 IV 期但骨髓淋巴瘤细胞低于 25% 的 FL 患者。OR 为 95%,75% 的病人获 CR。在中位随访 5.7 年后,全部病人的 PFS 为 59%,中位 PFS 期为 6.1 年。获 CR 的病人中,80% 有分子反应,70% 的 PFS 达 4.3 - 7.7 年。这种治疗方法病人完全能耐受,无需血液支持治疗,亦无骨髓增生异常综合征病例报告。仅 63% 的病人出现人抗鼠抗体 (HAMA)。

## 2.3 RIT 作为巩固治疗的作用

尽管单一 RIT 治疗的结果非常令人鼓舞,可作为部分病人的一种有效治疗选择,但未来更加有效的应用可能在于将 RIT 与化疗相结合,因而目前的研究焦点在于确定 RIT 与化疗结合的最适方法。在最初全程或减少疗程数的化疗后,应用 Bexxar 或 Zevalin 以巩固临床疗效是极有希望的一种治疗方法。迄今有四个 II 期试验研究了 RIT 用于化疗后巩固治疗的作用。

Press 等<sup>[12]</sup>报告 SWOG 的结果,90 例病人均为未曾治疗过的晚期 FL,23% 有大于 10cm 的巨大肿块,62% 为 IV 期。在接受 6 疗程 CHOP 方案化疗后,获 CR 或 PR 的病人在 4 - 8 周后予 Bexxar。共有 81 例病人接受了 CHOP 及其后 Bexxar 治疗,在中位随访 5.1 年后,OR 为 91%,CR 达 69%。5 年 PFS 和 OS 分别为 67% 和 87%,均比单纯 CHOP 治疗的历史对照病例相应高 23%。不良反应主要为中性粒细胞减

少和血小板减少,3 度和 4 度毒性分别为 35% 和 12%。目前 SWOG 正在进行 CHOP 后继以 Bexxar 巩固与单纯 CHOP 治疗的比较研究。

Link 等<sup>[13]</sup>研究了 30 例未曾治疗过的晚期 FL,病人在 6 疗程 CVP 治疗后 56 天内给予 Bexxar 巩固治疗,全部病人均对 CVP 治疗有效,50% 获 CR。在 RIT 治疗后,15 例 PR 病人中 9 例转为 CR,因此化疗加 RIT 治疗后 CR 率达 80%。中位随访 2.3 年后,中位 PFS 未达到,77% 的患者 DR 在 0.6 - 3.4 年间。

Leonard 等<sup>[14]</sup>对 35 例病人采用三疗程氟达拉滨这种缩短疗程数的化疗治疗,然后在化疗后 6 - 8 周内给予 Bexxar 治疗。在氟达拉滨治疗后,OR 为 89%,CR 为 9%。在 Bexxar 巩固治疗后,OR 和 CR 分别增至 100% 和 86%。中位随访 58 月后,中位 PFS 未达到,预计长于 48 个月。5 年 PFS 为 60%。PFS 与治疗前 FLIPI 密切相关。治疗前骨髓瘤细胞大于 25% 的病人中,83% 在标准剂量 Bexxar 治疗后骨髓完全反应,治疗前骨髓 BCL-2 阳性病人中 77% 在一年时获分子缓解。

Shipkey 等<sup>[15]</sup>采用三疗程 R-CHOP 治疗后再予 Zevalin 巩固治疗方法。先予每周一次的美罗华治疗共四次,然后予 R-CHOP 方案三疗程。治疗结束后对病人重新分期。治疗有效且骨髓淋巴瘤细胞不超过 25% 的病人在最后一次化疗后 5 周接受 Zevalin 治疗。在 R-CHOP 治疗结束后,总共 40 例病人的 OR 为 100%,CR 28%。在 Zevalin 治疗后 CR 增加至 67%。中位随访 20 个月后,2 年 PFS 为 77%。

Hagenbeek 等<sup>[16]</sup>新近报告欧洲 12 国和加拿大共 77 个研究中心的治疗结果,414 例初治晚期 (III 或 IV 期) FL 病人接受多种不同的初始诱导治疗后达 CR/CRu 或 PR,然后病人随机接受 Zevalin 治疗 (在最后一次化疗后 6 - 12 周给予) 或停止治疗。对照组 CR 为 53.3%,Zevalin 治疗后 CR 达 87.4%,而且不同危险组几乎相同。尽管不同初始治疗方案治疗后 CR 率有所不同如瘤可然为 31% 而 CHOP 达 56%,但 Zevalin 治疗后获得的 CR 率与初始治疗无关,这表明,Zevalin 是低强度化疗的“平衡器”,作为巩固治疗,可提高反应质量,使 PR 病人转变为 CR/CRu。与对照组病人 PFS 仅 13.5 个月相比,Zevalin 巩固治疗可延长中位 PFS 2 年,达 37 个月。

总之,目前有充分的证据表明,RIT 可显著提高 FL 病人的缓解质量,即使初始治疗后 PR 转变为 CR,从而大大改善 PFS。对初始治疗后未获 CR 的病人应用 RIT 是一种有益的治疗策略,而已获 CR 的病人亦可同样受益。但 RIT 在 R+化疗时代的肯定作用尚无结论,美国研究组正在进行 R-CVP 诱导治疗后给予 Zevalin 巩固治疗的随机临床试验,欧洲研究组亦正在进行 R+化疗初始诱导治疗后给予 Zevalin + R 维持与单纯 R 维持的临床试验。

## 3 美罗华维持治疗的作用

德国低度恶性淋巴瘤研究组<sup>[17]</sup>将复发/难治性 FL 或套细胞淋巴瘤病人随机给予 FCM 或 R-FCM 治疗,治疗有效者进行第二次随机,即观察或另给二疗程的美罗华治疗,在第 3 和 9 月时进行,每周一次共四次为一疗程。由于美罗华治疗的明显有益作用,第一次随机提前终止,因而大多数病人 (138 例) 在第二次随机时已接受 R-FCM 治疗。最终结果显示,观察组的中位 PFS 为 17 个月,而 R 维持组的中位 PFS 尚未达到 ( $P = 0.001$ )。OS 在观察组和维持组分别为

55% 和 82% ( $P = 0.056$ ), 显示有改进的趋势。

欧洲癌症研究和治疗组<sup>[18]</sup>进行了类似的前瞻性随机研究, 465例复发或难治性 FL 病人随机接受 CHOP 或 R-CHOP, 治疗有效的病人随机给予美罗华维持(每三月一次, 共二年)或观察。因为中期分析显示 R+ 化疗和 R 维持治疗均有明显益处, 故试验提前终止。美罗华维持治疗组和对照组的 PFS 分别为 51.5 月和 14.9 月 ( $P < 0.0001$ ), 3 年的 OS 分别为 85% 和 77.1% ( $P = 0.0111$ )。不论病人初次随机时的治疗是 CHOP 或 R-CHOP, 均可从 R 维持治疗中获益。但 PFS 最长的一组病人是 R-CHOP 后继续美罗华维持治疗的病人, 为 51.8 个月, 而 CHOP 后美罗华维持的病人 PFS 为 42.2 个月。

另有三个随机研究也证实了不同治疗后进行 R 维持治疗的有益作用。Hainworth 等<sup>[19]</sup>研究了 114 例经不含 R 方案治疗后复发的惰性淋巴瘤患者, 全部病人均予 R 治疗(每周一次共四次), 90 例有效者随机接受 R 维持(每周一次共四次为一疗程, 每 6 月一疗程共二年)或在疾病进展时予 R 再治疗。在治疗后第三年分析结果显示, R 维持治疗能显著延长 PFS 与再治疗组相比分别为 31.3 个月和 7.4 个月 ( $P = 0.007$ ), CR 率亦明显提高, 分别为 27% 和 4%, 但对 OS 无明显影响, 分别为 72% 和 68%。

瑞士临床癌症研究组<sup>[20]</sup>的多中心前瞻性随机试验共包括 202 例新诊断或复发/难治的 FL 病人。全部病人均予 R 诱导治疗(1/周  $\times 4$ ), 185 例可评估的病人中, OR 在未曾接受过化疗的病人中为 67%, 复发/难治病人为 46%。第 12 周分析时有效或稳定的病人(151 例)随机给予 R 维持(每 2 个月一次)或观察。中位随访 36 个月后, 维持组和观察组的中位 PFS 分别为 23.2 和 11.8 个月 ( $P = 0.024$ )。

ECOG 的 E1496 试验<sup>[21]</sup>评估了 CVP 化疗后美罗华维持治疗的益处。322 例未治疗过的晚期 FL 和小淋巴细胞淋巴瘤患者接受 6-8 疗程的 CVP 方案治疗, 治疗后有效或稳定的病人随机给予 R 维持(每 6 个月用 4 次, 共二年)或观察, 因为美罗华维持治疗的有益作用, 研究提前终止。中位三年随访后, 维持组 PFS 显著提高 ( $P = 0.000008$ ), OS 也明显好于观察组 ( $P = 0.09$ )。估计的四年 PFS 在维持组和观察组分别为 56% 和 33%。起始治疗时肿瘤负荷高和 CVP 治疗后有微小残留病的病人从维持治疗中获益最多。该研究结果表明, R 维持治疗不仅显著推迟疾病进展, 也具有生存优势。

尽管 R 维持治疗可影响复发 FL 病人的生存期, 但恰当的维持治疗方案尚未确定, 严重的药物副反应或长期毒性尚知之甚少, 均需进一步观察。

#### 4 新药物治疗

苯达莫司汀 (Bendamustine, SDX-105, Treanda) 是一种氮芥衍生物, 具有烷化剂和抗代谢药物双重功能。在德国已获准用于 NHL、MM 和 CLL 的治疗。美国 FDA 于 2008 年 3 月批准其用于治疗 CLL, 而另一适应证 NHL 目前正等待 FDA 批准。苯达莫司汀单用或与其它药物联合治疗晚期惰性淋巴瘤的多个临床试验显示, OR 为 48% - 97%, CR 为 7% - 67%。Friedberg 等<sup>[22]</sup>新近首次报告了应用苯达莫司汀治疗美罗华耐药患者的结果, 以单一药物 120 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1-2</sub>, 每 21 天一疗程。76 例晚期惰性淋巴瘤病人为此前已接受过二种或以上的方案治疗, 均包含美罗华, 且对美罗华进一步治疗已耐药或不能耐受者。结果显示, 74 例可评价疗效的病

人中, OR 达 77%, 25 例获 CR/CRu (34%), 32 获 PR。45 例 FL 中, OR 为 82%, 17 例获 CR/CRu, 20 获 PR。Rummel 等<sup>[23]</sup>在体外研究证实苯达莫司汀与美罗华联合有协同作用的基础上, 联合应用两药 (B-R 方案) 治疗 63 例复发/难治性淋巴瘤和 MCL 病人接受 4 疗程的 B-R 方案, 具体为美罗华 375 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>, 苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>2-3</sub>, 每四周一疗程, 结果全组的 OR 为 90%, CR 为 60%。24 例 FL 仅一例无效, CR 达 70%。美国研究组报告以相似的 B-R 方案治疗 67 例复发但非美罗华难治的惰性淋巴瘤或 MCL, OR 达 92%, CR/CRu 为 55%, PR 为 38%, 中位有效期 21 个月, 中位无进展生存时间为 23 个月。两个研究均表明 B-R 方案对复发/难治性惰性淋巴瘤极其有效, 且耐受性明显优于美罗华与其它化疗方案的联合。Weide 等<sup>[24]</sup>应用苯达莫司汀 (90 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1-2</sub>), 米托蒽醌 (10 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>1</sub>) 和美罗华 (375 mg/m<sup>2</sup>, d<sub>3</sub>) 组成的免疫化疗方案 (BMR) 治疗 57 例复发/难治性淋巴瘤或 MCL, 全部病人的 OR 为 89% (CR 35% 和 PR 54%), BMR 治疗前已接受免疫化疗治疗者的 OR 为 76% (CR 38% 和 PR 38%), 其中, 29 例 FL 病人的 OR 为 92% (CR 50% 和 PR 42%), 中位 PFS 为 17 个月, 2 年 OS 为 60%。证实 BMR 亦是治疗复发难治性 FL 的有效方案。目前德国研究组正在进行两个随机临床研究, 即 B-R 与 R-CHOP 治疗初治惰性淋巴瘤或 MCL 和 B-R 与氟达拉滨加美罗华治疗复发惰性淋巴瘤或 MCL, 两个试验的结果将为苯达莫司汀在惰性淋巴瘤中的应用提供进一步的支持。

#### 5 造血干细胞移植治疗 (ASCT)

ASCT 虽是复发侵袭性淋巴瘤的治疗选择, 但在 FL 中的作用尚不清楚, 随机临床试验的结果亦不一致<sup>[25]</sup>。Lenz 和 Deconinck 报告 ASCT 与干扰素维持相比, 能明显提高 PFS, 但 OS 相似。Sebban 等的结果则显示在第一次缓解期行 ASCT 与干扰素维持治疗相比, EFS 或 OS 均无差异。然而 Montoto 报告 EBMT 登记处 1979 年 - 1995 年 693 例 FL 的 ASCT 结果, 15 年的 PFS 和 OS 分别为 27% 和 47%, PFS 曲线在 10 年后趋于平台, 提示部分病人可被治愈。Rohatiner 对 121 例第二、三或四次完全缓解的 FL 进行 ASCT 治疗的结果也支持上述结论。在中位随访 12 年后, 57 例病人仍存活, 41 例在 9-19 年间无疾病进展, 60 例复发, 缓解曲线在 12 年时为 48%, 呈明显平台。10 年和 15 年的 PFS 分别为 48% 和 47%, OS 分别为 54% 和 44%。第二次完全缓解时行 ASCT 的效果明显优于第三、四次缓解时移植的效果。综合现有结果, ASCT 可能是年轻且第一次缓解期较短的 FL 患者的治疗选择, 理想的移植时机应是在第二次完全缓解期。

美罗华联合化疗已明显提高 FL 的 OS, 改变了 FL 的常规一线治疗方式。由于现有 ASCT 结果均是在美罗华进入临床应用前所获得的, 因而将美罗华联合 ASCT 用于一线治疗, 或对那些美罗华加化疗治疗后复发病病人进行 ASCT 的效果如何, 还不清楚。Ladetto 等<sup>[26]</sup>报告了美罗华治疗时代 ASCT 作为高危 FL 一线治疗的价值, 136 例 FL 病人随机接受二种治疗, 免疫化疗组为 6 疗程 CHOP 后继以 4 次美罗华 (CHOP-R), 美罗华联合大剂量序贯化疗组 (R-HDS) 为 2 疗程 APO 方案, 未获 CR 者再予 2 疗程 DHAP, 此后继以大剂量依托泊苷, 在大剂量环磷酰胺动员造血干细胞采集前后各予美罗华二次, 然后行 ASCT。结果, CHOP-R 和 R-HDS 组的 CR 分别为 62% 和 85% ( $P < 0.001$ ), 中位随访期 51 个

月, 4年 PFS分别为 28%和 61% ( $P < 0.001$ ), 但 OS无差异, 分别为 80%和 81%。分子缓解分别为 44%和 80% ( $P < 0.001$ ), 获得分子缓解者的 PFS明显优于未获分子缓解者, 分别为 75%和 21%。CHOP-R 治疗后复发病人应用 R-HDS补救治疗后, CR仍达 85%。这一研究结果表明, 获得分子缓解是有效控制疾病的关键, R-HDS较 CHOP-R 能获得更优的分子缓解和疾病控制, 但不能提高 OS。复发/难治性 FL最适合应用 R-HDS治疗。Sebban和 Tarella新近报告亦认为, 美罗华与大剂量化疗自体造血干细胞移植联合作为补救治疗可显著提高长期治疗效果<sup>[27-28]</sup>。

Kang等<sup>[29]</sup>回顾了美罗华常规用于一线治疗前后 ASCT的结果, 71例曾接受美罗华治疗和 35例未接受过美罗华治疗者的中位总生存期均未达至, 中位无复发生存时间分别为 49.9和 24.6个月, 复发率无差异, 这说明 ASCT前美罗华治疗并不影响其作为补救治疗的疗效。

清髓性异基因造血干细胞移植 (alloSCT)因其较高的治疗相关死亡率而较少用于治疗 FL。2003年 EBMT 报告 231例 FL进行 albsCT后, 4年 OS为 51%, 治疗相关死亡率为 38%。BMTR比较了 176例 albsCT和 728例 ASCT的结果, 与 EBMT的结果相似, 尽管 albsCT后疾病控制较好, 但 5年时高达 30%的治疗相关死亡率使其 5年的 OS仅为 51%。然而在 albsCT后很少有晚期复发(一年后仅 2%)表明存在移植抗淋巴瘤作用, 部分病人可获治愈<sup>[30]</sup>。

降低预处理强度 (reduced-intensity conditioning RIC)后的 albsCT可明显降低治疗相关死亡率, 而充分利用移植抗淋巴瘤作用, 适合用于治疗 FL这类生长缓慢的淋巴瘤。Avivi等<sup>[31]</sup>报告 125例 FL, 发现与传统的清髓性预处理相比, RIC显著降低治疗相关死亡率和增加 PFS(分别为 39%和 60%)和 OS(分别为 41%和 66%)。

【参考文献】

[ 1 ] V i o l o U , F e r r e r i A M , M o n t o t o S . F o l l i c u l a r l y m p h o m a s [ J ] . C r i t R e v O n c o l H e m a t o l 2008, 66( 3): 248- 261

[ 2 ] M a r c u s R , I n r i e K , S o k a l - C e l i g n y P , e t a l P h a s e I I I s t u d y o f R - C V P c o m p a r e d w i t h c y c l o p h o s p h a m i d e , v i n c r i s t i n e , a n d p r e d n i s o n e a s a b o n e i n p a t i e n t s w i t h p r e v i o u s l y u n t r e a t e d a d v a n c e d f o l l i c u l a r l y m p h o m a [ J ] . J C l i n O n c o l 2008, 26(28): 4579- 4586

[ 3 ] H i l d e m a n n W , K n e b a M , D r e y l i n g M , e t a l F r o n t l i n e t h e r a p y w i t h r i t u x i m a b a d d e d t o t h e c o m b i n a t i o n o f c y c l o p h o s p h a m i d e , d o x o r u b i c i n , v i n c r i s t i n e , a n d p r e d n i s o n e ( C H O P ) s i g n i f i c a n t l y i m p r o v e s t h e o u t c o m e f o r p a t i e n t s w i t h a d v a n c e d - s t a g e f o l l i c u l a r l y m p h o m a c o m p a r e d w i t h t h e r a p y w i t h C H O P a l o n e : r e s u l t s o f a p r o s p e c t i v e r a n d o m i z e d s t u d y o f t h e G e r m a n L o w - G r a d e L y m p h o m a S t u d y G r o u p [ J ] . B l o o d 2005, 106(12): 3725- 3732

[ 4 ] H e r o l d M , H a a s A , S t o c k S , e t a l R i t u x i m a b a d d e d t o f i r s t - l i n e m i t o x a n t r o n e , c h l o r a m b u c i l , a n d p r e d n i s o n e c h e m o t h e r a p y f o l l o w e d b y i n t e r f e r o n m a i n t e n a n c e p r o l o n g s s u r v i v a l i n p a t i e n t s w i t h a d v a n c e d f o l l i c u l a r l y m p h o m a : a n E a s t G e r m a n S t u d y G r o u p H e m a t o l o g y a n d O n c o l o g y S t u d y [ J ] . J C l i n O n c o l 2007, 25( 15): 1986- 1992

[ 5 ] S a l l e s G , M o u n i e r N , d e G u i b e r t S , e t a l R i t u x i m a b c o m b i n e d w i t h c h e m o t h e r a p y a n d i n t e r f e r o n i n f o l l i c u l a r l y m p h o m a p a t i e n t s : r e s u l t s o f t h e G E L A - G O E L A M S F L 2000 s t u d y [ J ] . B l o o d 2008, 4: 153- 189

[ 6 ] S c h u l z H , B o h l i u s J F , T r e l l e S , e t a l I m m u n o c h e m o t h e r a p y w i t h r i t u x i m a b a n d o v e r a l l s u r v i v a l i n p a t i e n t s w i t h i n d o l e n t m a n t l e c e l l

l y m p h o m a : a s y s t e m a t i c r e v i e w a n d m e t a - a n a l y s i s [ J ] . J N a t l C a n c e r I n s t i t u t e 2007, 99( 9): 706- 714

[ 7 ] S a c c h i S , P o z z i S M , A r c h e s e l l i L , e t a l I n t r o d u c t i o n o f r i t u x i m a b i n f r o n t - l i n e a n d s a l v a g e t h e r a p i e s h a s i m p r o v e d o u t c o m e o f a d v a n c e d - s t a g e f o l l i c u l a r l y m p h o m a p a t i e n t s [ J ] . C a n c e r 2007, 109( 10): 2077- 2082

[ 8 ] B u c h e g g e r F , P r e s s O W , D e l a b y e A B , e t a l R a d i o l a b e l e d a n t i b o d i e s a n d t h e p r o s p e c t o f c u r e o f f o l l i c u l a r l y m p h o m a [ J ] . T h e O n c o l o g i s t 2008, 13( 6): 657- 667.

[ 9 ] F i s h e r R , K a m i n s k i M , W a h l R , e t a l T o s i t u m o m a b a n d I o d i n e - 131 T o s i t u m o m a b p r o d u c e s d u r a b l e c o m p l e t e r e m i s s i o n s i n a s u b s e t o f h e a v i l y p r e t r e a t e d p a t i e n t s w i t h l o w g r a d e a n d t r a n s f o r m e d n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a s [ J ] . J C l i n O n c o l 2005, 23( 30): 7565- 7573

[ 10 ] W i s m a n G , W i t z i g T . Y t t r i m - 90 I b r i t u m o m a b T i u x e t a n i n d u c e s l o n g - t e r m d u r a b l e r e s p o n s e s i n p a t i e n t s w i t h r e l a p s e d o r r e f r a c t o r y B - c e l l n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a [ J ] . C a n c e r B i o t h e r R a d i o p h a r m , 2005, 20( 2): 185- 188.

[ 11 ] K a m i n s k i M , T u c k M , E s t e s J , e t a l <sup>131</sup>I- T o s i t u m o m a b t h e r a p y a s i n i t i a l t r e a t m e n t f o r f o l l i c u l a r l y m p h o m a [ J ] . N E n g J M e d 2005, 352( 5): 441- 449.

[ 12 ] P r e s s O , U n g e r J , B r a z i e l R , e t a l P h a s e I I t r i a l o f C H O P c h e m o t h e r a p y f o l l o w e d b y T o s i t u m o m a b / I o d i n e I - 131 T o s i t u m o m a b f o r p r e v i o u s l y u n t r e a t e d f o l l i c u l a r n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a : f i v e y e a r f o l l o w - u p o f s o u t h w e s t o n c o l o g y g r o u p p r o t o c o l S 9911 [ J ] . J C l i n O n c o l 2006, 24( 25): 4143- 4149.

[ 13 ] L i n k B , K a m i n s k i M , C o l m a n M , e t a l P h a s e I I s t u d y o f C V P f o l l o w e d b y t o s i t u m o m a b a n d I o d i n e I - 131 T o s i t u m o m a b ( B e x x a r t h e r a p e u t i c r e g i m e n ) i n p a t i e n t s w i t h u n t r e a t e d f o l l i c u l a r n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a ( N H L ) [ J ] . J C l i n O n c o l 2004, 22( 14S): 6520.

[ 14 ] L e o n a r d J , C o l m a n M , K o s t a k o g l u I , e t a l A b b r e v i a t e d c h e m o t h e r a p y w i t h f l u d a r a b i n e f o l l o w e d b y t o s i t u m o m a b a n d I o d i n e 131 T o s i t u m o m a b f o r u n t r e a t e d f o l l i c u l a r l y m p h o m a [ J ] . J C l i n O n c o l 2005, 23( 24): 5696- 5704

[ 15 ] S h i p l e y D , G r e c o F , S p i g e l R , e t a l R i t u x i m a b w i t h s h o r t d u r a t i o n c h e m o t h e r a p y f o l l o w e d b y <sup>90</sup>Y- I b r i t u m o m a b t i u x e t a n a s f i r s t - l i n e t r e a t m e n t f o r p a t i e n t s w i t h f o l l i c u l a r l y m p h o m a : u p d a t e o f a M i n n i e P e a r l C a n c e r R e s e a r c h N e t w o r k p h a s e I I t r i a l [ J ] . J C l i n O n c o l 2005, 23( 16S): 6577.

[ 16 ] H a g e n b e e k A , B i s c h o f - D e l a b y e A , A d f o r d J A , e t a l <sup>90</sup>Y- I b r i t u m o m a b t i u x e t a n ( Z e v a l i n ) c o n s o l i d a t i o n o f f i r s t r e m i s s i o n i n a d v a n c e d s t a g e f o l l i c u l a r n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a : f i r s t r e s u l t s o f t h e i n t e r n a t i o n a l r a n d o m i z e d p h a s e 3 f i r s t - l i n e i n d o l e n t t r i a l ( F I I ) i n 414 p a t i e n t s [ J ] . B l o o d 2007, 110: 643

[ 17 ] F o r s t p o i n t n e r R , U n t e r h a l t M , D r e y l i n g M , e t a l M a i n t e n a n c e t h e r a p y w i t h r i t u x i m a b l e a d s t o a s i g n i f i c a n t p r o l o n g a t i o n o f r e s p o n s e d u r a t i o n a f t e r s a l v a g e t h e r a p y w i t h a c o m b i n a t i o n o f r i t u x i m a b , f l u d a r a b i n e , c y c l o p h o s p h a m i d e , a n d m i t o x a n t r o n e ( R - F C M ) i n p a t i e n t s w i t h r e c u r r i n g a n d r e f r a c t o r y f o l l i c u l a r a n d m a n t l e c e l l l y m p h o m a s : r e s u l t s o f a p r o s p e c t i v e r a n d o m i z e d s t u d y o f t h e G e r m a n L o w G r a d e L y m p h o m a S t u d y G r o u p ( G L S G ) [ J ] . B l o o d , 2006, 108( 13): 4003- 4008.

[ 18 ] v a n O e r s M , K l a s s R , M a r c u s R , e t a l R i t u x i m a b m a i n t e n a n c e i m p r o v e s c l i n i c a l o u t c o m e o f r e l a p s e d / r e s i s t a n t f o l l i c u l a r n o n - H o d g k i n ' s l y m p h o m a i n p a t i e n t s b o t h w i t h a n d w i t h o u t r i t u x i m a b d u r i n g i n d u c t i o n : r e s u l t s o f a p r o s p e c t i v e r a n d o m i z e d p h a s e 3 t r

- tergroup trial[ J]. *Blood* 2006 108( 10): 3295– 3301.
- [ 19] Hainsworth J, Litchy S, Shaffer D, et al Maximizing therapeutic benefit of rituximab maintenance therapy versus re-treatment at progression in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma—a randomized phase II trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network[ J]. *J Clin Oncol* 2005 23( 6): 1088– 1094
- [ 20] Ghieini G, Schmitz SE, Cogliatti S, et al Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases PFS and response duration compared with the standard weekly  $\times 4$  schedule[ J]. *Blood* 2004 103( 12): 4416– 4423.
- [ 21] Hochster H, Weller E, Gascoyne R, et al Maintenance Rituximab after CVP results in superior clinical outcome in advanced follicular lymphoma (FL): results of the E1496 phase III trial from the Eastern Cooperative Oncology Group and the Cancer and Leukemia Group B[ J]. *Blood* 2005 106 349
- [ 22] Friedberg JW, Cohen P, Chen L, et al Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: results from a phase II multicenter single-agent study[ J]. *J Clin Oncol* 2008 26( 2): 204– 210.
- [ 23] Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkin's lymphoma[ J]. *J Clin Oncol* 2005 23( 15): 3383– 3389.
- [ 24] Weide R, Hess G, Koppler H, et al High anti-lymphoma activity of bendamustine/mixotaxanone/rituximab in rituximab pretreated relapsed or refractory indolent lymphomas and mantle cell lymphomas: A multicenter phase II study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) [ J]. *Leuk Lymphoma* 2007 48( 7): 1299– 1306.
- [ 25] Barr PM, Lazarus HM. Follicular non-Hodgkin's lymphoma long-term results of stem-cell transplantation[ J]. *Curr Opin Oncol* 2008 20( 5): 502– 508
- [ 26] Ladetto M, Marco FD, Benedetti F, et al Prospective multicenter randomized GIM0/III trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage [ J]. *Blood* 2008 111( 8): 4004– 4013.
- [ 27] Kang TY, Rybicki LA, Bolwell BJ, et al Effect of prior rituximab on high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in follicular lymphoma[ J]. *Bone Marrow Transplant* 2007 40( 10): 973– 978.
- [ 28] Tarella G, Zann M, Magni M, et al Rituximab improves the efficacy of high-dose chemotherapy with autograft for high-risk follicular and diffuse large B-cell lymphoma: A multicenter group Italiano therapy innovative neoplasms survey[ J]. *J Clin Oncol* 2008 26( 19): 3166– 3175
- [ 29] Sebban C, Brice P, Delanne R, et al Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA Study[ J]. *J Clin Oncol* 2008 26( 21): 3614– 3620
- [ 30] Hari P, Carreras J, Zhang M, et al Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk of disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning[ J]. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008 14( 2): 236– 245
- [ 31] Avivi I, Canak C, Taghipour G, et al Matched unrelated donor stem cell transplantation for patients with follicular lymphoma: a retrospective analysis of 125 patients registered through the EBMT [ J]. *Bone Marrow Transplant* 2006 37( Suppl 1): 238

( 编校: 刘传文 )

## 膜型基质金属蛋白酶-1在肿瘤中的作用

罗先道, 曾妍, 杨磊

### The role of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in tumor

LUO Xian-dao ZENG Yan YANG Lei

Key Laboratory of Xinjiang Endemic and Ethnic Diseases Shihezi University, Xinjiang Shihazi 832002, China

**【Abstract】** Membrane-type matrix metalloproteinase (MT-MMP) was a new member of matrix metalloproteinases (MMPs) family, and membrane-type 1 matrix metalloproteinase was the first membrane-type matrix metalloproteinase to be identified. It can directly or indirectly cause many components of the extracellular matrix degradation, and it has an impact on the process of tumor cells proliferation, apoptosis, migration, infiltration, transferring, and angiogenesis through regulating many kinds of cellular effector molecules. It plays an important role in the process of tumors occurrence and development.

**【Key words】** membrane-type 1 matrix metalloproteinase; extracellular matrix degradation; tumor metastasis; angiogenesis

**【收稿日期】** 2008-10-24

**【基金项目】** 国际科技合作重点项目 (2005DFA30780); 教育部科学研究重大项目 (206166)

**【作者单位】** 石河子大学新疆地方与民族高发省部共建重点实验室, 新疆 石河子 832002

**【作者简介】** 罗先道 (1980-), 男, 河南信阳人, 硕士生, 研究方向为环境与基因。E-mail: luoxiandao@yahoo.cn

**【通讯作者】** 杨磊 (1962-), 男, 湖南人, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为环境与疾病相关基因。