

恶性淋巴瘤有关治疗进展

【文章编号】1005-2194(2007)24-1891-03

滤泡型淋巴瘤治疗进展

沈 杨, 李军民

【中图分类号】R5 【文献标志码】A



李军民, 男, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师。现任上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科行政副主任、瑞金医院集团卢湾分院血液科行政主任。兼任中华医学会上海血液学会委员及秘书,《中国实用内科杂志》和《诊断学理论与实践》编委。长期从事血液专业的临床医学和基础研究,曾在

法国巴黎第一大学所属血液和血管研究所和美国 M. D. Anderson 肿瘤中心研究学习, 对血液系统恶性肿瘤、免疫相关的血液系统疾病有较深入的研究。曾入选国家教委骨干教师项目计划。目前承担国家自然科学基金、上海市科委重大项目的课题研究。在国内及国外核心期刊发表论文 30 余篇。作为主编、副主编或参与编写血液专业书籍 10 余部。

【关键词】 淋巴瘤, 滤泡型; 利妥昔单抗; 预后

Keywords Lymphoma follicular Rituximab Prognosis

滤泡型淋巴瘤 (FL) 是一种惰性的 B 细胞 CD20⁺ 非霍奇金淋巴瘤。西方国家 FL 的发生率约占所有 B 细胞淋巴瘤的 1/3 是较高发的淋巴瘤之一, 但在中国人人群中发生率较低, 只占所有淋巴瘤的 1/10 左右。斯坦福大学研究提示, 在过去 20 年中, 虽然 FL 的治疗取得很大进展, 包括新的化疗方案组合和新的药物应用 (大剂量化疗及造血干细胞移植), 但 FL 的总存活 (OS) 期并没有改善^[1-4]。当时认为, 单一的“观望”与积极治疗两者间差异没有显著性意义^[4]。20 世纪 90 年代后, 尤其是 2000 年后单克隆抗体的

广泛应用大大改善了 FL 的预后。目前 FL 的治疗观念发生了较大改变, 美国国家癌症综合网 (NCCN) 推出了新的指南, 欧洲的一些研究组也相应提出了自己的治疗观念。本文就美国和欧洲的新的指南和研究结果, 进行简要阐述。

1 FL 的诱导治疗

利妥昔单抗在 FL 中的治疗作用已经明确。它是目前惟一可延长 FL 的无进展存活 (PFS) 和 OS 的药物。它是一种人-鼠嵌合型抗体, 可直接作用于肿瘤细胞表面的 CD20, 通过抗体依赖性细胞毒作用 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒作用 (CDC) 杀伤肿瘤细胞; 同时它还可直接诱导淋巴瘤细胞凋亡并增加淋巴瘤细胞对化疗的敏感性^[5-12]。

目前 3 项大型临床试验的结果均支持利妥昔单抗可改善 FL 患者的生存。Marcus 等^[5] 比较了利妥昔单抗联合 CVP (R-CVP, CVP 为环磷酰胺 + 长春新碱 + 泼尼松) 8 个疗程的化疗与单一 CVP 化疗的疗效。321 例患者 (中位年龄 53 岁) 入选, 根据 FL 国际预后指数 (FLIPI), 83% 的患者为中至高危 (2~5 分)。R-CVP 组的疾病进展时间 (TTP) 为 34 个月, 而 CVP 组为 15 个月 ($P < 0.001$)。在所有的 FLIPI 风险组均能观察到 TTP 的改善: 中低危组患者的危险度为 0.40 (95% CI 0.27~0.60), 高危组患者的危险度为 0.51 (95% CI 0.34~0.76)。总体上, 所有患者的危险度为 0.44 (95% CI 0.32~0.57)。在获得完全缓解 (CR) 或不能确实的 CR (CR_u) 的患者中, R-CVP 和 CVP 的预计 4 年无病存活 (DFS) 率分别为 54% 和 17% ($P = 0.0001$)。最重要的是 R-CVP 组的患者 OS 明显优于 CVP 组 [$P = 0.03$, 危险度 0.60 (95% CI 0.38~0.96)]。作者认为, 在 FL 患者的一线化疗方案中加入利妥昔单抗后, 不仅可以改善 TTP 和 DFS, 而且对 OS 有较好影响。

Herold 等^[6] 的 M39023 试验比较了治疗 358 例进展期惰性淋巴瘤的疗效。所有患者随机接受 MCP 化疗 [米托蒽醌 (8 mg/m², 第 1~2 天) + 苯丁酸氮芥 (3 mg/m², 第 1~5 天) + 泼尼松 (25 mg/m², 第 1~5 天), 每 4 周 1 疗程, 持续 8 疗程] 或 R-MCP [利妥昔单抗 (375 mg/m², 第 1 天) + MCP]。研究终点包括总体缓解率 (RR)、CR 率、PFS、DFS、至下次治疗的时间 (time to next treatment TTNT)、OS 和不良反应。对于本实验中的 FL 患者, 研究发现在所有的研究终点, R-MCP 均明显优于 MCP (见表 1)。两组不良反应差异无显著性意义。虽然 R-MCP 组 CTC (常用毒性分级) III 或 IV 度白细胞减少发生率升高, 但并不增加感染风险。

作者单位: 上海交通大学医学院附属瑞金医院血液科, 上海 200025

通讯作者: 李军民, E-mail: lijunmi@medmail.com.cn

表 1 M 39023 试验两组 FL 的研究结果 (%)

	RR 率	CR 率	4 年 PFS	4 年 OS
R-MCP 组 (n = 105)	92.4	49.5	71	87
MCP 组 (n = 96)	75	25	40	74
P	0.0009	0.0004	< 0.0001	0.0016

Hiddemann^[7]回顾了德国低度淋巴瘤研究组 (GLSL) 1996—2005 年 1332 例 III 或 IV 期 FL 患者的资料, 以明确何种治疗方式是影响患者缓解率 (RR)、治疗失败时间 (TTF) 和 OS 的关键因素。应用 FLIPI 和初治诱导治疗对结果进行分析。治疗包括 2 个前瞻性随机比较, GLSG96 研究的 MCP 与 CHOP (环磷酰胺 + 多柔比星 + 长春新碱 + 泼尼松) 比较和 GLSG2000 研究的 R-CHOP 与 CHOP 比较, 2 个研究的入选标准和危险因素分布相同。结果发现, CHOP 虽然较 MCP 方案的 RR 更高, 但对 TTF 或 OS 没有影响。在 GLSG2000 试验中, 接受 R-CHOP 治疗的患者 RR (94% 对 88%, $P = 0.0002$)、TTF (中位 48 个月对 32 个月, $P < 0.0001$) 和 4 年 OS 率 (89% 对 78%, $P < 0.0001$) 均优于 GLSG96 研究的患者。多因素回归分析显示, 利妥昔单抗是 RR、TTF 和 OS 的最关键的因素 (P 值分别 < 0.001 , < 0.001 和 < 0.0064)。作者认为, 利妥昔单抗是改善进展期 FL 短期和长期疗效的关键因素, 最关键的, 它还可能延长 FL 患者的 OS。

以往研究显示, 化疗不能延长 FL 患者的 OS 但以上临床试验的结果均提示, 利妥昔单抗联合 CVR、CHOP 或 MCP, 都可改善 FL 患者的生存, 首次显示免疫化疗能够突破化疗的局限。目前, 利妥昔单抗联合各种化疗方案是 FL 一线治疗的首选, 但究竟采用何种化疗方案尚无标准, 这有待于进一步临床试验的结果。

近年来, 嘌呤类似物越来越多地应用于 FL 的诱导治疗。Zinzani 等^[13]报道, 在提高 FL 患者的 RR 方面, FM 方案 (氟达拉滨 + 米托蒽醌) 要优于 CHOP 方案, 但并不提高 PFS 和 OS。在该项随机临床试验中, 研究者对 FM 方案序贯联用或不联用利妥昔单抗和 CHOP 方案序贯联用或不联用利妥昔单抗治疗 FL 的疗效进行比较。在接受化疗后, FM 组的缓解率为 68%, 而 CHOP 组为 42% ($P = 0.003$); Bcl2/IgH 阴性者的完全缓解率也更高 (39% 对 19%, $P = 0.001$)。

2 FL 的维持治疗

最早尝试的维持治疗的是干扰素- α (IFN- α)。它可延长 PFS 同时在部分病例中, 可改善 OS 但结果仍存在争议。一项最近的荟萃分析表明, IFN- α 在诱导治疗阶段, 可以获得生存优势, 但只维持治疗而不能改善生存。IFN- α 在临床中应用较少, 主要因为它的作用相对较弱, 同时全身

症状也影响了患者的生存质量 (QoL)^[1-3]。

应用不同的方法, 利妥昔单抗维持治疗在一线治疗中进行研究。在 ECOG1496 研究中, 在 CVP 化疗一线诱导后, 利妥昔单抗维持 2 年可改善 FL 患者的 PFS。利妥昔单抗维持组和观察组预计 4 年 PFS 率分别为 56% 和 33% (中位 PFS 期为 61 个月对 15 个月)。利妥昔单抗维持治疗还能改善 4 年 OS 率 (分别为 88% 和 72%)。研究还显示, 即使在诱导阶段接受以利妥昔单抗为基础的化疗的患者中, 利妥昔单抗维持治疗也可明显改善临床疗效。

相关研究表明, 在诱导治疗结束后的 6 个月内利妥昔单抗维持治疗是有效的。在维持治疗中需要对患者的感染风险进行充分评估, 在既往的研究中可以观察到 III 或 IV 度感染发生率增加, 主要是耳、鼻和咽喉部位, 但这些感染可以用抗生素控制。不仅如此, GLSG 研究观察到, 在维持治疗组和观察组, 第 1 次严重感染出现的时间相似。中性粒细胞减少也可观察到, 但可通过暂时停用利妥昔单抗维持治疗改善。

在 Zinzani 等^[13]的研究中, 还探讨了嘌呤类似物使用后利妥昔单抗维持治疗的疗效。在该项随机临床试验中, 研究者对 FM 方案序贯联用或不联用利妥昔单抗和 CHOP 方案序贯联用或不联用利妥昔单抗一线治疗 FL 的疗效进行比较。在完成临床和分子的重新评估分期后, 对于获得完全缓解并且 Bcl2/IgH 阴性的患者, 不再进一步治疗; 对于获得完全缓解 Bcl2/IgH 阳性的患者及获得部分缓解 Bcl2/IgH 阴性或阳性的患者, 给予利妥昔单抗治疗; 对那些治疗无反应的患者终止研究。95 例患者经化疗后再接受利妥昔单抗治疗, 其中 55 例患者获得 CR (58%)。FM 组最终的 CR 率高于 CHOP 组 (71% 对 51%, $P = 0.01$)。然而, 中位随访 19 个月 (9~37 个月) 时, 各治疗组 PFS 和 OS 差异均无显著性意义。

对于 FL 患者, 利妥昔单抗联合氟达拉滨或以氟达拉滨为主的化疗, 能够获得很高的 CR 和分子水平缓解率, 因而该治疗可以作为 FL 的一线治疗。但这一缓解率方面的优势并不能转化为生存方面的优势。这个试验目前随访时间只有 19 个月, 对比 FL 长期的病程相对不足, 这一优势可能会在长期的随访中出现。

3 复发难治的 FL 治疗

由于 FL 病程较长, 不可避免地会多次复发。对于远期复发的患者, 采用利妥昔单抗重新治疗仍是有效的。对于一般情况良好的、年轻的患者, 大剂量化疗后行造血干细胞移植也是治疗的选择。对于复发难治的 FL 可能有效的药物包括如下。

3.1 蛋白酶体抑制剂 蛋白酶体抑制剂在 FL 中的治疗作用也在广泛进行研究。泛素化过程是多种蛋白降解的方式, 蛋白酶体可识别并降解泛素化标记的蛋白, 其中包括细胞周期调节蛋白和细胞凋亡调节蛋白, 例如细胞周期素、Caspases Bcl2 和 NF- κ B。与正常细胞相比较, 恶性肿瘤细

胞对蛋白酶体抑制剂更为敏感。硼替佐米 (bortezomib) 是一种蛋白酶体抑制剂, 能够特异性抑制哺乳动物细胞内 26S 蛋白酶体的类胰凝乳蛋白酶 (chymotrypsin-like) 活性, 对一系列细胞信号转导通路产生影响, 最终诱导肿瘤细胞死亡。

2004 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 会议上, O'Connor 等^[14] 报告了 bortezomib 治疗 25 例复发性或难治性惰性淋巴瘤的临床研究。25 例患者包括了 3 例小淋巴细胞淋巴瘤、9 例 FL、11 例套细胞淋巴瘤和 2 例边缘区淋巴瘤。bortezomib 的用法是 1.5 mg/m², 每周 2 次, 连用 2 周, 每 3 周重复。结果小淋巴细胞淋巴瘤患者均在第 2 或第 4 个疗程后达到肿瘤稳定。在 9 例可评价疗效的 FL 患者中, 6 例均达到缓解, 其中 1 例达到持续 CR。2 例边缘区淋巴瘤患者在治疗 2 个疗程后达到部分缓解。除 1 例出现 III 度感觉和运动神经毒性外, 其他患者均未出现 III 度或 IV 度的毒性。在 10 例可评价疗效的套细胞淋巴瘤患者中, 5 例达到部分缓解, 提示 bortezomib 对惰性淋巴瘤的某些亚型具有肯定的疗效。目前 bortezomib 联合利妥昔单抗比较单一利妥昔单抗治疗复发难治 FL 的研究正在进行中, 国内很多中心也参加了这一国际多中心临床试验。

3.2 单克隆抗体 除 CD20 单抗, 其他单抗如抗 CD52、CD22 和 CD19 单抗也用于复发难治的 FL 治疗。CD52 单抗多用于难治性慢性淋巴细胞白血病患者, 有一定的疗效, 但治疗相关毒性也很大, 主要是感染性并发症。CD19 和 CD22 尚在研究阶段, 其疗效尚无定论。

3.3 其他药物 其他包括酪氨酸激酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、砷剂、Bc12 反义核苷酸、放射免疫治疗目前均在早期研究阶段, 尚无明确临床定论。

总之, FL 的治疗在近年来获得一定进展, 但是否可以延长这些患者的 OS, 有待进一步的研究和努力。

参考文献

- [1] Hildemann W, Griesinger F, Unterhalt M. Interferon alfa for the treatment of follicular lymphomas [J]. *Cancer J Sci Am*, 1998, Suppl 2: S13-18.
- [2] Rohatiner A, Radford J, Deakin D, et al. A randomized controlled trial to evaluate the role of interferon as initial and maintenance therapy in patients with follicular lymphoma [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85: 29-35.
- [3] Rohatiner AZ, Gregory WM, Peterson B, et al. Meta-analysis to evaluate the role of interferon in follicular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 2215-2223.
- [4] Fisher RI, Gaynon ER, Dahlborg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328: 1002-1006.
- [5] Marcus R, Inrie K, Belch A, et al. An international multicenter randomized open label phase III trial comparing rituximab added to CVP chemotherapy to CVP chemotherapy alone in untreated staged III/IV follicular non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Blood*, 2005, 105: 1417.
- [6] Herold M, Haas A, Smok S, et al. Addition of rituximab to first-line MCP (mitoxantrone, chlorambucil, prednisolone) chemotherapy prolongs survival in advanced follicular lymphoma: 4 year follow-up results of a phase III trial of the East German Study Group Hematology and Oncology (OSH0#39) [J]. *Blood*, 2006, 108: 147a.
- [7] Hildemann W, Hoster E, Buske C, et al. Rituximab is the essential treatment modality that underlies the significant improvement in short and long term outcome of patients with advanced stage follicular lymphoma: a 10 year analysis of GLSG trials [J]. *Blood*, 2006, 108: 147a.
- [8] Salles GA, Fossard C, Nicolas M, et al. Rituximab added to α IFN + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAM SFL2000 randomized trial in 359 patients [J]. *Blood*, 2004, 104: 160.
- [9] Salles GA, Fossard C, Nicolas M, et al. Rituximab added to α IFN + CHVP improves the outcome of follicular lymphoma patients with a high tumor burden: first analysis of the GELA-GOELAM SFL-2000 randomized trial in 359 patients [J]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2004, 104: 160.
- [10] McLaughlin P, Grillo-Lopez AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four dose treatment program [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16: 2825-2833.
- [11] Czuczman MS, Grillo-Lopez AJ, White CA, et al. Treatment of patients with low-grade B cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 1999, 17: 268-276.
- [12] Hochster HS, Weller E, Gascoyne RD, 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]. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2005, 106: 349.
- [13] Zinzani PL, Pulsoni A, Perrotti A, et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13): 2654-2661.
- [14] O'Connor OA, Wright JM, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 676-684.

2007-09-19 收稿 本文编辑: 张建军