

[文章编号] 1007-385X(2003)03-0157-04

抗 CD20 单抗联合 CHOP 方案治疗弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的多中心临床研究

李军民¹, 沈 杨¹, 陈方源², 谢 毅³, 王 椿⁴, 侯 健⁵, 洪小南⁶, 吴德沛⁷, 陈 嘉⁸, 侯 明⁹, 徐建民¹⁰, 沈志祥¹(1. 上海第二医科大学附属瑞金医院, 上海血液研究所血液科, 上海 200025; 2. 上海第二医科大学附属仁济医院血液科, 上海 200001; 3. 复旦大学附属华山医院血液科, 上海 200031; 4 上海交通大学附属第一人民医院血液科, 上海 200080; 5. 第二军医大学附属长征医院血液科, 上海 200002; 6. 复旦大学附属肿瘤医院化疗科, 上海 200032; 7. 苏州大学附属第一医院血液科, 江苏苏州 215005; 8. 江苏肿瘤医院肿瘤科, 江苏苏州 210009; 9. 山东医科大学附属第一医院, 肿瘤科, 济南 250012; 10. 复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032)

[摘要] 目的: 观察抗 CD20 单抗联合环磷酰胺、长春新碱、阿霉素及泼尼松治疗初诊的弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBL)的临床疗效。方法: 2002-04 -2003-02, 52 例病人进入本研究。化疗采用标准的 CHOP 方案: 环磷酰胺 600 mg/m²(第 1 天), 长春新碱 1.4 mg/m²(第 1 天), 阿霉素 25 mg/m²(第 1 天) 和泼尼松 60 mg/d(第 1 ~5 天), 每 3 周 1 个疗程, 共 6 个疗程。利妥昔单抗静脉滴注剂量为 375 mg/m², 每周或每 3 周输注 1 次, 连续 4 次或 6 次。结果: 在 50 例患者中, 60% 获得完全反应(CR), 总有效率(OR)为 100%。50 例患者共随访了 2 ~30 周, 患者 16 周的疾病无进展生存(PFS)率为 87.3%。主要不良反应为输注相关的不良反应(32%) 和化疗相关的血液学毒副反应(20%)。结论: 利妥昔单抗联合 CHOP 方案可有效用于治疗新诊断的弥漫性大 B 细胞性淋巴瘤具有较高的缓解率, 不良反应较少。

[关键词] 淋巴瘤; B 细胞; 联合化疗; 利妥昔单抗; CHOP 方案

[中图分类号] R733.4; R979.1 [文献标识码] A

A Multi-Center Clinical Study of Anti-CD20 Monoclonal Antibody in Combination with CHOP Regimen for Treatment of Diffuse Large B Cell Lymphoma

LI Jun-min¹, SHEN Yang¹, CHEN Fang-yuan², XIE Yi³, WANG Chun⁴, HOU Jian⁵, HONG Xiao-nan⁶, WU De-pei⁷, CHEN Jia⁸, HOU Ming⁹, XU Jian-min¹⁰, SHEN Zhi-xiang¹(1. Department of Hematology, Shanghai Institute of Hematology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025; 2. Department of Hematology, Renji Hospital Affiliated to Shanghai Second Medical University, Shanghai 200001; 3. Department of Hematology, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200031; 4. Department of Hematology, The First People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080; 5. Department of Hematology, Changzheng Hospital Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai 200002; 6. Department of Chemotherapy, Cancer Hospital Affiliated to Fudan University, Jiangsu 200032; 7. Department of Hematology, the First Hospital Affiliated to Suzhou University, Suzhou 215005; 8. Medical Oncology Department, Jiangsu Cancer Hospital, Suzhou 210009; 9. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Shandong Medical University, Jinan 250012; 10. Department of Hematology, Zhongshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032)

*

[作者简介] 李军民(1964-), 男, 辽宁人, 副主任医师, 硕士, 主要从事血液肿瘤的基础和临床研究

[通讯作者] 李军民和沈志祥

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy of rituximab combined with cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin and prednisone (CHOP regimen) in treating the initially diagnosed diffuse large B cell lymphoma (DLBL). **Methods:** 2002-04 – 2003-02, 52 patients were enrolled in this study. Chemotherapy was conducted with cyclophosphamide $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, vincristine $1.4 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, doxorubicin $25 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ on d1 and prednisone $60 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ for successive 5 d, every 3 weeks, for 6 courses. Rituximab was given at the dose of $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ every 1 or 3 weeks, for 4 or 6 courses. **Results:** In 50 patients who were evaluated for efficacy, complete response rate and overall response rate were achieved at 60% and 100%, respectively. 50 patients were followed-up for 2 ~ 30 weeks (mean 8 ± 5) and estimated progress free survival (PFS) rate of 16 weeks was 87%. The regimen could be well tolerated, and the major adverse reactions were infusion-related response (32%) and hematological toxicities (20%). **Conclusion:** Rituximab in combined with CHOP can be successfully applied to the therapy of initially diagnosed diffuse large B cell lymphoma, with adverse reactions.

[Key words] lymphoma; B cell; combined chemotherapy; rituximab; CHOP regimen

利妥昔单抗是一种针对 CD20 抗原的人鼠嵌合型单克隆抗体,也是第一个被美国食品和药品管理局 (FDA) 批准用于临床治疗的单抗。它通过介导抗体依赖的细胞毒性 (ADCC) 和补体依赖的细胞毒性 (CDC) 作用杀死淋巴瘤细胞,并可诱导淋巴瘤细胞的凋亡。此外,一些基础研究证实,它能提高淋巴瘤细胞对细胞毒药物的敏感性。因此,利妥昔单抗与化疗具有协同作用^[1,3-5]。

弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (DLBL) 是中国患者中最常见的恶性淋巴增殖性疾病,约占全部非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 的三分之一。它的临床病程往往较为侵袭,对传统化疗的治疗反应较差,目前国际上采用 CHOP 方案作为 DLBL 的标准化疗方案^[6]。由于大多数 DLBL 表达 CD20 表面标志,为利妥昔单抗的应用提供了理论依据^[6]。本项多中心临床研究的目的是评价利妥昔单抗联合 CHOP 方案治疗 DLBL 的疗效和安全性。

1 材料与方法

1.1 研究设计

该研究是一个多中心、单组、开放性研究,目的是评估利妥昔单抗联合化疗的疗效和安全性。

1.2 患者

入选标准:初诊 CD20⁺ 的弥漫大 B 细胞淋巴瘤病人入选该研究。其他入选标准包括:①年龄 ≥ 16 ;②行为状态: ECOG 评分 ≤ 2 ;③患者顺应本研究方案的治疗。

患者在进入研究前进行诊断和预后评估。诊断评估包括病史采集、体检和受累部位的组织病理血检查。全部患者的病理切片必须进行免疫表型检测,并证实 CD20⁺。预后评估包括年龄、ECOG 评分和 Ann Arbor 分期。必须进行体检、胸部、腹部和盆腔的影像学检查和骨髓检查以进行临床分期。

排除标准和退出研究的标准:患者如果缺乏随访

条件,必须排除入选。在研究中如果出现超过 NCI III 或 IV 级 (血液毒性除外) 的毒性,将被视为严重不良反应 (SAE)。如果患者出现 SAE,必须退出研究,并随访观察毒性。

1.3 方法

利妥昔单抗静脉滴注剂量为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。方案 A: 于化疗第一个疗程前 2 d 开始,每周输注 1 次,连续 4 次 (标准剂量) 或 6 次 (增强剂量); 方案 B: 于每疗程的 CHOP 方案化疗前 2 d 输注,每 3 周 1 次 (间隔输注), 输注 4 次 (标准剂量) 或 6 次 (增强剂量)。利妥昔单抗应用剂量为 $375 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

化疗在利妥昔单抗输注后 2 d 进行。化疗方案的组成为环磷酰胺 $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ (第 1 天), 长春新碱 $1.4 \text{ mg}/\text{m}^2$ (第 1 天), 阿霉素 $25 \text{ mg}/\text{m}^2$ (第 1 天), 和强的松 $60 \text{ mg}/\text{d}$ 持续 5 d (第 1 ~ 5 天) (标准 CHOP 方案)。化疗每 3 周重复 1 次, 6 个疗程。其他蒽环类药物的对应剂量为米托蒽醌和伊达比星 $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ 。

1.4 观察时间点

观察的时间点是治疗前、每次利妥昔单抗输注时、每次化疗结束后及方案结束后 4 周。

在每个观察时间点,必须检测血细胞计数和生化指标,同时还有患者的主诉,并对患者进行体检。

在 2 个疗程方案结束后、整个治疗结束后、以及治疗结束后 4, 12, 18, 24 和 30 周,对病灶进行重新检测以评估疗效。这些检测包括体检、胸部、腹部盆腔的 CT 扫描以及骨髓涂片及活检。

1.5 疗效评估的标准

疗效评估必须根据如下标准进行:

完全反应 (CR): ①无疾病证据,包括可检测和不可检测的病灶,持续 28 d; ②无可触及的淋巴结,或活检或细针穿刺阴性,CT 扫描可见的淋巴结必须小于 $1 \times 1 \text{ cm}$; ③无淋巴瘤表现; ④骨髓形态学和组织学检查、肝脏和脾脏检查必须正常。

部分反应(PR):①全部可检测的病灶较原先缩小50%以上,②其他病灶不增大,无新的病灶出现。

轻微反应(MR):①全部可检测的病灶较原先缩小20%以上,但不超过50%,持续28 d;②其他病灶不增大,无新的病灶出现。

疾病稳定(SD):病灶的增大或缩小不超过25%;无新的病灶出现。

疾病进展(PD):全部可检测的病灶较原先增大25%以上,或出现新的病灶。

1.6 随访

可评估疗效的患者必须进行疗效评估。无进展生存(PFS)的定义是从治疗开始的时间至疾病进展的时间。进展指与治疗最大反应的比较。

2 结果

2.1 反应评价

2002-04 - 2003-02, 52例初治 DLBL 患者入选研究。其中,24例为男性,28例为女性,年龄为26~77岁(中位53岁)。16例患者 Ann Arbor I 或 II 期,36例患者为 III 或 IV 期。17例患者接受 A 方案,其中,6例为利妥昔单抗标准剂量,11例为利妥昔单抗增强剂量;35例患者接受 B 方案,其中,20例为利妥昔单抗标准剂量,15例为利妥昔单抗增强剂量。

50例患者最终进入疗效评估,2例患者因未达到观察时间点而未进行。30例患者(60%)获得完全反应(CR),20例(40%)获得部分反应(PR),总反应率(OR)为100%。在 Ann Arbor I 期和 II 期患者中,CR 率和 PR 率分别是 68.75%(11/16)和 31.25%(5/16); III 期和 IV 期患者的 CR 率和 PR 率分别是 55.88%(19/34)和 44.12%(15/34)。I, II 期和 III, IV 期 2 组之间比较,CR 率无显著性差异($P=0.538$)。

进入疗效评估的 50 例患者中,15 例患者接受 A 方案治疗,35 例患者接受 B 方案治疗,方案 A 和方案 B 的 CR 率分别为 66.67%(10/15)和 57.14%(20/35)。方案 A 和方案 B 两组比较,统计学无显著性差异($P=0.754$)。

比较利妥昔单抗的标准剂量方案和增强剂量方案显示,25 例接受利妥昔单抗标准剂量方案中,有 13 例(52%)患者获得完全反应。而 25 例接受利妥昔单抗的增强剂量方案中,有 17 例(68%)患者获得完全反应,较应用标准剂量方案有明显提高,因病例数较少,两组在统计学上无显著性差异($P=0.387$)。

2.2 随访结果

50 例完成治疗的患者进行了随访,因入组患者最长不到 1 年,故目前的中位随访时间为 8 周(2~30

周)。16 周的 PFS 率为 87.3%,而中位 PFS 时间尚未达到(详见图 1)。

2.3 不良反应

全部入选研究的患者均进行安全性评估。本研究观察到的不良反应较少,大多数是输注相关性,包括发热 12(24%)和皮疹 3(6%),常在第一个疗程的利妥昔单抗输注后出现。1 例患者出现低血压,在减慢滴注速度和静脉推注地塞米松后好转。

图 1 患者的预期无进展生存

Fig. 1 Estimated progress free survival (PFS) of the patients

其他不良反应主要为白细胞减少(10 例患者)和消化道反应,如恶心和呕吐(7 例患者)。但是,这些不良反应较轻微。

3 讨论

利妥昔单抗是一种嵌合型 CD20 单抗,多项临床证实它对低度恶性 NHL 治疗有效^[5-7,8]。近来的研究显示,利妥昔单抗联合化疗,对于侵袭性淋巴瘤治疗有较好疗效^[2,4,9],包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLBL)^[7]。DLBL 是中国 NHL 患者最常见的类型,它表达 CD20,为利妥昔单抗的应用提供了理论依据。由于 DLBL 的临床病程较为侵袭^[6],同时利妥昔单抗对于化疗有增敏作用,在研究中同时应用国际标准 CHOP 方案化疗。本研究为国内首次有关利妥昔单抗的临床研究报道,其结果令人鼓舞,CR 率达 60%,OR 率则为 100%,与单用 CHOP 的历史文献比较,CR 率明显较高(60%比 45%),与国外进行的相类似的多中心临床研究结果基本一致^[2,4,7]。并且发现,利妥昔单抗间隔输注(A 方案)与连续输注(B 方案)比较,无显著性差异($P>0.05$)。虽然利妥昔单抗的增强剂量方案($\times 6$)较标准剂量方案($\times 4$)在反应率方面有所提高,但统计学上比较无显著性差异。由于本研究的设计为非随机性,需要随机化研究以进一步证实其疗效。另外,本研究证实该方案的生存资料较为理想,预计 16 周的 PFS 为达 87.3%。虽然随访时间仍较短,但结果仍较理想,

需要进一步随访。

本方案的毒性较为轻微,大多数是输注相关性或血液学,与既往的研究相似^[1,5,8]。大多数输注相关不良反应均在第一个剂量的利妥昔单抗输注时发生,发热最为常见。只有 1 例患者出现低血压,而且患者对地塞米松反应良好。

利妥昔单抗联合环磷酰胺、长春新碱、阿霉素和强的松(CHOP)的方案治疗初治弥漫大 B 细胞淋巴瘤疗效值得肯定,且毒性较轻。

[参考文献]

[1] Plosker G, Figgitt D. Rituximab: A Review of its Use in Non-Hodgkin's Lymphoma and Chronic Lymphocytic Leukaemia[J]. *Drugs*, 2003, 63(8): 803-843.

[2] Coiffier B. Immunotherapy: The new standard in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly[J]. *Semin Oncol*, 2003, 30(1 Suppl 2): 21-27. Review.

[3] Robach E, Ustun C, Kallab A, *et al.* Rituximab provides durable remission in a patient with refractory aggressive diffuse B-cell lym-

phoma failing salvage chemotherapy. *Leuk Lymphoma*. 2002, 43 (11): 2235-2236.

[4] Coiffier B. Treatment Paradigms in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma in Elderly Patients[J]. *Clin Lymphoma*, 2002, 3(Suppl 1): S12-8.

[5] Grillo-Lopez AJ. Monoclonal antibody therapy for B-cell lymphoma [J]. *Int J Hematol*, 2002, 76(5): 385-393.

[6] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, *et al.* A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposa from the international lymphoma study group[J]. *Blood*, 1994, 84: 1361-1392.

[7] Akhtar S, Maghfoor I. Rituximab plus CHOP for diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *M N Engl J Med*, 2002, 346(23): 1830-1831; 1830-1831.

[8] Cheson BD. CHOP plus rituximab--balancing facts and opinion [J]. *N Engl J Med*, 2002 24; 346(4): 280-282.

[9] Kouroukis CT, Meyer RM. Treatment strategies in elderly patients with aggressive histology lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2001, 80 (Suppl 3): B86-8. Review.

[收稿日期] 2003 -05 -23 [修回日期] 2003 -06 -20

[文章编号] 1007-385X(2003)03-0160-01

腺病毒介导 PTEN 基因对胶质瘤增殖与侵袭力的影响

卢旺盛,周晓平,沈 茜,刘建民,岳志健,洪 波,魏梁峰,曹依群,林福祿(1. 第二军医大学长海医院 神经外科,上海 200433; 2. 长海医院神经外科实验诊断科,上海 200433)

脑胶质瘤为神经外科的常见病、多发病,约占颅内肿瘤的 45%,其主要治疗手段包括手术切除、化学治疗与放射治疗,其生存时间短、预后差,平均生存时间不足 1 年,这与其具有高增殖性及高侵袭性有关。本实验应用腺病毒作为载体介导抑癌基因 PTEN 体外转染人脑胶质瘤细胞 U87,检测其细胞增殖力与体外侵袭力的改变,进而探讨 PTEN 作为胶质瘤基因治疗靶点的可能性。

分别用的 Ad-PTEN(实验病毒)、Ad-LacZ(对照病毒) 感染人胶质瘤细胞 U87(病毒滴度为 5×10^8 pfu/ml, MOI 为 50),同时用无病毒感染的 U87 作空白对照,首先用 RT-PCR 检测 PTEN 基因在 U87 细胞中的表达,引物采用 P1: 5' ACCGCCAAATTTAATTGCAG 3', 引物 P2: 5' GGGTCCTGAATTGGAGGAAT 3'。通过 MTT 细胞生长试验检测 U87 细胞增殖力的改变,取 24, 48, 72, 96 h 4 个时相点,与同时相的 U87 组 570 nm 处的 OD 值相比计算处理组生长抑制率,通过 Boyden 小室法检测 U87 转染 PTEN 前后细胞体外侵袭力的变化,上室加转染病毒后 48 h 的细胞,在细胞培养箱中孵育 24 h 后,计数膜下方的细胞数。

RT-PCR 检测结果显示感染 AdPTEN 的 U87 细胞 PTEN mRNA 表达呈阳性,而 U87, Ad-LacZ 组均呈阴性;

感染 AdPTEN 的 U87 细胞,细胞形态上有轻度变化,表现为细胞变圆,并呈球形生长,突触数目变少;MTT 法结果显示 PTEN 转染的 U87 细胞生长受到抑制,与 U87, Ad-LacZ 组相比有统计学差异 ($P < 0.05$),说明 PTEN 基因转染能显著抑制人脑胶质瘤细胞 U87 的生长,而对照病毒对 U87 细胞生长影响较小;体外细胞侵袭力的测定表明各组穿过小室膜的细胞数为:U87 组 55.64 ± 13.27 , Ad-LacZ 组 48.26 ± 14.75 , Ad-PTEN 组 35.27 ± 10.94 。Ad-PTEN 组细胞体外侵袭力明显下降,与 Ad-LacZ, U87 组有统计学差异 ($P < 0.05$)。

实验结果表明,PTEN 基因是与脑胶质瘤发生和发展密切相关的抑癌基因,PTEN 基因转染可特异性上调胶质瘤细胞 U87 中的 PTEN mRNA 表达,并抑制 U87 细胞的体外增殖力和体外侵袭力,这为胶质瘤的抗增殖与抗侵袭基因治疗临床应用提供了实验依据。重组腺病毒载体介导的 PTEN 基因治疗可能是抗胶质瘤的一个重要方法。

[关键词] 人脑胶质瘤细胞; 侵袭; PTEN; 基因治疗
[中图分类号] R739.41 [文献标识码] D
[收稿日期] 2003 -03 -04 [修回日期] 2003 -06 -10