

[文章编号] 1007-385X(2004)01-0064-03

美罗华和 Zevalin 治疗非霍奇金淋巴瘤临床研究

李月敏 综述; 张伟京 审阅 (军事医学科学院附属 307 医院肿瘤科, 北京 100039)

[摘 要] 美罗华单克隆抗体具有高度特异性,毒副作用小,是近年来淋巴瘤治疗上的突破性进展。临床可用于各种 B 细胞 NHL 的一线或二线治疗,可单独应用,亦可与化疗药物联合应用以提高疗效。Zevalin 为⁹⁰Y 标记的鼠抗 CD20 单抗,于 2002 年通过 FDA 批准。可用于治疗美罗华治疗无效或复发的 NHL 患者,有效率仍可高达 54%。

[关键词] 美罗华; Zevalin; 非霍奇金淋巴瘤; 单克隆抗体

[中图分类号] R730.51 [文献标识码] A

1975 年 koehler 和 milstein 建立了杂交瘤-单克隆抗体技术,开创了肿瘤抗体靶向治疗的新时代。1997 年美国 FDA 批准上市了第一个肿瘤治疗抗体 Rituxan(Rituximab, Mabthera, 或美罗华)。5 年来,已有超过 20 万人使用过美罗华单抗治疗。到目前为止,美国食品药品监督管理局(Food and Drug administration, FDA)已批准了 5 种抗肿瘤单抗上市,处于临床研究开发阶段的单抗更是数以百计。美罗华是一种人-鼠嵌合型抗 CD20 的 IgG1 单抗,由人 IgG1 恒定区与鼠单抗重链和轻链可变区构成。美罗华上市初期主要用于常规治疗无效、复发的低度恶性或滤泡型 B 细胞非霍奇金淋巴瘤(non-hodgkin's lymphoma, NHL),具有明显的疗效且副作用低^[1]。随着临床研究的深入,美罗华已开始大量应用于各种 B 细胞 NHL 的一线治疗和二线治疗,与化疗药物及干扰素等细胞因子联合以提高疗效。为进一步提高单抗的治疗效果,很多公司将抗 CD20 单抗标记同位素,其中研究最快的为 IDEC 公司的 Zevalin,它是⁹⁰Y 标记的鼠抗 CD20 单抗,于 2002 年通过 FDA 批准上市,主要用于治疗常规治疗无效或复发的,以及美罗华治疗失败的滤泡型或低度恶性 B 细胞 NHL。本文对美罗华和 Zevalin 治疗 NHL 的最新临床研究进展作一综述。

1 美罗华

1.1 美罗华抗肿瘤作用的机制

美罗华单抗治疗淋巴瘤取得了十分令人鼓舞的效果,究其原因可能有以下几点:1)CD20 抗原广泛存在于正常 B 淋巴细胞及 B 细胞来源的淋巴瘤细胞表面,在正常造血干细胞及分化成熟的浆细胞表面不表达。CD20 抗原在肿瘤细胞异质性不大,表达水平高,与抗体结合后不发生调变(modulation)、内化(internalization)和脱落(shedding)。2)与其他实体瘤不同,美罗华比较容易进入淋巴瘤组织的内部。3)美罗华是一种人-鼠嵌合型抗 CD20 单抗,免疫原性降低。4)NHL 患者通常免疫功能紊乱产生免疫耐受,同时美罗华可以清除体内的正常 B 细胞,极少产生人抗鼠抗体(Human Antimouse Antibody, HAMA)。5)美罗华与靶抗原亲和力高。美罗华的抗肿瘤作用机制涉及多方面的因素,包括通过信号传导诱导

细胞的凋亡;通过诱导抗体依赖性细胞毒作用(ADCC);通过诱导补体介导的溶细胞作用(CDC);使化疗耐药细胞恢复敏感性。

1.2 美罗华单药治疗 NHL

1.2.1 美罗华单药治疗低度恶性或滤泡型 NHL

自从 1997 年美罗华上市以来,该抗体已完成了 100 余项单药或与化疗药物联合应用的临床研究。美罗华单药治疗复发性或常规治疗无效的低度恶性或滤泡型 NHL 的有效率在 50% 左右。1998 年进行了一项较大规模、前瞻性、多中心合作的美罗华单药临床研究,该研究共有 166 例复发的或常规治疗无效的低度恶性或滤泡型 NHL 患者入组,采取每周给予美罗华 375 mg/m² 静脉注射,连续 4 周的标准治疗方案。研究结果显示,总有效率(ORR)48%,完全缓解(CR)6%,部分缓解(PR)42%^[1]。

近年来,该药陆续用于低度恶性 NHL 的一线治疗,多项研究发现该药用于一线治疗疗效明显好于二线治疗,而且 4 周标准治疗结束后继续给予维持治疗可以提高疗效,延长疾病进展时间(TTP)。Colombat 等^[2]对 49 例初治的肿瘤负荷较低的低度恶性 NHL 给予美罗华标准治疗,ORR 73%,CR 26%。Hainsworth 等^[3]对 62 例滤泡型或小淋巴细胞淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma, SLL)给予美罗华标准治疗,治疗结束后 6 周进行疗效评价,ORR 47%(CR 7%),SD45%。所有无进展患者继续给予维持治疗,每 6 月给予 4 周美罗华标准治疗,直到疾病进展为止,维持治疗不超过 4 个疗程。维持治疗结束后疗效评价显示,总有效率提高到 73%,CR 提高到 37%,中位 TTP 34 个月。

1.2.2 美罗华单药治疗侵袭性 NHL

自美罗华上市 5 年来,进行了大量临床研究以探索美罗华治疗分化差的侵袭性 NHL 的疗效及副反应。研究表明,美罗华治疗弥漫大 B 细胞 NHL(DLCL)、套细胞淋巴瘤(MCL)和其他侵袭性 NHL 的有效率为 30% ~ 38%,较低度恶性 NHL 的疗效低。Coiffier 等^[4]进行了一项多中心合作的 II 期临床研究,所有患者均为复发或常规治疗无效的侵袭性 NHL,其中 DLCL 30 例, MCL 13 例,不能分型的 11 例,随机分为 2 组,一组每周给予 375 mg/m²(共 8 周);另一组首次剂

量 375 mg/m², 维持剂量每周为 500 mg/m² (共 8 周)。2 组疗效无明显差异, 总有效率 31%, CR 9%, PR 22%。DLCL 有效率 37%, MCL 有效率 33%。欧洲另有一项较大规模的美罗华治疗套细胞淋巴瘤的研究, 初治 34 例, 复治 40 例。采取标准治疗方案, 一线治疗有效率 38%, 二线治疗有效率 37%。中位缓解持续时间 1.2 年^[5]。

1.3 美罗华与化疗联合应用治疗 NHL

美罗华与化疗药物的抗肿瘤作用机制不同, 无交叉耐药性。大量体外细胞研究显示, 美罗华可增强化疗药物的细胞毒作用和诱导凋亡作用, 同时还表明糖皮质激素可增强单抗诱导淋巴瘤细胞的凋亡^[6]。

1.3.1 美罗华与蒽环类为主的化疗方案联合应用治疗 NHL

CHOP 方案是治疗 NHL 的经典方案, 美罗华与 CHOP 化疗方案联合应用治疗惰性淋巴瘤, 无论一线治疗或二线治疗均优于单独治疗, 有效率在 80% 以上, CR 高达 40% ~ 63%。Czuczman 等^[7] 对 40 例初治或复发的低度恶性 NHL 采取美罗华 + CHOP 联合治疗, 给予美罗华治疗 6 次和 CHOP 6 个周期, 随访时间长达 6 年。总有效率高达 95%, CR 55%。随访 50 月尚未达到中位 TTP。

GELA 研究组对 399 例老年初治的弥漫性大 B 细胞 NHL 采取美罗华和 CHOP 联合治疗, CHOP 组 197 例, 联合组 202 例。所有患者均给予 8 个周期 CHOP 方案治疗, 每 21 天为 1 周期。联合组在每一周期的第 1 天给予美罗华 375 mg/m²。联合治疗组有效率、完全缓解率、无病生存率显著高于 CHOP 组, 有效率分别为 82% 和 69%; CR 分别为 52% 和 37%; CRu (unconfirmed CR) 分别为 23% 和 26%; 2 年无病生存率 (OS) 分别为 70% 和 57%。两组 III 和 IV 度副反应无显著差异^[8]。美罗华联合化疗治疗套细胞淋巴瘤及其他侵袭性 NHL 也取得了相似的结果。

1.3.2 美罗华与氟达拉滨为主的化疗方案联合治疗 NHL

美罗华与氟达拉滨为主的化疗方案联合应用, 无论在低度恶性 NHL 或侵袭性 NHL, 有效率均在 79% 以上, 患者耐受性很好。

1.4 美罗华治疗 NHL 的安全性

美罗华最常见的副作用为发热、寒战、恶心、呕吐、疲乏、皮疹和血管神经性水肿等, 其他少见的副反应为低血压、支气管痉挛等。通常与输液反应有关, 多发生在首次输注后, 可以采取抗组胺、抗炎、类固醇类药物预防和治疗。在首次给药后, 多数患者会导致外周血正常 B 淋巴细胞降低乃至被完全清除, 通常 6 个月后开始恢复, 9 ~ 12 个月完全恢复正常。尽管大多数患者外周血 B 细胞被清除, 但 1 年随访结果表明, 免疫球蛋白水平下降不明显, 感染发生率无明显增加。另外, Micallef^[9] 曾报道一例弥漫大 B 细胞 NHL 在美罗华标准治疗后 15 个月发生病理证实的外周 T 细胞淋巴瘤。进行解救化疗, 产生短暂疗效后疾病迅速进展, 患者于 3 个月死亡。他们认为这一现象可能与外周血及淋巴结中 B 细胞被清除有关。总之, 美罗华相对于化疗而言副作用低,

大多数患者对美罗华耐受性好, 但长期的毒副反应还有待长时间的观察。

2 放射性同位素标记的抗 CD20 单克隆抗体 — Zevalin

尽管美罗华在 B 细胞 NHL 的治疗上取得了可喜的疗效, 成为近年来淋巴瘤治疗中不可或缺的药物, 但裸单抗单药治疗低度恶性淋巴瘤的有效率也仅在 50% 左右, 治疗侵袭性 NHL 有效率仅为 30%。由于淋巴瘤对放射治疗很敏感, 故而以单抗作为放射性同位素的载体, 射线可以选择性的聚集于肿瘤组织, 而对正常组织不产生严重破坏作用。由于“旁观者效应”的存在, 射线可以杀伤抗体无法到达的肿瘤内部以及抗原表达缺乏的肿瘤细胞。

2.1 Zevalin 给药方法

治疗的第 1 天首先给予未标记的裸抗体美罗华 250 mg/m² 以清除外周血中的 B 细胞, 以提高同位素标记抗体的肿瘤靶向性。由于⁹⁰Y 仅发射(射线, 不适于全身扫描, 随后给予¹³¹In Zevalin, 注射后 2 ~ 24 h, 48 ~ 72 h, 90 ~ 120 h 进行全身扫描。在第 8 天再次给予裸抗体美罗华 250 mg/m², 随后给予治疗剂量的⁹⁰Y Zevalin。全身扫描主要目的是了解放射性药物分布是否合理, 而不是诊断或治疗之用。血小板 ≥ 150 000/mm³, 给药剂量为 0.4 mCi/kg, 血小板 100 000 ~ 149 000/mm³ 之间, 给药剂量为 0.3 mCi/kg。剂量分布检测显示肿瘤组织较正常组织放射剂量高 850 倍。

2.2 Zevalin 临床应用

疗效与肿瘤恶性程度、肿瘤负荷、骨髓是否受侵以及受侵程度有关。常规治疗无效或复发的 NHL 采取 Zevalin 治疗, 总有效率 67%。低度恶性 34 例, 有效率为 82%, CR 26%。中度恶性 14 例, 有效率 43%, CR 29%。MCL 3 例, 均无缓解。半数肿块 ≥ 7 cm, 有效率 41%。所有患者中位 TTP 12.9 月^[10]。Witzig 等^[11] 对 Zevalin 与美罗华进行了疗效对比研究, 将 143 例常规治疗失败或复发的低度恶性或滤泡型 NHL 随机分为 Zevalin 组和美罗华组。Zevalin 组总有效率 80%, CR + CRu 34%; 美罗华组总有效率 56%, CR + CRu 20%。中位缓解持续时间 2 组无显著差异。美罗华治疗失败、或治疗有效但短时间内复发的低度恶性 NHL, 给予 Zevalin 治疗可取得良好的治疗效果。有效率可达 54%, CR 15%。中位缓解持续时间 8.7 个月^[12]。

3 Zevalin 安全性

治疗前骨髓是否受侵、受侵程度以及血小板计数与治疗的副作用成正相关。目前关于 Zevalin 所作的临床研究通常要求肿瘤细胞骨髓浸润低于 25%, 血小板 ≥ 150 000/mm³。Zevalin 最重要的副反应为骨髓抑制, 4 度中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生率分别为 32% 和 8.5%^[13]。与化疗引起的骨髓抑制相比, Zevalin 治疗后粒细胞下降发生晚, 治疗后的第 7 ~ 9 周降至最低值。中性粒细胞、血小板和血红蛋白中位最低值分别为 700/mm³, 37 500/mm³ 和 10.3 g/dl。4 度粒细胞和血小板缺乏持续时间分别为 8 d 和 22 d。其他

常见的副反应与美罗单抗的副反应相似。Zevalin 治疗后人抗鼠抗体(human antimouse antibody, HAMA)和人抗嵌和抗体(human antichimeric antibody, HACA)的发生率很低,发生率低于2%。

尽管(放射线对医务人员和患者家属危险性很小。但在给予标记同位素的抗体治疗时仍要求进行适当防护,3 d 内避免接触患者体液。

淋巴瘤对美罗华高度敏感且毒副作用低,是近年来淋巴瘤治疗的突破性进展。通过与细胞因子和化疗药物联合应用,可以大幅度提高治疗效果,临床可用于各种 B 细胞 NHL 的一线或二线治疗。⁹⁰Y 同位素标记的单抗 Zevalin 可以进一步提高单抗的治疗效果,但骨髓抑制严重,可能较适用于巨块型 NHL,以及用于美罗华治疗失败或治疗后再复发的患者。随着鼠单抗原化技术的发展成熟、人源单抗制备技术的突破性进展,单抗治疗越来越成为生物制药的热点。基因组时代和蛋白质组时代的到来,更多肿瘤特异性膜抗原的发现必将为肿瘤的抗体治疗提供新的治疗靶点。

[参考文献]

[1] 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(8): 2825-2833.

[2] 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: Clinical and molecular evaluation[J]. Blood, 2001, 97: 101-106.

[3] Hainsworth JD, Litchy S, Burris HA, *et al.* Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-hodgkin's lymphoma [J]. J Clin Oncol, 2002, 20(20): 4261-4267.

[4] Coiffier B, Haioun C, Ketterer N, *et al.* Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) for the treatment of patients with relapsing or refractory aggressive lymphoma: A multicenter phase II study[J].

Blood, 1998, 92(6): 1927-1932.

[5] 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]. J Clin Oncol, 2000, 18(2): 317-324.

[6] Emmanouilides C, Jazirehi AR, Bonavida B, *et al.* Rituximab-mediated sensitization of B-non-Hodgkin's lymphoma (NHL) to cytotoxicity induced by paclitaxel, gemcitabine and vinorelbine[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2002, 17(6): 621-630.

[7] Czuczman MS. Immunochemotherapy in indolent non-Hodgkin's lymphoma [J]. Semin Oncol, 2002, 29(2 Suppl 6): 11-17.

[8] 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[J]. N Engl J Med, 2002, 346(4): 235-242.

[9] Miccallef IN, Kirk A, Norton A, *et al.* Peripheral T-cell lymphoma following rituximab therapy for B-cell lymphoma[J]. Blood, 1999, 93(7): 2427-2428.

[10] Witzig TE, White CA, Wiseman GA, *et al.* Phase I / II trial of IDEC-Y2B8 adioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory CD20(+) B-cell non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 1999, 17: 3793-3803.

[11] 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]. J Clin Oncol, 2002, 20: 2453-2463.

[12] Witzig TE, Flinn IW, Gordon LI, *et al.* Treatment with ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in patients with rituximab-refractory follicular non-Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2002, 20: 3262-3269.

[13] Cheson BD. Radioimmunotherapy of non-Hodgkin lymphomas[J]. Blood, 2003, 101(2): 391-398.

[收稿日期] 2003 - 05 - 29 [修回日期] 2003 - 07 - 09

第八届全国肿瘤生物治疗学术会议征文通知

中国免疫学会肿瘤免疫和生物治疗专业委员会和中国抗癌协会生物治疗专业委员会联合主办的“第八届全国肿瘤生物治疗学术会议”将于2004年6月下旬在宁夏回族自治区银川市召开。诚邀国内各位专家与同行踊跃投稿、参加会议交流。会议期间将邀请国内外著名专家介绍本领域新理论、新技术和应用现状以及发展趋势。

征文要求:

凡未在国内外公开刊物发表过的研究资料均可向会议投稿,请向会议寄 800 ~ 1000 字中文摘要,并加盖公章(请附软盘,用 word 97 或 word 2000 输入)。来稿经专家评审后选择优秀论文作大会发言。所接受的论文摘要将录入会议文集。

征文主题:

1. 肿瘤生物治疗的新理论与新策略; 2. 肿瘤生物治疗的新技术; 3. 肿瘤生物治疗的临床应用与评价; 4. 细胞治疗(包括造血干细胞和骨髓移植); 5. 细胞因子治疗; 6. 抗体治疗; 7. 疫苗治疗; 8. 基因治疗; 9. 中药治疗; 10. 与常规治疗相结合而组成的新疗法。

征文截稿日期: 2004 年 4 月 20 日,以邮戳为准。请在信封左下角注明“肿瘤生物治疗会议”

来稿请挂号寄: 上海市翔殷路 800 号《中国肿瘤生物治疗杂志》编辑部

邮政编码: 200433; 联系人: 王莹; 联系电话: 021-55620605 - 22 分机; 传真: 021-65382502; E-mail: cjcb001@126.com