

来那度胺联合利妥昔单抗治疗13例老年或复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者的疗效观察

尹青松 袁芳芳 熊媛媛 艾昊 刘志娟 米瑞华 陈林 魏旭东 宋永平

The clinical efficacy and safety of lenalidomide plus rituximab regimen in the treatment of elderly or relapsed/refractory B- non- Hodgkin's lymphoma patients Yin Qingsong, Yuan Fangfang, Xiong Yuanyuan, Ai Hao, Liu Zhijuan, Mi Ruihua, Chen Lin, Wei Xudong, Song Yongping
Corresponding author: Wei Xudong, Department of Hematopathy, the Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China. Email: xudongwei@zzu.edu.cn

B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)是一组高度异质性恶性肿瘤,R±CHOP(利妥昔单抗±环磷酰胺+阿霉素+长春新碱+泼尼松)方案是其标准治疗方案。近年来,随着对其生物学特性研究的深入和新药的研发,高效低毒的新药及其联合方案成为目前的研究热点^[1],尤其是对于不能耐受强化疗或造血干细胞移植的老年或复发难治性(R/R)B-NHL患者。来那度胺可抑制肿瘤血管生成、诱导肿瘤细胞凋亡及调节肿瘤免疫微环境等^[2];联合利妥昔单抗,可增强其抗体依赖细胞毒作用,减少利妥昔单抗的耐药发生,两者具有协同效应^[3]。多项临床研究结果表明,来那度胺或联合利妥昔单抗(R2方案)对B-NHL均显示出治疗活性^[4-7]。因此,在本研究中我们采用R2方案治疗老年或R/R B-NHL患者,对其临床疗效和不良反应进行初步观察。

病例与方法

1. 病例:2015年10月至2017年3月我科收治的13例接受R2方案治疗的老年或R/R B-NHL患者纳入研究。老年NHL指患者年龄≥60岁;复发指患者在一线治疗达到完全缓解(CR)至少1个月后复发;难治指在治疗的任何时间均不能达到CR,或在治疗过程中达到部分缓解(PR)时疾病进展(PD),或达到CR后1个月内早期复发。所有患者均经组织病理及免疫组化检查,并具备两家及以上三级甲等医院病理专家会诊确诊。按WHO 2008病理诊断分型标准进行诊断和分型^[8]。按照Ann Arbor分期系统进行临床分期,慢性淋

巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤(CLL/SLL)患者采用Rai分期系统进行临床分期。其中男9例,女4例,中位年龄70(48~84)岁。5例为老年初治患者,中位年龄70(64~80)岁;8例为R/R患者,中位年龄70(48~84)岁。病理分型:弥漫大B细胞淋巴瘤(DLBCL)3例,滤泡淋巴瘤(FL)3例,CLL/SLL 3例,套细胞淋巴瘤(MCL)2例,淋巴浆细胞淋巴瘤(LPL)1例,B-NHL(未分类,BCR重排单克隆)1例。分期:Ⅱ期2例;Ⅲ期2例;Ⅳ期9例,其中8例侵犯骨髓。13例患者临床资料见表1。本研究经我院伦理委员会批准,同时均经患者本人或监护人知情同意后应用治疗。

2. 治疗方法(R2方案):来那度胺10 mg/d持续口服,1例患者采用25 mg/d第1~21天,根据用药期间血小板水平及耐受情况调整用药剂量及时间;利妥昔单抗375 mg/m²第1天,静脉滴注,21 d为1个疗程。6个疗程后单用来那度胺维持治疗2年或直到PD。

3. 疗效及安全评估:按国际淋巴瘤疗效评价标准进行疗效评估,分为CR、PR、疾病稳定(SD)和PD。CR+PR为总有效率(ORR)。骨髓侵犯的患者每次治疗前均进行骨髓细胞形态学及流式细胞术检测瘤细胞负荷及微小残留病(MRD),MRD阴性后改为3个疗程复查1次。每2~3个疗程采用B超、增强CT和(或)MRI和(或)全身PET-CT进行1次瘤灶影像学检测以评估疗效,达CR或PR,继续原治疗计划;若PD则停药,换用其他治疗。药物不良反应按照NCI-CTC3.0标准进行分级,出现Ⅲ级及以上不良反应时药物减量或停用。

4. 随访:随访截至2017年3月24日,随访方式包括电话随访、门诊复查、查阅病历。

结果

1. 疗效分析:中位随访时间为6(2~18)个月。13例患者中,7例获CR,1例获骨髓侵犯血小板未恢复的CR(CRu),5例获PR,ORR为100.0%(表1)。5例初治患者中,4例CR,1例PR;8例R/R B-NHL患者中,3例CR,1例CRu,4例PR。7例≥70岁的患者中,5例CR,2例PR;6例<70岁的患者中,2例CR,1例CRu,3例PR。13例患者达目前最佳反应的中位疗程数为3(2~4)个,中位时间为61(42~75)d,部分患者的最佳疗效仍未达到。具体临床特征及疗效见表1。

2. 治疗后临床指标的变化:13例患者R2方案治疗前外周血中β₂微球蛋白水平平均高于正常高限,中位数为5.71(3.20~10.06)mg/L,治疗前后β₂微球蛋白水平变化见图1A。治疗前患者外周血中LDH水平差异较大,中位数为280

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.07.018

基金项目:国家自然科学基金(81000921);河南省自然科学基金(162300410280)

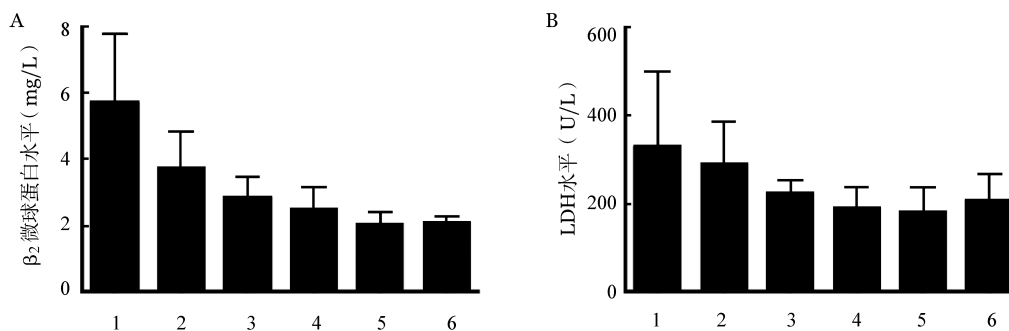
作者单位:450008 郑州大学附属肿瘤医院血液科,河南省肿瘤医院,河南省血液病研究所

通信作者:魏旭东,Email:xudongwei@zzu.edu.cn

表1 接受R2方案治疗的13例B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)患者的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	病理分型	分期	治疗前疾病状态	既往治疗及疗程	治疗反应	骨髓侵犯(%) ^a	治疗
1	男	64	MCL	IV A	初治		CR	是(66.2)	6个疗程后,来那度胺单药维持
2	男	48	FL 3B	IV A	复发难治	R-EPOCH×2;BR×1	CRu	是(10.6)	6个疗程后,来那度胺单药维持
3	男	80	B-NHL(未分类)	II A	初治		CR	否	6个疗程后,来那度胺单药维持
4	男	81	DLBCL	III B	复发难治	R-CHOP×5;R-DICE×1	PR	否	3个疗程后,来那度胺单药维持
5	男	64	LPL	IV A	初治		CR	是(40.8)	6个疗程后,来那度胺单药维持
6	女	84	MCL	IV A	复发难治	R-COP×3;COP×1	CR	是(43.3)	4个疗程
7	女	73	DLBCL	II A	初治		CR	否	5个疗程
8	男	70	FL 3A	IV A	初治		CR	是(9.7)	5个疗程
9	男	67	CLL/SLL	IV	复发难治	COP×3;FC×3	PR	是(86.0)	4个疗程
10	男	76	CLL/SLL	IV	复发难治	R+血浆+甲泼尼龙×6;R-FC×2	PR	是(35.0)	3个疗程
11	男	66	FL 3B	III A	难治	R-CHOP×5	CR	否	3个疗程
12	女	78	CLL/SLL	IV	复发	COP×5;FC×2	PR	是(68.0)	3个疗程
13	女	66	DLBCL	IV A	复发难治	R-CHOP×6	PR	否	2个疗程

注:^a 瘤细胞比例;MCL:套细胞淋巴瘤;FL:滤泡淋巴瘤;DLBCL:弥漫大B细胞淋巴瘤;LPL:淋巴浆细胞淋巴瘤;CLL/SLL:慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤;R:利妥昔单抗;R-EPOCH:利妥昔单抗+依托泊苷+泼尼松+长春新碱+环磷酰胺+表阿霉素;BR:苯达莫司汀+利妥昔单抗;R-DICE:利妥昔单抗+异环磷酰胺+顺铂+依托泊苷;COP:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松;FC:氟达拉滨+环磷酰胺;CR:完全缓解;CRu:骨髓侵犯血小板未恢复的CR;PR:部分缓解

图1 R2方案治疗前后患者外周血中β₂微球蛋白(A)及LDH水平(B)变化

(147~850) U/L,治疗前后LDH水平变化见图1B。

8例骨髓侵犯患者,治疗前骨髓中瘤细胞中位比例为42.0%(9.7%~86.0%),治疗前外周血中位WBC 18.00(2.08~68.50)×10⁹/L,中位HGB 89(42~146)g/L,中位PLT 84(31~247)×10⁹/L。R2方案治疗2~4个疗程后,2例CLL/SLL患者(例9、例12)骨髓中瘤细胞降至43.0%和37.0%外,余均为阴性,外周血除例2血小板未恢复正常外,余造血均完全恢复。

13例患者中,治疗前包块直径≥3 cm者8例[3例CLL/SLL,2例FL,DLBCL、B-NHL(未分类)和MCL各1例],>5 cm者3例(2例CLL/SLL,1例MCL),巨脾者1例(例5,腋前线肋缘下12 cm),>10 cm者1例(例10,CLL/SLL)。治疗1个疗程后,巨脾者肋缘下未能触及,2~4个疗程后,除2例CLL/SLL(例9、例10)和1例DLBCL(例4)包块缩小60%~70%外,余均不能检测或恢复正常。

3. 治疗相关的不良反应:血液学不良反应包括血小板减少2例,经皮下注射IL-11(1.5 mg/d)1周后恢复。非血液学不良反应包括双下肢轻度乏力4例,皮肤瘙痒伴皮疹2例,肺部感染伴周围神经毒性1例。无治疗相关死亡;无嗜睡、便

秘、腹泻及血栓形成事件的发生。

讨论

近年来,B-NHL发病率呈明显上升趋势,尽管免疫化疗方案的不断普及,但仍有约50%NHL患者初治耐药或缓解后复发,尤其是具有多种并发症或合并症不能耐受强化疗的老年患者。本研究入选患者均为老年或耐受性极差的R/R B-NHL,不能耐受高强度化疗/免疫化疗及自体造血干细胞移植,目前尚缺乏标准治疗方案。因此,有必要探索高效低毒的治疗方案以延长患者的生存期、提高患者生活质量。

单药来那度胺针对R/R NHL(包括惰性和侵袭性)的ORR为23%~53%,CR率为7%~33%^[4-5]。在R/R MCL患者中的疗效尤其明显^[4]。与单药的疗效相比,来那度胺联合利妥昔单抗(R2方案)在R/R NHL的多个临床试验显示出更好的治疗活性,ORR为57%~75%,CR率为32%~44%。R/R FL和MCL的疗效优于DLBCL患者^[4-6]。而作为一线治疗方案,R2方案显示出更佳的治疗,FL患者的ORR为93%(CR率为72%)^[7],MCL患者的ORR为84%(CR/CRu率为

53%)^[9]。来自MD Anderson癌症中心的Ⅱ期临床试验结果显示FL、边缘区淋巴瘤和SLL的ORR分别为98%、89%和80%;CR/CRu率分别为87%、67%和23%^[10]。两药联合的最佳耐受剂量:来那度胺一般为20 mg/d,第1~21天;利妥昔单抗375 mg/m²第1个疗程4个剂量,余每疗程1个剂量,21~28 d为1个疗程,共8~12个疗程^[4-7]。目前国内尚缺乏相关的临床研究数据。

在本研究中我们采用减低剂量的R2方案(来那度胺10 mg/d持续口服;利妥昔单抗375 mg/m²第1天,21 d为1个疗程)治疗老年或R/R B-NHL患者,尽管两药的给药剂量均低于文献[4-7]报道,但本组患者目前也取得了令人欣喜的初步结果,中位随访6个月,ORR为100.0%,CR率为61.5%。初步结果显示初治患者的疗效优于R/R患者,在FL和MCL患者中的疗效尤为显著,并且患者的疗效不受年龄、大包块或骨髓侵犯的影响,这也与文献[6-7,9]报道的结果一致。更引人注意的是该方案的低毒性和良好的耐受性,提高了老年B-NHL患者的生活质量。结合本组患者的初步临床观察结果以及国外多个临床试验结果,R2方案作为B-NHL患者的一线或二线治疗方案均显示出明显的治疗反应活性。

此外,R2方案还可以与其他药物或化疗方案联合以进一步提高疗效。Nowakowski等^[11]采用R2方案联合CHOP(R2-CHOP21方案)一线治疗DLBCL患者,总有效率为98%,CR率为80%,并且克服了non-生发中心型不良预后的影响。对于肿瘤负荷高且不适合或不耐受蒽环类或大剂量化疗的患者,接受R2方案联合苯达莫司汀或BTK抑制剂(伊布替尼)等,也取得了较好的疗效^[12-13]。

在安全性方面,来那度胺单药治疗最常见的不良反应是骨髓抑制,非血液学不良反应(主要是Ⅰ~Ⅱ级)包括肺炎、肌痛、疲劳和皮疹等。联合利妥昔单抗的耐受性仍然良好,血液不良反应的发生率与单药疗法一致,其中Ⅲ~Ⅳ级血液学不良反应的发生率变化较大,可能与不同的患者人群以及一线或二线治疗有关^[4,7,10]。在本研究中,治疗相关的血液学不良反应低于文献报道,非血液学不良反应主要是轻度乏力和皮疹,无治疗相关死亡。

总之,本研究采用R2方案治疗老年或R/R B-NHL患者,初步结果表明该方案的疗效肯定且安全可靠,为不能耐受强化疗的B-NHL患者提供了治疗选择,也为淋巴瘤患者进行免疫调控和靶向治疗的去化疗治疗提供临床数据。

参考文献

[1] 舒汨汨,顾宏涛,高广勋,等.第55届美国血液学年会研究热点报道——淋巴瘤新药靶向治疗研究[J].中华血液学杂志,2014,35(4):376-378. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.04.031.

[2] Moros A, Bustany S, Cahu J, et al. Antitumoral activity of lenalidomide in in vitro and in vivo models of mantle cell lymphoma involves the destabilization of cyclin D1/p27KIP1 complexes [J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(2): 393-403. DOI:

10.1158/1078-0432.CCR-13-1569.

[3] Chong EA, Ahmadi T, Aquil NA, et al. Combination of Lenalidomide and Rituximab Overcomes Rituximab Resistance in Patients with Indolent B-cell and Mantle Cell Lymphomas [J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(8): 1835-1842. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2221.

[4] Wang M, Fayad L, Wagner-Bartak N, et al. Lenalidomide in combination with rituximab for patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: a phase 1/2 clinical trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(7): 716-723. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70200-0.

[5] Leonard JP, Jung SH, Johnson J, et al. Randomized Trial of Lenalidomide Alone Versus Lenalidomide Plus Rituximab in Patients With Recurrent Follicular Lymphoma: CALGB 50401 (Alliance) [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(31): 3635-3640. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.9258.

[6] Wang M, Fowler N, Wagner-Bartak N, et al. Oral lenalidomide with rituximab in relapsed or refractory diffuse large cell, follicular and transformed lymphoma: a phase II clinical trial [J]. Leukemia, 2013, 27(9): 1902-1909. DOI: 10.1038/leu.2013.95.

[7] Martin P, Jung S, Johnson J, et al. CALGB 50803 (ALLIANCE): a phase 2 trial of lenalidomide plus rituximab in patients with previously untreated follicular lymphoma [J]. Hematol Oncol, 2013, 31(suppl 1): 117 Abstract 063; ICML Abstracts).

[8] Werdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues [M]. Lyon: IARC Press, 2008: 262-266.

[9] Ruan J, Martin P, Shah B, et al. Lenalidomide plus Rituximab as Initial Treatment for Mantle-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19): 1835-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa1505237.

[10] Fowler NH, Davis RE, Rawal S, et al. Safety and activity of lenalidomide and rituximab in untreated indolent lymphoma: an open-label, phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(12): 1311-1318. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70455-3.

[11] Nowakowski GS, LaPlant B, Macon WR, et al. Lenalidomide combined with R-CHOP overcomes negative prognostic impact of non-germinal center B-cell phenotype in newly diagnosed diffuse large B-Cell lymphoma: a phase II study [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(3): 251-257. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5714.

[12] Albertsson-Lindblad A, Kolstad A, Laurell A, et al. Lenalidomide-bendamustine-rituximab in untreated mantle cell lymphoma > 65 years, the Nordic Lymphoma Group phase I+II trial NLG-MCL4 [J]. Blood, 2016, DOI: 10.1182/blood-2016-03-704023.

[13] Ujjani CS, Jung SH, Pitcher B, et al. Phase 1 trial of rituximab, lenalidomide, and ibrutinib in previously untreated follicular lymphoma: Alliance A051103 [J]. Blood, 2016, 128(21): 2510-2516. DOI: 10.1182/blood-2016-06-718106.

(收稿日期:2017-03-29)

(本文编辑:刘志红)