

· 经验交流 ·

奥妥珠单抗在老年 B 细胞淋巴瘤治疗中的应用及安全性：4 例报告并文献复习

侯传东^{1,2}, 杨波², 蔡力力³, 秦然², 蒲红斌², 肖秧², 钟亚迪², 吕忠霖², 郭搏², 翟冰², 范辉², 张虹⁴, 卢学春^{2*}

(¹解放军医学院, 北京 100853; 中国人民解放军总医院第二医学中心;²血液科,³检验科,⁴呼吸与危重症医学科, 北京 100853)

【关键词】 老年人; 奥妥珠单抗; 利妥昔单抗; 非霍奇金淋巴瘤

【中图分类号】 R551.2

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.11.189

非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin lymphoma, NHL) 是一组临床异质性很大的肿瘤性疾病, 易发生于老年群体, 其经典化疗方案为 CHOP (环磷酰胺, 多柔比星、长春新碱和泼尼松), 老年人常多病共存, 因此对化疗耐受性较低且容易出现不良反应事件^[1]。奥妥珠单抗 (obinutuzumab, G) 是第二代靶向 B 细胞表面 CD20 分子的单克隆抗体药物, 比一代利妥昔单抗 (rituximab, R) 具有更低的免疫原性, 并且与 CD20 结合更为稳定^[2]。目前对于奥妥珠单抗在老年 NHL 患者中的安全性缺乏评估。本文通过报告 4 例老年 NHL 患者使用奥妥珠单抗的诊疗过程和临床资料, 旨在为老年 NHL 患者的治疗提供参考。

1 临床资料

患者 1, 男性, 90 岁, 因“贫血加重 3 个月余”入院。入院后查血常规: 血红蛋白 94 g/L, 白细胞 $7.16 \times 10^9/L$, 血小板 $202 \times 10^9/L$, 骨髓常规检查提示不除外淋巴瘤, 遂在 CT 引导下行右侧髂窝活检, 病理结果符合弥漫大 B 细胞淋巴瘤 (非生发中心来源)。经 5 周期 R-CHOP 免疫化疗和 3 周期奥妥珠单抗 (1000 mg, 每 3 周 1 次) 单药维持治疗后, 患者未发生骨髓抑制及其他不良反应, 实验室检查结果稳定 (表 1), 正电子发射计算机断层显像显示原发骨骼异常高代谢消失, 血液学指标正常, 疗效评估为完全缓解 (complete remission, CR)。

患者 2, 男性, 75 岁, 因“腹腔淋巴结肿大, 单克隆免疫球蛋白升高 1 年余”入院。患者于 1 年前体检发现肠系膜脂肪间隙密度增高, 可见多个大小不等淋巴结 (最大直径 2.3 cm), 免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 定量结果显示 IgM 1330 mg/dl, 免疫固定电泳结果为 IgM-Kappa。入院后完善淋巴结穿刺并送病理组化检查, 综合实验室检查及临床表现诊断为滤泡性淋巴瘤, 低级别, 滤泡为主型。由于患者腹腔淋巴结进行性肿大, 遂给予患者 6 周期 G-CHOP 免疫化疗 (G 1000 mg, d1, d8, d15) 和 1 周期奥妥珠单抗 (1000 mg) 单药维持治疗。第

3 周期化疗后, 患者 PET/CT 检查结果显示淋巴结恢复正常, 疗效评估为 CR。治疗期间未见不良反应, 目前定期随访和奥妥珠单抗维持治疗。

患者 3, 男性, 65 岁, 因“长期免疫球蛋白升高”入院。患者于 9 年前体检发现血 Ig 轻链 Kappa 升高, 但未见骨质破坏与异常肿瘤细胞, 诊断为意义未明单克隆免疫球蛋白血症。本次入院后复查骨髓常规, 提示淋巴瘤可能性大, 行 PET/CT 检查, 发现多发性骨骼高代谢病灶。为明确诊断, 患者行 CT 引导下胸椎椎体穿刺活检并加做免疫组化。免疫组化提示肿瘤细胞表型难以分类, 故临床诊断为非霍奇金淋巴瘤, 惰性 B 细胞淋巴瘤。遂给予患者 4 周期奥妥珠单抗 (1000 mg) 联合伊布替尼 (280 mg, 1 次/d) 治疗, 和 10 周期奥妥珠单抗 (1000 mg, 1 次/月) 单药维持治疗。第 9 和 12 周期治疗时, 患者骨髓常规检查结果显示, 与治疗前骨髓异常细胞占 57.6% 相比, 治疗后分别下降至 14.6% 和 9.6%, PET/CT 检查结果显示骨骼异常高代谢灶信号较治疗前均降低, 疗效评估为部分缓解 (partial remission, PR)。患者在奥妥珠单抗单药维持治疗过程中间断出现血清免疫球蛋白减低现象, 遂给予静脉补充免疫球蛋白 (10 g×2 d) 治疗, 输注后患者体液免疫恢复正常。目前患者情况良好, 定期随访和奥妥珠单抗维持治疗。

患者 4, 男性, 75 岁, 9 年前因“乏力、纳差、消瘦”在外院治疗, 诊断为慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤。在外院先后行 R-COP (美罗华+环磷酰胺+长春新碱+泼尼松片)、FR (氟达拉滨+利妥昔单抗)、利妥昔单抗单药维持和伊布替尼联合利妥昔单抗等治疗, 治疗期间疗效不佳且疾病进展。来本院就诊后查骨髓常规: 淋巴细胞占有核细胞的 32.8%, 偶见幼稚淋巴细胞, 符合慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤治疗后骨髓象; PET 核磁共振检查结果提示未见异常高代谢淋巴结, 但患者贫血、血小板减少伴肾功能不全进行性加重且有顽固性血压升高, 综合临床表现故诊断为慢性淋巴细胞

收稿日期: 2024-01-10; 接受日期: 2024-02-22

基金项目: 军队后勤保健课题 (23BJZ25); 国家老年疾病临床医学研究中心多中心临床研究项目 (NCRCG-PLAGH-20230010)

通信作者: 卢学春, E-mail: luxuechun@301hospital.com.cn

白血病/小细胞淋巴瘤,高危组,病情呈进展状态。给予12周期奥妥珠单抗(1000 mg, d1, d8, d15)单药维持治疗,期间无肝肾功能异常(表1),偶有出现免疫球蛋白减低现象,给予静脉补充免疫球蛋白(10 g×5 d)治疗,体液免疫恢复正常。末次治疗后查血常规,显示血红蛋白、血小板恢复正常,肾功能不全改善,血压升高缓解。

2 讨论

NHL是一组起源于淋巴结的肿瘤性疾病^[1],好发于老年人,但由于老年人常伴随免疫衰老状态^[3],因此对免疫治疗或化疗耐受性较差。NHL治疗以传统CHOP方案为主,但伴随靶向B细胞表面CD20分子单克隆抗体药物出现,老年人NHL疗效及预后显著改善^[4]。奥妥珠单抗与人鼠嵌合的利妥昔单抗不同,是经糖基化改造的人源化单克隆抗体,其免疫相关不良事件发生率较低^[2,5]。由于其独特结构优势,奥妥珠单抗与CD20结合更为紧密,容易诱导抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用^[5]。本研究中4例老年NHL患者罹患肿瘤类型和奥妥珠单抗治疗方式各不相同,但治疗期间无

骨髓抑制、中性粒细胞减少、感染和出血等现象,肝肾功能等检查结果均处于正常范围(表1)。2例老年患者在奥妥珠单抗治疗期间发生免疫球蛋白轻微减低,在给予静脉补充免疫球蛋白治疗后恢复正常。

有研究发现,老年高危慢性淋巴细胞白血病患者使用奥妥珠单抗联合苯丁酸氮芥中位无进展生存期为26.7个月,优于利妥昔单抗联合方案的16.3个月,并且感染风险无明显增加^[6]。此外,奥妥珠单抗在治疗利妥昔单抗耐药复发的滤泡性淋巴瘤患者中仍能提高治疗效果^[7]。然而,有多项研究表明奥妥珠单抗在治疗新发弥漫大B细胞淋巴瘤时并未表现出优于利妥昔单抗的治疗效果^[8,9],可能原因为侵袭性淋巴瘤患者血液中自然杀伤细胞水平较低,细胞杀伤作用减弱^[10]。

综上所述,奥妥珠单抗单药维持或联合用药对新发或复发的惰性NHL和侵袭性NHL的维持治疗均有较好治疗效果,并且相比于利妥昔单抗,奥妥珠单抗对于老年群体治疗安全性更高,不良事件发生率更低。未来还需要大样本多中心临床试验,进一步研究奥妥珠单抗在老年NHL中的疗效及安全性。

表1 4例患者末次奥妥珠单抗治疗后相关临床资料及实验室检查结果

Table 1 Clinical data and laboratory test results of four patients after the last treatment with obinutuzumab

Patient	Assessment	PET-CT	Hb	WBC	PLT	LDH	ALT	AST	Cr	ALP	TBIL	DBIL
			(g/L)	($\times 10^9/L$)	($\times 10^9/L$)	(U/L)	(U/L)	(U/L)	($\mu\text{mol/L}$)	(U/L)	($\mu\text{mol/L}$)	($\mu\text{mol/L}$)
Patient 1	CR	Normal	113	2.9	163	185	5.4	16.9	78	38	8.9	4.3
Patient 2	CR	Normal	125	5.5	209	275	20.7	28.2	80	54	9.0	4.4
Patient 3	PR	Multiple skeletal mild hypermetabolic signals	135	4.1	133	136	9.0	11.4	54	46	8.1	3.9
Patient 4	CR	Normal	135	4.4	73	249	18.5	18.1	134	56	5.1	2.4

CR: complete remission; PR: partial remission; Hb: hemoglobin; WBC: white blood cell; PLT: platelet; LDH: lactic dehydrogenase; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; Cr: creatinine; ALP: alkaline phosphatase; TBIL: total bilirubin; DBIL: direct bilirubin.

【参考文献】

[1] Bowzyk Al-Naeef A, Ajithkumar T, Behan S, *et al.* Non-Hodgkin lymphoma[J]. *BMJ*, 2018, 362: k3204. DOI: 10.1136/bmj.k3204.

[2] Marcus R, Davies A, Ando K, *et al.* Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(14): 1331-1344. DOI: 10.1056/NEJMoa1614598.

[3] Hou C, Wang Z, Lu X. Impact of immunosenescence and inflammation on the effects of immune checkpoint inhibitors[J]. *Cancer Pathog Ther*, 2024, 2(1): 24-30. DOI: 10.1016/j.cpt.2023.08.001.

[4] Sikder MA, Friedberg JW. Beyond rituximab: the future of monoclonal antibodies in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2008, 3(4): 187-193. DOI: 10.1007/s11899-008-0027-5.

[5] Freeman CL, Sehn LH. A tale of two antibodies: obinutuzumab versus rituximab[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 29-45. DOI: 10.1111/bjh.15232.

[6] Goede V, Fischer K, Busch R, *et al.* Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(12): 1101-1110. DOI: 10.1056/NEJMoa1313984.

[7] Cheson BD, Trněný M, Bouabdallah K, *et al.* Obinutuzumab plus bendamustine followed by obinutuzumab maintenance prolongs overall survival compared with bendamustine alone in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma; updated results of the GADOLIN study[J]. *Blood*, 2016, 128(22): 615. DOI: 10.1182/blood.V128.22.615.615.

[8] Váróczy L, Zilahi E, Gyetvai A, *et al.* Fc-gamma-receptor IIIa polymorphism and gene expression profile do not predict the prognosis in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP protocol[J]. *Pathol Oncol Res*, 2012, 18(1): 43-48. DOI: 10.1007/s12253-011-9414-7.

[9] Beers SA, French RR, Chan HT, *et al.* Antigenic modulation limits the efficacy of anti-CD20 antibodies: implications for antibody selection[J]. *Blood*, 2010, 115(25): 5191-5201. DOI: 10.1182/blood-2010-01-263533.

[10] Kim DH, Jung HD, Kim JG, *et al.* FCGR3A gene polymorphisms may correlate with response to frontline R-CHOP therapy for diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2006, 108(8): 2720-2725. DOI: 10.1182/blood-2006-01-009480.