

来那度胺联合利妥昔单抗治疗套细胞淋巴瘤的疗效及安全性分析

李晋文, 孙晓蕊, 张晓磊, 章萍*

(中国医学科学院血液病医院 血液学研究所 药剂科, 天津 300020)

【摘要】 目的: 评价来那度胺联合利妥昔单抗治疗套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)的疗效及不良反应。方法: 计算机检索 Pubmed/Medline、Embase、Ovid、Karger、Google scholar、中国期刊网数据库(CNKI)、万方数据库、维普网(VIP), 对纳入的文献进行评价并提取相关数据。采用 RevMan5.3 软件对提取的数据进行 meta 分析, 计算有效率和不良反应发生率, 各效应量均以 95%CI 表示, 统计检验水准为 $\alpha=0.05$ 。结果: 共纳入 6 个队列研究进行后续分析。结果显示, 来那度胺联合利妥昔单抗治疗的总有效率(完全缓解+部分缓解)为 64% (95%CI: 46%~81%, $I^2=81\%$), 初始患者的总有效率为 85% (95%CI: 76%~93%, $I^2=0$), 难治复发患者的总有效率为 51% (95%CI: 40%~63%, $I^2=27\%$), 来那度胺给药剂量 20 mg, 28 d 为 1 个周期, 用药 21 d, 休息 7 d, 利妥昔单抗每周 375 mg·m⁻² 的给药方案更有效, 总有效率为 85% (95%CI: 76%~93%), 相较之下, 来那度胺的给药剂量为 10 mg, 28 d 为 1 个周期, 用药 28 d, 休息 0 d, 利妥昔单抗每周 375 mg·m⁻² 的给药方案次之, 总有效率为 57% (95%CI: 32%~81%)。Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少是来那度胺最常见的不良反应, 发生率为 43% (95%CI: 20%~67%), 而Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率略低, 为 16% (95%CI: 9%~22%)。其他报道较多的不良反应包括贫血、感染性发热、疲劳、皮疹等。结论: 如果患者耐受性良好, 对于不适用其他治疗方案的 MCL 患者, 来那度胺联合利妥昔单抗是一个可供选择的治疗方案。

【关键词】 套细胞淋巴瘤; 来那度胺; 利妥昔单抗; meta 分析

【中图分类号】 R969.3; R979.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2018)05-0064-06

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2018.05.015

Efficacy and adverse effect of lenalidomide plus rituximab in mantle cell lymphoma patients: a meta-analysis

LI Jin-wen, SUN Xiao-rui, ZHANG Xiao-lei, ZHANG Ping*

(Department of Pharmacy, Institute of Hematology & Blood Disease Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China)

【Abstract】 **Objective:** Efficacy and adverse effect of lenalidomide plus rituximab in mantle cell lymphoma was evaluated. **Methods:** We conducted a literature search using the Pubmed/Medline, Embase, Ovid, Karger and Google scholar, as well as Chinese language databases, including the CNKI, Wanfang and VIP. RevMan5.3 software was used for all statistical analyses. **Results:** Six cohort studies were included in the final analyses. Pooled estimates of cumulative prevalence of overall response rate (ORR) was 64% (95%CI: 46%-81%, $I^2=81\%$). The ORR of initial patients was 85% (95%CI: 76%-93%, $I^2=0\%$), while the ORR of patients with relapsed or refractory MCL was 51% (95%CI: 40%-63%, $I^2=27\%$). The ORR of (20 mg, 21/28) cycle was 85% (95%CI: 76%-93%), while the ORR of (10 mg, 28/28) cycle was 57% (95%CI: 32%-81%), which indicated that the (20 mg, 21/28) cycle achieved best ORR in comparison with (10 mg, 28/28) cycle. The most common grade 3 or 4 adverse events were neutropenia, cumulative prevalence of neutropenia was 43% (95%CI: 20%-67%). For thrombocytopenia, cumulative prevalence was 16% (95%CI: 9%-22%). Other adverse effect included anemia, infective fever, rash and fatigue. **Conclusion:** Lenalidomide plus rituximab is a considerable regimen for mantle cell lymphoma patients.

【Key words】 mantle cell lymphoma; lenalidomide; rituximab; meta-analysis

[收稿日期] 2017-12-22

[作者简介] 李晋文, 女, 药师; 研究方向: 临床药学; Tel: (022) 23909071; E-mail: lijinwen@ihcams.ac.cn

[通讯作者] * 章萍, 女, 主管药师; 研究方向: 临床药学和药事管理; Tel: (022) 23909071; E-mail: zhangping@ihcams.ac.cn

套细胞淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)是B细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)的一种少见的亚型^[1]。MCL具有特征性的染色体易位t(11;14)(q13;q32),这种易位导致bcl-1基因链接到免疫球蛋白重链增强子区,引起细胞周期调节蛋白D1(cyclin D1)表达失调^[2],导致细胞增殖调控紊乱,是一类生物学上高度异质性的疾病,像惰性淋巴瘤一样对常见的化疗药物耐药,但是又与NHL一样具有侵袭性特征^[3]。目前对于MCL仍没有标准化的治疗方案,但大多方案均为含有细胞毒药物的化疗方案,而许多患者无法耐受高强度的化疗方案^[4]。因此有必要探索低毒、有效的一线治疗方案以延长患者的生存期、提高生活质量。

来那度胺(lenalidomide)是沙利度胺(thalidomide)的类似物,2013年6月获FDA批准用于标准疗法治疗后复发或进展MCL的治疗^[5-6]。来那度胺作为一种免疫调节剂,主要调节肿瘤的免疫微环境,利妥昔单抗为CD20单克隆抗体,与来那度胺有协同作用^[4]。但单个临床试验的患者样本量通常较小,各临床试验结果存在一定差异。因此,我们采用meta分析方法对来那度胺联合利妥昔单抗治疗MCL的临床试验进行研究。本研究探索了国内外来那度胺联合利妥昔单抗治疗MCL的临床试验,评价来那度胺联合利妥昔单抗治疗MCL的临床疗效、不同给药方案的影响以及不同给药方案下不良反应的差异,以期为临床治疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 资料

检索2018年1月前国内外公开发表的有关来那度胺联合利妥昔单抗治疗MCL的临床试验文献。纳入标准:①研究对象为成年患者(年龄>18岁);②所患疾病为MCL,包括未经治疗过的,治疗过复发或难治性的;③治疗方案为来那度胺联合利妥昔单抗;④评价指标包括:主要结局指标:总有效率;次要结局指标:中性粒细胞减少(Ⅲ/Ⅳ级)、血小板减少(Ⅲ/Ⅳ级)。排除标准:①患者之前接受过来那度胺的治疗并有良好反应率;②患有MCL以外的淋巴瘤患者;③来那度胺与其他化疗药物联合使用的给药方案;④造血干细胞移植后复

发的患者。

1.2 方法

1.2.1 文献检索方法 计算机检索Pubmed/Medline、Embase、Ovid、Karger、Google scholar、中国期刊网数据库(CNKI)、万方数据库、维普网(VIP),各数据库检索时限均为建库至2018年1月,辅以追溯纳入文献的参考文献。英文检索词为: mantle cell lymphoma, MCL, lenalidomide 和 rituximab。中文检索词为:套细胞淋巴瘤,来那度胺,利妥昔单抗和美罗华。同时进行MeSH和自由词检索等制订检索模式。

1.2.2 资料提取和文献质量评价 由2名研究者根据纳入和排除标准独立筛选文献、独立阅读文献题目和摘要,排除无关文献后,阅读全文并对剩余文献进行二次筛选并提取相关数据,各自评价纳入研究的方法学质量后交叉核对,如遇分歧,通过讨论或交由第3位研究者确定。提取的主要内容包括:纳入试验的一般资料、作者、发表年份、研究类型、患者数量和年龄、给药方案、评价指标及不良反应等信息。

1.2.3 统计学方法 由2名评价者独立录入数据,交叉核对,准确无误和意见统一后,使用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行meta分析。无对照二分类数据的单个率的meta分析数据处理采用发生率(P)、标准误(SE)^[7]和危险度差(RD),各效应量均以95%CI表示,统计检验水准为 $\alpha=0.05$ 。异质性检验采用了近似服从K-1(K为研究个数)的 χ^2 分布的Q检验量检测样本的同质性^[8]的方法,异质性水平限定为0.10, $P<0.10$ 表示纳入的研究结果之间存在异质性,否则没有异质性或异质性较小。 I^2 为定量反映多个研究结果间异质性的程度大小的指标,通常认为 $I^2>50\%$ 时存在异质性, $I^2<25\%$ 时没有异质性, $I^2=25\%\sim 50\%$ 时异质性较低, $I^2=50\%\sim 75\%$ 时有较大异质性, $I^2>75\%$ 时研究结果之间有显著异质性。结合 P 值和 I^2 值可认为:若 $I^2\geq 50\%$,或 $P\leq 0.10$ 且 $I^2\geq 25\%$,可推断存在统计异质性;若 $I^2\leq 25\%$,或 $P>0.10$ 且 $I^2<50\%$,可推断异质性较小,可忽略^[9]。

根据异质性检测的结果采用相应的数据合并方法。若各研究结果间不存在异质性,采用固定效应模型进行数据合并分析,否则采用随机效应模型^[10]。

1.2.4 发表偏倚 采用漏斗图直观定性判断 meta 分析是否存在发表偏倚。若纳入文献存在发表偏倚，则漏斗图不对称，不对称越明显，发表偏倚程度越大；若漏斗图对称，表示不存在发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果

对数据库检索获得原始文献 705 篇，去除重复项、无关、不符合要求（包括综述、治疗方案不符、缺乏重要信息、案例报道、动物及细胞水平研究）文献，最后纳入文献 6 篇^[4,11-15]，均为英文文献。

2.2 纳入文献的基本信息和方法学质量评价

所纳入的 6 篇文献均为来那度胺联合利妥昔单抗治疗 MCL 的队列研究。提取纳入文献的作者、发表年份、受试者人数、受试者患病类型、年龄、治疗方案、结局指标等信息，见表 1。基于纳入文献均为无对照二分类数据类型，故采用针对非随机对照试验方法学评价指标（methodological index for non-randomized studies, MINORS）条目进行评价。评价指标共 12 条，每一条分为 0~2 分。0 分表示未报道；1 分表示报道了但信息不充分；2 分表示报道且提供了充分的信息。前 8 条针对无对照的研究，最高分为 16 分。前 8 条内容如下：明确的给出了研究目的、纳入患者的连贯性、预期

数据的收集、终点指标能恰当的反映研究目的、终点指标评价的客观性、随访时间是否充足、失访率低于 5%、是否估算了样本量。对纳入文献进行质量评价，评价均 ≥ 15 分，文献质量较好。

2.3 meta 分析结果

2.3.1 发表偏倚 采用 RevMan5.3 软件对纳入的 6 篇文献进行发表偏倚检验，由漏斗图（图 1）可以直观看出可能存在发表偏倚。

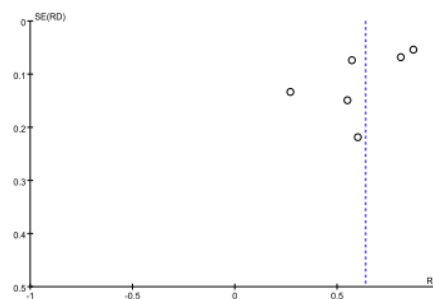


图 1 漏斗图示意

2.3.2 异质性检验和总有效率 在纳入的 6 篇文献中，患者总数为 141 例，来那度胺的给药剂量不同（10~25 mg），利妥昔单抗的给药剂量均为 375 mg·m⁻²，给药方案略有差别。首先采用 Q 检验和 I² 统计量对所纳入的研究进行异质性检验。将 6 组符合标准的研究合并分析，显示来那度胺联合利妥昔单抗治疗 MCL 的有效性具有统计学意义（P<0.10），

表 1 纳入文献基本特征

作者	发表时间	平均年龄 / 岁	患者例数	患者类型	治疗方案	结局指标
Wang M 等	2017	70 (58~84)	11	难治复发	来那度胺: 10~25 mg·d ⁻¹ , 1~21 d, 每 28 d 1 个周期, 共 2 个周期; 利妥昔单抗: 第 9 周开始, 每周 1 次	①②③⑤⑥⑦
Chong E A 等	2015	57.5 (35~85)	11	难治复发	来那度胺: 10 mg·d ⁻¹ , 每 28 d 1 个周期; 利妥昔单抗: 第 9 周开始, 每周 375 mg·m ⁻²	①②③④
Ahmadi T 等	2014	66 (46~85)	5	难治复发	来那度胺: 10 mg·d ⁻¹ , 每 28 d 1 个周期; 利妥昔单抗: 第 9 周开始, 每周 375 mg·m ⁻² , 使用 4 周	①④
Wang M 等	2012	>18	44	难治复发	来那度胺: 20 mg·d ⁻¹ , 1~21 天, 每 28 d 1 个周期; 利妥昔单抗: 第 9 周开始, 每周 375 mg·m ⁻² , 使用 4 周	①②③④⑤⑥
Ruan J 等	2015	65 (42~86)	38	初治	诱导期: 来那度胺: 20 mg·d ⁻¹ , 1~21 d, 每 28 d 1 个周期, 共 12 个周期; 利妥昔单抗: 375 mg·m ⁻² 于 1, 2, 3, 4, 13, 21, 29, 37, 45 周共 9 次。维持期: 第 13 周开始, 来那度胺: 15 mg·d ⁻¹ , 1~21 d, 每 28 d 1 个周期, 利妥昔单抗: 每周 375 mg·m ⁻² , 治疗持续至少 36 次循环或直至疾病有进展	①③④⑤⑥⑦
Ruan J 等	2013	65 (42~86)	32	初治	诱导期: 来那度胺: 20 mg·d ⁻¹ , 1~21 天, 每 28 d 1 个周期, 共 12 个周期; 利妥昔单抗: 375 mg·m ⁻² 于 1, 2, 3, 4, 13, 21, 29, 37, 45 周共 9 次。维持期: 第 13 周开始, 来那度胺: 15 mg·d ⁻¹ , 1~21 d, 每 28 d 1 个周期, 利妥昔单抗: 每周 375 mg·m ⁻²	①②③⑤⑥⑦

注: ①: 总缓解率 (ORR); ②: 部分缓解率 (PR); ③: 完全缓解率 (CR); ④: 无进展生存期 (PFS); ⑤: 中性粒细胞减少 (Ⅲ / Ⅳ级); ⑥: 血小板减少 (Ⅲ / Ⅳ级); ⑦: 贫血 (Ⅲ / Ⅳ级)

异质性检验 $Chi^2=26.11$, $P<0.10$, $I^2=81\%$, 合并效应量 $RD=0.64$, 合并效应量的 95%CI: 0.46~0.81, 由此可知, 来那度胺联合利妥昔单抗治疗 MCL 的有效性研究具有异质性, 因此合并效应量采用随机效应模型进行计算, 其总有效率 (完全缓解 + 部分缓解) 为 64% (95%CI: 46%~81%), 详见图 2。

在纳入的 6 篇文献中, 患者分为初始治疗和难治复发治疗两种类型, 若将其分别合并分析, 如图 3, 我们可以看到, 初治患者的总有效率为 85% (95%CI: 76%~93%), 没有异质性 ($P=0.50$, $I^2=0$), 而难治复发患者的总有效率为 51% (95%CI: 40%~63%), 异质性较小 ($P=0.25$, $I^2=27\%$)。可见将研究分别合并分析后的异质性显著性降低, 并且可以看出, 相对于难治复发患者, 来那度胺联合利妥昔单抗的治疗方

案针对初治患者的总有效率更高, 效果更显著。

2.3.3 给药方案比较 在纳入的 6 篇文献中, 来那度胺和利妥昔单抗的给药方案不尽相同, 其中来那度胺的给药剂量为 10 mg, 28 d 为一个周期, 用药 28 d, 休息 0 d, 利妥昔单抗为每周 375 $mg\cdot m^{-2}$ 的文献 2 篇 (10 mg, 28/28); 来那度胺的给药剂量为 20 mg, 28 d 为一个周期, 用药 21 d, 休息 7 d; 利妥昔单抗为 375 $mg\cdot m^{-2}$ 的文献 3 篇, 其中 1 篇文献的利妥昔单抗的给药间隔略有不同, 将其剔除, 剩余 2 篇 (20 mg, 21/28)。因此, 根据给药方案的不同对纳入文献进行亚组分析, 结果如图 4。其中 (10 mg, 28/28) 方案的总有效率为 57% (95%CI: 32%~81%), (20 mg, 21/28) 方案的总有效率为 85% (95%CI: 76%~93%), 提示 (20 mg, 21/28) 方案更有效。

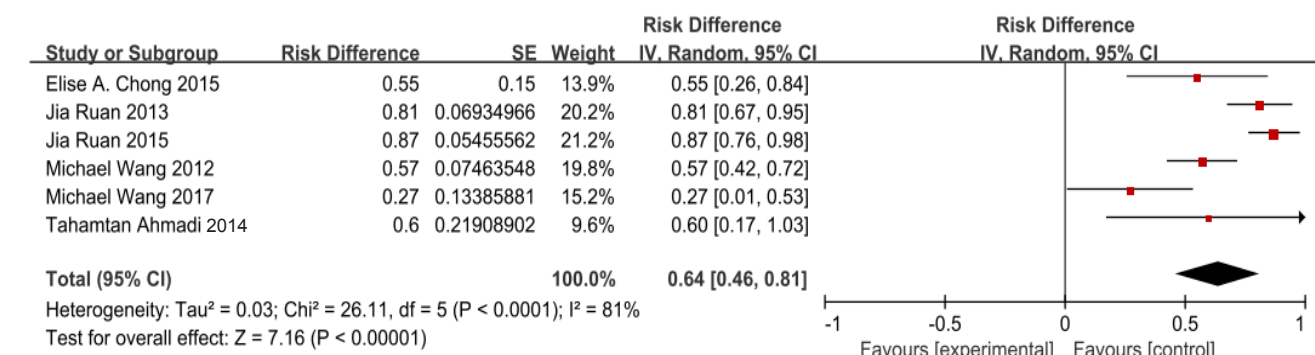
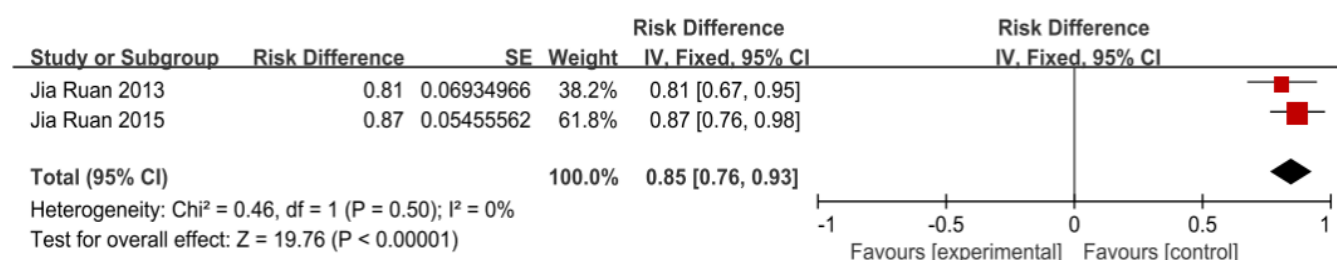
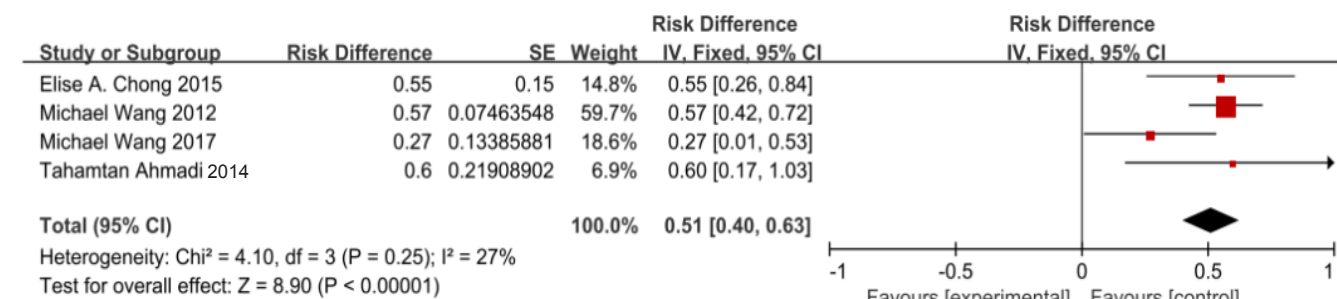


图 2 来那度胺联合利妥昔单抗治疗套细胞淋巴瘤的总有效率



A



B

图 3 来那度胺联合利妥昔单抗治疗套细胞淋巴瘤针对不同类型患者的总有效率

A. 初治患者; B. 难治复发患者

2.3.4 不良反应分析 血液毒性(中性粒细胞减少、血小板减少和血红蛋白降低等)是临床监测中出现的最常见不良反应^[11],对纳入的4篇文献^[4,11,13,15]中使用来那度胺联合利妥昔单抗的患者进行了血液学毒性的统计。其中,Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率为43%(图5, 95%CI: 20%~67%),而Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率略低,为16%(图6, 95%CI: 9%~22%)。其他不良反应如贫血、感染性发热、疲劳、皮疹等,因数据不全,不具备统计意义。

3 讨论

目前, MCL 尚缺乏有效的治疗手段, 根据文

献报道, 来那度胺联合利妥昔单抗的治疗方案在有效性和安全性方面具有一定的优势, 但单个临床试验存在一定的差异。本研究综合6篇文献结果, 来那度胺联合利妥昔单抗治疗 MCL 的总有效率为64%(95%CI: 46%~81%, $I^2=81\%$), 异质性较高, 但将初治患者和难治复发患者分别合并分析后, 其异质性显著性降低。可见针对不同类型的 MCL 患者, 本方案的治疗效果不尽相同。

在纳入的6篇文献中, 来那度胺和利妥昔单抗的给药方案略有不同, 根据不同的给药方案对纳入文献进行亚组分析。其中(10 mg, 28/28)方案的有效率为57%(95%CI: 32%~81%), (20 mg, 21/28)

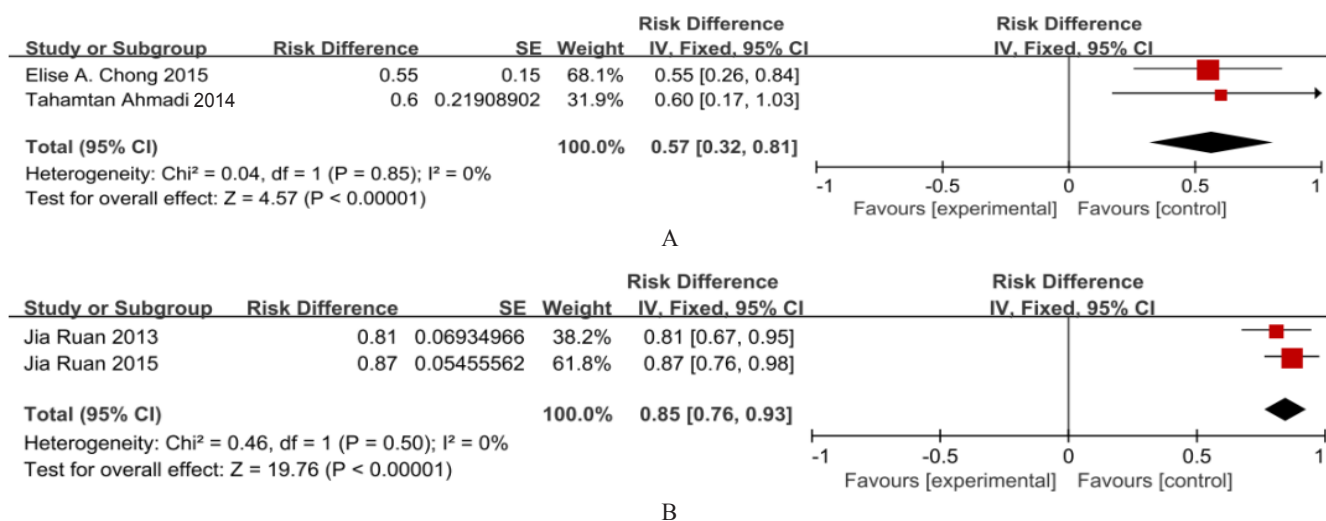


图4 来那度胺联合利妥昔单抗不同给药方案治疗套细胞淋巴瘤的总有效率

A.10 mg, 28/28; B.20 mg, 21/28

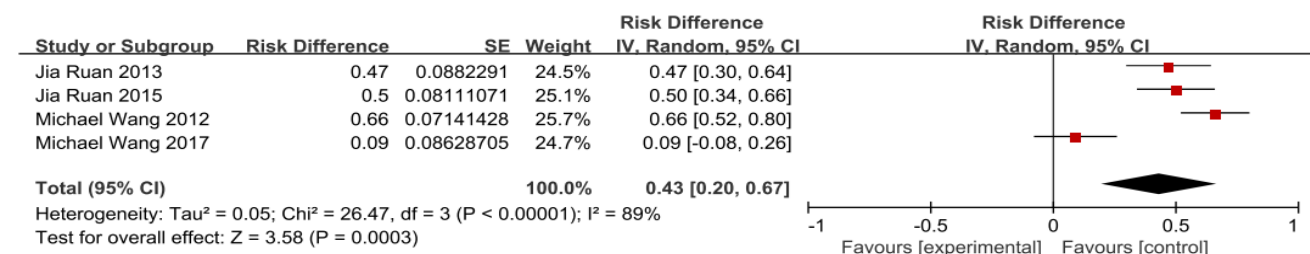


图5 使用来那度胺联合利妥昔单抗治疗的患者Ⅲ/Ⅳ级中性粒细胞减少的发生率

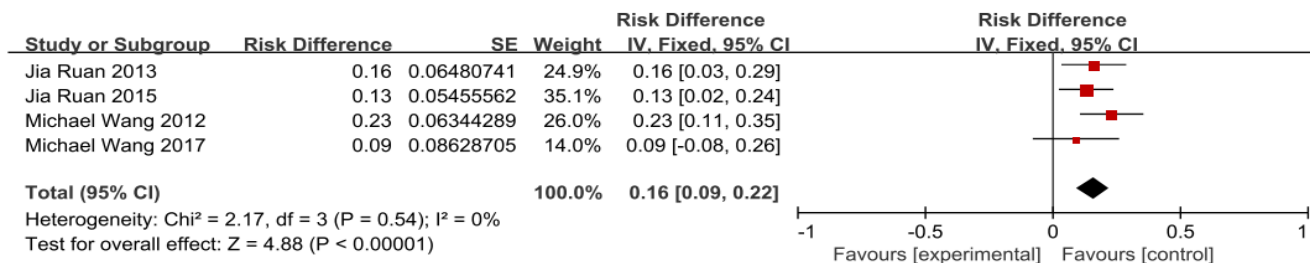


图6 使用来那度胺联合利妥昔单抗的患者Ⅲ/Ⅳ级血小板减少的发生率

方案的有效率为85% (95%CI: 76%~93%)。可见如果患者耐受性良好, (20 mg, 21/28) 方案要优于 (10 mg, 28/28) 方案。

来那度胺联合利妥昔单抗治疗方案的不良反应相对较轻, 其剂量限制性不良反应主要为Ⅲ/Ⅳ级血液系统毒性和感染, 其中中性粒细胞减少的发生率最高, 而血小板减少的发生率略低。因文献数据不全, 故无法根据给药方案进行进一步的亚组分析。

本文存在一定的局限性, 有些文献并未纳入, 如某些难以进入的数据库文献、缺少关键数据的文献、临床试验尚在进行的文献等, 纳入文献存在一定的发表偏倚。除有效率外, 患者用药后的生存数据 (如无进展生存期、总生存期) 也是评价药物有效性的重要指标。由于无法获得每一位患者的生存相关数据, 因此无法统计和计算来那度胺联合利妥昔单抗的平均生存数据。本研究中, 除去中性粒细胞减少和血小板减少的不良反应外, 其他不良反应如贫血、感染性发热、疲劳、皮疹等, 因数据不全无法做出统计分析。

综上所述, 截至目前的研究成果显示, 如果患者耐受性良好, 对于不适用其他治疗方案的MCL患者, 来那度胺联合利妥昔单抗是一个可供选择的治疗方案, 但由于样本量较小, 还需要更多临床实验数据来证实。

【参考文献】

- [1] Dawar R, Hernandez-Ilizaliturri F. The emerging role of lenalidomide in the management of mantle cell lymphoma (MCL)[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2012, 25(2):185-190.
- [2] Cortelazzo S, Ponzoni M, Ferreri A J, et al. Mantle cell lymphoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2012, 82(1):78-101.
- [3] 刘耀, 张曦. 套细胞淋巴瘤的治疗现状及进展 [J]. 临床荟萃, 2014, 29(10):1140-1146.
- [4] 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.
- [5] Ruan J, Shah B, Martin P, et al. Clinical experience with lenalidomide alone or in combination with rituximab in indolent B-cell and mantle cell lymphomas[J]. Ann Oncol, 2016, 27(7):1226-1234.
- [6] Arora M, Gowda S, Tuscano J. A comprehensive review of lenalidomide in B-cell non-Hodgkin lymphoma[J]. Ther Adv Hematol, 2016, 7(4):209-221.
- [7] 陈月红, 杜亮, 耿兴远, 等. 无对照二分类数据的 meta 分析在 RevMan 软件中的实现 [J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(7): 889-896.
- [8] Attia J, Thakkestan A. Meta-analyses of molecular association studies: methodologic lessons for genetic epidemiology[J]. J Clin Epidemiol, 2003, 56(4):297-303.
- [9] 柳芳. 谷胱甘肽转移酶 M1 基因多态性与结直肠癌风险相关性研究的 meta 分析 [D]. 广州: 南方医科大学, 2015.
- [10] 梁良, 赵明, 朱愿超, 等. 来那度胺治疗难治复发慢性淋巴细胞白血病疗效及不良反应的 meta 分析 [J]. 临床药物治疗杂志, 2017, 15(1):25-32.
- [11] Ruan J, Martin P, Shah B D, et al. Combination biologic therapy without chemotherapy as initial treatment for mantle cell lymphoma: multicenter phase II study of lenalidomide plus rituximab[J]. Blood, 2013, 122(21):247.
- [12] Chong E A, Ahmadi T, Aqui 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.
- [13] Wang M, Fayad L, Zhang L, 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.
- [14] Ahmadi T, Chong E A, Gordon A, et al. Combined lenalidomide, low-dose dexamethasone, and rituximab achieves durable responses in rituximab-resistant indolent and mantle cell lymphomas[J]. Cancer, 2014, 120(2):222-228.
- [15] Wang M, Schuster S J, Philips T, et al. Observational study of lenalidomide in patients with mantle cell lymphoma who relapsed/progressed after or were refractory/intolerant to ibrutinib (MCL-004)[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10(1):171-178.