

利妥昔单抗不得用于治疗同时患有严重活动性感染的患者。

乙型肝炎病毒感染

乙型肝炎病毒 (HBV) 再激活, 在某些情况下会导致暴发性肝炎、肝衰竭和死亡, 尽管大剂量研究时对象同时还要属于细胞毒化疗。潜在的疾病状态和细胞毒化疗与报告事件混杂在一起。

应在开始利妥昔单抗治疗前对所有患者根据当地指南进行乙型肝炎病毒 (HBV) 的筛查, 至少应包括乙型肝炎表面抗原 (HBsAg) 和乙型肝炎核心抗体 (HBeAb) 指标, 也可通过其他适当的标记物加以补充检测。不应处于活动性乙肝的患者使用利妥昔单抗进行治疗。对于乙型肝炎病毒检测阳性的患者, 在开始接受利妥昔单抗治疗前应咨询肝病专科医生的意见, 同时应对其开展监测并遵循当地医疗标准进行处理, 以预防乙肝病毒再激活的发生。

进行性多灶性白质脑病

在临床应用中, 利妥昔单抗用于非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞白血病患者治疗时发生进行性多灶性白质脑病 (PML) (见“不良反应”)。大多数患者是在使用化疗药物的同时联合使用利妥昔单抗, 或作为造血干细胞移植过程中的治疗。故医生在治疗非霍奇金淋巴瘤患者和慢性淋巴细胞白血病患者时, 对报告有神经学症状的患者鉴别诊断时应考虑到PML, 视临床需要咨询神经科医生。出现PML的患者, 应考虑停用利妥昔单抗, 合并使用的化疗或免疫抑制治疗也应停用或者减量。

严重的皮肤反应

严重皮肤反应如副肿瘤性天疱疮、史蒂文斯-约翰逊综合征、药疹样皮炎、水疱大疱性皮炎和中毒性表皮坏死脱落症。这些反应的发生时间不定, 包括了在利妥昔单抗治疗第一天发生的报告。某些可能产生致命后果 (见“上市后使用经验”)。若出现疑似与利妥昔单抗有关的此类事件发生, 治疗应永久停止。

免疫接种

还没有对采用利妥昔单抗治疗以后, 免疫接种活病毒疫苗的安全性进行过研究。不建议使用活病毒疫苗进行治疗。

使用利妥昔单抗进行治疗的患者可以接受非活疫苗的接种, 但对非活疫苗的应答率可能会下降。在了一项非随机临床研究中, 接受利妥昔单抗治疗的复发低级别NHL患者与非接受治疗的对照相比, 对使用破伤风抗毒素和铝佐剂白喉疫苗 (KLH) 新抗原接种的免疫接种的应答率较低, 分别为16% vs 81%和44% vs 76% (按抗体滴度提高2倍以上进行评估)。

患者在治疗前对多种抗原 (肺炎链球菌、A型流感、腮腺炎、风疹和水痘) 产生的抗体滴度均在接受利妥昔单抗治疗后至少维持6个月。

利妥昔单抗不相容性:

未观察到利妥昔单抗与聚氯乙烯或聚丙烯酰胺过滤器之间的不相容性。

对驾驶和操作机器能力的影响:

未知利妥昔单抗是否损害驾驶和操作机器的能力, 尽管药理学特性和迄今为止报告的不良反应中没有显示上述的不良影响。为了尽量避免不良反应 (抗组胺药), 应牢记这些潜在的反应。输血反应后, 状态稳定后患者方可驾驶或操作机器。

警告:

利妥昔单抗在肾损伤患者中的安全性和疗效尚未建立。

肝损伤:

利妥昔单抗在肝损伤患者中的安全性和疗效尚未建立。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生殖
未进行临床前生殖毒理学研究。
避孕
育龄妇女在使用利妥昔单抗的过程中及治疗后12个月, 必须采取有效的避孕措施。
妊娠
未知免疫球蛋白G可通过胎盘屏障。

在临床应用中, 还没有对母亲暴露于利妥昔单抗后对新生儿淋巴细胞水平的影响进行研究。尚无怀孕妇女有关的充分、良好对照研究数据, 但是, 怀孕期间使用过利妥昔单抗的母亲所产新生儿有报告一过性B细胞耗竭和淋巴细胞减少。鉴于此, 孕妇应禁用利妥昔单抗, 除非可能获益高于风险。

哺乳
已知母体的IgG可进入乳汁, 据报道利妥昔单抗以低浓度分泌进入乳汁。鉴于此, 发现对婴儿淋巴细胞计数, 因此利妥昔单抗不用于哺乳的母亲。
关于利妥昔单抗分泌乳汁的数据有限, 这些数据表明乳汁中的利妥昔单抗浓度非常低 (相对于婴儿剂量小于0.4%)。对少数母乳喂养婴儿进行的随访发现, 这些婴儿在2年内的身长和发育均正常。但是, 由于这些数据有限, 并且这些母乳喂养婴儿的长期随访仍然未知, 因此, 不建议在接受利妥昔单抗治疗期间进行母乳喂养, 并且在利妥昔单抗治疗后6个月内最好也不要进行母乳喂养。

【儿童用药】

利妥昔单抗应用于儿童的疗效和安全性尚未建立。
在一些使用利妥昔单抗治疗的儿童患者中观察到低丙种球蛋白血症, 某些严重病例需要长期免疫球蛋白替代治疗。儿童患者长期B细胞耗竭的后果尚不明确。

【老年用药】

国外和国内临床研究均纳入了老年患者, 结果显示利妥昔单抗可用于老年患者, 无特殊禁忌, 详见“临床试验”项下内容。

【药物相互作用】

目前, 有关利妥昔单抗与其他药物可能发生的相互作用的资料十分有限。
慢性淋巴细胞白血病患者合用利妥昔单抗和氟达拉滨时, 利妥昔单抗并未显示对氟达拉滨或环磷酰胺的药代动力学产生影响; 而且, 氟达拉滨和环磷酰胺也不会对利妥昔单抗的药代动力学产生明显的影响。

具有人抗鼠抗体 (HAMA) 或人抗嵌合体抗体 (HACA) 效价的患者在使用其它诊断或治疗性单克隆抗体治疗时可能发生过敏或超敏反应。

【药物过量的处理】

人体中尚未进行过利妥昔单抗过量的临床研究。利妥昔单抗单次给药超过1000mg患者在对照临床试验中研究。迄今为止, 最高试验剂量为5000mg (2250mg/m²), 用于患有慢性淋巴细胞白血病的患者。未发现其它的安全性信号。一旦患者出现过量用药, 必须立即停止输注, 并且对其进行密切监测。

应考虑考虑到定期监测血细胞计数的必要性, 当患者处在B细胞耗竭状态时, 还要考虑到感染的风险可能增加。

【临床药理】

药代动力学

非霍奇金淋巴瘤

298例接受单剂或多剂利妥昔单抗、单药或与CHOP联合治疗的NHL患者的群体药代动力学分析结果类似, 非特异性清除率 (CL_T) 可能受B细胞或肿瘤负荷影响的特异性清除率 (CL_E) 以及中央室分布容积 (V_d) 的典型人群估计值为0.14 L/day、0.59 L/day和2.7L。利妥昔单抗的末端半衰期患者估计值为22天 (范围: 6.1天至52天)。可检测到接受375mg/m²静脉输注的利妥昔单抗患者, 患者基线CD19阳性细胞计数和1例淋巴瘤灶大小会一定程度影响利妥昔单抗的CL_T变化。CD19阳性细胞计数或淋巴瘤灶患者仍显著较高。但是, 在对CD19阳性细胞计数和淋巴瘤灶大小进行校正后, CL_T的个体差异仍然较大。V_d值随体表面积 (BSA) 和CHOP治疗方案发生变化。受BSA影响 (1.53至2.32m²) 以及伴随的CHOP治疗方案影响的V_d变异 (27.1%和19.0%) 相对较小。年龄、种族和WHO性能状况对利妥昔单抗的药代动力学参数没有影响。该分析结果显示按照统一检验协变量调整利妥昔单抗剂量并未明显减低其药代动力学变异性。

203例首次接受利妥昔单抗治疗的NHL患者, 接受利妥昔单抗375mg/m²每周静脉输注给药, 连续4周。第4次输注后的平均C_{max}为486μg/mL (范围77.5至996.6μg/mL)。利妥昔单抗的峰血清水平高于血清CD19阳性细胞计数和肿瘤负荷某些线性值相关。无耐药患者相比, 缓解患者的中位稳定状态血清水平相对较高。国际的工作分类法 (I、II、III、IV) 和D型患者的血清水平高于A型患者。

在完成末次治疗后3-6个月时, 仍在患者血清中检测到利妥昔单抗。
379例NHL患者接受利妥昔单抗375mg/m²每周静脉输注, 共8周。平均C_{max}值随着利妥昔单抗连续输注而增加, 平均C_{max}值从首次输注利妥昔单抗后的平均243μg/mL (范围: 158-2μg/mL) 上升到第八周的550μg/mL (范围: 171-1177μg/mL)。

6次375mg/m²利妥昔单抗联合6个疗程CHOP方案化疗。利妥昔单抗药代动力学特征与利妥昔单抗单药相似。

慢性淋巴细胞白血病

经静脉输注给予利妥昔单抗, 第1疗程剂量为375mg/m², 后续每个疗程剂量增加至500mg/m², 同时与氟达拉滨和环磷酰胺联合治疗 CLL患者, 共给予6个疗程。以500mg/m²剂量第5次输注后, C_{max}平均值 (n=15) 为408μg/mL (范围: 97-764 μg/mL)。

【临床试验】

国外临床研究

非霍奇金淋巴瘤

利妥昔单抗单药治疗

初始治疗, 每周一次, 连续四周
在了一项随机研究中, 166位复发或难治的低级别滤泡性非霍奇金淋巴瘤接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m²BSA静脉输注, 每周静脉输注一次, 共4次。在目标人群中的总体缓解率为74% (CI_{95%}: 41%-56%), 包括6%的完全缓解和42%的部分缓解。缓解患者的中位进展时间为13.0个月。

在变量分析中, 国际工作分类法 (IWF) 中B、C、D型组织学亚型患者的总体缓解率 (ORR) 高于IWA/A型患者 (58%vs12%)。最大病灶最大直径<5cm的患者总体缓解率高于最大病灶最大直径>7cm患者 (53% vs 38%), 对化疗耐受差的复发患者总体缓解率高于对化疗耐药的复发患者 (定义为反应期于3个月) (50% vs 22%)。经自体骨髓移植治疗的患者的总体缓解率为78% (未移植者43%)。年龄、种族、淋巴瘤等级、初诊、是否高肿瘤负荷、正常的或升高的LDH、结外病变和利妥昔单抗的应答率均没有统计学意义的影响 (Fisher检验)。

应答率与骨髓侵犯之间在统计学上具有显著相关性。发生骨髓侵犯的患者中应答率为40%, 与之相比, 没有骨髓侵犯的患者中应答率为59% (p<0.0186)。但是逐步logistic回归分析的结果不支持这一发现, 根据逐步logistic回归分析, 被判定为预后因素的因素如下: 组织学亚型、基线时LDH、对最近化疗产生耐药性以及巨块病变。

初始治疗, 每周一次, 共8周

在一个多中心单组研究中, 37位复发或耐药的滤泡性或滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m²BSA静脉输注, 每周静脉输注一次, 共8周。患者的总体缓解率为57% (CI_{95%}: 41%-73%; CR: 14%; PR: 43%)。缓解患者的中位进展时间为19.4个月 (范围: 5.3-38.9个月)。

初始治疗, 每周两次, 共4周

三个研究的汇总数据类似, 39位高肿瘤负荷复发或耐药的滤泡性或滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m²BSA静脉输注, 每周静脉输注一次, 共4周。患者的总体缓解率为36% (CI_{95%}: 21%-51%; CR: 3%; PR: 33%)。缓解患者的中位进展时间为9.6个月 (范围: 4.5-26.8个月)。

再治疗, 每周一次, 共4周

在一个多中心单组研究中, 58位对先前的利妥昔单抗治疗产生目标临床应答的复发或耐药的滤泡性或滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者再次接受利妥昔单抗治疗, 375mg/m²BSA静脉输注, 每周静脉输注一次, 共4周。在入组到研究之前, 这些患者中的三位曾经接受过两个疗程的利妥昔单抗治疗, 因此研究中给予第三个疗程治疗。研究中两位患者再治疗两次。对于研究中的60例再治疗, 患者的总体缓解率为38% (CI_{95%}: 26%-51%; CR: 10%; PR: 28%)。缓解患者的中位进展时间为17.8个月 (范围: 5.4-26.6个月)。与利妥昔单抗先治疗组的进展时间相比, 此结果更有利 (12.4个月)。

利妥昔单抗联合化疗方案的初始治疗

初始治疗
在一旦开放标签的随机试验中, 共有322例先前未接受治疗的低级别滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤患者, 随机接受CVP化疗 (环磷酰胺750mg/m², 长春新碱1.4mg/m²并在第一天达最大剂量2mg, 在第1至5天给予泼尼松40mg/m²/天), 每周一次, 持续8个周期, 或接受利妥昔单抗375mg/m²BSA联合CVP (R-CVP) 方案治疗。在治疗周期中的第一天给予利妥昔单抗。共321例患者 (162例接受R-CVP, 159例接受CVP) 接受治疗, 并进行疗效分析。

中位随访时间为53个月。对于主要研究终点, R-CVP获得的效果明显优于CVP (中位治疗失败时间为27.7vs7个月, p<0.0001, log-rank检验)。具有肿瘤缓解 (CR、CRu、PR) 的患者比例R-CVP组 (80.9%) 显著高于CVP组 (57.2%)。接受R-CVP方案组 (33.6个月) 疾病进展或死亡的时间较CVP组 (14.7个月) 明显延长 (p<0.0001, log-rank检验)。R-CVP组的中位治疗反应期至37.7个月, 而在CVP组为13.5个月 (p<0.0001, log-rank检验)。两个组对于整体生存反应出的差异显示出了较大的临床获益 (p=0.29, 中心分层的log-rank检验): 随访53个月时R-CVP组的生存率为80.9% vs CVP组为71.1%。

平均42个月随访后对主要终点和所有次要终点进行的分析表明R-CVP化疗优于CVP (表3)。

表3. CVP vs R-CVP更新疗效结果总结 (随访时间中值: 42个月)

	Kaplan-Meier 估计的至事件发生时间中值 (月)		
	CVP	R-CVP	Log-Rank p 值
随访时间中值 (月)	41.3	42.1	
治疗失败时间	6.6	27.0	<0.0001
疾病进展或死亡时间 [§]	14.5	33.6	<0.0001
总生存时间	NR	NR	0.0700
总的肿瘤缓解率 (CR、CRu、PR) ^{**}	57%	81%	<0.0001**
缓解持续时间	13.5	37.7	<0.0001
无病生存时间	20.5	44.8	0.0005
新发病治疗或死亡时间	12.3	46.3	<0.0001

§ 研究者死亡; 所有数据按研究中心分析。
** 在试验方案附录G中定义为次要疗效终点。
* 根据随访治疗完成时的肿瘤缓解率计算。
** 卡方检验。

缩写: CR: 完全缓解; CRu: 未证实的完全缓解; NR: 未达到 (因整个试验随访期间的无事件生存存百数据Kaplan-Meier检测超过50%); PR: 部分缓解。
特定原因死亡率 (死于淋巴瘤) R-CVP明显低于CVP组 (p=0.02, 试验中分层, log-rank检验); R-CVP组无事件3年生存率为93%, CVP组为85%)。

在整个入选39021例人群中, 始终都观察到对利妥昔单抗联合CVP所产生的益处; [根据预先定义的随机分组 (否vs是), 年龄 (<60岁 vs >60岁), 结外病变的个数 (0-1 vs >1), 骨髓侵犯 (否vs是), LDH (升高, 未升高), β₂-微球蛋白 (升高, 未升高), B症状 (存在, 不存在), 巨块病变 (缺失, 存在), 结内病变的个数 (<5 vs >=5), 血红蛋白 (<12 g/dL vs >12 g/dL), IPI (<1 vs >=1), 以及国际预后指数 (FLIPI 0-2 vs >=3)]。

另外三项利妥昔单抗联合CVP以外化疗方案 (CHOP、MCP、CHVP/4-干扰素) 随机试验的结果, 也显示了生存获益, 时变参数以及总生存期的显著改善。所有四项研究的结果总结于下表 (表4):

表4. 四项评估利妥昔单抗联合不同化疗方案对滤泡性淋巴瘤获益的III期随机研究的关键结果总结

研究	治疗	n	中位随访期, 月	客观缓解率, %	完全缓解, %	中位 TTF/PFS/FS, 月	总生存期, %
M39021	CVP, 159	53	57	10	10	中位 TTF: 5.5	53
	R-CVP, 162	81	41	14.7	17.1	中位 PFS: 14.7	71.1
GLSG [†]	CHOP, 205	96	17	2.6	2.6	P=0.0001	P=0.029
	R-CHOP, 223	96	20	2.6	2.6	P<0.001	P=0.016
OSHO-39	MCP, 96	47	75	25	28.8	中位 PFS: 28.8	48
	R-MCP,105	92	50	28.8	28.8	P<0.0001	74
FL2000	CHVP-IFN, 183	42	85	49	36	中位 EFS: 36	42
	R-MCP,105	105	94	76	76	未达到	84
						P<0.0001	91
							P=0.029

TTF-至疾病进展时间, PFS-无进展生存期, TTF-至治疗失败时间, OS rate-分析时间总生存率。

利妥昔单抗用于维持治疗

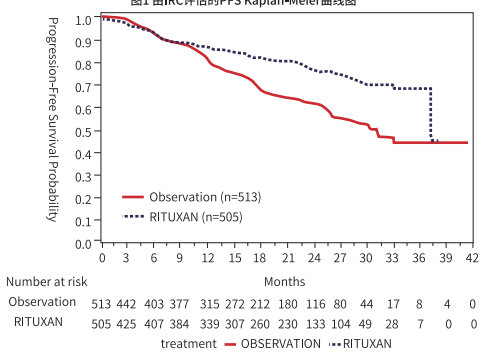
初始滤泡性淋巴瘤

一项开放标签、多中心、随机化 (1:1) 研究纳入1018位初治的滤泡性淋巴瘤患者, 这些患者均接受利妥昔单抗联合化疗后达到CR或者PR。患者随机分至利妥昔单抗维持治疗组 (375mg/m², 每8周一次, 最多12次) 或者观察组。完成化疗后8周开始利妥昔单抗维持治疗。研究的主要终点目标是无进展生存 (PFS), PFS的定义是从随机分入维持治疗/观察阶段至进展、复发或者死亡的时间, 由独立评估委员会 (IRC) 确定。

参加随机化试验的患者中, 40%患者的年龄≥60岁, 70%患者为I/II期 (Ann Arbor分期) 疾病, 96%的ECOG体能状态评分 (PS) 为0-1, 42%的FLIPI评分为3-5。在随机分至治疗组之前, 接受R-CHOP、R-CVP、R-FCM治疗的患者分别为75%、22%、3%; 71%的患者达到CR或者CRu, 28%的患者达到PR。

随机分至利妥昔单抗维持治疗组的患者, PFS更长 (HR:0.54, 95%CI:0.42, 0.70)。基于研究者评估得出的PFS结果与独立评估得出的结果接近。

图1 由IRC评估的PFS Kaplan-Meier曲线图



Number at risk	Months														
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42
Observation	513	442	403	377	315	272	212	180	116	80	44	17	8	4	0
RITUXAN	505	425	407	384	339	307	260	230	133	104	49	28	7	0	0

使用/耐药的滤泡性淋巴瘤
在了一项随机、开放、国际多中心III期试验中, 465例复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者在第一阶段经随机分配6周期CHOP诱导治疗组 (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松; N=231) 或利妥昔单抗加CHOP组 (R-CHOP, N=234) 中。两治疗组患者特性和疾病状况进行了充分平衡。共有334例诱导治疗后达到完全或部分缓解的患者在第二阶段被随机分配利妥昔单抗维持治疗组 (N=167) 或对照组 (N=167) 中。利妥昔单抗维持治疗法包括每3个月单独输注利妥昔单抗375mg/m²BSA至疾病进展或死亡治疗2年。

对所有随机分配到维持治疗组的患者进行了最终疗效分析。对诱导期随机化组的患者, 平均随访31个月显示R-CHOP组较之CHOP化疗组显著改善了复发/耐药的滤泡性非霍奇金淋巴瘤患者的状况 (表5)。

表5. 诱导期: CHOP化疗对R-CHOP的疗效结果总结 (随访时间: 31个月)

	CHOP	R-CHOP	p	风险下降 ¹⁾
主要疗效终点				
总缓解率 ²⁾	74%	87%	0.0003	未获得
完全缓解 ²⁾	16%	29%	0.0005	未获得
部分缓解 ²⁾	58%	58%	0.9449	未获得

次要疗效终点
总生存时间 (中位值) 未达到 vs 未达到, 0.0508, 32%
无病生存时间 (中位值) 19.4个月 vs 33.2个月, 0.0001, 38%

¹⁾ 使用危害比计算估计值
²⁾ 由研究者评价最终肿瘤缓解。对缓解的主要统计检验: 评价完全缓解/部分缓解/无缓解趋势 (p<0.0001)。
本试验维持治疗期随机分配的患者随机后的中位生存时间为28个月。利妥昔单抗维持治疗组与观察组相比可使主要终点——无进展生存时间 (PFS: 从维持期随机开始至复发、疾病进展或患者死亡的时间) 获得临床相关的和具有统计学意义的显著改善 (p<0.0001, log-rank检验)。利妥昔单抗组的PFS中位值为42.2个月, 对照组为14.3个月。Cox回归分析证明利妥昔单抗维持治疗组与对照组相比, 可使疾病进展风险或患者死亡风险下降61% (CI_{95%}: 45%-72%)。在第12个月时利妥昔单抗维持治疗组Kaplan-Meier估计的PFS率为78%, 相比之下, 对照组为57%。对总生存时间的分析表明利妥昔单抗维持治疗组明显优于对照组 (p=0.0039, log-rank检验)。利妥昔单抗维持治疗组患者死亡风险下降了56% (CI_{95%}: 22%-75%)。

至新的淋巴瘤治疗时间中位值利妥昔单抗维持治疗组明显长于对照组 (38.8个月 vs 20.1个月, p<0.0001, log-rank检验)。需要进行新治疗的危险降低了50% (CI_{95%}: 30%-64%)。在接受诱导治疗出现最佳缓解 (CR或CRu) 的患者中, 利妥昔单抗维持治疗组比对照组明显延长了中位无病生存时间 (DFS) (53.7个月 vs 16.5个月, p=0.0003, log-rank检验) (表6)。CR患者的复发治疗下降了67% (CI_{95%}: 39%-82%)。

表6. 维持治疗期: 利妥昔单抗组 vs 对照组的疗效结果总结 (中位随访时间: 28个月)

疗效终点	对照组 (N=167)	利妥昔单抗组 (N=167)	log-rank p 值	风险下降
无疾病进展生存时间	14.3	42.2	<0.0001	61%
总生存时间	未达到	未达到	0.0039	56%
至新淋巴瘤治疗	20.1	38.8	<0.0001	50%
无病生存时间 [§]	16.5	53.7	0.0003	67%

亚组分析
无疾病进展生存时间
CHOP: 11.6 vs 37.5, <0.0001, 71%
R-CHOP: 22.1 vs 51.9, 0.0071, 46%
完全缓解: 14.3 vs 52.8, 0.0008, 64%
部分缓解: 14.3 vs 37.8, <0.0001, 54%
总生存时间
CHOP: 未达到 vs 未达到, 0.0348, 55%
R-CHOP: 未达到 vs 未达到, 0.0482, 56%

[§] 仅指完全缓解的患者
无论哪种诱导治疗 (CHOP或R-CHOP) 都获得诱导治疗的缓解程度 (表6) (CR或PR), 利妥昔单抗维持治疗的益处也在所有亚组的亚组中都得到了证实 (表6)。利妥昔单抗维持治疗明显延长了对CHOP (中位PFS: 37.5个月对11.6个月, p<0.0001) 或R-CHOP (中位PFS: 51.9个月对22.1个月, p=0.0071) 诱导治疗出现缓解患者的中位PFS。利妥昔单抗维持治疗法在对试验诱导阶段CHOP或R-CHOP化疗出现缓解的患者总生存时间方面仍产生益处。

利妥昔单抗维持治疗对所有试验亚组都有益: 性别 (男性, 女性), 年龄 (<60岁 vs >60岁)、分期 (II/III, IV/IV)、世界卫生组织 (WHO) 体能状况 (I/II vs III/IV)、B症状 (无, 有)、骨髓侵犯 (无/有)、国际预后指数 (IPI: 0-2 vs 3-5)、滤泡性淋巴瘤预后指数 (FLIPI: 0-1 vs 3-5)、结外病变 (0-1 vs 1)、结外病变数 (>5 vs >=5)、以前治疗 (1 vs 2)、对以前治疗出现最佳缓解 (CR/PR vs 无变化/NCI/疾病进展/PD)、血红蛋白 (<12g/dL vs >12g/dL)、β₂-微球蛋白 (<3mg/dL vs >=3mg/dL) 和LDH (升高, 不升高)。具有高肿瘤负荷的患者亚组除外。

初治的弥漫大B细胞性非霍奇金淋巴瘤

在了一项随机开放试验中, 共有399例初治的弥漫大B细胞淋巴瘤老年患者 (年龄60到80岁) 接受标准CHOP化疗 (环磷酰胺750mg/m², 第一天; 多柔比星50mg/m², 第一天; 长春新碱1.4mg/m², 最大剂量达2mg第一天以及1-5天泼尼松40mg/m²/天), 3周为一周期, 共8个周期, 或接受利妥昔单抗375 mg/m²BSA加CHOP (R-CHOP)。在治疗周期的第一天使用利妥昔单抗。

对所有患者 (CHOP=197例, R-CHOP=202例) 进行疗效分析。平均随访时间为31个月。两个治疗组在预先治疗中心统计学和疾病状况方面都得到了较好的平衡。最终的分析结果表明R-CHOP组主要疗效终点的无事件生存期出现了有统计学意义的明显增加 (p<0.0001)。所谓“事件”指的是死亡、复发或淋巴瘤进展或使用新的抗肿瘤治疗。R-CHOP组中无事件生存期的K-M估计值为35个月, CHOP组13个月。这等于风险降低了41%。24个月时, R-CHOP组总生存率的估计值为68.2%, CHOP组为57.4% (p=0.0017)。60个月时, R-CHOP组总生存率的估计值为68.2%, CHOP组为57.4% (p=0.0017, p=0.0017), 等价于风险降低了32%。

对于所有次要终点 (反应率、PFS、DFS、反应时间) 的分析证实R-CHOP较CHOP有益。8周期治疗后R-CHOP组CR为76.2%, CHOP组为62.4% (p=0.0028), 疾病进展风险降低46%, 复发风险降低51%。

在所有的患者亚组 (性别、年龄、IPI, Ann Arbor分期、ECOG、β₂-微球蛋白、LDH、血红蛋白、B症状、高肿瘤负荷、结外病变数、骨髓侵犯), 无事件生存和总的生存 (R-CHOP vs CHOP) 均优于0.83和0.95。根据年龄调整的国际预后指数(IPI), R-CHOP治疗对低风险高肿瘤负荷患者均有益。

先前未治疗和复发性慢性淋巴细胞性淋巴瘤

有两项随机 (1:1)、多中心、开放标签研究评估了利妥昔单抗的安全性和疗效, 这两项研究在以前未治疗的CLL [研究1 (n=817)] 或者以前治疗过的CLL [研究2 (n=552)] 患者中比较了单独使用利妥昔单抗或F联合利妥昔单抗最多6个周期的治疗。患者接受每个周期的第1、2和3天氟达拉滨25mg/m²/天和环磷酰胺250mg/m²/天, 联合或者不联合利妥昔单抗。在这两项研究中, 71%的CLL患者接受6个月周期、90%接受至少3个周期的基于利妥昔单抗的治疗方案。

在研究1中, 30%的患者是65岁及以上, 31%是Binet CIII, 45%出现B症状, 99%以上在ECOG体能状态评分 (PS) 为0-1, 74%是男性, 100%是白人。在研究2中, 44%的患者是65岁及以上, 28%出现B症状, 82%曾接受过化疗, 18%曾接受过氟达拉滨。100%的ECOG PS 0-1, 67%是男性且并非98%是白人。

这两项研究的主要研究终点目标是无进展生存 (PFS), 无进展生存的定义是从随机化至病情进展、复发或者死亡的时间, 由研究者 (研究员) 或者独立审核委员会 (研究2) 判断。研究2中研究者评估的结果得到独立评估委员会评估结果的支持。疗效结果见表7。

表7. 研究1和2中的疗效结果

	研究 1 (既往未治疗过的*)	研究 2 (既往治疗过的*)
	R-FC N=408	F-FC N=276
中位 PFS (月)	30.8	