

基于奥妥珠单抗的联合方案治疗滤泡性淋巴瘤的单中心临床经验

卢方舒¹, 于梦凡¹, 关 姝¹, 徐 源¹, 陈文明², 孙道萍^{1*}

¹山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院血液内科, 山东 济宁

²山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院临床药学科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年12月15日; 录用日期: 2026年1月8日; 发布日期: 2026年1月20日

摘 要

目的: 初步描述含奥妥珠单抗的联合方案治疗滤泡性淋巴瘤(FL)的单中心临床经验, 并分析其疗效及安全性。方法: 回顾性分析本中心16例FL患者(12例初诊, 4例复发/难治性)接受含奥妥珠单抗的联合方案治疗后的疗效、无进展生存(PFS)和不良反应发生情况。结果: 除1例因不良反应停用奥妥珠单抗无法评估疗效外, 余15例患者采用含奥妥珠单抗的联合方案诱导治疗后客观缓解率及完全缓解率分别为86.7% (13/15)和73.3% (11/15)。中位随访27 (8~35)个月, 1年和2年PFS分别为87.5%和68.9%。最常见的3~4级血液学毒性为中性粒细胞减少, 贫血和血小板减少多为1~2级。外周血淋巴细胞亚群分析显示: 与治疗前相比, CD4⁺T细胞及CD19⁺B细胞计数均在诱导治疗期间显著下降[0.181 (0.033~0.628) × 10⁹/L比0.506 (0.414~2.438) × 10⁹/L, $u = 4.000, P = 0.043$; 0.001 (0.000~0.003) × 10⁹/L比0.084 (0.038~0.613) × 10⁹/L, $u = 0.000, P = 0.006$], 至随访或维持治疗7~12个月时仍持续减低[0.157 (0.029~0.428) × 10⁹/L比0.506 (0.414~2.438) × 10⁹/L, $u = 1.000, P = 0.018$; 0.001 (0.000~0.002) × 10⁹/L比0.084 (0.038~0.613) × 10⁹/L, $u = 0.000, P = 0.008$]。非血液学毒性主要为感染, 肺炎最常见, 其中3例合并新型冠状病毒肺炎。另外, 还可见输注相关反应、肝损害、心血管事件、胃肠道反应等非血液学毒性, 均为1~2级, 经对症处理后好转。结论: 本初步研究提示含奥妥珠单抗方案对FL患者具有潜在疗效, 但其安全性特征尤其是感染风险需在更大规模研究中进一步评估。

关键词

奥妥珠单抗, 滤泡性淋巴瘤, 疗效, 安全性

*通讯作者。

Single-Center Clinical Experience with Obinutuzumab-Based Combination Regimens in the Treatment of Follicular Lymphoma

Fangshu Lu¹, Mengfan Yu¹, Yun Guan¹, Yuan Xu¹, Wenming Chen², Daoping Sun^{1*}

¹Department of Hematology, Jining No. 1 People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jining Shandong

²Department of Clinical Pharmacology, Jining No. 1 People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jining Shandong

Received: December 15, 2025; accepted: January 8, 2026; published: January 20, 2026

Abstract

Objective: This study aimed to retrospectively describe the preliminary single-center clinical experience with obinutuzumab-based combination regimens in the treatment of follicular lymphoma (FL) and to analyze the associated treatment efficacy and safety profile. **Methods:** The efficacy, progression-free survival (PFS), and adverse events in 16 FL patients (12 newly-diagnosed, 4 relapsed/refractory) treated with combination regimens containing Obinutuzumab were analyzed retrospectively. **Results:** Besides the efficacy could not be evaluated in 1 case who stopped Obinutuzumab due to adverse events, the overall response rate and complete remission rate of the remaining 15 patients who were treated with combined induction regimen containing Obinutuzumab were 86.7% (13/15) and 73.3% (11/15) respectively. At a median follow-up of 27 (8~35) months, PFS at 1 and 2 years were 87.5% and 68.9% respectively. The most common grade 3~4 hematological adverse events were neutropenia. Anemia and thrombocytopenia were mainly grade 1~2. Peripheral blood lymphocyte subsets analysis showed that CD4⁺ T cell count and CD19⁺ B cell count decreased significantly during induction therapy compared with before the treatment [$0.181 (0.033\sim0.628) \times 10^9/L$ vs. $0.506 (0.414\sim2.438) \times 10^9/L$, $u = 4.000$, $P = 0.043$; $0.001(0.000\sim0.003) \times 10^9/L$ vs. $0.084 (0.038\sim0.613) \times 10^9/L$, $u = 0.000$, $P = 0.006$], and continued to decrease until 7~12 months of follow-up or maintenance therapy [$0.157(0.029\sim0.428) \times 10^9/L$ vs. $0.506 (0.414\sim2.438) \times 10^9/L$, $u = 1.000$, $P = 0.018$; $0.001 (0.000\sim0.002) \times 10^9/L$ vs. $0.084 (0.038\sim0.613) \times 10^9/L$, $u = 0.000$, $P = 0.008$]. The main nonhematological toxicity was infection, with pneumonia being the most common, including 3 cases with COVID-19. Non-hematological toxicity also included infusion-related reactions, liver damage, cardiovascular events, gastro-intestinal reactions, etc., all of which were grade 1~2, and improved after supportive treatment. **Conclusion:** This preliminary study suggests that obinutuzumab-based regimens may have potential efficacy in FL patients; however, their safety profile, particularly the risk of infection, requires further evaluation in larger-scale studies.

Keywords

Obinutuzumab, Follicular Lymphoma, Efficacy, Safety

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

滤泡性淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)是一种起源于滤泡中心的 B 细胞淋巴瘤,是最常见的惰性 B 细胞淋巴瘤亚型。近年来,由于 CD20 单克隆抗体的广泛应用,FL 的预后得到明显改善。人鼠嵌合型 I 型抗 CD20 单抗利妥昔单抗与化疗联合使用作为 FL 的标准一线治疗方案,可显著延长患者的生存期,但大多数患者仍无法治愈[1]。奥妥珠单抗是一种人源化 II 型糖基工程化的抗 CD20 单克隆抗体,与利妥昔单抗相比,其在 Fc 段的糖基化修饰可增强其与免疫效应细胞的亲和力,从而增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)、抗体依赖性细胞介导的吞噬作用(ADCP)、补体依赖的细胞毒性作用(CDC)及直接致细胞死亡作用(DCD),有助于克服利妥昔单抗耐药[2]。在初诊或复发/难治性(recurrent/refractory, R/R) FL 中,奥妥珠单抗均具有显著的抗肿瘤活性。研究表明,与利妥昔单抗相比,奥妥珠单抗联合化疗治疗后进行单药维持治疗能够显著延长 FL 患者的无进展生存期(PFS),因此被批准为 FL 一线治疗的首选[3]。奥妥珠单抗通常耐受性良好,但仍可引起输注相关反应(IRR)、中性粒细胞减少和乙型肝炎病毒再激活等不良反应,尤其是感染的发生率较高,值得临床重视。鉴于目前奥妥珠单抗在国内的临床应用经验仍有限,本研究回顾性分析了本中心一组接受含奥妥珠单抗方案治疗的 FL 患者的临床资料,旨在初步描述其治疗反应、生存结局及安全性特征,为临床实践提供单中心经验参考。

2. 材料与方法

2.1. 一般资料

回顾性分析 2018 年 10 月至 2024 年 2 月就诊的 16 例接受奥妥珠单抗治疗的 FL 患者的临床资料。所有患者均经病理检查确诊为 1~3a 级 FL,诊断符合 2016 年 WHO 淋巴组织肿瘤分类标准,年龄均 ≥ 18 岁。收集患者的临床资料,包括性别、年龄、确诊时间、病理分型、Lugano 分期、结外病灶数量、乳酸脱氢酶(LDH)、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ MG)、淋巴细胞亚群、FLIPI 评分、影像学检查及治疗方案等。本研究通过济宁市第一人民医院伦理委员会批准(2025-IIT-快 051)。

2.2. 治疗方案及疗效评估

所有患者均采用含奥妥珠单抗的联合方案进行诱导治疗。其中,4 例采用 G-CHOP(奥妥珠单抗 1000 mg d1, 8, 15, 第 1 疗程,1000 mg d1 第 2 疗程起,环磷酰胺 750 mg/m² d2、多柔比星 50 mg/m² d2、长春新碱 1.4 mg/m² d2,强的松 100 mg d2~6, 21 d/周期)方案治疗,9 例采用 GB(奥妥珠单抗 1000 mg d1, 8, 15, 第 1 疗程,1000 mg d1 第 2 疗程起,苯达莫司汀 90 mg/m², d2, 3, 28 d/周期)方案治疗,3 例采用 GR(奥妥珠单抗 1000 mg d1, 8, 15, 第 1 疗程,1000 mg d1 第 2 疗程起,来那度胺 20 mg d1-21, 28 d/周期)方案治疗。诱导治疗结束时采用 PET/CT 进行疗效评价。根据 2014 版 Lugano 评效标准将疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观缓解率(ORR)定义为 CR 及 PR 的比例之和。诱导治疗有效的患者继续采用奥妥珠单抗单药维持治疗,每 2~3 个月 1 次,持续 2 年。

2.3. 外周血淋巴细胞亚群分析

采集 FL 患者接受含奥妥珠单抗方案诱导治疗前及治疗后不同时间点(诱导治疗结束时、诱导治疗结束后 3~6 个月、7~12 个月)的外周血各 2 ml,采用 CD3/CD8/CD45/CD4 和 CD3/CD16+CD56/CD45/CD19 试剂,使用 FACSscan 流式细胞仪(Becton Dickinson)进行淋巴细胞表型分析。抗体标记如下:PerCP-anti-CD45, FITC-anti-CD3, APC-anti-CD4, PE-anti-CD8, APC-anti-CD19, PE-anti-CD16+CD56(BD Biosciences USA)。采用 CellQuest Pro 软件分析 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、CD19⁺ B 细胞及 CD3⁺CD16⁺CD56⁺ NK 细胞的百分比及 CD4⁺/CD8⁺比值。全血淋巴细胞计数用自动分析仪进行,通过将总淋巴细胞计数乘以各

淋巴细胞亚群的比例来确定各淋巴细胞亚群的绝对数量。

2.4. 安全性分析

记录患者治疗期间血液学不良反应和非血液学不良反应的发生情况，根据美国国家癌症研究所(NCI)制定的不良事件常用术语标准(CTCAE) 5.0 对不良反应进行分级[4]。

2.5. 随访

所有患者通过门诊及电话随访，随访截止时间为 2024 年 10 月 30 日。PFS 指患者确诊开始到疾病复发/进展及任何原因导致死亡或末次随访的时间。

2.6. 统计学分析

采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。含奥妥珠单抗方案诱导治疗前及治疗后不同时间点外周血各淋巴细胞亚群比例的差异采用独立 *t* 检验或 Mann-Whitney *U* 检验进行比较。采用 *Kaplan-Meier* 法进行 PFS 分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 临床特征

16 例 FL 患者的临床特征见表 1。其中，12 例为初诊 FL，4 例为 R/R FL。12 例初诊 FL 患者中，7 例采用 GB 方案诱导治疗，4 例采用 G-CHOP 治疗，1 例采用 GR 治疗。在 4 例 R/R FL 患者中，2 例采用 GB 方案诱导治疗，2 例采用 GR 方案治疗。16 例患者诱导治疗的中位疗程数为 5 (1~9)个，14 例诱导治疗有效的患者中 10 例继续采用奥妥珠单抗维持治疗，维持治疗的中位疗程数为 3 (1~7)个。

Table 1. Characteristics of 16 FL patients treated with regimens based on Obinutuzumab
表 1. 16 例采用含奥妥珠单抗的联合方案治疗的 FL 患者的临床特征

特征	患者例数(%)
中位年龄[岁, M (范围)]	55 (33~75)
性别	
男	7 (43.8)
女	9 (56.2)
组织学分级	
1~2	14 (87.5)
3a	2 (12.5)
Ann Arbor分期	
I~II	2 (12.5)
III~IV	14 (87.5)
结外病变	
有	14 (87.5)
无	2 (12.5)
骨髓浸润	
有	9 (56.2)

续表

无	7 (43.8)
LDH升高	
有	6 (37.5)
无	10 (62.5)
大包块(≥ 7 cm)	
有	3 (18.8)
无	13 (81.2)
FLIPI评分	
低危(0~1分)	5 (31.2)
中危(2分)	4 (25.0)
高危(≥ 3 分)	7 (43.8)
初诊至治疗时间(月)	1 (0~42)
诱导治疗方案	
G-CHOP	4 (25.0)
GB	9 (56.2)
GR	3 (18.8)
诱导治疗周期数	5 (1~9)
维持治疗人数/初始治疗有效人数	10/14 (62.5)
维持治疗周期数	3 (1~7)

注：FL：滤泡性淋巴瘤；LDH：乳酸脱氢酶；G-CHOP：奥妥珠单抗联合环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、强的松；GB：奥妥珠单抗联合苯达莫司汀；GR：奥妥珠单抗联合来那度胺。

3.2. 疗效分析

16例FL患者的疗效分析见表2。除1例FL因4级血液学毒性停用奥妥珠单抗外，余15例在含奥妥珠单抗的联合方案诱导治疗结束时13(86.7%)例获得ORR，11例(73.3%)达CR，2例(13.3%)达PR，2例(13.3%)PD。在11例初诊FL中，8例(72.7%)达CR，1例(9.1%)达PR，2例(18.2%)PD；4例R/R FL中3例(75%)达CR，1例(25%)达PR。

16例FL中，3例(1例因肺炎，2例因骨髓抑制)在诱导治疗期间出现治疗中断/延迟；4例(2例因肺炎，2例因新冠病毒感染)在维持治疗期间治疗中断/延迟；3例(2例因4级中性粒细胞减少，1例因疾病进展)治疗停止。

Table 2. Efficacy of 15 FL patients treated with regimens based on Obinutuzumab

表 2. 15 例采用含奥妥珠单抗的联合方案治疗的 FL 患者的疗效分析

特征	患者例数(%)
随访时间(月)	27 (8~35)
治疗中断或延迟	
血液学毒性	2/15 (13.3)
肺炎	3/15 (20.0)

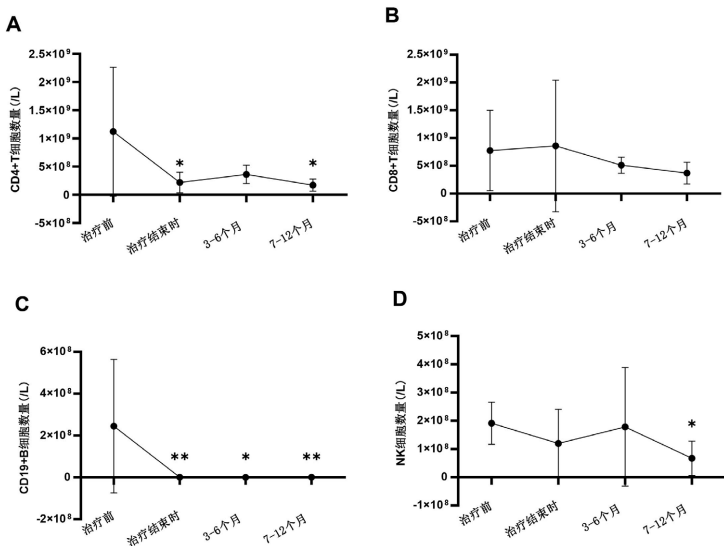
续表

新型冠状病毒感染	2/15 (13.3)
治疗停止	
骨髓毒性	2/15 (13.3)
疾病进展	1/15 (6.7)
诱导治疗疗效	
ORR	13/15 (86.7)
CR	11/15 (73.3)
PR	2/15 (13.3)
疾病进展/复发	3/15 (20.0)
死亡	1/15 (6.7)

注：FL：滤泡性淋巴瘤；ORR：客观缓解率；CR：完全缓解率；PR：部分缓解率。

3.3. 不良反应发生情况

在血液学毒性方面，3~4 级白细胞和中性粒细胞减少常见，血小板减少及贫血少见，以 1~2 级为主。3~4 级淋巴细胞减少亦常见，外周血淋巴细胞亚群分析发现：与治疗前相比，CD4⁺T 细胞计数在诱导治疗期间显著下降 $[0.181 (0.033\sim0.628) \times 10^9/L$ 比 $0.506 (0.414\sim2.438) \times 10^9/L$, $u = 4.000$, $P = 0.043]$ ，至诱导治疗结束后或奥妥珠单抗维持治疗 7~12 个月时仍持续减低 $[0.157 (0.029\sim0.428) \times 10^9/L$ 比 $0.506 (0.414\sim2.438) \times 10^9/L$, $u = 1.000$, $P = 0.018]$ ；类似地，CD19⁺B 细胞计数在诱导治疗后亦迅速下降 $[0.001 (0.000\sim0.003) \times 10^9/L$ 比 $0.084 (0.038\sim0.613) \times 10^9/L$, $u = 0.000$, $P = 0.006]$ ，并持续减低，至诱导治疗结束后或奥妥珠单抗维持治疗 7~12 个月时无明显回升 $[0.001 (0.000\sim0.002) \times 10^9/L$ 比 $0.084 (0.038\sim0.613) \times 10^9/L$, $u = 0.000$, $P = 0.008]$ ；另外，NK 细胞计数在诱导治疗后亦下降，在诱导治疗结束后 7~12 个月显著低于治疗前水平 $[0.044 (0.017\sim0.214) \times 10^9/L$ 比 $0.201 (0.112\sim0.260) \times 10^9/L$, $u = 3.000$, $P = 0.043]$ (见图 1)。



注：FL：滤泡性淋巴瘤；*与治疗前相比， $P < 0.05$ ；**与治疗前相比， $P < 0.01$ 。

Figure 1. Dynamic change in peripheral blood lymphocyte subset counts in FL patients before and after induction therapy with regimens based on Obinutuzumab
图 1. 含奥妥珠单抗的联合方案治疗前后 FL 患者外周血各淋巴细胞亚群计数的动态变化

在非血液学毒性中感染常见，包括上呼吸道感染、肺炎、软组织感染、败血症、新冠病毒感染和带状疱疹病毒感染等，其中以肺炎最常见；3 例患者在治疗期间多次并发新冠肺炎，其中 1 例因严重感染合并全身多脏器功能衰竭死亡，2 例经抗病毒等积极治疗后好转。其他非血液学毒性还包括肝损害、心血管事件、胃肠道反应等，均经对症治疗后好转。另外，2 例在首次静滴奥妥珠单抗过程中出现输注相关反应，经抗过敏等治疗后好转(见表 3)。

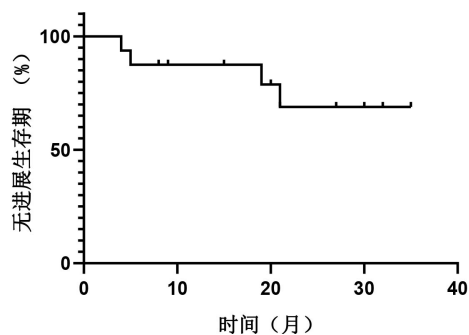
Table 3. Safety analysis of 16 FL patients treated with regimens based on Obinutuzumab
表 3. 16 例采用含奥妥珠单抗的联合方案治疗的 FL 患者的安全性分析

不良事件	患者例数(%)
血液学不良事件	
中性粒细胞减少	
1~2级	3 (18.8)
3~4级	13 (81.2)
淋巴细胞减少	
1~2级	7 (43.8)
3~4级	8 (50.0)
贫血	
1~2级	7 (43.8)
3~4级	0 (0)
血小板减少	
1~2级	6 (37.5)
3~4级	3 (18.8)
非血液学不良事件	
感染	
上呼吸道	2 (12.5)
肺炎	9 (56.3)
软组织	3 (18.8)
败血症	2 (12.5)
新型冠状病毒感染	3 (18.8)
带状疱疹	2 (12.5)
输注相关反应	2 (12.5)
胃肠道反应	5 (31.3)
心血管事件	5 (31.3)
肝损害	5 (31.3)

注：FL：滤泡性淋巴瘤。

3.4. 生存分析

截至 2024 年 10 月 30 日，16 例患者中位随访 27 (8~35)个月，3 例患者疾病进展，1 例死亡，1 年和 2 年的 PFS 率分别为 87.5%和 68.9% (见图 2)。



注：FL：滤泡性淋巴瘤。

Figure 2. Analysis of progression-free survival (PFS) in 16 FL patients treated with regimens based on Obinutuzumab
图 2. 16 例采用含奥妥珠单抗的联合方案治疗的 FL 患者的无进展生存期评估

4. 讨 论

目前奥妥珠单抗被批准用于 FL 的一线治疗，与 CHOP、苯达莫司汀及来那度胺等药物联合均显示出较好疗效。在 GALLIUM 研究中，601 例初诊 FL 采用 G-CHOP 或 GB 诱导治疗 ORR 可达 84%，CMR 达 78% [5]。Claustre 等[6]回顾性分析显示初诊 FL 采用 G-CHOP 诱导治疗后 ORR 达 98%，CR 可达 88%。在 LYSA 研究中，高肿瘤负荷的初诊 FL 采用奥妥珠单抗联合来那度胺(GR)治疗后 ORR 高达 94%，CR 达 80% [7]。另外，在 R/R FL 中奥妥珠单抗亦显示出较高的抗肿瘤活性。GALEN 研究显示 R/R FL 采用 GR 方案治疗后 ORR 达 84%，CR 达 38% [8]。GAUDI 研究中 56 例 R/R FL 采用奥妥珠单抗联合 CHOP 或 FC 方案治疗后 ORR 可达 100%，CR 分别为 64%和 79%，疗效显著[9]。在本研究中，11 例初诊 FL 应用奥妥珠单抗联合 CHOP、苯达莫司汀或来那度胺诱导治疗后 ORR 为 81.8%，CR 达 73.7%；4 例 R/R FL 采用奥妥珠单抗联合苯达莫司汀或来那度胺治疗后 ORR 为 100%，CR 达 75%。这些初步观察到的缓解率与前述大型研究数据基本相符，提示奥妥珠单抗联合方案在本中心 FL 患者中可能同样有效。

利妥昔单抗联合化疗作为 FL 的标准一线治疗可显著延长患者的生存期，10 年总生存期(OS)可达 80%，但约 20%的患者在一线治疗后 2 年内复发，并最终对治疗产生耐药性[1]。GALLIUM 研究显示，与利妥昔单抗相比，奥妥珠单抗联合化疗治疗初诊 FL 可显著降低疾病进展、复发或死亡风险，3 年 PFS 分别为 73.3%和 80% [3]。类似地，在 GAUDI 研究中，G-CHOP 或 GB 方案治疗初治 FL 的 3 年 PFS 可达 87%，其中 GB 治疗后 3 年 PFS 更优(90% vs. 84%)，生存获益更为显著[10]。另外，GALEN 和 GADOLIN 研究显示，奥妥珠单抗联合来那度胺或苯达莫司汀治疗亦可显著改善 R/R FL 的 PFS 和 OS [8][11]。本研究中 16 例 FL 患者接受奥妥珠单抗联合 CHOP、苯达莫司汀或来那度胺作为一线或二线治疗，1 年和 2 年 PFS 分别为 87.5%和 68.9%。这一观察到的 PFS 率低于前述大型研究数据，该差异可能源于本研究样本量有限、随访时间较短以及队列中包含预后较差的 R/R 患者(占 25%)。因此，该方案的长期生存获益仍需大规模研究进一步评估。

研究证实，奥妥珠单抗可较利妥昔单抗更有效地发挥 B 细胞清除作用[2]。本研究显示，FL 患者外周血 B 细胞计数在奥妥珠单抗联合方案诱导治疗期间迅速降低，并在随访或维持治疗 12 个月内持续减低，提示奥妥珠单抗对 B 细胞具有强效、持久的清除作用。类似地，GAUGUIN 研究显示外周血 B 细胞计数在首次输注奥妥珠单抗后即显著下降，且治疗后重建延迟[12]。其次，本研究显示奥妥珠单抗联合方案诱导治疗期间外周血 CD4⁺T 细胞计数亦显著下降，且在维持治疗和随访过程中恢复缓慢，可能与化疗尤其是苯达莫司汀对 CD4⁺T 细胞具有较强的抑制作用有关[5]。另外，本研究还显示治疗后外周血 NK 细胞计

数亦显著下降,可能与奥妥珠单抗通过 ADCC 效应激活并消耗 NK 细胞,或体内肿瘤性 B 细胞被清除后肿瘤反应性 NK 细胞数量下降有关[8] [13]。

研究表明,与利妥昔单抗相比,奥妥珠单抗联合化疗治疗后 ≥ 3 级不良事件的发生率相对增加[3]。在血液学毒性方面,Claustre [6]等回顾性分析发现,G-CHOP 方案诱导治疗期间 ≥ 3 级中性粒细胞减少(45% vs. 35%)和血小板减少(72% vs. 47%,多为轻度)的发生率均高于 R-CHOP。在本中心包含初诊与 R/R 患者的队列中,我们同样观察到中性粒细胞减少是最主要的 3~4 级血液学毒性,且发生率(81.2%)远高于 Claustre 等的报道[6];同时,本队列 3~4 级血小板减少的发生率为 18.8%,该数值高于 GALLIUM 研究中 G-化疗组的数据(6.1%) [3]。然而,这一数值与日本学者报道初诊 FL 使用 GB 方案治疗后 3~4 级血小板减少的发生率(16.7%)相近[14]。本研究观察到的严重血液学毒性发生率,可能与本队列中包含了预后更差的 R/R 患者以及采用的联合化疗方案的异质性有关。这些初步观察提示,在临床实践中应用奥妥珠单抗联合方案时,需对血液学毒性,尤其是中性粒细胞减少的风险,保持高度警惕并加强监测。

需注意的是,本研究中感染发生率较高,其中肺炎最常见(56.3%)。在 GALLIUM 研究中,奥妥珠单抗治疗后各级别感染的发生率高达 77.3%, ≥ 3 级感染发生率达 20%,但肺炎发生率较低(2.4%) [3]。奥妥珠单抗治疗后感染发生率较高可能与 B 细胞被清除导致体液免疫功能低下,以及联合化疗(尤其是苯达莫司汀)会进一步加剧 T 细胞耗竭与重建延迟有关,从而共同增加机会性感染风险[5]。研究表明,与 CHOP 方案相比,苯达莫司汀对 T 细胞具有更强且持久的抑制作用,这与其更高的感染风险直接相关[5]。本研究中患者肺炎发生率相对较高,可能与研究期间正处于新冠病毒流行期密切相关。本队列中有 3 例患者反复出现新冠肺炎,其中 1 例最终因重症肺炎合并多脏器功能衰竭死亡,另外 2 例经积极治疗后病情稳定。这印证了免疫功能低下的血液肿瘤患者是新冠重症的高危人群,且感染后临床结局更差[15] [16]。KROHEM 研究报道,在新冠病毒流行期间,接受 G-化疗方案的 FL 患者新冠感染率可达 17.5%,且接受含苯达莫司汀方案(GB)的患者因感染导致的非复发死亡率更高,进一步支持了特定环境因素与治疗方案的异质性共同影响感染风险[17]。另外,与先前报道一致[18],在本研究中血细胞减少及感染是导致治疗中断/延迟或停药的主要原因。基于上述观察,我们建议对于接受奥妥珠单抗(尤其是联合苯达莫司汀)治疗的患者,必须重视感染的个体化预防。这包括在治疗前评估患者年龄、合并症与感染史,并在治疗期间密切监测血象,必要时预防性使用粒细胞集落刺激因子。

另外,国外报道奥妥珠单抗治疗后 IRR 发生率较高,可能与多种细胞因子释放有关,高肿瘤负荷和肾功能不全是 IRR 发生的高风险因素[3]。将首次输注的给药时间从 1 天改为 2 天可能有助于降低 IRR 的发生[19]。本研究中采用应用糖皮质激素进行预处理和单日输注方案,仅 2 例出现 IRR,且均为 1~2 级。这一观察到的 IRR 发生率低于前瞻性研究报道,可能与回顾性研究对低级别不良事件记录不完整有关。本研究提示,在临床实践中即使采用奥妥珠单抗单日输注,通过充分的病情评估与标准的预处理,IRR 的风险或可得到有效管理。

综上所述,这项单中心回顾性研究初步分享了含奥妥珠单抗方案治疗 FL 的临床经验。数据显示,该方案在本队列患者中获得了较高的治疗反应率,但其感染(尤其是肺炎)发生率较高,值得临床关注。然而,本研究受限于样本量小、随访时间较短、治疗方案存在异质性等局限性,因此奥妥珠单抗在真实世界 FL 患者中的长期疗效与安全性仍需前瞻性、大规模的研究进一步验证。

作者贡献声明

卢方舒、于梦凡: 采集整理数据、论文撰写,统计分析; 关媛、徐源: 实施研究; 陈文明、孙道萍: 研究指导、论文修改、经费支持。

基金项目

山东省自然科学基金(ZR2020MH207, ZR2020MH251)。

利益冲突

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Turturro, F. (2007) Update on Front-Line Therapy for Follicular Lymphoma: Chemo-Immunotherapy with Rituximab and Survival. *Expert Review of Anticancer Therapy*, **7**, 959-965. <https://doi.org/10.1586/14737140.7.7.959>
- [2] Mössner, E., Brünker, P., Moser, S., Püntener, U., Schmidt, C., Herter, S., *et al.* (2010) Increasing the Efficacy of CD20 Antibody Therapy through the Engineering of a New Type II Anti-CD20 Antibody with Enhanced Direct and Immune Effector Cell-Mediated B-Cell Cytotoxicity. *Blood*, **115**, 4393-4402. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-06-225979>
- [3] Marcus, R., Davies, A., Ando, K., Klapper, W., Opat, S., Owen, C., *et al.* (2017) Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *New England Journal of Medicine*, **377**, 1331-1344. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1614598>
- [4] National Institutes of Health, National Cancer Institute (2017) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v 5.0. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
- [5] Hiddemann, W., Barbui, A.M., Canales, M.A., Cannell, P.K., Collins, G.P., Dürig, J., *et al.* (2018) Immunochemotherapy with Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2395-2404. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.8960>
- [6] Claustre, G., Boulanger, C., Maloisel, F., Etienne-Selloum, N., Fornecker, L., Durot, E., *et al.* (2022) Comparative Analysis of Rituximab or Obinutuzumab Combined with CHOP in First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, **149**, 1883-1893. <https://doi.org/10.1007/s00432-022-04155-2>
- [7] Bachy, E., Houot, R., Feugier, P., Bouabdallah, K., Bouabdallah, R., Virelizier, E.N., *et al.* (2022) Obinutuzumab Plus Lenalidomide in Advanced, Previously Untreated Follicular Lymphoma in Need of Systemic Therapy: A LYSA Study. *Blood*, **139**, 2338-2346. <https://doi.org/10.1182/blood.2021013526>
- [8] Morschhauser, F., Le Gouill, S., Feugier, P., Bailly, S., Nicolas-Virelizier, E., Bijou, F., *et al.* (2019) Obinutuzumab Combined with Lenalidomide for Relapsed or Refractory Follicular B-Cell Lymphoma (GALEN): A Multicentre, Single-Arm, Phase 2 Study. *The Lancet Haematology*, **6**, e429-e437. [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(19\)30089-4](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(19)30089-4)
- [9] Radford, J., Davies, A., Cartron, G., Morschhauser, F., Salles, G., Marcus, R., *et al.* (2013) Obinutuzumab (GA101) Plus CHOP or FC in Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma: Results of the GAUDI Study (BO21000). *Blood*, **122**, 1137-1143. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-01-481341>
- [10] Grigg, A., Dyer, M.J.S., Díaz, M.G., Dreyling, M., Rule, S., Lei, G., *et al.* (2016) Safety and Efficacy of Obinutuzumab with CHOP or Bendamustine in Previously Untreated Follicular Lymphoma. *Haematologica*, **102**, 765-772. <https://doi.org/10.3324/haematol.2016.152272>
- [11] Cheson, B.D., Chua, N., Mayer, J., Dueck, G., Trněný, M., Bouabdallah, K., *et al.* (2018) Overall Survival Benefit in Patients with Rituximab-Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma Who Received Obinutuzumab Plus Bendamustine Induction and Obinutuzumab Maintenance in the GADOLIN Study. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 2259-2266. <https://doi.org/10.1200/jco.2017.76.3656>
- [12] Salles, G.A., Morschhauser, F., Solal-Céligny, P., Thieblemont, C., Lamy, T., Tilly, H., *et al.* (2013) Obinutuzumab (GA101) in Patients with Relapsed/Refractory Indolent Non-Hodgkin Lymphoma: Results from the Phase II GAUGUIN Study. *Journal of Clinical Oncology*, **31**, 2920-2926. <https://doi.org/10.1200/jco.2012.46.9718>
- [13] Vo, D., Alexia, C., Allende-Vega, N., Morschhauser, F., Houot, R., Menard, C., *et al.* (2017) NK Cell Activation and Recovery of NK Cell Subsets in Lymphoma Patients after Obinutuzumab and Lenalidomide Treatment. *OncoImmunology*, **7**, e1409322. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2017.1409322>
- [14] Fujiwara, Y., Urata, T., Niiya, D., Yano, T., Nawa, Y., Yoshida, I., *et al.* (2022) Higher Incidence of Thrombocytopenia during Obinutuzumab Plus Bendamustine Therapy for Untreated Follicular Lymphoma: A Retrospective Analysis by the Okayama Hematology Study Group. *International Journal of Hematology*, **115**, 811-815. <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03363-3>
- [15] Ueda, Y., Asakura, S., Wada, S., Saito, T. and Yano, T. (2022) Prolonged COVID-19 in an Immunocompromised Patient

-
- Treated with Obinutuzumab and Bendamustine for Follicular Lymphoma. *Internal Medicine*, **61**, 2523-2526. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.9136-21>
- [16] Shafat, T., Grupel, D., Porges, T., Levi, I., Yagel, Y. and Nesher, L. (2022) Treatment with Obinutuzumab Leads to Worse Outcomes in Haematological Patients Diagnosed with Omicron Variant Covid-19. *British Journal of Haematology*, **198**, 826-829. <https://doi.org/10.1111/bjh.18315>
 - [17] Galusic, D., Basic-Kinda, S., Pijuk, A., Milunovic, V., Dreta, B., Franjic, N., *et al.* (2022) Efficacy and Safety of Obinutuzumab-Chemotherapy Combinations in Front-Line Treatment of Follicular Non-Hodgkin Lymphoma during the COVID-19 Pandemic: A Study of KROHEM, the Croatian Cooperative Group for Hematologic Diseases. *HemaSphere*, **6**, e807. <https://doi.org/10.1097/hs9.0000000000000807>
 - [18] Paszkiewicz-Kozik, E., Hus, I., Palka, M., Debowska, M., Konska, A., Kotarska, M., *et al.* (2023) Early Efficacy and Safety of Obinutuzumab with Chemotherapy in Previously Untreated Patients with Follicular Lymphoma: A Real-World Retrospective Report of the Polish Lymphoma Research Group. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, **32**, 131-136. <https://doi.org/10.17219/acem/157290>
 - [19] Goede, V., Fischer, K., Busch, R., Engelke, A., Eichhorst, B., Wendtner, C.M., *et al.* (2014) Obinutuzumab Plus Chlorambucil in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1101-1110. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1313984>