

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.08.027

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20190325.0939.012.html(2019-03-26)

PD-1 单克隆抗体成功逆转 3 例多线治疗失败的难治性霍奇金淋巴瘤

曹婷雍, 李亚茹, 吴 昊, 刘 霆, 贾永前[△]

(四川大学华西医院血液科/血液病研究室, 成都 610041)

[摘要] **目的** 探讨程序性死亡蛋白-1(PD-1)单克隆抗体在复发难治性经典型霍奇金淋巴瘤(r/r cHL)中的治疗效果及药物相关不良反应。**方法** 3例经多线治疗失败的 r/r cHL, 给予 PD-1 单克隆抗体单药治疗 100 mg/次, 3 周/次, 每月通过 CT 或超声评估治疗效果。**结果** 在治疗累积剂量约 330 mg 时, 3 例患者均获得部分缓解(PR), 且生存状况明显改善。病例 1 共接受 pembrolirumab 或 nivolumab 治疗 18 个周期, 已停药 10 个月, 东部肿瘤协作组(ECOG)从 3~4 分恢复至 0 分, 目前无进展生存时间(PFS)21 个月。病例 2、3 目前均接受 nivolumab 治疗 8 个周期, 均无进展生存 6 个月。整体生存率 100%。病例 1 和 3 仅出现 1 级药物相关不良反应: 皮疹气紧、疲乏; 病例 2 无药物相关不良反应。**结论** PD-1 单克隆抗体在 r/r cHL 中的具有较高的反应率, 耐受性好, PD-1 单克隆抗体可以为 r/r cHL 提供一种更加经济、反应率更高、不良反应更少的治疗选择。

[关键词] 霍奇金病; 复发难治型; 免疫检查点抑制剂; PD-1 单克隆抗体

[中图分类号] R551.2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2019)08-1370-04

PD-1 monoclonal antibody successfully reversed 3 cases of refractory Hodgkin's lymphoma patients with multiline therapy failure

CAO Tingyong, LI Yaru, WU Yu, LIU Ting, JIA Yongqian[△]

(Department of Hematology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the therapeutic effect and drug-related adverse reactions of PD-1 monoclonal antibody in relapsed and refractory classic Hodgkin's lymphoma(r/r cHL). **Methods** Three cases of patients with r/r cHL who failed multiple lines of chemotherapy were treated with PD-1 monoclonal antibody (dose 100 mg, every 3 weeks). The therapeutic effect was evaluated by CT or ultrasound once a month. **Results** Partial response(PR) was achieved in all patients when the cumulative dose of PD-1 was about 330 mg, and the survival status improved significantly. Case 1 patient received a total of 18 cycles of pembrolirumab or nivolumab treatment, and had been discontinued for 10 months. ECOG recovered from 3 to 4 points to 0 points, and the current progression-free survival time (PFS) was 21 months. Cases 2 and 3 patient were currently treated with nivolumab for 8 cycles, and the PFS was 6 months. The overall response rate(ORR) was 100%. Cases 1 and 3 showed only grade 1 drug-related adverse reactions: rash and gas tight and fatigue; case 2 had no drug-related adverse reactions. **Conclusion** The PD-1 monoclonal antibody has a high response rate in r/r cHL and is well tolerated, thus, PD-1 monoclonal antibody may provide a treatment option with a higher response rate and fewer adverse reactions for patients with r/r cHL.

[Key words] hodgkin disease; relapsed and refractory; immune checkpoint inhibitor; PD-1 monoclonal antibody

程序性死亡蛋白-1(PD-1)是表达于活化 T 细胞表面的抑制性受体, 其配体 PD-L1 和 PD-L2 主要表达在抗原提呈细胞及各种肿瘤细胞表面, 染色位点是 9P24.1^[1]。生理情况下 PD-1/PD-L 信号通路抑制 T 细胞的功能^[2]。肿瘤细胞会表达过量的配体 PD-L1 及 PD-L2, 通过 PD-1/PD-L1 信号通路发生免疫逃逸。经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)的特征是霍奇金淋巴瘤肿瘤(Hodgkin reed-sternberg, HRS)细胞染色体 9P24.1 位点表达增强^[3], HRS 细胞高表达 PD-L1 和 PD-L2, cHL 便通过 PD-1/PD-L 通路发生了免疫

逃逸, 而且位于 9p24.1 染色位点的另一个 JAK2 基因也表达增强, 该基因通过 JAK2/STAT 通路也会促进 PD-L1 和 PD-L2 表达增多, 提示阻断该通路是治疗 cHL 的有效途径^[3-4]。

PD-1 单克隆抗体研究最多的有 nivolumab 和 pembrolizumab, 两者都是高度选择性人源性 IgG4 同源性抗体。Checkmate 039 是 nivolumab(3 mg/kg, 2 周 1 次)治疗复发难治性 cHL(r/r cHL)最早的 I 期的临床研究^[5], 纳入 23 例 r/r cHL 患者, 78% 的患者为自体干细胞移植(ASCT)和靶向 CD30 的抗体

(brentuximab vedotin, BV) 治疗失败的患者, 87% 的患者既往化疗方案至少大于 3 线, 结果整体反应率 (overall response rate, ORR) 87%, 完全缓解 (complete response, CR) 19%, 部分缓解 (partial response, PR) 74%, 24 个月的无进展生存期 (PFS) 为 46%。严重的药物不良反应 (3/4 级) 为 22%, 但是大部分药物不良反应是可逆的。

本研究院报道 3 例 r/r cHL 经 PD-1 单克隆抗体治疗获得显著的缓解反应 (3 例均获得 PR), 仅有 1 例药物相关不良反应发生, 无严重药物相关不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料 3 例患者均为 2016 年 7 月至 2017 年 12 月在四川大学华西医院诊断为 r/r cHL 的患者, 均签署治疗同意书, 患者基线特征见表 1。

1.2 治疗方案 PD-1 单克隆抗体约 2 mg/kg, 3 周 1 次, 常规检测指标为血常规、肝肾功能、甲状腺功能、NK 细胞、T 细胞亚群和免疫球蛋白, 每个月通过 CT 或超声评估治疗反应。

2 结果

病例 1, 男, 27 岁, 诊断 cHL (结节硬化型)。PD-1 抗体治疗前东部肿瘤协作组 (ECOG) 3~4 分, IV b 期。患者对标准 ABVD (4) 及 G-ABVD (2) 方案治疗均耐药, 再行 GemOx (2) 及 STANFORD V (1) 方案同样耐药, 后行 RD 方案姑息治疗, 患者病情仍进展, 双侧颈部、腹股沟多部位淋巴结持续肿大、融合, 最大淋巴结长约 6.2 cm, 严重压迫气管及脏器、血管等。患

者对一线、二线化疗均无效, 为多线治疗失败的 r/r cHL, 充分沟通后行 pembrolirumab 单克隆抗体单药 (100 mg/次, 3 周 1 次) 治疗。累积用药 400 mg 时患者获得显著缓解。用药 12 周后, 患者自行购药换为 nivolumab 单克隆抗体, 方法剂量同前, 共用药 18 次。PD-1 抗体治疗后全身情况从 ECOG 3~4 分恢复到 ECOG 0 分, 全身肿大淋巴结缩小大于 75%, 达到 PR, 全身淋巴结变化及一般情况见表 2。患者输注 nivolumab 时出现全身轻度皮疹, 可自行缓解, 偶感气紧, 予以盐皮质激素片 50 mg 对症处理后缓解。患者已停药 10 个月, PFS 21 个月, 目前从事轻体力劳动, 无任何药物依赖。

病例 2, 女, 17 岁, 诊断 cHL (倾向混合细胞性)。PD-1 单克隆抗体治疗前 ECOG 2 分, III a 期。行 G-ABVD (6) 方案治疗后仅有左侧腋窝残留淋巴结。休息 4 个月全身多部位 (包括脾脏) 肿瘤复发, 行 DHAP+VCR (3) 方案治疗后仍有腹腔淋巴结残留病灶。再行 GVD (1) 方案及放疗 (15) 后达 CR。遂行自体造血干细胞移植 (ASCT)。移植半年后患者再次出现颈部、腹部多部位肿瘤复发, 行 BV+GDP (3) 方案治疗, 淋巴结缩小不明显, 患者经一线、二线、ASCT、BV+GDP 治疗后均复发难治, 遂行 nivolumab 单克隆抗体单药治疗, 单药治疗 3 个周期后长大脾脏缩小超过 50%, 达到 PR, 见图 1。目前已行 nivolumab 治疗 8 个周期, PFS 6 个月, ECOG 0 分, 在家休学, 定期用药。

表 1 3 例复发难治的霍奇金淋巴瘤均予以 PD-1 单克隆抗体治疗

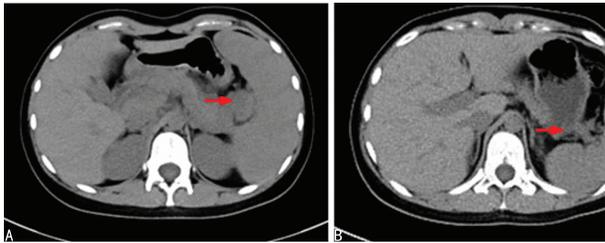
病例	性别	年龄 (岁)	分期/ECOG	前期治疗	治疗药物	剂量	最佳缓解	反应/ECOG ^c	不良反应	结局
1	男	27	IV/3~4 分	ABVD(4), G-ABVD(2), GemOx(2), STANFORD V(1), RD	pembrolirumab, nivolumab	100 mg, 3 周 1 次	400 mg	PR/0 分	轻度皮疹气紧	治疗 18 个周期, 累积用药 1 800 mg, 已无进展生存 21 个月
2	女	17	III/2 分	G-ABVD(6), DHAP+VCR(3), GVD(1), 放疗(15), ASCT, BV+GDP(3)	nivolumab	100 mg, 3 周 1 次	300 mg	PR/0 分	无	治疗 8 个周期, 目前无进展生存 6 个月
3	男	45	II/2 分	ABVD(10), BEACOPP(8), 放疗(22)	nivolumab	100 mg, 3 周 1 次	300 mg	PR/0 分	疲乏	治疗 8 个周期, 目前无进展生存 6 个月

G-ABVD: 吉西他滨+阿霉素+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪; GemOx: 吉西他滨+奥沙利铂; STANFORD V: 阿霉素+长春花碱+氮芥+长春新碱+博来霉素+依托泊苷+泼尼松; RD: 雷那度胺+地塞米松; DHAP+VCR: 顺铂+阿糖胞苷+地塞米松联合长春新碱; GVD: 吉西他滨+长春瑞滨+脂质体多柔比星; GDP: 吉西他滨+顺铂+地塞米松; BV: brentuximab vedotin; BEACOPP: 博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+甲基苯胂+泼尼松; ^c: PD-1 单克隆抗体治疗获得最佳反应时的分期及 ECOG 评分

表 2 病例 1 在 PD1 单克隆抗体治疗前后一般情况及淋巴结大小变化比较

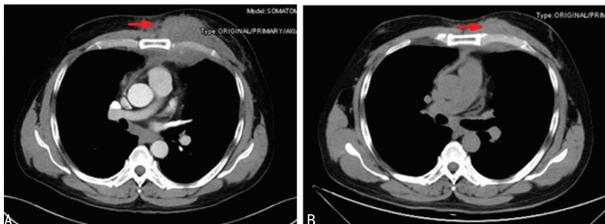
项目	治疗前	治疗后 (pembrolirumab 4 个周期)
一般情况	卧床, ECOG 3~4 分, 血红蛋白 102 g/L, 需吗啡镇痛	ECOG 0 分, 血红蛋白 144 g/L, 无止痛药物
影像学	CT 示全身淋巴结肿大, 见部分融合, 质硬固定, 坏死及液化, 边界不清	CT 示全身淋巴结明显缩小, 边界清, 质韧, 无液化及坏死
颈部淋巴结	左颈部最大淋巴结 26 mm×620 mm, 右颌下最大淋巴结 20 mm×16 mm	左颈部最大淋巴结 10 mm×6 mm, 右颌下最大淋巴结 9 mm×9 mm
腋窝淋巴结	左侧腋窝可查见 32 mm×28 mm, 最大淋巴结 16 mm×11 mm	左侧腋窝最大淋巴结 10 mm×6 mm, 右侧腋窝最大淋巴结 5 mm×5 mm
左胸壁乳腺区淋巴瘤结节	23 mm×19 mm	10 mm×8 mm
腹股沟淋巴结	左侧腹股沟最大淋巴结 40 mm×33 mm, 压迫股总静脉, 局部压痛	左侧最大淋巴结 9 mm×10 mm, 右侧最大淋巴结 9 mm×6 mm

病例 3,男,45 岁,诊断为霍奇金淋巴瘤(混合细胞型),PD-1 抗体治疗前 ECOG 2 分,II a 期。行标准的 ABVD(10)、BEACOPP(8)、放疗(22)方案治疗后获得 CR,无病生存 16 年。1 年前以“右侧腋窝淋巴结肿大、左前胸壁肿大软组织团块”复发,II E 期。患者要求行 nivolumab 治疗,单药治疗 3 个周期后左胸壁肿大组织缩小大于 50%,右侧腋窝淋巴结完全消失,见图 2。患者输注 nivolumab 期间出现轻度疲乏,可自行缓解。目前患者已行 nivolumab 治疗 8 个周期,PFS 6 个月,ECOG 0 分,从事办公工作,定期用药。



A:经 nivolumab 治疗前脾脏大小;B:治疗 3 个周期后 CT 提示腹部淋巴结及脾脏明显缩小

图 1 病例 2



A:经 nivolumab 治疗前左前胸壁软组织包块大小;B:治疗 3 个周期后 CT 提示左前胸壁软组织包块大小明显缩小

图 2 病例 3

3 讨论

霍奇金淋巴瘤是血液系统常见的恶性肿瘤之一,约 80% 患者经一线治疗能治愈,但仍有 15%~20% I/II 期患者及 35~40% III/IV 或具有危险因素的患者在一线治疗后复发,部分患者原发难治。目前对于复发或难治的患者,主要的治疗措施是大剂量化疗和 ASCT、挽救放疗及异基因干细胞移植(allo-SCT)^[6]。r/r cHL 在过去生存时间只有几周至几个月。近年来,靶向药 CD30 抗体 BV 取得较好的临床反应,1 项 Meta 分析纳入 903 例经 BV 单药治疗的 r/r cHL,整体反应率 66.9%(CR 31.8%,PR 35.1%),1 年 PFS 为 47.6% 及 OS 79.5%^[7]。对于 ASCT 及 BV 治疗失败的患者,目前没有标准的治疗方案,对于这些患者仍然需要探索新的治疗方案。其中 PD-1 单克隆抗体对霍奇金淋巴瘤的治疗成为新的研究热点^[8-9]。

HRS 细胞是霍奇金淋巴瘤的肿瘤细胞,分布在由大量的免疫细胞和基质细胞组成的微环境中,免疫细胞主要是 CD4⁺ 辅助 T 细胞及调节 T 细胞,而 HRS 细胞数只占 1%~5%^[10],而这些 T 细胞的表面广泛表达 PD-1,与 HRS 细胞过表达的配体 PD-L1 及

PD-L2 结合形成 PD-1/PD-L 通路,保护 HRS 细胞的生存。研究也证实 HRS 细胞的染色位点 9P24.1 表达增强,而 9P24.1 编码产物是 PD-L1、PD-L2 和 JAK2,后者活化 JAK/STAT 通路,也会导致 HRS 细胞表达过量的 PD-L1、PD-L2^[3-4]。研究报道 40% 的 cHL 患者 EB 病毒阳性,而 EB 病毒与 HRS 细胞表达过量的 PD-L1、PD-L2 相关^[11]。

Checkmate 039^[5]、Checkmate 205^[12]、Keynote 013^[13] 和 Keynote 087^[14] 这 4 个研究均提示 PD-1 单克隆抗体对 r/r cHL 有很高的临床反应率,整体反应率依次为 87%、66%、65%、70%。Checkmate 039 已在前面介绍,Checkmate 205 是关于 nivolumab (3 mg/kg,2 周 1 次)治疗 r/r cHL 的 1 个多中心多队列单臂二阶段试验,80 例经 ASCT 及 BV 治疗均失败,治疗前患者接受化疗的中位方案数为 4 种,ORR 为 66% (CR 9%,PR 58%),PFS 达 15 个月。最常见(1/2 级)的药物相关不良反应($\geq 15\%$)包括疲劳、输液相关反应和皮疹,严重的药物不良反应(3/4 级)包括脂肪酶增加(8%)、中性粒细胞减少(5%)、转氨酶升高(4%)。Keynote 013 研究使用 pembrolizumab (10 mg/kg,2 周 1 次)治疗的 31 例 r/r cHL,55% 的患者治疗前已经至少尝试 4 线方案,71% 患者行 ASCT 治疗后复发,所有患者行 BV 治疗仍不能缓解,PD-1 单克隆抗体治疗后结果 ORR 为 65% (CR 16%,PR 49%),6 个月 PFS 为 69%,1 年 PFS 为 46%,并且无严重的不良反应及死亡事件,3 级药物相关不良事件 5 例(16%)。Keynote 087 研究使用 pembrolizumab (300 mg,3 周 1 次)纳入 210 例 r/r cHL 患者,根据入组前接受化疗方案的不同分为 3 组研究,第一组纳入 69 例经 ASCT、BV 均治疗失败的 cHL 患者,98.6% 的病例治疗前接受 3 线以上化疗,结果 ORR 为 73.9% (CR 21.7%、PR 52.2%);第 2 组纳入 81 例经化疗、BV 治疗不适合做 ASCT 的 cHL 病例,结果 ORR 为 64.2% (CR 24.7%、PR 39.5%);第 3 组纳入 60 例经 ASCT 治疗失败,但没有接受 BV 治疗 cHL 患者,结果 ORR 为 70.0% (CR 20.0%、PR 50.0%)。该研究总体 ORR 为 69% (95%CI:62.3%~75.2%),CR 为 22.4% (95%CI:16.9%~28.6%)。常见药物不良事件(1/2 级)为发热(11.0%)、甲状腺功能减退(10.5%)、血小板减少症(1.0%)、腹泻(1.0%);严重的不良事件(3/4 级)为中性粒细胞减少(1.4%),血小板减少(1.0%)、腹泻(1.0%)。

因此,PD-1 单克隆抗体在治疗 r/r cHL 患者有明确的临床疗效,尤其是多线化疗、BV 治疗、ASCT 后仍不缓解及复发的患者,PD-1 单克隆抗体具有很高的治疗反应,整体反应率可达 65%~87%,无进展生存时间显著提高。其治疗的安全性及患者耐受性良好,大多数不良反应以 1/2 级药物不良反应事件为主,3/4 级药物不良反应非常少见。

本研究病例 ORR 100%，不良反应轻微，与文献数据相符。病例 1 取得显著 PR，该患者经 5 线方案化疗均未缓解，仍有全身多处淋巴结肿大，累及肺部、胸壁乳腺区及 T₁₂ 胸椎，为原发多线治疗失败的 r/r cHL，Ⅳb 期，患者本身病情重，选择 PD-1 单克隆抗体，取得非常意外的治疗效果，目前患者已停药 10 个月，至随访日 PFS 为 21 个月。病例 2 为多线治疗失败、BV 及移植后复发的患者，对于这种患者目前尚无有效方案可选，PD-1 单克隆抗体提供了一种不良反应轻微，治疗效果却非常显著的选择，因治疗周期较短，已经取得明显的缓解，需要跟进治疗及观察是否能取得 CR。病例 3 为复发的霍奇金淋巴瘤，仅治疗 3 周期就几乎取得 CR，无不良反应，相比于传统的大剂量化疗方案，治疗周期短，不良反应轻微，耐受性好，同样因治疗周期短，需要跟进治疗及观察是否能取得 CR。

因考虑患者的经济问题，本研究使用较低剂量 PD-1 单克隆抗体(2 mg/kg, 3 周 1 次)，3 例患者整体反应率 100%，几乎无不良反应。而以上已报道的研究中使用的剂量分别是：3 mg/kg、2 周 1 次，10 mg/kg、2 周 1 次，300 mg、3 周 1 次，反应率为 65%~87%，患者的不良反应较多。CHAN 等^[15]报道了 5 例 r/r cHL 在使用较低剂量 pembrolizumab(100 mg, 3 周 1 次)时获得 100% 的整体反应率，其中 4 例经多线化疗及 BV 治疗失败的 cHL 患者平均用药在 495 mg 获得 CR，中位治疗周期为 16(14~25)个周期，ORR 为 100%(CR 80%，PR 20%)，PFS 达 18 个月(9~18 个月)，仅有 1 例患者出现了 1 级不良反应腹泻及湿疹，证实低剂量的 PD-1 单克隆抗体在低成本及低不良反应的情况下获得很好的治疗作用。

霍奇金淋巴瘤特有的 HRS 细胞上 PD-L1、PD-L2 的基因表达增强，介导了肿瘤细胞的免疫逃逸，PD-1 单克隆抗体在 r/r cHL 中的治疗反应率高，耐受性好。少数研究也证实低剂量的 PD-1 单克隆抗体治疗效果更好，且不良反应更少，从经济和治疗效果上考虑，低剂量 PD-1 单克隆抗体可作为 r/r cHL 的一种选择。

参考文献

[1] FREEMAN G J, SHARPE A H, KEIR M E, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2008, 26(1): 677-704.

[2] PEREZ-GRACIA J L, LABIANO S, RODRIGUEZ-RUIZ M E, et al. Orchestrating immune check-point blockade for cancer immunotherapy in combinations[J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 89-97.

[3] GREEN M R, MONTI S, RODIG S J, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24. 1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary medi-

astinal large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3268-3277.

- [4] HAO Y S, CHAPUY B, MONTI S, et al. Selective JAK2 inhibition specifically decreases Hodgkin lymphoma and mediastinal large B-cell lymphoma growth in vitro and in vivo[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(10): 2674-2683.
- [5] ANSELL S M, LESOKHIN A M, BORRELLO I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4): 311-319.
- [6] GALANINA N, KLINE J, BISHOP M R. Emerging role of checkpoint blockade therapy in lymphoma[J]. *Ther Adv Hematol*, 2017, 8(2): 81-90.
- [7] REYAD D, YASSIN F K, BAYOUMY M. Brentuximab vedotin in pretreated hodgkin lymphoma patients: a systematic review and Meta-Analysis[J]. *Blood*, 2015, 126(23): 739-745.
- [8] XIA Y, JEFFREY M L, YOUNG K H. Signaling pathway and dysregulation of PD1 and its ligands in lymphoid malignancies. [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1865(1): 58-71.
- [9] OK C Y, YOUNG K H. Targeting the programmed death-1 pathway in lymphoid neoplasms[J]. *Cancer Treat Rev*, 2017, 54: 99-109.
- [10] SHINDIAPINA P, ALINARI L. Pembrolizumab and its role in relapsed/refractory classical Hodgkin's lymphoma: evidence to date and clinical utility[J]. *Ther Adv Hematol*, 2018, 9(4): 89-105.
- [11] PAYDAS S, BAGIR E, SEYDAOGLU G, et al. Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(9): 1545-1552.
- [12] YOUNES A, SANTORO A, SHIPP M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(9): 1283-1294.
- [13] ARMAND P, SHIPP M A, RIBRAG V, et al. Programmed death-1 blockade with pembrolizumab in patients with classical hodgkin lymphoma after brentuximab vedotin failure [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(31): 3733-3739.
- [14] CHEN R, ZINZANI P L, FANALE M A, et al. Phase II study of the efficacy and safety of pembrolizumab for relapsed/refractory classic hodgkin lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(19): 2125-2132.
- [15] CHAN T S, LUK T H, LAU J S, et al. Low-dose pembrolizumab for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: high efficacy with minimal toxicity [J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(4): 647-651.