

· 老年多器官疾病专栏 ·

Brentuximab vedotin治疗12例复发性或难治性霍奇金淋巴瘤

曹志刚¹, 彭朝津¹, 王志红¹, 刘 默¹, 周宏伟¹, 靖 或², 杨清明^{*}

(¹解放军总医院第一附属医院老年肿瘤血液科, 北京 100048; ²解放军总医院血液科, 北京 100853)

【摘要】目的 观察新型靶向治疗药Brentuximab vedotin治疗复发性或难治性霍奇金淋巴瘤(HL)的临床疗效和不良反应。**方法** 选取我院住院治疗的12例复发性或难治性HL患者, 经病理及免疫组化证实为CD30抗原阳性的HL。所有病例均接受过二线或三线方案化疗, 化疗中位数13个疗程。7例曾接受自体干细胞移植, 其中2例行自体干细胞移植后因复发接受异基因干细胞移植。给药方法: Brentuximab vedotin单药剂量1.2~1.8mg/kg, 静脉滴注, 每21天给药1次。患者共接受2~16个疗程, 治疗中位数4个疗程。**结果** 完全缓解2例(17%), 部分缓解7例(58%), 稳定2例(17%), 进展死亡1例(8%)。主要不良反应有乏力、白细胞减少、发热、脱发、转氨酶增高、恶心、末梢神经炎、疼痛等, 患者均可耐受。**结论** Brentuximab vedotin治疗复发或难治性HL具有良好的临床疗效, 不良反应轻微, 患者多能耐受。

【关键词】 霍奇金淋巴瘤; 治疗; CD30; Brentuximab vedotin

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00186

Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: report of 12 cases

CAO Zhi-Gang¹, PENG Chao-Jin¹, WANG Zhi-Hong¹, LIU Mo¹, ZHOU Hong-Wei¹, JING Yu², YANG Qing-Ming^{*}

(¹Department of Geriatric Hematology, First Affiliated Hospital of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China;

²Department of Hematology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To determine the efficiency and adverse reaction of the new targeted drug—Brentuximab vedotin, in treatment of patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma(HL). **Methods** Twelve patients with relapsed or refractory CD30 antigen-positive HL confirmed by pathology and immunohistochemistry treated in our hospital were enrolled in this study. All patients had received the second- or third-line chemotherapy regimens, with median 13 courses of chemotherapy. Seven patients had been treated with autologous stem cell transplantation, among which, 2 cases also underwent allogeneic stem cell transplantation because of relapse after autologous stem cell transplantation. Brentuximab vedotin was given at a dose of 1.2 to 1.8mg/kg, via intravenous injection, for a treatment phase of 21d. Patients received 2 to 16 treatment courses, with a median number of 4 courses. **Results** Complete remission was achieved in 2 cases(17%), partial remission in 7 cases(58%). Two out of 12 cases(17%) reached a stable condition, and 1 case died(8%). Main adverse reactions included fatigue, leukocyte reduction, fever, hair loss, elevated transaminases, nausea, peripheral neuritis, pain, etc. All of them were tolerated by this cohort of patients. **Conclusion** Brentuximab vedotin has good clinical efficacy in relapsed or refractory HL and has mild adverse reactions, which is tolerable for the patients.

【Key words】 Hodgkin's lymphoma; treatment; CD30; Brentuximab vedotin

Corresponding author: YANG Qing-Ming, E-mail: yangqm@medmail.com.cn

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma, HL)是来源于淋巴组织的恶性肿瘤, 多数病灶原发于淋巴结, 少数原发于结外的淋巴组织。大部分HL病例对于放化疗敏感, 多数患者可以达到长期生存, 甚至

治愈。临床研究发现, 约有20%的病例属于复发性或难治性, 各种化疗和放疗方案疗效均欠佳, 即使自体干细胞移植或异基因干细胞移植, 也难以达到良好疗效^[1]。这一部分病例的治疗, 亟待改善。病

理学研究提示,绝大部分HL病理组织中表达CD30抗原^[2]。其与肿瘤的消长有一定的关系,因此CD30有可能成为肿瘤治疗的靶向目标。

Brentuximab vedotin是一种新型的肿瘤靶向治疗药物,是抗体/药物共轭物(antibody-drug conjugate, ADC),它由CD30单抗和抗肿瘤药物——单甲基基金抑素E(monomethylauristatin-E, MMAE)共轭而成^[3]。在一项开放、单组、多中心Ⅱ期临床试验中,102例难治和复发性HL完全缓解率(complete remission rate, CRR)34%,部分缓解率(partial remission rate, PRR)40%,客观缓解率(objective remission rate, ORR)75%^[4]。该药在2011年8月19日通过美国国家食品药品监督管理局(FDA)批准,用于临床治疗复发性或难治性HL及间变大细胞淋巴瘤。因该药疗效显著,副作用小,上市后受到国内外肿瘤专业高度关注,但因该药尚未在我国上市,国内未见相关用药报道。自2011年,我院通过欧盟NPP(Named Patient Program)项目^[5]获得该药,并经过国家食品药品监管总局批准进口药使用,在国内率先用于难治性和复发性HL个案病例治疗,自2011年11月至2013年3月,共治疗12例复发性或难治性HL,临床反应较好,现将治疗结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取在解放军总医院第一附属医院住院治疗的12例复发性或难治性HL患者,男8例,女4例,中位年龄32(15~58)岁。病理类型为混合细胞型6例,结节硬化型6例,免疫组化检查CD30均表达阳性。接受Brentuximab vedotin治疗前均接受多次二、三线不同方案的化疗,化疗中位数13(7~38)个疗程。3例发病后多次化疗一直未缓解,9例缓解后复发,中位复发次数2(1~6)次,有7例曾行自体干细胞移植,其中2例自体干细胞移植后复发行异基因干细胞移植。有10例曾接受放疗。应用Brentuximab vedotin治疗前Ann Arbor分期均为Ⅳ期,受累器官:骨8例,肝6例,肺5例,肾1例。12例患者中7例持续发热,9例全身多部位疼痛,7例心动过速,3例全身瘙痒,4例白细胞高于正常,4例白细胞低于正常,10例贫血,3例血小板减少,5例乳酸脱氢酶高,2例转氨酶轻度增高。接受Brentuximab vedotin治疗前患者美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)评分:4分2例(17%),3分7例(58%),2分1例(8%),1分2例(17%)。

1.2 治疗方法

患者均应用单药Brentuximab vedotin治疗,治疗

剂量为1.2~1.8mg/kg,加入100~250ml 0.9%氯化钠中,持续静脉滴注30min以上,每21天给药1次,用药前不加用止吐药、糖皮质激素、抗组胺药及对乙酰氨基酚等药物。患者接受Brentuximab vedotin化疗中位数4(2~16)个疗程。Brentuximab vedotin为武田制药(千禧公司)产品。用药后重点观察疗效和安全性。

1.3 临床评估

按照世界卫生组织(WHO)疗效评价标准进行临床评估,指标包括完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、稳定(stable disease, SD)、进展(progression disease, PD)和ORR(CR+PR)^[6]。根据患者的临床体格检查、相关影像学检查(CT和B超)及骨髓穿刺结果,每化疗2个疗程进行客观评价1次。不良反应按照WHO对抗癌药物急性与亚急性反应的分度标准进行。化疗>1个疗程可进行疗效和毒性评估。随访至2013年5月止,全组中位随访时间9(1.4~19.0)个月。

2 结果

2.1 疗效评判

疗效评判方法:采用症状、体征表现;血液学实验室检查;影像学检查,包括B超、CT和PET/CT综合进行评判。12例患者接受2个疗程Brentuximab vedotin后,8例达PR,3例SD,1例PD,有7例发热患者5例体温降至正常,2例体温高峰下降;9例疼痛患者7例疼痛消失,2例疼痛明显减轻;7例心动过速患者5例心率降至正常;3例瘙痒患者瘙痒明显减轻;10例贫血患者8例治疗后好转。12例患者中7例接受4个疗程Brentuximab vedotin,1例达CR,4例PR,1例SD,1例PD。5例患者接受6个疗程Brentuximab vedotin化疗,其中2例CR,1例PR,1例SD,1例死亡(表1)。总体疗效:2例达CR(17%),7例达PR(58%),2例SD(17%),1例进展死亡(8%),ORR为75%(部分影像学变化见图1~图3)。

2.2 安全性评判

治疗过程中出现药物相关乏力7例,白细胞减少6例,发热6例,脱发6例,轻度转氨酶增高5例,胃肠道反应4例,末梢神经炎3例,皮肤肌肉疼痛3例。上述症状均为轻中度,对症治疗后均好转。12例患者治疗前乙肝表面抗原(HBsAg)均阴性,2例表面抗体(HBsAb)阳性,2例表面抗体及核心抗体

表1 12例HL患者Brentuximab vedotin疗效分析
Table 1 Therapeutic efficacy of 12 HL cases treated with Brentuximab vedotin

Case	Previous treatment				Efficacy after treated with Brentuximab vedotin		
	Chemotherapy course	Relapse frequency	Transplantation	Radiation	2 courses	4 courses	≥6 courses
1	20	2	Autologous	Yes	PR	PR	CR
2	9	1	No	Yes	PR	CR	CR
3	13	Non-remission	No	No	PR	PR	PR
4	12	2	No	No	PR		
5	12	Non-remission	No	Yes	SD	SD	SD
6	20	3	Autologous + Allogeneic	Yes	SD		
7	18	2	Autologous	Yes	PD	PD	Death
8	28	6	Autologous	Yes	SD	PR	
9	38	3	Autologous	Yes	PR		
10	10	2	Autologous + Allogeneic	Yes	PR	PR	
11	13	1	Autologous	Yes	PR		
12	7	Non-remission	No	Yes	PR		

HL: Hodgkin's lymphoma; PR: partial remission; CR: complete remission; SD: stable disease

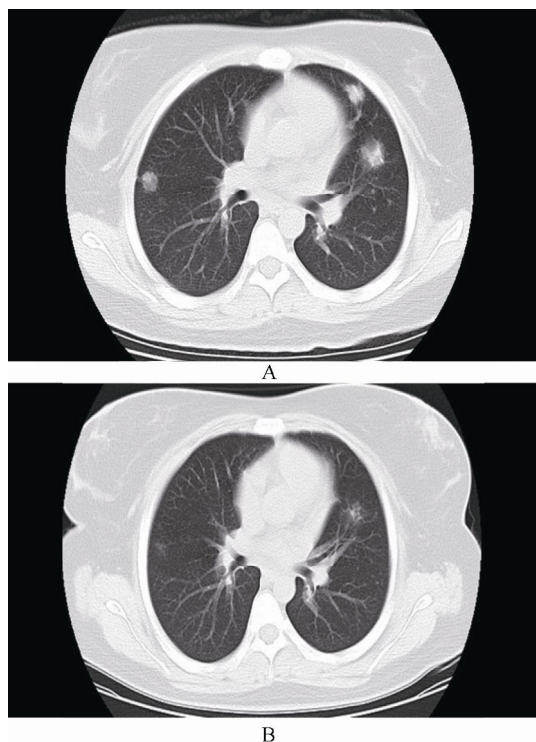


图1 病例1 Brentuximab vedotin治疗前后CT下肺结节变化情况
Figure 1 Pulmonary nodule changes in CT in case 1 before and after treatment with Brentuximab vedotin
A: chest CT before treated with Brentuximab vedotin, suggesting multiple lung nodules; B: chest CT after 4 courses of chemotherapy with Brentuximab vedotin, suggesting bilateral pulmonary nodules disappearance

(HBcAb) 阳性。乙肝病毒载量均 $< 500\text{U/ml}$ 。其中1例治疗前HBsAb及HBcAb阳性, 治疗7个疗程后丙氨酸转氨酶 167U/ml , 天冬氨酸转氨酶 112U/ml , 胆红素正常, HBsAg, HBeAb和HBcAb阳性, 乙肝病毒载量 $4.98 \times 10^7\text{U/ml}$, 诊断乙肝病毒再激活, 遂停用Brentuximab Vedotin, 同时加用恩替卡韦抗病毒, 加用多烯磷脂酰胆碱保肝治疗, 4周后乙肝病毒载量 $< 500\text{U/ml}$, 转氨酶正常。

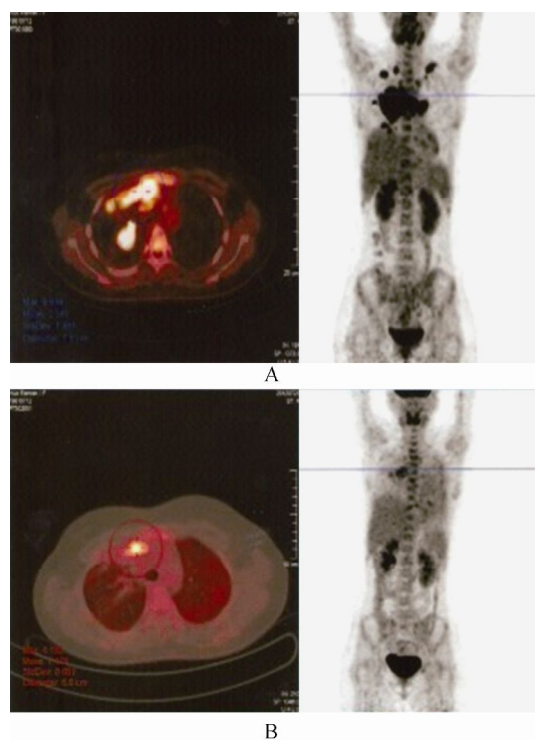


图2 病例3 Brentuximab vedotin治疗前后PET/CT纵隔淋巴结变化情况
Figure 2 Mediastinal lymph node changes in PET/CT in case 3 before and after Brentuximab vedotin treatment

A: PET/CT before Brentuximab vedotin treatment, suggesting multiple tumors in mediastina and lungs and increase in metabolic activity; B: PET/CT after 4 courses of chemotherapy, suggesting significant reduction of mediastina mass and decrease in metabolic activity

3 讨论

HL是一组淋巴组织恶性增殖性肿瘤, 按2001年WHO的淋巴造血系统肿瘤分类, HL分为经典霍奇金淋巴瘤 (classical Hodgkin's lymphoma, CHL) 与结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤 (nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma, NLPPL)。

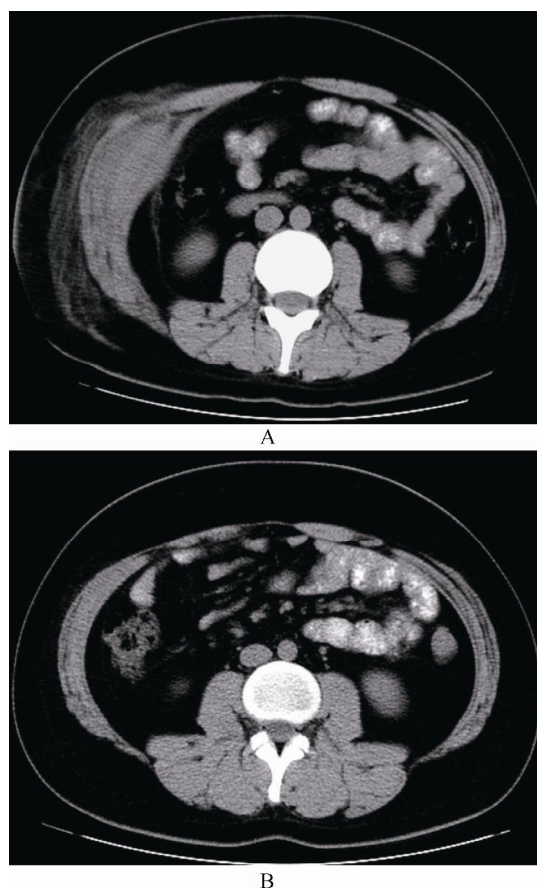


图3 病例12 Brentuximab vedotin治疗前后腹部CT变化情况
Figure 3 Changes in abdominal CT in case 12 before and after Brentuximab vedotin treatment

A: CT before Brentuximab vedotin treatment, with wall mass on the right side of abdomen; B: CT after 2 courses treatment, with the wall mass disappeared

CHL细胞几乎均表达CD30抗原,且在抗原标记中敏感性很高^[2]。因此,CD30有可能作为这组淋巴瘤细胞的一种特异性靶向治疗抗原。

虽然大部分HL对于放化疗有效,其中不乏长期缓解甚至治愈的病例,但是临床中少数HL病例治疗反应差,各种放化疗以及干细胞移植也不能有效控制病情^[1]。对于这些病例,临床上迫切需要新的、有效的治疗方法。Brentuximab vedotin的问世给这一部分难治性病例带来了希望。

Brentuximab vedotin是一种CD30抗体和化疗药的共轭物(ADC),由3个组分组成:(1)CD30单抗IgG1,即抗体cAC10,对人CD30抗原专一;(2)化疗药微管破坏剂MMAE;(3)一个和MMAE以共价键连接在cAC10上的连接桥,后者可被细胞内蛋白酶裂解^[7]。Brentuximab vedotin是抗体和小分子物质组成的化学共轭物。每分子cAC10上平均附着4分子MMAE^[8]。药物进入患者血液后,Brentuximab vedotin与CD30⁺表达细胞结合,ADC-CD30复合物进入细胞内,通过蛋白水解酶裂解ADC释放MMAE。MMAE结合至微管系统,破坏微管网络,导致细胞分裂周期

停止在G₂/M期,进而肿瘤细胞凋亡^[3,9]。部分MMAE作用于肿瘤微环境细胞,抑制某些细胞因子、化学因子,从而抑制肿瘤细胞增殖^[10]。据I/II期临床试验观察,该药疗效显著,特别是对于难治或复发病例有突出的疗效,引起血液专业医患双方的广泛关注,并很快获得美国FDA的批准。

本组治疗的12例复发性或难治性HL病例,治疗前均已应用过各种不同方案化疗,包括二线或三线的方案化疗,7例曾行自体干细胞移植,其中2例自体干细胞移植后因进展而行异基因干细胞移植。本组病例由于经历过长期多次化疗,Brentuximab vedotin治疗前患者普遍体质较差,ECOG身体状况评分3~4分者9例,占75%。患者多数无法耐受常规化疗和放疗,异基因干细胞移植更无法实施,且病情仍在进展。所有病例都是在没有任何有效治疗方法的情况下,接受的Brentuximab vedotin治疗。治疗后,起效快,患者发热、疼痛、心动过速、瘙痒多在1个疗程后明显缓解,肿大淋巴结占位明显缩小,2个疗程后通过CT及PET/CT等检查评判,12例患者中8例达部分缓解,ECOG评分和患者生存质量均明显提高。治疗2~3个疗程后肝、肺、骨骼等器官受累病灶明显缩小或消失。2例患者分别在4或6个疗程后达到CR,缓解时间已达10个月以上,目前仍病情平稳。

Brentuximab vedotin治疗后出现的一些不良反应,与文献报道类似^[11],本组出现的不良反应主要有乏力(58%)、白细胞减少(50%)、发热(50%)、轻度脱发(50%)、轻度转氨酶增高(42%)、胃肠道反应(33%)、末梢神经炎(25%)、皮肤肌肉疼痛(25%)。在我院治疗的12例HL患者中,治疗前一般情况普遍较差,其中ECOG评分>3分者占75%,但均能耐受相关不良反应,经对症处理未影响治疗。随着病情改善,不良反应的发生也明显减轻。

Brentuximab vedotin治疗复发性或难治性HL疗效显著,国外临床资料及本组治疗的12例患者均已证实。在复发性或难治性HL中,即使ECOG评分很差,治疗后ORR仍达75%,结果令人鼓舞。这一结果除了使部分患者病情平稳外,同时也为部分患者行异基因干细胞移植争取时间创造了条件。

【参考文献】

- [1] Nathwani N, Krishnan AY, Huang Q, *et al.* Persistence of CD30 expression in Hodgkin lymphoma following brentuximab vedotin (SGN-35) treatment failure[J]. *Leuk Lymphoma*, 2012, 53(10): 2051-2053.

- [2] 克晓燕, 高子芬. 淋巴瘤[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2009: 200–208.
- [3] Ofilazoglu E, Kissler KM, Sievers EL, *et al.* Combination of the anti-CD30-auristatin-E antibody-drug conjugate (SGN-35) with chemotherapy improves antitumour activity in Hodgkin lymphoma[J]. Br J Haematol, 2008, 142(1): 69–73.
- [4] Younes A, Gopal AK, Smith SE, *et al.* Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(18): 2183–2189.
- [5] Helene S. Compassionate Use Programmes (CUPs): regulatory framework and points to consider before CUP implementation[J]. Pharm Med, 2010, 24(4): 223–229.
- [6] Francisco JA, Cervený CG, Meyer DL, *et al.* cAC10-vcMMAE, an anti-30-monomethyl auristatin E conjugate with potent and selective antitumor activity[J]. Blood, 2003, 102(4): 1458–1465.
- [7] Senter PD, Sievers EL. The discovery and development of brentuximab vedotin for use in relapsed Hodgkin lymphoma and systemic anaplastic large cell lymphoma[J]. Nat Biotechnol, 2012, 30(7): 631–637.
- [8] McDonagh CF, Turcott E, Westendorf L, *et al.* Engineered antibody-drug conjugates with defined sites and stoichiometries of drug attachment[J]. Protein Eng Des Sel, 2006, 19(7): 299–307.
- [9] Alley SC, Okeley NM, Senter PD. Antibody-drug conjugates: targeted drug delivery for cancer[J]. Curr Opin Chem Biol, 2010, 14(4): 529–537.
- [10] Furtado M, Rule S. Emerging pharmacotherapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: focus on brentuximab vedotin[J]. Clin Med Insights Oncol, 2012, 6: 31–39.
- [11] 张之南, 沈 悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007: 217–219.
- (编辑: 王雪萍)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》诚征广告

《中华老年多器官疾病杂志》是由中国人民解放军总医院主管、中国人民解放军总医院老年心血管病研究所主办、国内外公开发行的医学学术期刊, 主要交流老年心血管疾病, 尤其是老年心血管疾病合并其他疾病、老年两个以上器官疾病以及其他老年多发疾病的诊治经验与教训。刊登内容包括心血管系统、呼吸系统、神经系统、内分泌系统、肾脏系统、消化系统、骨骼系统等各个方面疾病, 涉及临床和基础研究等诸多领域, 为从事老年医学及其相关疾病专业的医疗、科研及教学人员必读的刊物。

过去的几年, 本刊以严谨的态度、诚实的信誉赢得了厂商和读者的信赖, 与许多公司建立了良好的长期合作关系。

《中华老年多器官疾病杂志》真诚欢迎国内外厂商来此发布药物、产品、技术和服务信息。我刊除彩色四封外, 还有精美彩色、黑白插页供选择。

需要刊登广告的客户, 可电话告知您的传真, 我们会立即将报价单传真给您, 洽商确定版位后, 将与您签订正式的刊登合同。

地址: 100853 北京市复兴路28号, 《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

E-mail: zhln dqg@mode301.cn