

# Brentuximab vedotin 联合氮芥治疗六例 复发难治性霍奇金淋巴瘤疗效分析

曹志刚 王志红 孙君重 彭朝津 冯少美 周晓燕 杨清明

**【摘要】** 目的 观察 Brentuximab vedotin(BV)联合盐酸氮芥治疗复发难治性经典霍奇金淋巴瘤(cHL)患者的疗效及不良反应。方法 对 6 例 BV 单药治疗失败后 cHL 患者给予 BV 联合盐酸氮芥治疗,具体用药:BV 1.2~1.8 mg/kg 第 1 天静脉滴注,盐酸氮芥 6 mg/m<sup>2</sup> 第 1 天静脉滴注,每 21 d 为 1 个疗程,中位疗程数为 4(3~8)个。治疗后每 2 个疗程行 CT 检查,每 4 个疗程行 PET-CT 检查,每个疗程前行血常规和生化检查,评价临床疗效与不良反应。结果 6 例患者中男 4 例,女 2 例,中位年龄 20.5(17~26)岁;2 例为 BV 治疗达完全缓解后复发,4 例为 BV 治疗后病情稳定。中位观察时间为 15(11~25)周。6 例患者接受 BV 联合盐酸氮芥治疗后 2 例获得完全缓解,4 例获得部分缓解,总有效率为 100%。4 例患者出现骨髓抑制(I 度 2 例,IV 度 2 例);2 例出现 II 度胃肠道反应;1 例出现 I 度肝损伤,心肌酶增高;1 例出现 I 度口腔溃疡。不良反应可耐受或对症处理后症状缓解,未影响患者治疗。结论 BV 联合盐酸氮芥治疗 BV 单药治疗失败后复发难治性 cHL,疗效显著,不良反应可耐受。

**【关键词】** 霍奇金病; 氮芥; 治疗结果; Brentuximab vedotin

**Effect of brentuximab vedotin combined with chlormethine hydrochloride on the treatment of 6 patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma** Cao Zhigang, Wang Zhihong, Sun Junzhong, Peng Chaojin, Feng Shaomei, Zhou Xiaoyan, Yang Qingming\*. *The General Hospital of People's Liberation Army, Beijing 100853, China*

Corresponding author: Yang Qingming, Email: yangqm@medmail.com.cn

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical efficacy and side effects of brentuximab vedotin (BV) plus chlormethine hydrochloride (CH) in patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma (HL) after failure with BV alone. **Methods** From March, 2014 to December, 2014, 6 patients who failed with BV monotherapy were enrolled in this study. The chemotherapy regimen consisted of BV (1.2–1.8 mg/kg, iv. gtt, d1) and CH (6 mg/m<sup>2</sup>, iv. gtt, d1) was given for 3 weeks as one course, and all patients received about 3–8 courses of chemotherapy, with an median of 4 courses. Clinical efficacy and adverse events were assessed and observed by radiographic examination and serological detection. **Results** Among 6 patients, the overall response rate was 100% with 2 complete remission and 4 partial remission. The main adverse events were grade I (2 patients) and IV (2 patients) bone marrow depression, grade II (2 patients) gastrointestinal reaction, grade I (1 patient) increase of transaminase and myocardial enzyme and grade I (1 patient) mouth ulcers. **Conclusion** The combination of BV and CH in the treatment of relapsed and refractory HL after failure with BV alone was high effective and the toxicities were well tolerable.

**【Key words】** Hodgkin disease; Mechlorethamine; Treatment outcome; Brentuximab vedotin

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)是一组淋巴系统恶性肿瘤,常规放、化疗治疗后,约 70% 的患者病情控制良好。部分患者难治或缓解后复发,

经二线方案强化治疗及自体干细胞移植 (autologous stem cell transplant, ASCT) 治疗,约 50% 患者可获得缓解,ASCT 后复发患者,预后很差,中位生存期为 2.0~2.5 年<sup>[1]</sup>。经典型 HL(cHL) 肿瘤细胞表面绝大多数表达 CD30 抗原。新型靶向药物 Brentuximab vedotin (BV) 是 CD30 单克隆抗体 (单抗) 通过双肽键偶联微管类抑制化疗药物 monomethyl auristatin-E (MMAE) 组成的抗体-药物偶联物 (antibody-drug conjugate, ADC)。Younes

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.07.010

作者单位: 100853 北京,解放军总医院第一附属医院老年肿瘤血液科(曹志刚、王志红、孙君重、彭朝津、冯少美、周晓燕);解放军总医院生物治疗病区(杨清明)

通信作者: 杨清明, Email: yangqm@medmail.com.cn

等<sup>[2]</sup>的Ⅱ期临床试验结果显示,BV单药治疗102例ASCT后复发难治性HL患者,完全缓解(CR)率为34%,部分缓解(PR)率为40%。对于BV治疗后复发或耐药患者,BV如何联合化疗正在探索中,有报道BV联合ABVD(阿霉素、博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪)方案治疗复发患者,但疗效尚不满意<sup>[3]</sup>。盐酸氮芥是治疗HL的经典药物,BV联合盐酸氮芥是否能进一步提高复发难治性HL患者疗效,目前尚未见报道。近期我们应用BV联合盐酸氮芥治疗6例BV单药治疗失败后复发难治性HL患者,取得较好的疗效,结果报告如下。

病例和方法

1. 病例:6例患者为2014年3月至2014年12月在我院治疗的HL患者,病理证实为CD30抗原阳性cHL,既往BV单药治疗失败,接受BV联合盐酸氮芥治疗。

2. 药物应用方法:BV 1.2~1.8 mg/kg加入100~250 ml生理盐水,药物浓度0.4~1.0 mg/ml,持续静滴30 min以上,治疗前不行预处理,第1天应用;盐酸氮芥6 mg/m<sup>2</sup>加入100 ml生理盐水,中心静脉输入,持续静滴30 min以上,用药前应用止吐药物,第1天应用。每21 d为1个疗程,中位治疗疗程数4(3~8)个。

3. 疗效评价及不良反应评估:患者中位观察时间为15(11~25)周,每个疗程治疗前行血常规及生化检查,评价血液毒性;每2个疗程的第20天通过CT评判疗效,每4个疗程的第20天通过PET-CT评判疗效。疗效:按NCCN 2013年HL疗效评价标准分为CR、PR、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总反应率为CR+PR率。

结果

1. 临床特征:6例患者中男4例,女2例,中位年龄20.5(17~26)岁。2例为BV治疗达CR后复发,4例为BV治疗后SD。病理分型:结节硬化型4例,混合细胞型2例。一般临床特征详见表1。本组患者既往接受化疗的中位疗程数为15.5(12~37)个,曾使用化疗方案3~6种(不含移植预处理方案)。

2. 疗效分析:BV联合盐酸氮芥治疗2个疗程后通过CT评估疗效,6例患者均达PR;5例患者完成4个疗程以上治疗,PET-CT评估疗效,2例达CR,3例达PR,有效率为100%。3例患者目前仍接受BV联合盐酸氮芥维持治疗,3例患者行异基因造血干细胞移植。

3. 治疗相关不良反应:2例患者治疗期间出现Ⅳ度骨髓抑制,后续化疗延期,经应用人粒细胞集落刺激因子、促血小板生成素治疗后逐渐好转;2例患者出现Ⅰ度骨髓抑制,未影响化疗;2例出现Ⅱ度胃肠道反应;1例出现Ⅰ度肝损伤,心肌酶增高;1例出现Ⅰ度口腔溃疡,未影响化疗(表1)。化疗期间均留置中心静脉导管,无静脉炎发生。

讨论

HL是常见淋巴系统恶性肿瘤,化疗是其主要的治疗手段。MOPP(盐酸氮芥、长春新碱、甲基苄肼、泼尼松)方案是首个成功治疗HL的方案;癌症和白白血病研究B组(Cancer and Leukemia Group B, CALGB)试验证实ABVD方案疗效优于MOPP方案,且不良反应发生率更低,对生殖系统影响更小,逐渐成为首选方案<sup>[4]</sup>。德国HL研究组(German Hodgkin Study Group, GHS)HD9试验提出增强剂

表1 Brentuximab vedotin(BV)联合盐酸氮芥治疗6例霍奇金淋巴瘤患者的一般临床特征及疗效

例号	性别	年龄(岁)	分期	受累脏器	既往方案/疗程(个)	ECOG评分	放疗剂量(Gy)	BV疗程(个)	BV+盐酸氮芥治疗			不良反应
									治疗前状态	疗程(个)	疗效	
1 <sup>a</sup>	女	21	ⅣB	肺、骨、肝	5/37	2	30	4	稳定	8	PR PR	Ⅳ度骨髓抑制,Ⅱ度胃肠道反应
2 <sup>a</sup>	男	26	ⅣA	肺	3/15	2	36	3	复发	4	PR PR	Ⅰ度骨髓抑制
3 <sup>b</sup>	男	20	ⅣB	肺	5/20	2	66	4	稳定	4	PR CR	Ⅰ度肝损伤,心肌酶增高
4	男	18	ⅣB	肺	6/16	1	未放疗	2	稳定	4	PR CR	Ⅰ度骨髓抑制
5 <sup>b</sup>	男	17	ⅣB	肺	4/13	1	45	3	复发	4	PR PR	无
6 <sup>b</sup>	女	25	ⅣB	无	5/12	2	未放疗	2	稳定	3	PR 无	Ⅳ度骨髓抑制,Ⅱ度胃肠道反应,Ⅰ度口腔溃疡

注:a:既往方案治疗后,例1为第3次复发,例2为第2次复发,余为未缓解;b:BV+盐酸氮芥治疗前行自体造血干细胞移植;疗效1:BV+盐酸氮芥治疗2个疗程后评估;疗效2:BV+盐酸氮芥治疗4个疗程后评估;PR:部分缓解;CR:完全缓解

量 BEACOPP 方案可提高患者的 5 年生存率,但骨髓抑制严重,患者耐受性差<sup>[5]</sup>。还有其他一些方案也在探索中,如 MOPP/ABVD、MOPP/ABV、Stanford V(阿霉素、长春花碱、氮芥、长春新碱、博来霉素、依托泊苷和泼尼松),但疗效及安全性均未能超越 ABVD 方案。本病复发后多采用高剂量化疗或 ASCT,但疗效均不满意<sup>[6]</sup>。

几乎所有 cHL 患者均表达 CD30 抗原,这为靶向治疗提供了靶点。BV 为 CD30 单抗通过双肽键偶联微管类抑制化疗药物 MMAE,形成 ADC,当 ADC 共轭结合肿瘤细胞表面 CD30 靶点,通过细胞内吞,在裂解酶作用下释放 MMAE。MMAE 破坏微管,最终导致细胞增殖周期停止和细胞凋亡<sup>[7]</sup>。国外早期的研究结果显示,单药 BV 治疗 102 例 ASCT 后复发难治性 HL 患者,总反应率达 74%,且中位持续缓解时间为 5.6 个月,CR 者中位持续缓解时间为 20.5 个月<sup>[2]</sup>。

靶向药物的应用极大提高了 HL 患者的疗效,但仍有部分患者无法达 CR 或治疗后复发。BV 联合化疗药物在探索中,以期进一步提高 HL 的疗效。已报道选用的有 AVD(多柔比星+长春碱+达卡巴嗪)方案<sup>[8]</sup>、吉西他滨<sup>[3]</sup>、ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)方案等。

盐酸氮芥是双功能烷化剂,为细胞周期非特异性化疗药物<sup>[9-10]</sup>,是治疗 HL 的经典药物及 MOPP 方案中的核心药物,目前临床应用相对较少,复发难治性 HL 患者对该药耐药可能性较小。这是我中心应用 BV 联合盐酸氮芥的主要原因。

我们采用 BV 联合盐酸氮芥治疗 6 例 BV 单药治疗失败后复发难治性 HL 患者,2 例达 CR,4 例达 PR,有效率达 100%,明显改善单药 BV 治疗不能达到满意疗效的现状,为难治性 HL 患者的治疗增加了新的选择。BV 联合盐酸氮芥疗效显著的原因可能为:BV 针对 CD30 阳性淋巴瘤细胞,特异性较强,多次治疗后可能出现部分淋巴瘤细胞耐药,而盐酸氮芥为细胞周期非特异性化疗药物,可部分清除该类耐药细胞,故两者联合效果较好。

治疗相关不良反应主要是骨髓抑制,有 2 例为 IV 度,考虑与患者多次化疗相关,在其他方案化疗中该 2 例患者也曾多次出现 IV 度骨髓抑制。其他不良反应较轻微,均可耐受。联合盐酸氮芥需要注意的问题是盐酸氮芥对外周血管损伤大,需留置深静

脉导管。盐酸氮芥对肿瘤患者生殖功能有影响,部分可能影响自体干细胞动员采集及出现骨髓增生异常,治疗前应向患者及家属告知。

对于 BV 联合盐酸氮芥化疗方案较单药 BV 治疗复发难治性 HL 是否能有更佳的治疗反应,是否能延长患者的总生存或无进展生存时间,还需要通过增加病例数或设计前瞻性的临床试验来得出结论。其他新的或更有效的 BV 联合化疗也需要我们进一步探索。

## 参考文献

- [1] Siddiqi T, Thomas SH, Chen R. Role of brentuximab vedotin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Pharmgenomics Pers Med*, 2014, 7: 79-85.
- [2] 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.
- [3] Oflazoglu 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] Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 1987, 5(1): 27-37.
- [5] Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(24): 2386-2395.
- [6] Verhopen F, Terretaz M, Roosnek E, et al. Hodgkin's lymphoma relapsing after autologous transplantation: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using a strategy of reduced intensity conditioning, and T-cell depletion with T-cell add-back [J]. *Eur J Haematol*, 2009, 83(3):273-275.
- [7] Sievers EL, Senter PD. Antibody-drug conjugates in cancer therapy [J]. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 15-29.
- [8] Millennium Pharmaceuticals, Inc. Phase 3 frontline therapy trial in patients with advanced classical Hodgkin lymphoma [DB/OL]. National Institutes of Health (US). 2012 (2015-04-30) [2015-01-14]. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01712490>.
- [9] 庄雅云, 周成合, 王渝芳, 等. 氮芥类抗肿瘤药物研究进展 [J]. *中国药学杂志*, 2008, 43(17): 1281-1287.
- [10] 郭巧玲, 王玲, 魏晓楠. 盐酸氮芥的临床应用 [J]. *中外健康文摘*, 2013, 10(1): 184-185.

(收稿日期:2015-02-14)

(本文编辑:刘志红)