

## 卡瑞利珠单抗联合AVD方案一线治疗经典型霍奇金淋巴瘤的有效性和安全性

赵可 王华庆 李琳 宋腾 李书苹 邱鸣寒

天津市人民医院肿瘤诊疗中心、天津市中西医结合肿瘤研究所、南开大学人民医院转化医学研究院,天津 300121

通信作者:王华庆,Email:huaqingw@163.com

基金项目:国家自然科学基金(82070206)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2022.05.015

### Efficacy and safety of Camrelizumab and AVD in the first-line treatment of classic Hodgkin's lymphoma

Zhao Ke, Wang Huaqing, Li Lin, Song Teng, Li Shuping, Qiu Minghan

Department of Oncology, Tianjin Union Medical Center, Tianjin Cancer Institute of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, the Institute of Translational Medicine, Tianjin Union Medical Center of Nankai University, Tianjin 300121, China

Corresponding author: Wang Huaqing, Email: huaqingw@163.com

ABVD方案(多柔比星+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪)是霍奇金淋巴瘤(HL)的标准一线治疗,但仍有不到30%的HL患者复发或出现耐药<sup>[1-2]</sup>,并且10%~20%的患者发生博来霉素相关肺毒性<sup>[3-4]</sup>。免疫检查点抑制剂的出现为淋巴瘤的治疗开拓了新视野,多项临床研究报道了程序性死亡受体1(PD-1)抑制剂在复发难治经典型霍奇金淋巴瘤(cHL)的出色疗效<sup>[5-7]</sup>。但迄今为止,免疫联合化疗方案用于HL一线治疗在国际上鲜有报道,国内更是缺乏研究。本研究我们回顾性分析2020年1月至2020年9月天津市人民医院收治的6例初诊cHL患者的病例资料,探讨卡瑞利珠单抗联合AVD方案(表柔比星+长春地辛+达卡巴嗪)(C-AVD方案)一线治疗cHL的有效性和安全性。

#### 病例与方法

1. 病例:回顾性收集2020年1月至2020年9月就诊于天津市人民医院的6例初诊cHL患者的病例资料,所有患者均经病理及免疫组织化学确诊且临床资料完整。临床分期采用Ann Arbor分期,Ⅱ期(早期)、Ⅳ期(晚期)各3例。Ⅱ期HL参照2020年第2版NCCN指南<sup>[8]</sup>,具有红细胞沉降率 $\geq 50$  mm/h、有B症状(发热、盗汗、体重减轻)、肿块最大径/胸腔最大径(MMR) $> 0.33$ 、受累淋巴结区数 $> 3$ 个、包块直径 $> 5$  cm任意一项定义为具有不良预后因素;Ⅳ期HL根据国际预后评分(IPS)评估危险度。

2. 治疗方案:卡瑞利珠单抗200 mg/d,静脉注射,第0、14天;表柔比星 $35 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉注射,第1、15天;长春地辛 $3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,静脉注射,第1、15天;达卡巴嗪 $375 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ ,

静脉注射,第1、15天;4周为1个周期。3例Ⅱ期HL患者均接受4个周期的C-AVD方案,其中1例因初始表现为纵隔大包块化疗结束后接受放疗;2例Ⅳ期HL患者接受6个周期的C-AVD方案,1例Ⅳ期HL患者仅接受了4个周期的C-AVD方案。C-AVD方案结束后获得完全缓解的晚期患者接受单药卡瑞利珠单抗200 mg每月1次维持治疗,而治疗期间疾病进展者根据情况行二线治疗。

3. 图像分析:采用MEDEX软件对PET-CT原始图像进行分析,利用40% SUVmax为界值勾画感兴趣区体积,获得病灶的最大标准化摄取值(SUVmax)、肿瘤代谢体积(MTV)和总糖酵解量(TLG),在CT图像上测量最多6个靶病灶的垂直径乘积之和(SPD)。

4. 疗效及不良反应评价:疗效评价标准采用Lugano修订的2014版标准<sup>[9]</sup>,分为影像学缓解(CT/MRI评效)和代谢缓解(PET-CT评效)。不良反应根据美国国立癌症研究所常见不良反应评价标准5.0版进行评价。

5. 随访:采用电话、门诊或者住院病历查阅的方式进行随访,末次随访时间为2021年6月15日,中位随访时间12.3(9.5~17.5)个月。无进展生存时间(PFS)定义为自确诊后首次用药至首次肿瘤发生进展或复发、患者因任何原因死亡的时间。

#### 结 果

1. 一般临床特征:6例初诊cHL中,结节硬化型4例(66.7%),混合细胞型2例(33.3%),男女各3例,中位发病年龄为47(34~64)岁。以浅表淋巴结肿大起病者最为常见,

其他首发症状包括纵隔包块、发热。2例有B症状,Ⅱ期具有不良预后因素者3例。EBER阳性者1例(16.7%),EBER阴性者5例(83.3%),无一例外周血EBV-DNA阳性。具体临床资料见表1。

2. 疗效评估:全部6例患者中,C-AVD方案治疗结束后5例获得完全缓解(CR),1例(例5)应用C-AVD方案2个周期后获得CR,但在治疗4个周期后发生疾病进展。客观反应率(ORR)和CR率均为83.3%。所有获得CR的患者截止到末次随访仍维持CR状态。全部患者基线MTV及TLG平均水平分别为53.49 cm<sup>3</sup>和290.03 g。一线治疗结束时,所有获得CR的患者SPD减轻超过50%,MTV和TLG较基线下下降超过80%(表2)。

3. 不良反应:常见的不良反应见表2,以血液学毒性较为常见,常见非血液学相关不良事件为疲乏和恶心。除2例患者发生3~4级白细胞减少外,其他不良反应均1~2级。经过对症处理后可缓解且不影响后续治疗。与卡瑞利珠单抗相关的主要不良事件为输注反应和甲状腺功能减退,所有患者均未发生反应性皮肤毛细血管增生症(RCCEP)及免疫相关性肺炎等其他免疫相关不良事件。

### 讨 论

作为我国自主研发的PD-1抑制剂,卡瑞利珠单抗治疗复发难治cHL的ORR为76%,CR率达28%<sup>[7]</sup>。鉴于其在复

发难治cHL展现出积极的有效性和安全性,已在国内获批用于复发难治cHL的三线治疗。就HL的一线治疗而言,化疗联合放疗的地位仍不可撼动,其5年OS率约90%。但由于放化疗所带来的心肺损伤和第二肿瘤的发生,平衡治疗有效率和远期毒性就显得至关重要<sup>[10-11]</sup>。有研究者探索将免疫治疗用于HL的一线治疗,希望能够增效减毒。然而,有关PD-1抑制剂联合化疗用于cHL一线的治疗仅有少数报道,国内尚无相关研究。

本研究回顾性分析了我科室6例初治cHL一线治疗使用C-AVD方案的数据资料。结果显示,卡瑞利珠单抗联合AVD方案在cHL一线治疗显示出较高的ORR和CR率。与传统的ABVD方案及ECHELON-1研究报告的靶向化疗方案相比<sup>[12]</sup>,去除博来霉素的C-AVD方案似乎并不会对cHL的治疗效果产生负面影响。NIVAHL研究<sup>[13]</sup>报道Nivolumab联合AVD方案同步或序贯治疗预后不良的早期cHL的疗效,联合组和序贯组ORR分别为100%和98%,CR率分别为81%和86%。CheckMate205研究报道了Nivolumab联合AVD方案在晚期cHL患者CR率达到67%<sup>[14]</sup>。本研究早期与晚期病例的缓解率与上述研究一致,提示卡瑞利珠单抗疗效可能并不亚于Nivolumab,疗效较为可观。对比免疫单药在复发难治cHL后线治疗中的疗效,与Nivolumab和Pembrolizumab相比,卡瑞利珠单抗在复发难治cHL三线治疗的有效率更高<sup>[5-7]</sup>,且该研究的目标人群均为中国患者,

表1 C-AVD方案治疗6例初诊经典型霍奇金淋巴瘤患者的临床资料

例号	性别	年龄(岁)	病理类型	原发部位	分期	B症状	预后不良因素	IPS	EBER	EBV-DNA	一线治疗	维持治疗
1	男	34	混合细胞型	淋巴结	Ⅱ	无	ESR≥50	-	阳性	阴性	C-AVD×4	无
2	女	64	结节硬化型	淋巴结	Ⅱ	有	B症状	-	阴性	阴性	C-AVD×4	无
3	女	57	混合细胞型	纵隔、淋巴结	Ⅱ	无	MMR > 0.33、ESR≥50	-	阴性	阴性	C-AVD×4	无
4	女	34	结节硬化型	淋巴结、右肺、肝、脾、骨	Ⅳ	无	-	3	阴性	阴性	C-AVD×6	C×4
5	男	38	结节硬化型	淋巴结、骨	Ⅳ	无	-	3	阴性	阴性	C-AVD×6	C×10
6	男	64	结节硬化型	肝脏、淋巴结	Ⅳ	有	-	6	阴性	阴性	C-AVD×4	无

注:B症状:发热、盗汗、体重减轻;ESR:红细胞沉降率;MMR:肿块最大径/胸腔最大径;IPS:国际预后评分;EBV:EB病毒;C-AVD方案:卡瑞利珠单抗(C)+表柔比星(A)+长春地辛(V)+达卡巴嗪(D);-:不适用

表2 C-AVD方案治疗6例初诊经典型霍奇金淋巴瘤患者的疗效与不良反应

例号	疗效	MTV(cm <sup>3</sup> )		TLG(g)		SPD(cm <sup>3</sup> )		不良反应
		基线	治疗后	基线	治疗后	基线	治疗后	
1	CR	41.80	3.97	116.50	9.09	21.50	2.29	白细胞减少、中性粒细胞减少、疲乏、恶心
2	CR	7.92	0.00	57.00	0.00	9.00	0.60	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、疲乏、恶心、呕吐、心动过速、高血压
3	CR	59.29	6.69	448.88	12.95	35.86	0.50	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、疲乏、恶心
4	CR	93.58	15.04	493.10	17.20	39.55	2.10	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、疲乏、输注相关反应、恶心、呕吐、甲减、齿周炎、转氨酶升高
5	CR	87.31	14.27	487.50	24.60	31.72	10.94	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、疲乏、输注相关反应
6	PD	31.04	-	137.20	-	19.05	2.88	白细胞减少、中性粒细胞减少、贫血、疲乏

注:CR:完全缓解;PD:疾病进展;MTV:肿瘤代谢体积;TLG:总糖醇解量;SPD:多个靶病灶垂直直径乘积之和;C-AVD方案:卡瑞利珠单抗(C)+表柔比星(A)+长春地辛(V)+达卡巴嗪(D);-:不适用

因此卡瑞利珠单抗可能是更适合中国人群的免疫检查点抑制剂。

本研究中,晚期cHL患者中有1例患者C-AVD方案一线治疗4个周期后发生了疾病进展。该患者是老年、高危晚期cHL患者,初次就诊于我科时B症状明显,伴有严重贫血及低蛋白血症,且由于肿瘤累及肝脏肝功能严重受损,IPS评分高达6分。患者一线应用C-AVD方案2周期后很快获得了CR,且各项指标基本恢复正常。后续治疗继续应用该方案,除新发骨转移外,余病灶仍维持缓解状态。该例患者发生疾病进展可能与肿瘤异质性有关,同时也提示老年高危cHL患者预后较差,需要根据病情及时调整治疗方案。

<sup>18</sup>F-FDG PET-CT目前被常规应用于HL的分期及疗效判定,对预后的判定也具有一定的应用价值<sup>[15-16]</sup>。研究表明,MTV及TLG是衡量生物活性肿瘤负荷的潜在指标,能够对预后不良的HL进一步进行风险分层<sup>[17]</sup>,且基线MTV和TLG可预测HL患者的治疗反应和生存时间<sup>[18]</sup>。我们的研究评估了MTV和TLG作为HL一线免疫化疗后治疗反应评估的生物标志物,结果显示一线C-AVD方案治疗后获得CR的5例患者,治疗后的MTV和TLG接近完全减少,与基线相比,MTV和TLG下降超过80%,与Pembrolizumab序贯AVD方案结果接近<sup>[19]</sup>,该部分患者随访至今未发生疾病进展。而另1例发生疾病进展的晚期cHL患者,基线MTV和TLG水平较高,预示着较高的疾病进展风险,与文献<sup>[18]</sup>研究结果一致。MTV和TLG可能是量化治疗反应的有效参数。

从安全性来看,C-AVD方案最常见的不良反应为1~2级的血液学毒性、疲乏和恶心,这与单药卡瑞利珠单抗<sup>[7]</sup>和AVD方案<sup>[20]</sup>相关历史研究保持较高的一致性。此外,本研究全部患者均未发生免疫相关性肺炎亦或是化疗相关肺毒性,C-AVD方案似乎具有较好的肺部安全性。与同类PD-1抑制剂相比,应用卡瑞利珠单抗RCCEP的发生率较高,但联合化疗或抗血管生成药物后,RCCEP发生率显著降低<sup>[7,21]</sup>。本组病例未发生RCCEP,这可能与联合AVD化疗方案有关。本研究所报道的不良事件亦与NIVAHL研究<sup>[13]</sup>、Check-Mate205研究<sup>[14]</sup>报道相似,没有出现新的既往未曾报道过的不良事件,表明该免疫化疗方案的安全性良好。

综上所述,本研究结果显示卡瑞利珠单抗联合AVD方案一线治疗cHL疗效可观,安全性良好。本研究为小样本回顾性研究且随访时间较短该方案是否可以广泛应用于临床仍需要进一步探索。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 赵可:采集数据、分析/解释数据、起草文章;李琳、宋腾、李书苹、邱鸣寒:对文章的知识性内容做批评性审阅;王华庆:酝酿和设计实验、对文章的知识性内容做批评性审阅、获取研究经费

## 参考文献

- [1] Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, et al. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced- stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (36): 9198-9207. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.907.
- [2] Johnson PW, Radford JA, Cullen MH, et al. Comparison of ABVD and alternating or hybrid multidrug regimens for the treatment of advanced Hodgkin's lymphoma: results of the United Kingdom Lymphoma Group LY09 Trial (ISRCTN97144519) [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (36):9208-9218. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.2151.
- [3] Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, et al. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (30):7614-7620. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7243.
- [4] Sun HL, Atenafu EG, Tsang R, et al. Bleomycin pulmonary toxicity does not adversely affect the outcome of patients with Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2017, 58 (11):2607-2614. DOI: 10.1080/10428194.2017.1307980.
- [5] Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (14):1428-1439. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.0793.
- [6] Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, et al; KEYNOTE-087. 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.72.1316.
- [7] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A Single-Arm, Multicenter, Phase II Study of Camrelizumab in Relapsed or Refractory Classical Hodgkin Lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25 (24):7363-7369. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1680.
- [8] Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, et al. Hodgkin Lymphoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (6):755-781. DOI: 10.6004/jncn.2020.0026.
- [9] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Alliance, Australasian Leukaemia and Lymphoma Group; Eastern Cooperative Oncology Group; European Mantle Cell Lymphoma Consortium; Italian Lymphoma Foundation; European Organisation for Research; Treatment of Cancer/Dutch Hemato-Oncology Group; Grupo Español de Médula Ósea; German High-Grade Lymphoma Study Group; German Hodgkin's Study Group; Japanese Lymphoma Study Group; Lymphoma Study Association; NCIC Clinical Trials Group; Nordic Lymphoma Study Group; Southwest Oncology Group; United Kingdom National Cancer Research Institute. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (27):3059-3068. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
- [10] Lee JM, Choi JY, Hong KT, et al; Korean Pediatric Hematology and Oncology Group (KPHOG). Clinical Characteristics and Treatment Outcomes in Children, Adolescents, and Young-

- adults with Hodgkin's Lymphoma: a KPHOG Lymphoma Working-party, Multicenter, Retrospective Study [J]. J Korean Med Sci, 2020, 35(46):e393. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e393.
- [11] Driessen, J., et al., Primary therapy and relative survival in classical Hodgkin lymphoma: a nationwide population-based study in the Netherlands, 1989-2017. Leukemia, 2021. 35(2): 494-505.
- [12] Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2018, 378(4):331-344. DOI: 10.1056/NEJMoa1708984.
- [13] Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early- Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6):872-880. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0750.
- [14] Ramchandren R, Domingo- Domènech E, Rueda A, et al. Nivolumab for Newly Diagnosed Advanced- Stage Classic Hodgkin Lymphoma: Safety and Efficacy in the Phase II CheckMate 205 Study [J]. J Clin Oncol, 2019, 37(23):1997-2007. DOI: 10.1200/JCO.19.00315.
- [15] Froud R, Burton C, Tsoumpas C, et al. Baseline PET/CT imaging parameters for prediction of treatment outcome in Hodgkin and diffuse large B cell lymphoma: a systematic review [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(10):3198- 3220. DOI: 10.1007/s00259-021-05233-2.
- [16] Albano D, Mazzeoletti A, Spallino M, et al. Prognostic role of baseline 18F-FDG PET/CT metabolic parameters in elderly HL: a two-center experience in 123 patients [J]. Ann Hematol, 2020, 99(6):1321-1330. DOI: 10.1007/s00277-020-04039-w.
- [17] Akhtari M, Milgrom SA, Pinnix CC, et al. Reclassifying patients with early-stage Hodgkin lymphoma based on functional radiographic markers at presentation [J]. Blood, 2018, 131(1):84-94. DOI: 10.1182/blood-2017-04-773838.
- [18] Prieto Prieto JC, Vallejo Casas JA, Hatzimichael E, et al. The contribution of metabolic parameters of FDG PET/CT prior and during therapy of adult patients with lymphomas [J]. Ann Nucl Med, 2020, 34(10):707-717. DOI: 10.1007/s12149-020-01521-3.
- [19] Allen PB, Savas H, Evens AM, et al. Pembrolizumab followed by AVD in untreated early unfavorable and advanced- stage classical Hodgkin lymphoma [J]. Blood, 2021, 137(10):1318-1326. DOI: 10.1182/blood.2020007400.
- [20] Johnson P, Federico M, Kirkwood A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2016, 374(25):2419- 2429. DOI: 10.1056/NEJMoa1510093.
- [21] Fang W, Yang Y, Ma Y, et al. Camrelizumab (SHR-1210) alone or in combination with gemcitabine plus cisplatin for nasopharyngeal carcinoma: results from two single-arm, phase 1 trials [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(10):1338- 1350. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30495-9.

(收稿日期:2021-07-29)

(本文编辑:刘爽)

·读者·作者·编者·

## 作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://cmaes.medline.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。

本刊编辑部