

## PD-1 抑制剂一线治疗经典霍奇金淋巴瘤致假性进展一例报告并文献复习

王文静 柯杨 李晶 刘澎

复旦大学附属中山医院血液科, 上海 200032

通信作者: 刘澎, Email: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2021.12.014

### Pseudoprogression caused by first-line treatment of classical Hodgkin's lymphoma with PD-1 inhibitor: a case report and literature review

Wang Wenjing, Ke Yang, Li Jing, Liu Peng

Department of Hematology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: Liu Peng, Email: liu.peng@zs-hospital.sh.cn

经典霍奇金淋巴瘤(cHL)是血液系统常见恶性肿瘤之一。ABVD 方案(阿霉素+博来霉素+长春花碱+达卡巴嗪)化疗因其高应答率作为 cHL 的一线治疗多年,但化疗药物带来的严重不良反应影响患者的生活质量。近年来,复发/难治 cHL 对免疫检查点抑制剂 PD-1 单抗表现出良好的反应性和耐受性,但 PD-1 单抗作为免疫疗法为患者提供新机遇的同时也带来了挑战。现报道 1 例一线采用替雷利珠单抗(Tislelizumab)联合 AVD 方案(阿霉素+长春地辛+达卡巴嗪)治疗的 cHL 患者。此患者病程中出现典型假性进展影像学改变,经活检病理证实为假性进展,并最终获得完全缓解(CR)。

#### 病例资料

患者,男,34 岁,2020 年 3 月因“反复低热伴胸闷 2 周”就诊于社区医院,血常规示:WBC  $15.52 \times 10^9/L$ ,ANC  $11.27 \times 10^9/L$ ;胸部 CT 发现纵隔占位,行抗感染治疗无效后转至我院。患者完善 PET-CT 示:前纵隔糖代谢异常增高的软组织密度肿块,大小约  $28.2 \text{ mm} \times 21.4 \text{ mm}$ ,考虑前纵隔恶性肿瘤侵犯毗邻血管可能,伴纵隔多发淋巴结转移。患者 2020 年 4 月 10 日于我院胸外科行胸腔镜下标本活检,病理免疫组化染色:CD20(+),CD79 $\alpha$ (+),CD3(70%+),CD5(70%+),CD10(+),Bcl2(+),Bcl6(20%+),CD15(大细胞+),CD30(大细胞+),Ki-67(90%+),MUM-1(部分+),PAX-5(30%+),CD19(50%+),诊断为 cHL,结节硬化型(Lugano 分期 II B 期)。患者基线红细胞沉降率  $> 30 \text{ mm}/1 \text{ h}$ ,根据欧洲肿瘤内科学会(ESMO)霍奇金淋巴瘤指南<sup>[1]</sup>评定为中期患者。因纵隔肿块侵犯毗邻血管,存在放疗风险,同时患者对 ABVD 方案中博来霉素的远期不良反应存在顾虑,对后期生活质量有较高要求。综合考虑后于 2020 年 5 月 22 日开始行 PD-1 抑制剂联合 AVD 方案治疗,具体为:替雷利珠单抗 200 mg,第 1、15 天;阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup>,第 1、15 天;长春地辛 6 mg/m<sup>2</sup>,

第 1、5 天;达卡巴嗪 375 mg/m<sup>2</sup>,第 1、5 天。完成 2 个周期替雷利珠单抗+AVD 方案治疗后,患者于 2020 年 7 月 3 日行 PET-CT 中期评估,结果示前纵隔肿块增大至  $43.8 \text{ mm} \times 25.7 \text{ mm}$ ,伴气管腔静脉间隙淋巴结增大,余纵隔淋巴结较前缩小。患者临床症状明显缓解,无发热、胸闷、乏力症状,实验室检查见 IL-8、LDH 等指标平稳,考虑患者仍有获益可能,患者知情同意后继续予原方案治疗。第 3 个周期治疗结束时继续随访,CT 示病变持续增大( $47 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$ ),呈轻中度强化影。最终决定 2020 年 8 月 21 日于 CT 引导下前纵隔淋巴结穿刺活检,病理结合免疫组化提示纤维化坏死,未见明确肿瘤性病变更依据,考虑假性进展,继续治疗。2020 年 12 月 10 日行 6 个周期治疗后终期 PET-CT 显示:前纵隔病变呈坏死改变,缩小至  $41.1 \text{ mm} \times 22.1 \text{ mm}$ ,主动脉弓旁、腔静脉间隙淋巴结均有所缩小,但仍有代谢活性,根据 2014 版 Lugano 淋巴瘤疗效评估标准<sup>[2]</sup>达部分缓解(PR)。后患者以替雷利珠单抗维持治疗,于 2021 年 3 月 11 日行末次 PET-CT 评估:纵隔病灶再次缩小至  $38.6 \text{ mm} \times 19.2 \text{ mm}$ ,糖代谢活性显著降低(表 1),最终评估疗效达 CR。病程中患者出现 1 次四肢及腹股沟皮疹,无其他不良反应,总体耐受性良好。

#### 讨论及文献复习

cHL 常以无痛性淋巴结肿大起病,好发年龄段为 25~30 岁和  $> 50$  岁<sup>[3]</sup>,一线治疗方案为 ABVD 方案等多种化疗药物联用方案。但化疗药物伴随的不良反应,特别是博来霉素导致的肺损伤给年轻患者带来远期后遗症<sup>[4]</sup>,也给伴随合并症的老年患者用药带来限制,且一线化疗后仍有 20% 左右的患者会复发或对化疗药物不敏感<sup>[5]</sup>。目前,临床研究证实靶向 T 细胞免疫的 PD-1/PDL-1 单抗可以对抗多种肿瘤。在血液肿瘤领域,2016 年纳武利尤单抗(Nivolumab)以 66.3% 的客观缓解率被美国 FDA 批准用于复发/难治 cHL 的挽救性治疗<sup>[6]</sup>。随后,帕博利珠单抗(Pembrolizumab)、替雷利珠单抗

(Tislelizumab)也同样获批成为cHL的多线治疗方案<sup>[7-8]</sup>。除此之外,Ⅱ期临床试验CheckMate 205显示:PD-1单抗联合AVD方案一线治疗cHL显示出优异的疗效和耐受性<sup>[9]</sup>。德国的一项Ⅱ期临床试验采用纳武利尤单抗联合AVD方案治疗早期cHL,CR率达到94%<sup>[10]</sup>。

机制探索也发现临床使用PD-1抑制剂治疗cHL具有极大潜力。大部分cHL的R-S细胞中存在9p24.1染色体突变,该突变会导致PD-L1/PD-L2过表达。还有部分患者存在EBV感染,能够使PD-L1/PD-L2高表达<sup>[11]</sup>。目前已有多项临床试验对PD-1抑制剂一线治疗cHL进行探索(表2),其中包括NCT03004833、NCT03907488等国际多中心大样本临床试验,其研究数据有待报道。本例患者最终达CR,在一定程度上提示了一线使用PD-1抑制剂联合化疗治疗cHL的可行性。

当下免疫检查点抑制剂的应用如火如荼,已有不少学者观察到治疗中假性进展和延迟应答的发生<sup>[14]</sup>。接受PD-1/PD-L1单抗治疗的淋巴瘤患者也曾被报道出现病灶的自限

性增大、新病灶的产生和FDG摄取的增高<sup>[15]</sup>。参考实体肿瘤相关研究,有学者推测其病理生理机制与机体免疫反应有关<sup>[16]</sup>,细胞因子调控使免疫细胞如杀伤T细胞浸润病灶,出现水肿、坏死<sup>[17]</sup>,此时肿瘤负荷往往已经极大降低。观察本例患者病程中PET-CT或CT图像可见原病灶增大、FDG摄取增高和微小新病灶产生。中期评估影像学检查中的增大病灶,依据传统Deauville标准<sup>[18]</sup>分级评分为5分,但PET-CT影像经核医学科专家阅片后考虑纵膈肿块内部为坏死灶可能性大,仅外周存在代谢活性;6个周期治疗后终期评估影像学检查显示原增大病灶回缩,提示治疗有效;后续单药维持,影像学评估病灶持续缩小,糖代谢活性显著下降,评估疗效可达CR。根据修订的Lugano淋巴瘤免疫治疗缓解标准(LYRIC)<sup>[15]</sup>,对比回顾患者治疗2个周期后PET-CT改变可进一步证实早期假性进展的诊断,具有临床参考价值。

明确为假性进展后,维持治疗能使患者持续获益。但基于cHL肿瘤微环境富集免疫细胞,以及青年患者体内未耗竭免疫细胞占上风的病理基础,假性进展的发生率并不低<sup>[19]</sup>。

表1 患者治疗期间影像学检查结果

| 日期         | 影像学检查  | 纵膈血池/肝血池 | 前纵膈肿块     |        | 主动脉弓旁淋巴结  |        |
|------------|--------|----------|-----------|--------|-----------|--------|
|            |        | SUV值     | 大小(mm×mm) | 最大SUV值 | 大小(mm×mm) | 最大SUV值 |
| 2020-03-10 | PET-CT | -        | 28.2×21.4 | 6.1    | 12.1×8.8  | 7.2    |
| 2020-07-03 | PET-CT | 2.3/3.9  | 43.8×25.7 | 7.0    | 13.2×5.9  | 1.1    |
| 2020-08-14 | 增强CT   | -        | 47.0×30.0 | -      | -         | -      |
| 2020-10-07 | 增强CT   | -        | 48.0×30.0 | -      | -         | -      |
| 2020-12-10 | PET-CT | 1.7/3.8  | 41.1×22.1 | 4.8    | 5.9×3.0   | 3.1    |
| 2021-03-11 | PET-CT | 2.0/3.4  | 38.6×19.2 | 3.3    | -         | -      |

注:-:无数据

表2 PD-1抑制剂一线治疗霍奇金淋巴瘤(HL)相关临床试验

| 试验编号                        | 纳入人群         | 治疗方案                                | 例数  | 首要终点       | 预计初步完成时间 |
|-----------------------------|--------------|-------------------------------------|-----|------------|----------|
| NCT02181738 <sup>[9]</sup>  | 初治/复发cHL     | 纳武利尤单抗+AVD方案                        | 294 | ORR        | 已发表      |
| NCT03004833 <sup>[10]</sup> | 早期预后不良cHL    | 纳武利尤单抗+AVD方案                        | 110 | CRR        | 已发表      |
| NCT03226249 <sup>[12]</sup> | HL           | 帕博利珠单抗+AVD方案                        | 30  | CRR        | 已发表      |
| NCT02758717 <sup>[13]</sup> | HL老年患者       | 纳武利尤单抗+维布妥昔单抗                       | 46  | ORR        | 已发表      |
| NCT03712202                 | I~Ⅱ期cHL      | 纳武利尤单抗+维布妥昔单抗                       | 264 | 18个月PFS期   | 2021-08  |
| NCT03331341                 | cHL          | 帕博利珠单抗+AVD方案                        | 30  | 不良反应发生率    | 2021-12  |
| NCT03033914                 | cHL          | 纳武利尤单抗+ABVD方案                       | 81  | 发生剂量限制毒性例数 | 2022-01  |
| NCT04067037                 | ⅡB、Ⅲ、Ⅳ期cHL   | 卡瑞利珠单抗+AVD方案                        | 60  | ORR        | 2022-01  |
| NCT03331731                 | HL           | 帕博利珠单抗                              | 25  | ORR        | 2022-05  |
| NCT03907488                 | Ⅲ、Ⅳ期cHL      | 纳武利尤单抗+AVD方案+放疗;<br>维布妥昔单抗+AVD方案+放疗 | 987 | PFS期       | 2024-03  |
| NCT05008224                 | cHL          | 帕博利珠单抗+BEACOPP方案                    | 140 | CRR        | 2024-06  |
| NCT03407144                 | 化疗起效慢的青少年cHL | 帕博利珠单抗+AVD方案;<br>帕博利珠单抗+COPDAC-28方案 | 440 | ORR        | 2027-02  |

注:表中数据来自ClinicalTrials.gov数据库;cHL:经典霍奇金淋巴瘤;AVD:阿霉素+长春新碱+达卡巴嗪;ABVD:阿霉素+博来霉素+长春新碱+达卡巴嗪;BEACOPP:博来霉素+依托泊苷+阿霉素+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松;COPDAC-28:环磷酰胺+长春新碱+泼尼松/甲泼尼龙+达卡巴嗪;ORR:客观缓解率;CRR:完全缓解率;PFS:无进展生存

此类迥异于化疗反应的表现疗效评估带来困难,目前WHO、传统Lugano标准已不能满足临床淋巴瘤的疗效评估需求,在此体系下免疫治疗假性进展极可能被误判,导致过早停药,无法实现疗效最大化。因此尽快推广和完善LYRIC影像评价分类法很有必要,恰当的病灶活检也能成为鉴别假性进展的有效方法。

### 参考文献

- [1] Eichenauer DA, Aleman B, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Suppl 4): iv19-iv29. DOI: 10.1093/annonc/mdy080.
- [2] Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. 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.
- [3] Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: A review and update on recent progress[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68 (2): 116-132. DOI: 10.3322/caac.21438.
- [4] Jóna Á, Miltényi Z, Ujj Z, et al. Late pulmonary complications of treating Hodgkin lymphoma: bleomycin-induced toxicity[J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13 (10):1291-1297. DOI: 10.1517/14740338.2014.946901.
- [5] Nishijima TF, Shachar SS, Nyrop KA, et al. Safety and Tolerability of PD-1/PD-L1 Inhibitors Compared with Chemotherapy in Patients with Advanced Cancer: A Meta-Analysis[J]. *Oncologist*, 2017, 22 (4):470-479. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0419.
- [6] 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.
- [7] Song Y, Gao Q, Zhang H, et al. Treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma with the anti-PD-1, tislelizumab: results of a phase 2, single-arm, multicenter study[J]. *Leukemia*, 2020, 34(2):533-542. DOI: 10.1038/s41375-019-0545-2.
- [8] Hu B, Jacobs R, Ghosh N. Checkpoint Inhibitors Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2018, 13(6):543-554. DOI: 10.1007/s11899-018-0484-4.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Vassilakopoulos TP, Chatzidimitriou C, Asimakopoulos JV, et al. Immunotherapy in Hodgkin Lymphoma: Present Status and Future Strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(8): 1071. DOI: 10.3390/cancers11081071.
- [12] 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.
- [13] Cheson BD, Bartlett NL, LaPlant B, et al. Brentuximab vedotin plus nivolumab as first-line therapy in older or chemotherapy-ineligible patients with Hodgkin lymphoma (ACCRU): a multicentre, single-arm, phase 2 trial [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7 (11):e808-e815. DOI:10.1016/s2352-3026(20)30275-1.
- [14] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(13):1510-1517. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
- [15] Cheson BD, Ansell S, Schwartz L, et al. Refinement of the Lugano Classification lymphoma response criteria in the era of immunomodulatory therapy [J]. *Blood*, 2016, 128 (21):2489-2496. DOI: 10.1182/blood-2016-05-718528.
- [16] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 58: 125-135. DOI: 10.1016/j.intimp.2018.03.018.
- [17] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(31):3541-3543. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6870.
- [18] Bouard L, Bodet-Milin C, Bailly C, et al. Deauville Scores 4 or 5 Assessed by Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography Early Post-Allotransplant Is Highly Predictive of Relapse in Lymphoma Patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (5):906-911. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.11.019.
- [19] Khurana A, Armand P, Ansell SM. Checkpoint inhibition therapy as possible frontline therapy for Hodgkin lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61 (5):1063-1074. DOI: 10.1080/10428194.2019.1709832.

(收稿日期:2021-03-25)

(本文编辑:律琦)