

专家论坛

霍奇金淋巴瘤的新型免疫治疗

福建医科大学附属协和医院 杨婷 胡建达*,福州 350001

关键词 霍奇金淋巴瘤;免疫治疗;T 细胞衔接子抗体;免疫检查点抑制剂;嵌合抗原受体 T 细胞

中图分类号 R733.1 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180201

霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma, HL)的临床疗效较好,但有少数复发/难治病例需要进行挽救性放化疗和造血干细胞移植。此外,随着生存期的延长,较多患者因罹患二次肿瘤、心肺并发症、肺纤维化等远期并发症危及生命,或者严重影响生活质量。近年来兴起的免疫治疗为 HL 的治疗带来了新的突破,包括 T 细胞衔接子抗体(T cell engager antibodies, TCE)、免疫检查点抑制剂(checkpoint inhibitors, CPI)和嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T cells, CAR-T),有望进一步提高疗效,改善远期预后,并为不能耐受放化疗的老年患者提供更佳的治疗选择。

T 细胞衔接子抗体

T 细胞衔接子抗体或称双特异性抗体,能同时结合二种抗原,将靶细胞桥接到效应细胞或药物分子,使细胞免疫重定向至恶性肿瘤细胞,并有效激活效应细胞对肿瘤细胞的直接杀伤作用。

CD30 是一种跨膜糖蛋白,在 Reed-Sternberg 细胞(R-S 细胞)表面高表达,而活化的 T 和 B 细胞仅有少量的低表达,是经典霍奇金淋巴瘤独有的免疫标志。CD30 可能通过激活下游 JAK-STAT 信号传导通路和 PI3K-Akt-mTOR 细胞信号传导通路,在 HL 的发生发展中发挥重要作用,被视为抗体靶向疗法的潜在靶点。CD30 抗体药物的探索始于 20 世纪 90 年代初,然而,早期研制的多个裸抗体药物并没有显示出预期的理想疗效和安全性。而 T 细胞衔接子抗体产品 Brentuximab vedotin (SGN-35) 和抗 CD30/CD16A 抗体在临床试验研究中取得确切疗效,应用前景可期。

Brentuximab vedotin (SGN-35, BV) 以 CD30 分子为靶点,携带抗微管蛋白药物 MMAE,形成抗体-药物偶联的新型免疫药物,通过与 CD30 抗原结合,发

挥 MMAE 的肿瘤杀伤功能。BV 单药治疗复发难治 HL 病例,总有效率高达 86%^[1],其中自体造血干细胞移植(autologous stem cell transplantation, ASCT)后复发病例的 3 年无疾病进展生存率(disease-free survival, DFS)可达 58%^[2]。BV 单药治疗的副作用较少,即便是一般情况较差的难治复发患者也能很好耐受。基于这些临床研究结果, BV 于 2011 年和 2012 年先后获美国食品药品监督管理局(FDA)和欧盟核准应用于化疗失败或 ASCT 后复发 HL 的治疗。但随后的临床应用中显示 BV 的疗效并不持久,持续缓解率不到 10%^[3]。患者在复发后选用 BV 再治疗(NCT00947856),仍能取得较好的临床疗效^[4,5]。据此,2016 年欧盟核准了 BV 的说明书更新,纳入在现有适应证下先前用 BV 有效[完全缓解(complete remission, CR)或部分缓解(partial remission, PR)]且随后复发的成人患者再治疗的数据。BV 的再治疗确实可以有效地维护和巩固疗效,但也引发了严重并发症,包括感染,周围神经病变、心血管疾病或骨髓抑制^[1,2],导致治疗中断,甚至危及生命。因此,最近的研究更多地关注 BV 的短期治疗应用,特别是移植前的桥接治疗^[3,6]和移植后的巩固治疗^[7],以提高移植疗效,降低移植后复发率。另有一些研究尝试将 BV 与达卡巴嗪、苯达莫司汀、利妥昔单抗、AVD 方案(阿霉素、长春花碱、氮烯唑胺)或免疫检查点抑制剂 Nivolumab 等进行组合^[9~13],并评价各种治疗组合的有效性和耐受性,希望未来进一步拓展 BV 在一线诱导、维持治疗和老年患者中的治疗应用。

抗 CD30/CD16A 抗体(AFM13)也给靶向 CD30 治疗带来了新的希望^[14],不仅靶向 HL 细胞或其他恶性淋巴瘤细胞表面的 CD30 抗原,还能与 NK 细胞表面的 CD16A 抗原特异性结合,直接将淋巴瘤细胞与 NK 细胞交联形成免疫突触,激活 NK 细胞,诱导 CD30 阳性的淋巴细胞凋亡。临床前研究证实 AFM13 可募集 NK 细胞到肿瘤组织来裂解 CD30 阳

* 通信作者:胡建达, E-mail: drjiandahu@163.com

性细胞,发挥抗肿瘤活性。I 期临床试验中,AFM13 对于难治复发 HL 的总体有效率达 61.5%,且耐受性好^[15,16]。增加给药剂量,可使更多患者出现肿瘤消退,疗效呈剂量依赖性^[15]。Reush 等^[17]构建了新型四聚双特异性抗体 TandAb,由 2 个抗 CD30 结构域和 2 个抗 CD16A 结构域组成,对 CD16A 158F/V (FcγRIII) 有特异的结合能力,而对 CD16B 无结合活性。研究表明,TandAb 比其他抗 CD30 双特异性抗体具有更好的靶向募集免疫细胞能力和更强的功效,有望展现更好的治疗有效率。

免疫检查点抑制剂

免疫检查点抑制剂包括靶向细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 和程序性死亡受体-1 及其配体 (PD-1/PD-L1) 的 2 种单抗。CTLA-4 与 PD-1 都表达于激活的 T 细胞表面,CTLA-4 与 T 细胞的共刺激因子 CD28 具有很高的结构同源性,通过与 CD28 竞争性结合抗原呈递细胞表面的 B7 (CD80 & CD86),抑制 T 细胞免疫应答的启动;而 PD-1 主要作用于免疫反应的效应阶段。因二者不同的作用靶点和干预方式,预示 PD-1 抑制的抗肿瘤效应可能比 CTLA-4 抑制更强,副反应更少。

伊匹单抗 (ipilimumab) 是抗 CTLA-4 的人源化单克隆抗体,可特异性结合 CTLA-4,阻断 CTLA-4 与 B7 分子结合,使 T 淋巴细胞活化增殖,发挥抗肿瘤作用,但在 HL 中的应用研究开展较少。一项 I 期临床试验探讨 ipilimumab 在接受异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后复发的恶性淋巴瘤患者的疗效,14 例患者接受了靶剂量为 3mg/kg 的治疗,3 例患者表现出良好的治疗反应 (1 例 PR, 2 例 CR), 研究中未发生重度移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD) 和植入失败,1 例患者发生重症肺炎^[18]。另一项针对 Allo-HSCT 后复发恶性血液肿瘤的随访研究中,22 例患者接受 10 mg/kg 剂量,5 例 CR, 2 例 PR, 6 例肿瘤负荷减轻,其中 3 例患者病情稳定,疗效持续 1 年以上,临床有治疗反应的患者可选择维持治疗^[19]。其临床疗效与肿瘤浸润 CD8 + T 细胞表达、CD4 + CD25 + 调节性 T 细胞 (Treg 细胞) 的激活受抑以及效应性 T 细胞扩增相关^[19],表明靶向 CTLA-4 的抗体不仅促进共刺激通路的再激活,还能清除肿瘤微环境中的 Treg 细胞。肿瘤微环境中的 Treg 细胞表面高表达 CTLA-4,可以抑制肿瘤抗原特异性 T 细胞免疫反应,因此,靶

向抑制 CTLA 还能通过激活肿瘤微环境中的 T 细胞免疫反应,提高机体对肿瘤细胞的清除能力。此外,与 PD-1 抗体的研究报道相比,重度 GVHD 的发生率较低,因此,对于有 GVHD 高风险的 Allo-HSCT 患者,ipilimumab 可能是更好的选择。

RS 细胞高表达 PD-L1 和 PD-L2,其机制可能为:①9p24.1 基因扩增使 PD-L1 和 PD-L2 基因拷贝数增加^[20];②EBV 阳性的经典型 HL 通过 EBV 编码基因的异常激活,上调 PD-L1 的表达^[21];③PD-L1 基因的增强子 AP-1 在 RS 细胞中持续激活,上调 PD-L1 的启动子活性而过表达 PD-L1^[22];④CIITA 基因重排导致 PD-L1 表达上调^[23]。肿瘤微环境中浸润的 T 细胞和外周 T 细胞也高表达 PD-1, PD-1 抗体通过靶向抑制肿瘤微环境中 PD-1/PD-L1 的相互作用,可使 T 细胞免疫功能恢复,释放 IFN-γ,利用机体的免疫系统帮助恢复抗肿瘤免疫反应。美国 FDA 已经陆续批准了不同制药公司上市的 PD-1 抗体 nivolumab (全人源的) 和派姆单抗 (pembrolizumab, 人源化的) 在难治复发 HL 中的治疗应用,其中 Nivolumab 限于经 ASCT 后 BV 治疗失败的 HL 患者,而 pembrolizumab 适于经过 3 线或更多种治疗后失败的复发难治病例。在 Nivolumab 治疗 HL 患者的 I 期多中心临床试验 (NCT01592370) 中,入组患者大多接受过 4 线以上全身化疗、ASCT 和新药 BV 治疗,结果显示 87% 的总缓解率和 17% 的 CR 率^[24],试验中未观察到药物相关严重不良反应。随后的 II 期研究 Checkmate 205 试验进一步证实了临床疗效,近 95% 的患者在 1 年内仍然存活,而且疗效不受先前 ASCT 和 BV 耐药的影响^[25,26]。Pembrolizumab 单药治疗的临床研究同样也展现出很好的应用前景,在 I 期临床试验中,既往接受 BV 治疗后复发的 HL 患者获得 65% 的总缓解率和 16% 的 CR 率^[27],生物标志物分析检测到病例标本高表达 PD-L1 和 PD-L2, Pembrolizumab 的治疗成功诱导了 T 细胞和 NK 细胞的扩增,以及干扰素-γ 释放、T 细胞受体和免疫相关信号通路的激活^[27]。其后的 II 期临床试验分别在既往 ASCT 组 (ORR 70%, CR 20%)、既往 ASCT 和 BV 组 (ORR 73.9%, CR 21.7%) 以及既往 BV 组 (ORR 64.2%, CR 24.7%) 均取得较好的疗效^[28]。然而,一项 PD-1 多中心的回顾性研究显示 Allo-HSCT 后复发患者中重症 GVHD 的发生率急剧增高 (55%),提示 Allo-HSCT 后复发患者应慎用 PD-1 抑制剂。

与实体瘤不同,PD-1 抑制剂在 HL 中的治疗应

用并不需要检测体内 PD-L1 或 PD-L2 的表达阳性率。目前尚不明确 PD-1 抑制剂是否具有治愈潜能,与 BV 的研究思路相似,PD-1 抑制剂联合其他靶向药物或化疗药物、移植前桥接治疗、一线治疗应用的临床试验也在陆续开展中。BV 与 PD-1 抑制剂的组合也是研究热点之一,初步结果显示,该组合对于细胞动员和移植物植入均不会产生不良影响,可做为移植前的桥接治疗选择。值得注意的是免疫治疗的毒性反应,特别是既往已有肝炎或自身免疫性疾病的患者,严重者可致命,还需要进一步的临床探索。

嵌合抗原受体 T 细胞

肿瘤逃逸机体免疫攻击的机制包括肿瘤细胞的抗原缺失和调变、主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC)-I 类分子表达缺陷、降低或异常表达致抗原提呈障碍,即影响肿瘤抗原提呈激活 T 细胞,也使 PD-1 抑制剂等免疫药物无法发挥抗肿瘤效应,比如经典 HL 中 β_2 -微球蛋白分子的缺失常见,是预后不良因素,研究报道其与 9p24.1 基因异常无关^[29]。

CAR-T 细胞疗法的优势在于能以无 MHC 限制性的方式识别特异性肿瘤抗原,启动并活化特异性杀伤肿瘤反应。而且,抗原抗体结合特异性好,亲和力高。以 CD30 为靶标的 CD30 CAR-T 细胞在 I 期临床试验中,多数为既往接受过 ASCT 或 BV 治疗后复发难治的 HL 患者,39% 获得 PR,中位 DFS 达 6 个月,治疗总体耐受良好,未发生细胞因子释放综合征^[30~32]。其中,有 5 例患者接受了 CAR-T 细胞的二次输注,3 例患者维持 PR,1 例疾病稳定,1 例在疾病稳定后进展。不同预处理方案的治疗反应无显著差异,结外病变特别是肺部浸润者疗效欠佳。CAR-T 细胞输注后可在循环中检测到 CAR 特异性信号,在肿瘤性组织中还能发现 CAR 转基因拷贝数增加,表明 CAR-T 细胞向肿瘤部位的迁移。相比于 BV,含有 CD28 共刺激结构域的 CD30 CAR-T 细胞的疗效更为持久^[33,34],肿瘤消退更为显著^[34,35]。研究还发现,当效应 T 细胞高表达 CCR4 时加速了其向 HL 细胞的趋化和迁移,而在 CD30 CAR-T 细胞添加 CCR4 表达确实可以促进归巢,增强抗肿瘤效应^[36]。另外,由于 50% HL 患者的 RS 细胞表面表达 CD123 抗原,以 CD123 为靶标的 CAR-T 细胞的初步研究结果显现出更为彻底和持久的疗效^[37],很值得期待。

CAR-T 细胞技术还在不断地发展和完善中,不同的基因载体是否对 CAR-T 细胞功能产生影响, CAR-T 细胞输注前应用不同的预处理方案去除淋巴细胞是否能增强 CAR-T 细胞的抗肿瘤活性,以及 CAR-T 细胞与其它治疗如 PD-L1 抑制剂等联合或序贯应用是否提高疗效,都需要进一步研究。此外, CAR-T 细胞治疗过程中可能出现细胞因子释放综合征、脱靶效应、神经系统毒性等不良反应,也将是今后治疗应用中面临的挑战。

结语

TCE、CPI 和 CAR-T 等新型免疫疗法从临床试验的探索阶段逐步走向治疗前线,为常规治疗失败的 HL 病例带来了临床获益。根据免疫治疗的特点为患者提供特制的“个性化免疫疗法”,将是未来的治疗策略。

参考文献

- 1 Younes A, Bartlett NL, Leonard JP, et al. Brentuximab vedotin (SGN-35) for relapsed CD30 positive lymphomas [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19):1812-1821.
- 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 Chen R, Gopal AK, Smith SE, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2016, 128(12):1562-1566.
- 4 A Brentuximab Vedotin Trial for Patients Who Have Previously Participated in a Brentuximab Vedotin Study. 2009. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00947856>. Accessed: 26 May 2014.
- 5 Bartlett NL, Chen R, Fanale MA, et al. Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies [J]. *J Hematol Oncol*, 2014, 7:24.
- 6 Chen R, Palmer JM, Tsai NC, et al. Brentuximab vedotin is associated with improved progression free survival after allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(11):1864-1868.
- 7 Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9980):1853-1862.
- 8 LaCasce A, Bociek R, Matous J, et al. Brentuximab vedotin in combination with bendamustine for patients with Hodgkin lymphoma who are relapsed or refractory after frontline therapy [J]. *Blood*, 2014, 124(21):293.
- 9 Younes A, Connors JM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed Hodgkin's lymphoma: a phase 1, open-label, dose-escalation study [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13):1348-1356.

- 10 Connors JM, Jureczak W, Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin plus doxorubicin, vinblastine, dacarbazine (A + AVD) as frontline therapy demonstrates superior modified progression-free survival versus ABVD in patients with previously untreated stage III or IV Hodgkin lymphoma (HL): the phase 3 Echelon-1 study. In: Proceedings from the 59th Annual Meeting and Exposition of the American Society of Hematology [C]. December 9-12, 2017, Atlanta, GA. Abstract 6.
- 11 Seattle Genetics Inc. Adcetris Prescribing Information. 11/2014. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125388_s056S078lbl.pdf. Accessed: 14 September 2015.
- 12 Connors JM, Ansell SM, Park SI, et al. Brentuximab vedotin combined with ABVD or AVD for patients with newly diagnosed advanced stage Hodgkin lymphoma: long term outcomes [J]. *Blood*, 2014, 124 (21) : 292.
- 13 Herrera AF, Moskowitz AJ, Bartlett NL, et al. Interim results of brentuximab vedotin in combination with nivolumab in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2017 Dec 11. [Epub ahead of print]
- 14 Kumar A, Younes A. Role of CD30 targeting in malignant lymphoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15 (2) : 210-225.
- 15 Zhukovsky E, Rothe A, von Tresckow B, et al. A phase I study of an anti-CD30 x anti-CD16A bispecific tandem antibody, afm13, in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2013, 122 (21) : 5116.
- 16 Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase I study of the bispecific anti-CD30 / CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125 (26) : 4024-4031.
- 17 Reush U, Burkhardt C, Fucek I, et al. A novel tetravalent bispecific TandAb (CD30/CD16A) efficiently recruits NK cells for the lysis of CD30 + tumor cells [J]. *MAbs*, 2014, 6 (3) : 728-739.
- 18 Bashey A, Medina B, Corringham S, et al. CTLA4 blockade with ipilimumab to treat relapse of malignancy after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2009, 113 (7) : 1581-1588.
- 19 Davids MS, Kim HT, Bachireddy P, et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (2) : 143-153.
- 20 Green MR, Monti S, Rodig SJ, 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 mediastinal large B-cell lymphoma [J]. *Blood*, 2010, 116 (17) : 3268-3277.
- 21 Ma SD, Xu X, Jones R, et al. PD-1/CTLA-4 blockade inhibits Epstein-Barr virus-induced lymphoma growth in a cord blood humanized-mouse model [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12 : e1005642.
- 22 Green MR, Rodig S, Juszczynski P, et al. Constitutive AP-1 activity and EBV infection induce PD-L1 in Hodgkin lymphomas and post-transplant lymphoproliferative disorders: implications for targeted therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18 (6) : 1611-1618.
- 23 Steidl C, Shah SP, Woolcock BW, et al. MHC class II transactivator CIITA is a recurrent gene fusion partner in lymphoid cancers [J]. *Nature*, 2011, 471 (7338) : 377-381.
- 24 Ansell SM, Lesokhin AM, 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.
- 25 Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin 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.
- 26 Fanale M, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma after autologous transplant: full results after extended follow-up of the phase 2 checkmate 205 trial [J]. *Hematol Oncol*, 2017, 35 (S2) : 135-136.
- 27 Armand P, Shipp MA, 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.
- 28 Chen R, Zinzani PL, Fanale MA, 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.
- 29 Roemer MG, Advani RH, Redd RA, et al. Classical Hodgkin lymphoma with reduced beta2M/MHC class I expression is associated with inferior outcome independent of 9p24.1 status [J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4 (11) : 910-916.
- 30 Wang CM, Wu ZQ, Wang Y, et al. Autologous T cells expressing CD30 chimeric antigen receptors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: an open-label phase I trial [J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23 (5) : 1156-1166.
- 31 Ramos CA, Ballard B, Liu E, et al. Chimeric T cells for therapy of CD30 + Hodgkin and nonHodgkin lymphomas [J]. *Blood*, 2015, 126 (23) : 185.
- 32 Ramos CA, Ballard B, Zhang H, et al. Clinical and immunological responses after CD30-specific chimeric antigen receptor-redirected lymphocytes [J]. *J Clin Invest*, 2017, 127 (9) : 3462-3471.
- 33 Louis CU, Savoldo B, Dotti G, et al. Antitumor activity and long-term fate of chimeric antigen receptor positive T cells in patients with neuroblastoma [J]. *Blood*, 2011, 118 (23) : 6050-6056.
- 34 Rooney CM, Smith CA, Ng CY, et al. Infusion of cytotoxic T cells for the prevention and treatment of Epstein-Barr virus-induced lymphoma in allogeneic transplant recipients [J]. *Blood*, 1998, 92 (5) : 1549-1555.
- 35 Savoldo B, Ramos CA, Liu E, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121 (5) : 1822-1826.
- 36 Di Stasi A, De Angelis B, Rooney CM, et al. T lymphocytes co-expressing CCR4 and a chimeric antigen receptor targeting CD30 have improved homing and antitumor activity in a Hodgkin tumor model [J]. *Blood*, 2009, 113 (25) : 6392-6402.
- 37 Rothe A, Sasse S, Topp MS, et al. A phase I study of the bispecific anti-CD30/CD16A antibody construct AFM13 in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma [J]. *Blood*, 2015, 125 (26) : 4024-4031.