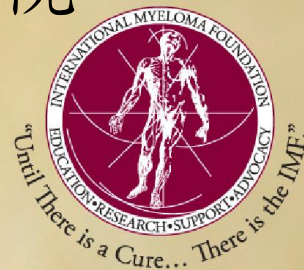


A photograph of several green bamboo stalks and leaves, with the stalks in the foreground and leaves extending towards the right. The background is a soft, out-of-focus light green.

# Brentuximab vedotin 治疗复发和 难治性霍奇金淋巴瘤的临床研究

解放军总医院第一附属医院

杨清明



# 研究背景

- HL是一种常见的恶性淋巴组织增殖性疾病，多数病例经过化疗或化疗结合放疗，治疗预后良好。
- 约20-30%的HL对各种化疗不敏感，ABVD、MOPP、CHOP、BEACOPP等治疗方案,包括某些二线方案如GDP、DIC等都不能有效控制病情。
- 病情进行性发展，逐渐累及结外器官：肺脏、肝脏、骨骼、肌肉、皮肤等，病人逐渐衰竭死亡。
- 许多病例自体或异基因干细胞移植，疗效欠佳。
- 这些难治复发病例的治疗，临床亟待解决。

# 研究背景

- 病理研究发现，绝大多数经典型HD病例CD30抗原呈阳性。
- 为研制肿瘤的靶向治疗提供了理论基础。
- 研究提示，靶向药物结合细胞毒药物后，抗肿瘤作用显著增强；SGN-35（Brentuximab vedotin）正是CD30单抗和化学药物（MMAE）的结合体。

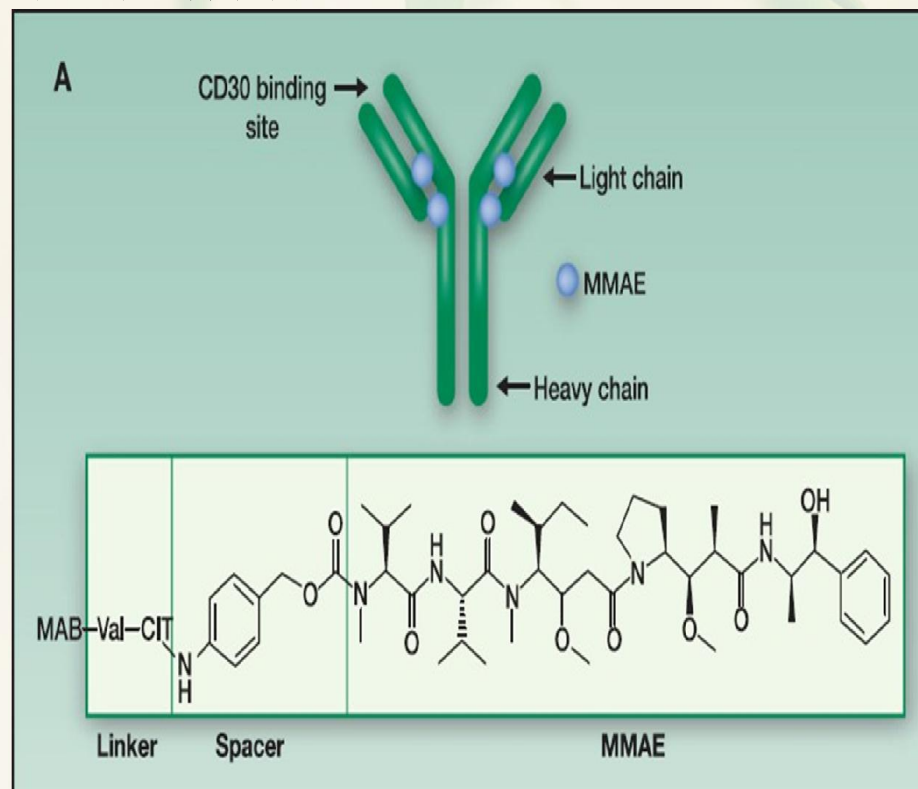


# 研究背景

## 药物组成

Brentuximab vedotin 是一种新型靶向药物，由 CD30 抗体和一种化疗药物 Monomethyl auristatin E (MMAE) ——一种细胞微管抑制剂，通过一种可被蛋白酶分解的连接体相连，组成这种新型药物，即抗体-药物耦连物 (ADC)。

## 分子结构图

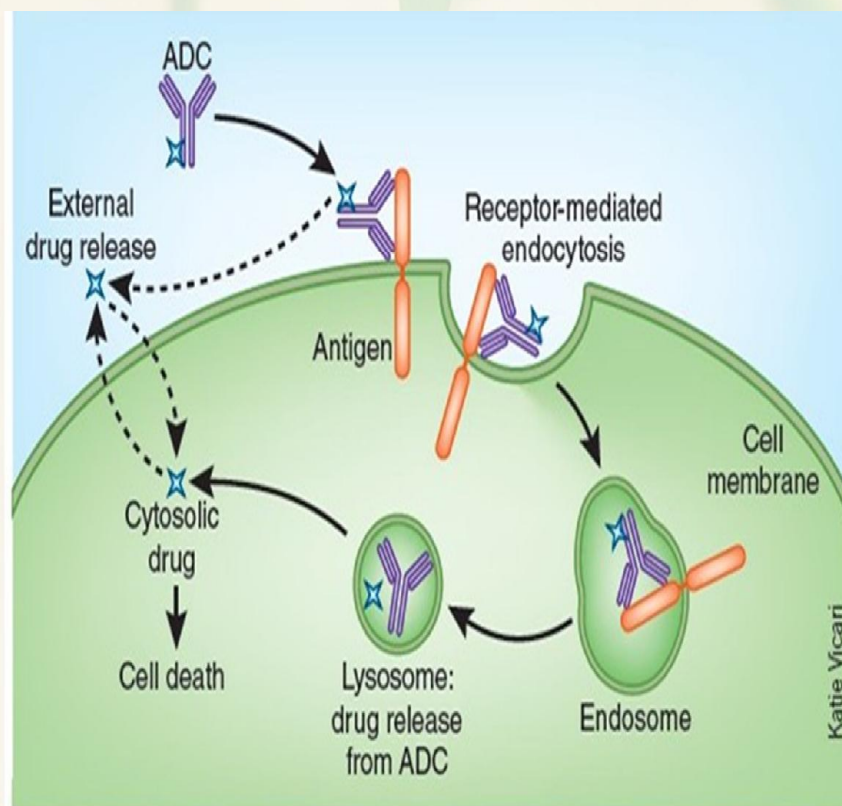


# 研究背景

## 药物代谢及作用

- 当Brentuximab 进入细胞内，通过蛋白水解酶裂解释放出MMAE。后者结合至细胞微管系统，破坏微管结构，导致细胞分裂周期停止，进而肿瘤细胞凋亡。
- 部分药物通过细胞旁作用，杀灭肿瘤周围的支持细胞，达到控制肿瘤作用。

## 药物代谢演示图



# I、II 临床试验结果

## 临床试验

- I期 45例患者 每3周给药一次，递增剂量，在高于1.8mg/kg剂量组，可观察到剂量限制性毒性。OR 37%。
- II期: HL102例,OR 75% (CR34%, PR 40%) 。  
ALCL 58例 OR 86% (CR 58%, PR 28%) 。
- 2011年8月19日FDA批准用于复发或难治性HL及ALCL。

## II期临床试验临床疗效表

表1 霍奇金淋巴瘤患者的治疗结果

指 标	n = 102		
	百分率 (95% CI)	中位数(95% CI)	范围
完全缓解(CR)	32(23,42)	20.5(12.0, NE <sup>a</sup> )	1.4-21.9 <sup>b</sup>
部分缓解(PR)	40(32,49)	3.5(2.2,4.1)	1.3-18.7
整体缓解(ORR)	73(65,83)	6.7(4.0,14.8)	1.3~21.9 <sup>b</sup>

a: 无评价, b: 后续工作正在进行中, 提交数据的时间, 下同

表2 系统性间变性大细胞淋巴瘤患者的治疗结果

指 标	n = 58		
	百分率 (95% CI)	中位数(95% CI)	范围
完全缓解(CR)	57(44,70)	13.2(10.8, NE <sup>a</sup> )	0.7-15.9 <sup>b</sup>
部分缓解(PR)	29(18,41)	2.1(1.3,5.7)	0.1-15.8 <sup>b</sup>
整体缓解(ORR)	86(77,95)	12.6(5.7, NE <sup>a</sup> )	0.1-15.9 <sup>b</sup>

# 我科工作汇报

## 收治患者

- 2011年，我院通过欧盟NPP项目，率先在国内获得Brentuximab 并应用临床，成功治愈一例复发难治性HL患者。
- 自2011年至今共治疗23例患者，其中21例HL，1例ALCL，1例灰区淋巴瘤。

## 已发表文章

A Chinese patient with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma treated with brentuximab vedotin.

(Chinese Journal of Cancer)

Brentuximab vedotin治疗12例复发难治性霍奇金淋巴瘤的临床研究（中华老年多器官疾病杂志）

还有几篇文章在修改中。



# 临床研究

## 主要目的:

观察耐药患者应用**Brentuximab**的疗效。

观察药物的安全性。

分析治疗中出现一些问题和现象。



# 病例情况和特点

- 病例均为本市三甲医院病理科确诊的淋巴瘤病人
- **HL21例，ALCL1例，灰区淋巴瘤1例，共23例**
- **男性：16例，女性：7例，年龄10-58岁，中位年龄30岁**
- **疾病分期：II期1例，III期1例，IV期21例。**
- **受累部位：累及骨骼15例，累及肺脏12例，累及肝脏5例，累及皮肤4例，累及中枢神经系统2例。**

# 病例情况和特点

## 病理特点

HD 21例

结节硬化型 13 例

混合细胞型 8 例

灰区 1例

间变大细胞淋巴瘤 1例

所有患者经病理证实，CD30抗原阳性。

## 病人PS情况

项目	数量
中位年龄	30（10-58）
ECOG评分	
0	0
1	3
2	5
3	11
4	4

# 病例情况和特点

伴随症状	n/23
B症状（发热,盗汗,体重下降）	15 (65.2%)
疼痛 n (%)	12 (52.2%)
心率快 n (%)	9 (39.1%)
瘙痒 n (%)	8 (34.8%)
恶液质 n (%)	4 (17.4%)
WBC↓ n (%)	4 (17.4%)
HB↓ n (%)	16 (69.6%)
PLT↓ n (%)	5 (21.7%)
LDH↑ n (%)	15 (65.2%)

# 病例情况和特点

- 治疗前单纯化疗 **6** 例
- 治疗前化疗+放疗 **17** 例
- 治疗前中位治疗疗程 **12** (8-18)
- 治疗前行自体干细胞移植 **11** 例
- 治疗前行异体干细胞移植 **2** 例



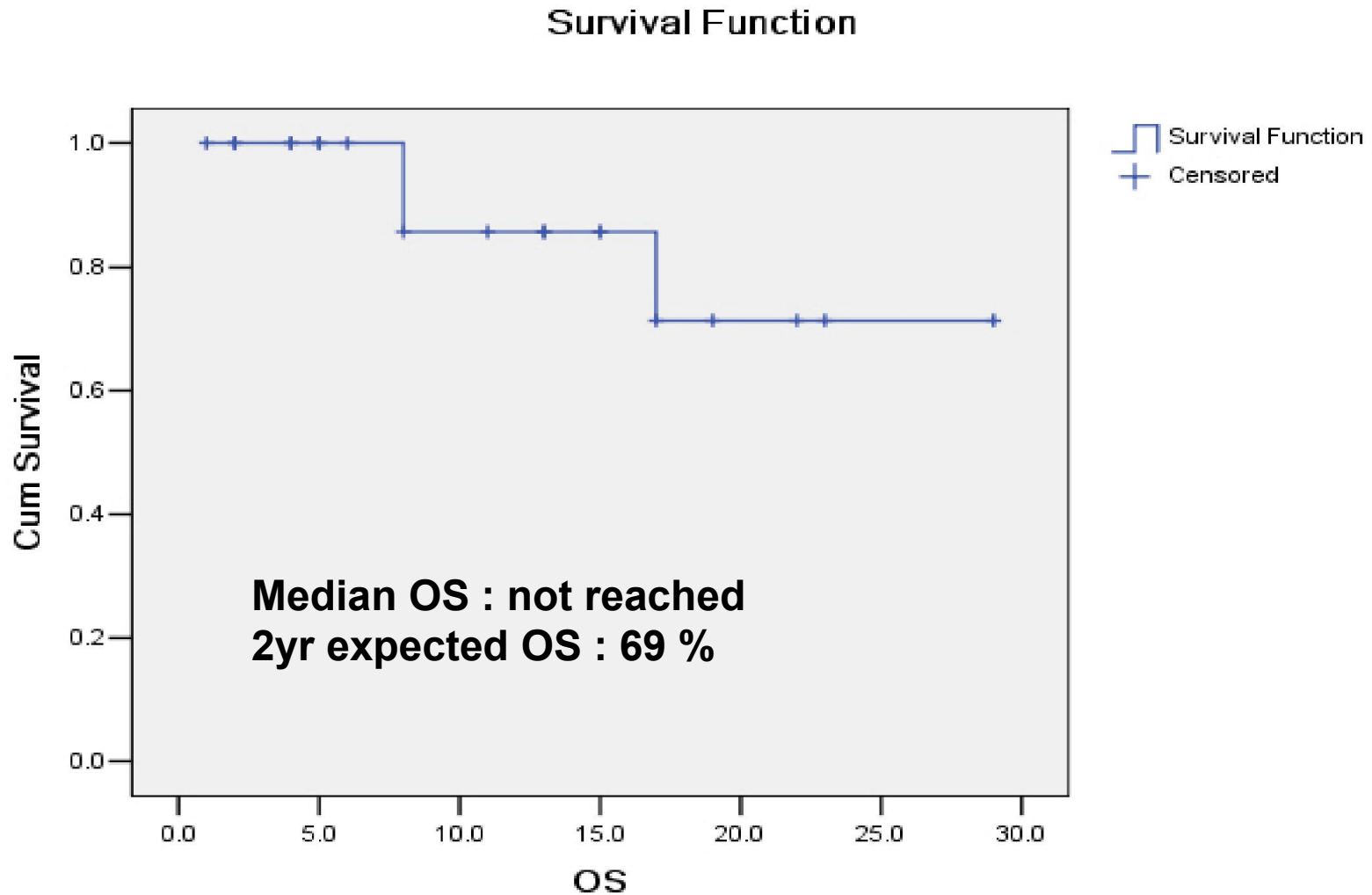
# 治疗方案及疗程

- 药物来源：均通过NPP项目得到。
- 用药剂量：**Brentuximab 1.2-1.8mg/kg;**
- 给药方法：静脉滴注，治疗前后不加用任何其他药物，包括皮质激素。
- 每21天重复治疗。
- 记录各种治疗反应、病情变化、毒副作用。

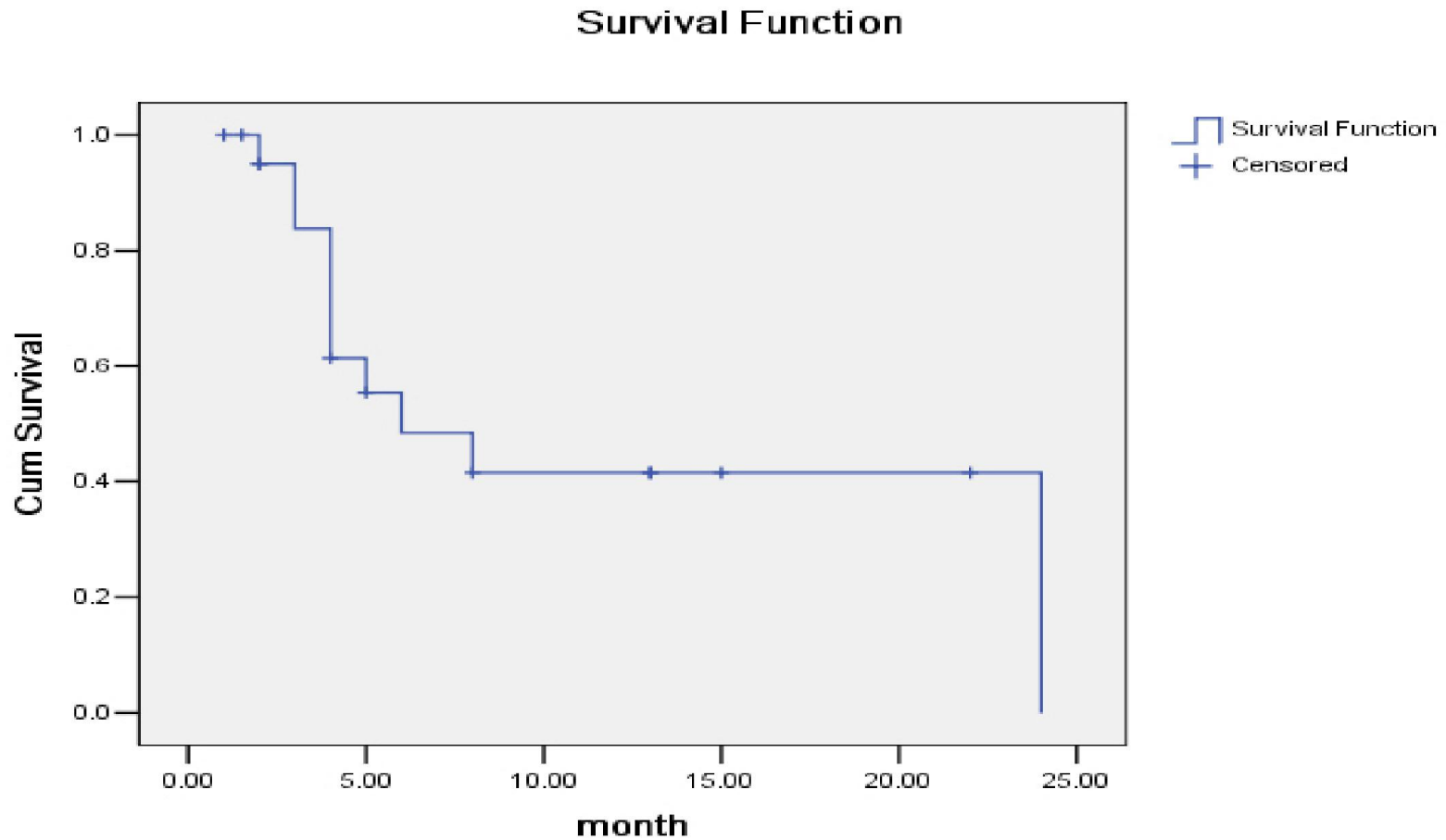
# 治疗结果及分析

- 23病例中可供分析病例22例
- 治疗周期：2-16，中位治疗周期4。
- CR： 3例， 13.6%
- PR： 13例， 59.1%
- SD： 2例， 9.0%
- PD： 4例， 18.2%
- 有效率(ORR)： 72.7%，与欧美人反应类似。

# 患者OS, 2年生存率约69%



患者PFS中位时间： 6个月



Median time(PFS) 6 month



# 目前随访结果

- 病情稳定仍在观察：9例
- 病情稳定后移植：2例
- 病情稳定后局部放疗：2例
- 治疗有效，缓解持续时间较短：6例
- 病情复发后改用其他手段治疗：4例

# 药物安全性

治疗后不良反应	病例数	百分比
乏力	11	47.8%
发热	8	34.8%
脱发	8	34.8%
恶心	6	26.0%
贫血	5	21.7%
白细胞减少	4	17.4%
咳嗽	3	13.0%
肺炎	3	13.0%
周围神经病变	2	8.7%
乙肝病毒激活	1	4.3%

# 病例(一) 治疗经过

- 患者魏某，男性，21岁，诊断ALCL1年余。
- 12年4月：头痛，双眼复视，病情进展后双眼外展受限。  
PET/CT：蝶鞍周围高代谢软组织肿块，病灶侵犯颅内外结构。
- 12年7月：301医院肿瘤切除，术后病理：ALCL。免疫组化：CD30,ALK,CD3阳性。
- 12年8月：MTX单药X2，蝶鞍区软组织肿块同前。改用大剂量MTX+阿糖胞苷。11月放疗鼻咽部及韦氏环，视力较前好转。
- 12年11月：腹痛，腹壁包块，穿刺活检病理报告同前。  
予多次化疗，腹壁肿痛减轻，但停药数周再出现腹壁肿痛，伴有发热，消瘦等全身症状。

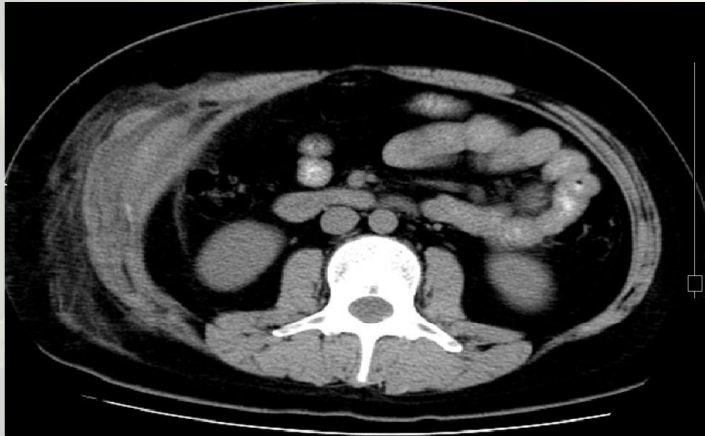
## 病例(二) 治疗经过

- 2013年3月开始Brentuximab 治疗，腰背及腹壁肿疼痛减轻，渐停用止疼药，全身情况改善。
- 13年5月底，Brentuximab 3周期后，腹壁包块渐消失，全身情况进一步好转。复查PET/CT：鼻咽部，仍有代谢异常病灶。
- 13年9月：Brentuximab 7周期后，PET/CT检查与13年6月结果无明显变化。
- 13年11月后，Brentuximab+COP化疗2次，复查：原鼻咽部代谢增高恢复正常。

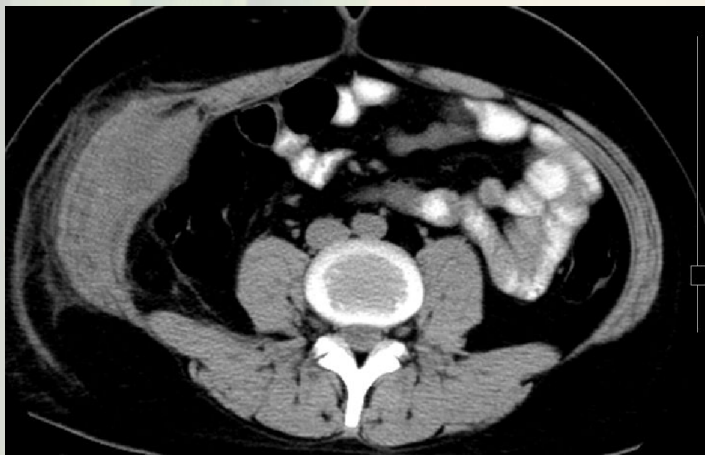


# 病例(二) 治疗3周期后腹壁变化

2013-09-10



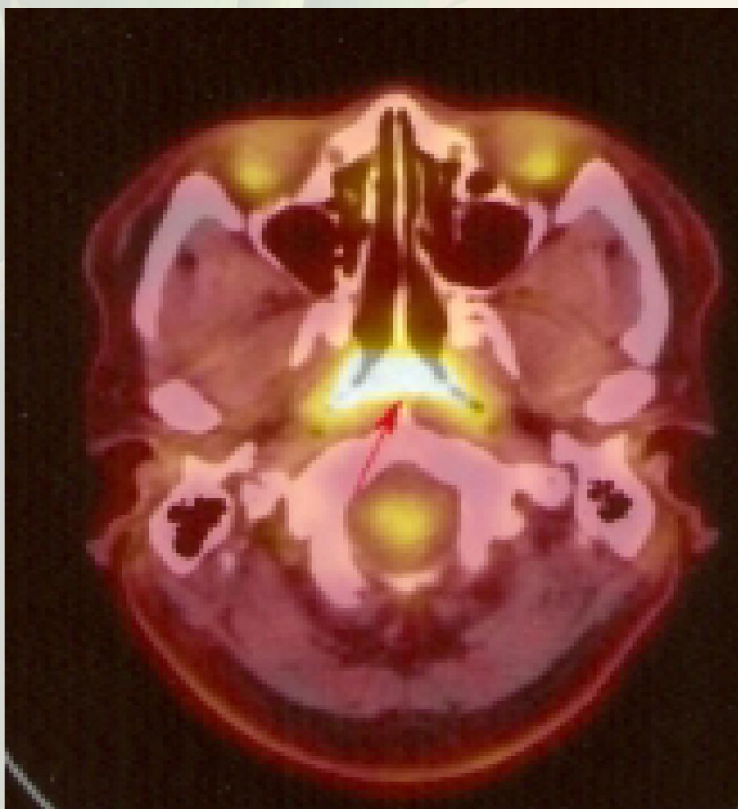
2013-12-15



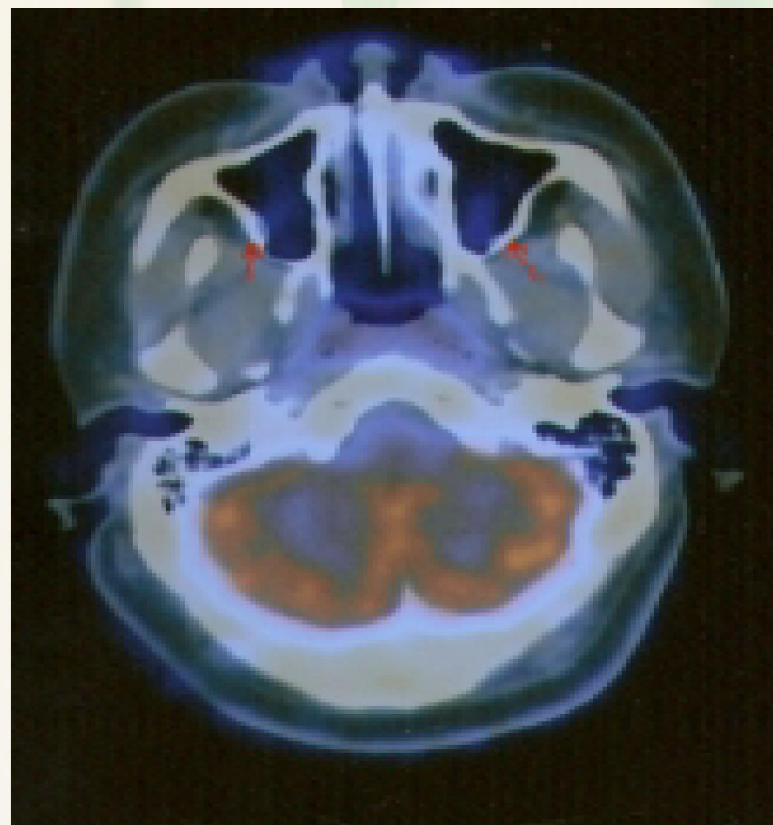
2014-6-9

# 病例(一) 副鼻窦病灶变化

2013年11月5日



2014年2月19日



## 病例(二)

- 患者高某，男性，35岁。HL病史一年余。
- 12年7月全身淋巴结肿大、瘙痒盗汗、活检报告：HL（混合细胞型）。免疫组化：CD30阳性。
- 当地医院治疗：**BEACOPP X6**，CT评判为PR。再给予**IGVDX2**，13年4月在纵隔、腋窝及锁骨上放疗，总剂量36Gy。
- 13年6月PET/CT示多部位骨转移，**MINE-BeanIX2**（阿糖胞苷+氟莫司汀），治疗后全身病情进展，骨骼、胸膜多部位受累。
- 13年9月大量胸水，胸闷气短；头疼、视物不清；当地治疗无效转我院。



## 病例二

- 2013年10月住我院检查：发热消瘦、淋巴结肿大、头疼视物不清，大量胸腔积液，脑脊液压力 $>370\text{mmH}_2\text{O}$ ，蛋白阳性。多发骨浸润；双肺多发结节。
- 10月24日给予Brentuximab。一周期后发热、头痛、视物模糊消失，胸水减少，心慌气短明显好转。
- 11月14日第二周期治疗后，全身情况进一步好转，体重明显增加，颅内压降至 $150\text{mmH}_2\text{O}$ ，脑脊液常规及生化正常。
- 12月6日第三周期后，患者正常生活，症状体征消失。复查PET/CT：全身病灶显著减少（见图）。接近完全缓解。目前治疗已6周期，病情稳定。

# 病例3：治疗3周期后PET-CT变化

## 解放军总医院第一附属医院 PET/CT 影像诊断报告

姓名：高运毅 性别：男 年龄：35岁 检查日期：2013/10/22 检查号：PT008560



MIP

地址：北京市海淀区阜成路51号（航天桥西）

电话：010-66867142

## 解放军总医院第一附属医院 PET/CT 影像诊断报告

姓名：高运毅 性别：男 年龄：35岁 检查日期：2013/12/26 检查号：PT009626



MIP

地址：北京市海淀区阜成路51号（航天桥西）

电话：010-66867142



# 体会

- **Brentuximab** 是近年来问世的一种新型靶向抗肿瘤药物，特异性强，有效率高，症状改善快。
- 我们的资料显示，对于复发难治性**CD30**阳性**HL**患者，**ORR**达**72.7%**，其中**CR****13.6%**，**PR****59.1%**。
- 作用起效快，治疗后**1-2**周期，病情明显改善。
- 副作用一般轻微，多可耐受，骨髓抑制少见。
- 对于结外器官(肺,肝,骨骼,皮肤)受累，包括中枢神经系统病变疗效明显。

# 体会

- 疗效欠佳或复发后，联合化疗药治疗有效。我们曾尝试与多种化疗药合用。
- 除了HD和ALCL病人之外，对于CD30阳性的灰区淋巴瘤也有很好的疗效。有报道对于皮肤T细胞型、弥漫大B型等CD30阳性淋巴瘤有效。
- PS评分较差的患者，全身耐受差者治疗效果不满意。慎用此类患者。

# 存在问题：

- 1、治疗达到**CR**和**PR**后，如何巩固和维持治疗？
- 2、由于治疗费用高，多少疗程停药？
- 3、复发或疗效不满意的患者如何规范的联合化疗药，以提高疗效。
- 4、能否像**CD20**单抗一样，与某些化疗方案配合，组成类似**R-CHOP**方案，进一步提高临床疗效。



总医院第一附属医院

谢谢!

