



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.025

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.04.025

· 继续教育园地 ·

程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂治疗复发/难治淋巴瘤的研究进展

范潞艳 张伟华

【摘要】 目前治疗复发/难治淋巴瘤的临床试验药物繁多,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂即为目前正在进行的临床试验药物之一。为更好地指导临床,本文对 PD-1/程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-Ls) 表达、PD-1 抑制剂作用机制及临床疗效、不良反应进行综述。

【关键词】 免疫治疗; 程序性细胞死亡蛋白 1 抑制剂; 复发/难治淋巴瘤

【中图分类号】 R733.4

【文献标识码】 A

淋巴瘤为起源于淋巴结或其他淋巴组织的血液系统恶性肿瘤,目前治疗复发/难治淋巴瘤的临床试验药物繁多,程序性细胞死亡蛋白 1 (PD-1) 抑制剂即为目前正在进行的临床试验药物之一。美国食品药品监督管理局于 2016 年、2017 年分别批准 nivolumab、pembrolizumab 治疗经典型霍奇金淋巴瘤 (cHL),后又批准 pembrolizumab 治疗原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 (PMBL),我国于 2018 年 12 月 27 日上市了第一个治疗 cHL 的 PD-1 抑制剂——信迪利单抗注射液 (sintilimab)。我们现对淋巴瘤细胞 PD-1/程序性细胞死亡蛋白配体 (PD-Ls) 表达、PD-1 抑制剂作用机制及临床疗效、不良反应进行综述。

一、淋巴瘤细胞 PD-1/PD-Ls 表达

2018 年诺贝尔医学奖被授予两位免疫学家,表彰其在“抑制

免疫负调节治疗癌症”方面的贡献,其中具有淋巴 T 细胞“刹车”功能的 PD-1 由 Tasuku Honjo 于 1992 年发现。PD-1 有两个配体——PD-L1 和 PD-L2,PD-L1 由陈列平于 1999 年在肿瘤细胞表面发现,直到 2000 年之后才由 Gordon Freeman 发现了 PD-L2。PD-1 是表达在 T 淋巴细胞表面的一种免疫抑制性跨膜蛋白,肿瘤细胞能够表达 PD-L1/L2,且 PD-L1 比 PD-L2 表达更为广泛^[1]。多种淋巴瘤均有 PD-1/Ls 表达,不同淋巴瘤表达程度不同^[2]。Geng 等^[3]使用 PD-1 抑制剂治疗复发/难治淋巴瘤的研究结果显示,PD-L1 阳性组的总反应率 (ORR)、完全缓解率 (CRR)、6 个月无进展生存率 (PFSR)、总生存率 (OSR) 均高于 PD-L1 阴性组,提示 PD-1/PD-Ls 表达可能影响治疗效果。影响 PD-1/PD-Ls 表达原因之一为染色体 9p24.1 区域包含编码 PD-1 配体的基因,70% 的 PMBL 和 30% 的 cHL 有染色体 9p24.1 扩增^[4]。此外还与 Toll 样受体 4 (TLR4)、EB 病毒、活化蛋白-1 (AP-1)、CIITA 基因重排、细胞因子等有关^[2,5,6]。

二、PD-1 抑制剂作用机制

病理情况下,PD-1/PD-Ls 为肿瘤免疫抑制通路之一,PD-1

作者单位:030001 太原,山西医科大学第一临床医学院 (范潞艳); 山西医科大学第一医院血液科 (张伟华)

通讯作者:张伟华,E-mail:zwhlzh@126.com

- [15] Pagano G, Polychronis S, Wilson H, et al. Diabetes mellitus and Parkinson disease[J]. Neurology, 2018, 90(19): e1654-e1662.
- [16] Mohamed Ibrahim N, Ramli R, Koya Kutty S, et al. Earlier onset of motor complications in Parkinson's patients with comorbid diabetes mellitus[J]. Mov Disord, 2018, 33(12): 1967-1968.
- [17] Hogg E, Athreya K, Basile C, et al. High Prevalence of Undiagnosed Insulin Resistance in Non-Diabetic Subjects with Parkinson's Disease[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(2): 259-265.
- [18] Sánchez-Gómez A, Alcarraz-Vizán G, Fernández M, et al. Peripheral insulin and amylin levels in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2020, 79: 91-96.
- [19] Bernhardt D, Müller HP, Ludolph AC, et al. Body fat distribution in Parkinson's disease: An MRI-based body fat quantification study[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 33: 84-89.
- [20] Lee Y, Chakraborty S, Meininger CJ, et al. Insulin resistance disrupts cell integrity, mitochondrial function, and inflammatory signaling in lymphatic endothelium[J]. Microcirculation, 2018, 25(7): e12492.
- [21] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17013.
- [22] Muddapu VR, Dharshini SAP, Chakravarthy VS, et al. Neurodegenerative Diseases-Is Metabolic Deficiency the Root Cause? [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 213.
- [23] Cardoso S, Moreira PI. Antidiabetic drugs for Alzheimer's and Parkinson's diseases: Repurposing insulin, metformin, and thiazolidinediones[J]. Int

- Rev Neurobiol, 2020, 155: 37-64.
- [24] Novak P, Pimentel Maldonado DA, Novak V. Safety and preliminary efficacy of intranasal insulin for cognitive impairment in Parkinson disease and multiple system atrophy: A double-blinded placebo-controlled pilot study[J]. PLoS One, 2019, 14(4): e0214364.
- [25] Mulvaney CA, Duarte GS, Handley J, et al. GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 23(7): CD012990.
- [26] Wu HF, Kao LT, Shih JH, et al. Pioglitazone use and Parkinson's disease: a retrospective cohort study in Taiwan[J]. BMJ Open, 2018, 8(8): e023302.
- [27] Brakedal B, Flønes I, Reiter SF, et al. Glitazone use associated with reduced risk of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2017, 32(11): 1594-1599.
- [28] Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, et al. Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases[J]. Nutrients, 2020, 12(4): 1066.
- [29] Murphy KJ, Parletta N. Implementing a Mediterranean-Style Diet Outside the Mediterranean Region[J]. Curr Atheroscler Rep, 2018, 20(6): 28.

(收稿日期: 2020-12-04)

(本文编辑: 余晓曼)

与其配体结合后,一方面诱导 T 淋巴细胞失能、耗竭、凋亡和减少细胞因子产生,使患者体内存在的内源性抗肿瘤免疫反应失效,从而导致免疫逃逸;另一方面,增强肿瘤细胞对促凋亡信号的抵抗力、激活肿瘤细胞内的致癌信号通路(如细胞外调节蛋白激酶(ERK)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、苏氨酸蛋白激酶(AKT)/mTOR 等)、促进肿瘤细胞增殖,还会使肿瘤耐药、治疗失败^[7-9]。PD-1 抑制剂与 T 淋巴细胞上的 PD-1 结合后,阻止 PD-1 与其配体结合,同时还会增强肿瘤特异性中央记忆型 T 淋巴细胞转移,增加肿瘤中的 CD8⁺ T 淋巴细胞数量^[10],促进 T 淋巴细胞活化而发挥抗肿瘤作用。有效的 PD-1 抑制剂治疗,除了 T 细胞,还需要树突状细胞及 γ 干扰素(IFN- γ)、白细胞介素-12(IL-12)的参与^[11]。Poggio 等^[12]认为在 T 淋巴细胞非霍奇金淋巴瘤(T-NHL)中,PD-1 抑制剂治疗前需要考虑肿瘤微环境、PD-1 基因缺失和 T 细胞受体(TCR)致癌性改变。Verma 等^[13]发现未被抗原激活或激活不充分的 CD8 细胞行 PD-1 阻断会产生无功能的 CD38 高表达的 PD-1⁺ CD38^{hi} CD8⁺ 细胞,使 T 淋巴细胞受体信号出错,无法对肿瘤抗原再刺激作出应答,而在 PD-1 阻断前使用癌症疫苗充分激活 T 淋巴细胞可逆转耐药性。此外,PD-1 抑制剂治疗成功与否还与肿瘤异质性高低等有关^[14]。

三、临床疗效

1. 足量 PD-1 抑制剂单药治疗

国内外进行了大量研究证明足量 PD-1 抑制剂(200 mg、2 mg/kg、3 mg/kg、2 或 3 周 1 次)单药治疗复发/难治淋巴瘤的疗效,其中纳入对象全部为我国患者的研究有 3 项,为 sintilimab^[15]、tisilelizumab^[16]、camrelizumab^[17],ORR 分别为 80%、87.1%、76%,CRR 分别为 34%、62.9%、28.0%。而国外研究较多的为 nivolumab 和 pembrolizumab,在对二者进行的一项 Meta 分析结果显示,nivolumab 治疗复发/难治淋巴瘤的 ORR、6 个月 PFSR、6 个月 OSR 分别为 64%、77%、98%,pembrolizumab 为 53%、72%、96%。且数据分析发现,nivolumab 和 pembrolizumab 的疗效无明显差异,但对 HL 的疗效优于 NHL^[18]。

2. 小剂量 PD-1 抑制剂单药治疗

为降低 PD-1 抑制剂的不良反应、减轻患者的经济负担,也有研究探索小剂量药物的疗效。有学者采用 nivolumab(40 mg,约 0.55 mg/kg,2 周 1 次)治疗 1 例难治 cHL 伴免疫性血小板减少性紫癜(ITP)患者,激素联合 nivolumab 治疗 4 个周期后行正电子发射型计算机断层扫描显像(PET-CT)检查示患者达到代谢学 CR^[19]。在另一项采用 nivolumab(40 mg,2 周 1 次)治疗 3 例 NK/T 细胞淋巴瘤患者的研究中,1 例患者达到临床部分缓解(PR),1 例达到放射学 CR,1 例达到病理学 CR^[20]。Kwong 等^[21]报道了 1 例 cHL 患者经 pembrolizumab(100 mg,3 周 1 次)治疗后达到 CR,停药 8 个月后复发,再次使用原剂量治疗 15 次后仍能达到影像学 and 分子学缓解。因此,对于基础状态差或不能耐受足量 PD-1 抑制剂治疗的患者可以尝试联合其他药物或小剂量治疗。

3. PD-1 抑制剂与其他药物联合治疗

基础研究发现,肿瘤发病机制复杂,是一个多步骤、多基因

累积改变的过程,除 PD-1/PD-Ls 等免疫抑制通路外,肿瘤细胞还表达各种抗原,如 CD20、CD30 等。临床研究发现 PD-1 抑制剂单药治疗 cHL 的 CRR 为 20%~30%^[22],治疗 NHL 的 ORR 为 30.77%^[18]。为更好地提高疗效,临床正在尝试与其他药物联合治疗 cHL。

(1)与其他免疫疗法联合:Cao 等^[23]报道了采用 CD19 嵌合抗原受体 T 淋巴细胞(CD19-CAR-T 细胞)联合 nivolumab 治疗 11 例 B 细胞 NHL(B-NHL)患者,其 ORR 为 81.81%,CRR 为 45.45%。Chong 等^[24]报道了 1 例难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者,在给予自体 CD19-CAR-T 细胞治疗 26 天后出现疾病进展,后予以 pembrolizumab(2 mg/kg,3 周 1 次)治疗,疗效显著。王嘉等^[25]对 1 例滤泡淋巴瘤患者输注 CD19-CAR-T 细胞,次日给予 nivolumab(1.5 mg/kg)治疗后疾病缓解。

(2)与去甲基化药物联合:Nie 等^[22]研究发现,PD-1 抑制剂联合低剂量地西他滨较单用 PD-1 抑制剂治疗可提高复发/难治 cHL 患者的 CRR,缩短达到 CR 的时间及逆转 PD-1 抑制剂耐药。在该研究中,一组患者单用 PD-1 抑制剂 camrelizumab(200 mg),另一组采用地西他滨(10 mg/d,第 1~5 天)联合 camrelizumab(200 mg,第 8 天)治疗,3 周 1 次。结果显示,在既往未使用过 PD-1 抑制剂治疗的患者中,PD-1 抑制剂单药和联合治疗的 CRR 分别为 32%、71%,ORR 分别为 90%、95%,达到 CR 所需中位时间分别为 5.67 个月、2.85 个月;曾接受过 PD-1 抑制剂治疗患者(原发耐药、复发或疾病进展)使用联合治疗的 CRR、PRR 分别为 28%、24%。

(3)与 CD20 抗体联合:Westin 等^[26]通过采用 PD-1 抑制剂 pidilizumab 联合 CD20 抗体利妥昔单抗治疗复发滤泡淋巴瘤,发现对利妥昔单抗敏感患者(曾单药或联合使用利妥昔单抗达到 CR/PR 并持续 >6 个月)在疾病复发后,使用 PD-1 抑制剂联合利妥昔单抗治疗后的 ORR 为 66%,CRR 为 52%,疗效优于单用利妥昔单抗 ORR(40%)和 CRR(11%);但另有一项研究结果显示,单用 PD-1 抑制剂治疗复发/难治 NHL 的 ORR 也仅为 30.77%^[18],远低于 66%。

(4)与 CD30 抗体联合:一项 1/2 期 nivolumab 联合 CD30 抗体本妥昔单抗(BV)治疗复发/难治 HL 中期研究报告显示,给予患者 BV(1.8 mg/kg)和 nivolumab(3 mg/kg,3 周 1 次)共 4 个周期治疗,结果 ORR 为 82%、CRR 为 61%^[27]。另一项研究报道了治疗复发/难治 PMBL 的效果,ORR 为 73%、CRR 为 37%^[28],疗效优于单用 PD-1 抑制剂、CD30 抗体单抗。

(5)与放疗联合:Forceville 等^[29]采用 nivolumab 联合放疗治疗 2 例复发 cHL 患者,结果显示,患者先接受局部放疗,后采用 nivolumab(3 mg/kg,2 周 1 次)治疗获得 CR。在另一项研究中,2 例患者先接受放疗、后采用 nivolumab 治疗,1 例患者先进行 2 个周期 nivolumab 治疗、后 nivolumab 治疗和放疗同时进行,3 例患者均获得 CR^[30]。由于目前相关研究较少,放疗剂量及免疫治疗时机还有待进一步明确。

四、PD-1 抑制剂的不良反应

PD-1 抑制剂常见的不良反应主要为 1~2 级,患者总体耐受性好,不良反应较轻,现总结如下:(1)治疗相关常见不良反应:

疲劳(14.91%)、皮疹(14.8%)、发热(13%)、咳嗽(11.56%)、瘙痒(10.81%)、恶心(10.16%)及腹泻(9.65%)、食欲减退(7.01%)等^[18]。(2)治疗相关严重不良反应:中性粒细胞减少(4.79%)是最常见的 ≥ 3 级不良反应,其次是肺炎(3.58%)、皮疹(3.38%)、白细胞减少(3.31%)等^[18]。(3)免疫相关不良反应:包括皮疹、甲状腺功能减退、胃肠疾病、肝脏疾病、肺部疾病、超敏反应等^[3]。

综上所述,PD-1 抑制剂治疗复发/难治淋巴瘤的总体疗效较好,不良反应较轻,但仍有部分患者未能达到 CR/PR,如何更好地提高疗效、减少不良反应及减轻经济负担,仍有待大量的基础及临床研究进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 皇荣,范磊,李建勇. 血液肿瘤免疫治疗进展[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(5): 293-296.
- [2] 刘亚璐,宋玉琴,朱军. PD-1 通路抑制剂在淋巴瘤临床治疗中的研究进展[J]. 中华血液学杂志, 2016, 37(9): 829-832.
- [3] Geng Z, Xiao Y, Zhu XJ, et al. Anti-PD-1 therapy for clinical treatment of lymphoma: a single-arm meta-analysis[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(82): 35343-35355.
- [4] Shi M, Roemer MG, Chapuy B, et al. Expression of Programmed Cell Death 1 Ligand 2 (PD-L2) is a Distinguishing Feature of Primary Mediastinal(Thymic) Large B-cell Lymphoma and Associated with PD-CD11G2 Copy Gain[J]. *Am J Surg Pathol*, 2014, 38(12): 1715-1723.
- [5] Zhao S, Sun M, Meng H, et al. TLR4 expression correlated with PD-L1 expression indicates a poor prognosis in patients with peripheral T-cell lymphomas[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11(11): 4743-4756.
- [6] 温震宇,刘鹏,石远凯. 经典型霍奇金淋巴瘤 PD-1/PD-L1 抑制剂的临床研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, 27(9): 715-719.
- [7] Black M, Barsoum IB, Truesdell P, et al. Activation of the PD-1/PD-L1 immune checkpoint confers tumor cell chemoresistance associated with increased metastasis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(9): 10557-10567.
- [8] Dong L, Lv HJ, Li W, et al. Co-expression of PD-L1 and p-AKT is associated with poor prognosis in diffuse large B-cell lymphoma via PD-1/PD-L1 axis activating intracellular AKT/mTOR pathway in tumor cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(22): 33350-33362.
- [9] 李义,王晶,克晓燕. PD-L1 在淋巴瘤中的表达及其对淋巴瘤增殖和化疗抵抗的初步研究[J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(2): 366-370.
- [10] Enamorado M, Iborra S, Priego E, et al. Enhanced anti-tumour immunity requires the interplay between resident and circulating memory CD8⁺ T cells[J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 16073.
- [11] Christopher SG, Sean PA, Rainer H, et al. Successful Anti-PD-1 Cancer Immunotherapy Requires T Cell-Dendritic Cell Crosstalk Involving the Cytokines IFN- γ and IL-12[J]. *Immunity*, 2018, 49(6): 1148-1161.
- [12] Poggio T, Duyser J, Illert AL. Current Immunotherapeutic Approaches in T Cell Non-Hodgkin Lymphomas[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9): 339.
- [13] Verma V, Shrimali RK, Ahmad S, et al. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1⁺ CD38^{hi} cells and anti-PD-1 resistance[J]. *Nat Immunol*, 2019, 20(9): 1231-1243.
- [14] Wolf Y, Bartok O, Patkar S, et al. UVB-Induced Tumor Heterogeneity Diminishes Immune Response in Melanoma[J]. *Cell*, 2019, 179(1): 219-235.
- [15] Shi Y, Su H, Song Y, et al. Safety and activity of sintilimab in patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (ORIENT-1): a multicentre, single-arm, phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(1): e12-e19.
- [16] 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.
- [17] Song Y, Wu J, Chen X, et al. A single-arm, multicenter, phase 2 study of camrelizumab in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(24): 7363-7369.
- [18] Zhou H, Fu X, Li Q, et al. Safety and Efficacy of Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies in Patients With Relapsed or Refractory Lymphoma: A Meta-Analysis of Prospective Clinical Trials[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 387.
- [19] Hwang YY, Khong PL, Kwong YL. Low-dose nivolumab induced remission in refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *Ann Hematol*, 2017, 96(7): 1219-1220.
- [20] Chan TSY, Li J, Loong F, et al. PD1 blockade with low-dose nivolumab in NK/T-cell lymphoma failing L-asparaginase: efficacy and safety[J]. *Ann Hematol*, 2018, 97(1): 193-196.
- [21] Kwong YL, Loong F, Khong PL. Low-dose pembrolizumab re-treatment induced complete radiologic and molecular remission in Hodgkin lymphoma recurring from a previous relapse successfully treated by pembrolizumab[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(10): 2451-2455.
- [22] Nie J, Wang C, Liu Y, et al. Addition of low-dose decitabine to anti-PD-1 antibody camrelizumab in relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(17): 1479-1489.
- [23] Cao YQ, Lu WY, Sun R, et al. Anti-CD19 Chimeric Antigen Receptor T Cells in Combination With Nivolumab are Safe and Effective Against Relapsed/Refractory B-cell Non-Hodgkin lymphoma[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 767.
- [24] Chong EA, Melenhorst JJ, Lacey SF, et al. PD-1 blockade modulates chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells: refueling the CAR[J]. *Blood*, 2017, 129(8): 1039-1041.
- [25] 王嘉,邓琦,江嫣雨,等. CAR-T19 细胞联合减低剂量 PD-1 抑制剂治疗 PD-1 高表达 B 细胞淋巴瘤临床安全性初探[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(10): 862-865.
- [26] Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and Activity of PD1 Blockade by Pidilizumab in Combination with Rituximab in Patients with Relapsed Follicular Lymphoma: a Single Group, Open-label, Phase 2 Trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1): 69-77.
- [27] 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*, 2018, 131(11): 1183-1194.
- [28] Zinzani PL, Santoro A, Gritti G, et al. Nivolumab Combined With Brentuximab Vedotin for Relapsed/Refractory Primary Mediastinal Large B-Cell Lymphoma: Efficacy and Safety From the Phase II CheckMate 436 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(33): 3081-3089.
- [29] de Forceville L, Deau-Fischer B, Franchi P, et al. Radiotherapy in combination with nivolumab for relapsed/refractory Classical Hodgkin lymphoma: About two case[J]. *Cancer Radiother*, 2019, 23(3): 232-239.
- [30] Qin Q, Nan X, Miller T, et al. Complete local and abscopal responses from a combination of radiation and nivolumab in refractory Hodgkin's lymphoma[J]. *Radiat Res*, 2018, 190(3): 322-329.

(收稿日期:2019-11-11)

(本文编辑:张一冰)