

2015
淋巴瘤领域
盘点



朱军 教授

每每谈及各个医学领域的年度研究进展，我们习惯于把目光投向欧美同道。但是这些大洋彼岸的进展，大多为新药研发研究，而且往往需要5年以上的跨度才能惠及国内患者。因此，在本篇年度进展中，我们愿意将聚光灯首先瞄准国内取得的进展。

2015年免疫治疗在淋巴瘤领域获得的系列突破，让我们有理由相信淋巴瘤领域的免疫治疗时代已经到来，未来淋巴瘤的治疗模式可能会因此发生改变，以细胞毒药物为基础的化疗将面临挑战，免疫治疗可能贯穿淋巴瘤的整个治疗过程。2016年CAR T细胞治疗将在淋巴瘤系统恶性肿瘤领域更上一层楼。

国研新药和免疫治疗是热点

▲ 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科 宋玉琴 朱军

免疫治疗

进入淋巴瘤治疗的主流行列

在国际上，新药研发依然是淋巴瘤领域的热点，针对Bcl-2、BCR通路、PI3K的抑制剂不断推陈出新，相应的临床试验数据陆续公布，各种新药组合的二联或者三联方案也给临床带来了不少惊喜，但是2015年最重要的进展应该属于免疫治疗，不仅在不同淋巴瘤亚型中陆续得到尝试，而且在某些关键问题上也有突破，应该说2015年免疫治疗已经进入淋巴瘤治疗的主流行列。

免疫检测点：肿瘤治疗的有效靶点

免疫检测点(PD1, CTLA-4)阻断是肿瘤细胞发生免疫逃逸的重要机制，已成为肿瘤治疗的有效靶点。迄今，至少有三种抗PD-1抗体已经在临床研究中证明其良好的疗效和安全性。

Nivolumab 单抗 一种全人源化的抗PD-1抗体，一项针对23例复发难治(R/R)cHL患者的I期研究(CA209-039)显示其耐受性良好，总有效率(ORR)为87%。2015ASH会议报道了最新随访结果：20例患者有效(14 PR,

6 CR)，15例用药后16周内缓解，5例后续接受自体造血干细胞移植(SCT)。没有接受SCT的患者中，7例缓解时间超过1年。1例患者达到CR后1年内复发，再次接受Nivolumab治疗仍获得CR。中位随访86周，10例患者长期缓解。

Pembrolizumab 单抗 另一种全人源化的抗PD-1抗体，一项1b期研究评价了该药在Brentuximab Vedotin(BV)治疗失败后经典霍奇金淋巴瘤(cHL)

中的作用。该研究入组31例cHL患者，68%的患者已接受至少4线方案治疗，71%移植后复发，100%对BV耐药或复发。该药10 mg/kg每2周用药直至2年，或病情进展，或不能耐受。最常见的毒性包括甲状腺功能减低和胃肠道反应。ORR 65%，中位随访9.7月，中位疗效持续时间(DOR)尚未达到。

Ipilimumab 单抗 抗PD-1抗体，美国东部肿瘤协作组(ECOG)的一项I期研究探讨了

Ipilimumab (IPI) 联合BV在R/R HL中的作用。入组19例患者，4例曾接受BV治疗，8例移植后复发。BV每3周用药共16次，IPI每3周用药共4次。其中6例患者在剂量1组：BV 1.8 mg/kg, IPI 1 mg/kg; 7例患者在剂量2组：BV 1.8 mg/kg, IPI 3 mg/kg。没有发生剂量限制性毒性，最常见不良事件包括腹泻、皮疹和外周神经毒性。4级不良事件为血小板减少。12例患者可评价疗效，ORR为67% (CR 42%)。

嵌合抗原受体T细胞：治愈淋巴瘤的新希望

CD19 CAR T 细胞 淋巴瘤免疫治疗另一重要组成是嵌合抗原受体(CAR)T细胞。2015年是CAR T细胞治疗淋巴瘤系统恶性肿瘤大放异彩的一年。不仅CD19 CAR T细胞在复发难治急、慢性淋巴细胞白血病继续获得更佳疗效及安全性，在其他惰性和侵袭性B细胞淋巴瘤的疗效和安全性也得到提升。此外，针对骨髓瘤和CD30⁺淋巴瘤的CAR T细胞治疗也获突破。

NY-ESO-1 CAR T 细胞及CD30 CAR T 细胞 Rapoport等报道了应用NY-ESO-1 CAR T细胞治疗20例骨髓瘤患

者的数据，16例有效，ORR80%。由于BV在CD30⁺淋巴瘤中取得巨大成功，提示CD30可以作为CAR T细胞治疗的一个理想靶点。来自贝勒医学院的初步研究入组9例患者(7例HL, 2例ALCL)，其中8例患者既往接受BV治疗后进展或复发。所有患者均未接受预处理化疗，未发生细胞输注相关不良事件及细胞因子释放综合征(CRS)。1例CR, 1例PR, 4例SD。该研究证实抗CD30 CAR T可能是未来CD30⁺淋巴瘤的一项有前景的治疗选择，研究者将进一步探讨抗

CD30 CAR T治疗自体移植后高复发风险的患者，以降低复发率。

输注前去除体内淋巴瘤细胞的预处理方案 关于CAR T细胞输注前去除体内淋巴瘤细胞的预处理方案目前尚无确切结论，国际上多倾向于氟达拉滨(Flu)联合环磷酰胺(Cy)的方案。华盛顿大学的研究验证了该组合在促进CAR T细胞体内增殖及改善临床疗效方面的优越性。该研究入组28例R/R CD19⁺非霍奇金淋巴瘤患者，CAR T细胞体外培养后CD8⁺与CD4⁺细胞比例为1:1。患者接受去除体内淋巴瘤细胞化

疗后48~96 h输注CAR T细胞。去除淋巴瘤细胞方案为：Cy 60 mg/kg +/- Vp-16或Cy 60 mg/kg + Flu 25 mg/m², Qd 3~5 d (Flu/Cy)。其中12例患者接受Cy为基础(无Flu)预处理方案，50%的患者观察到CAR T细胞体内扩增及临床疗效，其中1例CR(DLBCL)，5例PR(FL 2, DLBCL 2, MCL 1)；16例患者接受Flu/Cy预处理方案，ORR为67%，其中5例CR(DLBCL 3, FL 2)，3例PR(DLBCL)。Flu/Cy组的CAR T细胞体内峰值高于Cy组，且Flu/Cy组CAR T细胞存活时间较Cy组更长。

国研新药

质优价廉 有益国人

西达本胺 尽管在2014年底已经获得CFDA批准，但是国内研发的I类新药、首个组蛋白去乙酰化酶抑制剂西达本胺，在2015年4月才正式应用于临床，迄今已经惠及数百例复发难治外周T细胞淋巴瘤患者。截止到2015年8月31日，有完整登记数据的患者有197例，客观缓解率35%，临床获益率达到61%，优于上市前的临床研究结果，无论是疗效还是安全性均不低，甚至优于国外同类新药，而价格和慈善赠药方式让更多的国内患者能够有能力服用该药。目前该药正在进行联合二线和一线化疗方案的临床研究，评估其联合用药的模式、疗效及安全性，其结果拭目以待。

BGB-3111 国内研发的BGB-3111是一种选择性更高的新型BTK抑制剂，在澳大利亚进行的I期临床研究数据证明，该药安全性好，3~4级不良反应仅为15%，且主要为可逆性中性粒细胞减少，无严重出血、腹泻及房颤等不良反应。

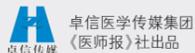
该药在患者的淋巴结和骨髓、外周血均有明显抑制BTK的作用，虽然在I期临床研究，但是在全部剂量组，均证明该药对复发难治B细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞白血病有效率高，39例患者中有29例患者获得明显缓解。该药有望超越现有已获批的同类药物。如同西达本胺一样，上市后的价格对中国患者也更有利。



医师报

社址：北京市西城区西直门外大街1号西环广场A座17~18层 邮编：100044 广告经营许可证号：2200004000115

编委会主任委员：张雁灵
编委会名誉主任委员：殷大奎
编委会副主任委员：
杨民 庄辉 蔡忠军
梁万年 胡大一 郎景和
王辰 马军 赵玉沛
张澍田 齐学进
总编辑：张雁灵



卓信医学传媒集团
《医师报》社出品
社 长 王雁鹏
常务副社长兼执行总编辑 张艳萍
副 社 长 黄向东
副 总 编 杨进刚

新闻人文中心主编 陈惠 转6844
新闻人文中心助理 张雨 转6869
新闻人文中心助理 杨萍 转6847
学术中心主编 许奉彦 转6866
学术中心助理 袁佳 转6858
市场部总监 张新福 转6692
市场部常务副总监 李顺华 转6614

市场部副总监 陈亚峰 转6685
公共关系部部长 于永 转6674
公共关系部副部长 王蕾 转6831
公共关系部副部长 林丽芬 转6889
新媒体副主管 宋攀 转6884
法律顾问 邓利强
首席医学顾问 张力建

东北亚出版传媒主管、主办 网址：www.mdweekly.com.cn 邮箱：ysb@mdweekly.com 微信号：DAY12006

每周四出版 每期24版 每份4元 各地邮局均可订阅 北京国彩印刷有限公司 发行部电话：(010)58302970 总机：010-58302828