



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.02.020

· 病例报告 ·

嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发/难治滤泡淋巴瘤一例

钱娟 蔡弈峰 徐梦麒 林赠华 曹江 曹鑫 尤学芬

[关键词] 滤泡淋巴瘤; 嵌合抗原受体 T 细胞治疗; 复发

[中图分类号] R559.9

[文献标识码] B

患者,女,55岁,因“发现右腹股沟肿块半月余”于2013年8月入院。患者入院前半月余无意中发现右侧腹股沟肿块,约鸽子蛋大小,自行服用抗生素无明显好转,因此至我院门诊查血常规示:WBC计数 $16.4 \times 10^9/L$ ($4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$,括号内为正常参考值范围,以下相同),淋巴细胞比例81.5%(20%~50%),Hb 109 g/L(110~150 g/L),PLT计数 $133 \times 10^9/L$ ($100 \sim 300 \times 10^9/L$)。肝肾功能、输血系列及免疫球蛋白均正常。胸部CT检查示:颈根部、两侧腋下、上纵隔及内乳淋巴结肿大。超声检查示:双侧颈部、锁骨上、腋下、腹股沟、腹腔可见肿大淋巴结,最大为 $45 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$,位于腹主动脉旁。骨髓涂片检查示:幼稚淋巴细胞占4%,小淋巴细胞占63.5%,考虑淋巴细胞增殖性疾病。骨髓流式细胞术检查示:B淋巴细胞占38.99%,细胞表达CD5(-)、CD19(+),CD10(-)、CD20(dim+),CD22(dim+),CD23(部分+),FMC7(+),Kappa(+),Lambda(-)。荧光染色体原位杂交(FISH)结果示:BCL-2/IGH融合基因阳性89%。左颈部淋巴结病理检查示:LCA(+),CD20(+),CD79a(+),Pax-5(+),BCL-2(+),CD10(+),CD5(-),CD3(-),CyclinD1(-),Ki-67约20%+,符合滤泡淋巴瘤2级(滤泡区>75%)。门诊以滤泡淋巴瘤收入我科。既往史和个人史均无特殊。体格检查:T 36.5℃,P 80次/分,R 15次/分,Bp 125/80 mmHg。神志清楚,精神尚可,营养中等,全身皮肤黏膜无黄染,可触及多处淋巴结肿大,最大者位于左腹股沟,约鸽子蛋大小,质韧,无触痛,移动度尚可;心肺听诊无明显异常;腹软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及。初步诊断:滤泡淋巴瘤(2级)IV期A组;体能状态评分(ECOG)1分,滤泡淋巴瘤预后指数(FIPI)3分,高危。2013年8月30日、9月21日及11月1日予患者R-CHOP方案(美罗华+环磷酰胺+吡柔比星+长春地新+醋酸泼尼松)3个疗程治疗,中期评估淋巴结缩小不明显。2013年11月29日、12月27日、2014年1月24日予患者R-FC方案(美罗华+氟达拉滨+环磷酰胺)3个疗程治疗,6个疗程治疗结束复查超声结果显示浅表淋巴结明显缩小,疗效显

著。计划应用美罗华单抗巩固维持治疗,但因患者反复发生肺部感染及带状疱疹,单用美罗华1次后未能继续。后予以中药维持治疗并定期随访,2年期间患者病情稳定,骨髓及CT检查提示患者处于缓解期。2015年7月20日患者感胸闷气急,行CT及超声检查示:胸腔积液(以右侧为著)、腹腔积液。腹腔积液流式细胞术检查示B细胞非霍奇金淋巴瘤(B-NHL)占18.05%,骨髓流式细胞见46.61%淋巴瘤细胞。全身浅表淋巴结超声检查提示右侧腹股沟最大淋巴结为 $43 \text{ mm} \times 14 \text{ mm}$,左侧腹股沟最大淋巴结为 $53 \text{ mm} \times 15 \text{ mm}$,考虑疾病复发。先后予以R-GemOx方案(美罗华+吉西他滨+奥沙利铂)、R-smile方案(美罗华+地塞米松+甲氨蝶呤+异环磷酰胺+依托泊苷+培门冬酶)化疗,抽取胸腔积液,并胸腔注射顺铂后,病情好转,但维持时间短,反复多次出现胸、腹腔积液,遂于2015年11月20日、2016年1月4日行R2-CD方案(美罗华+来那度胺+环磷酰胺+地塞米松)2个疗程,2016年3月21日、6月2日及9月9日行R2方案(美罗华+来那度胺)3个疗程治疗,患者病情明显好转,复查CT提示盆腔少量积液,胸腔、腹腔未见积液。复查骨髓涂片未见原始细胞。超声检查未见明显肿大淋巴结,提示疾病再次缓解。2017年10月17日患者复查PET-CT提示两侧颌下、颈动脉间隙、颈后间隙、颈根部、锁骨上区、两肺门、纵隔内、胸骨旁、心膈角区、两侧腋下、腹腔及腹膜后、两侧腹股沟广泛淋巴结肿大、部分融合伴 ^{18}F -脱氧葡萄糖(FDG)摄取增高,考虑NHL;后腹壁及盆壁下条片状密度增高影(下腔静脉下段及双侧髂血管包绕其中、显示不清)伴FDG摄取增高,考虑NHL;腹腔、盆腔积液较前明显增多。患者再次行淋巴结活检,病理检查结果提示滤泡淋巴瘤(2级)。2017年10月18日、11月24日及2018年1月11日、3月26日患者行R-COEP方案(美罗华+异环磷酰胺+长春瑞滨+依托泊苷+醋酸泼尼松)4个疗程治疗,腹腔积液明显减少,但反复发热并发生肺部感染,血细胞三系明显减少,暂停化疗,出院继续服用来那度胺治疗,但疗效欠佳。

2018年7月31日患者复查超声结果提示大量腹腔、盆腔积液,腹腔积液流式细胞术示B-NHL细胞49.78%,考虑患者已多次化疗并多次复发,不能耐受化疗,且患者既往肺部感染严重,因此考虑行抗CD19嵌合抗原受体T细胞(CAR-T细胞)治疗。2018年8月21日患者行外周血白细胞采集术,以制备抗CD19 CAR-T细胞,因采集的外周血白细胞的数量不足以制

基金项目:江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016683);南通市科技项目(MS12018050);南通大学附属医院教学研究课题项目(Tf20003)

作者单位:226001 江苏南通,南通大学附属医院血液科(钱娟、蔡弈峰、徐梦麒、林赠华、曹鑫、尤学芬);徐州医科大学附属医院血液科(曹江)

通讯作者:尤学芬,Email:yxf_5689@163.com

备 CAR-T 细胞,2018 年 10 月 31 日再次行外周血白细胞采集术。等待 CAR-T 细胞回输期间,予患者 R-COEP 方案化疗 2 个疗程,效果欠佳。于 2018 年 12 月 3 日行 FC 方案(氟达拉滨+环磷酰胺)预处理,12 月 7 日、8 日行 CD19 CAR-T 细胞回输,分别为 $1.79 \times 10^6/\text{kg}$ 和 $5.37 \times 10^6/\text{kg}$ 。3 个月后复查超声结果提示腹腔积液较前明显减少,疗效持续约 8 个月,2019 年 10 月患者发现颈部淋巴结肿大,行 PET-CT 检查示右侧颌下区、耳后、颈动脉间隙、颈后间隙、颈根部、锁骨上区、左侧颞下窝、左侧腋窝多发增大淋巴结,FDG 摄取增高;脾脏后缘局部 FDG 摄取增高(淋巴瘤浸润)。进一步行右侧颈深部淋巴结切除及病理检查结果示:BCL-2(+),Bcl-6(生发中心+),CD10(生发中心+),CD19(生发中心+),CD20(散在+),CD21(FDC+),CD23(FDC+),CD22(+),CD30(散在+),CD43(部分+),CD5(部分+),CKpan(-),C-myc(散在+),SOX-11(-),CyclinD1(-),Kappa(-),Lamda(-),Ki-67(+,热点区约 20%),LMO2(灶+),MUM-1(-),PAX-5(+),CD3(部分+);原位杂交:EBER(-),考虑为低级别滤泡性淋巴瘤(FL)。患者于 2019 年 12 月 6 日行 CAR-T 细胞单采术,12 月 25 日予 FC 方案预处理,12 月 30 日、31 日回输培养后 CAR-T 细胞,共输注 GEM155/19 CAR-T 细胞数 $2.4 \times 10^6/\text{kg}$,回输过程中及回输后无明显不良反应,3 个月后复查 PET-CT 提示全身多发增大淋巴结减少,FDG 摄取明显减低,脾脏后缘病灶消失。2020 年 4 月 2 日、3 日行自体造血干细胞采集 2 次,共采集单个核细胞(MNC)总量 $2.72 \times 10^8/\text{kg}$,其中 $\text{CD}34^+$ 总量 $0.13 \times 10^6/\text{kg}$,考虑动员失败。截至 2020 年 10 月,患者病情稳定,目前继续随访中。

讨 论

CAR-T 细胞是一类经基因工程技术修饰的 T 淋巴细胞,通过其他载体或病毒将靶抗原受体基因片段转导至正常 T 淋巴细胞基因序列中并表达特定的 CAR,构建特异性 CAR-T 细胞,从而使其具有特异性识别靶抗原、杀伤肿瘤细胞的功能^[1]。目前,对于 CAR-T 细胞治疗 NHL 的有效性 & 安全性也已得到证实^[2]。

FL 是继弥漫大 B 细胞淋巴瘤(DLCL)之后的第二大 NHL,占 NHL 的 22%~25%^[3,4]。尽管美罗华的问世大大延长了 FL 患者的总生存(OS)及长期无病生存(PFS)时间,但仍有 19%~26% 的患者在接受标准方案的治疗后 2 年内复发,且这部分患者对二、三线化疗药物的反应均不佳^[5]。抗 CD19 CAR-T 细胞疗法已证实对包括 FL 在内的许多 B-NHL 的有效性^[6]。靶向 CD19 的 CAR-T 细胞在体内展现出强大的清除 CD19⁺ B 淋巴细胞的能力,有望成为 B 细胞恶性肿瘤的治疗方法^[2]。本例患者经多次化疗后淋巴瘤多次复发,依靠化疗难以获得完全缓解,经抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后淋巴瘤细胞浸润的胸腔、腹腔积液明显减少,但遗憾的是疗效维持不到 1 年,患者颈部再次出现肿大淋巴结,病理检查证实为本病复发。这种现象与文献报道一致,即应用 CAR-T 细胞治疗后仍存在疾病复发的风险,其主要原因可能是 CAR-T 细胞进入人体后增殖水平较差,维持时间较短。复发主要分为 CD19 阳性复发和 CD19 阴性复发两种,CD19 阴性复发的患者预后较差^[7],其机制尚未明确。CD19 阳

性复发的肿瘤细胞免疫表型与治疗前相同,主要原因在于 T 细胞功能不良或 CAR-T 细胞消失较早,再次使用 CAR-T 细胞疗法是否有效尚存在争议。本例患者于 2018 年 12 月 7 日、8 日行抗 CD19 CAR-T 细胞回输,症状明显改善,但不到 1 年本病复发,遂于 2019 年 12 月 30 日、31 日再次行 CAR-T 细胞治疗,即 GEM155/19 CAR-T 细胞治疗,也被称为“加强版”抗 CD19 CAR-T 细胞治疗,3 个月后复查 PET-CT 显示病灶明显缩小并消失,患者病情稳定,但仍面临疾病复发的风险。有学者提出 CAR-T 细胞疗法联合自体造血干细胞移植(auto-HSCT)可能作为复发/难治性 B 细胞淋巴瘤的最佳二线方案,进一步清除体内微小残留病灶^[8],但该患者自体造血干细胞采集动员失败,目前仍在严密随访观察中。

CAR-T 细胞治疗能提高 B 细胞淋巴瘤的缓解率,但治疗过程中可能产生严重的不良反应,主要包括肿瘤溶解综合征、炎症因子释放综合征(CRS)、巨噬细胞综合征、B 细胞缺乏、低丙种球蛋白血症和神经毒性反应等。据报道,经抗 CD19 CAR-T 细胞治疗后,分别有 13% 和 28% 的 B 细胞淋巴瘤患者发生 3 级或更高的 CRS 和神经系统症状^[9],可能因为 CAR-T 细胞与其靶抗原结合后导致 CAR-T 细胞活化并大量释放细胞因子,释放的促炎因子过多则会导致 CRS 相关的临床症状。本例患者在两次 CAR-T 细胞治疗后,除一过性的发热外,无明显不良反应,过程顺利。但 CRS 的反应程度与 CAR-T 细胞治疗的效果是否相关尚不明确。

CAR-T 细胞是治疗复发/难治滤泡细胞淋巴瘤的有效方法,能够降低耐药患者体内肿瘤负荷,甚至达到完全缓解,但短期内复发率较高,因此 CAR-T 细胞治疗可以作为复发/难治的滤泡细胞淋巴瘤患者挽救治疗的措施,作为造血干细胞移植前的桥接治疗。

参 考 文 献

- [1] 罗晓庆,曾毓璟,张诚,等. CAR-T 细胞治疗复发/难治性急性淋巴细胞白血病的临床观察-附 3 例报告[J]. 中国输血杂志,2016,29(10):1096-1098.
- [2] Zhang Z, Dong X, Yang X, et al. Expression and clinical significance of absent in melanoma 2 in colorectal cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2017,94(2):843-849.
- [3] Huet S, Sujobert P, Salles G. From genetics to the clinic: a translational perspective on follicular lymphoma[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(4):224-239.
- [4] Rivas-Delgado A, Magnano L, Moreno-Velázquez M, et al. Response duration and survival shorten after each relapse in patients with follicular lymphoma treated in the rituximab era[J]. Br J Haematol, 2019, 184(5):753-759.
- [5] Jurinovic V, Kridel R, Staiger AM, et al. Clinicogenetic risk models predict early progression of follicular lymphoma after first line immunochemotherapy[J]. Blood, 2016, 128(8):1112-1120.
- [6] Wang J, Deng Q, Jiang YY, et al. CAR-T 19 combined with reduced-dose PD-1 blockade therapy for treatment of refractory follicular lymphoma: A case report[J]. Oncol Lett, 2019, 18(5):4415-4420.
- [7] 熊文杰,肖扬. 抗 CD19 嵌合抗原受体 T 细胞治疗复发难治性 B 细胞性淋巴瘤的研究进展[J]. 临床内科杂志,2018,35(5):305-308.
- [8] Brudno JN, Kochendörfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for lymphoma[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(1):31-46.
- [9] Chai D, Shan H, Wang G, et al. AIM2 is a potential therapeutic target in human renal carcinoma and suppresses its invasion and metastasis via enhancing autophagy induction[J]. Exp Cell Res, 2018, 370(2):561-570.

(收稿日期:2020-05-28)

(本文编辑:张一冰)