

“淋”危不惧 与瘤共舞

一例复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤治疗体会

弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)因其高度异质性,一直是临床治疗的难题。尽管利妥昔单抗联合CHOP方案作为经典一线治疗,可让50%~70%的患者重获新生,但仍有部分患者因耐药等因素陷入治疗困境,或缓解后遭遇病情反复。

在日前举行的《医师报》血液专栏“血液肿瘤疑难病例征集活动”优秀病例展示(二)上,安徽医科大学第二附属医院吴凡教授分享了一例高危复发难治性DLBCL病例。该患者经多线化疗后复发进展,研究团队先采用CAR-T细胞疗法实现完全缓解,复发后又基于分子分型转向精准靶向治疗,为复发难治性DLBCL治疗提供了新思路。

主席寄语

近年来,我国淋巴瘤规范化诊疗的全面推进,离不开精准诊疗技术的支撑。对于部分患者,临床医生可以选择针对性的靶向药物,替代传统化疗方案,在提高疗效的同时降低不良反应,实现个体化治疗。与此同时,我们也看见,患者在面对疾病无情打击时展现出坚强的意志和对生命的渴望,这也是医学进步的源泉。

——南京医科大学第一附属医院(江苏省人民医院)徐卫教授
河南省肿瘤医院 周可树教授



徐卫 教授



周可树 教授

病例展示

从化疗到CAR-T及靶向治疗的综合探索



吴凡 教授

患者男性,时年54岁,系“右下腹痛1个月”于2016年5月就诊外院。腹部CT显示,末端回肠肠壁增厚,周围多发肿大淋巴结。肠镜检查及右升结肠行病理活检术后报告考虑DLBCL(non-GCB亚型)。PET-CT显示全身多发肿大淋巴结、脾脏、结肠肝曲段代谢增高。Ann Arbor分期为IV期A组,aa IPI评分及NCCN-IPI评分均显示为高危组。

多线治疗与多次复发

2016年8月-2017年1月在外院行6个疗程CD20单抗联合化疗(R-CHOP方案,利妥昔单抗+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松),评估疗效达到完全缓解(CR)。2017年4月,因腹痛复查PET-CT,见全身多发肿大淋巴结等多处代谢增高,结肠病灶活检与初诊一致,提示首次复发。

随后6个月,在原医院行6个疗程R-ICE方案(利妥昔单抗+异环磷酰胺+卡铂+依托泊苷)化疗,再次达缓解(CR2)。2018年1月,患者腹痛检查,PET-CT显示新发病灶,肠镜活检等确诊为DLBCL,明确二次复发。

二次复发后,采用R-DHAP方案(利妥昔单抗+地塞米松+大剂量阿糖胞苷+顺铂)3个疗程化疗未缓解。2018年4月-10月,调整为R2-CHOP方

案8个疗程,直肠出现新发病灶,病情进展。11月改用R-EPOCH+硼替佐米方案(利妥昔单抗+依托泊苷+环磷酰胺+表阿霉素+长春新碱+泼尼松+硼替佐米)化疗1疗程,出现严重骨髓抑制等,治疗后好转。12月复查,新发病灶仍为弥漫大B细胞淋巴瘤(non-GCB亚型),呈C-myc、BCL-2和BCL-6三表达,Ki-67阳性率升高,原发病复发难治。患者于12月转入安徽医科大学第二附属医院拟行CAR-T治疗。因考虑患者结肠肝曲段严重受累,已出现肠梗阻表现,遂首先针对受累肠道予以放射性治疗,随后予以利妥昔单抗靶向治疗。

CAR-T治疗

2019年3月,患者成功回输自体CAR-T细胞100ml,剂量为 5×10^6 /kg。输注后患者无发热、血压下降等,腹痛逐渐消失,细胞因子释放综合征和免疫效应细胞相关神经毒性综合征均为0级,但输注后出现IV度血液学毒性,经粒细胞集落刺激因子等积极支持治疗后逐渐恢复。2019年4月复查PET-CT示结肠肝曲段代谢增高灶消失,且未见其他异常代谢增高病灶,评估疗效为完全缓解(CR3),肠镜示结肠直肠腔通畅,未见糜烂、溃疡及占位性病灶。

此后多次复查颈、胸、腹、盆腔增强CT,评估疾病一直处于CR状态,定期查免疫球蛋白较低,考虑为输注CD19 CAR-T细胞后导致的获得性B细胞再生障碍和体液免疫缺陷,定期输注免疫球蛋白预防感染。

CAR-T治疗后复发与终末阶段

CAR-T治疗获得完全缓解后15个月,患者出现左颈部淋巴结肿大,行淋巴结活检+病理+免疫组化提示DLBCL复发,予BR方案化疗后再次达到完全缓解,但3个月后再次复发,完善DLBCL分子分型提示BN2样型,随后参考分子分型结果先后予伊布替尼联合R2、临床靶向新药试验,并在出现房颤后果断换用安全性更优的泽布替尼,疾病一度得到控制,但最终因疾病进展在CAR-T回输后4年余去世。

治疗体会

对于复发难治性DLBCL,CAR-T细胞疗法可能是一种实现深度且持久缓解的手段。但即使CAR-T治疗成功,部分患者仍可能复发,复发后可根据分子分型指导下的靶向治疗作为后续选择。该案例展现了针对难治性淋巴瘤的现代治疗策略:从化疗到免疫细胞治疗,再到精准靶向治疗的综合运用。



2021.12.30-2023.04于泽布替尼(z)联合R2为主的方案治疗
用药期间患者耐受性好,未出现房颤。原发病逐渐控制
经泽布替尼联合R2为主的方案治疗后,患者病灶减小

指导专家点评

淋巴瘤治疗步入精准免疫靶向新时代



翟志敏 教授

本次分享的案例是一例高危复发难治性DLBCL(non-GCB型)患者,病灶以结肠累及为主。患者在接受了20次以上的多线化疗后仍出现复发进展,体能状态极差,

传统治疗陷入困境。

面对挑战,研究团队首先借助CAR-T细胞疗法这一尖端技术,以小剂量CD19 CAR-T细胞使患者再次达到完全缓解,且获得了15个月的无进展生存期,证明了免疫治疗的巨大潜力。当CAR-T细胞治疗后再次复发时,研究团队基于二代测序结果和复发特点(如Ki-67指数下降、淋巴结复发),转向精准的靶向治疗。团队先后尝试

了BR方案、伊布替尼联合R2,并在出现房颤副作用后果断换用安全性更优的泽布替尼,最终实现了长期疾病控制。

本病例表明对于复发难治性DLBCL,治疗已进入“chemo-free”的精准免疫靶向新时代。通过结合前沿技术、精准分型和个体化策略,能为即使是最难治的患者带来生存希望。同时医患双方的坚持与信任,也是创造生命奇迹的基石。

专家点评

提高初始治疗成功率 改善患者预后



左学兰 教授

该病例汇报的要点清晰,病例撰写完整,后续治疗严谨,整体是一个治疗结果较为理想的案例。基于精准评估,吴凡教授团队采用CAR-T细胞疗

法,患者成功获得15个月的无进展生存期,治疗效果显著。然而,后续免疫化疗BR方案未能达到预期疗效,后启用伊布替尼治疗。但在治疗中,患者遭遇心血管事件,尤其是房颤发作,导致治疗药物不得不间断使用。此后,患者参与四抗临床试验,病情仍未得到有效控制且持续进展。再次进行病理检查后,结果显示为BTK敏感型,据此,团队选用

泽布替尼治疗方案,病情在一段时间内得以缓解,证明该治疗方案的有效性。

实际上,DLBCL患者在初次治疗后,约半数可达完全缓解。但该病例多线反复治疗且初始高危,说明初始治疗仍不规范。这也提醒临床医生,对于此类高危患者,初始治疗方案的制定需注重规范化,充分考量潜在风险因素,以提高初始治疗的成功率,改善患者预后。

文献复习

探索创新疗法 改写治疗格局

目前,DLBCL仍有30%~50%患者因耐药等原因反应差或在缓解后复发。近年来,免疫检查点抑制、CAR-T细胞、单克隆抗体及抗体-药物耦联物的出现改变了DLBCL治疗格局。

吴凡教授分享的病例展示了在多线化疗失败后,针对难治性淋巴瘤的治疗策略。根据《弥漫性大B细胞淋巴瘤诊疗指南(2022版)》,最佳挽救性方案尚未明确,推荐参加临床研究。可以应用R-ICE、R-DHAP、

R-GDP、R-MINE、BR或R-Gemox等方案,化疗敏感且符合移植标准的患者可以应进行自体造血干细胞移植巩固。60-80岁的患者可采用来那度胺维持治疗。此外,对于有条件的复发难治患者亦可以考虑CD19-CAR-T细胞治疗或异基因造血干细胞移植。对于特定患者考虑联合维布妥昔单抗、BTK抑制剂、来那度胺、维奈托克等新药。

根据2025年最新综述,CD19凭其分布特点成为

CAR-T治疗最重要的靶标。研究显示,大多数患者在抗CD19细胞治疗后可在长时间内获得持续的缓解,但仍有10%~20%患者反应差,同时也存在治疗后CD19阴性复发,这促使研究者们寻求新的靶点,同时新的联合治疗方案也在探索中。期待能有更多疗法诞生,为DLBCL患者打开生存希望之门。

百济神州

BeOne
本栏目由百济公益支持