

(上接第20版)

病例交流：推动淋巴瘤多学科协作

本次会议就目前国内外的淋巴瘤诊治最新进展、热点问题、生物免疫治疗、细胞治疗进行了热烈的讨论和交流，同时积极推进淋巴瘤规范化治疗。在所有讲座中，气氛最热烈，与会代表参与度最高的是淋巴瘤多学科讨论(MDT)。

国内4家知名淋巴瘤中心分享了他们的疑难病例(北京协和医院血液科，中国医学科学院肿瘤医院淋巴瘤内科，北京大学肿瘤医院淋巴瘤内科，以及苏州大学附属第一医院血液内科)。



张薇教授

↓ 中国医学科学院肿瘤医院淋巴瘤内科秦燕副主任医师则把目光聚焦在CD20⁺经典霍奇金淋巴瘤的诊治上。通过4个病例，结合文献分析了此类淋巴瘤的发病机制、治疗以及预后。虽然结论有待商榷，但是只有这样不断的发现问题，然后学习，才能不断进步。

↑ 北京协和医院血液科张薇教授带来了两例B细胞淋巴瘤病例，第1例患者表现为持续性发热及多发肿大，活检的病理见到淋巴瘤细胞，但是无法明确分型，给予常规的化疗后疗效也很不满意，结合临床表现，血液中出现单克隆球蛋白，再次取病理后诊断为B细胞淋巴瘤伴浆细胞及浆母细胞分化，随后调整治疗方案后病情缓解。第2例患者在多发性骨破坏的同时还有颅神经损伤的表现，诊断也是颇多周折，最终为浆母细胞型浆细胞瘤。调整治疗方案后病情得到控制。此2例患者的病理诊断均不常见，常规治疗方案治疗也常不敏感，对病理科医生和临床医生都是很大的考验。



秦燕 副主任医师



邓丽娟 医师

↘ 北京大学肿瘤医院淋巴瘤科邓丽娟医生讨论的是2例治疗失败的霍奇金淋巴瘤病例。第1例患者发病时误诊为间变大细胞淋巴瘤，因治疗期间疾病多次反复，在疾病变化时再次取活检，最终确诊为霍奇金淋巴瘤。但遗憾的是这是一例耐药淋巴瘤，方案调整并没有让患者最终受益。第2例患者诊断后，治疗耐受性很差，导致治疗无法按照计划进行。后期合并嗜血细胞综合征，这在霍奇金淋巴瘤极为罕见，给予相应治疗也未能达到效果。这提醒医生，要警惕患者病情的细微变化，跳出既定思维模式，及时发现问题，才能更好的解决问题。北京大学肿瘤医院时云飞从病理学角度解读了这2例病例中诊断的难点和疑点。



陈晓晨 医师

← 苏州大学附属第一医院血液内科陈晓晨医生和李彩霞教授带来的是一例临床上很少见的病例：肝脾γδT细胞淋巴瘤。通过脾脏切除确认病理，给予强化治疗方案治疗，患者的病情得到控制。未来希望给予异基因造血干细胞移植治疗。这一类淋巴瘤发生率很低，也没有标准的治疗方案，可以做各种有益的尝试，高剂量诱导化疗联合异基因造血干细胞移植或许是最佳的选择。

点评

深入的病例讨论让现场代表受益良多。正确的病理诊断，患者病情变化时能够及时发现，必要时再次活检在淋巴瘤治疗中非常重要。只有这样，才能及时调整治疗计划，才有可能使患者获得合适的治疗。医生要永远感谢患者，从患者身上学习，比从书本上获取的知识更多。

(整理 平凌燕)

美国观点

CART 细胞治疗在淋巴瘤中的应用现状

美国南加州大学免疫学家、遗传学家陈思毅教授就嵌合抗原受体基因工程修饰T细胞(CART)技术、免疫抑制剂PD1/PDL1的研发及应用做了精彩阐述。陈教授在转化医学研究——免疫细胞治

疗癌症领域取得诸多科研成果，发现了信号传导的负调控因子，如SOCS1和A20在树突状细胞抗原递呈过程中的重要作用，并发明了抑制这些负调控因子来治疗肿瘤和慢性传染病的新技术。



陈思毅教授

第一、二代 CART 细胞治疗技术原理

CART 细胞治疗技术是把来自于肿瘤患者体内的外周血T细胞分离出来，利用分子生物学手段加载一个嵌合抗原受体(CAR)，赋予T细胞识别肿瘤细胞和杀伤肿瘤细胞的功能，再把改造过的T细胞回输给患者，从而达到控制甚至清除肿瘤的一种免疫治疗技术。

CAR 是一个由来自不同蛋白的不同功能区融合而成的人工受体。CAR 包括一段表达在胞外的识别肿瘤的抗原识别区，跨膜区，以及胞内激活T细胞增殖，释放细胞因子和细胞杀伤活性的区域。CAR 的肿瘤抗原识别区来自于单克隆抗体重链可变区和轻链可变区，中间通过一小段短肽连在一起。这个单链的人工融合蛋白依然

很好的保持了原来单抗的抗原识别特异性，这个片段就叫单链抗体(scFv)。把这个单链抗体融合到CD8a的跨膜区，以及CD3ζ链膜内T细胞激活区后，就做成了一个嵌合抗原受体，也就是第一代CAR。这个CAR加载到T细胞后，T细胞能特异性识别抗原，也能刺激T细胞在体外增殖。但在动物体内，这种CART的激活及抗肿瘤效果都不理想。

在此基础上，研究者又把来自于共刺激分子CD28或4-1BB的共刺激信号区融合进来，做成第二代CAR。第二代CART在体内的活化，增殖，肿瘤杀伤力，以及持续性方面都得到显著提高。目前，大多数用于临床肿瘤治疗的CART都是第二代。

免疫检查点抑制剂抗肿瘤原理

PD1是细胞膜表面受体蛋白，属于CD28/CTLA-4蛋白家族成员。PD1表达在T细胞，B细胞和巨噬细胞的细胞表面。PD-L1和PD-L2是PD1的配体，表达在肿瘤细胞，肿瘤组织中的免疫细胞和基质细胞。PD-L1也是一个跨膜蛋白，属于B7家族成员。PD-L1结合到PD1后能抑制T细胞增殖，IL-2产生和T细胞的细胞杀伤活性。

在生理情况下，PD1通过防止T细胞激活，减少自身免疫，保持自身免疫耐受性。肿瘤中的PD-L1表达常常增加，肿瘤能通过PD-L1/PD1途径抑制T细胞的肿瘤杀伤活性，从而逃避机体的免疫监视，阻断PD-L1和PD1的结合，理论上就可以消除PD1信号对T细胞的抑制，激活T细胞的免疫反应，起到抗肿瘤的效果。

(整理 于星云)