

2例弥漫性大B细胞淋巴瘤 CAR-T治疗后 继发第二肿瘤病例报告

吕秋霞 王娜 黄丽芳 肖毅 张义成 曹阳*

华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,湖北武汉 430030

关键词 弥漫性大B细胞淋巴瘤; 嵌合抗原受体T细胞免疫疗法; 继发第二肿瘤

中图分类号 R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20230319

近年来,随着诊治水平的提高及癌症患者生存时间的延长,有关患多个原发恶性肿瘤(multiple primary malignant neoplasms, MPMNs)或继发第二肿瘤(secondary malignant neoplasm, SMN)的报道越来越多。嵌合抗原受体T细胞免疫疗法(chimeric antigen receptor T-cell immunotherapy, CAR-T)是近年来迅速发展的肿瘤细胞免疫治疗方法,其通过基因工程技术在体外改造T细胞,加入识别肿瘤的结合区,同时加入T细胞激活所需的信号区(CD28、CD137等),使T细胞以非主要组织相容性复合物(major histocompatibility complex, MHC)方式与相应的肿瘤结合识别后活化而发挥抗肿瘤效应。已有临床试验数据显示,经CD19 CAR-T治疗的复发/难治急性B淋巴细胞白血病(relapsed/refractory B cell acute lymphoblastic leukemia, R/R B-ALL)和复发/难治性B细胞非霍奇金淋巴瘤(relapsed/refractory B cell non-Hodgkin's lymphoma, R/R B-NHL)的完全缓解率分别为70%~90%^[1,2]和40%~58%^[3,4],但目前依然有不可忽视的问题存在。本文报道2例弥漫性大B细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)接受CAR-T治疗后继发SMN,并文献复习。

病例资料

病例1 患者女,57岁,因“腹部胀痛伴恶心呕吐、体重减轻1个月余”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科,2013年1月行腹部增强CT示:巨脾及脾脏占位,考虑脾脏淋巴瘤,右肾下极占位,右肾门及脾门占位性病灶,CT引导下右肾占位穿刺活检术,病理结果示:倾向于B细胞淋巴瘤;免疫组化:CKpan(-),CD20、CD79a(+),CD34、CD43部分(+),CyclinD-1(-),CD5、CD23、Bcl-2(-)。诊断:DLBCL IV期。于2013年1月4月

行CHOP(环磷酰胺750 mg/m² d1、长春新碱1.4 mg/m² d1、多柔比星40 mg/m² d1、泼尼松100 mg d1~5)方案化疗4次。2013年4月24日复查腹部彩超示疾病进展(脾内可见多个无回声区,其中较大一个范围36mm×20mm),5月行脾切除术,病理结果示脾脏DLBCL,6月-8月行R-CHOP(利妥昔单抗375 mg/m² d0、环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、泼尼松)方案化疗4次,9月16日行PET/CT检查评估完全缓解(complete response, CR),9月-10月继续行R-CHOP方案化疗2次后结束治疗。2015年12月7日患者因口腔肿物,吞咽困难,行扁桃体切除术,病理活检示DLBCL,考虑复发。2015年12月19日及2016年1月行R-DHAP(利妥昔单抗、顺铂100 mg/m² d1、阿糖胞苷2000 mg/m² d1~2、地塞米松40 mg/d d1~4)方案化疗2次并采集自体造血干细胞。2016年4月26日行自体造血干细胞移植,12月复查PET/CT提示疾病再次复发。2017年2月患者入组我院CAR-T临床试验(试验号:CHiCTR-OPN-16008526),3月26日开始行FC方案预处理(氟达拉滨25 mg/m² d-4~d-2、环磷酰胺300 mg/m² d-4~d-2),3月30日开始分次输注CD22 CAR-T细胞(4×10⁶/kg),CD19 CAR-T细胞(2×10⁶/kg)。患者CAR-T治疗后规律随访,2017年8月、2019年4月行PET/CT复查评估均示CR。2020年6月患者因“发现舌部溃疡近2个月”入院,行磁共振示:右侧舌边缘见大小约14 mm×10 mm小片状长T2信号。6月30日局麻下行右舌溃疡切取活检术,病理活检示鳞状细胞癌。7月7日行全麻下右侧舌颌颈联合根治术+左侧股前肌皮瓣转移修复术,病理结果示中-低分化鳞状细胞癌侵及骨骼肌。患者术后规律复查,2021年3月30日患者复查PET/CT未发现高代谢病灶,估为CR。

病例2 患者男,61岁,2017年10月因“腹部

*通信作者:曹阳,E-mail:caoyangemma@163.com,湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

隐痛”在当地医院行消化胃镜并活检,病理符合 DLBCL,免疫标记:CD20 +, CD79a +, Mum1 +, bcl-2 +, PAX-5 +, CD21 +, C-myc (+, 30%), CD23 +/-, CEA -, Syn -, CK -, CK20 -, HMB-45 -, Vim +, CD3 -, CD10 -, CyclinD1 -, Ki-67 +70%。荧光原位杂交实验:BCL-2、C-myc 基因均无异常突变。完善 PET/CT 及骨髓评估后诊断为 DLBCL IV 期,2017 年 11 月行 COP(环磷酰胺 750 mg/m² d1、长春新碱 1.4 mg/m² d1、泼尼松 100 mg d1 ~ 5) 方案化疗,2017 年 12 月-2018 年 4 月行 R-CHOP 方案化疗 7 次,复查 PET/CT 评估疗效 CR。2018 年 11 月患者自觉排尿不适,复查 PET/CT 考虑疾病复发。2018 年 11 月-2019 年 2 月予以 GEMOX(吉西他滨 1000mg/m² d1,8、奥沙利铂 100 mg/m² d1) 方案化疗 2 次、GDP(吉西他滨 1 000 mg/m² d1、地塞米松 40 mg/m² d1 ~ 4、顺铂 40 mg/m² d1) 方案化疗 2 次。2019 年 2 月 25 日患者入组华中科技大学同济医学院附属同济医院血液内科的自体造血干细胞移植后序贯 CAR-T 治疗的临床试验(试验号:ChiCTR-OPN-16009847),复查 PET/CT 示疾病进展。骨髓及脑脊液流式细胞术均未见异常 B 淋巴细胞。2019 年 4 月 20 日行 BEAM 方案(卡莫斯汀 300 mg/m² d-6、依托泊苷 200 mg/m² d-5 ~ d-2、阿糖胞苷 400 mg/m² d-5 ~ d-2、马法兰 140 mg/m² d-1) 预处理,4 月 27、28 日回输自体干细胞,5 月 4 日起分次回输 CD22 CAR-T 细胞(6 × 10⁶/kg),CD19 CAR-T 细胞(6 × 10⁶/kg)。治疗后评估疗效为 CR。2020 年 7 月患者常规复查时发现白细胞增高,行骨髓穿刺示急性髓系白血病(M5 不除外),患者拒绝治疗并出院,未能进一步观察。

讨论

继发 SMN,是指同一器官、成对器官组织、同一系统不同部位及不同系统的器官组织中同时或先后发生 2 个或 2 个以上各自独立的原发肿瘤。根据与第一肿瘤发生间隔时间可分为同时性(发生时间 < 6 个月)和异时性(发生时间 > 6 个月)。各肿瘤之间必须独立存在,均为恶性,且都有各自独特的病理形态学特征,排除相互转移的可能^[5]。有文献表明,恶性淋巴瘤并发的第二肿瘤多以白血病、骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)和实体瘤常见,实体瘤中又以乳腺癌、消化道肿瘤最为多见^[6]。据文献统计,继发 SMN 国内发病率为 0.4% ~ 2.4%,国外发病率为 11% - 21%^[7,8]。国内外发

病率差异较大,可能主要与肿瘤的诊断和治疗水平的不同有关。

目前关于继发 SMN 的发生普遍认为有以下因素:年龄、放化疗、免疫紊乱及异常癌基因、临床分期、遗传因素、宿主易感性等。放化疗是继发 SMN 危险因素中最为主要的原因之一。化疗药物可增加继发 SMN 的发生机率,尤其是烷化剂、蒽环类药物^[9]。恶性肿瘤患者常存在免疫异常,多次放化疗等治疗进一步损害免疫系统,促使肿瘤的易感性增加^[10]。环磷酰胺、阿霉素均为 NHL 化疗方案 CHOP 中的关键组成药物,对多次化疗患者合并继发 SMN 有可能存在相关性。年龄是淋巴瘤患者继发 SMN 的危险因素之一。初治 > 45 岁的患者发生各种继发肿瘤的风险更高^[9]。此外,不少淋巴瘤患者可以检测到染色体易位与重排、癌基因的过度表达和抑癌基因的受抑,这些因素均可能引发肿瘤增殖^[11]。恶性淋巴瘤的 Ann Arbor 分期与继发肿瘤的潜伏时间相关,是继发 SMN 患者的独立预后因素,分期较晚的继发肿瘤潜伏时间和生存时间均较短^[9]。本报道中 2 例患者初治年龄均 > 45 岁,确诊 NHL 时均为临床分期 III 期及以上,先后多次进行了 CHOP 及 R-CHOP 方案化疗,以上均可能为继发 SMN 的高危因素。

近年来,CAR-T 细胞疗法为复发/难治 B 细胞恶性肿瘤提供了治疗机会,约 40% ~ 50% R/R B-NHL 患者达到完全缓解^[3,4],43% ~ 55% 患者在治疗后出现复发^[12,13]。而 CAR-T 治疗后继发 SMN 目前罕有报道, Kim 等^[14]团队应用 CD19 CAR-T 治疗 NHL 的 5 年随访文章中,报道了 CAR-T 治疗后 6 例患者出现继发 SMN,本报道中 2 例患者亦进行了 CAR-T 治疗。CAR-T 治疗与继发 SMN 发生的相关性尚不明确,有研究表明免疫抑制状态也是继发 SMN 发生的一个关键的潜在机制^[15,16,17],因而 CAR-T 治疗后继发 SMN 的机制可能有以下几个方面:①正常 B 细胞失能。目前用的 CAR 的靶标主要是肿瘤相关非肿瘤特异性抗原,如目前在血液肿瘤上运用最多的 CD19 和 CD22 这两个靶标,抗原(TAA)因其同时存在发生癌变的 B 细胞和成熟 B 细胞上,导致针对 CD19/CD22 抗原的 CAR-T 细胞,在识别杀伤肿瘤的时候,还可以攻击正常的 B 细胞,导致正常 B 细胞的功能缺失,因而 CAR-T 治疗后患者存在体液免疫异常。②免疫抑制性的肿瘤微环境。肿瘤微环境也是影响 CAR-T 治疗疗效的因素之一,已知肿瘤免疫微环境可以通过直接上调许

多抑制信号抑制 T 细胞发挥功能,或者通过募集其他免疫抑制性细胞,阻止 CAR-T 细胞浸润到相应的肿瘤发生位点启动活化效应,如肿瘤免疫微环境高表达 TGF- β 可以抑制 CAR-T 细胞 IFN- γ 的表达,并且可以诱导调节性 T 细胞的大量分化,进而抑制细胞毒性 T 淋巴细胞的功能^[18, 19],另外肿瘤免疫微环境中存在免疫检查点表达上调使 T 细胞无法发挥正常的功能而耗竭,导致肿瘤免疫监视的异常。③ CAR-T 治疗后患者由于体液免疫及细胞免疫的异常,容易继发感染,而局部炎症的反复刺激亦可增加继发 SMN 的发生。

CAR-T 治疗极大的改善了 R/R NHL 患者的预后,但其远期不良反应及其与继发 SMN 发生的相关性仍待进一步的探索。在恶性肿瘤诊断及治疗过程中临床医师不仅需评估患者病情、疗效,也要注意鉴别是否合并其他原发恶性肿瘤,应做好定期复查和随访,同时治疗上提高放化疗的精准化、个体化,以减低继发 SMN 的发生,提高患者生活质量、延长患者生存时间。

参 考 文 献

- 1 Kochenderfer JN, Dudley ME, Kassim SH, et al. Chemotherapy-refractory diffuse large B-cell lymphoma and indolent B-cell malignancies can be effectively treated with autologous T cells expressing an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(6): 540-549.
- 2 Kenderian SS, Porter DL, Gill S. Chimeric antigen receptor T cells and hematopoietic cell transplantation: How Not to Put the CART Before the Horse[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(2): 235-246.
- 3 Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26): 2531-2544.
- 4 Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(1): 45-56.
- 5 Chinen Y, Tanba K, Takagi R, et al. Second primary malignancy after rituximab - containing immunochemotherapy for diffuse large B cell

- lymphoma [J]. *Leuk Lymphoma*, 2020, 61(14): 3378-3386.
- 6 Gale RP, Bennett JM, Hoffman FO. Therapy-related AML: a slip of the lip can sink a ship [J]. *Leuk Res*, 2014, 38(3): 418-420.
- 7 Babacan NA, Aksoy S, Cetin B, et al. Multiple primary malignant neoplasms: multi-center results from Turkey [J]. *J BUON*, 2012, 17(4): 770-775.
- 8 Liu Z, Liu C, Guo W, et al. Clinical analysis of 152 cases of multiple primary malignant tumors in 15,398 patients with malignant tumors [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0125754.
- 9 徐原林, 王华庆, 钱正子, 等. 非霍奇金淋巴瘤继发第二肿瘤 54 例临床分析 [J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 39(19): 1426-1433.
- 10 Hemminki K, Jiang Y, Steineck G. Skin cancer and non-Hodgkin's lymphoma as second malignancies. markers of impaired immune function? [J]. *Eur J Cancer*, 2003, 39(2): 223-229.
- 11 许琳蔚, 邢学仰, 陶红芳, 等. 弥漫大 B 细胞淋巴瘤继发急性髓系白血病 1 例并文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(5): 438-440.
- 12 Maude SL, Frey N, Shaw PA, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(16): 1507-1517.
- 13 Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *Lancet*, 2015, 385(9967): 517-528.
- 14 Kim MC, Cui C, Shin KR, et al. Five-Year Outcomes for Refractory B-Cell Lymphomas with CAR T-Cell Therapy [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(7): 671-673.
- 15 Chattopadhyay S, Sud A, Zheng G, et al. Second primary cancers in non-Hodgkin lymphoma: Bidirectional analyses suggesting role for immune dysfunction [J]. *Int J Cancer*, 2018, 143(10): 2449-2457.
- 16 Zheng G, Sundquist K, Sundquist J, et al. Rate differences between first and second primary cancers may outline immune dysfunction as a key risk factor [J]. *Cancer Med*, 2020, 9(21): 8258-8265.
- 17 傅华, 甘欣锦. 恶性淋巴瘤合并第二肿瘤 5 例病例报告及文献复习 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5): 429-432.
- 18 Joyce JA, Fearon DT. T cell exclusion, immune privilege and the tumor microenvironment [J]. *Science*, 2015, 348(6230): 74-80.
- 19 Morgan MA, Schambach A. Engineering CAR-T cells for improved function against solid tumors [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2493.

(2022-02-15 收稿 2023-02-22 修回)