

## 专家论坛

## 复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的二线治疗:自体造血干细胞移植或嵌合抗原受体 T 细胞治疗?

李柠汶 曹阳 张义成

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

**摘要** 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(DLBCL)是最常见的侵袭性淋巴瘤亚型。一线规范的治疗后,60%的患者可以实现治愈,但是仍有40%的患者复发或者难治,预后不佳。挽救性化疗联合自体造血干细胞移植(ASCT)是化疗敏感患者的标准二线治疗方案。然而,伴随着新的治疗方式,如嵌合抗原受体 T 细胞疗法、双特异性抗体、靶向药物等的出现,标准二线治疗方案受到一定的挑战,尤其对于挽救性化疗不够敏感的患者。本文对目前复发难治 DLBCL 的二线治疗的安全性和疗效及适应证进行综述,以探讨复发难治 DLBCL 的最佳治疗选择。

**关键词** 自体造血干细胞移植;嵌合抗原受体 T 细胞疗法;弥漫性大 B 细胞淋巴瘤

**中图分类号** R733.4 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240201

**Second-line treatment of relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma: autologous stem cell transplantation or chimeric antigen receptor T-cell?** LI Ning-wen, CAO Yang, ZHANG Yi-cheng. Department of Hematology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: ZHANG Yi-cheng, E-mail: yczhang@tjh.tjmu.edu.cn

**Abstract** Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common aggressive subtype of lymphoma. After first-line standard immunochemotherapy, 60% of patients can be cured, but there are still 40% of patients with relapse or refractory (R/R), and the prognosis is often poor. Salvage chemotherapy combined with autologous stem cell transplantation is the standard second-line strategy for chemotherapy-sensitive patients. However, with the emergence of new therapeutic modalities, such as CAR-T cell therapy, bispecific antibodies, targeted drugs, standard second-line treatment options have been challenged, especially for patients who are not sensitive to salvage chemotherapy. This article will review the safety, efficacy and indications of current second-line therapies for R/R DLBCL, so as to explore the best treatment options for R/R DLBCL.

**Key words** Autologous hematopoietic stem cell transplantation; Chimeric antigen receptor T cell therapy; Diffuse large B-cell lymphoma

弥漫大 B 细胞淋巴瘤(diffuse large B cell lymphoma, DLBCL)是最常见的高度异质性的侵袭性淋巴瘤亚型,虽然多数 DLBCL 患者可以通过免疫化疗达到完全缓解,但仍有近 40% 的患者在初次治疗后出现复发或难治<sup>[1,2]</sup>,虽然部分患者可以通过二线治疗再次获得缓解,但大多数复发或难治患者由于原发疾病持续存在或进展死亡。其中大约 10% ~ 15% 的患者属于原发性难治性疾病,表现为不完全缓解或初始治疗后 3 ~ 6 个月内复发,中位总生存期不到 6 个月,而晚期复发的患者尤其是超过 2 年复发的患者预后相对较好<sup>[2]</sup>。SCHOLAR-1 研究显示难治性 DLBCL 患者接受挽救治疗的 2 年总生存(overall survival, OS)率仅为 20%<sup>[3]</sup>,证实了患者的治疗线数越多,预后越差。因此,复发难治 DLBCL

患者如何选择二线治疗显得尤为重要。

一、自体造血干细胞移植是复发难治 DLBCL 的标准治疗

高剂量化疗联合自体造血干细胞移植(high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation, HDC-ASCT)是复发难治 DLBCL 的标准治疗策略<sup>[2]</sup>。然而,能够进行 ASCT 的前提条件是淋巴瘤对化疗具有足够的敏感性,化疗不敏感的 DLBCL 继续进行 ASCT 被证明是无效的治疗<sup>[4]</sup>。1995 年 PARMA 研究首次证实使用 2 个周期的挽救化疗后敏感的淋巴瘤患者采用 HDC-ASCT 方案,与 6 个周期 DHAP(地塞米松 + 高剂量阿糖胞苷 + 顺铂)化疗方案相比可改善无事件生存(event free survival, EFS)率(46% vs. 12%)和 OS 率(53% vs. 32%)<sup>[5]</sup>。

利妥昔单抗(Rituximab, R)可改善 DLBCL 患者的化疗反应和预后,但是 ASCT 作为化疗敏感的复发难治 DLBCL 的标准治疗策略至今仍然沿用<sup>[2]</sup>。然而 ASCT 存在一定的治疗局限性,综合考虑治疗强度、年龄和合并症,只有不到一半的复发难治 DLBCL 患者适合进行 ASCT,因此 ASCT 在复发难治 DLBCL 患者中的应用还存在一定困难<sup>[6]</sup>。

此外,几项研究试图通过优化挽救或预处理方案来改善移植结局。在 III 期 CORAL 研究中,与 R-DHAP 相比,R-ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)挽救治疗方案的缓解率相似(62.8% vs. 63.5%),并且 3 年时 EFS 率(26% vs. 35%)或 OS 率(47% vs. 51%)也无显著差异<sup>[7]</sup>。该试验还包括 2 次随机,在使用 BEAM(卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和马法兰)预处理后进行 ASCT,然后随机至利妥昔单抗或安慰剂组进行维持治疗,最后发现临床结局无明显差异<sup>[7]</sup>。鉴于该数据,不建议在 ASCT 后进行利妥昔单抗维持治疗。NCIC-CTG LY 研究中也观察到相似的结果,挽救治疗方案 R-GDP(吉西他滨、地塞米松、顺铂)与 R-DHAP 相比,缓解率相似(45.2% vs. 44%),EFS 率和 OS 率也无差异,但 R-GDP 毒性更低<sup>[8]</sup>。

这些研究还强调了挽救治疗下影响缓解率最关键的预后因素。在 CORAL 研究中,诊断后 12 个月内复发、复发时年龄调整的国际预后指数(age-adjusted international prognostic index, aa-IPI) > 1 和既往利妥昔单抗治疗的患者与预后较差相关,而晚期复发的患者对化疗相对敏感<sup>[7]</sup>。因此,在利妥昔单抗治疗时代,ASCT 获益可能越来越少,特别是对于难治性或早期复发的患者,而这类患者占复发难治 DLBCL 的绝大多数(75%)<sup>[2]</sup>。ASCT 的最大限制是依赖于细胞毒性化疗。因此对于复发难治的挽救化疗敏感适合移植的患者,尤其是晚期复发的患者,ASCT 是经济合适的治疗选择。

复发难治的患者可能存在多重的耐药机制包括生物、免疫和宿主因素<sup>[2, 9]</sup>。一些新型的治疗方案包括细胞免疫治疗、单克隆抗体和双特异性抗体等被证明了在不适合移植的患者中具有克服化疗耐药的能力<sup>[10-14]</sup>,因此,探索这些方法特别是在高危人群中是否可以改善预后是合乎逻辑的。

## 二、嵌合抗原受体 T 细胞治疗作为二线治疗

嵌合抗原受体 T 细胞(chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)治疗的出现极大革新了复发难治 DLBCL 的治疗。CAR-T 细胞免疫治疗是通过基因

工程技术将患者的自体 T 细胞激活,使其能够识别肿瘤细胞的特异性靶点并破坏特定的癌细胞,再经基因修饰后的 T 细胞输送回患者体内,识别体内肿瘤细胞,达到高效杀灭和治疗肿瘤的目的<sup>[15, 16]</sup>。最先被 FDA 批准的产品包括 axicabtagene ciloleucel (axi-cel)、tisagenlecleucel (tisa-cel) 和 lisocabtagene maraleucel (liso-cel),它们都是靶向 CD19 的 CAR-T 治疗产品<sup>[17]</sup>。这些 CAR-T 产品在产品的设计包括共刺激结构域、病毒转染、T 细胞选择需求和冷冻保存能力上存在一定差异<sup>[2, 17-20]</sup>。靶向 CD19 的 CAR-T 治疗产品在单臂的 II 期临床研究(ZUMA-1<sup>[21-24]</sup>、JULIET<sup>[6, 11]</sup>、TRANSFORM<sup>[25, 26]</sup>)中被用于至少经历二线治疗失败后的 DLBCL 患者。研究中 52% ~ 83% 的患者获得治疗反应(overall response rate, ORR),而 39% ~ 58% 的患者达到完全缓解(complete remission, CR),近三分之一的患者获得持久的反应,其中 ZUMA-1 研究 30 例, JULIET 研究 39 例, TRANSFORM 研究 21 例<sup>[6, 11, 21-26]</sup>。因此,食品和药品管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准它们用于至少经历二线治疗失败后的复发难治 DLBCL 患者。随后真实世界的应用,也进一步证实了这些 CAR-T 的疗效<sup>[27]</sup>。然而目前还没有头对头的研究来比较这几款 CAR-T 产品之间的疗效差异<sup>[2]</sup>。

CAR-T 细胞疗法为多线治疗后复发的 DLBCL 患者提供了一种新的治疗选择,部分患者可能实现持久的缓解,甚至可能治愈。ZUMA-1 研究 5 年的随访结果显示 42.6% 复发难治患者实现了 5 年的长期生存<sup>[21]</sup>。然而, CAR-T 细胞治疗也带来了新的挑战。首先, CAR-T 细胞治疗是一个涉及多部门合作和多环节的过程,需要主治医师、护理人员 and CAR-T 细胞制备公司的精心协调。患者必须接受淋巴细胞分离采集,再等待 2 ~ 3 周左右的产品制备,以及清淋预处理(最常用的是环磷酰胺和氟达拉滨)和 CAR-T 细胞输注<sup>[15, 28]</sup>。有症状或疾病进展迅速的患者在等待 CAR-T 制备期间需要接受桥接治疗来控制疾病<sup>[29, 30]</sup>,但 CAR-T 治疗前需要桥接治疗的患者通常预后较差<sup>[2, 30, 31]</sup>。CAR-T 细胞疗法有特殊的毒性,包括细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome, CRS)和免疫效应细胞相关的神经毒性综合征(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)。CRS 是 CAR-T 细胞输注后在体内扩增引起的超生理细胞因子释放,可能导致发热、低血压和多器官功能衰竭等一系列风险的综

合征<sup>[32~38]</sup>。糖皮质激素及白介素-6抑制剂托珠单抗可以缓解 CRS,通常在出现 2 级或更高级别的症状时使用<sup>[33~35,39,40]</sup>。ICANS 是免疫细胞治疗独特的毒性反应,主要表现为谵妄、脑病、失语和偶尔发作的癫痫在内的一系列症状<sup>[37,39~42]</sup>。ICANS 的治疗主要是支持性的,大多数情况下症状是一过性的<sup>[17,37,42]</sup>。由于患者群体和使用的分级标准的差异,各个 CAR-T 产品的毒性可能有所不同。此外,CAR-T 细胞治疗的毒性还包括感染、低免疫球蛋白血症和持久的血细胞减少等<sup>[35,37,43]</sup>,甚至还可能使过去长期潜伏的 HHV-6 病毒激活,导致严重的病毒性脑炎等并发症<sup>[44]</sup>。目前尚未规定在输注前对细胞治疗产品进行潜在病毒的筛查,也期待未来对于 CAR-T 治疗各个环节建立规范监测体系<sup>[44]</sup>。

目前有 3 项随机的 III 期临床研究即 ZUMA-7 (axi-cel, NCT03391466)<sup>[10]</sup>, Belinda (tisa-cel, NCT03570892)<sup>[45]</sup>, and Transform (liso-cel, NCT03575351)<sup>[25]</sup>评估了 CAR-T 作为二线治疗是否优于标准治疗(ASCT)。3 项研究纳入对象均是一线治疗难治或完成治疗后 12 个月内复发的成人 DLBCL 患者。值得注意的是目前的 3 个研究仅限于适合移植患者(尽管 2 项研究没有年龄上限,而 Transform 研究规定年龄不超过 75 岁)。ZUMA-7 和 Transform 研究达到了改善 EFS 的主要终点(ZUMA-7 中 CAR-T 治疗组和标准治疗组中位 EFS 分别为 8.3 个月和 2 个月,Transform 中 CAR-T 治疗组和标准治疗组中位 EFS 分别为 10.1 个月和 2.3 个月),但 Belinda 研究则显示 CAR-T 治疗和标准治疗策略之间的结果无显著差异(CAR-T 治疗组和标准治疗组中位 EFS 均为 3 个月)。此外,ZUMA-7 和 Transform 研究中 CAR-T 治疗组的中位无进展生存期(progress free survival,PFS)(ZUMA-7 为 14.7 个月,Transform 为 14.8 个月)相较于标准治疗组的中位 PFS 得到显著的延长(ZUMA-7 为 2.7 个月,Transform 为 5.7 个月),而在 BELINDA 研究中还未被报道<sup>[10,25,45]</sup>。这 3 项研究有许多相似之处,但研究设计的重要差异包括是否允许桥接治疗、EFS 的定义和治疗组交叉的可能性导致无法直接对比各项研究,见表 1。例如 ZUMA-7 不允许患者进行桥接化疗,排除了需要立即治疗的患者,而真实世界研究表明大约 50% 的患者接受了桥接治疗,因此这种排除更有利于筛选出生物学侵袭性较低的患者,而桥接治疗与 CAR-T 细胞治疗患者的不良结局相关<sup>[2,10,31]</sup>。Transform 研究中 63% 的患者使用了桥

接化疗,代表了一种更接近“真实世界”的情况<sup>[25]</sup>。Belinda 报道的桥接化疗使用率最高(83%),且 48% 超过一个周期,可能表明患者的侵袭性更强和/或化疗不敏感<sup>[2,45]</sup>。这 3 项研究之间的另一个主要差异是主要终点 EFS 的定义。所有研究均将疾病进展和死亡作为事件,以及指定时间点未达到 CR 或部分缓解(partial remission,PR)也作为事件纳入,但研究之间的该时间点不同,ZUMA-7 的最长时间为 150 d,而 Transform 仅为 9 周,Belinda 则为 12 周<sup>[2,10,25,45]</sup>。影响最大的是 Belinda 研究,交叉至 tisa-cel 组之前需要第二种挽救治疗方案,这项研究没有将交叉至 tisa-cel 之前需要第二种挽救治疗方案视为事件,但这种开始新的抗淋巴瘤治疗在 ZUMA-7 和 Transform 中被视为事件<sup>[10,25,45]</sup>,这就导致 3 项试验中 EFS 标准存在差异。因此,Belinda 研究中标准治疗组的患者有第二次对挽救治疗产生应答的机会,54% 的患者接受了 2 种挽救治疗方案,占 ASCT 患者的 31%。然而尽管有这种“允许”,Belinda 研究中接受 ASCT 的患者比例最低,为 32.5%<sup>[45]</sup>。因此,如果仅需要一种挽救治疗方案,则 Belinda 只有不到 25% 的患者接受 ASCT,而 ZUMA-7 为 36%,Transform 为 45.6%,这可能也反映出 Belinda 的患者更高危<sup>[10,25,45]</sup>。

在安全性方面,所有 3 项研究中 2 组均有近 90% 的患者出现  $\geq 3$  级毒性主要包括 CAR-T 细胞组的 CRS 和神经毒性,以及 ASCT 组中更常见的血细胞减少和感染<sup>[10,25,45]</sup>。所有研究中  $\geq 3$  级 CRS 的发生率均较低(1%~6%),而在 ZUMA-7 中 ICANS 更常见,21% 的患者出现  $\geq 3$  级毒性,而 Belinda 仅 2%,Transform 仅 4%(表 1)<sup>[10,25,45]</sup>。虽然仍需要对长期毒性进行额外随访,但 ZUMA-7 中 29% 的 axi-cel 治疗患者在治疗后 30 d 出现  $\geq 3$  级血细胞减少,相比之下,19% 的 ASCT 治疗患者出现 3 级血细胞减少<sup>[10]</sup>。标准治疗组比 CAR-T 细胞治疗组更常见的毒性是发热性中性粒细胞减少、贫血和恶心。3 项研究中的治疗相关致死性不良事件发生率没有差异。

尽管 3 项研究在研究设计和临床结果上存在分歧,但一致性结果是计划挽救性化疗和 ASCT 的高危患者移植率较低(32.5%~45.6%),并且几乎都不能持久缓解,临床结局不佳<sup>[10,25,45]</sup>。ZUMA-7 和 Transform 的结果证明一线难治或治疗完成 1 年内复发的合适 DLBCL 患者通过二线 CAR-T 细胞治疗能够有效延长 PFS 和 EFS<sup>[10,25]</sup>。而 Belinda 的阴性结果可能反映了 CAR-T 细胞治疗在延迟给药或疾

病控制不佳时的局限性<sup>[45]</sup>。Westin 等<sup>[46]</sup>对于 ZUMA-7 进行的中位随访时间为 47.2 个月的研究也表明 CAR-T 细胞治疗组的 4 年 OS 率较高 (CAR-T 细胞治疗组为 57.6%, 标准治疗组为 46.0%)。总体说来, CAR-T 治疗对于早期复发和原发难治 DLBCL 患者是较为理想的二线治疗选择。

此外, Li 等<sup>[47]</sup>报道 CAR-T 细胞疗法较 ASCT 治疗复发难治 B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (B cell non-Hodgkin lymphoma, B-NHL) 具有更高的有效性和安全性。该研究纳入了 56 例复发难治 B-NHL 患者, 其中 44 例为 DLBCL 患者。所有患者分为 2 组, 29 例患者进行 CAR-T 细胞治疗, 27 例同期接受 ASCT。结果显示, CAR-T 细胞组比 ASCT 组具有更高的 CR 率和 1 年 OS 率。在亚组分析国际预后指数 (international prognostic index, IPI) 为 3 的患者中, CAR-T 细胞组的 ORR 和 CR 率也明显高于 ASCT 组。在安全性方面, CAR-T 细胞组的非血液学严重不良反应发生率显著低于 ASCT 组。

尽管 CAR-T 细胞治疗存在特殊的毒性, 但一般具有良好的疗效和安全性, 一些既往认为不适合移植的患者也可以进行二线 CAR-T 细胞治疗<sup>[25]</sup>。既往的 ZUMA-7 和 Belinda 研究显示符合 CAR-T 治疗条件的患者人群比适合移植条件的人群稍大, 并且即使在老年和有轻微合并症的患者中也证明了可行性<sup>[2, 48, 49]</sup>。ZUMA-7 的亚组分析提示: 年龄 > 65 岁的患者接受 CAR-T 治疗的 EFS 和生活质量的改善方面也优于标准治疗<sup>[50]</sup>。PILOT 2 期研究评估了 liso-cel 作为二线疗法用于不适合移植的侵袭性 B 细胞淋巴瘤患者的安全性和疗效, 在 2023 年美国血液学年会上公布了最终结果, 表明其安全性和疗效与 2 期关键性研究相似, 支持 liso-cel 用于治疗无法接受 ASCT 的复发难治 DLBCL 患者<sup>[51]</sup>。但是应仔细考虑 CAR-T 细胞治疗毒性风险和其他治疗选择。

来自国际骨髓移植登记组的回顾性分析提示挽救化疗达到 PR 的患者, 对于其中既往 ≤ 2 线治疗的患者, CAR-T 与 ASCT 2 年治疗结局无统计学差异, 而 > 2 线患者 ASCT 2 年 OS 率更高 (63% vs. 44%,  $P = 0.04$ ), 即使是早期复发或难治的 PR 患者, ASCT 的治疗结局也优于 CAR-T 治疗<sup>[52]</sup>。同时二线挽救治疗进行 ASCT, 复发后再选择 CAR-T 治疗, 患者结局仍较好<sup>[52, 53]</sup>。此外, 国内的研究也表明了 ASCT 后序贯 CAR-T 细胞治疗在复发难治侵袭性 B-NHL 患者中有较高的 CR 率和良好的安全性<sup>[53]</sup>。因此早期治疗失败和挽救化疗敏感的 PR 患者可以考虑 ASCT, 复发后再考虑选择 CAR-T 治疗 (图 1)<sup>[2, 52, 54-56]</sup>。而对于那些不适用于 ASCT 或化疗不敏感的早期复发或难治 PR 患者, 可以选择 CAR-T 治疗。

### 三、其他可选择的治疗方式

近几年来, 单克隆抗体、双特异性抗体、抗体偶联药物、免疫检测点抑制剂和小分子靶向治疗药物如 BTK 抑制剂、Bcl-2 抑制剂、PI3K 抑制剂、EZH2 抑制剂、XPO1 抑制剂等, 为复发难治 DLBCL 的治疗打开了新局面。例如抗 CD19 单克隆抗体 tafasitamab 被 FDA 和欧洲药品管理局 (European Medicines Agency, EMA) 批准与免疫调节药物来那度胺联合应用于不适合移植的复发或难治性 DLBCL 患者<sup>[13]</sup>。此外, 双特异性抗体 epcoritamab, mosunetuzumab 和 glofitamab 单药或与其他治疗方式联合显示出积极的数据<sup>[14]</sup>。目前评估 Glofitamab 联合吉西他滨 + 奥沙利铂 (GemOx) 和 R-GemOx 在既往接受 ≥ 1 线系统治疗的复发难治 DLBCL 患者中的安全性和有效性的全球 III 期研究正在开展中。Polatumabvedotin (Pola) 是一种靶向 CD79b 的抗体药物偶联物。Pola 联合利妥昔单抗和苯达莫司汀 (pola-BR) 较标准利妥昔单抗和苯达莫司汀 (BR) 疗效

表 1 3 个对比 CAR-T 和标准治疗的临床试验的差异

临床试验	中位随访时间 (月)	CAR-T 治疗组						
		桥接化疗	中位 EFS [月 (95% CI)]	中位 OS [月 (95% CI)]	中位 PFS [月 (95% CI)]	不良事件发生率 ≥ 3 级 (%)	CRS ≥ 3 级 (%)	ICANS ≥ 3 级 (%)
ZUMA-7	24.9	不允许	8.3 (4.5 ~ 15.8)	NR (28.3 ~ NE)	14.7 (5.4 ~ NE)	91	6	21
BELINDA	10.0	允许	3.0 (2.9 ~ 4.2)	16.9 (11.14 ~ NE)	-	84	5.3	1.9
TRANSFORM	6.2	允许	10.1 (6.1 ~ NR)	NR (15.8 ~ NR)	14.8 (6.6 ~ NR)	92	1	4
		标准治疗组						
临床试验		中位 EFS [月 (95% CI)]	中位 OS [月 (95% CI)]	中位 PFS [月 (95% CI)]	不良事件发生率 ≥ 3 级 (%)			
ZUMA-7		2.0 (1.6 ~ 2.8)	35.1 (18.5 ~ NE)	3.7 (2.9 ~ 5.3)	83			
BELINDA		3.0 (3.0 ~ 3.5)	15.3 (12.32 ~ NE)	-	90			
TRANSFORM		2.3 (2.2 ~ 4.3)	16.4 (11.0 ~ NR)	5.7 (3.9 ~ 9.4)	87			

更好,包括 CR(40% vs. 17.5%)和长期生存(中位随访 22.3 个月;中位 PFS 9.2 vs. 3.7 个月,HR = 0.36;中位 OS 12.4 vs. 4.7 个月,HR = 0.42)<sup>[12]</sup>。这些结果使得 FDA 和 EMA 批准 pola-BR 方案用于治疗不适合移植的复发或难治性 DLBCL 患者。靶向免疫检测点药物通过调节免疫,重建患者免疫系统抗淋巴瘤的能力。其中最著名的免疫检测点就是程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed death ligand-1, PD-1) 及其配体 (PD-L1)。尽管靶向 PD-1/PD-L1 在复发难治霍奇金淋巴瘤的治疗中获得较大的成功,但是在 DLBCL 患者中的疗效却十分有限<sup>[57]</sup>,在一项不符合移植条件或 HDT/ASCT 失败的 DLBCL 患者的 II 期临床研究中,使用抗 PD-1 的抗体,仅仅只

有 10% 的移植后患者和 3% 的不符合移植条件的患者有治疗反应<sup>[58]</sup>。与免疫化疗相结合可能提高 PD-1 在 DLBCL 患者中的疗效,相关的 III 期临床试验正在进行中。不同的靶向药物在复发难治 DLBCL 显示出一定的疗效,然而这些治疗反应往往是暂时的。一些临床试验正在探索分子靶向药物与其他治疗方式联合的有效性和安全性。基因表达谱或特定基因改变可以作为生物标记物来帮助选择合适的靶向治疗方法。临床试验和其他可及性的治疗手段(如小分子靶向药物,双特异性抗体、抗体偶联药物、靶向药物或多种方式的联合)可能是既不适合 ASCT 又负担不起 CAR-T 治疗费用的复发难治 DLBCL 患者的选择,见图 1。

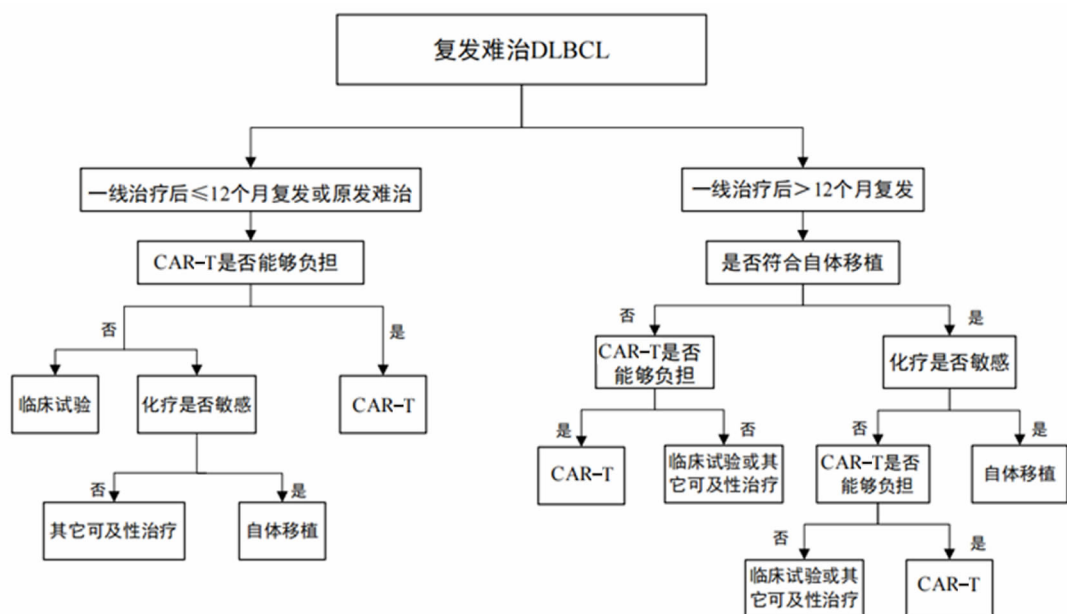


图1 复发难治 DLBCL 二线治疗选择

#### 四、总结

目前的研究提示对于挽救化疗敏感适合移植的尤其是晚期复发的 DLBCL 患者来说,ASCT 是经济理想的治疗选择,而 CAR-T 治疗对于早期复发或原发难治的患者是较为合适的二线治疗选择。对于早期复发或难治的患者,挽救化疗能够达到 PR,也可以考虑 ASCT,待复发后再考虑 CAR-T 治疗。如何降低 CAR-T 的治疗成本以及普及 CAR-T 的应用值得未来深入研究和探索。随着双特异性抗体、免疫检测点抑制剂、分子靶向药物、抗体偶联药物等创新药物不断研发和走向临床,未来将会有更多治疗 DLBCL 的新方式不断涌现,使更多的患者走向治愈之路。

#### 参考文献

- 1 Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma [J]. N Engl J Med, 2021, 384(9) :842-858.
- 2 Westin J, Sehn LH. CAR T cells as a second-line therapy for large B-cell lymphoma; a paradigm shift? [J]. Blood, 2022, 139(18) :2737-2746.
- 3 Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma; results from the international SCHOLAR-1 study [J]. Blood, 2017, 130(16) :1800-1808.
- 4 Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma [J]. N Engl J Med, 1987, 316(24) :1493-1498.

- 5 Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(23):1540-1545.
- 6 Schuster SJ, Tam CS, Borchmann P, et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(10):1403-1415.
- 7 Gisselbrecht C, Schmitz N, Mounier N, et al. Rituximab maintenance therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with relapsed CD20(+) diffuse large B-cell lymphoma: final analysis of the collaborative trial in relapsed aggressive lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(36):4462-4469.
- 8 Crump M, Kuruvilla J, Couban S, et al. Randomized comparison of gemcitabine dexamethasone and cisplatin versus dexamethasone cytarabine, and cisplatin chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive lymphomas: NCIC-CTG LY. 12[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(31):3490-3496.
- 9 He MY, Kridel R. Treatment resistance in diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Leukemia*, 2021, 35(8):2151-2165.
- 10 Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7):640-654.
- 11 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.
- 12 Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(2):155-165.
- 13 Salles G, Duell J, Gonzalez Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (L-MIND): a multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(7):978-988.
- 14 Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab a Novel Bivalent CD20-Targeting T-Cell-Engaging bispecific antibody induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial[J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(18):1959-1970.
- 15 Baker DJ, Arany Z, Baur JA, et al. CAR T therapy beyond cancer: the evolution of a living drug[J]. *Nature*, 2023, 619(7971):707-715.
- 16 Wang Z, Wu Z, Liu Y, et al. New development in CAR-T cell therapy[J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1):53.
- 17 Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(26):2545-2554.
- 18 Westin JR, Kersten MJ, Salles G, et al. Efficacy and safety of CD19-directed CAR-T cell therapies in patients with relapsed/refractory aggressive B-cell lymphomas: observations from the JULIET ZUMA-1 and TRANSCEND trials[J]. *Am J Hematol*, 2021, 96(10):1295-1312.
- 19 Kochenderfer JN, Feldman SA, Zhao Y, et al. Construction and pre-clinical evaluation of an anti-CD19 chimeric antigen receptor[J]. *J Immunother*, 2009, 32(7):689-702.
- 20 Milone MC, Fish JD, Carpenito C, et al. Chimeric receptors containing CD137 signal transduction domains mediate enhanced survival of T cells and increased antileukemic efficacy in vivo[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(8):1453-1464.
- 21 Neelapu SS, Jacobson CA, Ghobadi A, et al. Five-year follow-up of ZUMA-1 supports the curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2023, 141(19):2307-2315.
- 22 Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm multicentre phase 1-2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(1):31-42.
- 23 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.
- 24 Locke FL, Neelapu SS, Bartlett NL, et al. Phase 1 results of ZUMA-1: a multicenter study of KTE-C19 Anti-CD19 CAR T cell therapy in refractory aggressive lymphoma[J]. *Mol Ther*, 2017, 25(1):285-295.
- 25 Kamdar M, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10343):2294-2308.
- 26 Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study[J]. *Blood*, 2023, 141(14):1675-1684.
- 27 Chow VA, Shadman M, Gopal AK. Translating anti-CD19 CAR T-cell therapy into clinical practice for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 132(8):777-781.
- 28 Bupha-Intr O, Haeusler G, Chee L, et al. CAR-T cell therapy and infection: a review[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2021, 19(6):749-758.
- 29 Liebers N, Duell J, Fitzgerald D, et al. Polatuzumab vedotin as a salvage and bridging treatment in relapsed or refractory large B-cell lymphomas[J]. *Blood Adv*, 2021, 5(13):2707-2716.
- 30 Pinnix CC, Gunther JR, Dabaja BS, et al. Bridging therapy prior to axicabtagene ciloleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(13):2871-2883.
- 31 Roddie C, Neill L, Osborne W, et al. Effective bridging therapy can improve CD19 CAR-T outcomes while maintaining safety in patients with large B-cell lymphoma[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(12):2872-2883.
- 32 Freyer CW, Porter DL. Cytokine release syndrome and neurotoxicity following CAR T-cell therapy for hematologic malignancies[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 146(5):940-948.
- 33 Shimabukuro-Vornhagen A, Godel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome[J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1):56.
- 34 Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome[J]. *Blood*, 2014, 124(2):188-195.

- 35 Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15(1):47-62.
- 36 Schuster SJ, Maziarz RT, Rusch ES, et al. Grading and management of cytokine release syndrome in patients treated with tisagenlecleucel in the JULIET trial [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(7):1432-1439.
- 37 Brudno JN, Kochenderfer JN. Toxicities of chimeric antigen receptor T cells; recognition and management [J]. *Blood*, 2016, 127(26):3321-3330.
- 38 Hay KA, Hanafi LA, Li D, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy [J]. *Blood*, 2017, 130(21):2295-2306.
- 39 Morris EC, Neelapu SS, Giavridis T, et al. Cytokine release syndrome and associated neurotoxicity in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2022, 22(2):85-96.
- 40 Wehrli M, Gallagher K, Chen YB, et al. Single-center experience using anakinra for steroid-refractory immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS) [J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(1):e003847.
- 41 Sterner RC, Sterner RM. Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome in chimeric antigen receptor-T cell therapy [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:879608.
- 42 Karschnia P, Jordan JT, Forst DA, et al. Clinical presentation management and biomarkers of neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CAR T cells [J]. *Blood*, 2019, 133(20):2212-2221.
- 43 Wudhikam K, Perales MA. Infectious complications immune reconstitution and infection prophylaxis after CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2022, 57(10):1477-1488.
- 44 Lareau CA, Yin Y, Maurer K, et al. Latent human herpesvirus 6 is reactivated in CAR T cells [J]. *Nature*, 2023, 623(7987):608-615.
- 45 Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, et al. Second-line tisagenlecleucel or standard care in aggressive B-Cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(7):629-639.
- 46 Westin JR, Oluwole OO, Kersten MJ, et al. Survival with axicabtagene ciloleucel in large B-Cell lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(2):148-157.
- 47 Li C, Zhang Y, Zhang C, et al. Comparison of CART19 and autologous stem-cell transplantation for refractory/relapsed non-Hodgkin's lymphoma [J]. *JCI Insight*, 2019, (17):e130195.
- 48 Nastoupil LJ, Jain MD, Feng L, et al. Standard-of-Care axicabtagene ciloleucel for relapsed or refractory large B-Cell lymphoma: results from the US lymphoma CAR T consortium [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3119-3128.
- 49 Jacobson CA, Hunter BD, Redd R, et al. Axicabtagene ciloleucel in the Non-Trial setting; outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(27):3095-3106.
- 50 Westin JR, Locke FL, Dickinson M, et al. Safety and efficacy of axicabtagene ciloleucel versus standard of care in patients 65 years of age or older with Relapsed/Refractory large B-Cell lymphoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(10):1894-1905.
- 51 Sehgal A, Hoda D, Riedell PA, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy in adults with relapsed or refractory large B-cell lymphoma who were not intended for haematopoietic stem cell transplantation (PILOT): an open-label, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8):1066-1077.
- 52 Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission [J]. *Blood*, 2022, 139(9):1330-1339.
- 53 Cao Y, Xiao Y, Wang N, et al. CD19/CD22 Chimeric Antigen Receptor T Cell Cocktail Therapy following Autologous Transplantation in Patients with Relapsed/Refractory Aggressive B Cell Lymphomas [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(11):910 e1-910 e11.
- 54 Lin JK, Muffy LS, Spinner MA, et al. Cost Effectiveness of Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy in Multiply Relapsed or Refractory Adult Large B-Cell Lymphoma [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(24):2105-2119.
- 55 Yadav RK, Ali A, Kumar S, et al. CAR T cell therapy: newer approaches to counter resistance and cost [J]. *Heliyon*, 2020, 6(4):e03779.
- 56 Kelkar AH, Cliff ERS, Jacobson CA, et al. Second-line chimeric antigen receptor T-Cell therapy in diffuse large B-Cell lymphoma: a cost-effectiveness analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(12):1625-1637.
- 57 Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):311-319.
- 58 Ansell SM, Minnema MC, Johnson P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory diffuse large B-Cell lymphoma in patients ineligible for or having failed autologous transplantation: a single-arm, phase II study [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(6):481-489.

(2024-01-30 收稿)